

Нейрохимические гипотезы шизофрении

Кенкиашвили В.Г.
6 курс 3 группа ИКМ

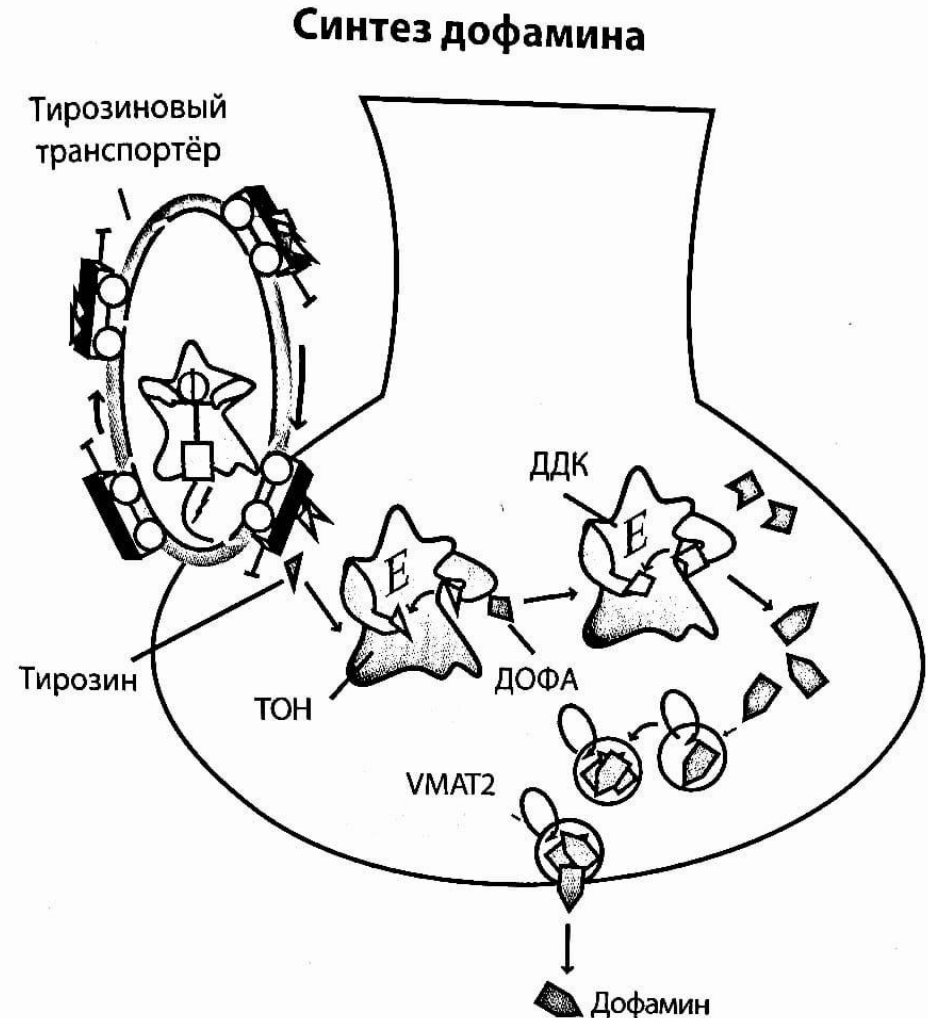
Различные симптомы шизофрении связаны со специфичными областями мозга - аномально функционирующими нейронными контурами.

Нейронный контур - малая группа взаимодействующих в строго определенной последовательности нейронов, обрабатывающая определенный вид информации и отвечающая за выполнение определенной функций.

НЕЙРОННЫЕ КОНТУРЫ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Дофаминергические нейроны
Используют нейромедиатор
дофамин, который
синтезируется из
аминокислоты дофамина при
участии кофермента -
витамина В6

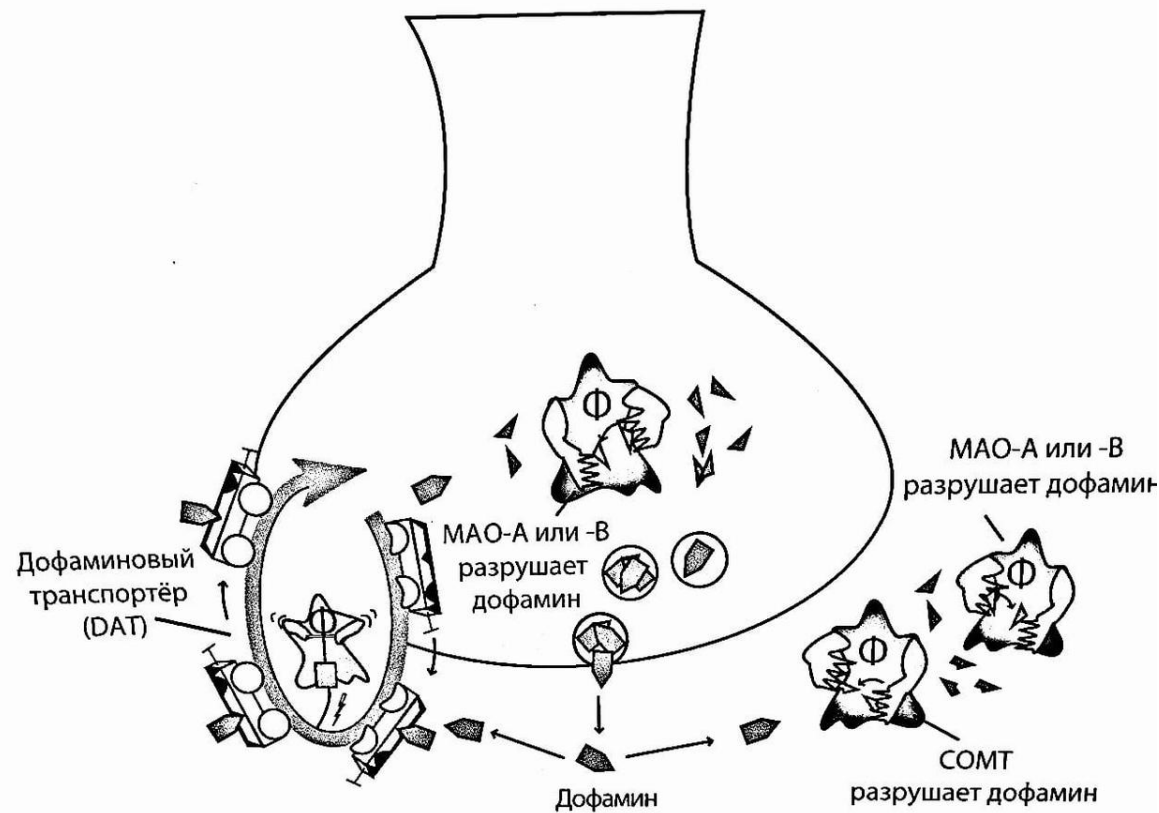
Тирозин захватывается с
помощью тирозинового
транспортера, а затем с
помощью фермента
Тирозингидроксилазы
превращается в
Диоксифенилаланин (ДОФА).
Дальше под действием ДОФА-
декарбоксилазы превращается
в дофамин и упаковывается в
пресинаптические пузырьки
везикулярны транспортером
моноамина (VMAT2) для



Прекращение действия дофамина

Прекращение действия дофамина, 3 пути:

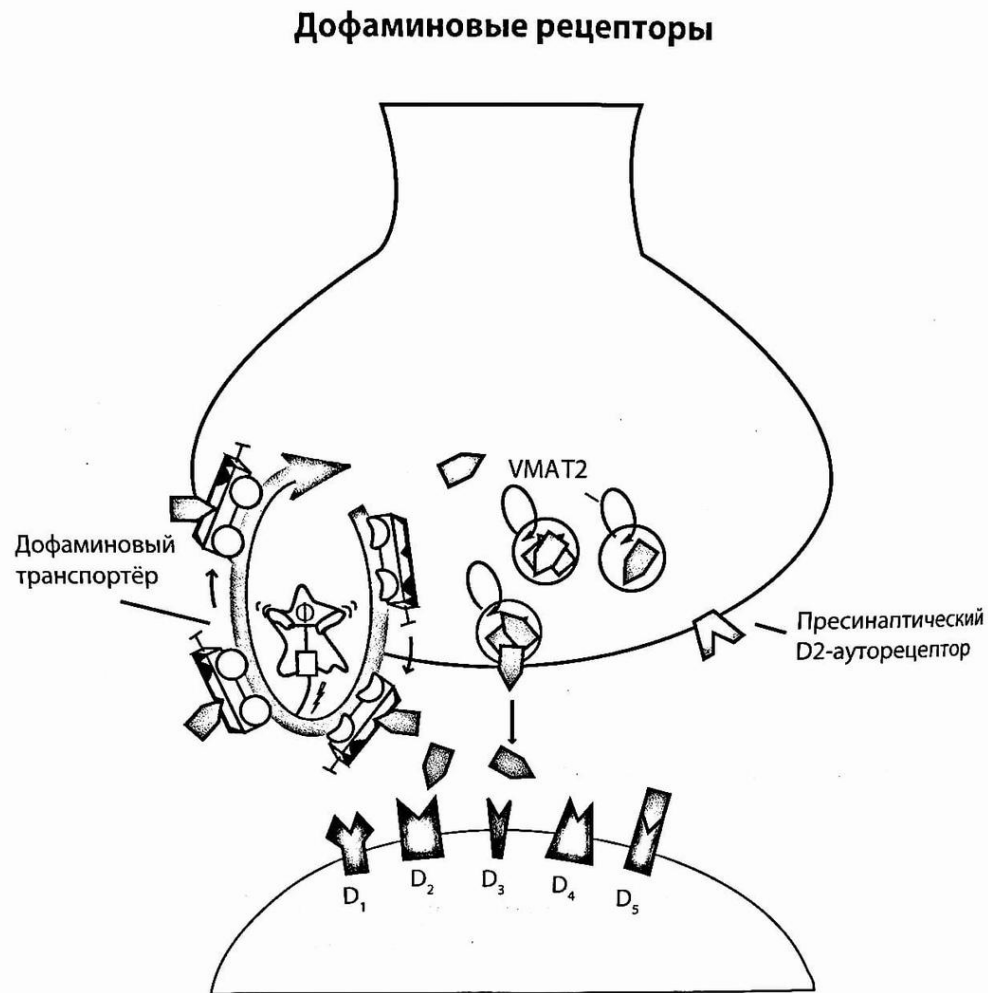
1). Обратный захват в пресинаптический нейрон с помощью дофаминового транспортера (DAT) и упаковка в пресинаптические пузырьки для последующей нейротрансмиссии.

