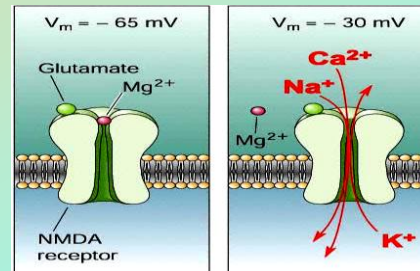
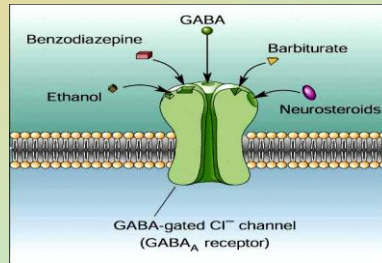


Физиология ЦНС.

Лектор: профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, д.б.н. **Дубынин Вячеслав Альбертович**



Лекция 7. Глутаминовая кислота и ГАМК – главные медиаторы ЦНС: синтез, типы рецепторов, инактивация. Нарушение баланса медиаторов-аминокислот как причина отклонений в деятельности мозга. Ноотропы, транквилизаторы, снотворные и антиэпилептические препараты. СДВГ.

Медиаторы-аминокислоты являются главными медиаторами ЦНС.

Глутаминовая кислота (Glu) – главный возбуждающий медиатор (около 40% всех нейронов); проведение основных потоков информации в ЦНС (сенсорные сигналы, двигат. команды, память).

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – главный тормозный медиатор (также около 40% всех нейронов); запрет проведения «ненужной» информации (внимание, двигательный контроль).

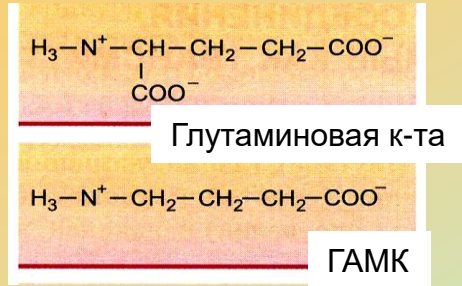


Нормальная деятельность ЦНС обеспечивается тонким балансом Glu и ГАМК.

Нарушение этого баланса (как правило, в сторону уменьшения торможения) негативно влияет на многие нервные процессы – вплоть до возникновения мощных локальных очагов возбуждения, что ведёт к развитию эпилептических припадков.

Глутаминовая кислота и ГАМК – конкуренты и партнёры.

При нарушении баланса Glu и ГАМК:



- синдром дефицита внимания и гиперактивности детей (СДВГ);
- повышенная нервозность и тревожность взрослых;
- нарушения сна, бессонница;
- эпилепсия (часто врожденная патология, у 0.5% населения).

В клинических целях используют агонисты ГАМК и антагонисты Glu.

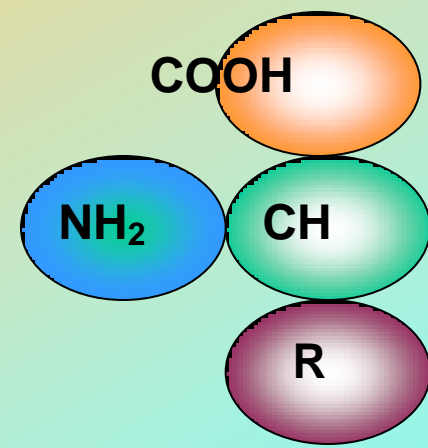
Антагонисты ГАМК и агонисты Glu – яды, вызывающие судороги (конвульсанты).

Глутаминовая кислота.

Пищевая аминокислота – входит в состав белков пищи и белков нашего тела; самая распространенная: потребляем с едой 5-10 г в сутки.

Стандартная структура; радикал $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$.

В водных растворах существует в ионизированном виде, то есть в форме отрицательно заряженного остатка глутамата («глутамата»).



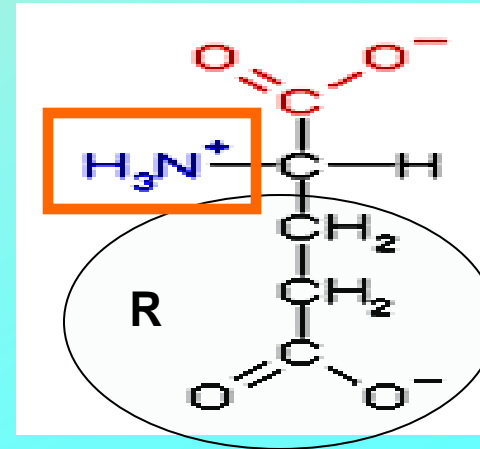
Для синтеза необходимы:

α -кетоглутаровая кислота (*промежуточный продукт окисления глюкозы в цикле Кребса; в больших количествах образуется в митохондриях*);

аминогруппа любой а/к, полученной с пищей;

фермент из группы аминотрансфераз.

Такой синтез идет во всех клетках организма.

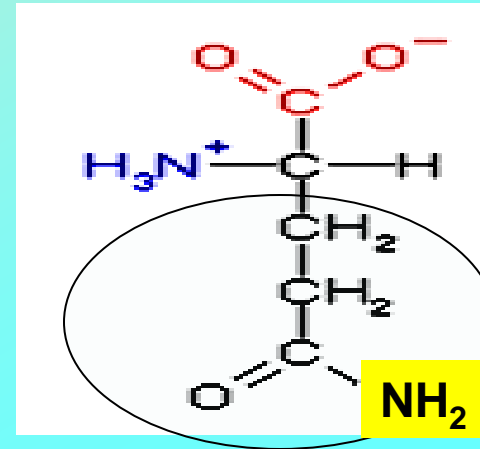


Другой («быстрый») путь синтеза, характерный для нейронов:
взаимные превращения Glu и очень сходной пищевой а/к глутамина:
замена второй OH-группы Glu на аминогруппу NH_2 .

глутамин	\Rightarrow	Glu	(фермент <u>глутаминаза</u> ; в пресинаптических окончаниях)
Glu	\Rightarrow	глутамин	(фермент <u>глутамин синтетаза</u> ; при инактивации Glu)

Для синтеза необходимы:

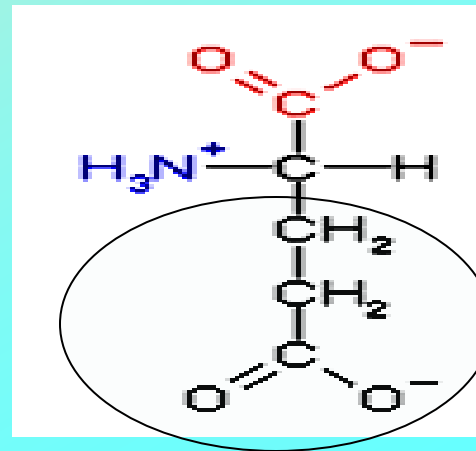
α -кетоглутаровая кислота (*промежуточный продукт окисления глюкозы в цикле Кребса; в больших количествах образуется в митохондриях*);
аминогруппа любой а/к, полученной с пищей;
фермент из группы аминотрансфераз.
Такой синтез идет во всех клетках организма.



Другой («быстрый») путь синтеза, характерный для нейронов:
взаимные превращения Glu и очень сходной пищевой а/к глутамина:
замена второй ОН-группы Glu на аминогруппу NH_2 .

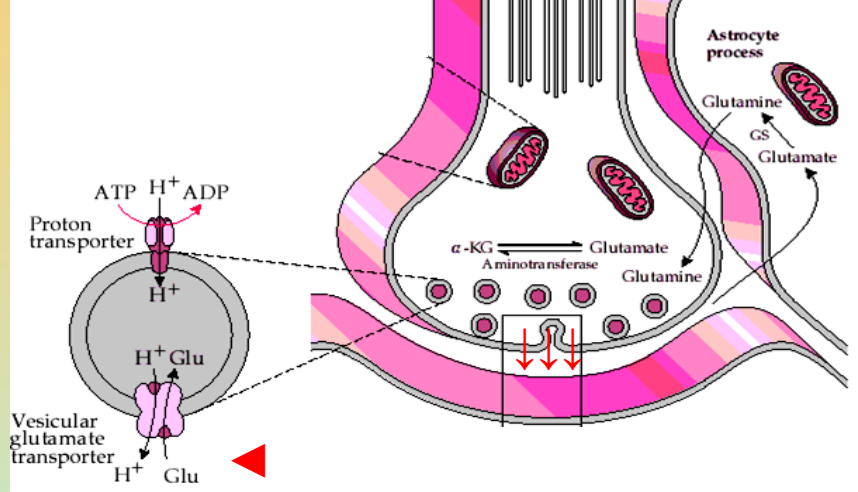
глутамин	\Rightarrow	Glu	(фермент <u>глутаминаза</u> ; в пресинаптических окончаниях)
Glu	\Rightarrow	глутамин	(фермент <u>глутамин синтетаза</u> ; при инактивации Glu)

Всех тканях организма (в т.ч. в мозге) очень много Glu. В связи с этим долгое время не могли поверить, что столь распространенное вещество является медиатором ЦНС. Однако это именно так. Дело в том, что пищевой глутамат почти не преодолевает ГЭБ, и для выполнения медиаторных функций Glu синтезируется непосредственно в пресинаптических окончаниях из глутамина; определенный вклад вносит также образование Glu из α -кетоглутаровой кислоты (α -KG).

