

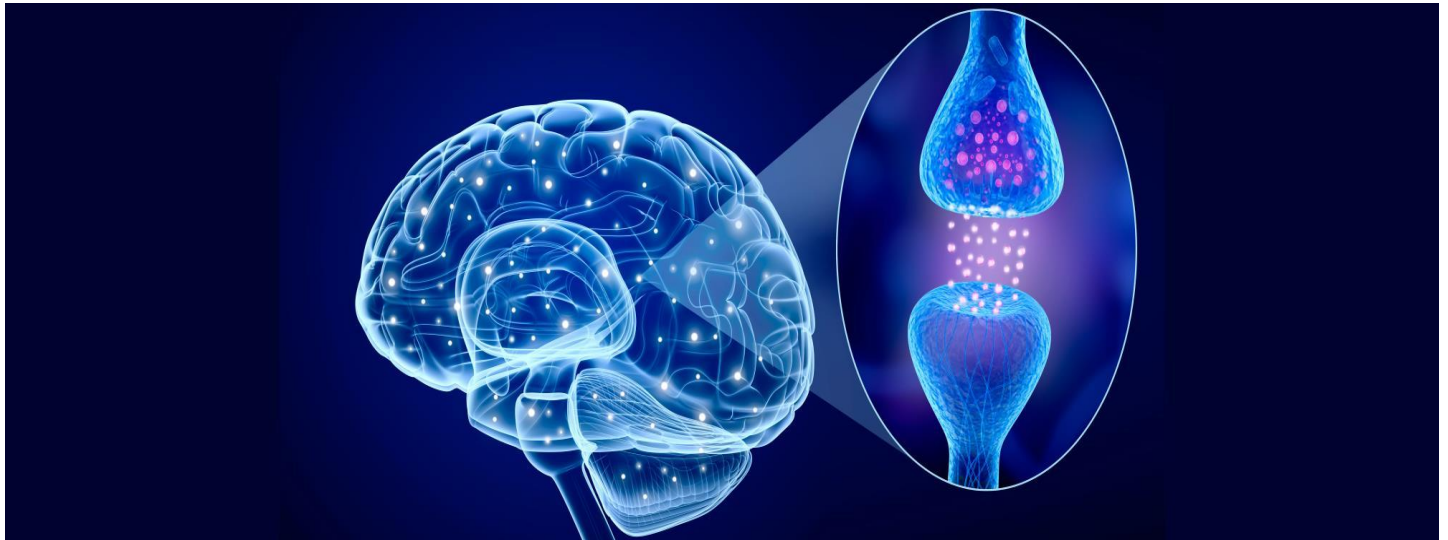
« Генетическая
предрасположенность к
алкоголизму и наркомании»
«Биохимия мозга»

Ассистент кафедры общей и клинической
биохимии №2 РостГМУ
Вакуленко Майя Юрьевна.



На рисунке изображен синапс –
контакт между отростками
нейронов.

Работа мозга





Рассмо
неболь
нейрон

1 – сенс
воспри
лы из в
(либо и
среды о

2 – попе
саяя к
ной мыш

3 – дви
(мотоне
передает
клетки
мышц, з
сокраще

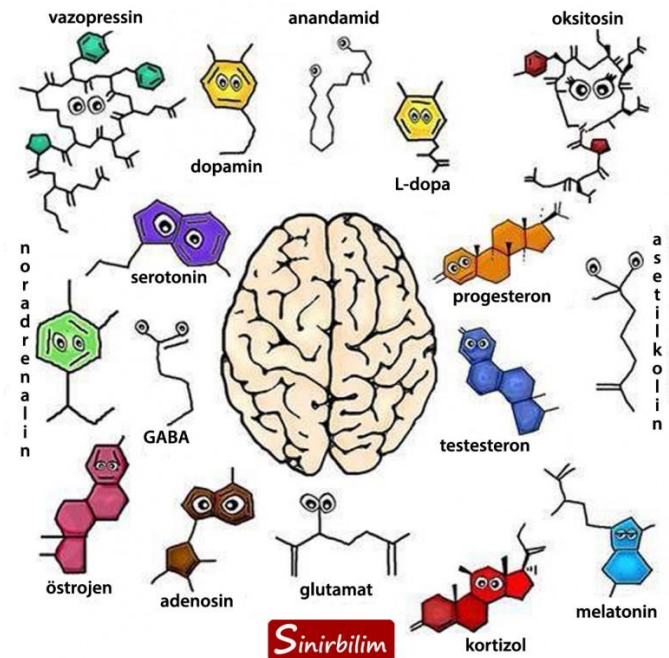
4 – вегетативный нейрон:
передает сигнал на клетки
внутренних органов (гладко-
мышечные либо железистые).

5 – клетка внутреннего органа
(сердце, стенка сосуда, бронха,
мочеточника, железы ЖКТ и др.)

6 – интернейроны:
остальные типы нер
клеток, передавая,
и сохраняя информ

Что такое медиаторы?

- Это вещества которые регулируют работу нашего мозга, формируют наши эмоции и наше сознание.
- Большинство медиаторов это моноамины. Получают их из аминокислот действием фермента декарбоксилазы. Другие медиаторы синтезируются своими ферментами(белками).



Основные нейромедиаторы ЦНС

- **Моноамины**
 - Дофамин
 - Норадреналин
 - Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ)
- **Ацетилхолин**
- **Аминокислоты**
 - Тормозные аминокислоты (ГАМК, глицин)
 - Возбуждающие аминокислоты (L-глутамат, L-аспартат)
- **Пептиды**
 - Энкефалины, эндорфины, субстанция Р, холецистокинин, VIP, нейропептид Y и др.