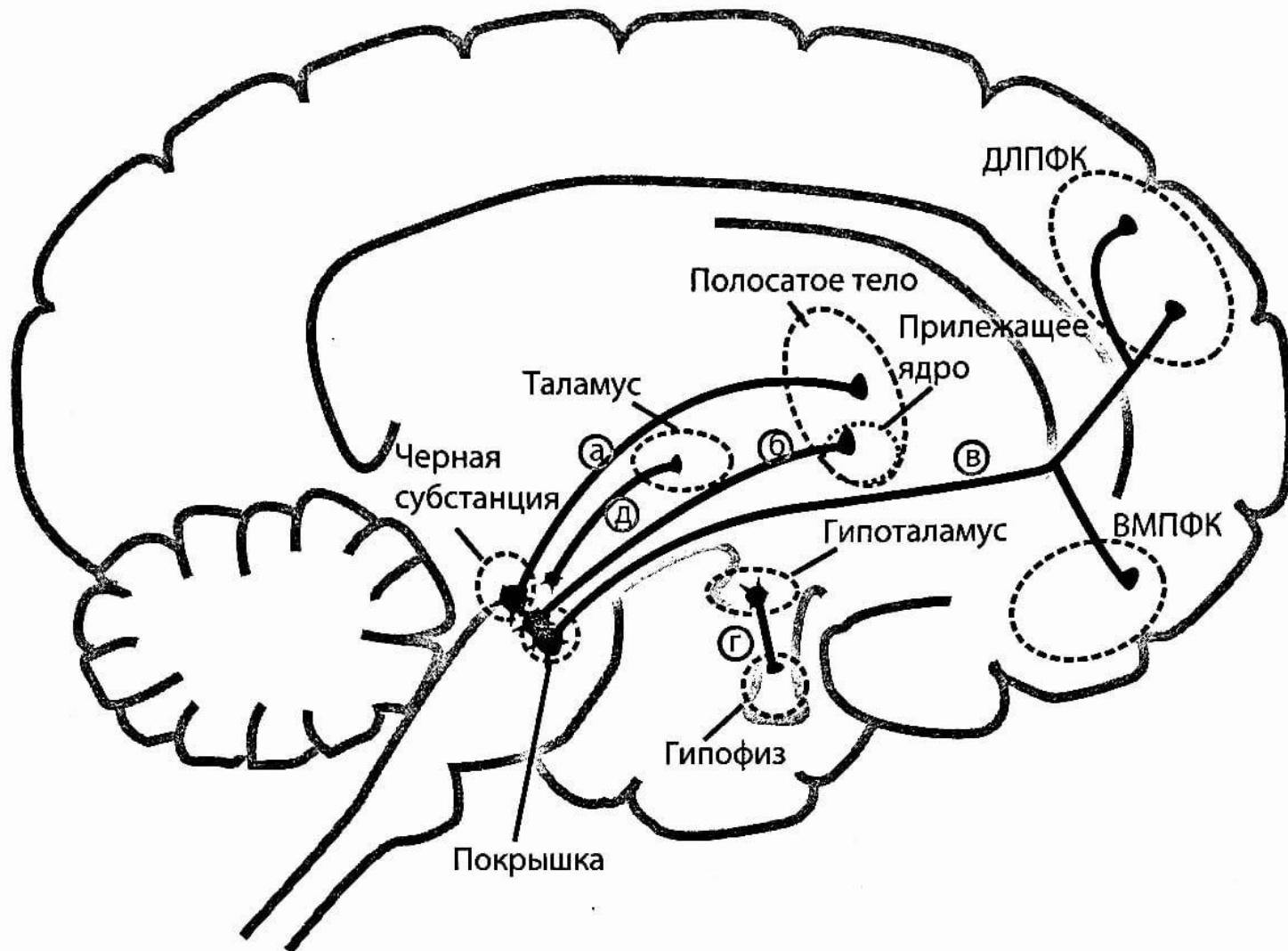


2). Расщепление ферментом катехол-О-метилтрансферазой (COMT) в синаптической щели

3). Расщепление ферментом моноаминоксидаза типа А или В в митохондриях пресинаптического нейрона и клеток глии

Дофаминовые рецепторы - регулируют его трансмиссию. Помимо ферментов и транспортеров концентрацию дофамина в синапсе регулируют пресинаптические ауторецепторы D2, занятость которых дофамином обеспечивает отрицательную обратную связь, т.е. тормозит высвобождение дофамина из





5 дофаминовых путей в головном мозге:

(а) Нигростриарный

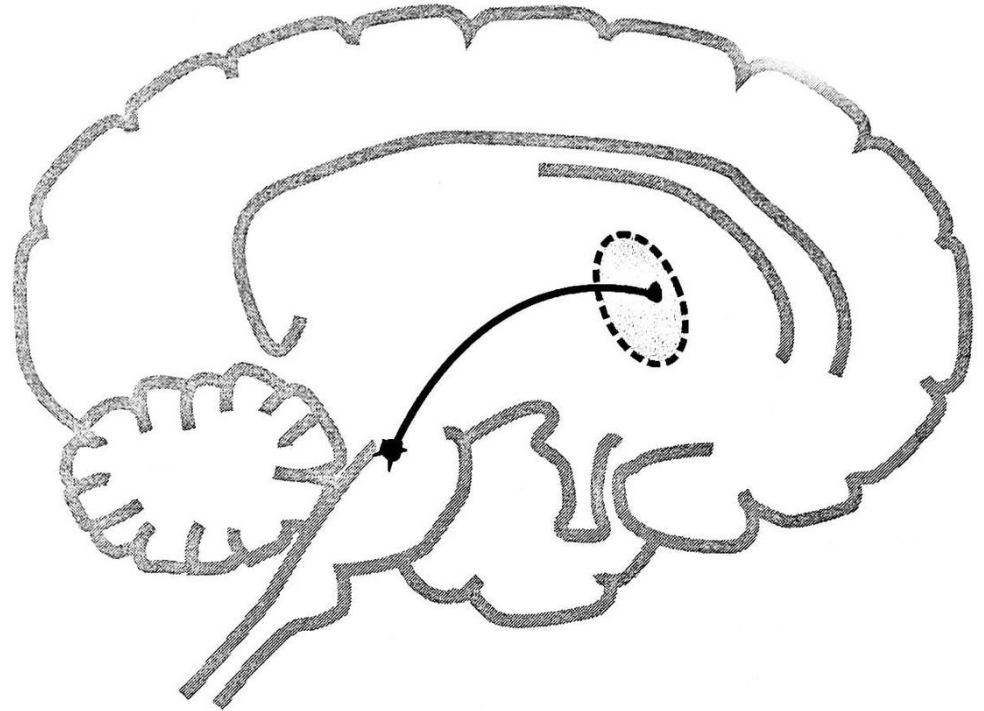
(б) Мезолимбический

(в) Мезокортикальный

(г) Тубероинфундибулярный

(д) Таламический

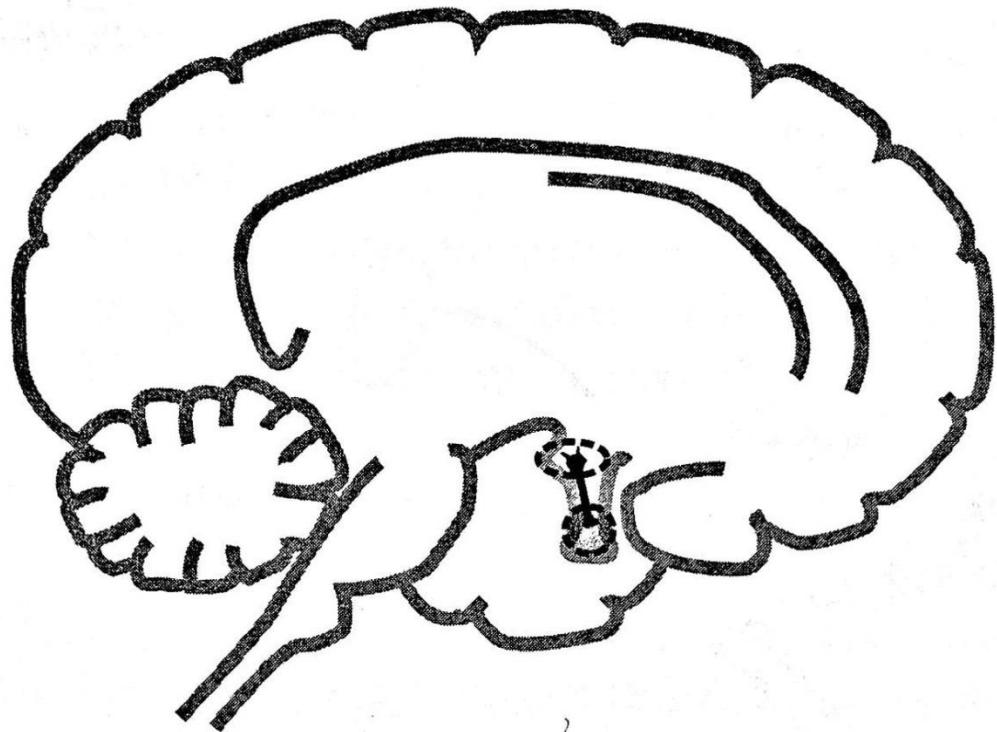
Нигростриарный – проецируется от черной субстанции к базальным ганглиям или полосатому телу, является частью экстрапирамидной нервной системы и контролирует моторные функции.



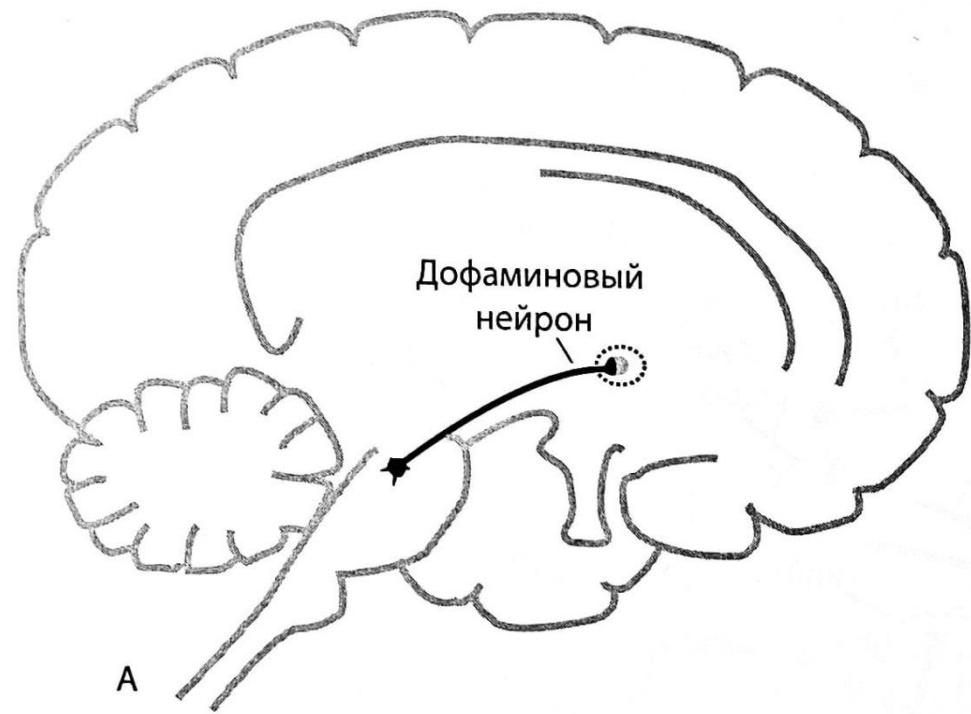
Недостаток дофамина здесь приводит к развитию ригидности, акинезии, брадикинезии. Избыток приводит к развитию гиперкинетических двигательных расстройств - тиков и дискинезий

Тубероинфундибулярный - идет от гипоталамуса к передней доле гипофиза, регулирует секрецию пролактина. Повышение дофамина в этом пути приводит к побочным эффектам антипсихотической терапии: галакторее, аменорее, сексуальной дисфункции.

Таламический - описан относительно недавно у приматов. Предполагается, что он также контролирует механизмы сна и пробуждения, избирательно пропускает информацию, проходящую через таламус к коре и другим областям мозга.



