

Химическая нейротрансмиссия

Анатомические и химические основы нейротрансмиссии 13

Принципы химической нейротрансмиссии 17

Нейромедиаторы 17

Нейротрансмиссия: классическая, ретроградная и объемная 18

Электросекреторное сопряжение 21

Каскады передачи сигнала 22

Обзор 22

Формирование вторичного мессенджера 24

От вторичного мессенджера

к фосфопротеиновым мессенджерам 26

От вторичного мессенджера к фосфопротеиновому каскаду, запускающему экспрессию генов 30

Каким образом нейротрансмиссия запускает экспрессию генов? 32

Молекулярные механизмы экспрессии генов 32

Эпигенетика 37

Каковы молекулярные механизмы эпигенетики? 38

Как эпигенетика сохраняет или изменяет статус-кво? 39

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 недооценить 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

Что представляет собой нейротрансмиссия? Нейротрансмиссию можно описать анатомически, химически и электрически. *Анатомической* основой нейротрансмиссии являются нейроны (рис. 1.1–1.3) и соединения между ними, называемые синапсами (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: не только на дендритах, как аксодендритические синапсы, но также и на теле клетки (соне) — так называемые аксосоматические синапсы, и даже между двумя аксонами (аксо-аксональные синапсы) (см. рис. 1.2). Такие синапсы называют «асимметричными», поскольку их структура позволяет функционировать лишь в одном направлении, а именно в anterogradном: от аксона первого нейрона к дендриту, телу или аксону второго нейрона (см. рис. 1.2 и 1.3). Это означает, что существуют пресинаптические элементы, которые отличаются от постсинаптических (см. рис. 1.4). Говоря более конкретно, нейромедиатор упакован в пресинаптическом нервном окончании, словно боеприпасы 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 миллиар-

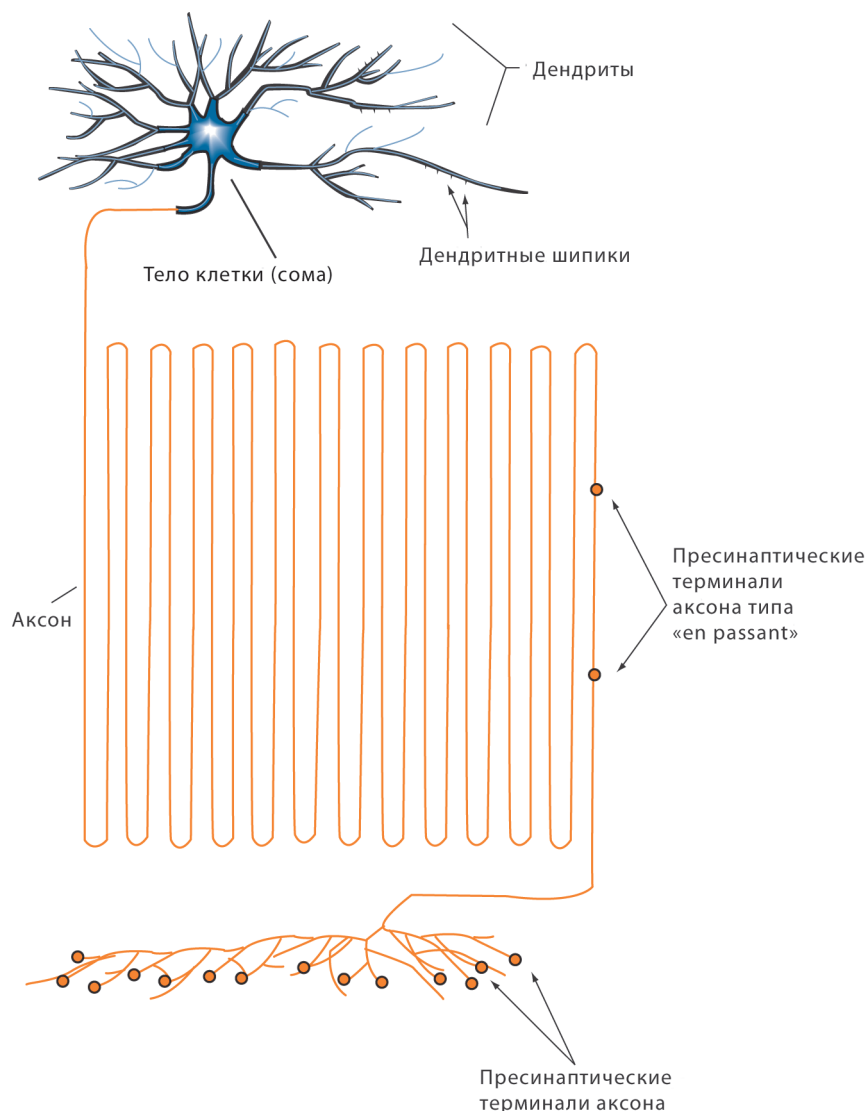


Рис. 1.1. Общая структура нейрона. На данном рисунке в концептуальной форме представлена общая структура нейрона. Все нейроны имеют клеточное тело, называемое сомой, которое является «командным центром» всего нейрона и содержит в себе ядро клетки. Также все нейроны структурно приспособлены как к получению,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

дов нейронов, при этом каждый нейрон связан с тысячами других. Таким образом, головной мозг насчитывает триллионы специализированных соединений, называемых синапсами. Нейроны могут иметь различные размеры, длину и форму, что и определяет их функции. Наряду с этим, локализация в головном мозге также играет свою роль в определении функции, которую нейрон выполняет. При неисправности некоторых нейронов могут возникать поведенческие симптомы. При воздействии на функции нейронов психотропными препаратами симптомы могут частично ослабевать, усиливаться или появляться.

Общая структура нейрона. Хотя в данном учебнике нейроны часто изображаются в их

общем виде (как это показано на рис. 1.1–1.3), важно понимать, что многие нейроны имеют свое уникальное строение, зависящее от локализации в мозге и выполняемой функции. Все нейроны имеют клеточное тело (называемое сомой) 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). Еще нейроны имеют такие образования, как аксоны, с помощью которых они посылают информацию к другим нейронам. Аксон формирует пресинаптические терминалы на своем протяжении (терминалы типа en passant,

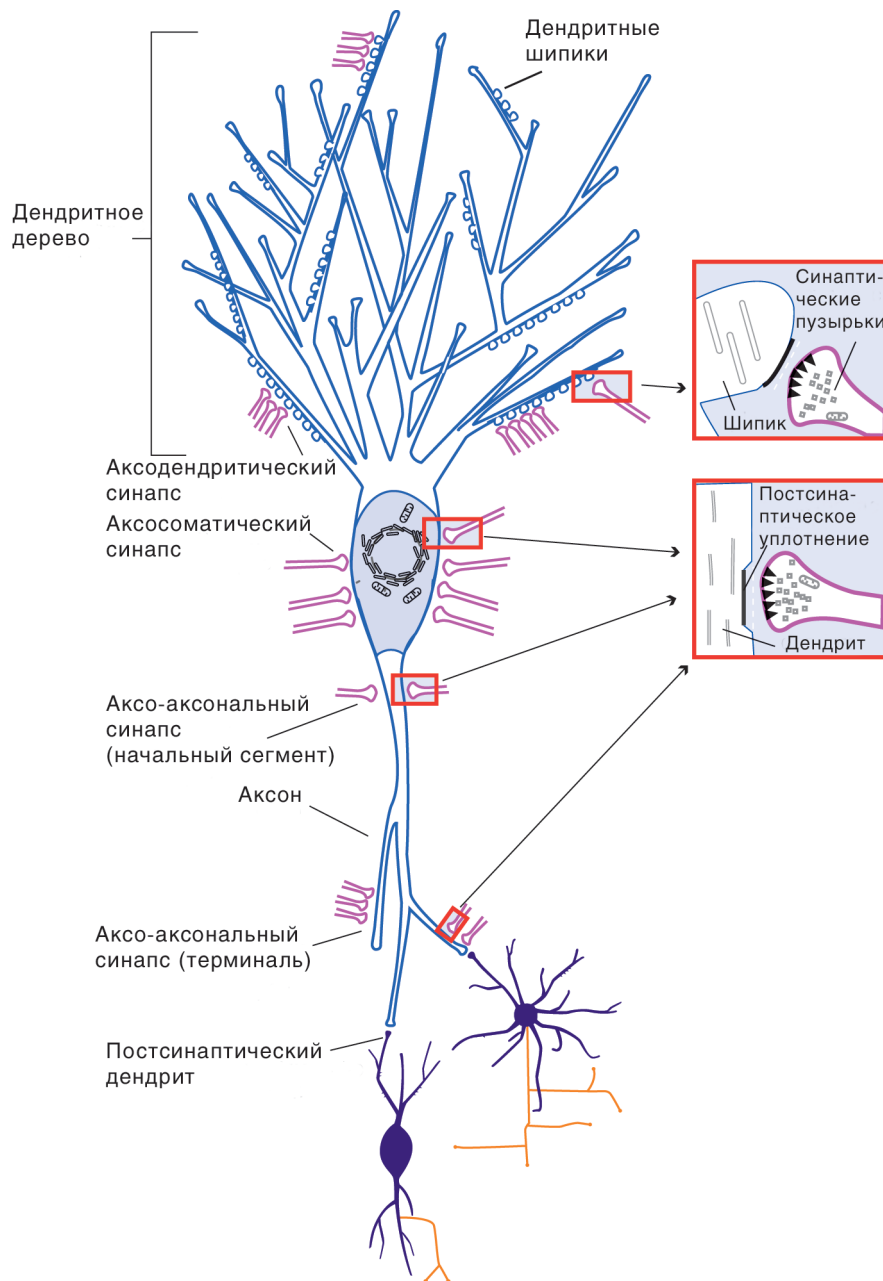


Рис. 1.2. Аксодендритические, аксосоматические и аксо-аксональные соединения. После завершения своей миграции, нейроны образуют синапсы. Как показано на рисунке, синаптические связи могут формироваться не только между аксоном и дендритом двух разных нейронов (аксодендритические), но также между аксоном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

называемые также попутными терминалями, 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 она является весьма изящным химическим механизмом. В дополнение к анатомической составляющей нервной системы существует ее *химическая составляющая*, формирующая *химическую* основу нейротрансмиссии, благодаря которой сигналы кодируются,

декодируются, преобразовываются и отправляются по своему пути. Для того чтобы понять, каким образом психотропные препараты осуществляют свое действие, необходимо разобраться в принципах химической нейротрансмиссии, поскольку данные препараты воздействуют на ее ключевые молекулы. Целенаправленное воздействие лекарственных препаратов на конкретные химические участки, оказывающие влияние на нейротрансмиссию, обсуждается в главах 2 и 3.

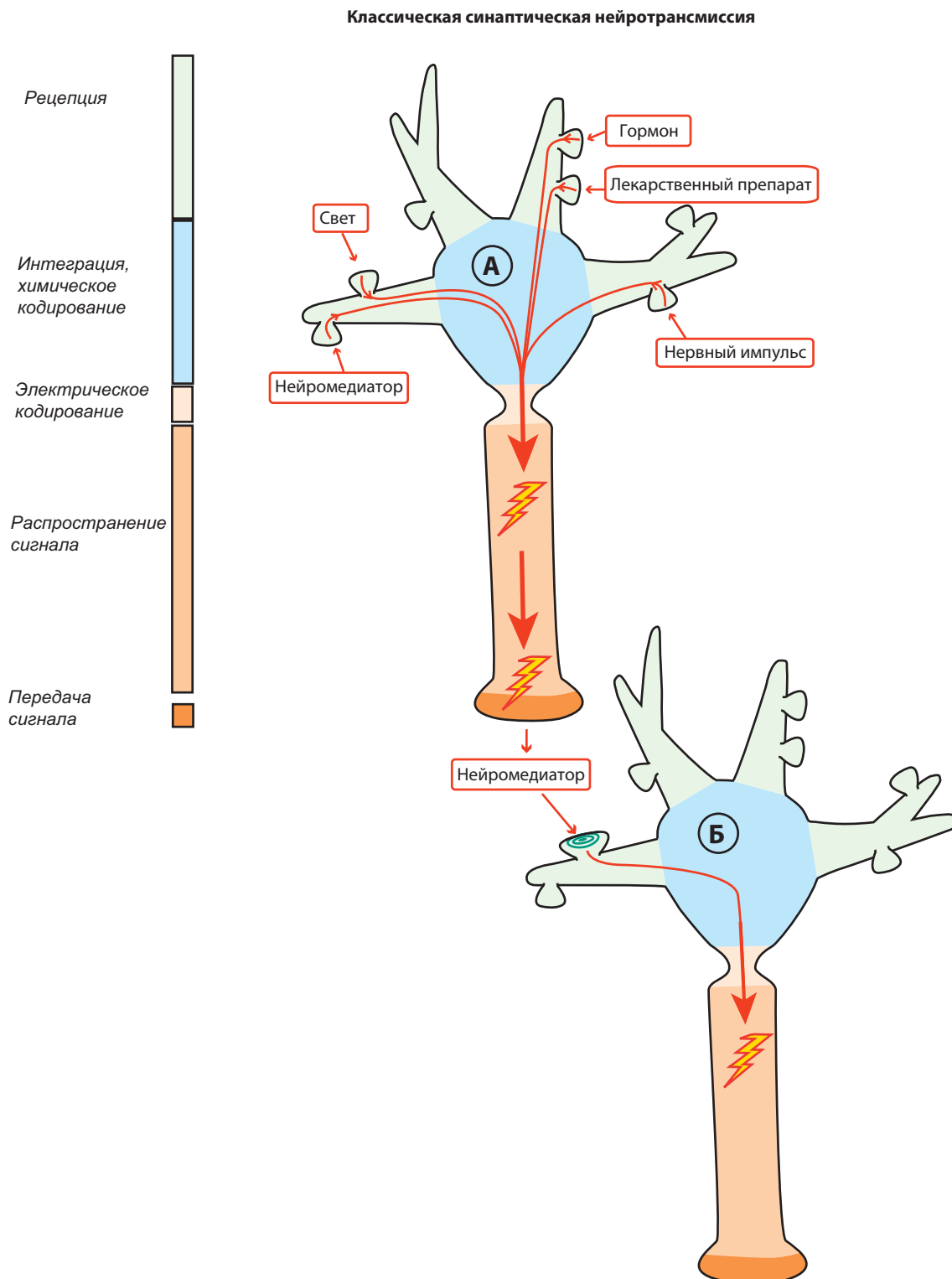


Рис. 1.3. Классическая синаптическая нейротрансмиссия. В случае классической синаптической нейротрансмиссии стимуляция пресинаптического (А) нейрона (нейромедиатором, светом, лекарственными препаратами, гормонами, нервными импульсами) приводит к возникновению электрических импульсов, которые направляются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