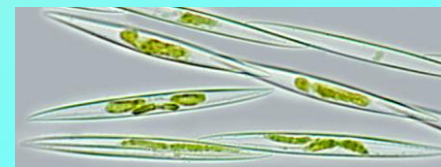
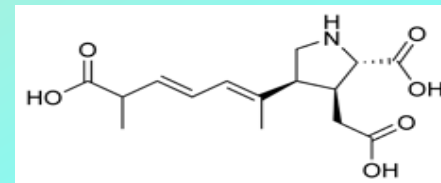


После синтеза Glu загружается в везикулы (◀), выбрасывается в синаптическую щель при приходе ПД и влияет на рецепторы (↓↓↓), запуская ВПСП.

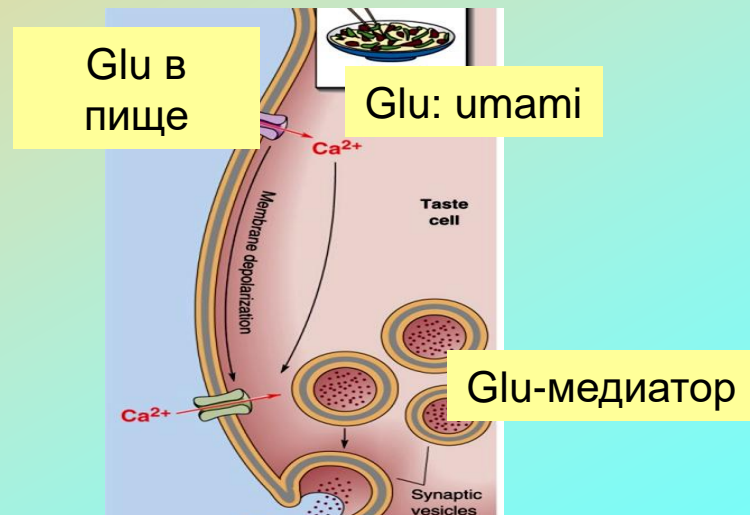
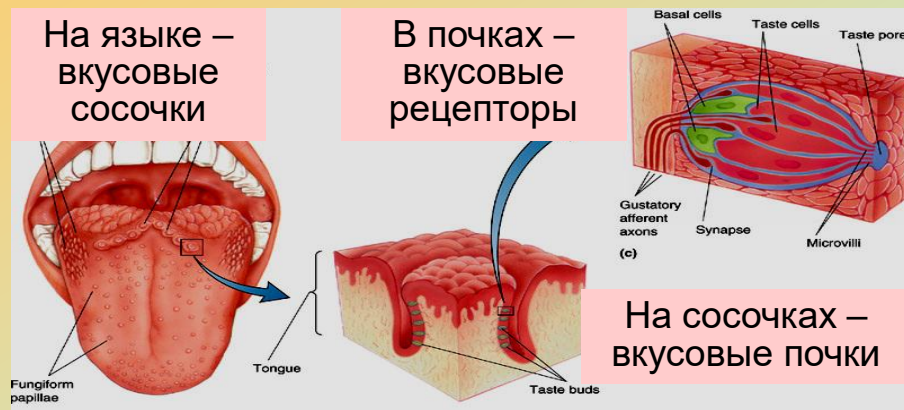
Введение Glu непосредственно в мозг (в желудочки) вызывает возбуждение ЦНС и судороги.



Сходные эффекты наблюдаются при отравлении агонистами Glu, часть из которых является токсинами растений. Пример: домоевая кислота; вырабатывается некоторыми одноклеточными водорослями; токсин накапливается в телах животных, поедающих фитопланктон (двустворчатые моллюски, некоторые рыбы) и способен отравлять птиц, млекопитающих, человека. *Смертельные случаи: западное побережье Канады; «бешенство» птиц в Калифорнии (Дюморье, Хичкок).*



Глутамат, помимо действия на рецепторы постсинаптической мембраны, способен влиять на вкусовые клетки-рецепторы языка («вкус белка»). Существуют особые клетки-рецепторы для сладкого, горького, кислого, соленого, глутамата и др. На мембране – белки-рецепторы к соответств. веществам. Их активация ведет к входу Ca^{2+} , выбросу Glu (как медиатора) и возникновению ПД в волокнах вкусовых нервов (VII и IX).



Umami – яп. «мясной»; термин для описания особого «бульонного» вкуса морской капусты, соевого соуса, сыров (пармезан), грибов и т.п. В начале XX в. показано, что это – вкус глутамата. С тех пор глутамат и его производные применяются как «усилители вкуса» (Е620 и др.). Избыток Glu (10 г и более одновременно) может вести к головной боли, потоотделению, сердцебиению («синдром китайск. ресторана», не путать с пищевой аллергией).

Рецепторы глутамата.

В настоящее время выделяют три типа ионотропных и восемь типов метаботропных рецепторов к Glu. Все они запускают ВПСР, повышая проводимость Na^+ .

Метаботропные рецепторы (mGluR1, mGluR2, ...) действуют через цАМФ и ряд других вторичных посредников.

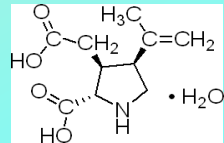
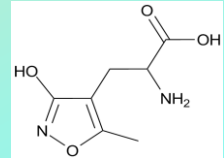
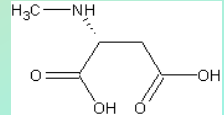
Ионотропные рецепторы названы по агонистам:

NMDA-рецепторы	(агонист N-метил-D-аспартат)
AMPA-рецепторы	(агонист аминоксизол-пропионовая кислота)

Каинатные рецепторы (агонист каиновая кислота)

Рецепторы разных типов различаются по скорости развития ВПСР и способности пропускать не только ионы Na^+ , но также ионы Ca^{2+} .

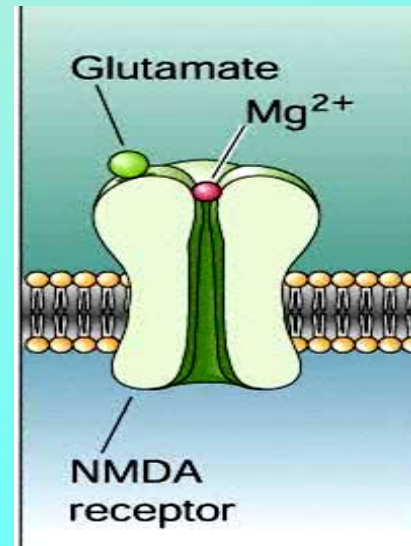
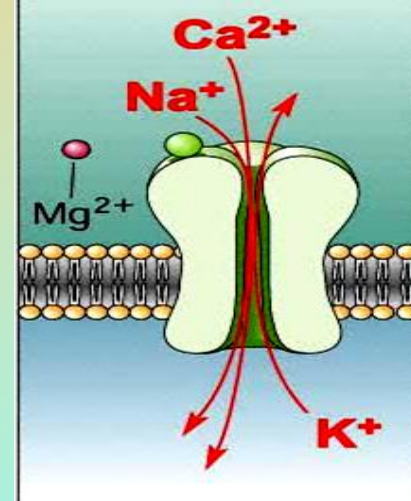
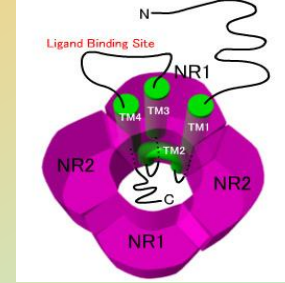
Ca^{2+} , в свою очередь, способен действовать как вторичный посредник, изменяя состояние близлежащей постсинаптической мембраны, а также постсинаптической клетки в целом («пластические перестройки синаптической передачи»).