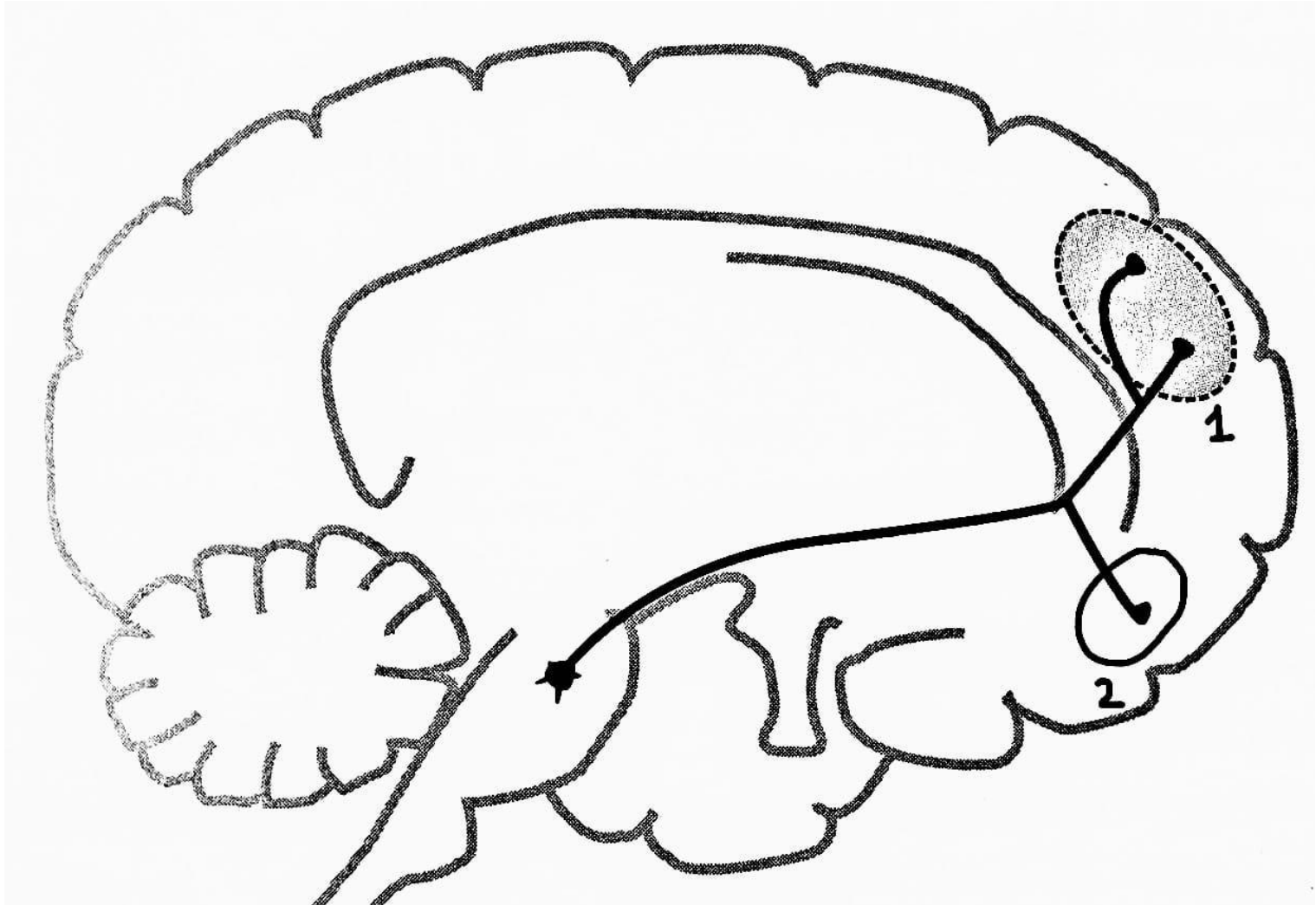
Мезолимбический - проецируется от вентральной области покрышки в стволе мозга к прилежащему ядру, находящемуся в вентральной части полосатого тела.



Участвует в регуляции поведения, связанного с эмоциями, рассматривается как главный путь, повышенная активность в котором вызывают психотическую симптоматику (мезолимбическая дофаминовая теория).

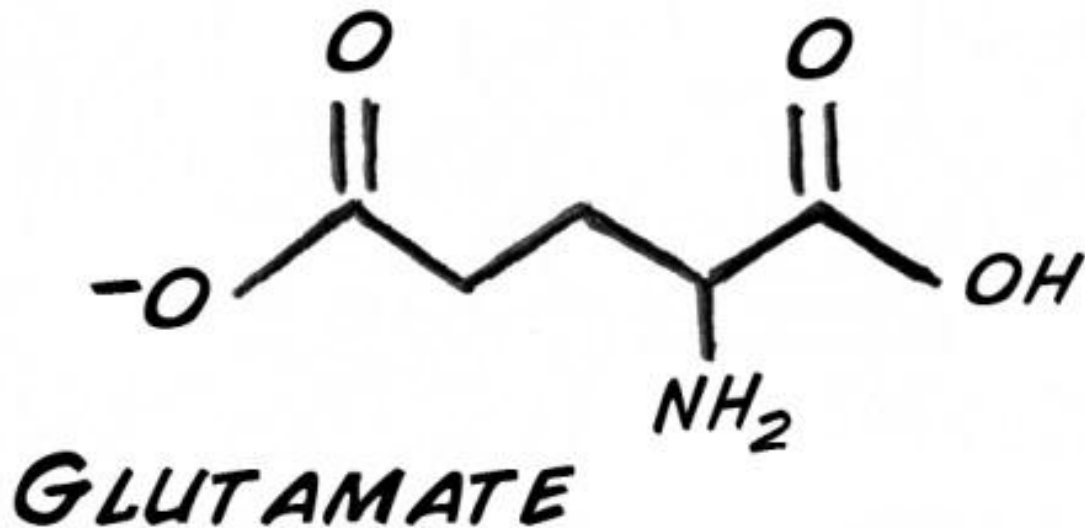
Мезокортикальный путь:

- 1 - Идущий к дорсолатеральной префронтальной коре - регулирует когнитивные и исполнительные функции
- 2 - Идущий к вентромедиальной префронтальной коре - регулируют эмоции и аффект



Негативные симптомы при шизофрении и состояние поведенческого дефицита обуславливаются недостаточной активностью или ненадлежащим функционированием мезокортикальных дофаминовых проекций - это мезокортикальная дофаминовая гипотеза когнитивных, негативных и аффективных симптомов шизофрении.

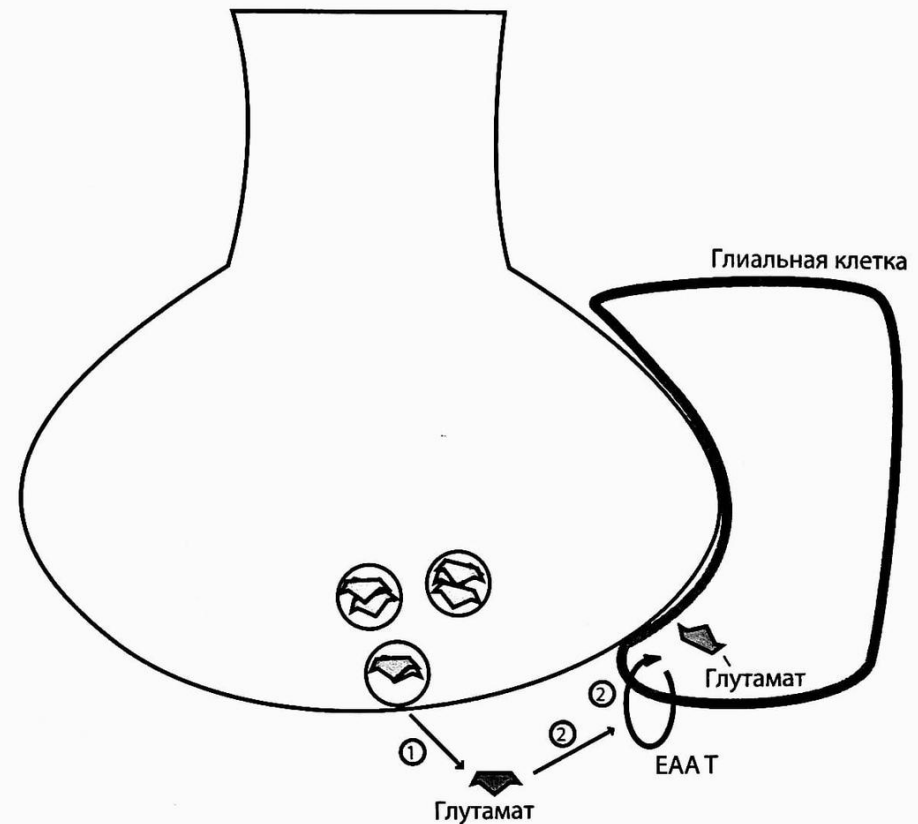
Таким образом, при шизофрении имеет место некий дисбаланс в количестве дофамина в мезокортикальном и мезолимбическом путях, и хотя терапевтически повышение дофамина в мезокортикальном пути может ослабить негативную симптоматику, но при этом любое дополнительное повышение дофамина в мезолимбическом пути может усилить позитивные симптомы. Частично эта проблема решается



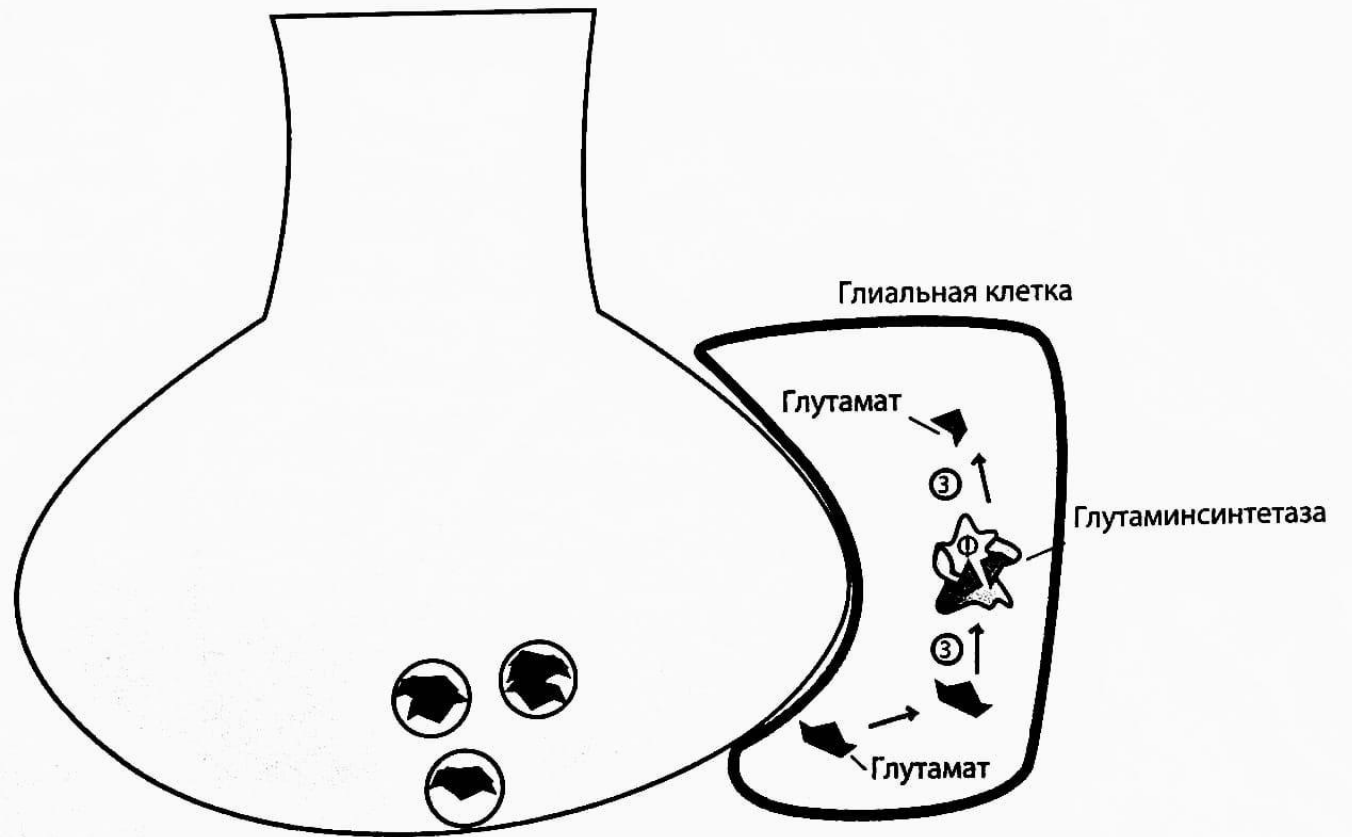
Глутамат - именно этому нейромедиатору приписывают ключевую роль в патогенезе шизофрении. Глутамат - возбуждающая аминокислота, и аномально функционирующие глутаматные системы влияют на дофаминовые. Таким образом, глутамат - основная мишень для новых психофармакологических средств

