

Молекулярные механизмы регуляции
поведения
Лекция 3
Нейропептиды

Гормоны и нейропептиды

- Гормоны и нейропептиды регулируют основные формы поведения и побуждения.
- Имеется тесная связь между пептидными гормонами и нейропептидами:
 - Многие пептиды являются одновременно гормонами на периферии и медиаторами в нервной системе.
 - Сигнал опосредуется через рецепторы, сопряженные с G-белками.
 - Регулируют стереотипные паттерны, побуждения и эмоции.
 - Существует взаимная регуляция между гормонами и нейропептидами.
 - Высокая биологическая активность.
 - Основное отличие: нейропептиды участвуют в синаптической передаче, а гормоны нет.

Met-энкефалин



Leu-энкефалин



Вещество P



Нейротензин



β-Эндорфин



АНТГ (кортикотропин)



Ангиотензин



Окситоцин



Вазопрессин



Вазоактивный кишечный полипептид



Соматостатин



Тиролиберин



Люлиберин



Бомбезин



Карнозин



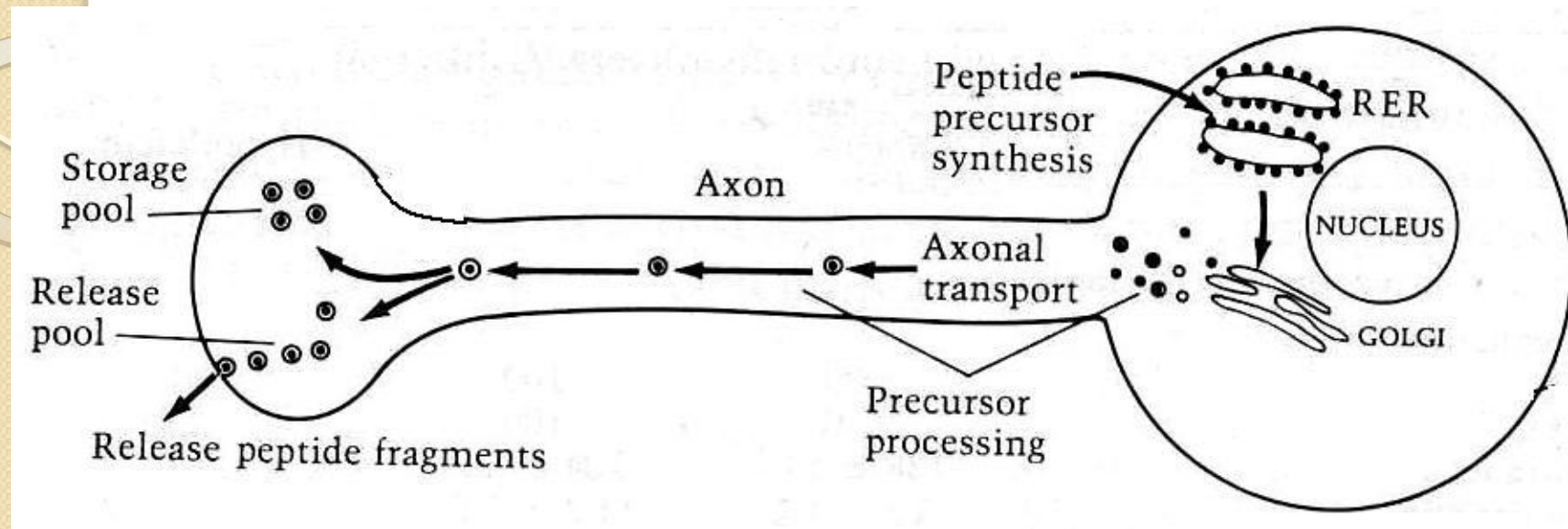
Холецистониноподобный пептид



Ala	Аланин	Leu	Лейцин
Arg	Аргинин	Lys	Лизин
Asn	Аспарагин	Met	Метионин
Asp	Аспарагиновая к-та	Phe	Фенилаланин
Cys	Цистеин	Pro	Пролин
Gln	Глутамин	Ser	Серин
Glu	Глутаминовая к-та	Thr	Треонин
Gly	Глицин	Trp	Триптофан
His	Гистидин	Tyr	Тирозин
Ile	Изолейцин	Val	Валин

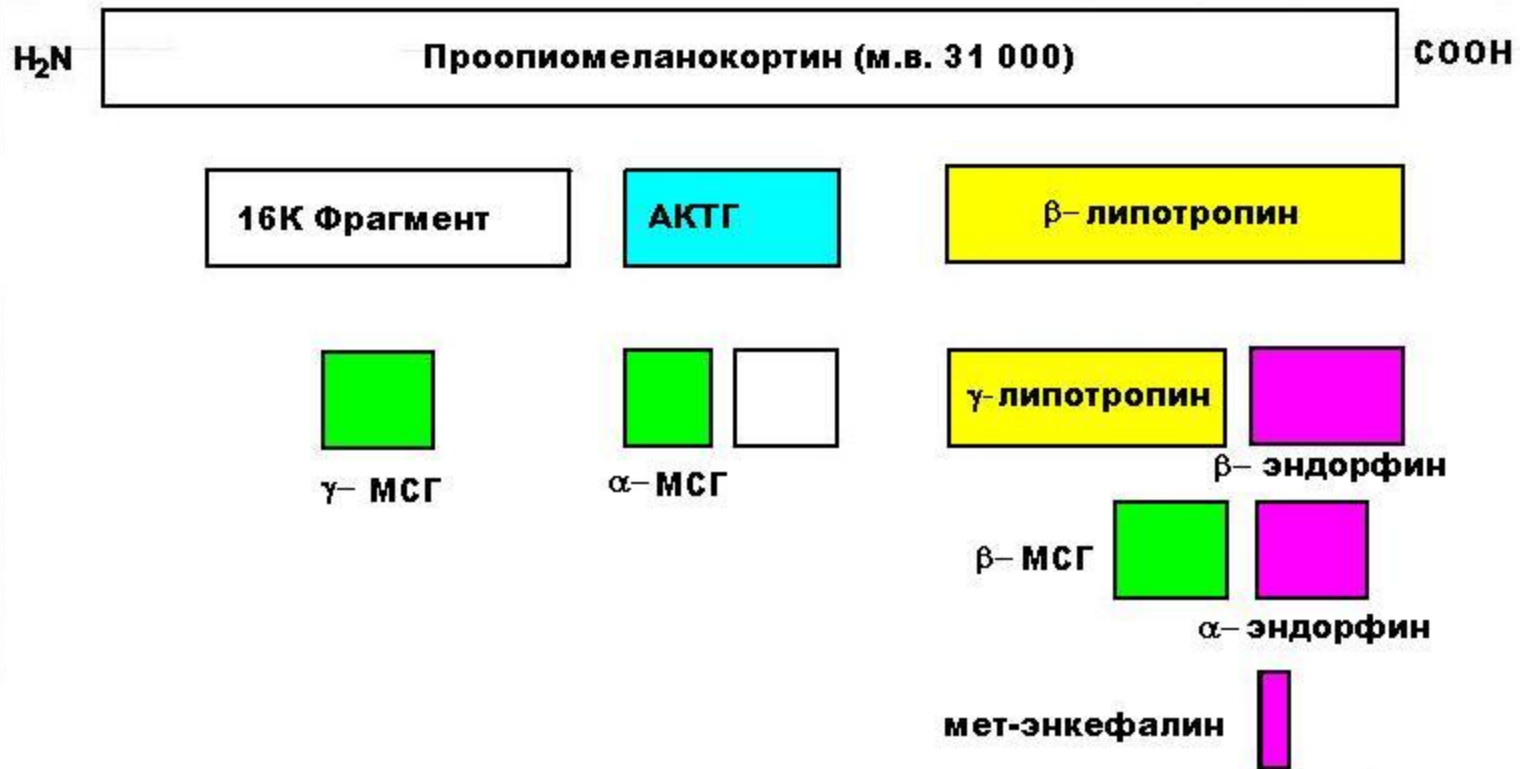
Семейство	Группа	Представитель
Либерины и статины гипоталамуса	Либерины	тиролиберин
	Статины	соматостатин
Опиоиды	Энкефалины	мет-энкефалин
	Параэнкефалины	дерморфин-7
Меланокортины	Кортикотропины	АКТГ
	Меланотропины	α -меланотропин
Вазопрессин-тоцины	Вазопрессины	арг-вазопрессин
	Тоцины	окситоцин
Панкреатические		нейропептид-У
Глюкагон-секретины	Глицентины	глюкагон
	ВИП-группа	ВИП
Тахикинины		вещество Р
Мотилин		мотилин
Нейротензины		нейротензин
Бомбезины		бомбезин
Кинины		брадикинин
Ангиотензины		ангиотензины I, II
Кальцитонины		кальцитонин
Эндозепины		DBI
Галанин		галанин
Атриопептиды		атриопептид-28
Эндотелины		эндотелин I, II

