

БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Презентация слайдов к лекции к.б.н. Валерия Геннадьевича Зайцева

(каф. теоретической биохимии с курсом клинической биохимии ВолГМУ)

План лекции Введение Функции нервной системы и нейрона Особенности нейрона как высокоспециализированного типа клетки Молекулярные основы генерации и передачи нервного импульса Миелиновая оболочка Молекулярные процессы в синапсе Особенности энергетического обмена в нейрона Особенности обмена углеводов, белков, аминокислот и липидов в нервной ткани Рост нейронов и его регуляция на молекулярном уровне Особенности функционирования клеток нейроглии

Нервная система обеспечивает

- структурно-функциональную взаимосвязь в организме
- регуляторную взаимосвязь между органами и тканями
- адекватную реакцию организма на внешние стимулы
- Т.о., НЕРВНАЯ СИСТЕМА выполняет
- КОММУНИКАТИВНУЮ, ИНТЕГРИРУЮЩУЮ и АДАПТИВНУЮ роль

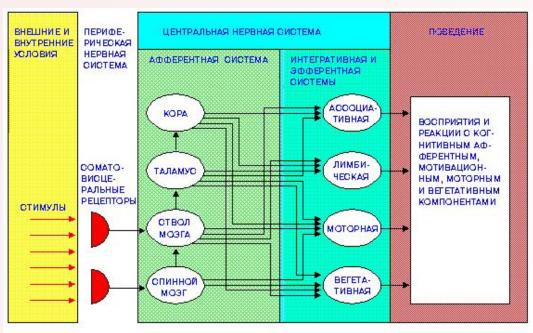


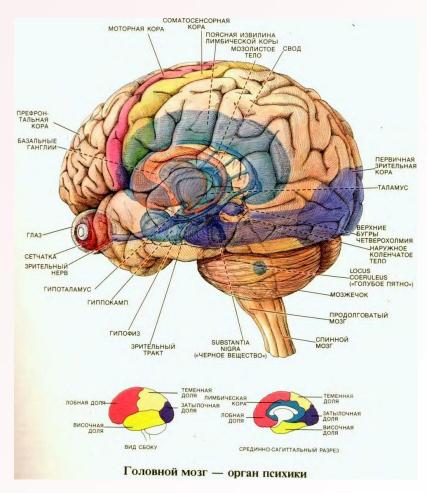
Схема нейроанатомических и функциональных систем проведения и переработки сенсорной информации от кожи и внутренних органов.

(Schmidt R.F., Thews G., "Human Physiology", 1983.)

О чём эта лекция?

Эту лекцию следует рассматривать как краткое изложение основных аспектов, существенных для понимания молекулярных основ функционирования нервной системы

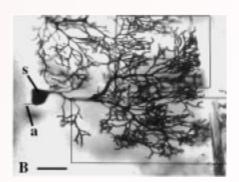
Но необходимо помнить, что «Биохимическими методами можно изучать механизм переноса информации, но не саму информацию» (Фердинанд Хухо, «Нейрохимия», 1986)



НЕЙРОН

Считается, что единичный нейрон является функциональной (но не структурной!) единицей нервной системы

Характерным свойством нейрона является ВОЗБУДИМОСТЬ — способность к формированию (генерации) потенциала действия при восприятии клеткой определенного вида стимула



Нейрон перерабатывает информацию

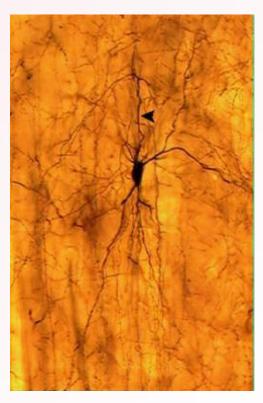
- 1. Восприятие внешнего сигнала (стимула) одиночного или множества стимулов
- 2. Обработка сигнала (сигналов) по определенному алгоритму (интеграция действующих стимулов)
- 3. Генерация интегрального специфического ответа в форме нервного импульса
- 4. Проведение и передача нервного импульса к эффекторам

Морфология нейрона

• Адекватная окраска нейронов разработана в 1873-1885 гг. Камилло Гольджи:

фиксация дихроматом калия и импрегнация серебром

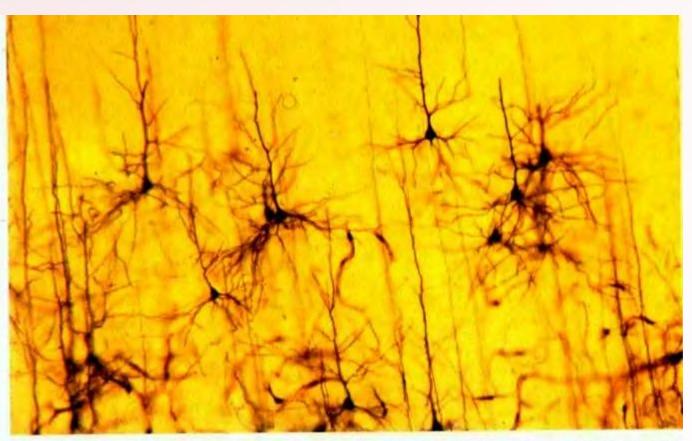
- Для нейрона характерно наличие особых волокнообразных или нитевидных выростов отростков
- Аксон всегда один, но может ветвиться
- Дендритов может быть много



Нейрон с восходящим аксоном из третьего слоя зрительной коры кролика. Окраска по Гольджи

Клеточная архитектура мозга

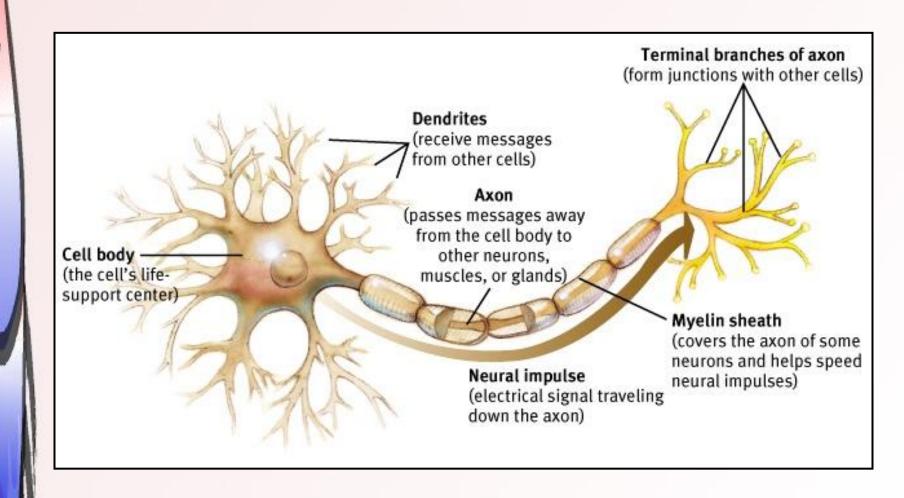
Сантьяго Рамон-и-Кахал, 1888-1891 гг.



НЕЙРОНЫ, выявляемые с помощью окрашивания по Гольджи, передают нервные импульсы. Клеточную архитектуру мозга впервые описал Сантьяго Рамони-Кахаль. (Препарат, представленный на рисунке, получен Дж. Роббинс из лаборатории Д. Хьюбела в Медицинской школе Гарвардского университета.)

