Faculty
of Science

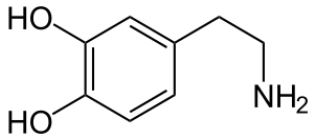
Palacký University
Olomouc

NEUROTRANSMITERY II.

Prof. RNDr. Zdeněk DVOŘÁK, DrSc., Ph.D.
Katedra buněčné biologie a genetiky

Buněčná biologie II. (KBB/BB2)

DOPAMINERGNÍ SYSTÉM



dopamin

DOPAMINOVÉ RECEPTORY

- metabotropní receptory spřažené s G-proteiny
- subtypy D_1, D_2, D_3, D_4, D_5

D_1-like family (excitační)

- D_1 a D_5 receptory (někdy označené D_{1A} a D_{1B})
- spřažení $G_{\alpha STIM}$ – aktivace AC, elevace cAMP – excitace, akční potenciál, modulace iontových kanálů

D_2-like family (inhibiční)

- D_2, D_3 a D_4 receptory
- D_4 receptor má cca 16 allelických variant
- spřažení $G_{\alpha INH}$ – pokles cAMP – inhibice

DOPAMINERGNÍ NEUROTRANSMISE (CNS, PNS)

- motorický systém
- behaviorální účinky
- neuroendokrinní funkce – inhibice výdeje prolaktinu adenohypofýzou, stimulace výdeje růstového hormonu
- zvracení – působením na chemorecepční zónu navozuje nauzeu a zvracení

DOPAMINERGNÍ SYSTÉM

DYSFUNKCE V DOPAMINERGNÍ TRANSMISI JE PŘÍČINOU NEUROLOGICKÝCH A PSYCHIATRICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Terapeutické cílení

- **agonisté a antagonisté dopaminových receptorů**
  - **antipsychotika / schizofrenie - haloperidol, chloropromazin, chlorprotixen – většinou komplexní receptorové cílení včetně α-adrenergních, 5-HT, M-Ach**
  - **antiemetika – domperidon (selektivní antagonista D2, D3)**
- **DRI/NDRI: inhibitory zpětného vychytávání dopaminu (a nor-Epi)**
  - **ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) - Adderal, Ritalin fenylethylaminy**
  - **atypická antidepresiva, anti-craving účinky (Wellbutrin – bupropion)**
- **DOPA, prekurzor dopaminu (Parkinsonismus)**

REKREAČNÍ UŽÍVÁNÍ A ZNEUŽÍVÁNÍ DROG

- **dopamin je primárně zapojen do tzv. „reward pathways" – vnitřní odměna v mozku**
- **zvýšená signalizace v dopaminergním systému CNS – euforické účinky**
- **mnoho drog (kokain, amfetamin) blokuji dopaminový transporter a následně je synapse zaplavena dopaminem – nárůst dopaminergní transmise**
- **užití drogy = „reward" = návykový potenciál při dlouhodobém užívání**

