



Молекулярные механизмы регуляции
поведения

Лекция 9

Молекулярные механизмы нервных и
психических болезней

Основные вопросы лекции

- Механизмы возникновения нервных и психических нарушений (возможные генетические, морфологические и нейрохимические причины патологий).
- Механизмы проявлений (симптомов) психических нарушений (нейрохимические изменения, проявляющиеся на поведенческом уровне).
- Терапия нервных и психических патологий.
- Моделирование патологий.

Цели и задачи моделирования

- Изучение механизма патологии на методическом уровне недоступном в исследованиях на человеке.
- Выявление молекулярного механизма действия психотропных препаратов (антидепрессантов, анксиолитиков, нейролептиков, антиконвульсантов).
- Понимание генетических и молекулярных причин различий в устойчивости к препаратам.
- Преклинический скрининг фармакологических препаратов.

Проблемы моделирования

- Точность и ясность определения моделируемой патологии. *Эта проблема должна быть решена в первую очередь.*
- Валидность модели – ее соответствие моделируемой патологии.
- Широта и точность моделирования. Какие стороны патологии моделируются. *Общие (механизмы и причины) и частные (симптоматика) модели.*
- Пределы использования модели.

Критерии валидности

- Face validity – поведенческие и эндокринные характеристики модели должны напоминать симптоматику моделируемой патологии.
- Predictive validity – фармакологические воздействия должны сходным образом влиять на характеристики модели и на симптоматику патологии.
- Construct validity – модель должна моделировать механизмы патологии, т.е. должна согласоваться с существующими представлениями о механизме патологии.

Классификация

- Нейродегенеративные:
 - болезнь Паркинсона или паркинсонизм,
 - хорея Хантингтона,
 - болезнь Альцгеймера или старческое слабоумие (сенильная деменция).
- Психические:
 - эпилепсия,
 - шизофрения,
 - маниакально-депрессивный психоз.
- Нарушения развития (аутизм, нарушения внимания и гиперактивность, Rett синдром)
- Нарушения моторики (болезни Паркинсона и Хантингтона, эпилепсия)
- Болезнь Альцгеймера
- Синдром навязчивых состояний (обсессивно-компульсивный синдром)
- Тревожность (фобии, посттравматических синдром)
- Шизофрения
- Аффективные расстройства (депрессия, биполярный психоз, мания)

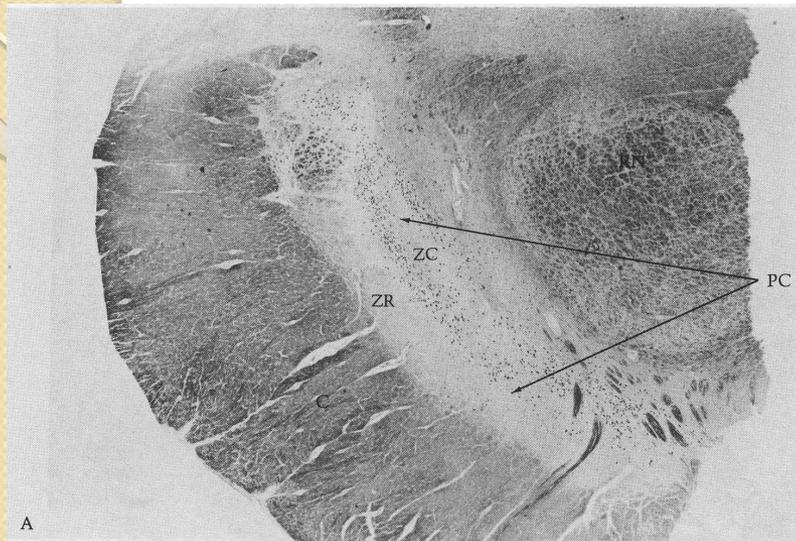
Балансная гипотеза

- Согласно балансной гипотезе плохая наследственность, нейродегенеративные процессы, инфекции, химическое, радиационное или механическое поражение нервной системы приводит к нарушению баланса функции различных медиаторных систем.
- Вне зависимости от природы поражающего агента наблюдаемые симптомы психических болезней являются следствием и внешним проявлением дисбаланса медиаторных систем.

Паркинсонизм (общее описание)

- Впервые описан лондонским психиатром James Parkinson (1817).
- Риск паркинсонизма 1 на 200 до 50 лет и 1 на 50 после 60 лет (Kaassinen et al., 2000).
- Характерные проявления: глубокое нарушение стереотипной двигательной активности, ее координации и инициации.
- У больных наблюдается ригидность, затруднены движения конечностей. Они движутся мелкими шажками (семенящая походка). Наблюдается тремор кистей рук.

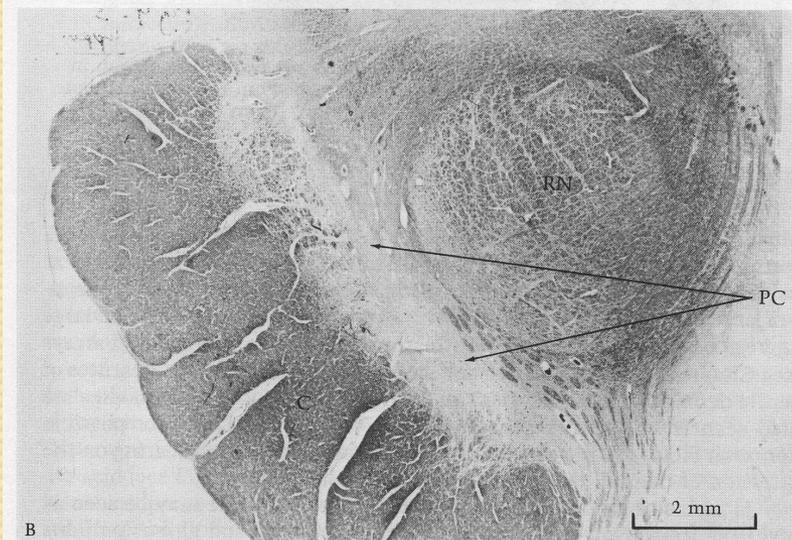
Гистологические и анатомические нарушения



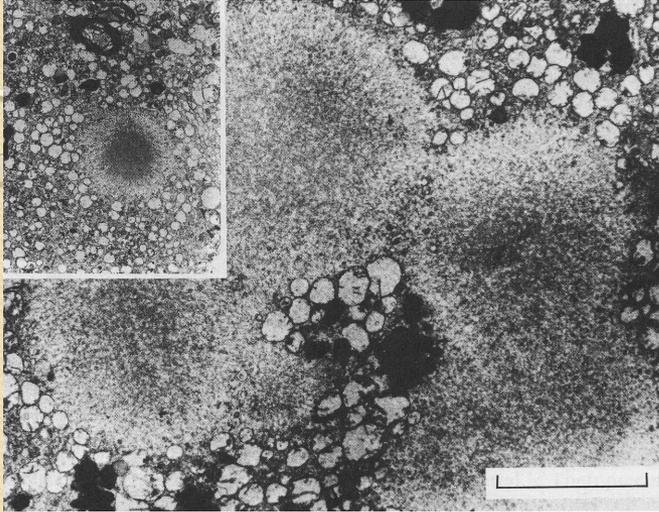
- Характерным признаком развитого паркинсонизма является обширная дегенерация ДА нейронов черного вещества. Затем дегенерация охватывает синее пятно, ядра шва и др.

- А – нормальная популяция пигментированных клеток в зоне компакта у 69 летнего мужчины.

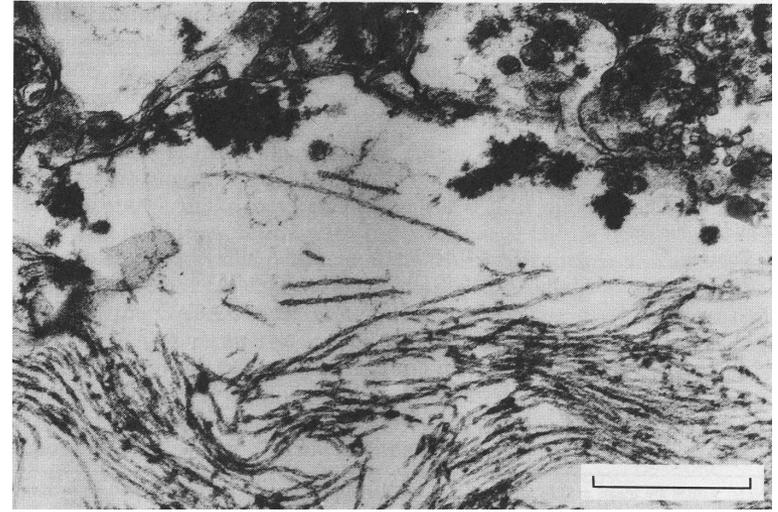
- В – потеря этих пигментных клеток у 69 летней женщины с болезнью Паркинсона.



