

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	6
Предисловие ко 2-му изданию на русском языке	7
Предисловие к 5-му изданию на английском языке	8
Список сокращений и условных обозначений	11
Глава 1. Химическая нейротрансмиссия	13
Глава 2. Транспортёры, рецепторы и ферменты как мишени действия психотропных препаратов.	41
Глава 3. Ионные каналы в качестве мишеней действия психотропных препаратов.	65
Глава 4. Психоз, шизофрения и нейромедиаторные сети дофамина, серотонина и глутамата	91
Глава 5. Воздействие на рецепторы дофамина и серотонина при психозе, расстройствах настроения и других видах психических расстройств. Антипсихотический эффект	169
Глава 6. Расстройства настроения и сети нейромедиаторов норадреналина и γ -аминомасляной кислоты	255
Глава 7. Терапия расстройств настроения: «антидепрессанты» и «стабилизаторы настроения»	293
Глава 8. Тревожные расстройства, посттравматические расстройства и их лечение	373
Глава 9. Хроническая боль и ее лечение	394
Глава 10. Расстройства сна и бодрствования и их лечение: нейромедиаторные системы гистамина и орексина	417
Глава 11. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и его лечение	465
Глава 12. Деменция: причины, симптоматическое лечение и нейромедиаторная сеть ацетилхолина	503
Глава 13. Импульсивность, компульсивность и зависимость	556
Рекомендуемая литература и избранные источники 	599
Предметный указатель	600

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Первое издание книги «Основы психофармакологии. Теория и практика» на русском языке стало важным событием для отечественного профессионального сообщества, позволившим широкому кругу специалистов ознакомиться с системным изложением современной психофармакологии, где механизмы действия препаратов рассматривались в неразрывной связи с клинической симптоматикой и нейробиологическими основами психических расстройств.

Настоящее второе издание выполнено по пятому англоязычному изданию, которое знаменует собой значительный шаг вперед как в научной, так и в клинической части данного руководства. За прошедшие годы существенно расширились представления о нейробиологических основах психических расстройств: в тексте нашли отражение новейшие данные о нейрональных сетях, нейротрансмиттерах, транспортерах, механизмах нейропластичности и нейровоспаления. Эти знания позволили глубже понять патогенез психопатологии и уточнить принципы фармакологического воздействия на различные уровни мозговой деятельности.

Существенно переработаны и дополнены клинические разделы. В основу положена новая номенклатура. Подробно пересмотрены главы, посвященные терапии психозов, депрессии и биполярного расстройства, тревожных расстройств и нарушений сна. Впервые столь последовательно и полно освещены вопросы терапии хронической боли, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, когнитивных нарушений и деменции, а также состояний, связанных с импульсивностью и компульсивностью. Большое внимание уделено современным стратегиям комбинированной терапии, методам аугментации и новым подходам к использованию уже известных препаратов.

Отдельного упоминания заслуживает введение описаний новых и разрабатывающихся лекарственных средств. Их характеристика дополнена сведениями о механизмах действия, особенностях фармакокинетики и спектре побочных эффектов. Иллюстративный материал, традиционно являющийся сильной стороной книги, также был существенно обновлен: схемы и диаграммы стали более детализированными и наглядными, что облегчает восприятие сложных концепций и позволяет врачу

быстрее ориентироваться в выборе терапевтических решений.

Второе издание на русском языке — результат работы команды переводчиков с чистого листа и не связано с первым русскоязычным изданием под научной редакцией Дамира Криницкого. При работе над переводом мы стремились сочетать современную психиатрическую и психофармакологическую терминологию с традиционной, максимально приближая ее к оригиналу, в том числе, насколько это возможно, сохраняя характерный непосредственный стиль доктора Стала.

Следует пояснить, что большая часть психопатологической симптоматики изложена в соответствии с англоязычной традицией; нозологические единицы даны по DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed., American Psychiatric Association); названия групп препаратов и их сокращения пересмотрены и приведены в соответствие с оригиналом.

В тексте широко используется термин «психоз», объединяющий состояния и расстройства с соответствующей симптоматикой и нарушениями нейротрансмиссии. Некоторым читателям язык издания может показаться непривычным, однако, по нашему мнению, именно такой подход позволяет точнее передать новые взгляды на психофармакологию и подготовить читателя к восприятию современной англоязычной литературы.

Отдельной задачей стало согласование материалов книги с действующим российским законодательством. Эта задача была решена при помощи разработанной редакцией системы ссылок и примечаний, которая не затрудняет восприятие материала.

Таким образом, второе издание на русском языке не только сохраняет достоинства первого перевода, но и значительно расширяет его содержание, обеспечивая соответствие современному уровню знаний в области нейронаук и клинической психофармакологии. Эта книга продолжает оставаться уникальным мостом между фундаментальными исследованиями и практикой, предоставляя специалисту возможность обосновывать свои клинические решения, руководствуясь новейшими научными данными.

Научный редактор перевода
канд. мед. наук *О.О. Пансуйев*

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЯТОМУ ИЗДАНИЮ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Что нового в пятом издании?

Взяв в руки пятое английское издание книги «Основы психофармакологии. Теория и практика», вы обнаружите, что каждый рисунок в нем был тщательно пересмотрен, обновлен и дополнен новыми цветами, оттенками и контурами, а примерно половина рисунков являются абсолютно новыми. Количество глав уменьшилось на одну, поскольку глава про «стабилизаторы настроения» была включена в материал, посвященный лечению аффективных расстройств. Однако объем текста и общее количество рисунков и таблиц остались примерно такими же, как и в предыдущих изданиях. Все главы были отредактированы, причем большинство из них довольно существенно. Более подробная информация об изменениях представлена ниже. Количество ссылок было удвоено. Для 14 препаратов были представлены новые способы клинического применения и показания. Кроме того, в новом издании подробно были описаны 18 совершенно новых лекарственных средств.

В сравнении с четвертым изданием вы найдете в этой книге следующие основные дополнения и изменения.

- Новое подробное описание РНК-интерференции в главах, посвященных фундаментальной нейронауке.
- Реструктуризация всех глав с учетом номенклатуры, основанной на нейронауке, когда названия группам лекарств дают по их механизму действия, а не по сфере применения.
 - Так, группу лекарств, применяемых в том числе при депрессии, называют не антидепрессантами, а ингибиторами обратного захвата моноаминов с антидепрессивным действием; лекарства, эффективные при психозе, — не антипсихотиками, а антагонистами рецепторов серотонина/дофамина с антипсихотическим действием и т.д.
- В главе, посвященной психозам:
 - новое подробное описание прямых и непрямых стриарных дофаминовых путей;
 - новые сведения о следовых аминах, рецепторах и фармакологии;
 - пересмотр классической дофаминовой теории психоза;
 - две новые теории психоза (серотониновая и глутаматная);
 - освещение психозов, связанных с деменцией, и психозов при болезни Паркинсона в дополнение к психозам при шизофрении;
 - обновленные сведения о показаниях к применению для ранее одобренных препаратов,

включая луразидон, карипразин и брекспипразол;

- описание пяти новых препаратов для лечения психозов — одобрен луматеперон^φ, в разработке находятся ксаномелин^φ, пимавансерин^φ, агонисты рецепторов типа 1, связанных со следовыми аминами (TAAR1), и ролуперидон^φ;
 - обновленные данные о связывании рецепторов для всех препаратов;
 - новые сведения о поздней дискинезии и методах ее лечения, включая препараты дейтетрабеназин^φ и валбеназин^φ;
 - новое освещение применения серотонин/дофаминовых препаратов для лечения психозов и их теперь еще более частого использования для лечения депрессии.
- В главах, посвященных аффективным расстройствам:
- новое освещение смешанных состояний настроения;
 - новые сведения о подтипах рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и местах связывания нейростероидов;
 - новые сведения о нейротрофических факторах роста и нейропластичности при депрессии;
 - новое освещение воспаления при депрессии;
 - новое определение стабилизаторов настроения;
 - новое (расширенное) освещение эффектов и применения левомилнаципра^φ и вортиоксетина;
 - новое освещение лечения когнитивных расстройств при депрессии;
 - описания новых препаратов — нейроактивных стероидов, кетамина¹/эскетамин^φ, комбинации декстрометорфана с декстрометадоном^{φ2};

¹ Кетамин включен в Список II (Список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации) Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации. Незаконные употребление, хранение, распространение и транспортировка препарата могут повлечь за собой уголовную ответственность. — *Примеч. ред.*

² Декстрометадон^φ включен в Список I (Список наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации запрещен в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации) Перечня наркотических средств, психотропных веществ

- расширенное освещение способов преодоления терапевтической резистентности и способов аугментации лечения ингибиторами обратного захвата моноаминов, включая использование брекспипразола, кетамина и эскетамина^φ, а также исследования карипразина и пимавансерина^φ;
- расширенное освещение новых гипотез о нейропластических изменениях после терапии антагонистами NMDA (N-метил-D-аспартат) с помощью кетамина, эскетамина^φ и других препаратов;
- расширенные сведения о лечении биполярной депрессии с учетом новых показаний и новых препаратов (луразидона и карипразина).
- В главе, посвященной тревоге:
 - перенос обсуждения обсессивно-компульсивного расстройства в главу об импульсивности;
 - освещение посттравматического стрессового расстройства как травматического расстройства, а не тревожного;
 - акцент на симптомах тревоги, а не на тревожных расстройствах;
 - перенос обсуждения ГАМК в главу о расстройствах настроения;
 - пересмотренное обсуждение методов лечения отдельных тревожных расстройств;
 - вновь сделанный акцент на сочетании при симптомах тревоги психофармакологии с психотерапией.
- В главе, посвященной боли:
 - новые критерии диагностики фибромиалгии.
- В главе о синдроме дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ):
 - освещение множества новых лекарственных форм метилфенидата^φ и амфетамина^{φ1};
 - обсуждение новых препаратов, ожидающих одобрения в ближайшее время (виллоксазина и др.);
 - представление концепции пороговых уровней для эффективности стимуляторов при СДВГ;
- расширенное освещение нейроразвития при СДВГ.
- В главе о расстройствах сна:
 - расширенное освещение нейробиологии орексина;
 - расширенное освещение нейробиологии гистамина;
 - расширенное освещение нейротрансмиттеров в цикле сон–бодрствование;
 - представление концепции различных пороговых уровней препаратов с разными механизмами действия для вызывания сна;
 - расширенное освещение двойных антагонистов рецепторов орексина, включая новый препарат лемборексант^φ;
 - обсуждение нового антагониста H₃-рецепторов гистамина питолизанта^φ для лечения нарколепсии;
 - обсуждение нового ингибитора обратного захвата норадреналина и дофамина, способствующего пробуждению, — солриамфетола^φ;
 - расширенное обсуждение циркадного ритма.
- В главе, посвященной деменции:
 - новое освещение ацетилхолиновых и холинергических рецепторов;
 - введение в теорию схем памяти, психоза и ажитации при деменции;
 - уменьшение акцента на гипотезе амилоидного каскада;
 - акцент на новых методах лечения поведенческих симптомов деменции, включая пимавансерин^φ для лечения психоза при деменции, вызванной любыми причинами, и брекспипразол и декстрометорфан/бупропион^φ для лечения ажитации при болезни Альцгеймера;
 - расширенное освещение болезни Альцгеймера и новое освещение сосудистой деменции, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции и деменции при болезни Паркинсона, их клинических характеристик и невропатологии.
- В заключительной главе, посвященной импульсивности, компульсивности и зависимости²:
 - новое освещение комбинаций психотерапии и галлюциногенных/диссоциативных

и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации. Употребление, хранение, распространение и транспортировка данного вещества незаконны и могут повлечь за собой уголовную ответственность. — *Примеч. ред.*

¹ Амфетамин^φ и метилфенидат^φ включены в Список I (Список наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации запрещен в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации) Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации. Употребление, хранение, распространение и транспортировка данных веществ незаконны и могут повлечь за собой уголовную ответственность. — *Примеч. ред.*

² Упомянутые в данной главе каннабис и составляющие его алкалоиды, а также МДМА («экстази») и псилоцибин включены в Список I (Список наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации запрещен в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации) Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации. Употребление, хранение, распространение и транспортировка каннабиса незаконны и могут повлечь за собой уголовную ответственность. Обсуждение

- препаратов для лечения резистентной депрессии;
- обновленное и расширенное освещение зависимости от опиоидов и ее лечения;
- обновленное и расширенное освещение эндоканнабиноидной нейротрансмиттерной системы, зависимости от каннабиса, ее лечения и возможности использования препаратов каннабиса с терапевтической целью;
- обновление информации об «экстази» и психоделибине;
- обновление информации об импульсивно-компульсивных расстройствах.

