

Учреждение Образования «Белорусский Государственный Медицинский Университет»

Город Минск

# Система имидазолиновых рецепторов: прошлое, настоящее и будущее

Кафедра фармакологии

*Автор:* Фролов Антон Александрович, 3 курс, лечебный факультет

*Научный руководитель:* Волчек Александр Владимирович, к.м.н., доцент

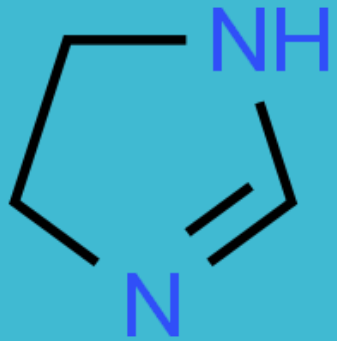


# Цель и задачи

*Цель научной работы:* изучить фармакологию имидазолиновых рецепторов, практическое использование веществ, действующих на данную группу рецепторов.

*Задачи научной работы:*

1. Изучить историю открытия имидазолиновых рецепторов.
2. Изучить эндогенные лиганды данных рецепторов.
3. Изучить подвиды имидазолиновых рецепторов, провести их дифференцировку.



Формула  
имидазолина

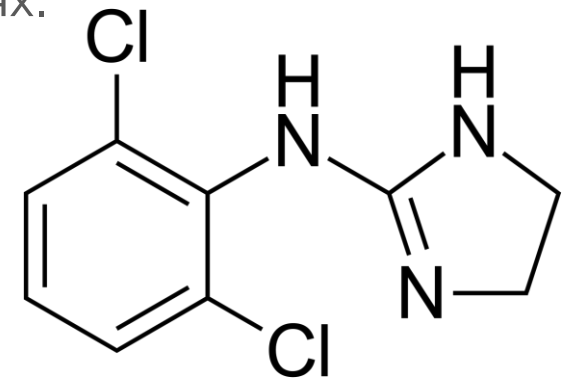
# I. Введение

Имидазолиновые рецепторы исторически относили к семейству неадренергических сайтов связывания, которые распознают соединения с имидазолиновым фрагментом, хотя это оказалось чрезмерным упрощением. Например, ни один из предложенных эндогенных лигандов имидазолиновых рецепторов не содержит имидазолиновой части, при этом они разнообразны по своей химической структуре. Три подтипа рецепторов (I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> и I<sub>3</sub>) были предложены, и прогресс изучения каждого различен.

# История имидазолиновых рецепторов

Ранняя история имидазолинов и их рецепторов очень тесно связана с **клонидином**. Клонидин был разработан и синтезирован в 1960-х годах. Клонидин содержит имидазолиновое кольцо - то есть пятиатомное кольцо, два из которых являются атомы азота. Клонидин был первым под кодовым названием ST155. Более конкретно, клонидин — **амино**имидазолин, так как наблюдается атом азота между имидазолиновым и фенильным кольцами. Таким образом, слово «имидазолин» происходит непосредственно от химического названия группы веществ, членом которой является и клонидин. Изначально клонидин был показан для снижения артериального давления и частоты сердечных сокращений, после результатов первых испытаний на людях.

Клонидин



# История имидазолиновых рецепторов: особенности клонидина

Клонидин вызывает и сосудосуживающий эффект, но только при введении внутривенно. При таком способе введения его концентрация в плазме достаточно высока для активации альфа-адренорецепторов стенки сосудов, что приводит к приходящему гипертоническому кризу, продолжительностью менее 2 минут. При введении любым другим путем (перорально, внутримышечно, интрацеребрально), клонидин не вызывает гипертонический (сосудосуживающий) эффект, который наблюдается при введении внутривенно.

Гипотензивный эффект клонидина производится через ингибирование симпатической нервной системы.

