

Молекулярная физиология нервной системы

Лекция 3- 5(26):

Каннабиноиды и эндоканнабиноиды.

Механизмы и следствия действия на мозг

Казань

Лекция

29 февраля 2016

П.Д. Брежестовский

Институт динамики мозга

Факультет медицины

Университет Aix-Marseille

Марсель, Франция

pbreges@gmail.com

Мы сегодня обсудим

- Доказательства существования эндоканнабиноидной системы
- Типы каннабиноидных рецепторов
- Распределение каннабиноидов в ЦНС
- Каннабиноиды и эндоканнабиноиды
- Синтез и деградация эндоканнабиноидов
- Доказательства ретроградного действия эндоканнабиноидов
- Современные представления о механизме действия каннабиноидов в ЦНС

Cannabis sativa



Marijuana (*Cannabis sativa*) has been used for thousands of years. Its many powerful effects on the brain and human body, including:

- Болевая чувствительность
- Нарушенная координация
- Тремор
- Снижение температуры тела
- Повышенный аппетит
- Измененное восприятие,
- Ухудшение памяти
- **Эйфория**

> 5 000 years

Типы реакций, когда обсуждают эффекты каннабиса (марихуаны)

- Необъективно благосклонное отношение
- Необъективно отрицательное отношение
- Научные данные

Фильм

Вред Марихуаны(youcure.me/ru)

Медицинское применение каннабиноидов

- Против боли:
 - соединительные ткани
 - системная красная волчанка
 - невропатические боли
- Рассеянный склероз, спастичность
- Снятие тревоги, депрессии
- Посттравматический стресс
- Против вселяющих страх воспоминаний
- Лечение астмы
- аллергического контактного дерматита
- улучшение аппетита, состояние и вкусовых ощущений у больных раком
- детская эпилепсия

Последствия систематического курения марихуаны и её подвидов:

- нарушение координации движений
- увеличение времени реакции
- снижение подвижности глазных яблок
- падение остроты зрения и нарушение цветовосприятия
- возможна дегенерация сетчатки и зрительных нервов
- сексуальная "некомпетентность"
- стенокардия и аритмия сердца.

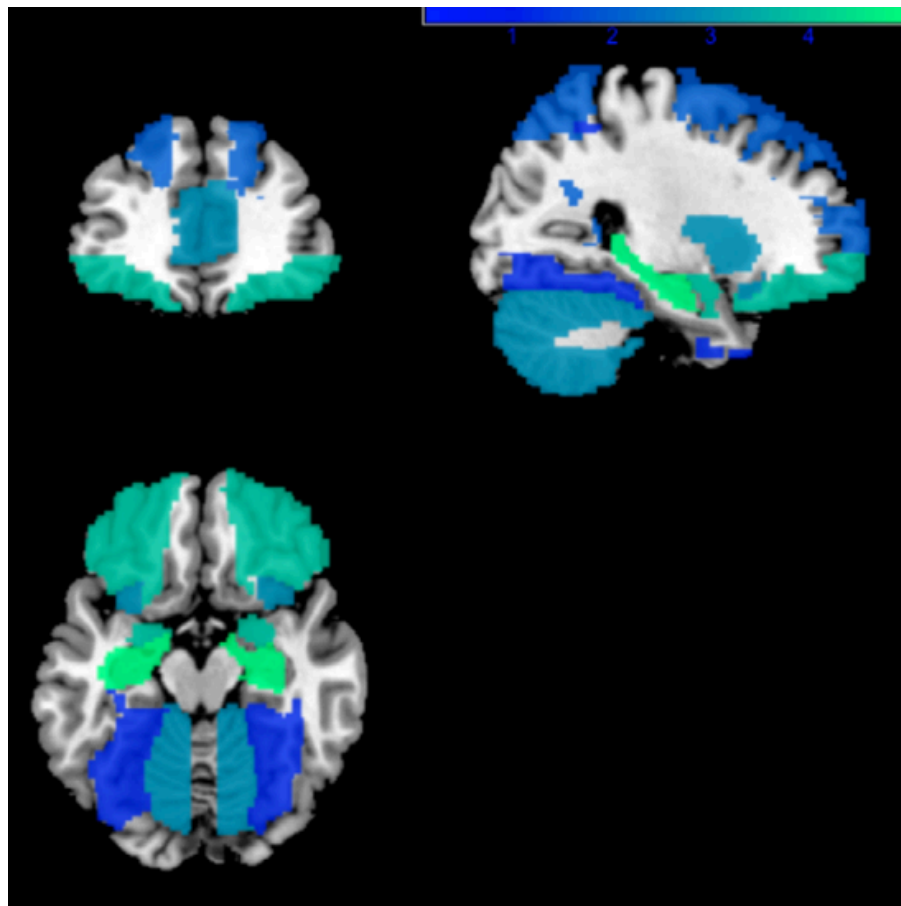
Последствия длительного употребления каннабиноидов

- утрата социальных связей
- неуклонное снижение энергетических ресурсов
- психическое и физическое истощение
- нарастающая динамика вялости
- проявление психозов в затяжной форме,
- нарушения в работе эндокринной системы:
 - снижение полового влечения
 - утрата способности испытывать удовлетворение от половых актов
 - ослабление функции половых желез.

Последствия длительного употребления каннабиноидов

- Токсико-дистрофическая энцефалопатия с сосудистыми нарушениями:
 - сосудистые нарушения
 - сморщивание нервных клеток — дистрофия с нарушением структуры клеточных ядер

Нейроанатомические изменения мозга у потребляющих каннабиноиды



- Возраст: 16 - 60 лет
- Начало курения: 15 - 17 лет
- Употребление: 2 -23 года

Persistent neuroanatomic alterations typically seen in regular cannabis users.

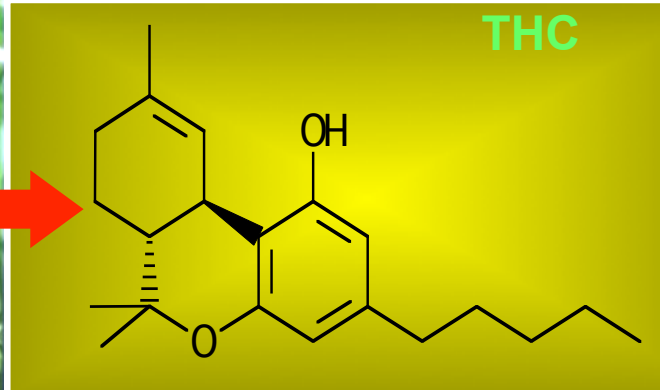
Прекращение после длительного ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЫЗЫВАЕТ:

- **Поведение навязчивого поиска наркотиков**
- **Симптомы отмены:**
 - раздражительность
 - гнев или агрессию,
 - нервозность, беспокойство, подавленное настроение,
 - снижение аппетита,
 - потеря веса,
 - нарушения сна (бессонница, тревожные сны),
 - озноб,
 - боль в животе,
 - дискомфорт,
 - потовыделение
- Потерю самоконтроля

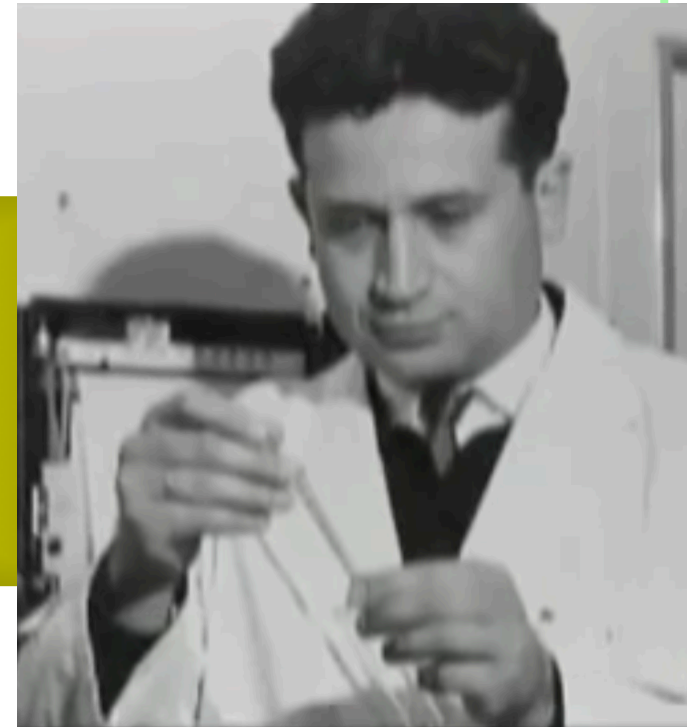
1964 - discovery of **Δ 9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC)**
the major psychoactive ingredient of *Cannabis sativa*

Gaoni Y. & Mechoulam

Cannabis sativa



Δ 9-Tetrahydrocannabinol

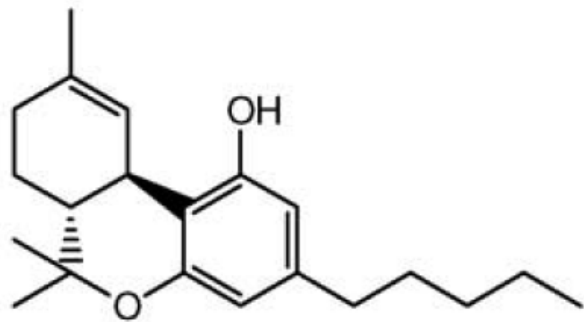


Raphael Mechoulam

Numerous related compounds have been synthesized or isolated, and together they form a class of drugs called the **CANNABINOIDS**.