Глутамат - нейромедиатор, являющийся аминокислотой. Синтезируется из глутамина в глии. Используется преимущественно как аминокислотный материал для синтеза белка. Синтезируется из глутамина в глии, которая также участвует в переработки и восстановлении глутамата, высвободившегося при нейротрансмиссии. Хранится в синаптических пузырьках глутаматных нейронов. Высвобождаясь из них, взаимодействует с рецепторами в синапсах, а затем захватывается соседними глиальными клетками с помощью транспортера возбуждающих аминокислот (ЕААТ)

Переработка и восстановление глутамата: часть 1

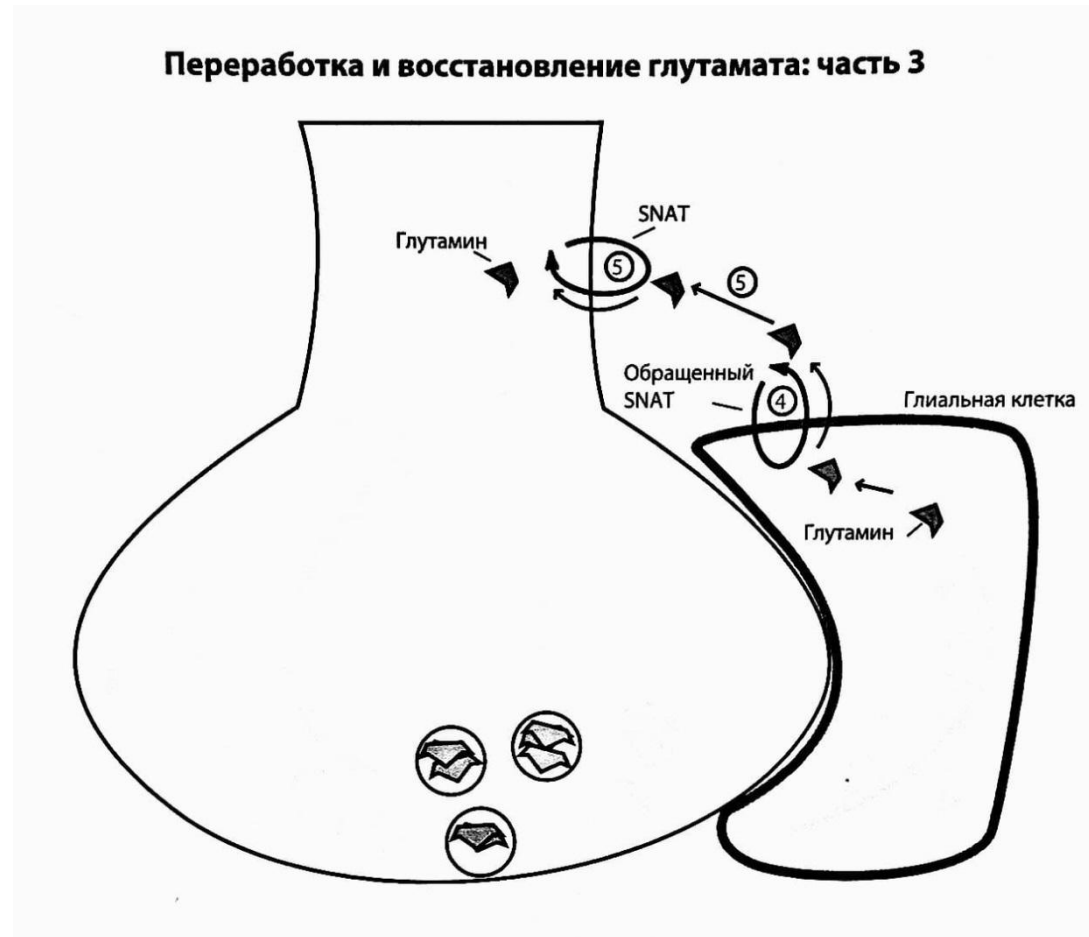


Переработка и восстановление глутамата: часть 2



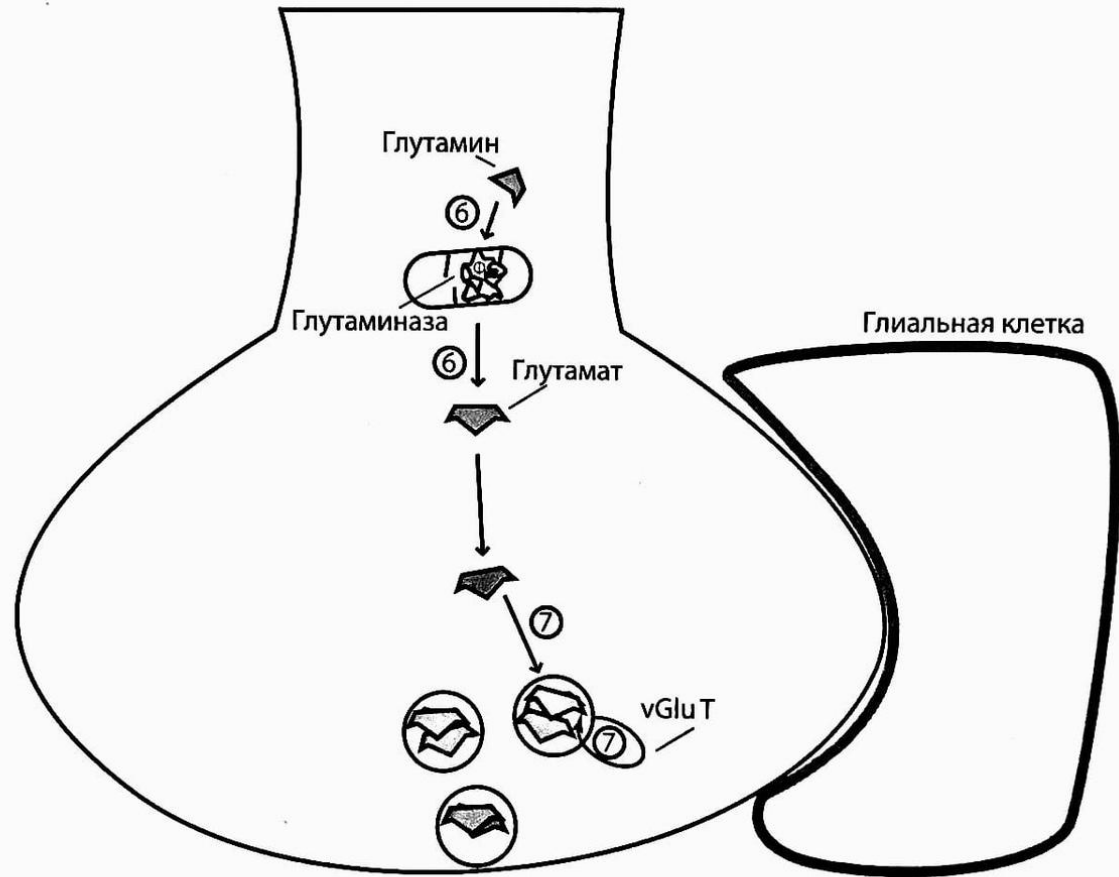
В клетках глии превращается в глутамин под действием фермента глутаминсинтетазы, предположительно, чтобы оставаться в пуле, необходимом для синтеза глутамата-нейромедиатора и не расходоваться на синтез белка

Из глии глутамин высвобождается по механизму обратного транспорта с помощью специфического транспортера нейтральных аминокислот (SNAT) или второго переносчика - глиального транспортера аланина, серина и цистеина (ASC-T). Затем переносится в нейрон с помощью другого подтипа SNAT - нейронального.

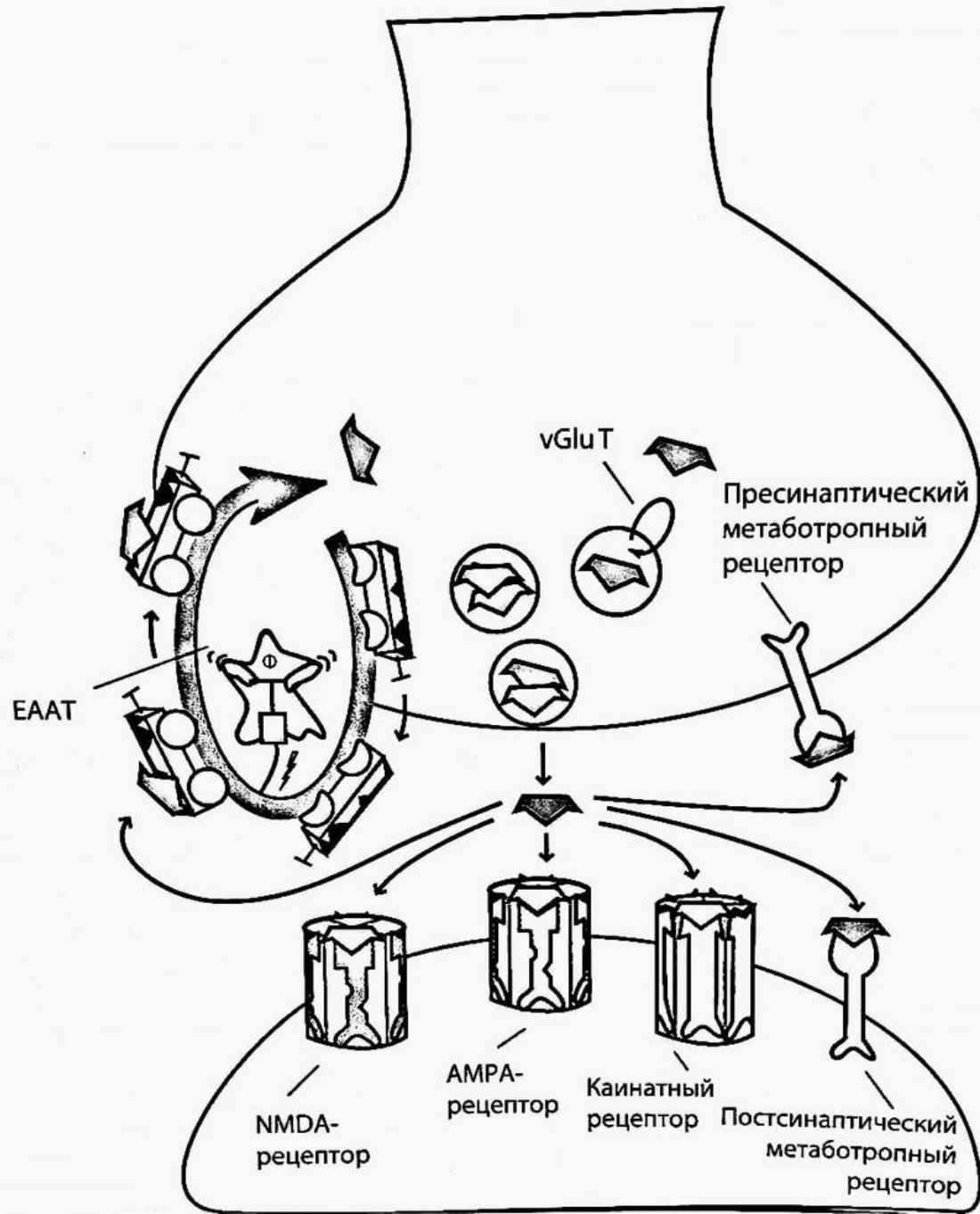


Оказавшись внутри нейрона, глутамин под действием митохондриального фермента глутаминазы обратно превращается в глутамат и транспортируется в синаптические пузырьки с помощью везикулярного транспортера глутамата (vGluT), где хранится для высвобождения в