Клонидин использовался с успехом в 1970-1980-х годах в лечении гипертензии. Тем не менее, из-за побочных эффектов интерес к использованию клонидина при гипертонии ослаб, и клонидин был в значительной степени заменен новыми препаратами, которые вызывали меньше побочных эффектов (седативного эффекта, сухости во рту, импотенции).

# История имидазолиновых рецепторов: мишени действия

В середине 1970-х годов учёные Буске и Герценштейн сообщили, что в случае местного применения малых концентраций клонидина на определенной области вентральной поверхности ствола мозга у кошек наблюдалось снижение давления. Под поверхностью этой ростровентральной области продолговатого мозга, находится ядро, содержащее симпатические нейроны, называемое *nucleus reticularis lateralis* (NLR). Это ядро действует как вазопрессорный центр. [Исследования с использованием техники микроинъекций](#) показали, что низкие дозы клонидина действительно снижают артериальное давление.

Дальнейшие исследования показали существование сайтов, резистентных к действию катехоламинов, но чувствительных к имидазолиновому компоненту. Данные специфические сайты связывания с высокой аффинностью к имидазолинам были связаны с такими функциями, как симпатическое торможение и снижение артериального давления.

# История имидазолиновых рецепторов: выявление подтипов

Дальнейшие эксперименты привели к подразделению имидазолиновых рецепторов на три подтипа : I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> и I<sub>3</sub>. Впоследствии клонидин вводили мышам, у которых α<sub>2</sub>-адренорецепторы не функционировали. Эти эксперименты подтвердили, что клонидин может вызывать гипотензивный эффект независимо от какого-либо действия на α<sub>2</sub>-адренорецепторы. Касаясь «гибридных» препаратов, одновременное действие на имидазолиновые рецепторы и α<sub>2</sub>-адренорецепторы обладает синергическим действием на артериальное давление. Тем не менее, исключительного действия на имидазолиновые рецепторы достаточно, чтобы вызвать гипотензивный эффект. С учетом того, что гипотензивный эффект может быть получен действием исключительно на имидазолиновые рецепторы, и что основные побочные эффекты клонидина связаны с активацией α-адренорецепторов, стало целесообразно разрабатывать лекарства более селективных к имидазолиновым рецепторам и, следовательно, менее активных в отношении α<sub>2</sub>-адренорецепторов. Структурные аналоги клонидина, не влияющие на альфа-адренорецепторы, теперь доступны. Их потенциальные терапевтические эффекты в настоящее время изучаются. Такие соединения могут стать основой для развития препаратов, которые будут использоваться при гипертонии и других заболеваниях.

## Клонидин- вытесняющее вещество (КВВ)

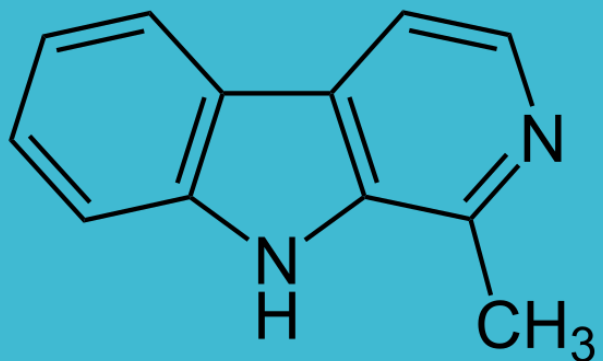
## II. Эндогенные лиганды имидазолиновых рецепторов

Первым ученым, выдвинувшим идею существования КВВ является Бурштейн, который в 1984 году использовал экстракт бычьего мозга, который после частичной очистки смог вытеснить клонидин из мест его связывания в мембранах клеток мозга у крыс. Дальнейшие работы продемонстрировали, что экстракт вытесняет меченые лиганды из I<sub>1</sub> и I<sub>2</sub> рецепторов. В дальнейшей работе Бурштейн и его коллеги использовали масс-спектрометрию для определения массы КВВ, которая равнялась 587,8 Дальтон.

