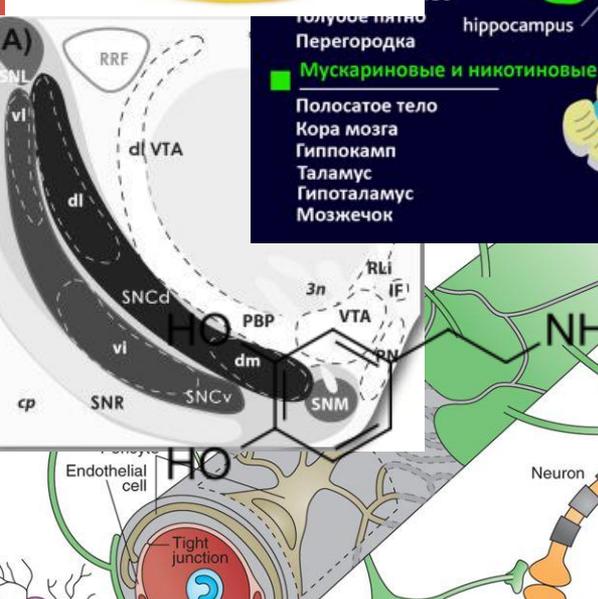
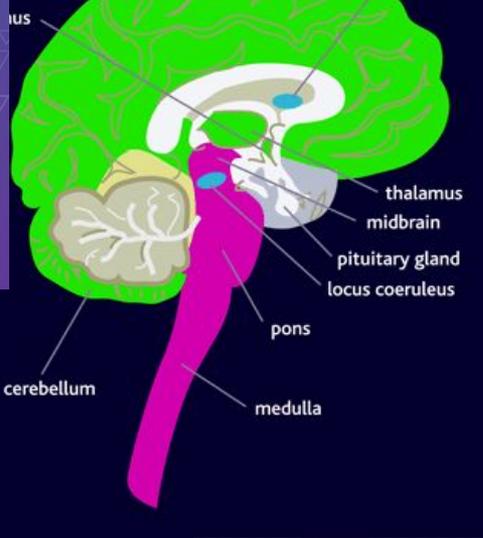


Neurotransmitter - GABA

BY - Tisha Mansinghka



Голубое пятно
Перегорodka
Мускариновые и никотиновые
Полосатое тело
Кора мозга
Гиппокамп
Таламус
Гипоталамус
Мозжечок

hippocampus
hypothalamus
substantia nigra

When the patient lashes out against "them" — THORAZINE® quickly puts an end to his violent outburst

brand of chlorpromazine

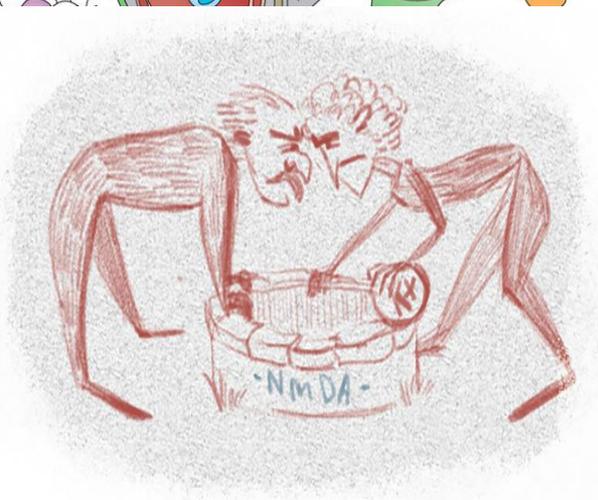
'Thorazine' is especially effective when the psychotic episode is triggered by delusions or hallucinations.

At the outset of treatment, Thorazine's combination of antipsychotic and sedative effects provides both emotional and physical calmness. Assaultive or destructive behavior is rapidly controlled.

As therapy continues, the initial sedative effect gradually disappears. But the antipsychotic effect continues, helping to dispel or modify delusions, hallucinations and confusion, while keeping the patient calm and approachable.

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES
leaders in psychopharmaceutical research

ADRENAL/NE <chem>CC12CCC3C(C1)N(C)CC3</chem> Fight or flight neurotransmitter	NORADRENALINE <chem>CC12CCC3C(C1)N(C)CC3</chem> Concentration neurotransmitter	DOPAMINE <chem>C1=NC2=C(N1)C(=O)N(C)C2</chem> Pleasure neurotransmitter	SEROTONIN <chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=O)N(C)C2</chem> Mood neurotransmitter
GABA <chem>C1=NC2=C(N1)C(=O)N(C)C2</chem> Calming neurotransmitter	ACETYLCHOLINE <chem>CC(=O)NCC</chem> Learning neurotransmitter	GLUTAMATE <chem>C1=NC2=C(N1)C(=O)N(C)C2</chem> Memory neurotransmitter	ENDORPHINS <chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=O)N(C)C2</chem> Euphoria neurotransmitter



A reminder advertisement — for prescribing information, please see PDS or available literature.

НЕЙРОМЕДИАТОРЫ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Подготовил студент гр. ОКП-301:
Васильченко И.Е.

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Понятие нейромедиатор напрямую связано с терминами: синапс, потенциал действия и потенциал покоя нервной клетки, а также с такими именами как Чарльз Шерингтон, Генри Дейл, Отто Лёви. Первый из этих людей ввёл в науку понятие «Синапс», Г.Дейл и О. Лёви были теми, кто открыл первые медиаторы, участвующие в передаче сигнала в нервных клетках, а также раскрывшими «существование» химических синапсов. Этими медиаторами были Ацетилхолин, Адреналин и Норадреналин.

Приложили руку к раскрытию работы нервных клеток и другие учёные, в том числе и российского (?) происхождения. К таковым относят и Лину Соломоновну Штерн, внёсшую в науку понятие «Гематоэнцефалический барьер». Примечательно и одновременно печально, что при расцвете науки о нервных клетках на период с 1900 года до наших лет, многие открытия пришлось на военный и послевоенный периоды, что сказалось на жизни учёных. Те же О. Лёви пришлось отдать сбережения, пришедшие от нобелевской премии нацистскому сообществу в качестве платы за выезд из страны, а Л. Штерн была под заключением в течении 3,5 лет, что, хотя и было связано с её политическими взглядами. Тем не менее, в истории весьма много примеров о тяжелой жизни научного сообщества в то время, что, конечно не может не поражать любого заинтересованного человека.

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Медиаторы нервной системы являются одним из основных факторов передачи нервного импульса клетки. Это биологически активные химические вещества, распространяющие свои влияния как на периферическую, так и на центральную нервную систему. Одной из основных классификаций является деление М. на возбуждающие и тормозные. Это будет верно, с той оговоркой, что не все выполняют только одну функцию. Существуют и те, которые способствуют генерации возбуждающего пост-синаптического потенциала (ВПСП), так и тормозного (ТПСП). А помимо этого, существуют еще и рецепторы, которые, также могут отличаться по своим функциям. Но обо всё по порядку и начнем с жизненного цикла медиатора НС. Он включает в себя:

- - синтез
- - загрузку в везикулы
- - транспорт в пресинаптическое окончание
- - выделение в синаптическую щель
- - связывание с рецептором на постсинаптической мембране
- - инактивацию

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Образование медиатора может происходить как в пресинаптическом окончании, так и в соме (теле) клетки. Обычно, когда мы говорим о последних, то имеем в виду вещества – модуляторы (или комедиаторы). Их отличает:

- **Скорость** и качество воздействия на клетку
- **Количество и размер везикул**, в которых они «выпускаются»
- **Отсутствие** механизма **обратного захвата**
- **Механизм происхождения**- модуляторы могут образовываться не только нервной клеткой, но и клетками глии
- **Состав** – обычно модуляторы – это вещества нейропептиды, большие по объему чем медиаторы.

Сравнительная таблица

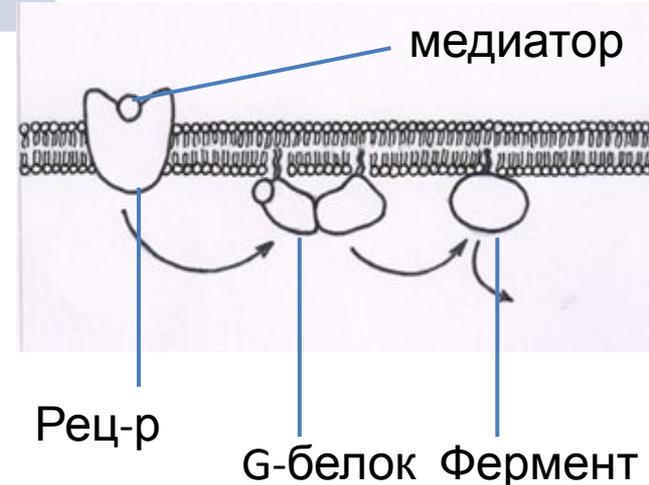
Медиаторы (Аминокислоты)	Медиаторы (Моноамины)	Модуляторы (Пептиды)
Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) Глутамат Глицин Таурин	Ацетилхолин Дофамин Норадреналин Серотонин Гистамин	Энкефалины, Эндорфины, Вещество Р, Соматостатин, Нейротензин, АКТГ (адренокортикотропин), Ангиотензин, Окситоцин, Вазопрессин, Вазоактивный кишечный пептид, Соматостатин, Тиреолиберин, Бомбезин, Холецистокининоподобный пептид Карнозин

Синтез каждого нейромедиатора связан с ферментами, осуществляющими соответствующие реакции и от веществ-предшественников. От количества активности первых зависит активность медиаторной системы.

