

ЭНДОГЕННЫЕ ОПИОИДЫ И РЕЦЕПТОРЫ

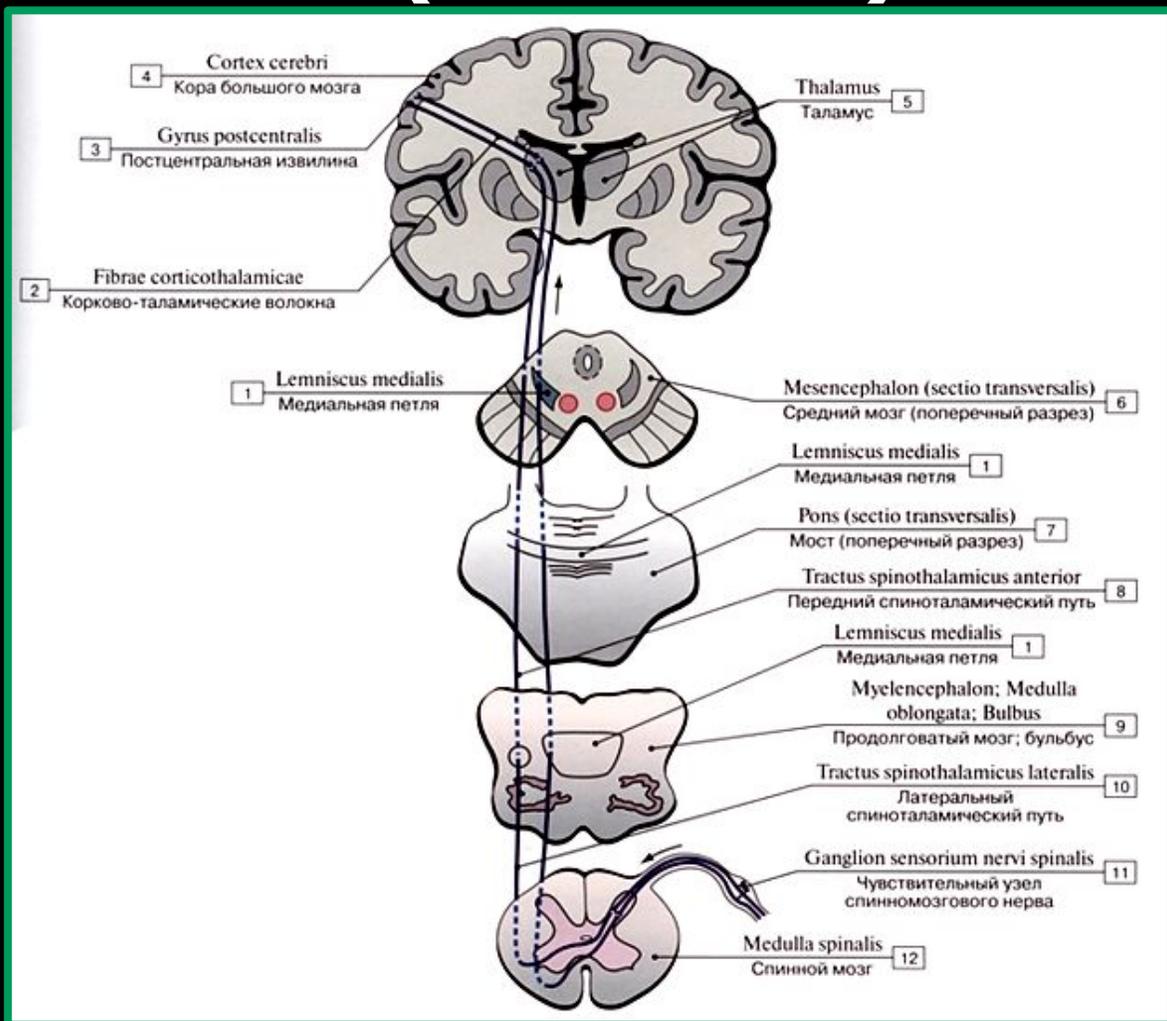
Подготовил:

Студент 7 курса 103 гр

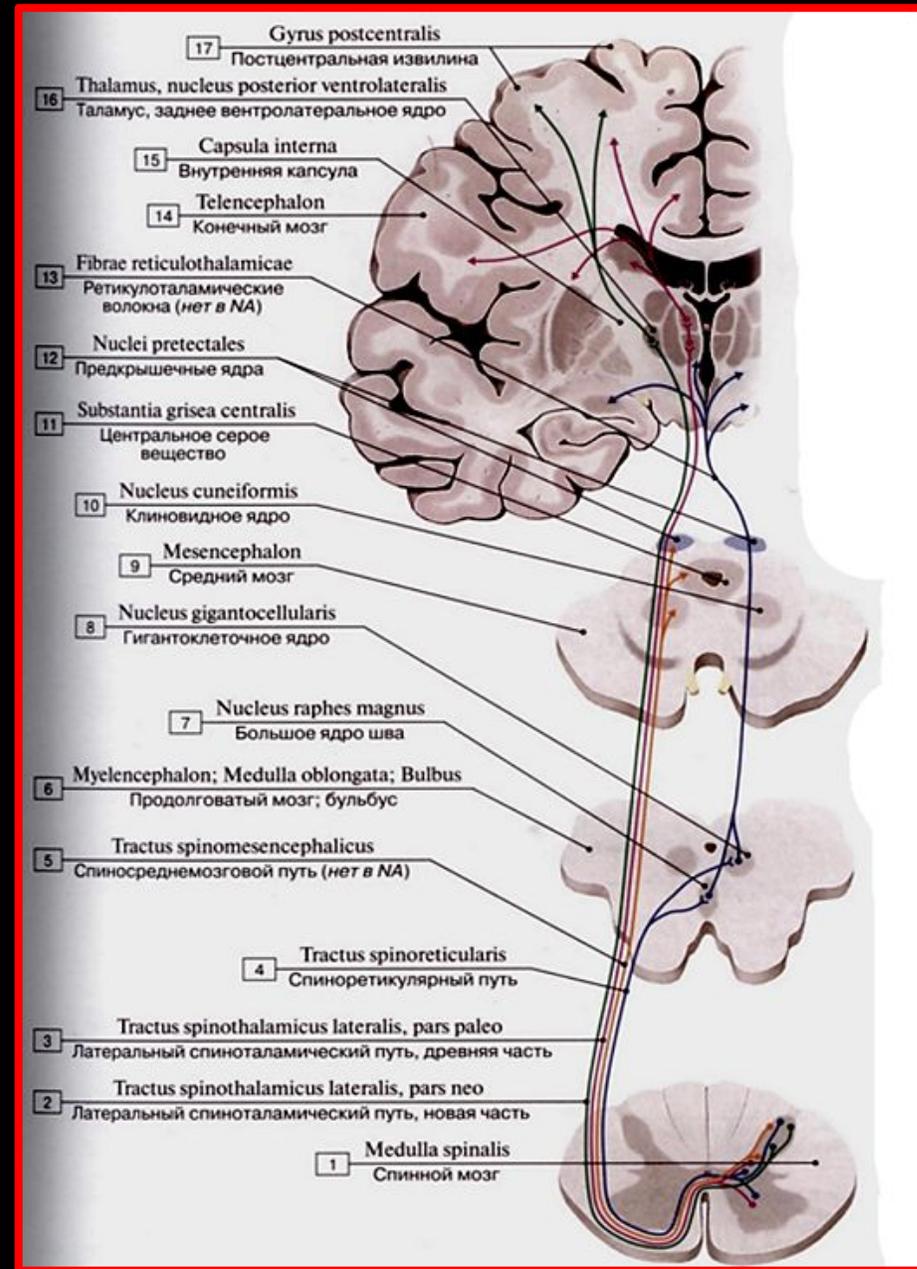
Первого МГМУ им И.М. Сеченова

Панов Алексей Сергеевич

НОЦИЦЕПТИВНАЯ (БОЛЕВАЯ) СИСТЕМА

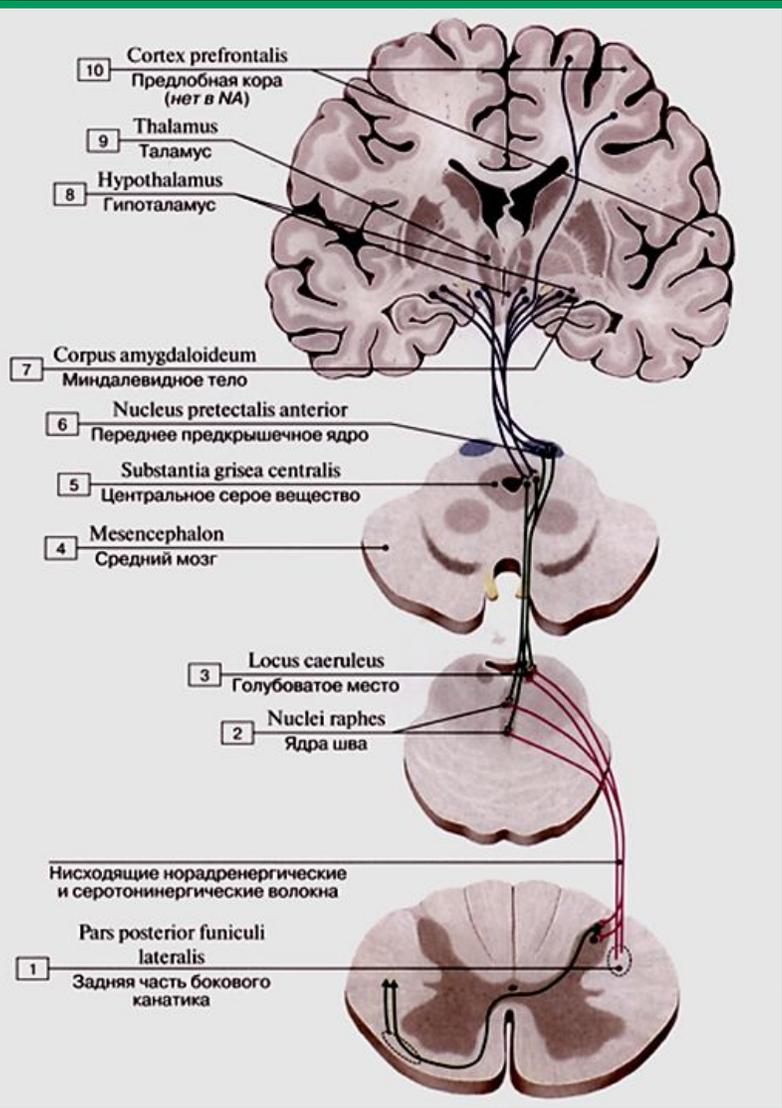


Нео-спинно-таламические пути



Палео-спиноталамические пути

АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ (АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ) СИСТЕМА



1. Ядра таламуса
2. Ядра заднего отдела гипоталамуса
3. Центральное серое вещество вокруг водопровода
4. Ядра шва

Медиаторами опиоидной антиноцицептивной системы являются пептиды:

- лей-энкефалин (тирозин-глицин-глицин-фенилаланин-лейцин);
- мет-энкефалин (тирозин-глицин-глицин-фенилаланин-метионин);
- динорфин А (17 аминокислот, включая пентапептид лей-энкефалина);
- динорфин В (13 аминокислот, включая пентапептид лей-энкефалина);
- α -неоэндорфин
- β -неоэндорфин
- α -эндорфин
- β -эндорфин (31 аминокислота, включая пентапептид мет-энкефалина)
- γ -эндорфин

Голубоватое место (locus coeruleus):

Биогенные амины влияющие на α -адренергические рецепторы

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ОПИОИДОВ (1)

