МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра біологічної та біоорганічної хімії

Омельченко О.Є.

БІОХІМІЯ НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ

Полтава-2021

План лекції

1. Морфологія і функції нервової тканини. Хімічний склад сірої і білої речовин
2. Нейроспецифічні білки головного мозку
3. Особливості амінокислотного складу мозку (роль системи глутамінової кислоти)
4. Характеристика нейроспецифічних ліпідів (гангліозиди, цереброзиди)
5. Енергетичний обмін ЦНС. Значення аеробного окислення глюкози в енергозабезпеченні мозку
6. Нейротрансмітери. Збудливі і гальмівні нейромедіатори, їх рецептори
7. Пептидергічна система головного мозку: опіоїдні пептиди, їх рецептори
8. Нейрохімічні механізми дії психотропних засобів

Функції нервової тканини

Нервова система є ключовою в регуляції, комунікації та інтеграції біохімічних і фізіологічних процесів, адаптації організму до змін зовнішнього і внутрішнього середовища. Крім того у людини вона відповідає за вищу нервову діяльність і реалізацію когнітивних (пізнавальних) функцій: сприйняття інформації; обробка та аналіз інформації; запам'ятовування та зберігання; обмін інформацією, побудова та здійснення алгоритму дій, формування емоцій і поведінки. Вінцем вищевказаного є наявність (або відсутність!) так званого абстрактно-логічного мислення.

До складу нервової тканини входить три типи клітинних елементів:

- Власне нейрони (нервові клітини)
- Макроглія (епендимоцити 1 і 2 типу, таніцити, олігодендроцити, астроцити)
- Мікроглія (мезенхімальні елементи – гліальні макрофаги)

Окремий нейрон (мозок людини містить близько 86 мільярдів нейронів) є функціональною одиницею нервової системи, структурно-функціональну роль виконують як правило групи нейронів. Кожен нейрон пов'язаний з іншими нейронами за допомогою відростків (дендритів і аксонів). Більше половини всієї поверхні нейрона (включаючи відростки) зайнято міжнейрональними контактами (синапсами) число яких в головному мозку оцінюють 10^{13}-10^{14} (коливається від 1000 до 10 000 для одного нейрона). Макроскопічно в нервовій тканині виділяють сіру (тіла нейронів) і білу (відростки нейронів - аксони) речовини, що сильно відрізняються за хімічним складом.

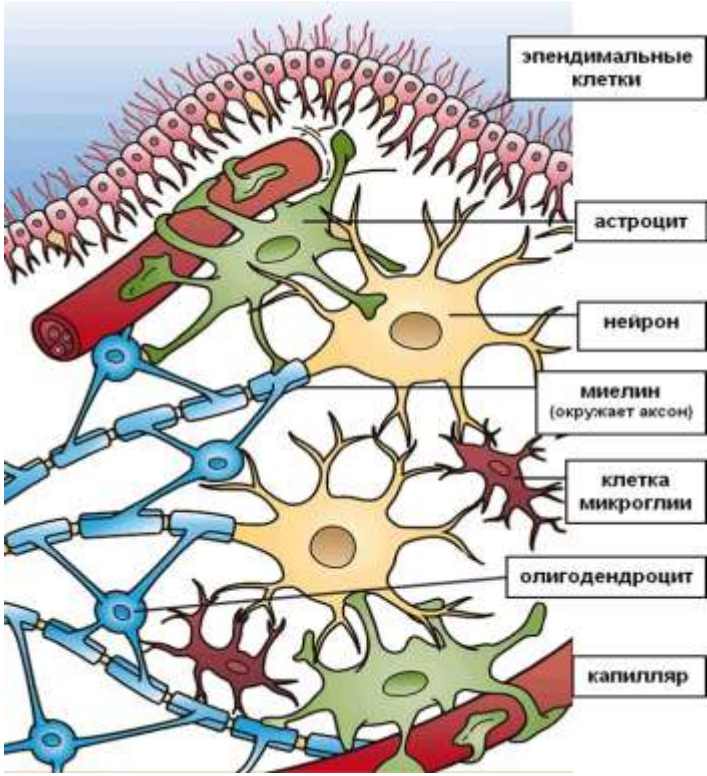
Ключовою властивістю нейрона є збудливість – здатність до формування (генерації) потенціалу дії (нервового імпульсу) при сприйнятті клітиною певного виду стимулу і проходить за наступною схемою:

- Сприйняття сигналу (зовнішнього або внутрішнього) у вигляді потоку аферентних імпульсів
- Обробка сигналів за певним алгоритмом (інтеграція діючих стимулів)
- Генерація інтегральної специфічної відповіді у формі нервового імпульсу
- Проведення і передача потоку еферентних нервових імпульсів до ефекторних систем

Хімічний склад сірої і білої речовини головного мозку людини (у відсотках від маси сирої тканини)

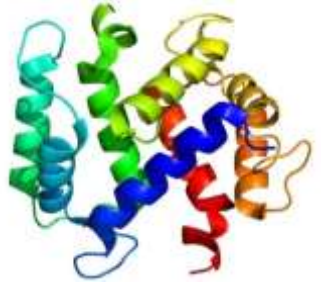
Складові частини	Сіра речовина	Біла речовина
Вода	84	70
Сухий залишок	16	30
Білки	8	9
Ліпіди	5	17
Вуглеводи	< 1	< 1
Мінеральні речовини	1	2

Специфіку хімічного складу нервової тканини багато в чому визначає гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Гематоенцефалічний бар'єр – це сукупність морфологічних структур, фізіологічних і фізико-хімічних механізмів, що функціонує як єдине ціле і регулює потоки речовин між кров'ю і тканиною мозку. ГЕБ має селективну проникність для різних метаболітів і сприяє накопиченню деяких речовин в нервовій тканині, регулюючи склад ліквору і визначаючи деяку автономну унікальність ЦНС. Проникність ГЕБ неоднакова в різних відділах мозку, наприклад, гіпоталамічна ділянка, що дуже важливо, характеризується високою проникністю. Гематоенцефалічний бар'єр непроникний для більшості нейромедіаторів. **Морфологічна основа ГЕБ**: 1) ендотелій мозкових капілярів; 2) базальна мембрана, що складається з фібрилярного і клітинного шарів; 3) тканинні базофіли (перицити і опасисті клітини); 4) астроцитарні судинні (периваскулярні) ніжки, що покривають до 85% поверхні капілярів.



Білки нервової тканини

складають приблизно 40% сухої маси мозку

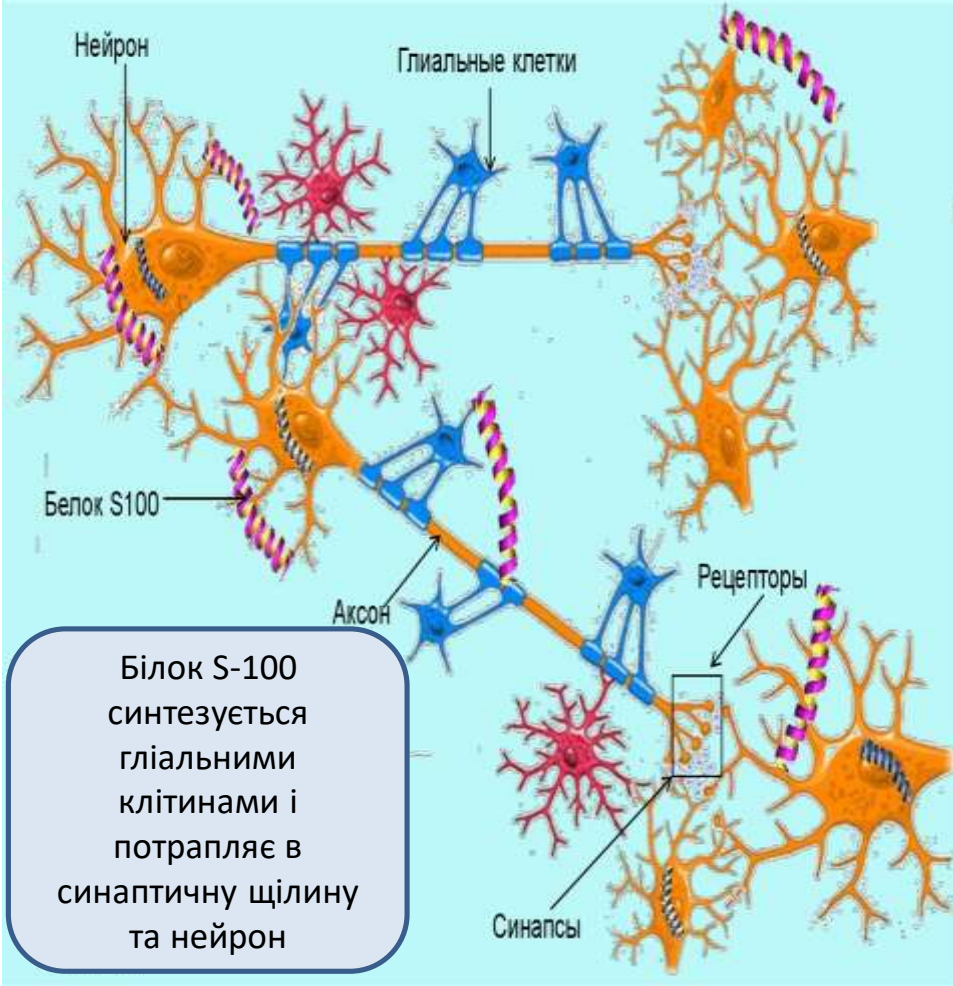


Білок S-100

Білки нервової тканини виконують багаточисельні функції:

- каталітичну (білок 14-3-2, креатинфосфокіназа-ВВ)
- структурну (опорну) – нейроколагени
- транспортну – нейрофізини
- регуляторну (гормони, нейротрофіни);
- скорочуючу – нейротубулін, нейростенін
- виступають в ролі факторів адгезії нервових клітин (NCAM)
- забезпечують генерацію і проведення нервового імпульсу
- забезпечують аксональний потік (кінезини)
- беруть участь у формуванні умовних рефлексів і пам'яті (S-100)
- проліферація гліальних клітин
- диференціювання незрілих нейронів

Роль білка S-100 в утворенні нервового імпульсу в нормі



Білок S-100 синтезується гліальними клітинами і потрапляє в синаптичну щілину та нейрон

Білки нервової тканини

Прості

- **Нейроальбуміни.** Їх кількість в головному мозку відносно невелика, вона становить в середньому ≈ 5% від усіх розчинних білків. Нейроальбуміни є основними білковими компонентами розчинних фракцій фосфопротеїнів. У периферичних нервових волокнах вміст нейроальбумінів складає 20-25% від всіх розчинних білків, що вказує на істотні відмінності хімічного складу периферичної та центральної нервових систем.
- **Нейроглобуліни.** Складають основну масу розчинних білків (85-90%). У вільному стані містяться в невеликій кількості, значна їх частина входить до складу складних білків: ліпопротеїнів, нуклеопротеїнів, глікопротеїнів тощо. Імунохімічними методами нейроглобуліни поділяють на 15 фракцій.
- **Катіонні білки** (основні) легко реагують з іншими макромолекулами, утворюючи складні гетерогенні комплекси. При електрофоретичному розподілі вони рухаються до катоду при pH 10,5-12,0. Головними представниками цього класу є гістони і негістони, які переважно зосереджені в хроматині нейронів. Склад і структура гістонів відрізняється стабільністю і консервативністю. В хроматині мозку виявлений високий рівень м-РНК в ядрах нейронів, що відрізняє їх від клітин печінки і нирок. Крім того виявлена чітко виражена кореляція між РНК-синтезуючою активністю і функціональним станом нейронів в різних відділах головного мозку. Хроматин мозку характеризується також великою різноманітністю негістонових білків у порівнянні з хроматином печінки і нирок. Негістонові білки поряд з ацетильованими і фосфорильованими фракціями гістонів мозку є найважливішими компонентами регуляторних механізмів транскрипції в нервовій тканині.
- **Нейросклеропротеїни** (структурно-опорні білки) за будовою відносять до фібрилярних білків. Основними представниками цих білків є нейроколагени, нейроеластини і нейростроміни. Вони складають 8-10% від усіх простих білків нервової тканини і локалізовані в різних відділах нервової системи нерівномірно. Так, в білій речовині великих півкуль головного мозку вміст опорних білків досягає 20% від всіх простих білків, а в сірій речовині їх не більше 5%. Високий вміст опорних білків виявлено в периферичній нервовій системі. Нейросклеропротеїни стійкі до дії протеолітичних ферментів і характеризуються низькою метаболічною активністю. Амінокислотний склад нейросклеропротеїнів відрізняється від інших білків: частка гліцину, аланіну і серину складає не менше 30-50%, в нейроколагені є велика кількість оксипроліну (≈20%), а в нейрокератині міститься 12-13% цистеїну і цистину.

Білки нервової тканини

Складні

- Ліпопротеїни
- Протеоліпіди (найпоширеніші)
- Фосфопротеїни
- Глікопротеїни
- Нуклеопротеїни
- Хромопротеїни

Ліпопротеїни представляють основну масу складних білків головного мозку (на периферії їх менше) і представлені у вигляді монопротеїнових комплексів зв'язаних з ліпідами за допомогою водневих, ван-дер-ваальсових сил, гідрофобних та інших нековалентних зв'язків. Білки, що входять до складу ліпопротеїнів мають переважно глобулінову природу і становлять приблизно 70-75% всіх глобулінів нервової тканини. Роль ліпопротеїнів особлива в нервовій тканині, тому що в ній є багато спеціалізованих мембран.

Протеоліпіди зосереджені в мієліні, в невеликих кількостях вони входять до складу синаптичних мембран, мембран мітохондрій, цитоплазми і інших субклітинних структур. Протеоліпіди беруть участь в утворенні мієлінових оболонок, цим пояснюється інтенсивне накопичення протеоліпідів в період мієлінізації. Найбільш вивчений, так званий, протеоліпід Фолча, який в залежності від вмісту білка ділять на три фракції: протеоліпід А (20%), протеоліпід В (40%) і протеоліпід С (60%). Протеоліпіди нервової тканини стійкі до дії пепсину, трипсину, папаїну, однак ця резистентність залежить не від ліпідного компоненту, тому що при його видаленні білок залишається стійким до дії протеолітичних ферментів.

Фосфопротеїни складають близько 2% від загальної кількості складних білків головного мозку, що набагато більше, ніж в інших органах і тканинах. Вони виявляються в мембранах різних морфологічних структур нервової тканини.

Глікопротеїни – гетерогенна група білків, що виконують рецепторну функцію, беруть участь в синаптичній передачі, проведенні нервових імпульсів, формуванні пам'яті. Нейроспецифічний глікопротеїн В-50 бере участь у функціонуванні пептидергічних синапсів. Глікопротеїни (D-2, N-CAM, K-4, NgCAM, BCP-2, L-1) забезпечують взаємопізнавання і адгезію певних нейронів. По взаємовідношенню білкової і вуглеводної компоненти в молекулі, глікопротеїни нервової системи розподіляють на дві групи: 1) містить від 5 до 40% вуглеводів і їх похідних; 2) від 40 до 85%, в цій групі крім білкового часто густо виявляється ліпідний компонент, утворюючі складні надмолекулярні комплекси – гліколіпопротеїни, які характерні саме для нервової тканини. Крім того, за будовою більшість ліберинів і статинів гіпоталамуса, а також тропних факторів гіпофіза є глікопротеїнами, які виконують важливу регуляторну функцію.

Нейроспецифічні білки (більше 200 білків)