Синтез нейропептидов



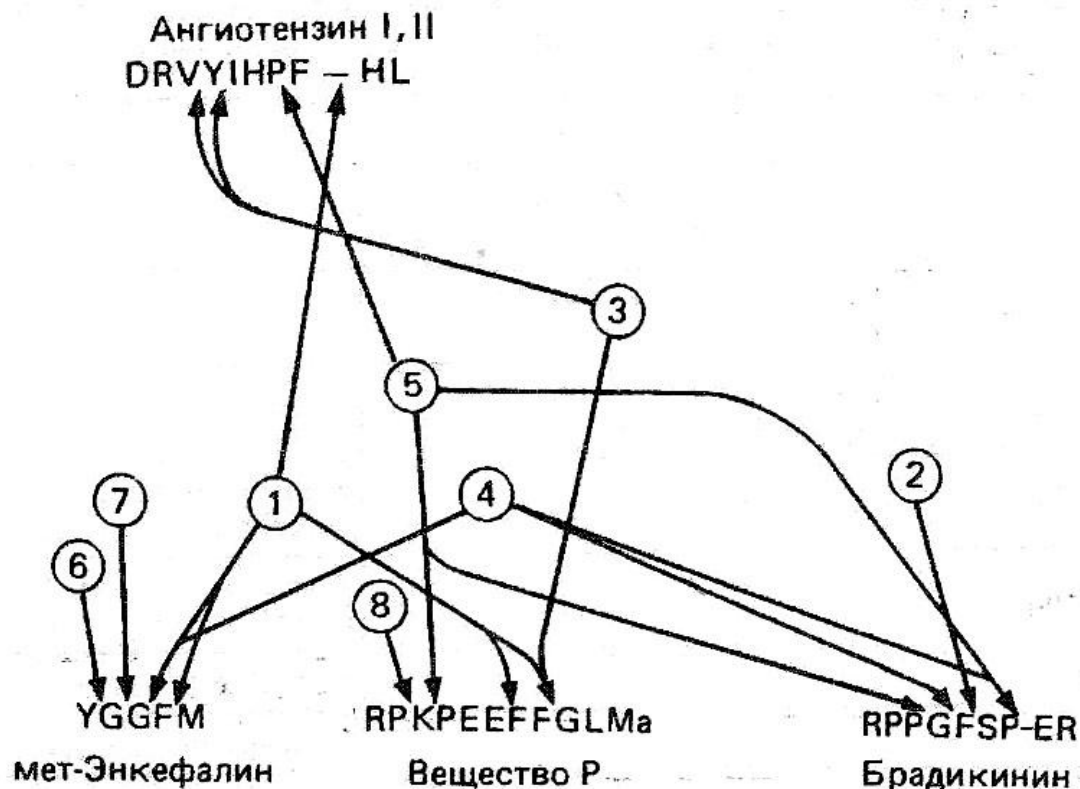
- Состоят из двух (карнозин), трех (тиролиберин) или многих (50-60) аминокислотных остатков, соединенных пептидной связью.
- Синтезируются из белков предшественников или из других нейропептидов посредством прицельного протеолиза, катализируемого набором ферментов протеаз, близких по характеру действия к трипсину.
- Атакуют дуплексы RR, KK, KR и RK (K-лизин, R-аргинин).
- Состав нейропептидов определяется набором протеаз.

Процессинг проопиомеланокортина



- Из проопиомеланокортина нарезаются 16К –фрагмент, АКТГ и β-липотропин.
- Из 16К –фрагмента - γ-меланоцитстимулирующий гормон (МСГ).
- Из АКТГ - α-МСГ.
- Из β-липотропина - γ- липотропин, а затем β-МСГ, а также β-эндорфин, а затем γ и α-эндорфины.