Основные нейромедиаторы

- 1. *Настроение: серотонин*
- 2. *День и ночь: мелатонин*
- 3. *Удовольствие: дофамин*
- 4. *Страх и ярость: адреналин и норадреналин*
- 5. *Счастье есть: за радость отвечает серотонин, а за удовольствие - дофамин.*
- 5.1 *Эндогенные опиаты (эндорфины, энкефалины)*
- 5.2 *Эндогенные каннабиоиды (анандамид)*
- 6. *Влюблённость: фенилэтиламин*
- 7. *Доверие: окситоцин*
- 8. *Привязанность и моногамность: вазопрессин*
- 9. *Привлечение: феромоны (андростерон и копулины)*
- 10. *Либи́до: андрогены (тестостерон)*
- 11. *Женственность: эстрогены (эстрадиол)*
- 12. *Подготовка к зачатию: прогестины (прогестерон)*
- 13. *Материнский инстинкт: пролактин*

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕДИАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

| | |
|----------------------------------|--|
| ШИЗОФРЕНИЯ | ПОВЫШЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЗА СЧЕТ УВЕЛИЧЕНИЯ ПЛОТНОСТИ D ₂ РЕЦЕПТОРОВ |
| ДЕПРЕССИЯ | СНИЖЕНИЕ УРОВНЕЙ НОРАДРЕНАЛИНА И СЕРОТОНИНА И УВЕЛИЧЕНИЕ ПЛОТНОСТИ β-АДРЕНО И СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ |
| МАНИАКАЛЬ- НЫЕ СОСТО- ЯНИЯ | ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ НОРАДРЕНАЛИНА ПРИ ПОНИЖЕННОМ СОДЕРЖАНИИ СЕРОТОНИНА И СНИЖЕНИЕ ПЛОТНОСТИ АДРЕНО-РЕЦЕПТОРОВ |

Что такое наркотики?

3. [Виды наркотиков](#)



Наркотики

Гиперстимуляторы
(ЛСД, псилоцибин,
мескалин, экстази)

Стимуляторы ЦНС
(Амфетамин, кокаин,
никотин)

Летучие растворители
(Ацетон)

Диссоциативы
(Кетамин, DXM, PCP)

Депрессанты
(Барбитураты, алкоголь)

Прочие
(Басент, насвай)

Классификация наркотиков



Нейрохимические механизмы действия наркотиков

- Синтез нейромедиатора. Наркотик увеличивает или уменьшает количество вырабатываемых нейромедиаторов
- Транспортировка нейромедиатора. Наркотик вмешивается в процесс доставки молекул нейромедиатора к нервным окончаниям.
- Накопление нейромедиатора. Наркотик вмешивается в процесс накопления нейромедиатора в пузырьках нервных окончаний

- -Выделение нейромедиатора. Наркотик вызывает преждевременное выделение молекул нейромедиатора в синапс.
- -Распад нейромедиатора. Наркотик влияет на распад нейромедиатора посредством ферментов.
- -Обратное поглощение нейромедиатора. Наркотик блокирует обратное поглощение нейромедиатора в нервные окончания.
- - Активизация рецептора. Наркотик активизирует рецептор благодаря мимикрии.
- -Блокировка рецептора. Наркотик делает рецептор инертным, блокируя его.

Главные медиаторы ЦНС: Глутаминовая кислота и ГАМК.

Глутамат

Ассоциированные
заболевания

- 1) Эпилепсия
- 2) Эксайтотоксичная
гибель клеток
- 3) Шизофрения
- 4) антиNMDA-
рецепторный
энцефалит
- 5) БА – акатинол
мемантин

- Глутамат — наиболее распространенный **возбуждающий нейротрансмиттер** в нервной системе
- Глутаматные рецепторы имеются практически во всех участках ГМ и СМ (**NMDA**; AMPA; каинатные)
- Глутамат вовлечен в такие когнитивные функции, как обучение и память

Главные медиаторы ЦНС:

глутамат (Glu, возбуждающий)

ГАМК (тормозный)

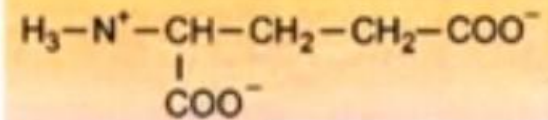
нарушение их баланса (обычно в сторону уменьшения торм-я)

негативно влияет на нервные процессы:

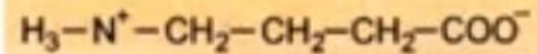


- дефицит внимания и гиперактивность детей
- повышенная нервозность и тревожность взрослых
- нарушения сна, бессонница
- эпилепсия

Для лечения используют антагонисты глутамата и/или агонисты ГАМК.

