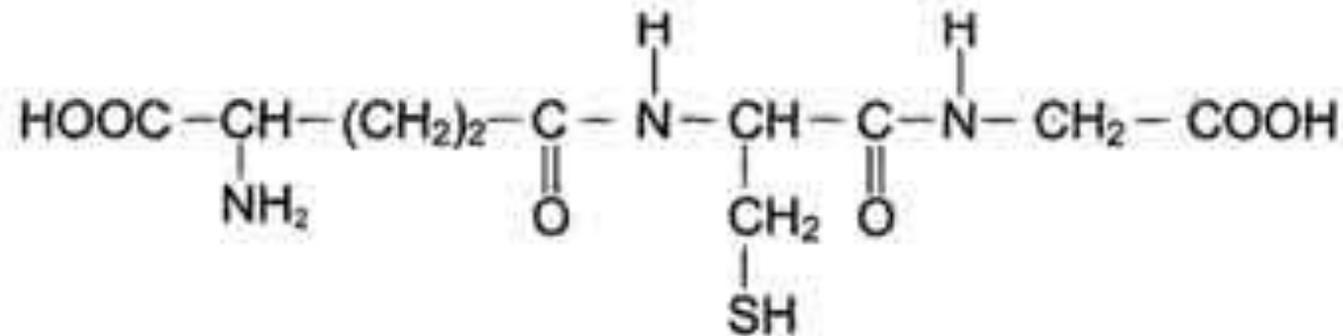


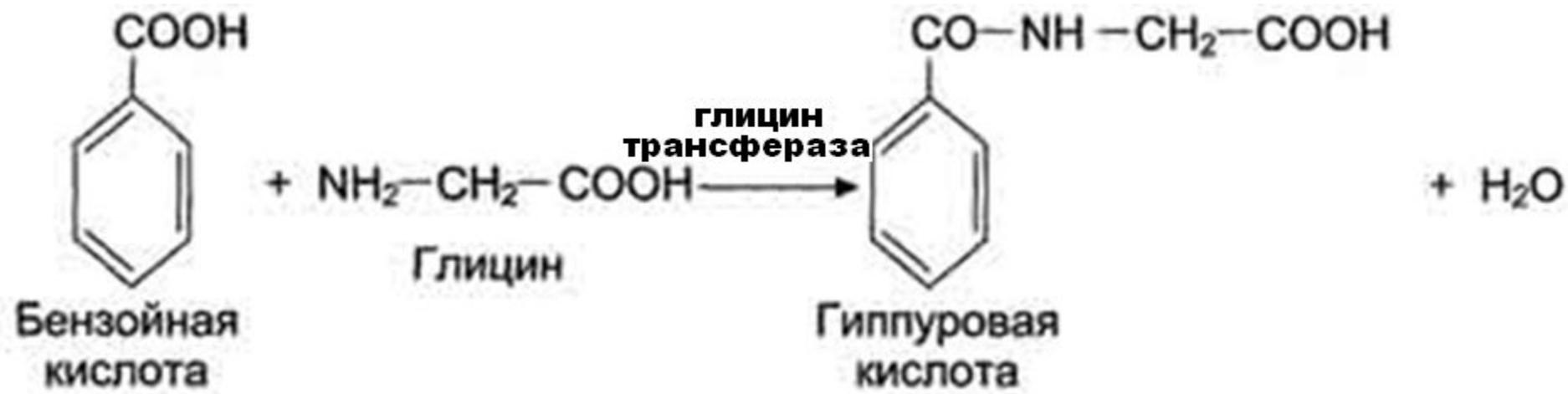
**3. Глутатионовая защита**, которая включает участие глутатиона, а так же ферментов глутатионтрансферазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. ГТ играют важную роль в инактивации собственных метаболитов: стероидных гормонов, простагландинов, билирубина, жёлчных кислот, продуктов ПОЛ.