Расщепление нейропептидов

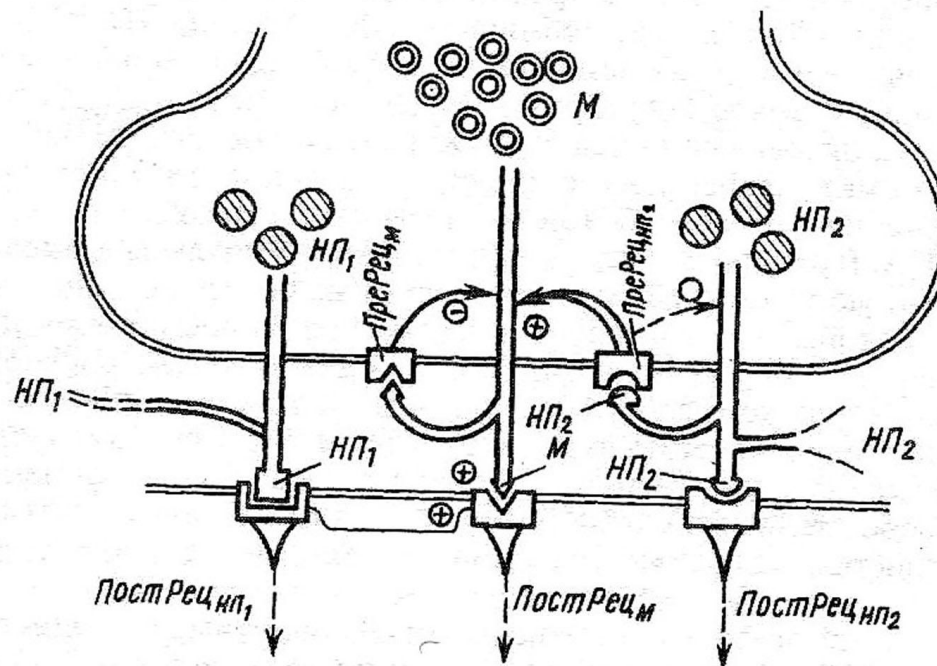


- 1-ангиотензинпревращающий фермент, 2-кинидаза А,
- 3-нейтральная эндопептидаза, 4-энкефалиназа,
- 5-пропилэндопептидаза, 6-экзаминопептидаза,
- 7-дипептидиламинопептидаза,
- 8-пропилдипептидиламинопептидаза

Особенности нейропептидной регуляции

- Большая продолжительность жизни НП средней и большой длины. Они удаляются из синапса медленно диффузией или расщеплением.
- Наличие высокой, часто иной, биологической активности у продуктов распада. В результате расщепления часто образуется новый нейропептид.
- Большое разнообразие нейропептидов.
- Сосуществование в одном и том же нейроне небелкового медиатора и нейропептида.

Колокализация



- Секреция зависит от частоты. В НА нейронах контрастмиттер – нейропептид γ . При одиночных импульсах – НА, при повторяющихся – оба.
- Медиатор – wiring, нейропептид – volume. ВИП усиливает секрецию и чувствительность рецепторов АХ.
- Могут регулировать секрецию медиатора. Тиролиберин снижает чувствительность рецепторов серотонина.
- Пролонгирование действия медиатора.

Тиролиберин (Общая характеристика)

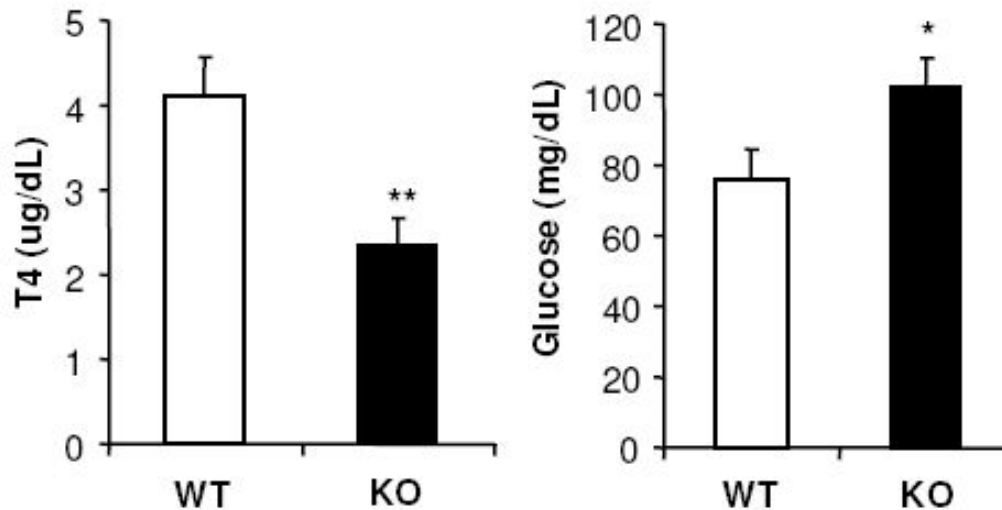


- Тиролиберин гипоталамуса участвует в регуляции секреции тиреостимулирующего гормона. Регулируется ТЗ по принципу обратной связи.
- В мозге около 70% тиролиберина секретируется вне гипоталамуса (кора, прилежащее ядро, ствол, спинной мозг).
- Медиатор и нейромодулятор в ЦНС. Синтезируется в серотониновых нейронах. Модулятор серотониновой передачи. Снижает чувствительность серотониновых рецепторов.
- Разрушается пироглутамат пептидазой.
- Два рецептора, сопряженные с G_q белком (TRH-R1 и TRH-R2).

