

УДК (547.757.577.31:611.81.)

ГИДРОКСИЛАЗНЫЙ ПУТЬ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

М.М. Золотухин

ЦНИЛ, УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзоре описана биологическая роль метаболитов триптофана в регуляции синтеза индоламинов, циркадианных ритмов и нейрохимических процессов в центральной нервной системе млекопитающих.

Ключевые слова: метаболизм триптофана, циркадианные ритмы, головной мозг.

The biological role of tryptophan metabolites in regulation of indoleamines synthesis, circadian rhythms and neurochemical processes in the central nervous system of mammals has been described.

Key words: tryptophan metabolism, circadian rhythm, brain.

Жизнедеятельность организма представляет собой четко скоординированную систему биологических ритмов, которая постоянно корректируется изменениями, происходящими как в самом организме, так и во внешней среде. Способность адекватно отвечать на эндогенные и экзогенные стимулы путем перестройки биоритмов характеризует стабильность и здоровье организма [3]. Все биологические ритмы находятся в строгой иерархической подчиненности основному водителю ритмов, расположенному в супрахиазматических ядрах (СХЯ) гипоталамуса. Гормоном, доносящим информацию о ритмах, генерируемых СХЯ, до органов и тканей, является мелатонин (Mel) [3] – один из наиболее активных метаболитов гидроксилазного пути обмена триптофана.

Вторым активным соединением данной ветви катаболизма L-триптофана является серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), который выступает в качестве предшественника в синтезе Mel [6]. Синтез биологически активных метаболитов гидроксилазной ветви деградации триптофана в головном мозге млекопитающих начинается с активного захвата его из крови с последующим депонированием в нервной ткани. Важную роль в насыщении триптофангидроксилазы (ТРН) отводят глиальным клеткам, благодаря которым обеспечивается относительно постоянное насыщение фермента в серотонинпродуцирующих нейронах [2]. Стоит отметить, что активность ТРН в различных структурах мозга подчиняется циркадианной ритмике [26], в особенности это отмечается в эпифизе, где активность этого фермента в значительной степени возрастает в ночное время [28].

Синтезированный 5-гидрокситриптофан (5-НТР) быстро декарбоксилируется при участии декарбокксилазы L-ароматических аминокислот с образованием 5-НТ [6, 7]. Этот моноамин в больших количествах синтезируется в телах нейронов ядер шва среднего мозга, которые адресуют свои аксоны через латеральный гипоталамус к его медиальной части и к образованиям концевой части [7]. Важно отметить наличие циркадных ритмов в уровне, содержании и обмене этого моноамина, причем, их амплитуда выше и более четко проявляется в областях, где находятся серотонинерги-

ческие терминалы, чем в областях, содержащих тела серотонинергических нейронов. Максимальный уровень 5-НТ отмечается в дневное, минимальный – в ночное время [2]. Сравнительно много 5-НТ обнаружено в гипоталамусе и в среднем мозге, меньше – в таламусе и гиппокампе, совсем не найден в мозолистом теле. Очень мало 5-НТ было обнаружено в ликворе. Содержание этого амина в различных областях коры невысокое. Интересен тот факт, что распределение 5-НТ по отделам мозга однотипно у всех классов позвоночных [2]. Наибольшее содержание 5-НТ обнаруживается в эпифизе крыс и обезьян. Но и в эпифизах некоторых других видов животных его содержание превышает среднюю концентрацию 5-НТ в мозге. Например, содержание 5-НТ в эпифизе для человека – 0,5-20, коровы – 0,3, морской свинки – 6,0, овцы – 6,0, кенгуру – 0,2, обезьяны – 90 мкг/г эпифиза. Для крысы эти цифры составляют в дневное время 60-100, а в ночное 10-20 мкг/г эпифиза [6]. Значительное количество 5-НТ найдено в спинном мозге. Более высокое содержание его в сером веществе, где оно почти в 4 раза больше, чем в белом. Характерно увеличение содержания 5-НТ по направлению от шейных к копчиковым позвонкам [7]. Проведенные исследования по изучению скорости оборота серотонина в отдельных областях мозга показали, что высокая скорость обмена 5-НТ обнаруживается в областях мост-продолговатый мозг и в среднем мозге, где локализованы тела серотонинергических нейронов, а также в хвостатом ядре, полосатом теле и в коре, богатых серотонинергической иннервацией. Ниже скорость синтеза 5-НТ в гиппокампе и в диэнцефальной области, включая гипоталамус [2]. Наивысшая интенсивность обмена серотонина отмечается в эпифизе – в 250 раз выше, чем в других отделах мозга [6]. Серотонин в нейронах находится в двух формах: свободной и связанной (депонированный). Соотношение их изменчиво, но в основном превалирует серотонин в связанной форме 2,5-3,5 : 1. Синтез связанного 5-НТ не зависит от его общего уровня [6]. Депонированный 5-НТ хранится в резервном и метаболическом пулах, которые находятся в динамическом равновесии. Быстрое освобождение 5-НТ из стабильного интранейронального пула невозможно [2]. Так