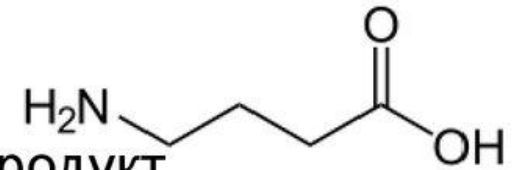


Глутаминовая к-та



ГАМК

ГАМК



- **Гамма-аминомасляная кислота** – продукт декарбоксилирования глутамата - важнейший тормозной нейромедиатор центральной нервной системы человека и других млекопитающих.
- При выбросе ГАМК в синаптическую щель происходит активация ионных каналов ГАМК_A- и ГАМК_C-рецепторов, приводящая к ингибированию нервного импульса. ГАМК –рецепторы формируют ионный канал, по которому проходят анионы Cl⁻ и HCO₃⁻ после активации рецептора агонистом, что повышает отрицательный заряд мембраны, предотвращая развитие потенциала действия.
- Помимо места, связывающего ГАМК, рецепторный комплекс содержит аллостерические сегменты, способные связывать **бензодиазепины, барбитураты, этанол, фуросемид** – оказывают потенцирующее действие на рецептор.

Опиоидные пептиды

У млекопитающих известны три больших класса эндогенных опиоидных пептидов:

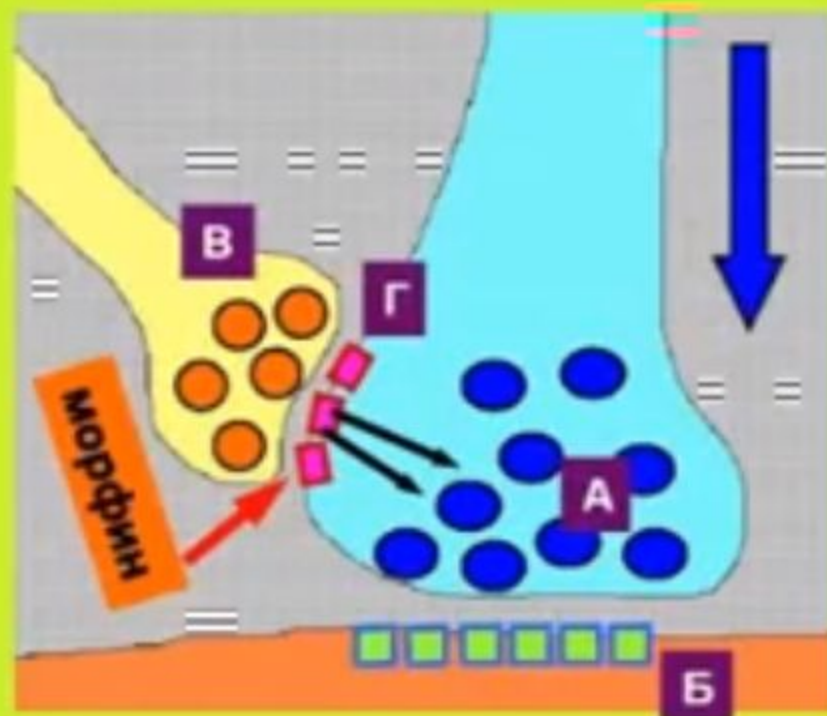
- энкефалины – простые опиоиды - пентапептиды,
- эндорфины и
- динарфины – более длинные пептиды.

Опиоидные пептиды широко распространены в ЦНС и нейронах ЖКТр.

- угнетают нейроны, участвующие в проведении болевых ощущений.
- модулируют работу синапсов АНС
- участвуют в формировании положительных эмоций
- могут играть роль в эндогенных психозах

Опиаты – это препараты, получаемые из сока головок мака. Используются в терапии для обезболивания за счет наличия в клетках опиоидных рецепторов, ингибируемых производными морфина (налуксон).

У человека несколько типов опиатных рецепторов (μ , δ , γ , κ), определяющих эффекты клеток-мишеней



Главная функция опиоидных пептидов: торможение работы других медиаторов в нервных окончаниях.

- А) везикулы с глутаматом
- Б) рецепторы для глутамата
- В) пресинаптическое окончание (в везикулах – энкефалины)
- Г) опиоидные рецепторы, тормозящие передачу основного сигнала

Морфин может полностью блокировать работу синапса.

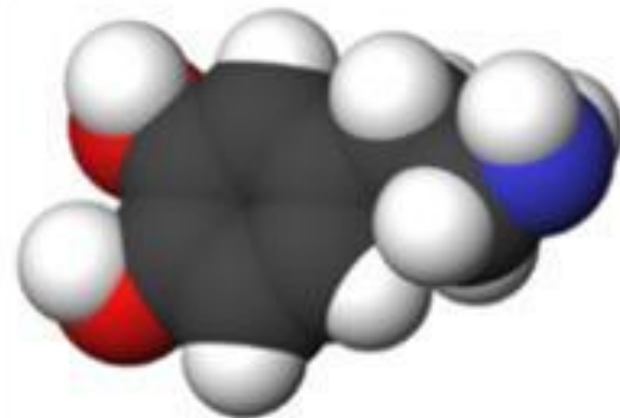
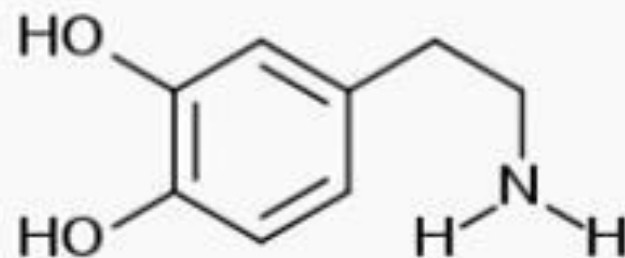
Основные эффекты:

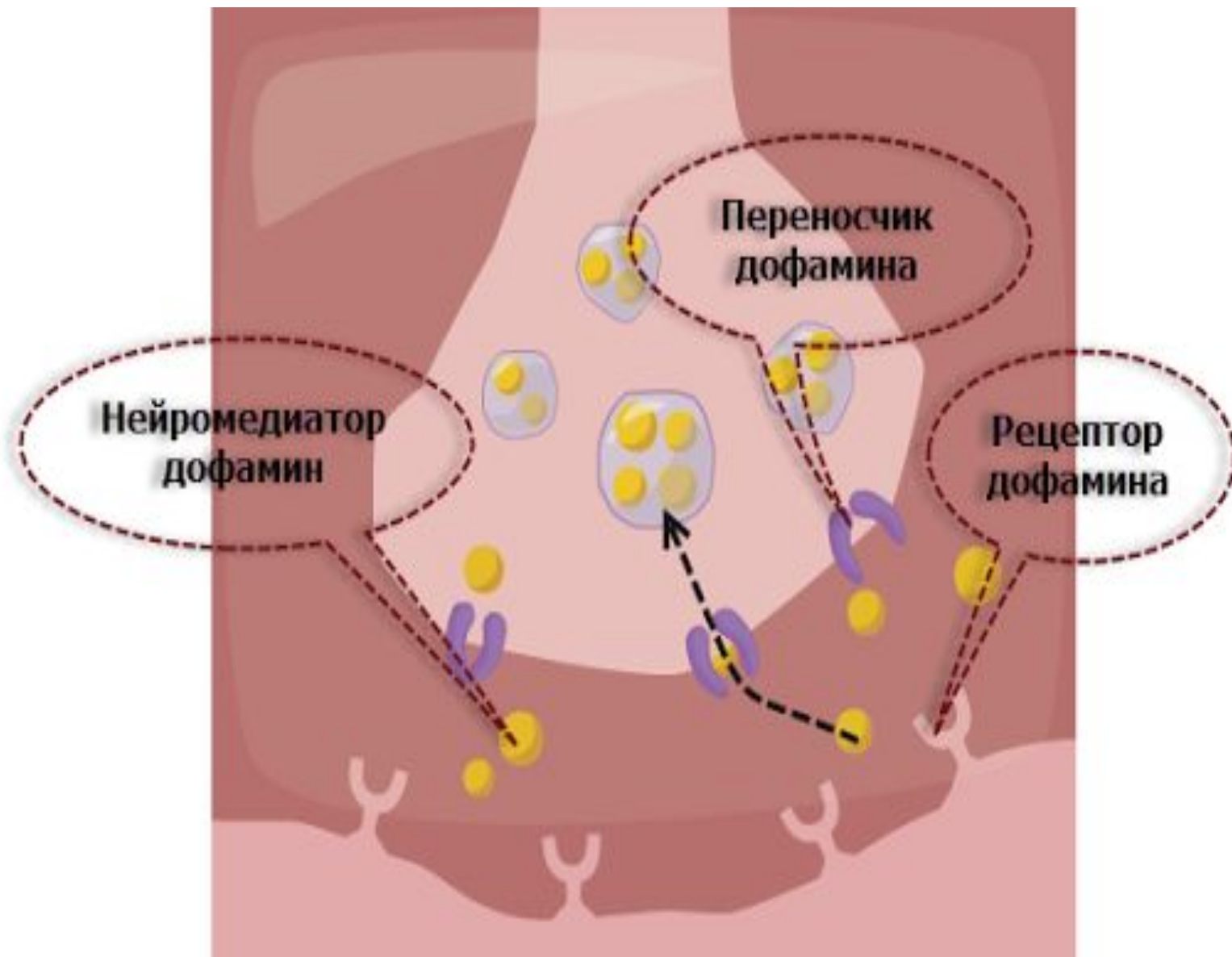
снижение болевой чувствительности (анальгезия) за счет торможения передачи боли в спинном мозге и головном мозге;

успокоение, эйфория за счет ослабления активности тормозных нейронов, сдерживающих центры положительных эмоций в гипоталамусе и базальных ганглиях.

Дофамин, гормон безудержной радости и эйфории

- Химическая формула: $C_8H_{11}NO_2$
- Отвечает за чувство предвкушения удовольствия и удовлетворения, чувство награды
- Влияет на процессы мотивации, оценки и обучения, закрепляя важные для выживания и продолжения рода действия
- Вырабатывается во время положительного опыта – еда, секс, приятные телесные ощущения, принятие решений, воспоминаний и предвкушений
- Недостаток дофамина – болезнь Паркинсона, переизбыток дофамина – шизофрения и обсессивно-компульсивное расстройство





Агонисты Дофамина \адреналина – кокаин, экстази, амфетамин.

