

Основы молекулярной нейрофармакологии

А.И. Федин

Молекулярная нейрофармакология является наукой, изучающей механизмы действия лекарств на нервную систему. В некоторых случаях нейрофармакологические агенты служат инструментом для изучения молекулярных и клеточных основ функций нервной системы и ее заболеваний. Так, например, изучение действия антидепрессантов привело к более полному пониманию биохимических основ депрессии. Современная нейрофармакология интегрирует знания из молекулярной и клеточной биологии, генетики и нейробиологии. Вместе с тем нейрофармакология очень важна для практической медицины, так как объясняет действия и позволяет осуществлять подбор лекарств при многих неврологических заболеваниях.

Принято считать, что головной мозг человека содержит почти 100 млрд. нейронов, но подобно другим органам, они представлены тысячами различных типов, имеющих свои структурные, биохимические и функциональные особенности. Примером подобной нейрональной изменчивости могут быть 22 типа интернейронов сетчатки глаза. Коммуникация между нейронами происходит таким образом, что каждый нейрон осуществляет контакты с тысячами других нейронов. Межнейрональная коммуникация основана на чередовании электрических и химических процессов, которые обеспечивают синаптическую передачу.

На рис. 1 представлена организация синаптической передачи. Длинный аксон нейрона заканчивается терминальными аксональными волокнами.

Анатолий Иванович Федин – профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ФУВ РГМУ.

Каждая аксональная терминаль может осуществлять пресинаптический контакт с другими нейронами. Ядро нейрона организует как прием, так и передачу информации. Дендриты обеспечивают прием большого объема информации от других нейронов.

Анатомически центральную нервную систему можно представить как массу электрических проводов для синаптической связи между нейронами подобно миллионам телефонных проводов внутри тысяч телефонных кабелей (рис. 2).

Контакты между отростками нейронов осуществляются при помощи синапсов. На рис. 3 показана структура синапса. Пресинаптические связи и прием информации от других нейронов осуществляются через дендриты, имеющие локальные выросты различной величины и формы – дендритные шипики. Шипики являются постсинаптическими структурами для образования аксоно-дендритных связей. Химический нейротрансмиттер локализуется в химическом пузырьке.

На рис. 4 представлен синапс двух нейронов. Аксональная терминаль пресинаптического нейрона формирует синапс с постсинаптическим нейроном. Энергия вырабатывается митохондриями пресинаптического нейрона. Химический нейротрансмиттер локализуется в маленьком пузырьке и высвобождается из него при возбуждении. Синаптическая щель находится между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами. Рецепторы располагаются по обе стороны щели.

Функции нейронов организованы так, что они могут как получать, так и передавать информацию. Нейроны посылают через свои аксоны электрические импульсы, но эти импульсы не могут передаваться на другие нейроны.

Функцию посредников выполняют химические нейротрансмиттеры, вследствие чего контакт между нейронами является не электрическим, а химическим. Трансформация электрического сигнала в химический составляет процесс нейротрансмиссии. Нейротрансмиттер, высвобождающийся в одном нейроне, может диффузно действовать на синапсы. Некоторые химические сигналы являются очень короткими.

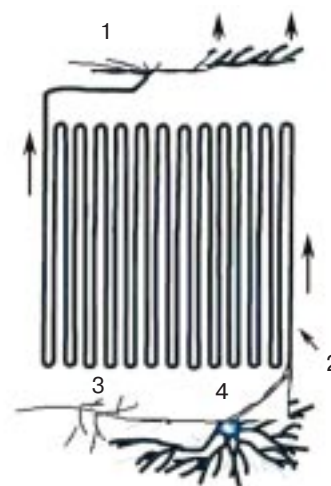


Рис. 1. Нейрон, аксон и дендриты. 1 – терминальные волокна аксонов, 2 – аксон, 3 – дендриты, 4 – тело клетки.

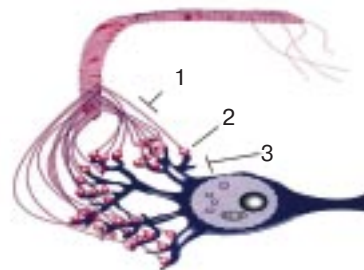


Рис. 2. Схема синаптических нейрональных контактов. 1 – аксоны пресинаптического нейрона, 2 – синапс, 3 – дендриты пресинаптического нейрона.

