

Princípy neurotransmisie



Farmakológia nervového systému

© Marián Čurda

Neurotransmisia

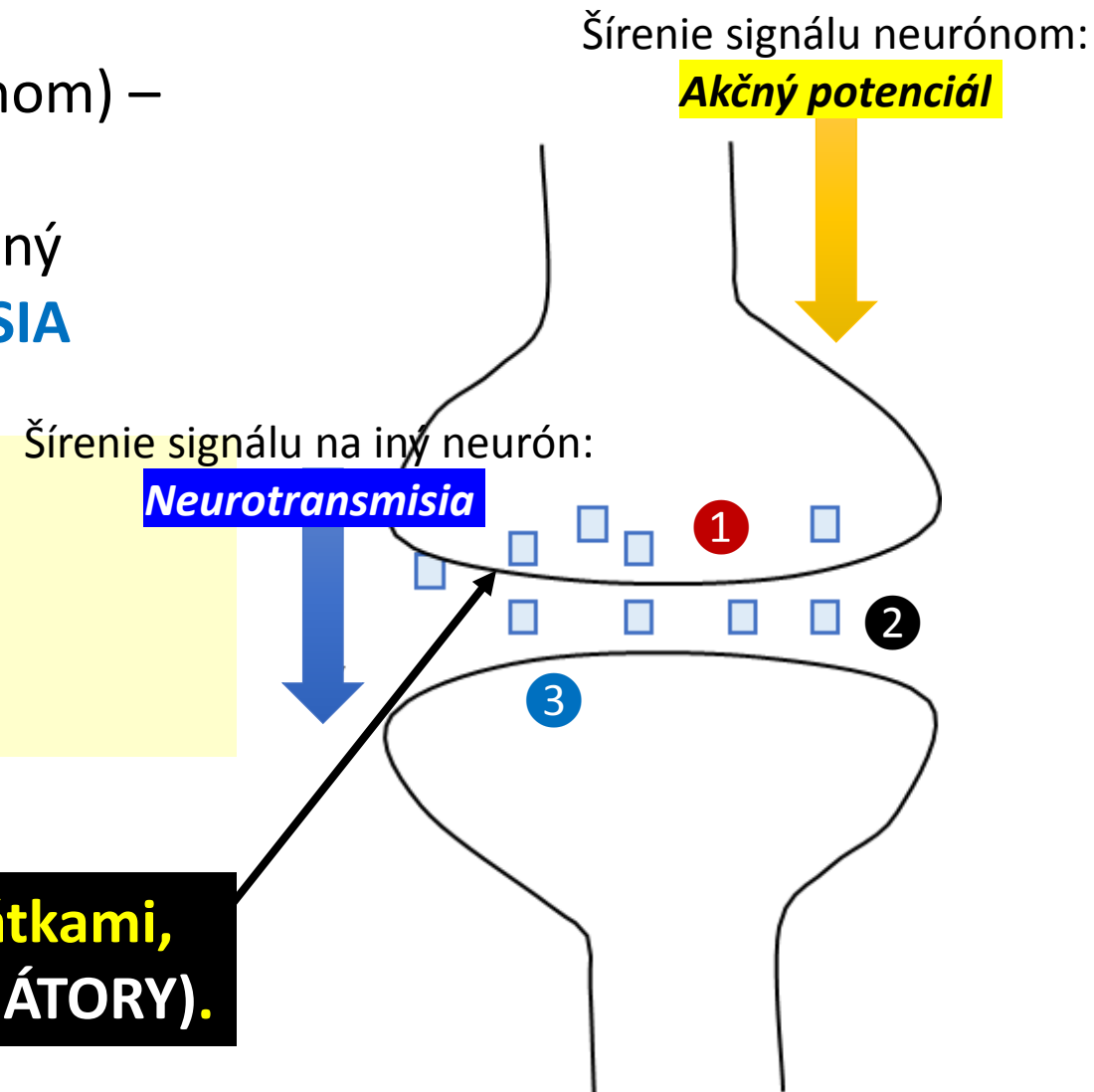
- ❑ Vedenie vzruchu neurómom (prenos signálu neurómom) – **elektrická podstata**
- ❑ Vedenie vzruchu na iný neurón (prenos signálu na iný neurón) – **chemická podstata** ⇒ **NEUROTRANSMISIA**

✓ Prenos signálu z neurónu na neurón ⇒ **SYNAPSA**

✓ **Štruktúra synapsy:**

- Presynaptická membrána (presynaptická časť) ①
- Synaptická štrbina ②
- Postsynaptická membrána (postsynaptická časť) ③

Neurotransmisia je sprostredkovaná chemickými látkami, ktoré nazývame NEUROTRANSMITERY (= NEUROMEDIÁTORY).

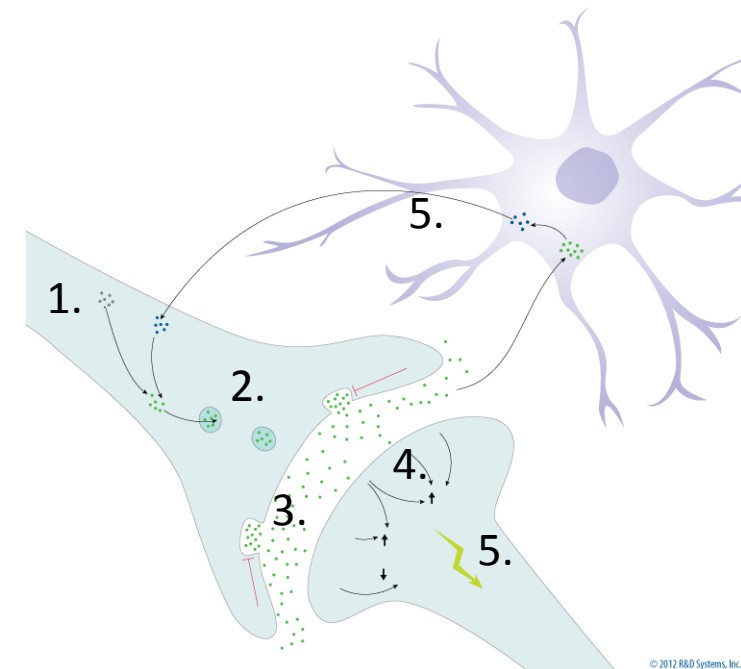


Charakteristika neurotransmitérov

- ❑ Majú pôvod v neurónoch
- ❑ Akumulujú sa v terminálnych zakončeniach neurónov
- ❑ Uvoľňujú sa dôsledkom **depolarizácie** neuronálnej membrány
- ❑ Uvoľnený neurotransmitér musí vyvolať **špecifický účinok** na postsynaptickej časti cieľovej bunky
 - ✓ Špecifický účinok je sprostredkovaný receptormi postsynaptickej časti neuronálnej synapsy

Fázy neurotransmisie:

1. Syntéza mediátora
2. Uskladňovanie mediátora v cytoplazme terminálneho zakončenia
3. Uvoľňovanie mediátora do synaptickej štrbiny
4. Interakcia s postsynaptickými receptormi
5. Ukončenie pôsobenia mediátora
 - a) Reuptake mediátora (spätne vychytávanie)
 - b) Metabolizmus mediátora – enzymatické odbúranie



Klasifikácia neurotransmitérov

Podľa chemickej štruktúry

1. Monoamíny
2. Aminokyseliny
3. Puríny
4. Eikozanoidy
5. Steroidy
6. Plynné látky
7. Neuropeptidy

„s malou molekulovou hmotnosťou“

„s veľkou molekulovou hmotnosťou“

Podľa fyziologickej odpovede na postsynp. č.

Inhibičný účinok

glutamát, aspartát

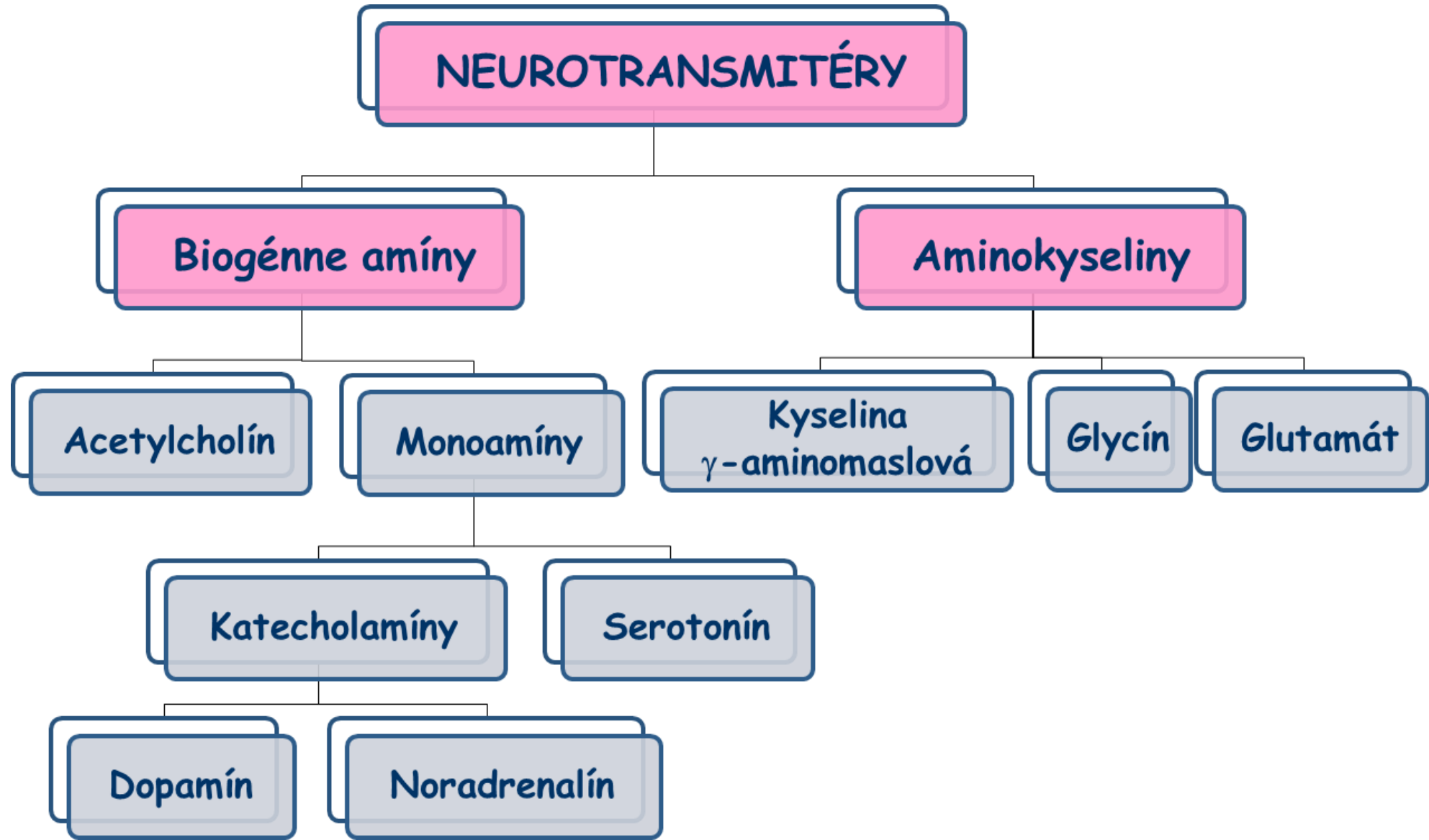
Excitačný účinok

GABA, glycín

Modulačný účinok

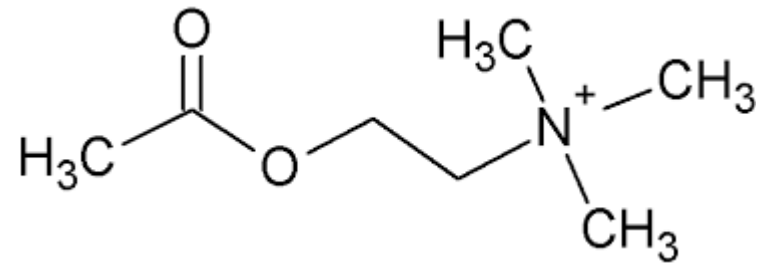
acetylcholín, katecholamíny, serotonín

Prehľad neurotransmitérov



Biogénne amíny

Acetylcholín



- ☐ Prvý identifikovaný neurotransmitér
- ☐ Ester cholínu a kyseliny octovej

Neurotransmisia sprostredkovaná acetylcholínom ⇒ CHOLÍNERGNÁ NEUROTRANSMISIA

I. Lokalizácia cholínergnej neurotransmisie:

❖ v PNS:

- ✓ na zakončeníach pregangliového vlákna
- ✓ na zakončeníach postgangliových neurónoch parasympatika
- ✓ na zakončeníach nervovosvalovej platničky

❖ v CNS:

- ✓ široká distribúcia

Ach je neurotransmitérom všetkých neurónov, ktoré vysielajú eferentné axóny z CNS na perifériu.

II. Funkcie acetylcholínu:

❖ v PNS:

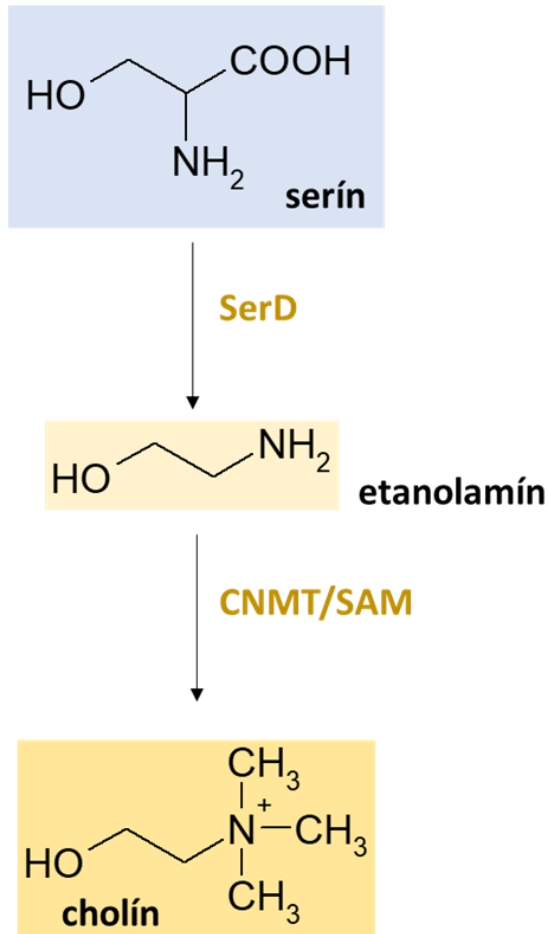
- ✓ riadenie činnosti autonómneho NS
- ✓ riadenie činnosti kostrového svalstva

❖ v CNS:

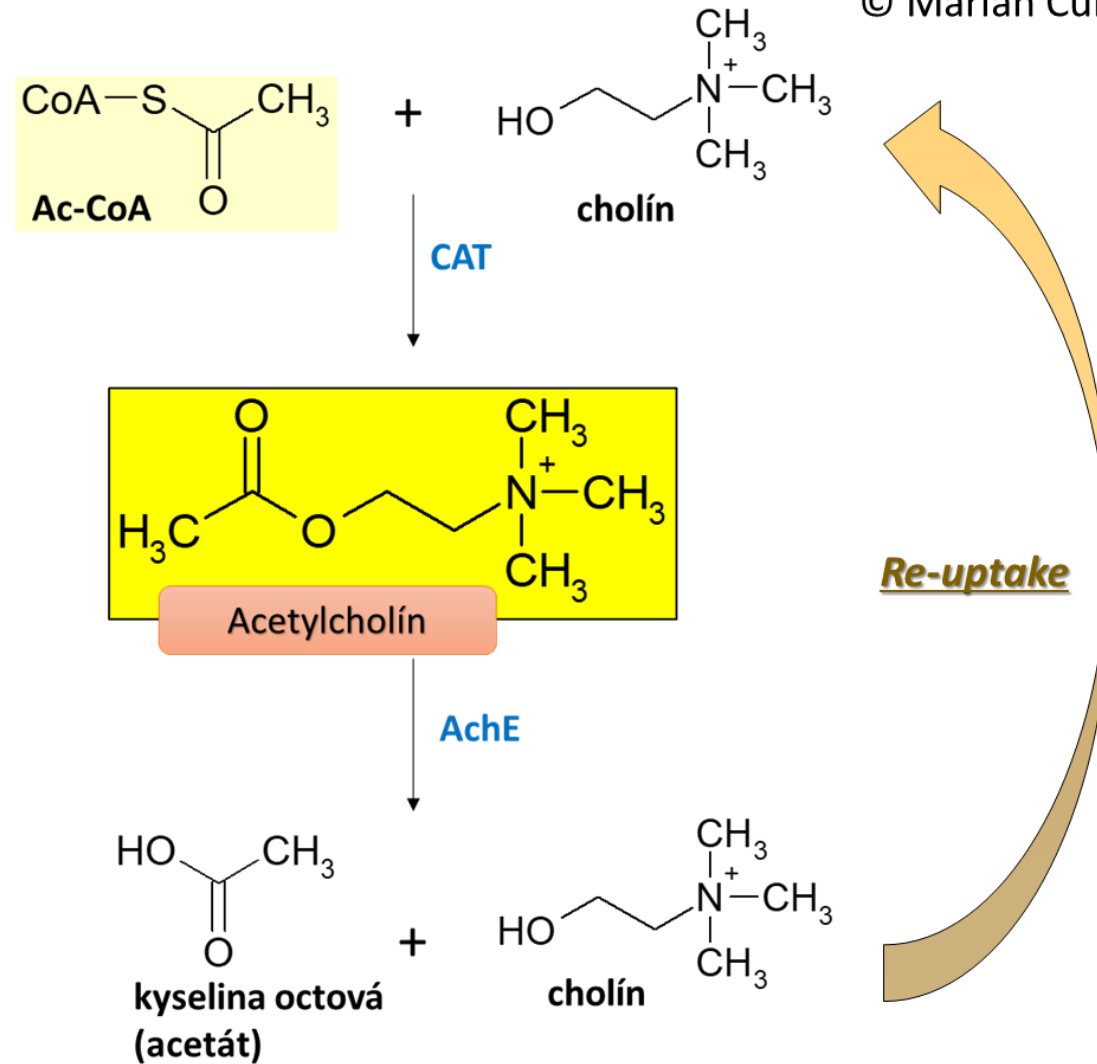
- ✓ úloha v učení, pamäti a intelektuálnej aktivite
 - deficit pri fyziologickom starnutí
 - deficit pri Alzheimerovej chorobe
- ✓ regulácia bdenia a spánku
- ✓ extrapyramídová motorická regulácia:

nerovnováha medzi cholínergnými a dopamínergnými neurónmi v corpus striatum - **triaška**, abnormálne pohyby - **parkinsonizmus**

Biosyntéza Ach



SerD – seríndekarboxyláza
CNMT – cholín-*N*-metyltransferáza
SAM – *S*-adenozylmetionín



CAT – cholínacetyltransferáza
AchE – acetylcholínesteráza

© Marián Čurda

Cholín – zdroj:

❖ recyklácia

- hydrolýza acetylcholínu v synaptickej štrbine
- spätné vychytávanie cholínu prostredníctvom cholínergného transportéra v presynaptickej membráne

❖ štiepenie látok obsahujúcich cholín (napr. fosfatidylcholín)

❖ z AMK serínu

Acetyl-CoA – zdroj:

- ❖ z pyruvátu, ktorý pochádza z metabolizmu glukózy

Poruchy uvoľňovania Ach do synaptickej štrbiny

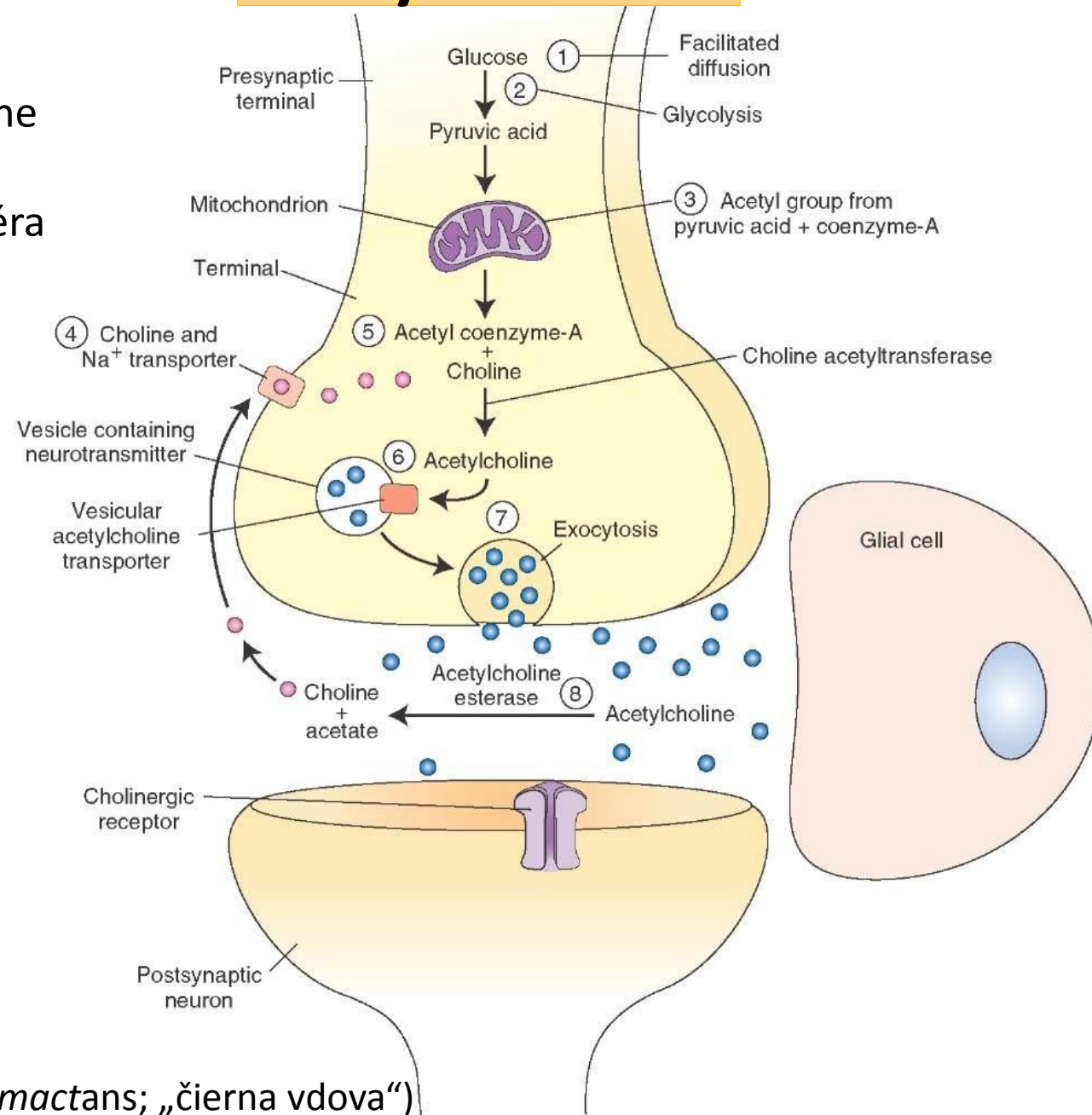
- blokovanie uvoľňovania Ach

BOTULOTOXÍN (*Clostridium botulinum*)

