

БИОХИМИЯ МОЗГА

ЛЕКЦИЯ

ПЛАН ЛЕКЦИИ

- 1. Основные биохимические особенности нервной системы,
- 2. Биохимические особенности метаболизма в нервной ткани,
- 3. Биохимия синаптической передачи,
- 4. БИОХИМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

- **НЕЙРОН** – основная структурно-функциональная единица нервной ткани.
- **СИНАПС** – способ передачи и модуляции сигнала с помощью электрохимических и химических механизмов.
- **КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИЯ** метаболизма – разобщенность разнонаправленных метаболических процессов в клетке.
- **ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ** мозга – отличается от других тканей.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА МОЗГА

- 1. Энергетический обмен**
- 2. Углеводный обмен**
- 3. Метаболизм аминокислот**
- 4. Метаболизм нуклеиновых кислот**
- 5. Метаболизм липидов**

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН МОЗГА

- Окислительное фосфорилирование – основной источник образования АТФ и КФ,
- Глюкоза - основной субстрат для мозга (85-90% энергии образуется из глюкозы)
- **70%** свободной глюкозы потребляет из артериальной крови),
- Высокая интенсивность метаболизма: (мозг потребляет **20-25%** всего кислорода)

АТФ в МОЗГЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ:

- На передачу нервных импульсов,
- На хранение и переработку поступающей информации,
- На обеспечение интегративной деятельности мозга: (память, мышление, внимание, запоминание).

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

- **90%** ГЛЮКОЗЫ – энергетический обмен (гликолитический путь и окисление в ЦТК)
- **10%** ГЛЮКОЗЫ включается в аминокислоты, белки, липиды, нуклеиновые кислоты мозга
- ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫЙ ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗЫ В МОЗГ
- ГЕКСОКИНАЗА – активность выше в 20 раз,
- ФОСФОФРУКТОКИНАЗА – регулирует утилизацию глюкозы мозгом:
 - ингибируется Фр-1,6-ДФ, АТФ, цитратом,
 - активируется Гл-6-Ф, АДФ, АМФ.

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

ПЕНТОЗНЫЙ ЦИКЛ - генерирует НАДФН для синтеза холестерина, ВЖК в мозге

ГЛИКОГЕН — распадается фосфоролитическим путем с участием аденилатциклазного механизма
запас гликогена – на 20 мин работы мозга

ГЛИКОЛИЗ – не может заменить тканевое дыхание

ВЫСОКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МОЗГА:

1. к ГИПОГЛИКЕМИИ

2. к ГИПОКСИИ

ОСОБЕННОСТИ ГЛИКОЛИЗА В МОЗГЕ

- ГЕКСОКИНАЗНАЯ реакция— основной путь ввода субстратов в гликолиз,
- СИНХРОННОЕ протекание **гексокиназной** и **фосфофруктокиназной** реакций и их аллотерическое регулирование соотношением АТФ/АДФ
- ЛДГ локализована в **цитоплазме** и **митохондриях** нейронов (это обеспечивает полную утилизацию ЛАКТАТА и ПИРУВАТА в митохондриях нервных клеток)

ОСОБЕННОСТИ ЦТК В МОЗГЕ

- ПИРУВАТДЕГИДРОГЕНАЗНАЯ **реакция** – основной путь пополнения метаболитов ЦТК,
- ВЫСОКАЯ АКТИВНОСТЬ цитратсинтазы и НАД-изоцитратдегидрогеназы в мозге,
- **СИНХРОННАЯ работа цитратсинтазы и НАД-изоцитратдегидрогеназы** и их аллостере-рическое регулирование соотношением АТФ/АДФ,
- **НАЛИЧИЕ ГАМК-шунта** в ЦТК на этапе α-кетоглутарат-сукцинат с образованием нейромедиатора - гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМ АМИНОКИСЛОТ В МОЗГЕ

- ОСОБЕННОСТИ ТРАНСПОРТА
АМИНОКИСЛОТ В МОЗГ
- КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ
АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА
- КАЧЕСТВЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ

ТРАНСПОРТ АМИНОКИСЛОТ

- **Активный** (энергозависимый) перенос АК против градиента концентрации,
- **Связан** с мембранным транспортом Na
- **Зависим** от pH и температуры,
- **Чувствителен** к недостатку кислорода и ферментным ядам
- **Конкуренция** аминокислот за транспортные системы друг с другом

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ

СВЯЗАНЫ С НАЛИЧИЕМ

ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА:

- В мозге в 8 раз больше АК, чем в плазме,
- Заменяемые АК синтезируются с участием ГЛЮКОЗЫ,
- Аминокислоты крови обмениваются со свободными АК мозга,

КАЧЕСТВЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ

- **75% свободных АК мозга составляют:**
- **Глутаминовая кислота**
- **Глутамин**
- **Аспарагиновая кислота**
- **N-ацетиласпарагиновая кислота**
- **Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)**
- **таурин, глицин**

ЗНАЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ ГЛУТАМИНОВОЙ ГРУППЫ

- **Используются для синтеза белков, пептидов, БАВ мозга,**
- **Выполняют энергетическую функцию,**
- **Участвуют в образовании и обезвреживании АММИАКА**
- **Играют ключевую роль в метаболизме и обмене нейромедиаторов**

ГАМК-ШУНТ

1. ГЛУТАМИНОВАЯ кислота → **ГАМК**
(*глутаматдекарбоксилаза*)

2. **ГАМК** + альфа-КЕТОГЛЮТАРАТ →
янтарный полуальдегид + глутамат
(*ГАМК-трансаминаза*)

3. ЯНТАРНЫЙ ПОЛУАЛЬДЕГИД → **СУКЦИНАТ**
(*дегидрогеназа янтарного полуальдегида*)

■ *Метаболизм 10-20% альфа-кетоглутарата*

МЕТАБОЛИЗМ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

- Высокое содержание РНК,
- Высокая скорость образования НК,
- Пуриновые, пиримидиновые основания, нуклеозиды проникают через ГЭБ,
- Репликативный синтез ДНК в нейронах не идет (только в глиальных клетках),
- Экспрессируется много генов (синтез белков и нейропептидов в мозге)

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ

- Высокое содержание липидов (до 50% сухой массы)
Из них: 70% - фосфолипиды, 25% - холестерин,
- **Специфические липиды:** ганглиозиды, полифосфоинозитиды, галактоцереброзиды,
- **ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ:** Большое разнообразие ВЖК (более 50 ЖК с 12-26 углеродными атомами),
- **МИЕЛИН** – оболочка нервных волокон (белок 15-30% и липиды 70-85%),
- **ГАНГЛИОЗИДЫ** – кислые гликолипиды – составная часть мембран нейронов.

МЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

- ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА
- АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА
- ГАМК-ЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА
- ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА
- СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА
- ГЛИЦИН-ЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА
- ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

БИОХИМИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

- **Синтез** медиатора
- **Депонирование** медиатора в пресинаптическом окончании
- **Высвобождение** медиатора в синаптическую щель и взаимодействие с рецептором
- **Инактивация** медиатора (разрушение, захват тканями)

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС

- **Медиатор** - АЦЕТИЛХОЛИН
- **СИНТЕЗ:** из холина и Ацетил-КоА:
 - $\text{CH}_3\text{-CO-S-CoA} + \text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{N(CH}_3\text{)}_3 = \text{CH}_3\text{-CO-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)}_3 + \text{HS-CoA}$
 - фермент *холинацетилтрансфераза*
- **Депонирование:** везикула
- **ИНАКТИВАЦИЯ:** гидролиз ферментом *ацетилхолинэстеразой*

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС

- **МЕДИАТОРЫ:** дофамин, адреналин, норадреналин - (катехоламины)
- **СИНТЕЗ:** из аминокислоты **ТИРОЗИН**
 1. Тирозин → *тирозингидроксилаза* → ДОФА
 2. ДОФА → *декарбоксилаза* → Дофамин
 3. Дофамин → *β-гидроксилаза* → Норадреналин
 4. НА → *N-метилтрансфераза* → Адреналин

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС

- **ДЕПОНИРОВАНИЕ:** гранулы –
медиатор + АТФ-Mg + Ca + ДБГ +
хромогранин А
- **ИНАКТИВАЦИЯ:**
 - Обратный захват
 - Дезаминирование моноаминооксидазой (МАО)
 - Метилирование КОМТ (катехол-О-метил-трансфераза)

ГАМК-ЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС

- **МЕДИАТОР:** ГАМК (γ-аминомасляная кислота)
- **СИНТЕЗ:**
 - **глутамат** - глутаматдекарбоксилаза - **ГАМК**
- **ДЕПОНИРОВАНИЕ:** везикула
- **ИНАКТИВАЦИЯ:**
 - Обратный захват
 - деградация ГАМК-трансаминазой

БИОХИМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

1. СИНДРОМ ЦИТОЛИЗА

**2. СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНОЙ,
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
(гепато-целлюлярный синдром)**

**3. СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА
(экскреторно-биллиарный синдром).**

СИНДРОМ ЦИТОЛИЗА

- **ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ** в виде очагового некроза или гибели значительной части органа и выход содержимого гепатоцитов в кровотоки:
- ПРИЧИНЫ:
 - инфекционные болезни,
 - токсическое поражение печени (алкоголь, лекарства, гепатотропные яды)
 - застой крови в печени, гипоксия,

СИНДРОМ ЦИТОЛИЗА

- **ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ:**
- **1. Внутриклеточные печеночные ферменты,**
- **2. Органоспецифические печеночные ферменты,**
- **3. Сопутствующие биохимические изменения.**

