

Леменков С. И.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Научный руководитель ассист. Кочеева М. В.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

5-гидрокситриптамин (5-НТ), или серотонин – это биогенный амин, который образуется главным образом в энтерохромаффинных клетках и нейронах ЖКТ, шишковидной железе и накапливается в тромбоцитах. Предшественником 5-НТ является аминокислота L-триптофан. Снижение количества триптофана в пище при одновременном повышении потребления аминокислот, с которыми он конкурирует за транспорт (фен, тир) в мозг, приводит к уменьшению синтеза 5-НТ в мозге и изменяет поведенческие реакции, из-за чего появилось множество предположений о роли серотонина и 5-НТ-рецепторов в развитии заболеваний и регуляции физиологических функций организма.

Начиная с 1970-х годов, активно предпринимались попытки исследования структуры и функции рецепторов 5-НТ. Были выделены 7 семейств рецепторов: 5-НТ₁, 5-НТ₂, 5-НТ₃, 5-НТ₄, 5-НТ₅, 5-НТ₆ и 5-НТ₇. Все они являются 7-TMS рецепторами, связанными с G-белком, за исключением рецептора 5-НТ₃ – лиганд-зависимого канала. Последний активирует внутриклеточный каскад вторичных мессенджеров, связываясь с серотонином, деполаризует мембрану, что приводит к возбуждению центров тошноты и рвоты, а также вызывает тревожность и судороги. Пять подтипов 5-НТ₁ рецепторов, ассоциированных с G_i белком, расположены в кровеносных сосудах и ЦНС. Они влияют на когнитивные и интегративные функции, участвуют в формировании эмоций, модулируют сексуальное поведение и регулируют температуру тела. Активация этих рецепторов стимулирует высвобождение гормонов (кортизол, АКТГ, окситоцин и др.), происходит ингибирование аденилатциклазы и снижение внутриклеточного уровня цАМФ, из-за чего угнетается высвобождение глутамата и ацетилхолина, что приводит к ухудшению памяти. Рецепторы 5-НТ₄, 5-НТ₆ и 5-НТ₇ связаны с G_s белками. Их активация приводит к увеличению уровня внутриклеточного цАМФ. Стимуляция 5-НТ₄ рецепторов вызывает быстрое антидепрессивное и противотревожное действие, поэтому эти рецепторы исследуются как перспективные мишени для новых антидепрессантов. Стимуляция 5-НТ₆ рецепторов приводит к угнетению выделения дофамина и норадреналина. Рецепторы 5-НТ₇ играют значительную роль в расслаблении гладких мышц сосудов и желудочно-кишечного тракта, регулируют циркадные ритмы, вовлечены в регуляцию настроения и эмоций, что также делает их мишенью при разработке антидепрессантов. Подтипы семейства рецепторов 5-НТ₂ ассоциированы с G_q белком. Их стимуляция приводит к повышению уровня инозитолтрифосфата и диацилглицерола в цитозоле клеток, в результате чего активируется протеинкиназа С и выделяются ионы Ca²⁺, последующий экзоцитоз в хромаффинных клетках снижается и уменьшается выделение норадреналина. 5-НТ₅ рецепторы в настоящее время плохо изучены. Известно, что они похожи между собой, в то время как схожесть с другими 5-НТ рецепторами у них низкая. Так как ещё не известны функции всех подтипов рецепторов, список будет увеличиваться. Хотя каждый серотониновый рецептор может быть активирован 5-НТ, различия в механизмах передачи сигнала, нейроанатомическом распределении и сродстве к синтетическим химическим веществам открывают возможности для открытия лекарств и уже сейчас это активно используется в клинической практике. Например, метаклопрамид, который является антагонистом 5-НТ₃ рецептора, снижает перистальтику пищевода и оказывает противорвотное действие.

Исследование структуры и функций новых подтипов 5-НТ рецепторов имеет огромное клиническое значение и открывает потенциал к созданию новых лекарственных форм, которые могли бы использоваться для купирования симптомов многих болезней.