© 2008, В.Г.Зайцев

Структурно-функциональное строение

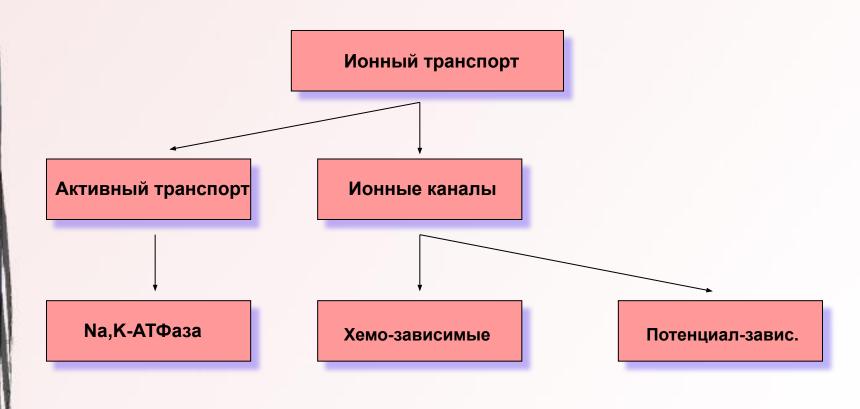


Полярен ли нейрон?

- Рамон-и-Кахал и Ван Гегухтен сформулировали «закон динамической поляризации» нейрона
- По этому закону дендриты отвечали только за восприятие стимула, аксоны – за передачу сигнала
- Сегодня мы знаем, что
- Дендриты могут секретировать нейромедиаторы
- Аксоны и тело нейрона способны воспринимать стимулы



Ионные транспортные системы, вовлеченные в формирование мембранного потенциала



Нервный импульс

Нервный импульс

• волна возбуждения, распространяющаяся по нервному волокну

Мембранный потенциал

• разность потенциалов между внутренней и внешней сторонами мембраны, возникающая вследствие неравномерного распределения ионов

Потенциал покоя

• мембранный потенциал, существующий до (или существенно позже) момента стимуляции нервной клетки

Потенциал действия

• временное изменение мембранного потенциала в период стимуляции клетки; распространяется от точки возникновения в обоих направлениях. Возникает по принципу «всё или ничего»

Физиологический мембранный потенциал

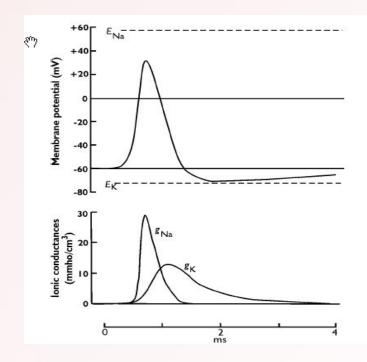
Содержание ионов

Ионы	Внутри клетки	Снаружи
Калий	120-140 mM	2-4 mM
Натрий	10-12 MM	125-145 мМ
Кальций	< 1 MKM	> 100 MKM
Хлорид-анион	2-4 mM	75-120 MM
Органические анионы	130-140 мМ	15-35 мМ
Величина потенциала	Около –60 мВ	

В возбудимых клетках называется потенциалом покоя.

Стадии формирования импульса

- 1. Активация хемозависимых Na-каналов нейромедиатором
- 2. Открытие потенциал-зависимых Na-каналов в момент достижения порогового потенциала
- 3. Активация К-каналов вблизи максимума потенциала действия
- **4.** Инактивация Na-каналов
- 5. Реполяризация и гиперполяризация
- 6. Восстановление потенциала покоя за счет Na-каналов



Модуляция чувствительности к стимулу

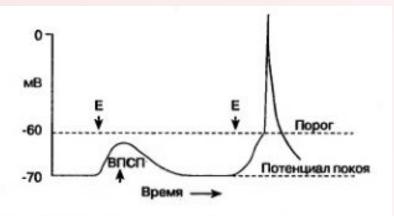


Рис. 20-1. Возбуждающие синаптические потенциалы и образование спайка. На рисунке показан потенциал покоя (-70мВ) постсинаптической клетки. Стимуляция возбуждающих путей (Е) вызывает временную деполяризацию. Повышение силы стимула (второе Е) увеличивает степень деполяризации и позволяет достигнуть порога возникновения пика деполяризации

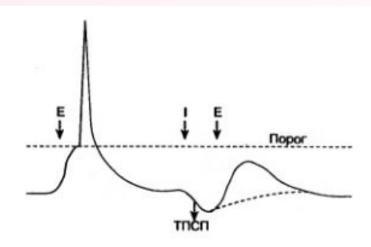


Рис. 20-2. Взаимодействие возбуждающих и тормозных синапсов. Слева: надпороговый стимул воздействует на возбуждающие пути (Е). Справа: такой же стимул действует сразу после стимуляции тормозных путей (I), предотвращающей достижение порога возникновения потенциала действия под влиянием стимуляции возбуждающих путей

Нейроны и кальций Потенциал-зависимые кальциевые каналы активируются деполяризацией мембраны Хемозависимые кальциевые каналы активируются цАМФ Повышения содержания кальция в цитозоле актививрует фосфодиэстеразу и снижает концентрацию цАМФ и цГМФ (отрицательная обратная связь) Кальций стимулирует кальций-зависимые калиевые каналы Кальций уменьшает проводимость электрических синапсов Кальций стимулирует экзоцитоз Повышение содержания кальция вне клетки стабилизирует и уменьшает возбудимость © 2008, В.Г.Зайцев

Нейротоксины

Тетродотоксин (рыба фугу, калифорнийский тритон и др.) Сакситоксин (моллюски в водах Аляски)

• Блокируют Na⁺-каналы

Батрахотоксин

Алкалоиды аконитин, вератридин

• Вызывают устойчивую активацию Na⁺-каналов

Токсины морских анемон

• Усиливает устойчивую активацию Na⁺-каналов

Токсины скорпионов

• Подавляют Na⁺ проводимость и активируют K⁺ проводимость

Местные анестетики

• Ослабляют Na⁺ проводимость

Нейротоксины т**етродото**ксин сакситонсин 0 0,2 0,4 0,6 0,8 1HM

Проведение нервного импульса

Электротоническое (непрерывное)

- Немиелинизированные аксоны
- Медленное (не более 3 м/с)
- На короткие расстояния
- Сигнал быстро затухает

Сальтаторное (скачкообразное)

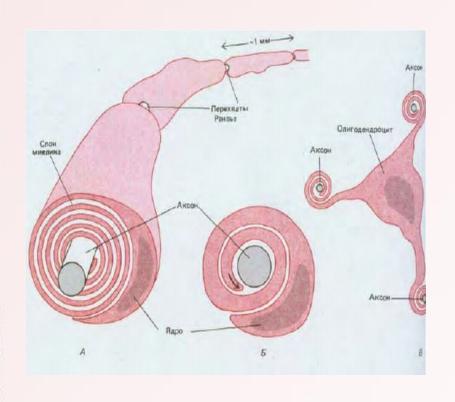
- Дендриты и миелинизированные аксоны
- Быстрое (до 120 м/с)
- Сигнал длительно не затухает
- Известная длина аксонов до 2 м
- Существенно экономит энергию АТФ
- Снижает ёмкость оболочки нервного волокна
- Существенно повышает компактность построения нервной системы

