

GLAVNI NEUROTRANSMITORSKI SUSTAVI U MOZGU



Tvrdeić

Izv. prof.dr.sc. Ante Tvrdeić



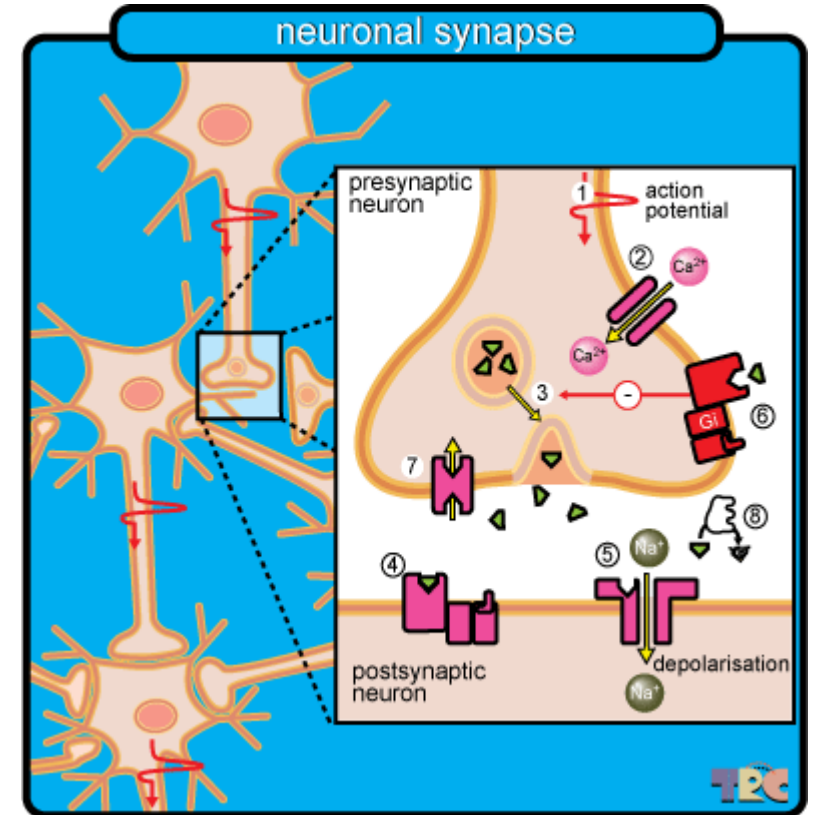
ISHODI UČENJA

- **Objaniti osnovne funkcije** glavnih neurotransmitora u SŽS (**noradrenalin, acetilkolin, dopamin, serotonin, GABA, glutamat**) i imenovati njihove sinaptičke proteine koji su mjesta djelovanja važnih neurofarmaka.

Travčić

SINAPSA U MOZGU

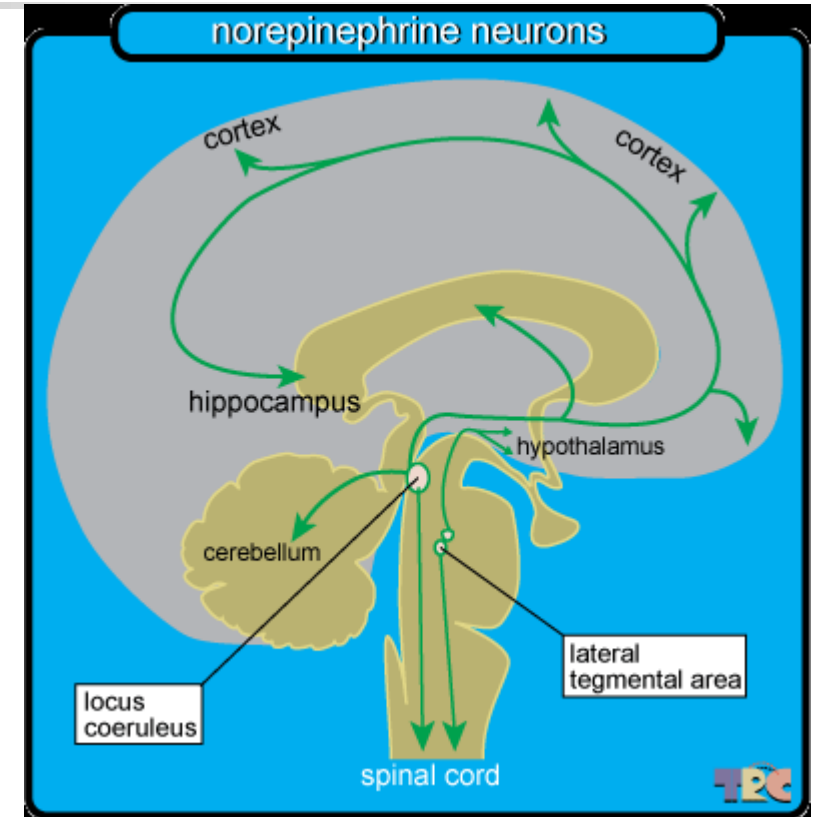
- Mjesto kontakta dva neurona u spoju, koja omogućuje prijenos živčanih informacija putem **humoralne neurotransmisije**
 - Informacije među živcima prenosi **kemijska tvar /neurotransmitter kroz tekućinu u sinaptičkoj pukotini.**
- Čine ga **PRESINAPTIČKI NEURON** (akson ili dendrit prvog neurona u spoju) i **POSTSINAPTIČKI NEURON** (tijelo drugog neurona u sinaptičkom spoju).



NORADRENERGIČKI (NA) NEURONI U MOZGU I

Travkit

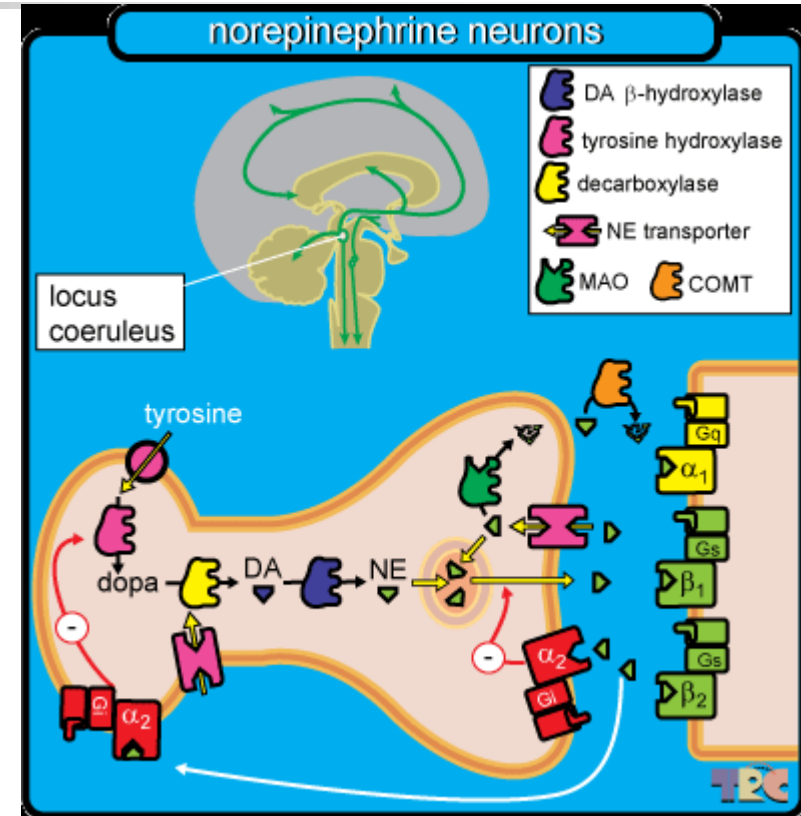
- Projekcije iz jezgara **LOCUS COERULEUS** (moždano stablo) prema gore za **koru mozga, hipokampus, hipotalamus** i prema dolje za **leđnu moždinu**.
- Važne su za **budnost, pažnju, apetit, emocije i regulaciju boli**.
- Uključeni su u nastanak **anksioznih poremećaja i depresije**, te u **mehanizam djelovanja anksiolitika, antidepresiva i nekih analgetika**.