Білок	Функція
Неферментні нейроспецифічні Ca2+ - зв'язуючі білки	
Кальбіндини: Анексини і EF-білки (білки, що володіють так званими «EF-руками» - петлями з 12-14 амінокислот, що утворюють центр зв'язування для Ca2+)	До анексинів відноситься S-100 (білок Мура), який є гетерогенним кислим Са-зв'язуючим білком. Він складається з двох головних фракцій: S-100 A і S-100 B, субодиничний склад яких відповідно αα і αβ, має високий вміст кислих амінокислот (36% глутамат та 22% аспартат). З решти 42% основна маса припадає на гідрофобні аліфатичні амінокислоти, що надають глобулі гідрофобного характеру, 3-4% припадає на цистеїн, SH-групи якого здатні до взаємодії з іонами кальцію, що веде до зміни конформації молекул білка. Білок S-100 виявлено в ЦНС і периферичній нервовій системі, переважно він зосереджений в нейроглії (85-90%), значна кількість міститься в астроцитах; в нейронах 10-15% (особливо в пірамідальних нейронах гіпокампу). Період напіврозпаду білка S-100 становить за різними джерелами від 12 до 24 діб. Основна маса білка S-100 зосереджена в цитоплазмі (85%) і лише 15% в мембранних структурах. Функціональна роль білка S-100: 1. Утворюючи комплекс з ДНК-протеїнами, викликає депресію матричної активності ДНК. 2. Активно метаболізуючись, є зв'язуючою ланкою між нейронами і глією. 3. Конкурує з актиноподібними білками філаментів за іони Ca2 + в період проведення нервового імпульсу. 4. Зміна конформації при приєднанні Ca2+ веде до відкриття K+ і Na+ -іонних каналів синаптичних мембран 5. Бере участь в процесах формування та зберігання пам'яті, умовно-рефлекторної діяльності.
Кальцинейрин	↑Ca2+ в цитоплазмі супроводжується активацією двох Ca2 + -зв'язуючих білків – кальмодуліну і кальцинейріну. Останній являє собою Ca2+/кальмодулін-залежну серин/треонінову фосфатазу і є ферментом, безпосередньо контролюючим активність NFAT-білків (регуляторів транскрипції). Зв'язуючись з регуляторною субодиницею NFAT, кальцінейрин дефосфорилює ці білки, ініціюючи їх транслокацію в ядро, зв'язування з ДНК і активацію транскрипції певних генів. Вміст кальцинейрину в клітинах гіпокампу і переднього кортекса знижено у пацієнтів з хворобою Альцгеймера.
Фосфоміристин	Білок, здатний зв'язувати і резервувати кальмодулін, є ліпопротеїном. Назву отримав завдяки наявності міристинової жирної кислоти ($C_{13}H_{27}COOH$). Крім того, в ньому велика частка гідрофобних амінокислотних залишків, що визначає його здатність вбудовуватися в мембрани, а потім фосфорилюватися під дією протеїнкінази С. В дефосфорильованому стані він зв'язує, резервує кальмодулін, а після фосфорилювання - вивільняє його.
Неферментні нейроспецифічні білки, які відповідають за процеси адгезії і міжклітинного впізнавання ***(Найбільш відомими нейроспецифічними молекулами клітинної адгезії є N-CAM (neural cells adhesion molecule - молекула адгезії нейронів, NG-CAM (neuralglial cells adhesion molecule - молекула адгезії нейроглії), MAG (myelin-associated glycoprotein - пов'язаний з мієліном глікопротеїн), N- кадгерін і AMOG (адгезивна молекула глії)).***	
Білок-попередник β-амілоїдного пептида	Бере участь в організації міжнейрональних контактів, містить 695 амінокислот і фіксований таким чином в мембрані нейрона, що його N-кінцевий фрагмент з 625 амінокислотних залишків розташований на поверхні клітини. У нормі цей фрагмент піддається обмеженому протеолізу специфічними протеїназами і стимулює розвиток відростків нейронів, беручи участь у формуванні пам'яті. При хвороби Альцгеймера протеоліз порушений, що призводить до утворення на поверхні нейронів β-амілоїдного пептиду і розвитку вторинних маніфестних симптомів захворювання.
Глікопротеїни (D-2, N-CAM, K-4, NgCAM, BCP-2, L-1)	Забезпечують взаємовпізнавання і адгезію певних нейронів, формуючи різні центри нервової системи.

Нейроспецифічні білки

Білок	Функція
Регуляторні і транспортні нейроспецифічні білки, що секретуються	
Рилін	Міститься не тільки в мозку, а й в інших тканинах. Рілін виконує важливі нейроспецифічні функції: регулювання міграції та позиціонування нервових стовбурових клітин в період фетального і раннього післяпологового розвитку, що необхідно для нормального формування кори і інших структур головного мозку. У дорослих рілін регулює позиціонування нейронів, утворених в процесі дорослого нейрогенеза, а також вносить вклад в роботу механізмів пам'яті і навчання, модулюючи синаптичну пластичність, посилюючи і підтримуючи довгострокові потенціації, стимулюючи розвиток дендритів.
Нейрофізини	Локалізовані переважно в задній частині гіпофізу та в гіпоталамусі. Вони являють собою гетерогенну групу низькомолекулярних кислих білків, що мають в первинній структурі 90-95 амінокислотних залишків. Виділено три фракції цих нейроспецифічних білків – НФ1, НФ2, НФ3, а також чотири мінорні фракції. Є білковими носіями окситоцину і вазопресину (можливо і інших нейропептидів), транспортуючи їх по аксонах з гіпоталамуса в нейрогіпофіз.
Нейротрофіни	Визначаються як фактори, що стимулюють диференціацію нейронів, що індукують зростання дендритів і аксонів в напрямку клітин-мішеней. Найбільш вивчені три типи нейротрофінів, близьких один одному за структурою: NGF (фактор росту нервів), BDNF (нейротрофічний фактор мозку) і NT-3 (нейротрофін-3). Вони являють собою відносно невеликі білки, що складаються з двох субодиниць і мають певну спеціалізацію: NGF - впливає на нейрони периферичних симпатичних гангліїв, а також холінергічні нейрони переднього мозку, BDNF - частину моторних і сенсорних нейронів, а NT-3 - нейрони гіпокампу. Трофічна функція і стимуляція зростання аксонів нейротрофінами мають особливе значення в онтогенезі, при пошкодженнях ЦНС, епілепсії.
Білки мієліна, нейроглії	
Протеоліпід Фолча	За відсотковим співвідношенням вмісту білків ділиться на три фракції (дивись вище). Білкова частина неміцно зв'язана з фосфатидами, цереброзидами, іноді з холестеролом, після видалення яких в молекулі залишається ще 5-15% кислих ліпідів (фосфатидилсерин, сульфатиди), міцно зв'язаних з білком іонними зв'язками. Білки мають масу 34-36 кДа, розчинні у воді і сольових розчинах, стійкі до дії трипсину та інших протеолітичних ферментів і тому інертні з пролонгованим періодом напіврозпаду.
Кислий білок Вальгрема	Не розчинний у воді і нейтральній суміші хлороформу і метанолу. Містить 53% полярних і 47% неполярних амінокислот. Білок Вальгрема є виключно олігодендрогліальним білком і включається в мієлін в процесі мієлінізації.
«Головний» білок	Маса 18 кДа. Містить багато аргініну і лізину (54% полярних і 46% неполярних амінокислот), не містить цистеїну. Ізоелектрична точка при pH 12,0. У мієліні він зв'язаний з ліпідами головним чином за рахунок іонної взаємодії. «Головний» білок або А-1 зустрічається в ЦНС, в периферичній нервовій системі він замінений на периферичний мієліновий білок 22 (peripheral myelin protein 22, PMP22). PMP22 – гідрофобний інтегральний білок, що складається зі 160 амінокислот і містить 4 трансмембранних фрагменти. Синтезується шваннівськими клітинами і є основним компонентом мієліну в периферичній нервовій системі. Будь-які дефекти PMP22 призводять до демієлінізуючих захворювань нервової системи.

Нейроспецифічні білки

Білок	Функція
Нейроспецифічні білки-ферменти	
Білок 14-3-2 (ізоформа енолази)	Є димером, складається з двох типів субодиниць - α і γ (γ-субодиниця нейроспецифічна). У нервовій тканині виявлені всі три ізоформи енолази: αα (неспецифічна), ідентична енолазі печінки (локалізована в гліальних клітинах); αγ - гібридна форма, що позначається як білок 14-3-1, γγ - нейроспецифічний ізоензим енолази локалізована головним чином в нейронах. γγ-ізоформа термостабільна, період напіврозпаду 5-6 годин і є найбільш специфічним маркером ураження нейронів
Креатинфосфокіназа (КФК-ВВ)	Функції аналогічні всьому сімейству ізоформ КФК. Маркер деструкції нейронів.
2,3-циклонуклеотид-3-фосфогідролаза	60% активності цього ферменту в мозку припадає на мієлін. Є маркером деструкції мієліна.
Білки цитоскелету і скорочувальної системи	
Кінезин	Димер – складається з важкого і легкого ланцюга. Цитоплазматичний транслокатор - є «механохімічною» тубулін-залежною АТФ-азою, здатний забезпечувати ковзання внутрішньоклітинних органел уздовж мікротрубочок. Кінезини двигуни антероградного аксонального току.
Нейротубулін	Головний білок входить до складу мікротрубочок. Формує цитоскелет і здатний скорочуватися беручи участь в прямому і ретроградному транспорті органел, макромолекул і метаболітів по аксону від тіла нейрона до синаптичних терміналей. Нейротубулін є димером (20% амінокислот - глутамат і аспартат), до його складу входять 2 субодиниці - α-тубулін і β-тубулін. У мікротрубочках нейротубулін знаходиться у вигляді спіральних полімерів, що складаються з 10-14 молекул нейротубуліна. Формування полімерної трубчастої структури- енергозалежний процес, сам нейротубулін володіє ГТФ-азной активністю.
Нейростенін	Актоміозиноподібний білок ЦНС, що складається з двох білків – нейрину та стеніну, які при взаємодії утворюють комплекс - нейростенін з масою 47-50 кДа. Нейростенін володіє АТФазною активністю у присутності іонів Ca2+ і Mg2+. Кількість нейростеніну становить близько 1-1,5% від загального білку мозку, в синаптичних утвореннях досягає 8-10%. Нейрин локалізований в пресинаптичних мембранах, а стенін - на зовнішній поверхні мембран везикул. З формуванням нейростеніну в присутності АТФ і іонів Ca2+ пов'язують контакт везикул з пресинаптичними мембранами. Вважають, що скоротливі білки мозку, в тому числі нейростенін, беруть участь в розкритті везикул і виході нейромедіатора в синаптичну щілину.
Спектрин, анкірин, клатрин	До компонентів цитоскелету клітин нервової тканини відносять білок **спектрин**, довга фібрилярна молекула якого складається з двох поліпептидних ланцюгів (Мм = 220-240 кДа) і утворює субмембранну мережу філаментів на внутрішній поверхні цитоплазматичної мембрани (спектриновий скелет). Спектрин бере участь в розподілі іонів К+ і Na+ на поверхні мембран збуджених клітин. Спільно з іншим білком - **анкірином** спектрин знижує рухливість інших білків у площині мембрани. У забезпеченні механізму ендоцитозу бере участь білок - **клатрин**, який також відноситься до фібрилярних білків.
Білки, які безпосередньо беруть участь в синаптичній передачі	
Фодрин	Структурний білок постсинаптичних мембран глутаматергічних синапсів. Блокує рецептори глутамату.
Синаптобревин, синаптофізин Синаптотагмін, синапсин, синтаксин и др.	Незалежно від того, з якого відділу нервової системи вони отримані і який нейромедіатор містять, малі синаптичні везикули характеризуються специфічним набором інтегральних мембранних білків, до яких відносяться синапсини - фосфопротеїни, що фосфорилюються цАМФ- і Ca2+ - залежними протеїнкіназами, синаптофізин - глікопротеїн, що пронизує мембрану; синаптобревін - неглікозильований білок, що знаходиться на цитоплазматичній поверхні везикул; синаптотагмін - Ca2+ -сенсор, бере участь в останніх стадіях викиду нейромедіатора; білок SNAP25; синтаксин, синаптопорин та ін. Синаптобревін, синаптофізин – маркери нейроендокринних пухлин.

