

Rozvoj a internacionalizace chemických a biologických studijních programů na Univerzitě Palackého v Olomouci

CZ.1.07/2.2.00/28.0066



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

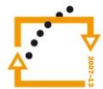
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Neurotransmitery a látky s účinky v CNS

PharmDr. Ivona Pávková, Ph.D.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

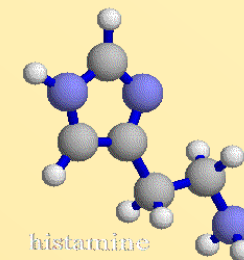


OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



NEUROTRANSMISE- základní procesy přenosu vzruchu v synapsi centrálního nervového systému (CNS) jsou obdobné jako v periferním nervovém systému

neurotransmitter je chemický mediátor uvolňovaný z presynaptického zakončení, vede k rychlé excitační či inhibiční odpovědi postsynaptického neuronu, převod signálu na krátkou vzdálenost (přes synaptickou štěrbinu)

neuromodulátor je rovněž uvolňován neurony, vede k pomalým pré- i postsynaptickým odpovědím
-moduluje účinek neurotransmiteru – mění citlivost postsynaptické membrány k vlastnímu mediátoru

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

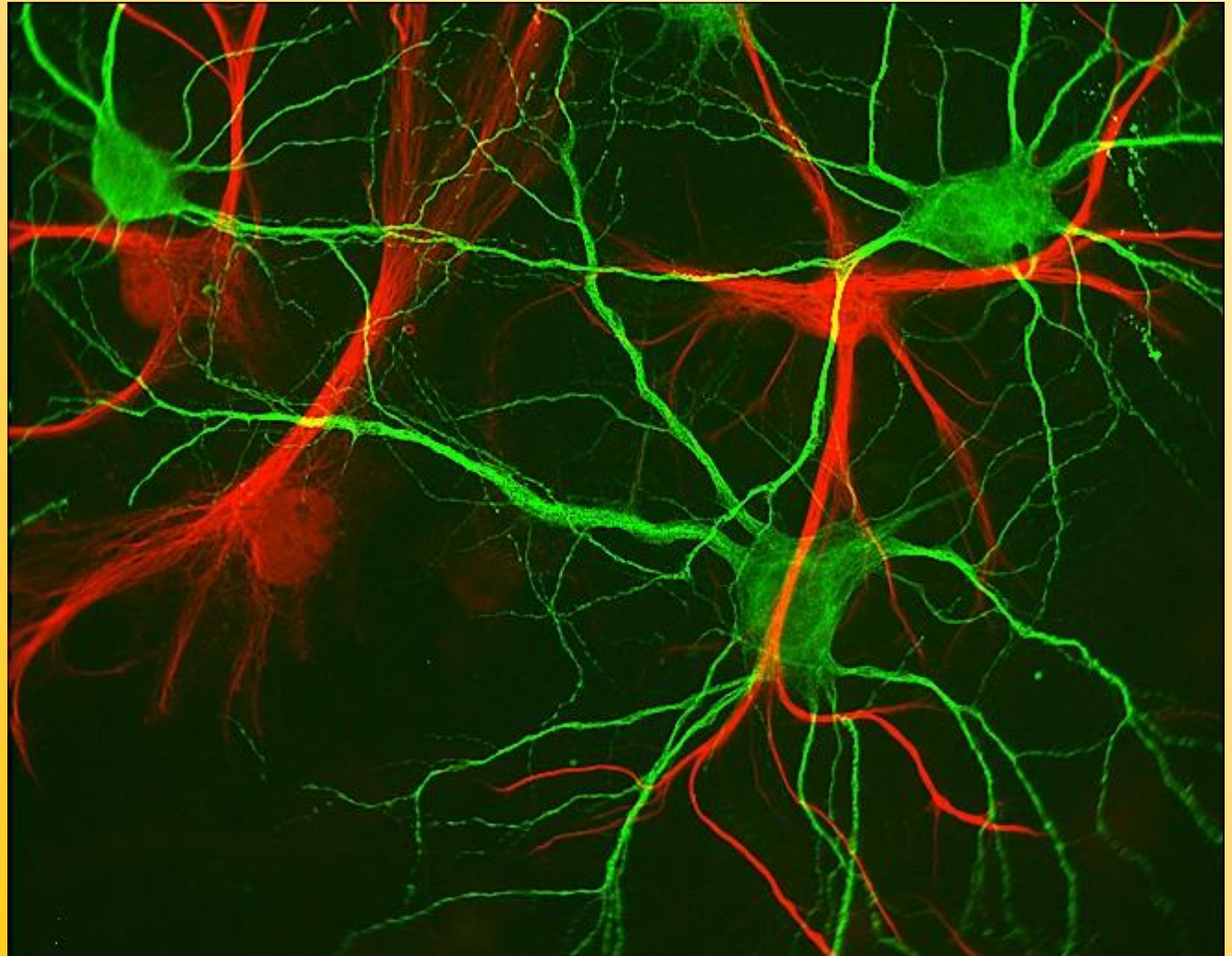


OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

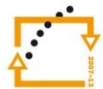
Neurony



Investice do rozvoje vzdělávání



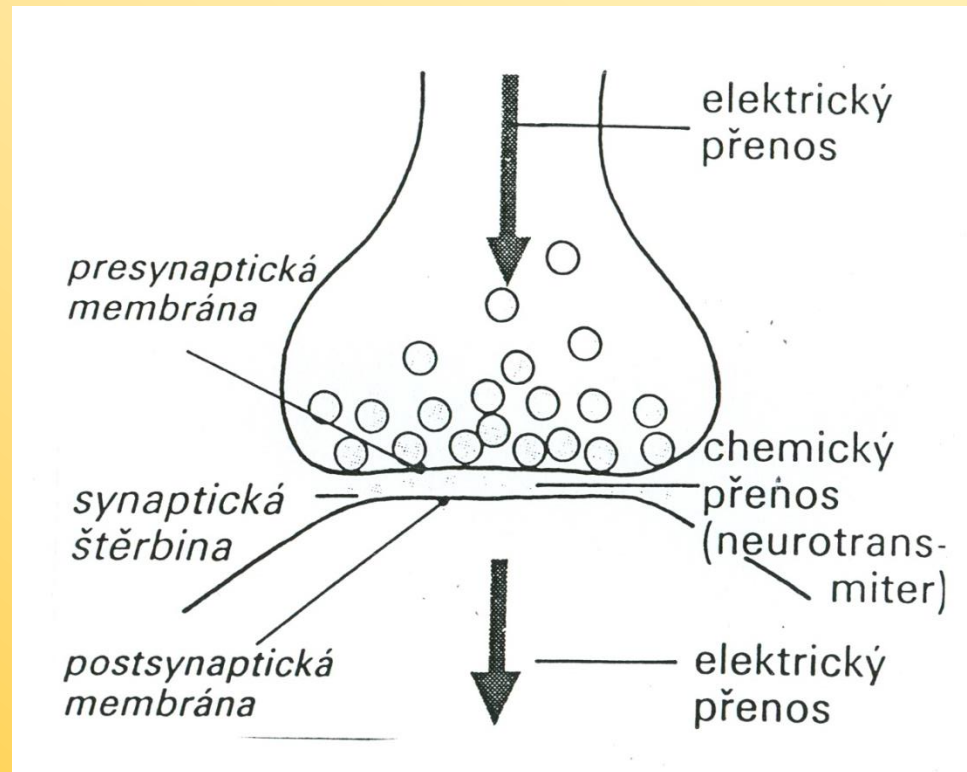
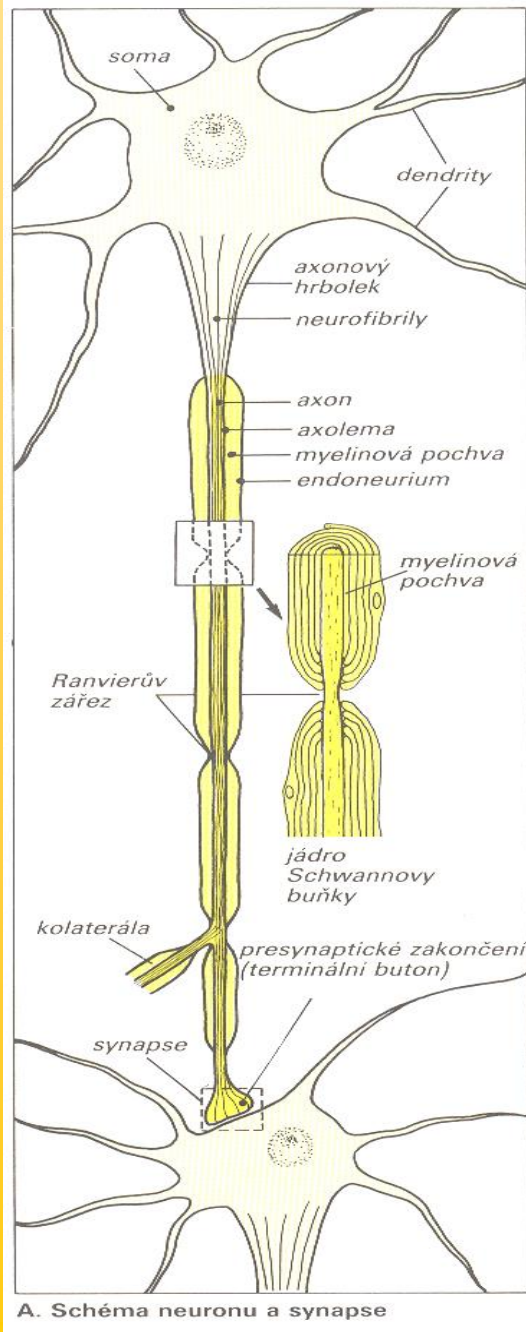
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