- zvýšené uvoľňovanie Ach

α-latrotóxín (snovačka jedovatá – *Latrodectus mactans*; „čierna vdova“)

Biosyntéza Ach

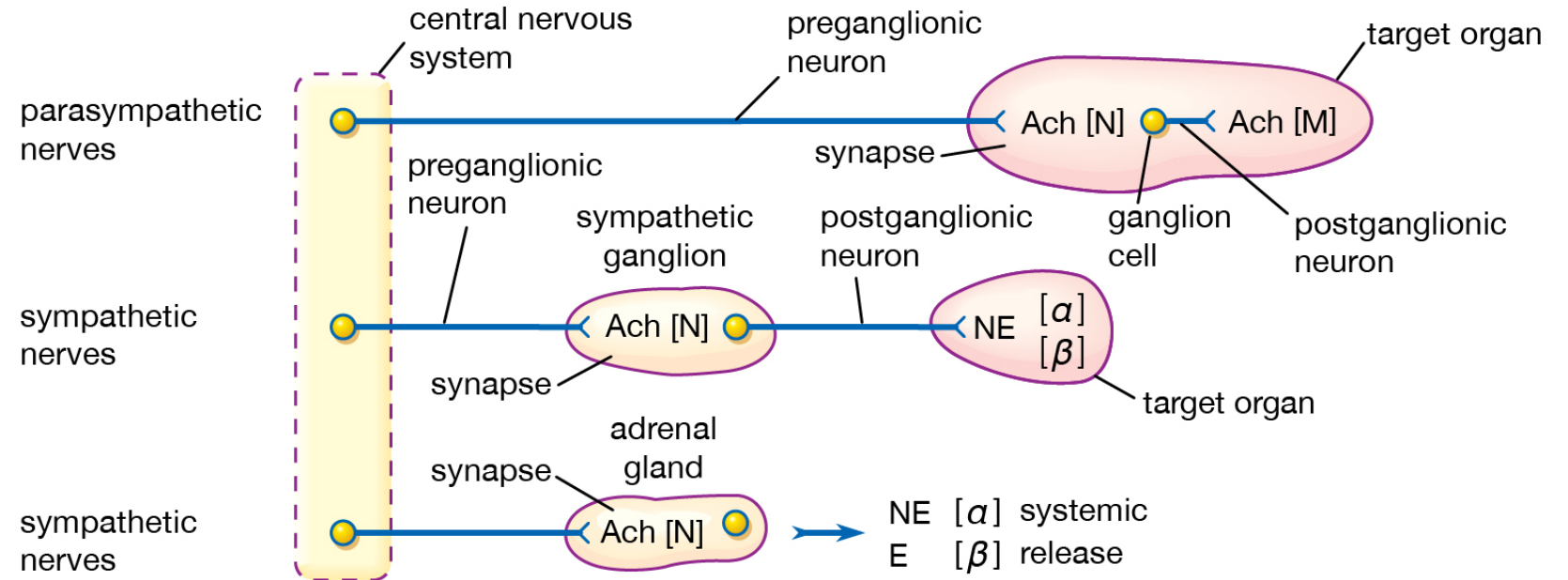


Acetylcholínové receptory

❖ Iotropné ⇒
nikotínové (nAChR)

❖ Metabotropné ⇒
muskarínové (mAChR)

*Rozlíšenie podľa
selektivity k
alkaloidom nikotínu
a muskarínu.*



Ach	Acetylcholine	[N]	Nicotinic acetylcholine receptor
E	Epinephrine	[M]	Muscarinic acetylcholine receptor
NE	Norepinephrine	[α]	Norepinephrine receptor subtype
		[β]	Norepinephrine receptor subtype

Acetylcholinové NIKOTÍNOVÉ receptory

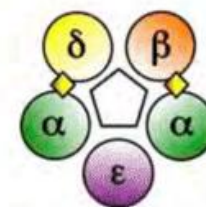
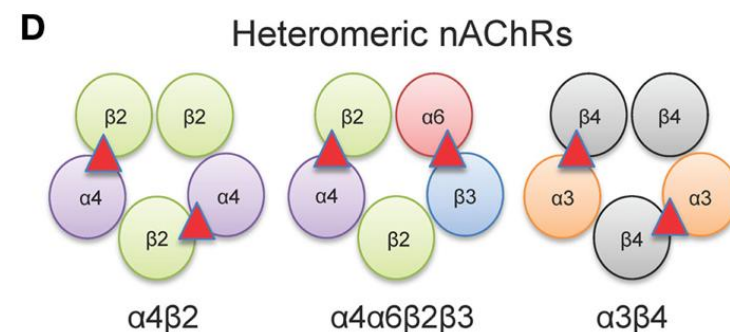
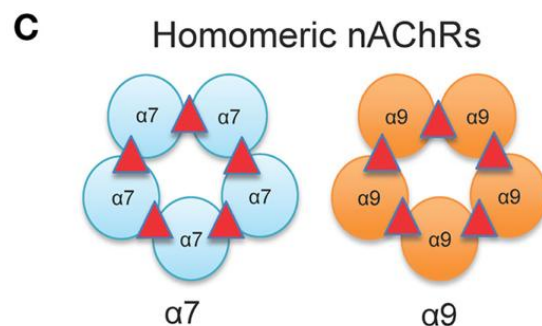
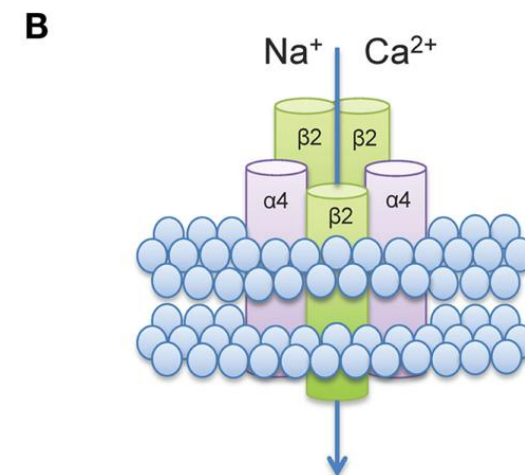
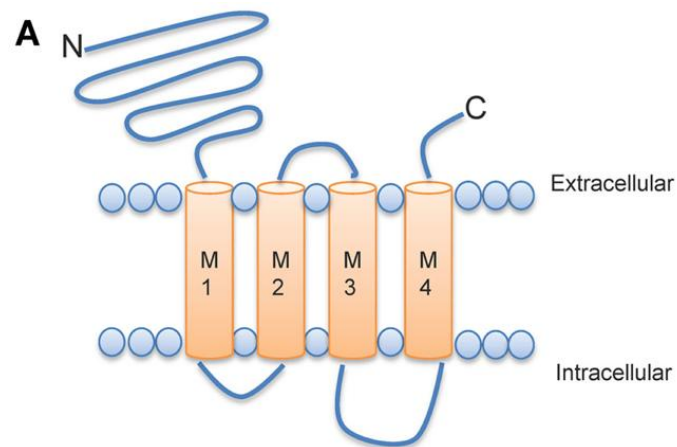
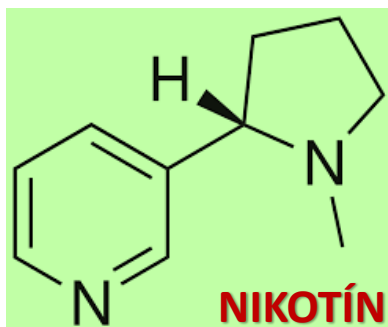
☐ **AGONISTA** NACh receptorov – **NIKOTÍN** (hlavný alkaloid tabaku)

☐ **Ionotrópne receptory**

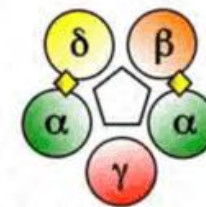
⇒ iónové kanály riadené ligandom:

- tvorený 5 podjednotkami
 - heterooligoméry
 - homooligoméry (5 α -podjednotiek)

☐ **Na aktiváciu receptora sú potrebné 2 molekuly Ach alebo 2 molekuly agonistu**



Muscle nAChR Embryonic



Muscle nAChR Adult

Acetylcholinové NIKOTÍNOVÉ receptory

Mechanismus účinku

otvorení iónového kanálu



prestup Na^+ (Ca^{2+}) do bunky a K^+ z bunky



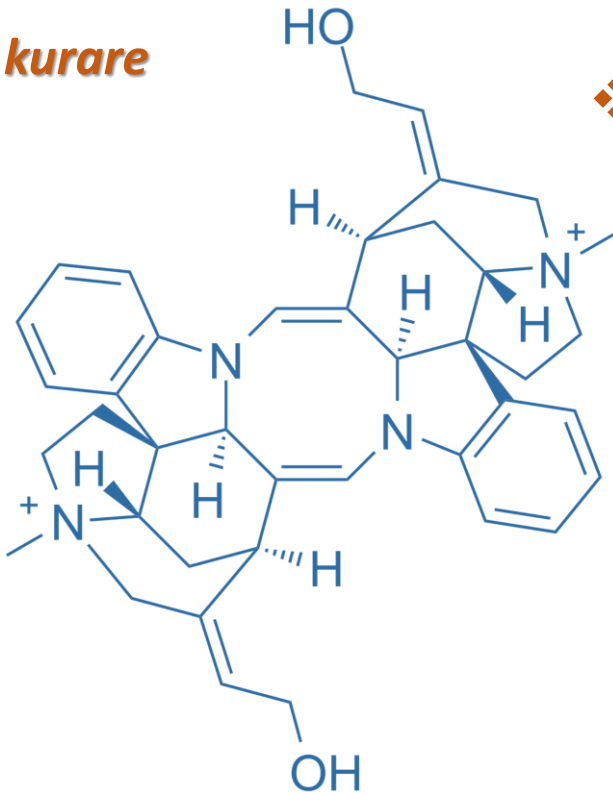
depolarizácia



EXCITAČNÝ POSTSYNAPTICKÝ POTENCIÁL

Farmakologické a klinické poznámky k NACH receptorom

kurare



Od neho odvodená skupina liečiv nazývaná **MYORELAXANCIA**

❖ Farmakologické ovplyvnenie:

○ **KURARE**

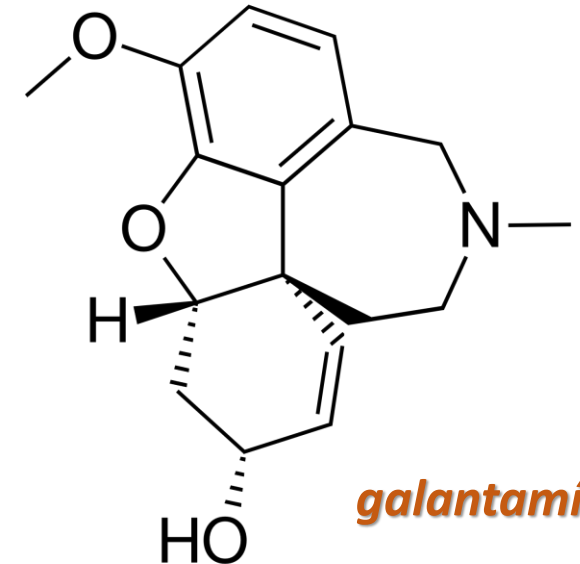
- jed „šípových“ žiab
- aktívna látka – *D-tubokurarín*
- *kompetitívny antagonist* Ach
⇒ *blokáda neuromuskulárneho prenosu*

○ **GALANTAMÍN**

- alkaloid prítomný v cibulkách snežienok
- alosterický modulátor NACHR
 - zvyšuje afinitu Ach k receptorom
- inhibítor acetylcholinesteráz

❖ Poruchy neurotransmisie na NACH receptoroch:

- **ALZHEIMEROVA CHOROBA**
- **MYASTENIA GRAVIS**



galantamín

Liečba Alzheimerovej choroby

ALZHEIMEROVA CHOROBA

Definícia

Neurodegeneratívne ochorenie mozgu, pri ktorej dochádza k postupnej demencii.

Progres Alzheimerovej choroby je doprevádzaný:

- ❑ úbytkom *NAchR* v mozgovej kôre a ďalších častiach mozgu
- ❑ redukciou biosyntézy Ach

Nikotín má priaznivý účinok na *NAchR* v CNS

X

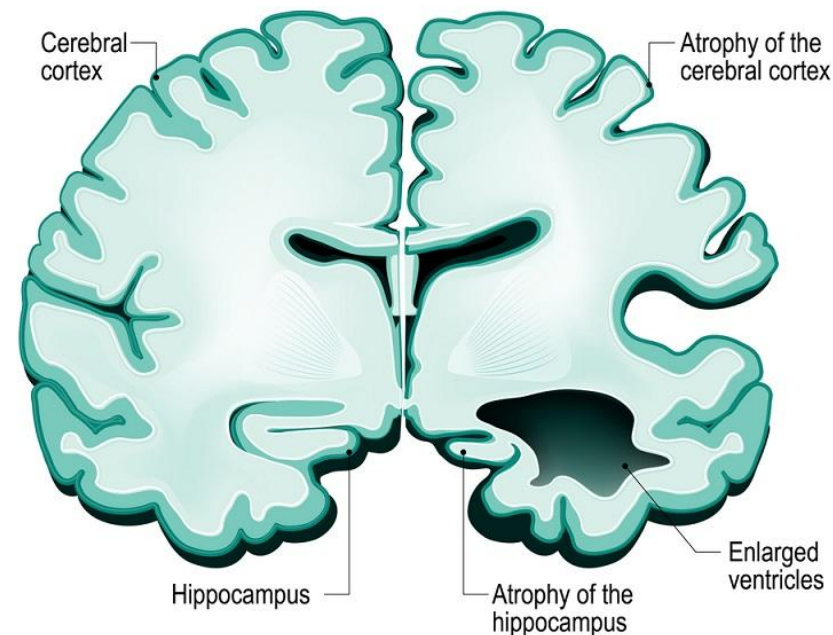
Fajčenie dopomáha k progresii demencie

Ďalšie symptómy:

- ❖ Atrofia cerebrálneho cortexu
- ❖ Atrofia hipokampu
- ❖ Zväčšenie mozgových komôr

Healthy

Alzheimer's disease



MYASTHENIA GRAVIS

Definícia

Myasthenia gravis je neurologické autoimunitné ochorenie

Príčina:

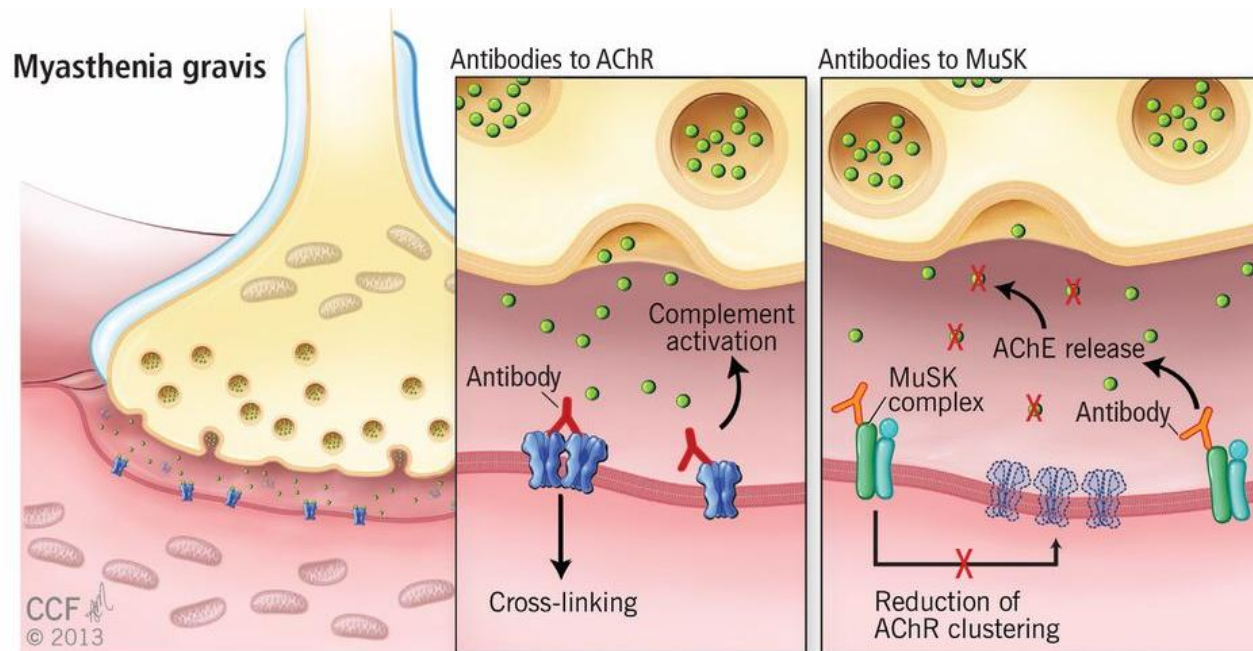
Produkcia protilátok **PROTI** *NAchR* na postsynaptickej membráne nervovosvalovej platničky ⇒ dochádza k poruche a následnej deštrukcii receptorov

Symptómy:

- nadmerná svalová únava
- bolesť kostrových svalov
- prvým príznakom môže byť **ptóza** (padanie) viečka
- pokročilé štádia – **parézia** dýchacích svalov

Liečba:

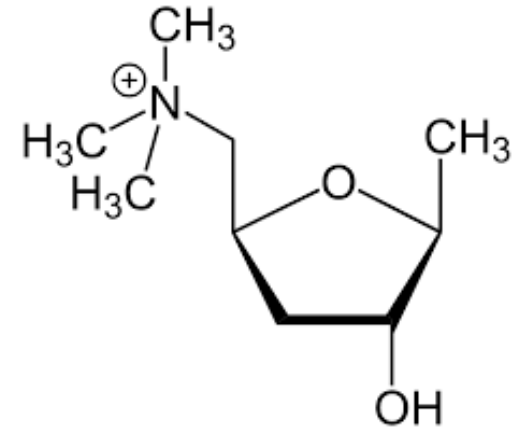
1. Inhibítory acetylcholinesterázy
2. Imunoterapia
3. Plazmaferéza



Acetylcholínové **MUSKARÍNOVÉ** receptory

- ❑ **AGONISTA** MAch receptorov – **MUSKARÍN** (hlavný alkaloid muchotrávok)
- ❑ Metabotrópne receptory
 - ✓ spriahnuté s G-proteínmi
- ❑ **5 podtypov** – M1-M5 (rôzna organová lokalizácia)

- ❑ **Mechanizmus účinku MAch receptorov M1/M3/M5:**
 - ❖ Aktivácia fosfolipázy C - $\uparrow IP_3$; $\uparrow DAG$
- ❑ **Mechanizmus účinku MAch receptorov M2/M4:**
 - ❖ Inhibícia adenylátcyklázy - $\downarrow cAMP$
 - ❖ Otvorenie K^+ kanálov



