

# Excitátoros aminosavak

Glutamát, aszpartát (homocisztein): savas aminosavak, ionos forma

## KIR szerepe:

- gyors excitátoros szinaptikus ingerületátvitel
- Kísérletes modelleken lokálisan az agykérgen alkalmazva konvulzív hatásúak (50-es évek)

## Központi idegrendszeri eloszlás, pályák:

- Magas koncentráció: excitátoros pályák jelentős része (agykéreg, bazális ganglionok, szenzoros pályák)
- Felszálló pályák sejttestjei: gerincvelő, nyúltvelő, híd, subst. Nigra, basalis ganglionok, thalamus
- Hosszú intracorticalis neuronok
- Hippocampuson belüli kapcsolatok
- Kisagy főbb afferens pályái

## Szintézis, metabolizmus: 1. Glutaminból

2. Krebs ciklus intermediereként (KIR glutamát-tartalmának 25%-a tényleges neurotransmitter)

- Tárolás, felszabadulás ( $\text{Ca}^{2+}$ ), visszavétel
- Patológiás körülmények (ischaemia, hipoglikémia, epilepszia) - sejthalál

# Glutamát receptorok

## I. Ligand függő kation csatorna:

a kötődés hatására a csatorna megnyílik, depolarizáció,  $\text{Na}^+$  ( $\uparrow$ ),  $\text{K}^+$  ( $\uparrow$ ), (NMDA-nál:  $\text{Ca}^{2+}$   $\uparrow$ ) az elnyújtott depolarizáció miatt kóros állapotban különösen jelentős

### 1. **AMPA** ( $\alpha$ -amino-3-OH-metil-4-izoxazil-propionsav)

(régebben quisqualat, Q: Glu 1-4) posztszinapt., gyors deszenzitizáció  
agonista: AMPA    antagonisták: NBQX, GYKI 52466

### 2. **Kainát** (KA 1,2; Glu 5-7)

Preszinaptikus? Lassabb deszenzitizáció (ozm.terh), agonista: kainsav

### 3. **NMDA** (N-metil-D-aszpartát) (NMDA<sub>1,2A-D</sub>); posztszinaptikus, $\text{Ca}^{2+}$ -ra átjárható; hippocampus, piramis sejtek>agykéreg>kéreg alatti területek

- Kotranszmittere a glicin (koaktiváció, külön ag/antag hatás!)
- $\text{Mg}^{2+}$  fiziológiás koncentrációban gátolja
- $\text{Zn}^{2+}$  és a pszichotomimetikum fenciklidin (PCP) gátolja
- Aktivációja számos görcs keletkezésében alapvető
  - a. Hippocampalis neuronokon burst kisüléseket vált ki
  - b. Antagonistái számos modellen görcsgátlók
- Néhány epilepszia típus kialakulásában feltehetően szerepet játszik
- Tanulás, memória: hosszútávú ingerületi állapot (LTP) fenntartása

# Glutamát receptorok

## II. Metabotrop glutamát receptorok (mGlu<sub>1-7</sub>; G-proteinhez kapcsolt)

(mGlu<sub>1,5</sub> : IP<sub>3</sub>/DAG; mGlu<sub>2-4,6</sub> : cAMP ↓)

Pre- és posztzinaptikus

- Lassú válasz

Gyógyszerek, terápia:

## Neutrális (monokarboxil) aminosavak

### GABA

**KIR szerepe:** általános gátló transzmitter

**legfontosabb terápiás hatások:** indirekt GABA agonisták:  
anxiolitikum, szedatohipnotikum, antiepileptikum (Isd. benzodiazepinek)

**Idegrendszeri eloszlás, pályák:**

KIR: általában igen magas koncentráció ( $\mu\text{g/g}$ )

összes szinapszis 30-60%-a?

- a. cerebelláris Purkinje-sejtek gátló transzmittere
- b. interneuronok, preszinaptikus gátló pályák szinte mindenütt: pl. agytörzs, striatum, amygdala, cerebrális cortex, gerincvelő
- c. a n. caudatustól a subst. nigra és a globus pallidus felé
- d. globus pallidustól a substantia nigra és a thalamus felé (Subst. P., enkef.)
- e. a n. basalistól a neocortex felé

**Szintézis:** L-glutaminsav dekarboxiláz (GAD): glutaminsav  $\rightarrow$  GABA  
a GABA KIR eloszlásának, a pályá feltérképezésének leggyakoribb módja;