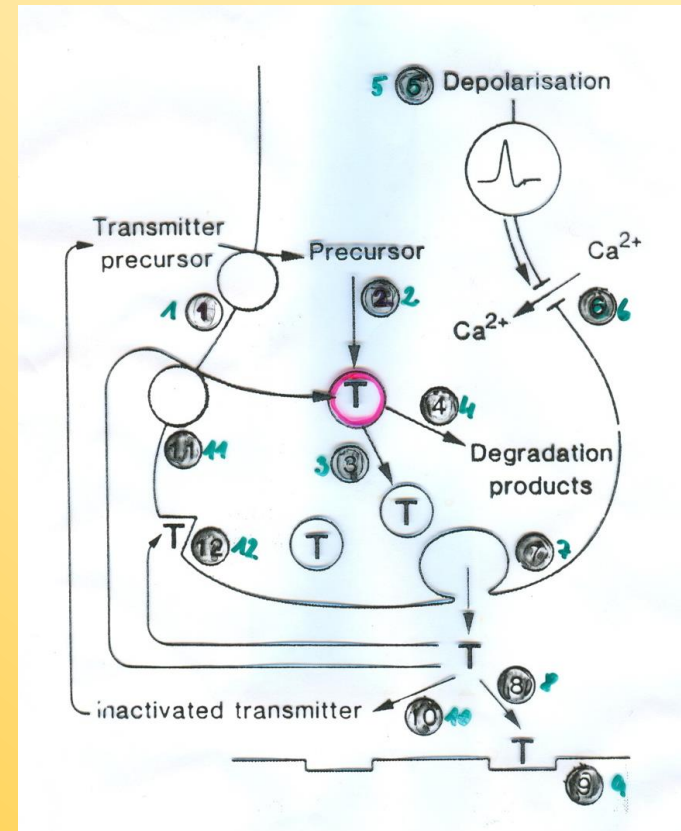
OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

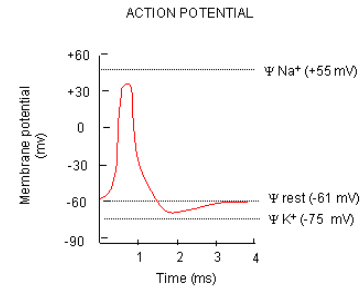
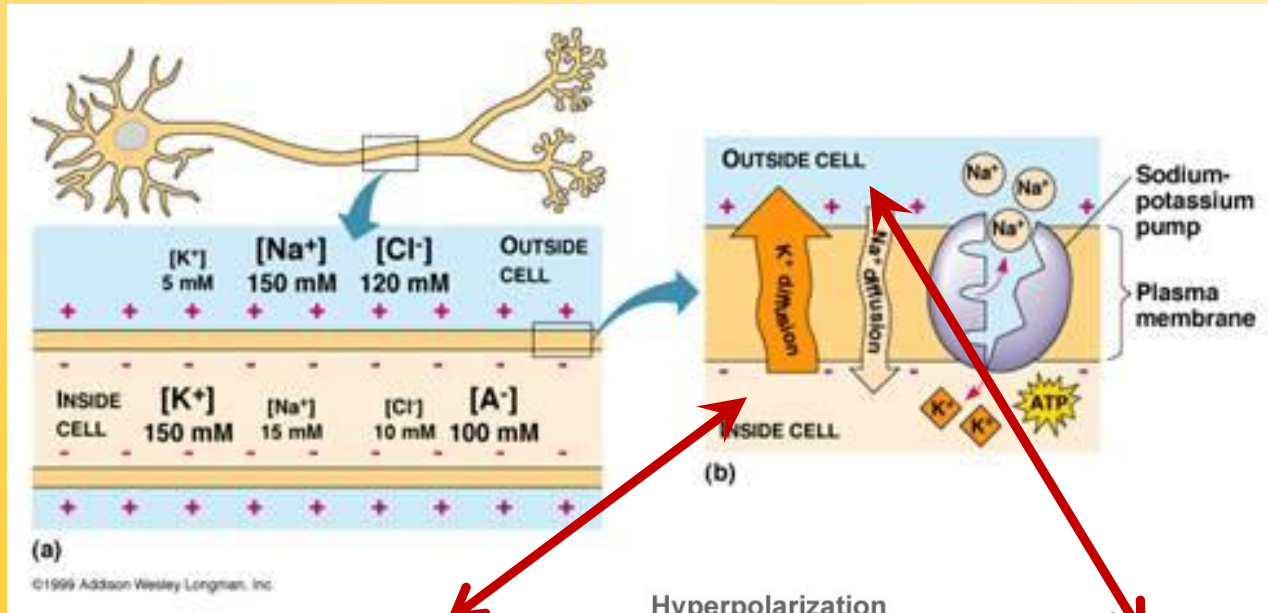
Neurotransmise a místa zásahu léčiv

- 1) uptake prekursorů transmiteru
- 2) syntéza transmiteru
- 3) uskladnění transmiteru do vezikul
- 4) degradace neuskaldněného transmiteru
- 5) depolarizace membrány akčním potenciálem
- 6) vtok Ca^{2+} iontů vápníkovými kanály
- 7) exocytóza transmiteru
- 8) difúze k postsynaptické membráně
- 9) interakce s postsynaptickým receptorem efektorového systému
- 10) inaktivace a degradace některých transmiterů (ACh)
- 11) Reuptake transmiteru (NA) nebo degradačních produktů
- 12) Interakce transmiteru s presynaptickým receptorem

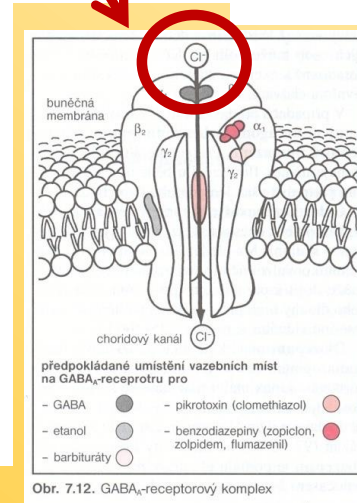
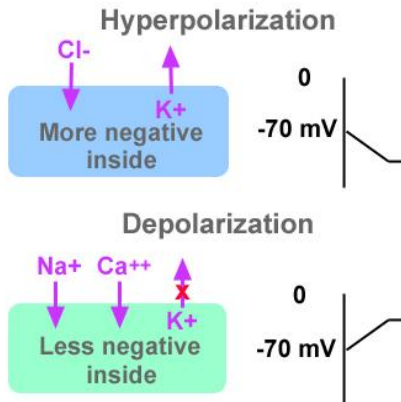
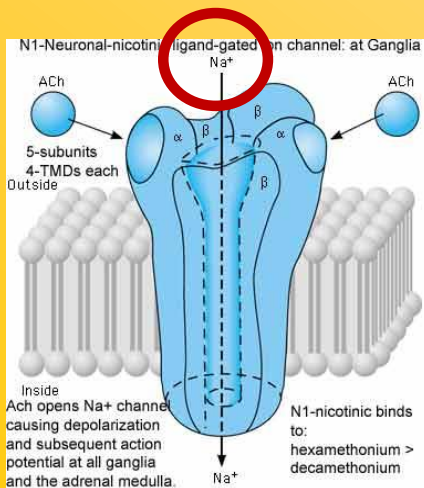
Všechny kroky vyjma 8 mohou být ovlivněny lékem !!