Рецепторы для медиаторов, также, отличаются. Они делятся, в основном на две категории:

1. Метаботропные – медленные – возбуждение которого запускает ряд биохимических реакций (внутриклеточного метаболизма). На внутренней стороне рецептора – ряд других белков-ферментов и белков-посредников. В результате, под действием импульса происходит следующая реакция:

Воздействие на G-белок => белок-фермент (эффекторный б.) синтезирует => белок-посредник (вторичный)=>
=> запуск изменения свойств мембраны (открытие ионных каналов)



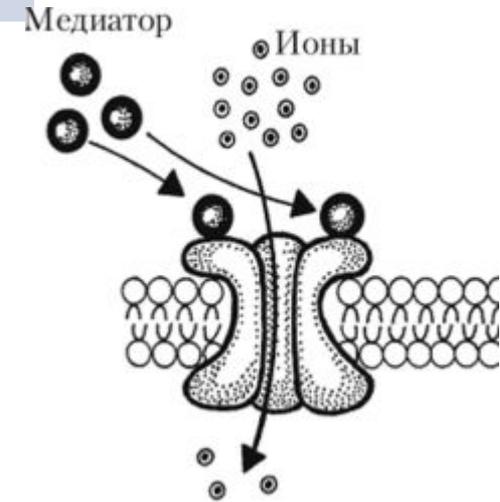
Сравнительная таблица

Медиаторы (Аминокислоты)	Медиаторы (Моноамины)	Модуляторы (Пептиды)
Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) Глутамат Глицин Таурин	Ацетилхолин Дофамин Норадреналин Серотонин Гистамин	Энкефалины, Эндорфины, Вещество P, Соматостатин, Нейротензин, АКТГ (адренокортикотропин), Ангиотензин, Окситоцин, Вазопрессин, Вазоактивный кишечный пептид, Соматостатин, Тиреолиберин, Бомбезин, Холецистокининоподобный пептид Карнозин

Синтез каждого нейромедиатора связан с ферментами, осуществляющими соответствующие реакции и от веществ-предшественников. От количества активности первых зависит активность медиаторной системы.

Рецепторы для медиаторов, также, отличаются. Они делятся, в основном на две категории:

2. Ионотропные – чувствительная молекула содержит и только активный центра для связывания медиатора, и ионный канал. Изменения в нем более быстрые, чем в метаботропном. В процессе эволюции организм потребовалась более скоростная передача информации, что способствовало образованию данного механизма.



Вещества- медиаторы разделяются на два типа:

1. Аминокислоты – нейромедиаторы.

2. Моноамины – органические вещества, содержащие одну в своей химической формуле одну аминогруппу – NH₂.

Образованные путём удаления COOH группы = **декарбоксилирования**. Их также называют Биогенными аминами. Этот процесс является распространенным явлением образованием медиатора.

Итак, первый медиатор, не открытый, но по численности в организме это – **Глутамат**:

- Главный возбуждающий медиатор
- Используемый фермент – глутамина
- Пищевая аминокислота, малопроемим через ГЭБ
- Синтез – в пресинаптическом окончании

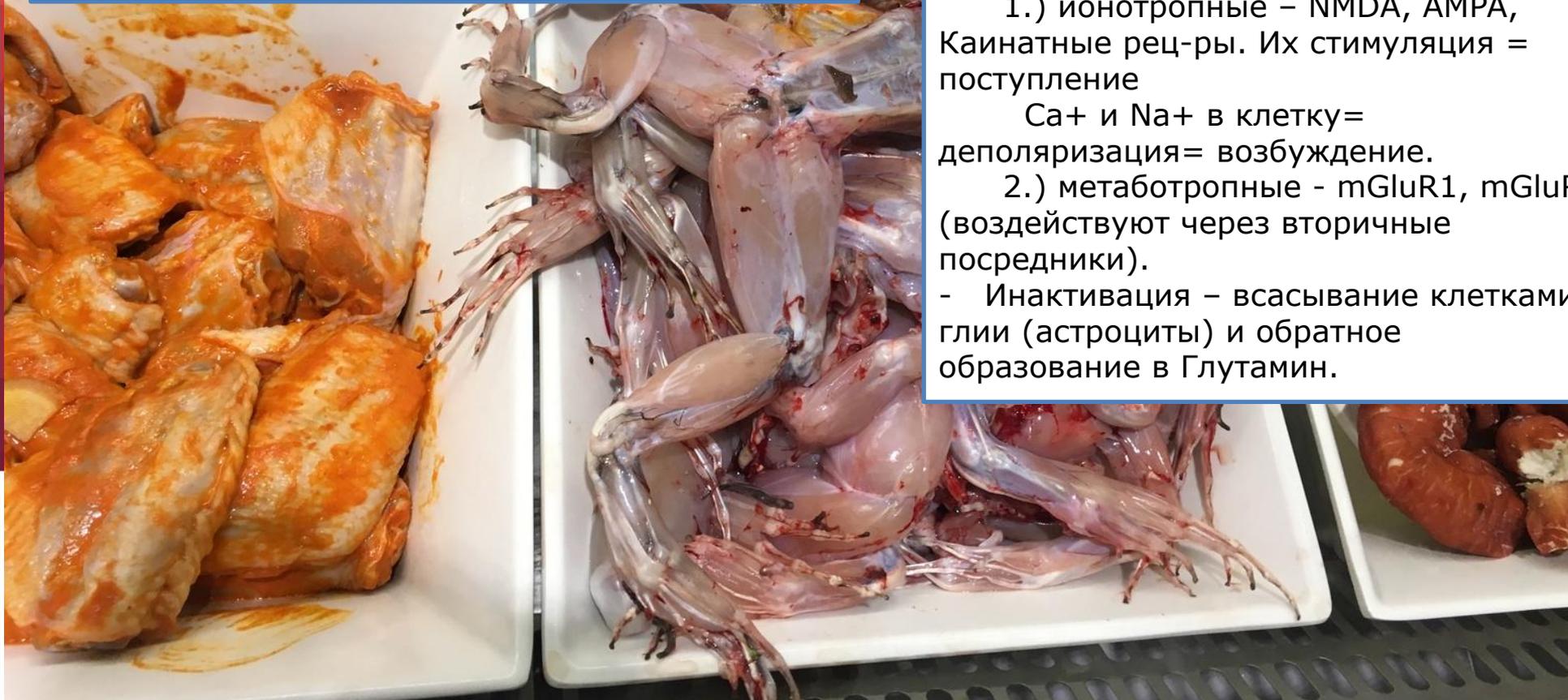
- Рецепторы:

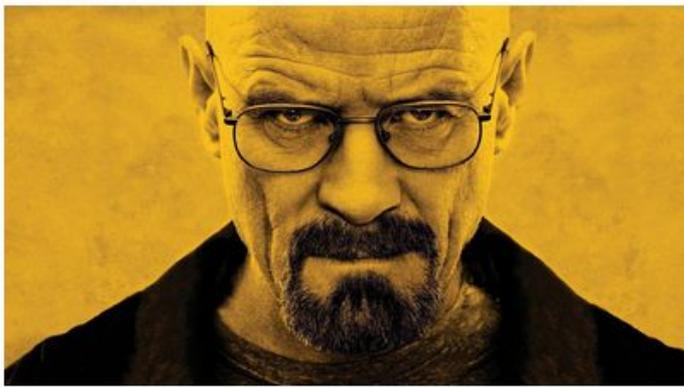
1.) ионотропные – NMDA, AMPA, Каинатные рец-ры. Их стимуляция = поступление

Ca⁺ и Na⁺ в клетку = деполяризация = возбуждение.

2.) метаботропные - mGluR1, mGluR2 (воздействуют через вторичные посредники).

- Инактивация – всасывание клетками глии (астроциты) и обратное образование в Глутамин.