NORADRENERGIČKA SINAPSA

Trockit

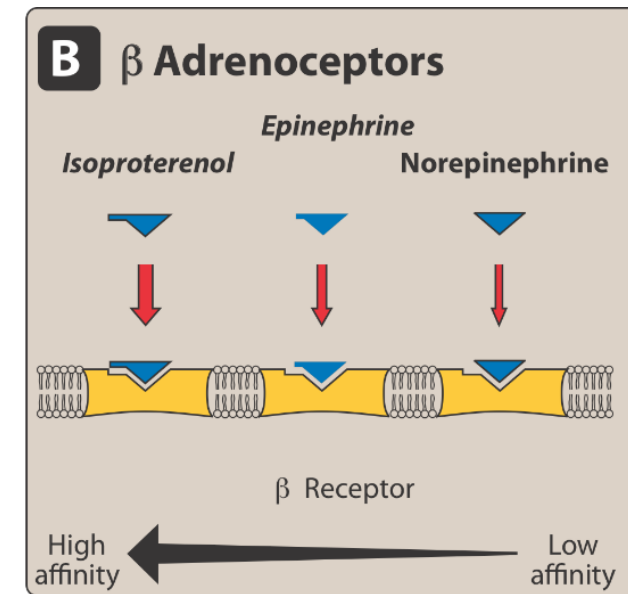
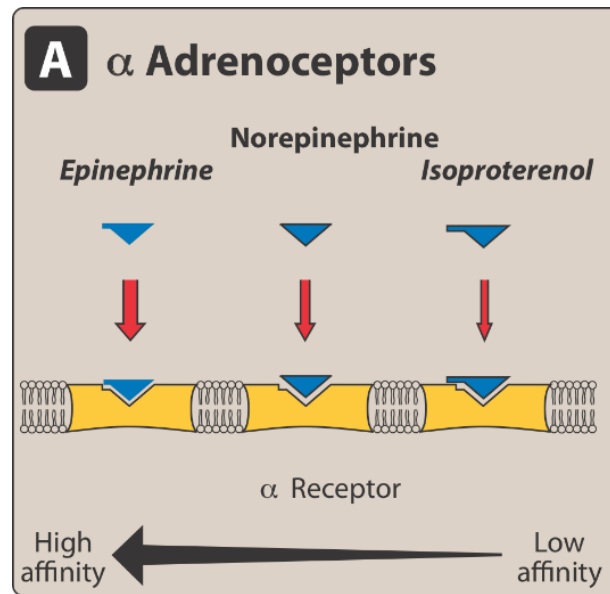
- NA nastaje iz **tirozina** djelovanjem 3 enzima: **TIROZIN HIDROKSILAZE** (produkt DOPA), **DOPA dekarboksilaze** (produkt dopamin) i **dopamin β -hidroksilaze** (produkt NA).
- **Pohranjen** u sinaptičke mjehuriće, NA se **otpušta** na način sličan Ach (**depolarizacija i Ca^{2+}**).
- Djeluje na **presinaptičke** (α_2) i **postsinaptičke** (α_1 , β_1 , β_2) adrenergičke receptore (svi GPCR tip). Sinaptička akcija završava **unosom u presinapsu pomoću NA prijenosnika (NAT)** i metaboliziranjem sa **MAO i COMT enzimima**.



Anonimni autori. The Teaching Resource Centre (TRC) Pharmacology Database je mrežna stranica za podučavanje studenata medicine na Leiden University Medical Center (LUMC), Nizozemska. <http://coo.lumc.nl/TRC/default.aspx?direct=true>

AGONISTI I ANTAGONISTI ADRENERGIČKIH RECEPTORA

- Agonisti visokog afiniteta za α adrenoreceptore su **adrenalin i noradrenalin**, a agonisti visokog afiniteta za β adrenoreceptore su **izoproterenol i adrenalin**.
- Antagonist β adrenoreceptora **PROPRANOLOL** koristi se za **kontrolu simptoma anksioznosti**, a agonist α_2 receptora **KLONIDIN** (antihipertenziv) za nuspojavu ima **sedaciju**.

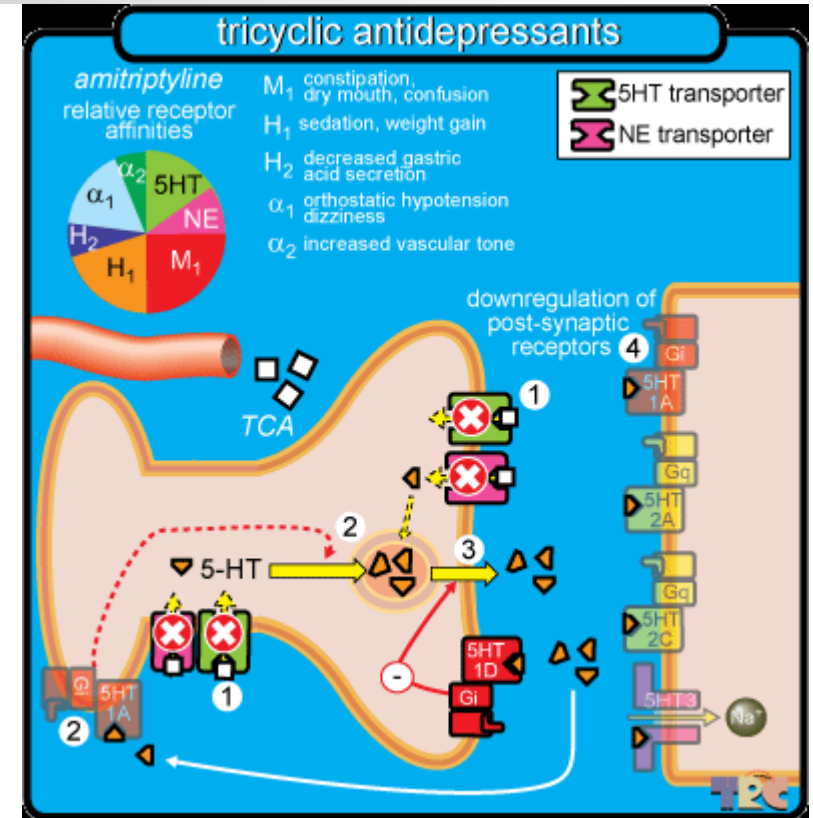


Travkit

NEUROFARMACI S UČINKOM NA ADRENERGIČKU SINAPSU

Trockit

- **Triciklici** (amitriptilin, imipramin) i **SNRI** (duloksetin i venlafaksin) **inhibiraju NAT**, a koriste se za **liječenje depresije, anksioznih poremećaja i bolnih stanja**.
- **MAOI** (moklobemid) inhibira razgradnju NA i serotonina monoaminooksidazom A i **koristi se za liječenje depresije**.
- **Metilfenidat/Ritalin®** ↑otpuštanje NA u mozgu i koristi se za **liječenje ADHD poremećaja**.
- **Amfetamin i metamfetamin** su psihostimulansi i **sredstva ovisnosti, ↑otpuštanje NA u mozgu**.