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ПЕЧЕНОЧНЫЕ ФЕРМЕНТЫ

- 1. АлТ (норма 0.1-0.65 мМ/ч),**
 - 2. АсТ (норма 0.1-0.48 мМ/ч),**
 - 3. ЛДГ₄ (8-17% от общей ЛДГ)**
 - 4. ЛДГ₅ (8-18% от общей ЛДГ)**
- (Общая ЛДГ - 0,8-4,0 мкмоль/ч
по реакции Севела-Товарека)**

ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПЕЧЕНОЧНЫЕ ФЕРМЕНТЫ

- В НОРМЕ НЕ ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ:
- **ГИСТИДАЗА**
- УРОКАНИНАЗА
- **СОРБИТОЛДЕГИДРОГЕНАЗА**
- **ОРНИТИНКАРБАМОИЛТРАНСФЕРАЗА**
- **ФРУКТОЗО-1-ФОСФАТ-АЛЬДОЛАЗА**

СОПУТСТВУЮЩИЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

- ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ -
увеличение **холебилирубина**
- ПОВЫШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В
СЫВОРОТКЕ КРОВИ **ВИТАМИНА В₁₂**
- ПОВЫШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В
СЫВОРОТКЕ КРОВИ **ЖЕЛЕЗА**

СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- **ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ СИНДРОМА:**
- **СНИЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ СЕКРЕТОРНЫХ ФЕРМЕНТОВ:**
 - ЛХАТ,
 - ПСЕВДОХОЛИНЭСТЕРАЗЫ
- **СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ:**
 - ПРОТРОМБИНА,
 - 2, 5, 7 ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ,
 - АЛЬБУМИНА,
 - ХОЛЕСТЕРИНА,
- **ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ**

СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- **НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ:**
- **Белоксинтезирующая функция**
- **Детоксикационная
(обезвреживающая) функция**
- **Участие печени в углеводном
обмене**
- **Участие печени в липидном обмене**

БЕЛОКСИНТЕЗИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ

1. Снижение содержания АЛЬБУМИНОВ:

- общий белок, его фракции
- осадочные пробы

2. Снижение ПРОТРОМБИНА:

- снижение свертывания крови
- удлинение протромбинового времени
- снижение протромбинового индекса

3. Снижение активности СЕКРЕТОРНЫХ ферментов:

- ЛХАТ
- псевдохолинэстеразы

ДЕТОКСИКАЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ

- **Нарушение обезвреживания АММИАКА:**
 - накопление **АММИАКА** в крови
 - снижение концентрации **МОЧЕВИНЫ**
 - повышение концентрации **АМИНОКИСЛОТ** в крови
 - **АМИНОАЦИДУРИЯ** (поступление АК в мочу)
- **Нарушение обезвреживания ИНДОЛА:**
 - Увеличение содержания индола в крови, моче,
 - Снижение концентрации индикана в моче

ДЕТОКСИКАЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ

■ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМΙΑ

- снижение конъюгирования гембилирубина (непрямого) в холебилирубин (прямой)

■ Снижение функциональных проб печени:

- **Проба КВИКА** (образование гиппуровой кислоты из бензойнокислого натрия,
- **Бромсульфалеиновая проба** (задержка выведения из крови красителя - бромсульфалеина)

НАРУШЕНИЯ В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ

■ ГИПОГЛИКЕМИЯ:

- **глюкоза** крови натощак
- тест толерантности к глюкозе
- определение метаболитов гликолиза:
 - лактата, пирувата

НАРУШЕНИЯ В ЛИПИДНОМ ОБМЕНЕ

- СНИЖЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА:
 - Снижение содержания **общих липидов**,
 - Снижения уровня неэстерифицированных **жирных кислот** в крови,
 - Снижение концентрации **ХОЛЕСТЕРИНА**,
 - Снижение содержания **ЛЕЦИТИНА** в крови

СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА

- **ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ СИНДРОМА:**
- **ПОВЫШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ:**
 - **ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ,**
 - **ЛЕЙЦИНАМИНОПЕПТИДАЗЫ,**
 - **5-НУКЛЕОТИДАЗЫ,**
 - **ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗЫ (ГГТП)**

СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА

■ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

- Повышение содержания ЛПНП,
- Повышение концентрации ХОЛЕСТЕРИНА,
- Повышение содержания ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ,
- Повышение ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ,

■ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ

- Повышение в крови концентрации
ХОЛЕБИЛИРУБИНА

ЛИТЕРАТУРА

- - Биохимия: учебник под редакцией Е.С. Северина. М.:ГЭОТАР-медиа.- 2005.- 779с.
- - Берёзов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник.-3-е изд.-М.: Медицина, 2004.- 704с.
- - Николаев А.Я. Биологическая химия.-М.: «Мед. информативное», 2001.- 496с.
- Дополнительная литература
- - Страйер Л. Биохимия / В 3-х томах.- М.: Мир, 1985.
- - Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2-х томах. Пер. с англ.: М.: Мир, 1993.- 415с.