Наиболее изучены NMDA-рецепторы.

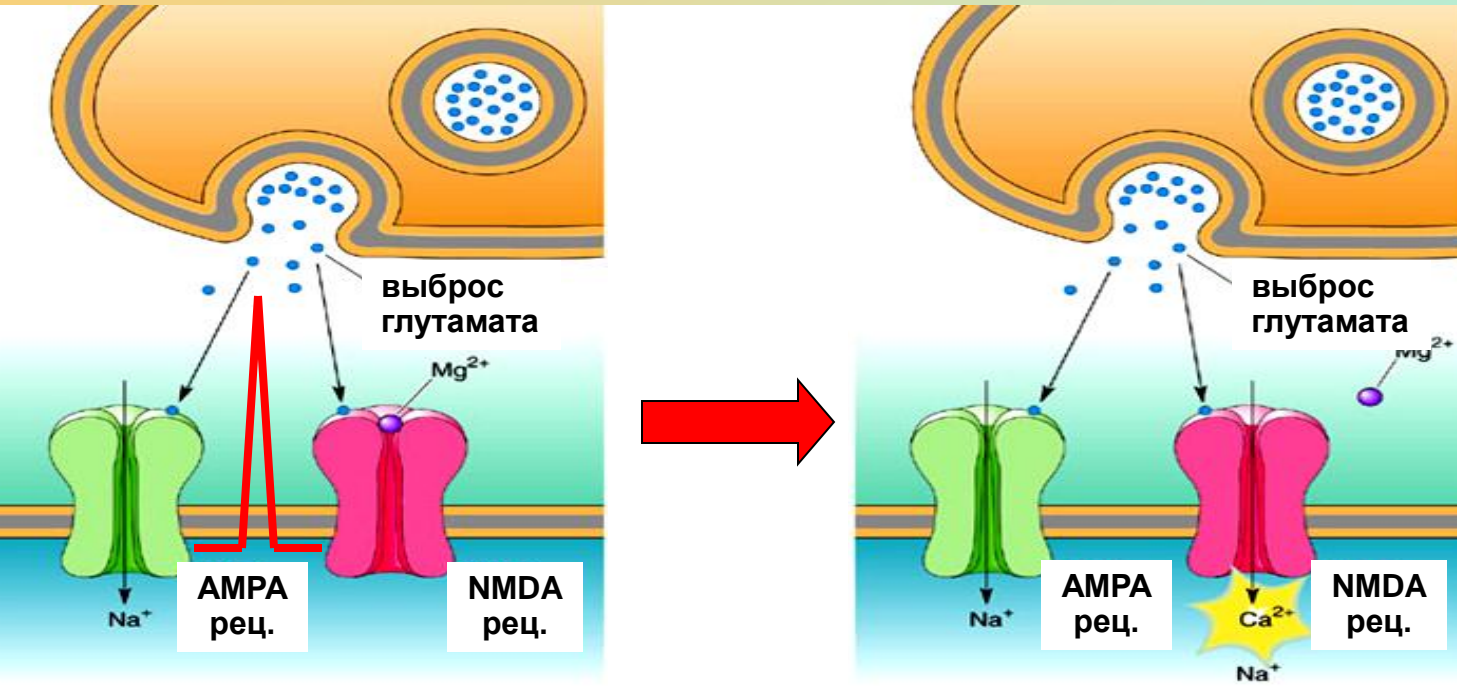
Каждый такой рец-р состоит из 4-х белковых молекул; в открыт. положении он проницаем для Na^+ , Ca^{2+} , K^+ (~ как никотиновый рец-р).

Уникальная особенность NMDA-рецепторов состоит в том, что их канал может блокировать ион Mg^{2+} («магниевая пробка»). В такой ситуации рецептор выключен, и ВПСП не возникает. Однако, если заряд в нейроне оказывается выше уровня -30 мВ, Mg^{2+} удаляется из канала («выбивание пробки»), и рецептор переходит в рабочее состояние. Этот механизм – один из важнейших способов резко усилить эффективность синапса, создать новый путь (канал) для передачи информации. Подобные изменения лежат в основе процессов обучения и формирования памяти.



Наиболее очевидный способ удаления Mg^{2+} : ПД, запущенный с помощью не-NMDA-рецепторов (например, AMPA), находящихся на той же постсин. мембране.

Данный синапс исходно не пропускал слабые сигналы, вызывающие небольшой выброс Glu. После однократной сильной стимуляции, запустившей ПД через не-NMDA-рецепторы, произошло «выбивание пробок».



Теперь на постсинапт. мембране включились NMDA-рец. (их в несколько раз >, чем не-NMDA), и даже слабый сигнал вызывает большой ВПСП, запуская ПД.

Подобного рода синапсы, способные практически мгновенно увеличить эффективность работы, характерны для коры больш. полушарий и, особенно, гиппокампа, избирательно связанного с кратковременной памятью.

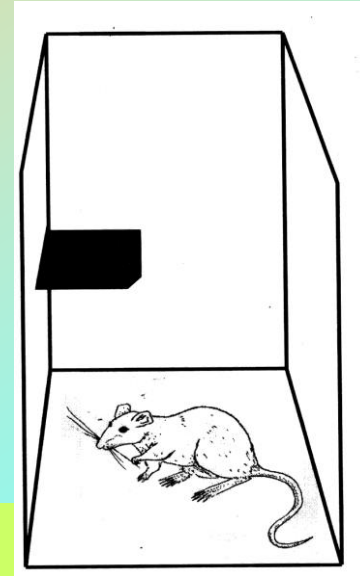
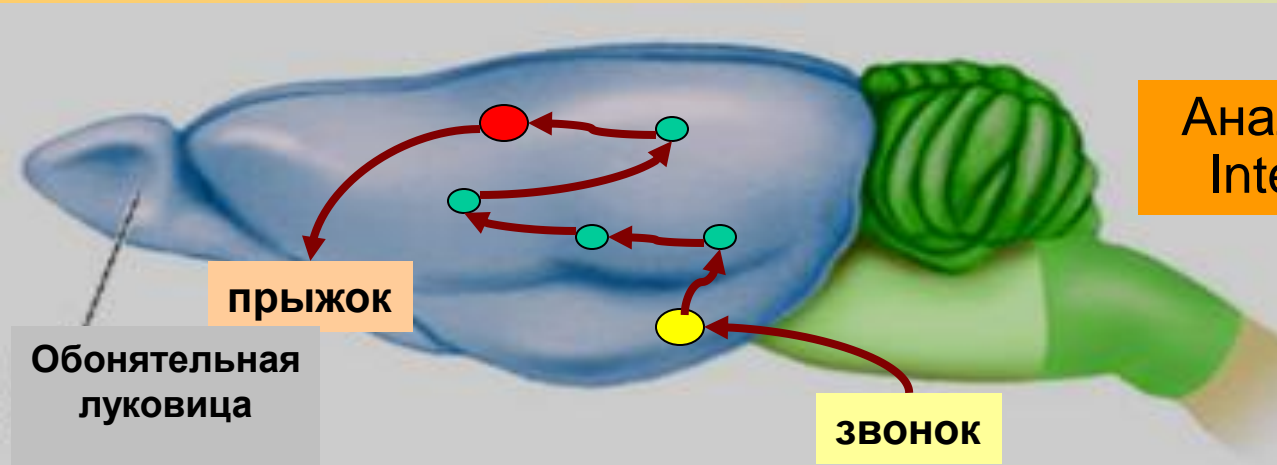
Входящий в клетку Ca^{2+} может запускать цепь химических реакций, активирующих не-NMDA-рецепторы (прежде всего, за счет присоединения фосфорной кислоты к AMPA-рецепторам – фосфорилирования).

В обоих случаях измененное состояние синапса сохраняется в течение нескольких минут-часов («кратковременная память»).

Более длительные изменения обеспечиваются передачей сигнала посредством ионов Ca^{2+} на ядерную ДНК, активацией генов не-NMDA-рецепторов, синтезом дополнительных белков-рецепторов и их встраиванием в постсинаптическую мембрану. Подобная реакция требует значительного времени (часы-сутки), но зато измененное состояние синапса сохраняется неограниченно долго («долговременная память»).

Таким образом, индивидуальная память в большинстве ее проявлений – это сформированные в ЦНС новые пути для передачи информации («ассоциации» между нейронами). В основе таких процессов – увеличение эффективности Glu-синапсов по одному из описанных выше механизмов.