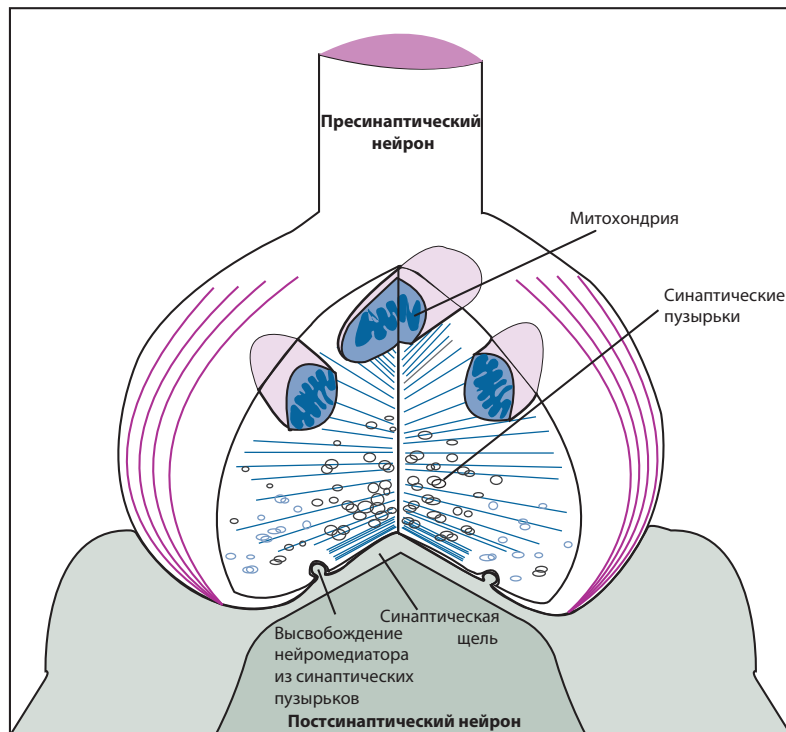


Рис. 1.4. Увеличенный синапс. На данном рисунке представлено увеличенное изображение синапса с целью наглядной демонстрации специализированных структур, которые обеспечивают химическую нейротрансмиссию. Пресинаптический нейрон направляет окончание своего аксона к постсинаптическому нейрону для формирования синапса. Энергия, необходимая для нейротрансмиссии, начинающейся в пресинаптическом нейроне, обеспечивается находящимися здесь митохондриями. Химические нейромедиаторы хранятся в маленьких пузырьках и готовы к высвобождению после прохождения электрического разряда по пресинаптическому нейрону. Синаптическая щель — это пространство между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами; она содержит белки и «строительные леса», а также молекулярные формы «синаптического клея» для укрепления связи между нейронами. Рецепторы располагаются по обе стороны этой щели и являются ключевыми элементами химической нейротрансмиссии

Понимание химической составляющей нервной системы также является необходимым условием для того, чтобы стать нейробиологически грамотным врачом, способным применять в клинической практике знания о новых захватывающих открытиях в области организации нейронных контуров головного мозга, функциональной нейровизуализации и генетики, что в конечном итоге позволяет улучшить качество диагностики и лечения психических расстройств. В данной книге рассматриваются химические особенности нейротрансмиссии в различных областях головного мозга, а также обсуждается связь этих особенностей с отдельными психическими расстройствами и лечением различными психотропными препаратами. В оставшейся части книги обсуждаются химические принципы нейротрансмиссии в отдельных областях головного мозга, а также то, как эти принципы могут быть применимы к различным психическим расстройствам. Кроме того, в книге обсуждается лечение психических расстройств с помощью различных психотропных препаратов.

Принципы химической нейротрансмиссии

Нейромедиаторы

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

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

Каждый из этих нейромедиаторов подробно рассматривается в клинических главах, которые посвящены отдельным группам лекарственных препаратов, воздействующих на соответствующие нейротрансмиттерные системы. Другие

столь же важные нейромедиаторы и нейромодуляторы, такие как гистамин, а также различные нейропептиды и гормоны, будут кратко упомянуты в соответствующих главах учебника.

Некоторые нейромедиаторы весьма схожи с лекарственными препаратами и были названы «фармакопеей Бога». К примеру, хорошо известно, что мозг способен вырабатывать свой собственный морфин (то есть β -эндорфин) и собственную марихуану (то есть анандамид). Головной мозг может производить даже свои 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 использовали в клинической практике до открытия β -эндорфина, марихуану курили задолго до открытия каннабиноидных рецепторов и анандамида; бензодиазепиновые препараты диазепам и алпразолам назначались еще до того, как стало известно о бензодиазепиновых рецепторах; антидепрессанты amitриптилин и флуоксетин вошли в клиническую практику прежде, 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 множества различных нейронных контуров [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.*]. Важно понимать, каким образом сигнал поступает в нейроны действующих контуров, поскольку это знание может обеспечить рациональную основу для выбора и комбинирования лекарственных препаратов. Данная тема будет подробно рассматриваться в главах, посвященных различным психическим расстройствам. Такая организация материала обусловлена тем, что современному психофармакологу может быть необходимо воздействие на нейроны конкретных контуров для того, чтобы повлиять на аномальную нейротрансмиссию у пациентов с психическими расстройствами. Сети нейронов отправляют и получают информацию посредством различных

нейротрансмиттерных систем, поэтому использование при лечении пациентов с психическими расстройствами множества препаратов с различными механизмами действия может оказаться не просто целесообразным, но и абсолютно необходимым. Это особенно актуально в том случае, когда отдельный препарат, воздействующий на один нейротрансмиттерный механизм, оказывается неэффективным в устранении 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. нейрон А на рис. 1.3). 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. синапс между нейронами А и Б на рис. 1.3). 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.

Связь между всеми этими нейронами в синапсах является химической, а не электрической. То есть электрический импульс из первого нейрона преобразуется в химический сигнал в синапсе между ним и вторым нейроном. Это происходит благодаря процессу, который называется электросекреторным сопряжением и является первым этапом химической нейротрансмиссии. Данный процесс происходит преимущественно в одном направлении: от терминали *пресинаптического* аксона ко второму, *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 также «ответить» их пресинаптическим нейронам. Это происходит

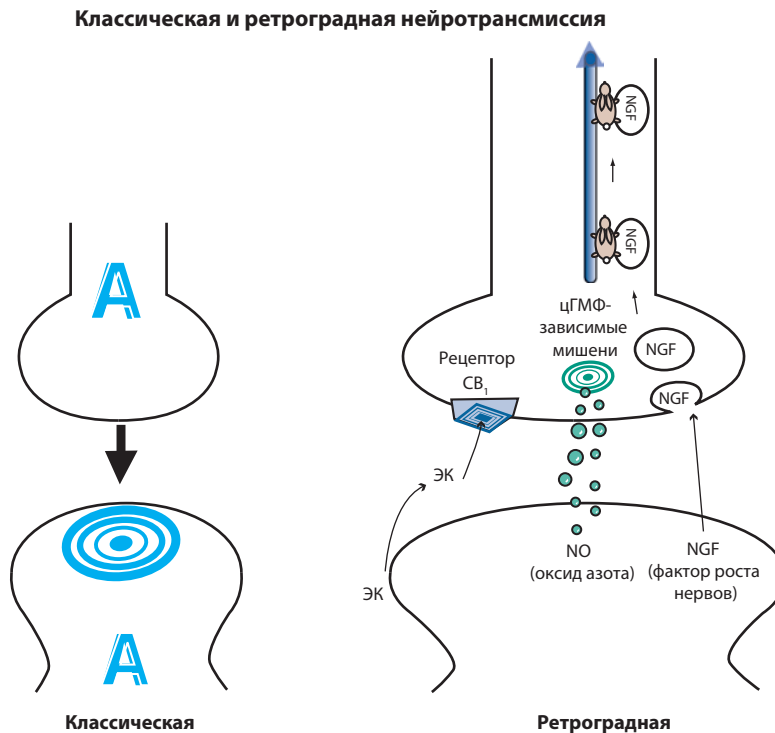


Рис. 1.5. Ретроградная нейротрансмиссия. Не вся нейротрансмиссия осуществляется по классическому anterogradному пути, то есть сверху вниз, от пресинаптического нейрона к постсинаптическому (слева). Постсинаптические нейроны могут связываться с пресинаптическими нейронами снизу вверх за счет ретроградной нейротрансмиссии, осуществляемой в направлении от постсинаптического нейрона к пресинаптическому (справа). В некоторых синапсах отдельные нейромедиаторы изначально продуцируются в качестве ретроградных. К ним относятся: эндоканнабиноиды (ЭК, или «эндогенная марихуана»), которые синтезируются в постсинаптическом нейроне, а затем высвобождаются и путем диффузии направляются к пресинаптическим каннабиноидным рецепторам, таким как каннабиноидный рецептор 1-го типа (CB₁, cannabinoid 1 receptor); газообразный нейромедиатор — оксид азота (NO), синтезируемый постсинаптически, а затем диффундирующий от постсинаптической мембраны к пресинаптической, где он взаимодействует с цГМФ-зависимыми мишенями (цГМФ, циклический гуанозинмонофосфат); 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

за счет *ретроградной нейротрансмиссии* от второго нейрона к первому по синапсу между ними (рис. 1.5, правая часть). В некоторых синапсах отдельные нейромедиаторы изначально вырабатываются в качестве ретроградных. К ним относятся эндоканнабиноиды (также известные как эндогенная марихуана), которые синтезируются в постсинаптическом нейроне, высвобождаются и путем диффузии направляются к пресинаптическим каннабиноидным рецепторам, таким как каннабиноидный рецептор 1-го типа, или CB₁ (cannabinoid 1 receptor) (см. рис. 1.5, правая часть). Другой ретроградный нейромедиатор — это газообразный NO, или оксид азота, синтезируемый постсинаптически, а затем диффундирующий от постсинаптической мембраны к пресинаптической, где он взаимодействует с цГМФ-зависимыми мишенями (цГМФ, циклический гуанозинмонофосфат) (см. рис. 1.5, пра-

вая часть). Третья группа ретроградных нейромедиаторов включает в себя нейротрофические факторы, такие как NGF (nerve growth factor, фактор роста нервов). NGF высвобождается из постсинаптических участков и диффундирует к пресинаптическому нейрону, где захватывается в пузырьки и за счет систем ретроградного транспорта направляется к ядру клетки, где взаимодействует с геномом (см. рис. 1.5, правая часть). Что сообщают эти ретроградные нейромедиаторы пресинаптическому нейрону и как это видоизменяет или регулирует связь между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами? Поиск ответов на эти вопросы лежит в основе активных научных исследований.

Помимо «обратной», или ретроградной, нейротрансмиссии в синапсах известно еще и о такой нейротрансмиссии, которая вообще не нуждается в синапсах! Нейротрансмиссия

без синапсов носит название *объемной (экстрасинаптической) нейротрансмиссии*, или внесинаптической диффузной нейротрансмиссии (примеры 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

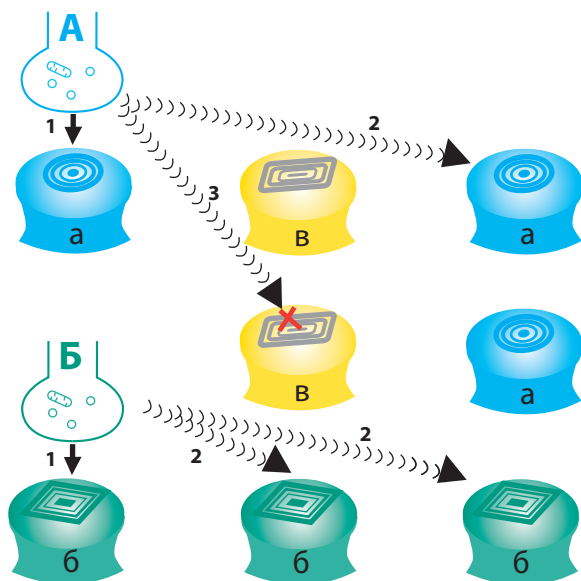


Рис. 1.6. Объемная нейротрансмиссия. Нейротрансмиссия также может осуществляться без участия синапса; такой процесс называется объемной нейротрансмиссией или внесинаптической диффузией. На данном рисунке два синапса (нейроны А и Б), показаны взаимодействующими (стрелки 1) с соответствующими им постсинаптическими рецепторами (а и б). Тем не менее также существуют рецепторы для нейромедиатора а, нейромедиатора б и нейромедиатора в, которые расположены отдаленно от синаптических соединений. Если нейромедиаторы а или б смогут диффундировать от своих синапсов до того, как окажутся разрушенными, то 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), то 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 изысканный «химический суп»

совместимом рецепторе в пределах радиуса диффузии нейромедиатора, подобно современным сотовым телефонам, которые функционируют в пределах радиуса действия вышки сотовой связи (см. рис. 1.6). Данный феномен является одним из свойств химической составляющей нервной системы, при этом такую 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 будут осуществлять 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 (дофаминовые транспортёры), их недостаточно для прекращения действия дофамина, высвободившегося в префронтальной коре в ходе нейротрансмиссии. В других областях мозга положение дел обстоит совсем иначе: так, например, в полосатом теле насосы обратного захвата дофамина присутствуют в избыточном количестве. Таким образом, в ходе дофаминовой нейротрансмиссии 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).

