

Нейрофармакологический потенциал сигма1-рецепторов — новые терапевтические возможности

О.В. ВОРОБЬЁВА

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Neuropharmacological potential of sigma1-receptors: new therapeutic possibilities

O.V. VOROBYOVA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Сигма1-рецепторы представляют собой самостоятельный класс внутриклеточных рецепторов. Эффекты этих рецепторов реализуются через регуляцию биоэнергетики клетки, что предполагает их участие в различных нейропсихиатрических заболеваниях. Сигма1-рецепторы регулируют различные ионные каналы, включая кальциевые каналы, NMDA-рецепторы, высвобождение различных нейротрансмиттеров, нейритогенез и синаптогенез. С различной степенью аффинности σ 1-рецепторы связываются с широким спектром субстанций различных структурных классов с различным терапевтическим применением. Высокая аффинность к сигма1-рецепторам может играть важную роль в механизме действия некоторых антидепрессантов, в частности флувоксамина.

Ключевые слова: сигма1-рецепторы, сигма1-агонисты, флувоксамин, память, депрессия.

Sigma1-receptors are an independent class of intracellular receptors which are implicated in the regulation of cell bioenergetics that suggest their involvement in different neuropsychiatric diseases. Sigma1-receptors regulate different ion channels, including calcium channels, NMDA-receptors, and are involved in the neurotransmitter release, neurogenesis and synaptogenesis. These receptors recognize with a different affinity a variety of ligands of different structural classes with different therapeutic applications. High affinity to sigma1-receptors may play an important role in the mechanism of action of some antidepressants, in particular fluvoxamine.

Key words: sigma1-receptors, sigma1-antagonists, fluvoxamine, memory, depression.

Исторические аспекты открытия и исследования сигма1-рецепторов

Сигма1-рецепторы были впервые открыты в 1976 г. и вначале они рассматривались как подтип опиоидных рецепторов [10]. Однако дальнейшие исследования показали, что они представляют собой самостоятельный класс внутриклеточных рецепторов. К настоящему времени описаны два подтипа сигма-рецепторов: сигма1 и сигма2, они различаются молекулярной массой и паттерном взаимодействия с лекарственными агентами. В 1996 г. впервые удалось клонировать сигма1-рецепторы из клеток печени морской свинки, благодаря чему появилась возможность точно оценить их физиологические и фармакологические свойства [3]. Сигма2-рецепторы до сих пор не клонированы, поэтому знания об этом подтипе рецепторов минимальны.

Сигма1-рецептор представляет собой простой полипептид, состоящий из 223 аминокислот. По-

следовательность клонированных из клеток человека аминокислот гомологична сигма1-рецепторам, клонированным из клеток животных [7]. В то же время сигма1-рецептор отличается от других белков млекопитающих. Сигма1-рецепторы широко представлены в клетках внутренних органов и различных структурах центральной нервной системы. Были получены доказательства, что сигма1-рецепторы локализируются преимущественно в эндоплазматическом ретикулуме и имеют два трансмембранных сегмента (домена). Предполагается, что эти домены являются местами связывания с лигандами. Детальная оценка фармакологических характеристик доменов сигма1-рецепторов — прерогатива ближайшего будущего.

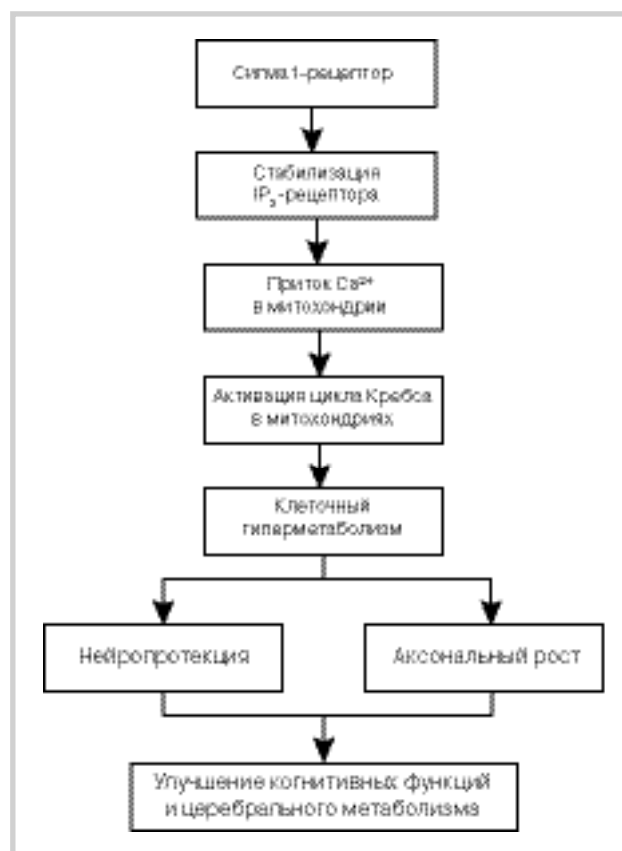
Сигма-рецепторы широко представлены в организме человека, в том числе в различных структурах ЦНС. Рецепторы экспрессируются как глией, так и нейронами. Места максимального скопления сигма1-рецепторов: гиппокамп, зубчатая извилина, ги-