•  $\text{R} + \text{GSH} \rightarrow \text{GSRH}$

• **Конъюгация субстрата** Глутатион (**GSH**) **обезвреживаемым** (**R**) с глутатионом **Глу-Цис-Гли** веществом с участием глутатионтрансферазы. Это наиболее мощный путь детоксикации.

**4. Пептидная конъюгация** – связывание с аминокислотой глицин и другими аминокислотами. Характерно для ароматических карбоновых кислот (бензойная к-та).



**5. Тиоционатная конъюгация** - для обезвреживания **эндогенного** цианистого иона;



**Наиболее существенными процессами в биотрансформации считается:**

- Глюкуронидная конъюгация;
- Сульфатная конъюгация;
- Глутатионовая конъюгация

# Клиническая оценка процесса биотрансформации.

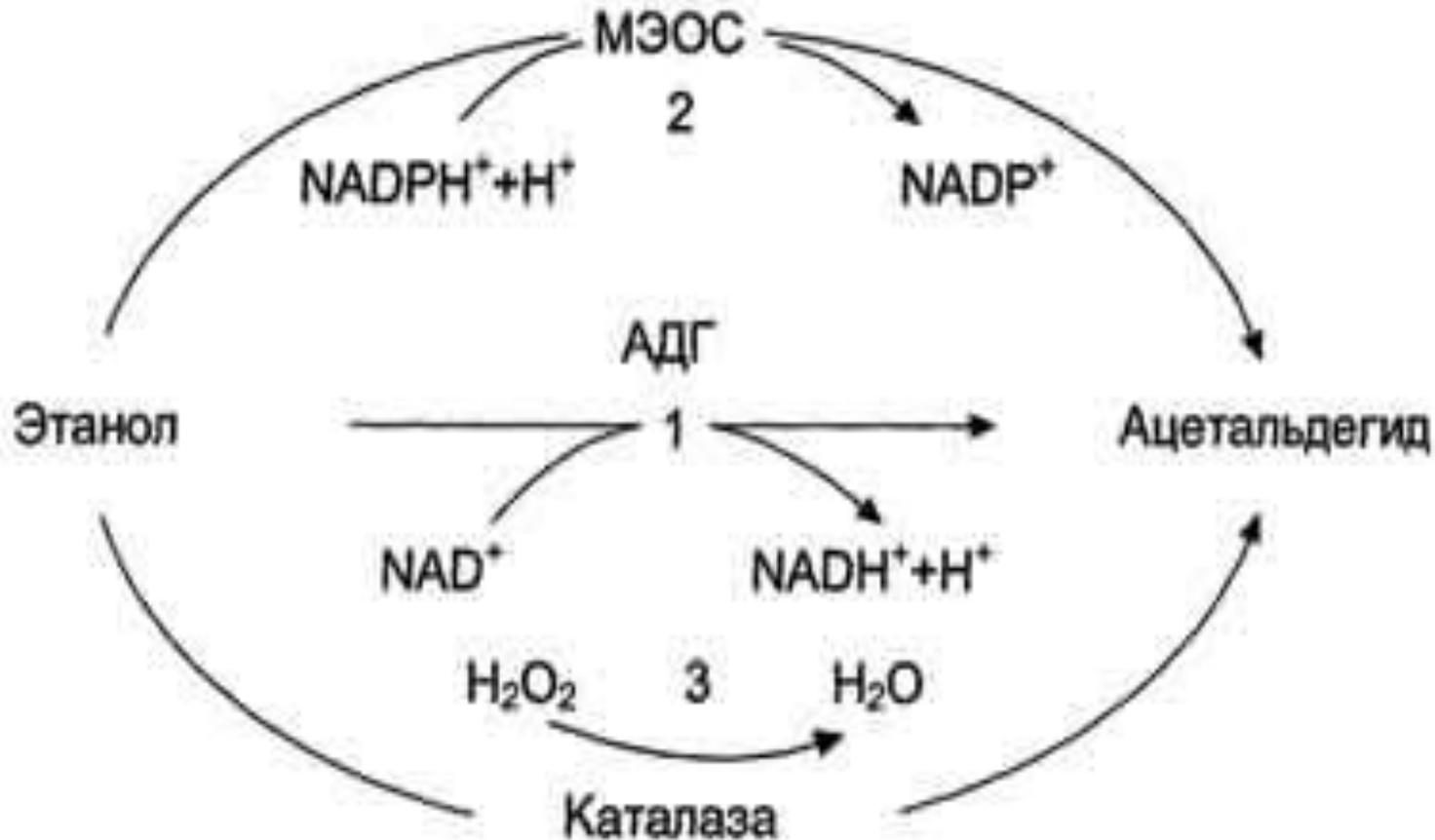
## 1 фаза оценивается по:

- Антипириновая проба на Цитохром  $P_{450}$ ;
- АДГ-активность как тест на латентную недостаточность печени (у детей);

## 2 фаза оценивается в основном по глутатионовой защите:

- Содержание глутатиона в его окисленной и восстановленной форме;
- Активность глутатионтрансферазы;
- Содержание глутатиона совместно со всеми ферментами глутатионовой защиты

# ПУТИ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ЭТАНОЛА В ПЕЧЕНИ

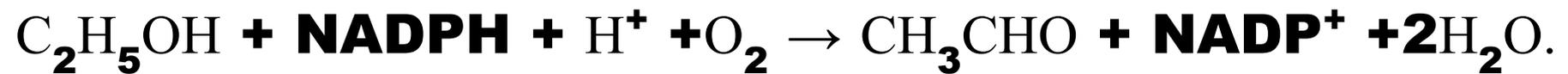


**1-** окисление этанола  **$\text{NAD}^+$** - зависимой алкогольдегидрогеназой (АДГ);

**2** - МЭОС - микросомальная этанолокисляющая система;

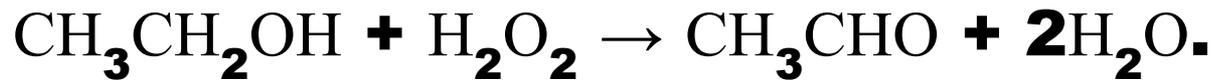
**3** - окисление этанола каталазой

Цитохром P<sub>450</sub>-зависимая микросомальная этанолокисляющая система (МЭОС) локализована в мембране гладкого ЭР гепатоцитов. МЭОС играет незначительную роль в метаболизме небольших количеств алкоголя, но индуцируется этанолом, барбитуратами и приобретает существенное значение при злоупотреблении ими. При хроническом алкоголизме окисление этанола ускоряется на **50 - 70%** за счёт гипертрофии ЭР и индукции цитохрома P<sub>450</sub> **II E<sub>1</sub>**.



## Окисление этанола каталазой

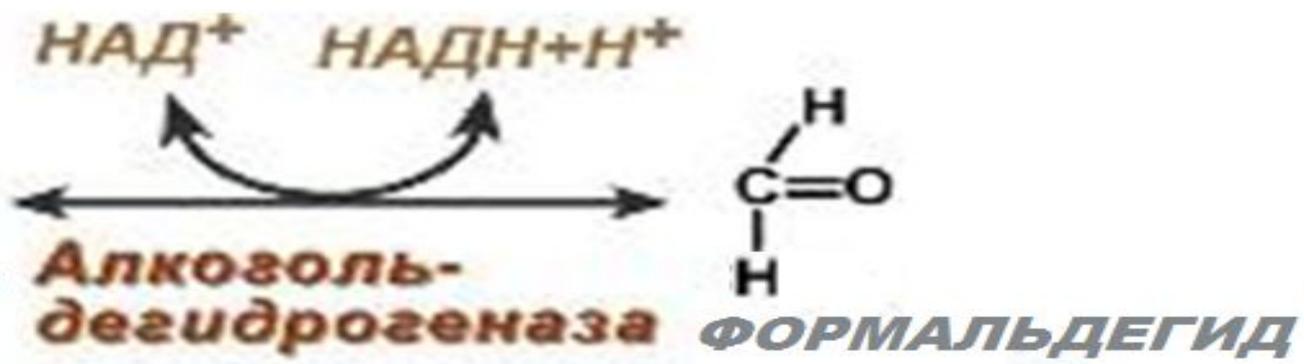
Второстепенную роль в окислении этанола играет каталаза, находящаяся в пероксисомах клеток печени. Этот фермент расщепляет примерно **2%** этанола, но при этом утилизирует пероксид водорода.