Чтобы обратиться к другому важному примеру объемной нейротрансмиссии, следует рассмотреть ауторецепторы моноаминовых нейронов (см. рис. 1.8). На соматодендритном конце нейрона (верхушки нейронов на рис. 1.8) располагаются 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 также получают нейромедиатор, высвободившийся из дендрита (см. рис. 1.8, средняя и правая

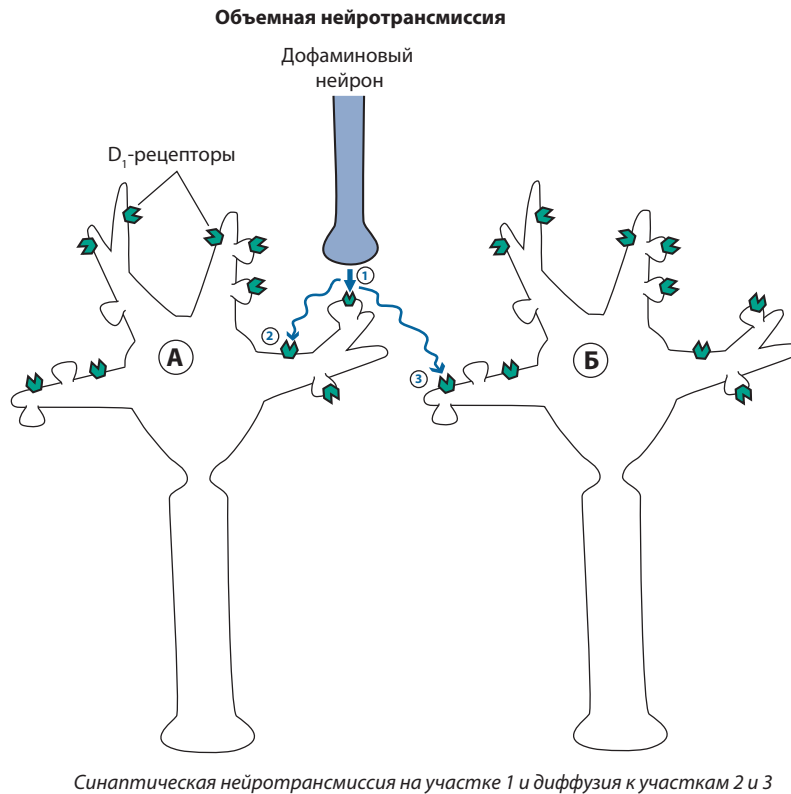


Рис. 1.7. Объемная нейротрансмиссия: дофамин. Примером объемной нейротрансмиссии может быть нейротрансмиссия дофамина в префронтальной коре. Поскольку в префронтальной коре количество насосов обратного захвата дофамина невелико, дофамин способен диффундировать к соседним рецепторным участкам. Таким образом, 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)

части). Здесь нет синапсов, просто имеет место утечка нейромедиатора из нейрона к его же собственным рецепторам. Природа регуляции нейронов посредством соматодендритных ауторецепторов является предметом повышенного интереса и теоретически связана с механизмом действия многих антидепрессантов, что будет объяснено 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 с помощью 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) (voltage-sensitive sodium channels, VSSCs) и потенциал-зависимые кальциевые каналы (ПЗКК) (voltage-sensitive calcium channels, VSCCs) — за счет изменения ионного заряда на мембранах нейронов. Одновременно с проникновением натрия 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 химической связи 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

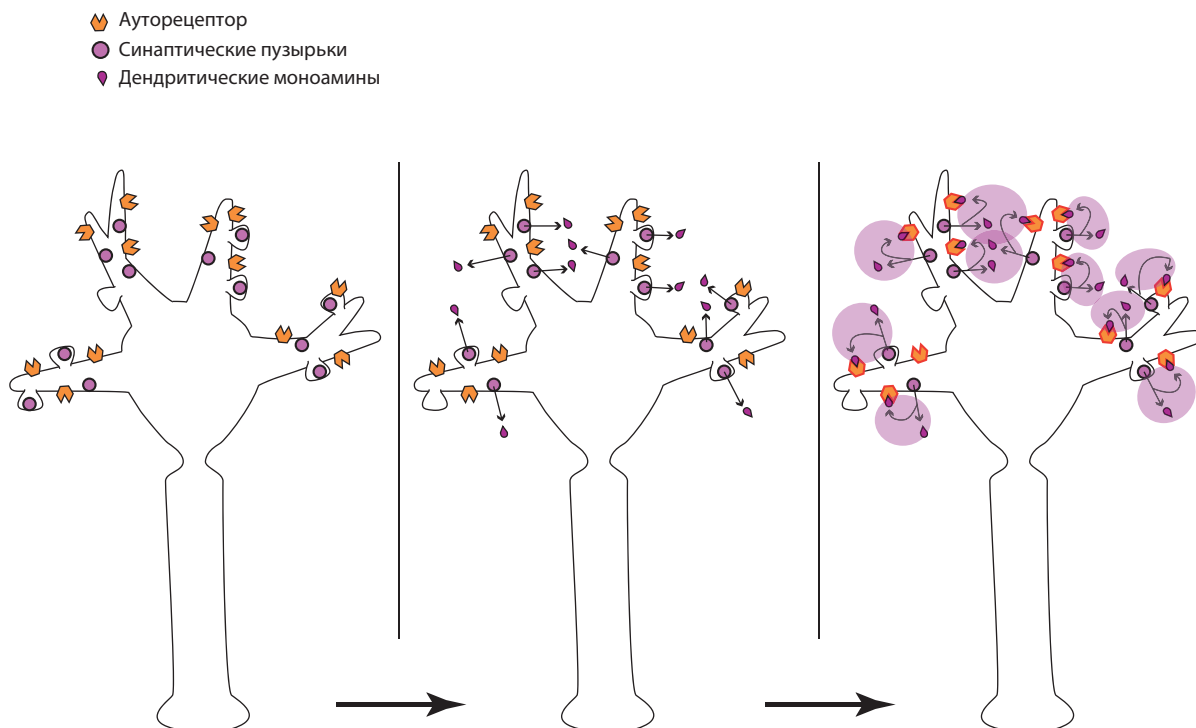


Рис. 1.8. Объемная нейротрансмиссия: моноаминовые ауторецепторы. Другим примером объемной нейротрансмиссии является нейротрансмиссия, задействующая ауторецепторы, расположенные на моноаминовых нейронах. Ауторецепторы, расположенные на дендритах и теле нейрона (верхняя часть нейрона, изображенного слева), 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

электрический импульс в химическое явление. Это происходит очень быстро, как только электрический импульс достигает пресинаптического нейрона. Также 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 изменяет поток заряженных ионов в нейроне, в результате чего в постсинаптическом нейроне возникают потенциалы действия. Таким образом, процесс нейротрансмиссии — это постоянное преобразование химических сигналов в электрические, и наоборот.

Каскады передачи сигнала

Обзор

Нейротрансмиссию можно рассматривать как часть значительно более масштабного процесса,

нежели просто связь пресинаптического аксона с постсинаптическим нейроном в синапсе между ними. Нейротрансмиссию можно рассматривать как связь 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, называемых каскадами передачи сигнала.

Таким образом, в каскадах передачи сигнала, запускаемых химической трансмиссией, задействованы многочисленные молекулы, начиная с нейромедиатора, являющегося первичным мессенджером, и заканчивая вторичным, третичным, четвертичным и последующими мессенджерами (рис. 1.9–1.30). Начальные события данного процесса происходят быстрее, чем за секунду, однако последующими мессенджерами обеспечиваются долгосрочные последствия, активация которых требует от нескольких часов

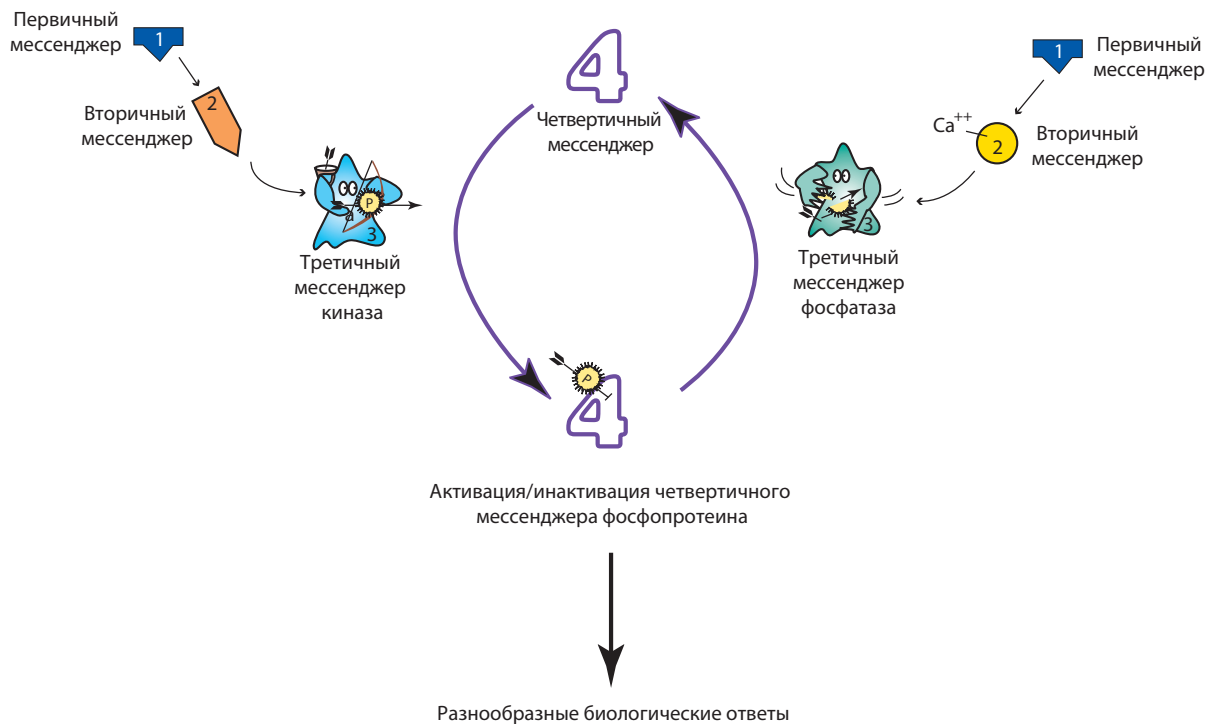


Рис. 1.9. Каскад передачи сигнала. Передача сигнала — это каскад событий, происходящих после стимуляции пост-синаптического рецептора. Каскады передачи сигнала могут активировать киназы — ферменты, являющиеся третичными мессенджерами, которые присоединяют фосфатные группы к белкам, образуя фосфопротеины (слева). Другие каскады передачи сигнала могут активировать фосфатазы — ферменты, являющиеся третичными мессенджерами, которые отсоединяют фосфатные группы от фосфопротеинов (справа). Баланс между активностью киназы и фосфатазы 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

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», начиная с нейромедиатора, являющегося первичным мессенджером, и проходя затем через нескольких «молекулярных курьеров» к выработке разнообразных биологических ответов. В частности, представленный слева нейромедиатор, являющийся первичным мессенджером, активирует выработку вторичного химического мессенджера, что, в свою очередь, активирует

третичный мессенджер — фермент, известный как киназа, который присоединяет фосфатные группы к белкам четвертичного мессенджера, приводя к образованию 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 — фермент фосфатазу, который отсоединяет фосфатные группы от фосфопротеинов четвертичного мессенджера и, таким образом, действует противоположно третичному мессенджеру, показанному слева. Баланс между активностями 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 биологиче-

Протекание передачи сигнала во времени

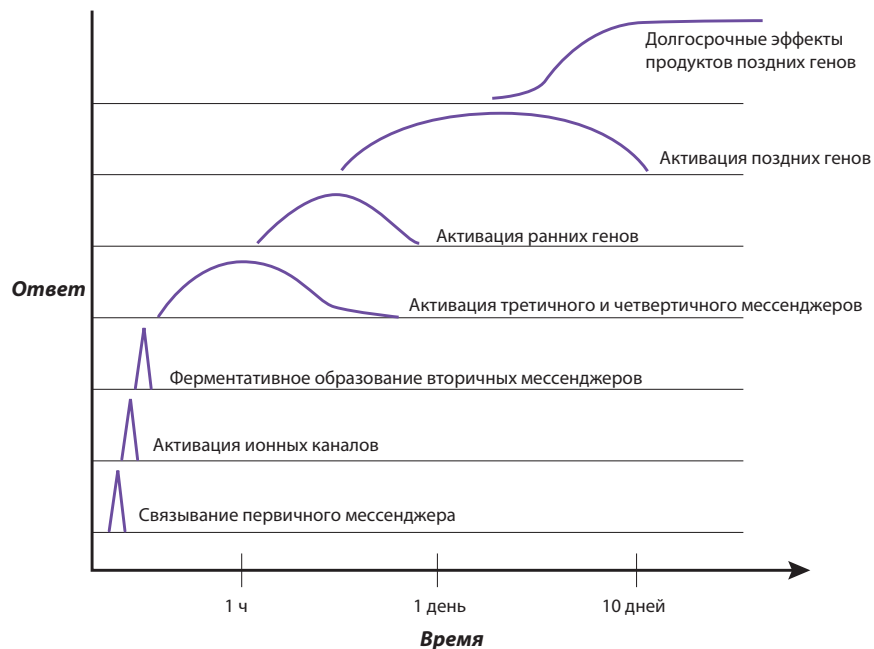


Рис. 1.10. Протекание процесса передачи сигнала во времени. На данном рисунке изображено протекание процесса передачи сигнала во времени. Данный процесс начинается со связывания первичного мессенджера (внизу), что приводит к активации ионных каналов или ферментативному образованию вторичных мессенджеров. 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 возможно, и гораздо дольше. Таким образом, конечные эффекты каскадов передачи сигнала, которые запускаются химической нейротрансмиссией, являются не только отсроченными, но и довольно продолжительными

ские 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 в себя 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, рассматриваются в главе 2. В свою очередь, препараты, воздействующие на систему, связанную с ионными каналами, рассматриваются 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, к примеру, 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). Для