Что в новом, пятом издании осталось неизменным и столь же ценным?

В новом, пятом издании мы сохранили превосходный дидактический стиль, который отличал первые четыре версии книги. Этот текст стремится донести основы психофармакологии в доступной и увлекательной форме. Мы сосредоточены на современных формулировках механизмов развития болезней и действия лекарственных препаратов. Хотя общее количество ссылок в новом, пятом издании удвоилось по сравнению с четвертым, в тексте отсутствуют обширные ссылки на оригинальные работы. Вместо этого мы ориентируемся на фундаментальные учебники, обзоры и несколько избранных оригинальных исследований. Список литературы к каждой главе ограничен, но он готовит читателя к изучению более сложных руководств и профессиональной литературы.

В организации информации мы по-прежнему следуем принципам программированного обучения, которые, как было доказано, способствуют

лучшему запоминанию. Именно поэтому новичкам рекомендуется сначала прочитать весь текст от начала до конца, обращая внимание только на цветные изображения и подписи к ним. Практически все, о чем говорится в тексте, также представлено на рисунках и пиктограммах для лучшего усвоения информации.

После изучения всех цветных изображений в соответствующих главах читателю следует вернуться к началу книги и прочитать весь текст, параллельно рассматривая рисунки и схемы. После прочтения текста всю книгу можно быстро пересмотреть, просто обращаясь к различным цветным графическим элементам. Такой механизм использования материалов позволит создать определенную степень запрограммированного обучения, включая элементы повторения и взаимодействия с изучаемым материалом через визуализацию.

Мы надеемся, что визуальные концепции, изучаемые с помощью рисунков, графиков и схем, помогут закрепить абстрактные идеи, которые вы получаете из текста. Это особенно важно для тех, кто лучше запоминает информацию, визуализируя концепции, а не просто читая о них. Для тех, кто уже знаком с психофармакологией, эта книга станет легким чтением от начала до конца. Переходы между текстом и графикой обеспечат взаимодействие, а после ознакомления с полным текстом можно будет легко просмотреть всю книгу, еще раз обращая внимание на изображения.

Стивен М. Стал,
MD, PhD, почетный доктор наук

*В память о Дэниэле Фридмане —
наставнике, коллеге и научном отце.*
Шакиле

Анатомические и химические основы

нейротрансмиссии	13
Общая структура нейрона	14
Принципы химической нейротрансмиссии	17
Нейромедиаторы	17
Нейротрансмиссия: классическая, ретроградная и объемная	18
Электросекреторное сопряжение	20
Каскады передачи сигнала	22
Обзор	22
Формирование вторичного мессенджера	23
От вторичного мессенджера к фосфопротеиновым мессенджерам	25

От вторичного мессенджера к фосфопротеиновому каскаду, запускающему экспрессию генов	29
Как нейротрансмиссия запускает экспрессию генов?	30
Молекулярный механизм экспрессии генов	30
Эпигенетика	33
Молекулярные механизмы эпигенетики	35
Как эпигенетика сохраняет или изменяет статус-кво?	37
Несколько слов о рибонуклеиновой кислоте	38
Альтернативный сплайсинг	38
РНК-интерференция	38
Заключение	40

Современная психофармакология — это во многом история о химической нейротрансмиссии. Каким образом лекарственные препараты воздействуют на головной мозг? Как различные заболевания влияют на центральную нервную систему (ЦНС)? Как прием психотропных лекарственных препаратов отражается на поведении? Для того чтобы это понять, необходимо свободно разговаривать на языке химической нейротрансмиссии и понимать ее принципы. Тот, кто изучает психофармакологию, не может позволить себе недооценивать важность этого факта. Данная глава формирует фундамент всей книги и является своего рода дорожной картой для путешествия по одному из самых интересных направлений современных нейронаук, изучающему влияние психических расстройств и лекарственных препаратов на ЦНС.

АНАТОМИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НЕЙРОТРАНСМИССИИ

Так что же представляет собой нейротрансмиссия? Описать ее можно анатомически, химически и электрически. *Анатомической* основой нейротрансмиссии выступают нейроны (**рис. 1.1–1.3**) и соединения между ними — синапсы (**рис. 1.4**). Это так называемая *анатомическая составляющая нервной системы*, представляющая собой комплекс «смонтированных» синаптических соединений между нейронами наподобие миллионов телефонных проводов внутри тысяч кабелей. С этой точки зрения головной мозг представляет собой сложную электросхему, направляющую

электрические импульсы в места «подключения проводов» (то есть к синапсам). Синапсы могут сформироваться на любых частях нейрона: импульс может идти не только от аксона одного нейрона к дендриту другого через аксодендритические синапсы, но также и от аксона к телу клетки, соме (аксосоматические синапсы) и даже от аксона к аксону — аксо-аксональные синапсы (см. рис. 1.2). В последнем случае синапсы расположены преимущественно на начальных и конечных участках аксона принимающего нейрона. Такие синапсы называют асимметричными, поскольку их структура позволяет функционировать лишь в одном направлении — в антероградном, то есть от аксона первого нейрона к дендриту, телу или аксону второго нейрона (см. рис. 1.2 и 1.3), а их пресинаптические элементы отличаются от постсинаптических (см. рис. 1.4). Говоря конкретнее, нейромедиатор в таких синапсах упакован в пресинаптическом нервном окончании, словно боеприпас в заряженном ружье, которое впоследствии выстреливает в постсинаптический нейрон и поражает свою цель — рецепторы.

Нейроны в головном мозге осуществляют химические взаимодействия друг с другом. Головной мозг человека состоит из десятков миллиардов нейронов, каждый из которых связан с тысячами других. Таким образом, головной мозг насчитывает триллионы специализированных соединений, называемых синапсами. Нейроны различаются по размеру, длине и форме, что и определяет их функции. Локализация в головном мозге также играет свою роль в определении функции, выполняемой нейроном. Неисправность некоторых

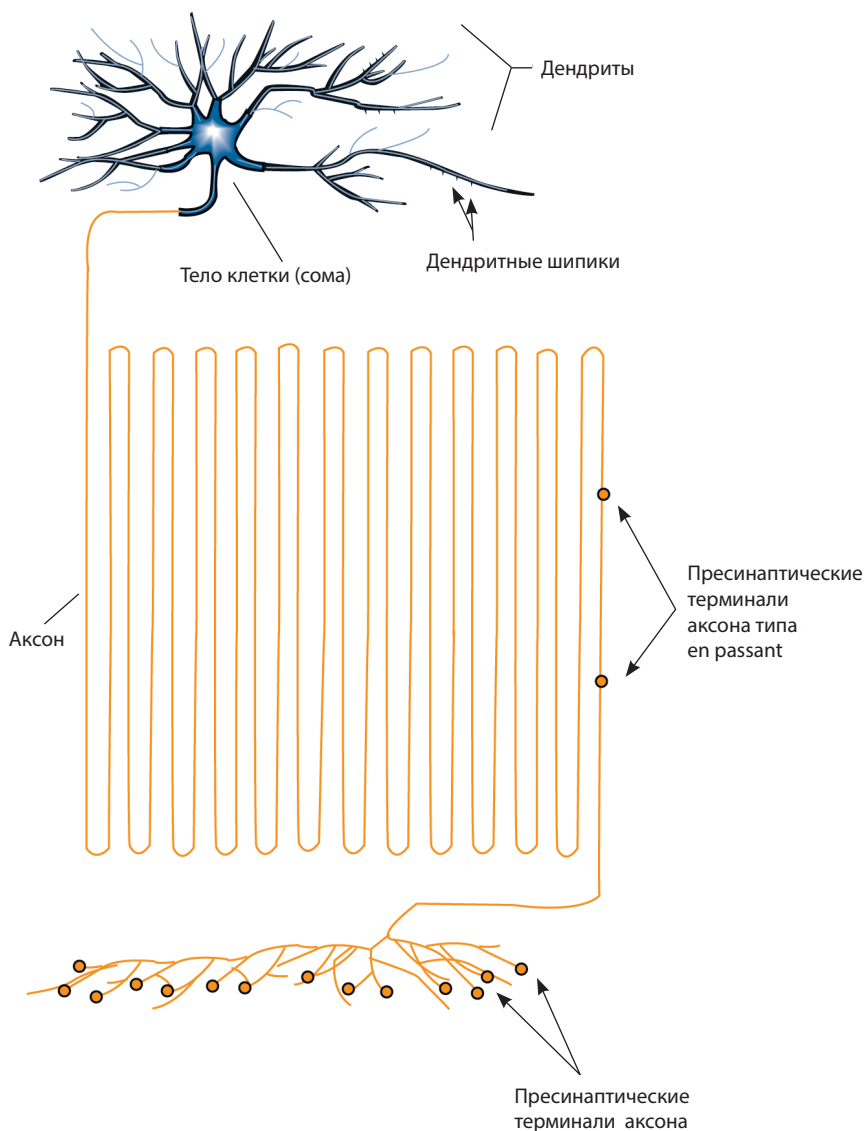


Рис. 1.1. Общая структура нейрона. На данном рисунке в концептуальной форме представлена общая структура нейрона. Все нейроны имеют клеточное тело, называемое сомой, которое является «командным центром» всего нейрона и содержит в себе ядро клетки. Кроме того, все нейроны структурно приспособлены как к получению, так и к отправлению информации. Нейроны отправляют информацию по аксонам, которые образуют пресинаптические терминали на своем протяжении (терминали типа *en passant*, от франц. «на проходе») или на своих окончаниях

нейронов может приводить к поведенческим нарушениям. Под влиянием на функции нейронов психотропных препаратов нарушения поведения могут возникать, усиливаться или ослабевать.

Общая структура нейрона

В данном учебнике нейроны в большинстве случаев изображены в их общем виде (как это показано на рис. 1.1–1.3), но важно понимать, что многие нейроны обладают уникальным строением, зависящим от локализации в мозге и выполняемой ими функции. Все нейроны имеют клеточное тело (сому) и дендриты. С помощью дендритов нейроны получают информацию от других нервных клеток — иногда это происходит с помощью дендритных шипиков, но чаще благодаря причудливо

ветвящемуся «дереву» дендритов (см. рис. 1.2). Кроме того, каждый нейрон имеет такое образование, как аксон, с помощью которого посылает информацию к другим нейронам. Аксон формирует пресинаптические терминали на своем протяжении (терминали типа *en passant*, или попутные терминали, от франц. «на проходе», см. рис. 1.1) или на своих окончаниях (пресинаптические аксонные терминали, см. рис. 1.1–1.4).