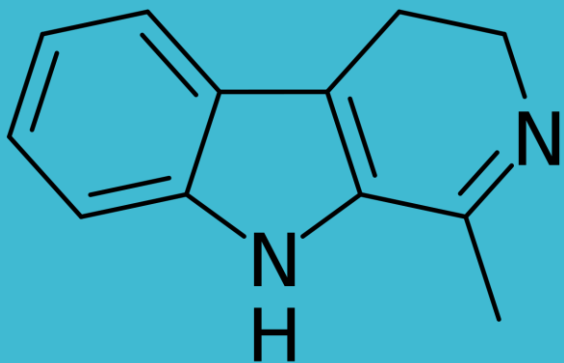
КВВ было найдено в нескольких тканях, таких как мозг, сердце, тонкий кишечник, печень, почки, надпочечники.

В 2004 году были выявлены биологически активные компоненты КВВ: b-карболины **гарман** и **гармалан**.





Гарман



Гармалан

Как описано выше, гарман и гармалан были показаны как фармакологически активные компоненты КВВ, а также было показано, что они имеют сродство к I<sub>1</sub> и I<sub>2</sub> рецепторам.

Однако, гарман и иные б-карболины имеют разнообразные сайты связывания, включая моноаминоксидазу (МАО), а также серотонин, дофамин, гистамин и бензодиазепиновые рецепторы, но наибольшая аффинность у гармана наблюдается именно с имидазолиновыми рецепторами; инъекция гармана в ствол мозга крысы приводит к гипотонии, что наблюдается и при инъекции клонидина. Кроме того, эти эффекты блокируются антагонистом I<sub>1</sub> рецепторов эфароксаном, что указывает на роль гармана в процессах контроля артериального давления

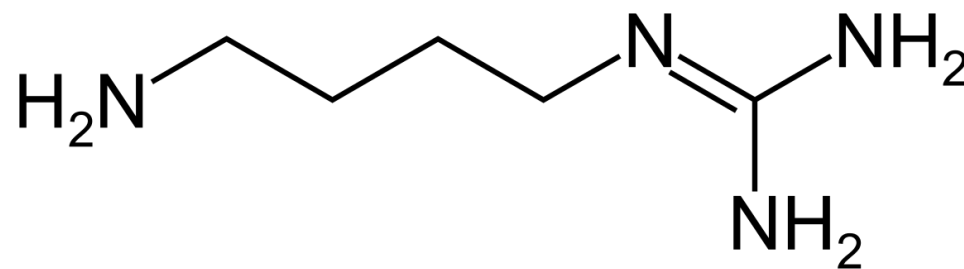
Некоторые бета-карболины, в том числе гарман, содержатся в приготовленных продуктах, и они могут быть вовлечены в патогенез таких заболеваний, как болезнь Паркинсона и амнезия.

# Агматин

Последний кандидат — агматин, вещество, которое долгое время считался эндогенным исключительно для млекопитающих, и которое было предложено ученым Рейсом в качестве лиганда имидазолиновых рецепторов.

Агматин синтезируется из L-аргинина аргининдекарбоксилазой и гидролизуется агматиназой.

Несколько исследований подробно описали эффекты агматина при ноцицепции и показали, что агматин усиливает морфин-индуцированную антиноцицепцию, данный эффект опосредуется через  $\alpha_2$ -адренорецепторы и имидазолиновые рецепторы.



## Специфические лиганды и тканевая локализация

# III. Имидазолиновые рецепторы первого типа

*Лиганды:* Клонидин специфически связывается с неадренергическими рецепторами, особенно не с  $\alpha_2$ -адренорецепторами, в клеточной мембране препаратов, взятых из ростровентролатеральной части ствола головного мозга, который содержит основной участок гипотензивного действия клонидина.