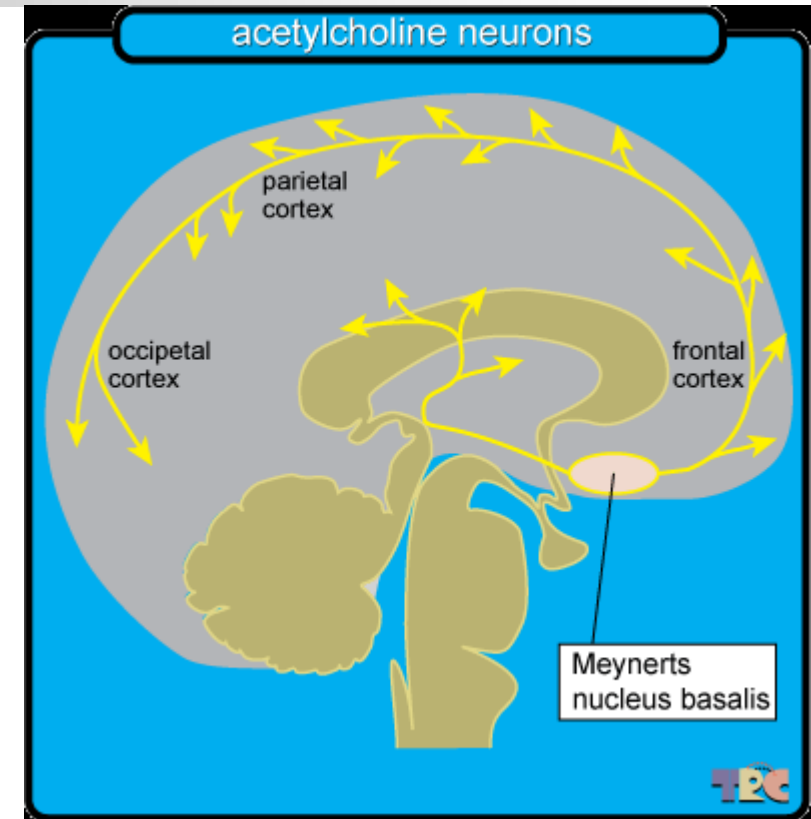


Anonimni autori. The Teaching Resource Centre (TRC) Pharmacology Database je mrežna stranica za podučavanje studenata medicine na Leiden University Medical Center (LUMC), Nizozemska. <http://coo.lumc.nl/TRC/default.aspx?direct=true>

KOLINERGIČKI NEURONI U MOZGU I

- Projekcije iz **n. basalis Meynert** za koru mozga (žuti gore). Njihovo oštećenje je povezano sa **Alzheimerovom demencijom**.
- Kolinergički **putevi u bazalnim ganglijima** (žuti sredina) uključeni su u **Parkinsonovu bolest** i **ekstrapiramidne nuspojave antipsihotika** starije generacije.

T. Vackic

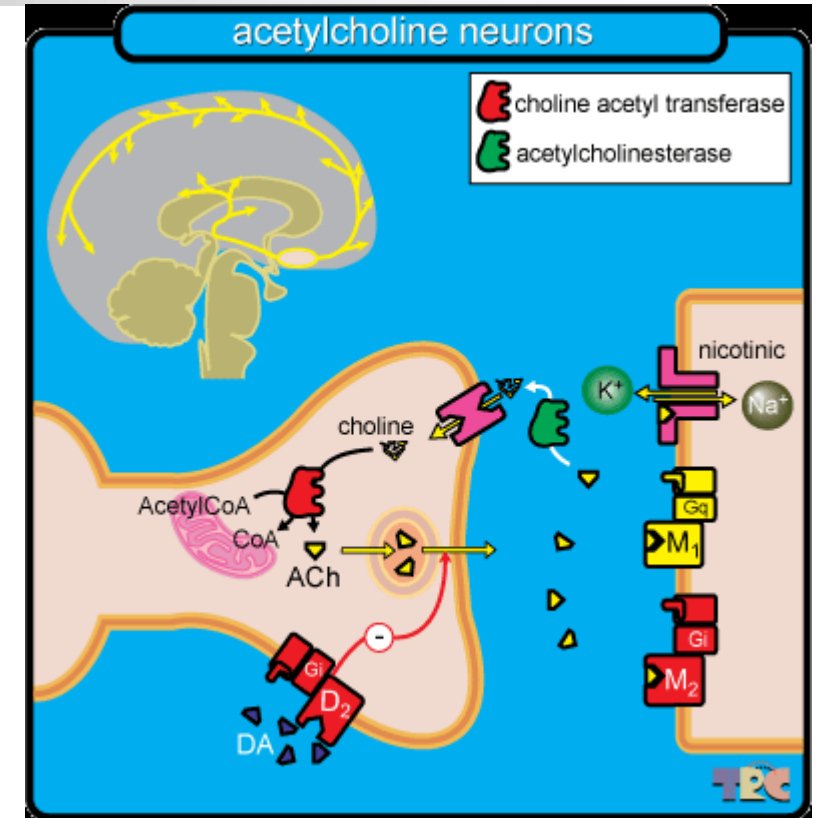


Anonimni autori. The Teaching Resource Centre (TRC) Pharmacology Database je mrežna stranica za podučavanje studenata medicine na **Leiden University Medical Center (LUMC)**, Nizozemska. <http://coo.lumc.nl/TRC/default.aspx?direct=true>

KOLINERGIČKA SINAPSA

Tvoorit

- **ACETILKOLIN (ACh)** se sintetizira pomoću **KOLIN ACETIL TRANSFERAZE** iz **kolina** koji u neuron ulazi **prijenosnikom za kolin**.
- ACh se **POHRANJUJE** u sinaptičke mjehuriće, a **OSLOBAĐA** se u sinaptičku pukotinu procesom koji ovisi o **Ca²⁺** i **depolarizaciji**.
- ACh je **endogeni agonist muskarinskih** (M; GPCR tip) i **nikotinskih** (N; LGIC tip) receptora.
- Sinaptička akcija ACh prestaje **metabolizmom ACh** pomoću **acetil kolinesteraze** u kolin i acetat.



Anonimni autori. The Teaching Resource Centre (TRC) Pharmacology Database je mrežna stranica za podučavanje studenata medicine na **Leiden University Medical Center (LUMC)**, Nizozemska. <http://coo.lumc.nl/TRC/default.aspx?direct=true>

MUSKARINSKI I NIKOTINSKI RECEPTORI

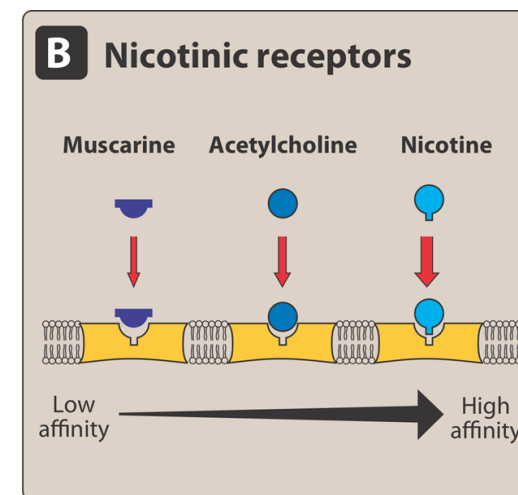
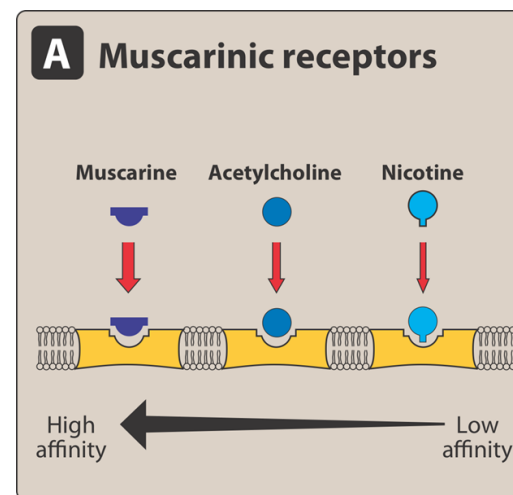
Tvoček

MUSKARINSKI

- **GPCR tip** receptora. **Muskarin** (alkaloid iz gljive *A. muscaria*) je agonist **visokog**, a **nikotin** (alkaloid iz duhana) **niskog** afiniteta.
- Antagonisti su **benzatropin** i **benzerazid** (za **Parkinsonovu bolest** i **ekstrapiramidne nuspojave** starijih antipsihotika).