называемый свободный 5-НТ – это часть серотонина, выявляемая в растворимых фракциях после ультрацентрифугирования, но основную часть поверхностной фракции составляет метаболический пул, поскольку освобождающийся из депо амин разрушается за очень короткий промежуток времени. В метаболическом пуле, в противовес резервному, где 5-НТ находится в связанном состоянии с аденозинтрифосфатом и другими клеточными компонентами, обнаруживается и свободный 5-НТ (около 10% всего 5-НТ, он также не подвержен действию фермента). Он находится в везикулах нервных окончаний, из которых выбрасывается в синаптическую щель при нервном импульсе [2]. Синтез данного свободного 5-НТ зависит от уровня этого амина и контролируется активностью серотониновых нейронов [2]. Кроме трансмиссивной функции в центральной нервной системе (ЦНС), 5-НТ выполняет роль нейромодулятора [7] и антиоксиданта [24]. В ЦНС 5-НТ реализует свои эффекты через связывание со своими рецепторами. Большинство рецепторов 5-НТ относится к суперсемейству рецепторов, сцепленных с G-белками. Эффекты 5-НТ опосредуются через активацию аденилатциклазы, фосфолипазы С и ионных каналов [5]. Серотонин инактивируется обратным захватом терминалей и окислительным дезаминированием моноаминоксидазой (МАО) [6, 7]. Разрушение 5-НТ при участии этого фермента является основным (до 90%) путем катаболизма амина с образованием 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА). Для концентрации данного метаболита была описана циркадианная ритмичность с максимумом, приходящимся на дневное время и минимумом на ночное [6]. Удаление 5-НИАА из головного мозга осуществляется путем активного транспорта в кровь [6, 7]. В некоторых отделах мозга была описана восстановительная ветвь катаболизма 5-НТ, в которой образуется 5-гидрокситриптафол (5-НТОЛ) – продукт восстановления 5-гидроксииндолацетальдегида. Этот продукт альдегидредуктазной реакции присутствует в норме в очень малых количествах и способен оказывать модулирующее действие в гипоталамусе на обратный захват 5-НТ [7]. Серотонин в различных областях головного мозга способен ацетилироваться, превращаясь в N-ацетилсеротонин (NAS). Эту реакцию катализирует N-ацетилтрансфераза [4, 6], которая в различных отделах головного мозга отличается активностью и чувствительностью к ингибирующему действию Mel. Однако наиболее высокая активность этого фермента обнаруживается в эпифизе [15].

Ацетилированный 5-НТ подвергается метилированию с образованием мелатонина при участии гидроксииндол-О-метилтрансферазы (HIOMT). Этот фермент встречается исключительно в мелатонин-продуцирующих структурах мозга [6]. HIOMT способна метилировать не только NAS, но и 5-НИАА и 5-НТОЛ с образованием 5-метоксииндолуксусной кислоты (5-МИАА) и 5-метокситрип-

тофол (5-МТОЛ), соответственно. Синтез метоксииндолов активно осуществляется в пинеалоцистах эпифиза, в сравнении с другими мелатонин-продуцирующими областями мозга, благодаря высокой активности HIOMT [4, 6]. Последовательное действие NAT и HIOMT на серотонин и его продукт было обнаружено не только в шишковидной железе, но и в СХЯ гипоталамуса, цилиарном теле и сетчатке глаза, гардериановых железах [3, 4, 6]. Сетчатка глаза позвоночных является автономным осциллятором, доносящим информацию до СХЯ гипоталамуса об изменении интенсивности освещения [3]. В сетчатке всех позвоночных была найдена вся последовательность ферментов биосинтеза Mel. Ключевыми ферментами, вовлеченными в регуляцию синтеза этого индоламина, являются TRH и NAT. Экспрессия мРНК и активность этих ферментов подчиняется циркадианной ритмике. Стоит отметить, что трансляция NAT в значительной степени зависит от окружающего освещения [18], мРНК NAT и TRH преимущественно обнаруживаются в фоторецепторном слое сетчатки, с минимальной экспрессией мРНК в ганглиозном слое. Экспрессия обеих мРНК фоторецепторов является необходимой, поскольку эти клетки представляют собой основной источник регионального Mel. Кроме того, источниками Mel и NAS могут являться некоторые ганглиозные клетки, хотя синтез в них Mel незначителен, в сравнении с фоторецепторными клетками [18]. Ритмика экспрессии мРНК обоих ферментов при стандартных условиях очень сходна с пиком, приходящимся на середину субъективной темновой фазы.