Тельца Леви у больных паркинсонизмом



Тельца Леви



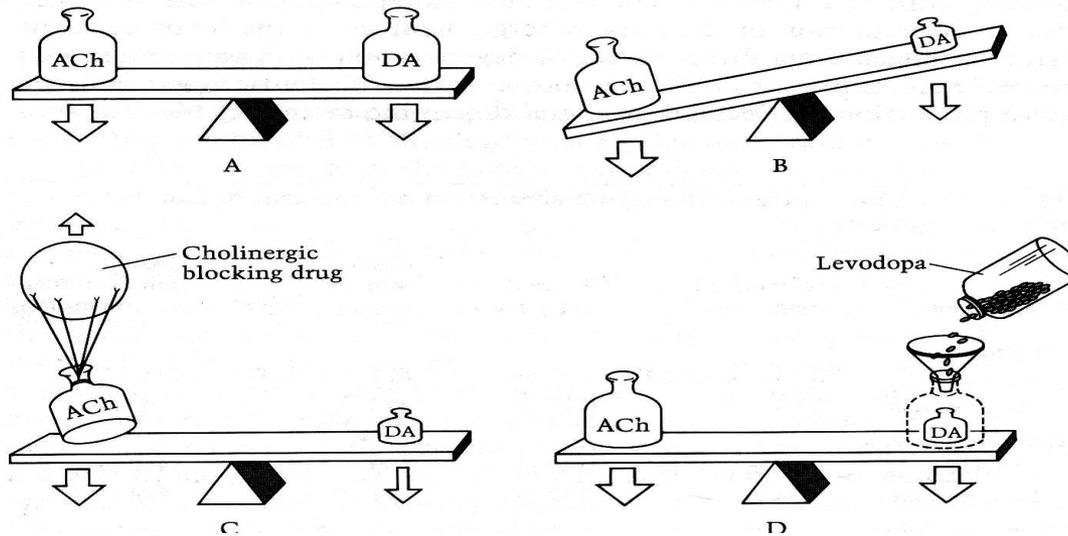
Нейрофибриллярные пучки

- В черном веществе и синем пятне появляются тельца Леви, состоящие из электронноплотного и аморфного ядра, окруженного радиальными тяжами. Тельца Леви включаются в межнейрональные взаимодействия и содержат α -синуклеин.
- Другим образованием являются нейрофибриллярные пучки.

Изменения в ДА системе при паркинсонизме

Регион	Состояние	ДА (µг/г)	ТГ (пмоль/мг/миг)
Скорлупа	Контроль	5.06±0.39	5.80 ± 0.80
	Болезнь	0.14±0.13	1.03 ± 0.40
Хвостатое ядро	Контроль	4.06±0.47	6.23 ± 0.67
	Болезнь	0.20±0.19	1.07 ± 0.17
Бледный шар	Контроль	0.5	1.17
	Болезнь	0.2	0.57 ± 0.07
Черное вещество	Контроль	0.46	5.80
	Болезнь	0.07	2.03 ± 2.03

Дисбаланс ДА и АХ при паркинсонизме



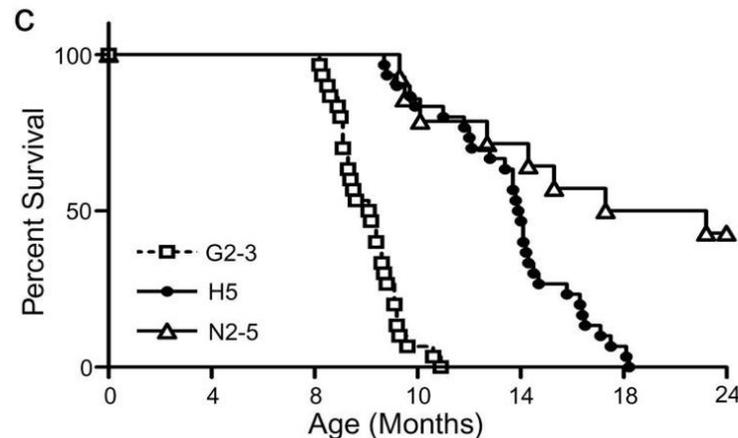
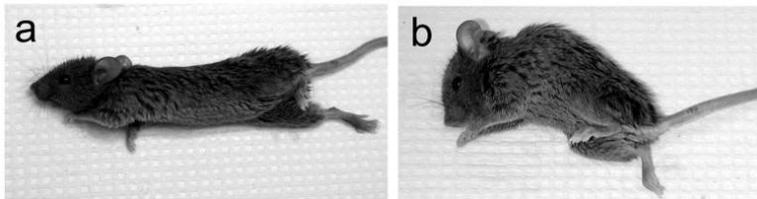
- В норме ДА ингибирует холинергические нейроны стриатума.
- Снижение уровня дофамина смещает равновесие в сторону АХ.
- Холинолитик атропин и L-ДОФА нормализуют состояние.

Факторы риска паркинсонизма

Локус	Ген/ Белок	Наследование	Возможная функция
PARK1/ PARK4	<i>SNCA</i> / α -синуклеин	АД	Пресинаптический белок, компонент телец Леви, играет важную роль в экзо- и эндоцитозе
PARK2	<i>PARK2</i> / Паркин	АР	Убиквитин Е3 лигаза, играет важную роль в убиквитин-зависимом протеолизе и митофагии
PARK6	<i>PINK1</i> / Серин/треонин-протеинкиназа PINK1	АР	Митохондриальная протеин киназа, играет важную роль в митофагии
PARK7	<i>PARK7</i> / Белок DJ-1	АР	Шаперон, является сенсором оксидантного стресса и защищает клетки от токсических воздействий
PARK8	<i>LRRK2</i> / Киназа 2 с лейцин богатыми повторами, дардарин	АД	Протеин киназа, принимает участие в контроле над обменом синаптических везикул и динамикой цитоскелета, в функционировании митохондрий, лизосом и аппарата Гольджи
PARK9	<i>ATP13A2</i> / АТФаза 13A2	АР	Лизосомная АТФаза, играет важную роль в лизосомной аутофагии

- Генетические факторы (несколько %)
 - Нейротоксины, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР), ротенон
 - Загрязнения среды, ионы Mn
 - Нарушения метаболизма (диабет)

Линия мышей - B6.Cg-Tg (Prnp-SNCA*A53T) 23Mkle/J



Кривые выживания для трансгенных линий $\text{Hu}\alpha\text{-Syn}$ (A53T). Более высокая экспрессия трансгена связана с более ранним началом заболевания и его смертью.

- Экспрессируют мутацию A53T человеческого альфа-синуклеина под контролем прионного промотора (хромосома 2).
- В возрасте 10-13 мес неврологические нарушения и гибель.
- Введение МРТР вызывает развитие паркинсонизма у человека и обезьян, слабее у мышей.