поталамус, обонятельные луковицы, различные корковые слои, локус церулеус, компактная часть черной субстанции, красное ядро, задний шов, задний рог спинного мозга. Их концентрация особенно высока в зонах, ответственных за память, эмоции, сенсорное (болевое) восприятие и тонкую моторику [2].

Т. Hayashi и Т. Su [4] первыми предположили, что сигма1-рецептор функционирует как «рецептор-шаперон». Специфические белки, называемые «шаперонами» (chaperone), обеспечивают правильное сворачивание (фолдинг) полипептидных цепей белков. Белки, синтезированные *de novo*, после выхода с рибосом для правильного функционирования должны укладываться в стабильные трехмерные структуры и оставаться такими на протяжении всей функциональной жизни клетки. Поддержание качества структуры белка осуществляется шаперонами, катализирующими укладку полипептидов. В течение своей функциональной жизни белок может подвергаться различным воздействиям (например, тепловому) и денатурации. Частично денатурированные белки могут стать, во-первых, мишенью протеаз, во-вторых, агрегироваться и, в-третьих, укладываться в нативную структуру с помощью шаперонов. Баланс и эффективность, с которой происходят эти три процесса, определяются соотношением компонентов, участвующих в этих реакциях. Шапероны разных семейств могут функционировать в разных компонентах клетки. Поскольку эндоплазматический ретикулум является основной клеточной структурой по производству белков, в нем присутствует значительное количество молекулярных шаперонов.

При нарушении активности молекулярных шаперонов или превышении количества неправильно свернутых белков и способности молекулярных шаперонов исправлять их структуру белки начинают образовывать высокотоксичные комплексы, что ведет к нарушению функции клетки или стресс-индуцированному апоптозу. Группу заболеваний, вызванных нарушением формирования белков, называют «конформационными заболеваниями». К этим заболеваниям относят болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, дисметаболические расстройства. Результаты последних исследований показывают возможность участия клеточного стресса в развитии аффективных расстройств.

В устойчивом состоянии сигма1-рецепторы формируют комплекс с другим молекулярным шапероном BiP. Данный комплекс является неактивным. Но снижение Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме способствует распаду комплекса и переходу сигма1-рецептора в активное состояние (статус активного шаперона). Активированные сигма1-рецепторы соединяются с инозитол 1-4-5 трифосфатными (IP_3) рецепторами. IP_3 -рецепторы — крайне



Механизм действия сигма1-рецепторов по М. Ishikawa и К. Hashimoto [7].

нестабильный протеин, который легко распадается под влиянием протеаз, но соединение с сигма1-рецепторами стабилизирует его. В результате формирования этой «системы» Ca^{2+} -поток устремляется в митохондрии через вольтаж-зависимые анионные каналы. Вход Ca^{2+} в митохондрии клетки активирует интрамитохондриальный цикл трикарбоновых кислот, что в свою очередь индуцирует клеточный гиперметаболизм. В конечном итоге сигма1-рецепторы выступают как регулятор продукции АТФ и биоэнергетики клетки. Результатом активации сигма1-рецепторов и последующих сложных клеточных реакций является нейропротективный эффект и аксональный рост (см. рисунок). Таким образом, мы можем рассматривать эффекты сигма1-рецепторов через регуляцию биоэнергетики клетки, что предполагает их участие в различных нейропсихиатрических заболеваниях [5].