Регуляция активности NAT осуществляется на пост-транскрипционном уровне при воздействии светом путем протеосомального протеолиза, который ингибируется в темновую фазу при участии вторичного мессенджера [18]. Продукция мелатонина в сетчатке осуществляется сходным образом, как в эпифизе, хотя присутствуют два механизма регуляции его синтеза. Первый – управление часами экспрессии мРНК, TRH и NAT, в результате чего изменяется число молекул ферментов. Второй – индуцированная светом пост-транскрипционная деградация NAT. Эти механизмы вовлекаются в контроль синтеза Mel, которые регулируются внешним освещением. Хотя сетчатка глаза позвоночных способна синтезировать Mel, особого вклада в содержание его в плазме крови это не вносит [18]. Ретинальный Mel действует локально, как паракринный нейромодулятор и регулятор ритмики физиологических процессов в сетчатке [42]. Мелатонин сетчатки синтезируется преимущественно в фоторецепторных клетках и его продукция локально регулируется циркадианными ритмами сетчатки. Мелатонин в сетчатке позвоночных модулирует выброс некоторых нейротрансмиттеров. Он ингибирует выброс ацетилхолина [18] и Ca^{2+} зависимый выброс дофамина (DA). Для сетчатки был описан антагонизм между дофамином и мела-

тонином в зависимости от времени суток. В дневное время дофамин угнетал продукцию Mel через действие на свои рецепторы [42], в то время как в темную фазу он угнетает Ca^{2+} -зависимый выброс DA [12] в амокриновых клетках. Мелатонин стимулирует выброс глутамата, являющегося нейромедиатором фоточувствительных клеток. Выброс DA и ацетилхолина осуществляется в ответ на стимуляцию светом, в то время как выброс глутамата происходит в ночное время из фоторецепторных клеток. Таким образом, подобно Mel, он может опосредовать эффекты темновой фазы на выброс нейротрансмиттеров [18]. Эффект Mel на выброс DA имеет большое значение, так как DA является медиатором циркадианного изменения чувствительности сетчатки к свету. Мелатонин способствует темновому адаптивному фотомеханическому перемещению фоторецепторных и ретинальных пигментных эпителиальных клеток, активирует rod-фоторецепторы диска и фагоцитоз ретинальными пигментными эпителиальными клетками. Интересно, что при воздействии интенсивным светом на сетчатку Mel усиливает его повреждающее действие на фоторецепторы, однако механизмы этого явления остаются пока неизвестными. Возможно, этот эффект отражает ингибирующее действие Mel на выброс DA, приводя к потере нейропротекторного действия дофамина, или может отражать прямой эффект Mel на взаимодействие между фоторецепторами и пигментными эпителиальными клетками, или срыв ритмов физиологических процессов в сетчатке [18]. Уровень Mel в сетчатке глаза достигает минимального значения в дневное время, в то время как в ночное – максимального значения. Ночное увеличение продукции Mel связано с индукцией TRH и NAT. Арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза является ферментом, который насыщен субстратом и индукция TRH в ночное время вносит свой вклад в поддержание высокой скорости продукции Mel путем увеличения запаса 5-НТ для NAT. NAT играет преимущественную роль в регуляции продукции Mel, и значительные изменения скорости синтеза 5-НТ не являются значительным фактором в продукции Mel. Ингибирующий эффект светом на активность NAT приводит к накоплению 5-НТ и увеличению его окисления MAO до 5-Н1АА. Серотонин по-прежнему продолжает синтезироваться под воздействием света за счет высокой активности TRH, но при этом ацетилирование его значительно снижается. Значительное снижение уровня Mel при воздействии светом связано с ингибированием NAT, а не со снижением содержания 5-НТ [18]. Таким образом, индукция TRH и NAT, регулируемая циркадианными часами, является важным фактором в биосинтезе Mel. Активность TRH преимущественно контролируется изменением уровня мРНК этого фермента, в то время как регуляция активности NAT осуществляется на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Посттранскрипционные регуля-

торные механизмы, вовлеченные в ингибирование активности NAT, в большой мере реагируют при воздействии светом на сетчатку глаза [18]. Кроме локальной регуляторной функции Mel в ретине и цилиарном теле, этот индоламин оказывает антиоксидантное действие, поскольку в этих образованиях глаза отмечается высокая продукция активных форм кислорода [3, 4]. Кроме того, Mel в значительных количествах обнаруживается в гардериановых железах зрительного аппарата млекопитающих [4, 6]. Гардериановы железы вырабатывают большие количества порфиринов, которые индуцируют продукцию свободных радикалов и окислительное повреждение. Присутствующий Mel защищает гардериановые железы от индуцируемого порфиринами свободнорадикального повреждения [4].

