**Нейротрансмиттеры и головной мозг**

Доктор медицинских наук В. И. Кулинский

**Введение**

Нейротрансмиттеры (НТ) — это химические передатчики сигналов между нейронами и от нейронов на эффекторные (исполнительные) клетки. Именно НТ создают возможность объединения отдельных нейронов в целостный головной мозг и позволяют ему успешно выполнять все его многообразные и жизненно необходимые функции.

Нейротрансмиттеры делят на нейромедиаторы — прямые передатчики нервного импульса, дающие пусковые эффекты (изменение активности нейрона, сокращение мышцы, секрецию железы), и нейромодуляторы — вещества, модифицирующие эффект нейромедиаторов. Соотношение концентраций и активности нейромедиаторов определяет функциональное состояние большинства постсинаптических клеток. Нейромодуляторы обычно действуют более локально — в определённых зонах мозга.

**Общая характеристика нейротрансмиттеров**

|  |
| --- |
| Рис. 1. Освобождение нейротрансмиттера (НТ) из везикул и его выход в синапс (по [7]): А — состояние покоя, а — везикулы нейротрансмиттера, б — его рецепторы; Б — приход в нервное окончание потенциала действия и вызванный им транспорт в нерв ионов Са 2+; В — освобождение НТ из везикул в синапс с последующим взаимодействием с рецепторами постсинаптической клетки. |

Большинство НТ синтезируются в нейронах. Затем они транспортируются в особые везикулы (пузырьки) в обмен на накопленные там ионы Н + (аккумуляция протонов в везикулах осуществляется особой Н +–АТФазой за счёт энергии АТФ). Эти везикулы расположены в нервном окончании (рис. 1, А), НТ хранятся в них в очень высоких концентрациях (до 100–500 мМ). Когда распространяющийся по нерву потенциал действия приходит в зону везикул, он открывает потенциалзависимые Са 2+-каналы, ионы Са 2+ входят в нервные клетки (Б), что приводит к выбросу из них НТ в синапс (В). Синапс — это щель шириной 10–50 нм между двумя нейронами или нейроном и другой клеткой. Встречаются, но гораздо реже (не у млекопитающих) электрические синапсы шириной всего 2 нм. В головном и спинном мозге нейроны образуют синапсы с большим количеством других нейронов, а в периферической нервной системе — с эффекторными клетками. Первая клетка (это всегда нейрон) называется пресинаптической, вторая — постсинаптической. Очевидно, что нейромедиатор образуется и выделяется в синапс пресинаптическим нейроном; нейромодулятор, вероятно, может образовываться и глией — другим типом клеток нервной системы, выполняющим защитные, поддерживающие и трофические функции; глия может также участвовать в инактивировании НТ. Различают возбуждающие и ингибирующие, или тормозящие, НТ (табл. 1), эффекты первых преобладают в состоянии бодрствования животных и высокой функциональной активности мозга, вторых — в покое и особенно во время спокойного сна без сновидений. По химической структуре НТ можно разделить на пять классов: 1) аминокислоты, 2) амины и их производные, 3) нейропептиды, 4) нуклеозиды и нуклеотиды, 5) стероиды. Последние два класса пока представлены единичными веществами.