# РЕАКЦИИ БИОАКТИВАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

Реакции биотрансформации, в которых образуются продукты, имеющие большую токсичность по сравнению с исходным ксенобиотиком, называют реакциями БИОАКТИВАЦИИ

• Реакция метанола к паратиону.



• Тяжесть отравления этиленгликолем прямо пропорциональна степени окисления его до щавелевой кислоты. В ходе биопревращения щавелевая кислота, способная повреждать паренхиматозные органы и, в частности, почки.

# ВЛИЯНИЕ КСЕНОБИОТИКОВ НА АКТИВНОСТЬ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ

Многие ксенобиотики влияют на синтез или активность микросомальных монооксигеназ. Наиболее важно их влияние на цит P-450.



Этот феномен объясняет привыкание к лекарственным препаратам, если их метаболиты фармакологически неактивны

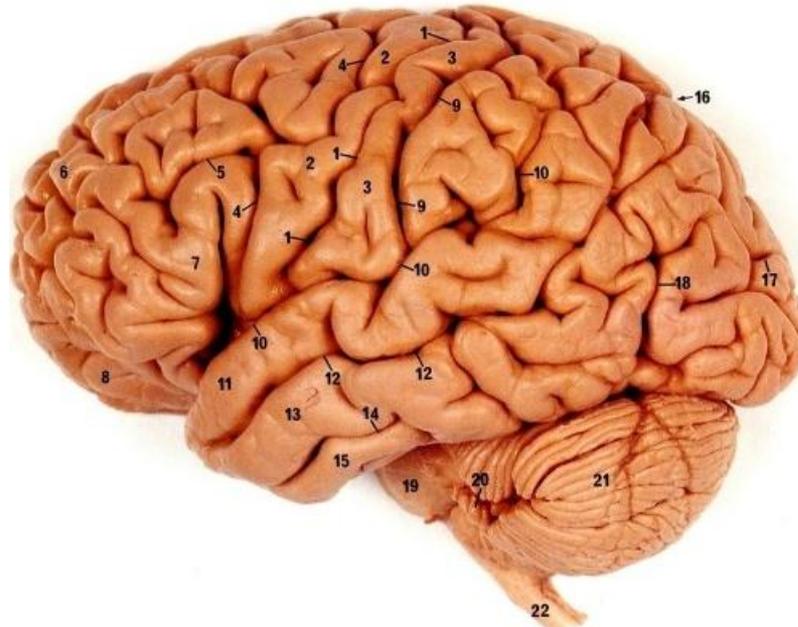
# ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА БИОТРАНСФОРМАЦИЮ

- **1)** ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ
- **2)** ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
- **3)** ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ
- **4)** ГОРМОНЫ
- **5)** БЕРЕМЕННОСТЬ
- **6)** ПИТАНИЕ И ДИЕТА
- **7)** ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

# ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АКТИВНОСТЬ ВСАСЫВАНИЯ КСЕНОБИОТИКОВ:

- 1)** РАСВОРИМОСТЬ В ЛИПИДАХ
- 2)** ИОНИЗАЦИЯ
- 3)** КИСЛОТНОСТЬ (рН)
- 4)** ФЕРМЕНТЫ ЖКТ (инактивируют белки), СОЛИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ (активируют всасывание лекарств)
- 5)** СОСТАВ ПИЩИ
- 6)** МОТОРИКА ЖЕЛУДКА
- 7)** ИНТЕРВАЛ ВРЕМЕНИ МЕЖДУ ЕДОЙ И ПЕРОРАЛЬНЫМ ПОСТУПЛЕНИЕМ КСЕНОБИОТИКА

# БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ



Нейрохимия – раздел биохимии, изучающий химический состав нервной ткани и особенности ее метаболизма в зависимости от выполняемых функций

# История развития нейрохимии

- Российская школа- А.В.Палладин, Г.Е. Владимиров, Г.Я.Городисская, Е.М. Хватова
- Зарубежные школы – Чехия, Германия, США, Франция, Япония.
- С 1953г. –всесоюзные конференции по нейрохимии
- С 1966г. Международное нейрохимическое общество

Городисская Г.Я.



# Особенности мозга

- Гетерогенность –как результат - химический состав и метаболические процессы, протекающие в различных разделах мозга, различны.
- Великое разнообразие функций
- Интенсивность обмена, поэтому сложно определить химический состав ткани

# Химический состав серого и белого вещества мозга

Состав	Серое вещество	Белое вещество
Вода	84	70
Плотный остаток	16	30
Белки	8	9
Липиды	5	17
Минеральные вещества	1	2

# Липиды мозга (%)

Липиды	Серое вещество	Белое вещество
Холестерол	22	27.5
Гликолипиды	7.3	26.4
Глицерофосфо- липиды	69.5	45.9
Сфингомиелин	6.9	7.7
Нейтральный жир	отсутствует	отсутствует