Уникальным свойством сигма1-рецепторов является лиганд-опосредованный механизм регуляции активации/инактивации его шаперонной активности. Агонисты сигма1-рецепторов активируют клеточный гиперметаболизм, в то время как антагонисты блокируют действие сигма1-рецепторов за счет усиления связи между сигма1-рецептором и BiP. Сигма1-рецепторы регулируют различные ионные каналы, включая калиевые, кальцие-

вые и хлорные, NMDA-рецепторы, высвобождение различных нейротрансмиттеров, транспорт липидов, передачу сигнала нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), миелинизацию, нейрито- и синаптогенез, что включает в себе высокий терапевтический потенциал лигандов сигма1-рецепторов. Модулирующий эффект сигма1-рецепторов на нейротрансмиттерные системы включает усиление глутаматергической, холинергической, серотонинергической нейротрансмиссии. Напротив, активация сигма1-рецепторов приводит к снижению высвобождения норадреналина и ГАМК. Потенцирование или ослабление кальциевого тока благодаря работе сигма1-рецепторов объясняет, почему селективные агонисты сигма1-рецепторов могут модулировать широкий спектр нейрональных эффектов, в том числе ключевой механизм влияния сигма1-рецепторов на процессы обучения и памяти.

Фармакологический профиль сигма1-рецепторов (их экзогенные и эндогенные лиганды)

Важнейшим аспектом фармакологии сигма1-рецепторов является возможность их связывания с многочисленными лигандами. Так, с различной степенью аффинности сигма1-рецепторы связываются с широким спектром субстанций разных структурных классов с различным терапевтическим применением, включая нейролептики (галоперидол), антидепрессанты (флувоксамин), откашливающие препараты, препараты для лечения болезни Паркинсона (амантадин) и деменции (мемантин, донепезил). Для сигма1-рецепторов, как и для большинства других рецепторов, описаны аллостерические модуляторы, к которым относятся некоторые антиконвульсанты (фенитоин).

Эндогенными лигандами сигма1-рецепторов являются нейростероиды. Этим термином называют стероиды, которые синтезируются в центральной или периферической нервной системе. Физио-

логические эффекты нейростероидов включают геномные эффекты и нейромодуляторное действие, которое, вероятно, связано с сигма1-рецепторами. В зависимости от воздействия на рецептор эндогенные и экзогенные лиганды подразделяются на агонисты и антагонисты. Связывание с лигандом-агонистом сигма1-рецепторов может приводить к разединению сигма1-рецепторов и ViP и активации их шаперонной функции [4]. В то же время лиганды-антагонисты блокируют действие сигма1-рецепторов за счет усиления связи между рецептором и ViP. В табл. 1 представлены основные лиганды сигма1-рецепторов с учетом их механизма действия и аффинности к рецептору.

В эксперименте на животных моделях антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) демонстрируют различный (от высокого до низкого) аффинитет к сигма1-рецепторам ЦНС [15]. Рейтинг аффинности к ним может быть представлен следующим образом: флувоксамин (Ki 36 nM) сертралин (Ki 57 nM) флуоксетин (Ki 120 nM) циталопрам (Ki 292 nM). Напротив, пароксетин имеет низкий аффинитет к сигма1-рецепторам (Ki 1893 nM). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является наиболее точным методом для оценки связи лекарства с веществом мозга у человека. По данным ПЭТ, флувоксамин дозозависимо связывается с сигма1-рецепторами во всех регионах мозга, в то время как пароксетин с ними практически не связывается [6]. Высокая аффинность к сигма1-рецепторам может играть роль в механизме действия некоторых антидепрессантов, в частности флувоксамина.

Терапевтический потенциал лигандов сигма1-рецепторов

Исходя из широкой представленности сигма1-рецепторов в ЦНС и их модулирующей роли на клеточном и нейротрансмиттерном уровне, сигма1-лиганды могут рассматриваться как многообещающие

Таблица 1. Основные лиганды сигма1-рецепторов по E. Cobos, J. Entrena [1]

Лиганд	Эндогенный/Экзогенный	Функция	Аффинитет
Галоперидол	экзогенный	антагонист	+++
Пентазоцин	экзогенный	агонист	+++
Флувоксамин	экзогенный	агонист	+++
Имипрамин	экзогенный	агонист	++
Сертралин	экзогенный	агонист	++
Амантадин	экзогенный	агонист	+
Донепезил	экзогенный	агонист	+++
Мемантин	экзогенный	агонист	+
Прогестерон	эндогенный	антагонист	+
Дегидроэпиандростерона сульфат (DHEAS)	эндогенный	агонист	+++
Прегненолон сульфат	эндогенный	агонист	+
Кокаин	экзогенный	агонист	+

Примечание. K_i или K_D уровень: +++<50 nM; ++<500 nM; +<10 μM.