Natural cannabinoids

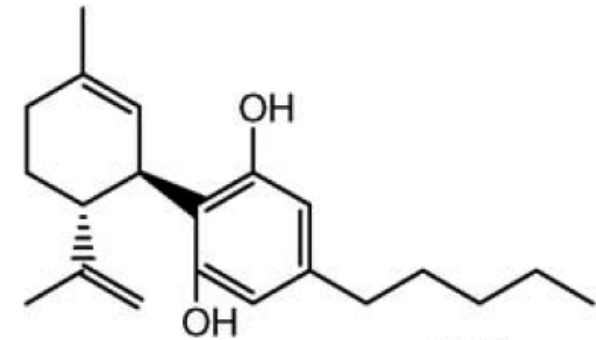
Природные каннабиноиды



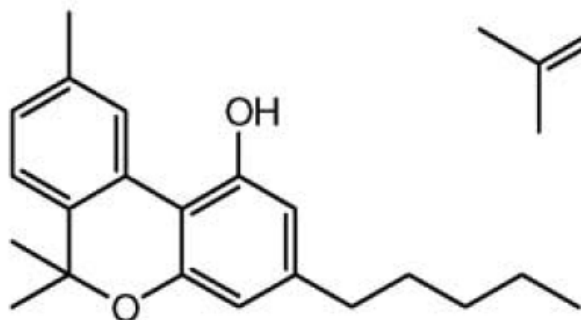
THC



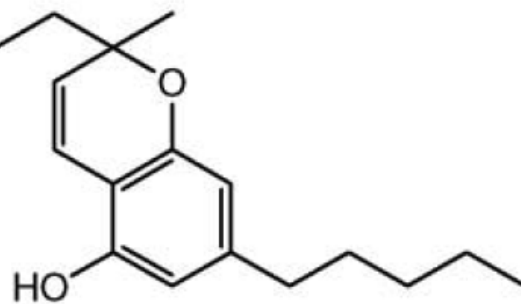
Tetrahydrocannabivarin



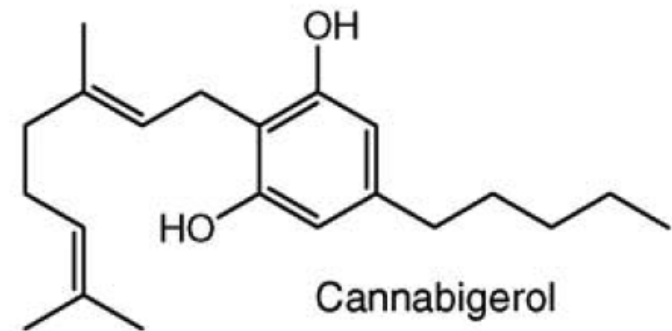
CBD



Cannabinol



Cannabichromene



Cannabigerol

Эффекты марихуаны

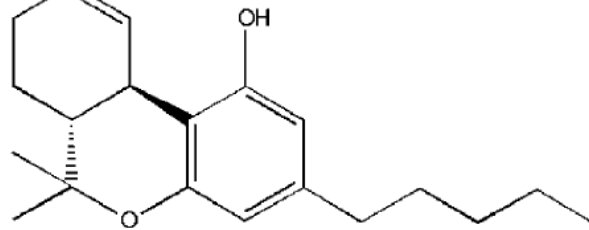
- **THC:**
 - кайф,
 - сонливость,
 - головокружение,
 - изменение восприятия
- **Каннабидол (cannabidiol):**
 - концентрация внимания
 - творческие способности
- привязанность к **марихуане** может стать причиной сексуальной «некомпетентности».
- Растения, для повышения THC - сканк (до 20% THC и меньше CBD)

Лекарственные эффекты

- облегчения синдрома тошноты и рвоты
- увеличение аппетита
- увеличивается аппетит

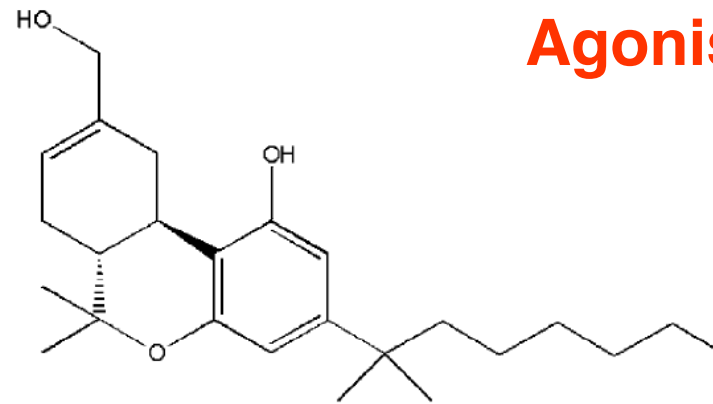
Synthetic agonists and antagonists

Natural agonist



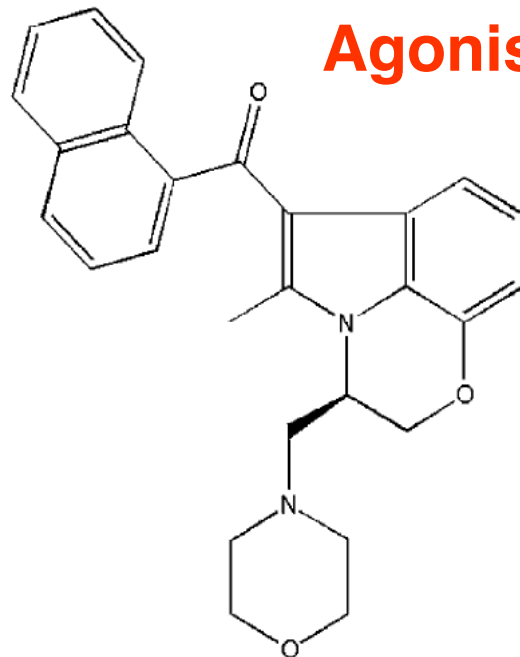
Δ^9 -THC

Agonist



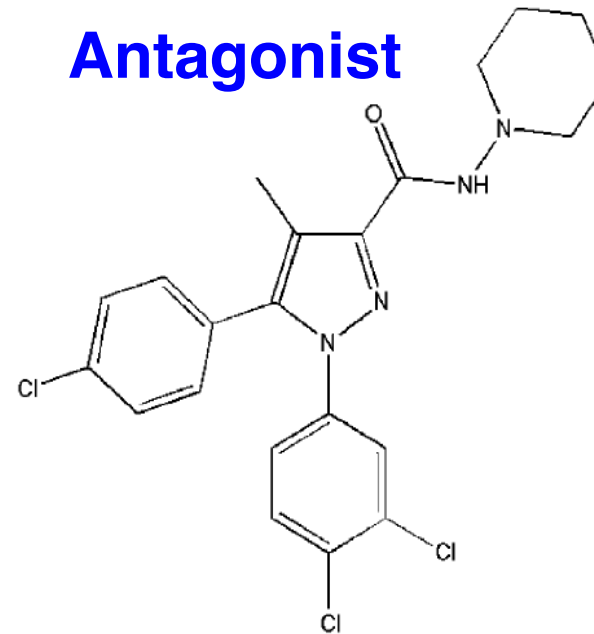
HU-210

Agonist



WIN-55212-2

Antagonist

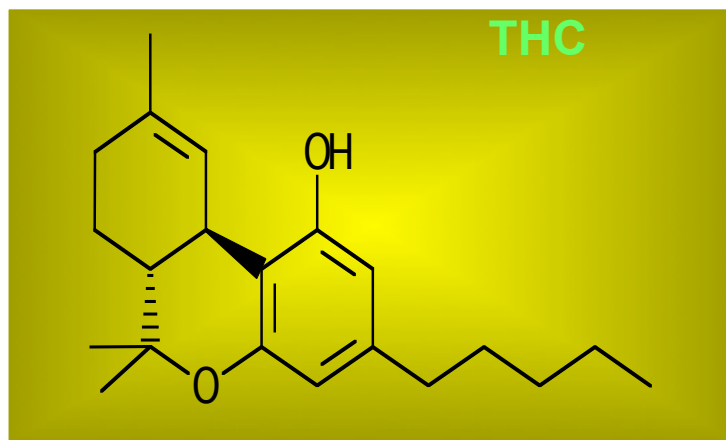


SR141716

Что $\Delta 9$ -THC делает в мозге?



Allyn Howlett



$\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol



Raphael Mechoulam

- 1964 – Мешулем - выделение $\Delta 9$ -THC
- 1988 – Хавлетт - клонирование нового класса рецепторов, которые активирует $\Delta 9$ -THC

Endocannabinoid system in biological organisms: Main Evidences

- Specific receptors for cannabinoids (CBRs)
- Endogenous cannabinoids (ECs)
- Specific distribution of CBRs in the brain
- Formation and degradation of ECs in neurons

Short history of cannabinoid system

**1964 - discovery of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)
the major psychoactive ingredient of *Cannabis sativa***