Особливості амінокислотного складу мозку

Пул вільних амінокислот нервової системи характеризує:

- **Здатність нервової тканини підтримувати відносну сталість концентрації окремих амінокислот за рахунок селективного активного перенесення через ГЕБ, не дивлячись на існування високого концентраційного градієнту амінокислот між кров'ю та мозком**
- **Висока концентрація вільних амінокислот в головному мозку, в 8-10 разів вища, ніж в плазмі крові (амінокислотний фонд мозку людини становить в середньому 34 мкмоль на 1 г тканини, що значно перевищує їх вміст як в плазмі крові, так і в ліквор)**
- **Головний мозок характеризується високою концентрацією негативно заряджених амінокислот. Глутамат, глутамін, ГАМК, аспартат і N-ацетиласпарагінова кислота складають в сумі 75% пулу вільних амінокислот мозку та їх похідних**
- **Виражена регіонарність вмісту амінокислот в різних відділах мозку і компартменталізація фондів амінокислот в різних субклітинних структурах нейронів і нейроглії**
- **Широке використання для синтезу білків, пептидів, нейромедіаторів і інших біологічно активних сполук. Деякі амінокислоти самі є нейромедіаторами (нейротрансмітерами) – глутамат, гліцин, аспартат, β-аланін**
- **Особливо важливе надходження ароматичних амінокислот (ТРИ, ТІР, ФЕН) як субстратів для синтезу катехоламінів (дофамін, норадреналін, адреналін), 5-гідрокситриптаміну (серотонін) і мелатоніну**
- **Генетичні порушення метаболізму амінокислот як в нервовій системі, так і в інших органах часто супроводжуються важкими неврологічними розладами (фенілпіровиноградна олігофренія).**

Порівняльний вміст амінокислот в ЦНС, плазмі крові та ліквор (мкмоль/г)

Амінокислоти	*Мозок*	*Плазма*	*Ліквор*
Глутамат	**10,6**	**0,05**	**0,23**
N-ацетиласпартат	**5,7**	**-**	**-**
Глутамін	**4,3**	**0,7**	**0,03**
ГАМК	**2,3**	**-**	**-**
Аспартат	**2,2**	**0,01**	**0,01**
Цистатіонін	**1,9**	**-**	**-**
Таурин	**1,9**	**0,1**	**-**
Гліцин	**1,3**	**0,4**	**0,01**
Аланін	**0,9**	**0,4**	**0,02**
Серин	**0,7**	**0,1**	**0,01**
Всі інші	**2,2**	**1,61**	**0,24**

Роль системи глутамінової кислоти

В мітохондріях близько 90% глутамата переамінується з утворенням Аспартата

↓

Синтез нуклеотидів

Переамінування

АСТ

+цистеїн

+гліцин

Трипептид глутатіон (γ-глутамілцистеїнілгліцин). Антиоксидантна функція

Глутамат

(нейромедіатор)

$HOOC-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$

Глутамінсинтетаза

+NH_3 +АТФ

НАД (РР)

Глутаматдегідрогеназа

NH_3

ПАЛФ (В6)

Глутаматде-карбоксилаза

Глутамін

$H_2N-C(=O)-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$

Шлях знешкодження аміаку

$HOOC-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$

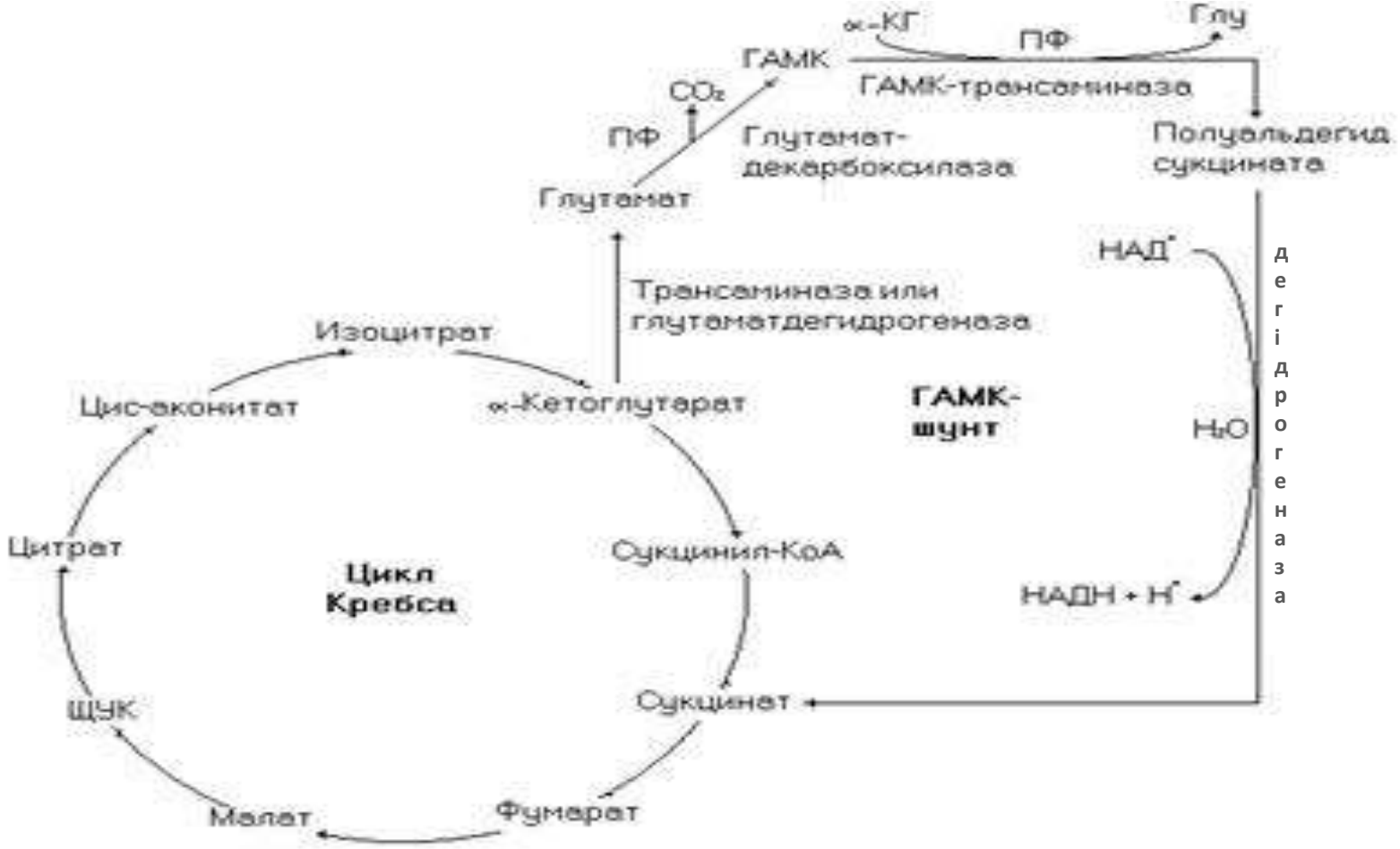
ГАМК – головний гальмівний нейромедіатор ЦНС

α -кетоглутарат

$HOOC-CH_2-CH_2-C(=O)-COOH$

Енергетична роль, анаплеротична реакція, поповнення пулу метаболітів ЦТК

Схема унікального для нервової тканини ГАМК-шунта



Синтез і катаболізм ГАМК утворюють додаткову петлю циклу трикарбонових кислот. Ензими катаболізму ГАМК локалізовані окремо від глутаматдекарбоксилази. ГАМК-трансаміназа знаходиться переважно в сірій речовині мозку, вона також вимагає піридоксальфосфат в якості кофактора і пов'язана з ним міцно. ГАМК-трансаміназа виявлена в мітохондріях, в той час як глутаматдекарбоксилаза і ГАМК локалізовані в синаптосомах. Кінцевий ензим шунта – дегідрогеназа напівальдегіду сукцинату (бурштиновий напівальдегід) – перетворює його в сукцинат. Він поширений в ЦНС там же, де і ГАМК-трансаміназа. Це мітохондріальний НАД-залежний ензим, який специфічний для бурштинового напівальдегіду і активується сульфгідрильними реагентами. Через ГАМК-шунт може проходити від 10 до 40% потоку субстратів ЦТК на стадії α-кетоглутарат → сукцинат. Швидкість перетворень в ГАМК-шунті зростає при екстремальних станах (травми, гіпоксії, психічне напруження).