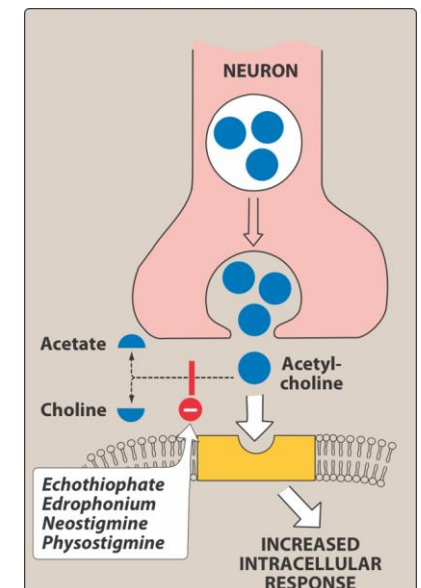
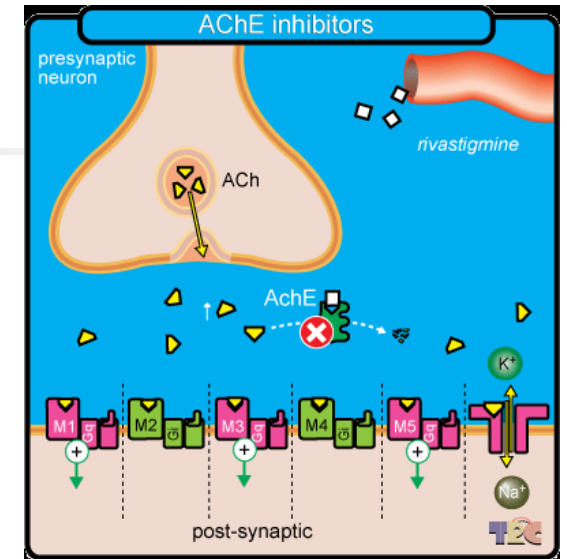
NIKOTINSKI

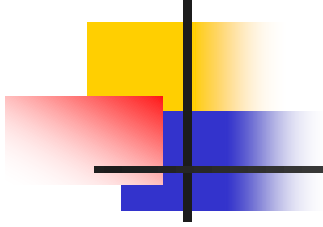
- **LGIC tip** receptora. **Nikotin** je agonist **visokog** afiniteta, a **muskarin** **niskog** afiniteta.
- Nikotin je **sredstvo ovisnosti**, a antagonist **sukcinilkolin** je blokator neuromišićne spojnice (izaziva **mlohavu paralizu** skeletnih mišića)



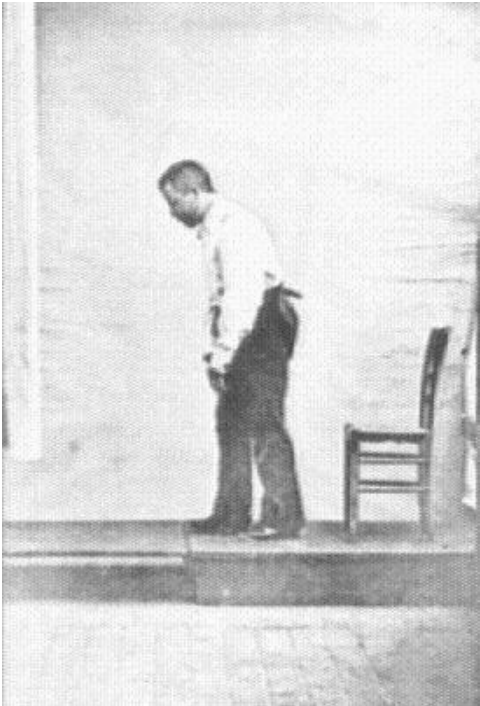
INHIBITORI KOLINESTERAZE (AChE)

- **RIVASTIGMIN, TAKRIN, GALANTAMIN, DONEPEZIL** prodiru u mozak, **inhibiraju AChE**, **↑ razinu acetilkolina** u kolinergičkim sinapsama mozga **↑ pamćenje**. Koriste se za **simptomatsko liječenje Alzheimerove demencije**.
- **NEOSTIGMIN, PIRIDOSTIGMIN I EDROFONIJ** ne prodiru u mozak, ali **djeluju na neuromišićnu (NM) spojnicu** gdje **inhibiraju AChE**, **↑ razinu acetilkolina** u NM spojnici i **↑ kontraktilne sposobnosti skeletnih mišića**. Koriste se za **dijagnostiku** (edrofonij) i **simptomatsko liječenje** (ostali) **Miastenije gravis**.





DOPAMIN



Tweakie

When the patient lashes out against "them"—

THORAZINE[®]

brand of chlorpromazine

quickly puts an end to his violent outburst

Thorazine[®] is especially effective when the psychotic episode is triggered by delusions or hallucinations. At the onset of treatment, Thorazine's combination of antipsychotic and sedative effects provides both emotional and physical calming. Aggressive or destructive behavior is rapidly controlled. As therapy continues, the initial sedative effect gradually disappears. But the antipsychotic effect continues, helping to elude or resist delusions, hallucinations and confusions, while keeping the patient calm and apprehensive.

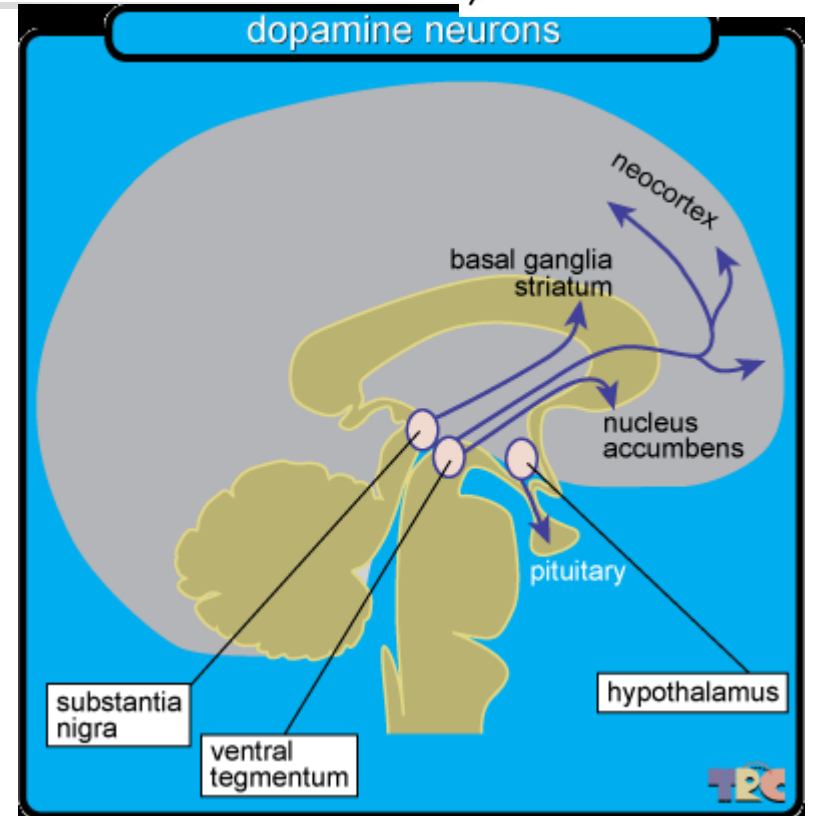
SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES
MAKERS OF CHLORPROMAZINE



A controlled advertisement. For prescribing information, please see CDS or package literature.

DOPAMINSKI NEURONI U MOZGU I DOPAMINERGIČKA SINAPSA

- **MERZOKORTIKALNI PUT** iz ventralnog tegmentuma za frontalni i prefrontalni korteks (**intelektualne, egzekutivne funkcije**, poremećaj u **SCH**).
- **MEZOLIMBIČKI PUT** iz ventralnog tegmentuma za nucleus accumbens (tkzv. **put za nagradu i ugodu**, vezan uz **ovisnost**).
- **TUBEROINFUNDIBULARNI PUT** inhibira sekreciju hormona prolaktina iz hipofize (**nuspojave 1. generacije antipsihotika**).
- **NIGROSTRIJATALNI PUT** u bazalnim ganglijima (**Parkinsonova bolest, nuspojave 1. generacije antipsihotika**).