SEROTONINERGNÍ SYSTÉM

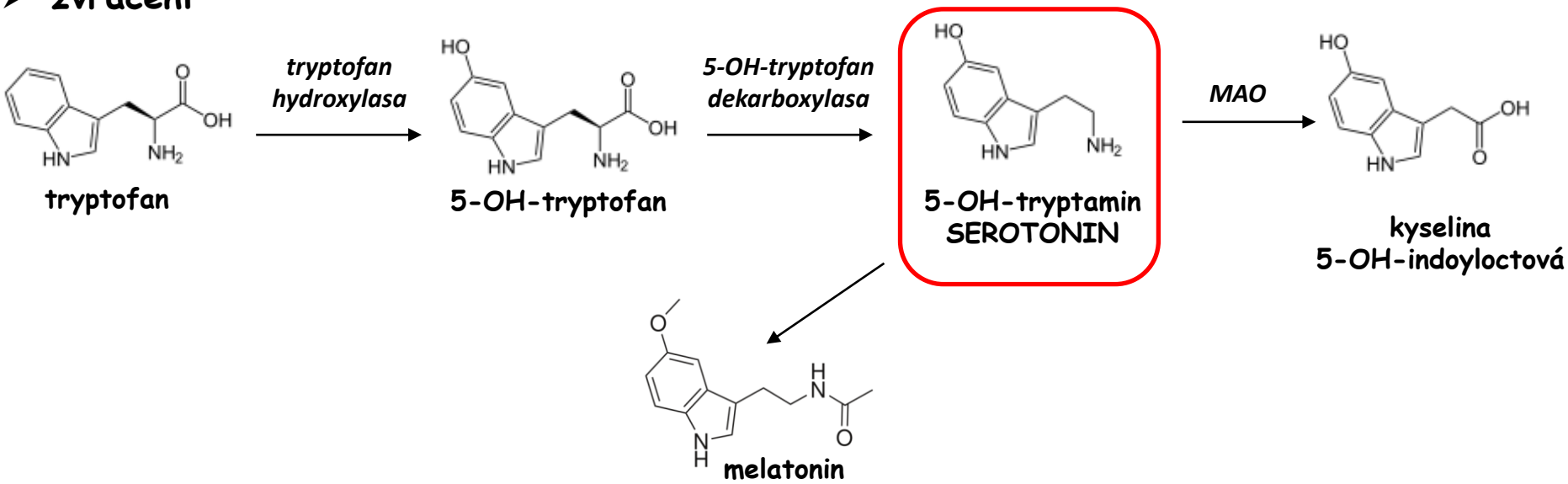
- neurotransmiterem je SEROTONIN = 5-hydroxytryptamin = 5-HT
- poprvé identifikován jako „element", který napomáhal srážení krve a vyvolával vasokonstrikci - odtud název „SERUM" – ze séra a „TONE" – účinek na svaly

VÝSKYT 5-HT:

- enterochromafinní buňky střeva (přijímající 5-HT v buňkách střeva)
- trombocyty
- serotoninergní neurony v CNS

FUNKCE 5-HT

- vnímání, regulace emocí včetně nálady (agresivita, smutek, radost…)
- příjem potravy
- regulace spánku a bdělosti
- zvracení



SEROTONIN - HISTORIE

1933	Izolace ENTERAMINU (Vialle, Erspamer)
1947	Nález Enteraminu v krevních destičkách (Rapport, Green, Page); přejmenován na SEROTONIN
1952	Iproniazid – původně lék na tuberkulosu, ale pacienti byli „inappropriately happy" – začal se používat jako antidepresivum (1958) – inhibitor MAO. Pro svou hepatotoxicitu byl 1961 stažen z trhu a nahrazen novými méně toxickými deriváty – Marplan, Parnate
1956	Serotonin zprostředkovává účinky Reserpinu – antipsychotikum a antihypertenzivum – způsobuje depleci monoaminu v nervových zakončeních – při užívání se u pacientů rozvíjí deprese
1957	Charakterizace dvou subtypů 5HT receptorů (Gaddum, Picarelli)
1958	Imipramin – první tricyklické AD (Ciba-Geigy)
1963	Měření vazby a re-upatke serotoninu (Axelrod, Inscoe)
1964	Hypotalamická „self-stimulation" serotoninem (Stark, Boyd, Fuller)
1965	Katecholaminová hypotéza deprese (Schildkraut, Bunney, Davis)
1972	První patentovaný SSRI – Zimelidin (Norbud, Zelmid) – Astra AB stažen z trhu pro vážné nežádoucí účinky
1974	Fluoxetin inhibuje uptake serotoninu (Wong et al.)
1987	FDA schválila PROZAC

SEROTONINOVÉ RECEPTORY

RODINA	TYP	MECHANISMUS
5-HT_1	G_i/G_0 coupled	↓ cAMP
5-HT_2	G_q/G_{11} coupled	↑ IP3; ↑ DAG
5-HT_3	Ligand-gated Na^+ a K^+ iontové kanály	depolarizace plazmatické membr.
5-HT_4	G_s coupled	↑ cAMP
5-HT_{5A}	G_i/G_0 coupled	Inhibice AC
5-HT_6	G_s coupled	↑ cAMP
5-HT_7	G_s coupled	↑ cAMP