**Lebomlás:** GABA transzamináz (GABA-T); gátlása:  $\gamma$ -vinil-GABA (Vigabatrin)

**Transzport:** gátlói: guvacin, nipekotinsav,  $\beta$ -alanin

## Receptorok, terápiás hatás, gyógyszerek:

### GABA<sub>A</sub>

működése: ligand-függő Cl<sup>-</sup> csatorna, (Cl<sup>-</sup>↑), gyors IPSP  
főleg posztzinaptikus

több alegység: α: GABA és benzodiazepin kötőhely  
β: GABA kötőhely + foszforilálható helyek

Kompetitív agonista: muscimol  
antagonista: bicucullin

Számos különböző kémiai szerkezetű anyag (gyógyszer) modulálja: ezek allosterikusan kötődve megváltoztatják a GABA által beállított Cl<sup>-</sup> permeabilitást:

## **GABA<sub>A</sub>**

- **Agonista hatásúak:**
  - **benzodiazepinek: anxiolitikus, antiepileptikus, c. izom relaxáns, szedato-hipnotikus hatás**  
**kötőhelyek: 1. típus (anxiolitikus h.)**  
**2. típus (szedatohipnotikus, antiepileptikus h.)**  
**(perif. nem GABA<sub>A</sub>)**  
**antagonista: flumazenil**  
**inverz agonista: RO 194603**
  - **barbiturátok**
  - **néhány anesztetikum (etomidat, alfaxalon)**
  - **néhány anxiolitikus, antikonvulzív, szedato-hipnotikus szteroid**
- **Antagonista hatásúak:**
  - **anxiogén és konvulzív hatású  $\beta$ -carbolinok**
  - **kifejezett görcskeltők pl. bicucullin, picrotoxin**
  - **néhány inszekticid**

- **GABA<sub>B</sub>**      **G-proteineken keresztül a Ca<sup>2+</sup> és K<sup>+</sup> csatornákra hat;  
cAMP↓, Ca<sup>2+</sup>↓, K<sup>+</sup>↑, lassú IPSP  
pre- és posztzin**
  - **agonista: (-) baclofen**
  - **antagonista: 2-hydroxysaclofen, CGP35348**
- **GABA<sub>C</sub>**

# Acetilcolin

Isd. vegetatív idegrendszer, periféria

## Idegrendszeri eloszlás, pályák:

sejttestek: központi idegrendszer minden szintjén, a gerincvelőtől a kéregig:

rövid és hosszú pályák (legalább 6 féle neuron)

1. gerincvelő és agytörzsi motoros neuronok: vázizom  
rekurrenssek: Renshaw sejtek
2. preszinapt. szimpatikus neuronok
3. agyidegek (III, VII, IX, X, XI) elsődleges paraszimp. neuronjai,  
gerincvelő szakrális szakasza

felszállók:

4. híd, formatio reticularis – nyúltagy, agytörzs, subst. nigra,  
globus pall., thalamus (alvás-ébrenlét)
5. septum, előagy, n. basalis Meynerti – agykéreg, hippocampus, b. olf.
6. intracorticalis



### **KIR funkciók (Ach):**

- alvás-ébrenlét
- kognitív folyamatok (rövidtávú memória, felismerés)
- Alzheimer-kór: csökkent a kolinerg neuronok száma a nucleus basalis Meynertiben és a kolinerg aktiv. a kéregben és hippoc.-ban
- motoros folyamatok (Parkinson-kór): D/Acetilcholin egyensúly)

### **Gyógyszerek, terápia (lsd. vegetatív idegrendszer)**

#### **KIR kolinolitikumok:**

- műtéti premedikáció
- tengeribetegség
- Parkinson-kór

#### **KIR kolinomimetikumok**

- Alzheimer-kór
- tardív dyskinesia

**Szintézis (Ach):** enzim A-val a kolinacetiltranszferáz  
(szintézis, transzport, immuncitokémia)

**Metabolizmus:** -acetilkolinészteráz (neuromusculáris kapcs., kolinerg neuronok)  
-butirilkolinészteráz (glia, egyéb csatlakozó sejtek, a neuronokban alig)

**Receptor típus:**

**Nikotin: ligand-függő ioncsatorna: ( $\text{Na}^+\uparrow$ ,  $\text{K}^+\uparrow$ ,  $\text{Ca}^{2+\uparrow}$ )**

**ideg-vázizom kapcsolat ( $\text{N}_M$ , C-10,  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$  vagy  $\epsilon$  alegység fajták)**

**perifériás és központi idegrendszer ( $\text{N}_N$ ,  $\alpha_{2-9}$   $\beta_{2-5}$  alegység fajták  $\alpha$ -bungarotoxin szenz. (C-6) és inszenz)**

**pre- és posztszin**

**exc. hatás: gerincvelő, Renshaw sejtek, motoros neur.**

## Muszkarin ( $M_{1-5}$ ): G-proteinhez kapcsolt

- közp. és vegetatív idegrendszer pre- és posztzin.
- KIR gyógyszerek gyakori centrális és perif. antikolinerg mellékhatásai!