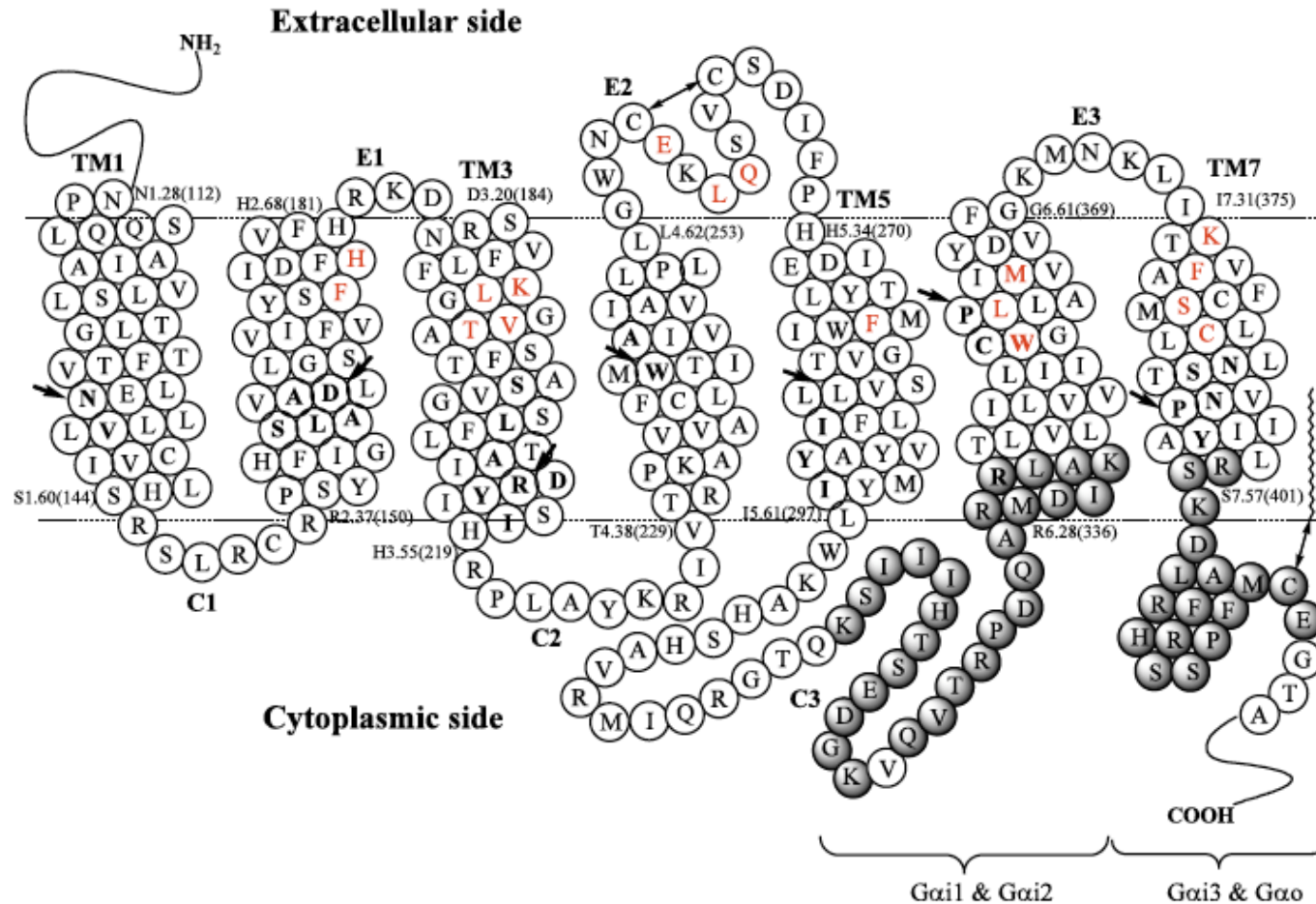
Gaoni Y. & Mechoulam

**1988 & 90 - identification & cloning of the first (CB₁)
receptor (rat) Devane, Howlett et al., 1988; Matsuda et al., 1990**

1993- cloning of the second cannabinoid receptor (CB₂)

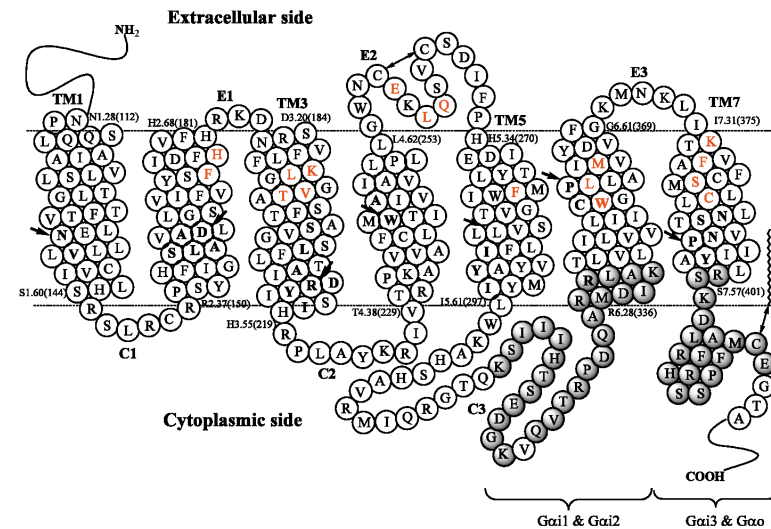
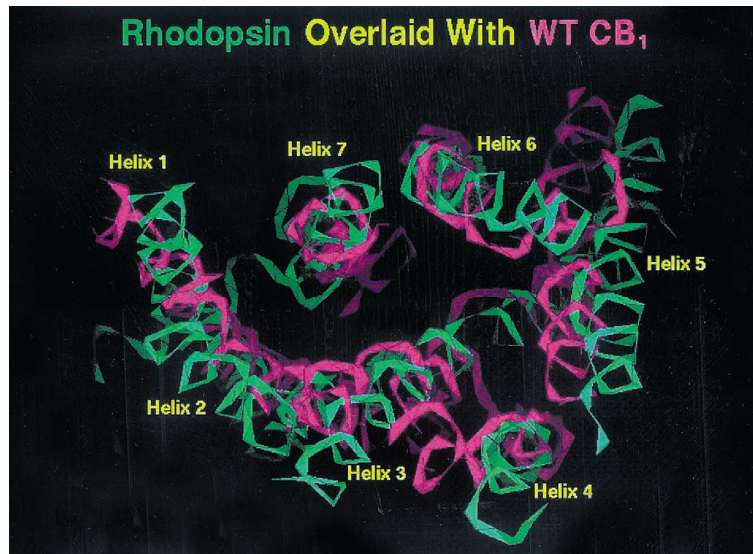
Munro et al.

Two-dimensional structure of the human CB₁ receptor



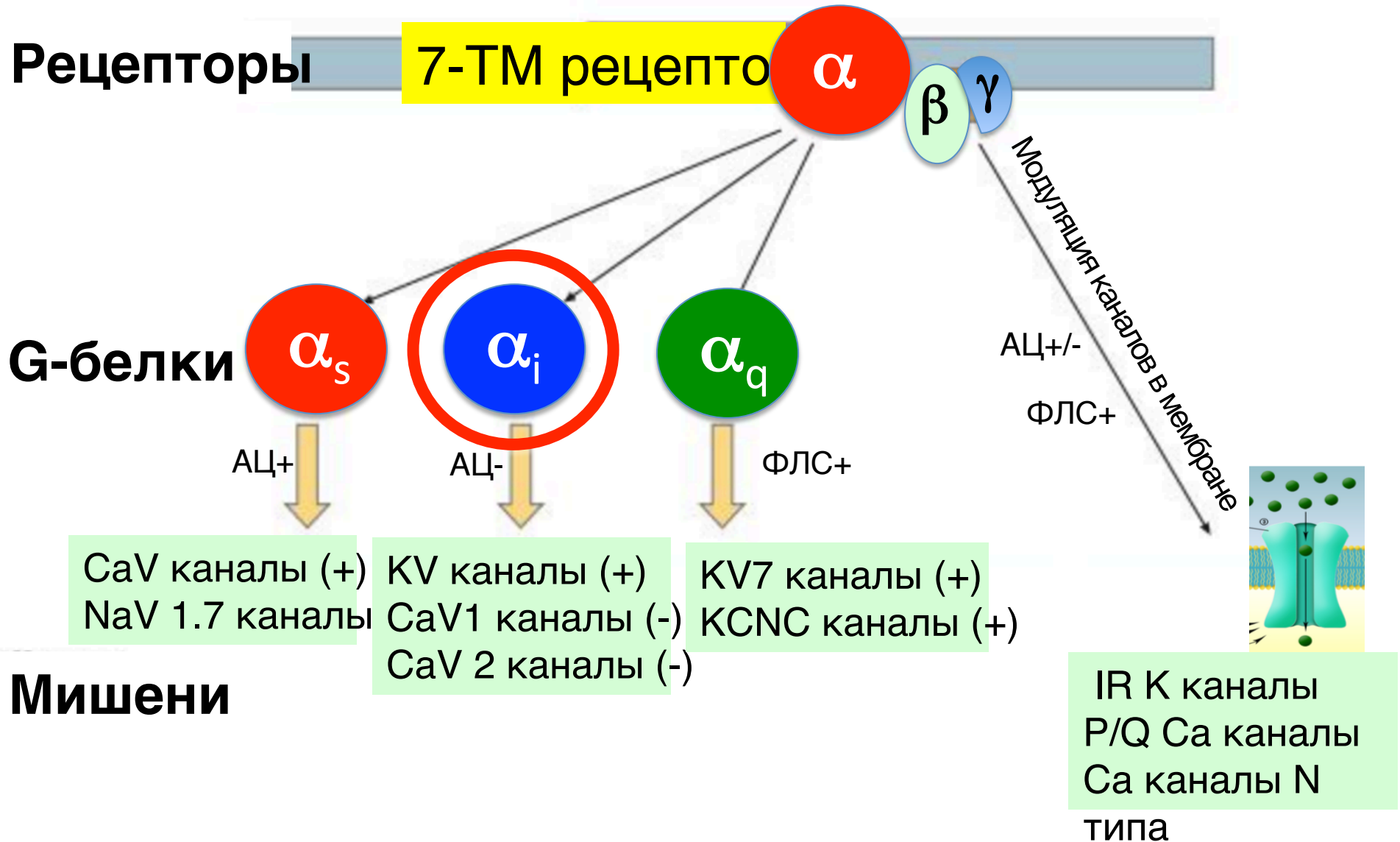
- 7-transmembrane domains proteins
- Pertussis toxin sensitive
- Binding with Gai subunits
- Cloned from rat, mouse, human, zebrafish...