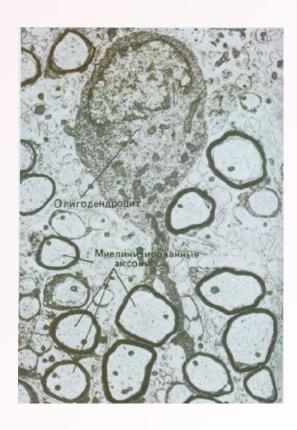
Электротоническое проведение





Миелиновые волокна





Химические особенности миелина

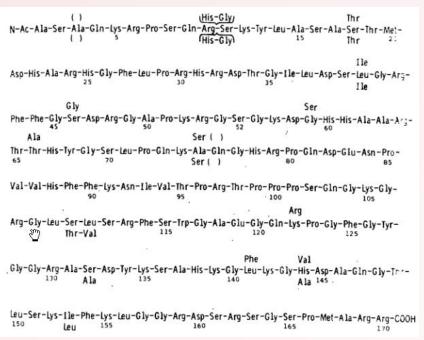
Липиды

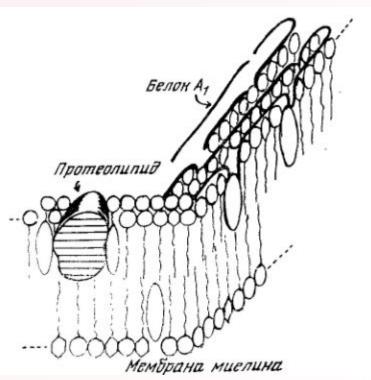
- Очень высокое содержание (до 75-85% от массы мембраны)
- Уникальное содержание кардиолипина
- Сниженное сожержание глицерофосфолипидов и ганглиозидов
- Высокое содержание цереброзидов (особенно, сульфатированных)
- При патологическом снижении уровня цереброзидов наблюдаются синдромы «дрожания» и «подпрыгивания»

Белки

- Очень низкое содержание
- Очень слабое разнообразие
- Высокогидрофобные протеолипиды (50% массы белков)
- Основный белок A1 (30%) содержит много Arg и Lys, термостабилен
- Кислые белки Вольфграма
- В периферических нервах отсутствует протеолипид, а белок А1 заменён на белок Ро

Белок А1 миелиновой оболочки





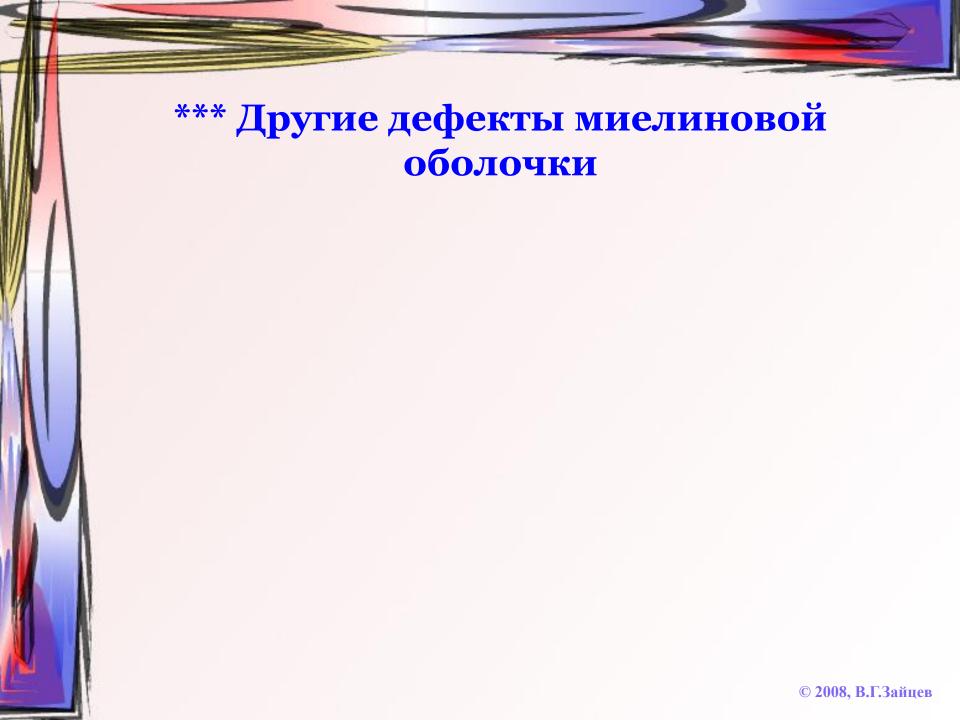
Нарушения миелинизации нейронов

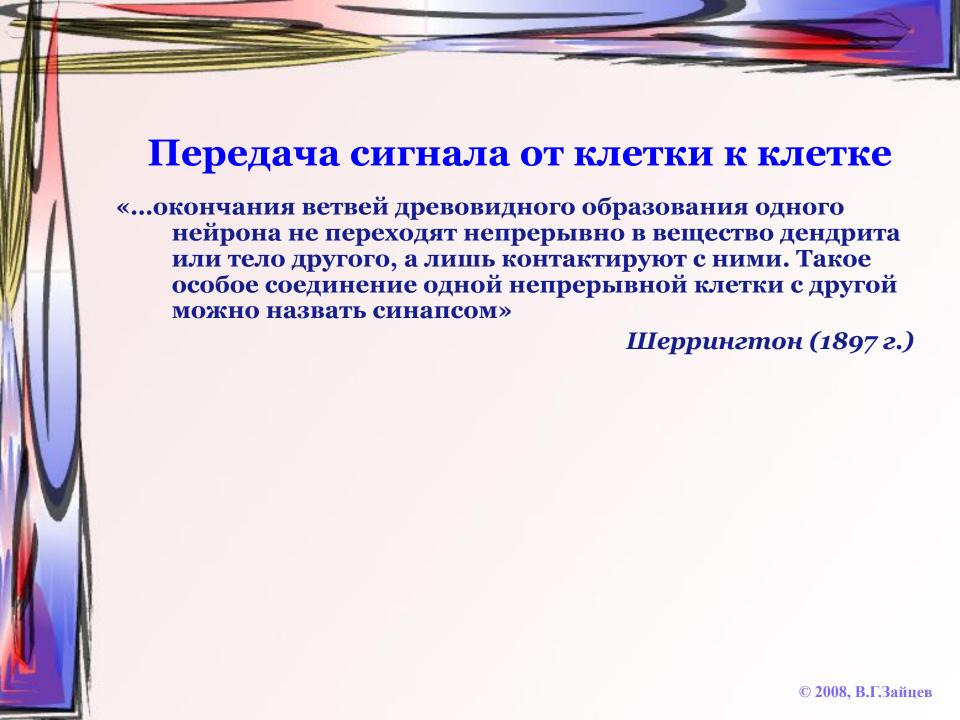
- Рассеянный склероз
- Периферическая демиелинизирующая нейропатия (синдром Ландри – Гуиллян – Барре)
- Токсическое нарушение созревание миелиновых оболочек фенилпируватом при фенилкетонурии
- Токсическая демиелинизация (дифтерийный токсин, свинец, хлороорганические соединения, в т.ч., гексахлорофен)
- Нарушение миелинизации аксонов в результате голодания в первый год жизни
- Во многих случаях вирусные инфекции и нейропатии вызывают нарушение структуры миелдиновых оболочек



- Хроническое заболевание головного и спинного мозга
- Наиболее распространенное демиелинизирующее заболевание. Распространенность до 1:2000
- У женщин встречается в 2 раза чаще
- Первая манифестация обычно в возрасте 20-40 лет
- Волнообразно медленно (обычно) прогрессирующее течение
- Характеризуется развитие множественных «рассеянных» во времени и пространстве очагов демиелинизации
- Парестезии (одна или несколько конечностей, одна сторона туловища, шеи или лица)
- Зрительные нарушения (неврит зрительного нерва)
- Психические нарушения
- Скандированная речь