Látky blokujúce MAchR

Atropín

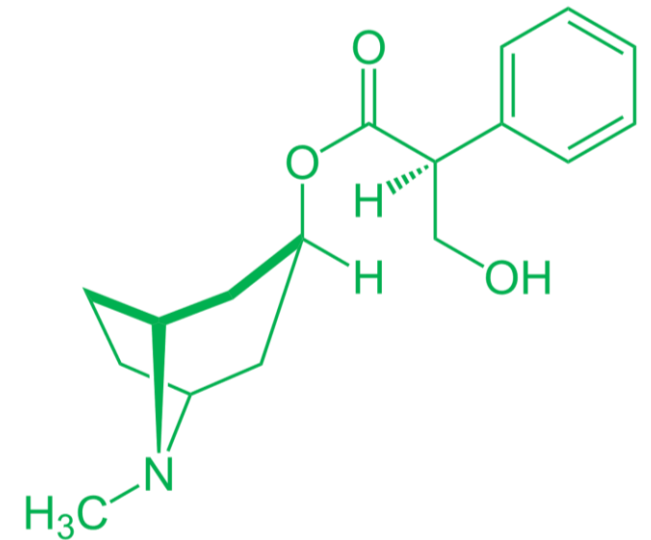
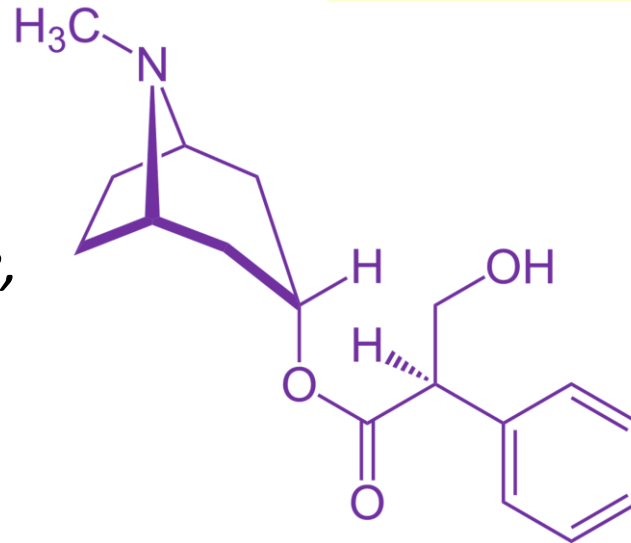
- ☐ alkaloid rastlín čeľade ľuľkovité (*Solanaceae*)
- ☐ **blokáda účinku parasymptatiká**
 - zrýchlenie srdečnej činnosti
 - sucho v ústach
 - pokles črevnej peristaltiky
- ☐ **účinky na CNS** – *vzrušenie, halucinácie, kóma*
- ☐ *mydriáza*

PARASYMPATOLYTIKUM

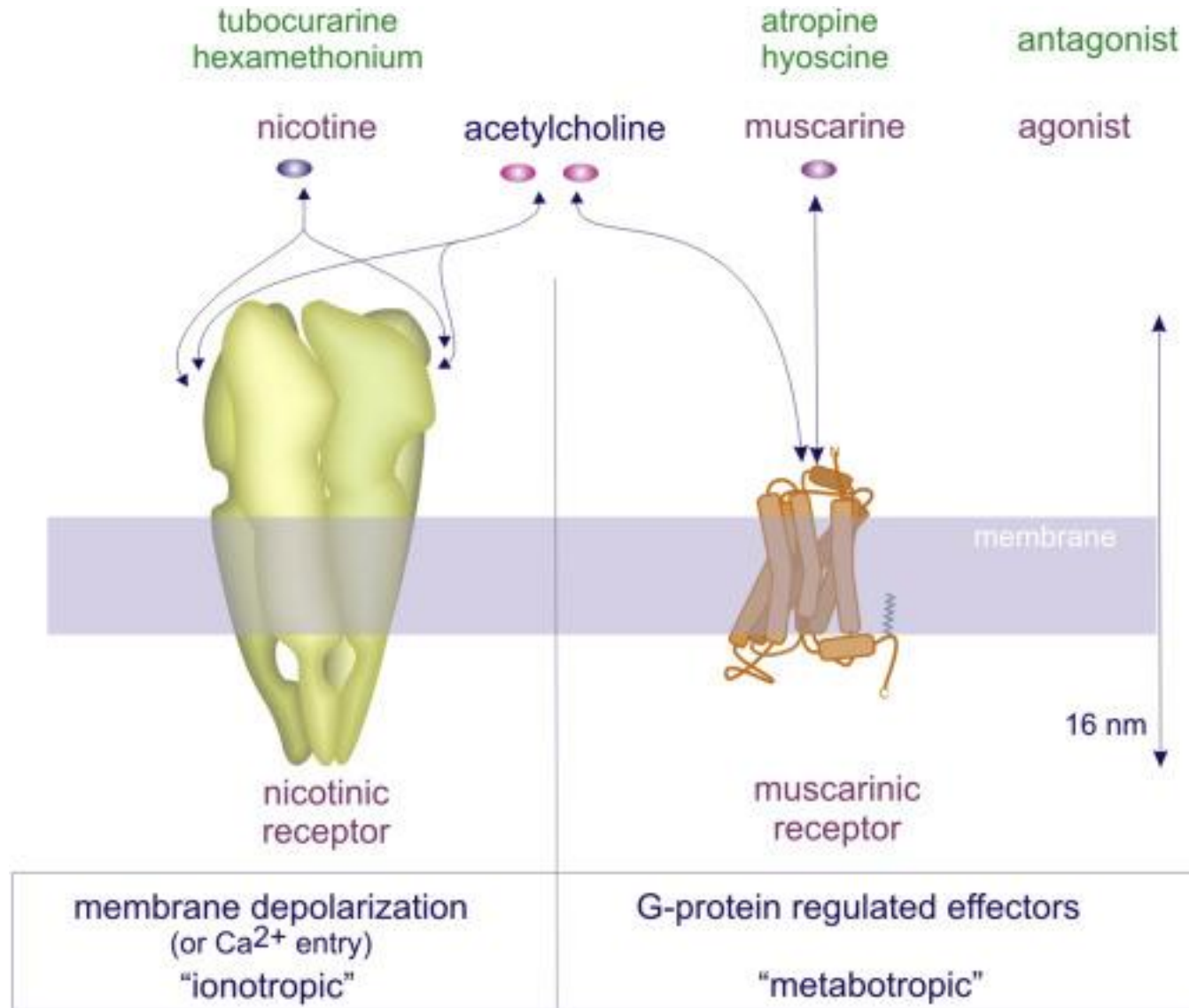
Z chemického hľadiska atropín neexistuje!



racemická zmes enantiomérov hyoscyamínu



SÚMAR: NAchR vs MAchR

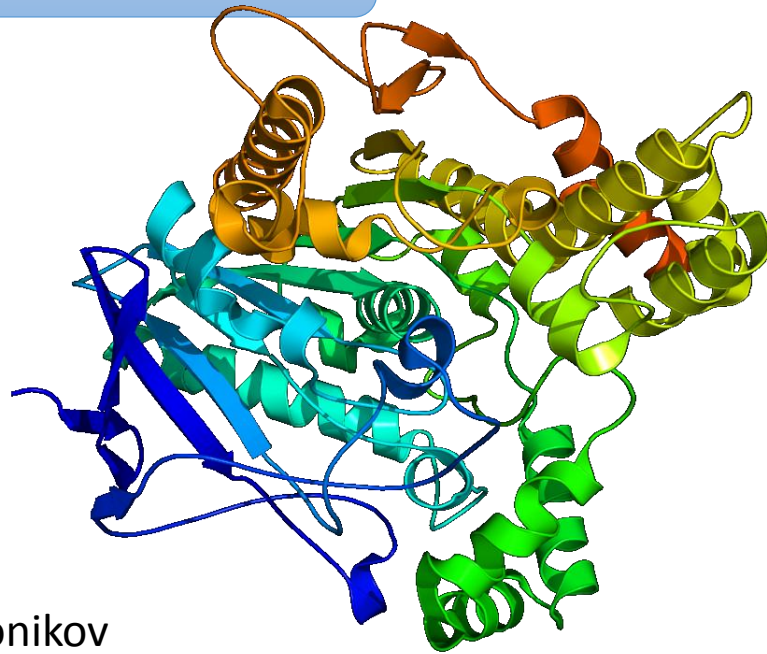


Ukončenie pôsobenia Ach

Odbúravanie prostredníctvom
enzýmov:

Acetylcholinesteráza

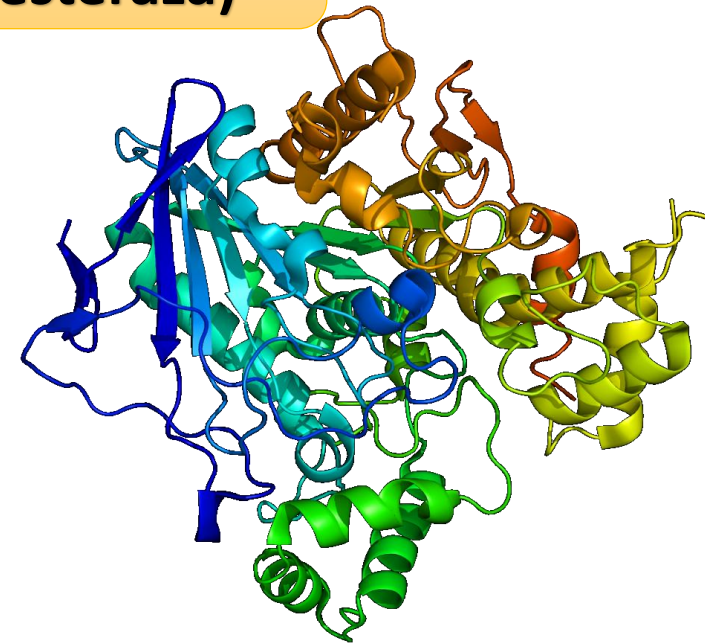
- substrátovo špecifická
- viazaná na morfológické štruktúry



- asymetrický proteín
- vzhľad púťových balónikov
- pripútaná k bazálnej membráne

pseudocholínesteráza (butyrylcholinesteráza)

- nešpecifická**
- v telových tekutinách
- ukazovateľ proteosyntézy v pečeni



Serínové proteázy

Mechanizmus účinku acetylcholínerázy

❖ Naviazanie ACh

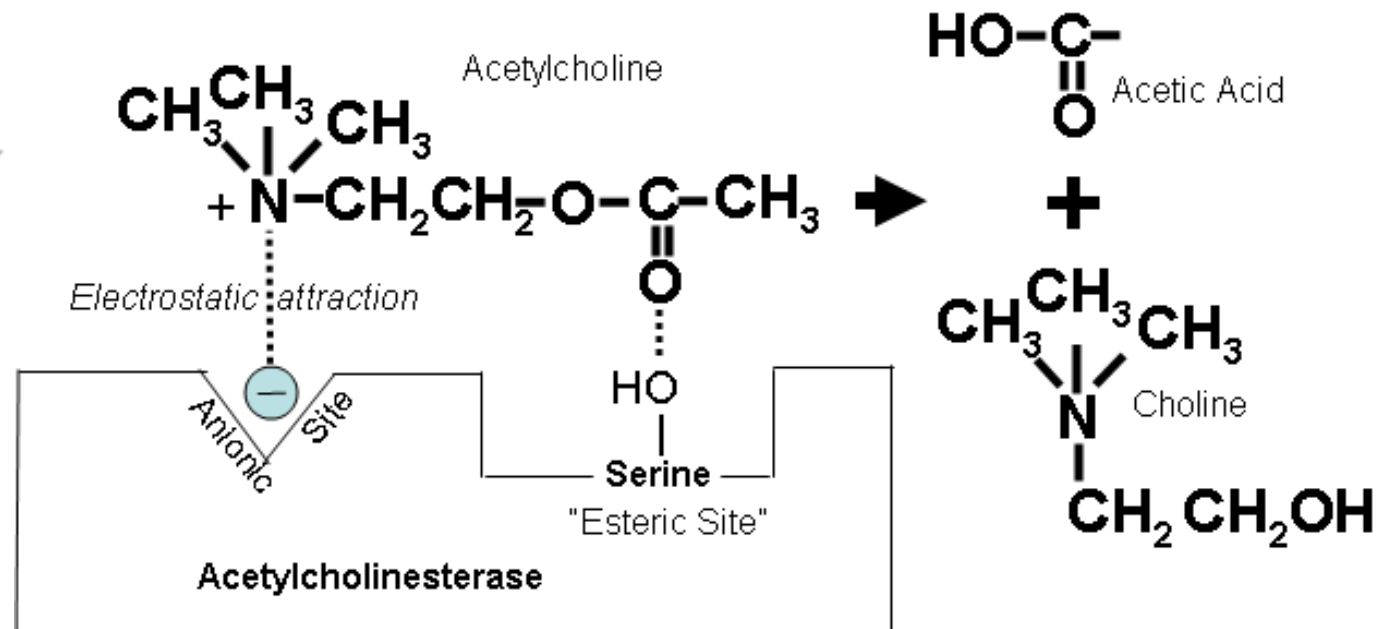
- ❖ **„aniónové miesto“** (negatívny parciálny náboj – zvyšok kys. asparágovej) - väzba kladne nabitého atómu dusíka ACh
- ❖ **esteratické miesto** - **serínový zvyšok**, jeho hydroxylová skupina sa viaže vodíkovou väzbou na atóm kyslíka acetylovej skupiny ACh - **acetylácia enzýmu**

❖ Hydrolýza esterovej väzby

- ❖ uvoľnenie cholínu

❖ Uvoľnenie acetylovej skupiny

- ❖ uvoľnenie acetátu z enzýmu



Inhibítory acetylcholínerázy

1. Reverzibilné inhibítory

A. Estery kyseliny karbámovej

- ❖ Majú podobnú štruktúru ako Ach
- ❖ Karbamoylujú serínový zvyšok v aktívnom mieste
- ❖ **Fyzostigmín, neostigmín**, a pod.

B. Akridíny ⇒ takrín

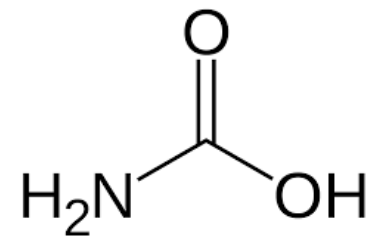
C. Piperidíny ⇒ donepezil

D. Kvartérne amóniové soli ⇒ endroponium

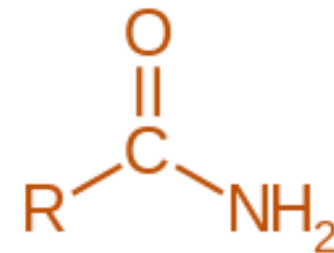
2. Ireverzibilné inhibítory

❖ Organofosfáty

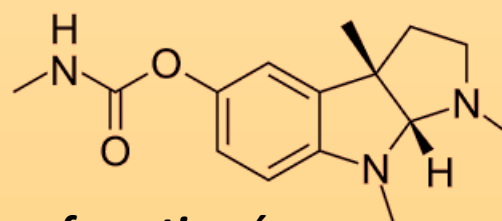
❖ Nervové plyny (napr. soman, tabun, ...)



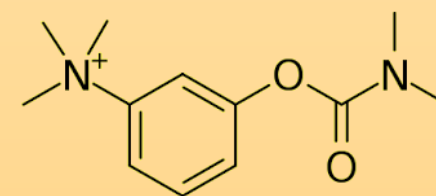
Kyselina karbámová



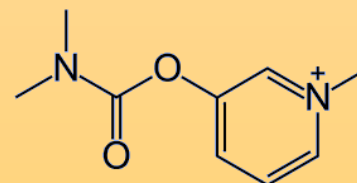
Ester kyseliny karbámovej



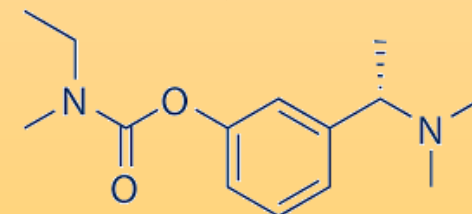
fyzostigmín



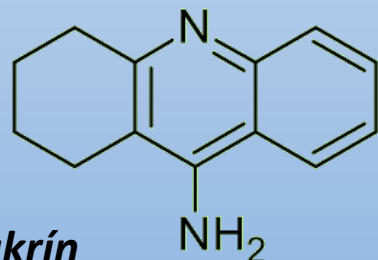
neostigmín



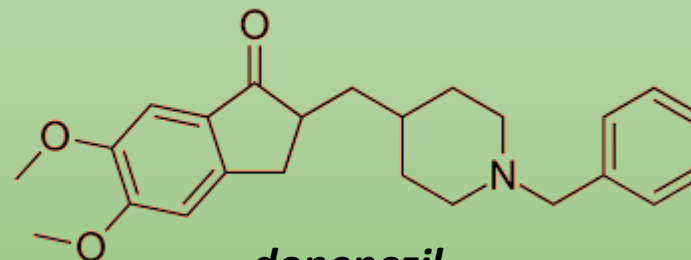
pyridostigmín



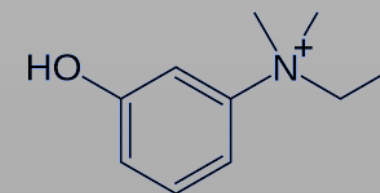
rivastigmín



takrín



donepezil

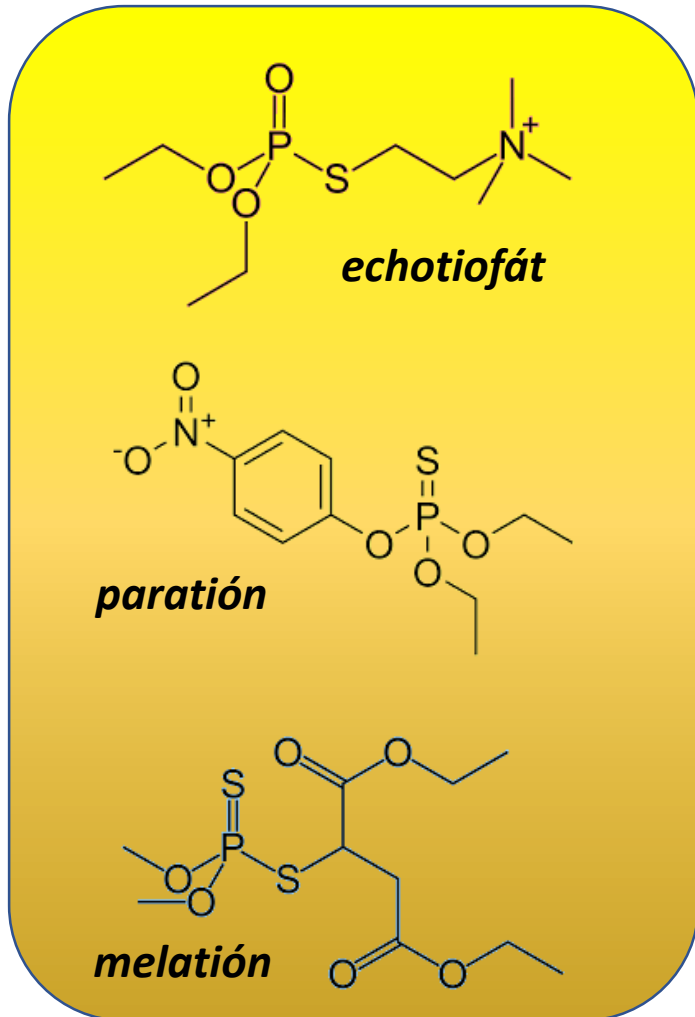


endroponium

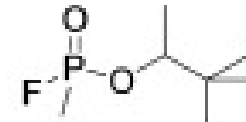
Irreverzibilné inhibítory acetylcholínerázy

- ❖ Organofosfáty
- ❖ Nervové plyny (napr. soman, tabun, ...)