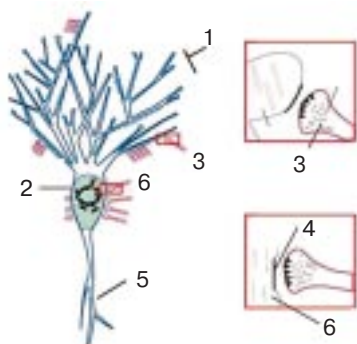


Рис. 3. Структура синапса. 1 – шипики дендритов, 2 – тело клетки, 3 – синаптический пузырек, 4 – постсинаптическая плотность, 5 – аксон, 6 – дендрит.

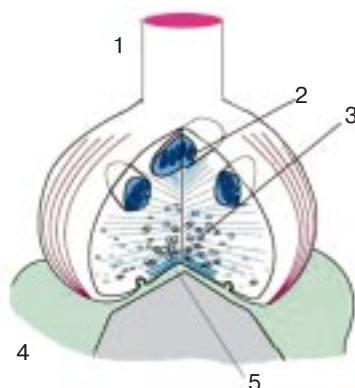


Рис. 4. Синаптический контакт двух нейронов. 1 – пресинаптический нейрон, 2 – митохондрии, 3 – пузырьки, 4 – постсинаптический нейрон, 5 – синаптическая щель.

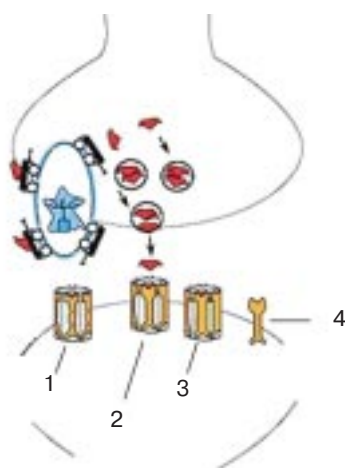


Рис. 5. Глутаматные рецепторы. 1 – NMDA-рецептор, 2 – AMPA-рецептор, 3 – каинатный рецептор, 4 – метаботрофический рецептор.

ми (порядка миллисекунды). Примерами быстрых сигналов являются основные нейротрансмиттеры – глутамат и гамма-аминомасляная (аминобутировая) кислота (ГАМК). Другие нейротрансмиттеры (норэпинефрин, серотонин, нейропептиды) формируют более длительные сигналы (несколько миллисекунд и секунды) и оказывают нейромодулирующее действие.

Лечение многих заболеваний связано с воздействием на нейромедиаторные системы. К таким заболеваниям относятся острая и хроническая ишемия мозга, эпилепсия, экстрапирамидные заболевания, болезнь Альцгеймера и другие деменции, депрессия, панические расстройства, фобии и другие нарушения поведения.

К наиболее распространенным нейротрансмиттерам относятся амины (серотонин, допамин, норэпинефрин, эпинефрин, ацетилхолин, тирамин, триптамин, мелотонин, гистамин), аминокислоты (ГАМК, глицин, глутаминовая кислота, аспартамовая кислота), пептиды гипофиза (кортикотропин, окситоцин, вазопрессин), кишечные гормоны (холестекин, мотилин, панкреатический полипептид), опиоидные пептиды (динорфин, β -эндорфин, метэнкефалин, киоторфин), разнообразные пептиды (брадикинин, пролактин, нейротензин, субстанция К, карнозин), газы (оксид азота, карбонмонооксид).

В процессах возбуждения большую роль играют глутаматные ком-

плексы. На рис. 5 видны основные типы глутаматных рецепторов. Выделяют 4 типа глутаматных рецепторов. NMDA (N-метил-D-аспартат), AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксальпропионовая кислота) и каинатные рецепторы взаимодействуют с ионными каналами. Метаботрофические глутаматные комплексы посылают длительные модулирующие сигналы, которые имеют большое значение для функции памяти.

Синтез глутамата в качестве нейротрансмиттера происходит в глиальных клетках, роль которых очень важна для структурной и метаболической поддержки нейронов. Сложный процесс превращения глутамата из аминокислоты в нейротрансмиттер представлен на рис. 6. В глиальной клетке глутаминовая кислота (глутамат) под воздействием фермента глутаминсинтетазы превращается в глутамин, который транспортируется в нейрон. В нейроне под воздействием фермента митохондрий глутаминазы из глутамина вновь синтезируется глутамат, который в качестве нейротрансмиттера накапливается в химическом пузырьке в области синапса.