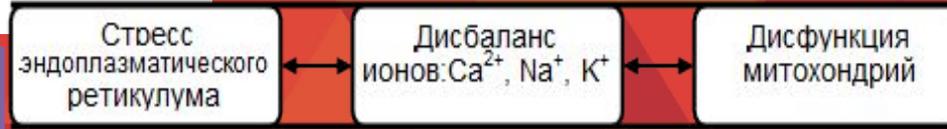
ответить

+1 DDoctorFox 2 года назад

Кстати хотел добавить про Глутамат - он является важнейшим веществом в патогенезе каскадного и быстроразвивающегося разрушения нейронов в ГМ (головном мозге), происходит это примерно так - представим что группа нейронов погибла из за ишемии или механической травмы. Разрушаясь они высвобождают глутамат (который содержался в не самых малых концентрациях внутри клеток) в межклеточную жидкость, он начинает взаимодействовать с рецепторами кальциевых каналов на ближайших нейронах, открывая их, кальциевые ионы по градиенту концентрации закачиваются в клетку, что приводит к ее гибели, дальше еще больше нейронов разрушается, высвобождается еще больше глутамата и..ну вы поняли.

ЭКСАЙТОТОКСИН

Чрезмерная активация глутаматных рецепторов



АУТОФАГИЯ

АПОПТОЗ

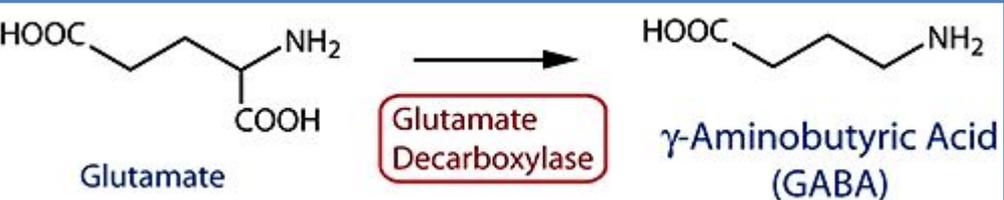
НЕКРОЗ

Использование антагонистов Glu:
препараты – Мемантин, блокирующие канал рецептора NMDA, и соотв-но использующиеся для снятия тревожности, эпилепсии, травм ЧМ и деменции.



ГАМК – главный тормозный медиатор.

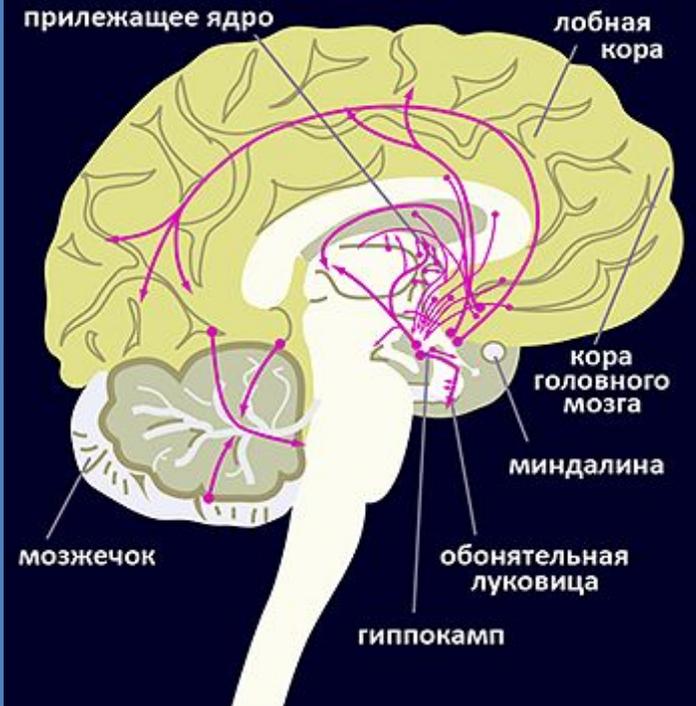
- Синтезируется из молекулы Glu, путём отщепления группы CO₂ (фермент глутамат декарбоксилаза).
- Непищевая аминокислота
- Малопроехидим через ГЭБ
- Нейроны выделяющие ГАМК содержатся в коре мозжечка (клетки Пуркинье), коре, бледном шаре, гипоталамусе, чёрной субстанции, горизонтальных клетках сетчатки.
- В созревающих клетках является возбуждающим медиатором



- Рецепторы:
 - 1.) ГАМК –а – ионотропные, постсинаптические, вызывают ТПСР.
 - 2.) ГАМК – б – метаботропные, пресинаптические, осущ-ют подавление других медиаторов.

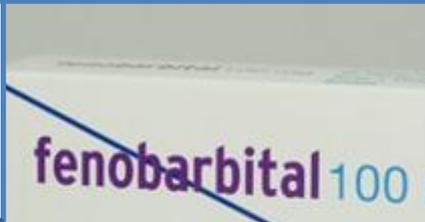


- Нарушения соотношения глутамат/ ГАМК в мозге лежит в генезе судорог. Именно, поэтому, в клинике является актуальным использование барбитуратов, в качестве препаратов для наркоза и обычно - при эпилепсии, а бензодиазепины – в качестве транквилизаторов (снотворных) и успокаивающих.



Сходным действием с ГАМК обладает и аминокислота – **Глицин**- пищевая, потребление которой составляет примерно 1 гр. в день из белковых продуктов.

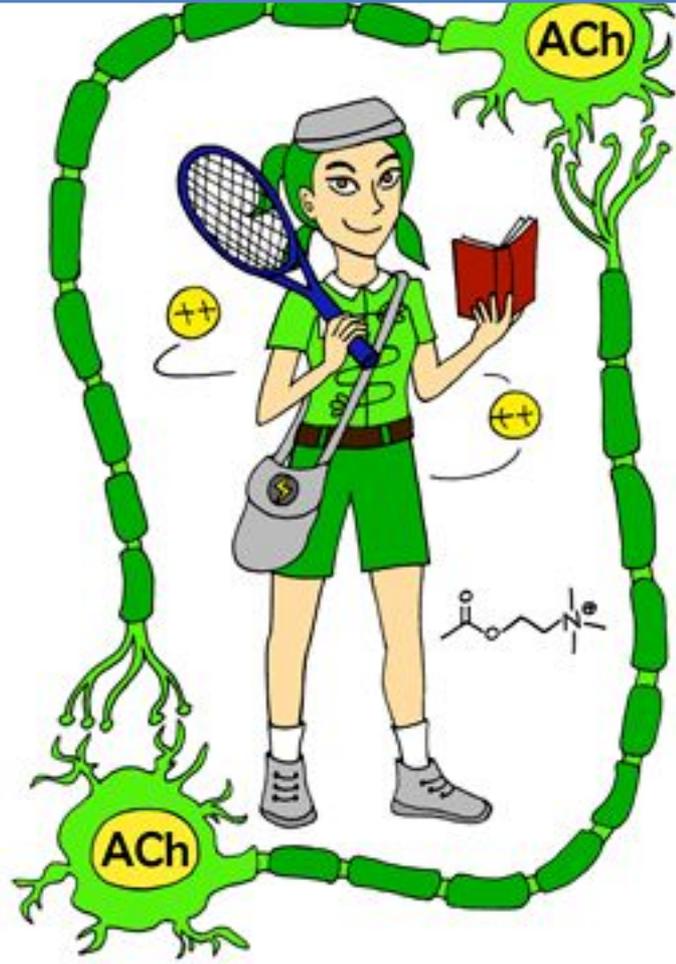
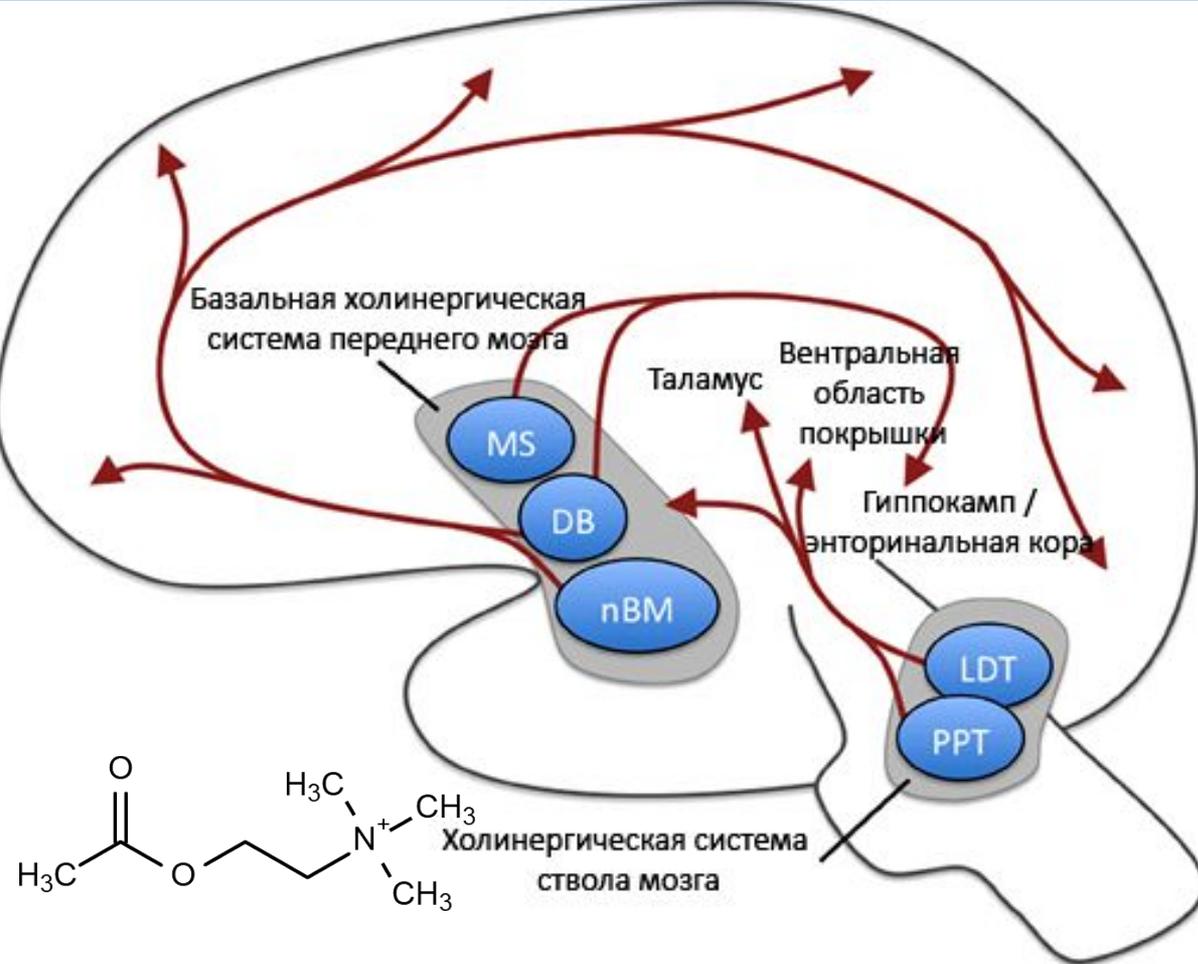
- Имеет один тип рецепторов
- Способствует только ТПСР
- Содержится в клетках Реншоу мотонейронов СМ
- Нейроны содержатся в коре, сетчатке (колбочковые, биполярные и интерплексиформные нейроны)
- токсин - Столбнячная палочка.