Depolarizace vs. Hyperpolarizace



Investice do rozvoje vzdělávání



Obr. 7.12. GABA_A-receptorový komplex



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Neuromediátory

1) **Aminy** (acetylcholin, dopamin, noradrenalin, adrenalin, histamin, serotonin)

– dopamin, adrenalin, noradrenalin = *katecholaminy*

2) **Aminokyseliny**

– Inhibiční (GABA, glycin)

– Excitační (glutamát, aspartát)

3) **Peptidy**

- opioidní – leu-enkefalin, met-enkefalin, dynorfin A a B, β -endorfin, nociceptin

- jiné (cholecystokinin, substance P, releasing faktory aj.)

4) **Ostatní neuromediátory**

Puriny, melatonin, NO, kyselina arachidonová

Neuromodulátory

Tab. 7.1. Typy a subtypy neurotransmitterových receptorů

Transmitter	Receptory	Buněčná odpověď
acetylcholin	muskarinové (M_{1-5}) nikotinové (N)	$M_{1,3,5}$ (excitační): \uparrow IP ₃ / DG $M_{2,4}$ (inhibiční): \downarrow cAMP, \uparrow K ⁺ \uparrow Ca ²⁺ , \uparrow NA ⁺ , \uparrow K ⁺ (excitační)
dopamin	$D_{1,5}$ $D_{2,3,4}$	(excitační): \uparrow cAMP (inhibiční): \downarrow cAMP, \downarrow Ca ²⁺ , \uparrow K ⁺
adrenalin noradrenalin	$\alpha_{1A,1B,1C}$ α_2 $\beta_{1,2,3}$	α_{1A} (excitační): \uparrow Ca ²⁺ $\alpha_{1B,1C}$ (excitační): \uparrow IP ₃ / DG (inhibiční): \downarrow cAMP, \downarrow Ca ²⁺ (excitační): \uparrow cAMP
serotonin (5-HT)	5-HT _{1A,1B,1C,1D,1E,1F} 5-HT _{2A,2B,2C} 5-HT ₃ 5-HT ₄ 5-HT _{5A,5B} 5-HT ₆ 5-HT ₇	(inhibiční): \downarrow cAMP, \uparrow K ⁺ (excitační): \uparrow IP ₃ / DG (excitační): \uparrow Ca ²⁺ , \uparrow Na ⁺ , \uparrow K ⁺ (excitační): \uparrow cAMP (inhibiční): \downarrow cAMP (excitační): \uparrow cAMP (excitační): \uparrow cAMP
histamin	H ₁ H ₂ H ₃ (autoreceptor)	(excitační): \uparrow IP ₃ / DG (excitační): \uparrow cAMP (inhibiční): \downarrow cAMP

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

GABA (γ-amino máselná k.)	GABA _A GABA _B	(inhibiční): \uparrow Cl ⁻ (inhibiční): \uparrow K ⁺ , \downarrow Ca ²⁺
glycin	glycinový receptor	(inhibiční): \uparrow Cl ⁻
glutamát a aspartát	NMDA AMPA/kviskvalát kainát L-AP4 ACPD	(excitační): \uparrow Na, \uparrow K ⁺ , \uparrow Ca ²⁺ (excitační): \uparrow Na, \uparrow K ⁺ (excitační): \uparrow Na, \uparrow K ⁺ (inhibiční): \downarrow cAMP (excitační): \uparrow IP ₃ / DG
opioidy	μ δ κ	(inhibiční): \downarrow cAMP, \downarrow Ca ²⁺ , \uparrow K ⁺ (inhibiční): \downarrow cAMP, \downarrow Ca ²⁺ , \uparrow K ⁺ (inhibiční): \downarrow cAMP, \downarrow Ca ²⁺ , \uparrow K ⁺
angiotenzin	A II _{α} A II _{β}	(excitační): \uparrow cAMP, \uparrow cGMP (excitační): \uparrow cAMP, \uparrow cGMP
oxytocin	oxytocin	(excitační): \uparrow IP ₃ / DG
cholecystokinin	CCKA CCKB	(excitační): \uparrow IP ₃ / DG (excitační): \uparrow IP ₃ / DG
vazopresin	V ₁ V ₂	(excitační): \uparrow IP ₃ / DG (excitační): \uparrow cAMP

Použité zkratky: ACPD – kyselina 1-amino-1,3-cyklopentandikarboxylová, AMPA – kyselina α -amino-3-hydroxy-5-metylisoxazol-4-propionová, cAMP – cyklický adenosinmonofosfát, cGMP – cyklický guanosinmonofosfát, DG – diacylglycerol, IP3 – inositol-trifosfát

Lincová a Farghali : Základní a aplikovaná farmakologie. Galén 2005

Tab. 7.2. Příklady známých kotransmisí

acetylcholin	vazoaktivní intestinální peptid substance P enkefalin neurotenzin
dopamin	cholecystokinin neurotenzin enkefalin
adrenalin	neuropeptid Y enkefalin neurotenzin
noradrenalin	neuropeptid Y enkefalin somatostatin
serotonin	substance P cholecystokinin enkefalin
glutamát	substance P
GABA	somatostatin cholecystokinin enkefalin substance P
glycin	neurotenzin



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Lincová a Farghali :

Základní a aplikovaná

farmakologie, Galén 2005

Investice do rozvoje vzdělávání

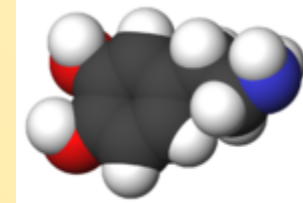
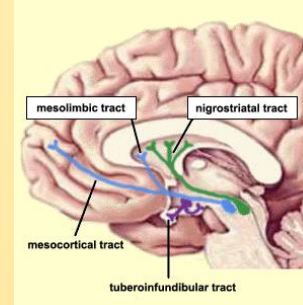
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

DOPAMIN

-prekurzor NA (viz VNS)

Lokalizace v CNS a funkce:

-3 základní dopaminové dráhy:



1) *nigrostriální dráha* (75%) –

- bun. těla v substantia nigra, axony končí ve striatu, kde tlumí cholinergní neurony

- důležité pro regulaci motoriky, nedostatek těchto neuronů =

Parkinsonova choroba (pohybová chudost, svalový ztuhlost a třes)

Antiparkinsonika:

Náhrada dopaminu - L-DOPA (prekurzor dopaminu)

Blokáda biodegradace dopaminu pomocí selektivní blokády MAO-B - selegilin, rasagilin

Inhibitor KOMT – entacapon

Aktivace dopaminergních D2 receptorů v CNS – pergolid, dihydroergokriptin (D1, D2, D3), pramipexol (D2)

Vyplavení dopaminu - amantadinu

Neuroleptika – antagonisté D2 – Parkinsonský syndrom, tardivní dyskinezy (NÚ)

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

2) mesolimbické dráhy

- ze středního mozku do limbického systému (nucleus accumbens)
- vliv na chování (emotivita, systém odměny - „reward system“, spontánnost, iniciativa, asertivita, snaha o dominanci)
- nadměrná aktivita spojena se stereotypním chováním a schizofrenií (agresivita, bludy, halucinace, neklid); zejména D₂ receptory

Neuroleptika (antipsychotika):

- Blokádou D receptorů v této oblasti = antipsychotický účinek
- ale blokáda D-receptoru v prefrontálním laloku – zhoršení negativních příznaků schizofrenie (apatie, emoční oploštělost)

Inhibitory D2/D3 receptorů:

klasická (afinita i k dalším receptorům M, H1, alfa1)

sedativní (D<M, H1, alfa1): chlorpromazin, levomepromazin, thioridazin, chlorprotixen, incizivní (D>M, H1, alfa1): perfenazin, prochlorperazin, trifluoperazin, flupentixol, haloperidol, pimozid, fluspirilen, oxyprotepin

atypická (selektivnější k D2 mezolimbické dráhy:

selektivní antagonisté D2/D3 receptorů – sulpirid, amisulprid

serotonin.dopamin antagonisté – risperidon, ziprasidon, sertindol

MARTA-multireceptorový antagonisté (D2, 5-HT₂, alfa₂, H1, M)-klozapin, olanzapin, quetiapin, zotepin