В процессе возбуждения NMDA-рецепторы под воздействием глутамата открывают ионный канал кальция, который поступает внутрь нейрона, активирует внутриклеточные ферменты и делает нейрон восприимчивым для химической нейротрансмиссии. На этот процесс оказывают модулиру-

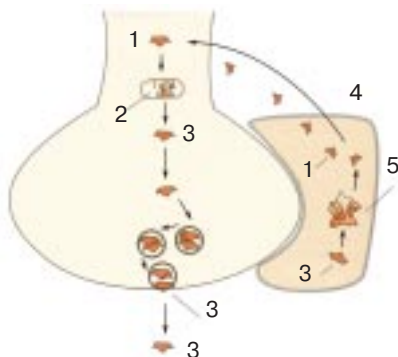


Рис. 6. Синтез нейротрансмиттера глутамата. 1 – глутамин, 2 – глутаминаза, 3 – глутамат, 4 – глиальная клетка, 5 – глутаминсинтетаза.

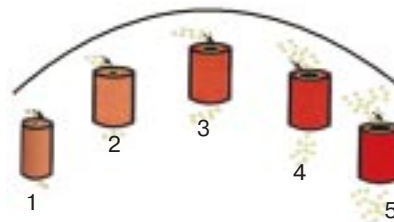
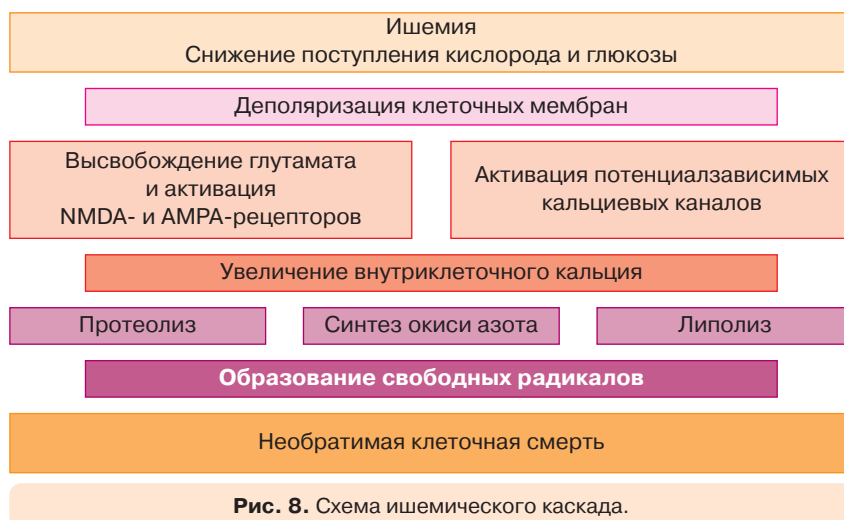


Рис. 7. Спектр глутаматной активации и развитие неврологических заболеваний. 1 – нормальное возбуждение, 2 – повышенная возбудимость (тревога, мания), 3 – экзайтоксичность (повреждение нейронов), 4 – экзайтоксичность (медленная нейродегенерация), 5 – экзайтоксичность (катастрофическая нейродегенерация).



тона, боковой амиотрофический склероз. Быстрая и внезапная глутаматная экзайтоксичность играет большую роль в ишемическом каскаде, развивающемся при инфаркте мозга (рис. 8).

Как видно на рис. 8, высвобождение глутамата и активация глутаматных рецепторов является ключевым моментом для запуска при ишемии всего каскада патологических реакций. Важно подчеркнуть взаимодействие в этом каскаде с еще одним универсальным патофизиологическим процессом – свободнорадикальным накоплением и оксидантным стрессом, усиливающим неблагоприятное действие глутаматной экзайтоксичности.