Нейротрансмиссия имеет *анатомическое оснащение*, но по своей сути является весьма изящным *химическим* механизмом. Помимо анатомической составляющей у нервной системы есть еще и *химическая составляющая*, формирующая химическую основу нейротрансмиссии, благодаря которой сигналы кодируются, декодируются, преобразовываются и отправляются по своему пути. Чтобы

понять, каким образом психотропные препараты осуществляют свое действие, необходимо разобраться в принципах химической нейротрансмиссии, поскольку психотропные средства воздействуют на ее ключевые молекулы. Целенаправленное воздействие лекарственных препаратов на конкретные химические участки, оказывающие влияние на нейротрансмиссию, мы обсудим в главах 2 и 3.

Понимание химической составляющей нервной системы также необходимо для того, чтобы стать нейробиологически грамотным врачом, способным

применять в клинической практике знания о новых захватывающих открытиях, касающихся организации нейронных контуров головного мозга, функциональной нейровизуализации и генетики, что в конечном итоге позволяет улучшить качество диагностики и лечения психических расстройств. В данной книге мы рассмотрим химические особенности нейротрансмиссии в различных областях головного мозга, а также обсудим связь этих особенностей с отдельными психическими расстройствами и лечением различными психотропными препаратами.

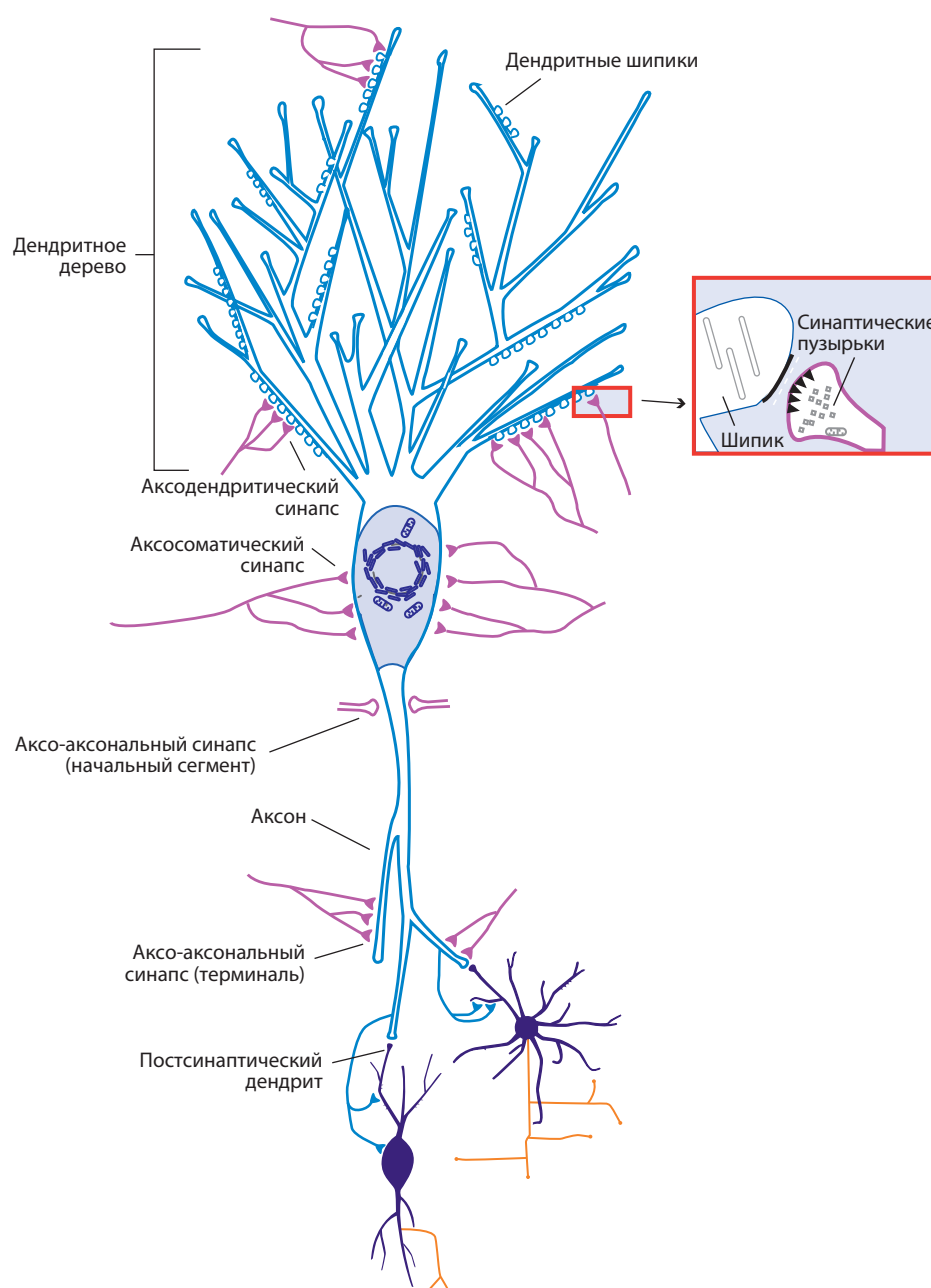


Рис. 1.2. Аксодендритические, аксосоматические и аксо-аксональные соединения. После завершения своей миграции нейроны образуют синапсы. Как показано на рисунке, синаптические связи могут формироваться не только между аксоном и дендритом двух разных нейронов (аксодендритические синапсы), но также между аксоном и сомой (аксосоматические) или между аксонами двух нейронов (аксо-аксональные синапсы). Взаимодействие происходит в anterogradном направлении: от аксона первого нейрона к дендриту, соме или аксону второго нейрона

Классическая синаптическая нейротрансмиссия

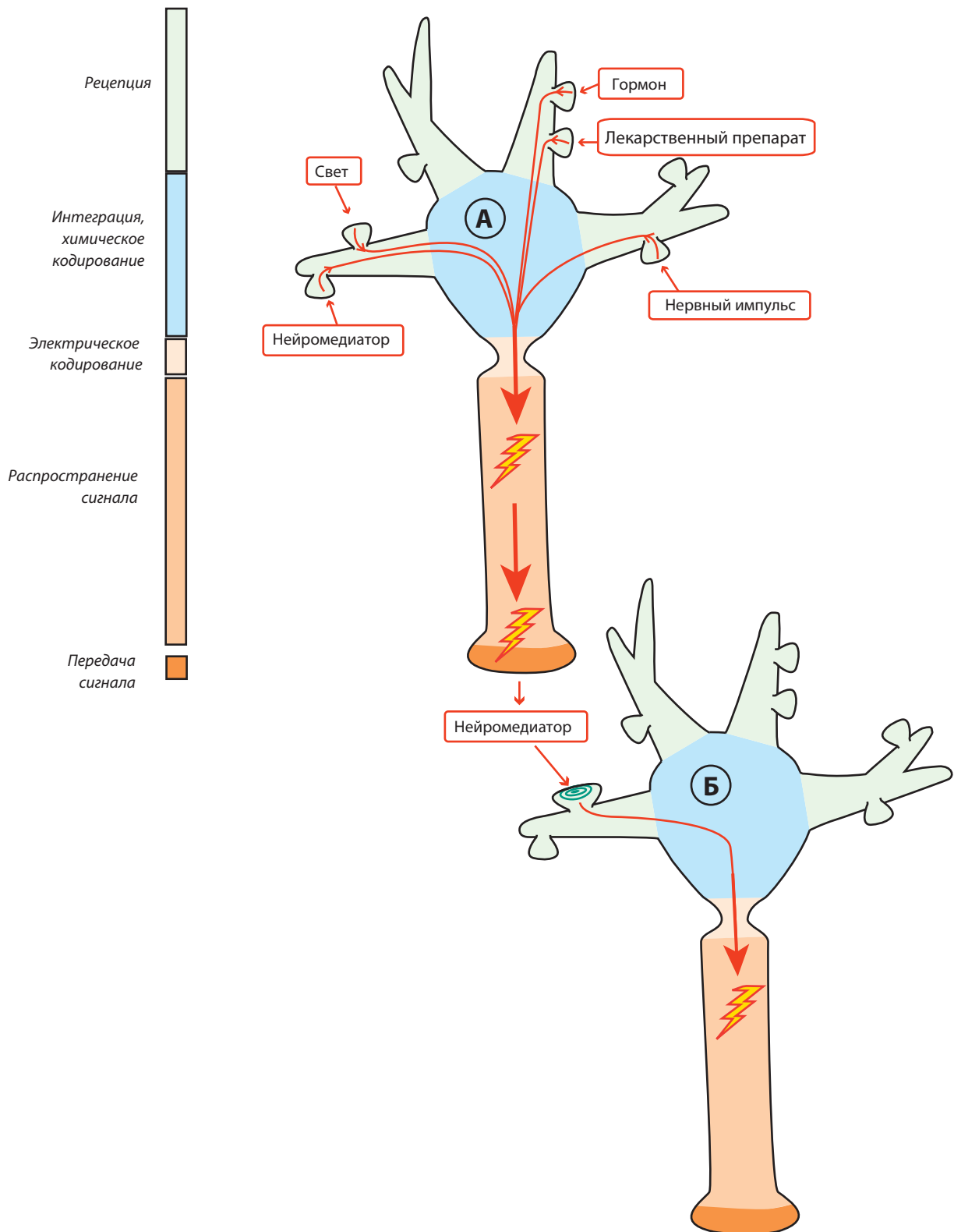


Рис. 1.3. Классическая синаптическая нейротрансмиссия. В случае классической синаптической нейротрансмиссии стимуляция пресинаптического (А) нейрона (нейромедиатором, светом, лекарственными препаратами, гормонами или нервными импульсами) приводит к возникновению электрических импульсов, которые направляются к терминали аксона. Затем эти электрические импульсы приводят к высвобождению химических мессенджеров, осуществляющих стимуляцию рецепторов постсинаптического нейрона (Б). Таким образом, передача сигнала внутри нейрона может быть электрической, но взаимодействие между нейронами имеет химическую природу