От сетчатой оболочки глаза информация о световом фотопериоде передается в СХЯ гипоталамуса по нервным волокнам, отходящих от зрительных нервов, являющихся коллатеральными ганглиозных клеток. Ведущая роль в передаче информации по этим волокнам отводится возбуждающим аминокислотам – аспартату (Asp) и глутамату (Glu). Кроме возбуждающих аминокислот, в качестве передатчиков от сетчатки на СХЯ, вероятно, в этот процесс могут вовлекаться NO (в качестве модулятора NMDA-рецепторов) и некоторые пептиды (нейротензин, субстанция P, вазоактивный кишечный пептид) [3].

Супрахиазматические ядра представляют собой парные образования в переднем гипоталамусе, выполняющие функцию главного водителя ритма [3,4,6]. Были установлены широкие связи СХЯ с центрами головного мозга, которые участвуют в регуляции эмоционально-мотивационного поведения, моторики, деятельности эндокринных механизмов [23].

Электронно-микроскопические исследования обнаружили в синапсах СХЯ различные типы везикул, что косвенно указывает на присутствие различных нейромедиаторов и нейропептидов [17]. Среди нейромедиаторов СХЯ были выявлены 5-НТ, норэпинефрин (NE), γ -аминомасляная кислота (GABA). Нейропептиды, вовлекаемые в модуляцию функционирования этих гипоталамических ядер, представлены вазоинтестинальным пептидом (VIP), гастрин-рилизинг-пептидом, соматостатином и нейропептидом Y (NPY). В этих же клеточных образованиях были выявлены различные рецепторы к нейротрансмиттерам и нейропептидам [3]. В СХЯ был найден как сам Mel, так и его рецепторы, при воздействии на которые Mel регулирует период эндогенных ритмов, генерируемых СХЯ, относительно ритмов внешней среды [4]. Корректирующее влияние на синхронизацию эндогенного ритма СХЯ оказывает длина и интенсивность светового воздействия [3, 6]. Так, в дневное время активность клеток СХЯ угнетается, в то время как в ночное время осуществляется снятие ин-

гибирующего действия света на СХЯ. Супрахиазматические ядра адресуют свои сигналы мелкоклеточным нейроэндокринным клеткам гипоталамуса. Нисходящие тракты несут сигнал от гипоталамического пейсмекера (СХЯ) в ретикулярную формацию, что оказывает действие на цикл «сон – бодрствование» и далее – в спинной мозг, к вегетативным нейронам, посылающим преганглионарные волокна в верхне-шейный симпатический ганглий. Постганглионарные норадренергические проводники от этих ганглиев в составе *n. pinealis*, по ходу сосудов, проникают в эпифиз [3]. Эта железа является нейроэндокринным органом, обладающим секреторной функцией и утратившей свою фоторецепторную способность. Эпифиз млекопитающих не способен генерировать ритмы, в отличие от некоторых птиц и низших позвоночных, но непосредственно вовлечен в координацию физиологических ритмов организма [4]. Эпифиз является основным продуцентом Mel в организме млекопитающих, синтез которого зависит от внешнего освещения. В ночное время поток информации поступает от главного пейсмекера в эту железу, где передача сигнала опосредуется выбросом NE, который, связываясь с β - и α -адренорецепторами, стимулирует синтез Mel [1]. Стоит отметить, что уровень NE постепенно нарастает в темноте, а с наступлением светлого периода суток, наоборот, падает до 1/3 его содержания ночью [6]. Показано, что стимуляция β -адренорецепторов обеспечивает продукцию приблизительно 85% мелатонина в ночное время. Оставшиеся 15% отводятся α -адренорецепторам, выполняющим важную регуляторную роль [1]. Циркадианный ритм активности β_1 -адренергических рецепторов выявлен в пинеалоцитах млекопитающих. Например, у человека максимальная плотность β_1 -адренергических рецепторов зарегистрирована между 16 и 20 часами. В этот период содержание в эпифизе 5-HT и NAS начинает повышаться [3]. Норэпинефрин, действуя через в-адренергические рецепторы, стимулирует мембранно-связанную аденилатциклазу через стимулирующий G_s -белок. Циклический аденозин-монофосфат (сАМФ) активирует протеинкиназу А, фосфорилирующую транскрипционные факторы. Среди таких транскрипционных факторов, вовлеченных в регуляцию экспрессии гена NAT, упоминаются CREB и ICER [31].

Парасимпатическая иннервация эпифиза изучена мало. На основании работ, проведенных на эпифизах млекопитающих, было высказано мнение, что пресинаптические мускариновые рецепторы являются регуляторами выброса NE и тем самым оказывают модулирующее действие на симпатическую иннервацию [27]. Что касается никотиновых рецепторов, то для них было описано ингибирующее действие на NE-стимулированную продукцию Mel [14].