паеш глицина



- **Ацетилхолин** – является первым открытым медиатором. Одним из основных медиаторов парасимпатической нервной системы.
- Нейроны А. располагаются в коре больших полушарий, продолговатом мозге, среднем мозге, гипоталамусе. Ацх синтезируется в пресинаптическом окончании.
- Помимо торможения, соотв-но является возбуждающим медиатором, влияющим на процессы движения и сокращения мускулатуры
- 2 типа рецепторов (по агонистам): Никотиновые (N-холино-рецепторы) и мускариновые (M-холино-рецепторы).



Никотиновые рецепторы – ионотропные, способствуют генерации только ВПСП.

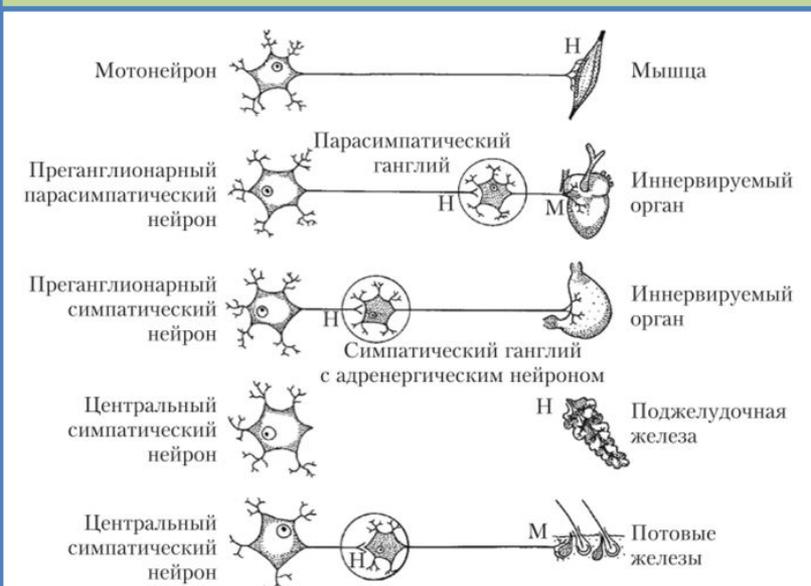
- Располагаются: в

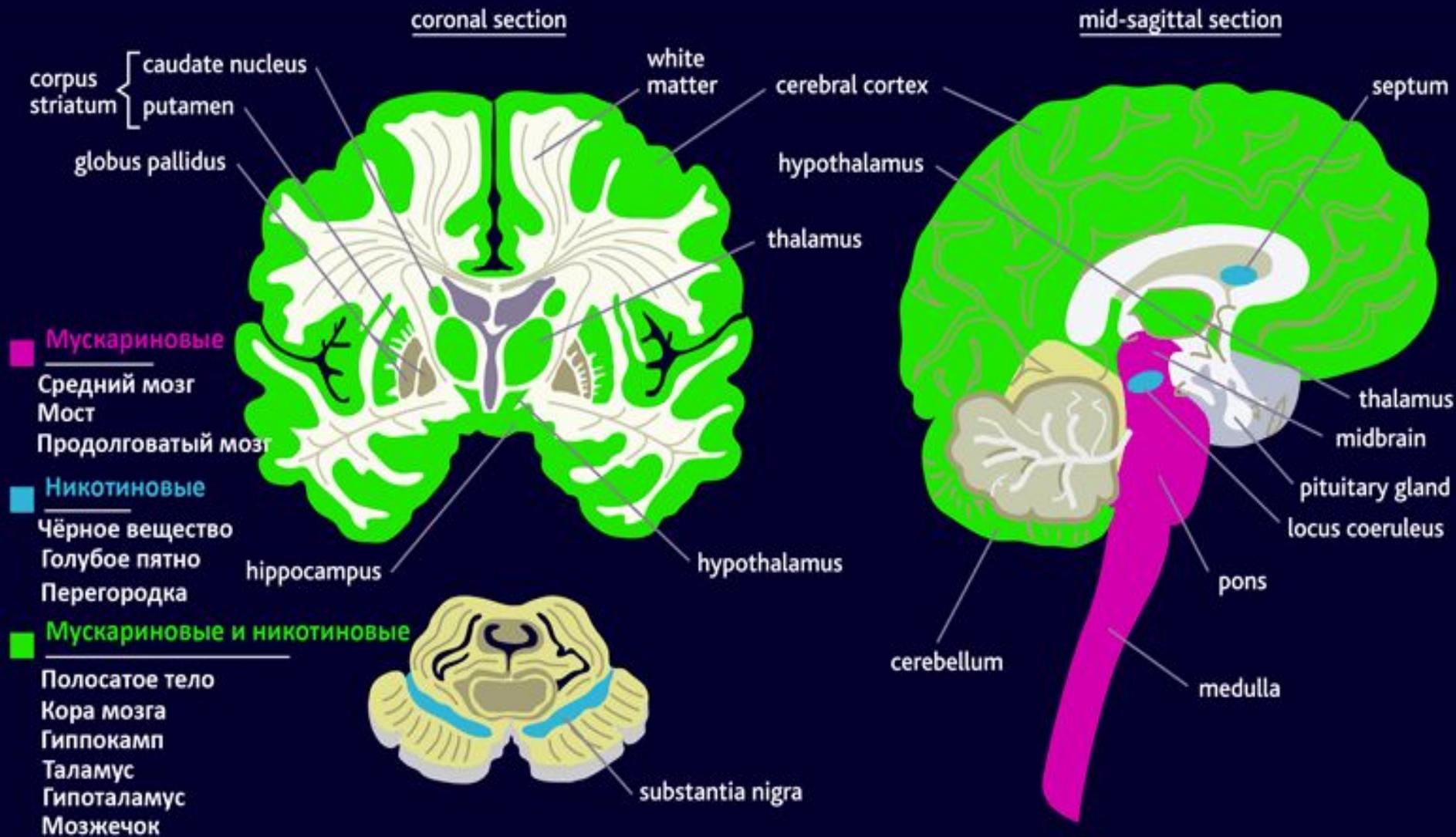
1. голубое пятно
 2. чёрная субстанция
 3. перегородка
 4. гипоталамус
 5. кора
- и др.

Антагонисты данных рецепторов, это - Н-холинолитики (миорелаксанты, противоэпилептические препараты, ганглиоблокаторы).

Мускариновые рецепторы – метаботропные, способствуют как ВПСП, так и ТПСР.

Данные рецепторы и их взаимодействие с Ацх способствует работе автономных процессов (процессы дыхания, расширение/ сужение сосудов, регуляции температуры тела и тд.), т.е. содержатся в сердечной мышце, клетках гладкой мускулатуры.