Тиролиберин и поведение

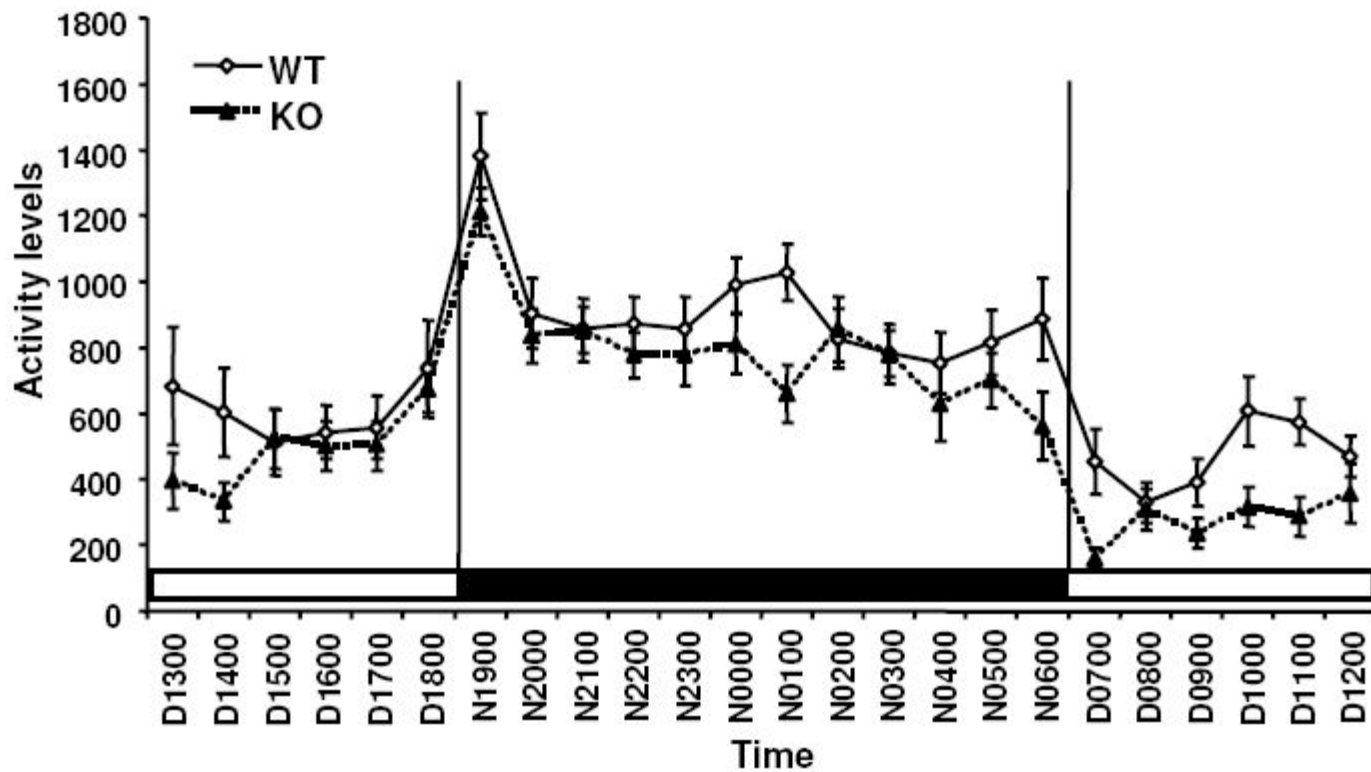
- Общее возбуждающее и тонизирующее действие подобное амфетамину.
- Усиление моторной активности.
- Регуляция сна.
- Ингибирует условную реакцию избегания.
- Подавляет действие барбитуратов и этанола на сон и гипотермию.
- Усиливает конвульсии.
- Антидепрессантный эффект.
- Снижает пищевое поведение. Анорексия.

Участие рецепторов тиреолиберина в регуляции синтеза тиреоидных гормонов

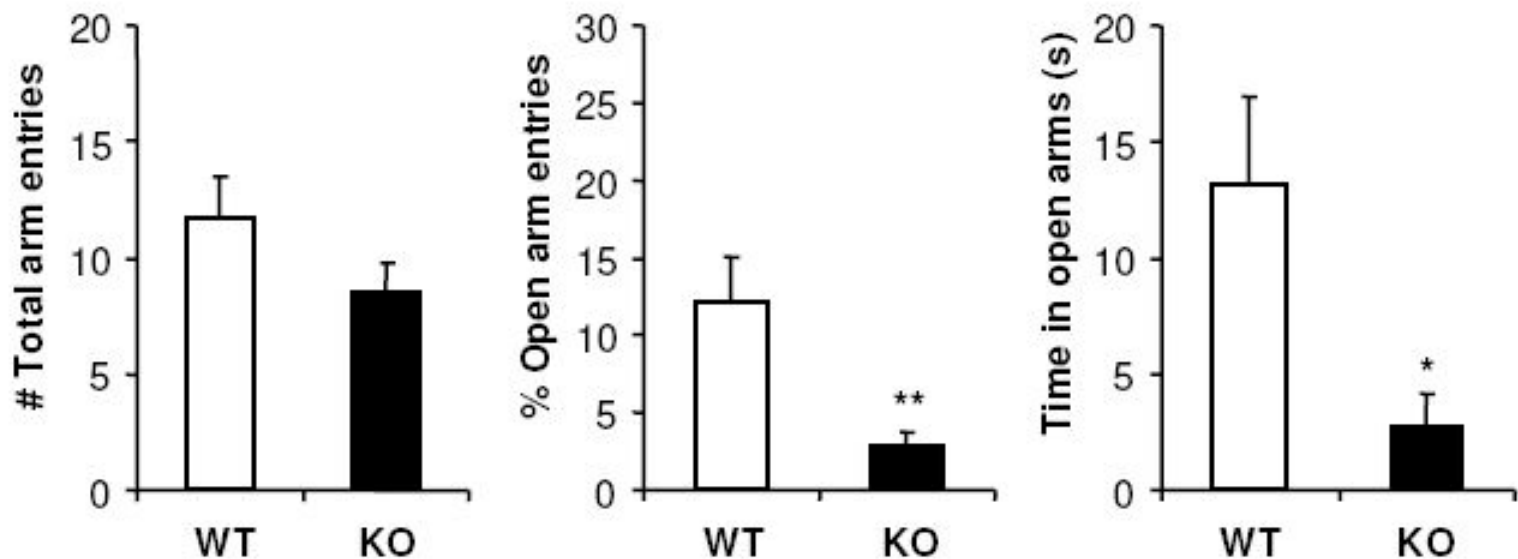


- TRH-R1 рецептор экспрессируется в мозге и в гипофизе, тогда как TRH-R2 рецептор – только в мозге.
- Мыши с нокаутом гена TRH-R1 рецептора характеризуются сниженным уровнем Т4 в крови и гипергликемией.
- Мыши с нокаутом гена TRH-R2 рецептора имеют нормальный уровень Т4 и глюкозы.