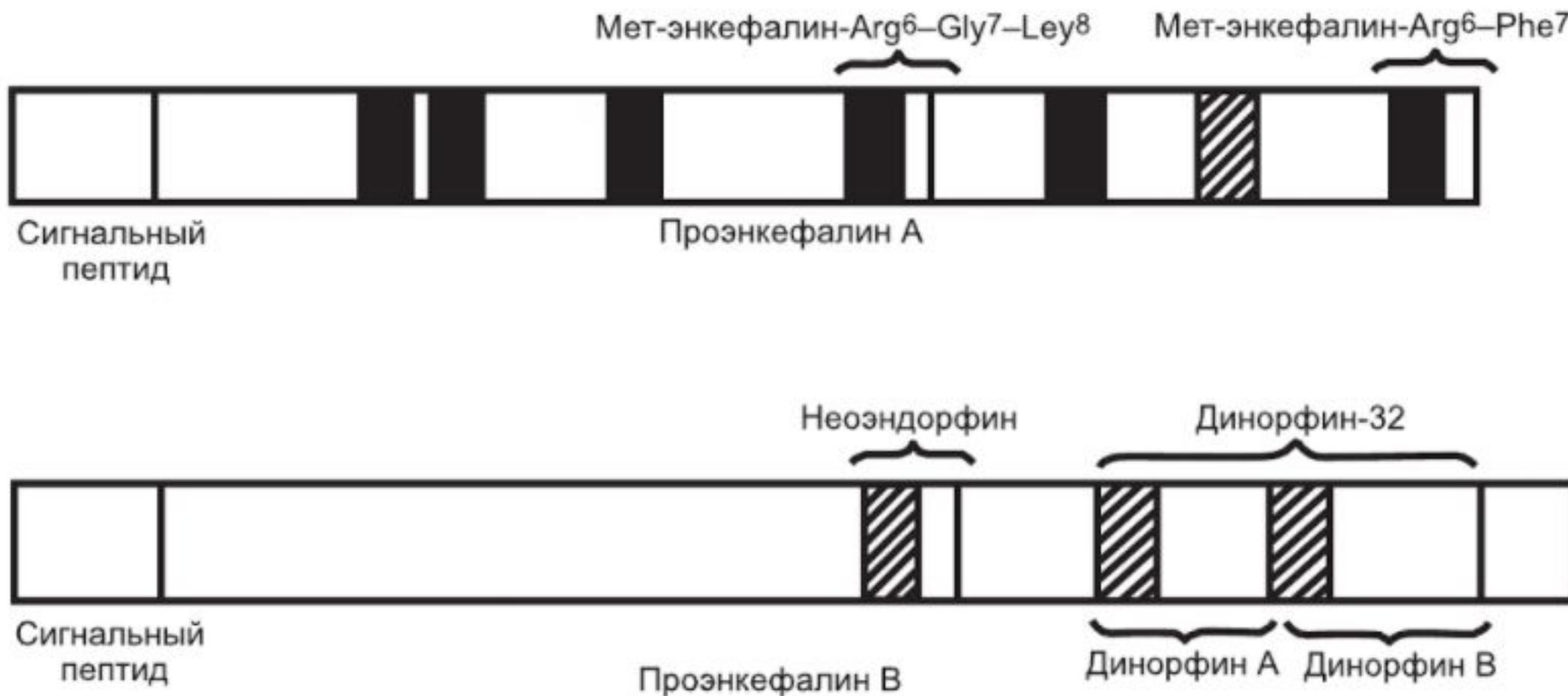