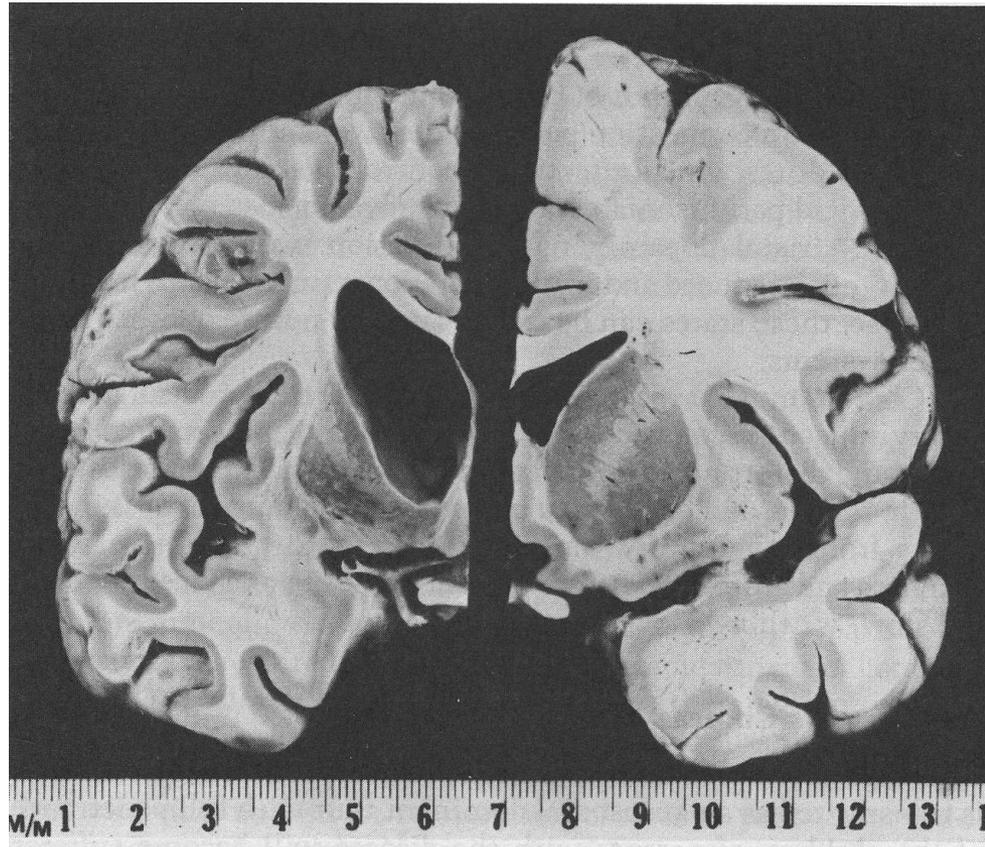
Лечение паркинсонизма

- Введение холинолитиков.
- Пересадка ДА нейронов или стволовых клеток от эмбрионов. Имеются сообщения о долговременных положительных результатах.
- Генная терапия. Введение в мозг вирусных или плазмидных векторов, несущих гены факторов роста GDNF или BDNF.
- Введение в мозг клеток клеток, экспрессирующих BDNF или GDNF.

Хорея Хантингтона

- Впервые описана нью-йорским психиатром George Huntington (1872).
- Риск 1 на 20000. Наблюдается в возрасте 35-45 лет. Летальный исход через 15 лет после начала.
- Характеризуется дискинезией по типу хореи (вычурные вальсирующие движения рук и ног) и на последних стадиях выраженным слабоумием.
- Возникновение хореи связывают с экспансией CAG (глутамин) повторов в гене, кодирующем белок хантингтин. Нормальное число повторов 6-35, а при хорее 36-121.

Изменения в мозге при хорее Хантингтона



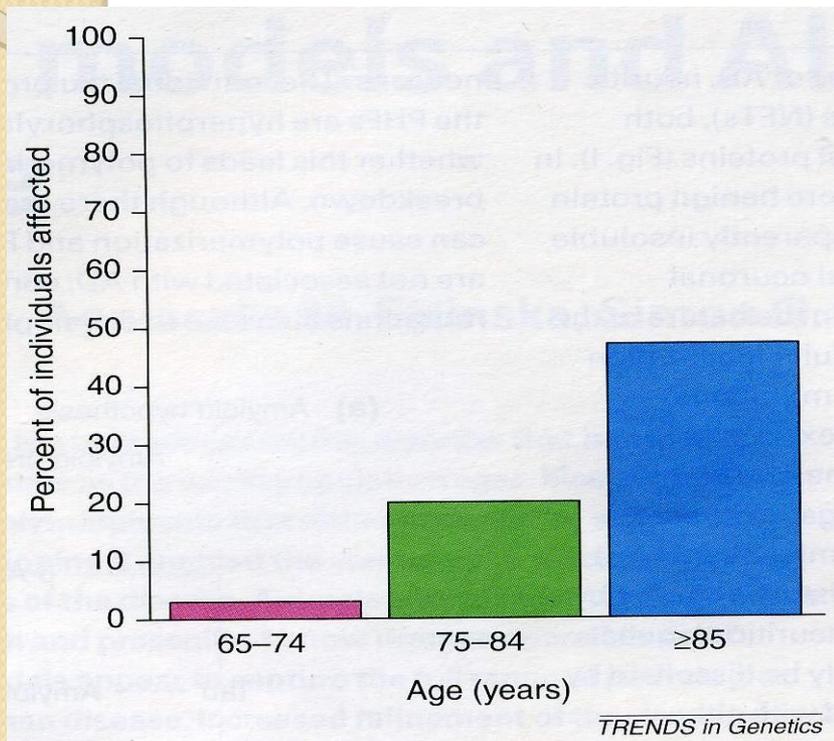
- Наблюдается значительная дегенерация базальных ганглиев, хвостатого ядра, скорлупы и бледного шара что сопровождается увеличением боковых желудочков.
- Происходит повсеместная дегенерация коры мозга.

Изменения в ГАМК и ХЭ системах мозга при хорее

Регион	Состояние	ГД	ГАМК	ХАТ	М-ХР
Скорлупа	Норма	4.4	4.4	21.8	18.9
	Болезнь	0.9	1.76	9.1	8.7
Хвостато е ядро	Норма	5.1	2.87	11.9	13.9
	Болезнь	1.5	1.57	5.4	8.8
Бледный шар	Норма	7.1	-	0.9	-
	Болезнь	1.9	-	1.5	-
Черное вещество	Норма	6.5	5.58	1.2	-
	Болезнь	2.2	2.18	1.0	-

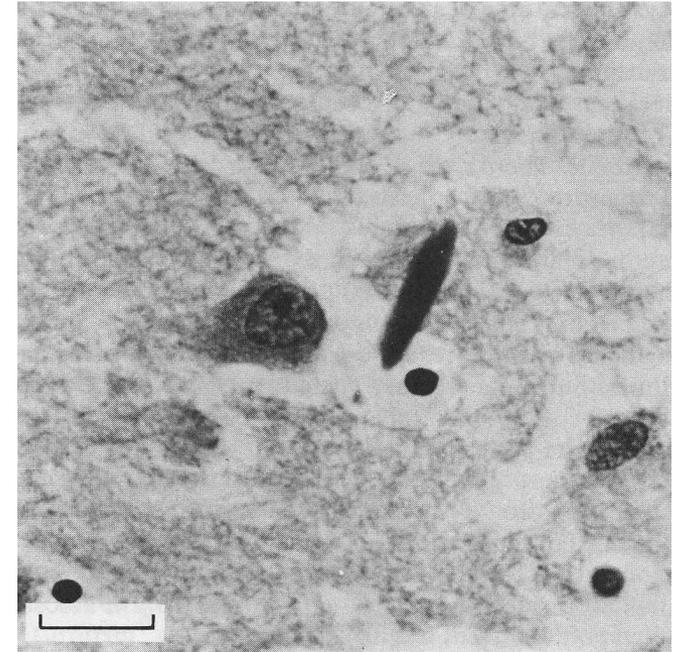
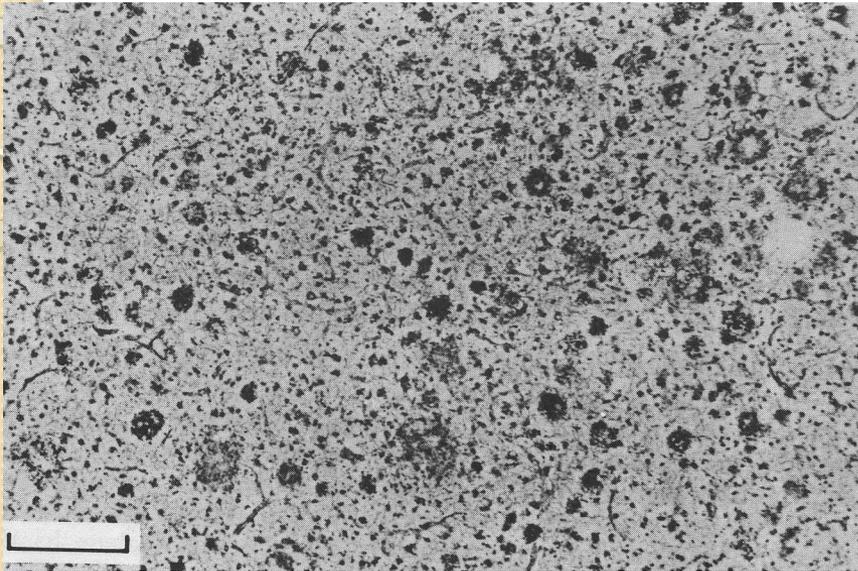
ГА – глутаматдекарбоксилаза, ХАТ-
ацетилхолинтрансфераза
М-ХР- мускариновые холинорецепторы.

