Poruchy neurotransmiterů

Klasické neuromediátory - kritéria

- Látka tvořena v presynaptickém neuronu
- Skladována v presynaptickém zakončení a odtud uvolňována v dostatečném množství k vyvolání jejího specifického účinku na postsynaptickém neuronu nebo efektoru
- Exogenní podání látky vyvolá stejnou odpověď jako endogenní uvolnění.
- Existuje specifický mechanismus pro odstranění látky z místa účinku (synaptické štěrbiny).

Neuromodulátory

- Mnoho dalších látek, které zasahují do přenosu signálu, mohou např. měnit citlivost postsynaptického útvaru k vlastnímu mediátoru.
- Po uvolnění se mohou rozptýlit do okolního mezibuněčného prostoru a ovlivňovat parakrinně buňky (nepůsobí pouze na synapsi).
- Např.: endorfiny, enkefaliny, prostaglandiny, NO, CO, sirovodík, VIP, NPY, gastrin, bombesin…

Klasifikace neuromediátorů dle struktury

<u>Malé molekuly</u>:

- AMK: glutamát, aspartát, glycin
- deriváty AMK: GABA, serotonin, katecholaminy
- acetylcholin
- ostatní: puriny (ATP, ADP, adenosin), plyny…

<u>Velké molekuly</u>:

- peptidy: endorfiny, enkefaliny, substance P, neuropeptid Y…
- endogenní kanabinoidy

Glutamát – hlavní excitační neurotransmiter

- Výskyt v celém CNS, význam v synaptické plasticitě
- Tvorba a inaktivace probíhá v interakci neuron – astrocyt
- Receptory - ionotropní (kainátové, AMPA, NMDA)
  - metabotropní (AP4, ACPD)
- Vztah k **epilepsii**, exogenní aplikace glutamátu nebo agonisté NMDA vyvolá záchvaty
- **Glutamátová excitotoxicita** (iktus, Alzheimer, ALS, epilepsie)
- Hypotéza vzniku **schizofrenie** – defekt ve fungování NMDA receptorem řízeného kanálu (ketamin – snížení vodivosti kanálu)
- V dětství nadbytek NMDA receptorů a vysoká citlivost - pozor: **glutamát v potravinářství (ADHD)**