Ліпіди нервової тканини

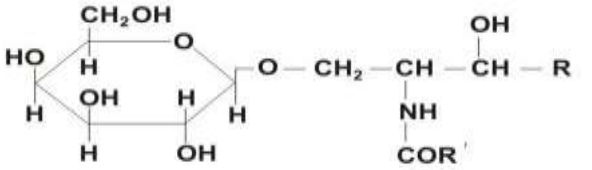
- Нервова тканина характеризується високим і стабільним вмістом ліпідів (50% сухого залишку), при цьому 1/2 - фосфоліпіди, 1/3 - гліколіпіди, 1/5 - холестерол (неетерифікований)
- До складу нервової тканини входять специфічні ліпіди, які в інших органах відсутні або виявляються в дуже малих кількостях (цереброзиди, гангліозиди, сфінгомієліни)
- Існують різкі відмінності ліпідного складу не тільки сірої і білої речовини, але і білої речовини периферичної та центральної нервової систем. Крім того вміст і співвідношення окремих класів ліпідів значно змінюються в ході розвитку і диференціювання мозку, що викликано більш активними синтетичними процесами в ЦНС у новонароджених і поступовим їх згасанням з віком
- Нервова тканина характеризується високою гетерогенністю фосфоліпідів у порівнянні з вісцеральними органами, а також високою концентрацією і великою різноманітністю індивідуальних гангліозидів
- Рівень вільних жирних кислот порівняно малий, але встановлено їх високий вміст і величезна різноманітність в ліпідах нервової тканини. Основну масу жирних кислот ліпідів мозку становлять пальмітинова, стеаринова, олеїнова і арахідонова. У мозку ідентифіковано близько 50 індивідуальних жирних кислот, в тому числі поліненасичених, довголанцюгових, яких особливо багато в цереброзидах і сульфоцереброзидах (специфічні ліпідні компоненти мієліну)
- Ліпіди мембран мозку організовані в бішар з планарною і поперечною асиметричністю розміщення ліпідів по шарам. Ці шари динамічні, що визначається інтрамолекулярними рухами (латеральна і обертальна дифузії, вертикальні коливання) і фазовими переходами ліпідів, що створюють основу для структурних перебудов в мембранах синапсів і участь у передачі сигналів

Ліпіди – загальний вміст (% від сухої маси), у тому числі :	Сіра речовина	Біла речовина	Мієлін
	32,7	54,9	70,0
Холестерол	22,0	27,5	27,7
Фосфатидил-холіни	26,7	12,8	11,2
Фосфатидил-етаноламіни	22,7	14,9	15,6
Фосфатидил-серини	8,7	7,9	4,8
Фосфатидил-інозитоли	2,7	0,9	0,6
Плазмалогени	8,8	11,2	12,3
Сфинго-мієліни	6,9	7,7	7,9
Цереброзиди	5,4	19,8	22,7
Гангліозиди	1,7	5,4	3,8

Нейроспецифічні ліпіди

Цереброзиди

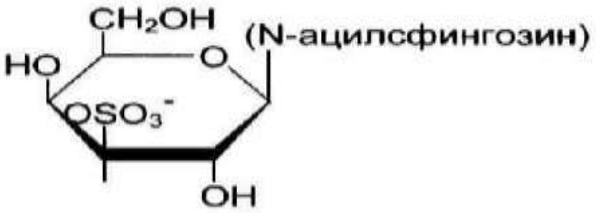
(моногексозиди церамідів)



R и R' – алифатические радикалы

Сульфоцереброзиди

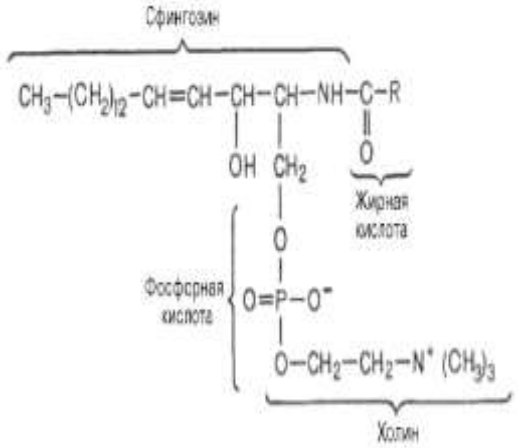
(сульфатовані похідні галактоцерамідів)



У значних кількостях присутні в мієліні, будучи одним з головних його компонентів ліпідної природи, забезпечуючи ефективну електричну ізоляцію і проведення нервового імпульсу (в 6 разів швидше ніж в немієлінізованих волокнах)

Сфінгомієліни

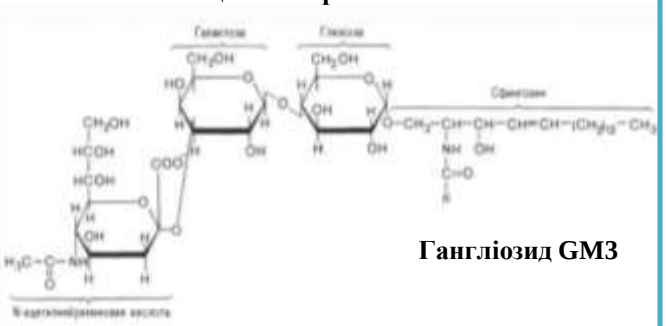
(N-ацилсфінгозин+фосфохолін)



Сфінгомієліни не є строго специфічними для нервової тканини, але концентрація їх тут максимальна (вони становлять приблизно 40-45% від усіх ліпідів мієлінової речовини). Сфінгомієліни завдяки специфічному жирнокислотному складу (переважають стеаринова, лігноцеринова (24:0) і нервонова (24:1)), обумовлюють високий електричний опір, що досягає в деяких нейронах 1000 Ом / см2 поверхні

Гангліозиди

Олігосахариди церамідів+ N-ацетилнейрамінова кислота



Ганглиозид GM3

Гангліозиди містяться в кількості 0,3% (від маси тканини) в сірій речовині, 0,05% в білій речовині мозку. Функції:

1. Входять в структуру мембран нейронів і гліальних клітин. Є рецепторними молекулами для вірусів, токсинів, лікарських препаратів. 2. Беруть участь в регуляції рівня поляризації нейрональних мембран (здатні зв'язувати катіони кальцію і регулювати активність Na+-K+ - АТФази).3. Беруть участь в утворенні ансамблів нейронів, стійко пов'язаних один з одним, забезпечуючи міжклітинні взаємодії, що сприяє збереженню і передачі інформації. 4. Якісні та кількісні дефекти обміну гангліозидів викликають різні важкі патології центральної нервової системи (хвороба Тея-Сакса та ін.). 5. При парантеральному введенні позбавлені токсичності, проникають через гематоенцефалічний бар'єр, активно вбудовуються в нейрональні мембрани. Сприяють репарації пошкоджених аксонів, мають виражений терапевтичний ефект при травмах головного та спинного мозку.