Химическим нейротрансмиттером для ГАМК-эргических нейронов является ГАМК. Синтез ГАМК происходит из глутамата под воздействием фермента глутамат-декарбоксилазы (рис. 9а). ГАМК-нейроны являются пресинаптическим транспортером (помпой) для норэпинефриновых, допаминовых и серотониновых рецепторов. Транспортёр доставляет ГАМК в синаптическую щель, где фермент ГАМК-трансаминаза превращает ее в нейротрансмиттер, хранящийся в химическом пузырьке синапса. Рецепторы ГАМК регулируют ГАМК-эргическую нейротрансмиссию. ГАМК представляет наиболее значимый медиатор тормозного действия. Ингибиторное действие на мозг ГАМК осуществляет через взаимодействие с ГАМК-А-рецепторами, что приводит к открытию ионных каналов Cl^- , пресинаптическому торможению или к гиперполяризации постсинаптической мембраны с генерацией тормозного постсинаптического сигнала. Различают ГАМК-А- и ГАМК-Б-рецепторы (рис. 9б). ГАМК-А-рецепторы открывают ионный канал хлора и оказывают также модулирующее влияние на бензодиазепиновые рецепторы. Но модулирующее влияние ГАМК-А является более комплексным и влияющим на сайты пикротоксина и барбитуратов (противосудорожные сайты), алкоголя. В результате действие ГАМК-нейромедиаторных систем прослеживается при тревожных и судорожных состояниях, а также

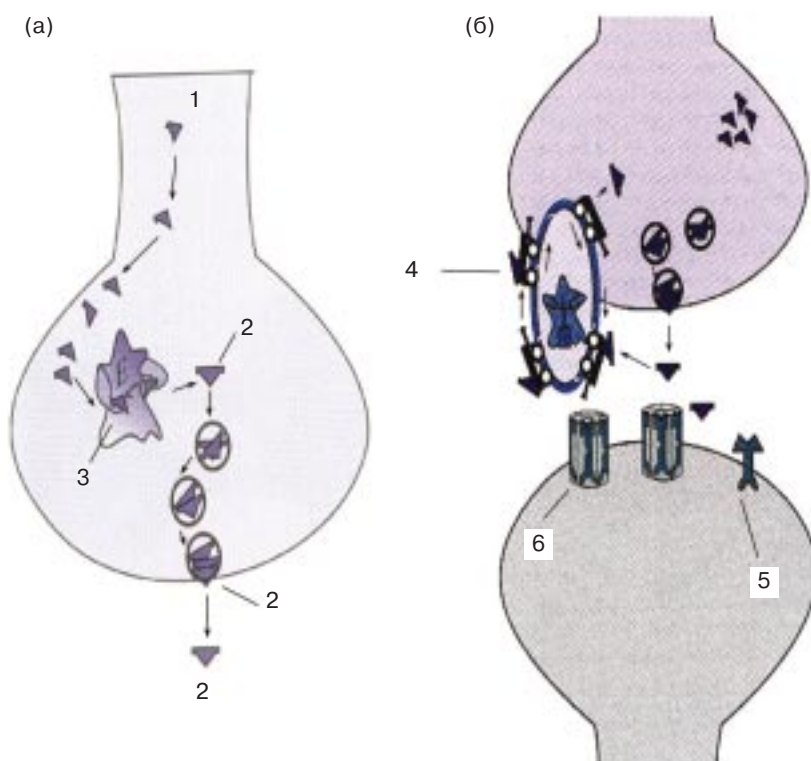


Рис. 9. ГАМК-эргический нейрон и рецепторы. 1 – глутамат, 2 – ГАМК, 3 – GLu-AD, 4 – ГАМК-транспортёр, 5 – ГАМК-А-рецептор, 6 – ГАМК-Б-рецептор.

ющее влияние нейротрансмиттерные сайты глицина, полиаминов и цинка. Блокирующее действие на ионный канал кальция оказывает сайт магнезии.

Повышенная возбудимость глутаматных NMDA-рецепторов приводит к экзайтоксичности, играющей большую роль в ишемическом каскаде и в процессах нейродегенерации. На рис. 7 показана предполагаемая связь процессов повышенного глутаматного возбуждения и токсичности с разви-

ем различных неврологических заболеваний.

Согласно этой гипотезе, повышенная возбудимость глутаматной нейромедиаторной системы приводит к паническим атакам и маниакальным состояниям. Медленно развивающаяся глутаматная экзайтоксичность с повреждением нейронов способствует развитию таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентинг-

эффектах алкоголя. ГАМК-Б-рецепторы не влияют на бензодиазепиновые нейроны, но селективно действуют на мышечный релаксант баклофен.