Нокаут гена TRH-R1 рецептора не влияет на двигательную активность мышей

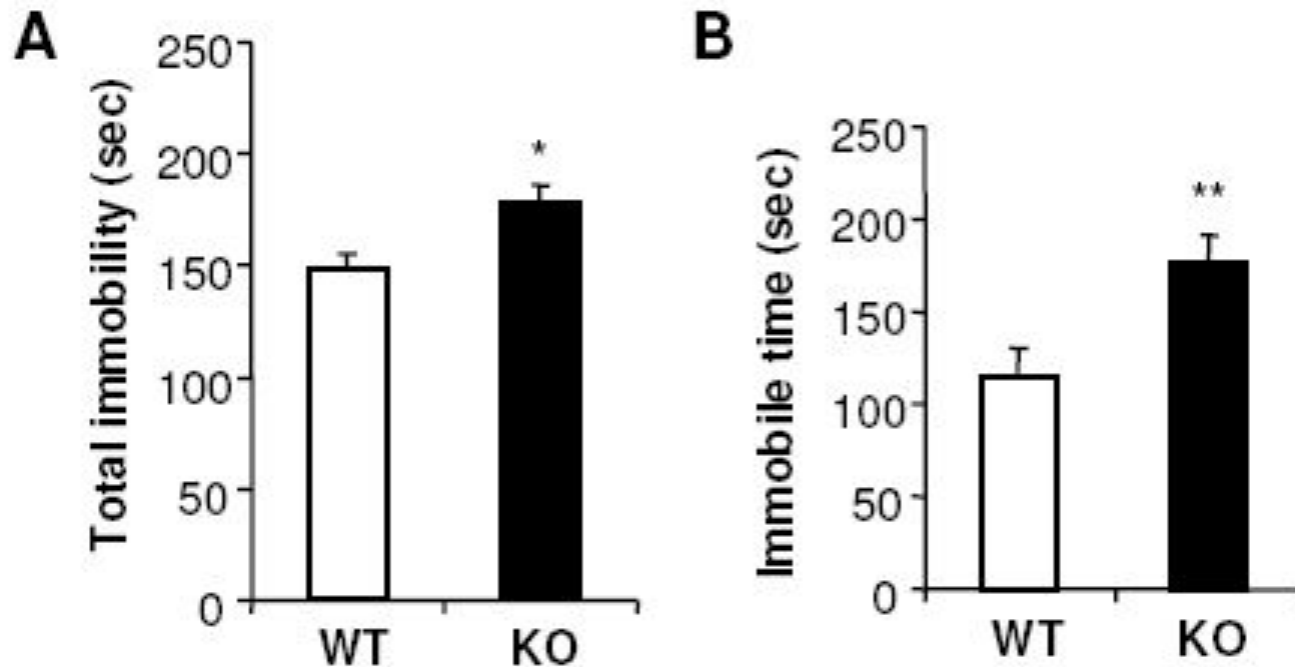


Нокаут гена TRH-R1 рецептора увеличивает тревожность мышей



- Мыши с нокаутом гена TRH-R1 рецептора реже заходят в открытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта и меньше времени проводят там по сравнению с животными дикого типа.

Нокаут гена TRH-R1 рецептора увеличивает «депрессивность» мышей



- Увеличение времени неподвижности в тестах tail suspension (A) и принудительного плавания (B) у мышей с нокаутом гена TRH-R1 рецептора по сравнению с животными дикого типа.

Соматостатин (Общая характеристика)



- Состоит из 14 а.о., формирующих кольцо и хвост.
- Обнаружены еще две формы соматостатин-25 и -28, различающихся длиной хвоста.
- Синтезируется протеолизом просоматостатина.
- 10% соматостатина в гипоталамусе и 90% в других структурах мозга: миндалине, передней перивентрикулярной области, лимбической системе, коре и спинальных ганглиях.
- Соматостатин является комедиатором норадреналина в некоторых спинальных ганглиях.
- Взаимодействует с пятью рецепторами sst_1 - sst_5 , сопряженными с G_i белком.

Соматостатин и поведение

- Оказывает мощный ингибирующий эффект.
- Ингибирует секрецию тиреотропина, инсулина, паратиреоидного гормона и др. Назван пангибином.
- Усиливает седативный эффект и гипотермию барбитуратов.
- Вызывает анальгезию.
- Ингибирует секрецию слюны.
- Вызывает нарушения сна.
- Усиливает судорожную активность, моторную дискординацию и акинезию.
- Синдром «мокрой собаки».
- Депрессивное действие.

Вещество P (Общая характеристика)

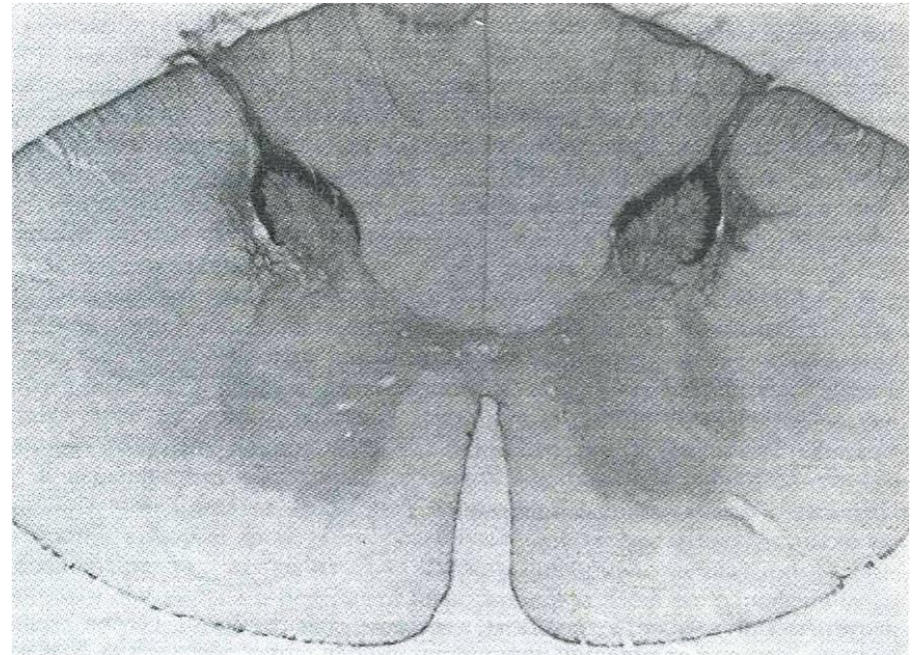
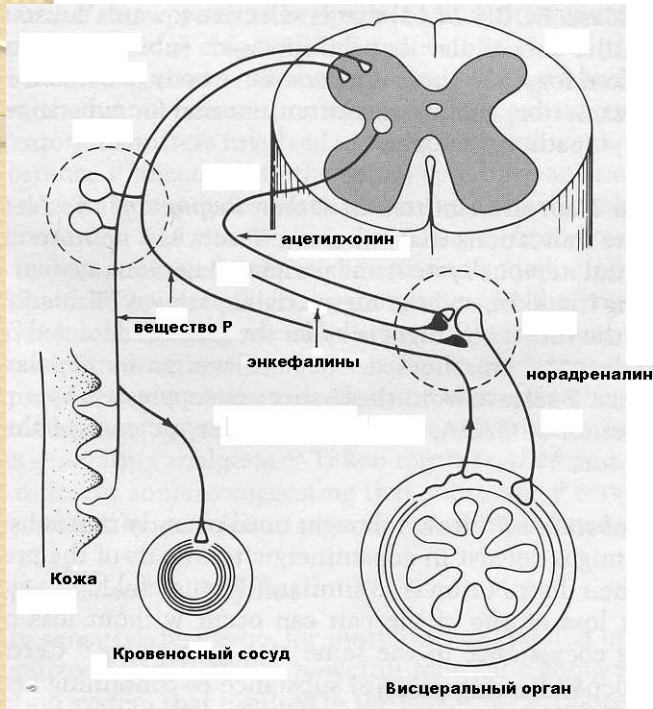


- Содержит 11 а.о.
- Полипептидная природа установлена в 1936 г. (его действие подавлялось трипсином).
- Вызывает сокращение гладкой мускулатуры, слюноотделение, гипотензию.
- Медиатор черного вещества и стриатума. Экстрапирамидные моторные функции.
- Синтезируется в серотониновых нейронах.
- Инактивируется нейтральной металлоэндопептидазой (КФ.3.4.24.11).
- Рецептор нейрокинин -1 (NK₁), сопряженный с G_q.