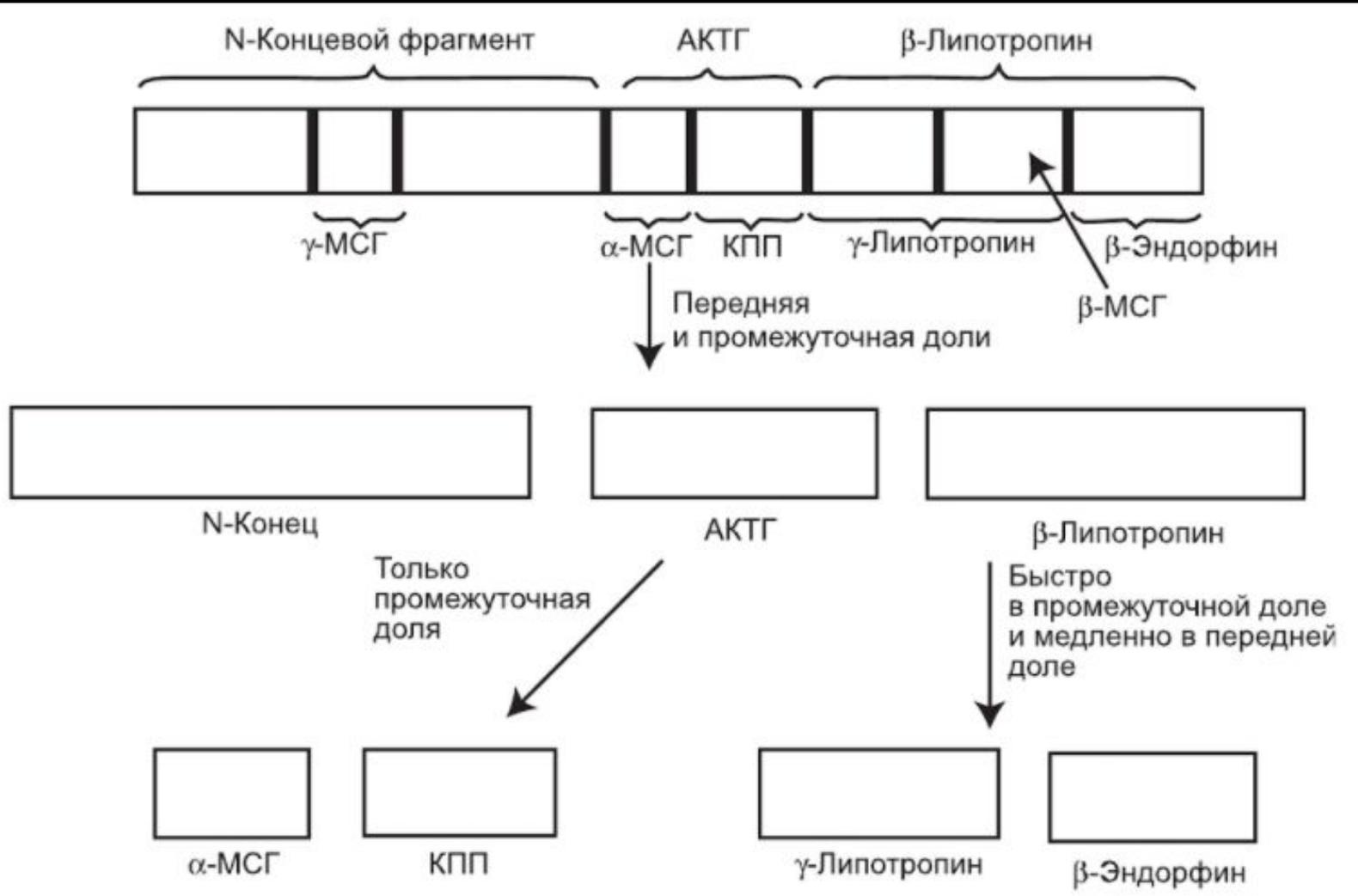