В эпифизе были найдены рецепторы GABA и собственно сама GABA, а также глутаматдекарбок-

силаза. Активность глутаматдекарбоксилазы подчинена циркадианным изменениям с максимумом, приходящимся на ночное время [11]. Триггером выброса GABA является NE, эффект которого реализуется через α_1 -адренорецепторы [13]. Результатом выброса GABA является снижение активности NAT и, соответственно, продукции Mel. Эффект опосредуется через постсинаптические рецепторы [29]. Все больше возрастает интерес к регулирующему действию на продукцию Mel некоторых пептидов. Два наиболее важных пептида, вовлеченных в регуляцию биосинтеза мелатонина – VIP и NPY. Вазоинтестинальный пептид преимущественно присутствует в нервных окончаниях эпифиза [22]. VIP рецепторы связаны с G_s -белками. При стимуляции первых наблюдается увеличение активности аденилатциклазы и увеличения внутриклеточного сАМФ, как в случае β -адренорецепторов [34]. Недавно было показано, что стимуляция рецепторов VIP давала увеличение также уровней ионов кальция и циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), что в сумме действия всех факторов давало увеличение активности NAT [38]. VIP-стимулированная активность NAT может быть индуцирована α_1 -адренорецепторами. Расшировка механизма показала, что эффект реализуется через протеинкиназу С, подобно α -опосредованному усилению β -адренергического ответа [39]. Был описан и стимулирующий эффект VIP-ергических нейронов на продукцию Mel. Аксоны этих нейронов проникают в эпифиз через его стебель и опосредуют свое действие через опиоиды. Связываясь с δ -рецепторами и вызывая активацию гипофизарного аденилатциклаза-активирующего полипептида, они приводят к увеличению продукции Mel [1].

Наработка NPY подчинена циркадианному ритму, с максимумом, приходящимся на ночное время [32]. Эффекты NPY реализуются через пре- и постсинаптические рецепторы [25]. Пресинаптические эффекты реализуются в ингибировании выброса NE, а постсинаптические эффекты более разнообразны. В одних случаях наблюдается слабая стимуляция [35], а в других ингибирование продукции Mel [25]. Возможно, постсинаптические рецепторы связаны с двумя разными системами мессенджеров. Одна из этих систем осуществляет ингибирование аденилатциклазы, а вторая увеличивает уровни внутриклеточного Ca^{2+} . Использование различных подходов позволило объяснить следующие свойства NPY. Данный пептид предположительно может выступать в качестве нейромодулятора норадренергической трансмиссии и может быть вовлечен в циркадианные и сезонные вариации в продукции Mel [3]. Регулирующее влияние в эпифизе млекопитающих на активность NAT и НИОМТ оказывают возбуждающие аминокислоты. Так, пинеалоциты используют L-Glu как модулятор синтеза Mel, который, связываясь с метаботропными глутаматными рецепторами класса II, снижает активность NAT. Глутамат также спосо-

бен ингибировать активность НОМТ и значительно снижать экспрессию мРНК NAT, но не НОМТ. Таким образом, глутаматергическая система отрицательно регулирует NE-зависимый синтез Mel в эпифизе [21]. В качестве отрицательного регулятора синтеза Mel пинеалоцитов также выступает D-Asp [8] и L-Asp [41]. В эпифизе млекопитающих были найдены бензодиазепиновые рецепторы, которые усиливали эффекты стимуляции адренергических рецепторов и увеличивали, тем самым, активность NAT [40]. Однако данные в отношении ДА неоднозначны. Так, ДА в малых концентрациях ингибирует NAT, а в больших повышает ее активность [36].

В эпифизе млекопитающих также были обнаружены рецепторы к 5-НТ, вазопрессину, субстанции P, аденозину и опиоидным пептидам [1].