$M_1$   $IP_3/DAG\uparrow$ , posztzin. veg. gangl.,  
KIR (striat., agykéreg, agyidegek)

$M_2$   $cAMP\downarrow$ ,  $K^+\uparrow$ , preszin., szív

$M_3$   $P_3/DAG\uparrow$ , simaizom, mirigyek elválaszt.

$M_4$   $cAMP\downarrow$ , posztzin.

$M_5$   $IP_3/DAG\uparrow?$

## Monoaminok

Noradrenalin (NA, norepinephrine, NE): Isd. vegetatív idegrendszer

### Idegrendszeri eloszlás, pályák:

- *két fő felszálló pályarendszer:*

locus coeruleus – kisagy, thalamus, basalis gangl.,  
amygdala, hippocampus, agykéreg

lateralis tegmentális rendszer: -hypothalamus

- *leszálló:*

gerincvelő (izomtónus, fájdalomreflexek)

### Szintézis, metabolizmus Isd. vegetatív idegrendszer

(rate limiting: tirozin hidroxiláz; felsz:  $\alpha_2$  autoreceptorok;  
reuptake)

**Receptor típusok (NA) (G-proteinhez kapcsolt)**

$\alpha_{1A-D}$ : **IP<sub>3</sub>/DAG $\uparrow$ ;**  
**posztszinapt. excitátoros**  
**thalamus, >nyúltvelő, híd, agykéreg**

$\alpha_{2A-D}$ : **pre- és posztszin., gátló**  
**agykéreg, >globus pallidus, nyúltvelő, híd**

$\alpha_{2A}$ : **cAMP $\downarrow$ , K<sup>+</sup> $\uparrow$ , Ca<sup>2+</sup> $\downarrow$**

$\alpha_{2B}$ : **cAMP $\downarrow$ , Ca<sup>2+</sup> $\downarrow$**

$\alpha_{2C-D}$ : **cAMP $\downarrow$**

$\beta_{1-3}$ : **cAMP $\uparrow$**   
 $\beta_1$ : **excit.**  
 $\beta_2$ : **gátló**

### **KIR funkciók (NA):**

- „jutalmazási-büntetési rendszer”, hangulat
- motiváció
- figyelem, alvás-ébrenlét
- agresszivitás
- táplálékfelvétel
- vérnyomásszabályozás
- neuroendokrin rendszer
- fájdalomcsillapítás

### **Gyógyszerek, terápia (Isd. vegetatív idegr. periféria)**

- antidepresszánsok
  - újrafelvétel gátlása (főleg TCA-ok)
  - MAO bénítók, reverzibilis MAO-gátlók
  - $\alpha_2$  antagonisták
- antihipertenzív: centr.  $\alpha_2$  agonisták (clonidin), rezerpin
- preoperatív fájdalomcsillapítás: centr.  $\alpha_2$  agonisták (clonidin)
- amfetamin, -származékok (DA, 5-HT is)
- **Mellékhatások:** szedatív, álmoság ( $\alpha_1$  és  $\beta_1$  antagonisták,  $\alpha_2$  agonisták)

# Dopamin

## Idegrendszeri eloszlás, pályák:

A. hosszú pályák: substantia nigra és környéke (A8, 9, 10)

-A9 – mediális előagyi köteg – *nigrostriális*

-A8, A10 – mediális előagyi köteg – *mezolimbikus, mezokortikális pályák*

– alsó agytörzsi magok (raphe, locus coeruleus)

B. középhosszú:

- hypothalamus, nucleus arcuatus – eminentia mediana  
*tuberoinfundibuláris pálya*

- egyéb: intrahypothalamikus és nyúltvelő

C. rövid, lokális: - bulbus olf., retina

Szintézis, metabolizmus (Isd. NA, de nincs dopamin- $\beta$ -hidroxiláz)

főbb metabolit: HVA, DOPAC

**Receptor típusok: D<sub>1-5</sub> (G-proteinhez kapcsolt)**

**D<sub>1</sub> (D-1, D<sub>1A</sub>): cAMP↑; posztzin.**

**D<sub>2</sub> (D<sub>2A</sub>): cAMP ↑, K<sup>+</sup>↑, Ca<sup>2+</sup>↓; pre- és posztzin.  
antagonisták: neuroleptikumok**