Ну, агонистом **мускариновых** рецепторов является вещества: **Мускарин** (яд мухомора) и Атропин (токсин растения Дурмана), употребление второго в клинике используется как кардиостимулятора или спазмолитика гладкой мускулатуры – желудка, кишечника, бронхов (ибо блокирует парасимпатические влияния и вызывает расширение зрачков, бронхов, сердцебиение, сухость во рту). Своё токсическое влияние он проявляет в виде галлюцинаций, бреда

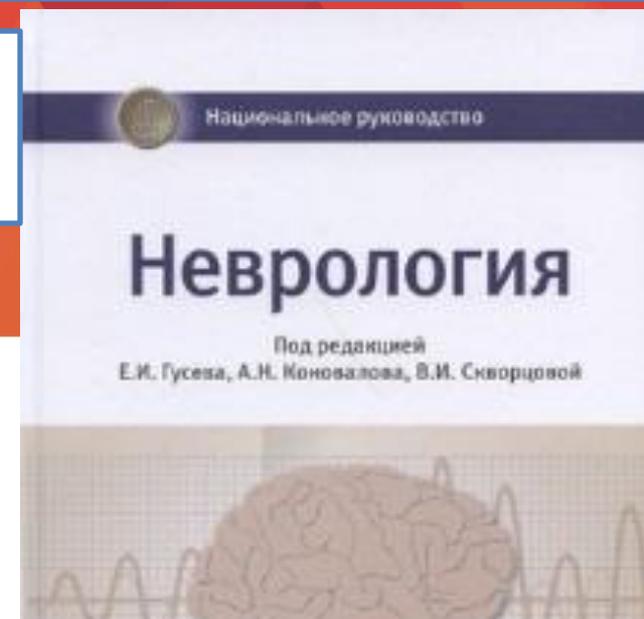
Стоит упомянуть, что снижение ацетилхолина сопровождается при болезни Альцгеймера, при этом выработка глутамата увеличена. Со вторым борется препарат Мемантин (обратимый антагонист NMDA рецепторов глутамата), а первыми - донепезил, ривастигмин и галантамин. С 1990 г. для уменьшения выраженности основных симптомов БА успешно применялись препараты, потимизирующие синаптическую передачу = ингибиторы ф. ацетилхоинэстеразы. При этом, в исследовании с 2002 по 2017 год было выявлено, что от Донепезила, в следствии рабдомиолиза* скончалось 88 человек, а при использовании Ривастигмина и Галантимина – 16 человек. Впрочем, гипотеза, согласно которой в основе патологии лежал холинергический дефицит сдала позиции, поскольку использование восстанавливающих ацетилхолин делал симптомы менее выраженными, но никак не влияло на прогрессирование.

***рабдомиолиз – разрушение клеток мышц (миопатия) с развитием почечной недостаточности.**

Ссылки:

1. <https://nplus1.ru/news/2019/09/17/donepezil>
2. <https://newtimes.ru/articles/detail/109556/>
3. <https://nplus1.ru/news/2019/06/25/another-one>
4. <https://www.popmech.ru/science/385282-что-такое-болезнь-альцгеймера-и-почему-людям-заболевают-слабоумием/>

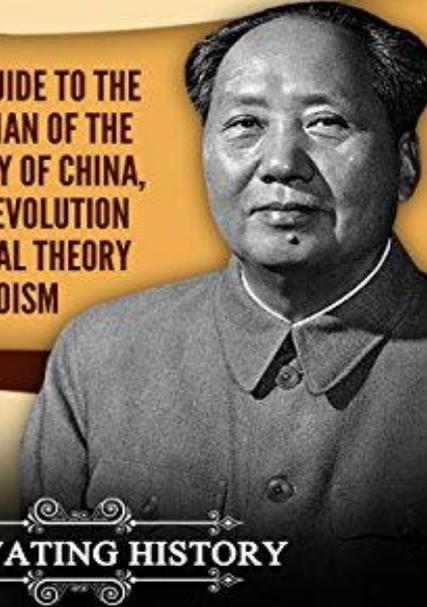
ИНГИБИТОРЫ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ + ПРЕПАРАТЫ МЕМАНТИН (антагонист NMDA



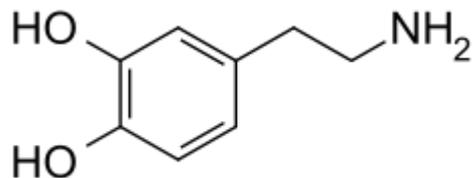
- Дофамин** – моноамин, в организме человека синтезируется из левовращающей формы дигидроксифенилаланина – L-ДОФА, который является продуктом гидроксилирования (окисления) аминокислоты – Тирозина (незаменимая пищевая аминокислота).
- Имеет порядка 17 рецепторов
 - Медиатор ЦНС, но не периферии
 - Синтез в пресинаптическом окончании
 - Имеет механизм ауторецепции (тормозит собственный экзоцитоз)
 - Инактивируется MAO и КОМТ
 - Предшествует образованию Норадреналину и Адреналину
 - DA соответствуют 5- рецепторов. Основные – D1 и D2
 - Основные структуры: ЧС, вентральная покрышка, кора, мозжечок, базальные ганглии (в т.ч. Стриатум)

MAO ZEDONG

A CAPTIVATING GUIDE TO THE LIFE OF A CHAIRMAN OF THE COMMUNIST PARTY OF CHINA, THE CULTURAL REVOLUTION AND THE POLITICAL THEORY CALLED MAOISM



CAPTIVATING HISTORY



Не хочешь немного дофамина?

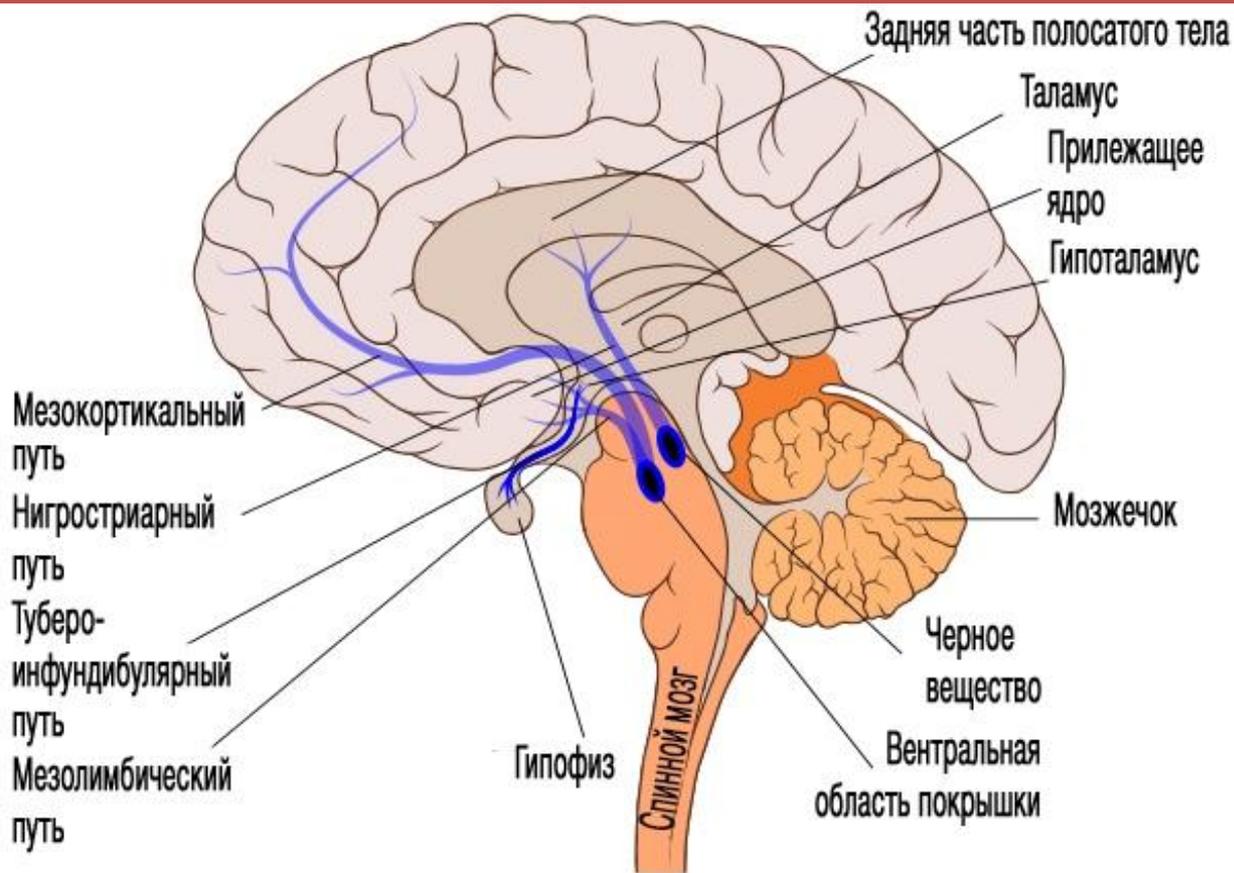
Существует 7 систем-шоссе ДА:

- эфферентная среднего мозга;
- туберо-инфундибулярная;
- диэнцефально-спинальная;
- инсерто-гипоталамическая;
- перивентрикулярная;
- ольфакторная;
- ретинальная.