Все НТ диффундируют через синапс и на наружной стороне плазматической мембраны постсинаптической клетки связываются со своими специфическими рецепторами. Образование НТ-рецепторного комплекса изменяет функциональное состояние клетки. Следовательно, эффект НТ не требует его проникновения через мембрану — внутрь клетки поступает не сам НТ, а сигнал, возникающий при связывании НТ с рецептором. Восприятие, преобразование, усиление и передачу сигнала внутрь клетки и затем внутрь её органелл осуществляют сигнал-трансдукторные системы (СТС). Рецепторами нейромедиаторов являются регуляторные субъединицы быстрых ионных (Na +- или Сl – ) каналов — это ионотропные рецепторы. Эффекты нейромодуляторов реализуются намного более сложными СТС, включающими рецепторы, ГТФ-зависимые G-белки, мембранные ферменты, Са 2+- или К +-каналы, вторые посредники и их белковые рецепторы (чаще всего протеинкиназы) — это метаботропные рецепторы. Разные механизмы реализации сигналов определяют временные различия: нейромедиаторы действуют за время нервного импульса — миллисекунды (быстрые ответы клеток), модуляторы — за секунды или минуты, такие эффекты называют медленными. Действие НТ в синапсе чаще всего прекращается его быстрой инактивацией путём Na +-зависимого обратного захвата пресинаптическим нейроном или глией (аминокислоты, моноамины) с последующим входом в пресинаптические везикулы в обмен на накопленные там ионы Н +. Известна также инактивация путём ферментного метаболизма прямо в синапсе (ацетилхолин разрушается ацетилхолинэстеразой постсинаптической мембраны) или диффузии за пределы синапса (катехоламины).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Таблица 1. Структура низкомолекулярных нейтротрансмиттеров | | |
| Характер действия | Основная функция | |
| возбуждение | ингибирование |
| Нейромедиаторы |  |  |
| Нейромодуляторы |  |  |

**Нейромедиаторы**

Главные медиаторы головного мозга — аминокислоты. К возбуждающим относятся глутамат и аспартат. При освобождении в синапс (см. рис. 1, В) они через ионотропные рецепторы (регуляторные субъединицы каналов) открывают быстрые натриевые каналы (рис. 2, А). Это приводит к быстрому входу в постсинаптический нейрон ионов Na + (в межклеточной жидкости концентрация Na + намного больше, чем внутри клетки).

|  |
| --- |
| Рис. 2. Последствия взаимодействия нейромедиатора с рецепторами постсинаптической клетки (по [7]): А — открытие возбуждающим медиатором Na +-каналов постсинаптического нейрона с его деполяризацией и генерацией в нём потенциала действия; Б — открытие ингибируюшим медиатором Сl – -каналов постсинаптического нейрона с его гиперполяризацией, а — везикулы ГАМК или глицина, б — рецепторы. |

Это деполяризует плазматическую мембрану (изменяет отрицательный заряд на её внутренней поверхности на положительный) и в результате вызывает возбуждение нейрона. Возбуждающие аминокислоты необходимы для всех основных функций головного мозга, включая поддерживание его тонуса, бодрствования, психологической и физической активности, регуляцию поведения, обучение, память, восприятие чувствительных и болевых импульсов. Но всё хорошо в меру. Существуют тяжёлые болезни, вызванные слишком большим освобождением глутамата в синапс. Это характерно для эпилепсии. Избыток глутамата в синапсе приводит к перевозбуждению мозга вплоть до развития тяжёлого судорожного приступа. При ишемии (нарушении кровоснабжения) головного мозга в синапс выделяется так много глутамата, что он вызывает чрезмерное накопление ионов Са 2+ в постсинаптическом нейроне и его повреждение (нейротоксическое действие) — возникает инсульт („удар“). Человек может стать инвалидом из-за ухудшения интеллекта, нарушения речи или плохой работы конечностей.

Ещё один возбуждающий медиатор — ацетилхолин, активирующий ионотропные N-холинорецепторы с открытием тех же быстрых натриевых каналов. Через эти рецепторы ацетилхолин участвует в функциях базальных (подкорковых) ганглиев головного мозга, связанных с регуляцией двигательной активности и мышечного тонуса. Кроме того, в периферической нервной системе ацетилхолин через N-холинорецепторы стимулирует вегетативные ганглии и вызывает сокращение скелетных мышц.