**D<sub>1</sub>D<sub>2</sub>: lokalizáció: striatum, subst. nigra, n. accumb.,  
hypoph, t. olf.**

**D<sub>3</sub> (D<sub>2B</sub>): cAMP↓**

**D<sub>4</sub> (D<sub>2C</sub>): cAMP↓, frontális kéreg, mesolimbikus rendszer  
antagonisták: egyes atípusos neuroleptikumok**

**D<sub>5</sub> (D-5, D<sub>1B</sub>): cAMP↑**



### **KIR lokalizáció (DA):**

- mozgásaktivitás kiváltása, koordinálása (nigrostriatális pálya)
  - degeneráció: Parkinson-kór (akinesia, tremor, rigiditás)
  - szindrómát kiválthatja: neuroleptikumok, rezerpin
  - túlzott aktivitás: hiperkinézis, pl. tardív dyskinesia
- közérzet, érzelmek, motiváció (mezokort., mezolimbikus pálya)
  - túlzott aktivitás: téveseszmék, hallucináció, zavartság, pszichózis
  - Jutalmazási/büntetési r.: reward, megerősítés: kábítószerabúzus
- táplálékfelvétel
- prolaktinfelszabadulás (tuberoinfundibuláris pálya)
- hányásreflex

### **Gyógyszerek, terápia:**

#### **DA-erg aktivitás fokozása:**

- Parkinson-kór/szindróma, egyéb akinetikus szindrómák
  - indirekt agonisták: amfetamin, L-DOPA, MAO-bénítók
- hiperprolaktinemia (bromokriptin)
- étvágycsökkentő (mazindol)

#### **DA-erg aktivitás gátlása:**

- neuroleptikumok, atípusos neuroleptikumok
- műtéti premedikáció
- hányáscsillapítás

## Szerotonin (5-hidroxitriptamin, 5-HT)

### Idegrendszerbeli eloszlás, pályák:

Raphe magok (B1-9): híd-felső agytörzs

- felszálló rendszer (rostralis r. B5-9)
  - s. nigra, basalis ganglionok, thalamus, hypothal, amygdala, hippocampus, agykéreg
- leszálló pálya (caudalis r. B1-3)
  - gerincvelő

### Szintézis:



sebességmeghatározó: triptofán felvétel (aktív tr., kompetíció pl. NNAS)

### Metabolizmus:

MAO (KIR-ben főleg MAO-A), aldehid dehidrogenáz

Főbb metabolit: 5-HIAA

**Receptortípus: 7 család:**

**5-HT<sub>1A,B,D,E,F</sub>: cAMP↓, K<sup>+</sup>V; 5-HT<sub>1A</sub>: raphe, hippoc. ;**

**5-HT<sub>1A</sub>: raphe, hippoc. >agykereg**

**5-HT<sub>1B</sub>: s. nigra >striatum, agykereg**

**5-HT<sub>2A-C</sub>: IP<sub>3</sub>/DAG ↑; 5-HT<sub>2A</sub>: agykereg, hippoc>thal., hypoth., striat**

**5-HT<sub>2C</sub>: chor.plexus, s.nigra, striat., hippoc.**

**5-HT<sub>3</sub>: ligand-függő kationcsat. Na<sup>+</sup>↑, K<sup>+</sup>↑**

**5-HT<sub>4</sub>: cAMP↑**

**5-HT<sub>5AB</sub>: cAMP↓**

**5-HT<sub>6</sub>: cAMP↑**

**5-HT<sub>7</sub>: cAMP↑**

***KIR funkciók (5-HT):***

- ***Alvás-ébrenlét, lassú hullámú alvás***
- ***napszaki ritmusok***
- ***hangulat, érzelem***
- ***szexuális aktivitás***
- ***agresszivitás***
- ***szorongás***
- ***étvágy, táplálékfelvétel***
- ***fájdalom***
- ***testhőmérséklet***
- ***vérnyomás***
- ***hormonháztartás***
- ***migrén***
- ***epilepszia***



# *A magatartást közvetlenül szabályozó néhány neurotranszmitter-rendszer anatómiája*

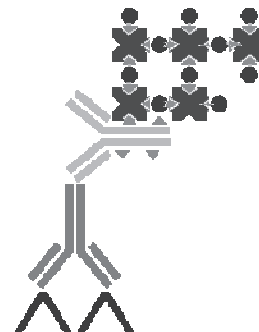
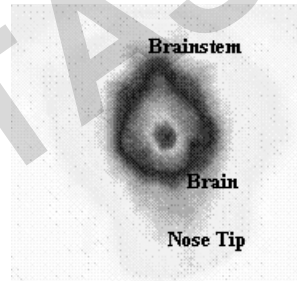
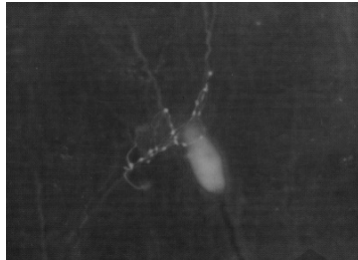
*Fejezetek a központi idegrendszer kémiai neuroanatómiából*