Енергетичний обмін в нервовій тканині характеризується:

- Високою інтенсивністю в порівнянні з іншими тканинами і залежить від функціонального стану нейрона, про що свідчить значення дихального коефіцієнту: в спокої він дорівнює 0,8, а при збудженні - 1,0
- Великою швидкістю споживання кисню і глюкози з крові. Головний мозок людини, на частку якого припадає 2% від маси тіла, споживає 20-25% (діти у віці до 1 року - 50%) всього кисню, що використовується організмом
- Споживанням кисню сірою речовиною на 30-50% вище, ніж білою. Периферичні нерви використовують в 30 разів менше кисню, ніж еквівалентна по масі кількість тканини ЦНС
- Різною швидкістю споживання кисню окремими відділами ЦНС: кора великих півкуль > проміжний мозок > середній і довгастий мозок > спинний мозок (інтенсивність утилізації O2 знижується при переході від передніх відділів мозку до задніх; від кори до підкоркових структур і до базальних гангліїв)
- Нейрони відрізняються більш інтенсивним диханням, ніж гліальні клітини. У корі великих півкуль 70% від загального поглинання кисню припадає на нейрони і 30% на гліальні клітини
- Приблизно 70% всього виробленого в мозку АТФ витрачається на підтримання іонних градієнтів між нейронами і навколишнім середовищем
- Абсолютним домінуванням глюкози як головного енергетичного субстрату і неможливістю його заміни (кетонові тіла як енергетичний субстрат використовуються мозком лише при голодуванні і тривалій роботі, вищі жирні кислоти не проникають через гематоенцефалічний бар'єр)
- За добу нервова система використовує 100-120 г глюкози, 90% якої піддається аеробному окисненню до CO_2 і H_2O з виділенням енергії. Це забезпечується єдиним функціональним комплексом ключових ферментів аеробного розпаду глюкози: гексокіназа (в ЦНС є 2 ізоформи) → фосфофруктокіназа → піруватдегідрогеназний мультиензимний комплекс → цитратсинтаза → НАД-залежна ізоцитратдегідрогеназа. Комплекс синхронно і однонаправлено регулюється пулом аденілових нуклеотидів
- Вкрай низький вміст глюкози (і глікогену) в мозку (менше 1 г) і висока швидкість її окиснення пояснюють виключно тісну залежність енергетичного метаболізму нервової тканини від надходження глюкози з крові. Транспорт глюкози в нейрони здійснюється за допомогою двох механізмів (переносників): 1) натрій-залежні, які транспортують глюкозу проти градієнта її концентрації; 2) натрій-незалежні, які здійснюють перенесення глюкози по градієнту її концентрації з використанням механізму полегшеної дифузії (система GLUT, причому в нервовій тканині вони всі інсуліннезалежні). GLUT1 представлений в нервовій тканині в двох ізоформах: 1-а - більш глікозильована, продукується мікросудинами головного мозку і здійснює транспорт глюкози через гематоенцефалічний бар'єр; 2-а - менш глікозильована, локалізована в тілах і відростках астроцитів. GLUT2 локалізований в нейронах кори, мозочку і гіпокампі. GLUT3 переважає в аксонах і дендритах нейронів кори. GLUT5 локалізован в мікроглії і бере участь, головним чином, в транспорті фруктози.
- Гіпоксія будь-якого генезу викликає незворотні порушення в нейронах (припинення доступу кисню навіть на 10-15 секунд порушує енергетику нейронів!!)

Особливості функціонування ЦТК в нейронах:

1. В нейронах існує єдиний функціональний комплекс з двох ферментів – цитратсинтази і НАД-залежної ізоцитратдегідрогенази, регульований однонаправленно і синхронно в залежності від енергетичних потреб.
2. Активність лімітуючих ключових ферментів (цитратсинтаза і НАД-ізоцитратдегідрогеназа) в мозку значно вище, ніж в інших тканинах. Аеробна продукція АТФ може бути активована не на багато, оскільки активність ізоцитратдегідрогенази ЦТК в базальних умовах близька до максимуму.
3. Домінуючим механізмом регуляції швидкості ЦТК в мозку є співвідношення компонентів аденіннуклеотидного пулу, гормональна регуляція виражена слабко.
4. На етапі α-кетоглутарат → сукцинат поряд з універсальною для всіх тканин послідовністю реакцій ЦТК, в мозку можливе шунтування: ГАМК-шунт (дивись вище).
5. Анаплеротичні реакції ЦТК в нейронах виражені слабко.

Основні енергозалежні процеси, що лежать в основі специфічних функцій нервової тканини

Функції	Біохімічні реакції
1. Проведення нервових імпульсів з подальшим відновленням іонної асиметрії	Na+-K+-АТФаза
2. Підтримка певної просторової орієнтації і конформації структурних одиниць нейрона	Фосфорилювання специфічних білків нейрофіламентів
3. Утворення синаптичних структур; функціонування синапсів	Синтез специфічних білків, ліпо- і глікопротеїнових комплексів; синтез і метаболізм нейромедіаторів; транспорт, виділення, зворотне захоплення нейромедіаторів
4. Зберігання та переробка інформації (нейрологічна пам'ять)	Синтез специфічних білків, нейропептидів, нуклеїнових кислот, ліпо- і глікопротеїнових комплексів
5. Трансмембранний перенос субстратів, нейромедіаторів	Реакції, що каталізуються АТФазними системами, транслоказні реакції
6. Аксональний і ретроградний ток	Фосфорилювання специфічних білків (тубуліну та ін.)

Нейротрансмітери

за хімічною природою поділяють на п'ять класів: 1) амінокислоти; 2) аміни та їх похідні; 3) нейропептиди; 4) нуклеозиди і нуклеотиди; 5) стероїди.

Нейромедіатори

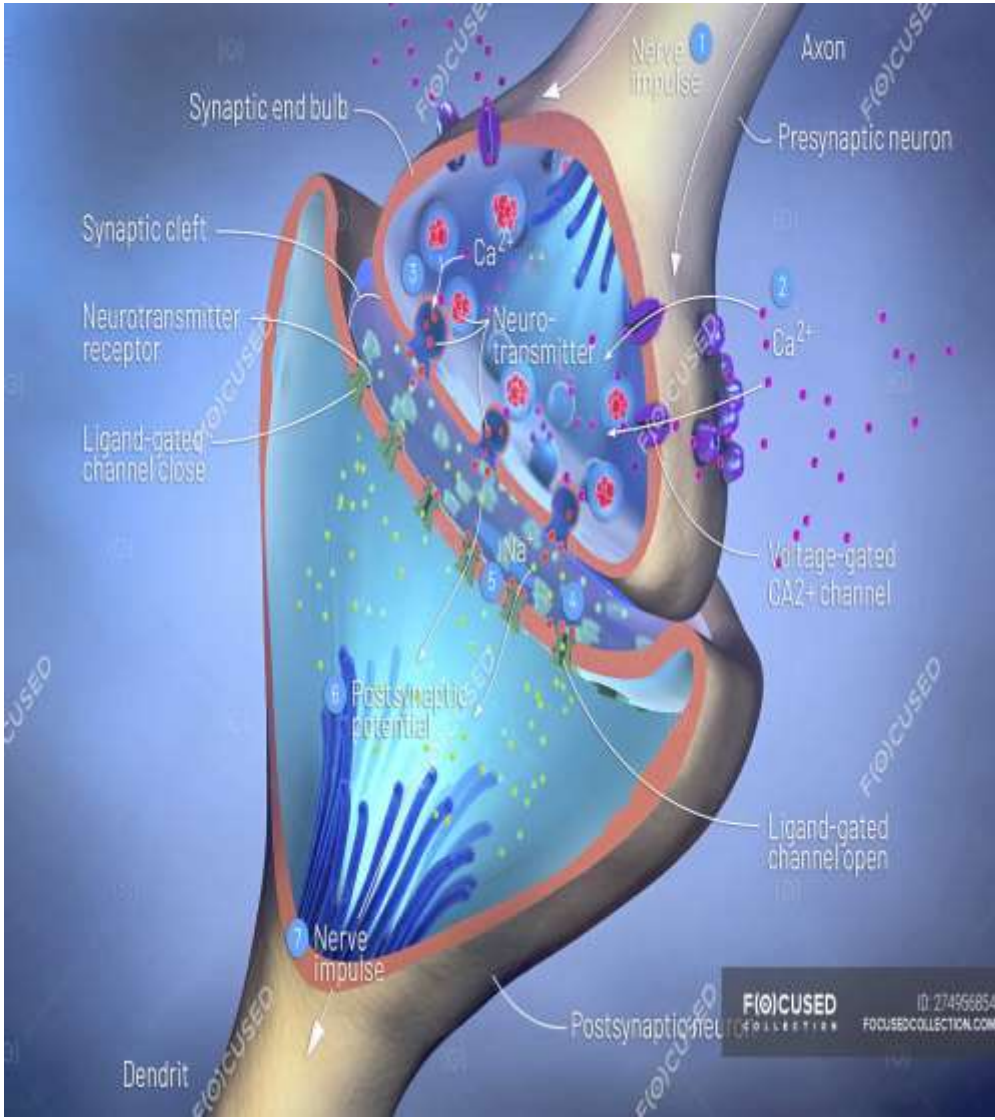
Нейромодулятори

Ознаки:

- **Вибіркова локалізація в тілах нейронів і, в особливо високих концентраціях, в пресинаптичних утвореннях, де вони депоновані в синаптичних везикулах**
- **Дія на постсинаптичну мембрану, в результаті чого змінюється її селективна проникність для іонів**
- **При подразненні пресинаптичного нервового закінчення збільшується концетрація нейромедіатора в екстрацелюлярній рідині і крові, що відтікає**
- **Присутність в нервових закінченнях ферментів, що беруть участь в синтезі і розпаді медіаторів (в синаптичній щілині)**
- **Кальцій-залежна секреція медіатора з нервових закінчень при їх деполяризації (пресинаптичної стимуляції) в екві-молярних кількостях відповідно до частоти стимуляції**
- **Наявність високоселективної системи активного захоплення медіатора до відповідних терміналей**

Послідовність подій в хімічному синапсі:

1. Синтез нейромедіатора і транспорт його до пресинаптичної мембрани.
2. Депонування нейромедіатора.
3. Викид нейромедіатора в синаптичну щілину за допомогою екзоцитозу.
4. Дифузія нейромедіатора до постсинаптичної мембрани.
5. Рецепція нейромедіатора на постсинаптичній мембрані.
6. Формування потенціалу дії або зміна величини потенціалу спокою постсинаптичної мембрани.
7. Інактивація нейромедіатора в синаптичній щілині за допомогою зворотного захоплення (реаптейка) або руйнування (ферментативно).