Распределение вещества Р в мозге

Структура	Концентрация (нмоль/г белка)	
	Человек	Крыса
Кора	2.07 ± 0.3	0.23 ± 0.02
Хвостатое ядро	3.7 ± 0.8	2.37 ± 0.26
Скорлупа	3.3 ± 0.6	
Черное вещество	45.0 ± 4.8	16.6 ± 1.01
Гипоталамус	5.2 ± 1.1	5.22 ± 0.5
Миндалина	3.4 ± 0.5	3.6 ± 0.82
Мозжечек	0.2 ± 0.6	0.09 ± 0.03
Спинной мозг		10.3 ± 1.5

Субстанция Р - первичный афферентный медиатор

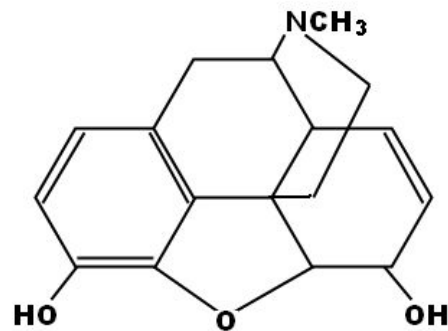


- Медиатор в маленьких униполярных нейронах спинного ганглия.
- Осуществляет передачу сенсорных и болевых стимулов от внутренних органов и кожи в спинной мозг.

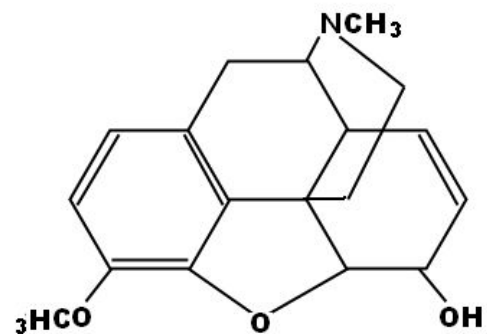
Субстанция Р и поведение

- Регуляция нейронов дыхательного центра.
- Регуляция боли.
- Регуляция рвотного рефлекса.
- Нокаут по гену NK1 рецептора оказывает антидепрессантное действие на мышей.
- Антагонист субстанции Р, L-759274 оказывал антидепрессантный эффект в клинике.

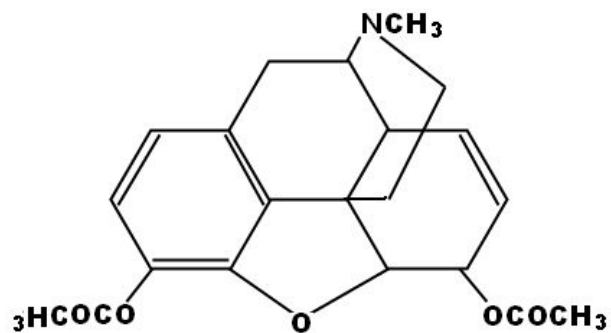
Морфин и его производные



МОРФИН



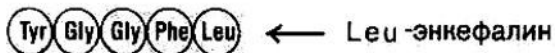
КОДЕИН



ГЕРОИН

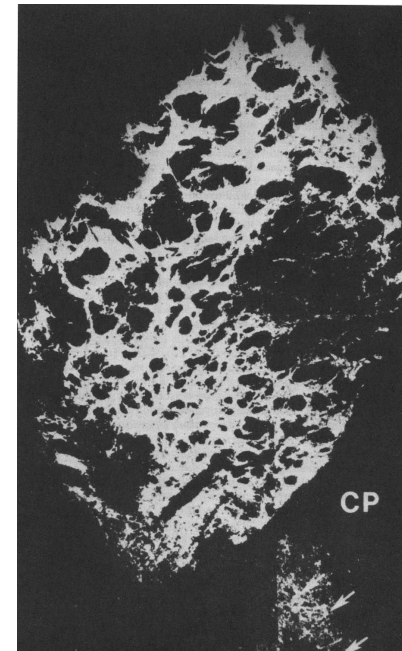
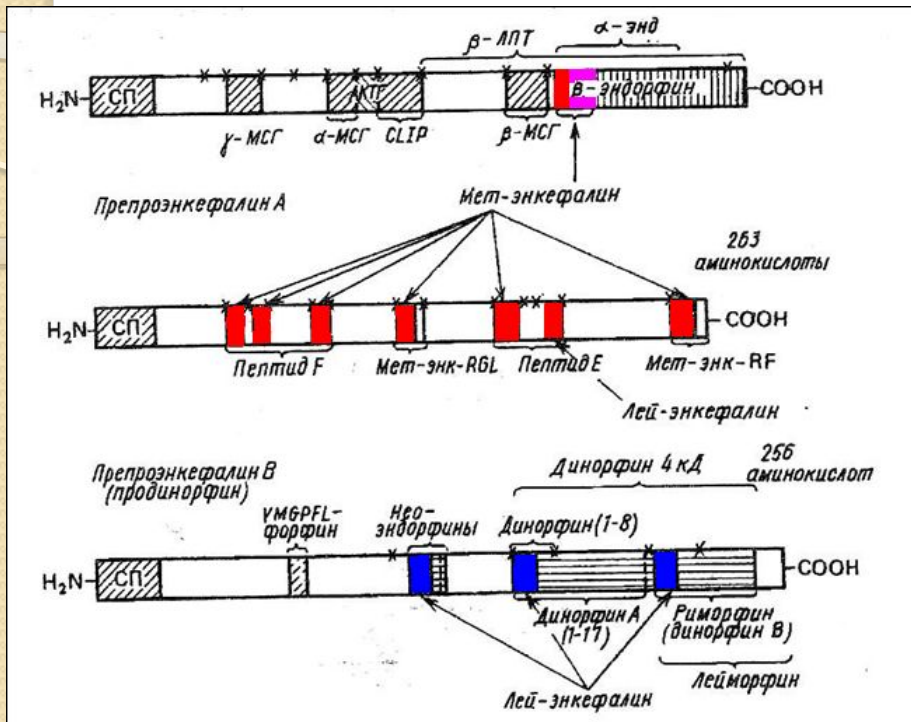
Опиоиды (История)

β -Эндорфин



- Самое многочисленное (>30) и самое изученное семейство нейропептидов.
- Оказывают сильное обезболивающее действие и вызывают сильную наркотическую зависимость.
- Открыты в 1975 г. при поиске эндогенной субстанции, оказывающей морфиноподобное действие. Первыми были открыты мет- и лей-энкефалины, позже - β -эндорфин.
- μ - и δ - рецепторы открыты в 1977 г., а κ -рецепторы – в 1981 г.