CB1 & CB2 cannabinoid receptors

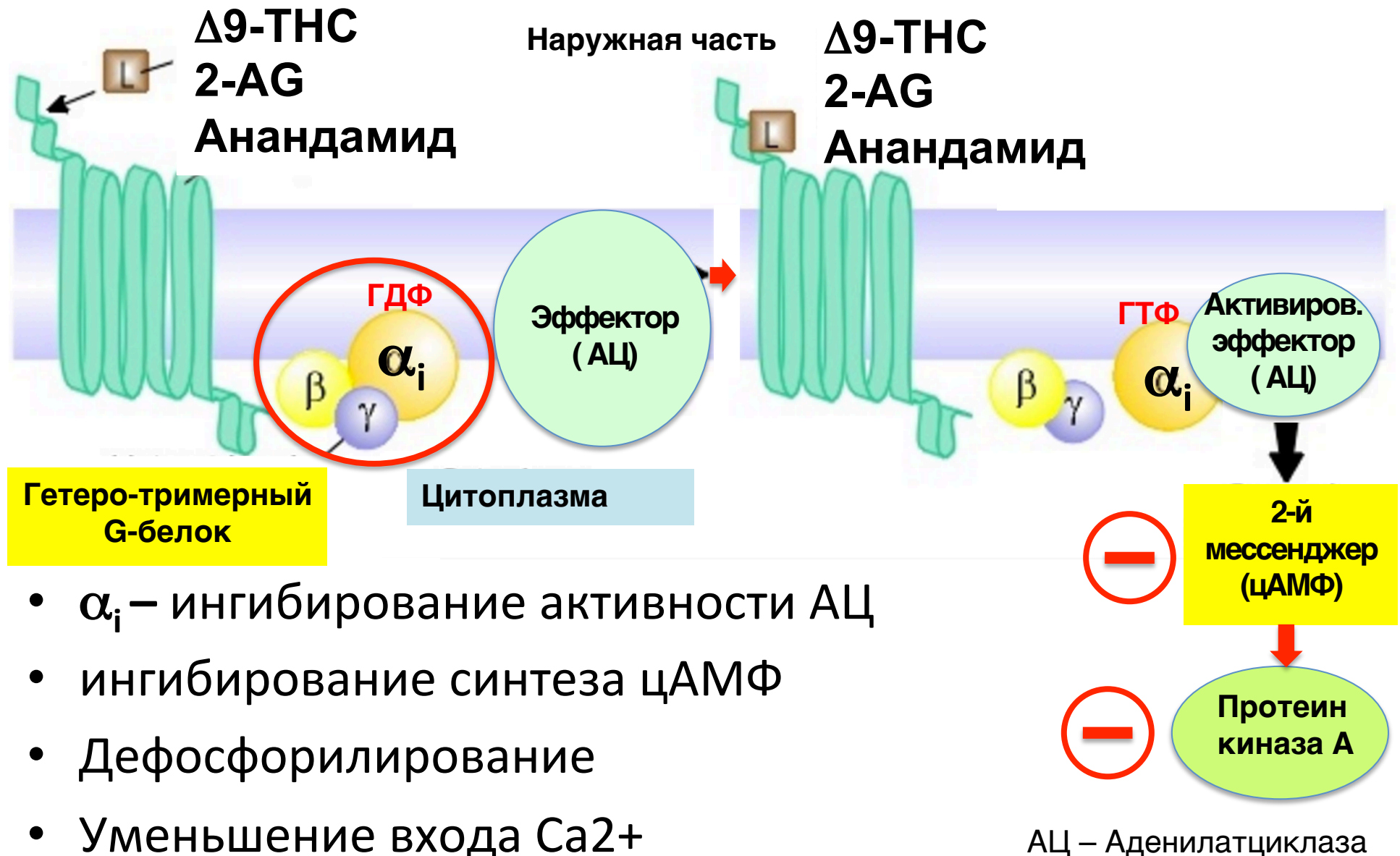


- CB1 & CB2: 7TM G-protein coupled receptors
- CB1 & CB2: a low (45%) overall homology
- CB1: 472 aminoacids, highly expressed in the CNS
- CB2 360 aminoacids, mainly expressed in cells of the immune system.
- CB1: - adenylyl cyclase inhibition;
 - N/Q- Ca²⁺ channels inhibition;
 - K⁺ conductance stimulation

Некоторые типы ионных каналов активированных G-белками

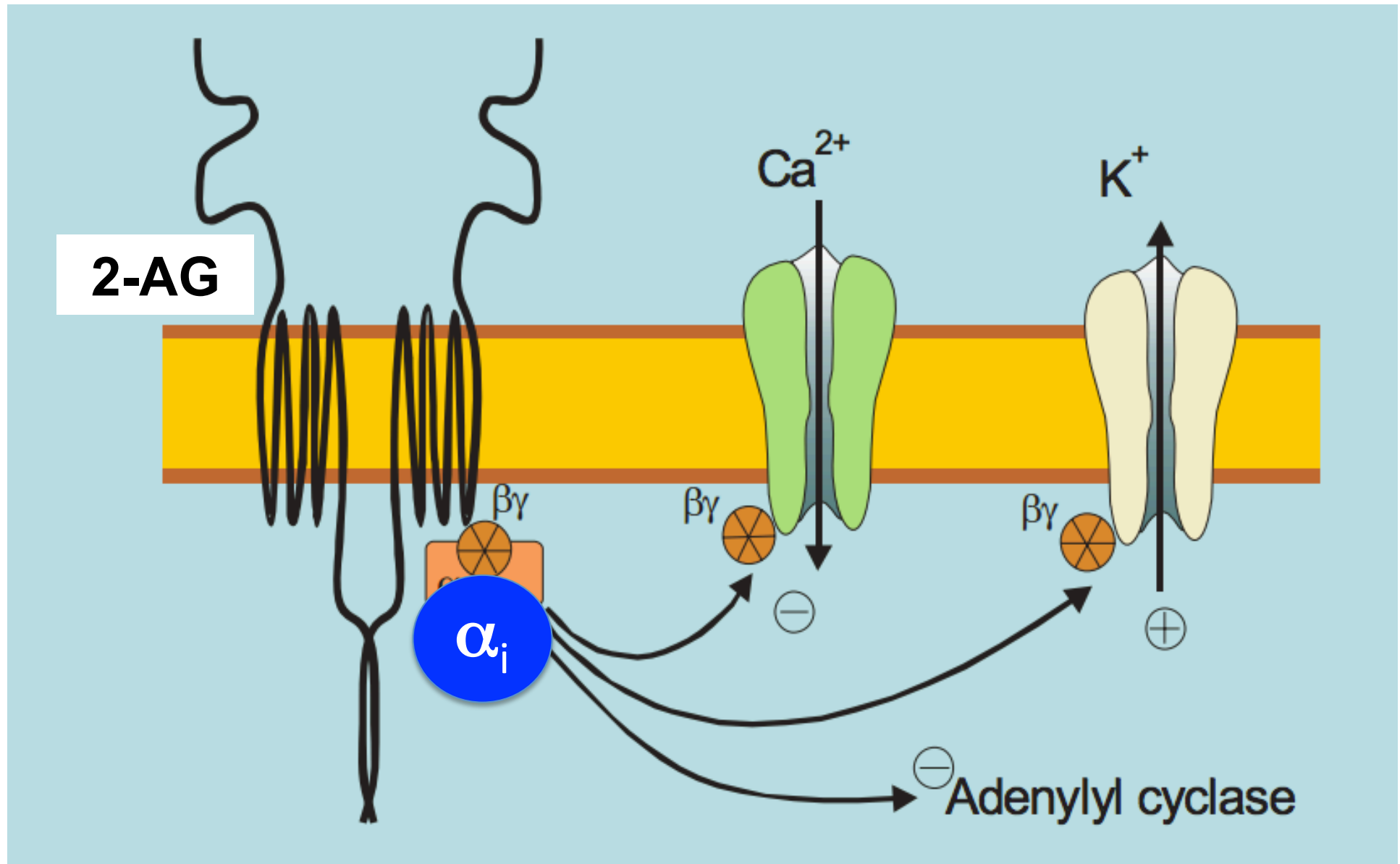


Общая схема передачи сигнала G-белок сопряженными рецепторами



- α_i – ингибирование активности АЦ
- ингибирование синтеза цАМФ
- Дефосфорилирование
- Уменьшение входа Ca^{2+}

КБ рецепторы



Endocannabinoid system in biological organisms: Main Evidences

- Specific receptors for cannabinoids
- **Endogenous cannabinoids**
- Specific distribution of receptors in the brain

Short history of cannabinoid system

1964 - discovery of **Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)**
the major psychoactive ingredient of *Cannabis sativa*

Gaoni Y. & Mechoulam

1988 & 90 - identification & cloning of first cannabinoid
(CB₁) receptor Devane Howlett et al., 1988; Matsuda et al., 1990

1993- cloning of second cannabinoid receptor (CB₂)

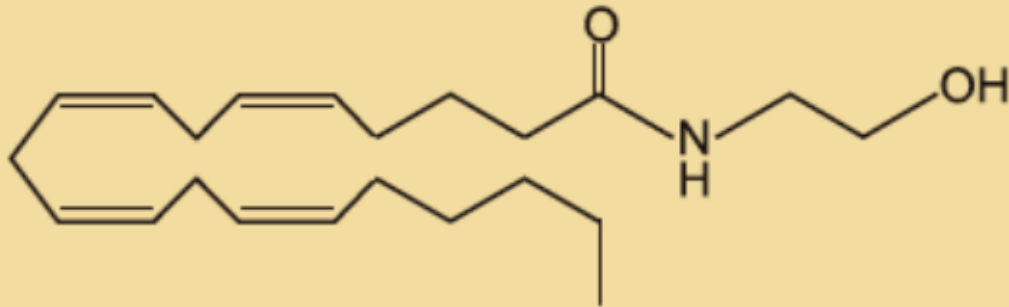
Munro et al.

1992 - discovery of the first endocannabinoid
(anantamide)

Devane, Hanus & co-authors

1995 - identification of 2-arachidonoyl-glycerol (2-AG) -
main endocannabinoid in CNS Mechoulam et al.; Sugiura et al.

Major Endocannabinoids



Anandamide

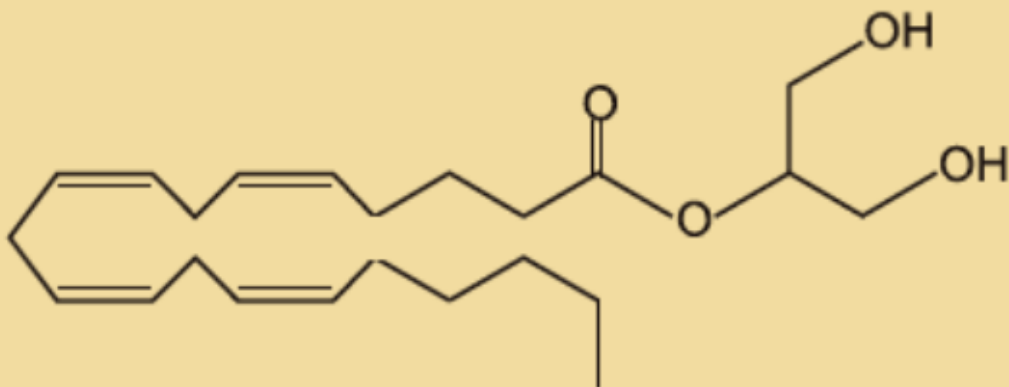


Lumir Ondrej Hanus

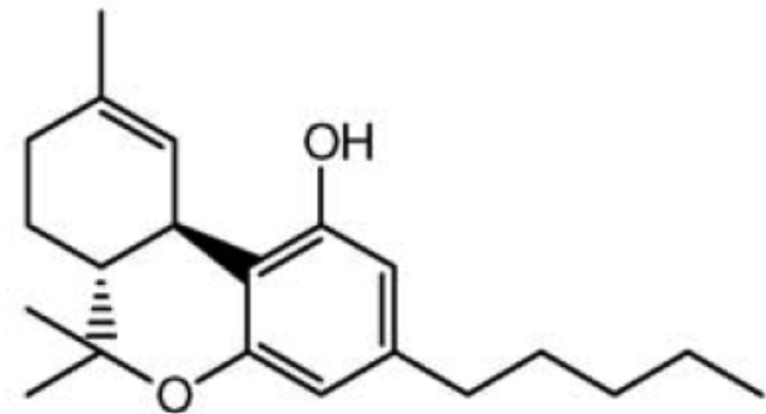
Raphael Mechoulam

Anandamide

9-tetrahydrocannabinol

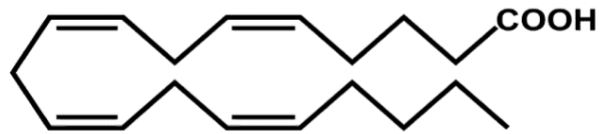


2-Arachidonoylglycerol (2-AG)