Глицин проявляет основное нейротрансмиттерное действие на уровне спинного мозга, продолговатого мозга и моста. Плотность глициновых рецепторов прослеживается в коре больших полушарий, стриатуме, гипоталамусе. Глицин является тормозным нейромедиатором, особенно в условиях повышенного выброса глутамата, а также потенцирует действие ГАМК-рецепторов.

Важная роль в функционировании нервной системы принадлежит моноаминоэргическим нейронам, для которых нейротрансмиттерами являются катехоламины – норэпинефрин (нор-адреналин), допамин и индоламин (серотонин). Предшественником норэпинефрина является аминокислота тирозин, которая транспортируется кровью в нервную систему благодаря активной транспортной помпе (рис. 10а). После его транспортировки в нейрон под воздействием трех внутриклеточных ферментов тирозин метаболизируется сначала в допамин и затем в норэпинефрин, поступающий в качестве нейротрансмиттера в химический пузырек синапса.

Норэпинефриновые нейроны оказывают мультифокальное действие на одноименные рецепторы. Обычно эти рецепторы разделяются на α - и β -адренергические рецепторы, каждый из которых имеет подтипы α_1 - и α_2 - и соответственно β_1 - и β_2 -рецепторы (рис. 10б). Эти подтипы рецепторов имеют молекулярные и фармакологические различия. Постсинаптические рецепторы норадренергических нейронов трансформируются в α_1 -, α_2 - и β_1 -рецепторы в соответствии с необходимыми физиологическими функциями под воздействием гена экспрессии постсинаптического нейрона. С другой стороны, α_2 -рецепторы имеются также в пресинаптических рецепторах норадренергических нейронов. Они регулируют высвобождение норэпинефрина и называются ауторецепторами. Пресинаптические α_2 -ауторецепторы

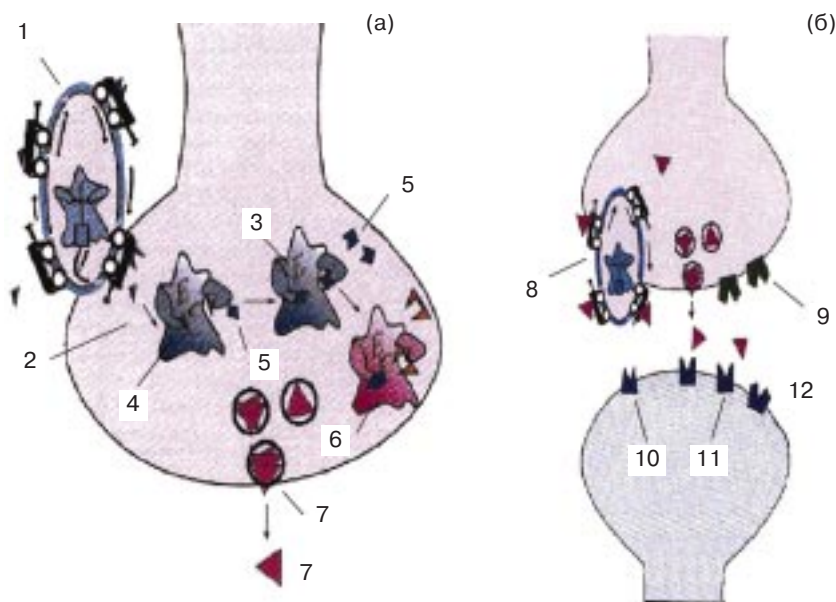


Рис. 10. Норэпинефриновые нейрон и рецепторы. 1 – тирозиновый транспортер, 2 – тирозин, 3 – декарбоксилаза, 4 – тирозин гидроксилаза, 5 – допамин, 6 – β -гидроксилаза, 7 – норэпинефрин, 8 – норэпинефриновый транспортер, 9 – пресинаптический α_2 -ауторецептор, 10 – α_1 -рецептор, 11 – постсинаптический β_2 -рецептор, 12 – постсинаптический α_2 -рецептор.