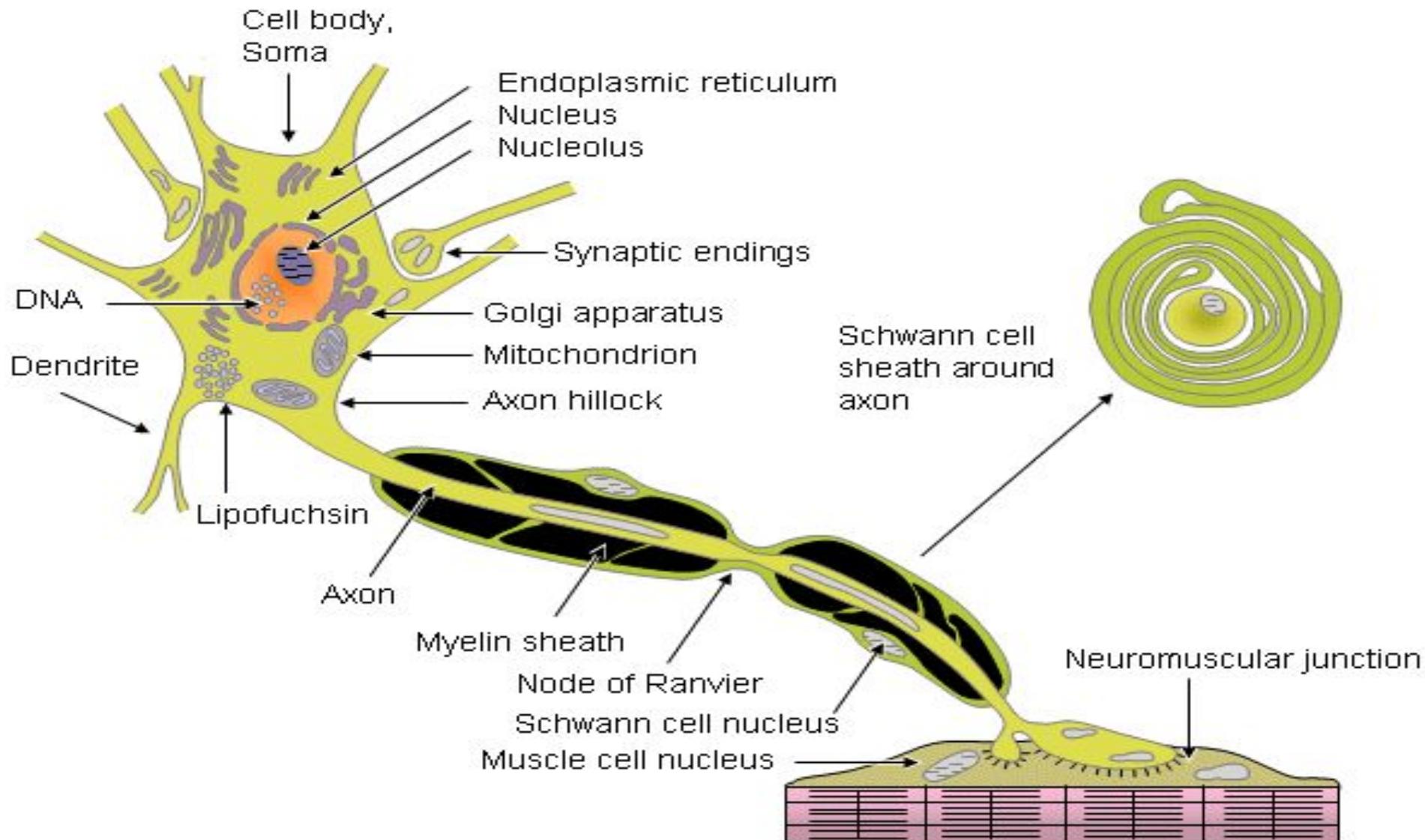
# Особенности липидов

- много нетипичных длинноцепочечных жирных кислот ( $C_{28}-C_{32}$ ), полиненасыщенных (до 6 двойных связей), с нечетным содержанием C-атомов.

# Функции липидов

- Электроизоляция (миелин)
- Структурная (мембраны)
- Функциональная(гликолипиды):
  - - *специфичность клеточной поверхности*
  - - *транспорт ионов*
  - - *образование межклеточных связей*
  - - *адаптация зрелой нервной системы*

# Brain lipids as electric insulators



# Белки головного мозга

## • Нейроспецифические Са-связывающие белки :

- Белок S-100 (белок Мура). Кислый белок, находится в нейроглии. Регулятор Са-проницаемости мембран. Участвует в формировании и хранении памяти.
- Синапсины. Семейство белков, регулирующих секрецию нейротрансмиттеров в синапсах за счет фосфорилирования Са-кальмодулин зависимой протеинкиназой.
- синаптобrevины,
- синаптофизины,
- синтаксин,
- синаптогамин ,
- синаптопорин.

# Сократительные белки и белки цитоскелета

## **- $\alpha$ & $\beta$ Нейротубулины.**

Тубулин- важнейший сократительный белок подобен актину, обладает ГТФ-азной активностью. Ответственен за образование цитоскелета (микротрубочек).

## **-Нейростенин.**

Состоит из 2-х белков: нейрин и стенин. Ответственен за движение аксоплазмы( по типу актомиозина).

## **-Кинезины.**

Суперсемейство моторных белков, которые двигаются по микротрубочкам, используя энергию гидролиза АТФ, т.е. это тубулин-зависимые АТФ-азы. Участвуют в везикулярном транспорте, быстром аксональном транспорте.

## **-Динеины.**

Моторные белки, способные перемещаться по микротрубочкам цитоскелета. Белки движутся от «+»-концов к «-» концам, которые закреплены в районе клеточного центра. В аксонах осуществляют ретроградный транспорт.

# Нейроспецифические глиальные белки

- **- $\alpha$ 2-гликопротеин.**

Появляется на 16 недели эмбрионального развития, находится только в астроцитах – маркер астроцитов.