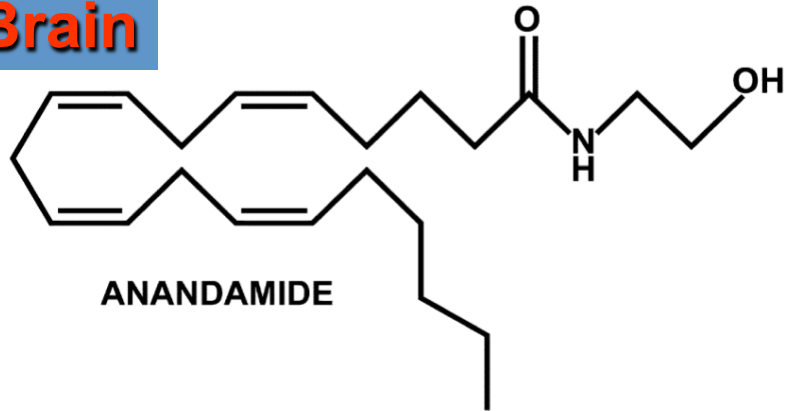
THC

Exo- and Endo- cannabinoids

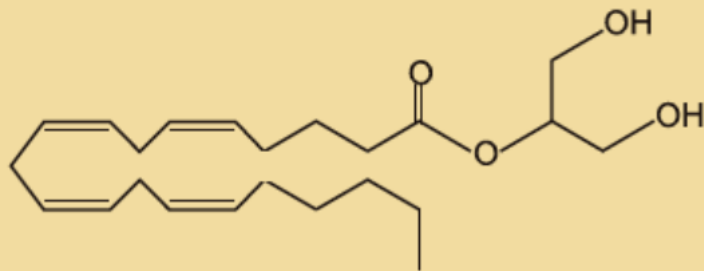


ARACHIDONIC ACID

Brain



ANANDAMIDE

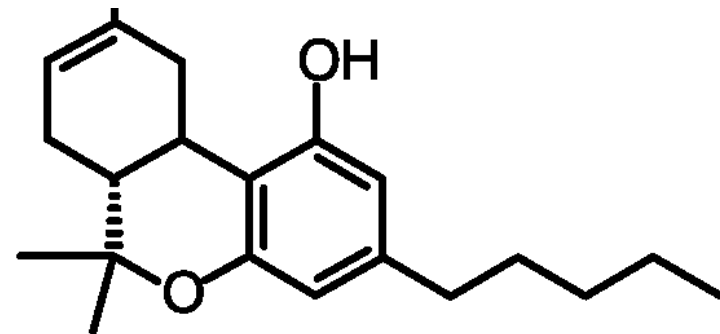


2-Arachidonoylglycerol (2-AG)



Plants

Homo Sapiens >5000 Years

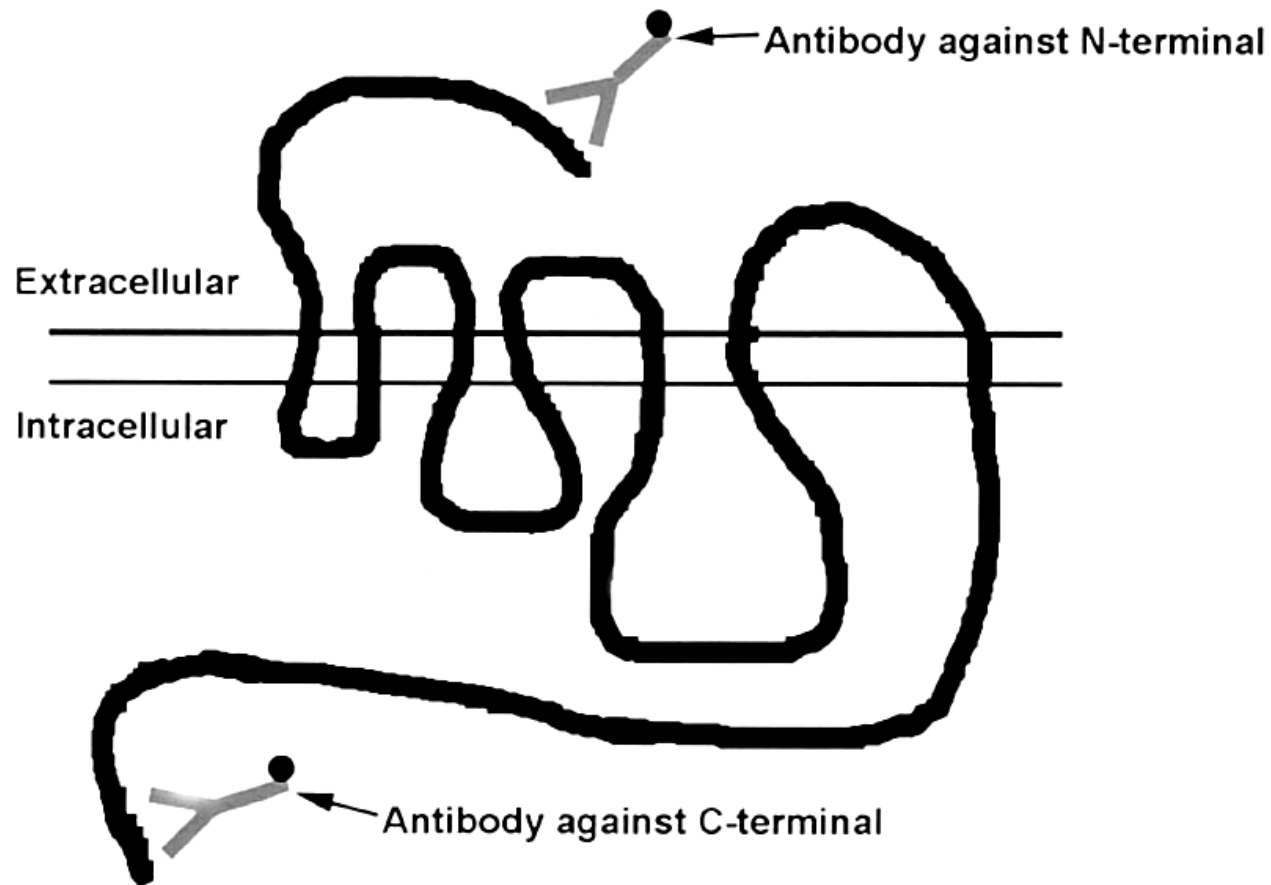


Δ9-Tetrahydrocannabinol

Endocannabinoid system in biological organisms: Main Evidences

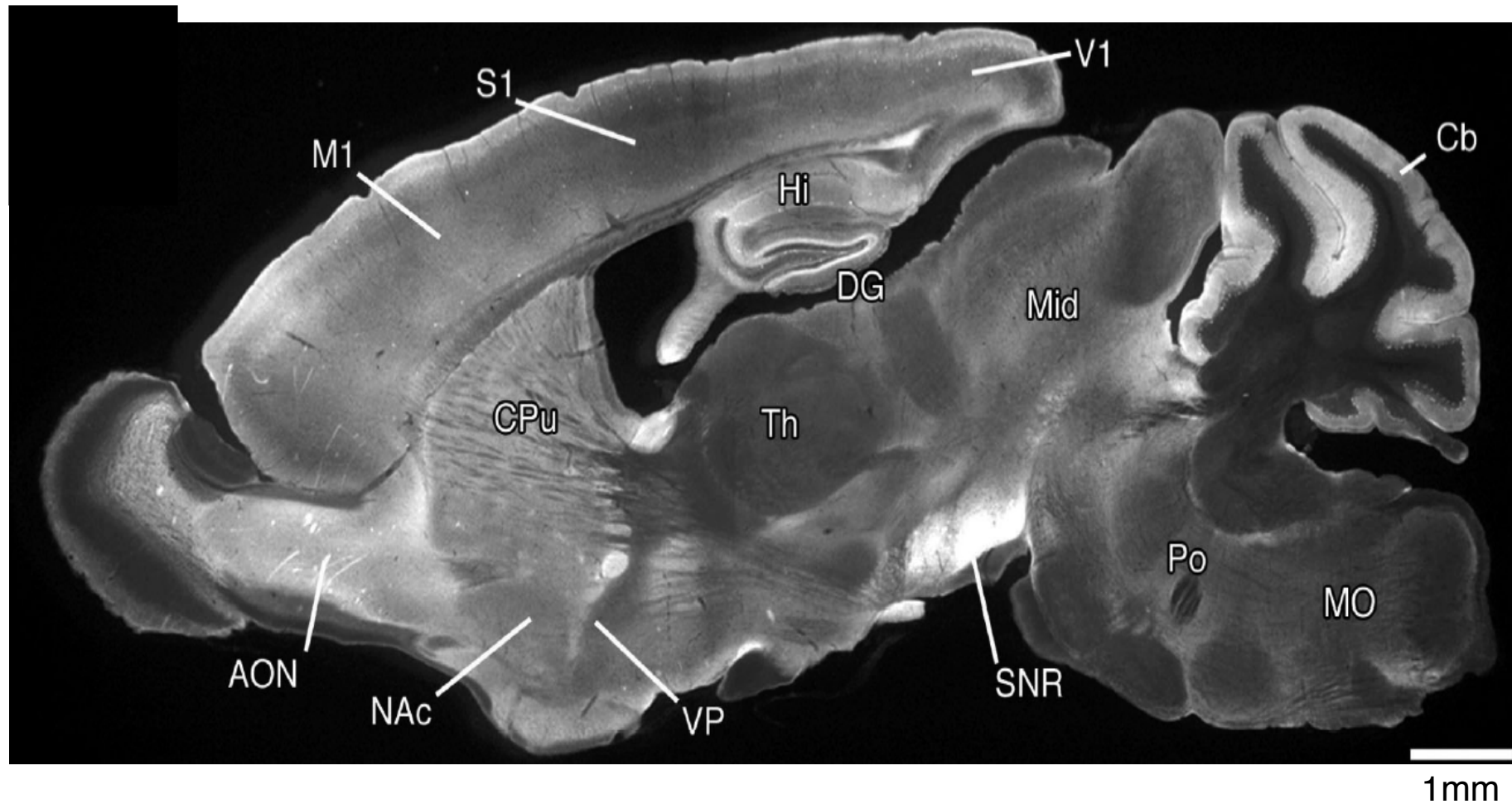
- Specific receptors for cannabinoids
- Endogenous cannabinoids
- **Specific distribution of receptors in the brain**