- existuje 7 rodin a v rámci rodin mnoho podtypů
- liší se fyziologickou funkcí a afinitou k agonistům

SEROTONINOVÉ RECEPTORY

REC.	účinky	agonisté	antagonisté
5-HT$_{1A}$	CNS (inhibice) – chování, spánek, apetit, agresivita, úzkost	LSD, psilocin, buspiron, MDMA	Ergotamin, yohimbin
5-HT$_{1B}$	CNS – chování, plicní vasokonstrikce	Ergotamin, sumatripan	Risperidon, yohimbin
5-HT$_{1D}$	CNS – lokomoce, úzkost, mozková vasokonstrikce	sumatripan	Ergotamin, yohimbin
5-HT$_{1E}$	-	LSD, BRL54443	-
5-HT$_{1F}$		BRL54443	
5-HT$_{2A}$	CNS (excitace) – chování, učení, úzkost, kontrakce hladkých svalů, agregace krevních destiček	Meskalin, psilocin, LSD	Mirtazapin, trazodon, ketanserin, atypická antipsychotika
5-HT$_{2B}$	Žaludek - kontrakce	LSD, fenfluoramin	yohimbin
5-HT$_{2C}$	CNS - úzkost	YM-384	mesulergin
5-HT$_{3}$	CNS, PNS (excitace) – úzkost, emese	quipazin	Mirtazapin, ondansetron
5-HT$_{4}$	CNS (excitace) – učení, paměť, GIT – motilita	Cisaprid, metoklopramid	piboserod
5-HT$_{5A}$	CNS - ???	LSD	SB-699
5-HT$_{6}$	CNS – uvolňování Glu, ACh	LSD	SB-271
5-HT$_{7}$	CNS, GIT, krev - ???	LSD	Risperidon, methiotepin

FARMAKOLOGICKÉ CÍLENÍ 5-HT

- ovlivnění metabolismu a buněčných účinků monoaminů – serotoninu, dopaminu, noradrenalinu - terapie deprese, fobií, úzkostných poruch, antiemetika...

SSSE = Selective Serotonin Specific Enhancers

- stimulují zpětné vychytávání serotoninu
- zvyšují extracelulární koncentraci dopaminu v nucleus accumbens

SARI = Serotonin Antagonist Reuptake Inhibitors

- antagonisté post-synaptických 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů, slabý inhibiční účinek na zpětné vychytávání 5-HT
- závažné anticholinergní a sympatolytické vedlejší účinky

NaSSA = Noradrenergic and Specific Serotoninergic AD

- komplexní mechanismus účinku
- blokace presynaptických $\alpha 2$ receptorů noradrenergních a serotoninergních neuronů – zvýšení uvolňování nor-epi a 5-HT
- antagonismus 5-HT_{2A} (příznivý sexuální účinek) a 5-HT_3 (není nauzea) receptorů; není afinita k 5-HT_{1A} (antidepresivní, anxiolytický účinek)
- antagonismus H1 receptorů (příznivý vliv na spánek, není nauzea)

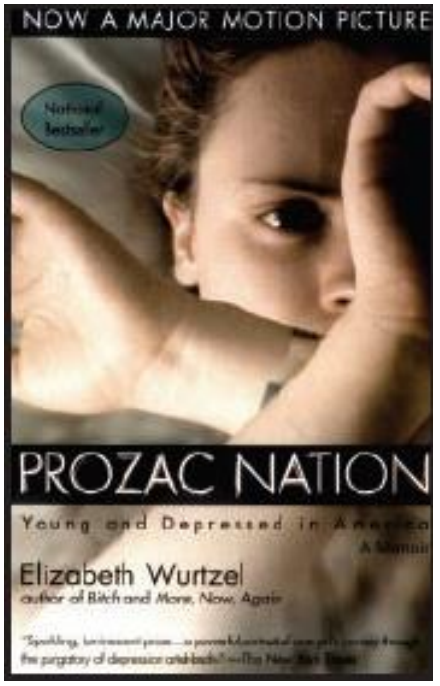
IMAO = Inhibitors of Mono Amine Oxidase

- nespecifický účinek – všechny monoaminy

RIMA = Reversible Inhibitors of MAO-A

- reversibilní účinek

FARMAKOLOGICKÉ CÍLENÍ 5-HT



NRI = Norepinephrine Reuptake Inhibitors

- inhibice zpětného vychytávání nor-epi

SNRI = Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors

- inhibice zpětného vychytávání 5-HT a nor-epi
- + starší generace – tricyklická antidepresiva