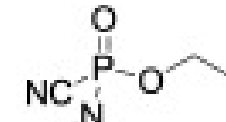
Organofosfáty



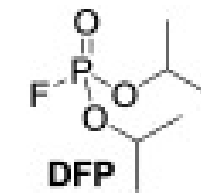
Sarin



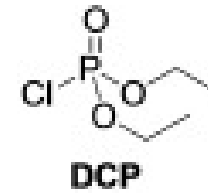
Soman



Tabun



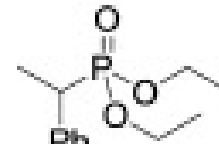
DFP



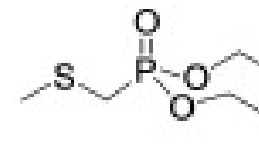
DCP



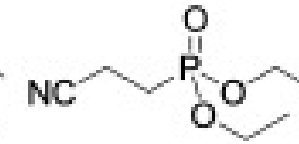
DCNP



OP1



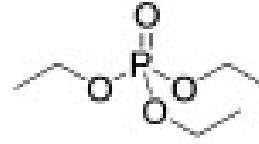
OP2



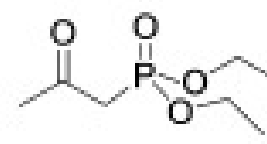
OP3



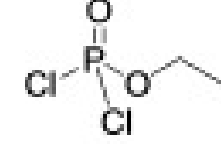
OP4



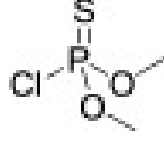
OP5



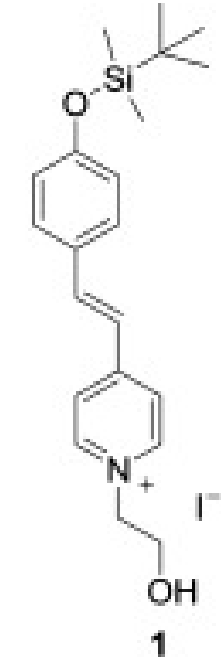
OP6



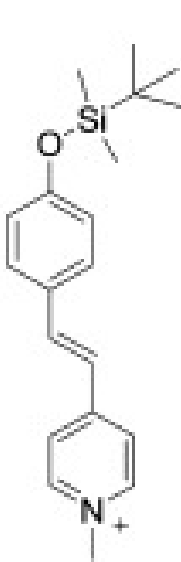
OP7



OP8



1

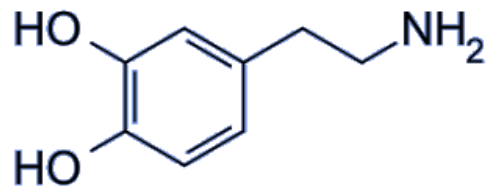


2

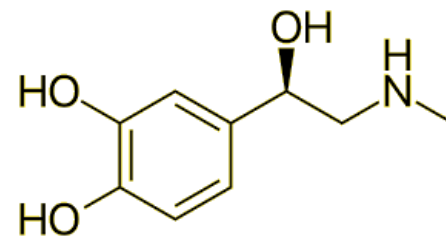
Nervové jedy (plyny)

Katecholamíny

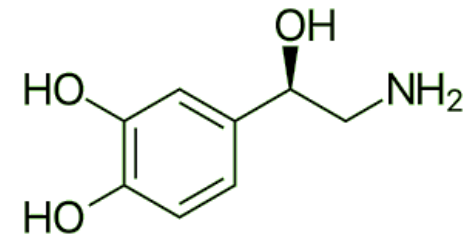
dopamín

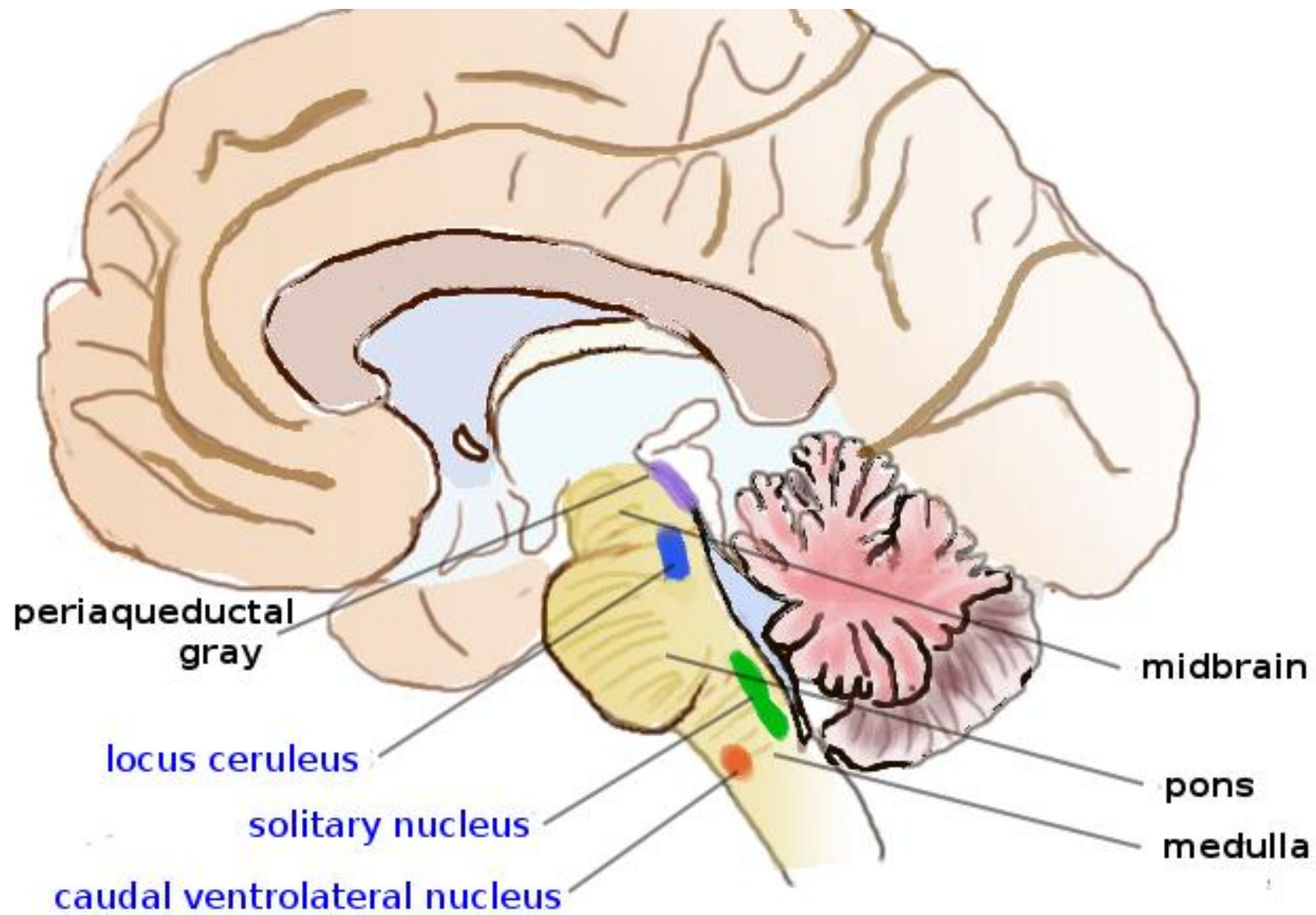


adrenalín

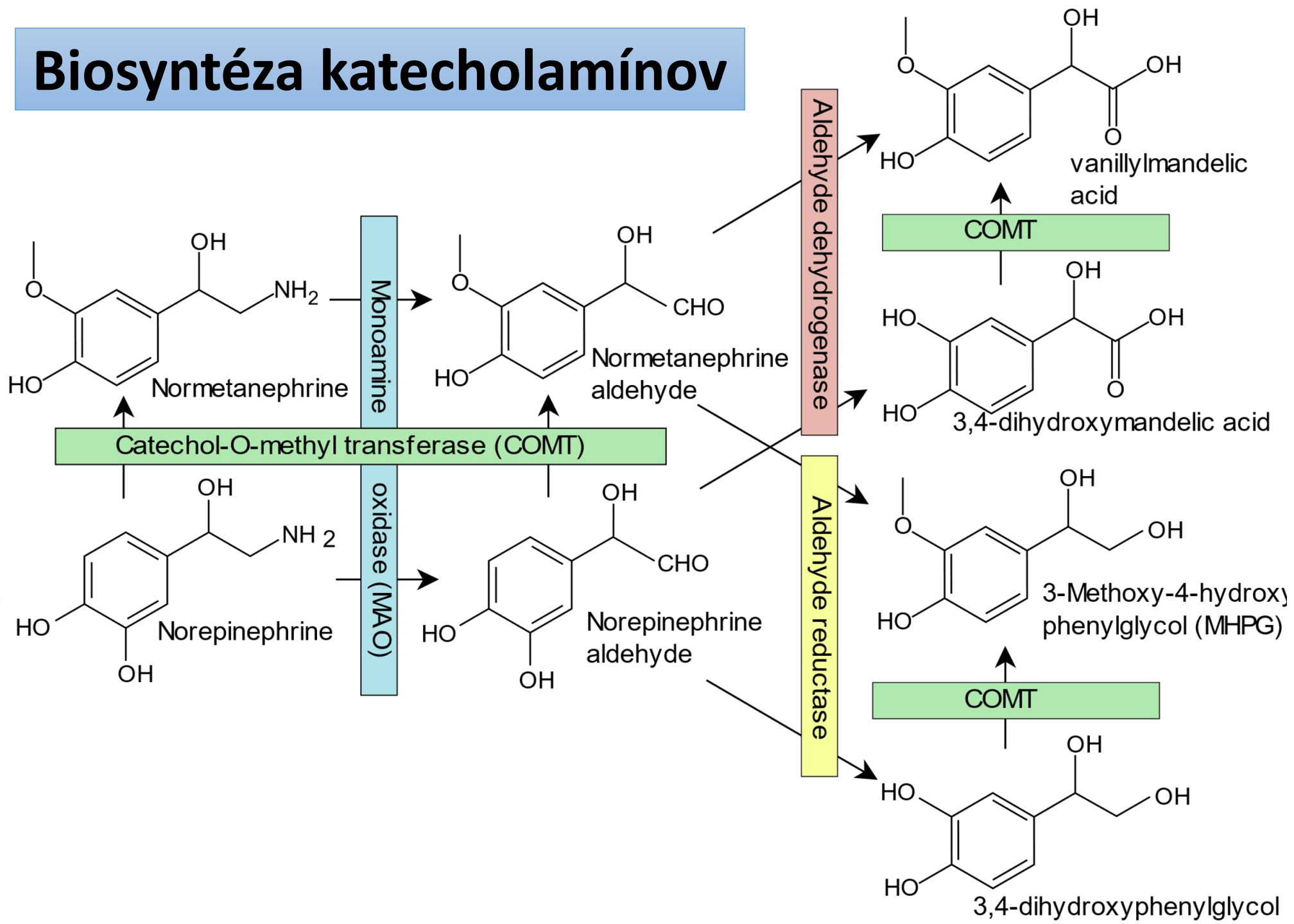


noradrenalín

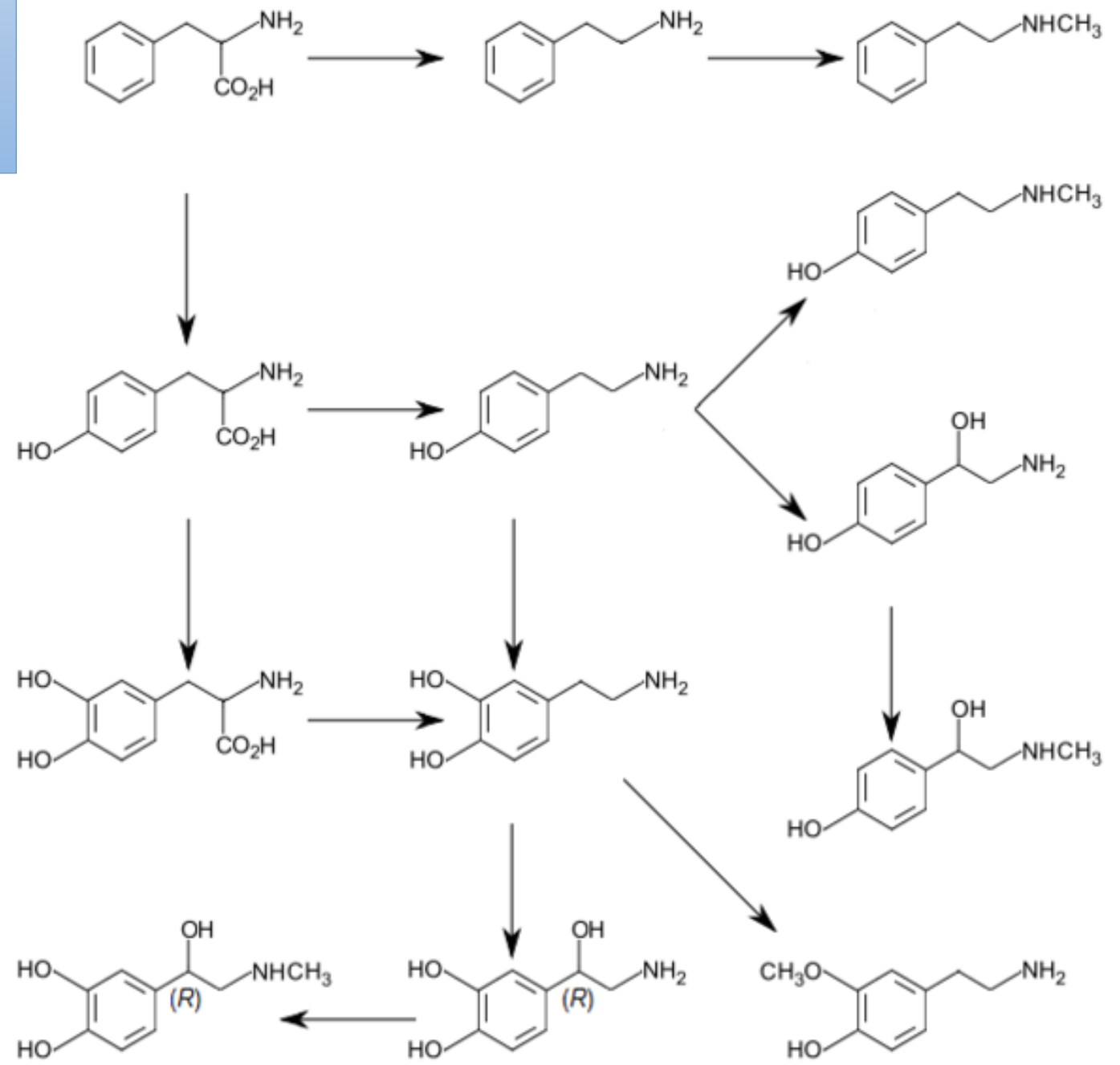




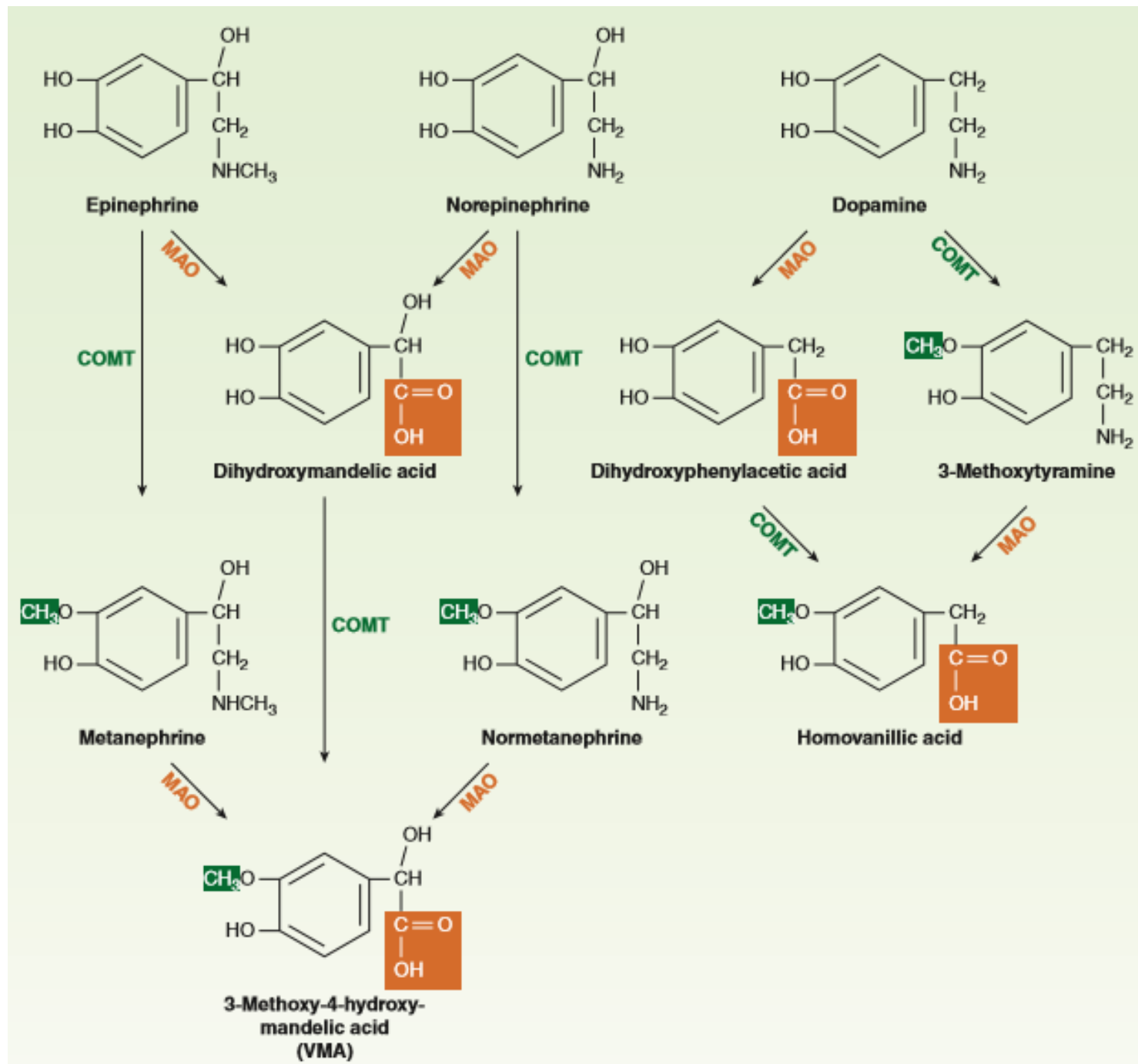
Biosyntéza katecholamínov



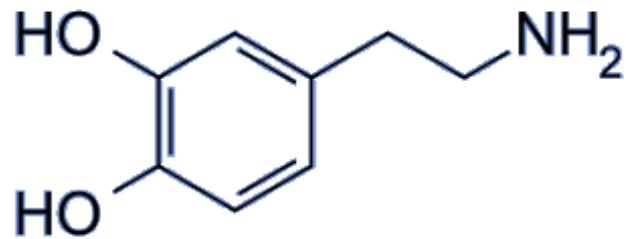
Úplná biosyntéza katecholamínov



Degradácia katecholamínov

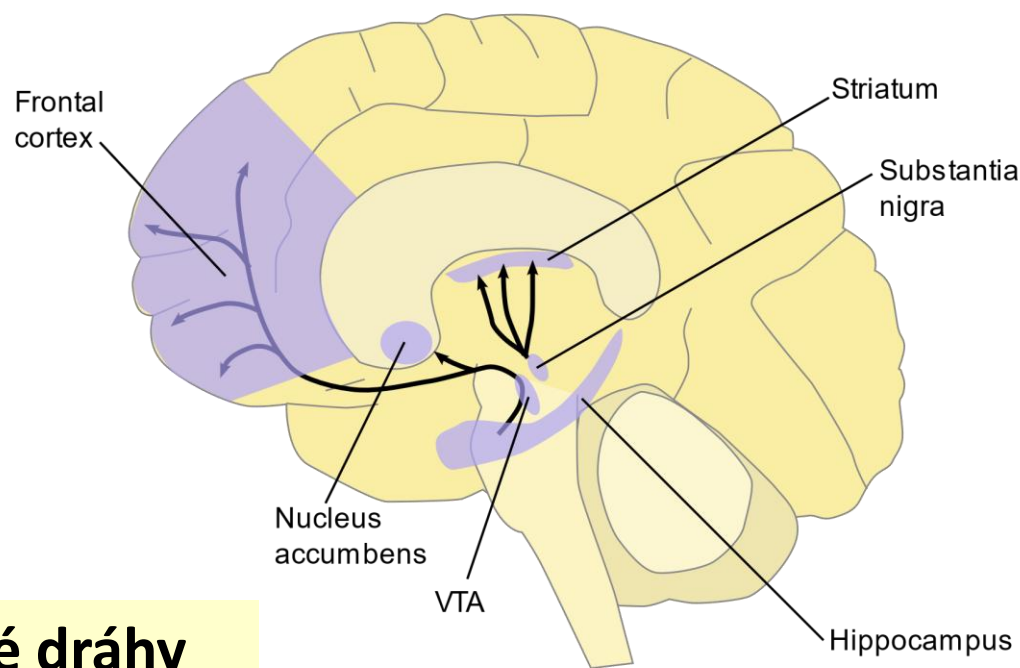


Dopamín

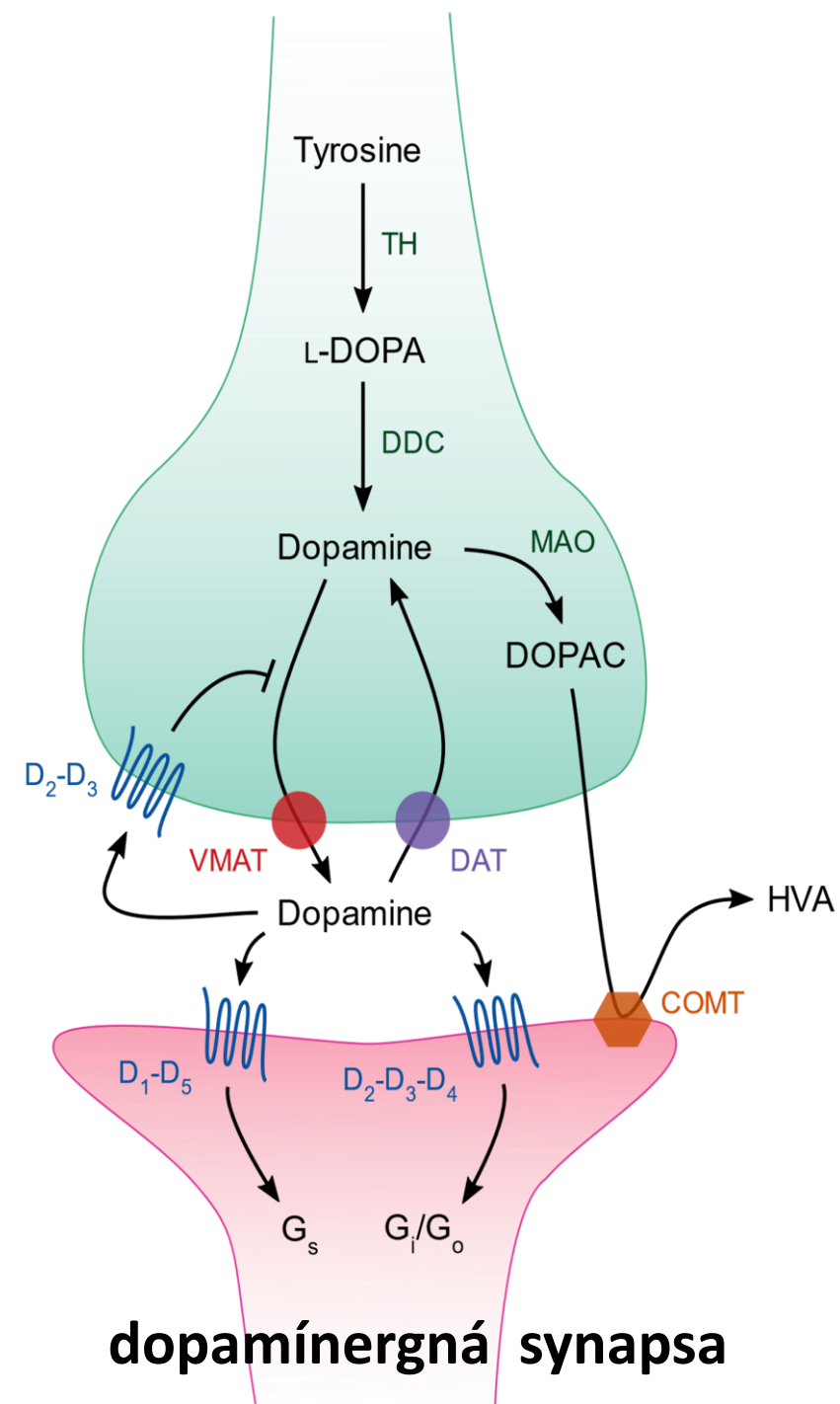


Funkcie:

1. extrapyramídová motorická kontrola (v bazálnych gangliách ⇒ **nigostriátová dráha**)
2. vplyv na emócie
3. funkcia v procese poznávania
4. inhibícia produkcie prolaktínu

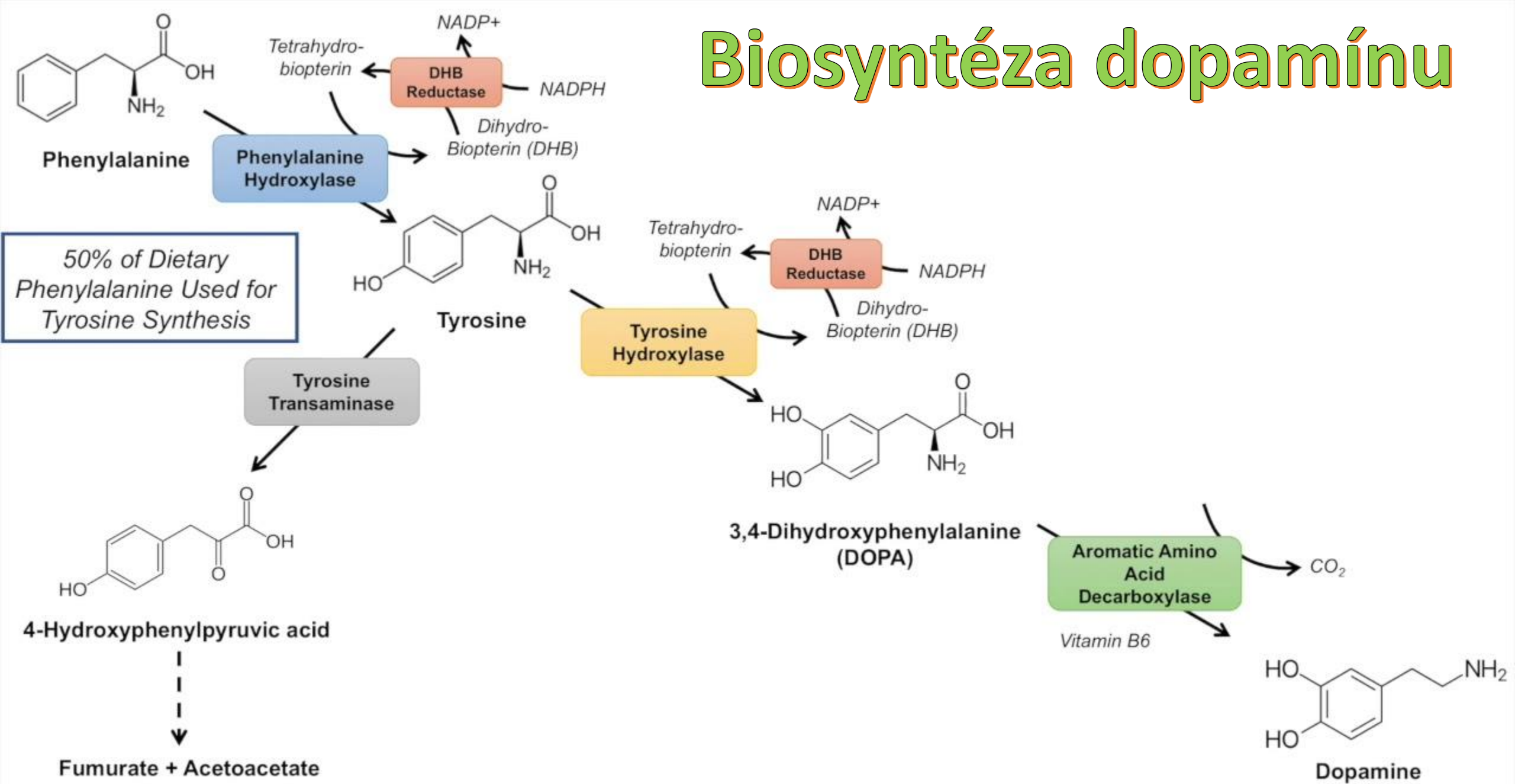


dopamínerné dráhy



dopamínerná synapsa

Biosyntéza dopamínu



Dopamínerné receptory

☐ metabotropné receptory

❖ rodina D1 receptorov:

- ✓ aktivácia adenylátcyklázy → ↑cAMP
- ✓ D1 subtyp
- ✓ D5 subtyp

❖ rodina D2 receptorov:

- ✓ inhibícia adenylátcyklázy → ↓cAMP
- ✓ ↑ K⁺ kanály, ↓ Ca²⁺ kanály
- ✓ D2 subtyp
- ✓ D3 subtyp
- ✓ D4 subtyp

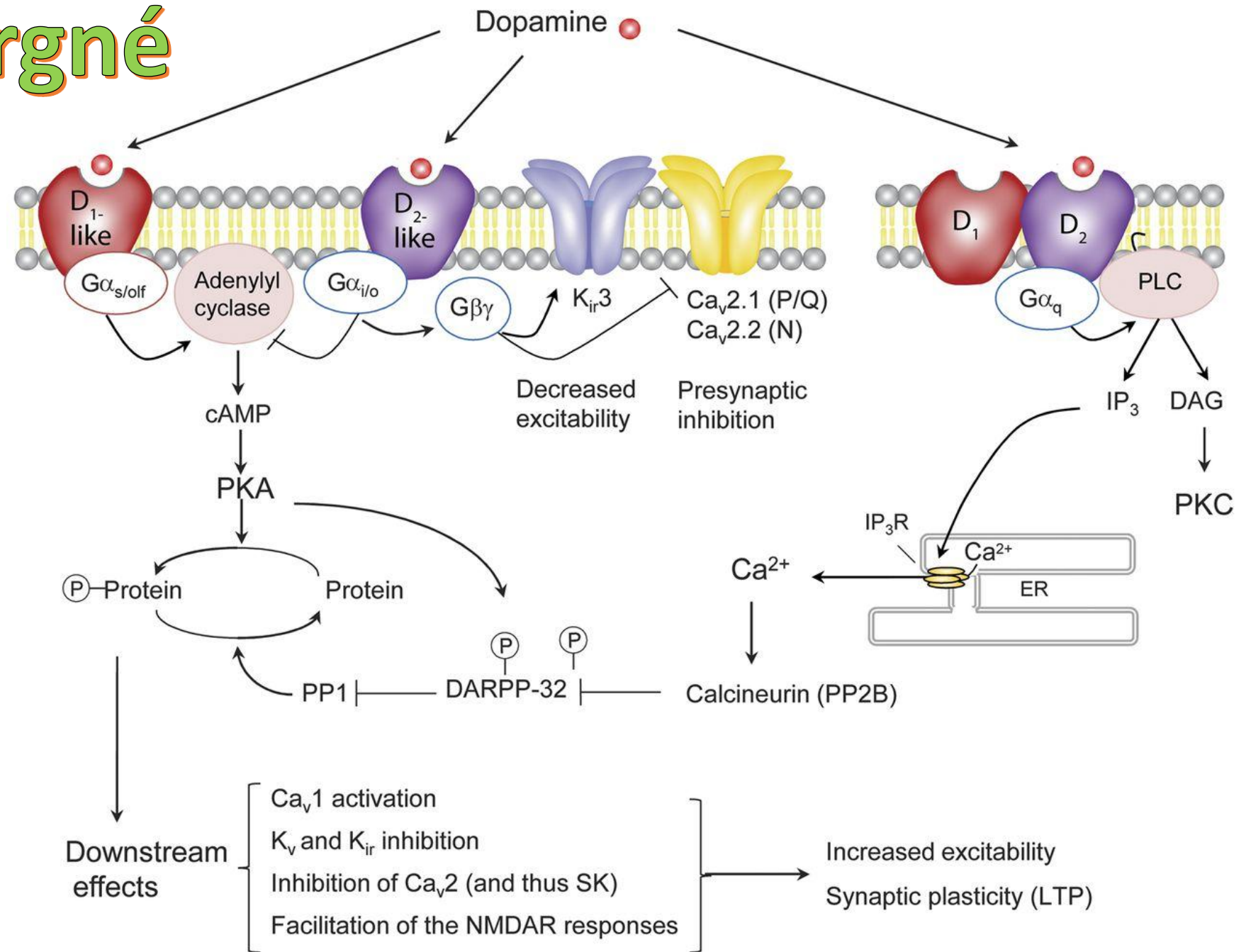
Primary targets of dopamine in the human brain^{[1][27]}

Family	Receptor	Gene	Type	Mechanism
D1-like	D ₁	<i>DRD1</i> ↗	G _s -coupled.	Increase intracellular levels of cAMP by activating adenylate cyclase.
	D ₅	<i>DRD5</i> ↗		
D2-like	D ₂	<i>DRD2</i> ↗	G _i -coupled.	Decrease intracellular levels of cAMP by inhibiting adenylate cyclase.
	D ₃	<i>DRD3</i> ↗		
	D ₄	<i>DRD4</i> ↗		
TAAR	TAAR1	<i>TAAR1</i> ↗	G _s -coupled. G _q -coupled.	Increase intracellular levels of cAMP and intracellular calcium concentration.

Dopamine receptors

D1-like - G _{αs} coupled		D2-like - G _{αi/o} coupled		
D1	D5	D2	D3	D4
Substantia nigra Nucleus accumbens Olfactory bulb	Substantia nigra Hypothalamus Kidney Heart	Substantia nigra Nucleus accumbens Ventral tegmental 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		

Dopamínerné receptory



Dopamínergne receptor

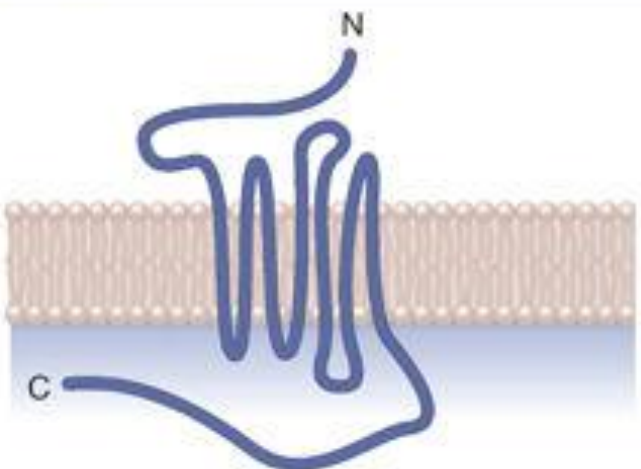
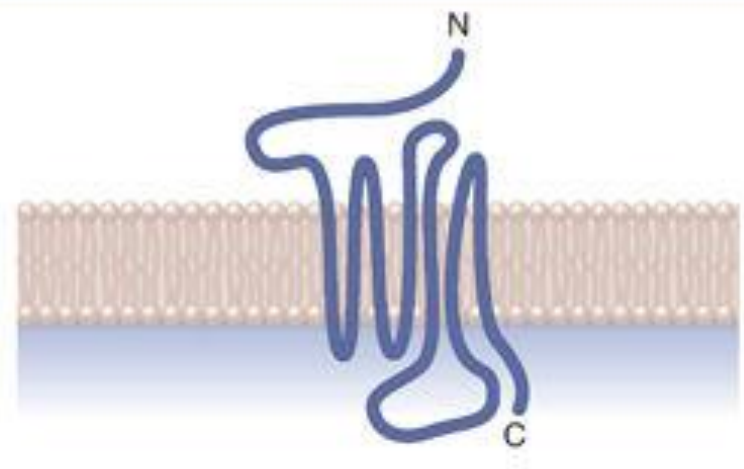
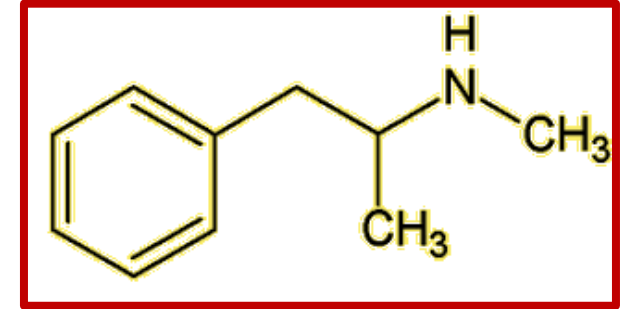
	D1 Receptor Family		D2 Receptor Family		
Schematic structure					
Second messenger systems	<ul style="list-style-type: none"> ↑ cAMP (via G_s) ↑ PIP₂ hydrolysis <li style="padding-left: 20px;">Ca²⁺ mobilization (via IP₃) <li style="padding-left: 20px;">PKC activation 		<ul style="list-style-type: none"> ↓ cAMP (via G_i) ↑ K⁺ currents ↓ Voltage-gated Ca²⁺ currents 		
Distribution in CNS	D1		D5		
	Striatum Neocortex		Hippocampus Hypothalamus		
			D2		D3
			Striatum Substantia nigra Pituitary gland		Olfactory tubercle Nucleus accumbens Hypothalamus
			D4		
			Frontal cortex Medulla Midbrain		

FIGURE 14-4. Dopamine receptor families. The five dopamine receptor subtypes (D1–D5) can be classified into two major families of receptors. The D1 receptor family has a long C-terminal tail and a short cytoplasmic loop between transmembrane helices 5 and 6, whereas the D2 receptor family has a short C-terminal tail and a long cytoplasmic loop between helices 5 and 6. Stimulation of the D1 family is excitatory, increasing cAMP and intracellular Ca²⁺ levels and activating protein kinase C (PKC). Stimulation of the D2 family is inhibitory, decreasing cAMP and intracellular Ca²⁺ levels and hyperpolarizing the cell. The five receptor subtypes exhibit distinctive patterns of distribution in the central nervous system; the major areas of distribution are listed for each subtype. Within the D2 receptor subtype, there are D2_s and D2_l isoforms (*not shown*). IP₃, inositol trisphosphate; PIP₂, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate.

Poruchy dopamínergnej neurotransmisie

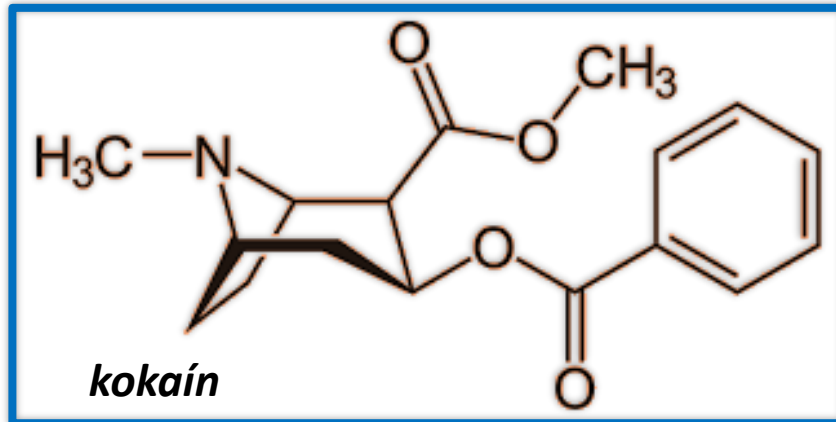
- ❑ Pokles dopamínergnej neurotransmisie ⇒ **PARKINSONIZMUS**
- ❑ Vzostup dopamínergnej neurotransmisie ⇒ pôsobenie rôznych drog (*metamfetamín, kokain* → blokujú dopamínový transportér)
- ❑ Dysfunkcia dopamínergnej neurotransmisie ⇒ **SCHIZOFRÉZIA** (vzostup i pokles aktivity v rôznych dráhach)



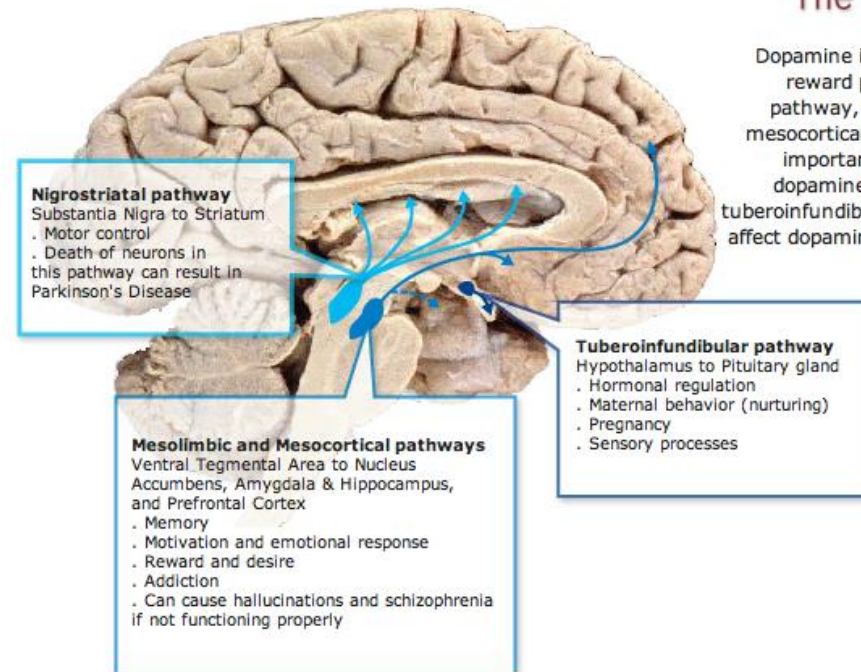
metamfetamín

The Dopamine Pathways

Dopamine is the neurotransmitter used by the reward pathway (also called the mesolimbic pathway, which is closely associated with the mesocortical pathway). But there are two other important pathways in the brain that utilize dopamine: the nigrostriatal pathway and the tuberoinfundibular pathway. Generally, drugs that affect dopamine levels in the brain affect all three of these dopamine pathways.



kokain



PARKINSONIZMUS

Definícia

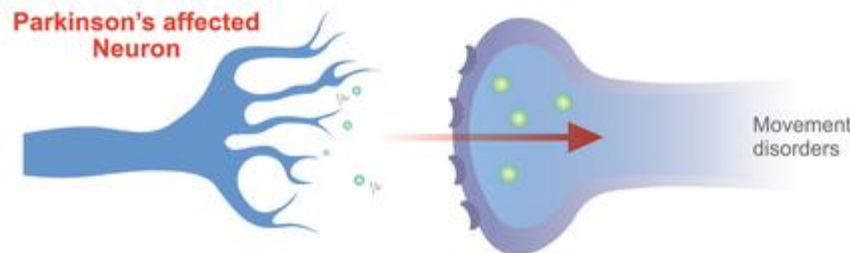
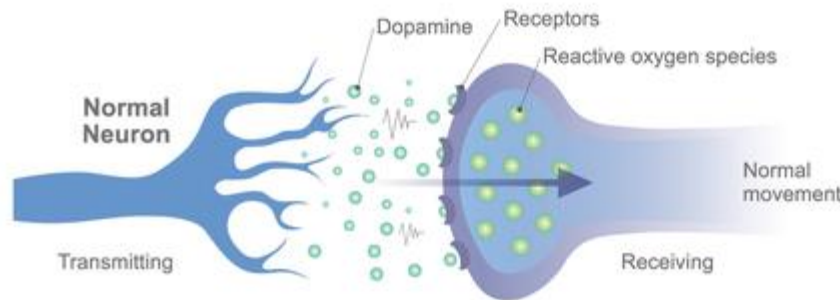
Parkinsonizmus je neurologický syndróm charakterizovaný typickou poruchou hybnosti.