Antibodies for CB1 receptor



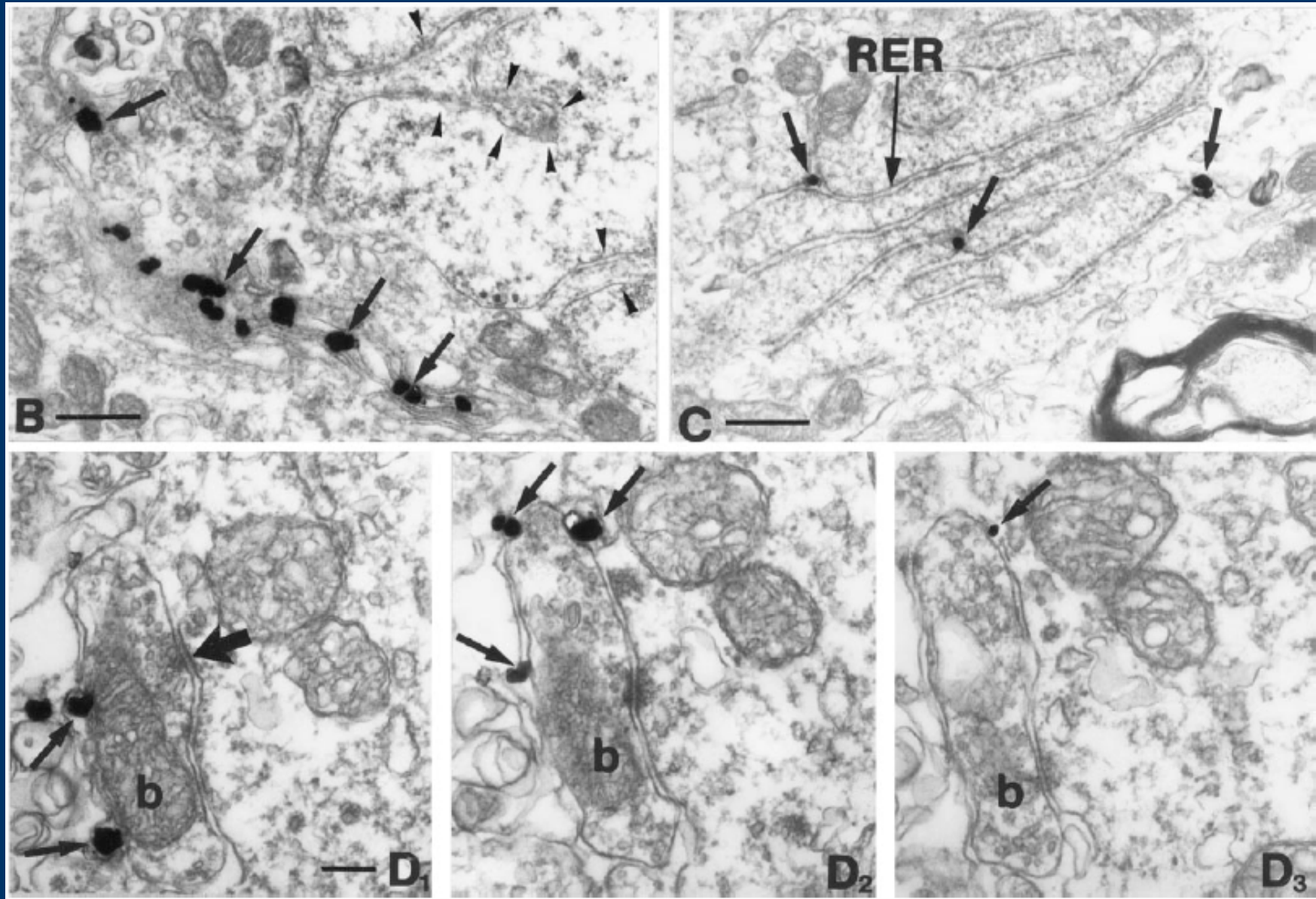
Ken Mackie, Univ.Washington, Seattle

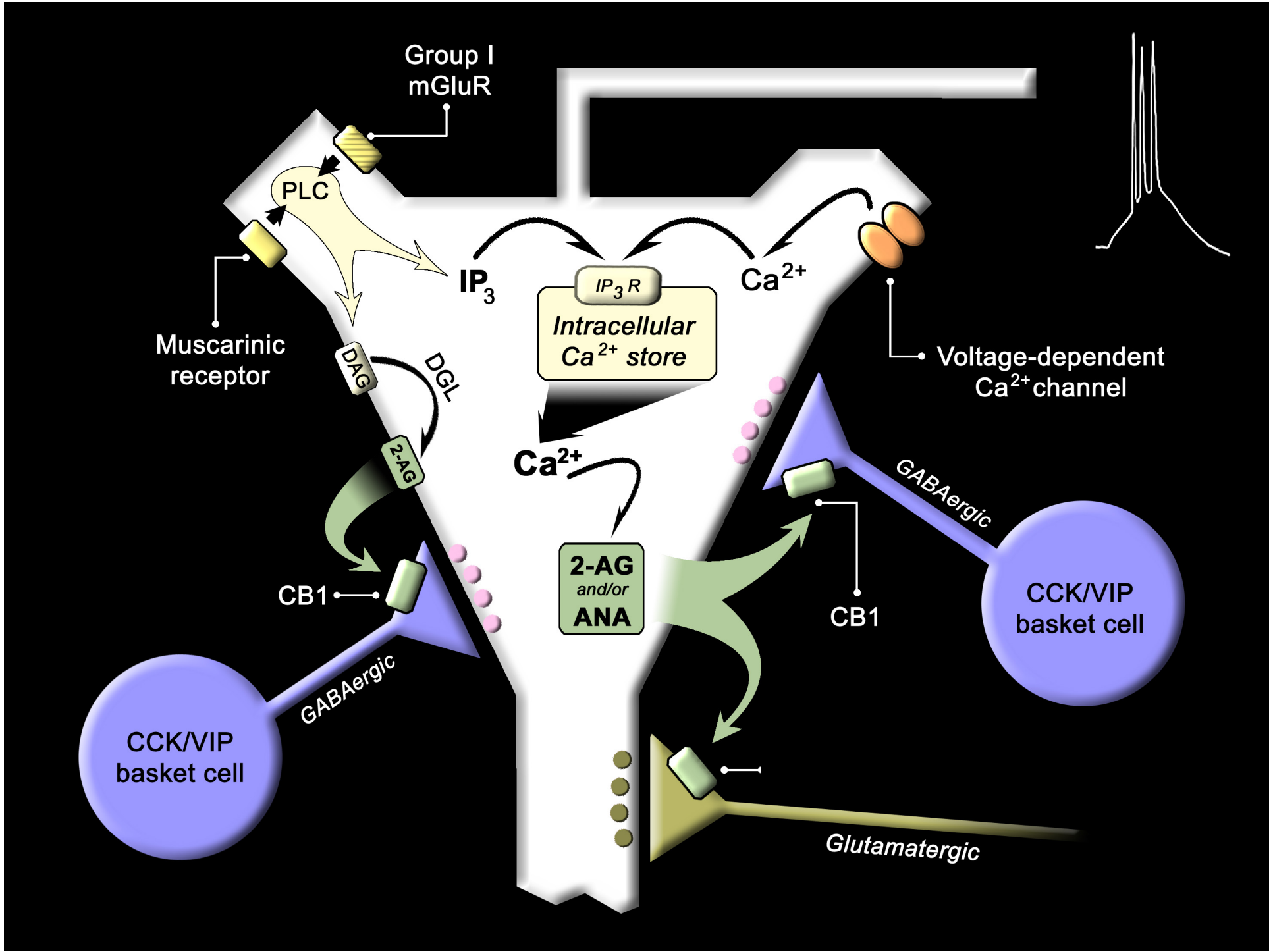
Distribution of CB1 receptors in the brain



Kano et al.2009

CB1 receptors are located presynaptically on axon terminals





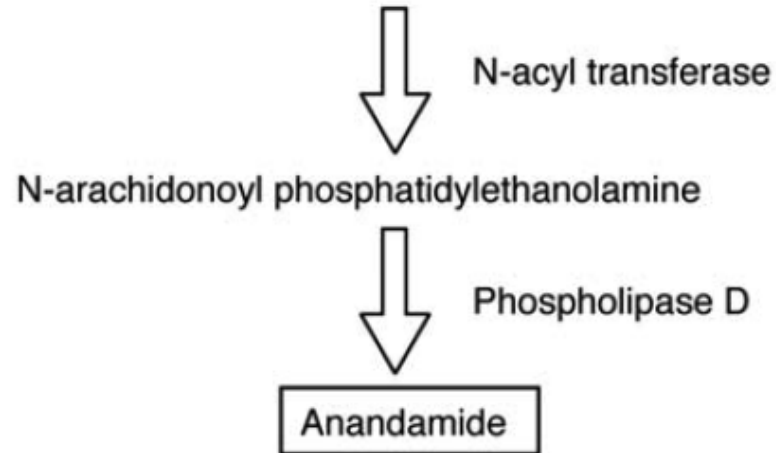
Endocannabinoid system in biological organisms.