Характеристика окремих нейромедіаторів (НМ)

Збуджувальні

НМ	Рецептори	Ефекти
Глутамат	Іонотропні рецептори 3 типів: NMDA, AMPA, каїнатні	Активація AMPA і каїнатних рецепторів викликає деполяризацію мембран через відкриття Na+ -каналів. Активація NMDA (після зняття блокади Mg2 +) веде до відкриття Na+ і Ca2 + -каналів (з цим пов'язана токсичність глутамату).
	Метаботропні рецептори (mGluR) – 3 групи рецепторів (8 підтипів)	Рецептори I групи активують фосфоліпазу С, яка каталізує утворення вторинних посередників діацилгліцеролу і інозитол-1,4,5-трифосфату, а рецептори II і III груп при контакті з глутаматом сприяють зниженню активності аденілатциклази.
Аспартат	Іонотропні NMDA-рецептори	Відносно рідкісний медіатор, зустрічається в мото- і інтернейронах спинного мозку, а також в довгастому мозку, де бере участь в процесах моторного навчання.
Ацетилхолін	Метаботропні – мускаринові рецептори - M_1 ($ІФ_3$, ДАГ)	в ЦНС та вегетативних гангліях беруть участь в рухових процесах
	M_2 (цАМФ)	Регулюють секрецію катехоламінів, пресинаптичні м2-холінорецептори знижують вивільнення самого ацетилхоліну
	M_3 (цАМФ)	в ЦНС пригнічує апетит
	M_4 ($ІФ_3$, ДАГ)	В ЦНС бере участь в процесах формування пам’яті, гальмує рухову активність і вивільнення ГАМК
	M_5 ($ІФ_3$, ДАГ)	в ЦНС бере участь у вазодилятації судин мозку, регулює скорочення зіниць
	Іонотропні – нікотинові рецептори (постсинаптичні мембрани гангліонарних клітин)	Ацетилхолін активує іонотропні Н-холінорецептори з відкриттям швидких натрієвих каналів. Через ці рецептори ацетилхолін забезпечує функціонування базальних (підкіркових) гангліїв головного мозку, пов'язаних з регулюванням рухової активності і м'язового тонусу. Крім того, в периферичній нервовій системі ацетилхолін через Н-холінорецептори стимулює вегетативні ганглії і викликає скорочення скелетних м'язів.
Норадреналін	**α_1- і β_1**-рецептори локалізуються в основному на постсинаптичних мембранах і реагують на дію норадреналіну, що виділяється з нервових закінчень постгангліонарних нейронів симпатичного відділу, α2-рецептор (пресинаптичний в симпатичній нервовій системі і постсинаптичний в головному мозку)	Нейромедіатор більшості постгангліонарних симпатичних волокон і багатьох центральних нейронів (особливо в locus coeruleus, ретикулярної формації стовбура і гіпоталамусі). Регулює активність нейронів кори головного мозку, бере участь у формуванні когнітивних функцій і процесах адаптації.

НМ	Рецептори	Ефекти
Дофамін	Метаботропні (п'ять типів, є субтипи): D1 і D5 збільшують активність аденілатциклази, а D2, D3 і D4 зменшують. Ліганд α- і β-адренорецепторів.	Дофамінові рецептори присутні як в ЦНС, так і в периферичних органах. В ЦНС дофамінергічні нейрони формують нигростриарний, мезолімбічний, мезокортикальний і тубероінфундибулярний шляхи. В екстрапірамідній системі дофамін грає роль стимулюючого нейромедіатора, який сприяє підвищенню рухової активності, зменшенню рухової загальмованості і скутості, зниженню гіпертонусу м'язів. Входячи до складу лімбічної системи формує поведінкові реакції і регулює емоційно-вольову сферу. У гіпоталамусі і гіпофізі дофамін грає роль природного гальмівного нейромедіатора, який пригнічує секрецію ряду гормонів. З порушенням в рецепції і обміні дофаміну пов'язують такі патології як хвороба Паркінсона і шизофренія.
Серотонін (5-окситриптамін)	Метаботропні, багато типів і субтипів з різною локалізацією в організмі і ЦНС: $5HT_{1A, B, C, D}$ (цАМФ) $5HT_{2A,B}$($I\Phi_3$, Ca^{2+}) $5HT_3$ (Na^+, K^+)	Поряд з дофаміном один з ключових медіаторів, що регулюють вищу нервову діяльність: • В лобній долі під його впливом стимулюються зони, відповідальні за процес пізнавальної активності • В спинному мозку серотонін позитивно впливає на рухову активність і тонус м'язів • Серотонін бере участь у формуванні поведінкових реакцій, в контролі настрою, емоцій, сну. • Стимулює апетит, зменшує больові і підвищує харчові умовні рефлекси • Зменшує агресивність, страх, його рівень підвищується під час ейфорії і знижується при депресіях
Гальмівні		
ГАМК (гама-аміномасляна кислота)	Три типа $ГАМК_{A,B,C;}$ $ГАМК_A$, $ГАМК_C$ постсинаптичні, іонотропні (містять Cl^-канали); $ГАМК_B$ пост- і пресинаптичний, метаботропний (K^+-канали)	ГАМК є головним гальмівним нейромедіатором і виявляється в усіх відділах ЦНС, селективно знижуючи активність нейронів (має седативний і протисудомний ефекти) і реалізуючи свою дію двома механізмами: 1. Взаємодія ГАМК з іонотропними ГАМК-А- і ГАМК-С-рецепторами (субодиницями хлорних каналів) призводить до відкриття і швидкому входу в постсинаптичний нейрон аніонів Cl-, що викликає гіперполяризацію (збільшення негативного заряду на внутрішній стороні мембрани) постсинаптичної мембрани і гальмування. 2. ГАМК при взаємодії з $ГАМК_B$-рецепторами збільшує проникність постсинаптичних мембран для К+, віддаляючи мембранний потенціал від граничного рівня при якому виникає потенціал дії
Гліцин	Gly-R – іонотропний (містить Cl^-канал)	Гліцинові рецептори є практично у всіх ділянках ЦНС, з максимальною концентрацією в інтернейронах вентральних рогів сірої речовини спинного мозку, а також рухових ядрах черепних нервів (особливо V і XII пар), виконуючи так зване зворотне гальмування, що оберігає мотонейрони від перезбудження.

Нейропептиди

Нейропептиди – широкий клас сполук пептидної природи, які синтезуються переважно в клітинах ЦНС, складаючи пептидергічну систему. Здатні істотно впливати на біохімічні та нейрофізіологічні процеси в головному мозку, регулювати як когнітивні, так і соматовегетативні функції організму.

- ✓ Нейропептиди – міжклітинні посередники в передачі інформації. Вони виконують функції нейромедіаторів, нейромодуляторів і дистантних регуляторів (гормонів).
- ✓ Нейропептиди є малі та середні за розміром пептиди, як правило, лінійні, що містять від 2 до 40-50 амінокислот у складі. Частина нейропептидів модифікована по кінцевим амінокислотам (амідування з С-кінця, ацетилювання або циклізація залишку глутамату в піроглутамат та ін.). Іноді зустрічаються модифікації некінцевих амінокислот (посттрансляційне формування дисульфідних зв'язків).
- ✓ Загальна кількість відомих нейропептидів вимірюється багатьма сотнями. Вони утворюють більше 40 сімейств.
- ✓ Нейропептиди (разом з іншими регуляторними сполуками) утворюють функціонально безперервну систему, функціональний континуум. Кожен нейропептид володіє своєрідним комплексом біологічних активностей і здатний діяти в супер малих концентраціях.
- ✓ Нейропептиди синтезуються шляхом протеолізу великих пептидів-попередників в нейронах і зосереджуються в везикулах нервових закінчень. Там вони, як правило, співіснують і спільно функціонують з мономолекулярними нейромедіаторами.
- ✓ Дія нейропептидів реалізується через систему рецепторів «повільного» типу, що містять G-білки.
- ✓ Термін напіврозпаду більшості нейропептидів в рідинах організму варіює від хвилин (для олігопептидів) до годин (для пептидів середнього розміру).
- ✓ Існує складна ієрархічна система, в якій одні нейропептиди індукують або пригнічують вихід інших нейропептидів. При цьому самі нейропептиди-індуктори здатні викликати ряд біохімічних і фізіологічних ефектів.