Príčiny vzniku:

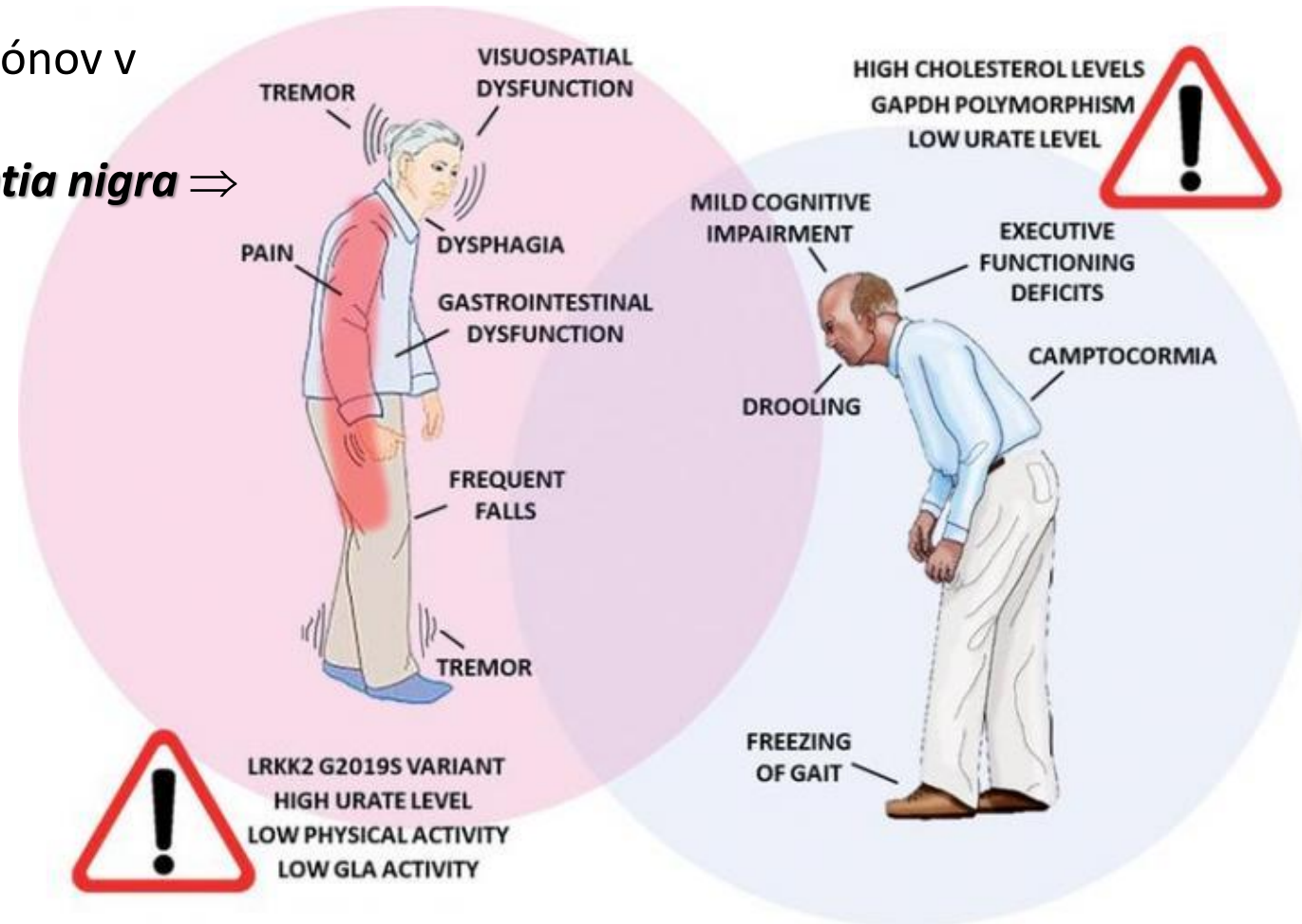
- ❑ selektívne poškodenie dopamínerných neurónov v bazálnych gangliách
- ❑ narušenie dopamínerných buniek v **substantia nigra** ⇒

❖ pokojová triaška

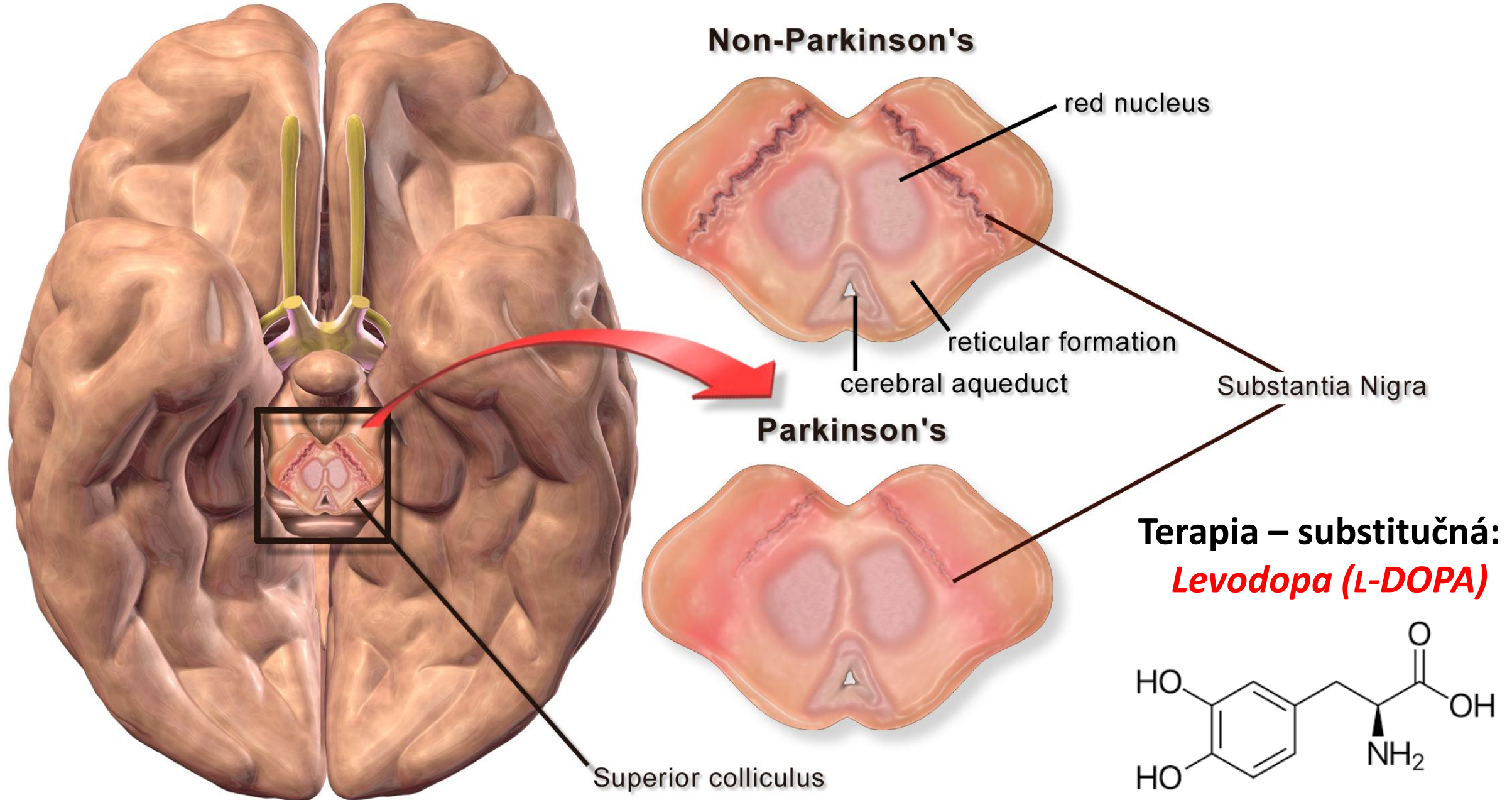
❖ svalová rigidita



- Tremors
- Slow movement
- Rigidity



Parkinsons Disease



SCHIZOFRÉŇIA

Definícia

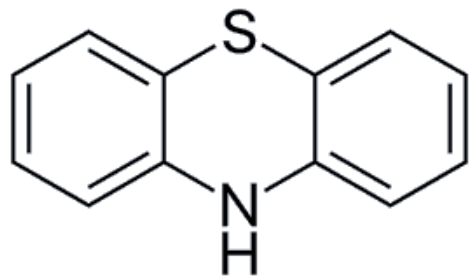
Ide o závažné psychické ochorenie prejavujúce sa poruchami myslenia a poruchami vnímania reality.

Príčiny vzniku (multifaktoriálne):

- dopamínerná hypo- a hyperaktivita**
- dysfunkcia ďalších neurotransmitérov (najmä serotonínu)

Terapia:

- antagonisty** dopamínerných a serotonínerných receptorov
 - ❖ napr. fenotiazíny



Delusions



Hallucinations



Trouble sleeping



Moodiness

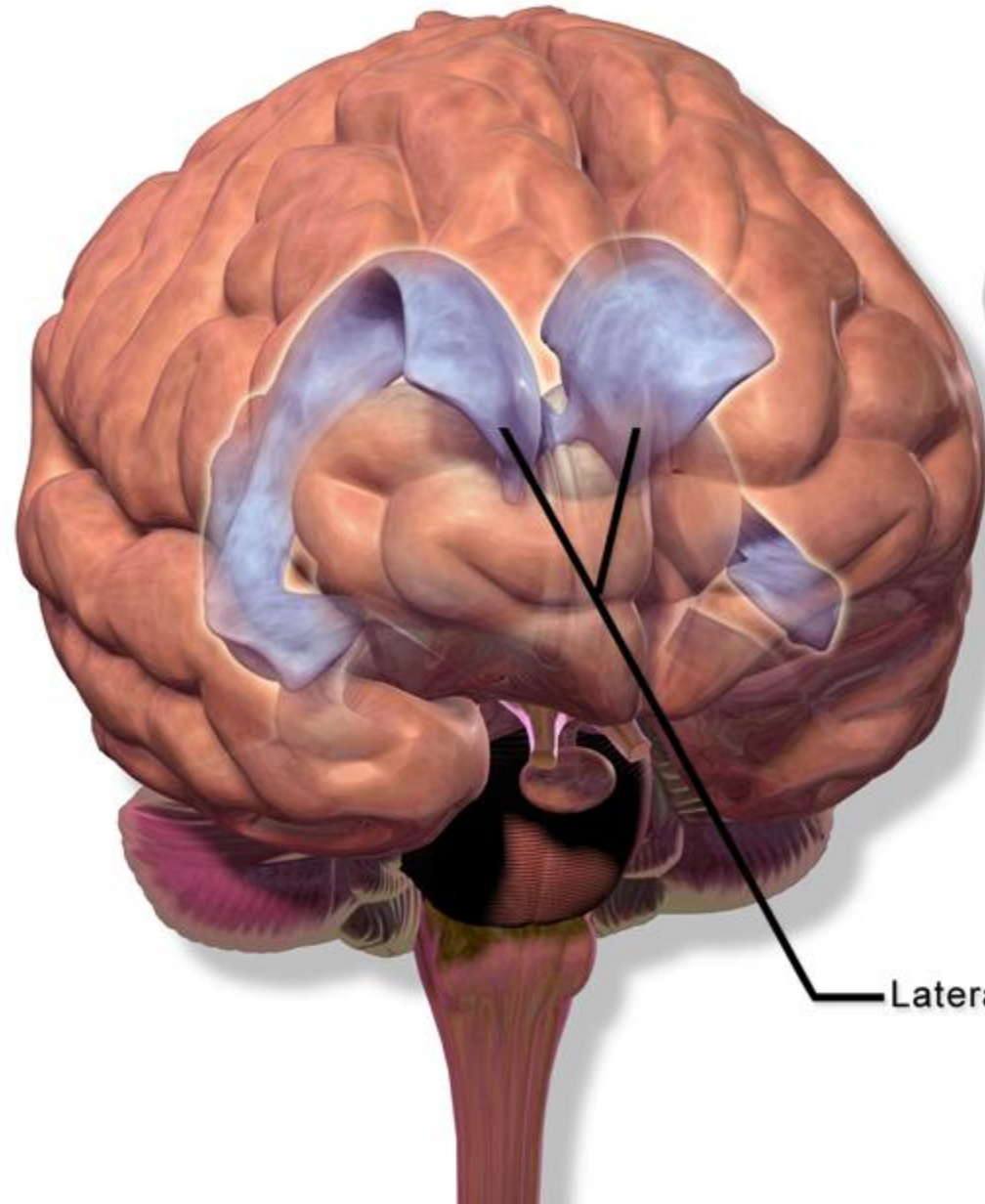


Irritability

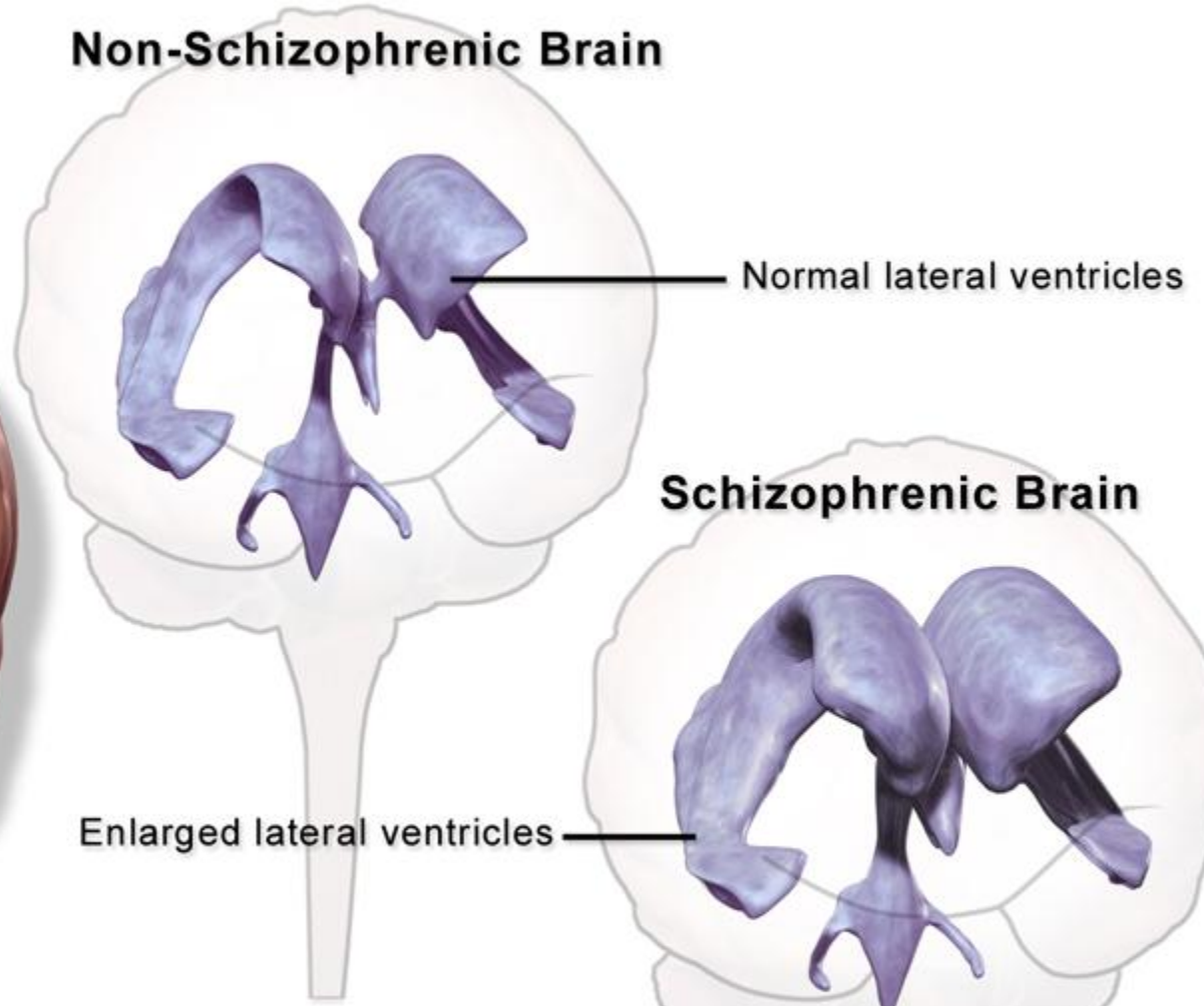


Lack of motivation

Schizophrenia

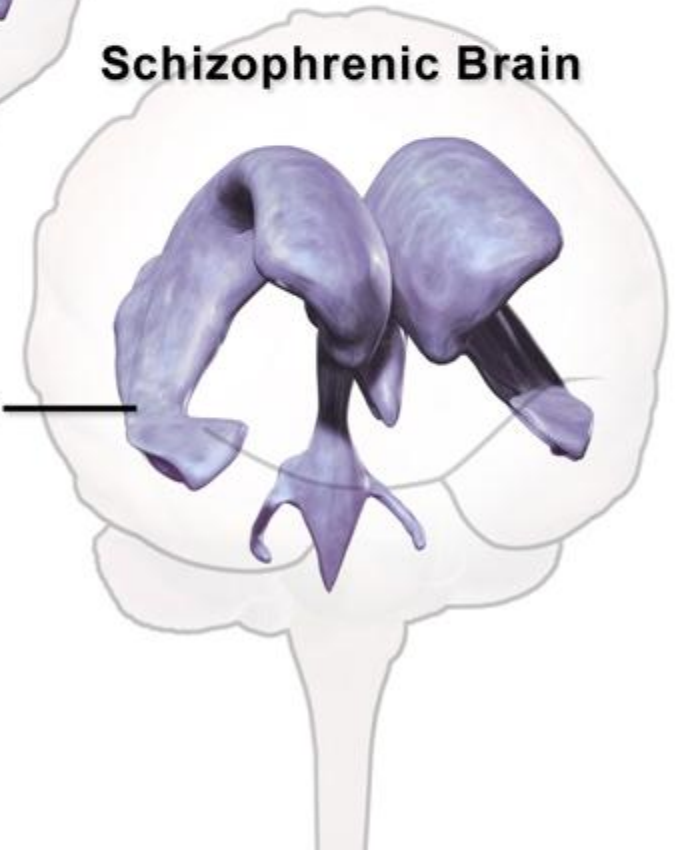


Non-Schizophrenic Brain

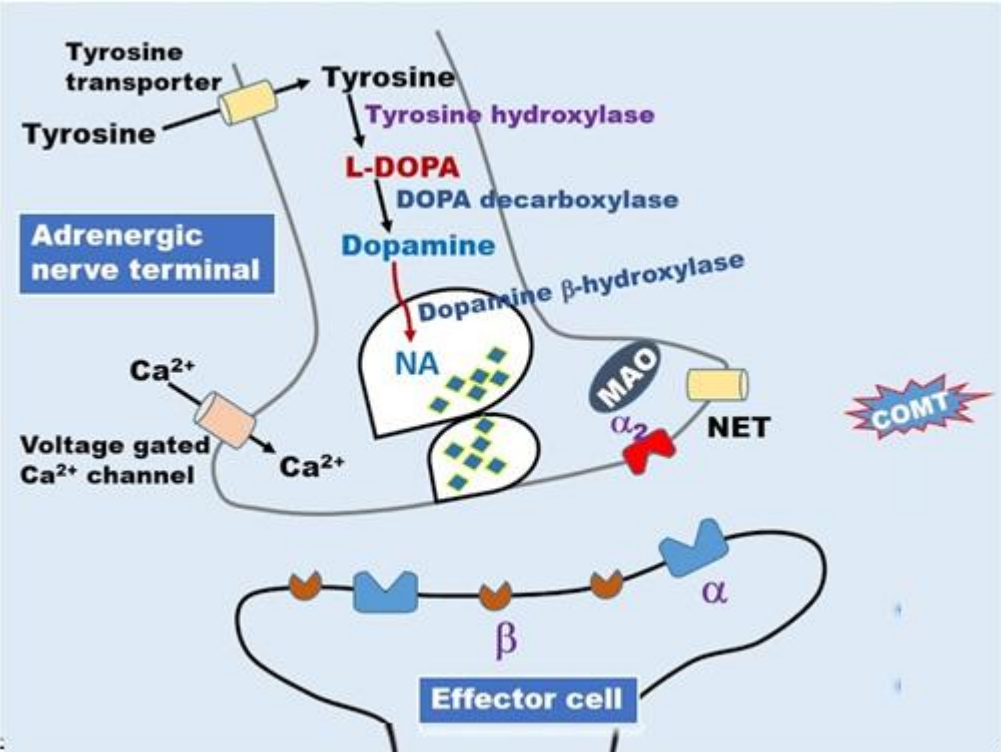


Schizophrenic Brain

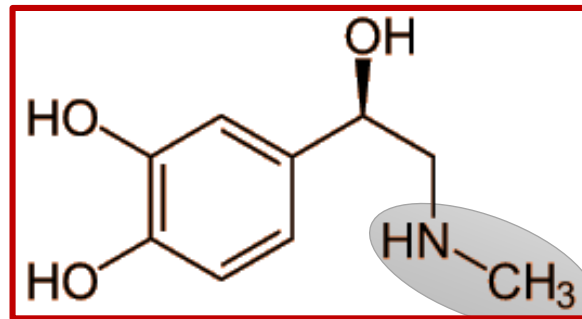
Enlarged lateral ventricles



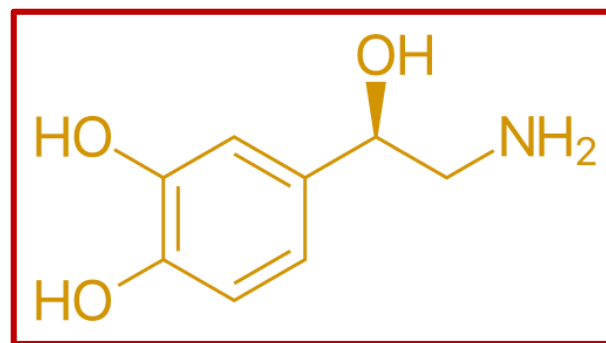
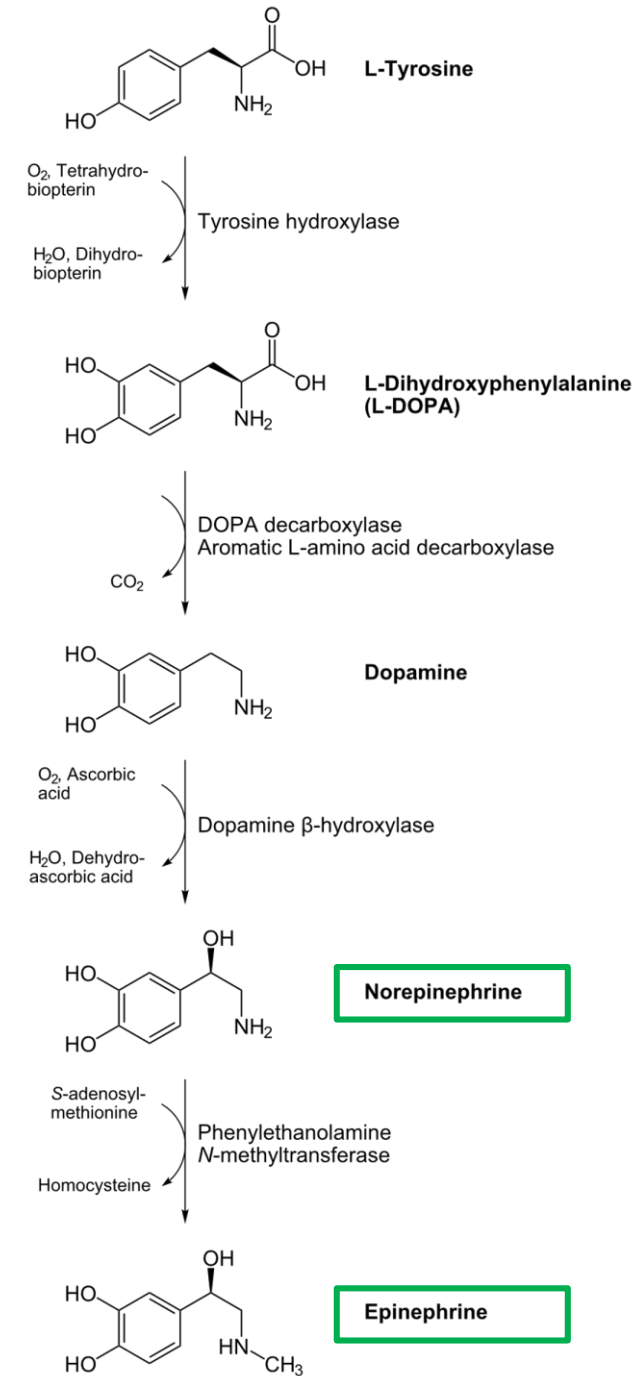
Lateral Ventricles