SSRI = Serotonin Selective Reuptake Inhibitors

- objev - revoluce ve farmakoterapii deprese
- specifická inhibice zpětného vychytávání 5-HT
- deprese, úzkostné poruchy (sociální úzkostná porucha, panická porucha, obscesivně-kompulsivní porucha, generalizovaná úzkostná porucha)

PROZAC
FLUOXETIN

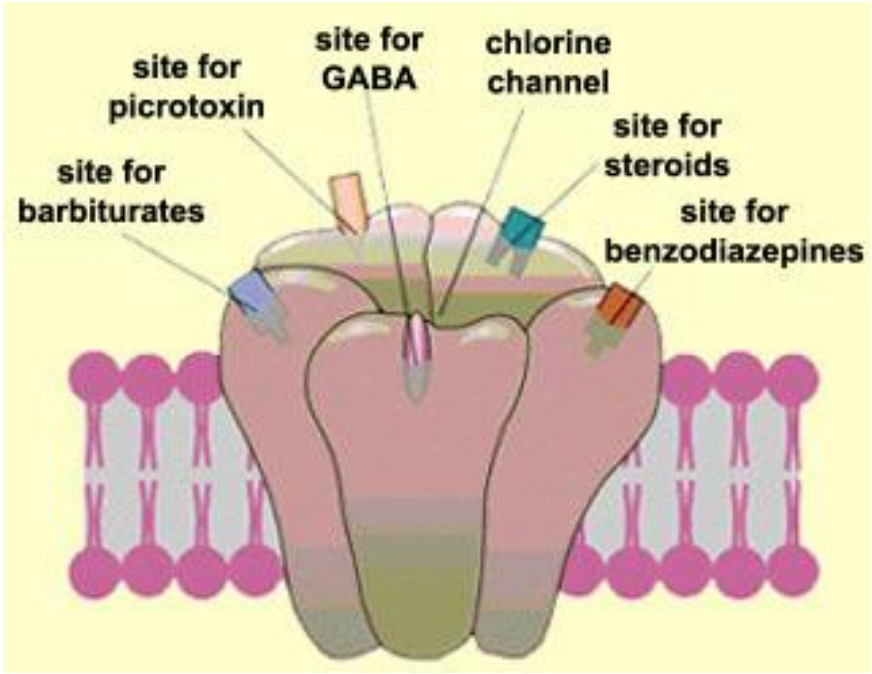
On the market

Fluoxetine earned FDA approval in 1987, thirteen years after its first appearance in the scientific literature as LY110140. "Lilly's market assessment indicated that antidepressants were less than a $500 million market, about $200 million of which was domestic." Lilly's own people expected $70-$100 million in sales for the first year. "First year sales were $130 million and within 24 months, sales exceeded the total sales for all [other] antidepressants. After two years on the market, the drug generated about 25 percent of Lilly's sales (upwards of 35 percent worldwide), a situation that lasted for years and drove the growth of the company throughout the 1990s. Yearly sales eventually reached $3 billion worldwide. Prozac quickly became the biggest-selling drug in history and redefined what was meant by the term blockbuster drug *(7)*."