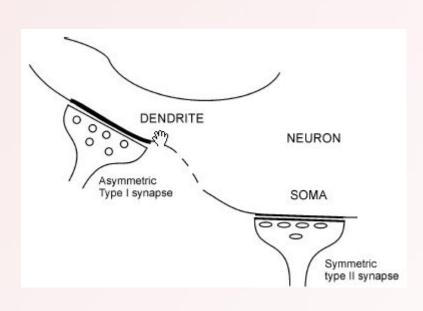
Рассеянный склероз Основная причина – демиелинизация с последующим нарушением функций В экспериментах установлено, что белок А1 (но не миелин целиком!) вызывает экспериментальный аллергический энцефаломиелит и экспериментальный аллергический неврит Белок А1 вызывает сенсибилизацию Т-клеточной системы иммунного ответа (но не стимулирует выработку антител!) Считается, что роль спускового механизма могут играть вирусные инфекции © 2008, В.Г.Зайцев

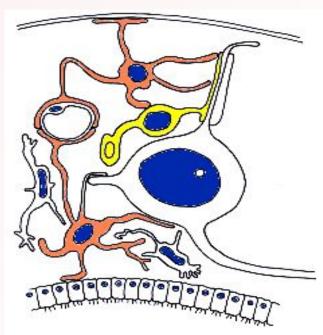




Синапсы

- Электрические и химические
- Простые и специализированные
- Возбуждающие и тормозные
- С непосредственными и дистантными взаимодействиями





Электрические синапсы

- Встречаются редко
- Роль в ЦНС у млекопитающих неясна
- Обладают однонаправленным действием
- Имеют низкое сопротивление (низкоомные щелевые контакты)
- Образуются как димеры компонентов мембран соседних клеток
- Ингибируются кальцием

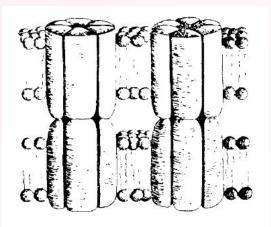
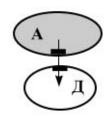


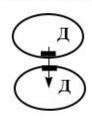
Рис. 8.1. «Щелевой контакт». Модель области контакта между Олетками. Подобная структура была предложена для электрических синапсов. Субъединицы белка образуют каналы, которые пронизывают липидный бислой. (С разрешения Goodenough и Cold Spring Harbor Laboratory.) [1].

Синапсы между аксоном (А) и дендритом (Д)

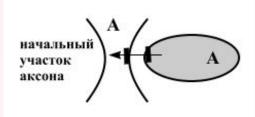




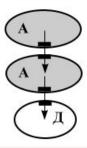
дендро-дендритный



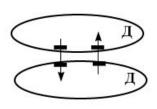
АКСО-АКСОННЫЙ



ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЕ СИНАПСЫ



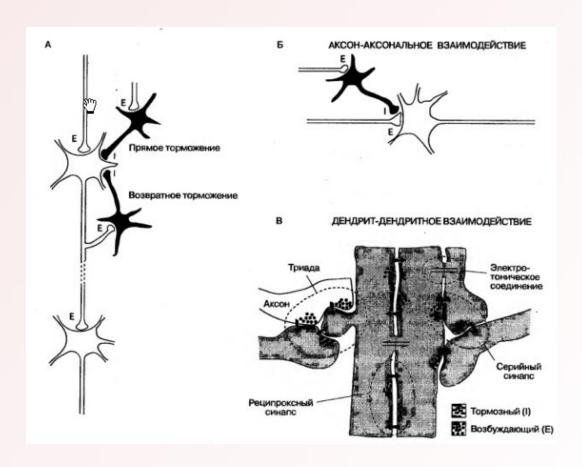
РЕЦИПРОКНЫЕ СИНАПСЫ



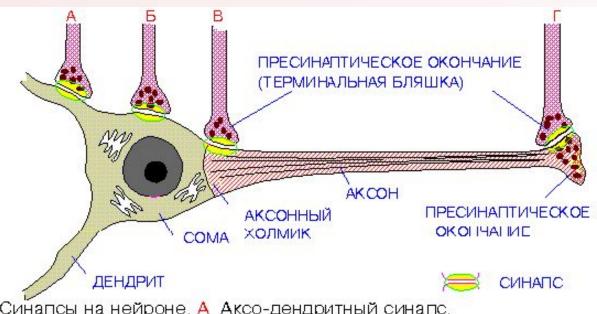
СИНАПТИЧЕСКИЕ ГЛОМЕРУЛЫ



Синапсы между аксонами и дендритами



Локализация синапсов разного типа



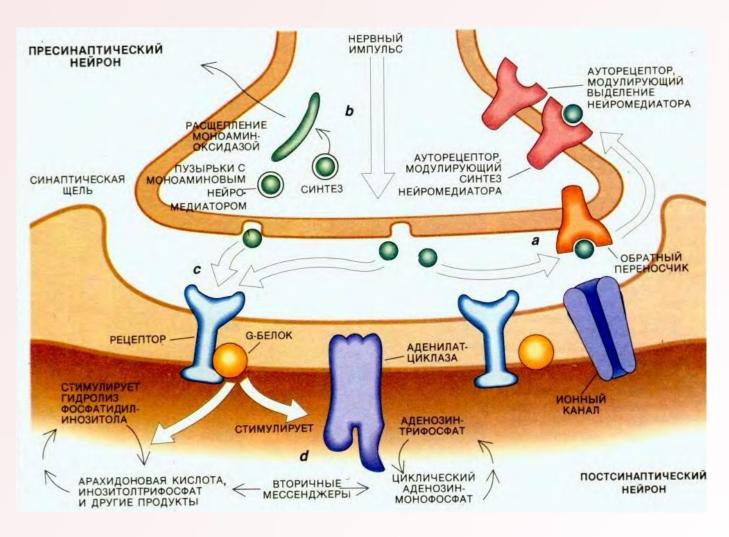
Синапсы на нейроне. А Аксо-дендритный синапс.

- Б Аксо-соматический синапс.
- В Проксимальный аксо-аксонный синапс обычно тормозной
- дистальный аксо-аксонный синапс, который всегда бывает. тормозным (пресинаптическое торможение). (Schmidt R.F., Thewa G., "Human Physiology", 1989.)



- 1. Синтез нейромедиатора (в теле нейрона или в окончании аксона)
- 2. Запасание нейромедиатора в везикулах
- 3. Если нейромедиатор синтезировался в теле нейрона транспорт его в окончание аксона
- 4. Выброс нейромедиатора в синаптическую щель посредством экзоцитоза
- 5. Диффузия нейромедиатора к постсинаптической мембране
- 6. Рецепция нейромедиатора на постсинаптической мембране
- 7. Формирование потенциала действия или изменение величины потенциала покоя постсинаптической мембраны
- 8. Инактивация нейромедиатора в синаптической щели посредством обратного захвата или разрушения

Последовательность событий в синапсе



Аксональный транспорт

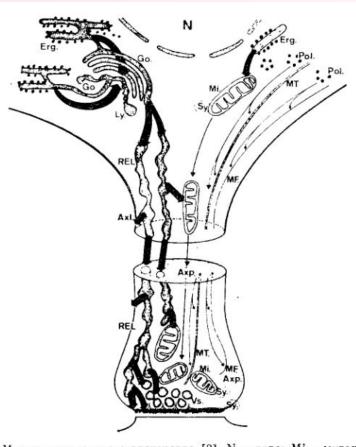
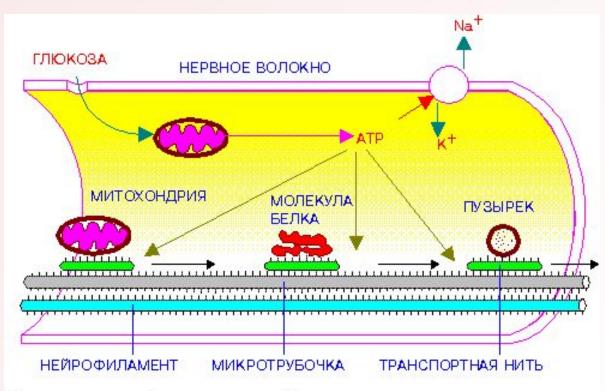