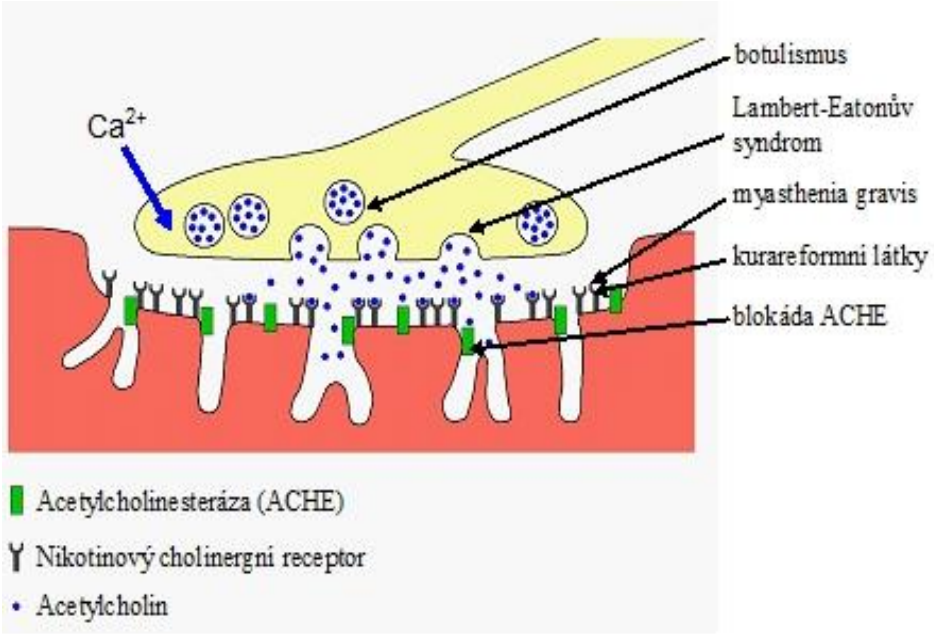
GABA – hlavní inhibiční neurotransmiter

- Vznik dekarboxylací glutamátu, spolupráce neuron – astrocyt
- Receptory: $GABA_A$, $GABA_B$, $GABA_C$
- $GABA_A$ je ionotropní receptor vrátkující chloridový kanál (IPSP).
- Snížení GABAergní transmise se účastní patogeneze epilepsie.
- Vazebné místo pro **alkohol, barbituráty, benzodiazepiny**, zvyšují vodivost chloridového kanálu kanálu – útlum, snížení celkové aktivity, poškození paměťové výkonnosti
- Antagonisté $GABA_A$ receptoru – provokace epileptických záchvatů (**penicilin, bikukulin, pikrotoxin**)

Acetylcholin

- CNS, nervosvalové ploténky, pregangliové neurony autonomního nervového systému, postgangliové neurony parasympatiku
- Procesy učení a paměti, modulace cyklu spánek a bdění, modulace pohybu (striatum)
- Muskarinové a nikotinové receptory
- Zánik cholinergních neuronů: Alzheimerova choroba (M1 rec.), Hungtingtonova chorea
- Poruchy nervosvalové ploténky: botulotoxin, organofosfáty, myasthenia gravis, kurare…

Poruchy nervosvalové ploténky



Dopamin

- Katecholamin, syntéza z tyrozinu, receptory D1-5, všechny spřaženy s G proteiny
- Projekce:

- Nigrostriatální (Parkinsonova choroba)
- Mezolimbická – **centrální systém odměny** (neurony RF mezencefala → amygdala, hipokampus, nucleus accumbens

  Propojení s prefrontální kůrou, motivace, odměna, trest, agrese, strach, placebo efekt, **vznik závislostí**), hyperaktivita D2 rec. u schizofrenie – pozitivní příznaky (halucinace), antipsychotika blokují D2
- Mezokortikální (RF – prefrontální kůra, modulace pozornosti, nálady)
- tuberoinfundibulární (dopamin z hypothalamu inhibuje sekreci prolaktinu v adenohypofýze), přerušení hypofyzární stopky vede k hypopituitarismu, ale sekrece prolaktinu se zvyšuje!

Serotonin

- Vznik z AMK tryptofanu, ukončení transmise reuptakem a inaktivací MAO na kys. 5-hydroxyindoloctovu
- Moduluje aktivitu ostatních neurotransmisních systémů, neurony v RF – jádra raphae
- Ascendentní projekce: do MK, limbického systému, BG, hypothalamu, thalamu (emoce, nálada, cyklus spánek, bdění, viscerální funkce)
- Descendentní projekce: do mozkového kmene, míchy, mozečku, modulace nocicepce – analgetický systém mozku!
- 7 podtypů receptorů, excitační nebo inhibiční vliv
- Antidepresiva: zvyšují koncentraci serotoninu v synaptické štěrbině

Noradrenalin

- Modulátor ostatních neurotransmisních systémů (aktivátor nebo inhibitor)
- NA neurony v mozkovém kmeni – **locus coeruleus**
- Odtud projekce téměř do všech oddílů CNS (modulace emocí, pozornosti, bdělosti, spánku a bdění, konsolidace paměťových stop)
- Reguluje odpověď na akutní stresory!
- Nedostatečná funkce adrenergního systému spolu s dopaminergním podkladem **ADHD syndromu** (attention-deficit hyperactivity disorder)
- Deprese – hypotéza snížení hladin NA v mozku (inhibice zpětného vychytávání NA - terapie)
- Mánie – funkční nadbytek katecholaminů v mozku

Oxid dusnatý NO

- Mediátor působící v imunitním systému, vasomotorice i neurotransmisi (v CNS poznán teprve v r. 1988)
- Schopen difundovat volně přes membrány, působí bez ohledu na anatomické spojení, má poločas několik sekund
- Předpokládaná úloha NO v CNS: aktivace guanylátcyklázy – tvorba cGMP, modulace iontových kanálů, modulace Uvolňování neuromediátorů z presynaptických zakončení, interakce např. s NMDA receptorem glutamátu, synaptická plasticita…
- NO syntáza: neuronální, endotelová, indukovatelná (iNOS)
- Neurotoxicita zprostředkovaná NO v nadbytku – demyelinizace (RS)