

Медиаторы, эволюция представлений

А.Л. Зефирова

Казанский государственный медицинский университет

Медиаторы (передатчики, посредники, нейромедиаторы, нейротрансмиттеры) – ключевые информационные молекулы в мозге и в периферической нервной системе. В настоящее время известны по крайней мере несколько десятков возможных медиаторов, относящиеся к различным классам химических соединений. Вместе с термином «медиатор» иногда в том же контексте используются расплывчатые термины «нейромодулятор», «нейроактивное вещество», «мессенджер», «комедиатор», «классический медиатор» и т.д. Большинство ученых воспринимают понятие медиатор очень широко, в то время как некоторые вкладывают в него очень жесткие и четкие критерии. Поэтому в нейрофизиологии вопрос, что такое медиатор, до сих пор полностью не решен.

До 50-х годов к медиаторам относили две группы низкомолекулярных соединений, которые сейчас называются “классическими”, “традиционными” медиаторами, — амины (ацетилхолин, адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин и др.) и аминокислоты (глутамат, аспартат, ГАМК, глицин). В 60-е годы была открыта третья группа низкомолекулярных медиаторов — пуриновые нуклеотиды. В это же время было выдвинуто предположение о медиаторной роли пептидов, которые составляют четвертую, по всей видимости самую многочисленную группу медиаторов. Совсем недавно к разряду медиаторов стали относить некоторые, образующиеся в организме газы (NO, H₂S, CO) и D-аминокислоты.

Такое обилие медиаторов ставит перед учеными вопрос – что же такое медиатор и каковы его критерии. Известно, что

ацетилхолин – это первый медиатор. Он был всесторонне изучен в нервно-мышечном соединении и в автономной нервной системе. Отсюда сформировалось представление, что все медиаторы должны быть точно такими как ацетилхолин. Они должны запасаться в нервном окончании в синаптических везикулах, высвобождаться из нервных окончаний кальцийзависимым образом, взаимодействовать со специфическими рецепторами постсинаптической мембраны и приводить к изменению проводимости мембраны для определенных ионов.

Однако в этих представлениях очень много сомнительного. Выяснилось, что медиаторы могут оказывать два принципиально разных типа физиологического действия, быстрое и медленное. Быстрые эффекты (наподобие вышеописанных эффектов ацетилхолина) обычно включают открытие или закрытие ионных каналов, являющихся частью рецепторного белка мембраны (ионотропные рецепторы) и сопровождаются изменениями проводимости мембраны. Медленные эффекты являются следствием метаболических изменений в клетке-мишени, чьи рецепторные белки называют метаботропными. Классические примеры – это образование циклического ГМФ, циклического АМФ или инозитолтрифосфата с помощью ферментов, связанных с рецепторами через ГТФ-связанные белки. Причем один и тот же медиатор может активировать как ионотропные, так и метаботропные рецепторы клетки. Кроме этого рецепторы к многим медиаторам обнаружены как на пре-, так и на постсинаптической мембранах. Сложность проблемы усугубляется тем, что

нейроны могут обмениваться информацией не только через нервные окончания, а и через сому, дендриты и аксоны. Эти данные привели к возникновению новых вопросов о функциях медиаторов. Может ли медиатор выделяться не из нервных окончаний нервной клетки? Оказалось, что некоторые медиаторы, высвобождаясь из нервных окончаний, действуют на рецепторы, встроенные в мембрану этого нервного окончания. Может ли вещество, которое действует на тот нейрон, который его и секретирует, быть медиатором? Возникает много вопросов с глиальными клетками. Количество нейронов среди клеток мозга невелико, а клетки глии составляют 85% от всех клеток. Может ли вещество быть медиатором, если оно действует преимущественно на глию, а не на нейроны? Может ли глиа высвобождать медиатор?

Представления о том, что системы выброса медиатора и рецепторы к нему колокализированы (расположены рядом) и разделены только узкой синаптической щелью между пре- и постсинаптическими клетками также требуют уточнения. Специфичность передачи сигнала может быть обусловлена наличием специализированных рецепторов к данному медиатору на клетках-мишенях, удаленных от места выброса, причем передача сигнала становится медленной и диффузной. Именно так действуют многие нейропептиды и некоторые классические нейромедиаторы, в частности моноамины, которые могут высвобождаться дистантно по отношению к клетке-мишени. Все это приближает механизм действия некоторых медиаторов к представлению о нейрогормонах, секре-

тируемых в межклеточную и спинномозговую жидкость или кровь и модулирующих состояние клетки-мишени, расположенной на значительном расстоянии от секреторной клетки.

В качестве медиаторов нейропептиды также не удовлетворяют догматическим критериям. Строго не доказано, что специфические пептидазы могут вызывать синаптическую инактивацию. Большинство пептидов не вызывают нейронального торможения или возбуждения, как ацетилхолин или ГАМК. Кроме этого пептиды в нервном окончании содержатся обычно в особых синаптических везикулах, которые в отличие от классических медиаторов, заполняются в теле нервной клетки. Эти везикулы секретируют пептиды обычно кальцийнезависимым механизмом экзоцитоза, без последующего эндоцитоза.

Еще меньше отвечают классическим критериям медиаторов газы (NO, H₂S, CO). Они не могут запасаться в синаптических везикулах и высвобождаться экзоцитозом. Более того, для них не существует рецепторов на постсинаптической мембране соседних клеток. Газы диффундируют из нейронов в соседние клетки, где связываются «ферментным рецептором». В отличие от классической схемы газы обычно участвуют в передаче ретроградного сигнала от пост- к пресинаптическому нейрону, а также могут вырабатываться в клетках глии.

Таким образом, после ацетилхолина каждый кандидат в медиаторы изменял наши представления о них. В лекции будут представлены современные данные о всех существующих в настоящее время медиаторных системах, рассмотрена современная интерпретация принципа Дейла.