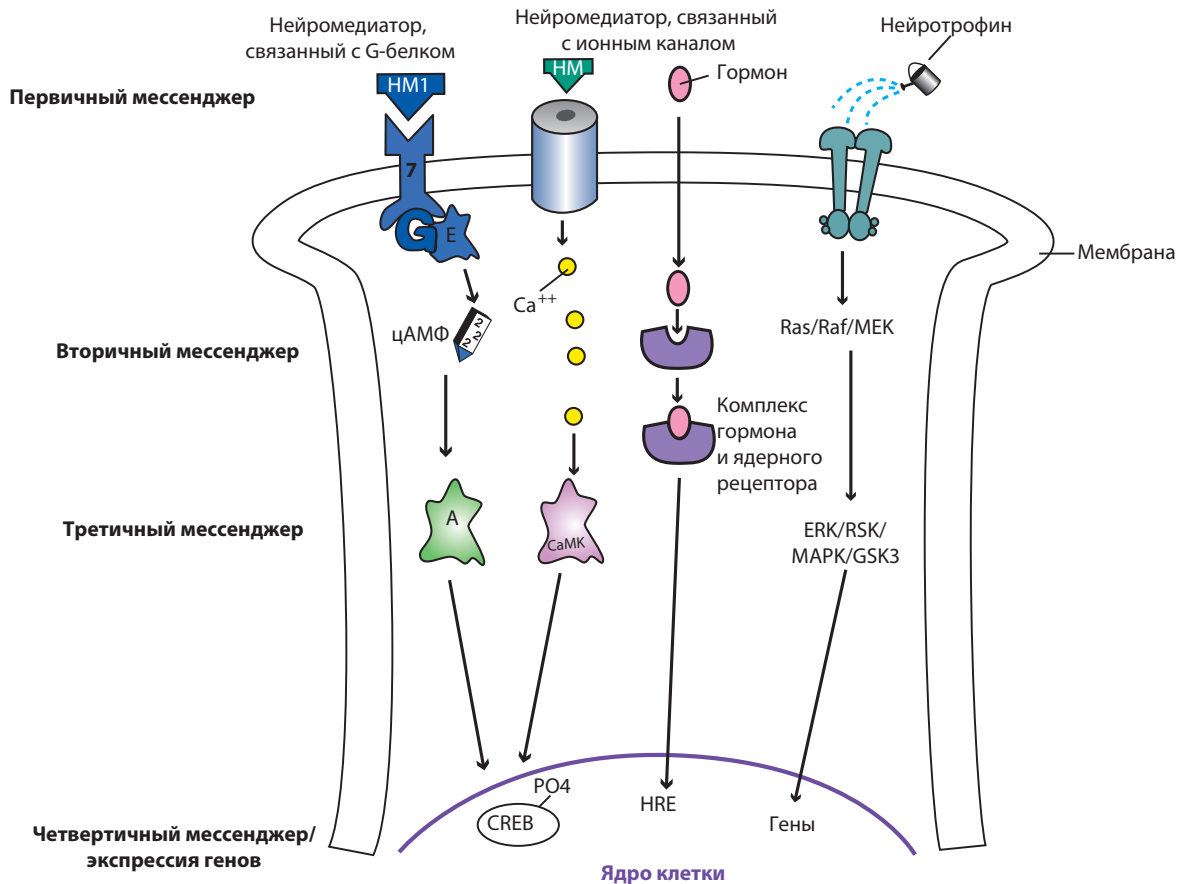


Рис. 1.11. Различные каскады передачи сигнала. На данном рисунке представлены четыре наиболее важные группы каскадов передачи сигнала в головном мозге. Речь идет о каскадах передачи сигнала, связанных с системами G-белков, ионных каналов, гормонов и нейротрофинов. Каждый каскад начинается с первичного мессенджера (различного 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) активируют как систему, связанную с G-белком, так и систему, связанную с ионными каналами, и обе эти системы (расположены 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 (циклический аденозинмонофосфат) и протеинкиназы A, тогда как система, связанная с ионными каналами, осуществляет свое действие посредством кальция благодаря его способности активировать другую киназу, которая называется кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназой (CaMK, calcium/calmodulin-dependent protein kinase). Некоторые гормоны, такие как 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, изображенная 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 — это митоген-активируемая протеинкиназа/киназа внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (MAPK/ERK kinase, mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase), ERK — это сама внеклеточная сигнал-регулируемая киназа (extracellular signal-regulated kinase), RSK — это рибосомальная S6-киназа (ribosomal S6 kinase), MAPK — это сама митоген-активируемая протеинкиназа, или MAP-киназа (mitogen-activated protein kinase, MAP kinase), а GSK-3 — это киназа 3-гликогенсинтазы (glycogen synthase kinase 3)

нейротрофинов существует сложный набор различных вторичных мессенджеров (см. рис. 1.11), который включает в себя ферменты-киназы со сложными аббревиатурными названиями.

Процесс передачи информации от внеклеточного нейромедиатора, являющегося первичным

мессенджером, из пресинаптического нейрона к внутриклеточному вторичному мессенджеру в постсинаптическом нейроне детально изучен в случае некоторых систем вторичного мессенджера, например, в системах, связанных с G-белками (см. рис. 1.12–1.15). Существует

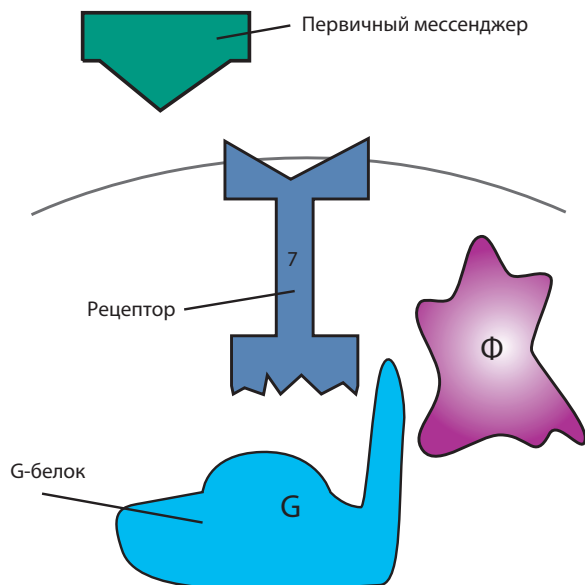


Рис. 1.12. Элементы системы, связанной с G-белком. На данном рисунке изображены четыре элемента системы вторичного мессенджера, связанной с G-белком. Первым элементом является сам нейромедиатор, который иногда называют первичным мессенджером. Вторым элементом является рецептор нейромедиатора, связанный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

четыре ключевых элемента в системе вторичного мессенджера:

- нейромедиатор, являющийся первичным мессенджером;
- рецептор нейромедиатора, принадлежащий к суперсемейству рецепторов, в котором все рецепторы имеют в своей структуре по семь трансмембранных доменов (обозначено цифрой 7 на рецепторе на рис. 1.12–1.15);
- 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.

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

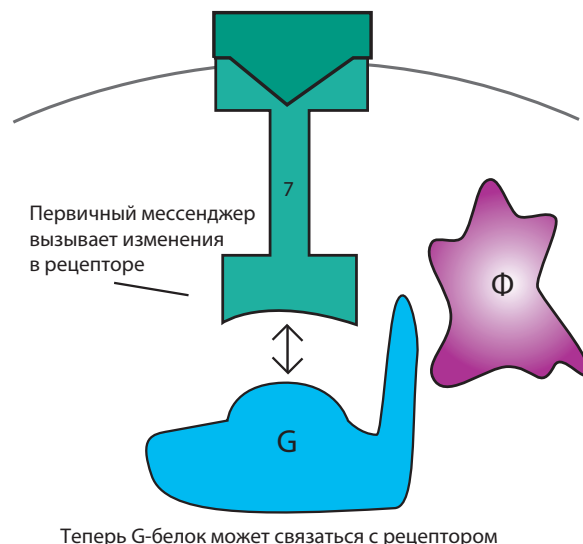
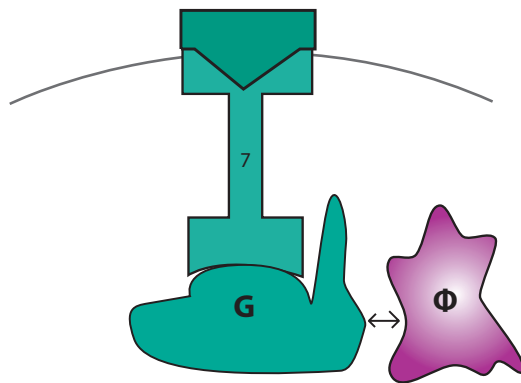


Рис. 1.13. Первичный мессенджер. Представленный на данном рисунке нейромедиатор уже соединен со своим рецептором. Первичный мессенджер делает свою работу, изменяя конформацию рецептора таким образом, чтобы тот смог связаться с G-белком. На рис. это отражено за счет окрашивания рецептора в цвет нейромедиатора,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

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, связанного 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 заключение фермент, в данном случае это аденилатциклаза, связывается с G-белком и синтезирует цАМФ, который служит вторичным мессенджером (см. рис. 1.15). Этот процесс представлен на рис. 1.15 изменением цвета фермента на зеленый и выработкой цАМФ (значок с номером 2 на нем).

От вторичного мессенджера к фосфопротеиновым мессенджерам

Недавние исследования начали прояснять сложные молекулярные связи между вторичным мессенджером и его конечным влиянием на клеточные функции. Говоря более конкретно, этими связями являются третичный, четвертичный



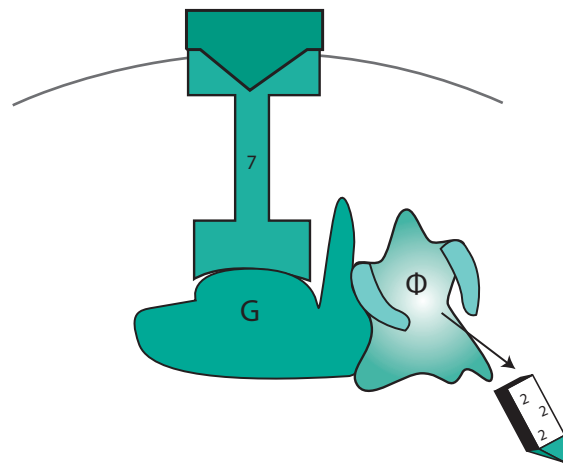
После связывания с рецептором, G-белок изменяет свою форму таким образом, чтобы он смог связаться с ферментом, способным осуществить синтез вторичного мессенджера

Рис. 1.14. G-белок. Следующий этап образования вторичного мессенджера — это связывание трансформированного рецептора с G-белком. На рисунке это отражено в том, что G-белок приобретает такой же цвет, что и нейромедиатор с его рецептором. Связывание двойного 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, который способен осуществить синтез вторичного мессенджера

ный и последующие химические мессенджеры (посредники) в каскадах передачи сигнала, показанные 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 приводит в дальнейшем к активации совершенно разных нисходящих вторичных, третичных и последующих химических мессенджеров. Наличие множества различных каскадов передачи сигнала позволяет нейронам отвечать удивительно разнообразными биологическими способами на целый ряд систем химических сообщений.

Какова конечная цель передачи сигнала? Существуют две основные мишени передачи сигнала: фосфопротеины и гены. Многие из промежуточных целей на пути к генам являются фосфопротеинами. Например, четвертичные мессенджеры, которые являются фосфопротеинами и 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 под-



После связывания произойдет образование и высвобождение вторичного мессенджера

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 находит 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 вместе 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

робно 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 являющуюся третичным мессенджером фосфатазу посредством кальция, который является вторичным мессенджером (см. рис. 1.17). 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 протеинки-

Активация третичного мессенджера протеинкиназы посредством цАМФ

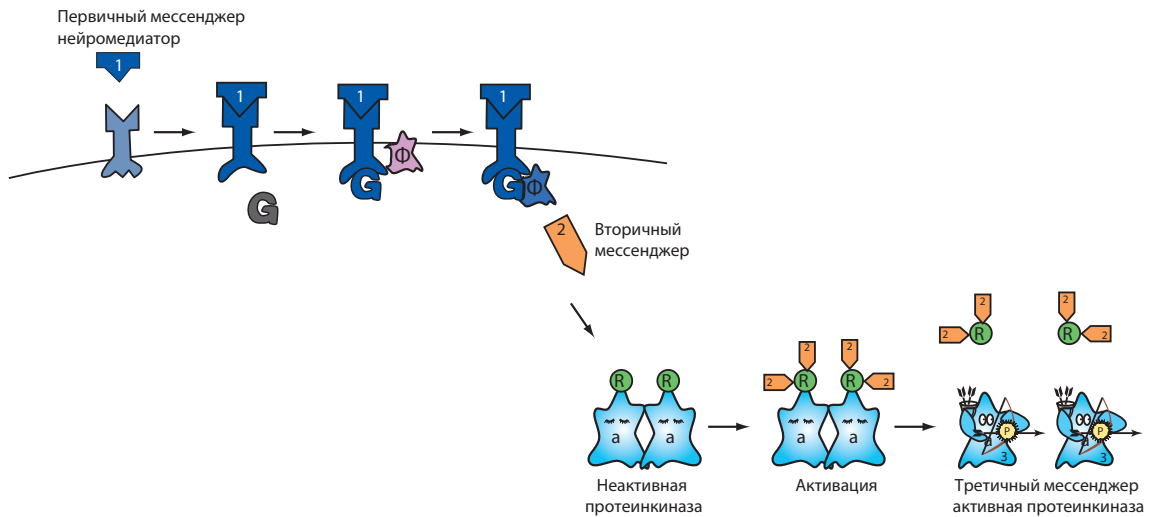


Рис. 1.16. Третичный мессенджер протеинкиназа. Данный рисунок иллюстрирует активацию третичного мессенджера протеинкиназы посредством вторичного мессенджера цАМФ (циклический аденозинмонофосфат). Нейромедиаторы начинают процесс активации генов с образования вторичного мессенджера (цАМФ), как это показано на рис. 1.12–1.15. Некоторые вторичные мессенджеры активируют внутриклеточные ферменты, известные как протеинкиназы. Этот фермент изображен здесь в неактивной форме: две каталитические субъединицы спарены друг с другом и связаны с двумя регуляторными субъединицами (R, 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