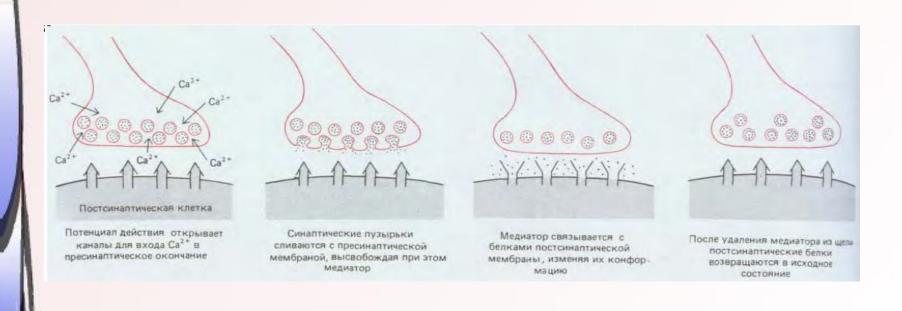
Рис. 10.4. Модель аксонального транспорта [3]. N — ядро; Мі — митохондрия; REL — гранулярный эндоплазматический ретикулум; SER — гладкий эндоплазматический ретикулум; Go — аппарат Гольджи, Ly — лизосома, Axl — аксолемма, Axp — аксоплазма, Pol — полирибосома, МТ — микротрубочки, МГ — микрофиламенты, Sy — место синтеза гидрофобных полипептидов; V_s — синаптическая везикула. (Подробностн см. в работе [3].)





Гипотетический транспортный механизм нервного волокна. (Schmidt R.F., Thews G., "Human Physiology", 1983.)

Жизненный цикл синаптических пузырьков



Постсинаптические рецепторы

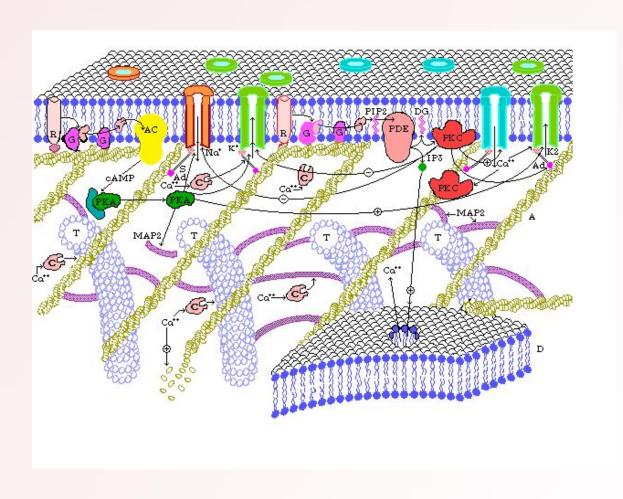
Ионотропные

- быстрые
- единый комплекс с ионным каналом
- работают на открытие каналов
- никотиновые холинорецепторы, рецепторы ГАМК и глицина, часть рецепторов возбуждающих аминокислот

Метаботропные

- медленные
- активизация ферментных каскадов
- впоследствии могут открывать или закрывать (опосредованно) каналы
- мускариновые холинорецепторы, рецепторы большинства нейропептидов, большинство рецепторов катехоламинов и серотонина

Постсинаптические рецепторы



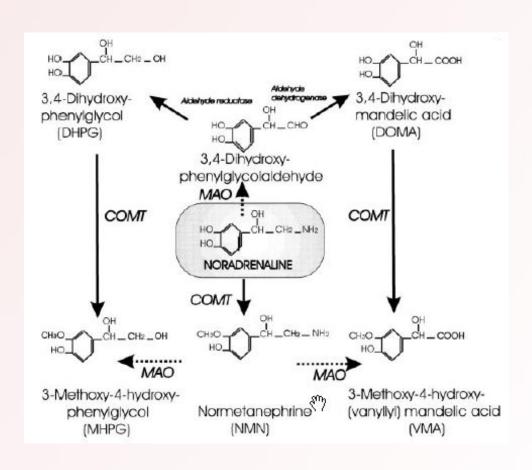
Непептидные нейромедиаторы

Нейромедиатор	Предшествен- ник:		Нейромедиаторный∙эффект ∵	
		Место-синтеза:	Возбуждающий	Тормозной
Аденозин:	ΑΤΦο	ЦН С,·периферические·нервы	α	α
Адреналин:	Тирозина	ЦНС, надпочечники	Ø□	Ø□
Азота·оксид·(NO)¤	Аргинина	ЦН С, сосуды, ЖКТ	Ø□	Ø□
Аспартат	р	ЦНС о	Ø□	Ø
Ацетилхолин	Холин	ЦН С, парасимпатические нервы	Ø□	Ǿ□
ГАМК·(у-амино- масляная жислота):	Глутамат	щнс∘	۵	Ø∘
Гистамин:	Гистидина	Гипоталамус	α	Ø□
Глицин	a	ЦНС·(стволовые·нейроны),· спинной·мозг∵	۵	I
Глутамат	۵	ЦНС о	Ø□	α
Дофамина	Тирозина	цнc∘	۵	Ø□
Норадреналин:	Тирозина	ЦНС, симпатические нервы	Ø□	Ø□
Серотонин·(5-гидрокси- триптамин,·5-НТ)□	Триптофан	ЦНС, хромаффинные клетки желудка, энтероциты	Øö	⊡ ¤

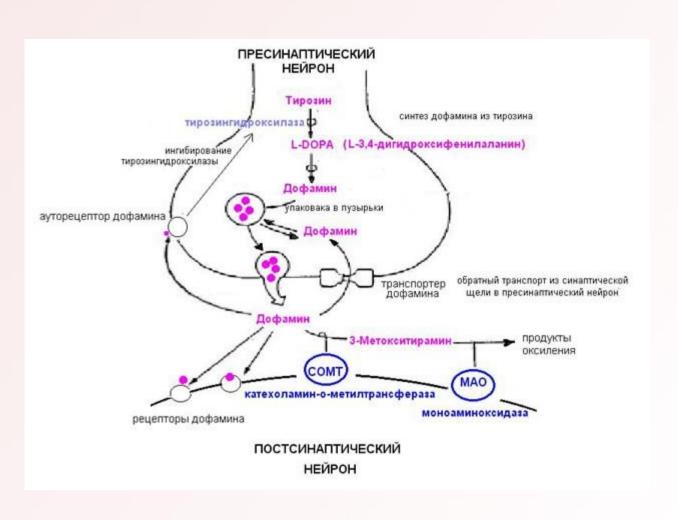
Инактивация катехоламинов

Фермент	Подтип	Локализация
Моноаминооксидаза (MAO)	A	Дофаминергические и норадренергические нейроны
	В	Серотонинергические нейроны, глия
Катехол-О-метил-	Высокая К _т	Глия
трансфераза (СОМТ)	Низкая К _т	Постсинаптическая мембрана дофаминергических нейронов
Фенолсульфо- трансфераза	M	Постсинаптическая мембрана дофаминергических нейронов