GABA-ERGNÍ SYSTÉM

- neurotransmiterem je kyselina gama amino máselná (Gamma-Amino Butyric Acid)
- syntetizována dekarboxylací glutamátu
- tlumivý neurotransmiter
- účinek v CNS – anxiolytický, hypnotický; účinek v PNS - myorelaxační

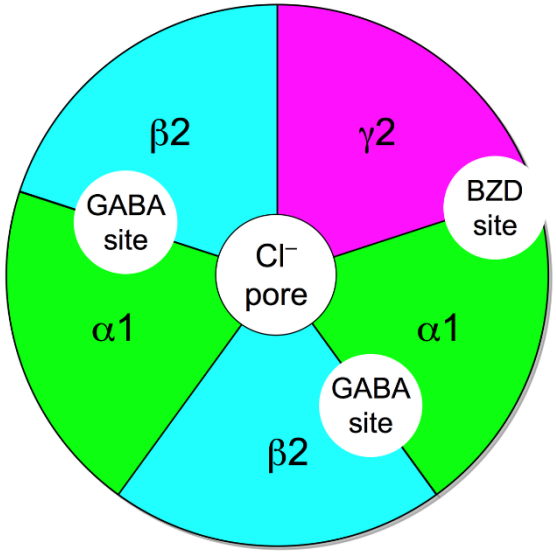
glutamát



GABA RECEPTORY

- $GABA_A$-postsynaptický transmembránový receptor spojen s chloridovým kanálem - dochází k hyperpolarizaci a poklesu excitability
- benzodiazepiny a barbituráty se allostericky váží na modulační místo $GABA_A$ receptoru a facilitují působení GABA
- obdobně působí alkohol
- vysoké koncentrace GABA receptorů v limbickém systému - emoce
- $GABA_B$ – receptor spřažený s G-proteiny ($G_{i/0}$) – působí postsynaptickou inhibici (např. antispastikum Baklofen)

GABA-ERGNÍ SYSTÉM



GABA RECEPTORY

- heteropentamerní receptor – podjednotky (α, β, γ, δ, ε, π, θ)

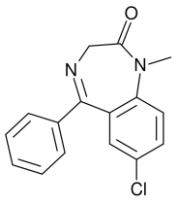
GABRA – $GABA_A$ α_1, α_2, α_3, α_4, α_5, α_6
GABRB – $GABA_A$ β_1, β_2, β_3
GABRG – $GABA_A$ γ_1, γ_2, γ_3
GABRE – $GABA_A$ ε
GABRP – $GABA_A$ π
GABRQ – $GABA_A$ θ

- kombinace podjednotek: anatomická distribuce, vazebná specificita ligandů, farmakologický účinek
- např. Z-drugs (Zolpidem, Zaleplon, Zopiclon) se váží specificky na subtyp $GABA_A$-α_1 a mají hypnotický účinek bez anxiolytického

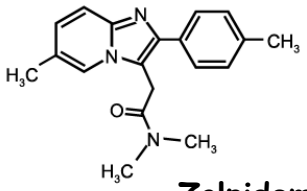
Isoform	Synaptic/Extrasynaptic	Anatomical location
α1β3γ2S	Both	Widespread
α2β3γ2S	Both	Widespread
α3β3γ2S	Both	Reticular thalamic nucleus
α4β3γ2S	Both	Thalamic relay cells
α5β3γ2S	Both	Hippocampal pyramidal cells
α6β3γ2S	Both	Cerebellar granule cells
α1β2γ2S	Both	Widespread, most abundant
α4β3δ	Extrasynaptic	Thalamic relay cells
α6β3δ	Extrasynaptic	Cerebellar granule cells
α1β2	Extrasynaptic	Widespread
α1β3	Extrasynaptic	Thalamus, hypothalamus
α1β2δ	Extrasynaptic	Hippocampus
α4β2δ	Extrasynaptic	Hippocampus, Prefrontal cortex
α3β3θ	Extrasynaptic	Hypothalamus
α3β3ε	Extrasynaptic	Hypothalamus

BENZODIAZEPINY

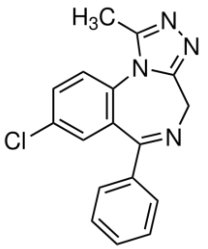
- antikonvulziva
- anxiolytika
- hypnotika
- myorelaxans