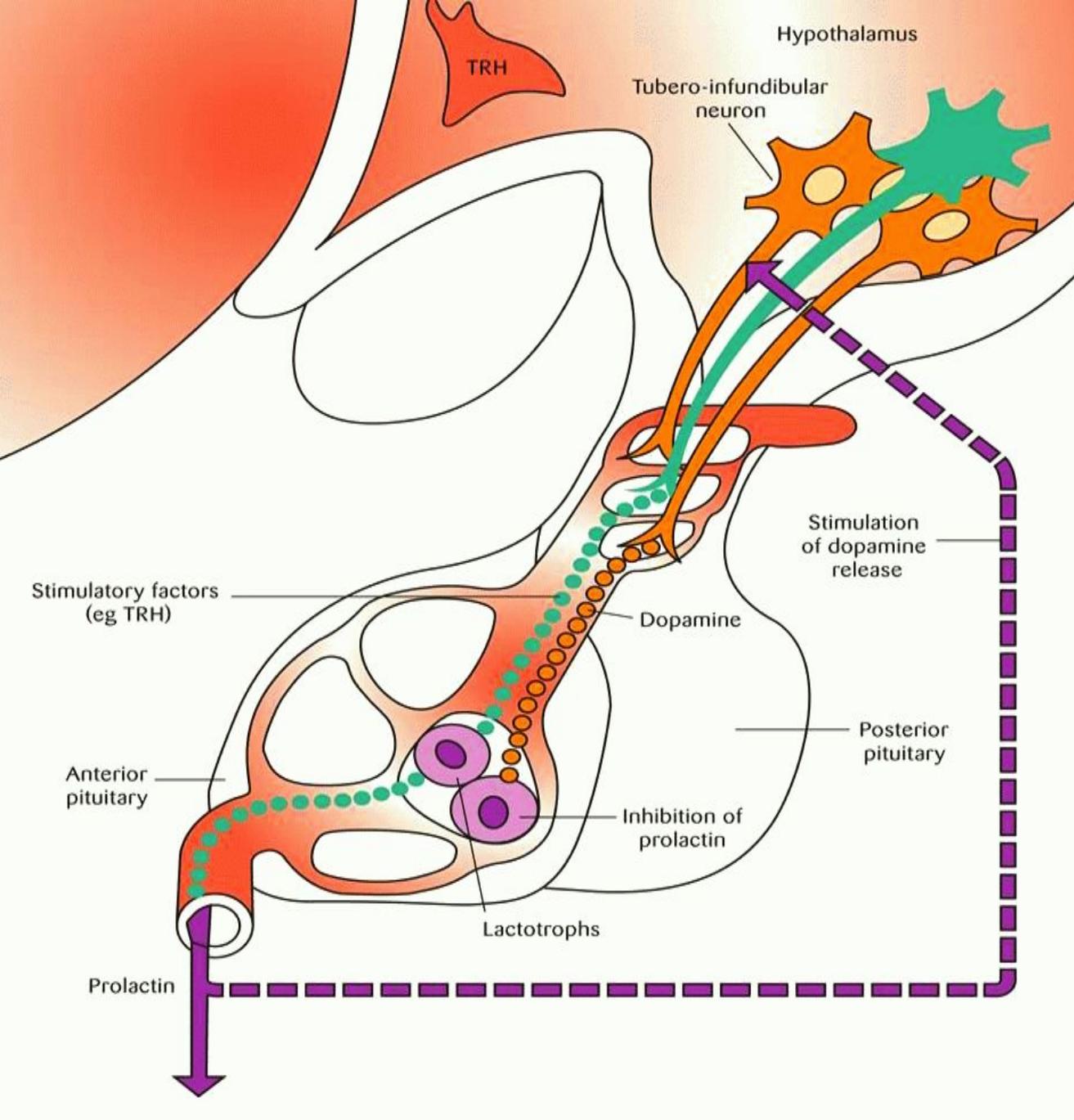
Эфферентная система среднего мозга, включает в себя 3 подсистемы:

1. Нигростриарную (она же мезостриарная)
2. Мезолимбическую
3. Мезокортикальную.

Механизм выработки грудного молока



Работа туберинфундибулярного осуществляет контроль секреции пролактина. В норме – материнское поведение. Нарушение секреции => гиперпролактинемия.



Гипопролактинемия – может встречаться при употреблении агонистов ДА.

Гиперпролактинемия – употреблением антагонистов ДА= нейролептики. Проявляется в депрессивной симптоматике, оволосением и ожирением у женщин, нарушением репродуктивной функции.

Нигростриатный (нигростриарный) является самым мощным путем, который вырабатывает 80% всего ДА. ДА по дофаминергетическому нигростриарному пути поступает в хвостатое ядро, где высвобождается в синаптических аппаратах. Тормозя функцию хвостатого ядра, он блокирует выработку ацетилхолина в стриарных холинергических нейронах. Благодаря этим действиям, ДА уменьшает тормозное влияние хвостатого ядра на моторику.

* отмечается, что более активная ЧС способствует более активному поведению.

Нейромеланин, который присутствует в цитоплазме и отличает нейроны ЧС от нейронов другой медиаторной принадлежности. Данный пигмент располагается, также, в норадренергических нейронах голубого пятна. В меньшем количестве, НМ встречается в нейронах гипоталамуса, продолговатого мозга и мозжечка. НМ образуется в результате окисления катехоламинов и дальнейшего взаимодействия с белками, липидами и ионами металлов (Fe^{+3}) и заключаются в цитоплазме, в частности – вosome клеток.