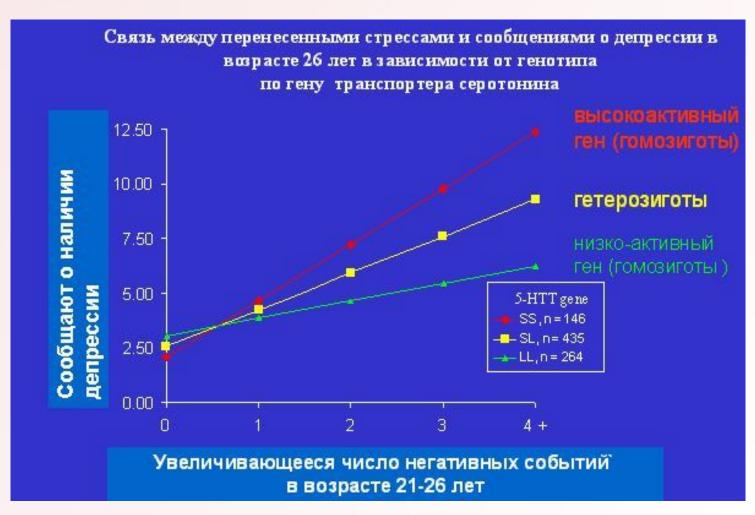
Инактивация норадреналина



Инактивация дофамина в регуляции синаптической активности

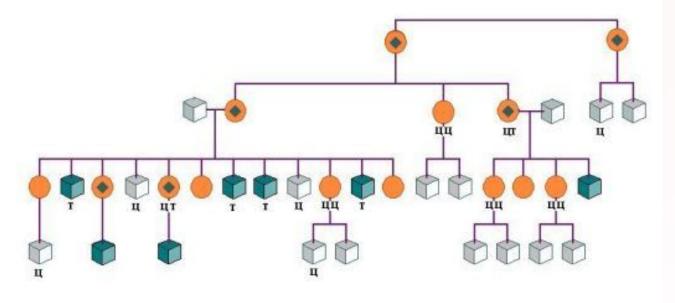


Связь генотипа с поведением



Связь генотипа с поведением

Однонуклеотидная замена T=>G в гене MAOA в семье с частым агрессивным поведением мужчин

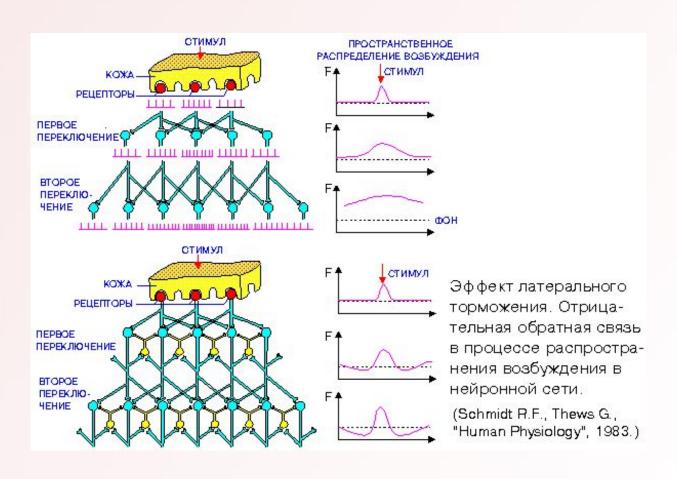


Х-сцепленное наследование признака

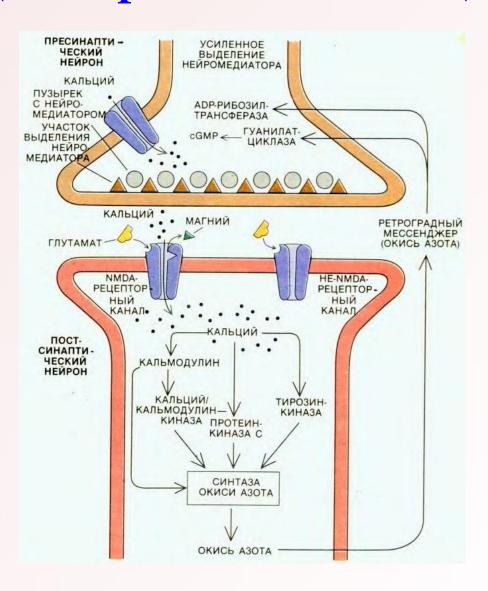
Связь генотипа с поведением



Латеральное торможение



NO и долговременная потенциация



Ретротранспорт ГАМК

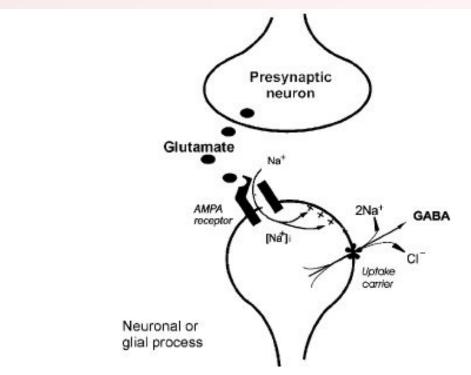
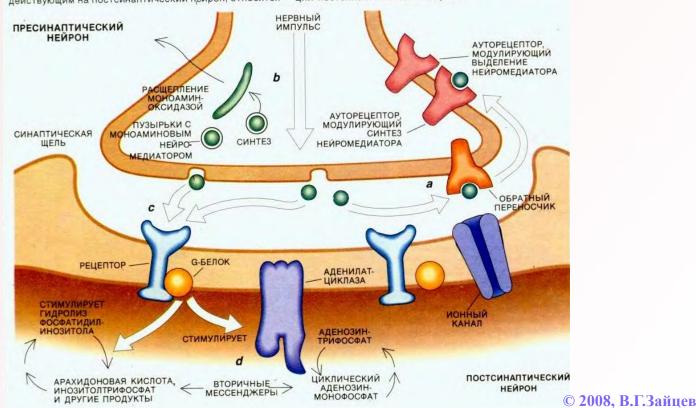


Figure 4.13 GABA release by reversed uptake ('retrotransport'). Depolarization of a neuronal, or glial cell process by glutamate, with a concomitant rise in [Na⁺]i reverses the operation of the GABA uptake carrier, raising [GABA]o. (Modified from Attwell, Barbour and Szatkowski 1993, with permission from the publisher Cell Press)

Действие лекарственных препаратов

пекарства могут действовать на разные участки синапта. К антидепрессантам, действующим на пресинаптический нейрон, относятся препараты, которые блокируют обратное поглощение моноаминов клеткой (а). В эту группу входят антидепрессанты (например, имипрамин, который блокирует обратное поглощение некоторых моноаминов) и блокаторы более специфического действия (например, флуоксетин, блокирующий обратное поглощение серотонина, и бупроприон для дофамина). Остальные антидепрессанты составляют группу так называемых ингибиторов моноаминоксидазы (b), которые подавляют метаболизм моноаминов пресинаптической клетки. К препаратам, действующим на постсинаптический нейрон, относятся

агенты, которые либо блокируют рецепторы, либо стимулируют их реактивность (с). Антипсихотический препарат галоперидол является блокатором дофаминовых рецепторов. Наконец, некоторые препараты действуют на вторичный мессенджер (d), который в норме образуется после активации рецептора. Так, карбонат лития, используемый против депрессии и маниакального синдрома, подавляет синтез фосфатидилинозитола. На рисунке изображен постсинаптический рецептор, связанный со стимуляторным G-белком; когда рецептор находится в таком активированном состоянии, синтез вторичных мессенджеров усиливается, что инициирует молекулярный каскад, определяющий характер реакций постсинаптического нейрона.



Энергетический обмен

Источник АТФ

- Только (!) аэробный распад глюкозы
- Аэробная продукция АТФ может быть активирована лишь в очень небольшой степени, поскольку активность изоцитатратдегидрогеназы в базальных условиях близка к максимуму
- Жирные кислоты не проникают через гематоэнцефалический барьер
- Анаэробный гликолиз практически не способен к активации
- Несовершенный глюконеогенез
- Даже непродолжительная гипоксия вызывает необратимые нарушения в нейронах

Углеводный обмен

Потребление глюкозы

• Гексокиназа имеет очень низкое значение K_{m} и оченьы высокое – V_{max} .