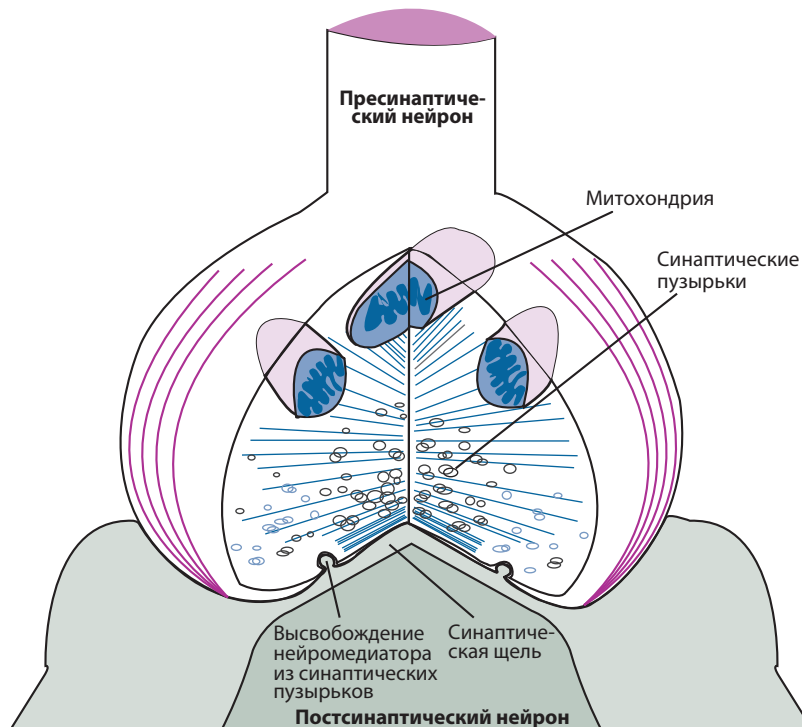


Рис. 1.4. Синапс. На данном рисунке представлено увеличенное изображение синапса для наглядной демонстрации специализированных структур, обеспечивающих химическую нейротрансмиссию. Терминаль аксона пресинаптического нейрона направляется к постсинаптическому нейрону и образует с ним синапс. Энергию, необходимую для начинающейся в пресинаптическом нейроне нейротрансмиссии, обеспечивают находящиеся здесь митохондрии. Химические нейромедиаторы хранятся в маленьких пузырьках и высвобождаются сразу после прохождения электрического разряда по пресинаптическому нейрону. Синаптическая щель — это пространство между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами; она содержит белки и строительный материал, а также молекулярные формы «синаптического клея» для укрепления связи между нейронами. Рецепторы расположены по обе стороны этой щели и являются ключевыми элементами химической нейротрансмиссии

ПРИНЦИПЫ ХИМИЧЕСКОЙ НЕЙРОТРАНСМИССИИ

Нейромедиаторы

В головном мозге существует более десятка известных или предполагаемых нейромедиаторов. Психофармакологу особенно важно знать о шести ключевых нейротрансмиттерных системах, которые служат мишенями для психотропных препаратов. Это системы следующих нейромедиаторов:

- серотонин;
- норадреналин;
- дофамин;
- ацетилхолин;
- глутамат;
- γ -аминомасляная кислота (ГАМК).

Каждый из этих нейромедиаторов подробно рассмотрен в клинических главах, посвященных отдельным группам лекарственных препаратов, которые воздействуют на соответствующие нейротрансмиттерные системы.

Другие не менее важные нейромедиаторы и нейромодуляторы, такие как гистамин, а также различные нейропептиды и гормоны, будут кратко

упомянуты в соответствующих клинических главах данного учебника.

Некоторые нейромедиаторы весьма схожи с лекарственными препаратами, в связи с чем их называют божественной фармакопеей. К примеру, хорошо известно, что мозг способен вырабатывать собственный «морфин» (то есть β -эндорфин) и собственную «марихуану» (то есть эндоканнабиноиды). Головной мозг может производить даже собственные антидепрессанты, анксиолитики и галлюциногены! Лекарственные препараты часто имитируют действие естественных нейромедиаторов. При этом некоторые нейромедиаторы были открыты позже, чем их искусственные аналоги. Так, морфин^{®11} использовали в клинической практике до открытия β -эндорфина, марихуану курили задолго до открытия каннабиноидных рецепторов и эндоканнабиноидов; бензодиазепиновые препараты диазепам (Валиум[®]) и алпразолам (Ксанакс[®]) назначали еще до того, как стало известно о бензодиазепиновых рецепторах; антидепрессанты amitриптилин (элавил[®]) и флуоксетин (Прозак[®]) вошли в клиническую практику раньше, чем были выяснены молекулярные механизмы транспорта серотонина. Сказанное подчеркивает тот факт, что подавляющее большинство воздействующих

на ЦНС препаратов влияет на нейротрансмиссию. Более того, в некоторых случаях такое воздействие может имитировать естественные процессы, при которых головной мозг использует собственные химические соединения.

Получение любым нейроном входящего сигнала может осуществляться с помощью множества различных нейромедиаторов, поступающих из различных нейронных контуров¹. Важно понимать, каким образом сигнал поступает в нейроны действующих контуров, поскольку это знание может обеспечить рациональную основу для выбора и комбинирования лекарственных препаратов. Данные вопросы будут подробно рассмотрены в главах, посвященных отдельным психическим расстройствам. Такая организация материала оправдана тем, что при лечении пациентов с различными психическими расстройствами современному психофармакологу бывает необходимо воздействовать на нарушенную нейротрансмиссию нейронов конкретных контуров. Сети нейронов отправляют и получают информацию посредством различных нейромедиаторов, поэтому использование при лечении пациентов с психическими расстройствами множества препаратов с разными механизмами действия может оказаться не просто целесообразным, но и абсолютно необходимым. Это особенно актуально в том случае, когда отдельные препараты с одним нейротрансмиттерным механизмом действия оказываются неэффективными в избавлении от симптомов.

Нейротрансмиссия: классическая, ретроградная и объемная

Классическая нейротрансмиссия начинается с электрического процесса, в ходе которого нейроны посылают электрические импульсы из одной части клетки в другую с помощью своих аксонов (см. рис. 1.3, нейрон А). Однако эти электрические импульсы не «перепрыгивают» непосредственно на другие нейроны. Суть классической нейротрансмиссии между нейронами заключается в том, что один нейрон направляет к рецепторам второго нейрона химического посланника, называемого нейромедиатором (см. рис. 1.3, синапс между нейронами А и Б). В основном (но не всегда) это происходит в местах синаптических соединений. В головном мозге человека каждый из сотен миллиардов нейронов образует тысячи синапсов с другими нейронами, что в результате дает около триллиона химических синапсов.

¹ Нейронный контур (англ. neural circuit) — это малая группа взаимодействующих в строго определенной последовательности нейронов, обрабатывающая определенный вид информации и отвечающая за обеспечение определенной функции. — *Примеч. ред.*

Связь между всеми этими нейронами в синапсах является химической, а не электрической. Электрический импульс из первого нейрона преобразуется в химический сигнал в синапсе между ним и вторым нейроном. Это происходит благодаря особому процессу — электросекреторному сопряжению, которое является первым этапом химической нейротрансмиссии. Данный процесс происходит преимущественно (но не исключительно) в одном направлении: от пресинаптической терминали аксона ко второму, то есть *постсинаптическому*, нейрону (см. рис. 1.2 и 1.3). В конечном итоге нейротрансмиссия продолжается во втором нейроне. Происходит это либо путем преобразования химической информации от первого нейрона обратно в электрический импульс, либо более изящно, когда химическая информация от первого нейрона запускает каскад дальнейших реакций во втором нейроне, что приводит к изменению его молекулярного и генетического функционирования (см. рис. 1.3).

Интересным поворотом в изучении нейротрансмиссии оказался тот факт, что постсинаптические нейроны могут «отвечать» пресинаптическим нейронам. Это происходит за счет ретроградной нейротрансмиссии от второго нейрона к первому по синапсу между ними (рис. 1.5, справа). В некоторых синапсах отдельные нейромедиаторы изначально вырабатываются в качестве ретроградных. К ним относят эндоканнабиноиды («эндогенная марихуана»), которые синтезируются в постсинаптическом нейроне, высвобождаются и путем диффузии направляются к пресинаптическим каннабиноидным рецепторам, например каннабиноидному рецептору типа 1, или CB1 (от англ. cannabinoid receptor 1) (см. рис. 1.5, справа). Еще один ретроградный нейромедиатор — это газообразный оксид азота (NO), синтезируемый постсинаптически, а затем диффундирующий от постсинаптической мембраны к пресинаптической и взаимодействующий там с зависимыми от циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) мишенями (см. рис. 1.5, справа). Третья группа ретроградных нейромедиаторов включает нейротрофические факторы, такие как фактор роста нервов (NGF, от англ. nerve growth factor). NGF высвобождается из постсинаптических участков и диффундирует к пресинаптическому нейрону. Там он захватывается в пузырьки и за счет систем ретроградного транспорта направляется к ядру клетки, где взаимодействует с геномом (см. рис. 1.5, справа).

Что же сообщают эти ретроградные нейромедиаторы пресинаптическому нейрону? И как это видоизменяет или регулирует взаимодействие между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами? Поиск ответов на эти вопросы в настоящее время составляет предмет активных научных исследований.

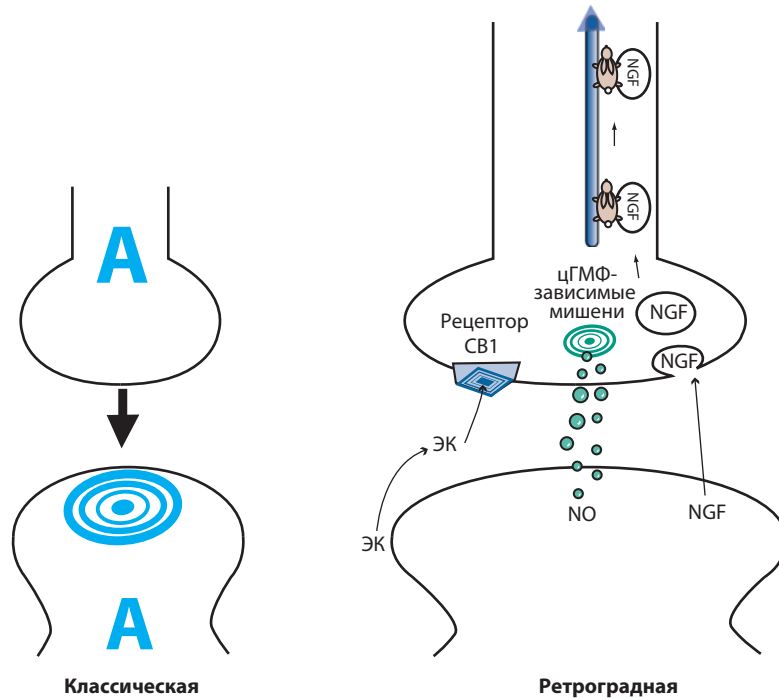


Рис. 1.5. Ретроградная нейротрансмиссия. Не вся нейротрансмиссия осуществляется по классическому anterogradному пути, то есть сверху вниз, от пресинаптического нейрона к постсинаптическому (слева). Постсинаптические нейроны могут связываться с пресинаптическими нейронами и снизу вверх за счет ретроградной нейротрансмиссии, осуществляемой в направлении от постсинаптического нейрона к пресинаптическому (справа). В некоторых синапсах отдельные нейромедиаторы изначально продуцируются в качестве ретроградных. К таким нейромедиаторам относят: эндоканнабиноиды (ЭК), или «эндогенную марихуану», которые синтезируются в постсинаптическом нейроне, а затем высвобождаются и путем диффузии направляются к пресинаптическим каннабиноидным рецепторам, таким как каннабиноидный рецептор типа 1 (CB1, cannabinoid receptor 1); газообразный нейромедиатор оксид азота (NO), синтезируемый постсинаптически, а затем диффундирующий от постсинаптической мембраны к пресинаптической и там взаимодействующий с зависимыми от циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) мишенями; нейротрофические факторы, такие как фактор роста нервов (NGF, nerve growth factor), который высвобождается из постсинаптических участков и диффундирует к пресинаптическому нейрону, где захватывается в везикулы и за счет систем ретроградного транспорта направляется к ядру клетки, где взаимодействует с геномом

Помимо обратной (ретроградной) нейротрансмиссии в синапсах известно еще и о такой нейротрансмиссии, для которой синапсы вообще не нужны! Нейротрансмиссию без синапсов называют *объемной (экстрасинаптической) нейротрансмиссией*, или внесинаптической диффузной нейротрансмиссией. Примеры экстрасинаптической нейротрансмиссии показаны на **рис. 1.6–1.8**. Химические мессенджеры (посредники), отправленные одним нейроном другому, могут путем диффузии распространяться к отдаленным от синапса участкам (см. рис. 1.6). Таким образом, нейротрансмиссия может возникнуть в любом совместимом рецепторе в пределах радиуса диффузии нейромедиатора, подобно современным сотовым телефонам, которые функционируют в пределах радиуса действия вышки сотовой связи (см. рис. 1.6). Это одно из свойств химической составляющей нервной системы, при этом подобную нейротрансмиссию можно сравнить с химическим «порывом ветра». Стало быть, головной мозг — это не только набор проводов, но еще и изысканный «химический суп» (см. рис. 1.6–1.8). Химическая составляющая нервной системы играет очень важную роль

в опосредовании действий лекарственных препаратов, взаимодействующих с различными рецепторами к нейромедиаторам. Дело в том, что лекарственные препараты осуществляют свое действие везде, где есть соответствующие рецепторы, а не только там, где эти рецепторы иннервируются синапсами, являющимися частью анатомической составляющей нервной системы. Вполне возможно, что модификация объемной нейротрансмиссии в нейронах головного мозга является одним из основных механизмов действия некоторых психотропных препаратов.