3) tuberohypofyzární dráha

– dráhy z hypothalamu do hypofýzy

- inhibice sekrece prolaktinu, stimulace sekrece růstového hormonu
- Neuroleptika – NÚ – gynekomastie, galaktorea, poruchy menstruačního cyklu

Dopaminergní agonisté D2 – bromokryptin, lisurid – terapie hypofyzárních adenomů se sekrecí prolaktinu

4) Area postrema – chemorecepční spouštěcí zóna v prodloužené míše

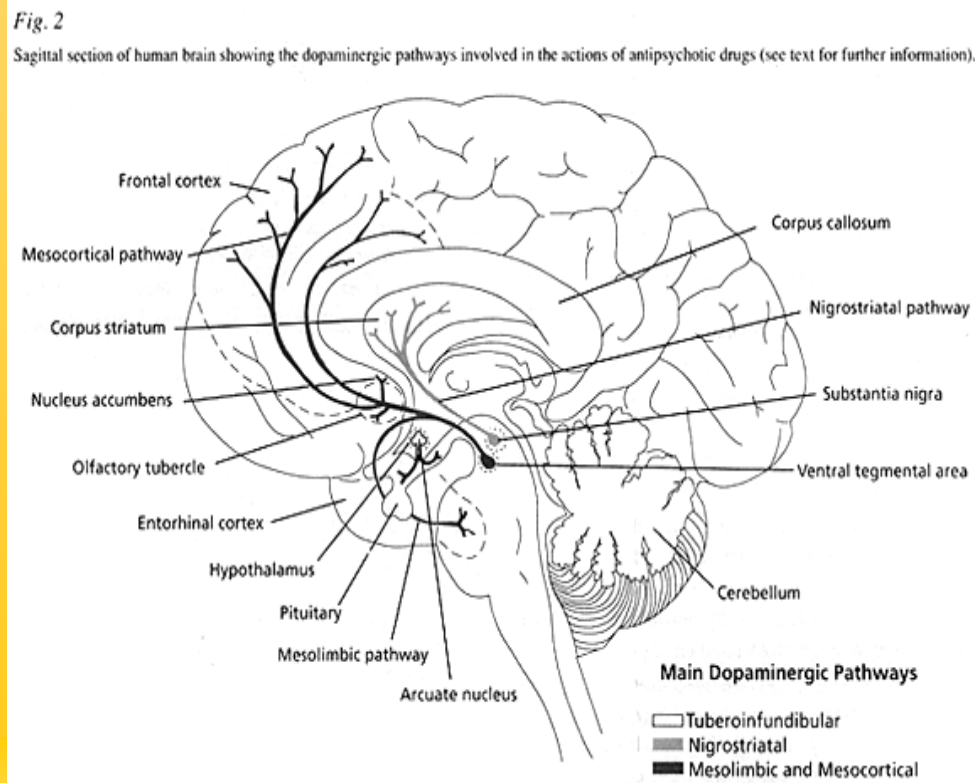
- stimulace D2 = zvracení:

Emetika: levodopa, agonisté dopaminu (bromokryptin)

Antiemetika: antagonisté dopaminu (neuroleptika, metoklopramid)

Dopaminergní receptory

- pět typů dopaminových receptorů **D₁-D₅**
- spřezeny s **G-proteinem**
- 2 skupiny dle podobných vlastností:
 - like-D1 (D1 a D5) - excitační
 - like-D2 (D2, 3, 4) - inhibiční
- v CNS nejdůležitější **D₂**



SEROTONIN 5-HT (5 hydroxytryptamin)

Lokalizace:

-nejvyšší koncentrace 5-HT neuronů je v oblasti pontu a prodloužené míchy s projekcí drah do kůry, limbického systému, hypothalamu i spinální míchy

Syntéza: z L-tryptofanu

základní funkce:

vnímání (halucinace- LSD – centrální analog 5-HT)

regulace spánku/bdělosti

regulace emocí včetně nálady (nadbytek=úzkosti, nedostatek=deprese)

nocicepce

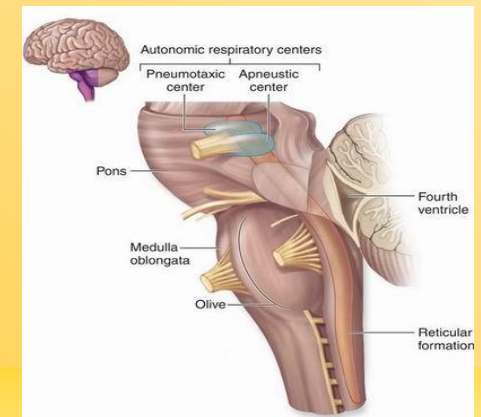
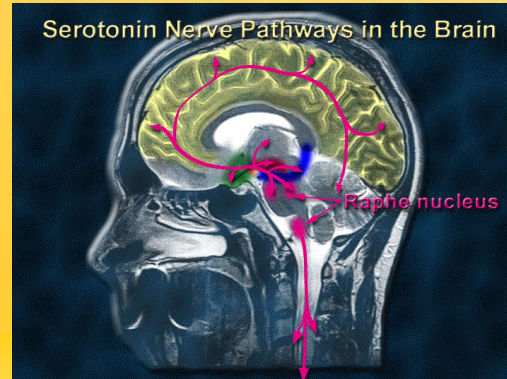
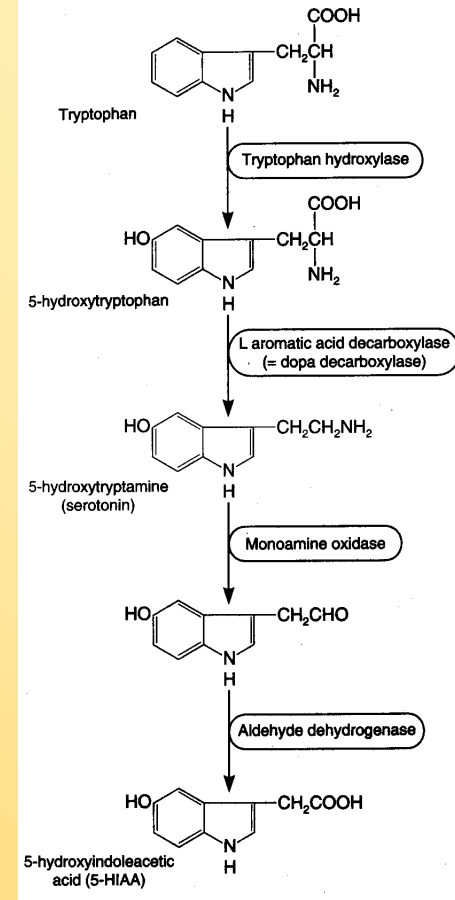
příjem potravy, regulace tělesné teploty, nauzea a

zvracení

- 7 základních typů 5-HT receptorů (5-HT₁-5-HT₇)

- všechny jsou G-proteinového typu (inhibiční /

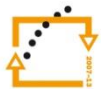
excitační)



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Léčiva působící přes 5-HT neurotransmisi:

Antidepresiva – inhibitory zpětného vychytávání monoaminů:

- tricyklická a tetracyklická – blokují reuptake 5-HT i NA (D):
klopramin, amitriptylin (imipramin, dosulepin)

- heterocyklická – selektivní inhibitory reuptake 5-HT –
fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin, sertralin, citalopram, escitalopram

- selektivní inhibitory reuptake 5-HT a blokátory
5-HT₂ (méně NÚ) – trazodon, nefazodon

Anxiolytikum (úzkostné stavy)- buspiron (stimulace 5-HT_{1A})

Antiemetikum – ondansetron (antagonista 5-HT₃) – terapie cytostatiky

Halucinogeny – LSD, meskalin, psilocybin (agonisté 5-HT₁ a 2)

Serotonin na periférii (mimo CNS):

Kardiovaskulární systém: vazokonstrikce hladké svaloviny velkých cév (5-HT₂),
pokles TK (5-HT_{1A} – inhibice sympatikotonu), zesiluje výdej vazodilatačního
NO