Опиоиды (Синтез и распределение)



Синтез энкефалинов

Распределение энкефалинов в бледном шаре

- Источником эндорфинов является проопиомеланокортин.
- Источником энкефалинов – проэнкефалин А и продинарфин.
- Энкефалины – широко распределены в головном и спинном мозге. Эндорфины – в одной клеточной группе гипоталамуса.

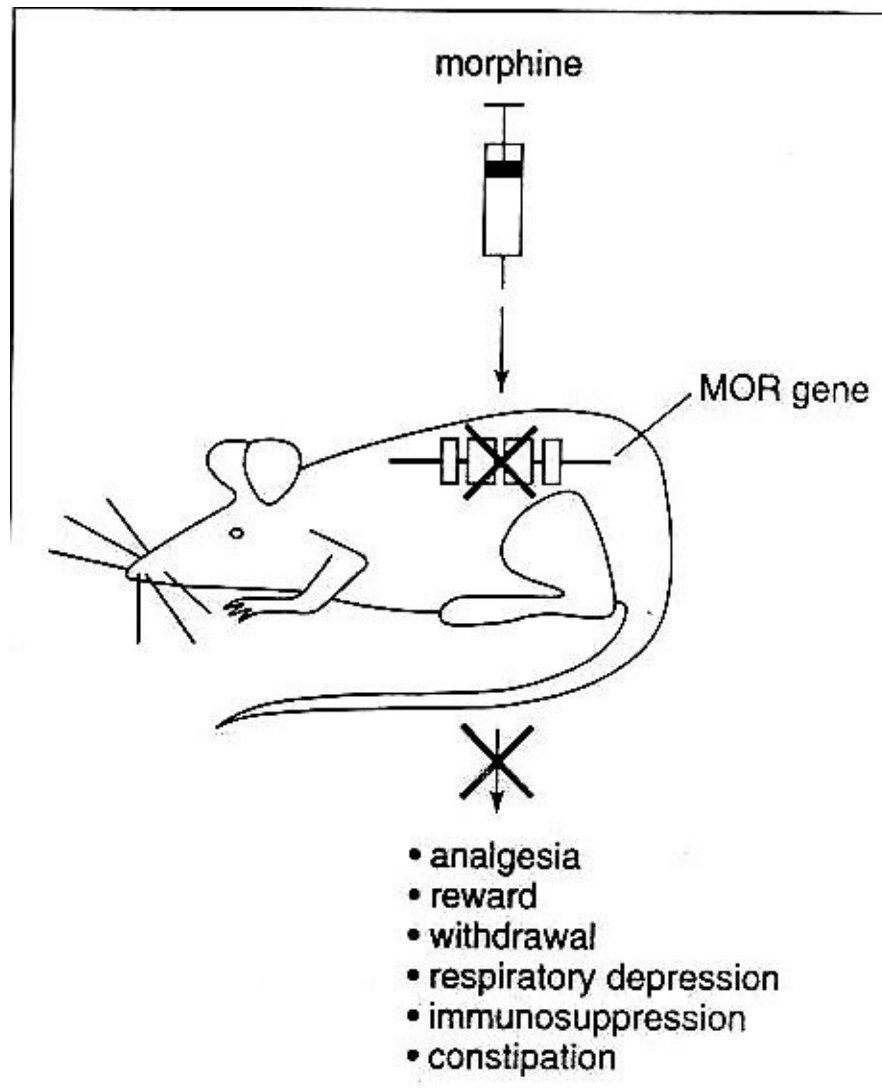
Опиоиды (Функция)

- Энкефалины – медиаторы в головном и спинном мозге. Гормональная их функция ограничена вследствие низкого времени жизни. Их концентрация в мозге выше, чем β -эндорфина.
- Концентрация β -эндорфина выше на периферии. Его время жизни дольше, чем эндорфинов и он выделяется в циркуляцию. Усиливает секрецию пролактина и гормона роста, ингибирует секрецию тиролиберина.
- Оказывают обезболивающее и наркотическое действие.
- Обезболивающее действие β -эндорфина в 1000 раз выше, чем энкефалинов.
- При введении в мозг β -эндорфин вызывает кататонию. Может вызывать каталепсию или припадки в зависимости от места введения.