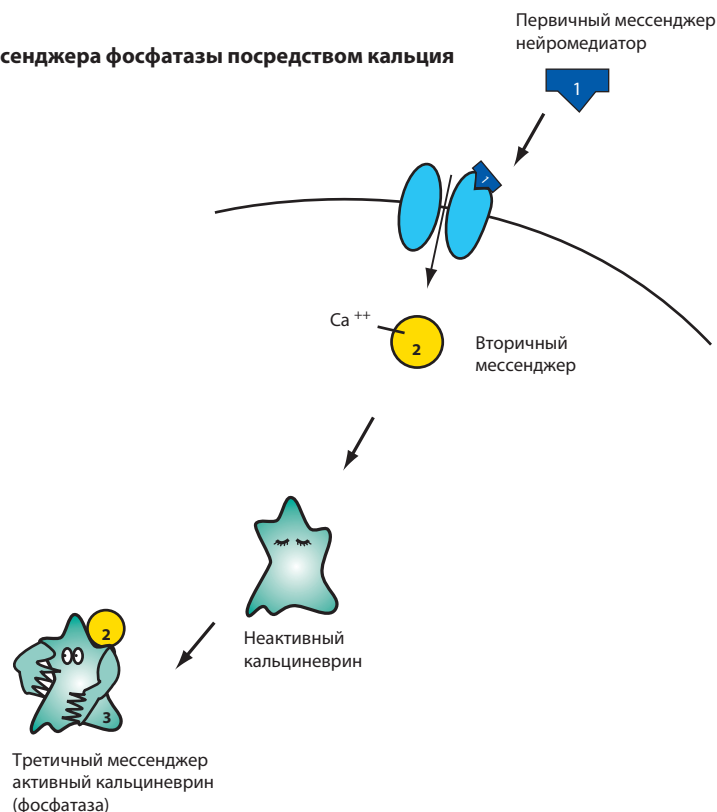


Рис. 1.17. Третичный мессенджер фосфатаза. Данный рисунок иллюстрирует активацию третичного мессенджера фосфатазы посредством вторичного мессенджера кальция. Изображенный здесь кальций связывается с неактивной фосфатазой (кальциневрин), тем самым активируя ее и подготавливая к удалению фосфатов с фосфопротеинов,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

Третичный мессенджер киназа присоединяет фосфаты к важнейшим белкам

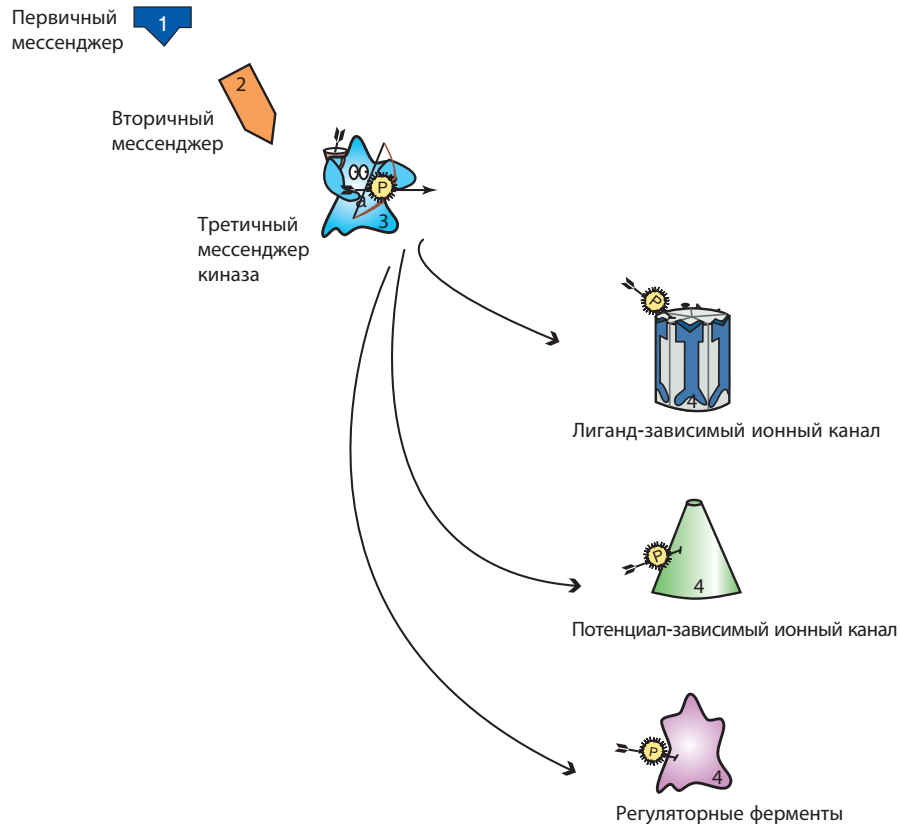


Рис. 1.18. Третичный мессенджер киназа присоединяет фосфаты к важнейшим белкам. На рисунке представлена активация третичного мессенджера киназы, присоединяющей фосфаты к различным фосфопротеинам, таким как лиганд-зависимые ионные каналы, потенциал-зависимые ионные каналы и различные регуляторные ферменты. Присоединение фосфатных групп к некоторым фосфопротеинам активирует их, в то время как в случае других белков это приводит к их инактивации

наза 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 фосфатазы (см. рис. 1.17). Другой первичный мессенджер открывает здесь ионные каналы, позволяя вторичному мессенджеру кальцию проникнуть внутрь клетки и активировать фермент фосфатазу под названием кальциневрин. В присутствии кальция кальциневрин становится активированным. На рис. 1.17 активированный кальциневрин изображен с пальцами-ножницами, готовый отрезать фосфатные группы от фосфопротеинов, являющихся четвертичными мессенджерами.

Столкновение между киназой и фосфатазой можно увидеть, сравнивая то, что происходит на рис. 1.18 и 1.19. На рис. 1.18 третичный мессенджер киназа присоединяет фосфаты 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 фосфаты. Иногда фосфорилирование активирует находящиеся в состоянии покоя фосфопротеины; в свою очередь для других фосфопротеинов активирующим может быть дефосфорилирование. Активация фосфопротеинов, являющихся четвертичными мессенджерами, может изменить синтез и высвобождение нейромедиаторов, а также проведение ионов, и в целом поддерживает аппарат химической нейротрансмиссии в состоянии готовности или покоя. Баланс между фосфорилированием и дефосфорилированием четвертичных мессенджеров киназы и фосфатазы играет жизненно важную роль в регуляции многих молекул, критически важных для процесса химической нейротрансмиссии.

Третичный мессенджер фосфатаза отменяет то, что сделали киназы, — удаляет фосфаты с важнейших белков

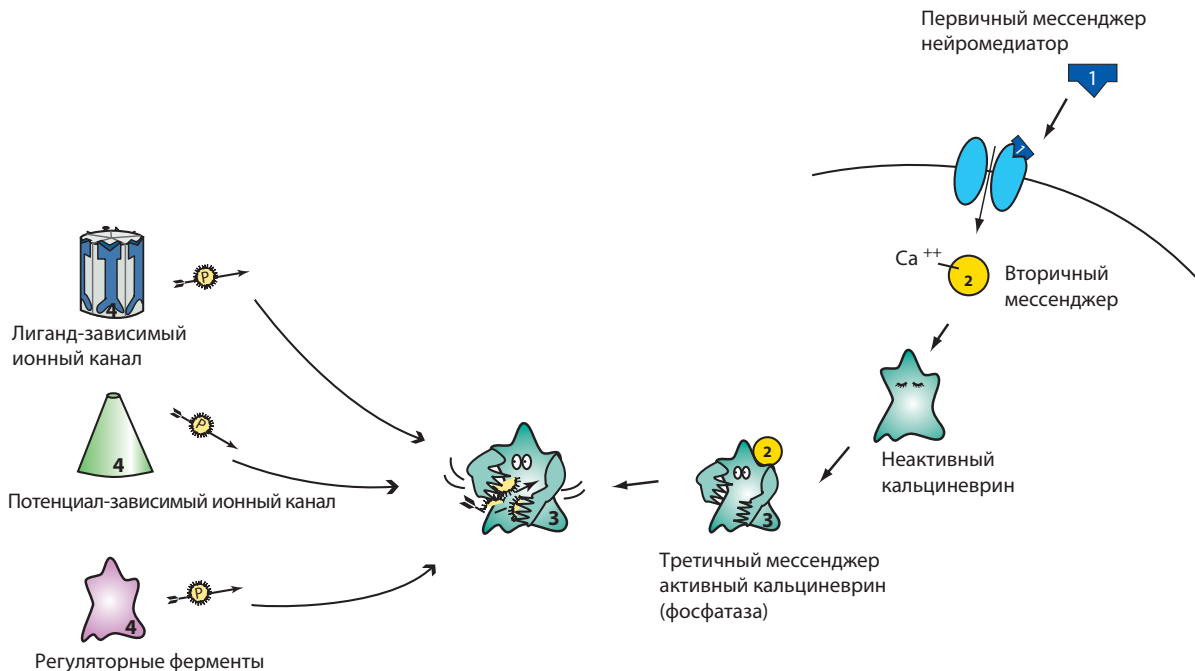


Рис. 1.19. Третичный мессенджер фосфатаза удаляет фосфаты с важнейших белков. В отличие от предыдущего рисунка, третичным мессенджером в данном случае является фосфатаза; этот фермент удаляет фосфатные группы с фосфопротеинов, таких как лиганд-зависимые ионные каналы, потенциал-зависимые ионные каналы и различные регуляторные ферменты. Удаление фосфатных групп с одних фосфопротеинов активирует их, в случае других фосфопротеинов это приводит к их инактивации

От вторичного мессенджера к фосфопротеиновому каскаду, запускающему экспрессию генов

Конечной клеточной функцией, которую нейротрансмиссия часто стремится изменить, является экспрессия генов, при которой гены включаются или выключаются. Все четыре каскада передачи сигнала, показанные на рис. 1.11, заканчиваются на молекуле, влияющей на транскрипцию генов. Показаны оба каскада, запускаемые нейромедиаторами и действующие на CREB-систему, которая реагирует на фосфорилирование своих регуляторных субъединиц (см. рис. 1.11, слева). CREB (cAMP response element-binding protein; белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент) — это транскрипционный фактор в ядре клетки, способный активировать экспрессию генов, в частности таких, как гены немедленного или раннего ответа. Когда рецепторы, сопряженные с G-белком, активируют протеинкиназу A, этот активированный фермент может транслоцироваться (переместиться) в ядро клетки и прикрепить фосфатную группу к CREB, тем самым

активировав данный транскрипционный фактор, что, в свою очередь, вызывает активацию близлежащего гена. Это приводит к экспрессии гена, сначала в форме РНК (рибонуклеиновая кислота), а затем в форме кодируемого геном белка.

Интересно, что рецепторы, связанные с ионными каналами, которые повышают внутриклеточную концентрацию ионов кальция (являющегося вторичным мессенджером), тоже могут активировать CREB путем его фосфорилирования. Белок, известный как кальмодулин, который взаимодействует с кальцием, может привести к активации определенных киназ, называемых кальций/кальмодулин-зависимыми протеинкиназами (см. рис. 1.11). Это совершенно другой фермент, который отличается от фосфатазы, представленной на рис. 1.9, 1.17 и 1.19. Здесь активирована киназа, а не фосфатаза. При активации данная киназа может транслоцироваться внутрь ядра клетки и, подобно киназе, активируемой системой G-белка, присоединить фосфатную группу к CREB, активируя этот транскрипционный фактор и вызывая тем самым экспрессию гена.

Важно иметь в виду, что исходя, из сказанного, кальций способен активизировать как киназы, так и фосфатазы. Огромное множество существующих киназ и фосфатаз может запутать, но конечный результат действия кальция зависит от того, какие субстраты активируются, поскольку различные киназы и фосфатазы оказывают свое действие на различные субстраты. Таким образом, важно держать в уме конкретный обсуждаемый каскад передачи сигнала и конкретные фосфопротеины, действующие в нем в качестве мессенджеров, чтобы понять конечный результат различных каскадов передачи сигнала. В случае, показанном на рис. 1.11, системы G-белка и ионных каналов работают совместно, чтобы произвести большее количество активированных киназ и тем самым вызвать большую активацию CREB. На рис. 1.9, а также на рис. 1.16–1.19 они противопоставлены друг другу в своей работе.

Гены также являются конечной целью для гормонального каскада передачи сигнала, представленного на рис. 1.11. Некоторые гормоны, такие как эстроген, гормоны щитовидной железы и кортизол, действуют на цитоплазматические рецепторы, связываясь с ними и образуя комплекс гормона и ядерного рецептора. Этот комплекс переносится в ядро клетки, находит в гене те элементы, на которые он может повлиять (так называемые элементы отклика гормона, или HREs, hormone response elements), после чего выступает в качестве фактора транскрипции, вызывая активацию соседних генов (см. рис. 1.11).

Наконец, нейротрофинами и связанными с ними молекулами активируется очень сложная система передачи сигнала с ужасно звучащими названиями мессенджеров. Активация этой системы первичными мессенджерами нейротрофинами приводит к активации ферментов, являющихся в большинстве своем киназами. Одна киназа активирует другую, и так до тех пор, пока одна из них не фосфорилирует фактор транскрипции в ядре клетки и не запустит транскрипцию генов (см. рис. 1.11). Ras является G-белком, активирующим каскад киназ с запутанными названиями. Для тех выносливых читателей, которых интересуют подробности этого процесса, рассмотрим его: каскад начинается с Ras, который активирует Raf, который в свою очередь фосфорилирует и активирует MEK (митоген-активируемая протеинкиназа/киназа внеклеточной сигнал-регулируемой киназы — MAPK/ERK kinase, mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase),

который активирует 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) или GSK-3 (киназа 3-гликогенсинтазы, glycogen synthase kinase 3), что приводит, в конечном итоге, к изменениям в экспрессии генов. Запутались? На самом деле не так важно знать все эти названия, но важно вынести для себя, что нейротрофины запускают важный путь передачи сигнала, основанный на активации ряда киназ, в результате которого изменяется экспрессия генов. Это стоит знать, потому что данный путь передачи сигнала может быть ответственным за экспрессию генов, регулирующих многие ключевые функции нейрона, такие как синаптогенез и выживание клетки, а также пластические изменения, необходимые для научения, памяти и даже для развития нарушений в различных нейронных контурах головного мозга. Влияние средовых факторов и лекарственных препаратов на экспрессию генов начинает становиться понятным лишь с недавних пор. Начинает проясняться, как такое влияние отражается на развитии психических заболеваний, а также каков его вклад в механизмы действия эффективных методов лечения.