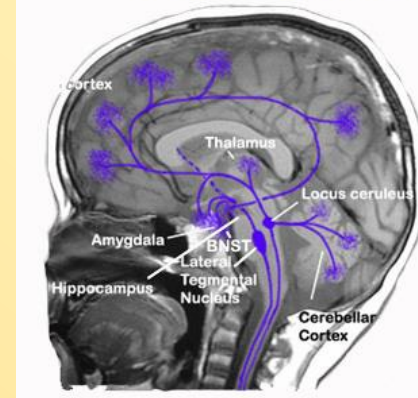
antihypertenzivum – ketanserin (antagonista 5-HT₂)

Trombocyty – agregace, těhotenská hypertenze

GIT – zvýšení střevní motility a sekrece (5-HT₄), prokinetikum – cisaprid

Antimigrenikum – sumatriptan – (agonista 5-HT_{1D} – prokrvení mozku?) ,
ergotamin (neselektivní)

NORADRENALIN



- ve všech oblastech CNS (hypotalamus, limbické oblasti)
- adrenergní synapse podobná jako na periférii

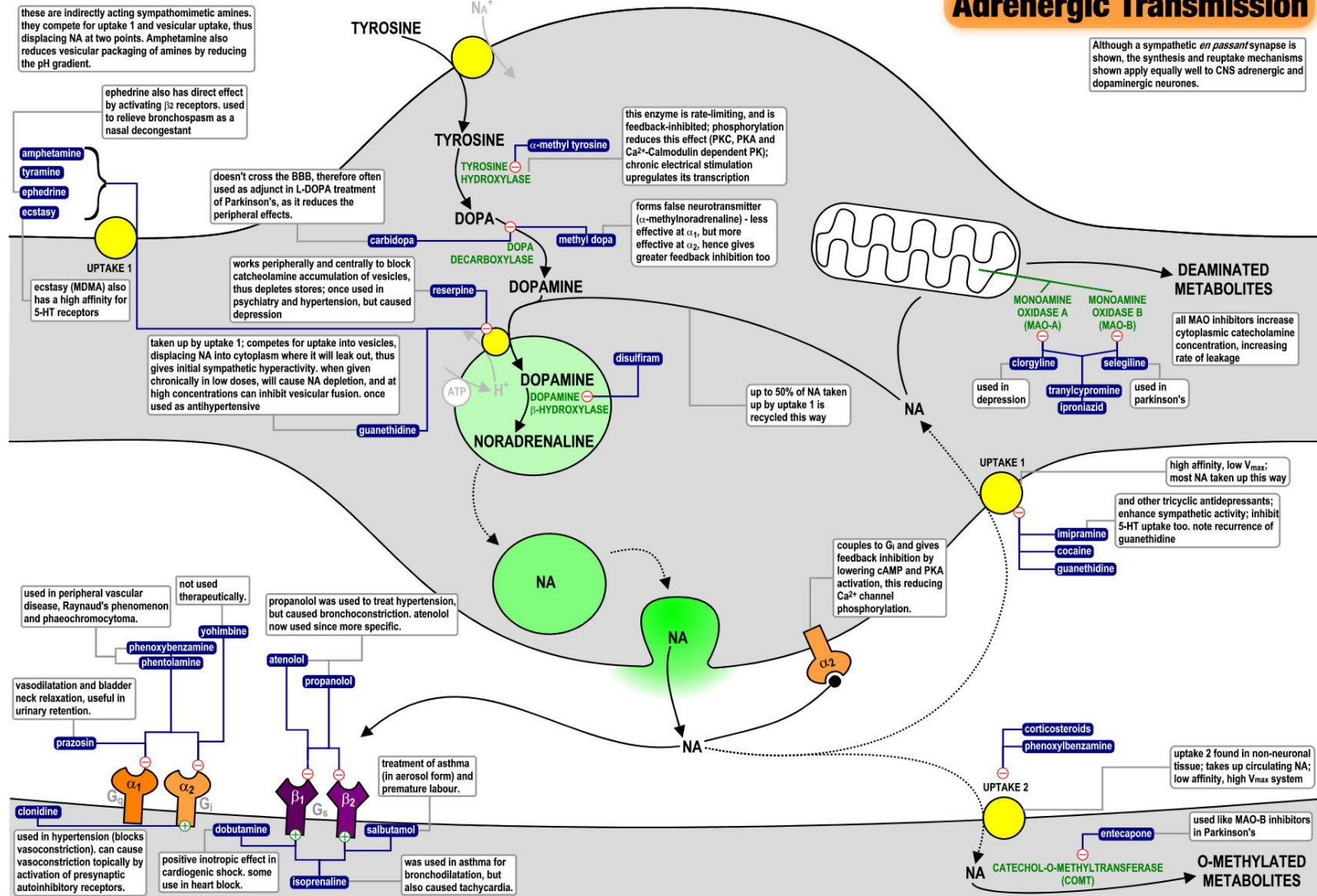
Funkce: ovlivňuje náladu, bdělost, ostražitost; regulace krevního tlaku
(vysoké hladiny : neklid, mánie x nízké hladiny: útlum, apatie, deprese)

Receptory: v CNS α_1 , α_2 , β

Léčiva ovlivňující NA transmisi v CNS:

- tricyklická antidepresiva – norimipramin, nortriptylin, maprotilin – blokáda zpětného vychytávání NA (i 5-HT)
- psychotropní látky (psychomotorika) – kokain, amfetamin
- centrálně působící antihypertenziva (klonidin, α -metyldopa)

Adrenergic Transmission



Although a sympathetic *en passant* synapse is shown, the synthesis and reuptake mechanisms shown apply equally well to CNS adrenergic and dopaminergic neurones.

Investice do rozvoje vzdělávání



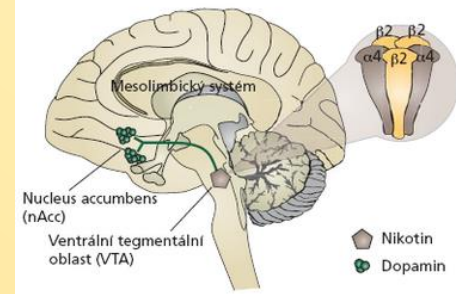
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



ACETYLCHOLIN

Lokalizace: na všech úrovních CNS

- synapse obdobné jako na periférii

Receptory: N_N i M receptory

Funkce:

Kognitivní – paměť (učení, krátkodobá paměť, stav bdělosti)

vysoké hladiny: pocit úzkosti, zvýšená dráždivost, provokace epileptického záchvatu

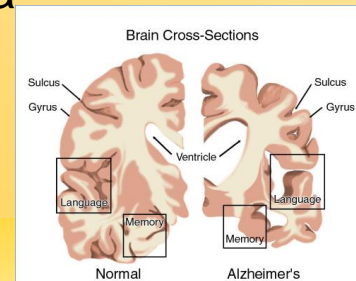
nízké hladiny: výpadky paměti, demence, zmatenost, desorientace

- neurodegenerativní onemocnění – demence, Alzheimerova choroba, parkinsonismus

Léčiva ovlivňující cholinergní transmissi v CNS:

Antiparkinsonika –centrální parasimpatolytika – procyclidin, benzotropin, biperiden, orfenadrin (tremor)

Kognitiva – inhibitory acetylcholinesterázy (galantamin, donepezil) i butyrylcholinesterázy (rivastigmin) – Alzheimerova choroba