Adrenalin



- ❑ CNS: veľmi málo
- ❑ PNS: podobné účinky ako NA



Syntéza adrenergických neurotransmiterov

Noradrenalin

- ❑ **CNS:** regulácia bdelosti a spánku
ovplyvnenie emócií
regulácia pamäti a učenia
regulácia motorických funkcií
regulácia stresovej situácie
- ❑ **PNS:** riadenie sympatika → prenos z postganglionárných zakončení sympatika na cieľový orgán

ADRENERGNÉ receptory

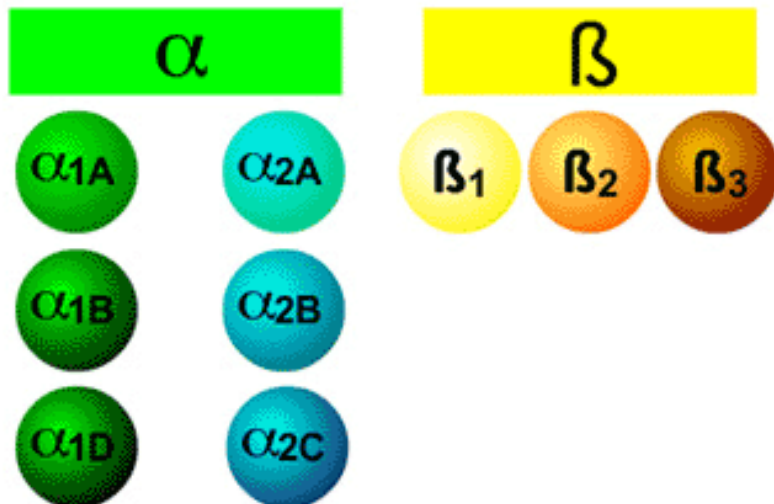
☐ metabotrópne receptory

☐ 2 typy receptorov:

○ **α -receptory** ($\alpha_{1A,B,C}$, $\alpha_{2A,B,C}$)

○ **β -receptory** (β_1 , β_2 , β_3)

Adrenoceptor Classification



α_1 -receptor

- aktivácia fosfolipázy C → \uparrow IP₃; \uparrow DAG
- postsynaptický
 - kontrakcia hladkej svaloviny
 - mydriáza

α_2 -receptor

- inhibícia adenylátcyklázy → \downarrow cAMP
- presynaptický (inhibuje uvoľnenie NA)
- postsynaptický (v CNS)

β_1 -receptory

- aktivácia adenylátcyklázy → \uparrow cAMP
- postsynaptický (zosilnenie sily a frekvencie sťahov srdca)

β_2 -receptory

- aktivácia adenylátcyklázy → \uparrow cAMP
- postsynaptický (relaxácia hladkej svaloviny maternice a respiračného traktu)

ADRENERGIC receptor

Farmakologické
ovplyvnenie

Adrenergic Receptor Antagonists

Alpha Receptor Antagonists

Beta Receptor Antagonists

Non-selective

α_1 -selective

α_2 -selective

Non-selective
(First Generation)

β_1 -selective
(Second Generation)

Non-selective
(Third Generation)

β_1 -selective
(Third Generation)

- phenoxybenzamine
- phentolamine
- prazosin
- terazosin
- doxazosin
- alfuzosin
- tamsulosin
- indoramin
- urapidil
- bunazosin
- yohimbine

- nadolol
- penbutolol
- pindolol
- propranolol
- timolol
- sotalol
- levobunolol
- metipranolol

- acebutolol
- atenolol
- bisoprolol
- esmolol
- metoprolol

- carteolol
- carvedilol*
- bucindolol
- labetalol*

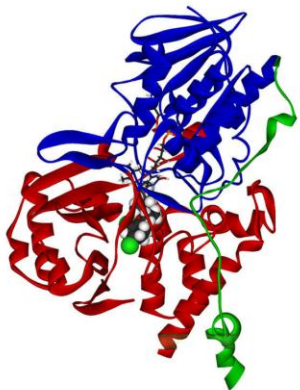
- betaxolol
- celiprolol
- nebivolol

Source: L. L. Brunton, B. A. Chabner, B. C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12ed.
www.accesspharmacy.com

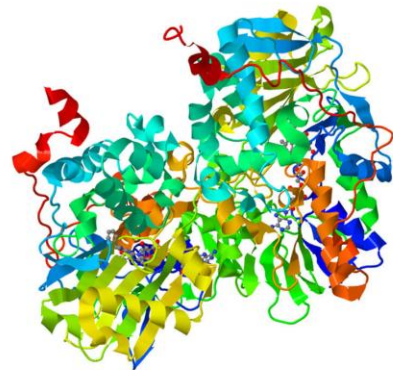
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Ukončenie pôsobenia katecholamínov

1. **Re-uptake** = spätné vychytávanie do presynaptického nervového zakončenia
 - Dopamínové transportéry
 - Noradrenalínové transportéry
2. **Odbúravanie katecholamínov prostredníctvom enzýmov**
 - **COMT** – katechol-*O*-metyltransferáza
 - **MAO** – monoaminoxidáza
 - MAO-A
 - MAO-B



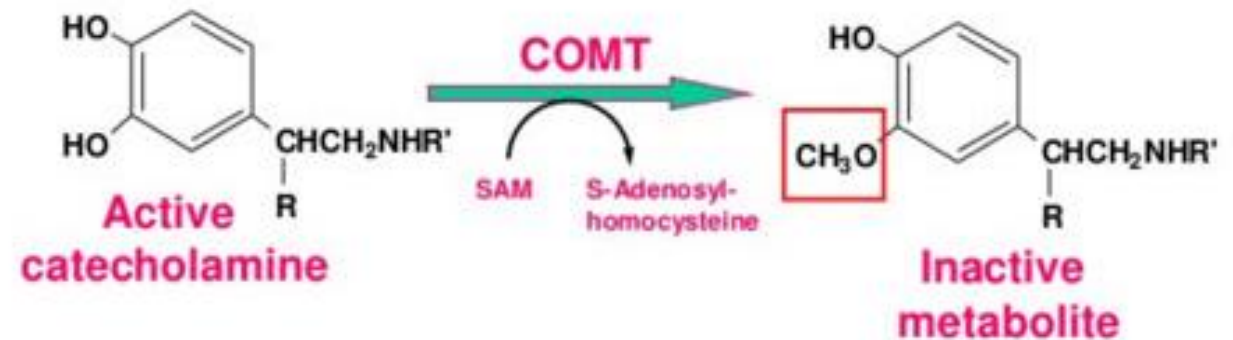
Monoamine Oxidase A



Monoamine Oxidase B

COMT

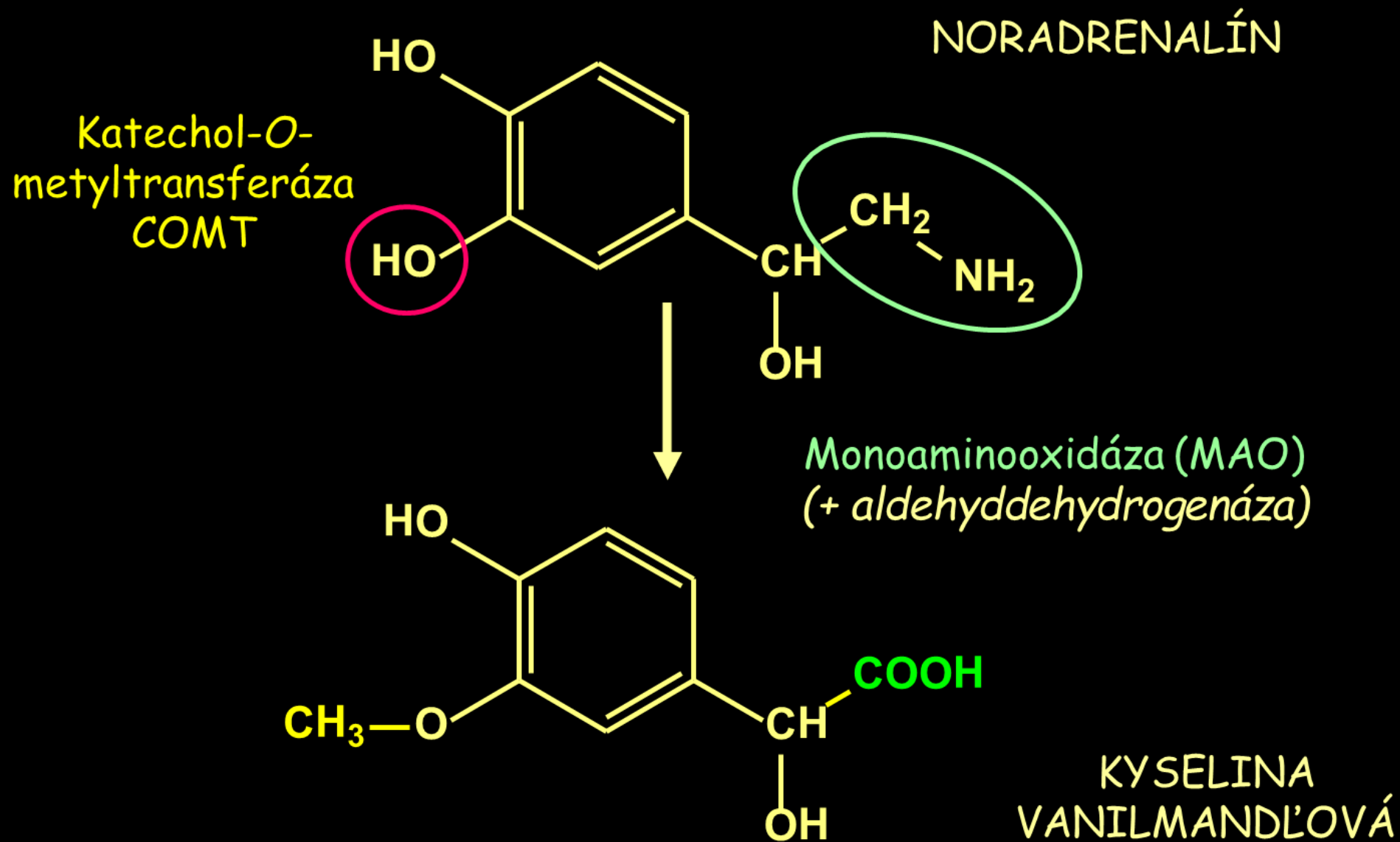
- ❖ Metyluje –OH skupiny v m-polohe
- ❖ Ako koenzým využíva *S*-adenozylmetionín (SAM)
- ❖ Má širokú substrátovú špecificitu
- ❖ Pôsobí i na katecholamíny uložené extraneuronálne



MAO

- ❖ Katalyzuje **aeróbnú deamináciu** (za účasti flavínov) na aldehydy
- ❖ Uložená intracelulárne – na vonkajšej mitochondriálnej membráne
- ❖ Metabolizuje voľne uložené katecholamíny v nervových zakončeniach (nie sú uložené vo váčkoch)

Ukončenie pôsobenia katecholamínov



Konečné produkty odbúravania katecholamínov

Noradrenalín

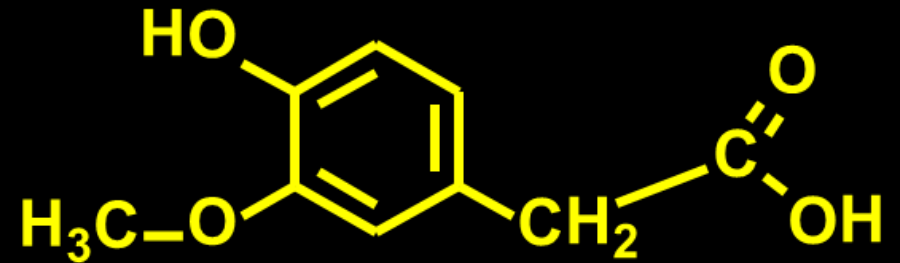


KYSELINA
VANILMANDL'OVÁ

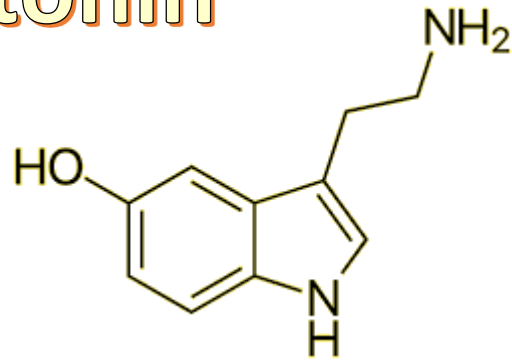
Dopamín



KYSELINA HOMOVANILOVÁ



Serotonín



5-hydroxytryptamín (5-HT)

Funkcie

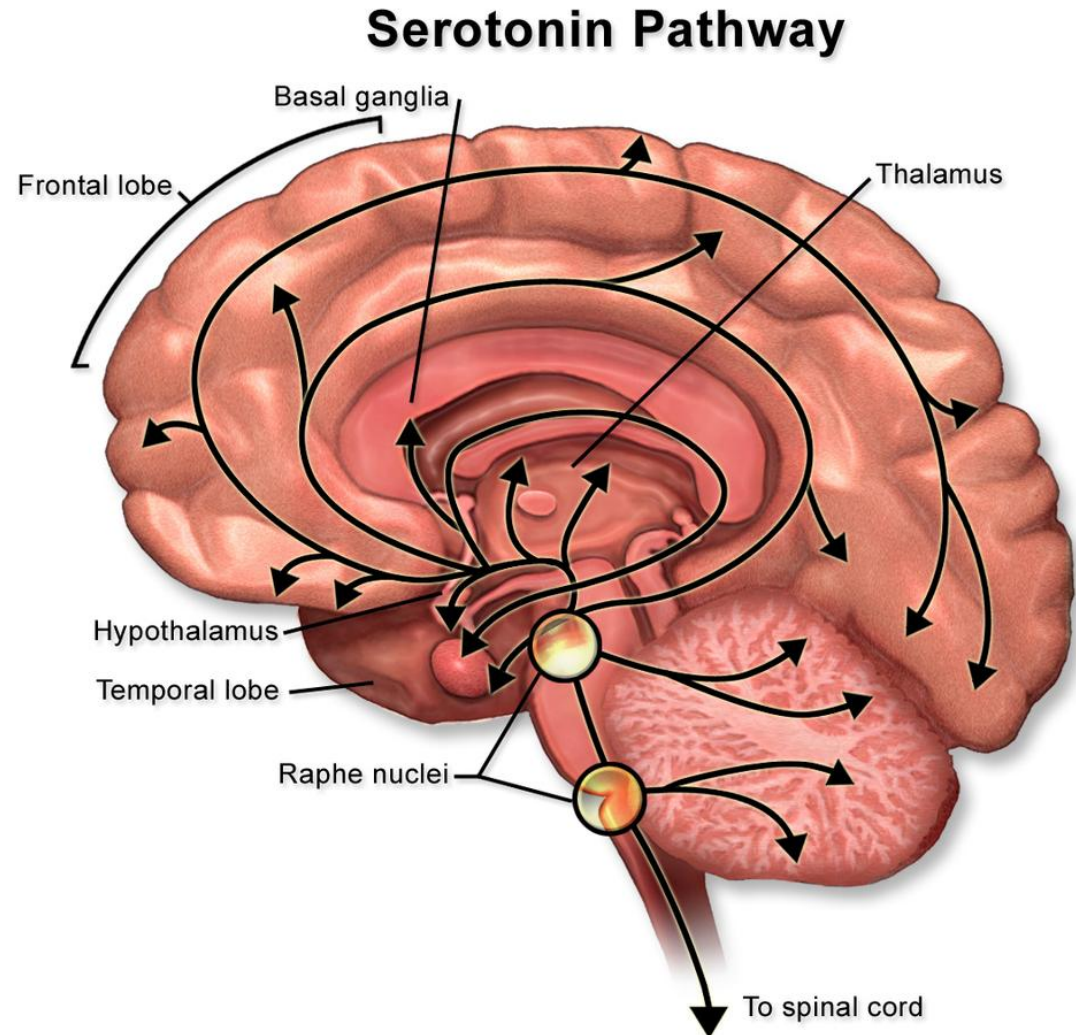
☐ CNS:

- regulácia bdenia a spánku
- ovplyvnenie emócií (úzkosť)
- ovplyvnenie vzťahu k potrave
- ovplyvnenie sexuálnej činnosti
- ovplyvnenie vnímania bolesti

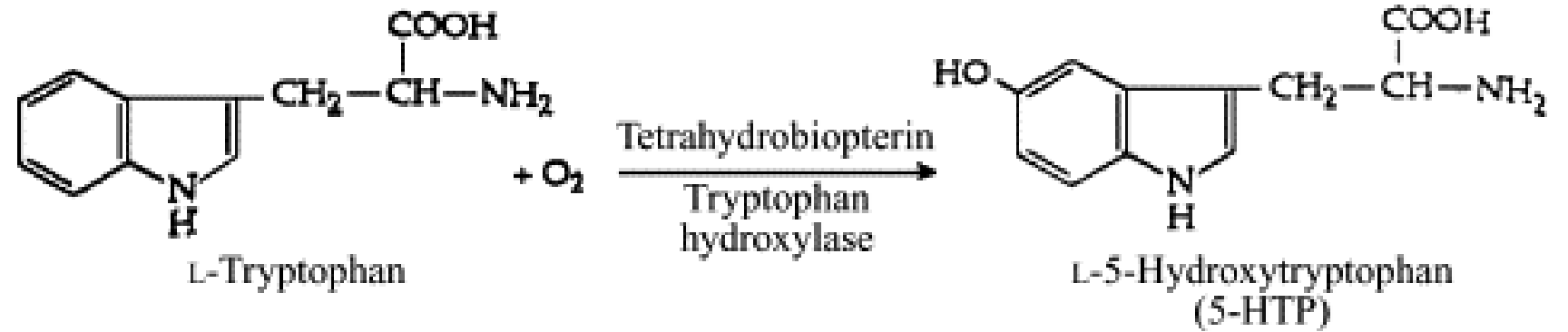
☐ Trombocyty:

- agregácia trombocytov
- lokálna vazokonstrikcia

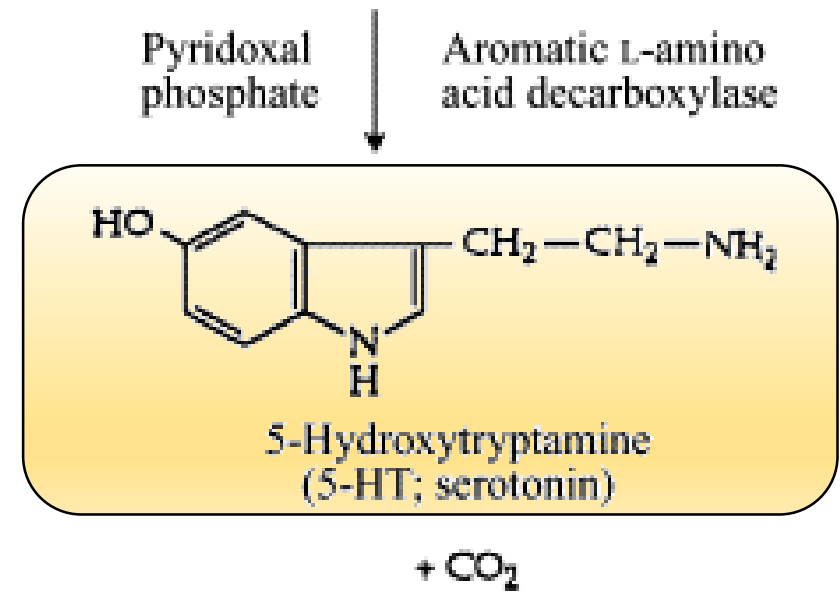
Lokalizácia: Tela neurónov produkujúcich serotonín sú uložené v mozgovom kmeni (*nucleus raphe*).