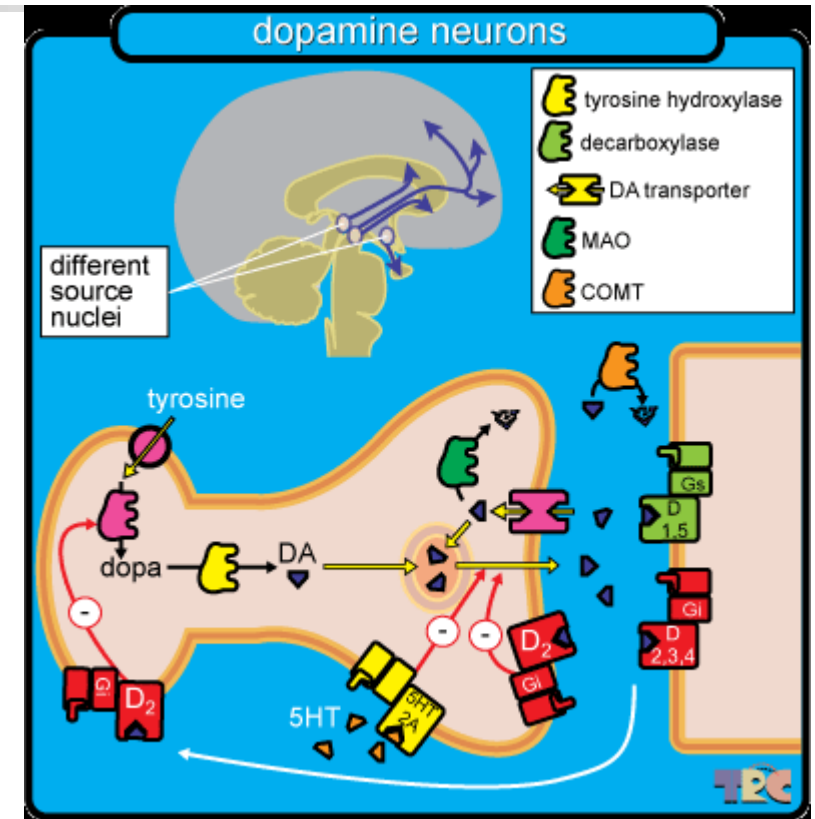


Anonimni autori. The Teaching Resource Centre (TRC) Pharmacology Database je mrežna stranica za podučavanje studenata medicine na **Leiden University Medical Center (LUMC)**, Nizozemska. <http://coo.lumc.nl/TRC/default.aspx?direct=true>

DOPAMINERGIČKA SINAPSA

Trockit

- Dopamin (DA) nastaje iz **tirozina** djelovanjem 2 enzima identična onima u NA sinapsi. **Produkt tirozin hidrosilaze je DOPA**, a produkt **dopamin dekarboksilaze (iz DOPA) je dopamin**.
- Pohranjen i otpušten kao Ach i NA (mjehurići pohrana, depolarizacija i Ca^{2+} za otpuštanje) djeluje kao **agonist presinaptičkih (D_2) i postsinaptičkih ($\text{D}_1, \text{D}_2, \text{D}_3, \text{D}_4, \text{D}_5$) dopaminskih receptora** (svi GPCR tip). Dopamin se uklanja iz sinapse **prijenosnikom za dopamin (DAT)** i **metabolizira sa MAO i COMT** enzimima.



Anonimni autori. The Teaching Resource Centre (TRC) Pharmacology Database je mrežna stranica za podučavanje studenata medicine na **Leiden University Medical Center (LUMC), Nizozemska**. <http://coo.lumc.nl/TRC/default.aspx?direct=true>

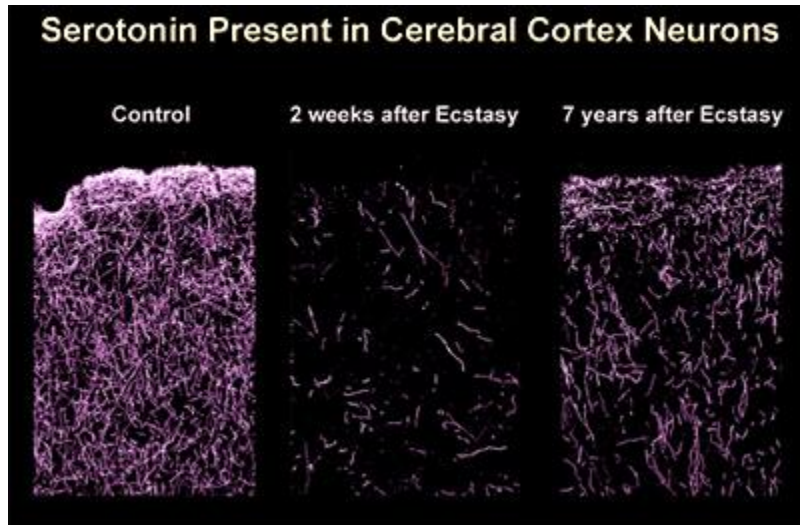
RECEPTORI ZA DOPAMIN I DRUGI FARMAKOLOŠKI VAŽNI PROTEINI DOPAMINSKE SINAPSE

Trokić

Dopamine receptors				
D1-like - Gas coupled		D2-like - Gai/o coupled		
D1	D5	D2	D3	D4
Substantia nigra Nucleus accumbens Olfactory bulb	Substantia nigra Hypothalamus Kidney Heart	Substantia nigra Nucleus accumbens Ventral tegemental area	Olfactory bulb Nucleus accumbens	Heart Blood vessels Substantia nigra Hippocampus Amygdala Gastrointestinal tract
Lower levels: Cerebellum Hippocampus Thalamus Kidney	Sympathetic ganglia	Lower levels: Heart Blood vessels Adrenal glands Sympathetic ganglia		

- Svi su **GPCR tip** receptora. **Antagonisti D2 receptora** (haloperidol) su **starija generacija antipsihotika**, a **antagonisti D1/D4 i 5HT2A receptora** (olanzapin) su **novija generacija antipsihotika**. **Agonisti D2 receptora** (bromokriptin, pergolid) se koriste za liječenje Parkinsonove bolesti.
- Prijenosnik za dopamin (**DAT**) je mjesto djelovanja **kokaina**, **MAO-B** je mjesto djelovanja **antiparinsonika i antidepressiva selegilina**, **COMT** inhibitor je **entakapon** (za Parkinsonovu bolest).