субстанции для использования при различных патологических состояниях, таких как депрессия, тревога, когнитивный дефицит, аналгезия и др.

Роль сигма1-рецепторов в процессах обучения и памяти

Центральные холинергические и глутаматергические нейротрансмиттерные системы играют ключевую роль в процессах обучения и памяти. Кортикальная холинергическая активность снижается при самых разных нарушениях памяти, например болезни Альцгеймера, и при нормальном старении. В то же время NMDA-рецепторы, вовлеченные в разные формы синаптической пластичности, являются синаптическим субстратом для реализации процессов обучения и запоминания. Имеются убедительные данные, подтверждающие, что сигма1-рецепторы модулируют NMDA-нейротрансмиссию. Установлено, что они могут усиливать спонтанный выброс глутамата в гиппокампе [13], потенцировать индуцированное глутаматом выделение нейротрофического фактора [18], а также участвовать в процессах синаптической перестройки (облегчение долговременного потенцирования) в гиппокампе млекопитающих [11]. Но применение больших доз агонистов или антагонистов сигма1-рецепторов в эксперименте на животных моделях не оказывает какого-либо эффекта на модуляцию памяти или процессы обучаемости контрольных животных. Эти находки свидетельствуют, что сигма1-рецепторы не влияют на физиологические (нормальные) процессы консолидации памяти. Через призму типичной модулирующей роли этих рецепторов такого ряда находки не кажутся удивительными [14]. Рассмотренные выше эффекты сигма1-рецепторов предполагают влияние на когнитивные процессы только в условиях нарушения нейромедиаторного баланса. Действительно, в целом ряде работ на различных экспериментальных моделях было выявлено возможное участие сигма1-рецепторов в процессах восстановления памяти (табл. 2).

Сигма-1-агонисты демонстрируют улучшение мнестической функции как в случае фармакологических, так и в случае патологических моделей ам-

незии. Эти наблюдения подтверждают, что сигма1-рецепторы не напрямую влияют на обучаемость и память, но агонисты рецепторов могут модулировать нейрональные процессы, обеспечивающие когнитивные функции, в частности при нарушениях мнестических процессов.

В исследованиях с использованием ПЭТ показано, что при нормальном старении чувствительность сигма-рецепторов не меняется. Это поразительно контрастирует с возраст-зависимым снижением холинергической, глутаминергической и дофаминергической рецепции. Но у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, обнаружено снижение (утрата 26%) сигма1-рецепторов в СА1 регионе гиппокампа по сравнению со здоровыми. Причем их утрата коррелировала с утратой пирамидальных нейронов [9]. Недавно было обнаружено, что агонисты этих рецепторов могут противодействовать микроглиальной активации. В результате этого ослабляется воспалительный компонент нейродегенеративных заболеваний. Данные преclinical исследований, проведенных на различных моделях нарушения памяти, позволяют рассматривать агонисты сигма1-рецепторов как многообещающие субстанции для лечения когнитивной дисфункции.

Антидепрессант флувоксамин вызывает улучшение когнитивных функций (рассеянность внимания, ухудшение памяти, замедленность мышления, нарушение исполнительных функций) у больных шизофренией [8]. В то же время другие представители класса СИОЗС, в частности пароксетин, лишены этого эффекта. Вероятно, это связано с высокой аффинностью флувоксамина к сигма1-рецепторам. Аффинитет флувоксамина к ним более чем в 50 раз выше, чем аффинитет пароксетина. После введения однократной дозы 200 мг флувоксамина наблюдается связывание более чем 60% сигма1-рецепторов мозга.