Болезнь Альцгеймера (клиника)



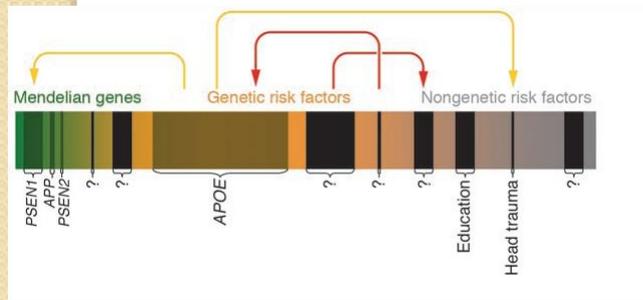
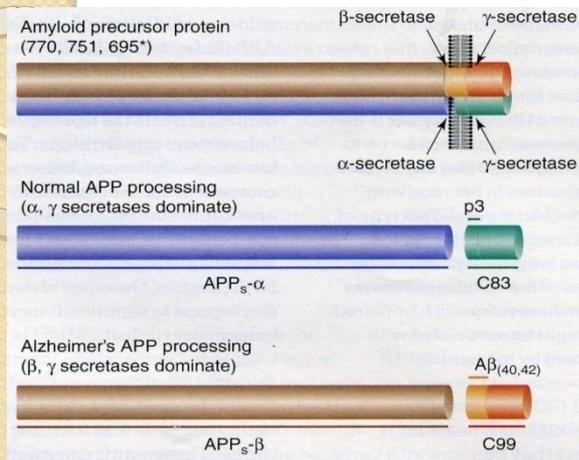
- Около трети пожилых пациентов в психиатрических клиниках страдают старческим слабоумием.
- При болезни Альцгеймера эти изменения наблюдаются у лиц моложе 65 лет.
- Клинические черты: значительное снижение большинства мыслительных способностей, памяти, интеллекта и оценки. Нарушения речи и узнавания. Масса мозга уменьшается на 20-30%.

Морфологические изменения



- Дегенерация большого числа (ХЭ) нейронов коры и гиппокампа. Дефицит пирамидальных нейронов.
- Появляются сенильные бляшки, состоящие из дегенерированных нервных волокон и β -амилоидных нитей, в коре и гиппокампе.
- Другой характерной чертой является фибриллярные пучки и тела Гирано, содержащие аномальный тау протеин, в гиппокампе.

Молекулярный механизм болезни Альцгеймера



- Нормальное расщепление APP белка происходит α-секретазой, которая разрезает белок посередине β-амилоидного фрагмента. При болезни Альцгеймера работают в основном β- и γ-секретазы, которые образуют β-амилоид.
- APP – ген предшественника β-амилоида, PSEN1 и PSEN2 – гены мембранных белков пресенилинов (1 и 2), регулирующих γ-секретазу.

Лечение болезни Альцгеймера

- Вакцинация. Иммунизация мышей PDAPP $A\beta_{42}$ предотвращает образование бляшек.
- Хроническое введение нестероидных противовоспалительных препаратов, которые обычно используются для лечения ревматоидных артритов, значительно снижают риск болезни.
- Ведутся разработки применения ингибиторов секретаза.

Классификация эпилептических припадков

- Эпилепсия является одной из самых распространенных психопатологий и наблюдается у 1 из 200.
- Различают три категории припадков:
- Grand mal – генерализованные билатеральные судороги, включающие гиперактивность всей коры и обычно сопровождающиеся потерей сознания.
- Petit mal – генерализованные припадки не приводящие к мышечным судорогам и длящиеся секунды, сопровождаются потерей внимания и сознания. Могут происходить до 1000 раз в день.
- Фокальные припадки – включают взрывные мышечные сокращения. Связаны с гиперактивностью локальных (фокальных) участков коры. В целом не связаны с потерей сознания.

Этиология эпилепсии

- Первичная нейрональная активность, запускающая приступ, часто локализована в определенном участке мозга – эпилептическом фокусе, который остается активным постоянно.
- Примерно 30-40% эпилепсии протекает по типу grand mal и сопровождается нарушениями в височной коре и в слоях гиппокампа под нею.
- Склероз средней части височной доли в 50-60% случаев связан с эпилепсией.
- Склероз височных долей может быть вызван нарушением кровоснабжения в результате родовой травмы, инфекций.
- Эпилептические припадки сами могут привести к локальной гибели клеток и склерозу.
- Другие формы эпилепсии также ассоциируются с органическими нарушениями, опухолями, гематомами, менингитом или травмами мозга.

Эпилептический фокус

- Эпилептический фокус представлен клетками с повышенной импульсной активностью, которые окружают омертвелые участки поражения (в случае травмы или инфекции).
- Возбуждение от этих клеток при определенных условиях может иррадиировать к соседним здоровым нейронам, вовлекая их в очаг.
- Полагают, что причиной локальной гиперактивности являются изменения в ионных каналах и рецепторах на поверхности нейрона, делающие его особо чувствительным к возбуждающим медиаторам (глутамату) или мало чувствительным к тормозным медиаторам (ГАМК).
- Возможно предрасположенность к эпилепсии связана с локальной потерей тормозных вставочных (ГАМК) нейронов в фокусе.

Генетика эпилепсии

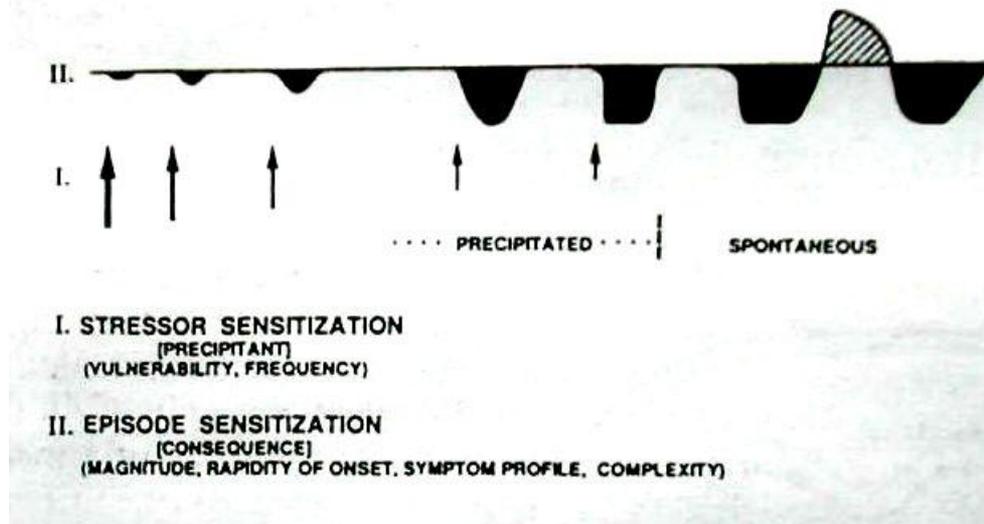
Каналы	Мутации	Эпилепсия
Na ⁺	SCN1A,2A,!B	генерализованная и детская миоклоническая
K ⁺	KCNA1	фокальные судорги
	RCNQ2,Q3	детская
Cl ⁻	CLCN2	идеопатическая генерализованная
ГАМКА	GABRA1	доминантная детская миоклональная
	GABRG2	генерализованная
H-XP	CHRNA4,B2	доминантная фокальная

Балансная гипотеза

- Полагают, что молекулярной причиной эпилептического припадка является нарушение баланса глутамата и ГАМК.
- Активацию глутаматных нейронов связывают либо с генерацией, либо с экспансией эпилептической гиперактивности. Глутамат и его агонисты (каиновая кислота) при введении в мозг могут вызывать судороги. NMDA рецепторы являются мишенями барбитуратов. Антагонист рецепторов 2-амино-7-фосфогептановая кислота предотвращает экспериментальную эпилепсию.
- ГАМК интернейроны предотвращают синхронизацию возбуждения. Недостаток витамина В6 приводит к судорогам, а ингибиторы ГАМК трансминазы – антисудорожное действие. Бензодиазепины и барбитураты оказывают антисудорожное действие.
- Идеальный антиконвульсант должен одновременно повышать ГАМК и снижать глутаматную активность.