Main evidences

- Specific receptors for cannabinoids (CBRs)
- Endogenous cannabinoids (ECs)
- Specific distribution of CBRs in the brain
- **Formation and degradation of ECs in neurons**

Main pathways of EC synthesis and degradation

Фосфатилилэтаноламин

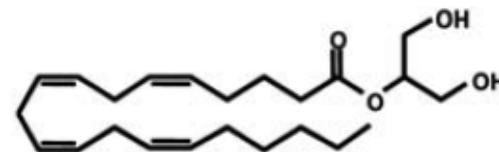
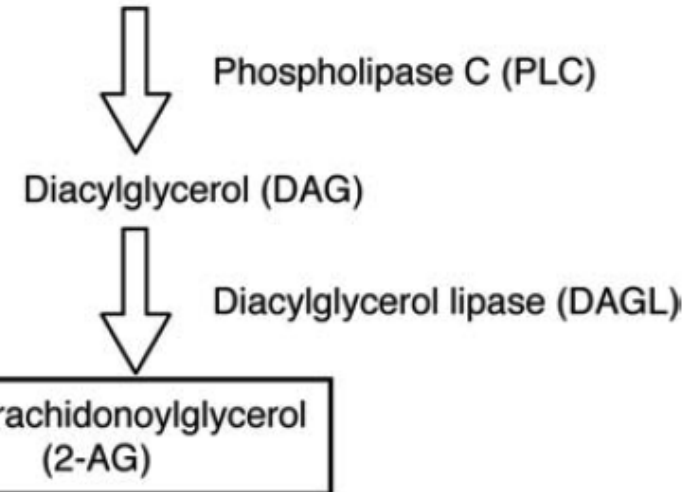


Fatty acid amide hydrolase (FAAH)

Ethanolamine

Arachidonic acid

Фосфатилиинозитол

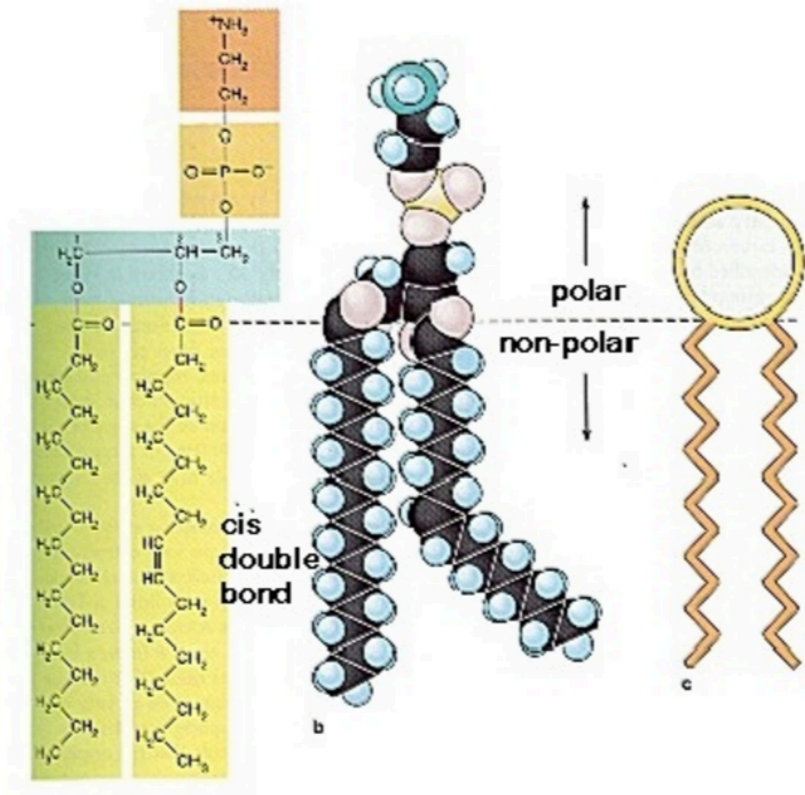


Monoacylglycerol lipase (MGL)