В то же время крайне важно понимать, что существует огромное разнообразие генов, которые являются мишенями для всех четырех путей передачи сигнала. Они включают в себя гены, кодирующие ферменты синтеза нейромедиаторов, гены, ответственные за синтез факторов роста, белков цитоскелета, белков клеточной адгезии, ионных каналов и рецепторов, а также самих внутриклеточных сигнальных белков. В результате работы любого из путей передачи сигнала, показанных на рис. 1.11, осуществляется экспрессия генов, которая может приводить к производству определенного количества копий (большого или меньшего) любого из этих белков. Очевидно, синтез подобных белков является важнейшим аспектом, необходимым для выполнения нейроном своих многочисленных и разнообразных функций. Вследствие экспрессии генов, запускаемой четырьмя основными каскадами передачи сигнала, в нейронах происходит множество различных биологических процессов, которые в конечном итоге оказывают влияние на поведение индивидов. К данным процессам относятся синаптогенез, усиление синапса, нейрогенез, апоптоз, увеличение или уменьшение эффективности обработки инфор-

мации в нейронных контурах коры. В свою очередь, поведенческие ответы включают в себя научение, запоминание, антидепрессивный эффект, полученный от приема антидепрессанта, редукцию симптомов, достигнутую в ходе психотерапии, и, возможно, даже развитие психического заболевания.

Каким образом нейротрансмиссия запускает экспрессию генов?

Каким образом ген экспрессирует кодируемый им белок? В представленном ранее обсуждении было продемонстрировано, каким образом молекулярная «курьерская почта» передачи сигнала несет закодированное с помощью химической информации сообщение от комплекса нейромедиатор—рецептор, которое передается от одного «молекулярного курьера» к другому до тех пор, пока не будет доставлено в предназначенный для него фосфопротеиновый «почтовый ящик» (см. рис. 1.9, а также рис. 1.16–1.19), или в «почтовый ящик» дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), находящийся в геноме постсинаптического нейрона (см. рис. 1.11, а также рис. 1.20–1.30). Функции нейрона определяются тем, какие гены активируются (включаются), а какие инактивируются (выключаются). Соответственно, активация и инактивация генов — это наиболее эффективный способ изменения функций нейрона. В связи с этим важно понимать молекулярные механизмы, за счет которых нейротрансмиссия регулирует экспрессию генов.

Сколько потенциальных генов могут стать мишенями для нейротрансмиссии? Считается, что геном человека содержит приблизительно от 20 000 до 30 000 генов, расположенных в пределах 3 млн пар оснований ДНК на 23 хромосомах. Удивительно, однако, гены занимают лишь несколько процентов от этой ДНК. Остальные 97% процентов раньше называли «мусорной ДНК», поскольку эта часть не кодирует белки. Однако в настоящее время известно, что эти участки ДНК имеют решающее значение в регулировании того, экспрессируется ген или «молчит». В регуляции нейрональной функции важно не только количество имеющихся у нас генов, но также и то, какие гены, когда, как часто и при каких обстоятельствах экспрессируются. В настоящее время считается, что эти же факторы экспрессии генов также лежат в основе действия психотропных лекарственных препаратов и отвечают в ЦНС за механизмы развития психических расстройств.

Молекулярный механизм экспрессии генов

При химической нейротрансмиссии занятость рецептора нейромедиатором приводит к созданию третичного, четвертичного и последующих мессенджеров, которые в конечном итоге активируют факторы транскрипции, а последние включают гены (см. рис. 1.20–1.30). Большинство генов имеют две области: *кодирующий участок* и *регуляторный участок* с энхансерами и промоторами транскрипции генов (см. рис. 1.20). Кодированный участок является непосредственным шаблоном для создания соответствующей ему РНК. Эта ДНК может быть транскрибирована в соответствующую ей РНК с помощью фермента, называемого *РНК-полимеразой*. Однако РНК-полимераза должна быть активирована, в противном случае она не будет работать.

К счастью, регуляторный участок гена в состоянии сделать это. На этом участке находятся *энхансерный* и *промоторный элементы* (см. рис. 1.20), которые могут инициировать экспрессию генов с помощью транскрипционных факторов (см. рис. 1.21). Сами транскрипционные факторы могут быть активированы в тот момент, когда они фосфорилированы, что

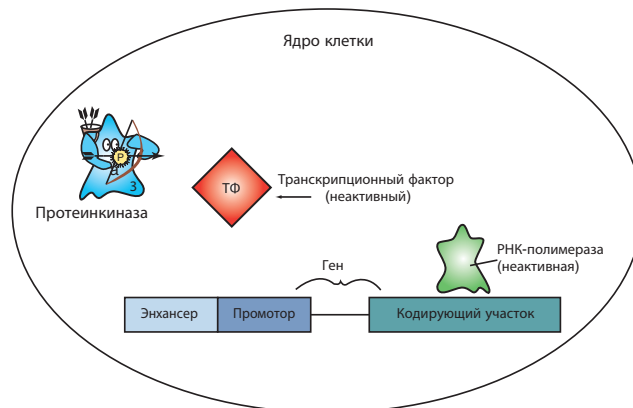


Рис. 1.20. Активация гена, часть 1: ген выключен. Представленные здесь элементы активации гена включают в себя фермент протеинкиназу; транскрипционный фактор — тип белка, способный активировать ген; РНК-полимеразу — фермент, синтезирующий РНК из ДНК во время транскрипции гена; регуляторные участки дезоксирибонуклеиновой кислоты — энхансеры и промоторы; и, наконец, сам ген. Данный конкретный ген выключен, поскольку транскрипционный фактор еще не активирован. ДНК этого гена содержит как регуляторный, так и кодирующий участки. Регуляторный участок включает в себя такие элементы как энхансер и промотор, которые могут инициировать экспрессию гена, если произойдет их взаимодействие с активированными транскрипционными факторами. Кодированный участок непосредственно транскрибируется в соответствующую РНК после активации гена. РНК — рибонуклеиновая кислота

позволяет им связываться с регуляторным участком гена (см. рис. 1.21). Это, в свою очередь, активирует РНК-полимеразу, и начинается *транскрипция* кодирующей части гена в его мРНК (см. рис. 1.22). После транскрипции, разумеется, РНК начинает «переводить себя» (*трансляция*) в соответствующий белок (см. рис. 1.22).

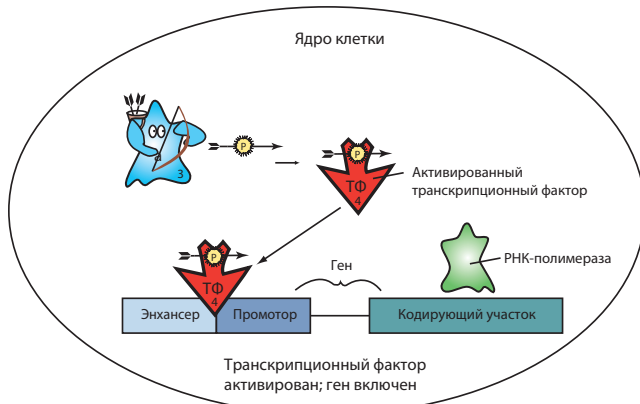


Рис. 1.21. Активация гена, часть 2: включение гена. Теперь транскрипционный фактор активирован, поскольку он был фосфорилирован протеинкиназой, что позволило ему связаться с регуляторным участком гена

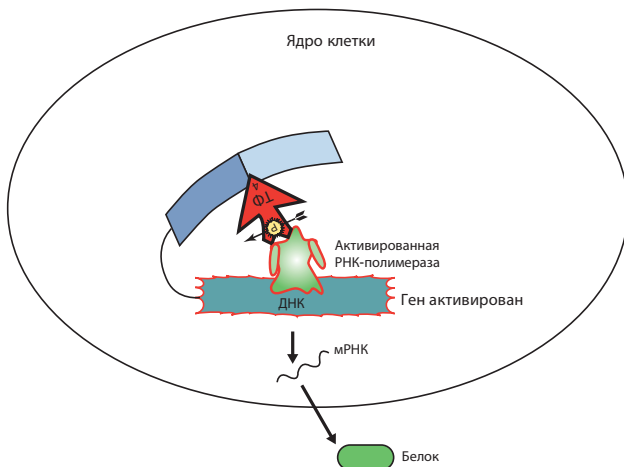


Рис. 1.22. Активация гена, часть 3: продукт гена. Теперь сам ген активирован, поскольку транскрипционный фактор связался с регуляторным участком гена, что, в свою очередь, активирует фермент РНК-полимеразу. Ген транскрибируется в матричную РНК (мРНК), которая, в свою очередь, транслируется в соответствующий белок. Таким образом, данный белок является продуктом активации этого конкретного гена. РНК — рибонуклеиновая кислота

Существуют так называемые непосредственно ранние гены (см. рис. 1.23). У них странные названия *cJun* и *cFos* (см. рис. 1.24 и 1.25), и принадлежат они к семейству, называемому «лейциновые застежки-молнии» (см. рис. 1.25). Эти непо-

средственно ранние гены действуют как форма быстрого ответа на сигнал, поступающий от нейромедиатора, подобно отряду специального назначения, отправляемому в бой немедленно, впереди всех остальных сил. Такие силы быстрого реагирования в лице непосредственно ранних генов первыми отвечают на сигнал нейротрансмиссии, производя кодируемые собою белки. В данном примере это белки *Jun* и *Fos*, происходящие от генов *cJun* и *cFos* (см. рис. 1.24). Они являются ядерными белками, то есть живут и работают они в клеточном ядре. Они начинают действовать уже через 15 мин с момента получения сигнала в процессе нейротрансмиссии, но длится эта работа лишь от получаса до часа (см. рис. 1.10).

Когда *Jun* и *Fos* объединяются, они образуют транскрипционный фактор типа лейциновой застежки-молнии (см. рис. 1.25), который, в свою очередь, активирует многие гены позднего ответа (см. рис. 1.26, 1.27, 1.29). Таким образом, *Jun* и *Fos* предназначены для того, чтобы «разбудить» гораздо большую армию неактивных генов. Кто именно из поздних генов-«солдат» будет призван на активную службу? Это зависит от множества факторов. Не последнее значение имеет то, какой нейромедиатор отправляет сообщения и как часто он это делает, а также то, действует ли он согласованно или оппозиционно по отношению к другим нейромедиаторам, которые в это же самое время передают химические сообщения другим частям этого же нейрона. Когда *Jun* и *Fos* объединяются друг с другом для того, чтобы сформировать фактор транскрипции типа лейциновой застежки-молнии, это может привести к активации генов, которые продуцируют все что угодно — от ферментов до рецепторов и структурных белков (см. рис. 1.27).

Таким образом, можно отследить события от нейротрансмиссии, осуществляемой при помощи первичного мессенджера, до транскрипции генов (см. рис. 1.9, 1.11, 1.28, 1.29). Когда вторичный мессенджер цАМФ образуется из нейромедиатора, являющегося первичным мессенджером (см. рис. 1.28), он может взаимодействовать с протеинкиназой — третичным мессенджером. цАМФ связывается с неактивным или спящим ферментом и «будит» его, тем самым активируя протеинкиназу. После того как фермент «проснулся», работа протеинкиназы (третичного мессенджера) заключается в том, чтобы активировать транскрипционные факторы путем их фосфорилирования (см. рис. 1.28). Она делает это, направляясь прямо к ядру клетки и находя спящий транскрипционный фактор. Приклеивая фосфат к транскрипционному фактору, протеин-

Третичный мессенджер активирует транскрипционный фактор для гена раннего ответа

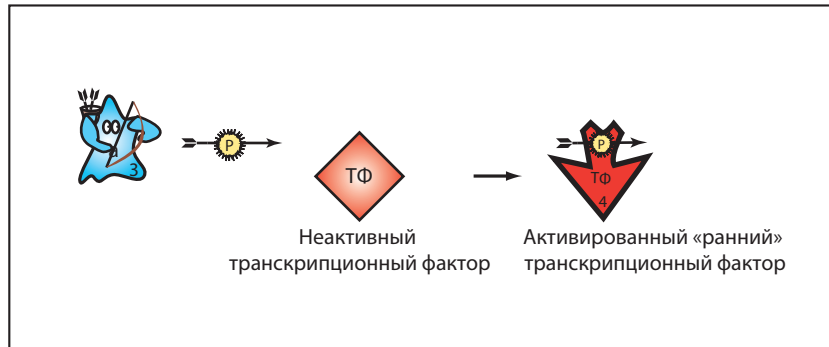


Рис. 1.23. Непосредственно ранние гены. Некоторые гены известны как непосредственно ранние гены или гены раннего ответа. Здесь изображен фермент протеинкиназа, который является третичным мессенджером. Этот фермент активирует транскрипционный фактор, являющийся четвертичным мессенджером, который, в свою очередь, способен активировать ранний ген

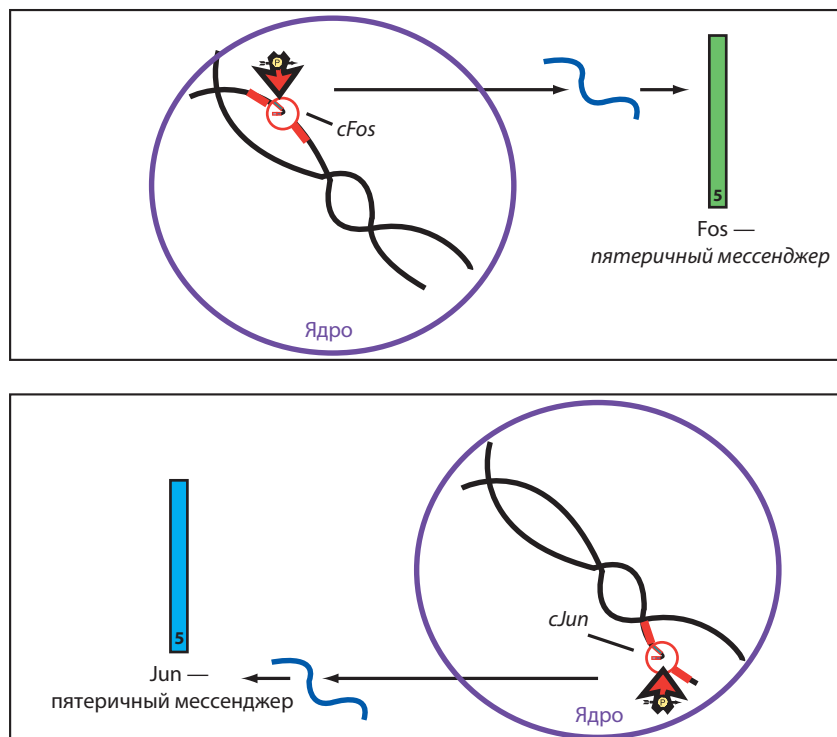


Рис. 1.24. Ранние гены активируют поздние гены, часть 1. На верхнем изображении представлен транскрипционный фактор, активирующий непосредственно ранний ген *cFos*, из которого образуется его белковый продукт — белок Fos. В то время как активируется ген *cFos*, другой непосредственно ранний ген, *cJun*, активируется одновременно с ним и продуцирует свой белок Jun, что показано на нижнем изображении. Fos и Jun можно рассматривать как пятеричные мессенджеры

киназа делает возможным «пробуждение» данного транскрипционного фактора и формирование четвертичного мессенджера (см. рис. 1.28).