Рис. 3-8. Структура проэнкефалина А и проэнкефалина В.

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ОПИОИДОВ (2)



Проопиомеланокортин:

- Передняя доля гипофиза
- Промежут. доля гипофиза
- Гипоталамус
- Органы пищеварения
- Легкие
- Плацента

Виды эндорфинов:

- Альфа-эндорфин
- **Бета – эндорфин**
- Гамма - эндорфин

Рис. 3-9. Процессинг проопиомеланокортиккортина в передней и промежуточной долях гипофиза.

ОПИОДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Тип опиоидного рецептора	Основная локализация
μ (мю-) MOR	ЦНС: Хвостатое ядро, новая кора, таламус, прилежащее ядро, гиппокамп, миндалина, околопроводное серое вещество, гипоталамус, бледный шар, пресинаптические мембраны клеток спинного мозга Тело желудка: в подслизистом слое 12-перстная кишка и подвздошная кишка: слизистый слой Клетки иммунной системы
δ (дельта-) DOR	ЦНС: обонятельная луковица, новая кора, хвостатое и добавочное ядра, пресинаптические мембраны Фундальная часть желудка: циркулярный слой мышц, непосредственно под слизистой оболочкой Клетки иммунной системы
κ (каппа-) KOR	ЦНС: Кора больших полушарий, черная субстанция, ядра ствола ГМ Плацента: ворсинки Клетки иммунной системы
σ (сигма-)	Не изучено
ξ (эпсилон-)	Не изучено

СРОДСТВО ОПИОИДОВ РАЗЛИЧНЫМ КЛАССАМ РЕЦЕПТОРОВ

Лиганд	Типы рецепторов			
	μ	δ	κ_1	κ_2
Эндогенные пептиды				
Мет-энкефалин	++	+++		
Лей-энкефалин	++	+++		
β -эндорфин	+++	+++		
Динорфин А	++		+++	
Динорфин Б	+	+	+++	
α -неоэндорфин	+	+	+++	

- Опиодные рецепторы разных типов различаются по аминокислотным последовательностям не более чем на 40 %
- Опиодные рецепторы одного и того же типа совпадают по аминокислотным последовательностям более чем на 90 %

μ (мю-) опиодные рецепторы

- Три вида μ -опиодных рецепторов: μ 1 μ 2 μ 3
- Воздействие на μ 1:
 - выраженный обезболивающий эффект на супраспинальном уровне
 - развитие физической толерантности к препаратам опиия
- Воздействие на μ 2:
 - выраженный обезболивающий эффект на спинальном уровне
 - физическая и психическая зависимость,
 - эйфория, седативный эффект
 - угнетение дыхательного центра,
 - снижение перистальтики в ЖКТ,
 - угнетение тонуса сердечно-сосудистого центра,
 - олигоанурия
 - тошнота, рвота
- Воздействие на μ 3 – не известно

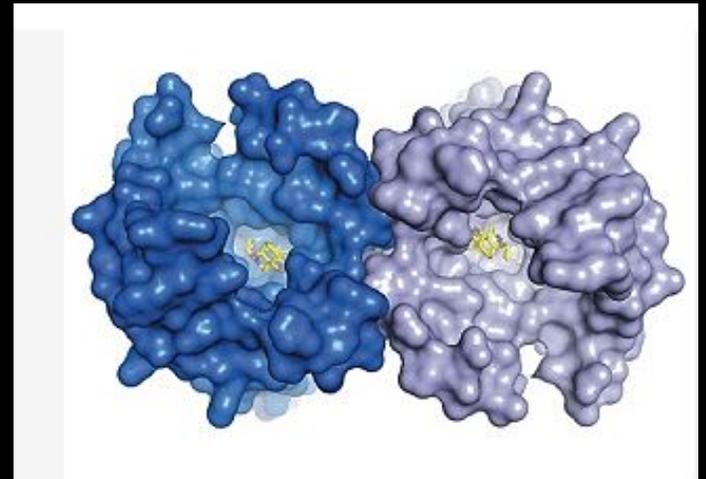


Рисунок 2. Димерная структура опиодного μ-рецептора. Рисунок с сайта www.painresearchforum.org.