Пусть мы учим крысу прыгать на полку в ответ на звонок (иначе она получает удар эл. током). Это – пример условного рефлекса («ассоциативное обучение»).

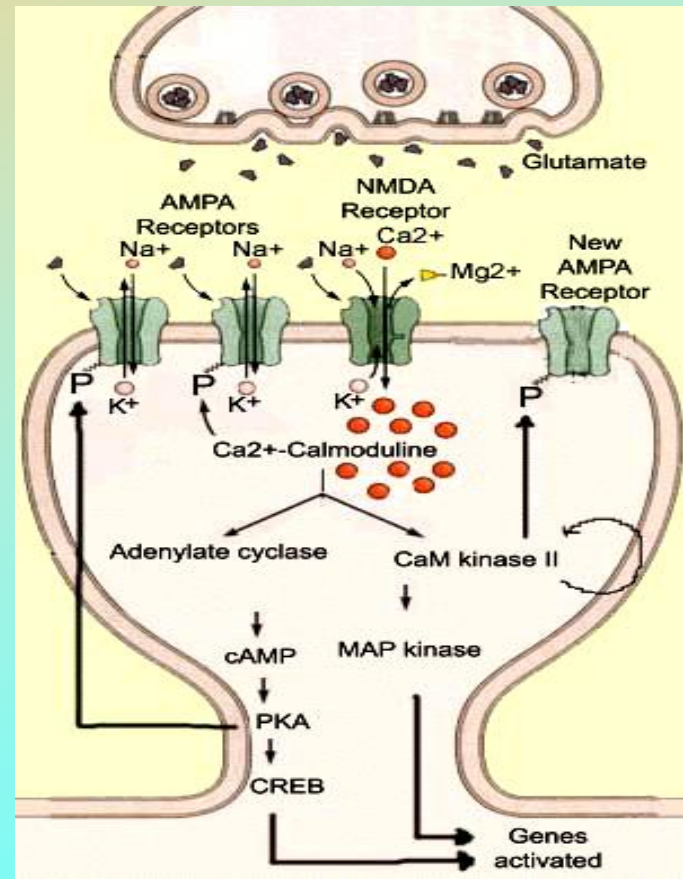
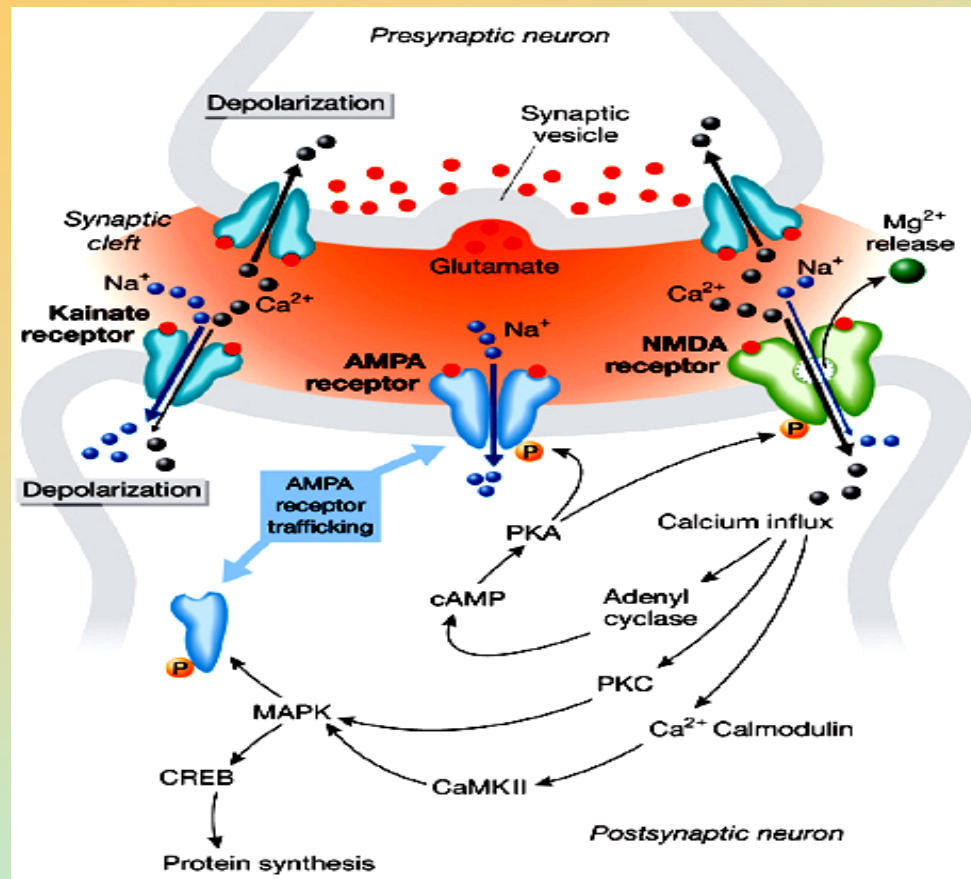


Произошло формирование нового «канала» для передачи информации от слуховой к двигательной коре.

Это долговременная память, в основе – синтез белков. Но это не специфические «белки памяти», а Glu-рецепторы. Рост их количества позволяет создать новые каналы, причем сама траектория движения сигнала по сети нейронов не так уж важна и индивидуально очень вариабельна.

В связи с такой организацией памяти мы технически еще очень далеки от того, чтобы считывать информацию с мозга и записывать ее прямо в ЦНС.

Еще 2 схемы, где показаны упомянутые выше пластические изменения – выбивание Mg^{2+} - пробок, фосфорилирование AMPA-рецепторов и влияние на гены, ведущее к синтезу дополнит. белков-рецепторов.



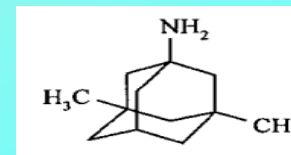
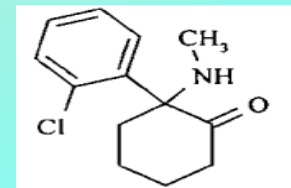
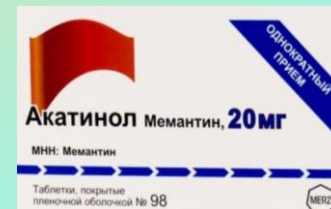
Антагонисты Glu.

Основные клинические проблемы связаны с избыточной активностью Glu-синапсов. Соответственно, востребованы антагонисты Glu. В наст. время на практике применяют в основном антагонисты NMDA-рецептора (мемантин, кетамин).

Мемантин: блокирует канал рецептора в его верхней части; снижает тревожность и вероятность эпилептических припадков; при травмах и деменции.

Кетамин (калипсол): блокирует канал рецептора в его нижней части. Вызывает кратковременный, но глубокий наркоз (используется в ветеринарии). На выходе из наркоза возникают галлюцинации (наркотик-диссоциатив).

Ламотриджин: ослабляет экзоцитоз Glu; оказывает антиэпилептическое действие + перампанел: AMPA-антагонист («Файкомпа»).



Более широкое распространение в клинике продолжают сохранять агонисты ГАМК – препараты, «проверенные временем».

Инактивация Glu:

Из синаптической щели Glu ● переносится в глиальные клетки, где превращается в глутамин (Gln) ● (с помощью фермента глутамин синтетазы). Глутамин затем может перемещаться в пресинаптическое окончание и вновь становиться Glu в митохондриях (далее – упаковка в везикулу). Часть Glu возвращается из синаптической щели прямо в пресинаптическое окончание («обратное всасывание»).