Хорошим примером объемной нейротрансмиссии является действие дофамина в префронтальной коре. В данной области мозга очень мало транспортных насосов обратного захвата дофамина (дофаминовых транспортеров), их недостаточно для прекращения действия дофамина, высвободившегося в префронтальной коре в ходе нейротрансмиссии. В других областях мозга положение дел обстоит совсем иначе, например в полосатом теле насосы обратного захвата дофамина присутствуют в избыточном количестве. Таким образом, в ходе дофаминовой нейротрансмиссии

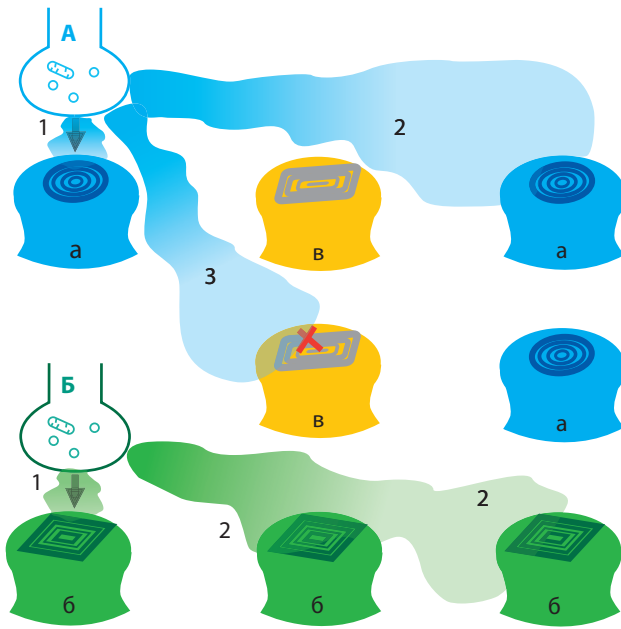


Рис. 1.6. Объемная нейротрансмиссия. Нейротрансмиссия также может осуществляться без участия синапса; такой процесс называют объемной нейротрансмиссией, или внесинаптической диффузией. На данном рисунке два синапса (нейроны А и Б) показаны взаимодействующими (стрелки 1) с соответствующими им постсинаптическими рецепторами (а и б). Для нейромедиатора а, нейромедиатора б и нейромедиатора в существуют также рецепторы, расположенные отдаленно от синаптических соединений. Если нейромедиаторы а или б смогут диффундировать от своих синапсов до того, как окажутся разрушенными, они будут способны взаимодействовать с другими соответствующими рецепторными участками, отдаленными от их собственных синапсов (стрелки 2). Если нейромедиаторы а или б встретятся с другим видом рецептора, который не сможет их распознать (рецептор в), они не станут взаимодействовать с этим рецептором, даже если доберутся до него путем диффузии (стрелка 3). Таким образом, химический мессенджер, отправленный одним нейроном к другому, может путем диффузии распространяться к отдаленным от синапса участкам. Нейротрансмиссия может возникнуть в совместимом рецепторе в пределах радиуса диффузии соответствующего нейромедиатора. Это аналогично современным сотовым телефонам, которые функционируют в пределах радиуса действия вышки сотовой связи. Данный феномен является одним из свойств химической составляющей нервной системы, при этом такую нейротрансмиссию можно сравнить с химическим «порывом ветра». Таким образом, головной мозг — это не только набор проводов, но еще и сложный «химический суп»

в синапсе префронтальной коры дофамин свободно выходит за пределы этого синапса и диффундирует к соседним дофаминовым рецепторам, стимулируя их, даже если в этих местах нет синапсов (см. рис. 1.7).

В качестве еще одного важного примера объемной нейротрансмиссии рассмотрим ауторецепторы моноаминовых нейронов (см. рис. 1.8). На соматодендритном конце нейрона (верхушки нейронов на рис. 1.8) расположены ауторецепторы, которые ингибируют высвобождение нейромедиатора из аксонального конца нейрона (нижняя часть нейронов на рис. 1.8). Хотя некоторые возвратные коллатерали аксонов и другие моноаминовые

нейроны могут непосредственно иннервировать соматодендритные рецепторы, эти так называемые соматодендритные ауторецепторы, по-видимому, также получают нейромедиатор, высвободившийся из дендрита (см. рис. 1.8, средняя и правая части). Поскольку в этой области нет ни синапсов, ни синаптических пузырьков, вероятно, что происходит просто утечка нейромедиатора из дендритов нейрона к его же собственным рецепторам, хотя механизм данного процесса пока не выяснен. Природа регуляции функций нейронов посредством соматодендритных ауторецепторов является предметом повышенного интереса и предположительно связана с механизмом действия многих антидепрессантов, что будет объяснено далее в главе 7. Важно запомнить, что не вся химическая нейротрансмиссия происходит в пределах синапсов.

Электросекреторное сопряжение

Электрический импульс в первом (пресинаптическом) нейроне преобразуется в химический сигнал в синапсе посредством процесса, известного как *электросекреторное сопряжение*. После того как электрический импульс охватывает пресинаптическую терминаль аксона, он вызывает высвобождение хранящегося там медиатора (см. рис. 1.3 и 1.4). Электрические импульсы открывают ионные каналы (*потенциал-зависимые натриевые каналы*, ПЗНК, и *потенциал-зависимые кальциевые каналы*, ПЗКК) — за счет изменения ионного заряда на мембранах нейронов. По мере того как натрий проникает в пресинаптический нейрон через натриевые каналы мембраны аксона, электрический заряд потенциала действия перемещается вдоль аксона, пока не достигнет терминалей пресинаптического нейрона, где он открывает кальциевые каналы. Проникновение ионов кальция в пресинаптическое нервное окончание приводит к тому, что плотно прикрепленные к внутренней мембране пузырьки высвобождают свое химическое содержимое в синаптическую щель. При этом путь для химического взаимодействия уже проложен за счет предварительного синтеза нейромедиатора и его хранения в пресинаптическом окончании аксона первого нейрона.

Таким образом, электросекреторное сопряжение — это путь, по которому нейрон преобразует электрический импульс в химическое явление. Происходит это очень быстро, как только электрический импульс достигает пресинаптического нейрона. Возможно и обратное преобразование химического сигнала от пресинаптического нейрона в электрохимический сигнал в постсинаптическом нейроне за счет открытия ионных каналов, работа которых опосредована нейромедиаторами. Это тоже происходит очень быстро: химические нейромедиаторы открывают ионные каналы, что

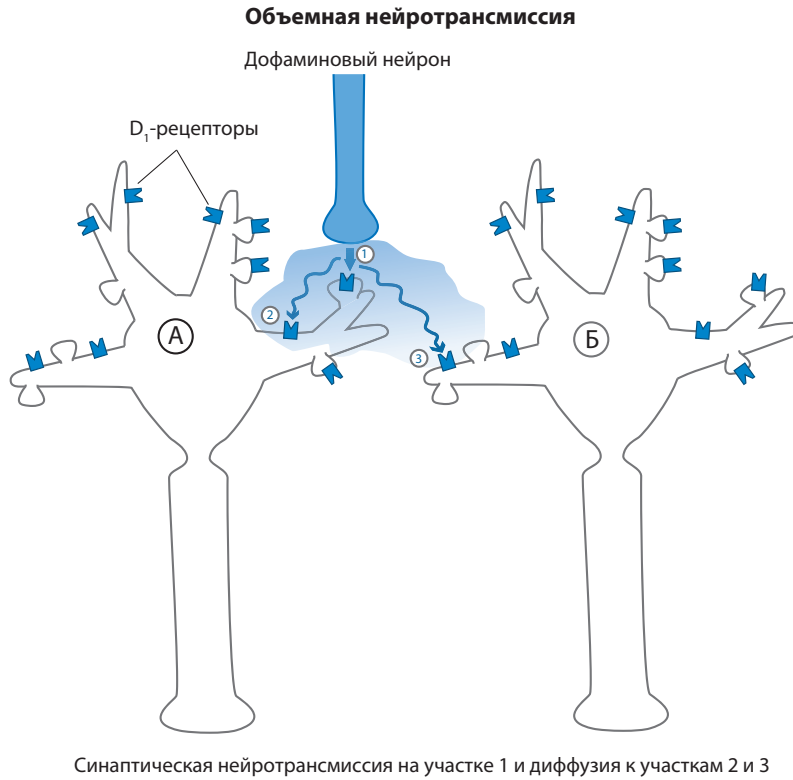


Рис. 1.7. Объемная нейротрансмиссия: дофамин. Примером объемной нейротрансмиссии может быть нейротрансмиссия дофамина в префронтальной коре. Поскольку в префронтальной коре количество насосов обратного захвата дофамина невелико, дофамин способен диффундировать к соседним рецепторным участкам. Таким образом, дофамин, высвобождаемый из синапса (стрелка 1) и направляющийся к постсинаптическому нейрону А, при отсутствии насоса обратного захвата может свободно диффундировать дальше и достигать дофаминовых рецепторов, расположенных на этом же нейроне, но за пределами того синапса, из которого он был высвобожден, например на соседних дендритах (стрелка 2). Изображенный здесь дофамин также достигает внесинаптических рецепторов, расположенных на соседнем нейроне (стрелка 3)