Главный ингибирующий нейромедиатор головного мозга — гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Очень интересно, что она образуется из главного возбуждающего медиатора глутамата путём его декарбоксилирования. Связывание ГАМК с ионотропными ГАМКА-рецепторами (субъединицами хлоридных каналов) приводит к их открытию и быстрому входу в постсинаптический нейрон ионов Cl – (рис. 2, Б). Эти ионы вызывают гиперполяризацию (увеличение отрицательного заряда на внутренней стороне плазматической мембраны) и в результате — торможение функций нейрона. Оно столь же необходимо для всех функций головного мозга, как и возбуждение. По сути самое главное для мозга — это не концентрация и действие одного медиатора, а баланс возбуждающих и тормозящих регуляторов.

Есть лекарства, активирующие ГАМКА-рецепторы: барбитураты (фенобарбитал) и бензодиазепины (диазепам), они обладают успокаивающим (транквилизаторы), снотворным и даже наркотическим действием. Любые нарушения баланса нейромедиаторов могут помешать нормальной работе мозга — вспомним вредное действие избытка глутамата при эпилепсии и инсульте. Большинство противоэпилептических лекарств так или иначе стимулирует ГАМКергическую систему, что восстанавливает баланс возбуждающих и тормозящих медиаторов. При попадании в рану возбудителя столбняка он образует токсин, который выключает систему ГАМК. Она не может работать — и тогда активирующие аминокислоты, не встречая противодействия, вызывают перевозбуждение, что приводит к появлению судорог и смерти.

Аминокислота глицин — основной ингибирующий нейромедиатор спинного мозга. Он действует по аналогичному механизму, а антагонистом его рецепторов является стрихнин. Отравление последним прекращает действие глицина, эффекты возбуждающих медиаторов становятся преобладающими, что приводит к судорогам.

**Нейромодуляторы**

Прежде всего к ним относятся все рассмотренные нами нейромедиаторы, но их модулирующие эффекты реализуются не через ионо-, а через метаботропные рецепторы. Ацетилхолин через М-холинорецепторы включает три разные СТС, что снижает уровень цАМФ (циклического аденозинмонофосфата), открывает К +-каналы и вызывает накопление липидных вторых посредников и затем ионов Са 2+. Через М-рецепторы (их в мозге больше, чем N-рецепторов) ацетилхолин стимулирует образование условных рефлексов и память. Неудивительно, что при болезни Альцгеймера (основной формы старческого слабоумия) ранняя гибель холинергических нейронов сочетается с ухудшением памяти. Через эти же рецепторы ацетилхолин реализует активность мотонейронов спинного мозга и регуляцию внутренних органов парасимпатическими нервами.

ГАМК и её синтетические агонисты через оба типа своих рецепторов (ГАМКА и ГАМКВ) вызывают один и тот же основной эффект — снижают активность головного мозга. В случае метаботропных ГАМКВ-рецепторов это опосредовано тремя разными G-белокзависимыми СТС: происходит снижение концентрации ионов Са 2+ (а также цАМФ), что ингибирует освобождение многих НТ; открытие К +-каналов с выходом ионов К + из нейрона (концентрация К + в клетке намного больше, чем в межклеточной жидкости) приводит к гиперполяризации нейрона и его торможению.

Существует большое количество специализированных нейромодуляторов. В головном мозге из прогестерона (стероидного гормона жёлтого тела яичников и плаценты) образуются активирующие мозг модуляторы — нейростероиды. В отличие от большинства стероидных гормонов они действуют не путём проникновения в ядро клетки и соединения с ядерными рецепторами, а в результате активации ГАМКА-рецепторов нейронов. Снижение нейростероидов за две недели до месячных вызывает предменструальный синдром с характерной для него раздражительностью, а большой избыток при беременности прогестерона может способствовать уменьшению возбудимости головного мозга.

Описанные выше три типа СТС опосредуют действие и некоторых других ингибиторных модуляторов, в том числе пока единственного нуклеозидного НТ — аденозина. Через свои А1-рецепторы он снижает концентрацию ионов Са 2+ в нейронах, что ингибирует освобождение многих НТ, снижает тонус головного мозга, способствует утренней вялости, нежеланию вставать и работать. Когда мы пьём кофе или чай, содержащийся в них кофеин блокирует рецепторы аденозина и в результате мешает его тормозному действию. Человек взбадривается, чувствует прилив сил и энергии.