Пресинаптическое окончание

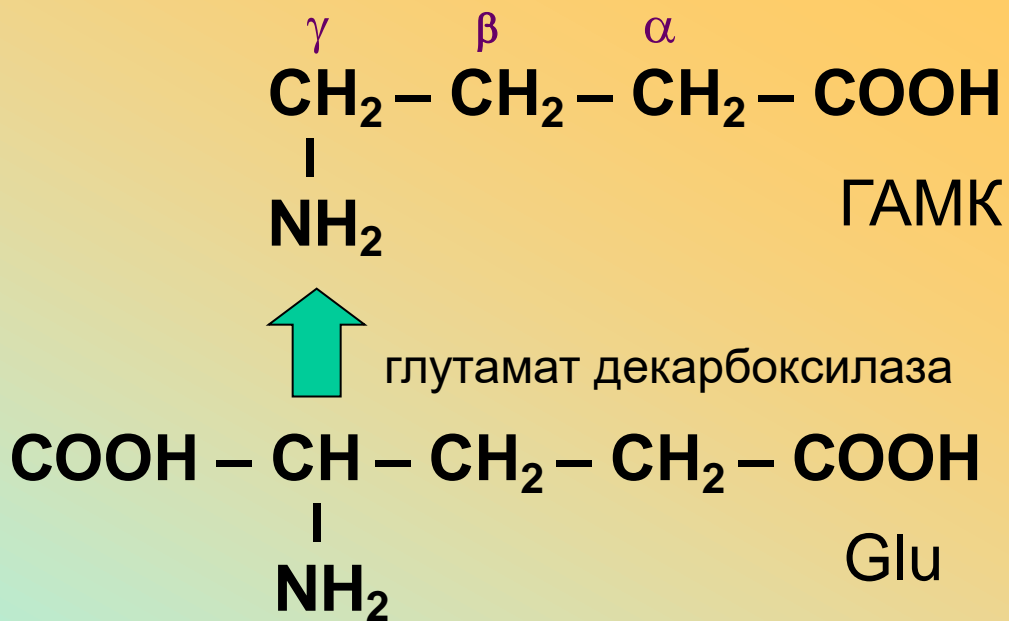
Глиальная клетка



Постсинаптический нейрон

ГАМК.

Непищевая аминокислота:
аминогруппа в 3-м (γ) положении.
Синтез – из глутаминовой кислоты
за счет отщепления CO_2 (фермент
глутамат декарбоксилаза).
ГАМК может использоваться в
качестве медиатора, но может
терять аминогруппу (фермент
ГАМК-трансфераза) и быстро
окисляться с выдел. энергии.



Именно для нейронов характерна
следующая цепь реакций:

глюкоза $\rightarrow \dots \rightarrow \alpha$ -кетоглутаровая кислота $\rightarrow \text{Glu} \rightarrow \text{ГАМК} \rightarrow \dots \rightarrow$ энергия

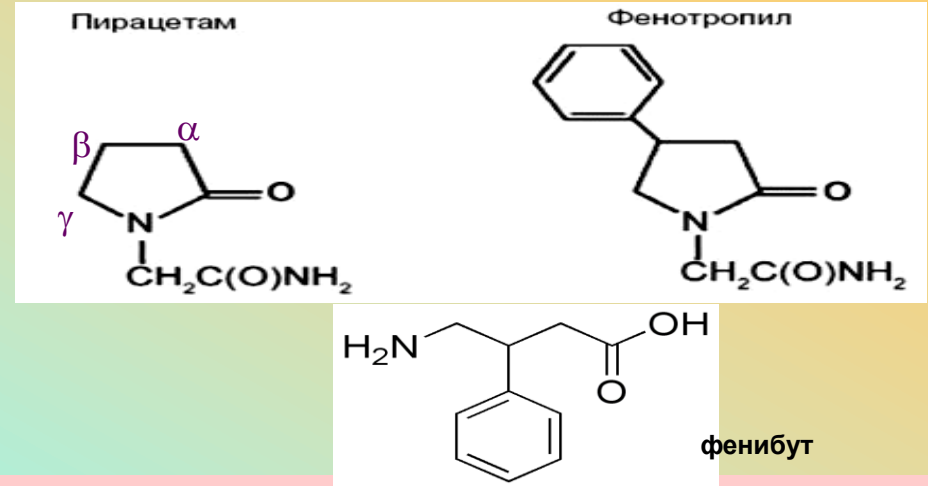
ГАМК на 10% проходит ГЭБ. При ее системном введении («Аминалон») наблюдается не столько торможение ЦНС, сколько «питание» нейронов и улучшение их общего состояния (ноотропное действие ГАМК).

Ноотропы выделяют в особую группу лекарственных препаратов. Их объединяет способность стимулировать высшие психические функции (память, мышление), если эти функции ухудшены в результате недостаточной зрелости, заболевания, травмы, хронической перегрузки и т.п.

Первый ноотроп: ноотропил (пирацетам), созданный путем химической модификации ГАМК, которую замкнули в кольцо и присоединили доп. радикал.

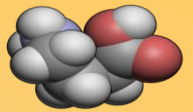
В случае фенотропила добавлено еще ароматическое кольцо; есть действие на Н-холинорецепторы.

Фенибут: прямой анксиолитический компонент (влияние на ГАМК-рецепторы).



Ноотропы, являющиеся производными ГАМК, улучшают выработку энергии нейронами. Но есть и другие группы ноотропов, улучшающие состояние мембран нервных клеток, обмен аминокислот в них и т.п. Почти все ноотропы действуют мягко, медленно, при хроническом применении (2-3 недели). *Исключение: «быстрый» ноотроп СЕМАКС; его введение показано немедленно после инсульта, травмы и т.п.*

Рецепторы ГАМК.

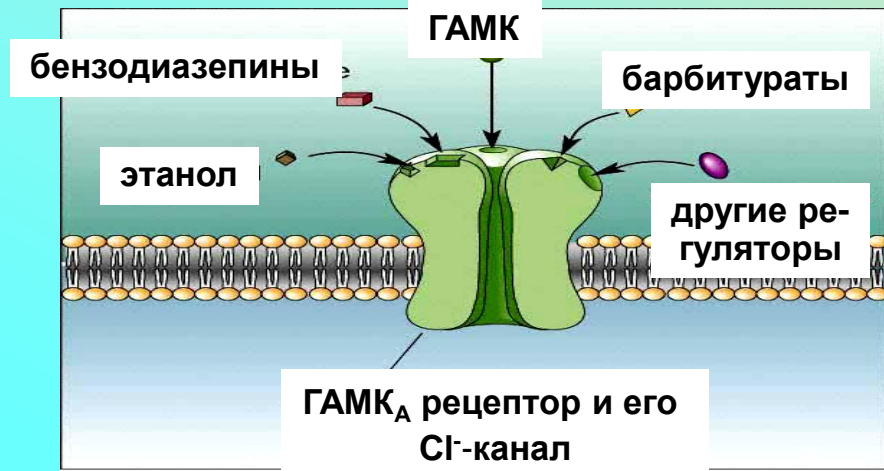


Выделяют два основных типа рецепторов ГАМК:

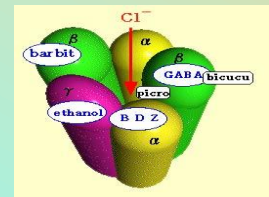
(GABA – gamma-aminobutyric acid)

ГАМК_A – ионотропные, из 5 белковых субъединиц, образующих хлорный канал, обычно расположены на постсинаптической мембране; вызывают ТПСР.

ГАМК_B – метаботропные, связаны с калиевым каналом, чаще расположены на пресинаптической мембране; тормозят экзоцитоз различных медиаторов.



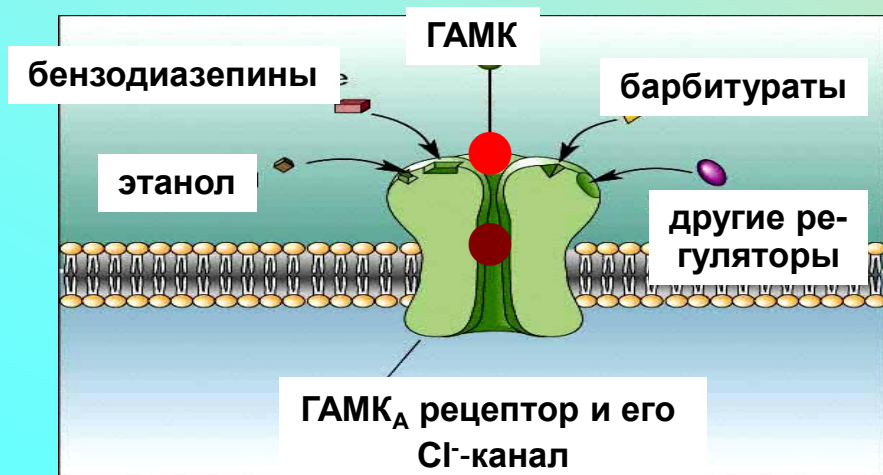
Лучше изучен ГАМК_A рецептор, агонисты которого (прежде всего, барбитураты и бензодиазепины) имеют огромное клиническое значение.



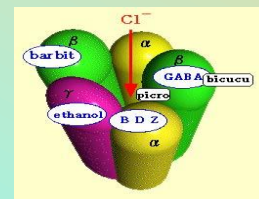
Антагонисты ГАМК: вызывают судороги.

Бикукулин – мешает ГАМК присоединяться к рецептору А-типа; токсин ● североамериканского травянистого растения дицентры клобучковой (*Dicentra cucullaria*).