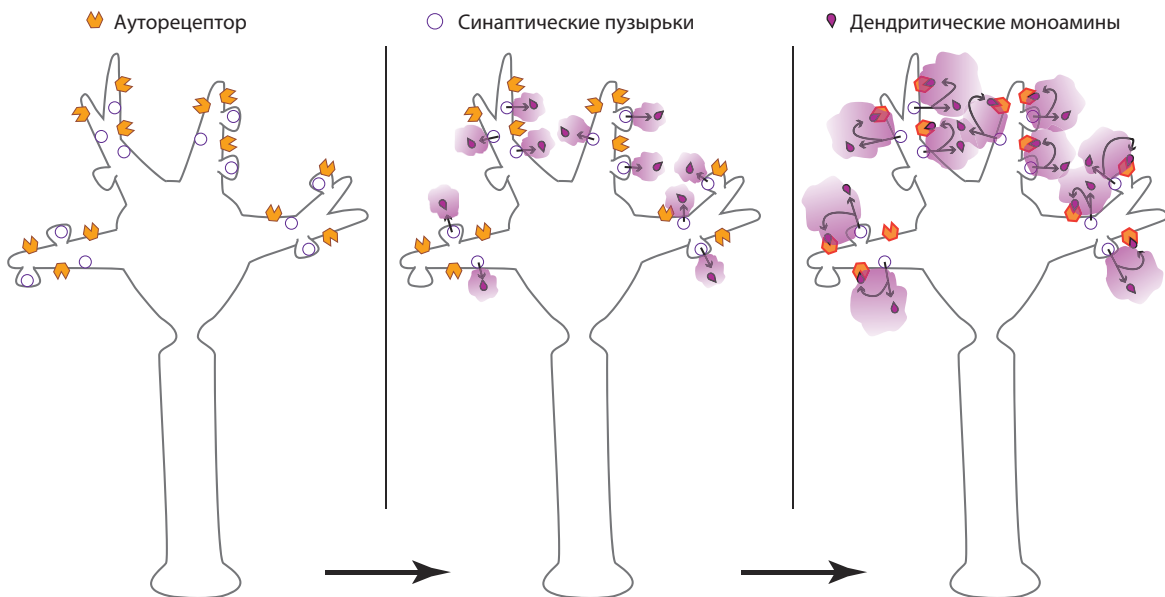


Рис. 1.8. Объемная нейротрансмиссия: моноаминовые ауторецепторы. Еще одним примером объемной нейротрансмиссии является нейротрансмиссия, задействующая ауторецепторы, расположенные на моноаминовых нейронах. Ауторецепторы, расположенные на дендритах и теле нейрона (верхняя часть нейрона, изображенного слева), в норме ингибируют высвобождение нейромедиатора из аксона данного нейрона (нижняя часть нейрона, изображенного слева). Таким образом, эти ауторецепторы ингибируют поток импульсов через данный нейрон сверху вниз. Моноамины, высвобождаемые из дендритов данного нейрона (верхняя часть нейрона, изображенного в центре), связываются с этими ауторецепторами (верхняя часть нейрона, изображенного справа) и ингибируют поток нервных импульсов в данном нейроне (нижняя часть нейрона, изображенного справа). Данное явление происходит благодаря объемной нейротрансмиссии и вопреки отсутствию синаптической нейротрансмиссии в соматодендритных областях этих нейронов

изменяет поток заряженных ионов в нейроне, в результате чего в постсинаптическом нейроне возникают потенциалы действия. Таким образом, процесс нейротрансмиссии представляет собой постоянное преобразование химических сигналов в электрические, и наоборот.

КАСКАДЫ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА

Обзор

Нейротрансмиссия не ограничивается одной лишь связью пресинаптического аксона с постсинаптическим нейроном через синапс между ними. Нейротрансмиссию можно рассматривать как часть значительно более масштабного процесса взаимодействия генома пресинаптического нейрона (нейрон А на рис. 1.3) с геномом постсинаптического нейрона (нейрон Б на рис. 1.3), а в последующем и наоборот, за счет ретроградной нейротрансмиссии (правая часть на рис. 1.5). Такой процесс включает длинные цепочки химических сообщений в пресинаптическом и постсинаптическом нейронах, называемые каскадами передачи сигнала.

В каскадах передачи сигнала, запускаемых химической нейротрансмиссией, задействовано множество молекул, начиная с нейромедиатора,

являющегося первичным мессенджером, и заканчивая вторичным, третичным, четвертичным и последующими мессенджерами (рис. 1.9–1.30). Начальные события данного процесса происходят менее чем за секунду, однако последующие мессенджеры обеспечивают долгосрочные последствия, активация которых требует от нескольких часов до нескольких дней, а действие их может продолжаться в течение множества дней и даже всей жизни синапса или нейрона (см. рис. 1.10). Каскады передачи сигнала в некоторой степени похожи на молекулярную «курьерскую почту» со специализированными молекулами, которые, подобно череде курьеров, передают сообщение следующей специализированной молекуле до тех пор, пока оно не достигнет точки своего функционального назначения, такой как экспрессия гена или активация «спящих» и инактивированных молекул (см. примеры на рис. 1.9–1.19).

На рис. 1.9 представлен общий вид такой молекулярной «курьерской почты» от первичного мессенджера нейромедиатора через нескольких «молекулярных курьеров» к формированию разнообразных биологических ответов. Так, изображенный слева нейромедиатор, являющийся первичным мессенджером, активирует выработку вторичного химического мессенджера, что, в свою очередь, активирует третичный мессенджер — фермент

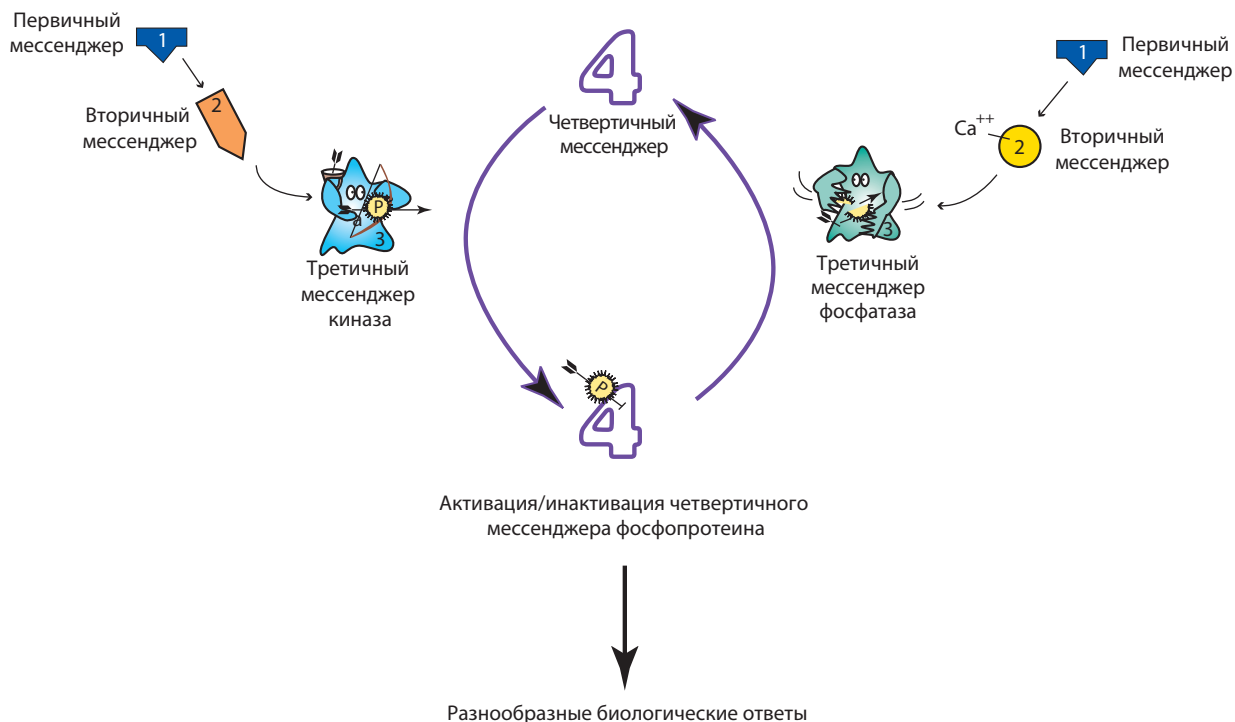


Рис. 1.9. Каскад передачи сигнала. Передача сигнала — это каскад событий, происходящих после стимуляции постсинаптического рецептора. Каскады передачи сигнала могут активировать киназы — ферменты, являющиеся третичными мессенджерами и присоединяющие фосфатные группы к белкам с образованием фосфопротеинов (слева). Другие каскады передачи сигнала могут активировать фосфатазы — ферменты, являющиеся третичными мессенджерами и отсоединяющие фосфатные группы от фосфопротеинов (справа). Баланс между активностью киназ и фосфатаз свидетельствует о балансе между двумя нейромедиаторами, которые активируют каждый из этих ферментов. Этот баланс определяет степень последующей химической активности, которая проявляется в различных биологических ответах, таких как экспрессия генов и синаптогенез

Протекание передачи сигнала во времени

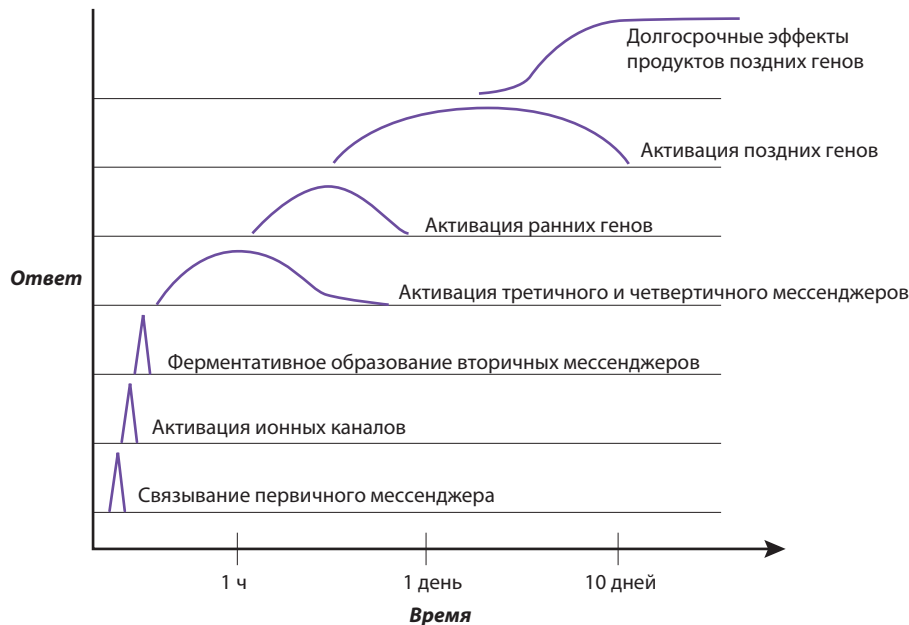


Рис. 1.10. Протекание процесса передачи сигнала во времени. Данный процесс начинается со связывания первичного мессенджера (внизу), что приводит к активации ионных каналов или ферментативному образованию вторичных мессенджеров. Это, в свою очередь, может привести к активации третичного и четвертичного мессенджеров, которые зачастую являются фосфопротеинами. Если впоследствии активируются гены, это приводит к синтезу новых белков, способных изменять функции нейрона. Инициированные функциональные изменения, связанные с активацией или синтезом новых белков, могут длиться на протяжении по меньшей мере многих дней, а иногда и гораздо дольше. Таким образом, конечные эффекты каскадов передачи сигнала, которые запускаются химической нейротрансмиссией, являются не только отсроченными, но и довольно продолжительными

киназу, присоединяющий фосфатные группы к белкам четвертичного мессенджера с образованием фосфопротеинов (см. рис. 1.9, слева). Другой каскад передачи сигнала показан справа: нейромедиатор, являющийся первичным мессенджером, открывает ионный канал, позволяющий кальцию проникнуть в нейрон и стать вторичным мессенджером этой каскадной системы (см. рис. 1.9, справа). Затем кальций активирует третичный мессенджер, показанный справа, — фермент фосфатазу, который отсоединяет фосфатные группы от фосфопротеинов четвертичного мессенджера и, таким образом, действует противоположно третичному мессенджеру, показанному слева. Баланс между активностью киназы и фосфатазы обеспечивается за счет баланса между двумя нейромедиаторами, активирующими каждый из этих ферментов, и определяет степень последующей химической активности, которая передается активному четвертичному мессенджеру, способному инициировать различные биологические ответы, такие как экспрессия генов или синаптогенез (см. рис. 1.9). Каждый молекулярный участок этого каскада передачи химического или электрического сигнала является потенциальным местом поломки, связанной с психическими расстройствами, и потенциальной мишенью для психотропных препаратов. Таким

образом, различные элементы многих каскадов передачи сигнала играют очень важную роль в психофармакологии.