Динамическая гипотеза Р. Поста

FIGURE 2. Two Types of Sensitization in Affective Illness



- Объясняет динамику развития приступа.
- Возникла из экспериментов по киндлингу.
- Первый приступ вызывает нейрохимические и нейробиологические изменения, снижающие порог последующего приступа, пока приступы не будут спонтанными.

Антиконвульсанты

- Купируют судорожную активность.
- Основная модель – коразоловые судороги (блокада ГАМК-А рецепторов).
- Идеальный антиконвульсант должен подавлять коразоловые судороги и не оказывать побочного седативного или наркотического действия.
- Стимуляторы ГАМК-А рецепторов барбитураты или бензодиазепины (диазепам) эффективно купируют коразоловые судороги, но вызывают видимый седативный (барбитураты) или наркотический эффект (диазепам – привыкание).

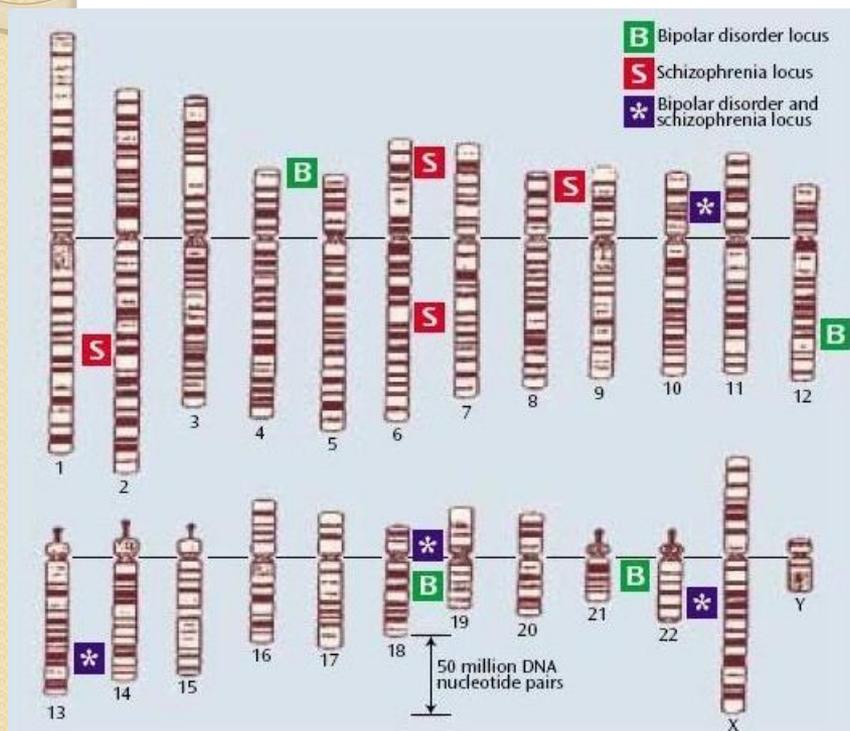
Модели эпилепсии

- Kindling – раздражение областей мозга (гиппокампа, височной коры или миндалина) в течение 1 с током 200-300 μA один раз в день в течение нескольких дней. Это приводит к развитию спонтанной генерализованной судорожной активности.
- Коразоловые судорги, вызванные блокадой ГАМКА рецепторов.
- Аудиогенная эпилепсия. Развивается у некоторых крыс при действии сильного звукового стимула: вначале двигательное возбуждение, а затем припадок. Линия крыс Крушинского-Молодкиной была селекционирована из популяции Вистар на высокую предрасположенность к аудиогенным припадкам.

Заключение

- В основе механизма болезней Паркинсона, Хантингтона и Альцгеймера лежат нейродегенеративные процессы, связанные с существенной редукцией популяции нейронов мозга.
- Причины эпилепсии также связаны с массовой гибелью нейронов в результате травмы или инфекции.
- Дисбаланс медиаторных систем, вызванный дегенерацией, является причиной наблюдаемых нарушений поведения и психики.

Молекулярная природа шизофрении и депрессии не ясна, но полигенный контроль их риска является общепризнанным



Распределение в геноме человека локусов, сцепленных с шизофренией (красные), биполярным психозом (зеленые), и с обоими патологиями (синие).

Шизофрения



Этиология шизофрении

- Широко распространенное заболевание, характеризующееся аутизмом, бредом, нарушением логического мышления, паранойей и галлюцинациями.
- Тяжелые формы шизофрении характеризуются нарушениями эмоциональной и волевой сферы, моторными нарушениями кататонического типа.
- Шизофрения, по видимому, включает нейродегенерацию, поскольку с помощью ПЭТ и МРТ обнаружено небольшое увеличение размеров желудочков мозга у шизофреников.
- Наблюдается уменьшение объема серого вещества височных долей коры, редукция объема миндалины и гиппокампа.
- У монозиготных близнецов дискордантных по шизофрении обнаружены различия в объемах боковых и четвертого желудочков.
- Тенденция к уменьшению нейронов и дендритов в коре.

Нарушение фильтрации сигналов в мозге шизофреников

- Здоровый мозг реагирует на новый или важный стимул, но отсеивает повторяющиеся и не имеющие значение сигналы.
- Полагают, что у шизофреников процесс фильтрации сигналов нарушен и их мозг переполнен ненужной информацией.
- Моделью для изучения фильтрации является startle рефлекс. Амплитуда ответа резко снижается если стимулу предшествует подпороговый сигнал.
- У больных шизофренией снижено престаимульное ингибирование. Это свидетельствует о дефиците сенсомоторной фильтрации.

Дофаминовая гипотеза

- Большинство исследователей связывают позитивные симптомы шизофрении (бред, галлюцинации) с гиперактивностью ДА системы.
- Дофаминовая гипотеза основана в основном на высокой эффективности блокаторов D_2 рецепторов (галоперидол) при лечении позитивных симптомов шизофрении. Имеется хорошая корреляция между способностью нейролептиков купировать шизофрению и их сродством к D_2 рецепторам.
- Сходство амфетаминовых психозов с параноидной шизофренией.
- Длительное употребление ДОФА вызывает шизофренические симптомы.
- Аналог дофамина алкалоид мескалин вызывает цветные галлюцинации.