Роль сигма1-рецепторов в развитии аффективных нарушений

При депрессии наблюдается дисфункция структур мозга, которые модулируются моноаминергическими системами, такими как лобная кора и гиппо-

Таблица 2. Эффекты лигандов сигма1-рецепторов, протестированные на экспериментальных моделях нарушения памяти

Повреждающий агент	Эффект сигма1-агонистов	Эффект сигма1-антагонистов
Скополамин (антагонист мускариновых ACh-рецепторов), индуцированная амнезия [14]	Смягчают действие скополамина	Нивелируют эффект сигма1-агонистов
Dizocilpine (антагонист NMDA-рецепторов), нарушает способность к обучению [14]	Улучшают способность к обучению	Нивелируют эффект сигма1-агонистов
Животные модели старения [14]	Улучшают способность к обучению	Не тестировались
Амилоидная модель мнестического расстройства альцгеймеровского типа [12]	Смягчают мнестические расстройства	Нивелируют эффект сигма1-агонистов

Таблица 3. Механизмы, ассоциированные с антидепрессивным эффектом агонистов сигма1-рецепторов

Механизм	Эффект сигма1-агонистов
Ассоциированный с антидепрессивной активностью	
активация серотонинергических нейронов	Потенцирование
нейротрофическое действие	Потенцирование
Ассоциированный с депрессией	
снижение NMDA-рецепторов в префронтальной коре и гиппокампе	Реверсивный эффект

камп. Некоторые антидепрессанты обладают свойствами сигма1-лигандов, модулирующих многие нейротрансмиттерные системы, что предполагает наличие связанного с сигма1-рецепторами антидепрессивного эффекта. Действительно, агонисты сигма1-рецепторов демонстрируют значимый антидепрессивный эффект на различных моделях [1]. В настоящее время имеются доказательства, что сигма1-рецепторы влияют на настроение благодаря усилению серотонинергической и глутаматергической нейрональной функции, а также за счет нейротрофического действия (табл. 3).

Важным эффектом сигма1-агонистов является потенцирование активации серотонинергических нейронов дорзального ядра шва. Активация серотонинергической трансмиссии под влиянием таких агонистов начинается уже после 2 дней лечения, в то время как клинически значимые изменения, индуцированные торможением обратного захвата серотонина (основной механизм действия СИОЗС), появляются только после 2—3 нед приема антидепрессанта. Быстрый серотонинергический эффект сигма1-агонистов предполагает более раннее начало антидепрессивного действия по сравнению с традиционными антидепрессантами. Более того, комбинация селективного сигма1-агониста прамипексола и антидепрессанта сертралина в субэффективных дозах на экспериментальной модели депрессии демонстрирует синергичное антидепрессивное действие [16].

У пациентов, страдающих депрессией, имеется снижение числа NMDA-рецепторов в префронтальной коре и гиппокампе. Экспериментальная модель депрессии (эктомия обонятельных луковиц у крыс), приводящая к снижению числа NMDA-рецепторов, сопровождается поведенческим дефицитом, который напоминает психомоторную ажитацию, потерю интереса и когнитивную дисфункцию при клинической депрессии. Агонисты сигма1-рецепторов улучшают поведенческий дефицит и также увеличивают экспрессию NMDA-рецепторов. Эти находки подтверждают связь между депрессией, NMDA- и сигма1-рецепторами.

Наряду с модулирующей ролью сигма1-рецепторов в глутаматергической и серотонинергической трансмиссии, ассоциированной с депрессией, они

обладают дополнительным механизмом действия, связанным с процессами нейропластичности. Нейротрофическое действие некоторых антидепрессантов за счет индукции фактора роста нейронов может регулироваться сигма1-рецепторами. Высокая связь флувоксамина в терапевтических дозировках с сигма1-рецепторами головного мозга свидетельствует о том, что некоторые эффекты этого антидепрессанта связаны именно с рассматриваемыми рецепторами.

Таким образом, анализ доклинических исследований позволяет предположить возможные дополнительные клинические эффекты антидепрессантов, обладающих свойствами агонистов сигма1-рецепторов. В фокусе внимания клинициста могут быть следующие их эффекты: улучшение когнитивных способностей; ускорение развития антидепрессивного эффекта; нейропротективный эффект.