После того как транскрипционный фактор пробужден, он начнет связываться с генами и вызывать синтез белка — в данном случае это будет продукт непосредственно раннего гена,

который будет выполнять функцию пятеричного мессенджера. Два таких продукта генов связываются друг с другом, чтобы сформировать еще один активированный фактор транскрипции — он будет являться шестеричным мессенджером (см. рис. 1.29). Наконец, шестеричный мессенджер вызывает экспрессию позднего гена,

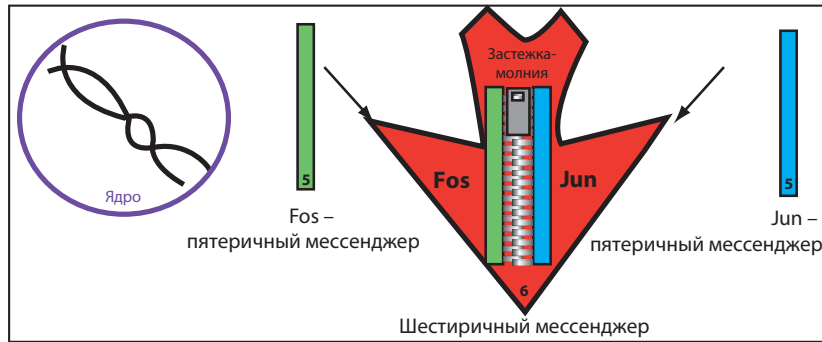


Рис. 1.25. Ранние гены активируют поздние гены, часть 2. После того, как белки Fos и Jun синтезированы, они могут взаимодействовать как партнеры и произвести комбинированный белок Fos-Jun, который теперь выступает в качестве шестеричного мессенджера — транскрипционного фактора для поздних генов

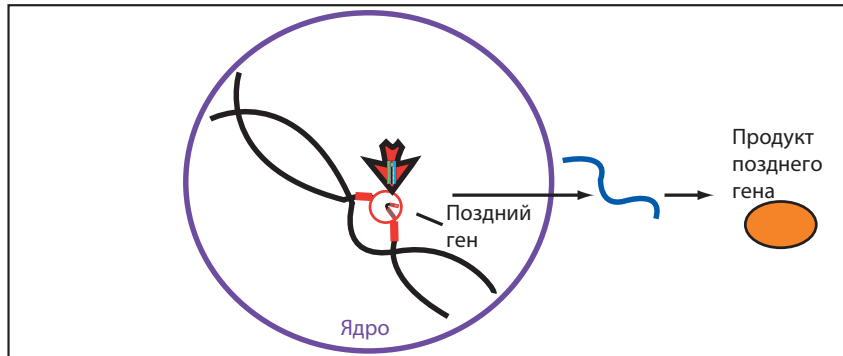


Рис. 1.26. Ранние гены активируют поздние гены, часть 3. Транскрипционный фактор Fos-Jun принадлежит к семейству белков, называемых лейциновыми застежками-молниями и образуется из продуктов активированных ранее генов *cFos* и *cJun*. Теперь этот транскрипционный фактор возвращается в геном и находит другой ген. Поскольку данный ген активируется позже, чем другие, его называют поздним геном. Таким образом, ранние гены активируют поздние гены, когда продукты ранних генов становятся транскрипционными факторами. Продуктом позднего гена может быть любой белок, необходимый нейрону, например, фермент, транспортный фактор или фактор роста

а получившийся белок, являющийся продуктом этого активированного гена, можно рассматривать как семеричный мессенджер. Затем этот продукт позднего гена опосредует некоторые биологические ответы, являющиеся важными для функционирования нейрона.

Конечно, индуцированные нейромедиатором молекулярные каскады в ядре клетки приводят к изменениям не только в синтезе своих собственных рецепторов, но также и в синтезе многих других важных постсинаптических белков, в том числе ферментов и рецепторов для других нейромедиаторов. Если такие изменения в экспрессии генов приводят к изменениям в соединениях и тех функциях, которые данные соединения выполняют, становится легко понять, как гены могут *изменять поведение*. Нюансы функционирования нервных клеток — и, соответственно, поведение, являющееся результа-

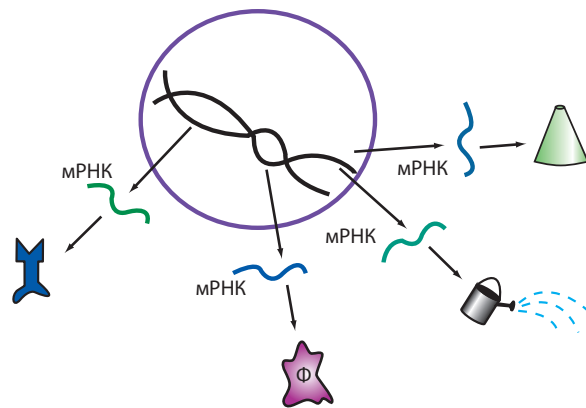


Рис. 1.27. Примеры активации поздних генов. Рецептор, фермент, нейротрофический фактор роста и ионный канал — все они экспрессируются вследствие активации соответствующих генов. Подобные продукты генов вызывают изменения в функционировании нейронов, которые продолжаются в течение многих часов и даже дней

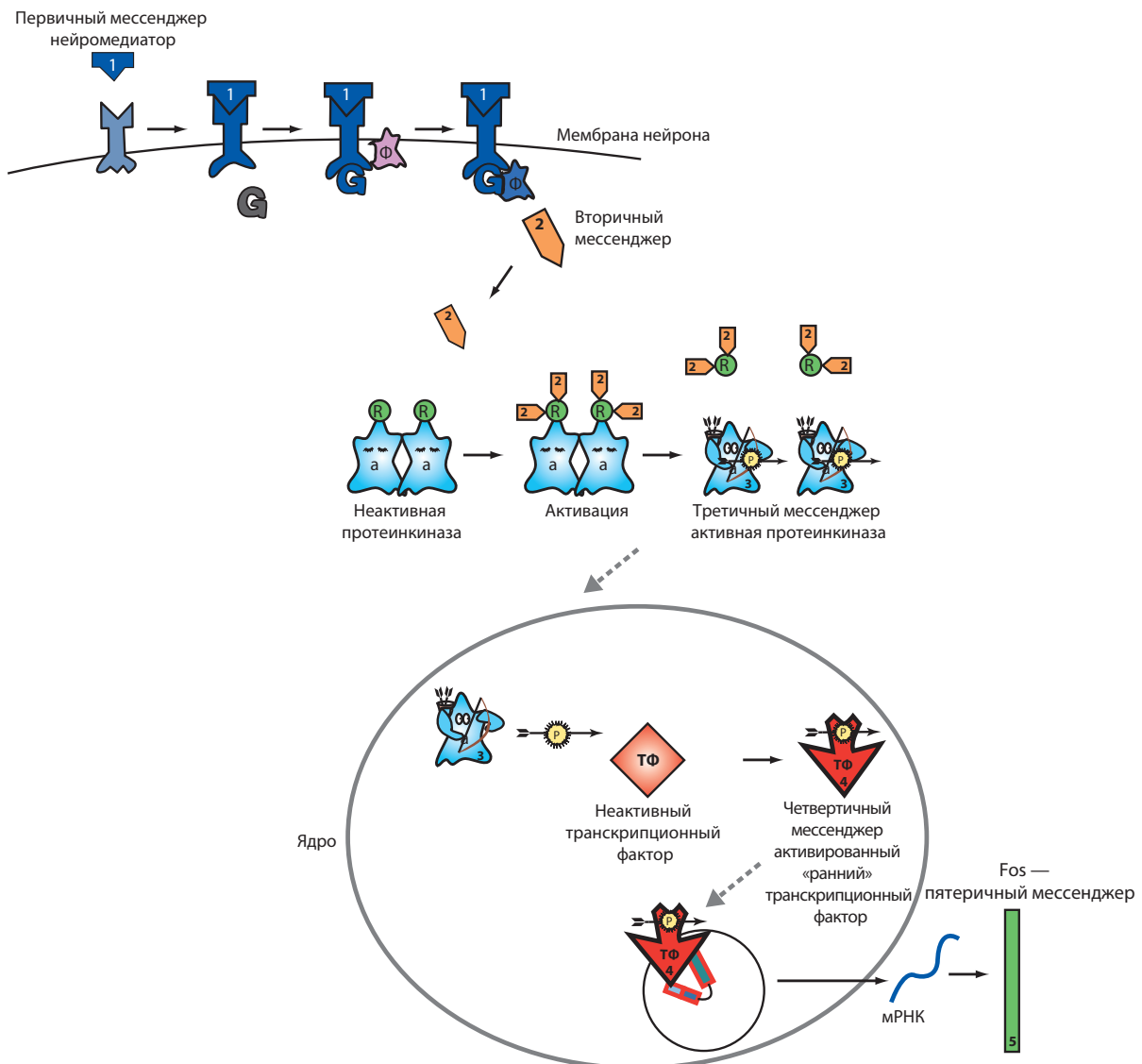


Рис. 1.28. Регуляция генов нейромедиаторами. На данном рисунке в обобщенном виде представлена регуляция генов нейромедиаторами, начиная от внеклеточного нейромедиатора, который является первичным мессенджером, переходя к внутриклеточному вторичному мессенджеру, затем к третичному мессенджеру протеинкиназе, далее к четвертичному мессенджеру — транскрипционному фактору, и заканчивая пятеричным мессенджером — белком, являющимся продуктом раннего гена

том этого функционирования, — контролируются генами и теми продуктами, которые они производят. Поскольку психические процессы и обусловленное ими поведение происходят из соединений между нейронами в головном мозге, то можно утверждать, что гены осуществляют значительный контроль над поведением. Но может ли поведение изменять гены? Научение и связанный со средой опыт действительно могут влиять на то, какие гены подвергаются экспрессии, приводя тем самым к изменениям в нейрональных соединениях. Таким образом,

индивидуальный человеческий опыт, образование и даже психотерапия могут влиять на экспрессию генов, вследствие чего изменяются распределение и сила определенных синаптических соединений. Это, в свою очередь, может привести к долгосрочным изменениям в поведении, вызванным изначальным опытом и опосредованным генетическими изменениями, которые обусловлены этим самым изначальным опытом. Таким образом, гены изменяют поведение и поведение изменяет гены. Гены непосредственно не регулируют функционирование

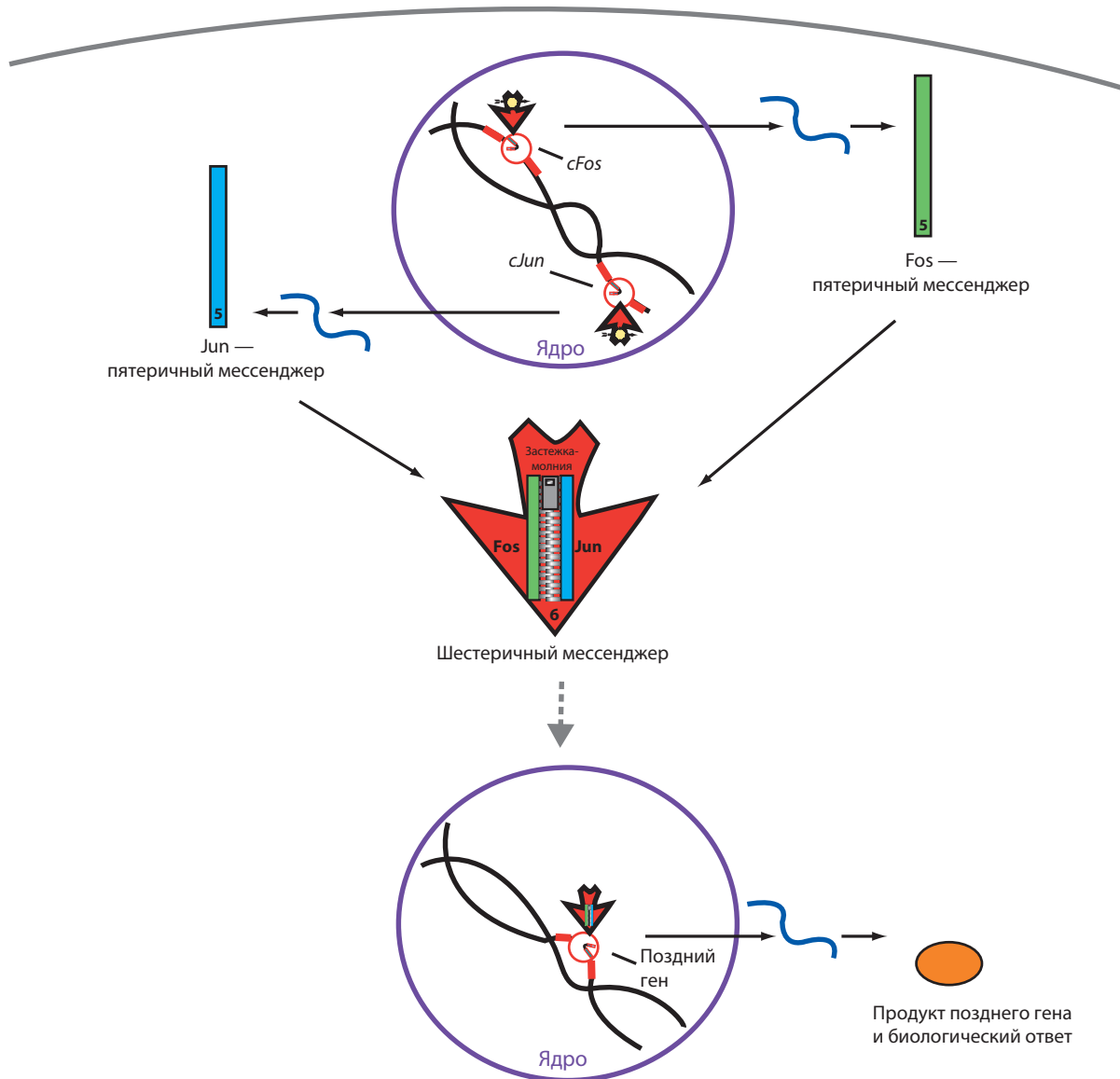


Рис. 1.29. Активация позднего гена. На данном рисунке в обобщенном виде представлен процесс активации позднего гена. В верхней части рисунка показана экспрессия непосредственно ранних генов *cFos* и *cJun*, а также образование их продуктов — белков Fos и Jun, являющихся пятеричными мессенджерами. Далее эти белки соединяются, образуя транскрипционный фактор — лейциновую застежку-молнию, являющуюся шестиричным мессенджером. И, наконец, этот транскрипционный фактор активирует поздний ген, что приводит к экспрессии продукта этого гена и биологическому ответу, вызванному этим продуктом

нейронов. Правильнее было бы сказать, что они непосредственно регулируют белки, которые обеспечивают функционирование нервных клеток. Изменения функций наступают лишь после возникновения изменений в синтезе белка, которые обуславливают последующие события.