δ (дельта-) опиодные рецепторы

- Два вида δ-опиодных рецепторов: δ_1 δ_2
- **Основная роль** – ингибирование высвобождения болевых нейромедиаторов (субстанция Р и нейрокинин А), вызывают супраспинальную (δ_1 , δ_2) и спинальную (δ_2) анальгезию
- **Дополнительные:**
 - центральный гипотензивный эффект
 - регуляция моторики пищеварительной системы и дыхания (угнетение)
 - регуляция тонуса сердечно-сосудистой системы
 - регуляция настроения и эмоций
 - передача эфферентной информации от нервной системы к иммунцитам (реактивность иммунного ответа)

κ (каппа-) опиоидные рецепторы

- Три вида κ-опиоидных рецепторов: κ1 κ2 κ3
- **Основная роль** – регуляция болевой чувствительности на спинальном (κ1) и супраспинальном уровне (κ3)
- **Дополнительные:**
 - седативный эффект
 - регуляция пищевой и питьевой мотиваций
 - регуляция познавательной деятельности
 - угнетение высвобождения вазопрессина
 - участие в процессах терморегуляции (гипотермия)
 - угнетение сердечно-сосудистой и дыхательной систем
 - введение κ-агонистов приводит к развитию дисфории
 - влияние на активность иммунцитов

ФУНКЦИИ ОПИОДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

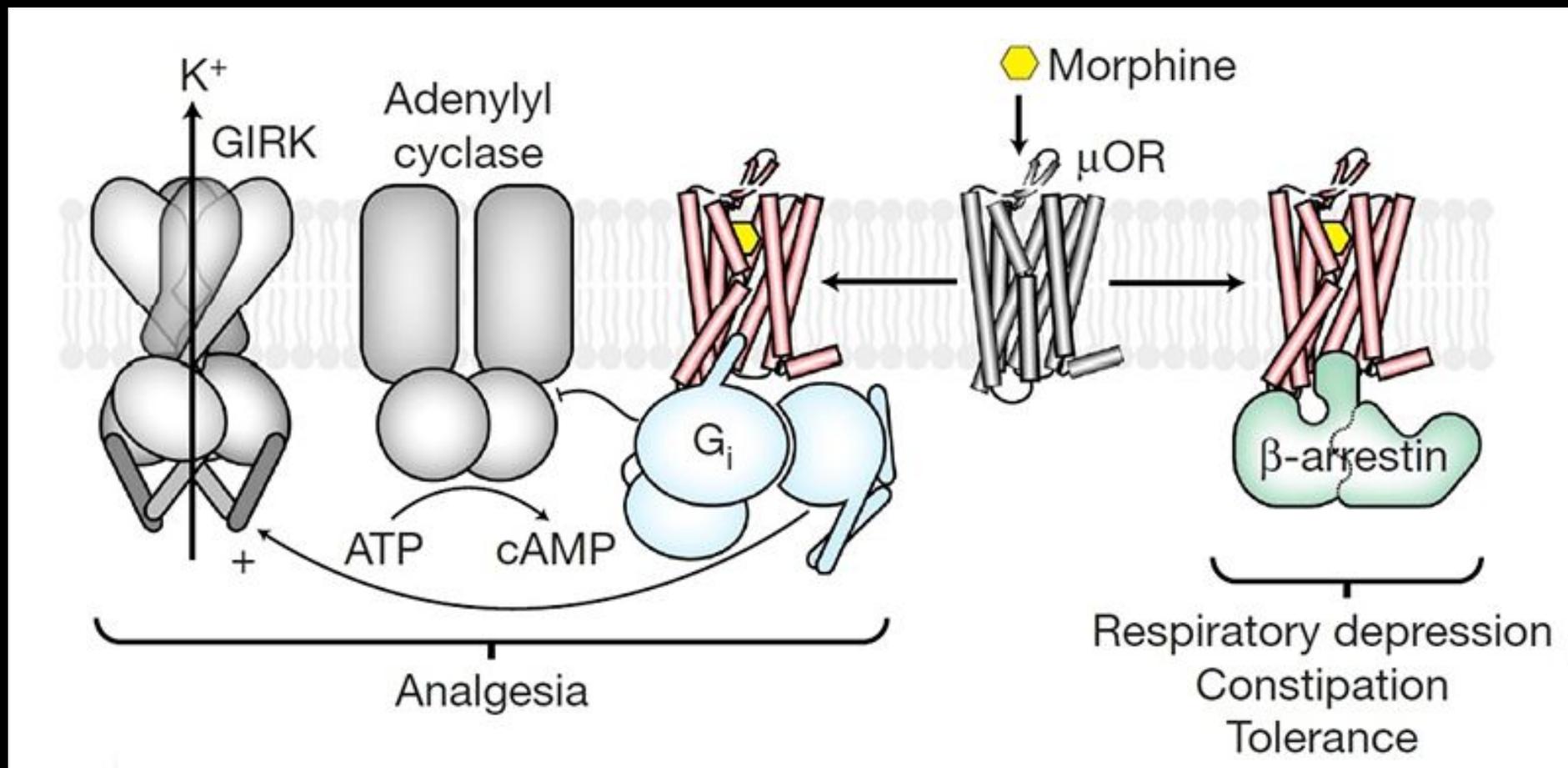
Функции	Рецепторы	Влияние агонистов
Анальгезия Супраспинальная Анальгезия Спинальная	$\mu 1, \kappa 3, \delta 1, \delta 2$ $\mu 2, \kappa 1, \delta 2$	Усиление Усиление
Эйфория и лекарственная зависимость	$\mu 1$ и $\mu 2$	Усиление
Психотомиметическое действие	$\kappa 1$ и $\kappa 2$	Возбуждение
Седативное действие	$\mu 1$ и $\mu 2, \kappa 1$ и $\kappa 2$	Усиление
Дыхание	$\mu 2, \kappa, \delta$	Угнетение
Моторика пищеварительного тракта	$\mu 2, \kappa, \delta$	Обстипация (Запор)
Диурез	$\kappa 1$	Увеличение