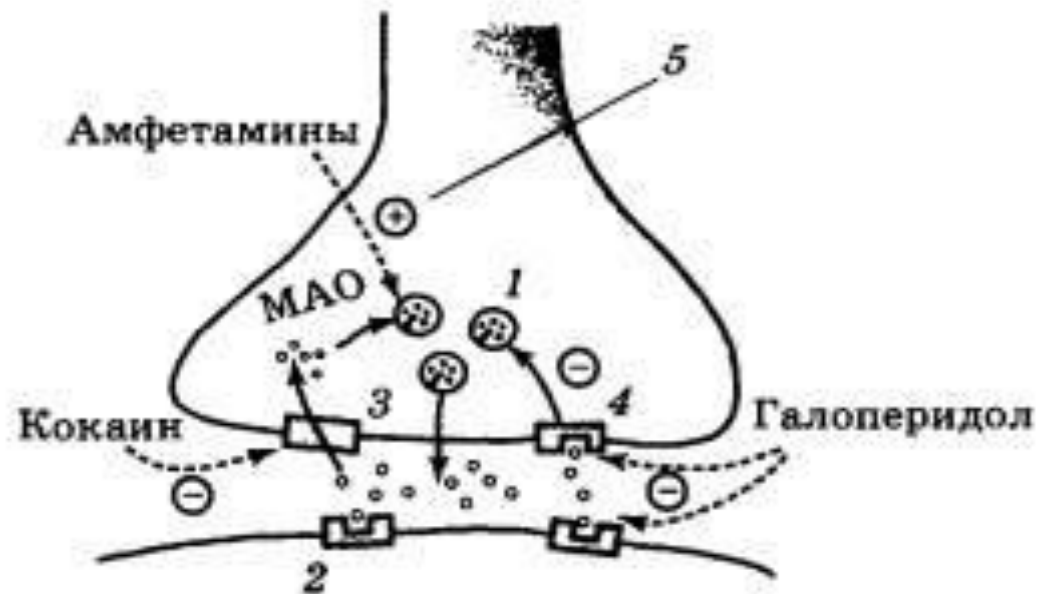


Рис. 3.32. Схема регуляции деятельности дофаминергического синапса: 1 — везикулы с дофамином; 2 — постсинаптический рецептор; 3 — белок-насос, осуществляющий обратное всасывание дофамина; 4 — пресинаптический рецептор

Серотонин, 5- гидрокситриптамин, 5-НТ

■ **важный
нейромедиатор и
гормон. По
химическому
строению он
относится к
биогенным аминам,
классу триптаминов.**

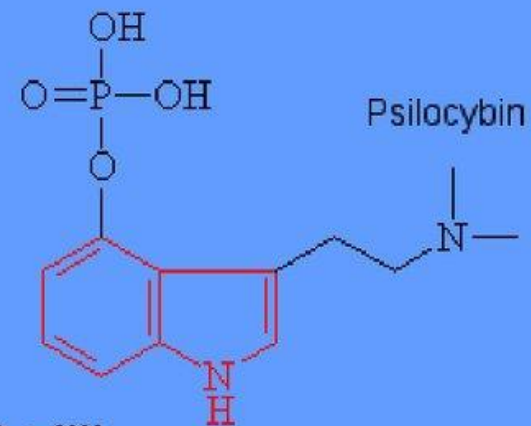
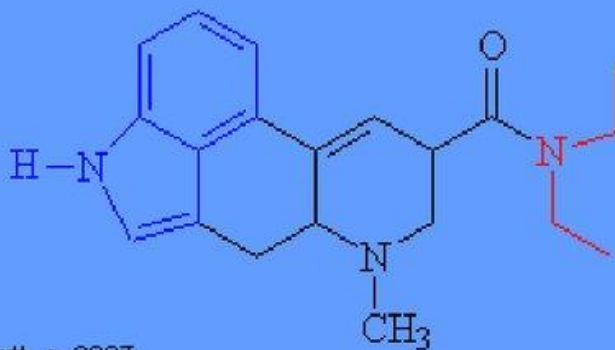
Серотонин играет важную роль в механизмах эмоциональной регуляции. Низкий уровень серотонина вызывает тревожность, депрессию и даже способен привести к развитию обсессивно-компульсивного расстройства.



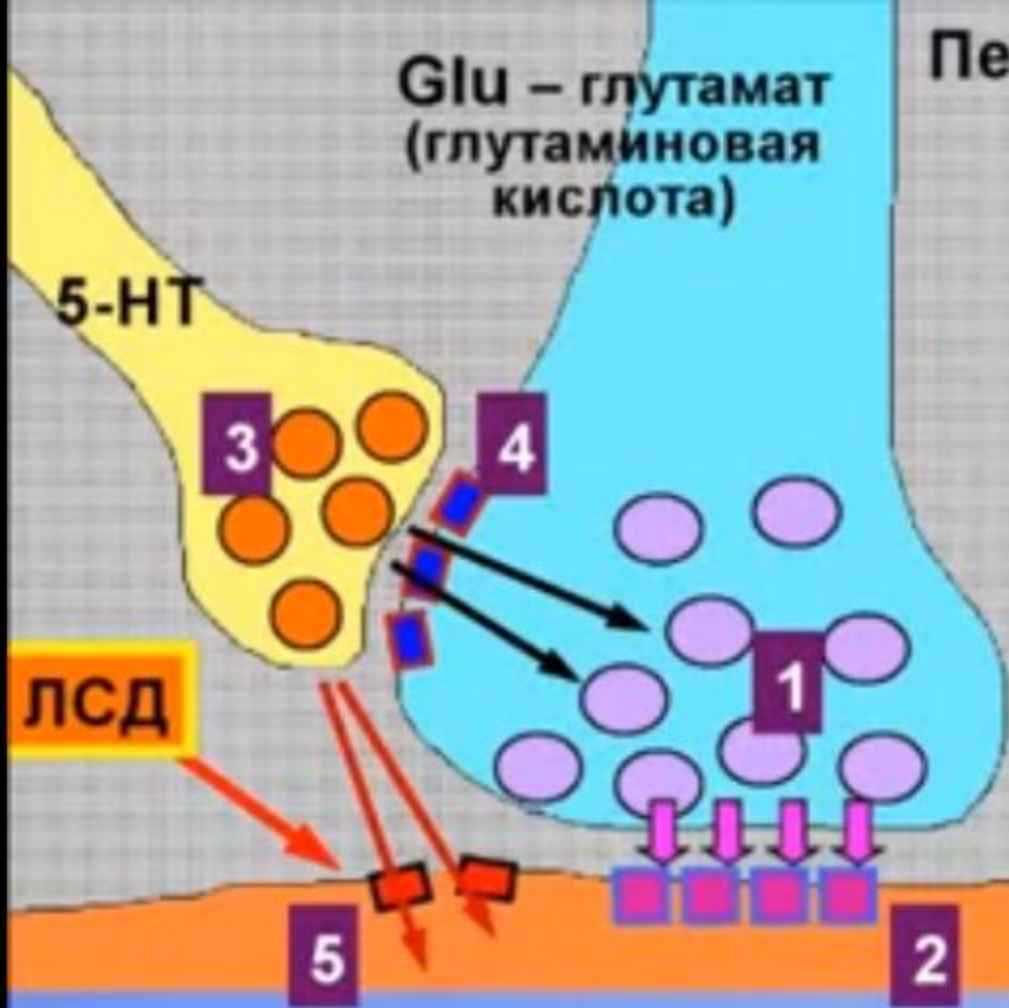
■ LSD, мескалин, псилоцибин имитируют структуру серотонина