Класифікація нейропептидів за сімействами:

1. Гіпоталамічні ліберини і статини
2. Опіоїдні пептиди
3. Меланокортин
4. Вазопресин-тоцини
5. Панкреатичні пептиди
6. Глюкагон-секретин
7. Холецистокініни
8. Тахікініни
9. Мотиліни
10. Нейротензини
11. Бомбезини
12. Кініни
13. Ангіотензини
14. Пептиди, які кодуються геном, подібним гену кальцитоніну
15. Атріопептид
16. Ендозепіни
17. Галанін
18. Ендотеліни

Опіоїдні пептиди (ОП)

Сімейство ОП має характерну для більшості представників послідовність амінокислот Tyr-Gly-Gly-Phe. ОП мають різноманітні біологічні ефекти: морфіноподібну анальгезуючу і седативну дії, регуляція поведінкових реакцій (агресія, ейфорія, мотивація задоволення, статевий і харчовий потяг), беруть участь в реалізації загального адаптаційного синдрому і формуванні фармакологічної залежності, модуляції больової чутливості і мотивації алкогольної поведінки, регуляції циркадних ритмів. Крім того ОП беруть участь в нейродегенеративних процесах, пошкодженні тканини мозку внаслідок травми та ішемії.

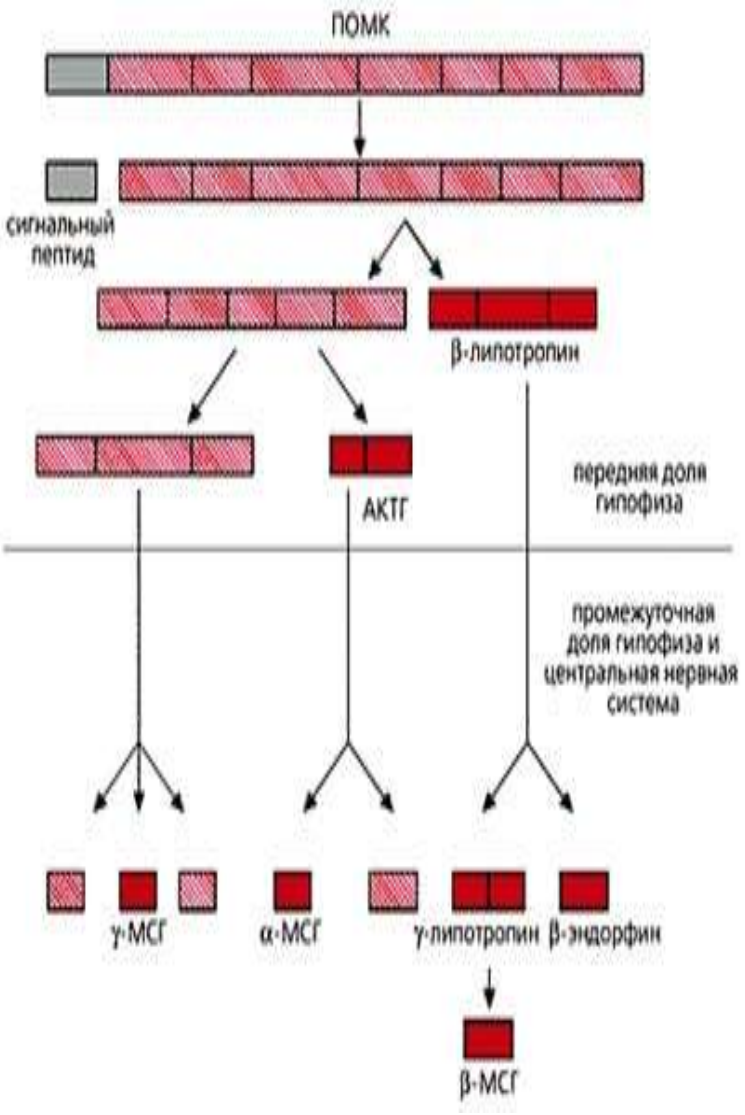
Велика частина ОП утворюється із загальних білкових попередників – проопіомеланокортину (β-ендорфін, α-ендорфін, γ-ендорфін, δ-ендорфін), продінорфіну (динорфін А, динорфін В, α-неоендорфін, β-неоендорфін, динорфін-32, лейморфін), препроенкефаліну (лей-енкефалін, мет-енкефалін, амідорфін, адренорфін, пептид В тощо).

Опіоїдні рецептори – різновид мембранних рецепторів нервової тканини, пов'язаних з Gi білком. При їх активації відзначено зниження активності аденілатциклази, що призводить до зменшення синтезу цАМФ, а також відбувається різноспрямоване регулювання іонних каналів для К+ і Са2+ пре- і постсинаптичних мембран. Закриття пресинаптичних потенціал-залежних кальцієвих каналів зменшує виділення в синапс збуджуючих нейромедіаторів (глутамата та інших), а активація калієвих каналів постсинаптичної мембрани викликає її гіперполяризацію. Все це призводить до єдиного сумарного кінцевого результату – значного зниження чутливості постсинаптичного нейрона до дії збуджуючих медіаторів.

Є 5 типів (дані про останні два дуже мізерні!) опіоїдних рецепторів, що відрізняються локалізацією і афінністю до різних ОП:

- **мю** (μ1 і μ2) **рецептори**, ядра стовбурів мозку, гіпоталамусу, таламусу, соматосенсорної зони кори, спинного мозку (ліганди - ендорфіни);
- **дельта** (δ) **рецептори** лімбічних структур, перегородки і гіпоталамуса (ліганди - енкефаліни);
- **каппа** (κ1 і κ2) **рецептори** спинного мозку, гіпоталамусу і кори (ліганди - динорфіни);
- **сигма** (σ) - і **епсилон** (ε) - **рецептори**

Схема утворення регуляторних пептидів із неактивного білка-попередника проопіомеланокортина (ПОМК).



Групи психотропних препаратів
Нейролептики. Препарати для лікування - психозів (антипсихотичні препарати). У цьому випадку важливо знизити рівень активації в мозку. Найбільш ефективний шлях - блокада дофамінових рецепторів (галоперидол, аміназин).
Транквілізатори. Заспокійлива дія при тривожності, страху, психічній напрузі. Механізм дії полягає не в виключенні активації, а в посиленні гальмування (агоністи рецепторів до ГАМК - бензодіазепіни - діазепам, еленіум).
Антидепресанти. За умов депресії в ЦНС знижується активність моноамінергічних систем. Існує 2 основні шляхи її підвищення: використання інгібіторів МАО - моклобемид, пірліндол і реаптейка (зворотного захоплення моноамінів) - амітриптилін
Ноотропи. Викликають активацію інтеграційних функцій мозку (мислення, пам'ять, навчання, стійкість до стресів). В основі ефекту - оптимізація енергетичного обміну, активація анаболізму, поліпшення стану мембран (амінолон, кавінтон, пірацетам)
Наркотичні анальгетики. Агоністи опіатних рецепторів антиноцицептивної системи (омнопон, промедол, фентаніл). Легко призводять до розвитку звикання і залежності.
Психомоторні стимулятори. Викликають короткочасний підйом фізичної і розумової активності. Діють через пуринові рецептори (кофеїну-бензоат) або посилюють викид норадреналіну і / або дофаміну (фенамін, сиднокарб).
Засоби для лікування паркінсонізму. Паркінсонізм, як правило, пов'язаний з порушеннями в базальних гангліях (надлишкова активність ацетилхолінергічних інтернейронів) і чорної субстанції (загибель дофамінергічних нейронів). Лікування попередник дофаміну (леводопа), блокатори рецепторів до ацетилхоліну (циклодол).
Протисудомні препарати. Судоми виникають як результат незбалансованої активності глутаматергічної і ГАМК-ергічної систем. Протисудомні препарати або послаблюють першу, або (частіше) підсилюють другу (конвулекс, фінлепсин).

Література

1. Хухо Ф. Нейрохимия: Основы и принципы / Хухо Ф.: Пер. с англ. — М.: Мир, 1990. — 384 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
3. Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.:Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
4. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
5. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія : Підруч. для студ. / Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, К. С. Непорада. - 2-е вид., доопрац. і доповн. - Вінниця : Нова Кн., 2007. - 379 с.
6. Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.
7. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб., ЭЛБИ, 2000. – 688 с.
8. Биологическая химия с упражнениями и задачами : учебник / под ред. чл.-корр. РАМН С.Е. Северина. - 2011. – 624 с.