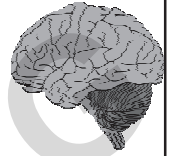
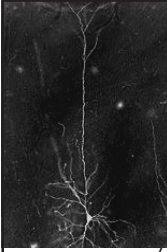
*Dr. Ádori Csaba*

*Farmakológiai és Farmakotherápiás Intézet,*

*Neurokémiai laboratórium*

*PhD kurzus, 2009.*





## *1./ A morfológiai aspektus relevanciája az idegtudományban*

Az idegszövet alapfunkciója egyszerű:

elektromos potenciálok (EPSP, IPSP, akciós potenciál) generálása és elvezetése

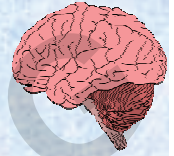
Azonban!

- 1./ átláthatatlanul bonyolult hálózat: 1 neuron - átlagosan kb. 5-10.000 szinapszis. Az agyban kb. 200 milliárd neuron van ( $2 \times 10^{11}$ ) $\times 10^4$  kapcsolat, vagy több.
- 2./ széleskörű lehetőség a szignálok módosítására: neurotranszmitterek, modulátorok, különböző típusú receptorok, extraszinaptikus jelátvitel, gliális interakciók

Alapvető kérdés, hogy az akciós potenciál hol, mikor, milyen frekvenciával alakul ki. A válaszhoz tudni kell:

- 1./ a neuronok és kapcsolataik mind pontosabb topográfiáját („tradicionális” neuroanatómia)
- 2./ az adott neuronális körök neurokémiai profilját (kémiai neuroanatómia)
- 3./ az ingerületátvitelben résztvevő receptorokat

## 2./ Alapvető definíciók és kérdések a kémiai neuroanatómiában



### Definíciók:

**Neurotranszmitter:** olyan vegyület, amely továbbítja, felerősíti vagy módosítja a neuron és egy másik sejt közötti elektromos szignálokat. Továbbá:

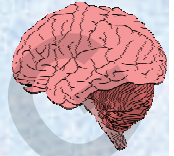
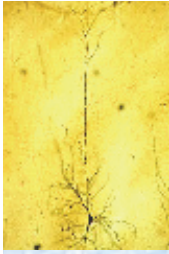
- A neuronban szintetizálódik
- A neuronban elegendő mennyiségben jelen van, és a posztzinaptikus neuronra hatást gyakorol
- Külsőleg adagolva, a neuronban termelődő transzmitter hatását utánozza
- Jelen kell lenni olyan biokémiai mechanizmusnak, amely inaktíválja (de pl. NO).

**Neuromodulátor:** a neurotranszmittertől különböző anyag, amely a szinapszisokba ürül a neuronokból, és befolyásolja a partnerneuron, vagy távolabbi neuronok elektromos aktivitását.

- általában peptidek
- nagyobb molekulatömegűek mint a transzmitter, hatásuk lassabban fejlődik ki, és lassabban cseng le.
- sokszor nem a szinapszisokon hatnak
- hatásuk sokszor nem korlátozódik egy típusú neuronra, hanem az idegrendszer általános aktivitását befolyásolják
- fogalma keveredik a neurotranszmitterrel (pl. szerotonin, acetilkolin).

Egy adott neuront egy adott transzmittert termelő sejtneként fogadunk el, ha:

- az adott transzmitter kimutatható a sejtben
- az adott transzmittert termelő enzimek kimutathatók a sejtben fehérje és mRNS szinten is (de pl. glutamin-szintetáz)
- az adott transzmitter transzportere fehérje és mRNS szinten is kimutatható a sejtben
- az adott transzmitter receptora is kimutatható a sejt felszínén fehérje és mRNS szinten is



***Kérdések:***

- 1./ Hol vannak az adott neurotranszmittert termelő sejtek perikarionjai?**
- 2./ Hol történik a transzmitter-release? (Hol vannak az axonterminálisok, illetve milyen az arborizáció architektúrája?)**
- 3./ Hol találhatóak az adott transzmitter receptorai?**