LSD - Lysergic Acid Diethylamide



Перейдем на уровне



Glu – глутамат
(глутаминовая
кислота)

5-НТ

ЛСД

Тормозящее действие идет через 5-НТ1-рецепторы. При избытке 5-НТ1-агонистов (например, при мигрени и др.) – торможение мозга, сонливость, головная боль, падение кровяного давления («тонизирующий синдром»).

В реальном мозге еще выделяется слишком много 5-НТ, подключаются 5-НТ2-рецепторы, активирующие основной «канал» («ограничители 5-НТ то...

1. «Основной канал» – пресинаптическое окончание аксона, передающее сигнал: Glu. ↓ ↓ ↓
2. Рецепторы к Glu на постсинаптической мембране.
3. Пресинаптическое 5-НТ окончание.
4. 5-НТ1-рецепторы, тормозящие выброс Glu.
5. 5-НТ2-рецепторы: активируют постсинап-

3
ме
ак
и

Дофамин, серотонин, ГАМК.



Депрессия связана с недостатком катехоламинов. Нарушение обмена серотонина может быть причиной возникновения психических заболеваний. Острый стресс приводит к снижению серотонина в синаптической щели. При болезни Паркинсона в полосатом теле мозга снижено содержание дофамина.

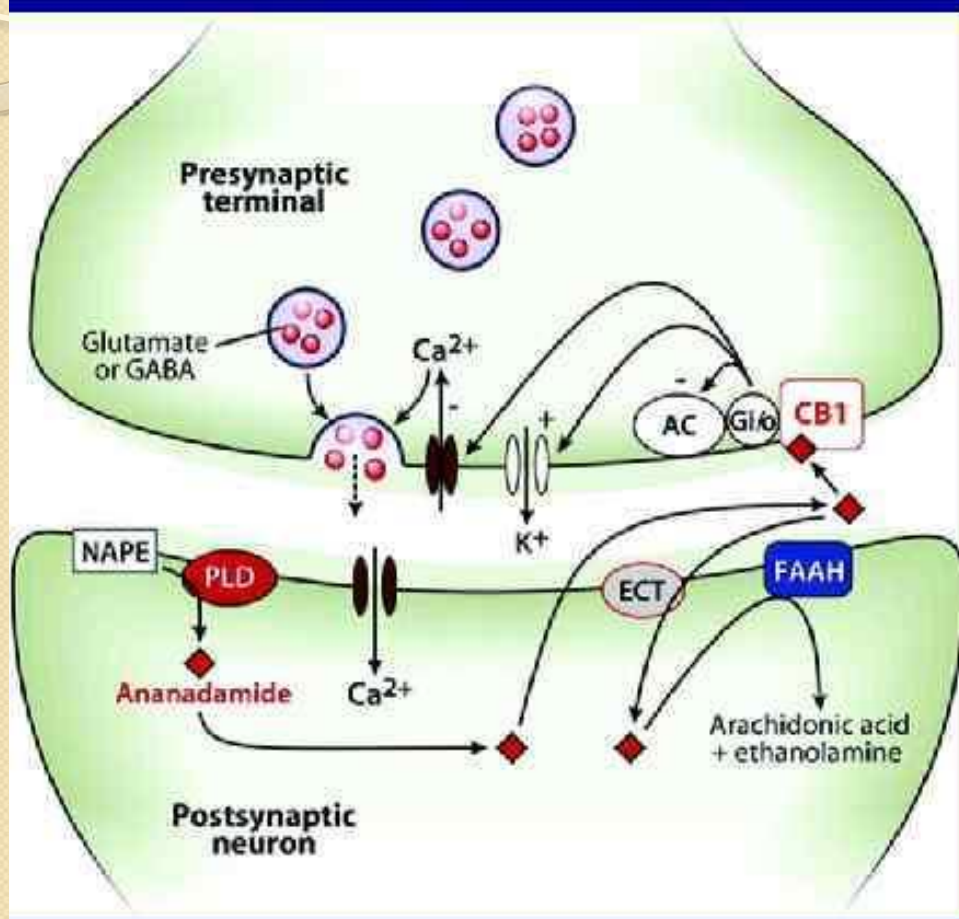
ГАМК – медиатор торможения. При недостатке ГАМК у детей после рождения возникают судороги.