Переработка и восстановление глутамата: часть 4



Глутаматные рецепторы



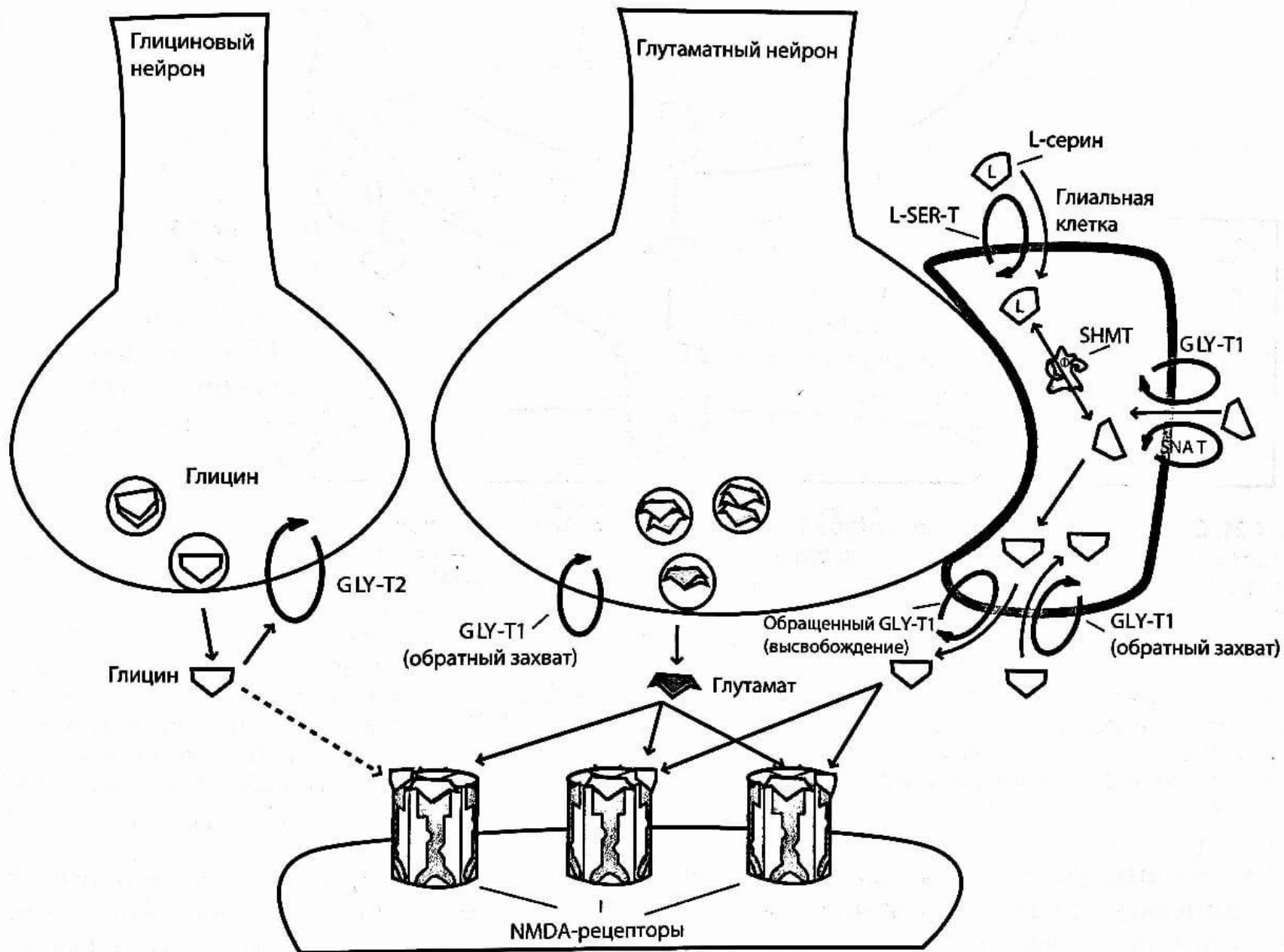
В глутаматергической нейротрансмиссии задействованы 4 подтипа глутаматных рецепторов, названия которых происходят от связывающихся с ними агонистов:

- 1). NMDA (N-метил-D-аспартат)
- 2). AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота)
- 3). Каинатные (каинат)

Эти три подтипа связаны с ионными каналами - комплекс рецептор-канал называется лиганд-зависимым ионным каналом. Располагаются постсинаптически и совместно модулируют возбуждающую постсинаптическую нейротрансмиссию, запускаемую глутаматом.

- 4). Пресинаптические и постсинаптические метаботропные рецепторы (связаны с G-белками) - первые действуют в качестве ауторецепторов, блокирующих высвобождение глутамата, вторые

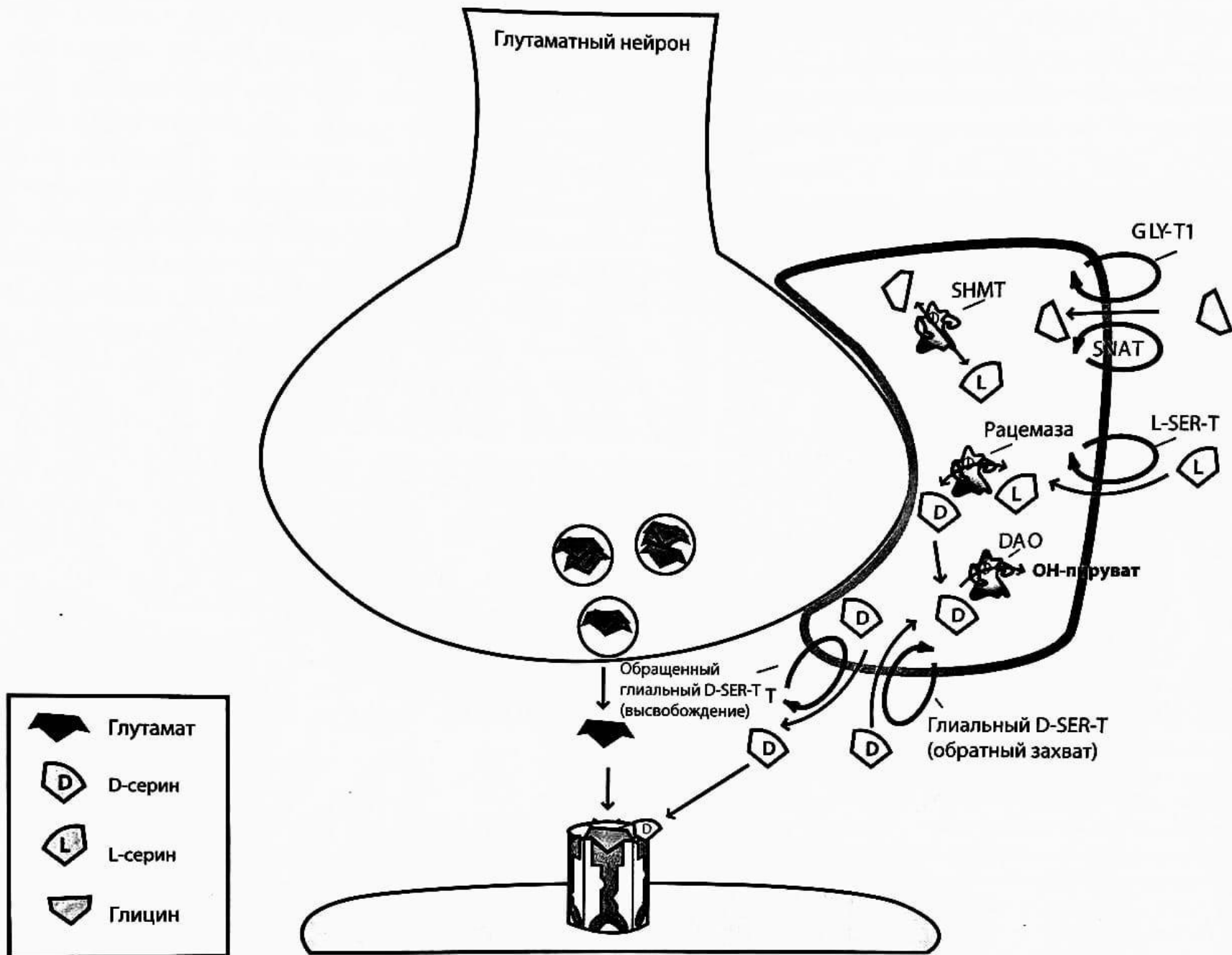
Синтез глицина — кофактора NMDA-рецепторов



Глицин - комедиатор NMDA-рецепторов

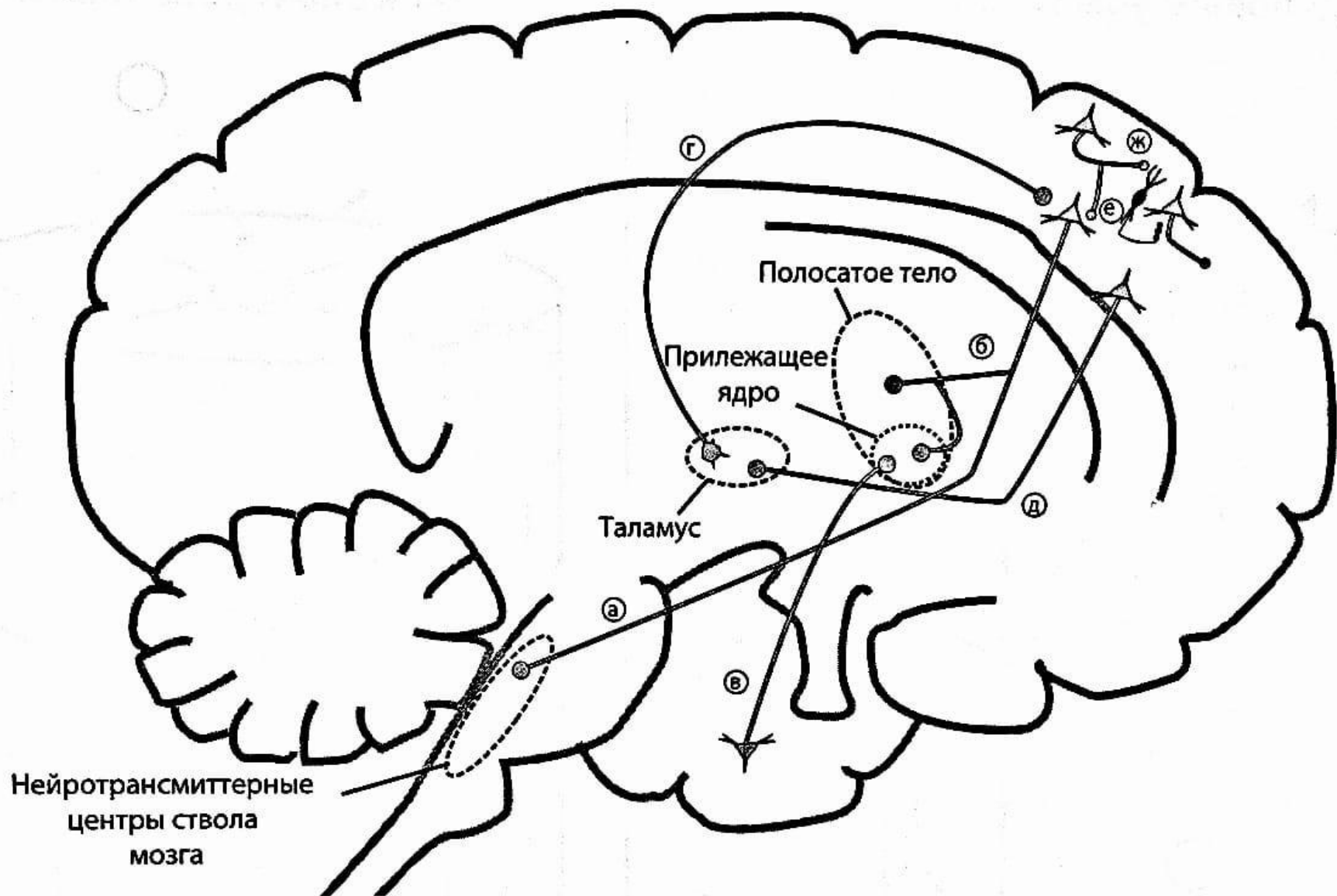
Действие глутамата на NMDA-рецепторы частично зависит от наличия комедиаторов - глицина или D-серина. Глицин может быть получен из аминокислот, поступающих с пищей, после чего он транспортируется в глиальные клетки с помощью транспортера глицина (GlyT1) или специфического транспортера нейтральных аминокислот. Глициновые нейроны обеспечивают лишь небольшое количество глицина для глутаматных синапсов. Основная же часть глицина для глутаматных синапсов обеспечивается обратным захватом в пресинаптические глициновые нейроны с помощью транспортера глицина 2го типа (GlyT2) и глиальными клетками. В глиальные клетки аминокислота L-серин захватывается с помощью транспортера L-серина (L-SER-T) и под действием фермента серин-гидроксиметил-трансферазы (SHMT) превращается в глицин. Глицин из глиальных клеток высвобождается в глутаматный синапс за счет обратного транспорта, осуществляемого транспортером глицина 1 типа (GlyT1). Внеклеточный глицин затем транспортируется обратно в глиальные клетки с помощью насоса обратного захвата (GlyT1).