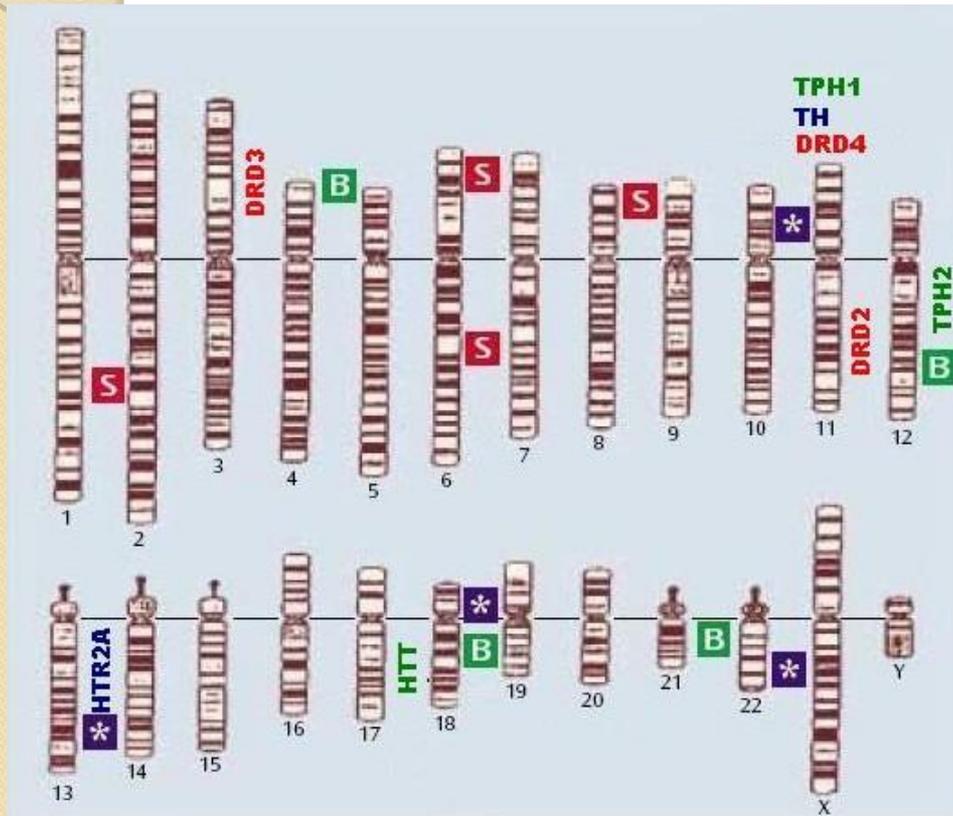
Критика дофаминовой гипотезы

- Нейролептики блокируют D_2 рецепторы в течение нескольких минут, т.к. терапевтический эффект наступает через несколько недель или месяцев.
- Не было обнаружено устойчивых изменений в ДА системе шизофреников. Имеются данные о снижении и увеличении обмена ДА.
- Паркинсонизм, который связан с дефицитом ДА, может сосуществовать с шизофренией.
- Введение препаратов усиливающих секрецию ДА обычно не приводит к шизофрении.
- Наблюдается up-регуляция D_4 рецепторов.
- Не обнаружено изменения плотности D_2 рецепторов.

Серотониновая гипотеза шизофрении

- 5-НТ_{2А} рецепторы являются мишенью типичных и атипичных нейролептиков.
- Агонисты 5-НТ_{2А} рецепторов являются мощными галлюциногенами (DOI, LSD-25).
- В посмертных исследованиях обнаружено увеличение уровня серотонина в базальных ганглиях шизофреников. Отмечено снижение плотности 5-НТ_{2А} и увеличение 5-НТ_{1А} во фронтальной коре шизофреников.
- Можно полагать, что серотонин отвечает за негативные (кататония) симптомы шизофрении.
- Правильнее говорить о дисбалансе между серотониновой и ДА системами при шизофрении.

Возражение обеим гипотезам

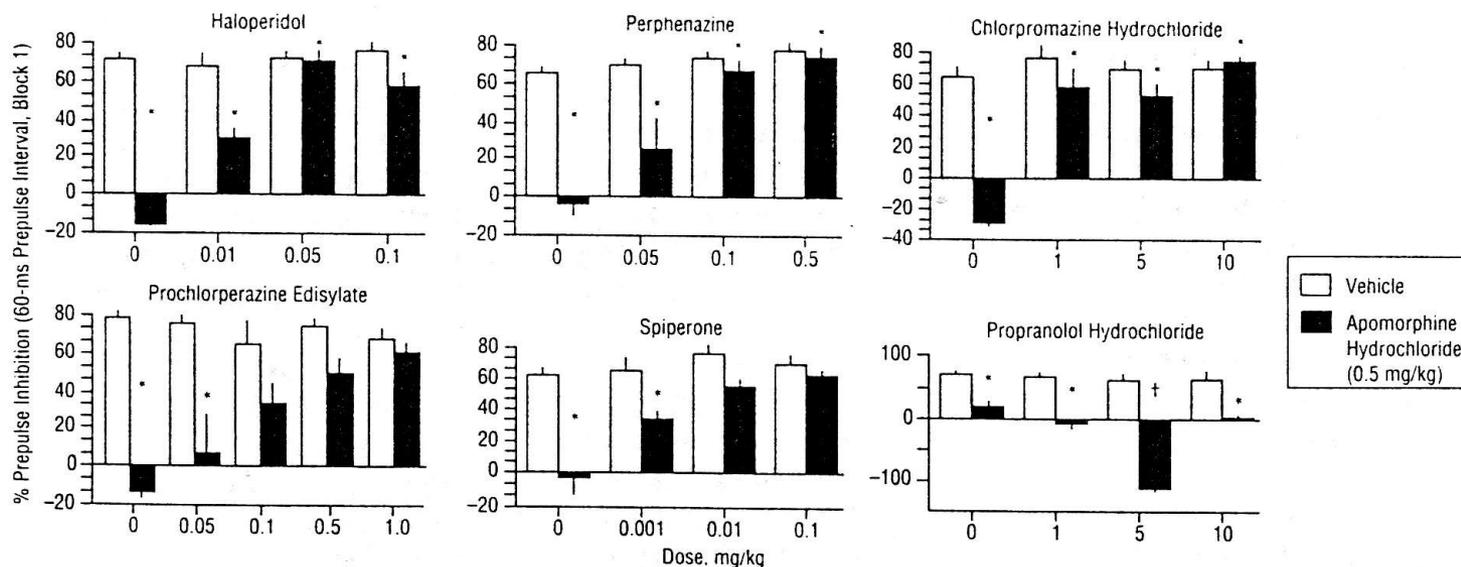


- Гены, кодирующие функцию дофаминовой и серотониновой систем, рассматриваются как гены-кандидаты, ассоциированные с шизофренией и депрессией.
- Однако за исключением генов TPH2 и 5-HT_{2A} рецептора, не обнаружено колокализации генов кандидатов с локусами шизофрении и биполярных психозов.

Нейролептики

- Купируют позитивные симптомы шизофрении (бред и психомоторное возбуждение).
- Большинство клинически эффективных нейролептиков являются антагонистами D2 или 5-HT2A рецепторов. Мишенью типичных нейролептиков (галоперидола) является пресинаптический D2 рецептор.
- Побочным эффектом типичных нейролептиков является каталепсия.
- Атипичные нейролептики являются антагонистами D4 и 5-HT2A рецепторов. Каталепсия выражена слабее.

Преclinical testing of neuroleptics



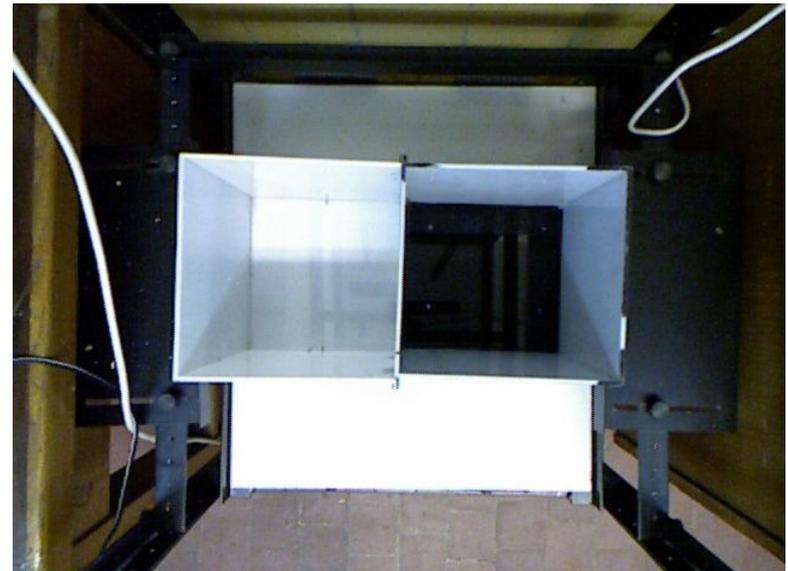
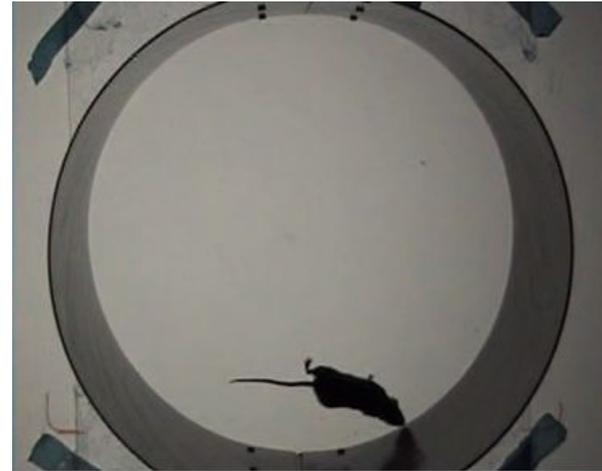
- Introduction of amphetamine or other dopamine agonists.
- Introduction of a D₁ receptor agonist, apomorphine, causes a decrease in the magnitude of prepulse inhibition. This decrease is selectively reversed by neuroleptics.