Предполагается также участие в регуляции продукции Mel внутриклеточного Ca^{2+} . В экспериментах на приматах отмечали значительное угнетение ночной продукции Mel при использовании антагониста кальция (дигидропиридина) [3]. Простагландины оказывают стимулирующее действие на секрецию Mel, так как введение ингибиторов синтеза простагландинов угнетало продукцию Mel [3]. Синтезированный Mel не накапливается в эпифизе, а немедленно выбрасывается в кровяное русло и ликвор. Чем ближе располагаются структура мозга и биологические жидкости к железе, тем выше содержание в них Mel. Однако появление эпифизарного гормона в системной крови – отнюдь не результат его простой диффузии из ликвора: ночной подъем Mel в крови начинается раньше. Вероятно, эпифиз выбрасывает гормон в виде двух отдельных «порций»: одна, в низкой концентрации, поступает в кровь и связывается с периферическими органами и тканями, а другая, в более высоких концентрациях – в ликвор, и связывается с рецепторами мозга [3, 4]. Связывание Mel в различных областях головного мозга у млекопитающих очень сходно [19], но в СХЯ гипоталамуса было выявлено в основном высокоаффинное связывание. Рецепторы Mel в СХЯ вовлекаются в регуляцию циркадианной ритмики синтеза этого индоламина. Мелатонин реализует свои нейроэндокринные эффекты, связываясь с рецепторами в гипофизе [3]. Для Mel были описаны мембранные и ядерные рецепторы [4]. Методы молекулярного клонирования подтвердили, что большинство мембранных рецепторов относится к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белками [16]. Установлено, что рецепторы Mel вовлечены в регуляцию вторичных мессенджеров, таких как cAMP, cGMP, диацилглицерол, инозитолтрифосфата и арахидоновой кислоты [37].

Были обнаружены сайты связывания Mel в сетчатке глаза, СХЯ. Эти сайты были идентифицированы как ретиноидные Z рецепторы а и b (RZRa и RZRb) [30]. Другой тип ядерных орфариновых ре-

цепторов RORb был найден в эпифизе, СХЯ, сетчатке глаза и сенсорных областях головного мозга млекопитающих. Эти рецепторы относятся к суперсемейству RZR/ROR ядерных рецепторов, которые вовлекаются в регуляцию транскрипции при связывании с ними лиганда [10]. Для RZR/ROR рецепторов были обнаружены участки связывания в гене липогеназы и регуляторных участках генов p2 WAF1, циклина C, коннексина 43, аполипопротеина A1 и TNFб [4]. Анализ экспериментальных данных, связанных с изучением экспрессии изоформ RZR/ROR, свидетельствует, что RZR/ROR выполняет функцию посредника в ядре клетки [9]. В ЦНС Mel, кроме регулирующей функции на продукцию и секрецию гормонов гипоталамо-гипофизарной системы [3, 4, 6], способен оказывать модулирующее влияние на высвобождение ацетилхолина 5-гидрокситриптамина и катехоламинов [33].

Кроме регулирующей функции этого индоламина, ему присуща и антиоксидантная, так Mel более эффективно связывает свободные радикалы, чем глутатион [4]. Известно, что Mel отводится определенная роль в регуляции цикла сон/бодрствование. Однако исследования, проведенные на дневных, вечерних и ночных животных, выявили некоторые принципиальные различия в регуляции этого цикла [3, 4]. У человека, относящегося к диурнальным млекопитающим, выброс Mel, действительно, совпадает с привычными часами сна, однако подъем уровня гормона не служит обязательным сигналом к началу сна. Это побудило сомнологов к изучению механизмов влияния данного индоламина на сон и его структуру. Тем не менее, результаты оказались разноречивыми. Так, прием Mel у одних здоровых испытуемых вызывал быстрый (парадоксальный) сон и увеличивал его долю в первых двух ночных циклах, а в других не оказывал никакого эффекта [4]. Причина разноречивого влияния Mel на сон не вполне ясна. Исходя из корреляции между субъективно ощущаемым и объективно подтвержденным ежевечерним нарастанием сонливости, с одной стороны, и увеличением концентрации Mel в крови, с другой, исследователи предположили, что он не прямо воздействует на сомногенные структуры головного мозга, а, скорее, создает некоторую «предрасположенность ко сну», тормозит механизмы бодрствования [4]. Кроме этих функций, Mel в ЦНС способен реализовывать другие физиологические эффекты в периферических органах и тканях, позволяющих адаптироваться организму к воздействию различных факторов окружающей среды [3]. В ЦНС Mel очень быстро катаболизируется путем окислительного расщепления пиррольного кольца под действием свободных радикалов с образованием N_1 -ацетил- N_2 -формил-5-метоксикинурамина (AFMK). На следующем этапе AFMK превращается в N_1 -ацетил-5-метоксикинурамин (AMK) при участии ариламинформамидазы и гемопероксидазы [20].

Заключение

Гидроксилазный путь обмена триптофана в ЦНС является источником синтеза биологически активных метаболитов, вовлеченных в регуляцию физиологических и нейрохимических процессов. Уровни интермедиатов и активность ферментов, катализирующих их превращения, подчиняются циркадианной ритмике, находящейся под контролем главного пейсмекера – СХЯ ядер гипоталамуса, активность которого регулируется мелатонином – продуктом ацетилирующей ветви метаболизма 5-НТ. В различных отделах головного мозга пути катаболизма 5-НТ практически однотипны, за исключением цилиарного тела и сетчатки глаза, СХЯ, гардериановых желез и эпифиза, где присутствует только НИОМТ. Активность ферментов, а именно, NAT и НИОМТ, угнетается ярким светом, однако механизмы регуляции активности этих ферментов у млекопитающих мало изучены. Наиболее активным метаболитом гидроксилазной ветви деградации триптофана является Mel, который активно вовлечен в регуляцию биоритмов. Однако к настоящему времени механизм воздействия Mel на биологические ритмы организма не полностью охарактеризован. Известно, что Mel является основным мессенджером эндогенных ритмов, генерируемых СХЯ и одновременно корректором эндогенных ритмов относительно экзогенных ритмов окружающей среды.