Эпигенетика

Генетика — это код ДНК, который клетка может транскрибировать в определенный тип РНК или транслировать в определенные белки. Но тот

факт, что в человеческом геноме существует более 20 000 генов, не означает, что каждый ген экспрессируется, даже в головном мозге. Эпигенетика — это параллельная система, которая определяет, будет ли любой взятый ген превращаться в его специфическую РНК и белок, или же вместо этого он останется проигнорированным или молчащим. Если геном — это словарь всех белковых слов, то эпигеном — это рассказ, получившийся в результате организации этих слов в целостный текст. Геномный словарь всех потенциальных белков одинаков в каждом

из более чем 10 млрд нейронов головного мозга, и точно так же он идентичен во всех более чем 200 типах клеток организма. Почему при психическом расстройстве нормальный нейрон становится неисправным, и вообще — почему нейрон становится нейроном, а не клеткой печени? Вся интрига определяется выбором того, какие конкретные гены экспрессируются либо молчат. В дополнение к этому отметим, что наличие аномально функционирующих нейронов определяется наследуемыми генами, имеющими аномальные нуклеотидные последовательности — если такие гены экспрессируются, то тем самым они вносят свой вклад в развитие психического расстройства. Таким образом, судьба головного мозга зависит не только от унаследованных генов. Важно еще и то, будет ли экспрессироваться любой из аномальных генов. Кроме того, нормальные гены, которые должны молчать, могут экспрессироваться, и наоборот — гены, которые должны экспрессироваться, могут молчать. То, какие гены будут экспрессироваться или молчать, определяется нейротрансмиссией, самими генами, лекарственными препаратами и окружающей средой. Все эти факторы определяют судьбу головного мозга: будет ли она увлекательным повествованием о научении и памяти или прискорбной трагедией о злоупотреблении психоактивными веществами, стрессовых реакциях и психических расстройствах, а также о достижении улучшения психического состояния лишь с помощью лекарственных препаратов и психотерапии.

Каковы молекулярные механизмы эпигенетики?

Эпигенетические механизмы включают и выключают гены, изменяя структуру хроматина в ядре клетки (см. рис. 1.30). Тип клетки обуславливается ее хроматином — веществом, состоящим из нуклеосом (см. рис. 1.30). Нуклеосомы представляют собой октет белков, называемых гистонами, вокруг которых обмотана ДНК (см. рис. 1.30). Эпигенетический контроль над тем, считывается ли ген (то есть экспрессируется) или нет (то есть молчит), осуществляется путем модификации структуры хроматина. Эта модификация может быть достигнута не только путем метилирования, но также за счет ацетилирования, фосфорилирования и других процессов, которые регулируются нейротрансмиссией, лекарственными препаратами и окружающей средой (см. рис. 1.30). Например, когда ДНК или гистоны метилированы, это приводит

к уплотнению хроматина и закрывает доступ молекулярным транскрипционным факторам к промоторным участкам ДНК, в результате чего ген в этой области молчит и не экспрессируется — соответственно ни РНК, ни белок не образуются (см. рис. 1.30). Молчащая ДНК подразумевает под собой те молекулярные черты, которые не являются частью «личности» данной клетки.

Гистоны метилируются ферментами гистон-метилтрансферазами, действие которых противоположно ферментам, называемым гистон-деметилазами (см. рис. 1.30). Метилирование гистонов может заставить гены замолчать, в то время как деметилирование может активировать их. ДНК также может быть метилирована, и это тоже делает гены молчащими. Деметилирование ДНК меняет ситуацию на противоположную. Метилирование ДНК регулируется ферментами ДНК-метилтрансферазами (DNA methyltransferase, DNMT), а деметилирование — ДНК-деметилазами (см. рис. 1.30). Существует множество форм ферментов метилтрансфераз, и все они присоединяют к своим субстратам метильные группы, донором которых является L-метилфолат, действующий при посредничестве S-аденозилметионина (см. рис. 1.30). Когда нейротрансмиссия, лекарственные препараты или средовые факторы оказывают влияние на метилирование, то тем самым на эпигенетическом уровне они определяют то, будут ли гены молчать или экспрессироваться.

Метилирование ДНК в конечном итоге может привести к деацетилированию гистонов, которое также может быть достигнуто путем активации ферментов, называемых деацетилазами гистонов (HDACs, histone deacetylases). Деацетилирование гистонов также тормозит экспрессию генов (см. рис. 1.30). Метилирование и деацетилирование сжимают хроматин так, чтобы молекулярные ворота оказались закрытыми. Это отнимает у транскрипционных факторов доступ к промоторным областям, активирующим гены. Таким образом, гены замолкают — не транскрибируются в РНК и не транслируются в белки (см. рис. 1.30). А вот деметилирование и ацетилирование производят прямо противоположные действия: они распаковывают хроматин, открывая тем самым молекулярные ворота — в результате факторы транскрипции могут добраться до промоторных участков генов и активировать их (см. рис. 1.30). Таким образом, активированные гены становятся частью молекулярной «личности» данной клетки.

нуждается, даже если другой тип клеток может нуждаться в них.

Ранее считалось, что после клеточной дифференциации эпигенетические паттерны активации/молчания генов остаются стабильными на протяжении всей жизни клетки. Теперь, однако, известно о существовании различных обстоятельств, при которых эпигенетические паттерны могут измениться в уже зрелых дифференцированных нейронах. Изначальные эпигенетические паттерны нейрона действительно устанавливаются в ходе развития нервной системы, чтобы дать каждому нейрону свою «личность» на всю его жизнь. Но выясняются и новые факты. Жизнь некоторых нейронов, подобно сюжетной линии рассказа, подразумевает эволюцию центрального персонажа, происходящую под влиянием тех изменений, которые возникают в ответ на приведенные в повествовании события. Эта самая «эволюция персонажа» осуществляется за счет вновь возникающих изменений эпигенома нейрона. В зависимости от того, что происходит с нейроном (такие явления в жизни индивида, как жестокое обращение в детстве, стресс во взрослом возрасте, недостаток питания, новые продуктивные знакомства, психотерапия, употребление наркотиков или прием психотропных лекарственных препаратов), могут активироваться ранее молчащие гены и/или ранее активные гены могут замолчать (см. рис. 1.30). Когда это случается, в жизни нейрона могут произойти как благоприятные, так и неблагоприятные события. Благоприятные эпигенетические механизмы могут запускаться для того, чтобы осуществить научение (например, при формировании пространственной памяти), или для того, чтобы развилось терапевтическое действие психотропных лекарственных препаратов. С другой стороны, неблагоприятные эпигенетические механизмы могут запускаться при формировании зависимости от психоактивных веществ либо в тех случаях, когда имеют место различные формы «патологического научения», такие как формирование условно-рефлекторной реакции страха, тревожного расстройства или состояния хронической боли.

Для нейробиологии и психиатрии до сих пор остается загадкой, как эти эпигенетические механизмы прибывают на «место преступления». Расследованием этого дела занят целый легион ученых-детективов, которые начинают выяснять, каким образом эпигенетические механизмы опосредуют развитие психических расстройств. Существует также возможность использования эпигенетических механизмов для

лечения зависимостей, погашения страха и предотвращения развития состояний хронической боли. Представляется возможным даже предотвратить прогрессирование таких психических расстройств, как шизофрения, путем выявления лиц с высоким риском прежде, чем произойдет «закручивание сюжета» и психическое расстройство станет необратимым, беспощадно прогрессируя и ломая судьбу человека.

Одним из механизмов изменения эпигенетических паттернов в зрелой клетке является осуществляемое вновь метилирование ДНК одним из типов ферментов DNMT, известных как DNMT2 или DNMT3 (см. рис. 1.30). Эти ферменты воздействуют на ранее активные гены зрелого нейрона, заставляя их замолчать. И, конечно же, деацетилирование гистонов вблизи ранее активных генов посредством ферментов гистондеацетилаз (HDACs, histone deacetylases) также могло бы сделать их молчащими. В противоположность этому как деметилирование, так и ацетилирование активируют ранее молчавшие гены. Основной вопрос состоит в том, откуда нейрон знает, какой из тысяч генов активировать или заставить замолчать в ответ на средовые раздражители, включающие в себя стресс, лекарственные препараты и диету? Как в этом процессе возникают неполадки, приводящие в итоге к развитию психического расстройства? Эта часть истории остается запутанной тайной. Но в надежде понять, каким образом некоторые повести о нейронах перерастают в психиатрические трагедии, разными следователями-учеными уже проделана некоторая весьма интересная детективная работа. Эти исследования могут подготовить почву для того, чтобы переписать повесть о различных психических расстройствах, терапевтически изменяя эпигенетику ключевых нейронных персонажей таким образом, чтобы история имела счастливый конец.

Заключение

Теперь читатель должен понимать, что химическая нейротрансмиссия является основой психофармакологии. Все нейроны получают входящий сигнал от множества нейромедиаторов в ходе классической асимметричной нейротрансмиссии, идущей в направлении от пресинаптического нейрона к постсинаптическому. Такая нейротрансмиссия осуществляется в триллионах синапсов головного мозга и является основной формой химической нейротрансмиссии. Но иногда нейротранс-

миссия может осуществляться в ретроградном направлении — от постсинаптического нейрона к пресинаптическому. Существуют и другие виды нейротрансмиссии, например объемная нейротрансмиссия, для осуществления которой синапсы и вовсе не нужны.

Читатель также может оценить элегантность и сложность молекулярных каскадов, которые начинаются с нейромедиаторов и передают информацию от молекулы к молекуле внутри нейрона, который получил это «химическое сообщение». В результате изменяются биохимические механизмы этой клетки, и она может начать действовать согласно переданной ей информации. Таким образом, функция химической нейротрансмиссии состоит не столько в том, чтобы заставить пресинаптический нейромедиатор связаться с постсинаптическими рецепторами, сколько в том, чтобы *пресинаптический геном взаимодействовал с постсинаптическим геномом*: от ДНК к ДНК — от пресинаптического «командного центра» к постсинаптическому «командному центру» и обратно.

Передаваемая в ходе химической нейротрансмиссии информация проходит по трем последовательно идущим маршрутам молекулярной «курьерской почты». Первый маршрут — пресинаптического синтеза нейромедиатора — идет от пресинаптического генома к синтезу и упаковке нейромедиатора, а также поддерживающих ферментов и рецепторов. Второй маршрут — постсинаптический — начинается с занятия рецептора и проходит через вторичные мессенджеры к геному, где происходит включение постсинаптических генов. И третий маршрут — также постсинаптический — начинается со вновь экспрессируемых постсинаптических генов, которые передают информацию в виде молекулярного каскада биохимических процессов, происходящих в постсинаптическом нейроне.

Теперь должно быть ясно, что нейротрансмиссия не оканчивается, когда нейромедиатор связался с рецептором, или даже тогда, когда изменились ионные потоки или произошел синтез вторичных мессенджеров. Все эти события начинаются и заканчиваются в течение миллисекунд или секунд после высвобождения пресинаптического нейромедиатора. Конечной целью нейротрансмиссии является глубокое и стойкое изменение биохимической активности целевого постсинаптического нейрона. Постсинаптической ДНК приходится ждать, пока молекулярная курьерская почта проде-

лает свой путь от постсинаптических рецепторов, часто локализующихся на дендритах, до фосфопротеинов внутри нейрона или же до факторов транскрипции и генов в ядре клетки. Поэтому может пройти некоторое время, прежде чем начнется воздействие нейротрансмиссии на биохимические процессы целевого постсинаптического нейрона. Время, проходящее от момента связывания нейромедиатора с рецептором до начала экспрессии генов, обычно составляет несколько часов. Однако последний мессенджер, активируемый нейротрансмиссией, — фактор транскрипции — инициирует лишь начало действия генов. Поэтому проходит еще больше времени до момента реализации полной активации гена, которая будет представлена серией биохимических явлений, вызываемых этим самым геном. Данные биохимические события могут начаться спустя много часов или дней от момента начала нейротрансмиссии, а будучи уже запущенными, они могут длиться несколько дней или недель.

Таким образом, короткое «дуновение» химической нейротрансмиссии из пресинаптического нейрона может вызывать глубокую постсинаптическую реакцию, развивающуюся спустя несколько часов или несколько дней и продолжающуюся от нескольких дней до нескольких недель или даже в течение всей жизни. Все мыслимые компоненты процесса химической нейротрансмиссии являются кандидатами для модификации посредством лекарственных препаратов. Большинство психотропных препаратов воздействуют на процессы, контролируемые химической нейротрансмиссией на уровне самих нейромедиаторов, их ферментов и, в особенности, их рецепторов. Будущие психотропные препараты, несомненно, будут воздействовать непосредственно на биохимические каскады, особенно на те их элементы, которые контролируют экспрессию генов в пресинаптических и постсинаптических нейронах. Кроме того, существует предположение, что психические и неврологические заболевания влияют на одни и те же звенья процессов химической нейротрансмиссии. На протяжении всей своей жизни нейрон динамично модифицирует свои синаптические связи в ответ на научение, жизненный опыт, генетическое программирование, эпигенетические изменения, болезни и лекарственные препараты. Химическая нейротрансмиссия является ключевым аспектом, лежащим в основе регуляции всех этих важных процессов.