Аффективные расстройства

- Повышенная тревожность и фобии.
- Посттравматический синдром.
- Маниакально-депрессивный психоз.

Анксиолитики

- Снижают чувство тревоги и страха.
- Мишенями клинически эффективных анксиолитиков являются ГАМК-А рецепторы (бензодиазепины) или 5-HT_{1A} рецепторы (группа буспирона).
- Побочное действие: зависимость (диазепам) или снижение двигательной активности и температуры (буспирон).



Маниакально-депрессивный психоз

- В развитых странах 12.7% мужчин и 21.3% женщин страдают депрессивными психозами.
- Основным отличием от шизофрении является редкое проявление галлюцинаций и бреда, но чрезвычайно сильное нарушение эмоциональной сферы (баланса позитивных и негативных эмоций).
- При униполярных депрессиях и маниях преобладают негативные или, соответственно, позитивные эмоции.
- При циклических биполярных психозах происходит периодическое чередование негативных и позитивных симптомов.
- Наиболее тяжелым и опасным проявлением МДП является депрессия, которая нередко приводит к суициду.

Депрессия



- Депрессия характеризуется апатией, снижением интереса, чувством безисходности. Бредом собственной бесполезности, чувством вины суицидальными мыслями.

Классификация депрессий по происхождению

- Реактивная депрессия вызывается внешними факторами, чаще всего стрессом.
- В современном индустриальном обществе наиболее распространенным триггером реактивной депрессии является страх потери социального статуса, положения в обществе, состояния, работы, страх за близких, смерть родственников, друзей.
- Страх физической смерти или изнасилования значительно реже является причиной реактивной депрессии. Считают, что он является причиной посттравматического психоза.
- Эндогенная депрессия со стрессом непосредственно не связана, но предрасположенность к ней определяется внешними генетическими факторами. Возможно стресс и депрессия разделены значительным промежутком времени.
- Сезонная (атипическая депрессия) возникает у некоторых индивидов при снижении иллюминации в осенний и зимний периоды.

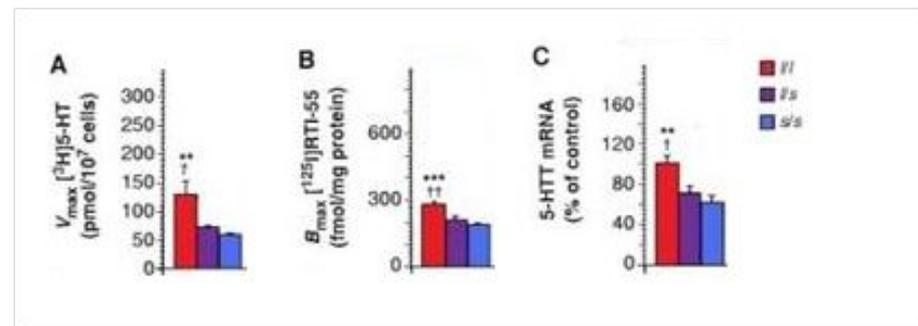
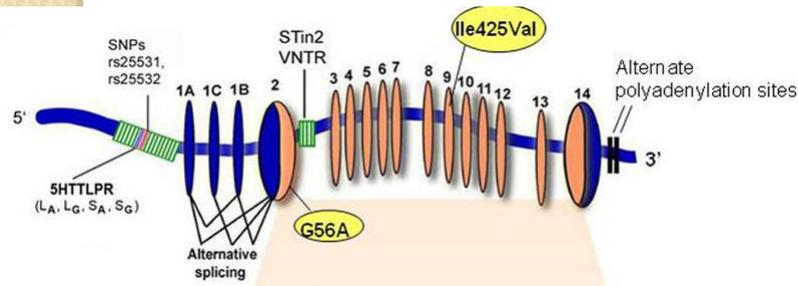
Генетический контроль депрессии

Table 1: Overview of recent evidence for candidate genes for bipolar disorder (BPD)

Gene	Location	Functional significance	Supportive evidence
<i>DISC1</i>	1q42	Neuronal structural protein	Millar <i>et al.</i> (2004)
<i>DRD5</i>	4p16.1	DA system regulates emotion and motivation	Holmes <i>et al.</i> (2001)*
<i>DAT</i>	5p	Mediates reuptake of DA	Greenwood <i>et al.</i> (2001)
<i>HTR4</i>	5q	Encodes the 5-HT4 receptor, which influences DA secretion	Ohtsuki <i>et al.</i> (2002)
<i>GRIN1</i>	9q	Codes for a critical NMDA receptor subunit; lithium may act via NMDAR	Mundo <i>et al.</i> (2003)
<i>DRD4</i>	11p	DA system regulates emotion and motivation	Muglia <i>et al.</i> (2002)
<i>BDNF</i>	11p	Neuronal growth factor involved in stress and antidepressant response	Sklar <i>et al.</i> (2002), Neves-Pereira <i>et al.</i> (2002), Kernie <i>et al.</i> (2000)*, Dluzen <i>et al.</i> (2001)*, Lyons <i>et al.</i> (1999)*
<i>DRD2</i>	11q	DA system regulates emotion and motivation	Massat <i>et al.</i> (2002a)
<i>NCAM1</i>	11q	Involved in neuronal growth and pathway formation	Arai <i>et al.</i> (2004)
<i>P2RX7</i>	12q	Calcium-stimulated ATPase; influences neurotransmitter release and neurogenesis	Barden <i>et al.</i> (2004)
<i>G72/G30</i>	13q	<i>G72</i> interacts with D-amino acid oxidase; <i>G30</i> unknown	Hattori <i>et al.</i> (2003), Chen <i>et al.</i> (2004), Schumacher <i>et al.</i> (2004)
<i>HTR2A</i>	13q	May mediate effects of serotonin reuptake inhibitors	Ranade <i>et al.</i> (2003)
<i>GRIN2A</i>	16p	Glutamate receptor subunit	Itokawa <i>et al.</i> (2003)
<i>ADCY9</i>	16p	Second messenger in neuronal signaling; may be antidepressant target	Toyota <i>et al.</i> (2002b)
<i>5-HTT</i>	17q	Promoter alleles affect transcriptional efficiency of 5-HTT	Collier <i>et al.</i> (1996), Rotondo <i>et al.</i> (2002)
<i>CHMP1.5</i>	18p	Affects G-protein signaling	Berrettini (2003)
<i>COMT</i>	22q	<i>COMT</i> alleles affect enzymatic activity	Lachman <i>et al.</i> (1996), Rotondo <i>et al.</i> (2002)
<i>GRK3</i>	22q	Regulates homeostatic brain response to DA	Barrett <i>et al.</i> (2003), Niculescu <i>et al.</i> (2000)*
<i>GABRA3</i>	Xq	BPD may stem in part from GABA deficit	Massat <i>et al.</i> (2002b)
<i>MAOA</i>	Xp	Degrades DA, serotonin, norepinephrine	Preisig <i>et al.</i> (2000)

DISC1, disrupted-in-schizophrenia 1; DA, dopamine; DRD, dopamine D; DAT, dopamine transporter; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptors; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; NCAM1, neural cell-adhesion molecule 1; *P2RX7*, purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 7; ADCY9, adenylate cyclase type 9; COMT, catechol O-methyltransferase; GRK3, G-protein receptor kinase 3; GABRA3, gamma amino butyric acid receptor 3; GABA, gamma amino butyric acid.

*Animal study.