SEROTONIN

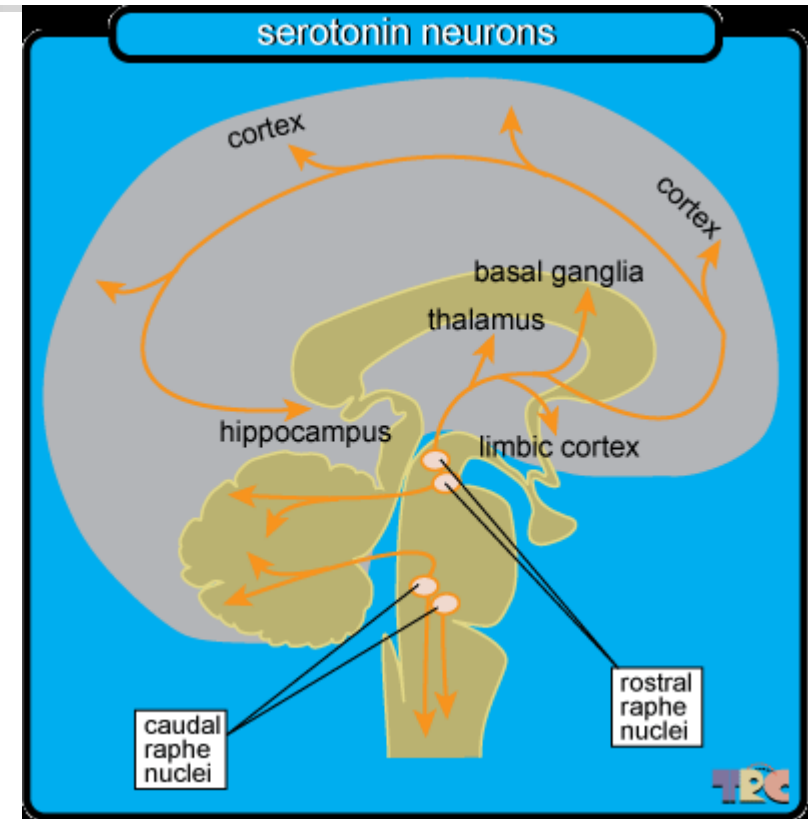


Two weeks

SEROTONINSKI NEURONI U MOZGU I SEROTONERGIČKA SINAPSA

- Izvor su **gornje i donje jezgre raphe** u moždanom stablu koje daju projekcije za **koru mozga, hipokampus, limbički korteks, talamus** i za **stražnje robove sive tvari leđne moždine**. 7
- Kontroliraju **raspoloženje, osjećaj straha i anksioznosti, spavanje i buđenje, apetit, osjet boli, doprinose putu za ugodu i nagradu** (primarno dopaminergički put).
- Uključeni su u nastanak **anksioznosti, depresije, SCH, impulzivnosti, ovisnosti, pretilosti, migrene**.

T. Vacković

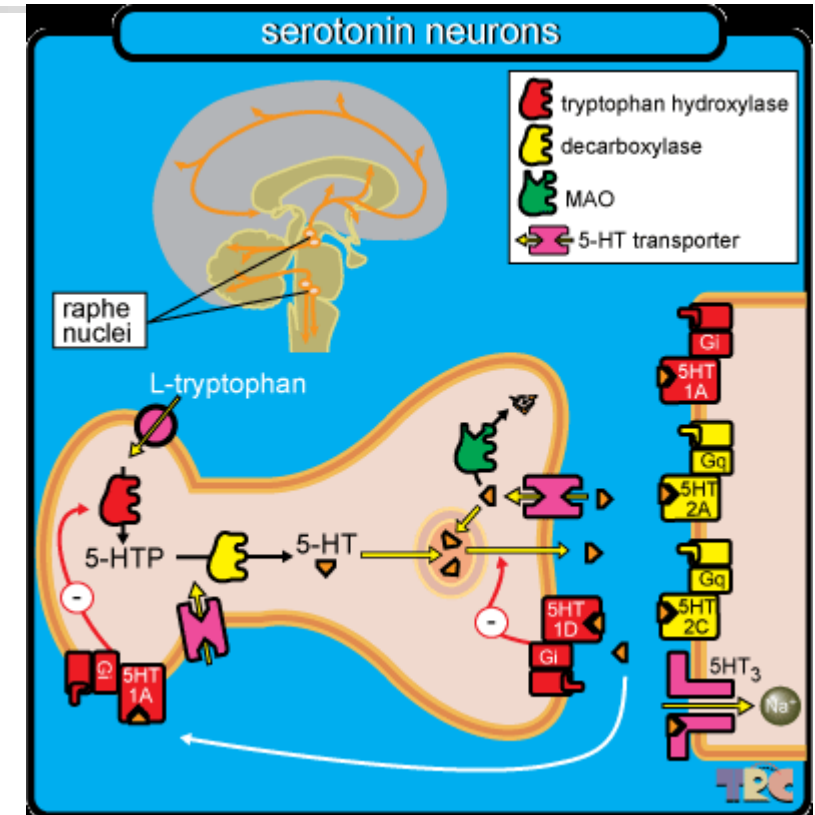


Anonimni autori. The Teaching Resource Centre (TRC) Pharmacology Database je mrežna stranica za podučavanje studenata medicine na **Leiden University Medical Center (LUMC)**, Nizozemska. <http://coo.lumc.nl/TRC/default.aspx?direct=true>

SEROTONINSKA SINAPSA

Trockit

- **Serotonin (5HT)** se sintetizira iz **L-triptofana** u 2 enzimске reakcije: hidroksilacija sa **TRIPTOFAN HIDROKSILAZOM** (produkt je **5HTP**) i dekarboksilacijom sa **5HTP dekarboksilazom** (produkt je serotonin).
- Djeluje na **presinaptičke (5HT_{1A} i 5HT_{1D})** i **postsinaptičke receptore (5HT_{1B}, 5HT_{2A}, 5HT_{2B}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₅, 5HT₆ i 5HT₇)**. Svi su **GPCR tip**, osim **5HT₃** koji je **LGIC tip receptora**. Uklanja ga **5HT prijenosnik (SERT)**, a metabolizira **MAO-A**.

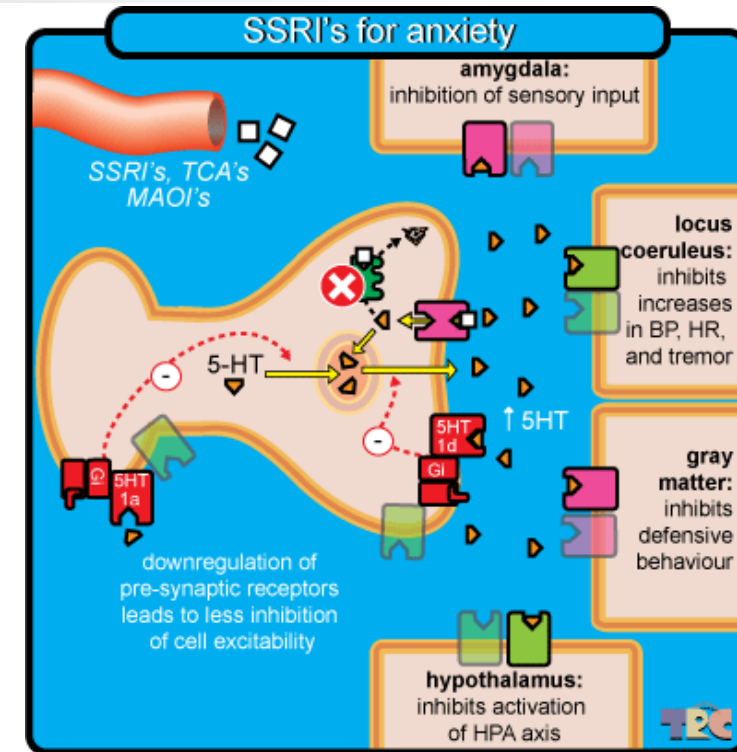


Anonimni autori. The Teaching Resource Centre (TRC) Pharmacology Database je mrežna stranica za podučavanje studenata medicine na Leiden University Medical Center (LUMC), Nizozemska. <http://coo.lumc.nl/TRC/default.aspx?direct=true>