Литература

- Герман, С.В. Мелатонин у человека / С.В. Герман // Клиническая медицина. – 1993. – Т.71, № 3. – С. 22-30.
- Девойно, Л.В. Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций: серотонин и дофамин / Л.В. Девойно, Р.Ю. Ильиченко. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение. – 1983. – 234с.
- Комаров, Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт // М.: Триада –Х, ИД «Успех». – 2000. – 488с.
- Мелатонин в норме и патологии / В.Н. Анисимов [и др.]; под ред. акад. Ю.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.С. Малиновской, В.И. Анисимова // М.: ИД «Медпрактика-М». – 2004. – 308с.
- Метелица, Т.В. Серотонин, его физиологическая и патофизиологическая роль. Кетансерин / Т.В. Метелица // Кардиология – 1989. – Т.29, №9. – С.120-121.
- Науменко, Е.В. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы / Е.В. Науменко, Н.К. Попова. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение. – 1975. – 218с.
- Попова, Н.К. Серотонин и поведение / Н.К. Попова, Е.В. Науменко, В.Г. Колпаков. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение. – 1978. – 304с.
- D-Aspartate modulates melatonin synthesis in rat pinealocytes / S. Ishio [et al] // Neurosci. Lett. – 1998. – V. 249, N. 2-3. – P.143-146.
- Carlberg, C. The nuclear receptor RZR/ROR as a mediator of nuclear melatonin signalling / C. Carlberg // The Pineal gland and cancer //in: Abstracts of the 3rd Int. Conf., 2-5 Okt. 1997. – Blaubeuren, Germany. – 1997. – P. 14.
- Distribution of retinoid-related orphan receptor b changes circadian behavior, causes retinal degeneration and leads to vacillans phenotype in mice / E. Andre [et al] // The EMBO J. – 1998. – Vol. 17. – P. 3867-3877.
- Diurnal changes of GABA turnover rate in brain and pineal gland of Syrian hamsters / B.I. Kanterewicz [et al] // Brain Res. Bull. – 1993. – V. 31. – P.661-666.
- Dubocovich, M.L. Characterization of a retinal melatonin receptor / M.L. Dubocovich // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1985. – Vol. 234, N.2. – P. 395-401.
- GABA as a presumptive paracrine signal in the pineal gland. Evidence on an intrapineal GABA-ergic system / R.E. Rosenstein [et al] // Brain Res. Bull. – 1990. – Vol. 25. – P. 339-344.
- Identification and functional significance of nicotinic cholinergic receptors in the rat pineal gland / B. Stankov [et al.] // Neurosci. Lett. – 1993. – V. 156. – P.131-134.
- Klein, D.C. Serotonin N-acetyltransferase: a personal historical perspective / D.C. Klein // Adv. Exp. Med. Biol. – 2000. – Vol. 460. – P. 5-16.
- Kokkoa, T. Melatonin receptor genes / T.Kokkoa, J.T. Laitinen // Annals. Medicine. – 1998. – V. 30. – P.88-94.
- Meijer, J.H. Neurophysiology of the suprachiasmatic circadian in rodents / J.H. Meijer, W.J. Rietveld // Physiol. Rev. – 1989. – Vol.69. – P.671-707.
- Melatonin biosynthesis in chicken retina: regulation of tryptophan hydroxylase and arylalkylamine-N-acetyltransferase / P.M. Iuvone [et al] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2000. – Vol.460. – P. 31-41.
- Melatonin receptors in human hypothalamus and pituitary: implications for circadian and reproductive responses to melatonin / D.R. Weaver [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – Vol. 76. – P.295-301.
- Metabolites of melatonin: Formation and properties of the methoxylated kynuramines AFMK and AMK / R. Hardeland [et al] // In: Recent advances in endocrinology and reproduction: evolutionary, biotechnological and clinical applications. – edited by: C. Haldar, S.S. Singh, S.S. Varanasi / Banaras Hindu University, 2004. – P. 21-38.
- Metabotropic glutamate receptors negatively regulate melatonin synthesis in rat pinealocytes / H. Yamada [et al] // Neurosci. – 1998. – V. 18, N. 6. – P. 2056-2062.
- Mikkelsen, J.D. Immunohistochemical localization of vasoactive intestinal peptide (VIP) in the circumventricular organs of the rat / J.D. Mikkelsen // Cell Tissue Res. – 1989. – V. 255. – P. 307-313.