Резерпин ингибирует депонирование катехоламинов в синаптических пузырьках. Применяется для снижения артериального давления, при лечении шизофрении.

Аминазин и галоперидол блокируют дофаминовые рецепторы. При шизофрении усилена дофаминэргическая импульсация и эти лекарства целесообразны.



ГАМК-эргические синапсы тормозятся эндоканнабиоидом анандамидом



Анандамид
распространяется
от постсинапти-
ческого окончания
к пресинапти-
ческому!

Каннабиоиды являются эмоциональными галлюциногенами (тетрагидроканнабиол заменяет анандамид).

Brain's Chemical



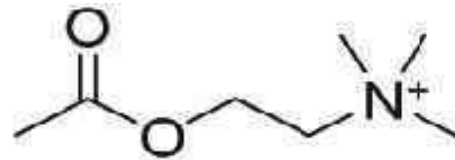
Anandamide

Drug



THC

Ацетилхолин



- АХ состоит из остатка уксусной кислоты и холина (производное декарбоксилированного серина)
- АХ - нейромедиатор, осуществляющий **нервно-мышечную передачу**, а также основной нейромедиатор в **парасимпатической** нервной системе.
- Холинорецептор постганглионарных холинергических нервов (сердца, гладких мышц, желез) обозначают как **м-холинорецепторы** (мускариночувствительные), а расположенные в области ганглионарных синапсов и в соматических нервномышечных синапсах — как **н-холинорецепторы** (никотиночувствительные).
- Ацетилхолину принадлежит также важная роль как **медиатору ЦНС**. Он участвует в передаче импульсов в разных отделах мозга, при этом малые концентрации облегчают, а большие — тормозят синаптическую передачу. Изменения в обмене ацетилхолина приводят к грубому нарушению функций мозга. Недостаток его во многом определяет клиническую картину такого опасного нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера. Ацетилхолин связан с функциями памяти. Ацетилхолин играет важную роль в засыпании и пробуждении. Пробуждение происходит при увеличении активности холинергических нейронов в базальных ядрах переднего мозга и стволе головного мозга.

Действие никотина

- • Стимулирование холинергических нейронов обеспечивает освобождение нейромедиаторов в мозге. Это приносит чувство радости, удовлетворённости. Возникает желание получить дозу никотина ещё раз.



Нейромедиаторы, их протагонисты и антагонисты

| Нейромедиатор | Протагонист | Антагонист |
|---------------------------------------|-------------------|--------------|
| Ацетилхолин | Никотин | Атропин |
| Дофамин/норадреналин | Кокаин/амфетамины | Хлорпромазин |
| Серотонин | LSD | Хлорпромазин |
| Эндорфины | Морфий | Налоксон |
| Гамма-аминобутироновая кислота (GABA) | Барбитурат | Бихукулин |



На рисунке изображен синапс –
контакт между отростками
нейронов.

Генетический полиморфизм

Более 99% генов людей практически одинаковы.

Относительно небольшое различие в генах любого из нас имеет принципиальное значение, поскольку определяет нашу индивидуальность. Облик каждого человека неповторим, так же как и то, что все мы имеем характерные особенности организма, которые касаются обмена веществ, усвоения пищи и медикаментов, реакции на факторы окружающей среды, стрессы, физические нагрузки и т.д.

Генетический полиморфизм - генетическое разнообразие, разная вариация генов (poly – много, morpho – форма).

Наличием полиморфизма генов объясняются нарушения структуры и свойств тех белков, которые вырабатываются в организме, т.е. изменения в протеоме.

Болезни человека

```
graph TD; A[Болезни человека] --> B[Моногенные наследственные]; A --> C[Многофакторные или наследственно-обусловленные]; B --- D[5%]; C --- E[95%]; D --- F[Дефект в одном гене приводит к развитию болезни]; E --- G[Дефекты разных генов могут приводить к болезни под воздействием факторов внешней среды];
```

**Моногенные
наследственные**

5%

Дефект в одном
гене приводит к
развитию болезни

**Многофакторные или
наследственно-
обусловленные**

95%

Дефекты разных генов могут
приводить к болезни под
воздействием
факторов внешней среды

Полигенные болезни

Обусловлены взаимодействием определенных комбинаций аллелей разных локусов и внешних факторов.

Не наследуются по законам Г. Менделя (мультифакториальные, многофакторные).

Полигенно наследуются:

некоторые злокачественные новообразования, предрасположенность к ИБС, сахарному диабету, артериальной гипертензии, алкоголизму, атеросклерозу.



ВАРИАНТЫ НОРМЫ И НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА АЛКОГОЛЯ (ЭТАНОЛА)



- опьянение, эйфория



- токсичность, похмелье



- нетоксичен, выздоровление

АДГ - фермент алкогольдегидрогеназа

АЛДГ - фермент альдегиддегидрогеназа



- снижение активности фермента или унаследованная мутация его гена

Генетические факторы, влияющие на восприимчивость к алкоголю и наркотическим веществам.

- Анализ наличия полиморфизмов в генах *DAT*, *OPRM1* и *ANKK1*, *ALDH2* и *ADH2*.

[DAT \(7030DAT\)](#), [OPRM1 \(7031OPR\)](#), [ANKK1 \(7032ANK\)](#), [ALDH2 \(7033ALD\)](#), [ADH2 \(7034ADH\)](#).