В свете такого лекарственного воздействия представляет интерес изучение эффективности агонистов сигма1-рецепторов больных депрессией пожилого возраста с коморбидными сосудистыми и/или другими патологическими изменениями. Многочисленные исследования доказывают строгие корреляции между депрессией и жалобами на нарушение памяти у пациентов в возрасте 65—75 лет. Изменения, связанные с процессами старения мозга, и возрастные зависимые соматические заболевания являются основными факторами формирования депрессии и когнитивного снижения у пожилых лиц. Нормальное старение ассоциировано с изменением метаболизма биологических аминов (серотонина, дофамина, норадреналина), которое приводит к снижению их концентрации. Большую роль в этих случаях играет связанная с возрастом редукция церебрального кровотока в префронтальном и лимбическом регионах у пациентов с депрессией пожилого возраста. Именно эти возрастные изменения могут рассматриваться как основная мишень для нейропротективных эффектов агонистов сигма1-рецепторов. Флувоксамин, обладающий самым высоким аффинитетом к сигма1-рецепторам среди применяющихся в клинической практике антидепрессантов, может рассматриваться как препарат первого выбора при депрессии с когнитивной дисфункцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cobos E.J., Entrena J.M., Nieto F.R. et al. Pharmacology and therapeutic potential of sigma1 receptor ligands. *Current Neuropharmacology* 2008; 6: 344—366.
2. Guitart X., Codony X., Monroy X. Sigma receptors: biology and therapeutic potential. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174: 301—319.
3. Hanner M., Moebius F.F., Flandorfer A., Knaus H.G., Striessnig J., Kempner E., Glossmann H. Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8072—8077.
4. Hayashi T., Su T.P. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival. *Cell* 2007; 131: 3: 596—610.
5. Hayashi T., Stahl S.M. The sigma-1 receptor and its role in the treatment of mood disorders. *Drugs Future* 2009; 34: 29: 137—146.
6. Ishikawa M., Ishiwata K., Ishii K. et al. High Occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: A Positron Emission Tomography Study Using [11C]SA4503. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 878—883.
7. Ishikawa M., Hashimoto K. The role of sigma-1 receptors in the pathophysiology of neuropsychiatric diseases. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research* 2010; 3: 25—36.
8. Iyo M., Shirayama Y., Watanabe H., Fujisaki M., Miyatake R., Fukami G. et al. Fluvoxamine as a sigma-1 receptor agonist improved cognitive impairments in a patient with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1072—1073.
9. Jansen K.L., Faull R.L., Storey P., Leslie R.A. Loss of sigma binding sites in the CA1 area of the anterior hippocampus in Alzheimer's disease correlates with CA1 pyramidal cell loss. *Brain Res* 1993; 623: 299—302.
10. Martin W.R., Eades C.G., Thompson J.A., Huppler R.E., Gilbert P.E. The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 197: 517—532.
11. Martina M., Turcotte M.E., Halman S., Bergeron R. The sigma-1 receptor modulates NMDA receptor synaptic transmission and plasticity via SK channels in rat hippocampus. *J Physiol* 2007; 578: 143—157.
12. Maurice T., Su T.P., Privat A. Sigma1 receptor agonists and neurosteroids attenuate B25-35-amyloid peptide-induced amnesia in mice through a common mechanism. *Neuroscience* 1998; 83: 413—428.
13. Meyer D.A., Carta M., Partridge L.D. et al. Neurosteroids enhance spontaneous glutamate release in hippocampal neurons. Possible role of metabotropic σ 1-like receptors. *J Biol Chem* 2002; 277: 28725—28732.
14. Monnet F.P., Maurice T. The sigma1 protein as a target for the non-genomic effects of neuro(active)steroids: molecular, physiological, and behavioral aspects. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 93—118.
15. Narita N., Hashimoto K., Tomitaka S., Minabe Y. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996; 307: 117—119.
16. Rogoz Z., Skuza G. Mechanism of synergistic action following co-treatment with pramipexole and fluoxetine or sertraline in the forced swimming test in rats. *Pharmacol Rep* 2006; 58: 493—500.
17. Seth P., Ganapathy M.E., Conway S.J., Bridges C.D., Smith S.B., Casellas P., Ganapathy V. Expression pattern of the Biochim. type 1 sigma receptor in the brain and identity of critical anionic amino acid residues in the ligand-binding domain of the receptor. *Biophys Acta* 2001; 1540: 59—67.
18. Yagasaki Y., Numakawa T., Kumamaru et al. Chronic antidepressants potentiate via sigma-1 receptors the brain-derived neurotrophic factor-induced signaling for glutamate release. *J Biol Chem* 2006; 281: 12941—12949.