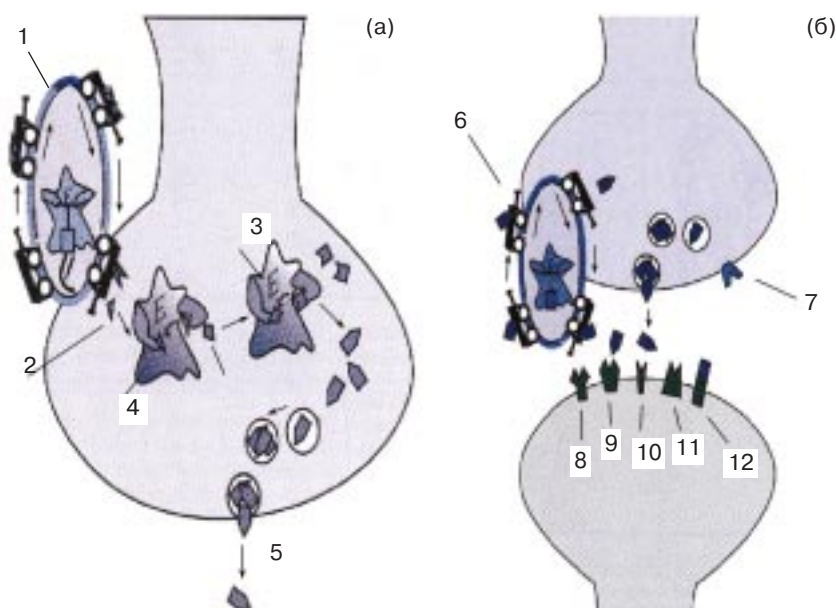


Рис. 11. Допаминовые нейрон и рецепторы. 1 – тирозиновый транспортер, 2 – тирозин, 3 – декарбоксилаза, 4 – тирозин гидроксилаза, 5 – допамин, 6 – допаминовый транспортер, 7 – пресинаптический ауторецептор, 8 – D1, 9 – D2, 10 – D3, 11 – D4, 12 – D5.

локализуются как в терминали аксона (терминальные α_2 -рецепторы), так и в соме нейрона и его дендритных окончаниях (соматодендритные α_2 -рецепторы). Пресинаптические α_2 -рецепторы, распознавая норэпинефрин, тормозят его высвобождение. Поэтому

действие этих рецепторов рассматривают как негативный регуляторный сигнал.

Основные группы норэпинефриновых нейронов локализуются в голубоватом месте (locus coeruleus) и боковой покрывке ретикулярной форма-

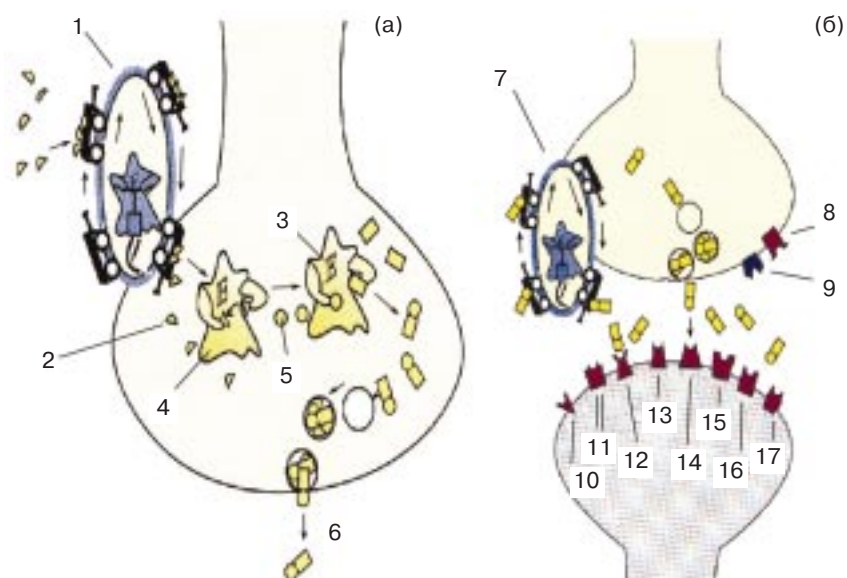


Рис. 12. Серотониновый нейрон и рецепторы. 1 – триптофановый транспортер, 2 – триптофан, 3 – декарбоксилаза ароматической аминокислоты, 4 – триптофан гидроксилаза, 5 – 5-гидрокситриптофан, 6 – 5HT серотонин, 7 – серотониновый транспортер, 8 – 5HT_{1D}-ауторецептор, 9 – α_2 -гетерорецептор, 10 – 5HT_{1A}, 11 – 5HT_{2A}, 12 – 5HT_{2C}, 13 – 5HT₃, 14 – 5HT₄, 15 – 5HT_X, 16 – 5HT_Y, 17 – 5HT_Z.