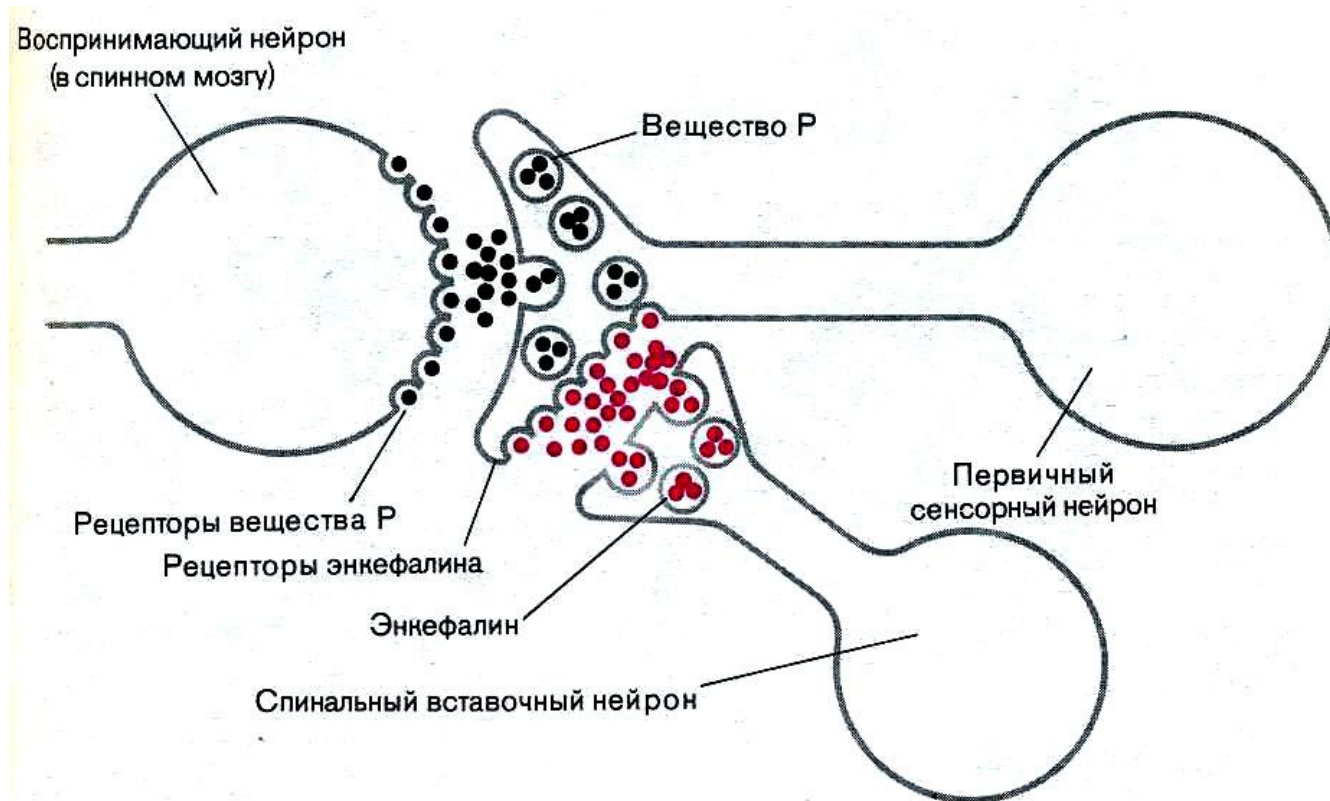
Рецепторы опиоидов

- Три типа рецепторов μ - δ - и κ - сопряжены с G_i белком.
- Эти рецепторы различаются по сродству к опиоидам и функцией в нервной системе.
- Рецепторы μ - δ - рецепторы имеют более высокое сродство к мет- и лей-энкефалинам и β -эндорфину, чем κ -рецептор.
- Динорфин А имеет более высокое сродство к κ - рецептору, чем к μ -рецептору, и совсем не связывается с δ -рецептором.

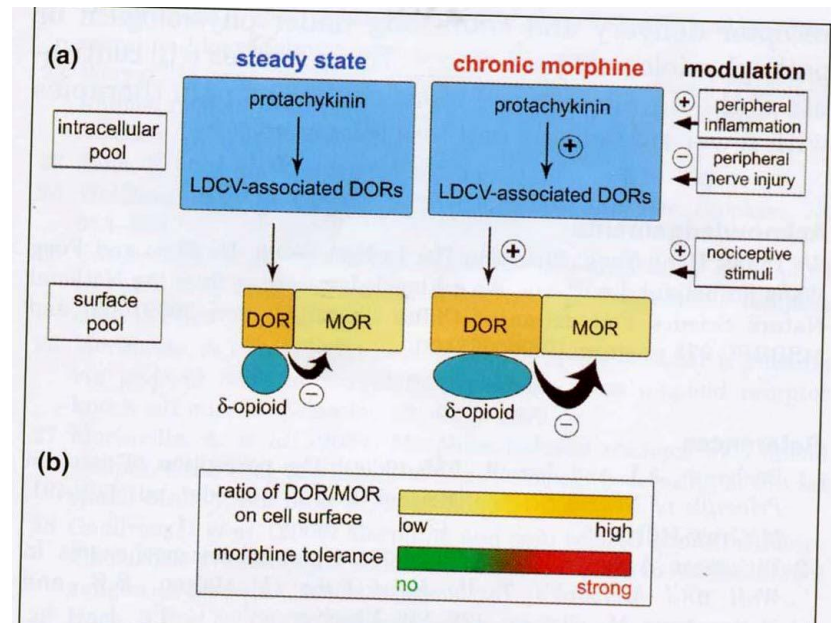
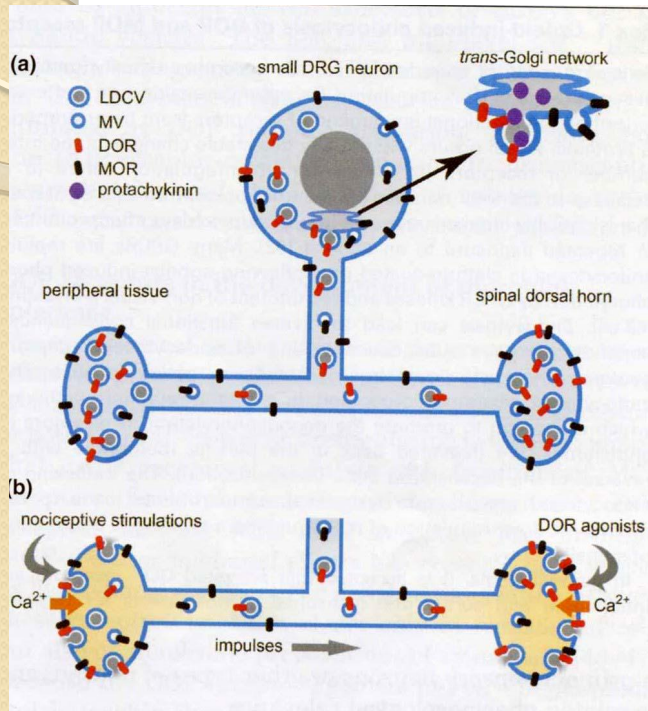
Морфин не вызывает эффектов у мышей с нокаутом μ -рецепторов



Механизм обезболивающего действия



Роль δ -рецепторов в механизме морфиновой толерантности



- Стимуляция δ -рецепторов оказывает слабый анальгезический эффект.
- δ -Рецепторы расположены на поверхности больших везикул.
- При стимуляции встраиваются в цитоплазматическую мембрану и образуют тандемы с μ -рецепторами.
- Ингибируют μ -рецепторы.

Заключение

- Дублируют и дополняют регуляторное действие классических медиаторов и гормонов.
- Часто экспрессируются совместно с классическими медиаторами.
- Образуют континуум регуляции путем образования регуляторных цепей и каскадов.
- ВИП регулирует секрецию либеринов, последние – гормонов гипофиза, а те – гормонов желез.
- **Нейропептиды являются посредниками между нервной, эндокринной и иммунной системами.**