Investice do rozvoje vzdělávání



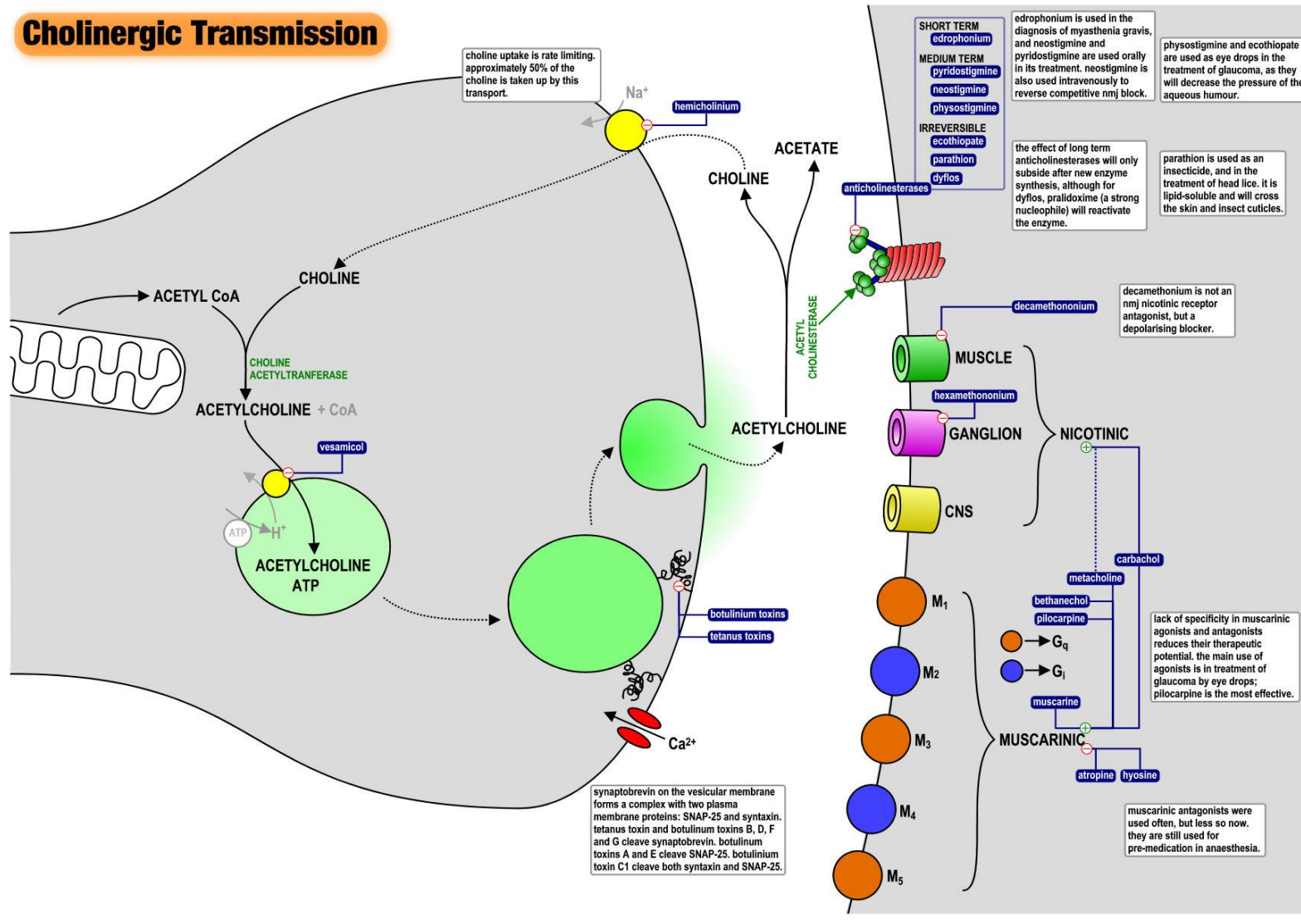
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Cholinergic Transmission



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

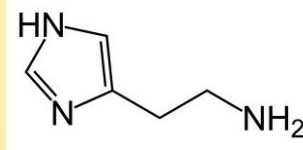


OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

HISTAMIN



- Bazický amin z histidinu (histidin dekarboxyláza)

Lokalizace: v oblasti hypothalamu s projekcí do středního mozku a kůry

Receptory: H1, H2, H3

Funkce: řídí zákl. živ. funkce- regulace těl. teploty, krevního tlaku, cyklu spánek-bdění, příjmu potravy, uvolnění některých hormonů

- Antiemetický a tlumivý účinek antagonistů H₁ receptorů (H₁ antihistaminika)

Histamin mimo CNS:

Lokalizace: ve všech tkáních – žírné buňky (kůže, plíce, mukóza GIT...), bazofily

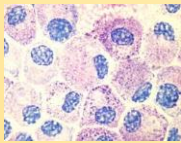
- v zásobních vezikulech (+heparin)

- uvolnění ze zásobních vezikul – exogenně/endogenně navozenou exocytózou, lýza žírných buněk, modifikace membrány, vytěsnění vezikul

- uvolnění zprostředkované antigenem – hypersenzitivní reakce typu I (IgE)

- Uvolnění nezávisle na Ag – poškození buňky, tkáně (chlad, ozáření, zánět, mechanické poškození, léčiva (morfin, kodein, d-tubokurarin...), endogenní látky (bradykinin, somatostatin...)

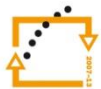
- látky zvyšující cAMP (adrenalin, beta-adrenergní agonisté), PGE₂



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Mechanismus účinku histaminu, účinky na jednotlivé orgány: Histaminové receptory spřažené s G proteinem

	Mechanismus účinku	Lokalizace	Účinky
H1	Gq (vzestup Ca)	Hladká svalovina bronchů, střev, cévy, mozek	Zvýšení tonu hladkých svalů (bronchy, střevo) Uvolnění NO z endotelu (vazodilatace) Zvýšení cévní permeability (edém) Stimulace senzitivních nervových zakončení (svědění) Hypersekrece slizničních žláz, uvolnění catecholaminů z nadledvin Zvýšení bdělosti anafylaxe
H2	Gs	Gastrická mukóza, srdce, žírné bb, malé cévy, mozek	Zvýšení sekrece žaludeční šťávy Vzestup srdeční frekvence a kontraktility
H3	Gi	CNS, presynapticky	Inhibice uvolnění histaminu, transmitterů
H4	Gi	Eozinofily, leukocyty, kostní dřeň, plíce	Regulace imunitního systému

Investice do rozvoje vzdělávání



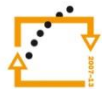
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

**Histaminový šok: hypotenze, bronchokonstrikce, abdominální křeče
– anafylaktický šok**

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Látky antagonizující účinky histaminu:

- Zabránění uvolnění histaminu z dep (kromoglykát, nedokromyl)
- Zablokování histaminových receptorů antagonisty – antihistaminika
- Antagonizování účinků uvolněného histaminu (adrenalin uvolní bronchokonstrikci)

Antihistaminika

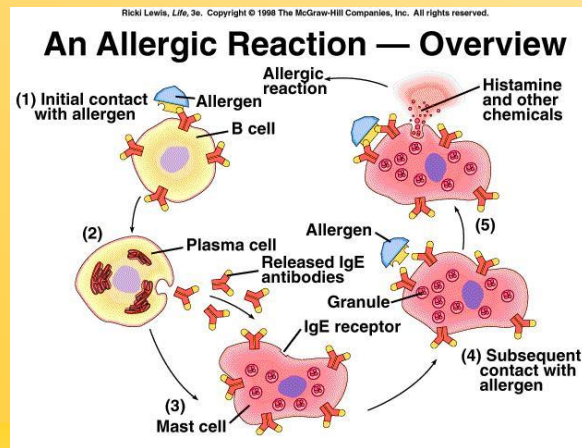
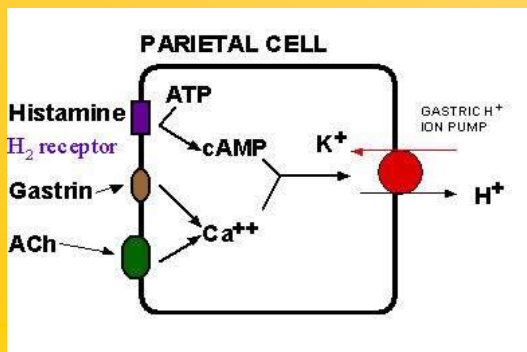
H1-lytika: sedativní (+anti-M, anti-5-HT, alfa2-lytické účinky): moxastin, difenhydramin, dimenhydrat, embramin, clemastin, carbinoxamin

- nesedativní (méně aditivních účinků): loratadin, cetirizin...