Резерв углеводов

• Содержание гликогена около 0,1% от массы сухого вещества

Гормональная регуляция обмена углеводов

- В ЦНС не регулируется инсулином, потому что инсулин не проникает через гематоэнцефалический барьер
- Все глюкозные транспортеры в клетках ЦНС инсулиннезависимые
- Инсулин может непосредственно влиять на обмен веществ в периферических нервах

Обмен белков

Сильнокислый белок S-100 (изоформа мозга)

- преимущественно в клетках глии
- снижение содержания или функциональной активности белка S-100 в клетках нейроглии (например, в эксперименте обработкой антителами) нарушает структуру нейронов и проведение нервного импульса

Сильнокислый белок 14-3-2

- обнаружен в сером веществе
- может перемещаться по аксону из тела нейрона системой медленного аксонального транспорта (подобно везикулам!)

Скорость обмена

• Очень высокая (кроме миелина)

Обмен аминокислот и пептидов

Общее содержание

• До 30-100 мМ, что в несколько (до 10) раз выше, чем в любой другой ткани

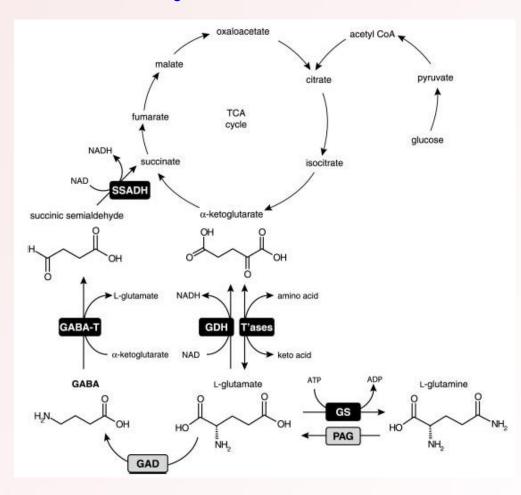
Состав

- До 75% массы аминокислот могут быть представлены пятью из них Asp, Glu, Gln, N-ацетил-Asp, ГАМК
- Довольно много цистатионина, таурина и глутатиона
- Преобладающая аминокислота Glu (C>10 мМ). Содержание Asp – порядка 3 мМ.

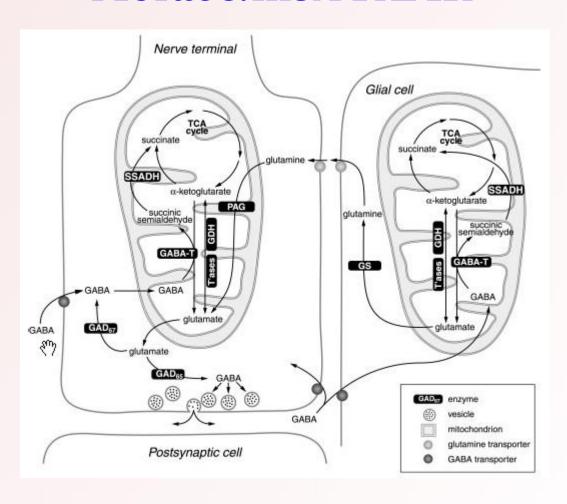
Глутамин

- быстро синтезируется в глиальных клетках и очень медленно в нейронах
- нейроны могут захватывать глутамин, секретированный глиальными клетками

Шунт ГАМК



Метаболизм ГАМК



Регуляция глутаматдекарбоксилазы

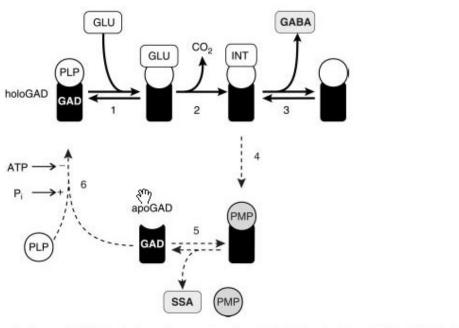
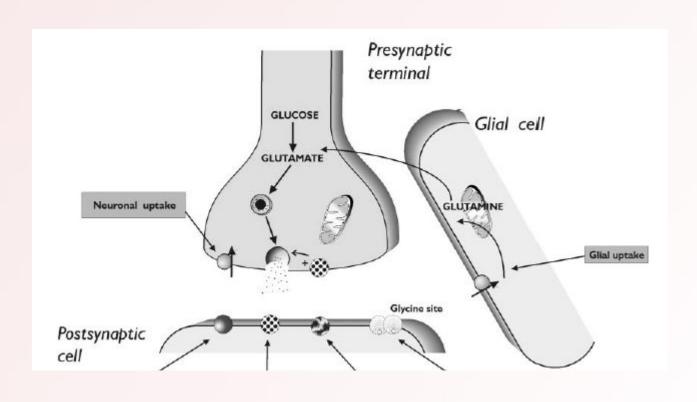
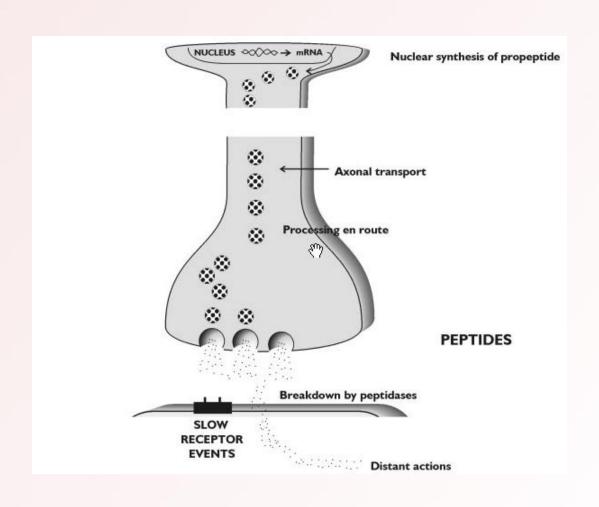


Figure 11.3 Regulation of GAD during the synthesis of GABA. Active GAD (GAD-PLP) combines with glutamate (1) to form a complex (GAD-PLP-GLU). After decarboxylation (2) this yields GABA and GAD-PLP (3). The intermediate product (GAD-INT) can undergo an alternative reaction (4) to produce succinic semialdehyde (SSA) and pyridoxamine-5'-phosphate (PMP). PMP dissociates from GAD (5) leaving inactive enzyme, which requires additional PLP to be reactivated (6), a process that is affected by ATP and inorganic phosphate

Обмен глутамата в нейронах



Особенности обмена пептидных нейромедиаторов



Обмен липидов

Обмен

- Скорость обновления очень низкая! особенно в миелиновой мембране
- Особенно медленно протекает метаболизм цереброзидов, фосфатидилэтаноламина, сфингомиелинов, холестерина
- Быстрее обменивается фосфатидилхолин
- Наиболее высокая скорость обмена фосфатидилиэтаноламин

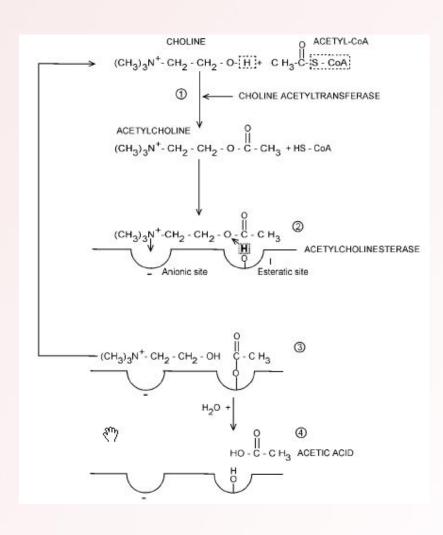
Холестерин

- Скорость синтеза с возрастом падает в связи с падением активности ГМГ-СоА-редуктазы
- Основная масса холестерина неэстерифицирована
- Наибольшее содержание эфиров холестерина в участках активной миелинизации