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Внутриклеточный мессенджер	Рецептор	Тип G-белка	Эффект агонистов
Аденилатциклаза	δ	G0	Угнетение
	μ, κ	G _i , G0	Угнетение
Ca ⁺⁺ канал	μ, δ	G _i , G0	Угнетение
	κ	G _i	Угнетение
K ⁺ канал	μ, κ, δ	G _i , G0	Стимуляция

- G-белок — универсальный посредник при передаче от рецептора к ферментам клеточной мембраны сигналов, катализирующих образование вторичных посредников
- Итогом является изменение скорости и активности процессов в клетке
- Механизм действия G-белка определяет основную роль – АНАЛЬГЕЗИЮ

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА μ -РЕЦЕПТОРЫ



Возникновение побочных эффектов связано с присоединением к активированному и фосфорилированному опиоидному μ -рецептору β -аррестина.

«STRUCTURE-BASED DISCOVERY OF OPIOID ANALGESICS WITH REDUCED SIDE EFFECTS»

Manglik A., Lin H., Aryal D.K., et al. (2016), Nature. 537, 185-190

Цель исследования - создать наркотический анальгетик без побочных эффектов.

Из более чем трех миллионов молекул выделено вещество – **PZM21!**

PZM21 работает таким образом, что к рецептору не присоединяется β -аррестин.

В итоге воздействие PZM21 приводит к позитивному терапевтическому эффекту (анальгезии),

при чем нивелируются побочные эффекты в виде угнетения дыхания, снижения перистальтики в желудочно-кишечном тракте у мышей

Максимальный обезболивающий эффект PZM21 in vivo длился 180 минут и при этом без побочных эффектов.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Список литературы:

- Билич Г.А., Крыжановский В.А. Анатомия человека. Атлас в 3 томах. Том 3 - М. 2013 г
- Наркология: нац. рук. Авторы: Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой, - М. 2008 г
- Сиволап Ю.П. Савченков В.А. Злоупотребление опиоидами и опиодная зависимость. – М. 2005 г
- Фармакология. Курс лекций : учеб. пособие / А.И. Венгеровский. -4-е изд., перераб. и доп. - М. 2015 г
- Luttrell L.M. and Lefkowitz R.J. (2002). The role of β -arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. J. Cell Sci. 115, 455–465.
- Manglik A., Lin H., Aryal D.K., McCorvy J.D., Dengler D., Corder G. et al. (2016). Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. Nature. 537, 185–190.