Indikace: alergické rce, nauzea a zvracení (kinetózy)

H2-lytika: potlačení sekrece žaludečních šťáv (H2, gastrin, acetylcholin)
cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin, roxatidin

Indikace: peptický vřed



GABA–kyselina γ amino máselná

- nejčastější inhibiční neurotransmitter v CNS (široká distribuce v CNS)
- tvoří se dekarboxylací glutamátu, biodegradace deaminací GABA-transaminázou
- volně v cytoplasmě, uvolnění lze blokovat tetanotoxinem

Receptory:

GABA_A -postsynaptický receptor spojen s chloridovým kanálem -způsobuje hyperpolarizaci a pokles excitability,

•**GABA_B** presynaptický receptor je G-proteinového typu ($G_{i/o}$), působí postsynaptickou inhibicí, přes G protein spojen s kanálem pro K^+

Účinky:

Vysoké hladiny: zklidnění, relaxace, ospalost

Snížené hladiny: podrážděnost, úzkost, nespavost, epileptické křeče



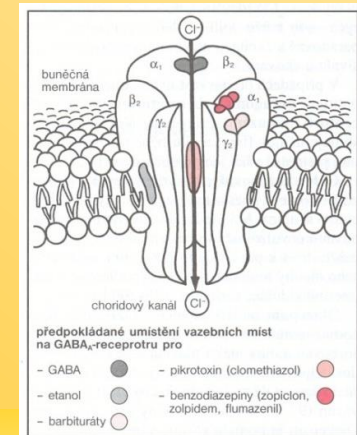
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání



Obr. 7.12. GABA_A-receptorový komplex

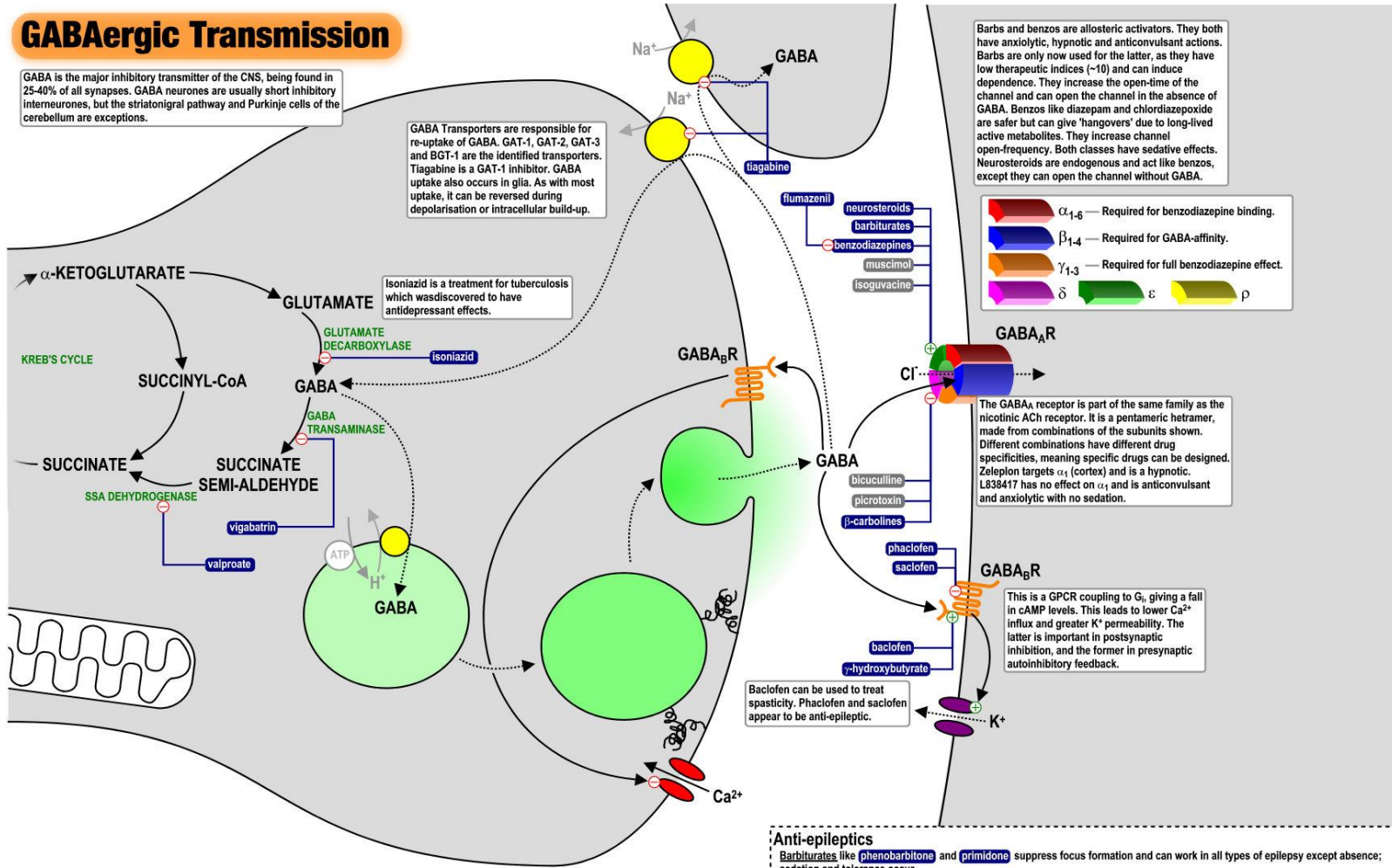
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

GABAergic Transmission

GABA is the major inhibitory transmitter of the CNS, being found in 25-40% of all synapses. GABA neurons are usually short inhibitory interneurons, but the striatonigral pathway and Purkinje cells of the cerebellum are exceptions.

GABA Transporters are responsible for re-uptake of GABA. GAT-1, GAT-2, GAT-3 and BGT-1 are the identified transporters. Tiagabine is a GAT-1 inhibitor. GABA uptake also occurs in glia. As with most uptake, it can be reversed during depolarisation or intracellular build-up.

Isoniazid is a treatment for tuberculosis which was discovered to have antidepressant effects.



Barbs and benzos are allosteric activators. They both have anxiolytic, hypnotic and anticonvulsant actions. Barbs are only now used for the latter, as they have low therapeutic indices (~10) and can induce dependence. They increase the open-time of the channel and can open the channel in the absence of GABA. Benzos like diazepam and chlordiazepoxide are safer but can give 'hangovers' due to long-lived active metabolites. They increase channel open-frequency. Both classes have sedative effects. Neurosteroids are endogenous and act like benzos, except they can open the channel without GABA.



The GABA_A receptor is part of the same family as the nicotinic ACh receptor. It is a pentameric heteromer, made from combinations of the subunits shown. Different combinations have different drug specificities, meaning specific drugs can be designed. Zaleplon targets α₁ (cortex) and is a hypnotic. L838417 has no effect on α₁ and is anticonvulsant and anxiolytic with no sedation.

This is a GPCR coupling to G_i, giving a fall in cAMP levels. This leads to lower Ca²⁺ influx and greater K⁺ permeability. The latter is important in postsynaptic inhibition, and the former in presynaptic autoinhibitory feedback.

Baclofen can be used to treat spasticity. Phaclofen and saclofen appear to be anti-epileptic.

Anti-epileptics
 Barbiturates like phenobarbitone and primidone suppress focus formation and can work in all types of epilepsy except absence; sedation and tolerance occur.
 Benzodiazepines suppress the spread of activity. Sedation and tolerance occur with all members. clobazam can be used as an adjunct in all types; clobazepam can be used in tonic/clonic seizures and status epilepticus. diazepam and lorazepam are used in status epilepticus.
 Synthesis and uptake inhibitors like tiagabine and vigabatrin can be used as adjuncts in partial seizures. valproate can be used in all types of epilepsy and is useful in children as there is no sedative effect; it also acts as a use-dependent Na⁺ channel blocker.
 Use-dependent Na⁺ channel blockers block the spread of activity. carbamazepine, phenytoin and lamotrigine are examples.
 Ca²⁺ channel blockers like ethosuximide and trimethadione can be used in absence epilepsy. They block TCa channels.