- **-глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP).**

Образует промежуточные филаменты в астроглии и клетках глиального происхождения, маркер нейроглиальных опухолей

# Нейроспецифические ферменты

- 14-3-2 Белок (нейроспецифическая енолаза). Находится в нейронах, участвует в транспорте веществ аксональным током от тела к отросткам. Маркер нейробластом.
- Альдолаза мозга (тетрамер C4),
- Арилсульфатаза (ВМ изоформа),
- Креатинфосфокиназа (ВВ изоформа),
- ЛДГ (ЛДГ 1,2),
- МАО (МАО, МАО-І, МАО-11 альфа, МАО-11 бета, МАО-111)

# Секретируемые белки

- **-Нейрофизины.**

Синтезируются в гипоталамусе, белковые носители нейрогипофизарных гормонов (окситоцина и вазопрессина).

- **-Нейротрофины**

–общее название секретируемых белков, поддерживающих жизнеспособность нейронов, стимулирующих их развитие и активность. Эти белки входят в обширное семейство факторов роста, индуцируют ветвление дендритов и рост аксонов в направлении клеток-мишеней, обуславливая пластичность нейрональной ткани (фактор роста нерва (NGF) и нейротрофин-3(NF-3).

# Белки миелина

- **Основные белки миелина.**

Семейство белков, локализованных на цитоплазматической стороне мембраны миелина. Обеспечивают взаимодействие с липидами мембран, поддерживают стабильность миелиновых мембран

- **Гидрофобный протеолипидный белок**

**-поддерживает стабильность миелиновых мембран**

# Пептиды мозга: либерины

название	Место синтеза	функция
<b>тиролиберин</b>	гипоталамус	Активация синтеза тиротропина аденогипофизом
<b>люлиберин</b>	гипоталамус	Активация секреции гонадотропина
<b>соматолиберин</b>	гипоталамус	Активация секреции соматотропина
<b>кортиколиберин</b>	гипоталамус	Активация секреции кортикотропина
<b>меланолиберин</b>	гипоталамус	Активация секреции меланотропина
<b>пролактолиберин</b>	гипоталамус	Активация секреции пролактина

# Пептиды мозга: статины

название	Место синтеза	функция
<b>тиростатин</b>	гипоталамус	Ингибирование секреции тиротропина аденогипофизомs
<b>соматостатин</b>	гипоталамус	Ингибирование секреции соматотропина
<b>меланостатин</b>	гипоталамус	Ингибирование секреции меланотпопина

# Пептиды мозга: энкефалины и эндорфины

название	Место синтеза	функция
<b>Мет-энкефалин</b>	В основном -гипофиз	Эндогенный опиоидный пептид, нейротрансмиттер
<b>Лей-энкефалин</b>	Мозг, надпочечники	Та же
<b>α-эндорфин</b>	В основном -гипофиз	Та же
<b>β-эндорфин</b>	В основном -гипофиз	Та же
<b>γ-эндорфин</b>	В основном -гипофиз	Та же
<b>динорфин А</b>	В основном -гипофиз	Та же

# Пептиды мозга: гормоны аденогипофиза

название	Место синтеза	функция
<b>Адренокортикотропный гормон(АКТГ)</b>	аденогипофиз	Активация секреции кортизола корой надпочечников

# Пептиды мозга: гормоны нейрогипофиза

название	Место синтеза	функция
<b>вазопрессин</b> (антидиуретический гормон)	гипоталамус/ нейрогипофиз	Ингибирует диурез, индуцирует гипертензию, консолидация памяти
<b>окситоцин</b>	гипоталамус/ нейрогипофиз	Умеренный антагонист вазопрессина (в отношении консолидации памяти), повышает тонус матки и секрецию молока

# Пептиды мозга: панкреатические пептиды

название	Место синтеза	функция
<b>Нейропептид Y</b>	Головной мозг, ЖКТ	Регулятор тонуса гладкой мускулатуры (сосудов, бронхов), сексуального поведения, стимулирует пищевое поведение