Glycerol

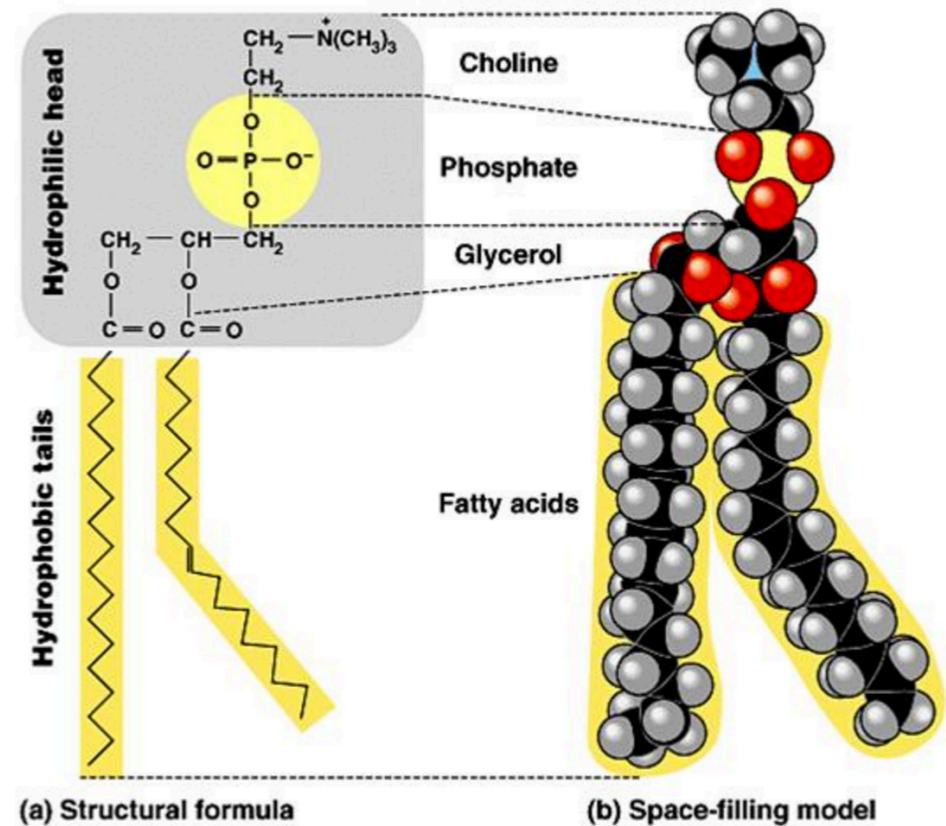
Структура фосфоинозитидов

CH₂-CP₂- NH₂
Этаноламин



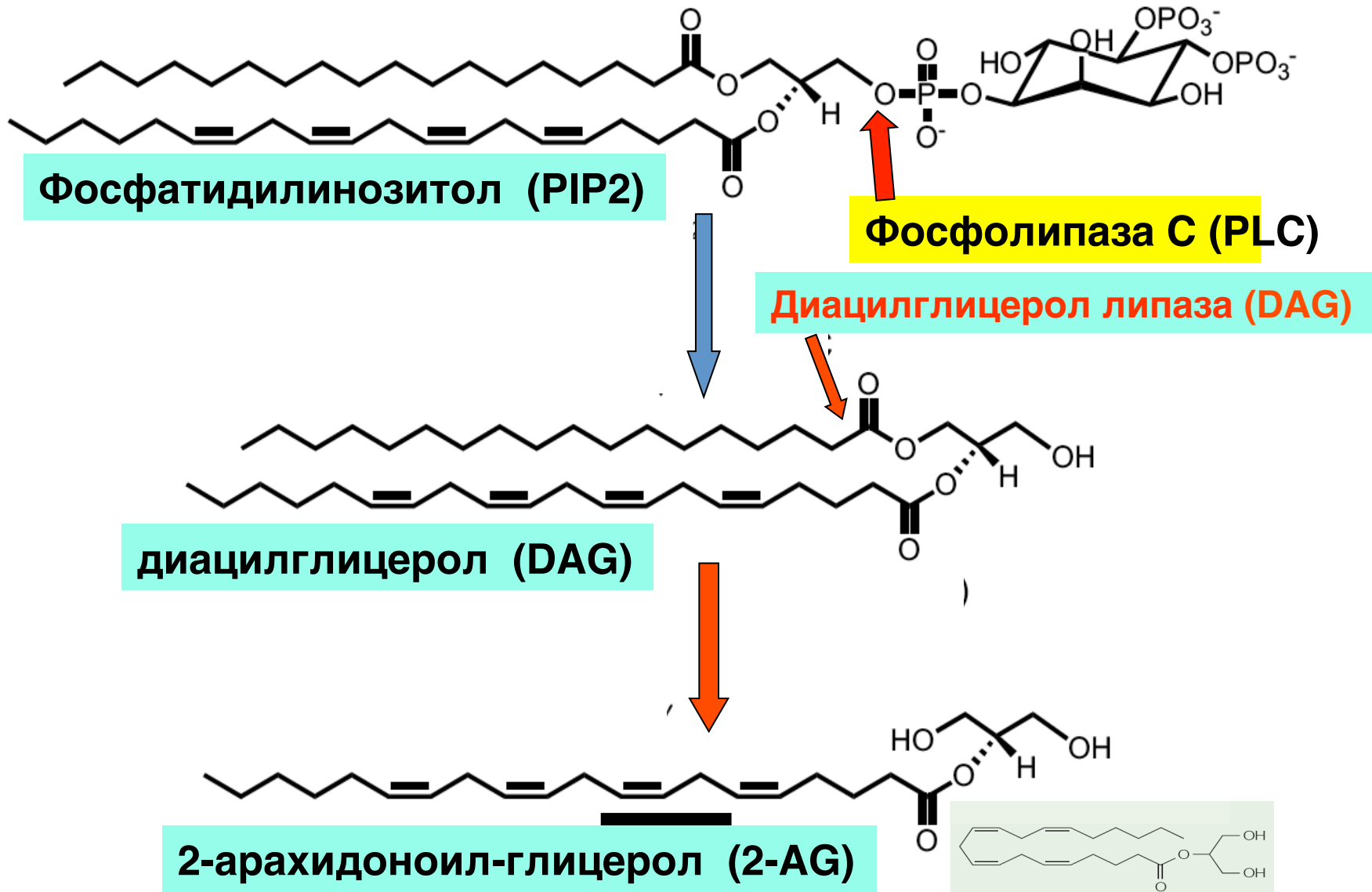
Фосфатиллэтаноламин

CH₂-CP₂- N(CH₂)₃
ХОЛИН

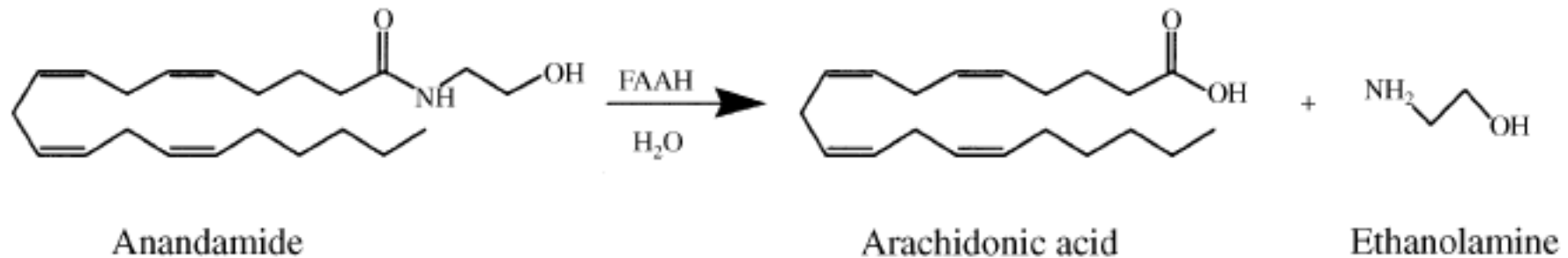


Фосфатиллхолин

Образование 2-AG



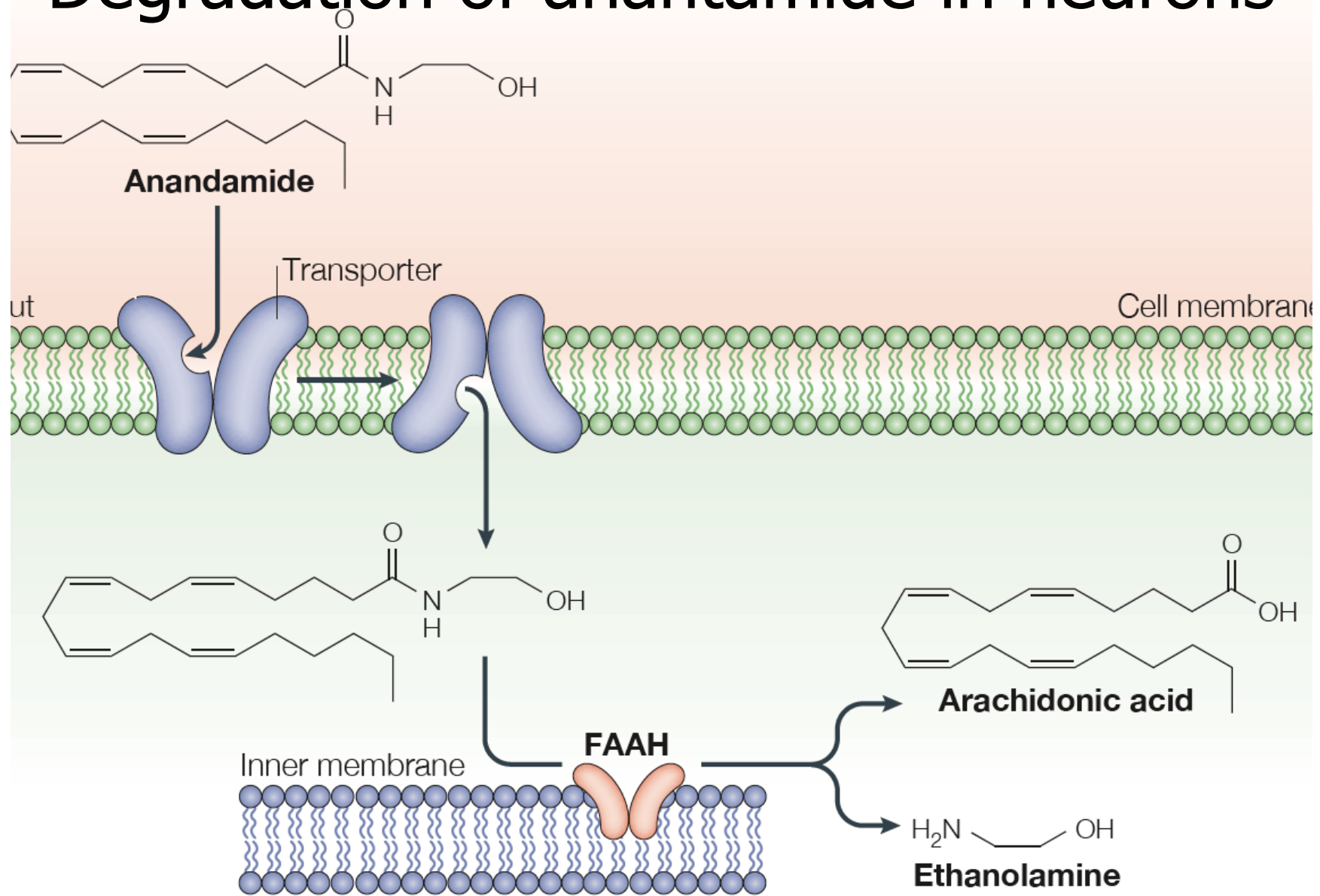
Hydrolysis of anandamide by fatty acid amine hydrolase (FAAH)



FAAH knockout mice - 15-fold higher levels of brain anandamide

Fatty acid amine hydrolase (FAAH) in hydrolyzing anandamide was first reported in 1993 by Deutsch and Chin

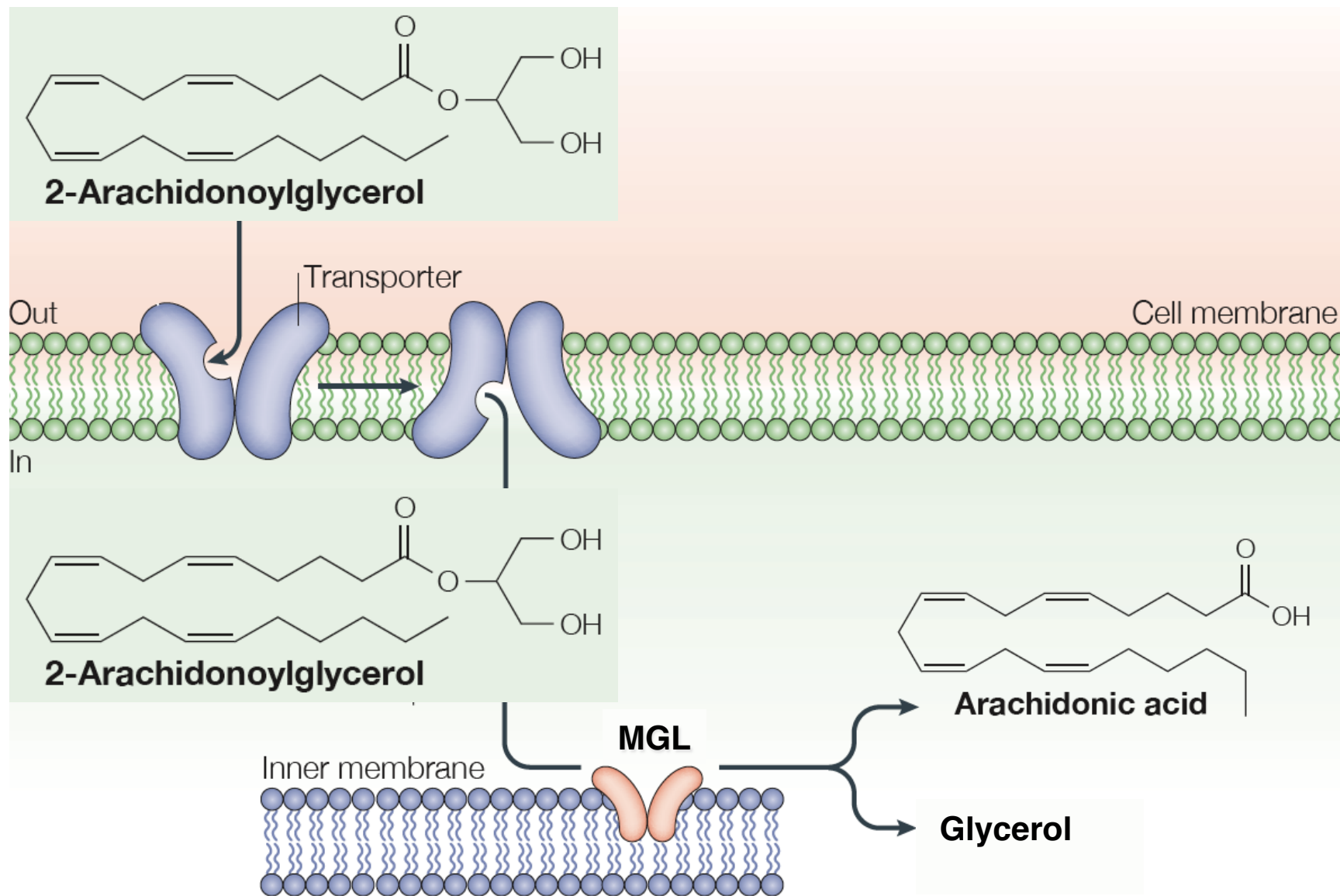
Degradation of anandamide in neurons



FAAH - fatty acid amide hydrolase

MGL - monoglyceride lipase

Degradation of 2-AG in neurons



Serine hydrolase: monoacylglycerol lipase (MGL)

Endocannabinoid system in biological organisms: Main Evidences

- Specific receptors for cannabinoids (CBRs)
- Endogenous cannabinoids (ECs)
- Specific distribution of CBRs in the brain
- Formation and degradation of ECs in neurons

1964-2014: 50 years

На память

Млекопитающие имеют два типа каннабиноидных рецепторов: CB1 и CB2.

CB1 – экспрессируются в нейронах, клонированы (Matsuda et al. 1990). CB2R рецепторы экспрессируются в клетках иммунной системы (Munro et al. 1993,). Оба рецептора связаны с G_i белками.

CB1R одни из наиболее высоко экспрессируемых G белок связанных рецепторов в ЦНС; ответственны за большинство психоактивных эффектов каннабиноидов.

Высокая экспрессия CB1 рецепторов в базальных ганглиях, мозжечке, гиппокампе, средний уровень экспрессии в коре головного мозга, обонятельной луковице, миндалинах и нескольких ядрах ствола мозга.

Эндоканнабиноиды регулируют многие физиологические и патологические процессы: прием пищи, иммуномодуляцию, воспалительные процессы, боль, развитие опухолей, аддиктивное поведение, эпилепсию и др.