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

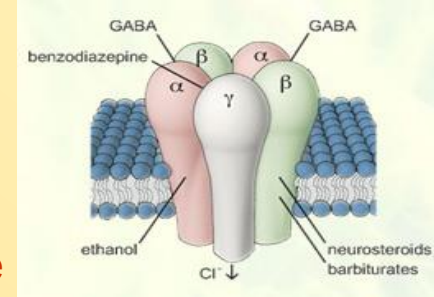
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Látky působící přes GABA neurotransmisi:

Hypnosedativa, anxiolytika: benzodiazepiny, barbituráty

barbituráty: prodlužují působení GABA, méně selektivní, v této indikaci se nedoporučují (léková závislost, tolerance na účinek), celková anestetika i.v. (thiopental)



Benzodiazepiny- allostericky podporují aktivaci GABA-A

receptoru (2 vazebná místa viz obr.) a zesilují působení

GABA (vazbou se změjí konformace a zvýší se afinita GABA k receptoru = Cl-kanál se otevírá častěji, hyperpolarizace membrány) - - účinky

anxiolytické, sedativní, hypnotické, antikonvulzivní, myorelaxační

Indikace: přechodná a krátká insomnie (krátkodobě účinné BZ 2-5h – *midazolam, oxazepam, triazolam*; střednědobě účinné 6-15h – *flunitrazepam, alprazolam, lorazepam*, dlouhodobě účinné 16-100h – *chlordiazepoxid, diazepam, flurazepam*)

- Riziko syndromu závislosti s tolerancí na hypnotický účinek (max. 2-4 týdny)

Selektivní agonisté GABA – parciální agonisté, váží se jen na 1 místo

- *zolpidem, zopiklon, zaleplon*

Antiepileptika

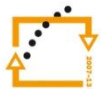
- barbituráty, benzodiazepiny
- Vigabatrin, tiagabin, valproát – inhibice reuptake a biodegradace GABA
- krátkodobě účinná hypnotika

Myotonolytika – baklofen – agonista GABA-B receptoru

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

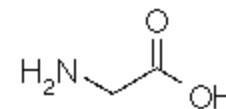


MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ



gly g Glycin

GLYCIN

- glycin je inhibičním neurotransmiterem v míše
- působí na své vlastní receptory podobné GABA_A receptoru (zvyšuje vodivost Cl⁻)

Antagonisté - strychnin, vysoce účinné konvulzivum - kompetitivním antagonistou

- *tetanotoxin*- blokuje uvolnění glycinu



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



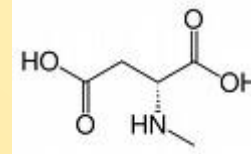
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

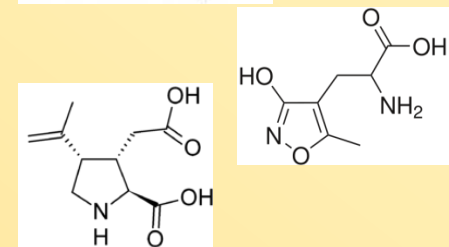
Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Excitační aminokyseliny glutamát a aspartát



- ve vysokých c ve všech oblastech CNS
- glutamát je nejčastější neurotransmitter v CNS



4 základní typy glutamátových receptorů:

Ionotropní (spojeny s kanály):

1. NMDA (podle agonisty N-metyl-D-aspartátu): kanály propustné pro Ca^{2+} , blokovány Mg^{2+} a někt. halocinogeny (fencyklidin, ketamin)
2. AMPA (podle agonisty α -amino-3-hydroxy- 5- metylisoxazol -4 propionové kyseliny)
3. Kainátový receptor
4. Metabotropní receptory mGluR (metabolismus fosfatidylinostiulu)

- silná stimulace glutamátových receptorů je spojená s fenoménem excitotoxicity- navození neuronální smrti
- Neurotoxické působení při ischemii mozku, závažné formy epilepsie aj. neurodegenerativních onemocnění mozku

Léčiva ovlivňující neurotransmisi glutamátu:

Antiepileptika – gabapentin (inhibuje uvolnění glutamátu), topiramát (blokuje postsynaptické glutamátové receptory)

Akutní cévní mozková příhoda, Alzheimerova choroba – memantin – nekompetitivní antagonist NMDA (SRN)



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



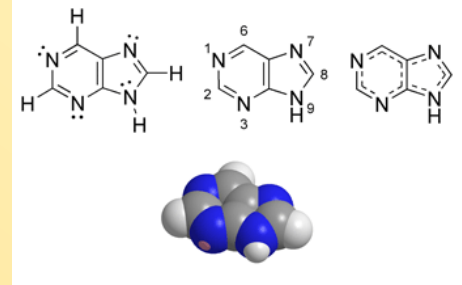
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Purinoreceptory



-inhibiční neurotransmise v CNS *adenosin* působí prostřednictvím adenosinových receptorů A₁ a A₂ sedativně, antikonvulzivně
-methylxantiny (např. kofein) jsou antagonisté na A₂ receptorech, působí stimulačně

Receptor	Aktivace/Inhibice	Signalizace
P1 receptory (Adenosinové receptory)	Adenosin/ kofein (xantiny)	G protein
P2Y receptory	<ul style="list-style-type: none"> • nukleotidy ATP • ADP, UTP, UDP • UDP-glukóza 	G protein
P2X receptory	ATP	ligand-gated iontový kanál

Investice do rozvoje vzdělávání



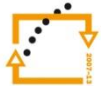
evropský sociální fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

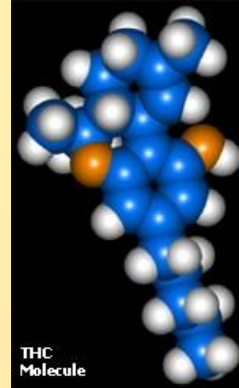


OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Kanabinoidní receptory



CB₁ – CNS – euforický a antikonvulzivní účinek, presynaptické
CB₂ – periferní tkáň (buňky imunitního systému)

Fytokanabinoidy – nejúčinnější kanabinoid *Canabis sativa* je **Δ⁹-tetrahydrocannabinol**

(Δ⁹-THC, commonly called THC)

**Endokanabinoidy- *Anandamid* (syn. Arachidonylethanolamid- AEA)
2-Arachidonoylglycerol (2-AG)**

– endogenní neurotransmitery v CNS

Syntenické kanabinoidy- NABILON –antiemetické účinky a zvýšení chuti k jídlu u pacientů s AIDS nebo po chemoterapii

- studuje se i v souvislosti s terapií roztroušené sklerózy nebo Alzheimerovy choroby



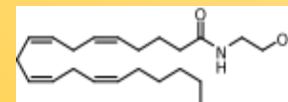
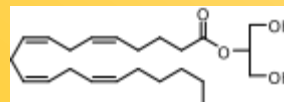
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Peptidové neuromediátory

-peptidové neuromediátory neaktivují receptory spjaté s iontovými kanály,

-aktivují řadu G-proteinových receptorů, odpověď je pomalejší, jedná se tedy v užším slova smyslu o *neuromodulátory*

opioidní peptidy – peptidy s působením podobným morfinu; mezi nejznámější patří leu-enkefalin, met-enkefalin, dynorfin A, β -endorfin, nociceptin

tachykininy (*substance P, neurokininy A a B*)

-podílejí se na nociceptivní transmisi (přenosu bolesti), především prostřednictvím NK₁-receptorů; antagonisté NK receptorů mají potenciál působení analgetik

dále např insulin, cholecystokinin, somatostatin, substance P atd.

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



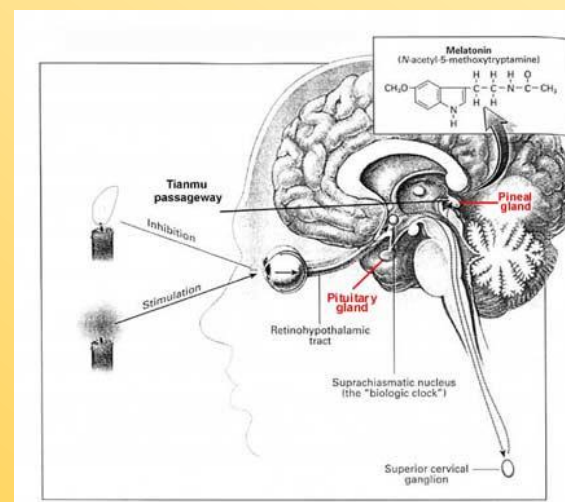
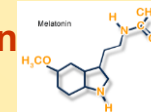
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Melatonin

- tvořen z 5-HT v epifyze, odkud je vylučován jako cirkulující hormon
- melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamin)
 - sekrece je ovlivňována světlem, ve dne je nízká, v noci vysoká („biologické hodiny“)
 - působí v CNS prostřednictvím několika typů receptorů
 - při p.o. podání působí sedativně – využívá se k překonání tzv. syndromu „jet-lag“ (opoždění biologických hodin v novém časovém pásmu při cestách letadlem a překonáním několika pásem během krátké doby, zejména při cestě ze západu na východ)



Oxid dusnatý (NO)

- neuronální NOS (neuronální NO syntáza; nNOS) je lokalizována v mnoha regionech mozku, její aktivita stoupá se ↑ intracelulární koncentrace Ca^{2+}
- NO ovlivňuje funkci neuronů vzestupem cGMP, může působit excitačně i inhibičně
- ve větších koncentracích působí NO neurotoxicky
- (inhibice nNOS chrání v experimentu mozek proti ischemickému poškození)

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Konec

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.