Biosyntéza serotoninínu



- ❑ Syntéza prebieha v mozgu – nucleus raphe
- ❑ Primárnym zdrojom je AMK Trp, ktorú získavame z potravy → prechádza cez HEB
- ❑ Do neurónov sa dostáva prostredníctvom prenášača neutrálnych AMK
- ❑ Serotonín syntetizovaný extraneuronálne neprechádza cez HEB!



SEROTONÍNĚRGNÉ receptory

- ❖ Existuje 7 serotínerných receptorov (5HT₁₋₇)
- ❖ Receptory 5HT₁, 5HT₂, 5HT₄, 5HT₅, 5HT₆, 5HT₇ sú **ionotrópne**
- ❖ Receptor 5HT₃ je **metabotrópny**

Ionotrópne 5HT receptory

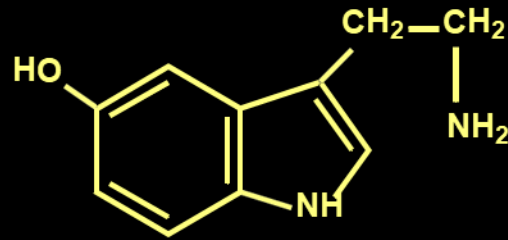
- sprostredkovávajú inhibičné deje (prostredníctvom inhibície adenylátcyklázy, otvorenia K⁺ kanálu)
- Pomalé excitačné účinky
- Aktivácia adenylátcyklázy

Metabotrópne 5HT receptory

- Zvýšenie priepustnosti pre Na⁺ a K⁺ ióny
- → depolarizácia membrány
- Excitačná odpoveď

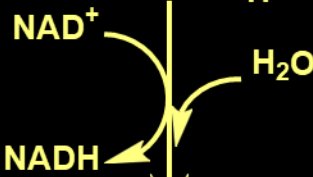
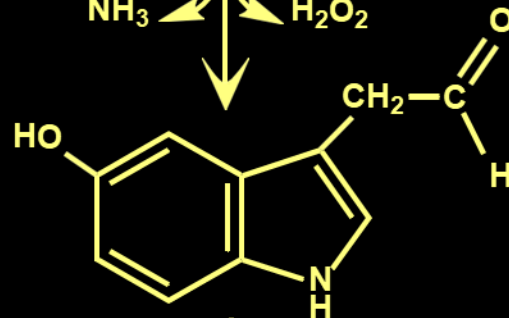
Ukončenie pôsobenia serotonínu

serotonín



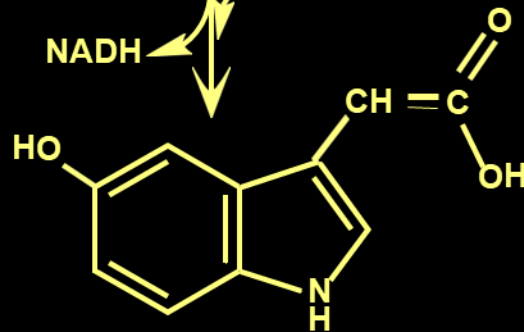
MAO -monoaminoxidáza

5-hydroxyindol
acetaldehyd



Aldehyddehydrogenáza

5-hydroxyindol
octová kyselina
(5-HIA)



- 1. Re-uptake** = spätné vychytávanie do presynaptického nervového zakončenia
 - Serotonínový transportéry
- 2. Odbúravanie serotonínu prostredníctvom enzýmov**
 - MAO – monoaminoxidáza
 - aldehyddehydrogenáza

Poruchy serotonínergnej neurotransmisie

☐ Pokles serotonínergnej neurotransmisie v CNS

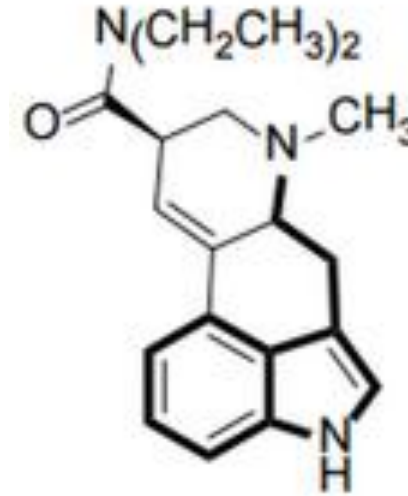
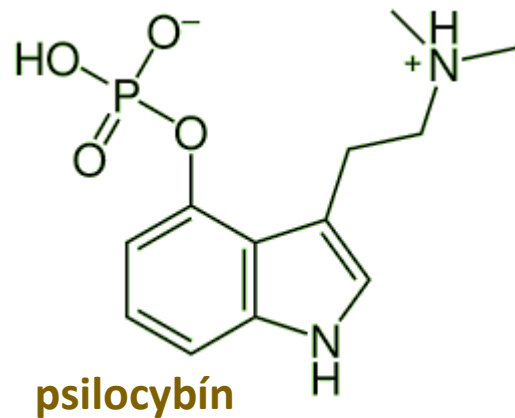
✓ Depresia

- Terapia – inhibícia spätného vychytávania serotonínu

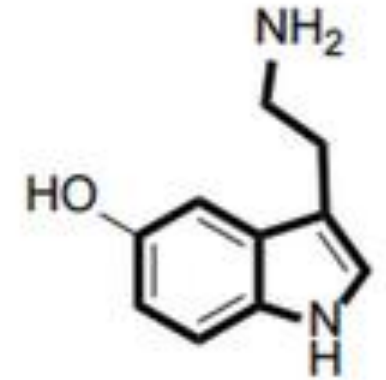
✓ Poruchy spánku

☐ Blokácia alebo aktivácia serotonínergnej aktivity

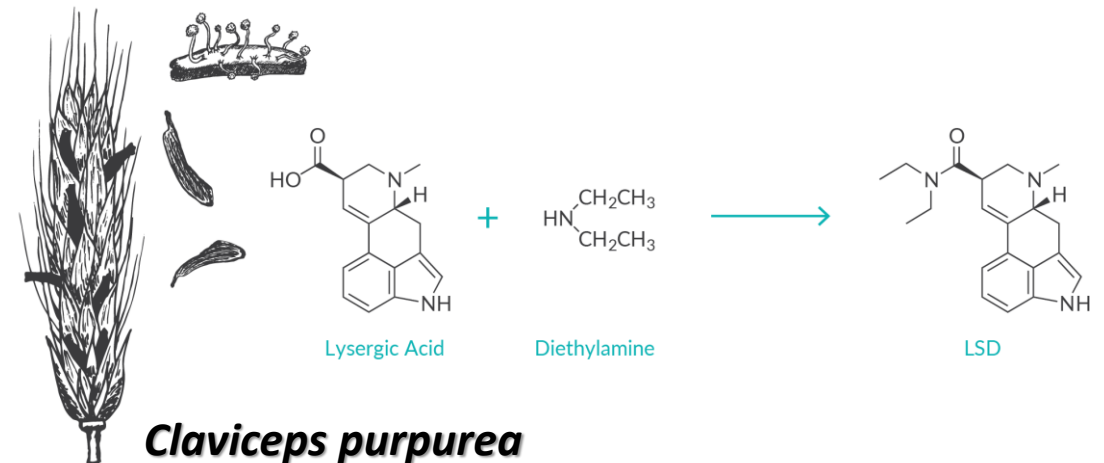
✓ Užívanie halucinogénov (LSD, psilocybín)



LSD



Serotonin



Glutamát

❑ Hlavný excitačný neurotransmitter v mozgu

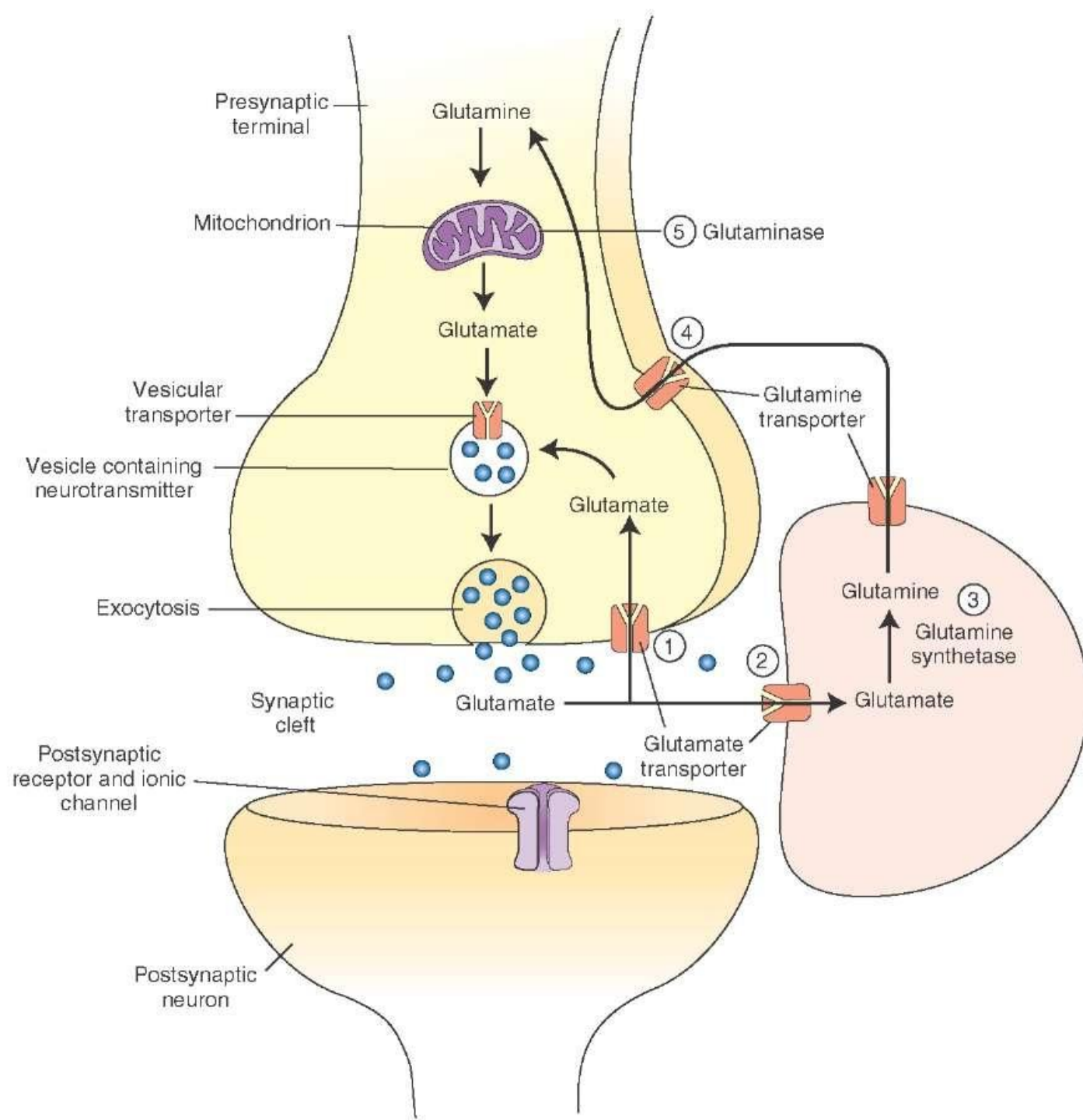
- 75% excitačného prenosu je sprostredkované glutamátom

Funkcie v CNS

- ❑ rôzne formy neuronálnej plasticity
- ❑ účasť v procesoch učenia a pamäti
- ❑ motorická koordinácia

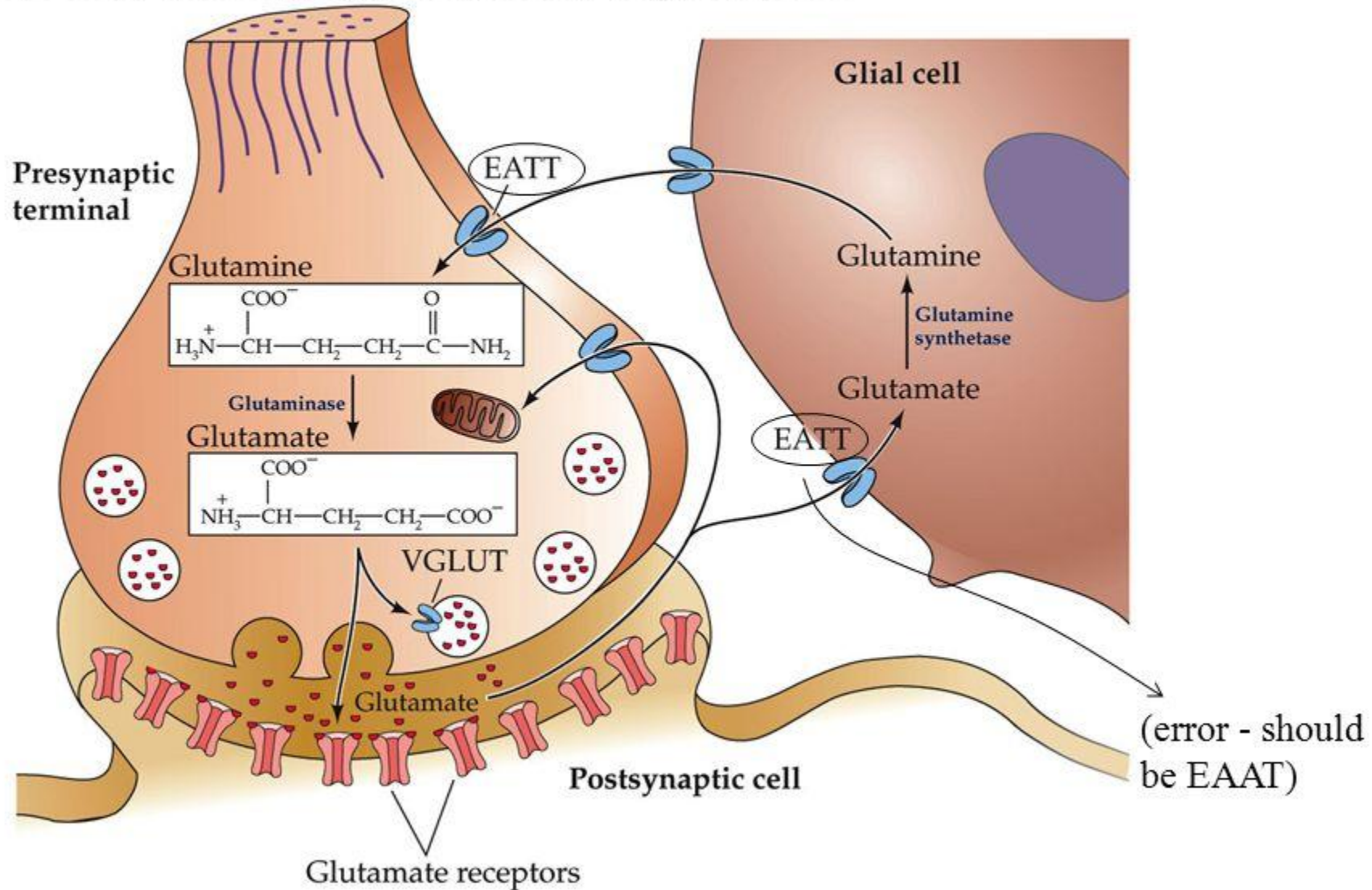
Biosyntéza glutamátu

- ❖ Glutamát, ktorý je v CNS využívaný ako neurotransmitter, vzniká premenou predovšetkým z glutamínu.
- ❖ Glutamín pre premenu na glutamát poskytujú glutamátovým neurómom susedné gliové bunky.

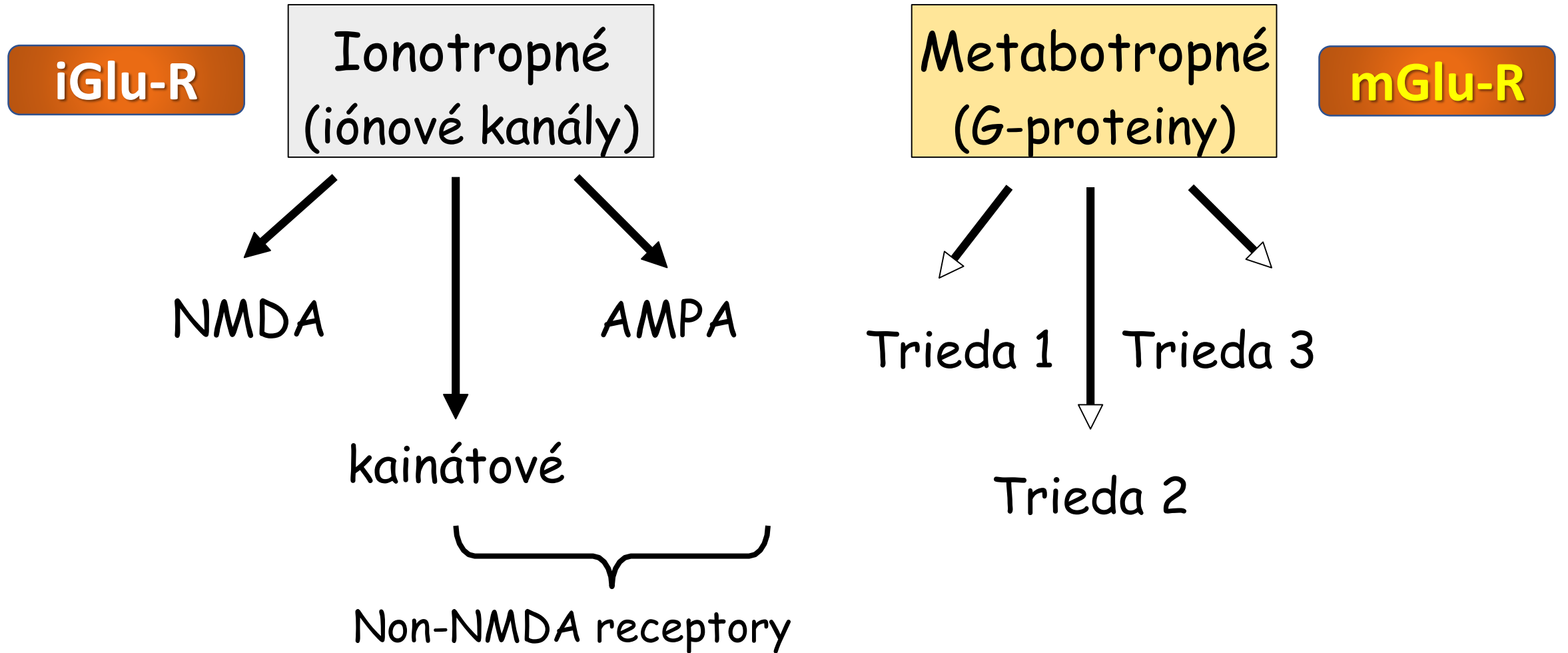


Glutamate fast neurotransmission

Synthesis, packaging, reuptake, degradation



Glutamátové receptory

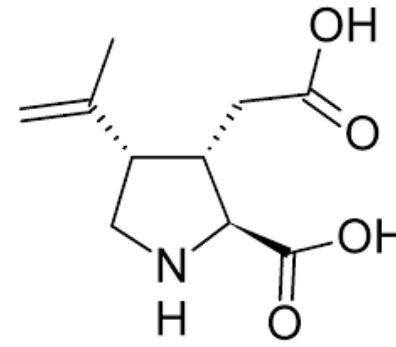


Non-NMDA receptory

□ Označenie podľa selektívnych agonistov

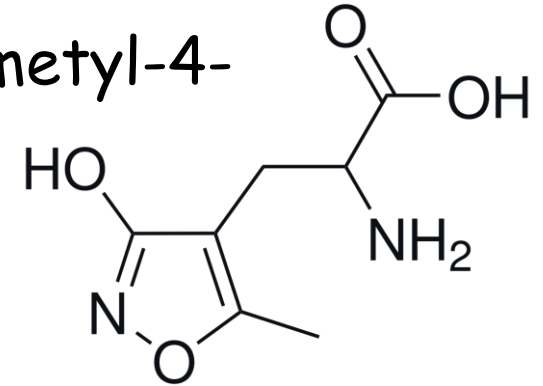
❖ **kainátové** receptory → **kainát**

❖ **AMPA receptory** → **AMPA** (kyselina 2-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazolpropionová)

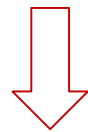


Kyselina kainová

AMPA



Iónové kanály aktivované ligandami (2 molekuly glutamátu)
prienik Na^+ do bunky a K^+ z bunky



depolarizácia

POSTSYNAPTICKÝ EXCITAČNÍ POTENCIÁL

NMDA receptory

- Iónový kanál riadený ligandom i napätím
 - ❖ agonista - NMDA (*N*-metyl-D-aspartát)
 - ❖ tvorený 4 podjednotkami
 - ❖ umožňuje presun relatívne veľkého množstva Ca^{2+}

Podieľa sa na indukcii dlhodobej potenciácie synaptického prenosu (LTP - *long term potentiation*).