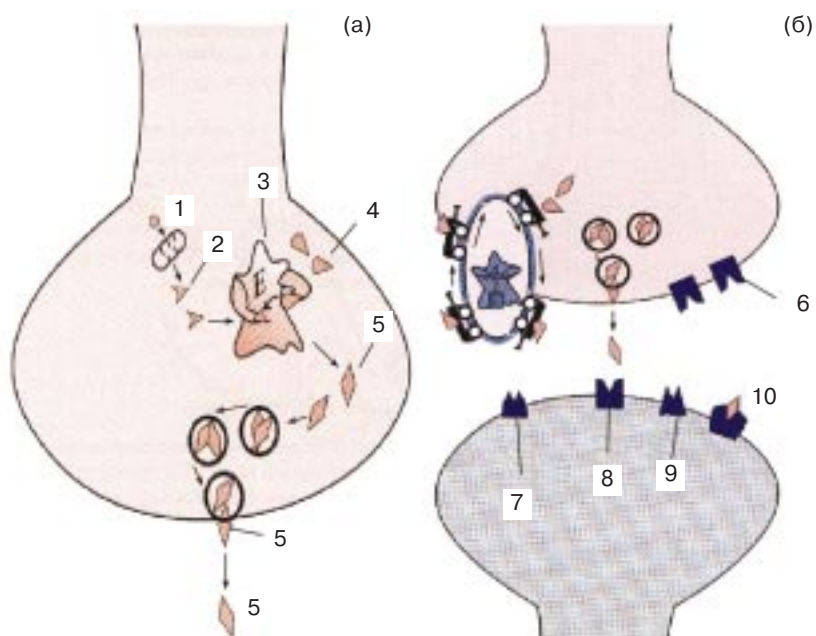


Рис. 13. Ацетилхолиновый нейрон и рецепторы. 1 – глюкоза, 2 – ацетил-коэнзим А, 3 – холинацетилтрансфераза, 4 – холин, 5 – ацетилхолин, 6 – пресинаптический M₂-рецептор, 7 – M₁-рецептор, 8 – M₂, 9 – M_X, 10 – N.

ции ствола мозга. Пути проецируются в гипоталамус, лимбическую систему и неокортекс. Норэпинефрин и locus coeruleus имеют важное значение, осуществляя контроль центральной нервной системы за когнитивными функциями, настроением, эмоциями,

двигательной активностью, а также регуляцию артериального давления.

Предшественником допамина допаминергических нейронов, как и норэпинефрина, является тирозин, который под воздействием трех внутриклеточных ферментов трансформиру-

ется в нейротрансмиттер (рис. 11а). Два из этих ферментов являются общими с норэпинефрином. Допамин синтезируется ферментом тирозин гидроксилаза сначала в ДОПА, а затем ДОПА-гидроксилазой – в допамин. Допаминовые рецепторы регулируют допаминую нейротрансмиссию (рис. 11б). Допаминовые рецепторы включают 5 подтипов и несколько больше молекулярных изоформ. Наиболее изучены допаминовые D₂-рецепторы, которые стимулируются допаминовыми агонистами при лечении болезни Паркинсона.

Допаминовые нейроны и пути являются короткими и имеют 4 системы: неостриарная (хвостатые ядра и чечевицеобразное ядро), мезолимбическая (перивентрикулярный средний мозг), тубуло-инфундибулярная (гипоталамус – контроль секреции пролактина, вазопрессина и окситоцина), инсерто-гипоталамическая (контроль эндокринной секреции).