- Ферменты участвующие в метаболизме алкоголя
- Ключевыми ферментами, участвующими в метаболизме этанола являются алкогольдегидрогеназа и альдегиддегидрогеназа. На первом этапе метаболизма алкогольдегидрогеназа превращает этанол в ацетальдегид, а далее ацетальдегид при помощи фермента альдегиддегидрогеназы до нетоксичных продуктов ацетата, CO₂ и воды.

Описано, что в различных популяциях существуют разные изоформы этих ферментов: активная и неактивная. Активность фермента алкогольдегидрогеназы определяется аминокислотой в 48 положении белка, гистидин в этом положении характерен для активной формы (ADH1B*2), а аргинин для малоактивной (ADH1B*1). Активность альдегиддегидрогеназы определяется аминокислотой в положении 504: глутамин – активная форма (ALDH2*1), лизин – неактивная (ALDH2*2). Наличие в генотипе человека аллеля, кодирующего активную форму алкогольдегидрогеназы (p.48His, с.143A, ADH1B*2) и/или неактивную форму альдегиддегидрогеназы (p.504Lys, с.1510A, ALDH2*2) приводит к повышению концентраций альдегида, вызывающего ряд таких неприятных симптомов, как тошнота, головокружение, гиперемия кожных покровов лица, субъективно оцениваемые «неприятные ощущения» в теле и т. д., что приводит к более редкому употреблению алкоголя и употреблению его в меньших количествах.

Таким образом, наличие в генотипе аллелей с.143A гена ADH2 и с.1510A гена ALDH2 может рассматриваться как протективный фактор, однако не может являться препятствием для

развития алкогольной зависимости.

- Рецепторы, взаимодействующие с эндогенными нейромедиаторами
- Эндогенные неромедиаторы – биологически активные химические вещества, посредством которых осуществляется передача электрического импульса с нервной клетки через синаптическое пространство между нейронами. Нервный импульс, поступающий в пресинаптическое окончание, вызывает освобождение в синаптическую щель медиатора. Молекулы медиаторов реагируют со специфическими рецепторными белками клеточной мембраны, инициируя цепь биохимических реакций, вызывающих изменение трансмембранного тока ионов, что приводит к деполяризации мембраны и возникновению потенциала действия. Дофамин является одним из химических факторов внутреннего подкрепления (ФВП). Он выделяется при получении удовольствия.

Как и у большинства таких факторов, у дофамина существуют наркотические аналоги, например, амфетамин, метамфетамин, эфедрин, меткатинон. Кокаин является ингибитором обратного захвата дофамина. Резерпин блокирует накачку дофамина в пресинаптические везикулы. Эндорфины (эндогенные + морфины) — группа полипептидных химических соединений, по структуре сходные с опиатами (морфиноподобными соединениями), которые естественным путём вырабатываются в нейронах головного мозга и обладают способностью уменьшать боль, аналогично опиатам, и влиять на эмоциональное состояние.

- Эндорфины образуются из вырабатываемого гипофизом вещества — беталипотрофина (beta-lipotrophin); считается, что они контролируют деятельность эндокринных желез в организме человека. Нарушение баланса эндогенных нейромедиаторов связано с различными нейropsychиатрическими патологиями, такими как шизофрения и паркинсонизм, однако многолетние исследования указывают на то, что нарушения в биохимических процессах регуляции удовлетворения и эмоционального состояния могут быть связаны с наркоманией и алкоголизмом, а также с возможностью терапии таких состояний наркоманией и алкоголизмом, а также с возможностью терапии таких состояний препаратами блокирующими опиоидные рецепторы.

В лаборатории проводится исследование полиморфного варианта гена OPRM1 с.118A>G, приводящего к аминокислотной замене в участке гликозилирования белка, аллель с.118G приводит к потере участка N-гликозилирования, носители этого аллеля лучше поддаются терапии налтрексоном, по сравнению с носителями аллеля с.118A.

Кроме того проводится исследование полиморфного варианта с.2137G>A гена ANKK1, лежащего в регуляторной области гена DRD2 (рецептор дофамина). Аллель с.2137A снижает экспрессию DRD2 и плотность его распределения в мозге. Показано, что данный аллель ассоциирован с тяжёлой наркотической и алкогольной зависимостью. VNTR полиморфизм с.*948_*987del40 в 3' области Аллель с.2137A снижает экспрессию DRD2 и плотность его распределения в мозге. Показано, что данный аллель ассоциирован с тяжёлой наркотической и алкогольной зависимостью. VNTR полиморфизм с.*948_*987del40 в 3' области гена DAT1 - переносчике дофамина, регулирующем его высвобождение в синапсах – влияет на экспрессию этого гена. Различные варианты этого VNTR-полиморфизма ассоциированы с болезнью дефицита внимания и гиперактивности, а также алкоголизмом, героиновой зависимостью и курением.

A black and white reproduction of Salvador Dalí's painting 'The Persistence of Memory'. The central figure is a man in a dark suit and tie, sitting on a wooden chair with his eyes closed and a mustache. He is holding a pocket watch. In the foreground, a woman is bent over, her back to the viewer, wearing a light-colored, patterned dress. Her legs are spread wide, and her hands are on the floor. In the background, another woman is visible, looking upwards. The overall scene is surreal and dreamlike.

**I DON'T DO DRUGS.
I AM DRUGS.**

- SALVADOR DALI.