Пикротоксин – блокирует хлорный канал; токсин ● плодов индийского кустарника *Anamirta cocculus*.





Лучше изучен ГАМК_A рецептор, агонисты которого (прежде всего, барбитураты и бензодиазепины) имеют огромное клиническое значение.




Агонисты ГАМК_A-рецептора: барбитураты и бензодиазепины.

Одно и то же вещество (например, валиум)
в зависимости от дозы может оказывать:

 успокаивающее (транквилизирующее) действие

 противосудорожное действие

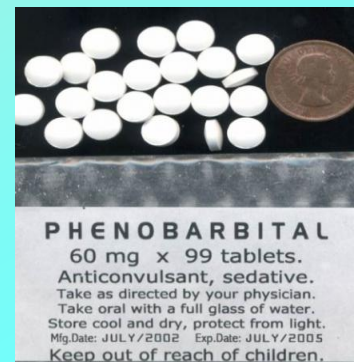
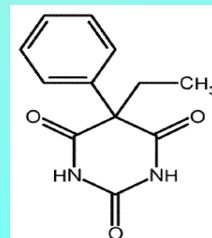
 снотворное действие

 наркоз

Фенобарбитал ранее
входил в состав
целого ряда безре-
цептурных
препаратов:
корвалола
(валокордина),
пенталгина и др.

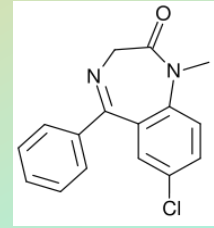
Барбитураты: открыты более 100 лет назад в день Св.
Варвары.

- продолжительное общее тормозящ. действие;
- используются для длительного наркоза, при сильной эпилепсии, как успокаивающие;
- названия обычно заканчиваются на «-ал»: барбитал, фенобарбитал (люминал), гексенал.



Бензодиазепины: открыты в середине 20 в.

- более мягкое действие;
- используются как транквилизаторы, снотворные, при умеренной эпилепсии;
- названия обычно заканчиваются на «-ам» или «-ум»: валиум (дiazepam), феназепам, гидазепам.



Основные проблемы:

- наличие побочных эффектов (снижение скорости реакции и др.);
- привыкание и зависимость (синдром отмены).

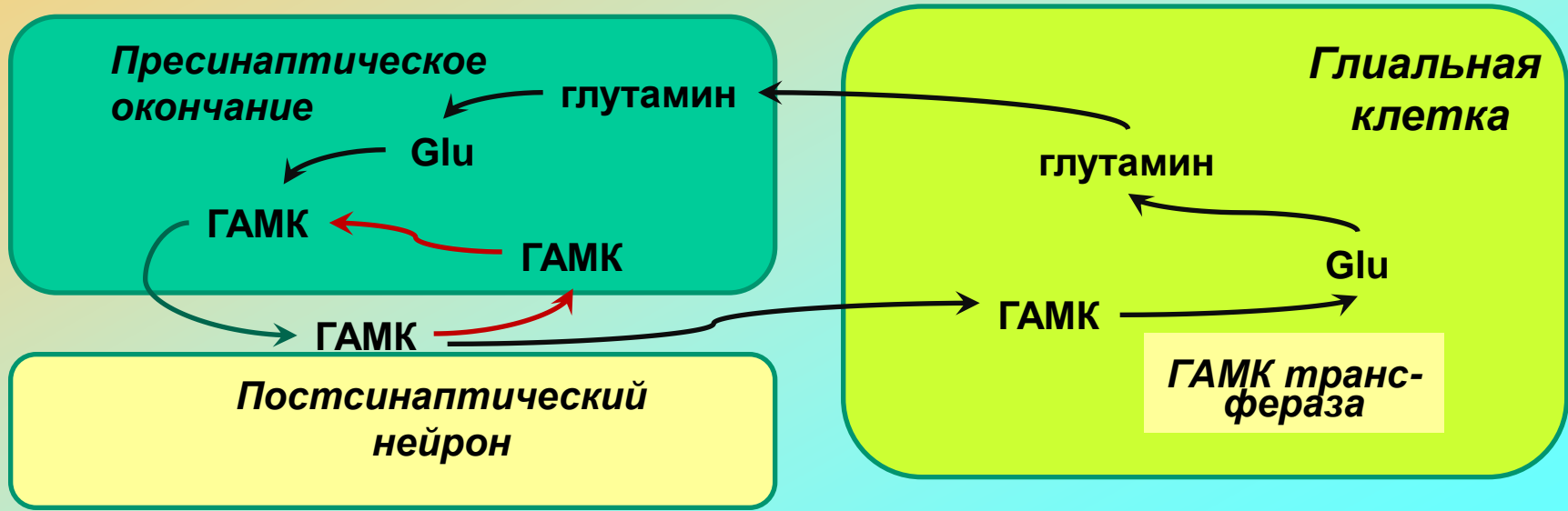
Барбитураты: открыты более 100 лет назад в день Св. Варвары.

- продолжительное общее тормозящ. действие;
- используются для длительного наркоза, при сильной эпилепсии, как успокаивающие;
- названия обычно заканчиваются на «-ал»: барбитал, фенобарбитал (люминал), гексенал.

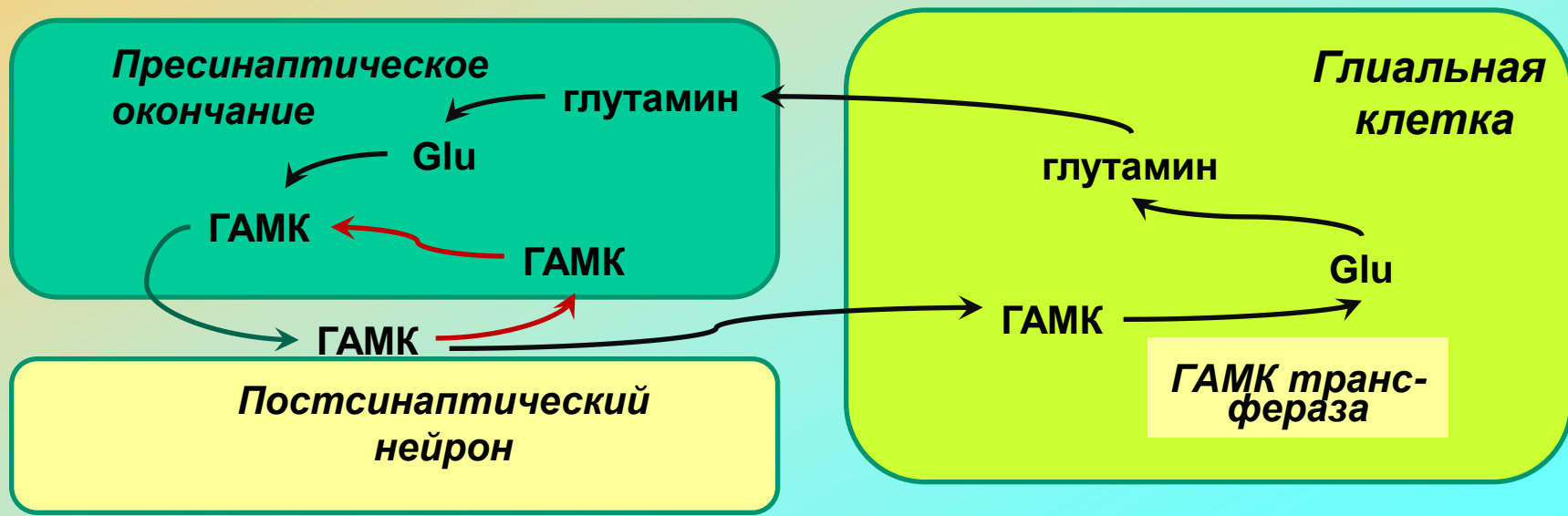
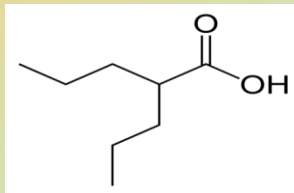
Инактивация ГАМК.

В значительной мере сходна с инактивацией Glu: обратное всасывание ГАМК в пресинаптическое окончание либо всасывание глиальными клетками.

В последнем случае ГАМК разрушается ферментом ГАМК трансферазой: аминокетогруппа ГАМК переносится на α -кетоглутаровую кислоту с образованием Glu. Далее Glu может превращаться в глутамин, который транспортируется в пресинаптическое окончание, опять становится Glu, а из Glu образуется ГАМК.