Синтез липидов

• Глицерин для синтеза липидов образуется исключительно из глюкозы

Метаболизм ацетилхолина



Обмен нуклеотидов

Скорость обмена

• Очень высокая скорость обмена РНК и очень низкая ДНК (особенно в нейронах)

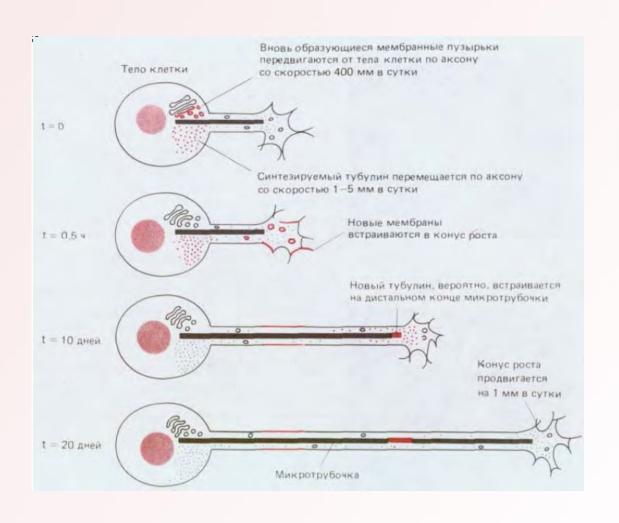
Пурины

- Возможны два пути синтеза: полностью из исходных предшественников (de novo) или из экзогенных пуринов (из крови)
- Дезаминирование пуриновых нуклеотидов один из главных источников продукции NH ₃ в нейронах

Пиримидины

- Карбамоилфосфатсинтаза II отсутствует
- Синтез возможен только из экзогенного УМФ

Регуляция роста нейронов



Фактор роста нервов

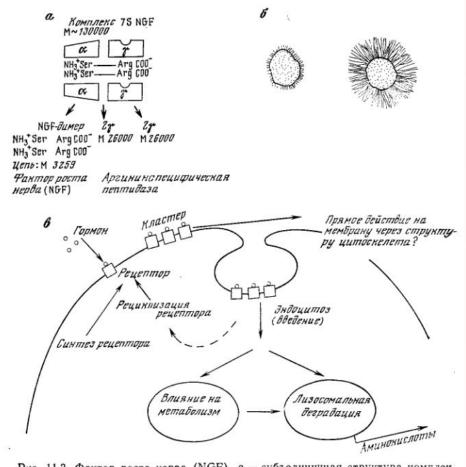


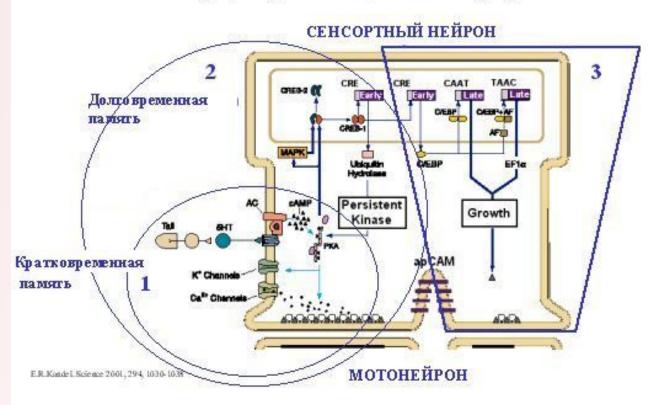
Рис. 11.3. Фактор роста нерва (NGF). а— субъединнчная структура комплекса 7S и β-NGF [Sewer, Shooter, Adv. Protein Chem., 31, 339—409 (1977)]; б— сенсорный ганглий зародыша цыпленка; слева—без NGF; справа—с NGF; в— модель взаимодействия NGF с клеткой-мишенью, которая приложима и к другим пептидным гормонам. (Воспроизводится с разрешения P. Laver, Tubingen.)

Регуляция роста нейронов



Нейроны и формирование условных рефлексов

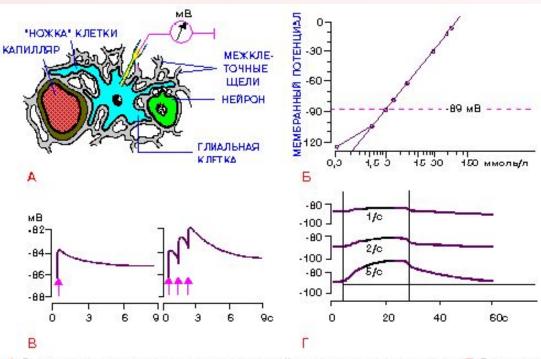
Молекулярно-генетические механизмы формирования условного рефлекса



Продожительность реакции 1 - минуты, 2 - часы, 3 - формирование новых синапсов

Астроциты и олигодендроциты © 2008, В.Г.Зайцев

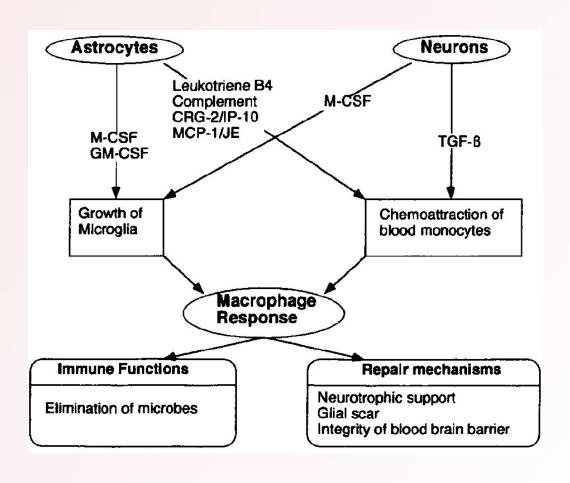
Глия и функции нервной ткани



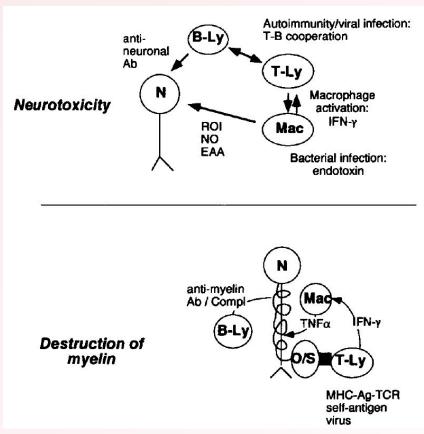
А Схема относительного расположения нейронов, глии и капилляров. Б Зависимость мембранного потенчиала глии от концентрации внеклеточного К⁺. В Деполяризация глиальных клеток во время активности окружающих нейронов эрительного нерва нектуруса Г Деполяризация глиальных клеток во время серии стимулов длительностью 20с с частотой 1; 2 или 5 Гц.

(Schmidt R.F., Thews Q., "Human Physiology", 1983.)

Активация макрофагов клетками головного мозга



Вовлеченность иммунных механизмов в повреждение нервной ткани



Ly – лимфоциты; Mac – макрофаги; Compl – компоненты системы комплемента; Ab – антитела; N – нейрон; O – олигодендроциты; S – шванновские клетки.

Факторы регуляции активности клеток микроглии