Предшественником серотонина (5-гидрокситриптамина) [5HT] является аминокислота триптофан, которая транспортируется кровью в нервную систему также благодаря активной транспортной помпе (рис. 12а). После его транспортировки в нейрон под воздействием трех внутриклеточных ферментов триптофан синтезируется в 5HT, поступающий в качестве нейротрансмиттера в химический пузырек синапса. В настоящее время выделяются 4 большие категории подтипов серотонинергических рецепторов, каждый из которых имеет фармакологические и молекулярные особенности (рис. 12б). Как показано на рис. 12б, пресинаптический серотониновый рецептор (5HT_{1D}-рецептор) контактирует с α_2 -гетерорецептором и вследствие этого контролирует также высвобождение норэпинефрина. Пресинаптические 5HT_{1A} рецепторы (соматодендритные ауторецепторы) локализируются как в соме нейрона, так и в его дендритах.

Большая часть этих рецепторов локализуется по средней линии среднего мозга, моста и продолговатого мозга, где их скопление называется ядром

Рафе (Raphe nucleus). Серотониновые проекционные пути, идущие во фронтальный неокортекс, важны для регуляции настроения, в базальные ганглии – для контроля движений (при патологии формируется акатизия), в лимбическую систему – при патологии вовлечены в анксиолитический и панический синдромы, в гипоталамус – регуляция аппетита и пищевого поведения. Кроме этого серотонинергические нейромедиаторные системы принимают участие в регуляции сна, особенно медленной его фазы, формировании рвотного рефлекса. Нисходящие серотониновые пути проецируются в боковой спинальный тракт и принимают участие в регуляции гастроинтестинальных функций.

С нарушением функции серотониновых нейромедиаторных систем связано развитие депрессии, включающее зачастую наряду с понижением настроения тревогу, панические расстройства, фобии, обсессии и компульсии, булимию. В процессах памяти, как и в других сложно организованных церебральных функциях, принимают участие многие нейромедиаторные системы и нейрональные пути. Однако ведущими являются холинергические нейромедиаторные системы, и поэтому новые терапевтические подходы к

лечению нарушений памяти связаны с воздействием на эти системы.

Ацетилхолин, ведущий нейротрансмиттер, имеет два предшественника – холин и ацетил-коэнзим А (рис. 13а). Холин поступает в организм с пищей, ацетил-коэнзим А синтезируется из глюкозы в митохондриях нейронов. Оба эти субстрата синтезируют под воздействием внутриклеточного фермента холинацетилтрансферазы в ацетилхолин. Выделяют два основных типа ацетилхолиновых рецепторов – никотиновых и мускариновых (рис. 13б). Эти рецепторы имеют подтипы, наиболее характерны из них мускариновые M1-, M2- и MХ-рецепторы. Считается, что подтип M1-рецепторов в постсинаптических нейронах имеет наибольшее отношение к функции памяти, роль других подтипов рецепторов в центральной нервной системе уточняется. Ацетилхолиновые нейроны широко распространены в центральной нервной системе. В наибольшей степени их пути проецируются в гиппокампе, базальном мозговом стволе, стриарной системе и неокортексе.

Краткий обзор основ молекулярной нейрофармакологии показывает роль нейромедиаторных систем в переработке электрических сигналов в химические и осуществлении процессов си-



Рис. 14. “Божья” фармакопея.

наптической передачи информации среди нейронов. Можно образно представить, что мозг представляет собой коллекцию проводников (электрических “кабелей”), расположенных в “супе” из химических нейротрансмиттерных продуктов (рис. 14). Представление о “божьей” фармакопее врач должен постоянно иметь в виду при назначении препаратов, влияющих на функции мозга. И совершенно недопустима распространенная в клинической практике полипрагмазия, поскольку при одновременном назначении нескольких препаратов невозможно предсказать химическую реакцию на уровне нейромедиаторных систем мозга. ●

Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Кардиология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 44 руб., на один номер – 22 руб.

Подписной индекс 81609.



Научно-популярный журнал “Легкое СЕРДЦЕ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только.

Издание предназначено для людей, болеющих сердечно-сосудистыми заболеваниями и желающих больше узнать о своем недуге. В журнале в популярной форме для больных, а также их родственников и близких рассказывается об особенностях течения различных сердечно-сосудистых заболеваний, современных методах лечения и лекарствах, мерах профилактики, методах самоведения и самонаблюдения на фоне постоянного контроля со стороны доктора. Журнал также будет интересен здоровым людям, заботящимся о своем здоровье и интересующимся достижениями современной медицины.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 30 руб., на один номер – 15 руб. Подписной индекс 81611.