Очень важный класс нейромодуляторов — моноамины: катехоламины (КА) и индолилалкиламины. КА синтезируются из аминокислоты тирозина, активность ключевого фермента синтеза тирозингидроксилазы увеличивается системой цАМФ — протеинкиназа А. КА обеспечивают функционирование симпатико-адреналовой системы. Дофамин освобождается в основном в синапсах базальных ядер головного мозга, норадреналин — в стволе мозга и окончаниях симпатических нервов, адреналин секретируется мозговым веществом надпочечников. Дофамин — тормозной модулятор, снижающий эффекты возбуждающего медиатора ацетилхолина. У пожилых людей нередко возникает паркинсонизм — гибель нейронов, синтезирующих дофамин. Это приводит к тому, что ацетилхолин проявляет избыточную активность. Возникает скованная походка, дрожание пальцев, лицо становится маскообразным, не выражающим эмоций. Разработаны лекарства, позволяющие лечить эту болезнь путём увеличения синтеза дофамина или введения проникающих в головной мозг агонистов его рецепторов. Однако эффекты дофамина намного сложнее. Он способствует как повышенному настроению и эмоциональному удовлетворению, так и нестандартной активности головного мозга (в том числе, вероятно, и творческой). И снова заметим, что всё хорошо в меру. Многие наркотические вещества ингибируют обратный захват нейронами дофамина, что приводит к его избыточному накоплению в синапсе. В патогенезе одной из двух основных форм главного психического заболевания — шизофрении важное значение придают увеличенному действию дофамина. Во всяком случае большинство эффективных при шизофрении лекарств (нейролептики) блокируют рецепторы дофамина. Нобелевская премия по физиологии и медицине 2000 года присуждена за исследования по дофамину.

Второй КА — норадреналин вызывает накопление в клетке ионов Са 2+ (через α1-адренорецепторы) и цАМФ (через β-адренорецепторы). Активируется ретикулярная формация ствола, что тонизирует головной мозг, включая кору больших полушарий. Это стимулирует память, целесообразное поведение, эмоции и мышление. Введение веществ, которые уменьшают накопление КА в нервных клетках (резерпин), резко снижает активность мозга. Подобные лекарства вводят буйным психическим больным, а также при отлове зверей (выстрел ампулой с таким веществом). КА тесно связаны с отрицательными эмоциями. Норадреналин выделяется из симпатических нервных окончаний в синапс и затем в кровь при гневе, ярости, психологической мобилизации; он снижает депрессию (подавленность, тоску, мрачную настроенность). Третий КА — адреналин освобождается из мозгового вещества надпочечников при страхе и депрессии. Люди с преимущественным освобождением норадреналина успешно работают лётчиками, разведчиками, монтажниками-высотниками, хирургами. У людей с преобладанием адреналиновой реакции при малейшей трудности всё валится из рук, выводит из равновесия. Им легче трудиться в спокойной обстановке — канцелярскими работниками, философами, терапевтами.

КА особенно важны при стрессе: они активируют процессы распада и выработки энергии, вызывают освобождение других гормонов стресса, особенно глюкокортикостероидов, стимулируют основные физиологические системы и в результате увеличивают устойчивость организма.

Однако те же КА через α2-адренорецепторы снижают концентрации ионов Са 2+ и цАМФ, что приводит к уменьшению выделения норадреналина и других НТ. Эта отрицательная обратная связь предупреждает перевозбуждение, снижает тонус головного мозга. В отличие от ситуации с ГАМК один и тот же НТ — норадреналин через разные СТС может давать противоположные эффекты. Конечный результат зависит от преобладания в данном отделе мозга той или иной СТС и/или её фунциональной активности.