Вальпроаты (соли вальпроевой кислоты) – блокаторы ГАМК трансферазы, усиливают тормозные процессы в ЦНС и, наряду с агонистами ГАМК, применяются для лечения эпилепсии.





Транквилизаторы, анксиолитики, успокаивающие средства – группа лек. препаратов (в основном агонистов ГАМК), снижающих активность центров заднего гипоталамуса (отрицательные эмоции, страх, агрессия).

В результате применения происходит снятие психической напряженности, успокоение.

Побочные эффекты: снижение скорости реакции, скорости мышления, сонливость.

При приеме в течение неск. недель – привыкание и зависимость (*синдром отмены: резкий всплеск тревожности, бессонница, панические приступы*).

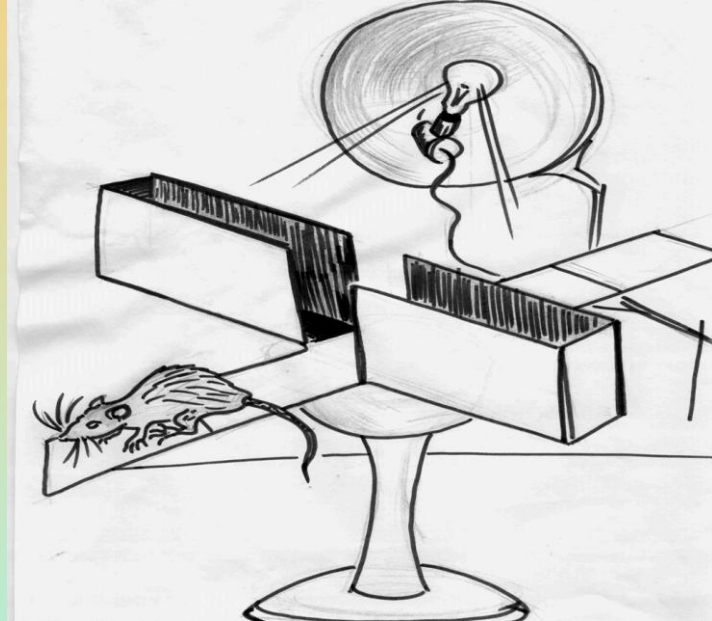
Наиболее востребованы «дневные транквилизаторы» – мягко действующие препараты, дающие минимум побочных эффектов и слабое привыкание (например, гидазепам). В легких случаях транквилизаторы заменимы антидепрессантами (и психотерапией).



Тестирование транквилизаторов на экспериментальных животных

Тестирование потенциальных
лекарств на животных –
обязательный этап перед их
внедрением в
клиническую практику.

Используются
стандартизированные методы
оценки поведения: например,
«приподнятый
крестообразный лабиринт» с
двумя затемненными и двумя
ярко освещенными рукавами.



В таких условиях у животного наблюдается конкуренция исследовательской и пассивно-оборонительной мотиваций («любопытство» и «страх»); соотношение времени, проведенного на светлых и темных рукавах, позволяет оценить уровень тревожности.

Транквилизаторы вызывают изменение этого соотношения (в сторону «любопытства»).



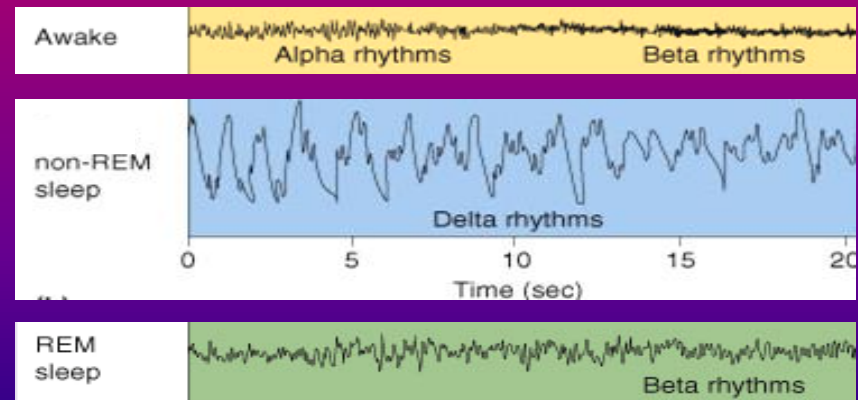
Сон и наркоз.

Мозговые центры, регулирующие смену сна и бодрствования – одни из самых древних структур ЦНС. Засыпаем мы по многим причинам, в т.ч. при снижении сенсорного притока; это снижение имитируют снотворные препараты.

Но сон – не только фаза отдыха мозга; он включает в себя т.н. парадоксальную фазу (REM-sleep), во время которой ЦНС обрабатывает накопленную за день информацию («фаза сновидений»).

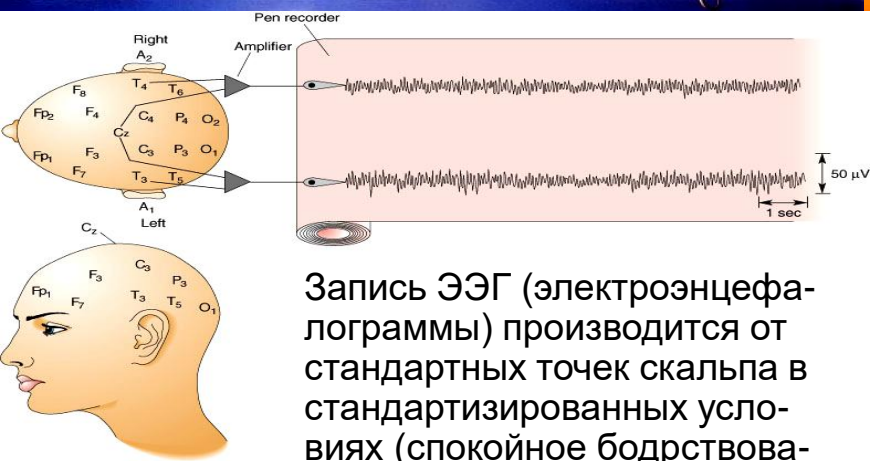
Барбитураты, вызывая избыточно сильное торможение, блокируют эту фазу, мешая, прежде всего, полноценной «очистке» контуров памяти.

Сон, вызванный бензодиазепинами, ближе к естественному, однако и в этом случае всегда есть риск развития привыкания и зависимости.



Awake: бодрствование; альфа-ритм – 10-12 Гц
 бета-ритм – 15-30 Гц; дельта-ритм – 1-3 Гц.

ЭЭГ во время парадоксального сна и бодрствования близки.



Запись ЭЭГ (электроэнцефалограммы) производится от стандартных точек скальпа в стандартизированных условиях (спокойное бодрствование, умственная нагрузка, сон, гипервентиляция и др.).

Сон и наркоз.

Мозговые центры, регулирующие смену сна и бодрствования – одни из самых древних структур ЦНС. Засыпаем мы по многим причинам, в т.ч. при снижении сенсорного притока; это снижение имитируют снотворные препараты.

Но сон – не только фаза отдыха мозга; он включает в себя т.н. парадоксальную фазу (REM-sleep), во время которой ЦНС обрабатывает накопленную за день информацию («фаза сновидений»).

Барбитураты, вызывая избыточно сильное торможение, блокируют эту фазу, мешая, прежде всего, полноценной «очистке» контуров памяти.

Сон, вызванный бензодиазепинами, ближе к естественному, однако и в этом случае всегда есть риск развития привыкания и зависимости.

Снотворные – препараты для «аварийного» (не для ежедневного) применения!

Барбитураты в большей степени (чем бензодиазепины) подходят для длительного наркоза во время операций (гексенал).

Сверхдозы агонистов ГАМК способны вызвать остановку дыхания (самый частый способ суицида).

Эпилепсия.