Diazepam



Zolpidem



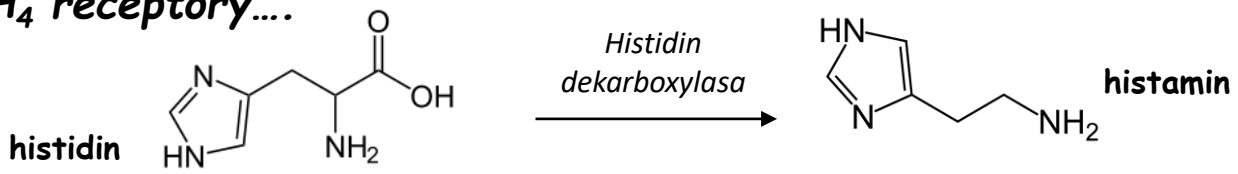
Alprazolam

HISTAMIN

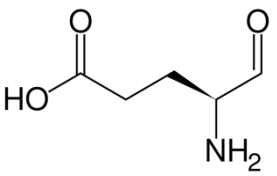
- **histaminové receptory (CNS, PNS, GIT) – spřažené s G-proteiny**

typ	mech.	funkce	antagon.
H_1	G_q	Systémová vazodilatace; kontrakce ilea; bronchokonstrikce; cirkadiánní rytmus	Loratidin, Cetirizin
H_2	G_s , $\uparrow Ca^{2+}$	Stimulace žaludeční sekrece; relaxace hladkých svalů; inhibice syntézy protilátek a sekrece cytokinů	Cimetidin, Ranitidin
H_3	G_i	Neurotransmiter v CNS, presynaptické autoreceptory	Ciproxifan, Clobenpropit
H_4	G_i	Chemotaxe mastocytů	Thioperamid

1907 Izolace Histaminu (Windaus, Vogt)
1910 Histamin působí na cévní systém (Dale, Laidlaw)
1916 Histamin stimuluje sekreci žaludeční šťávy Popielski)
1937 První antihistaminikum – Piperoxan (Bovet – Nobelova cena 1957)
1940 Úloha histaminu v anafylaxi
1942 Výroba Benadrylu (Rieveschl)
1948 Hypotéza o existenci dvou typů adrenergních receptorů (Ahlquist)
1972 Existence H_2-receptorů – vazebné studie s analogy Cimetidinu (Black – Nobelova cena 1988)
1979 FDA schválila Cimetidin
2000 klonovány H_3 a H_4 receptory….

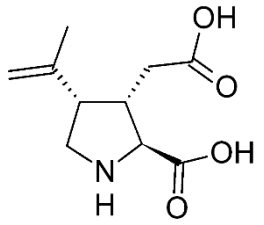


GLUTAMÁTERGNÍ SYSTÉM

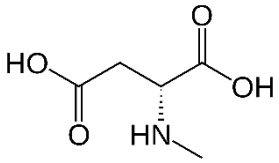


glutamát

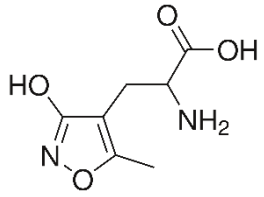
- neurotransmiterem je glutamát - hlavní excitační neurotransmiter (dále aspartát, homocysteová kyselina)
- běžná endogenní sloučenina zapojená do intermediárního metabolismu vč. transaminace, detoxikace amoniaku v mozku, syntéza bílkovin, syntéza močoviny, prekurzor GABA atd.
- účinkuje přes glutamátové receptory
  - ionotropní (ligandem řízené iontové kanály Na^+, Ca^{2+}, K^+)
  - metabotropní (GPCR – PLC, AC, iontové kanály)



kainát



NMDA



AMPA

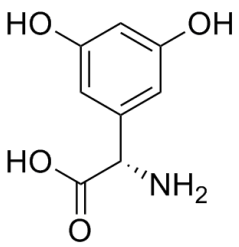
ionotropní glutamátové receptory

Typ	Subtypy	Agonista	Antagonista
NMDA	GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A, GluN3B	N-Methyl-D-Aspartát ? D-serin?	Ethanol, Ketamin, Metadon, Tramadol, Dextrorfan, Fencyklidin
KAINÁT	GluK1, GluK2, GluK3, GluK4, GluK5,	Kainát	CNQX, DNQX
AMPA	GluA1, GluA2, GluA3, GluA4	α-Amino-3-hydroxyl-5-Methyl-4-isoxazole-Propionic Acid	CNQX, NBQX