- Moore, R.J. Photic entrainment pathways in the mammalian circadian system / R.J. Moore // Chronobiol. Int. – 1997. – V.14. – Suppl.1. – P.S118.
- Ng, T.B. Antioxidative and free radical scavenging activities of pineal indoles / T.B. Ng, F. Liu, L. Zhao // J. Neural. Transm. – 2000. – V. 107, N. 11. – P. 1243-1251.
- Olcese, J. Neuropeptide Y: an endogenous inhibitor of norepinephrine-stimulated melatonin secretion in the rat pineal gland / J. Olcese // J. Neurochem. – 1991. – V. 57. – P. 943-947.
- Poncer, L. Daily variations in vivo tryptophan hydroxylation and in the contents of serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in discrete brain areas of the rat / L. Poncer, L. Denoroy, M. Jonver // J. Neural. Transm. Gen. Sec. – 1993. – Vol. 92, N. 2-3. – P.137-150.
- Pujito, P.P. Inhibitory actions of muscarinic cholinergic receptor agonists on serotonin N-acetyltransferase in bovine pineal explants in culture / P.P. Pujito, P. Govitrapong, M. Ebad // Neurochem. Res. – 1991. – Vol.16. – P. 885-889.
- Reiter, R.J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions / R.J. Reiter // Endocr. Rev. – 1991. – V. 12. – P. 151-180.
- Release and effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) on rat pineal melatonin production in vitro / R.E. Rosenstein [et al.] // Cell Mol. Neurobiol. – 1989. – Vol. 9. – P. 207-219.
- Reppert, S.M. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G-protein-coupled receptors / S.M. Reppert // J. Biol. Rhythms. – 1997. – V. 12. – P. 528-531.
- Sassone-Corsi, P. Coupling gene expression to cAMP signalling: role of CREB and CREM / P. Sassone-Corsi // Biochem. Cell Biol. – 1998. – V. 30. – P. 27-38.
- Shinohara, K. Circadian variations of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the rat pineal gland / K. Shinohara, I. Sit // Neuroreport. – 1994. – V. 5. – P.1262-1264.
- Simonneaux, V. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters / V. Simonneaux, C. Ribelayga // Pharmacol. Rev. – 2003. – V. 55, N. 2. – P. 325-395.
- Simonneaux, V. Vasoactive intestinal peptide stimulates melatonin release from perfused pineal glands of rats / V. Simonneaux, A. Ouichou, P. Pevet // J. Neural. Transm. – 1990. – Gen. Sect. 79. – P.69-79.
- Siuciak, J.A. Autoradiographic localization of [¹²⁵I] iodomelatonin-binding sites in the brains of C3H/HeN and C57BL/6J strains of mice / J.A. Siuciak, J.M. Fang, M.L. Dubocovich // Eur. J. Pharmacol. – 1990. – Vol. 180. – P. 387-390.
- Status of dopamine in bovine pineal glands and the stimulation of N-acetyltransferase activity by D2-dopaminergic receptor agonists in the rat pineal glands in culture / P. Govitrapong [et al] // J. Pineal Res. – 1989. – V. 6. – P. 17-31.
- Vanecek, J. Cellular mechanisms of melatonin action / J. Vanecek // Physiol. Reviews – 1998. – V. 78. – P. 687-721.
- Vasoactive intestinal peptide elevates pinealocyte intracellular calcium concentrations by enhancing influx: evidence for involvement of a cyclic GMP-dependent mechanism / N.C. Schaad [et al] // Mol. Pharmacol. – 1995. – V. 47. – P. 923-933.
- Vasoactive intestinal peptide stimulates N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase activities and melatonin production in cultured rat but not in Syrian hamster pineal glands / F. Moujir [et al] // J. Pineal Res. – 1992. – V. 12. – P.35-42.
- Winters, W.D. The effects of benzodiazepines on basal and isoproterenol-stimulated N-acetyltransferase activity by the rat pineal gland, in vivo and in vitro / W.D. Winters, A. Yuwiler, G.F. Oxenkrug // J. Pineal Res. – 1991. – V. 10. – P. 151-158.
- Yamada, H. L-aspartate-evoked inhibition of melatonin production in rat pineal glands / H. Yamada, A. Yamaguchi, Y. Moriyama // Neurosci. Lett. – 1997. – V. 228, N. 2. – P. 103-106.
- Zawilska, J.B. The role of dopamine in the regulation of melatonin biosynthesis in vertebrate retina / J.B. Zawilska // Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.) – 1994. – V. 54. – Suppl. 1. – P. S47-S56.