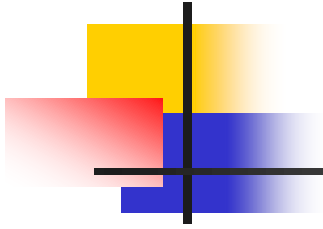
SEROTONINSKA SINAPSA KAO MJESTO DJELOVANJA NEUROFARMAKA

1.10.2012

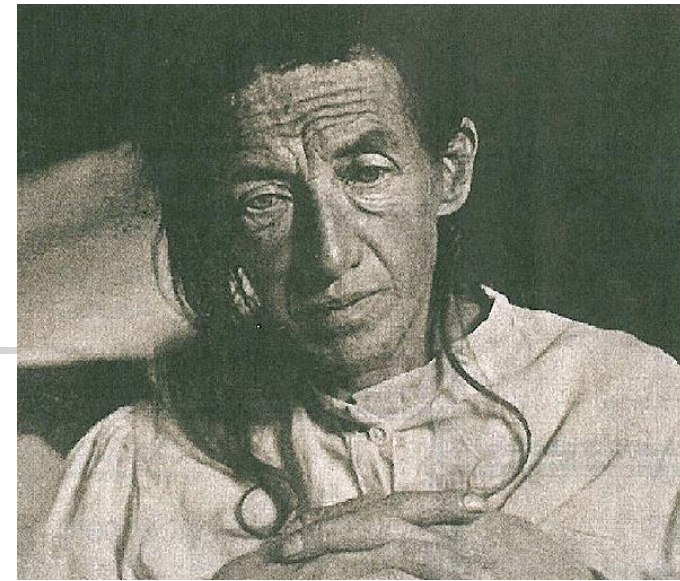
- **ANTIDEPRESIVI** su **TRIKIKLICI** (imipramin, amitriptilin) neselektivno inhibiraju SERT, NAT i antagonisti su receptora (M za Ach, histaminske, α -adrenergičke), **MAOI** (moklobemid) inhibira MAO-A, **SSRI** inhibiraju SERT (fluoksetin/Prozac[®]), **SNRI** (venlafaksin i duloksetin) inhibiraju SERT i NAT
- **ANKSIOLITICI** su **bupiron** (5HT_{1A} agonist), **SSRI**, **SNRI**
- **ANTIMIGRENOZNI** lijek je **sumatriptan/Imigran[®]** (agonist 5HT_{1B/D})
- Za liječenje **BULIMIJE I PRETILOSTI** koriste se **SSRI**
- **OVISNOST IZAZIVAJU** **LSD** (5HT_{2A} agonist), **amfetamin** (\uparrow otpuštanje NA, DA), **MDMA/extasy** (\downarrow 5HT, agonist 5HT₁ i 5HT₂, neurotoksičan?)



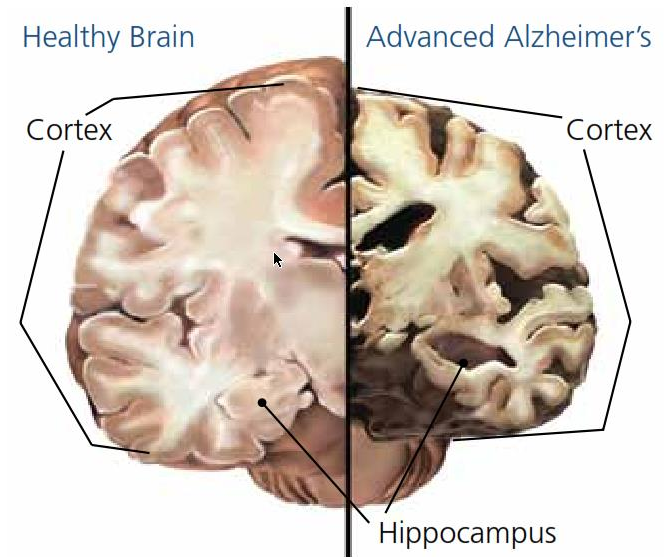
Anonimni autori. The Teaching Resource Centre (TRC) Pharmacology Database je mrežna stranica za podučavanje studenata medicine na Leiden University Medical Center (LUMC), Nizozemska. <http://coo.lumc.nl/TRC/default.aspx?direct=true>



Tweakit



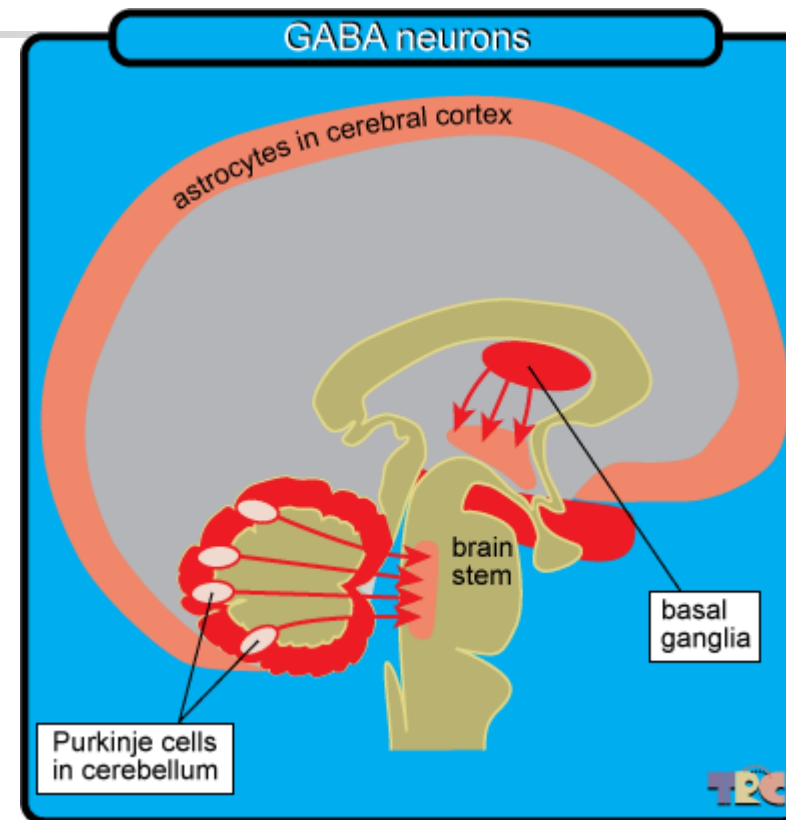
GABA & GLUTAMAT



GABAERGIČKI NEURONI

Travakic

- **30-40% svih neurona** u mozgu koristi inhibicijsku GABA-u! **Većinom lokalni interneuroni** u kori velikog mozga, bazalnim ganglijima, malom mozgu
- GABA je uključena u razvoj **epilepsije, anksioznosti, depresije, nesanice, hipersomnije, ovisnost o alkoholu.**

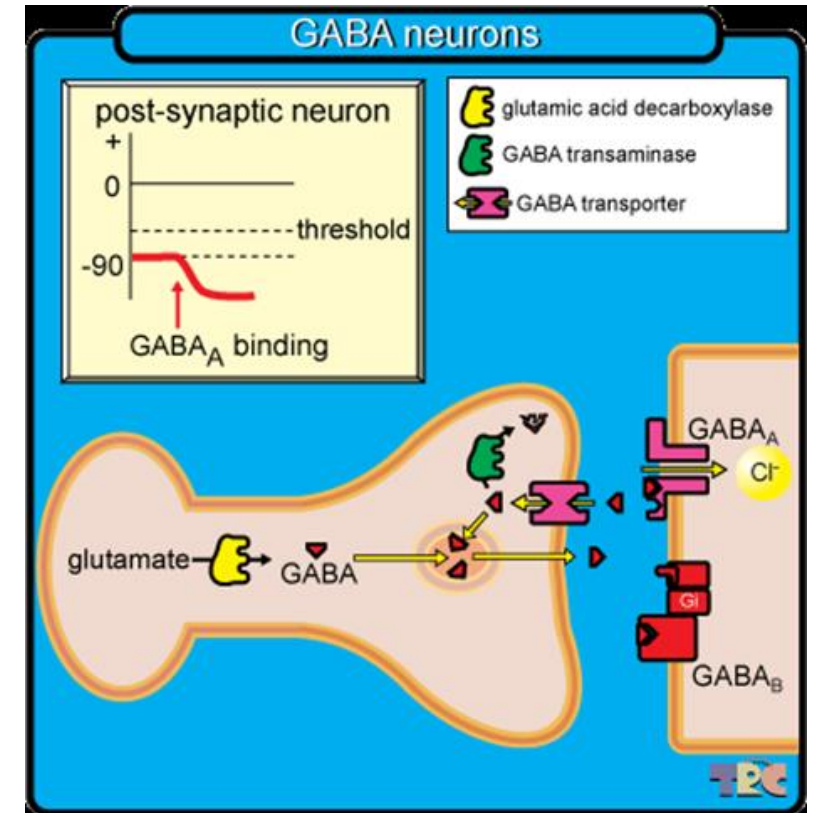


Anonimni autori. The Teaching Resource Centre (TRC) Pharmacology Database je mrežna stranica za podučavanje studenata medicine na **Leiden University Medical Center (LUMC)**, Nizozemska. <http://coo.lumc.nl/TRC/default.aspx?direct=true>