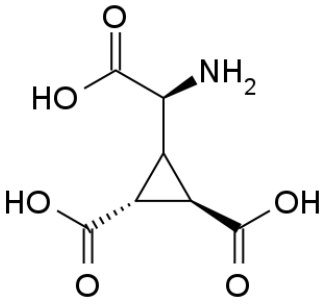
GLUTAMÁTERGNÍ SYSTÉM

metabotropní glutamátové receptory (mGlu)

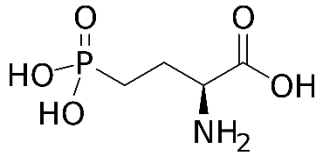
Typ	Subtypy	Agonista	Antagonista
Group I	mGluR1, mGluR5	Di-Hydroxy-Phenyl-Glycine (DHPG)	LY-344, 545
Group II	mGluR2, mGluR3	DCG-IV	LY-341, 495
Group III	mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8	L-2-amino-4-phospho-butyric acid (L-AP4)	MMPIP



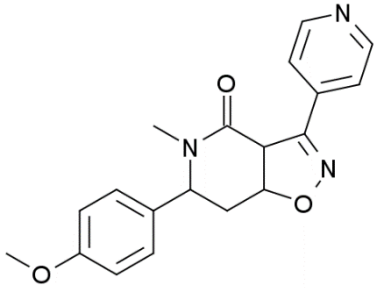
DHPG



DCG-IV

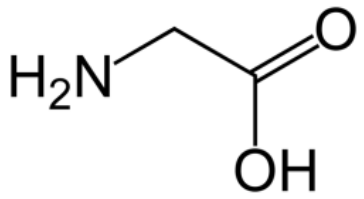


L-AP4



MMPIP

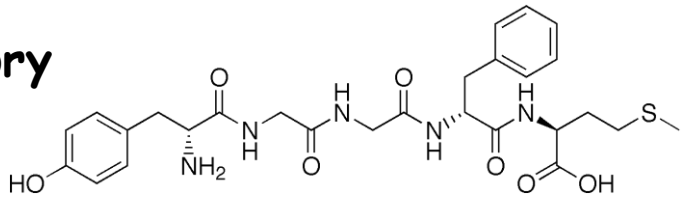
GLYCIN



- nejjednodušší aminokyselina
- inhibiční neurotransmiter v CNS – mícha, mozkový kmen
- účinek prostřednictví glycinových receptorů GlyR
- GlyR – ligandy řízené iontové kanály (Cl^-), obdoba GABA receptorů
- 5 podjednotek okolo centrálního kanálu
- složení heteropentameru 3 α : 2 β nebo 4 α : 1 β
- GlyR-α_1, GlyR-α_2, GlyR-α_3, GlyR-α_4, GlyR-β
- AGONISTÉ (Alanin, Cykloserin, Serin, Hypotaurin, Taurin, Sarkosin, Betain)
- ANTAGONISTÉ (Strychnin, Brucin, Pikrotoxin, Kofein)

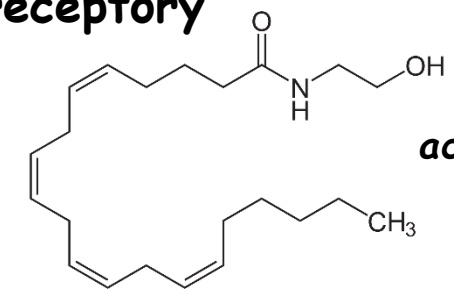
DALŠÍ NEUROTRANSMITERY

- ENDORFINY, ENKEFALINY – opiátové receptory



enkefalín

- ENDOKANABINOIDY – kanabinoidní receptory



adandamid

- více než 30 neurotransmiterů v enterickém nervovém systému (peptidy)