Четыре наиболее важных каскада передачи сигнала в головном мозге показаны на рис. 1.11. Они включают системы, связанные с G-белком, ионными каналами, гормонами и нейротрофинами. Существует множество химических мессенджеров для каждого из этих четырех важнейших каскадов передачи сигнала. Каскады, связанные с G-белком и ионными каналами, запускаются нейромедиаторами (рис. 1.11). Многие из психотропных препаратов, используемых в настоящее время в клинической практике, воздействуют на один из этих двух типов каскадов передачи сигнала. Препараты, воздействующие на систему, связанную с G-белком, мы рассмотрим в главе 2, а препараты, воздействующие на систему, связанную с ионными каналами, — в главе 3.

Формирование вторичного мессенджера

Каждый из четырех каскадов передачи сигнала (см. рис. 1.11) передает информацию от внеклеточного первичного мессенджера к внутриклеточному вторичному мессенджеру. В случае систем, связанных с G-белком, вторичный мессенджер является

химическим соединением, тогда как для системы, связанной с ионными каналами, вторичным мессенджером может быть ион, например кальций (см. рис. 1.11). В некоторых системах, связанных с гормонами, вторичный мессенджер образуется, когда гормон находит свой рецептор в цитоплазме и связывается с ним, формируя комплекс гормона и ядерного рецептора (см. рис. 1.11). Системы нейротрофинов включают сложный набор различных

вторичных мессенджеров (см. рис. 1.11), в том числе ферменты-киназы со сложными аббревиатурными названиями.

Процесс передачи информации от внеклеточного нейромедиатора (первичный мессенджер) из пресинаптического нейрона к внутриклеточному вторичному мессенджеру в постсинаптическом нейроне детально изучен для ряда систем вторичного мессенджера, например систем, связанных

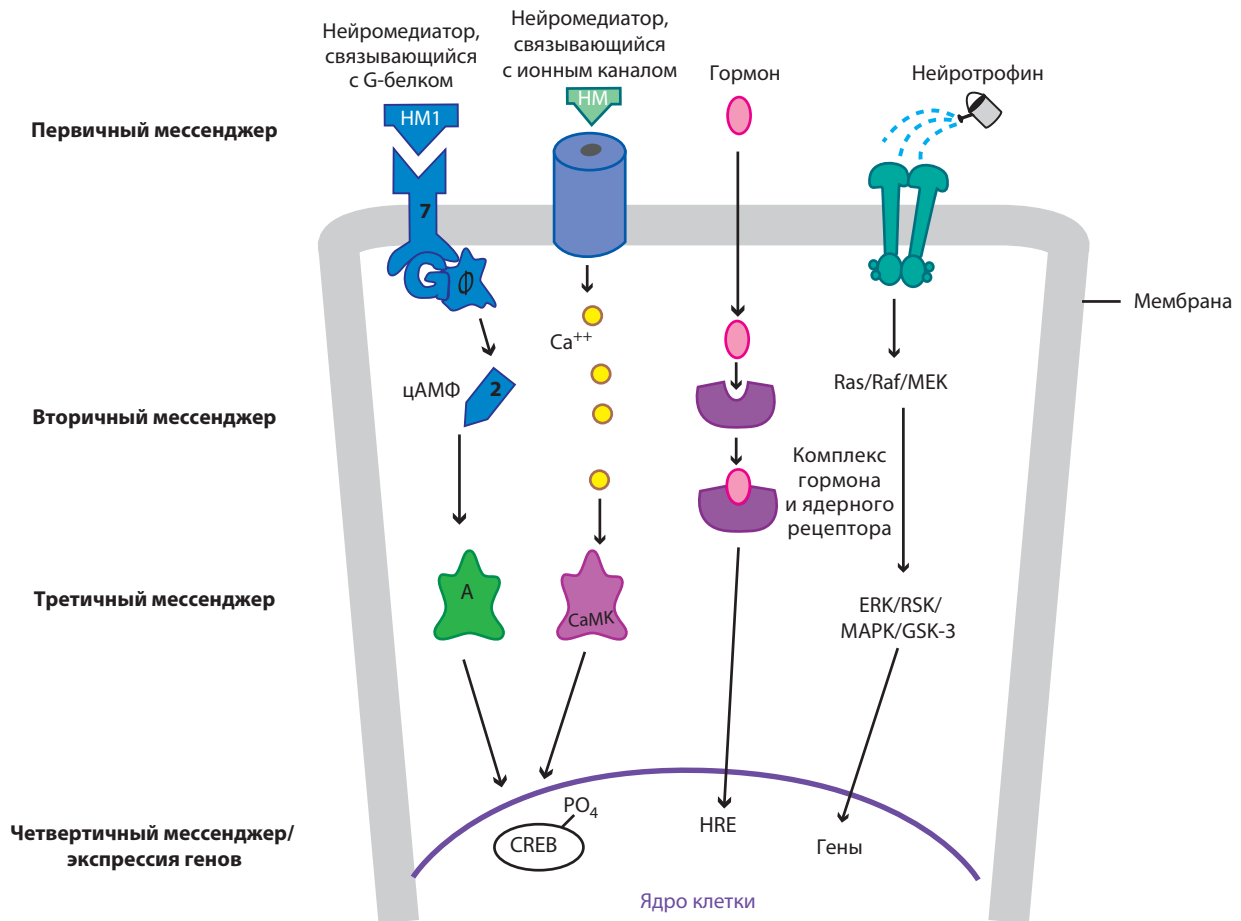


Рис. 1.11. Различные каскады передачи сигнала. На данном рисунке представлены четыре наиболее важные группы каскадов передачи сигнала в головном мозге. Речь идет о каскадах передачи сигнала, связанных с системами G-белков, ионных каналов, гормонов и нейротрофинов. Каждый каскад начинается с первичного мессенджера (разного для каждой из систем), связывающегося со своим специфическим рецептором, что приводит к активации различных вторичных, третичных и последующих химических мессенджеров. Наличие множества различных каскадов передачи сигнала позволяет нейронам давать поразительно разнообразные биологические ответы на целый ряд различных химических сообщений, передаваемых разными системами. Нейромедиаторы (НМ, НМ1) активируют как систему, связанную с G-белком, так и систему, связанную с ионными каналами, и обе эти системы (на рисунке слева) активируют гены в ядре клетки путем фосфорилирования белка, связывающего цАМФ-чувствительный элемент (CREB, cAMP response element-binding protein). Система, связанная с G-белком, действует через каскад с участием цАМФ (циклического аденозинмонофосфата) и протеинкиназы A, тогда как система, связанная с ионными каналами, осуществляет свое действие посредством кальция благодаря его способности активировать другую киназу — кальций/кальмодулин-зависимую протеинкиназу (CaMK, calcium/calmodulin-dependent protein kinase). Некоторые гормоны, например эстроген и другие стероиды, могут проникать в нейрон, находить свои рецепторы в цитоплазме и связываться с ними, образуя комплекс гормона и ядерного рецептора. Данный комплекс может в дальнейшем проникать в ядро клетки и взаимодействовать там с элементами отклика гормонов (HRE, hormone response elements), вызывая активацию определенных генов. Наконец, система, связанная с нейротрофинами, избороженная крайней справа, активирует ряд киназных ферментов с запутанными аббревиатурными названиями с целью запуска экспрессии генов, которые могут контролировать такие функции, как синаптогенез и выживание нейрона. Ras — это G-белок, Raf — это киназа. Другие элементы данного каскада также являются белками: MEK — митоген-активируемая протеинкиназа/киназа внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (MAPK/ERK kinase, mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase); ERK — сама внеклеточная сигнал-регулируемая киназа (extracellular signal-regulated kinase); RSK — рибосомальная S6-киназа (ribosomal S6 kinase); MAPK — сама митоген-активируемая протеинкиназа, или MAP-киназа (mitogen-activated protein kinase, MAP kinase); GSK-3 — киназа гликогенсинтазы 3 (glycogen synthase kinase 3)

с G-белками (см. рис. 1.12–1.15). В системе вторичного мессенджера существует четыре ключевых элемента:

- нейромедиатор, являющийся первичным мессенджером;
- рецептор нейромедиатора, принадлежащий к суперсемейству рецепторов, в котором все рецепторы имеют в своей структуре по семь трансмембранных доменов (на рис. 1.12–1.15 это обозначено цифрой 7 на рецепторе);
- G-белок, способный связываться как с определенными конформациями рецептора нейромедиатора (7), так и с ферментной системой (Ф), которая может синтезировать вторичный мессенджер;
- и, наконец, сама ферментная система вторичного мессенджера (см. рис. 1.12–1.15).

Первым шагом является связывание нейромедиатора с его рецептором (см. рис. 1.13). Это изменяет конформацию рецептора, в результате чего становится возможным его связывание с G-белком, что отражено на рис. 1.13 за счет окрашивания рецептора (7) в зеленый цвет и изменения формы его нижней части. Далее происходит связывание G-белка с этой новой конформацией комплекса рецептора и нейромедиатора (см. рис. 1.14). Два рецептора сотрудничают друг с другом: рецептор нейромедиатора и G-белок, который можно рассматривать как другой тип рецептора, связанный с внутренней мембраной клетки. Это взаимодействие показано на рис. 1.14, где G-белок приобретает зеленый цвет и его конформация с правой стороны изменяется таким образом, что становится возможным связывание с ферментом (Ф), с помощью которого осуществляется синтез вторичного мессенджера. В конечном итоге фермент, в данном случае это аденилатциклаза, связывается с G-белком и синтезирует циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), который служит вторичным мессенджером (см. рис. 1.15). На рис. 1.15 этот процесс показан изменением цвета фермента на зеленый и выработкой цАМФ (значок с номером 2 на нем).