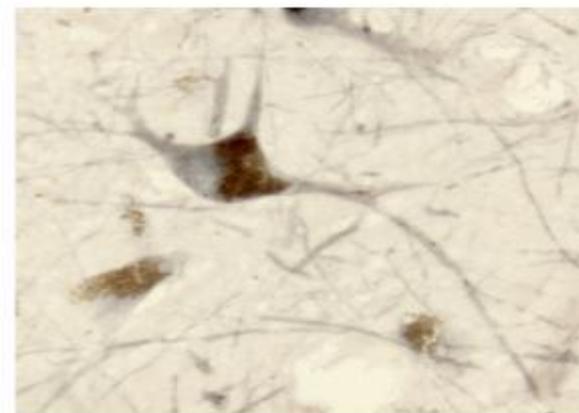
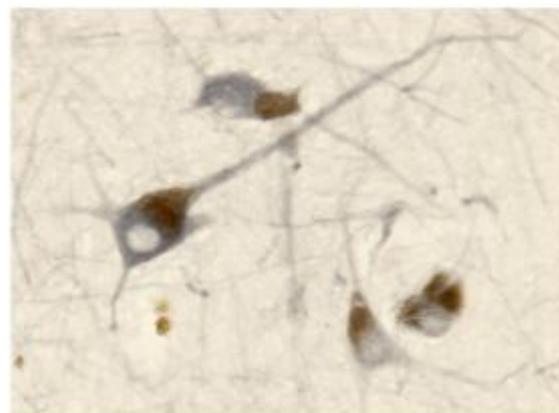
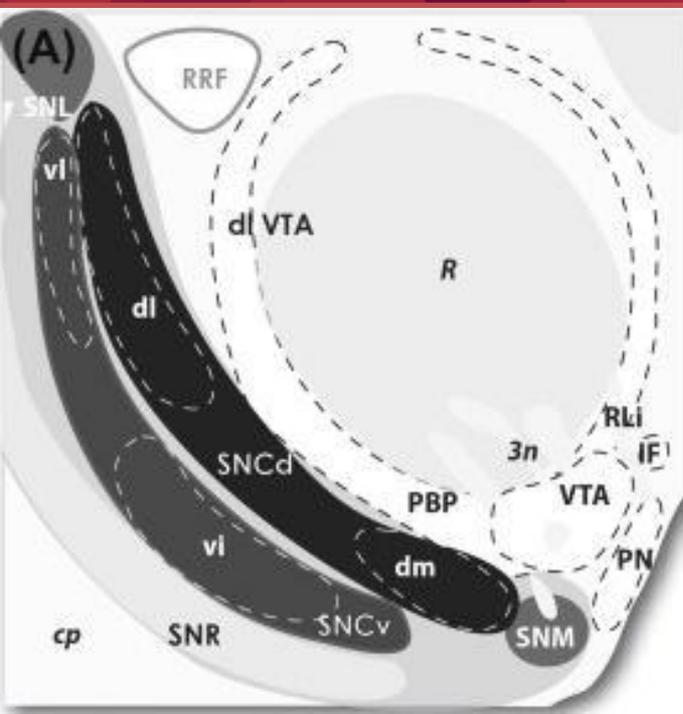
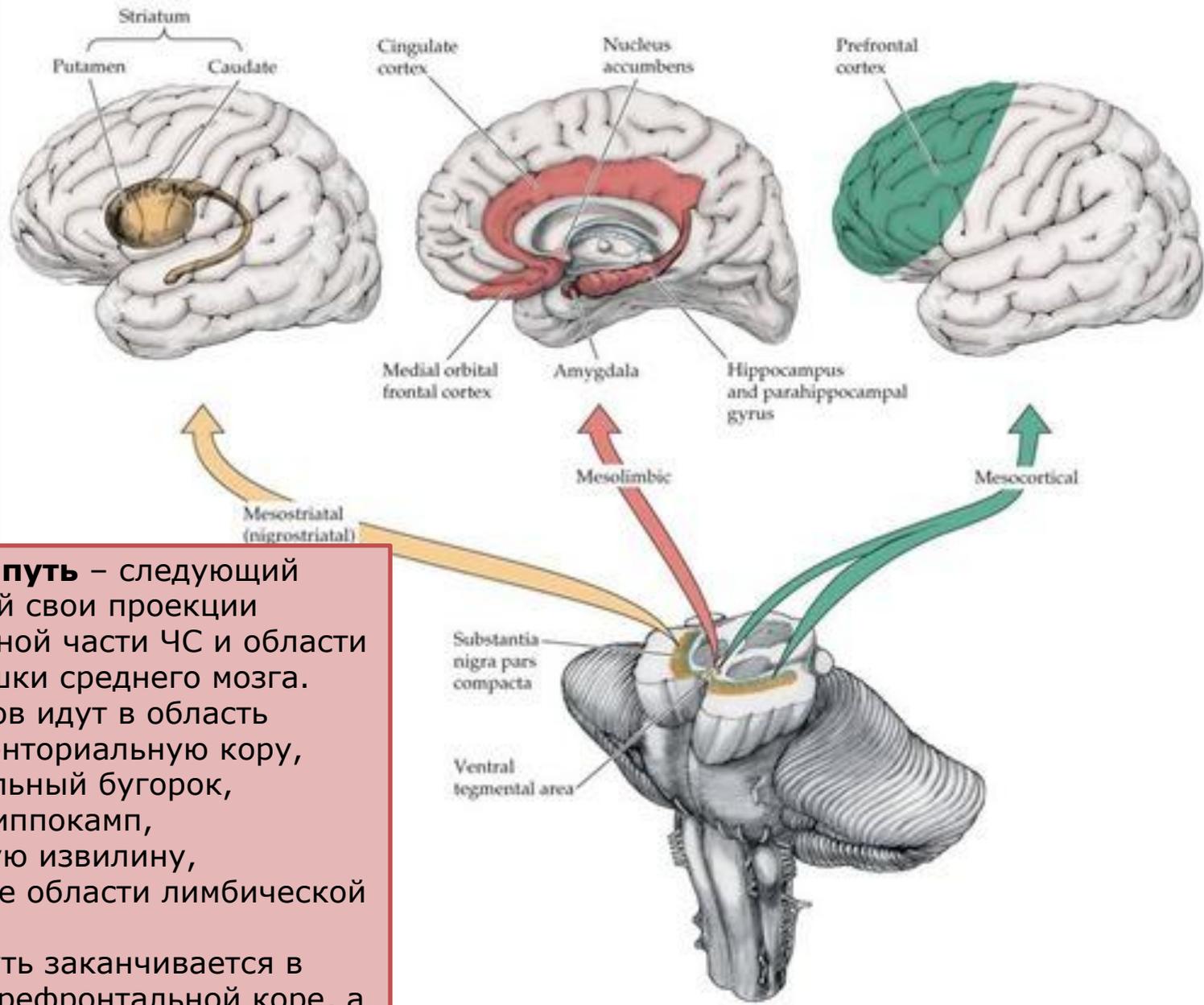


Рис. 14. Морфология типичных дофаминовых нейронов SN. Крупные мультиполярные клетки с глыбками нейромеланина (окраска на тирозингидроксилазу, x40).



Мезолимбический путь – следующий тракт ЭССМ, берущий свои проекции частично от компактной части ЧС и области Вентральной Покрышки среднего мозга. Аксоны этих нейронов идут в область поясной извилины, энториальную кору, миндалину, обонятельный бугорок, прилежащее ядро, гиппокамп, парагиппокампальную извилину, перегородку и другие области лимбической части. Мезолимбический путь заканчивается в орбитомедиальной префронтальной коре, а далее, возвращается к стволу головного мозга.

- Как и черную субстанция, значительная часть Вентральной покрышки содержит пигментированные ДА-нейроны (порядка 65%), а также, порядка 30% нейронов ГАМК и 5% Глутаматных нейронов.

- Положительное подкрепление, за счёт связывания VTA и nucleus accumbens - ключевая система генерации положительных эмоций («Центр удовольствия»).

Функции гиппокампа связаны с запоминанием приобретенного опыта, с их качеством и длительностью. Эта связь делает данный путь частью системы подкрепления.

*Дегенерация данного пути, при болезни Паркинсона сопровождается нарушением функции обоняния (что является весьма ранним симптомом заболевания), а также разнообразными нарушениями в эмоционально-волевой сфере, к примеру – депрессии, каталепсии и конечно – экстрапирамидным расстройствам. Наоборот же гиперактивация данного пути связана с продуктивной симптоматикой при шизофрении (к прим. слуховые галлюцинации, параноидный бред.).