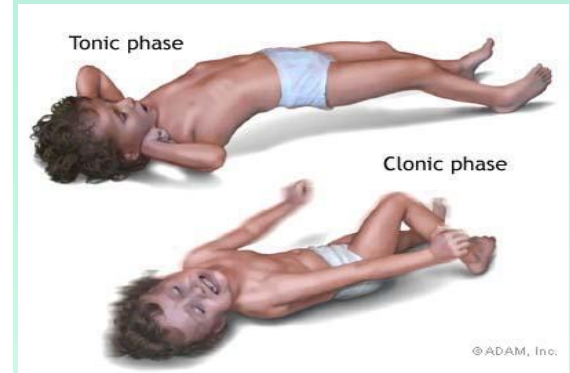
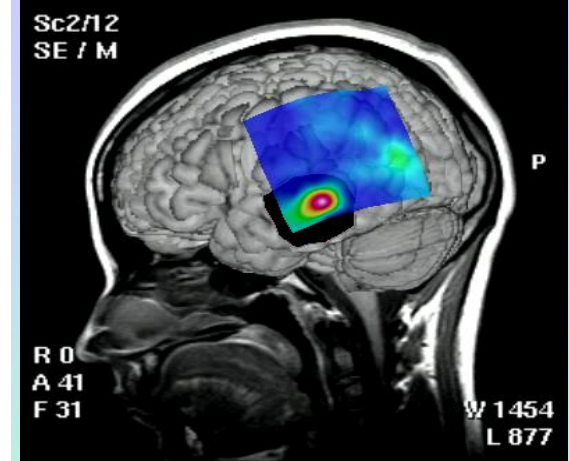
Около 0.5% населения (предрасположены ~2%).

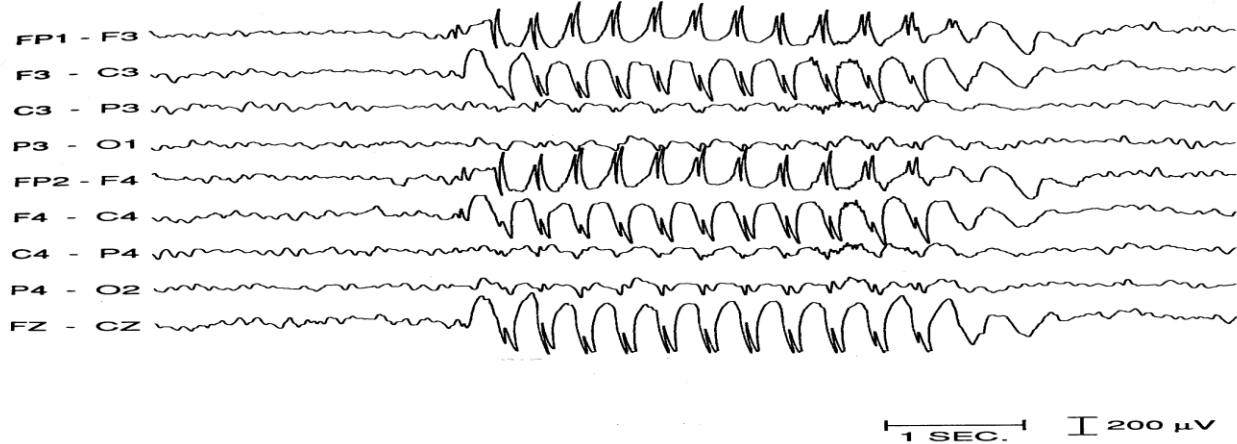
В большинстве случаев в мозге больного есть зона постоянной активации (эпилептический очаг), из которого самопроизвольно либо при определенных условиях (*сильные эмоции, интенсивные сенсорные стимулы, ишемия*) возбуждение распространяется по ЦНС, вызывая судороги.

Судороги опасны сами по себе (*потеря сознания, падение, перегрузка сердечно-сосуд. системы*), а также тем, что в это время в нейроны входит огромный избыток Ca^{2+} (через Glu-рецепторы). Избыток Ca^{2+} приводит к гиперактивации ферментных систем и «выгоранию» клеток (нейротоксическое действие Glu).

В связи с этим очень важно не допустить новых припадков (используют агонисты ГАМК-рецепторов, вальпроаты, антагонисты Glu и др.).

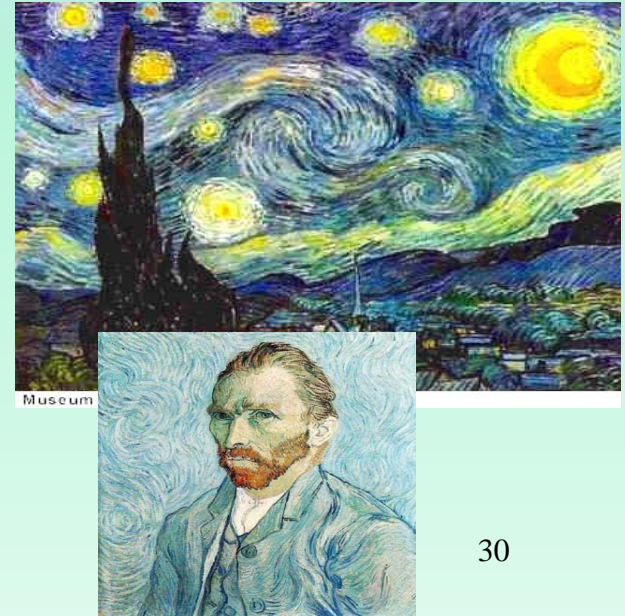
В тяжелых случаях – хирургич. удаление очага.





Диагностика по ЭЭГ: над
эпилепт. очагом –
характерные мед-ленные
волны высокой амплитуды,
стабилизирующиеся перед
и во время припадка
(«раскачка» таких волн –
гипервентиляция, вспышки
света).

Причины: родовые травмы (прежде
всего, асфиксия), черепно-
мозговые травмы (гематомы),
опухоли, сосудистые и
эндокринные заболевания, гене-
тические отклонения (например,
мутации ГАМК_A-рецептора).
Ребенок-эпилептик при адекватном
лечении лишь в 25% случаев
остается эпилептиком в зрелом
возрасте.



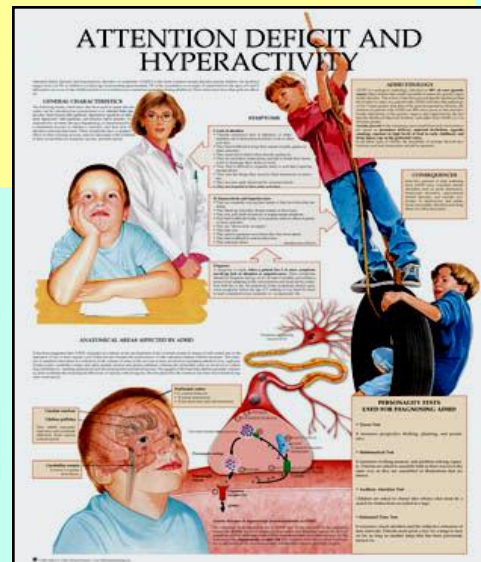
Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ):

НЕВНИМАТЕЛЬНОСТЬ: часто не способен удерживать внимание на деталях; из-за небрежности допускает ошибки в заданиях; с трудом сохраняет внимание при выполнении заданий или во время игр; не слушает обращенную к нему речь; теряет вещи, необходимые в школе и дома; легко отвлекается на посторонние стимулы.

ГИПЕРАКТИВНОСТЬ: часто наблюдаются беспокойные движения в кистях и стопах; сидя на стуле, крутится, вертится, встает со своего места; проявляет бесцельную двигательную активность: бегают, пытается куда-то залезть; часто бывает болтлив.

ИМПУЛЬСИВНОСТЬ: отвечает на вопросы не задумываясь, не выслушав их до конца; с трудом дожидается своей очереди в различных ситуациях; мешает другим, пристает к окружающим, вмешивается в беседы или игры.

5-15 % детей в возрасте 6-8 лет;
симптомы сохраняются у 50%
взрослых; наиболее эффективны
психотерапия + ноотропы
(помощь незрелой ГАМК-системе).

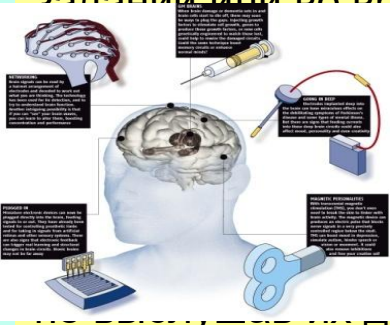


Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ):

НЕВНИМАТЕЛЬНОСТЬ

небрежности допус

заданий или во вре



ди в различных си
окружающим, Вме

5-15 % детей
симптомы с
взрослых; на
психотера
(помощь незр

Подчеркнем, что функционирование систем внимания («таламический фильтр») и двигательного контроля (мозжечок, базальные ганглии) основано, в первую очередь, на деятельности ГАМК.

ГАМК-нейроны (по сравнению с Glu) медленнее созревают и легче страдают при травмах, гормональных сдвигах, старении. В результате нарушение баланса Glu и ГАМК может привести к ухудшению работы психики на любой из критических фаз онтогенеза человека (в первые годы жизни, в подростковом периоде, при климаксе, возрастной дегенерации мозга и др.).