Идазоксан. Идазоксан имеет гораздо более низкое сродство, чем клонидин, для сайтов, меченых клонидином. Подробно анализируя эксперименты, в которых сверяли активность связывания меченого тритием клонидина и меченого тритием идазоксана, пришли к классификации рецепторов I<sub>1</sub> как имеющих высокое сродство к меченому тритием **клонидину**, тогда как I<sub>2</sub> рецепторы — это сайты с высоким сродством к меченым тритием **идазоксану**. Клонидин и идазоксан, таким образом, являются двумя историческими маркерами двух основных классов имидазолиновых рецепторов.

## Специфические лиганды и тканевая локализация

Изначально, сайты связывания I<sub>1</sub> были обнаружены в стволе мозга крупного рогатого скота, а также в мозге человека, кролика и крысы. Позже они были найдены в почках, надпочечниках, каротидном синусе, тромбоцитах крысы, а затем и человека. Новые исследования показывают наличие данных сайтов также в печени и желудке.

Таким образом, специфические сайты связывания I<sub>1</sub> довольно распространены, и находятся в основном ЦНС, а также в пищеварительной и эндокринной системах, сердечно-сосудистой системе и жировой ткани.

Субклеточная  
локализация,  
лиганды нового  
поколения,  
механизмы  
действия

Ученый Хемскерк в 1998 показал, что высокоаффинные рецепторы I<sub>1</sub> в мозге крупного рогатого скота особенно выражены в синаптических мембранах, в пресинаптических окончаниях.

LNP509 был первым веществом, не имеющим сродства к  $\alpha_2$ -адренорецепторам, но все еще способным снижать артериальное давление ввиду центрального действия. Это подтвердило концепцию, что вещества, не обладающие ни активностью, ни сродством к  $\alpha_2$ -адренорецепторам, тем не менее, способны снижать кровяное давление за счет симпатического торможения. Следующим витком развития аминопирролинов принято считать LNP630, имеющим более выраженный эффект на имидазолиновые рецепторы.

## Субклеточная локализация, лиганды нового поколения, механизмы действия

Клонидин увеличивает производство цГМФ и усвоение кальция, в то же время, было выявлено, что I<sub>1</sub> рецепторы не связаны с системой вторичных посредников, включающих в себя G-белки.

При помощи селективного антагониста рецептора I<sub>1</sub> было выявлено, что в процессах апоптоза участвуют рецепторы I<sub>1</sub>, также, было выявлено, что селективный агонист I<sub>1</sub> рецепторов, моксонидин, защищает клетки от гибели, вызванной голоданием или интерлейкином-1 $\beta$ . Вывод таков, что активация рецепторов I<sub>1</sub> чаще всего оказывает защитное действие на жизнеспособность клеток.

Ученый Тэсфай (2012) показал, что активация рецептора I<sub>1</sub> селективным лигандом имела глюкозозависимое инсулинотропное действие; этот эффект был предотвращен эфароксаном, селективным антагонистом рецепторов I<sub>1</sub>. Вайсс (2015) показал, что активация рецепторов I<sub>1</sub> в инсулинозависимых тканях (т.е. печень и жировая ткань) привели к усилению их чувствительности к инсулину.

Распространение,  
строение,  
лиганды

## IV. Имидазолиновые рецепторы второго типа

Как указывалось выше, рецепторы I<sub>2</sub> имидазолина определяются как неадренергические сайты связывания, которые связывают идазоксан с высоким сродством, а клонидин в значительно меньшей степени. Рецепторы I<sub>2</sub> находятся во многих органах, тканях и типах клеток, включая головной мозг, почки, печень, толстую кишку, плаценту, уретру, простату, мозговой слой надпочечников, каротидные тела, астроциты, глиальные клетки, тромбоциты, клетки поджелудочной железы и гладкомышечные клетки сосудов.

## Эффекты действия

Хотя рецепторы I<sub>2</sub> имеют широкое распространение, большинство исследований показало, что функции рецептора I<sub>2</sub> сосредотачиваются на ЦНС. Это неудивительно, учитывая тот факт, что более ранние исследования с участием ткани мозга человека показывали, что экспрессия I<sub>2</sub> рецепторы была значительно изменена при наличии нервно-психических болезней. Три хорошо охарактеризованных *in vivo* эффектов лигандов рецептора I<sub>2</sub>: обезболивающий, нейропротекторный и гипотермический эффекты.