Синтез D-серина — комедиатора NMDA-рецепторов



D-серин - комедиатор NMDA-рецепторов.
L-серин попадает в глиальные клетки с помощью транспортера L-серина, и фермент серин-рацемаза превращает его в D-серин, который затем высвобождается в глутаматный синапс с помощью глиального транспортера D-серина. После высвобождения в синапс D-серин захватывается обратно в глиальную клетку с помощью насоса обратного захвата (транспортер D-серина). Избыток D-серина в глиальной клетке устраняется ферментом оксидазой D-аминокислот (DAO), которая превращает его в гидроксипируват. Ген, кодирующий этот фермент, может играть ключевую роль в генетических теориях развития шизофрении.

Ключевые глутаматные пути



Хотя глутамат как возбуждающий нейромедиатор может оказывать воздействие практически на все нейроны в головном мозге, существуют ключевые глутаматные пути, особенно важные в контексте развития шизофрении.

(а) Первый кортико-стволовой - нисходящий путь, проецируется от кортикальных пирамидных нейронов префронтальной коры к нейротрансмиттерным центрам ствола мозга (ядра шва - серотонин, голубое пятно - норадреналин, вентральная область покрышки и черная субстанция - дофамин) и регулирует высвобождение соответствующих нейромедиаторов. Прямая иннервация этим глутаматным путем моноаминовых нейронов стимулирует высвобождение нейромедиаторов, непрямая, осуществляемая с помощью вставочных ГАМКергических нейронов, наоборот, блокирует вы

(б) Второй кортико-стволовой - нисходящий путь, проецируется от корковых пирамидных нейронов к стриарному комплексу (разветвляется к вентральному стриатуму и прилежащему ядру). В обоих случаях заканчиваются на ГАМКергических нейронах, идущих к бледному шару.

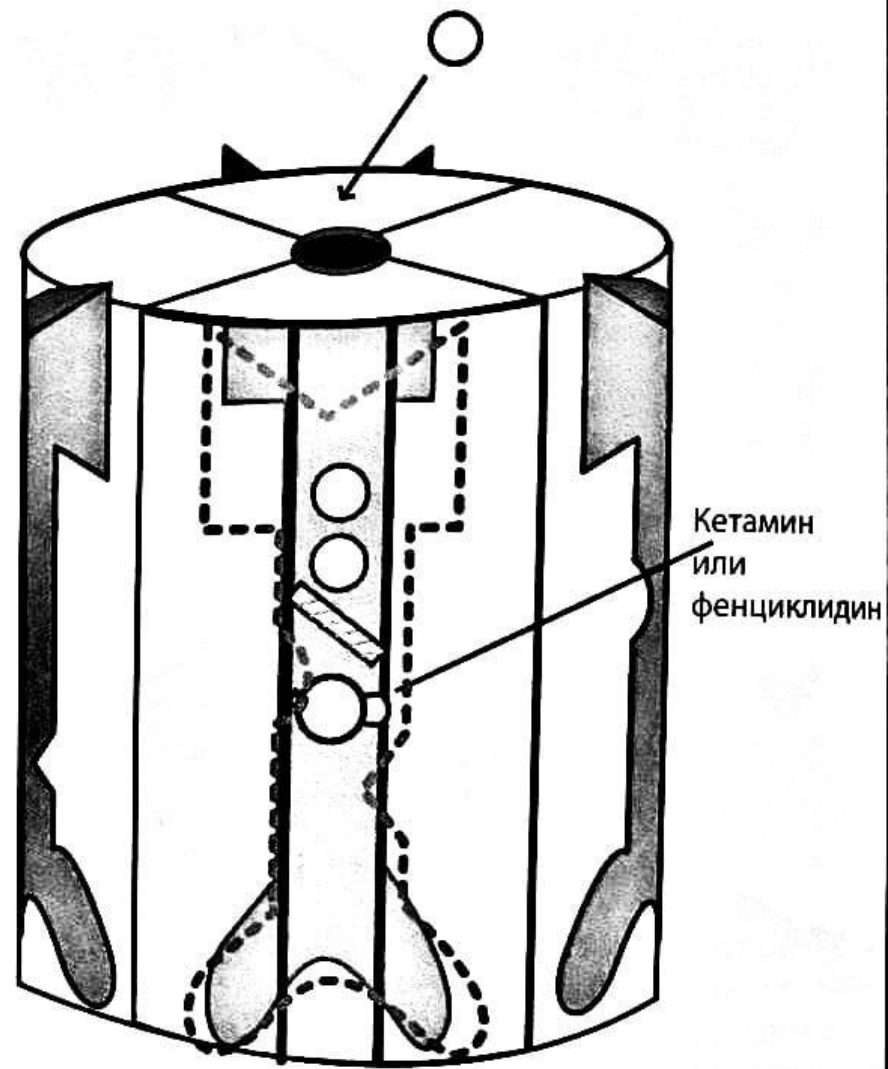
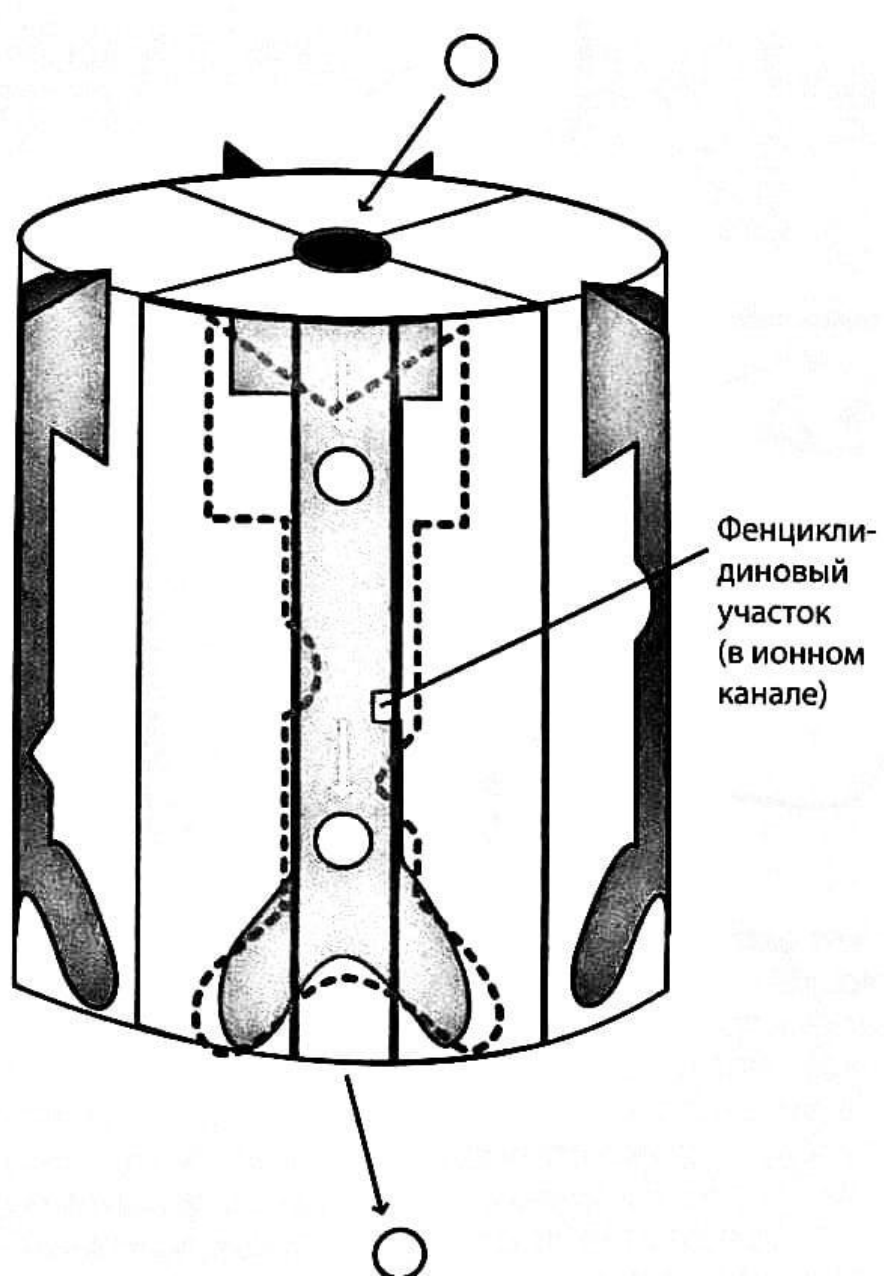
(в) Гипоталамо-аккумбенский - проецируется от вентрального гиппокампа к прилежащему ядру. Тоже оканчивается на ГАМКергических нейронах, идущих к бледному шару.

(г) Таламо-кортикальный - по этому пути сенсорная информация поступает от таламуса обратно в кору к пирамидным нейронам.

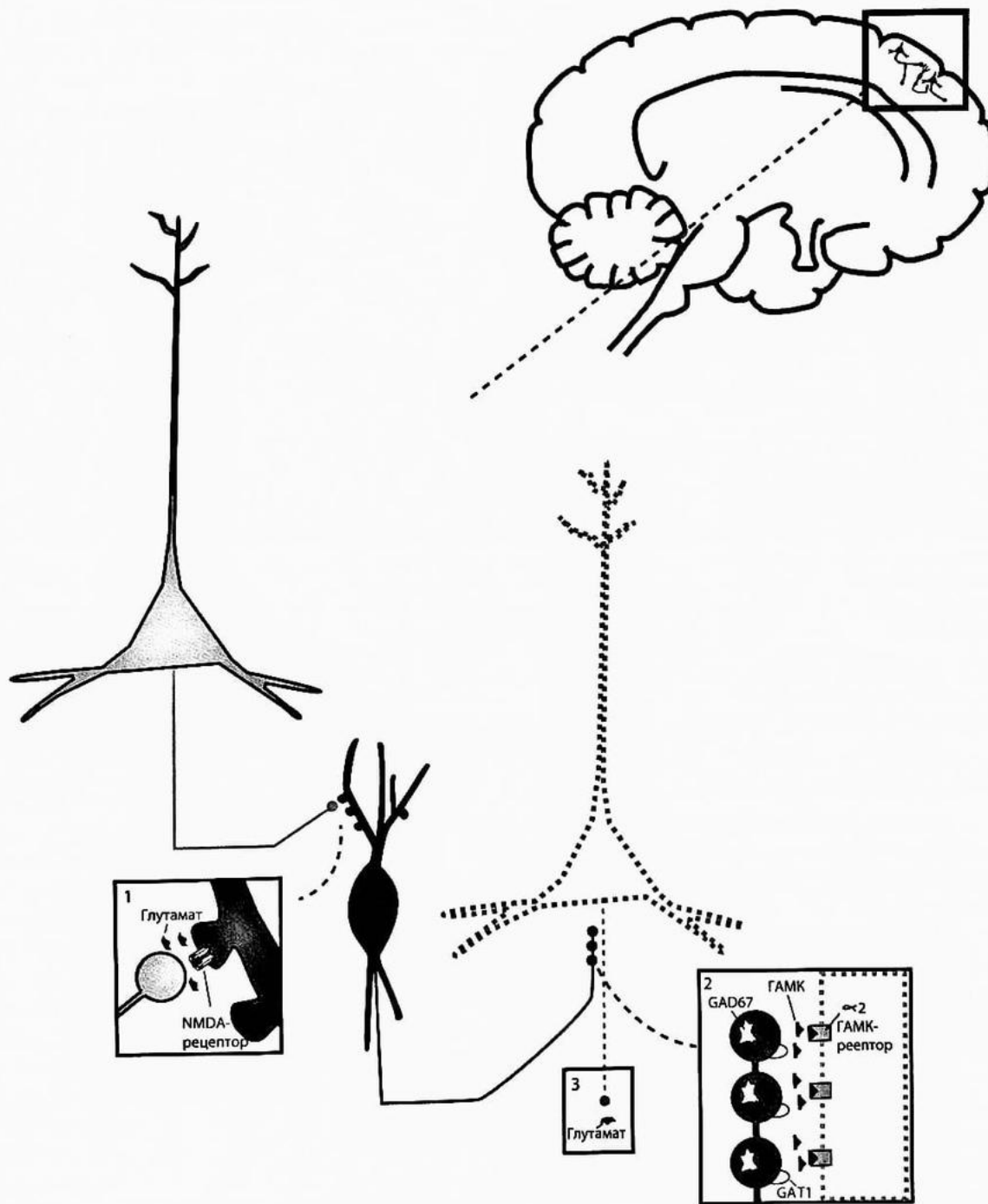
(д) Кортико-таламический - нисходит от префронтальной коры к таламусу, где может контролировать реагирование нейронов на сенсорную информацию.