GABAERIČKA SINAPSA

Trockit

- Nastaje iz glutamata djelovanjem **GLUTAMAT DEKARBOKSILAZE (GAD)**. Pohrana i otpuštanje tipično za neurotransmitere. Djeluje kao agonist **GABA-A (LGIC tip receptora)** i **GABA-B** receptora (**GPCR tip**). Iz sinapse ju uklanja **prijenosnik za GABA-u (GAT)**, a metabolizira ju **GABA transaminaza (GABA-T)**.
- Na **GABA-A** receptore djeluju anksiolitici (**diazepam**), sedativi hipnotici (**zolpidem**), intravenski anestetici (**tiopental, etomidat**), antiepileptici (**lorazepam**), a na **GABA-B** receptore miorelaksans **baklofen**. Antiepileptici inhibiraju **GABA-T (valproat)** i **GAT (vigabatrin)**.

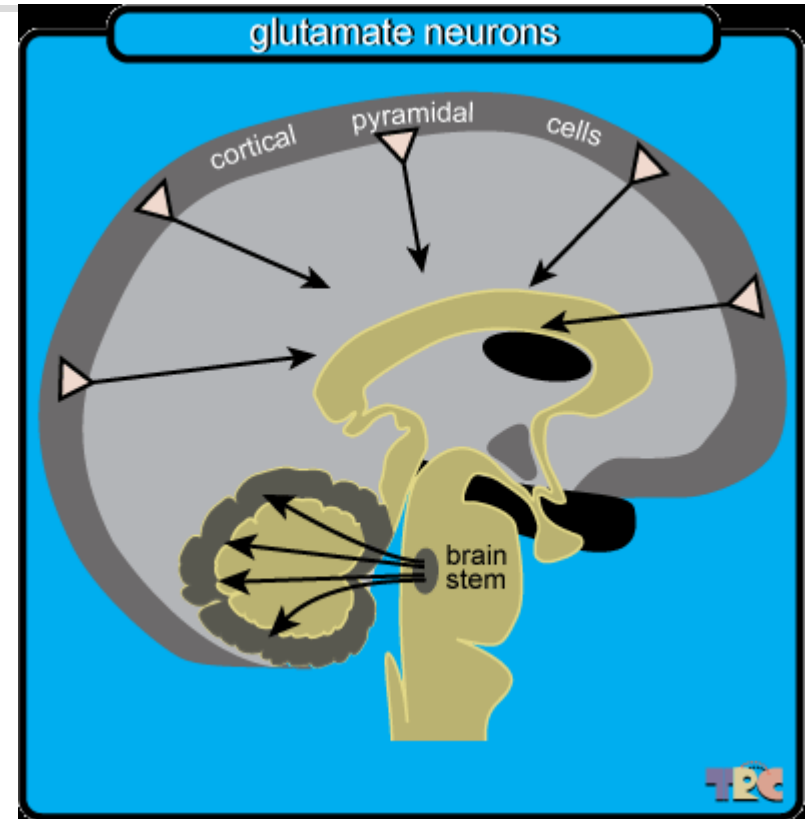


Anonimni autori. The Teaching Resource Centre (TRC) Pharmacology Database je mrežna stranica za podučavanje studenata medicine na **Leiden University Medical Center (LUMC)**, Nizozemska. <http://coo.lumc.nl/TRC/default.aspx?direct=true>

GLUTAMATERGIČKI NEURONI I SINAPSA

Travakid

- **Više od ½ neurona u mozgu koristi** ekscitacijski glutamat za neurotransmitor. Ima ih **na svim razinama SŽS** uključujući **koru mozga (piramidalne stanice), bazalne ganglije, hipokampus, moždano stablo, hipotalamus.**
- Glutamat je uključen u razvoj **epilepsije, SCH, depresije, anksioznih stanja, ovisnosti, neurodegenerativnih bolesti.**

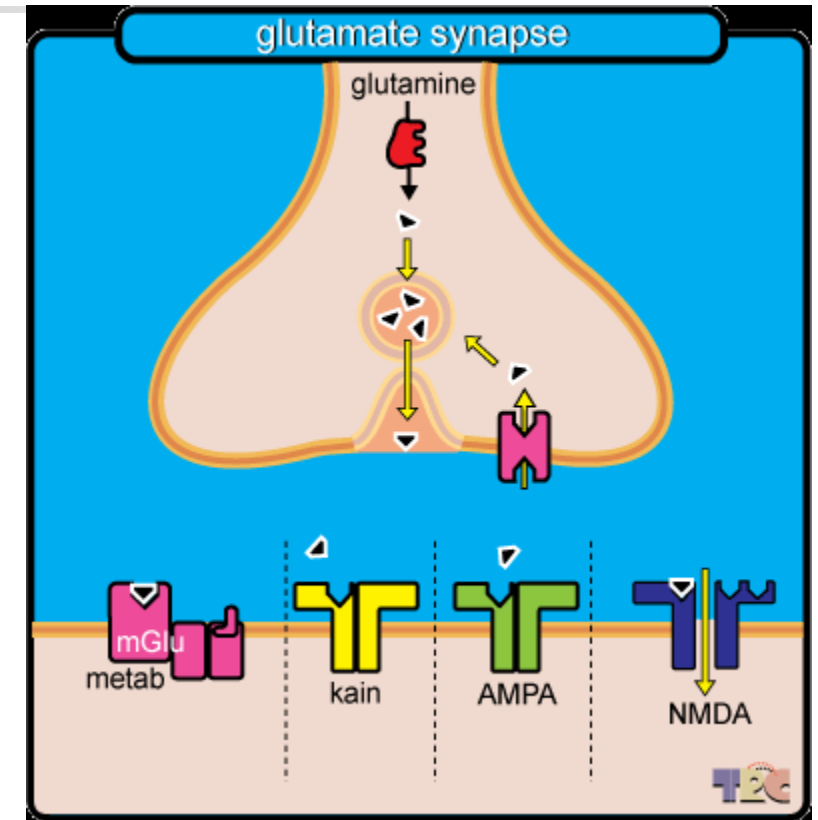


Anonimni autori. The Teaching Resource Centre (TRC) Pharmacology Database je mrežna stranica za podučavanje studenata medicine na **Leiden University Medical Center (LUMC), Nizozemska.** <http://coo.lumc.nl/TRC/default.aspx?direct=true>

GLUTAMATERGIČKA SINAPSA

Travkit

- Nastaje iz **glutamina** preko **GLUTAMINAZE**. Djeluje kao agonist **mGlu** receptora (**GPCR tip**), **NMDA**, **AMPA** i **kainat** receptora (svi **LGIC**). 95% glutamata uklanja se **prijenosnikom za glutamat** u astrocitima (**GLT1**). Metabolizira ga **GLUTAMIN SINTETAZA** u glutamin (recikliranje glutamata).
- **Antagonisti NMDA receptora** se koriste kao antiepileptici (**felbamat**), opći anestetici (**ketamin**), za Alzheimerovu demenciju (**memantin**), a **fenciklidin** je sredstvo ovisnosti. **Topiramant** (**antagonist AMPA receptora**) je antiepileptik. **Riluzol** je **NMDA i AMPA antagonist** i **↓ otpuštanje glutamata**, a odobren je za ALS.



Anonimni autori. The Teaching Resource Centre (TRC) Pharmacology Database je mrežna stranica za podučavanje studenata medicine na Leiden University Medical Center (LUMC), Nizozemska. <http://coo.lumc.nl/TRC/default.aspx?direct=true>