ГАМК, аденозин и селективные агонисты α2-адренорецепторов реализуют, в том числе и у млекопитающих, другую приспособительную стратегию — толерантную. Для неё характерно снижение потребления О2, температуры тела и катаболизма с уменьшением активности головного мозга и других физиологических систем. В результате значительно увеличивается устойчивость организма ко многим экстремальным факторам [2]. Обе стратегии связаны не только с НТ, но и с дистантными и местными гормонами.

Индолилалкиламины образуются из аминокислоты триптофана: серотонин — в стволе головного мозга и энтерохромаффинных клетках кишечника, мелатонин — в эпифизе (шишковидной железе). Серотонин снижает агрессивность, страх, депрессию, стимулирует пищевое поведение, сон и впадение в зимнюю спячку, увеличивает пищевые и снижает болевые условные рефлексы, способствует обучению и лидерству. Мелатонин преимущественно освобождается ночью и способствует сну (теперь его применяют как снотворное), тормозит выделение гонадотропных гормонов. Оба индолилалкиламина снижают половую активность.

Обмен моноаминов нарушен при депрессиях, которые распространяются всё шире. Они мучительны и могут привести к самоубийству. Депрессии особенно часто поражают творческих людей. Блокаторы обратного захвата моноаминов нейронами и ингибиторы моноаминоксидазы, метаболизирующей катехоламины и серотонин, снижают инактивирование моноаминов, их уровни в синапсах возрастают. Это даёт чёткий лечебный эффект — снижает депрессию. Очень важные и многообразные функции выполняет ещё одна большая группа НТ — нейропептиды.

**Заключение**

Нейротрансмиттеры — химические передатчики сигналов нейронов — разделяются на нейромедиаторы и нейромодуляторы. Первые прямо передают нервные импульсы, вторые модифицируют действие медиаторов. НТ выделяются в синапс, взаимодействуют со своими специфическими рецепторами и через СТС меняют функции постсинаптической клетки. Главные медиаторы головного мозга — возбуждающие (глутамат, аспартат) и ингибирующие (ГАМК, глицин) аминокислоты, соотношение их концентраций и активности в основном определяет функциональное состояние большинства нейронов. Нейромодуляторы обычно действуют более локально — в определённых зонах мозга и создают дополнительные вариации, обогащающие спектр физиологического состояния нейронов. Эти функции выполняют как те же нейромедиаторы (но через другие рецепторы и СТС), так и специализированные нейромодуляторы (аденозин, катехоламины, индолилалкиламины, нейростероиды). В целом множественность НТ и многообразие их действия, включая как совпадение, так и противоположность эффектов, обеспечивают функционирование самого сложного органа нашего организма — центральной нервной системы, объединение отдельных нейронов в целостный головной мозг и успешное выполнение всех его разнообразных и жизненно необходимых функций.

**Список литературы**

1. Кулинский В.И. Передача и трансдукция гормонального сигнала в разные части клетки // Соросовский Образовательный Журнал. 1997. № 8. С. 14–19.

2. Кулинский В.И. Две стратегии выживания организма // Энциклопедия „Современное естествознание“: В 10 т. М.: Наука; Флинта, 1999. Т. 2: Общая биология. С. 252–254.

3. Нейрохимия / Под ред. И.П. Ашмарина, П.В. Стукалова. М.: НИИ биомедхимии РАМН, 1996. 469 с.

4. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты: Нейрофармакологические и нейрохимические аспекты. М.: Медицина, 1986. 239 с.

5. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. 2-е изд. М.; Волгоград, 1999. 639 с.

6. Ткачук В.А. Молекулярные механизмы нейроэндокринной регуляции // Соросовский Образовательный Журнал. 1998. № 6. С. 16–20.

7. Garrett R.H., Grisham Ch.M. Molecular Aspects of Cell Biology. Fort Worth. Philadelphia etc.: Saunders Coll.Publ., 1995. P. 1180–1243.