(ж) Непрямые кортико-кортикальные глутаматные пути - с их помощью корковые пирамидные нейроны могут ингибировать друг друга посредством

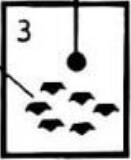
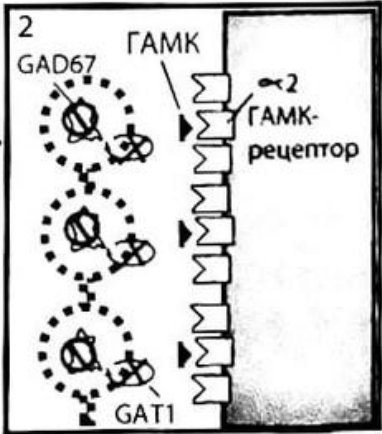
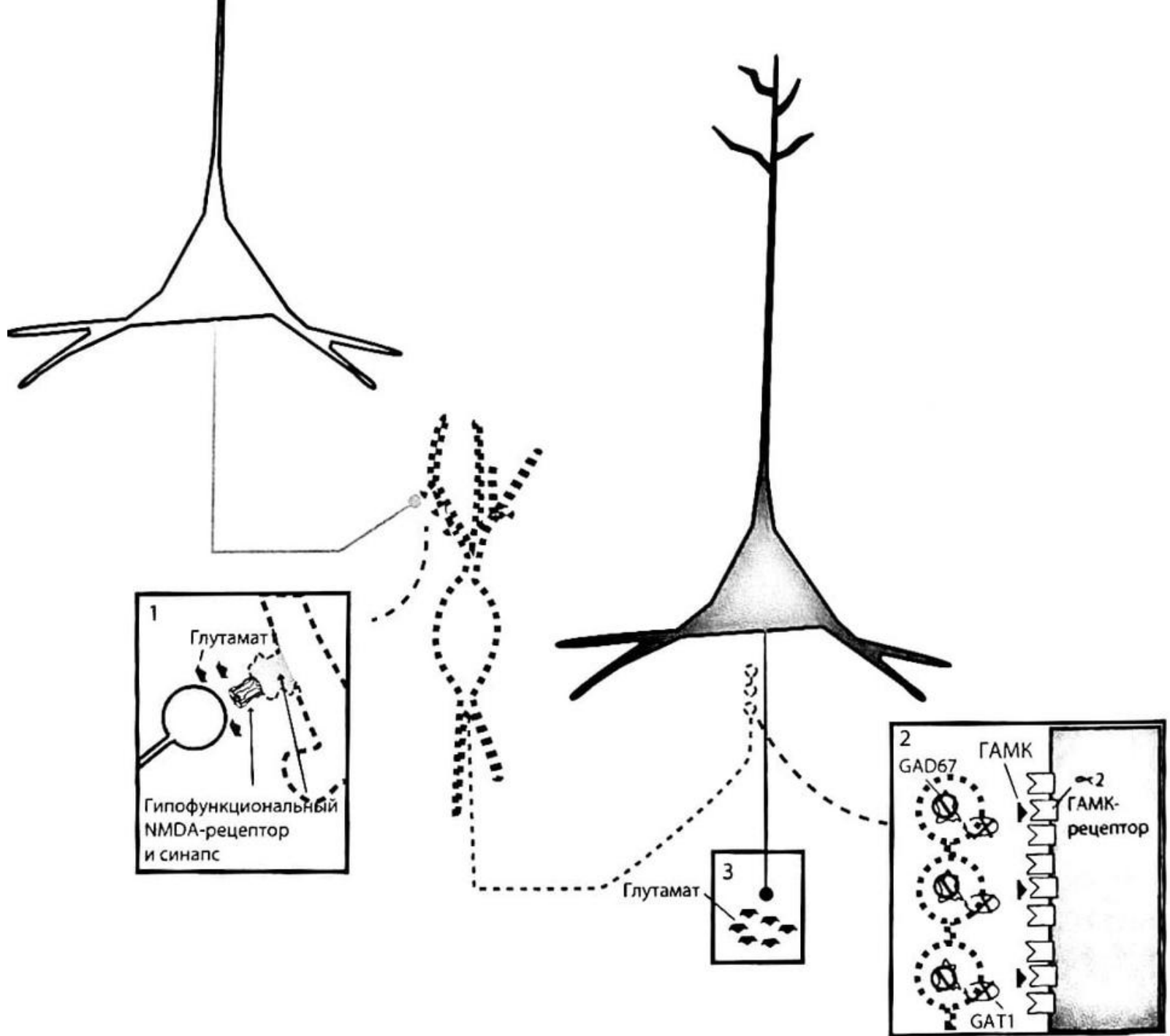
Участок воздействия фенциклидина и кетамина: связывание с фенциклидиновым участком открытого канала приводит к блокированию NMDA-рецептора



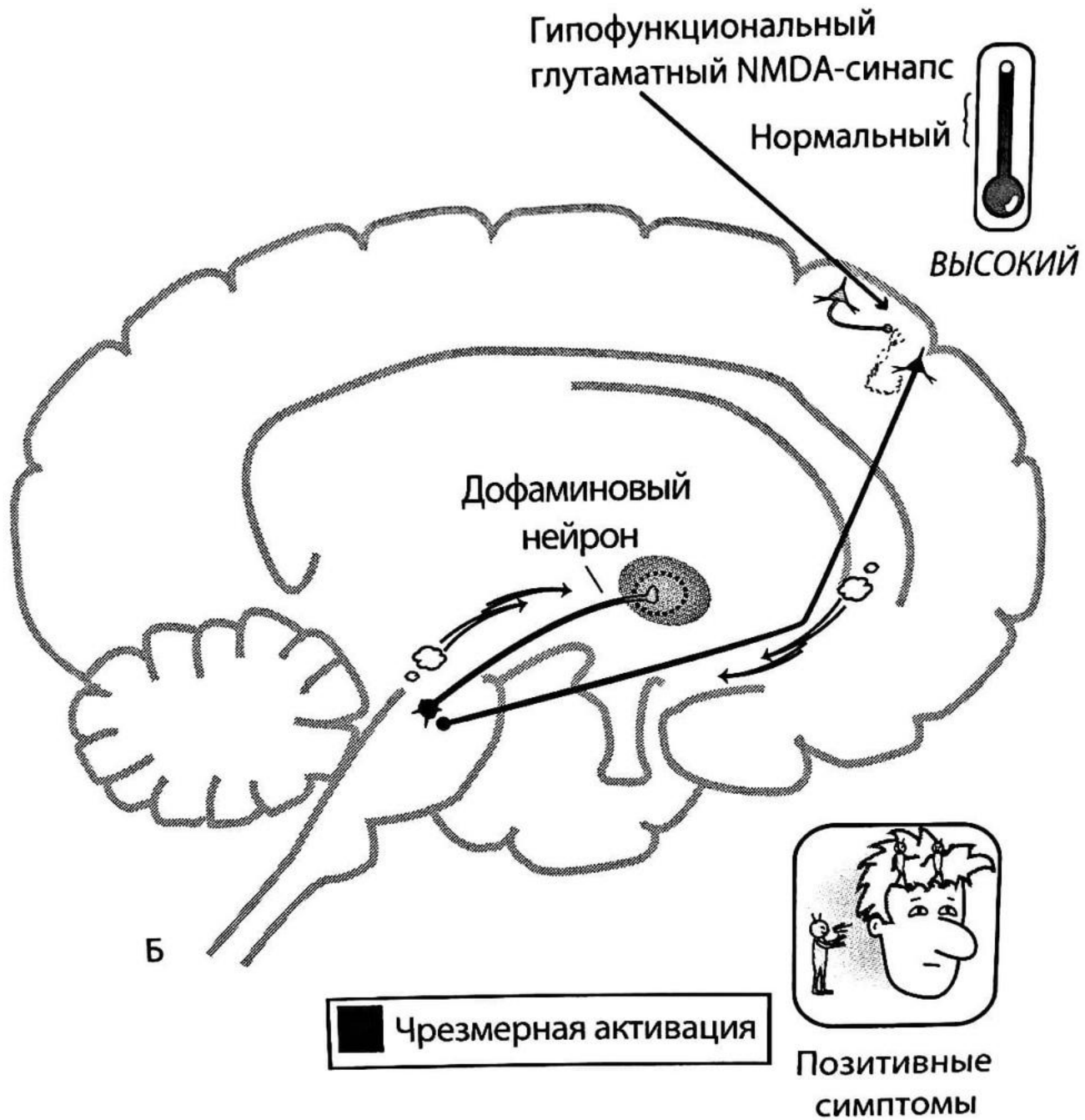
Гипотеза о гипофункции NMDA-рецепторов при шизофрении - основная современная нейрохимическая гипотеза шизофрении, согласно которой глутаматная активность в NMDA-рецепторах является недостаточной вследствие нарушения формирования глутаматергических синапсов в ходе развития нервной системы. Возникла на основании наблюдений за эффектом диссоциативов (фенциклидин, кетамин), являющихся антагонистами NMDA-рецепторов. В отличие от амфетаминов, действие которого отчасти подтверждает дофаминовые гипотезы, часто вызывая психотические симптомы, агонисты NMDA-рецепторов имитируют также когнитивные, негативные и аффективные симптомы шизофрении. Так как следствием дисфункции NMDA-рецепторов является и дофаминовая дисфункция (из-за связи глутаматных путей с нейротрансмиттерным центром ствола мозга), по сути гипотеза о гипофункции NMDA-рецепторов



Гипотетический участок глутаматной дисфункции при шизофрении - на некоторых вставочных ГАМКергических нейронах коры. По всей видимости, это связано с ошибками в генетическом программировании формирования этих конкретных вставочных ГАМКергических нейронов, которые могут быть выявлены в префронтальной коре как содержащие кальций-связывающий белок парвальбумин - они не могут исправно принимать химический сигнал от пирамидных нейронов префронтальной коры, с которыми они формируют синаптические соединения с дефектными NMDA-рецепторами. Это явление называется рассогласованность.