FEATURE ARTICLE

A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders

M Anguelova¹, C Benkelfat² and G Turecki¹

¹Douglas Hospital Research Center, McGill University, Montreal, Canada; ²MUHC, McGill University, Montreal, Canada

The different 5-HT (serotonin) receptors including the serotonin transporter (5-HTT) are candidate genes for affective disorders such as major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BD). They have been investigated in a number of allelic association studies where the individual results have been inconsistent, and therefore, definite conclusions are difficult to make. Systematic reviews using meta-analytical techniques are a reliable method for objectively and reproducibly assessing individual studies and generating combined result. This study aimed at reviewing published studies investigating the association between affective disorders (MDD and BD) and variation at genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter. We performed National Library of Medicine database searches to identify potential studies. More than 430 articles were reviewed and 86 studies met the inclusion criteria for participation in our review. Of these, 41 studies investigated 45 different 5-HT receptor variants and 45 studies investigated at least one of two commonly studied 5-HTT polymorphisms in MDD. Many studies investigated the association between MDD and BD with the 5-HT_{2A} 102 T/C, the 5-HTT promoter 44 bp insertion/deletion and the intron 2 VNTR polymorphisms, and thus, these could be pooled using meta-analytical techniques. The overall odds ratio (OR) for the combined individual results was significant for BD and the two 5-HTT polymorphisms: Mantel–Haenszel weighted OR $\frac{1}{4}$ 1.14, CI: 1.03–1.26, $P \frac{1}{4}$ 0.015 for the promoter locus ($N \frac{1}{4}$ 3467) and Mantel–Haenszel Weighted odds ratio OR $\frac{1}{4}$ 1.18, CI: 1.05–1.32, $P \frac{1}{4}$ 0.004 for the VNTR locus ($N \frac{1}{4}$ 3620). However, sensitivity analysis indicated that, in each case, the overall positive association could be mostly attributed to the large effect of one individual study. Therefore, these results suggest that, although promising, further studies are required to assess appropriately the evidence suggesting an association between BD and 5-HTT. Molecular Psychiatry (2003) 8, 574–591. doi:10.1038/sj.mp.4001328

Keywords: bipolar disorder; major depressive disorder; genetic association studies; genetic polymorphisms; serotonin receptors; serotonin transporter

Механизм депрессии. Гипотезы

- Многочисленные клинические наблюдения и эксперименты свидетельствуют о ключевой роли моноаминов в механизме депрессии.
- Различают следующие гипотезы о механизме депрессии:
 - Дофаминовая (R.Willner)
 - Норадреналиновая.
 - Серотониновая.
 - Кинурениновая гипотеза (Лапин и Оксенкруг, 1970).
 - Цитокиновая гипотеза (Р.Дантзер, Б.Леонард).
 - Метаболическая гипотеза.
 - Нейротрофическая (Ronald Duman, 1998).

Дофаминовая гипотеза

- Предложена R. Willner и соавторами в начале 90 г. прошлого века.
- Идеологической базой служит представление о ключевой роли дофамина в механизме внутреннего подкрепления. Связывают депрессию с гипофункцией мезолимбической ДА системы.
- Авторы использовали модель хронического умеренного стресса (чередование стрессоров, таких как голодание, жажда, свет, звук, плавание и т.п.).
- Через 3-4 недели у животных развивалась ангедония отсутствие удовольствия. Животное теряло предпочтение сладкой воды. Отмечены изменения в ДА системе.
- Однако данные не были подтверждены другими исследователями. Популярностью не пользуется.

Норадреналиновая гипотеза

- Базируется на ключевой роли НА синего пятна в механизме неизбежного стресса, который вызывает чувство беспомощности, аналогичное депрессивной идее (безисходности).
- Полагает, что в основе по крайней мере реактивной депрессии лежит дисрегуляция НА системы синего пятна. Неизбегаемый стресс вызывает гиперактивацию НА нейронов, приводит к опустошению НА депо и изменению плотности адренорецепторов.
- Harro, Orelund (1996) полагают, что первичным является дисрегуляция НА системы синего пятна, а затем – серотониновой.

Серотониновая гипотеза

- Связывает эндогенную депрессию с нарушениями (снижением функции) серотониновой системы мозга.
- Имеются данные об увеличении плотности 5-HT_{2A} и 5-HT_{1A} рецепторов в коре мозга депрессивных самоубийц. Хроническое введение антидепрессантов вызывает down-регуляцию 5-HT_{2A} рецепторов.
- Опустошение серотониновых депо резерпином вызывает рецидивы у депрессивных больных.
- Серотониновый транспортер и MAOA являются мишенью для большинства антидепрессантов.
- Признается наибольшим числом исследователей.

Возражения серотониновой гипотезе

- Электроконвульсивный шок оказывает антидепрессантное действие, но повышает плотность 5-HT_{2A} рецепторов.
- Недостаток тиреоидных гормонов является одним из факторов риска депрессии. Однако тиреоидэктомия снижает плотность и экспрессию 5-HT_{2A} рецепторов в коре мозга крыс (Kulikov et al., 1999).
- Некоторые авторы (Clear et al., 1995; 1996) отмечают снижение активности 5-HT_{2A} рецепторов у депрессивных больных.
- Антидепрессант тианептин активирует транспортер.
- Антидепрессанты блокируют обратный захват в течение минут, а их терапевтический эффект развивается через несколько недель или месяцев.

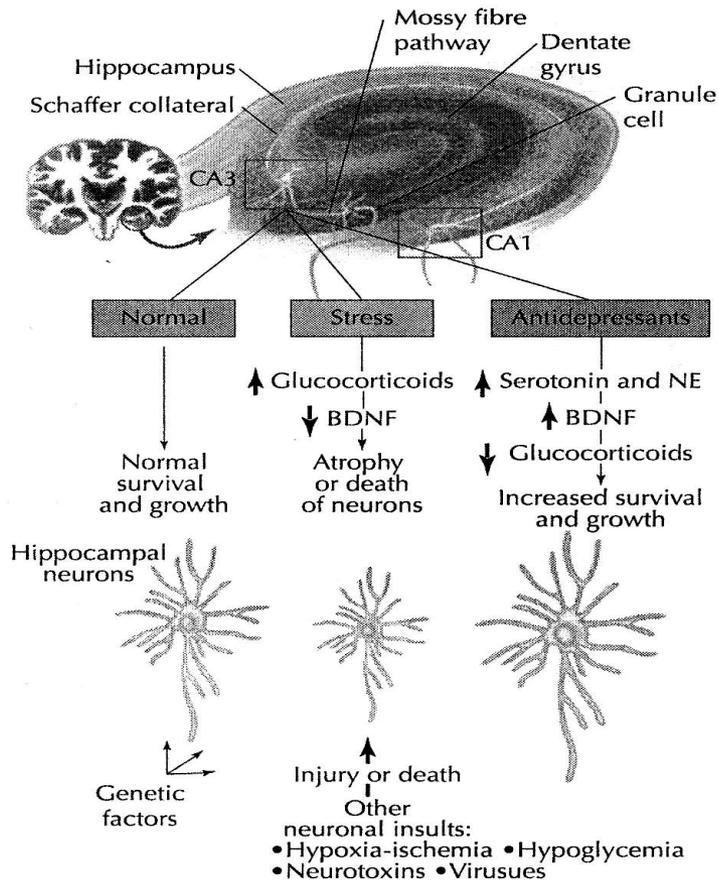
Кинурениновая гипотеза

- Создана И.Лапиным и Г.Оксенкругом (1969). В настоящее время активно развивается Б. Леонардом (правда без ссылок на первоисточники).
- Связывает депрессию, стресс и дефицит 5-НТ.
- Глюкокортикоиды при стрессе активируют триптофан 2,3-диоксигеназу печени – ключевой фермент синтеза кинуренина.
- Происходит уменьшение количества триптофана и как следствие снижение синтеза серотонина (кинурениновый шунт).
- Продукты метаболизма кинуренина сами по себе являются психотропными и способны взаимодействовать с MNDA рецепторами.

Цитокиновая гипотеза

- Развивают Р.Дантзер и Б.Леонард.
- Связывает причину депрессии с секрецией провоспалительных цитокинов в мозге вследствие инфекции или аутоиммунных заболеваний.
- Доказательством является развитие депрессивной симптоматики при инфекциях.
- Бактериальные токсины и провоспалительные цитокины вызывают синдром больного, характеризующейся такими депрессивными симптомами как ангедония, вялость, потеря аппетита и т.п.
- Провоспалительные цитокины активируют индоламин 2,3-диоксигеназу микроглии – и смещают метаболизм триптофана от серотонинового в кинурениновый путь.

Нейротрофическая гипотеза Р. Дьюмана



- Согласно гипотезе причиной депрессии являются нейродегенеративные процессы, связанные с дефицитом трофической функции.

Заключение

- Гипотезы Дьюмана и Поста связывают депрессивные психозы с нейродегенеративными заболеваниями и эпилепсией.
- Механизм развития депрессии включает дефицит факторов роста, уменьшение площади дендритов, числа синаптических контактов и апоптоз.
- Серотонин и антидепрессанты увеличивают уровень трофических факторов и оказывают антиапоптотическое действие.
- Согласно Посту главной причиной депрессии является сам депрессивный приступ.