Symptoms of Parkinson's Disease



Tremor or Shaking



Small Handwriting



Loss of Smell



Constipation



Trouble Sleeping



Masked Face



A Soft or Low Voice



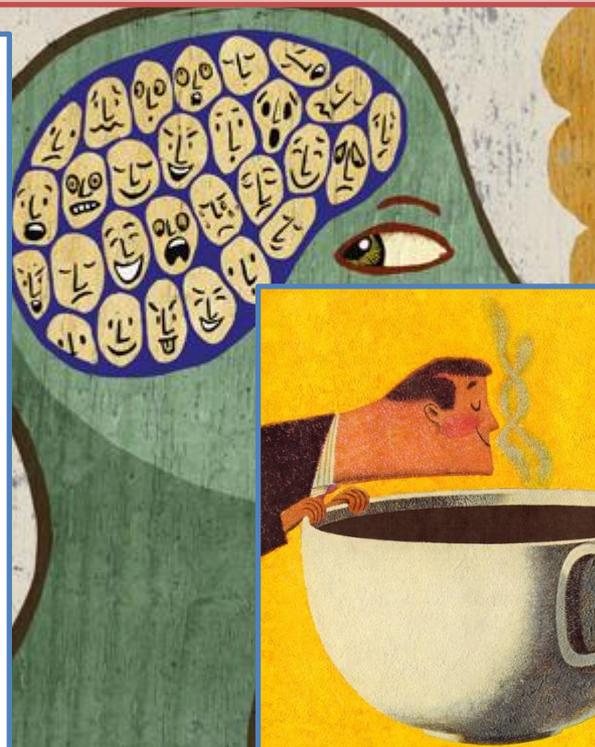
Dizziness or Fainting



Stooping or Hunching Over

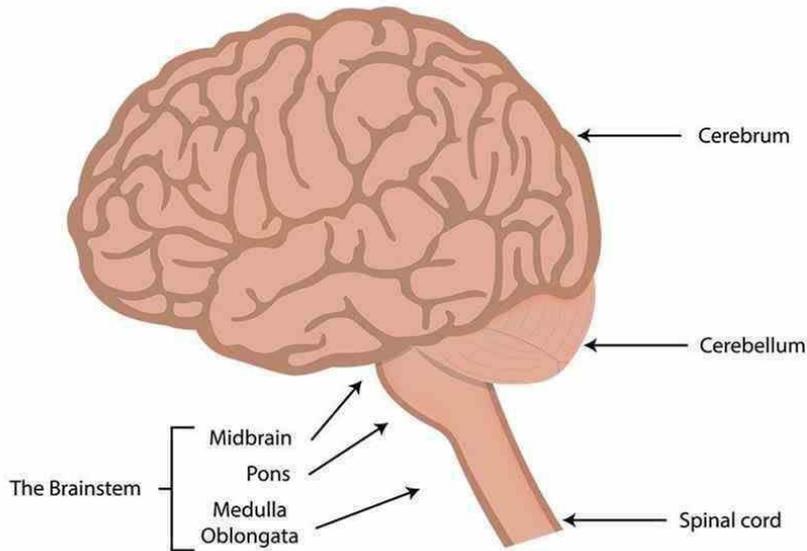


Trouble Moving or Walking

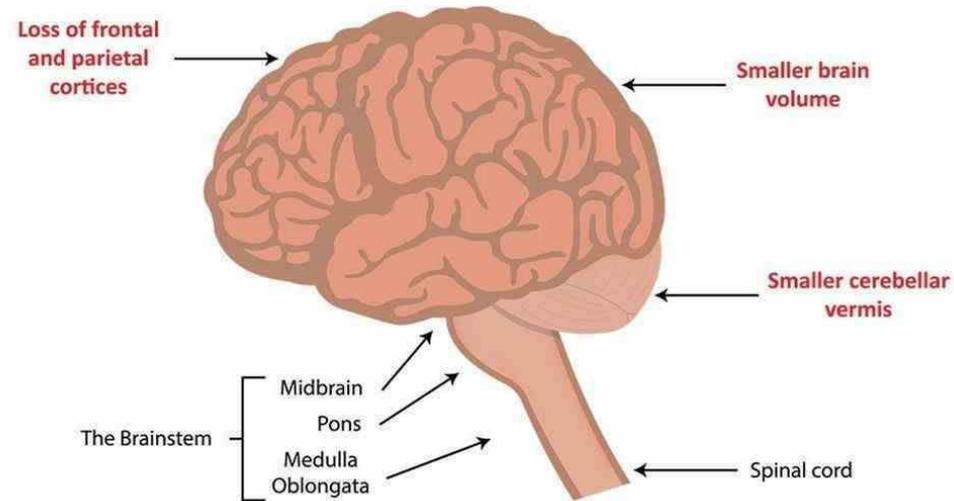


ADHD

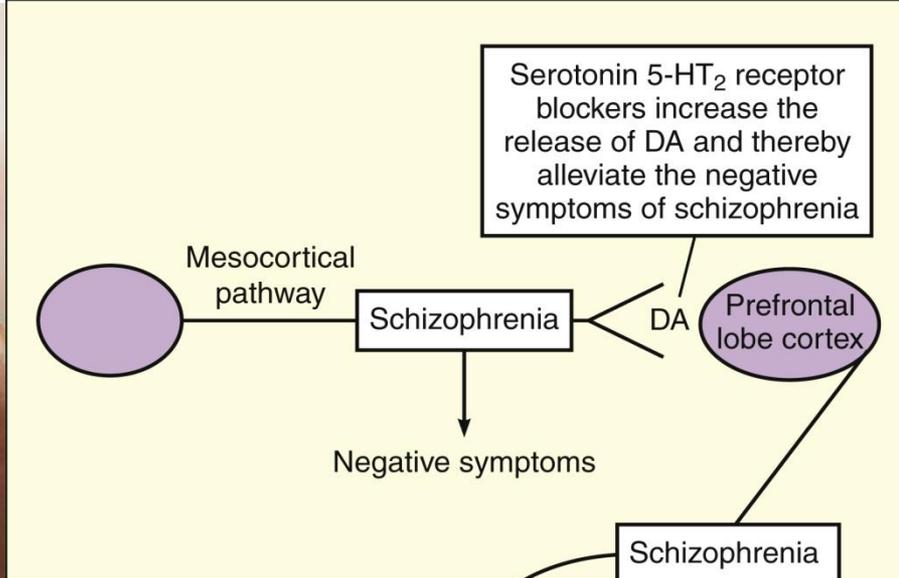
Healthy Brain



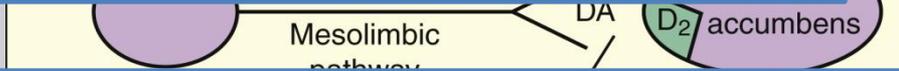
Brain with ADHD



Одним из элементов в развитии СДВГ явл. Дисфункция мезокортикальной системы; Синдром проявляется при сочетании ряда наследуемых черт с неблагоприятными воздействиями среды.



Мезокортикальный путь - дофаминовая трасса, берущая начало от вентральной покрышки до префронтальной (в особенности поля 9-10 по Бродману), поясной и обонятельной областям коры. Данный путь активен в процессах мотивации, оценке конфликта и его разрешение, концентрации, эмоциональной реакции и моторного контроля.

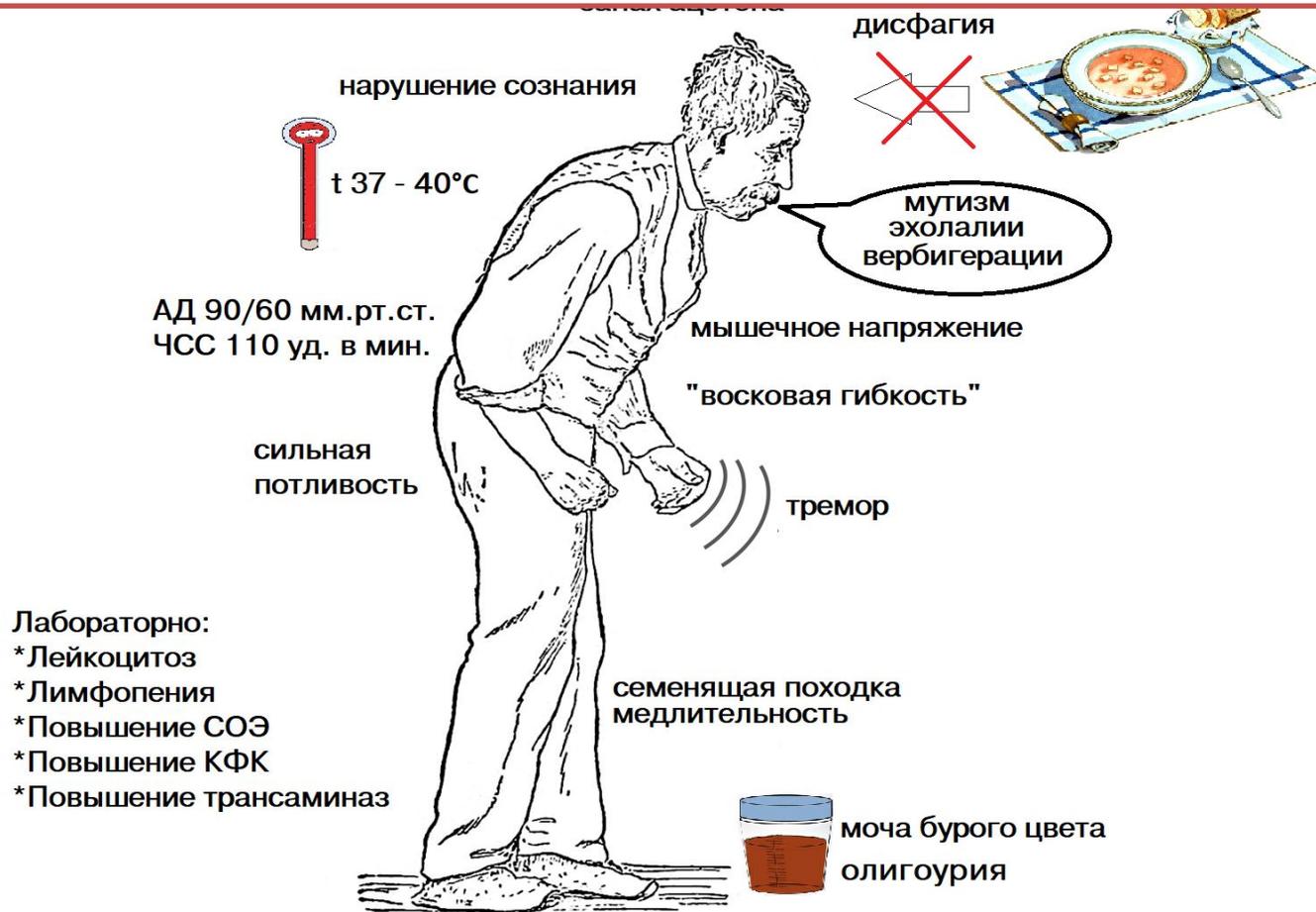


Дегенерация данного пути приводит к когнитивным нарушениям – памяти, абстрактного мышления, временно-пространственной ориентировки. В тяжелых случаях дегенерация может развиваться в деменцию.

В случаях шизофрении – нарушение функционирования данного пути ведёт к негативным симптомам: гипобулия, алогия, эмоциональная тупость, самоизоляция, нарушение трудоспособности = псевдопаркинсонизм (нейролептический паркинсонизм).



Особенно тяжелым является сильная блокировка D2-рецепторов в базальных ядрах и гипоталамусе, что приводит к повышению температуры тела и напряжению мускулатуры = Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС).



- Развившаяся дисфагия может привести к аспирационной пневмонии (слюна, остатки пищи).

- Тоническое напряжение мышц – к симптому «свинцовой трубы», при которой согнуть конечность становится почти невозможным.

- Разрушение мышечных клеток приводит к разрушению почек, окрашиванию мочи в темный цвет, при этом мочеиспускание угнетается.

ЗНС может проявляться не только на фоне нейролептических средств, но и на фоне употребления препаратов лития, наркотических (кокаин, героин, метамфетамин), снижения дозы или резкой отмены противопаркинсонических препаратов у больных с данной болезнью. По итогу – требуется комплексное лечение!