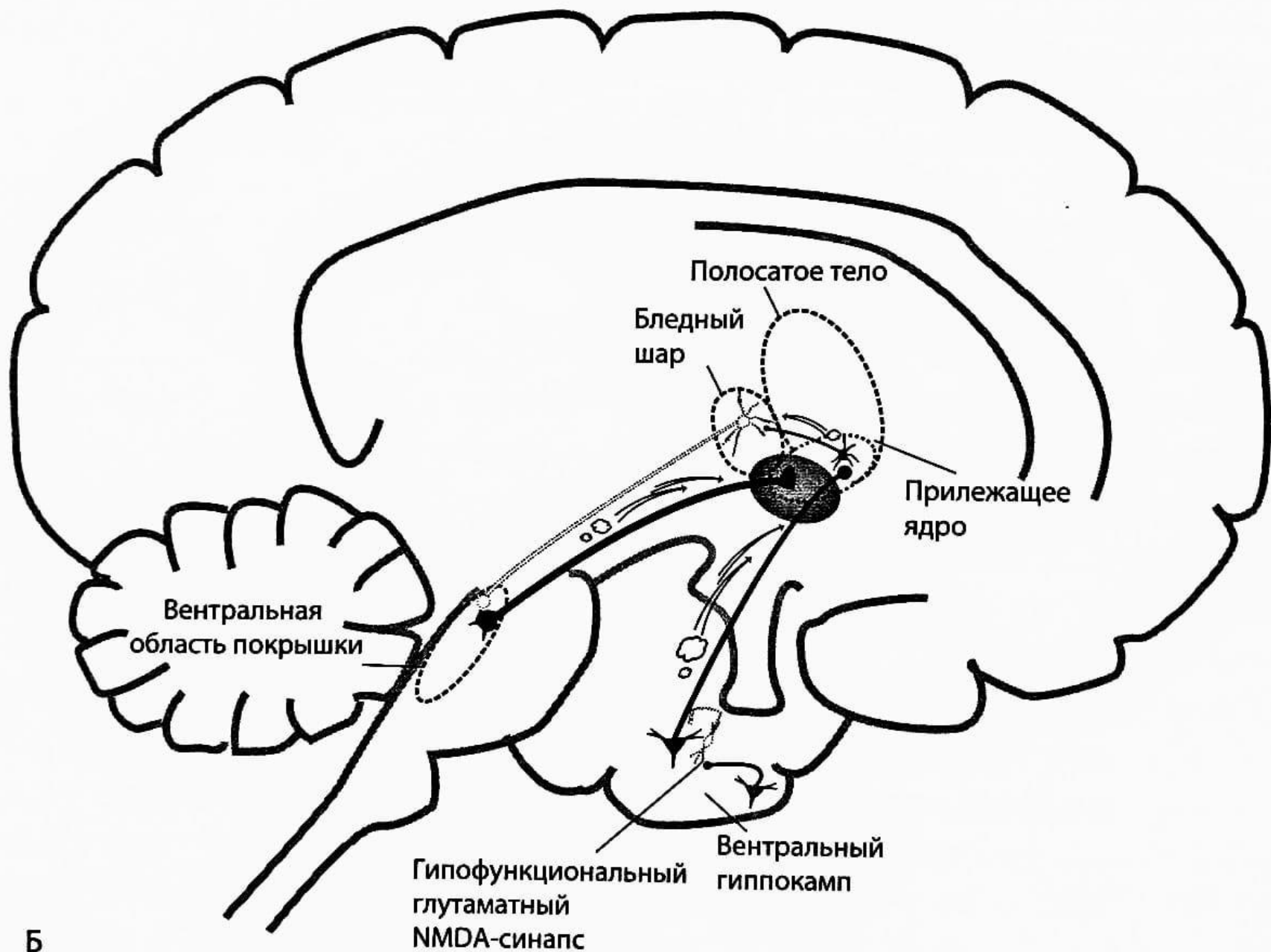


В парвальбумин-содержащих вставочных ГАМКергических нейронах префронтальной коры головного мозга пациентов с шизофренией имеются и другие дефекты, являющиеся следствием этой рассогласованности. В частности, в этих нейронах есть недостаток/сниженная активность фермента, образующего ГАМК - GAD67, декарбоксилазы глутаминовой кислоты. В результате этого в начальных сегментах постсинаптических аксонов пирамидных нейронов, которые они иннервируют, компенсаторно увеличивается число постсинаптических ГАМКа-рецепторов. Это связано с тем, что когда парвальбумин-содержащие вставочные ГАМКергические нейроны не функционируют должным образом, они не ингибируют ключевые глутаматергические пирамидные нейроны в префронтальной коре должным образом => они становятся гиперреактивными, и нарушается функционирование нисходящих дофаминовых путей.



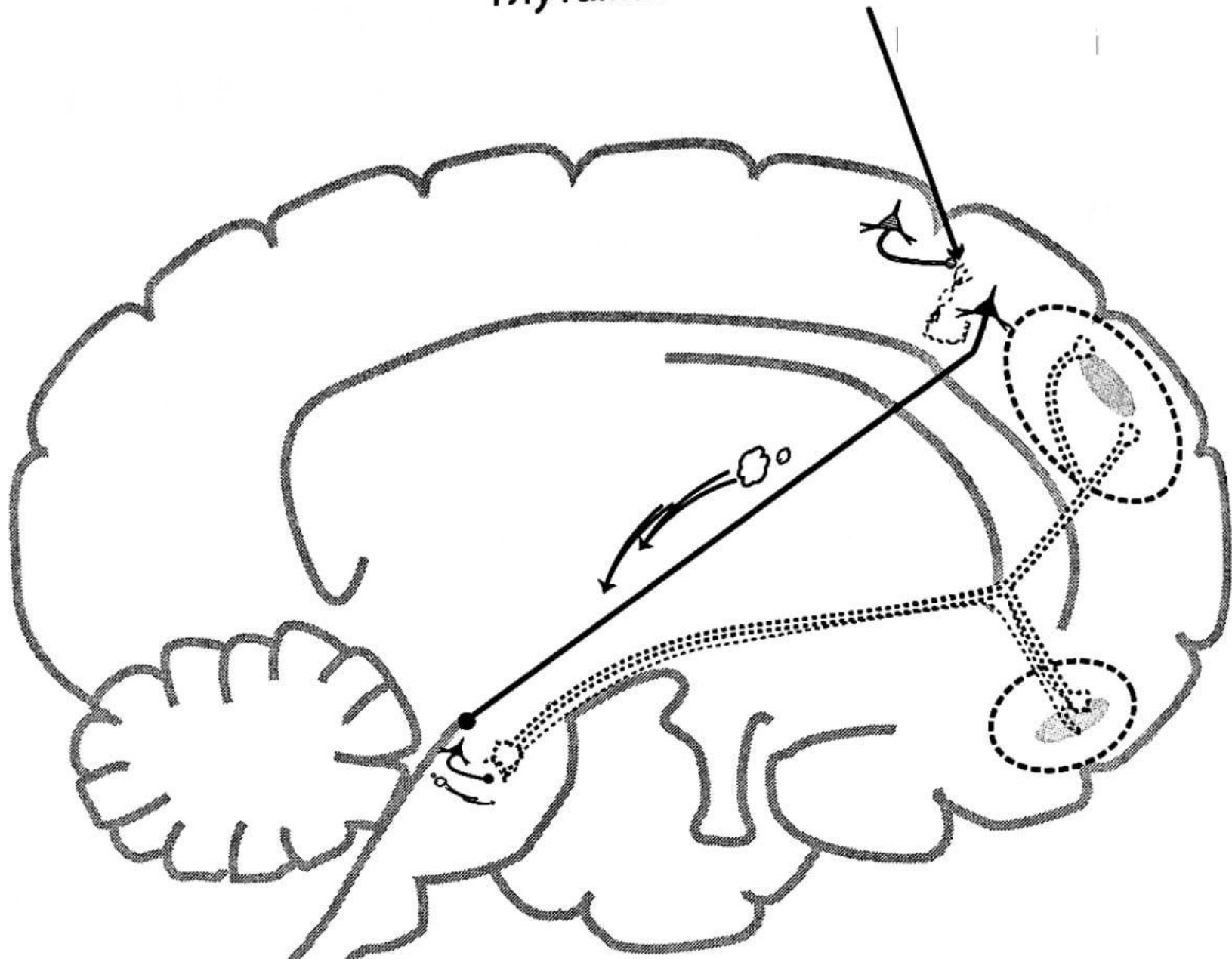
Связь гипотезы о гипофункции NMDA-рецепторов при шизофрении с дофаминовой гипотезой: позитивные симптомы

Кортико-стволовые глутаматные пути регулируют выход глутамата из коры в нейротрансмиссерный центр ствола мозга (вентральную область покрышки), откуда берут начало как мезолимбические, так и мезокортикальные дофаминовые проекции. Мезолимбический дофаминовый путь иннервируется глутаматными нейронами непосредственно => их чрезмерная активность при шизофрении вызывает дофаминовую гиперактивность в этом нижележащем мезолимбическом дофаминовом пути и позитивные симптомы при шизофрении.



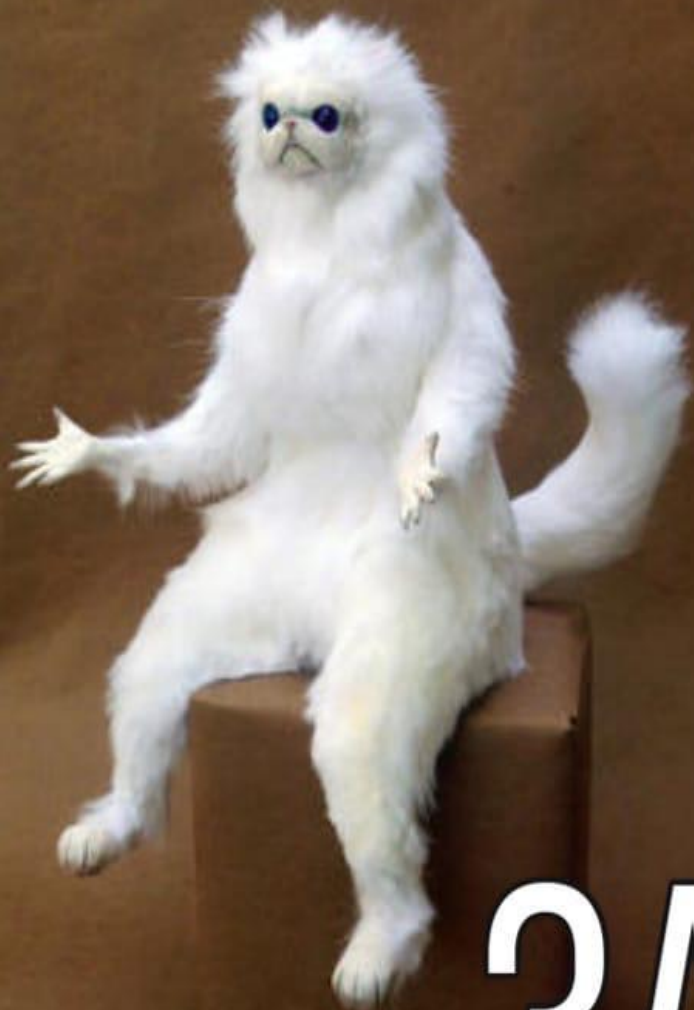
Гипофункция NMDA-рецепторов глутаматергических синапсов в вентральном гиппокампе тоже может приводить к мезолимбической дофаминовой гиперактивности. В норме глутамат, высвобождаемый в вентральном гиппокампе, связывается с NMDA-рецепторами на вставочном ГАМКергическом нейроне, стимулируя высвобождение ГАМК. ГАМК связывается с рецепторами на пирамидном глутаматном нейроне, который проецируется к прилежащему ядру, и высвобождение глутамата здесь ингибируется. Отсутствие глутамата в прилежащем ядре создает условия для нормальной активации ГАМКергического нейрона, проецирующегося к бледному шару, который в свою очередь обеспечивает нормальную активацию ГАМКергического нейрона, проецирующегося к вентральной области покрышки и нормальной активации мезолимбического дофаминового пути. При шизофрении активность NMDA-рецепторов на вставочных ГАМК-ергических нейронах снижена => по тому же пути это приводит к гиперактивации мезолимбического дофаминового пути.

Гипофункциональный
глутаматный NMDA-синапс



Связь гипотезы о гипофункции NMDA-рецепторов при шизофрении с дофаминовой гипотезой: негативные симптомы

Корково-стволовой глутаматный путь посредством вставочных пирамидных нейронов сообщается в вентральной области покрышки с мезокортикальным дофаминовым путем и тем самым регулирует высвобождение дофамина в префронтальной коре. Если активность NMDA-рецепторов на корковых вставочных ГАМКергических нейронах снижена, корково-стволовой путь будет гиперактивирован, что приведет к ингибированию мезокортикальных дофаминовых нейронов и уменьшению высвобождения дофамина в префронтальной коре. Это явление по всей видимости является основой для клиники негативных симптомов при шизофрении



ЗАЧЕМ