# Пептиды мозга: дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП, дельтаран- лекарственная форма)

название	Место синтеза	Физиологическая роль
ДСИП	мозг	Индукцирует ЭЭГ дельта-ритм, антистрессорный агент, стабилизатор клеточных мембран

# Пептиды мозга: холецистокинины

название	Место синтеза	функция
<b>холецистокинин-8</b>	Мозг, ЖКТ	Мощный ингибитор пищевого поведения- вызывает чувство сытости и контролирует аппетит , антидепрессант

# Пептиды мозга: субстанция Р

название	Место синтеза	функция
субстанция Р(11 а.а.)	мозг	Нейротрансмитер сенсорных импульсов, индуктор воспалительных реакций

# Другие пептиды мозга

название	Место синтеза	функция
<b>нейротензин</b>	мозг	Обладает анальгезирующим, гипотензивным свойствами, понижает температуру
<b>бомбезин</b>	Мозг, ЖКТ	Вызывает гипотермию
<b>Натрийуретический пептид</b>	мозг	Индуктор выделения Na с мочой
<b>Эндозепины</b>	мозг	Отрицательный регулятор ГАМК-рецепторов

# АМИНОКИСЛОТЫ МОЗГА

**Концентрация аминокислот в 10 раз выше, чем в циркулирующей крови.**

**Основные аминокислоты:**

- **глутамат**
- **глутамин**
- **ГАМК**
- **аспартат**
- **N-ацетиласпартат**
- **глицин**

## **ГЛУТАМАТ –**

- - возбуждающий медиатор в коре, гиппокампе, полосатом теле и гипоталамусе
- участвует в регуляции процессов памяти
- входит в состав малых и средних регуляторных пептидов мозга( глутатион). В циклической форме (пироглутамат) – в состав нейропептидов (люлиберин, нейротензин, бомбезин).
- энергетическая
- Обезвреживание аммиака, образование глутамина
- Образование ГАМК

# Аминокислоты мозга

• **ГЛИЦИН** — тормозной нейромедиатор в спинном мозге, промежуточном мозге и некоторых отделах головного мозга. Высокий уровень глицина в плазме и моче свидетельствует о нарушении функций мозга.

**ТАУРИН** — тормозит синаптическую передачу, обладает противосудорожной активностью, стимулирует репаративные процессы, улучшает метаболизм тканей глаза. Образуется из аминокислоты цистеин.

# Углеводы мозга

- Низкое содержание глюкозы и гликогена.
- Концентрация глюкозы в 4 раза ниже, чем в крови.
- Содержание гликогена в 20 раз ниже, чем в скелетных мышцах.

# Особенности метаболизма

- наличие гемато-энцефалического барьера
- Высокая скорость обменных процессов, особенно окислительных реакций
- Потребление кислорода достигает 25% от общего потребления всем организмом, у детей до 4-х лет – до 50%
- Активный синтез митохондрий ( на 1нейрон – 776 митохондрий при рождении, к 20 годам – 1400)
- Субстратная специфичность окислительных процессов ( до 120 г глюкозы в сутки, 85% - в аэробных процессах, 15% - анаэробный гликолиз, синтез аминокислот, липидов)
- Отсутствие значительных энергоресурсов при огромной скорости их расходования. Число оборотов 1 молекулы АТФ -2500 в минуту.

# Особенности использования энергии

- поддержание электрохимического градиента K и Na ( 75%)
- активный транспорт Ca
- Синтез нейротрансмиттеров
- Синтез основных молекулярных структур мозга
- Сокращение везикул и микротрубочек
- Аксональный транспорт
- Активный транспорт через ГЭБ

# ИТОГ

- Высокая интенсивность обмена
- Высокая чувствительность мозга к недостатку кислорода
- Необходимость постоянного притока субстратов окисления в мозг