От вторичного мессенджера к фосфопротеиновым мессенджерам

Недавние исследования отчасти прояснили сложные молекулярные связи между вторичным мессенджером и его итоговым влиянием на клеточные функции. Говоря более конкретно, эти связи осуществляются посредством третичного, четвертичного и последующих химических мессенджеров (посредников) в каскадах передачи сигнала, показанных на рис. 1.9, 1.11 и 1.16–1.30. Каждый из четырех классов каскадов передачи сигнала, показанных на рис. 1.11, не только начинается с разных первичных мессенджеров, связывающихся с уникальными рецепторами, но также

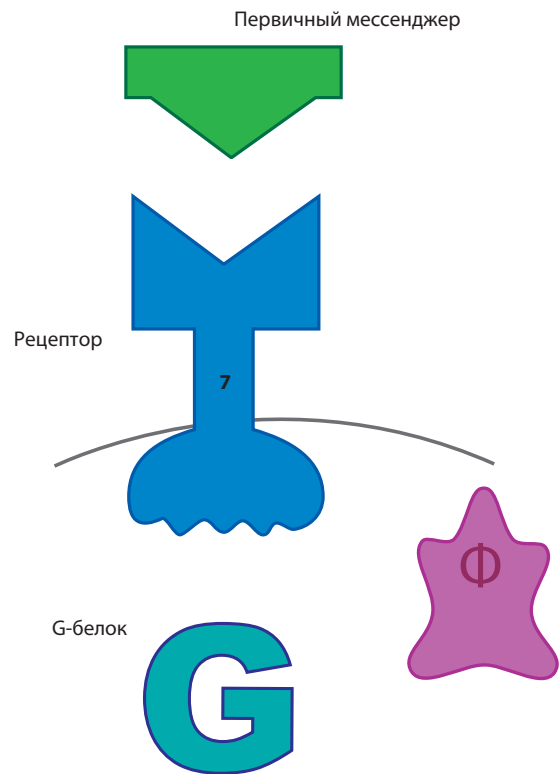
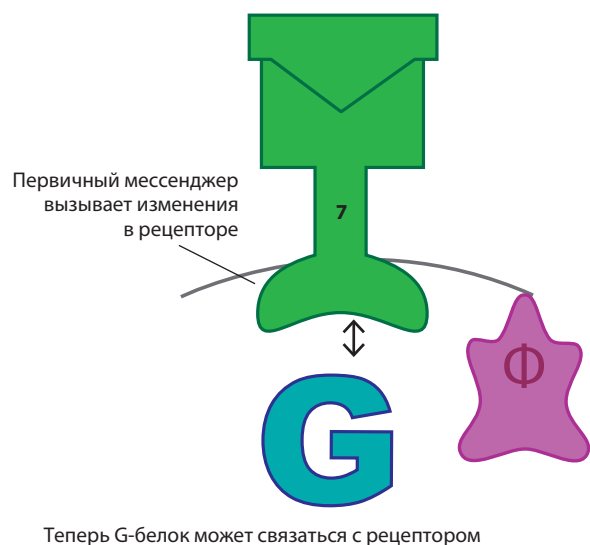


Рис. 1.12. Элементы системы, связанной с G-белком. На данном рисунке изображены четыре элемента системы вторичного мессенджера, связанной с G-белком. Первый элемент — сам нейромедиатор, который иногда называют первичным мессенджером. Второй элемент — рецептор нейромедиатора, связанный с G-белком. Данный рецептор является белком с семью трансмембранными доменами (обозначено цифрой 7). Третий элемент — G-белок, который является связующим белком. Четвертый элемент системы вторичного мессенджера — это фермент (Ф), который, будучи активированным, может осуществлять синтез вторичного мессенджера



Теперь G-белок может связаться с рецептором

Рис. 1.13. Первичный мессенджер. Представленный на данном рисунке нейромедиатор уже соединился со своим рецептором. Первичный мессенджер делает свою работу, изменяя конформацию рецептора таким образом, чтобы тот смог связаться с G-белком. На рисунке это отражено окрашиванием рецептора в цвет нейромедиатора, а также изменением формы его нижней части, что делает возможным связывание рецептора с G-белком



Рис. 1.14. G-белок. Следующий этап образования вторичного мессенджера — связывание трансформированного рецептора с G-белком. На рисунке это отражено так, что G-белок приобретает такой же цвет, что и нейромедиатор с его рецептором. Связывание сдвоенного нейромедиатор-рецепторного комплекса с G-белком вызывает еще одно конформационное изменение, на этот раз касающееся G-белка. Оно представлено здесь изменением формы правой части G-белка. Это подготавливает G-белок к связыванию с ферментом (Ф), который способен осуществить синтез вторичного мессенджера

приводит в дальнейшем к активации совершенно разных нисходящих вторичных, третичных и последующих химических мессенджеров. Наличие множества различных каскадов передачи сигнала позволяет нейронам давать самые разнообразные биологические ответы на целый ряд систем химических сообщений.

Какова конечная цель передачи сигнала? Существуют две основные мишени: фосфопротеины и гены. Многие из промежуточных целей на пути к генам являются фосфопротеинами. Например, четвертичные мессенджеры фосфопротеины представлены на рис. 1.18 и 1.19. Они находятся в нейроне в состоянии покоя до тех пор, пока передача сигнала не разбудит их, после чего они могут «взяться за дело».

События, показанные на рис. 1.9, происходят с фосфопротеинами четвертичного мессенджера, которые являются мишенями передачи сигнала. Эти события можно рассмотреть более подробно на рис. 1.16—1.19. Так, один путь передачи сигнала может активировать являющуюся третичным мессенджером киназу с помощью вторичного мессенджера цАМФ (см. рис. 1.16), в то время как другой путь передачи сигнала может активировать третичный мессенджер фосфатазу посредством вторичного мессенджера кальция (см. рис. 1.17).



Рис. 1.15. Вторичный мессенджер. Заключительный этап в формировании вторичного мессенджера состоит в связывании тройного комплекса, состоящего из нейромедиатора, рецептора и G-белка, с ферментом, синтезирующим мессенджер. На рисунке это нашло свое отражение в том, что фермент приобретает цвет тройного комплекса. После того как фермент связывается с этим тройным комплексом, он активируется и становится способным синтезировать вторичный мессенджер. Таким образом, именно взаимодействие всех четырех элементов, соединенных в четырехкомпонентный комплекс, приводит к образованию вторичного мессенджера. То есть информация от первичного мессенджера переходит ко вторичному мессенджеру при помощи посредников — рецептора, G-белка и фермента (Ф)

В случае активации киназы две копии вторичного мессенджера «поражают» каждую регуляторную субъединицу находящейся в состоянии покоя («спящей») протеинкиназы (см. рис. 1.16). Некоторые протеинкиназы в неактивном состоянии существуют в форме димеров (две каталитические субъединицы фермента), связанных с регуляторными субъединицами, что, собственно, и делает их в такой конформации неактивными. В данном случае, когда две молекулы цАМФ связываются с каждой из регуляторных субъединиц, последние отделяются от фермента, димер диссоциирует на две отдельные каталитические субъединицы фермента, и протеинкиназа становится активной. На рис. 1.16 активированная протеинкиназа изображена с луком и стрелами, готовая стрелять фосфатными группами в ничего не подозревающие фосфопротеины, являющиеся четвертичными мессенджерами.

В то же самое время у протеинкиназы появляется главный соперник в лице белка (фермента) фосфатазы (см. рис. 1.17). Другой первичный мессенджер открывает здесь ионные каналы, позволяя вторичному мессенджеру кальцию проникнуть внутрь клетки и активировать фосфатазу, называемую кальциневрином. В присутствии кальция кальциневрин активируется. На рис. 1.17 активированный

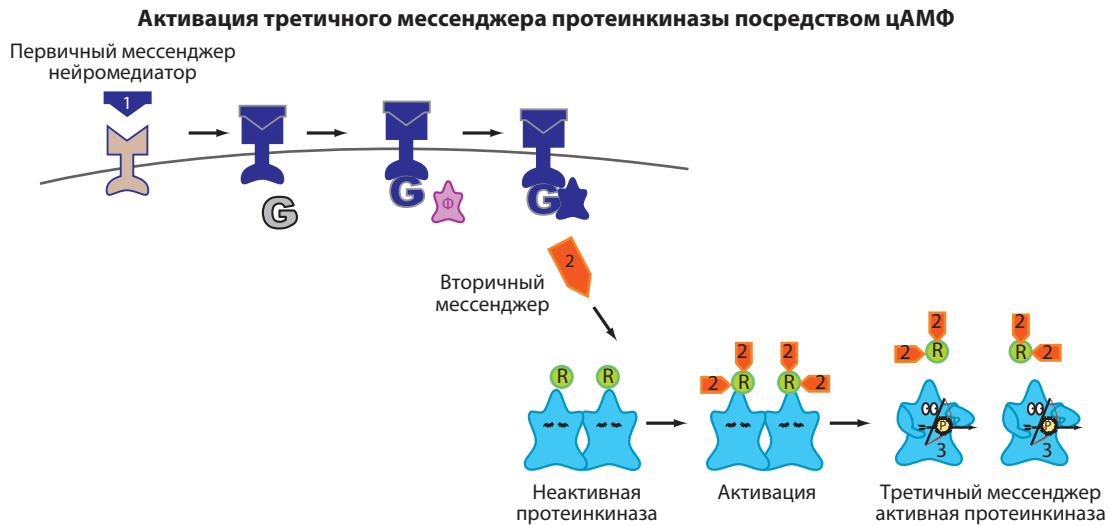


Рис. 1.16. Третичный мессенджер протеинкиназа. Здесь представлена активация третичного мессенджера протеинкиназы посредством вторичного мессенджера циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Нейромедиаторы начинают процесс активации генов с образования вторичного мессенджера (цАМФ), как это показано на рис. 1.12–1.15. Некоторые вторичные мессенджеры активируют внутриклеточные ферменты протеинкиназы. Такой фермент изображен здесь в неактивной форме: две каталитические субъединицы спарены друг с другом и связаны с двумя регуляторными субъединицами (R, от regulatory units). При этом две молекулы вторичного мессенджера взаимодействуют с каждой из регуляторных субъединиц, что приводит к их отделению от димера протеинкиназы. Благодаря этому отделению происходит активация каждой каталитической субъединицы протеинкиназы, что подготавливает данный фермент к фосфорилированию других белков

Активация третичного мессенджера фосфатазы посредством кальция

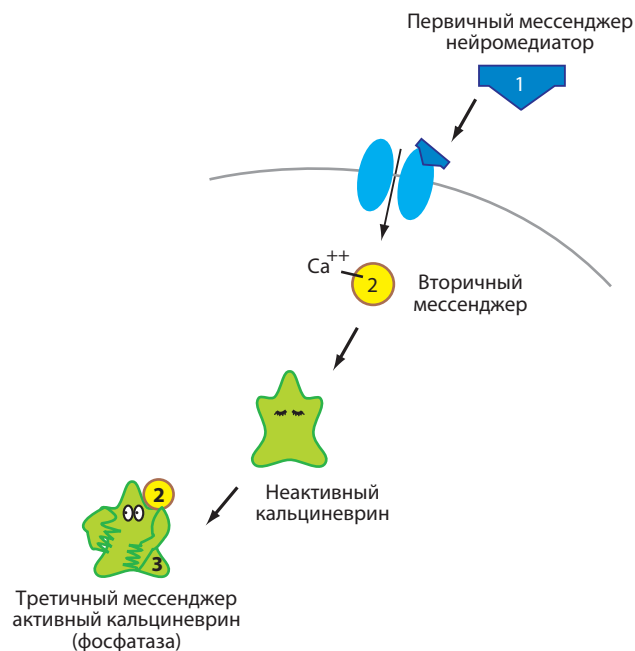


Рис. 1.17. Третичный мессенджер фосфатаза. Данный рисунок иллюстрирует активацию третичного мессенджера фосфатазы посредством вторичного мессенджера кальция. Изображенный здесь кальций связывается с неактивной фосфатазой (кальциневрин), тем самым активируя ее и подготавливая к удалению фосфатов с фосфопротеинов, являющихся четвертичными мессенджерами

кальциневрин изображен с ножницами, готовый отрезать фосфатные группы от фосфопротеинов, являющихся четвертичными мессенджерами.

«Столкновение интересов» киназы и фосфатазы можно увидеть, сравнив происходящее на рис. 1.18 и 1.19. На рис. 1.18 третичный мессенджер киназа присоединяет фосфатные группы к различным

фосфопротеинам (являющимся четвертичными мессенджерами), таким как лиганд-зависимые ионные каналы, потенциал-зависимые ионные каналы и ферменты. На рис. 1.19 третичный мессенджер фосфатаза отсоединяет эти фосфатные группы. Иногда фосфорилирование активирует находящиеся в состоянии покоя фосфопротеины; для других же