Один из наиболее изученных фармакологических эффектов лигандов рецепторов I<sub>2</sub> — это их анальгетические эффекты, которые были продемонстрированы с помощью различных лигандов рецептора I<sub>2</sub> при множественных моделях боли (особенно хронической). В частности, в серии исследований CR4056 продемонстрировал стойкий антигипералгезический эффект в нескольких различных моделях хронической боли на крысах.



## Эффекты действия

Исследования показывают, что агонисты рецепторов I<sub>2</sub> способны ослабить различные хронические болезненные состояния и могут представлять собой новый класс анальгетиков с широким спектром обезболивающего действия. Эти результаты имеют большое значение, поскольку многие состояния с хронической болью плохо поддаются лечению существующими фармакотерапевтическими средствами; как таковые агонисты рецептора I<sub>2</sub> могут срочно обеспечить необходимое лечение некоторых сложных хронических болей. Первым представителем является CR4056, если лечением им будет одобрено, то это будет анальгетиком с совершенно новым механизмом действия, и первый в своем классе препарат для лечения хронических болей на основе рецептора I<sub>2</sub>.

# V. Имидазолиновые рецепторы третьего типа

Рецепторы I<sub>3</sub> представляют собой предполагаемые сайты связывания, которые отличаются от рецепторов I<sub>1</sub> / I<sub>2</sub>. Сущность и функциональная характеристика этого рецептора остается неясной и за последние 2 десятилетия был достигнут небольшой прогресс.

Считается, что некоторые имидазолины (например, фентоламин) могут влиять на секреторную активность панкреатических b-клеток, и что сайты узнавания имидазолинов существуют на b-клетках.

Предложена модель, объясняющая, как соединения имидазолина изменить секрецию инсулина. Считается, что эти соединения связываются с сайтом, связанным с АТФ-чувствительным калиевым каналом, тем самым вызывая снижение скорости оттока калия. Это в свою очередь приводит к увеличению мембранного потенциала (в сторону менее отрицательного значения) и достигает высшей точки в состоянии деполяризации с последующим открытием чувствительных кальциевых каналов, запуская секрецию инсулина.

# VI. ИТОГИ

Лиганды эндогенного имидазолина остаются загадкой и множество кандидатов были изучены и обсуждены. За последние два десятилетия наблюдался бум исследований предполагаемых лигандов эндогенного имидазолинового лиганда агматина, включая испытания на людях, дабы продемонстрировать безопасность и потенциальные терапевтические преимущества при определенных болевых состояниях.

До недавнего времени моксонидин и рилменидин считались репрезентативными агонистами рецептора I<sub>1</sub>, которые модулируют артериальное давление. Однако оба соединения обладают лишь незначительной селективностью к I<sub>1</sub> / α<sub>2</sub>-рецепторам, и их клиническая эффективность не может быть связана исключительно с I<sub>1</sub> рецепторной активностью. В этом отношении новые соединения, такие как LNP599 демонстрируют исключительную селективность к рецепторам I<sub>1</sub> и терапевтическую эффективность при гипертонии.

На протяжении многих лет одним из основных препятствий для исследований рецептора I<sub>2</sub> было отсутствие хорошо охарактеризованных *in vivo* функций, которые могут быть с уверенностью связаны с этим рецептором. Этот период закончился недавним успешным клиническим исследованием вещества CR4056, селективный агонистом рецепторов I<sub>2</sub>.

Напротив, в исследованиях I<sub>3</sub> действительно не так много прогресса. Дальнейшие исследования должны оставаться сосредоточены на расшифровке природы этого загадочного рецептора и на разработке новых и селективных лигандов рецептора I<sub>3</sub> для способствования более обширных фармакологических исследований.