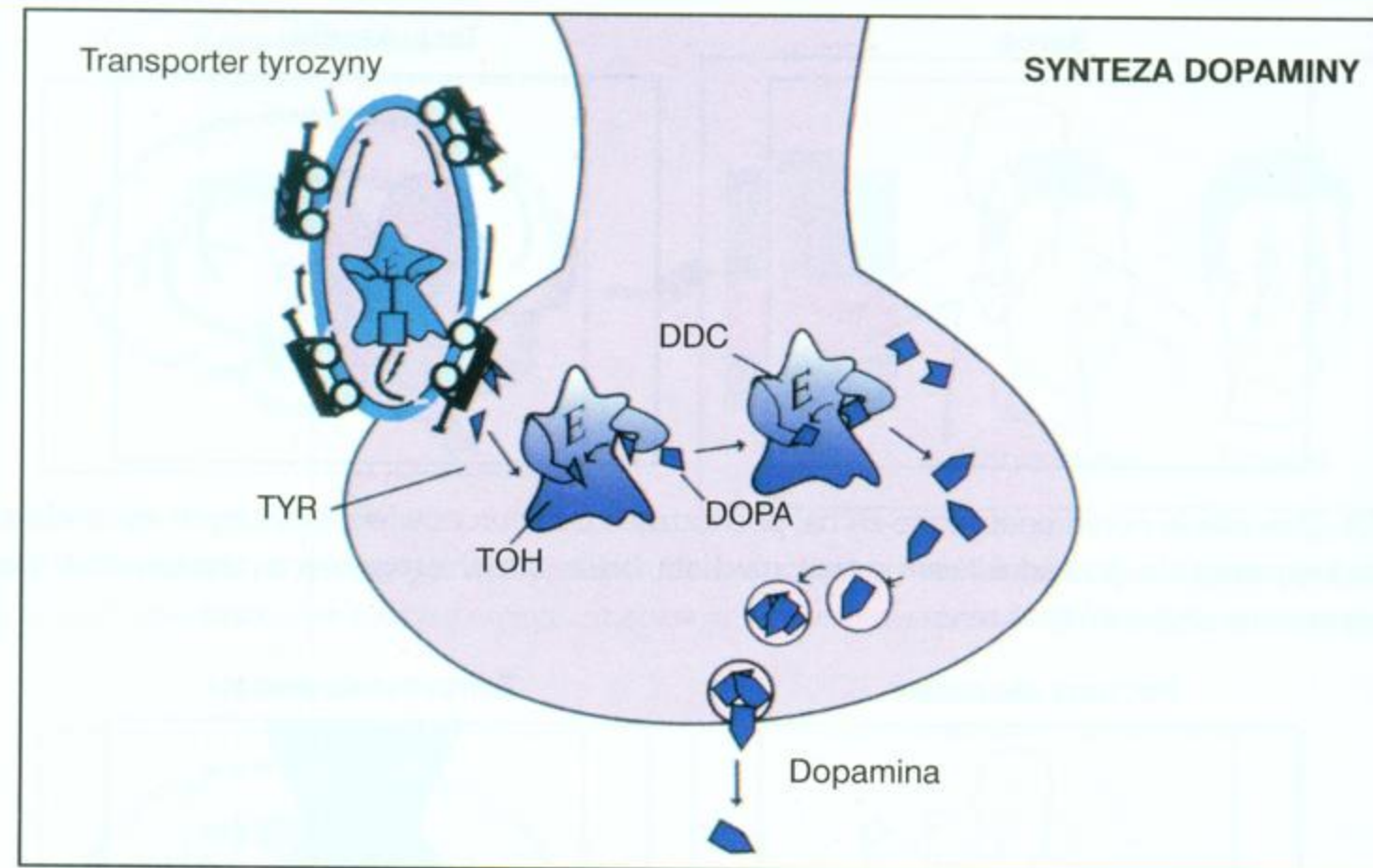
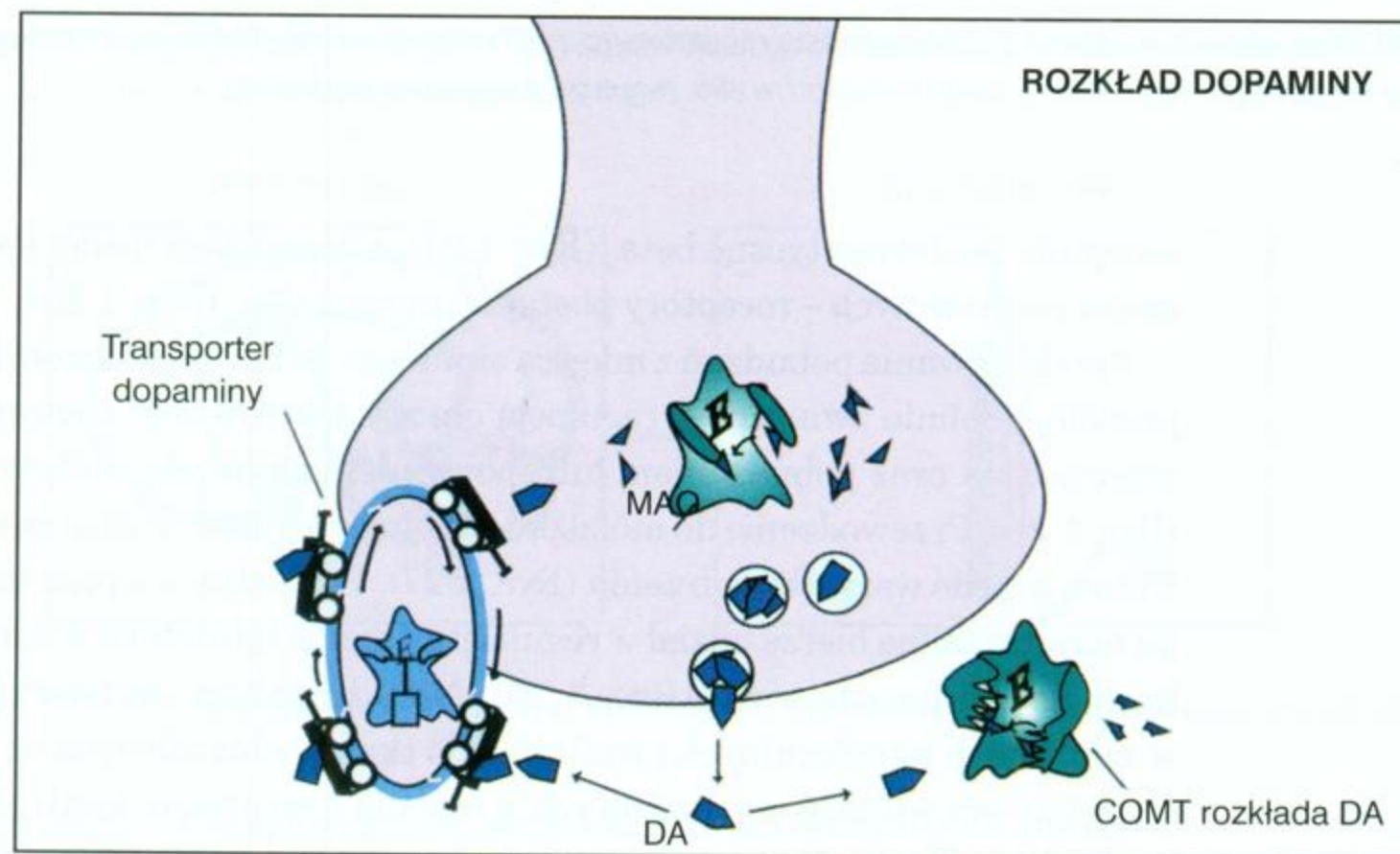


# Patofizjologia Układu Nerwowego

Dr n.med. Łukasz Wysieński

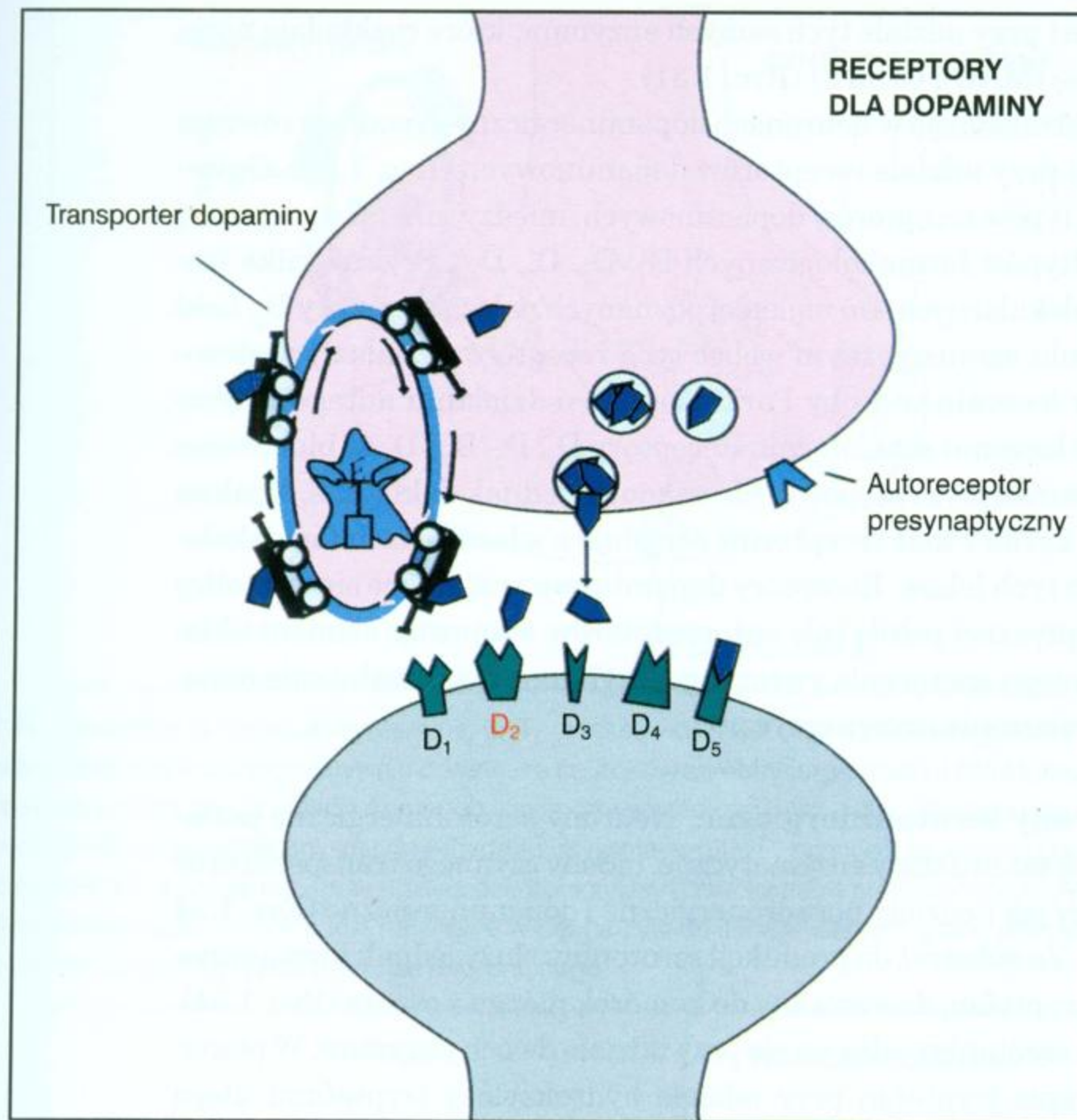


Ryc. 1.31. Dopamina (DA) produkowana jest w neuronach dopaminergicznych z aminokwasu tyrozyny (tyr) transportowanej do wnętrza neuronu przy udziale układu czynnego transportu zwanego transporterem tyrozyny i następnie przekształcaniej w DA przy udziale dwóch z trzech enzymów biorących udział w syntezie noradrenaliny (Ryc. 1.17). Enzymy biorące udział w syntezie DA to: hydroksylaza tyrozyny (TOH) katalizująca przemianę tyrozyny w DOPA i dekarboksylaza DOPA (DDC), przy udziale której powstaje DA.



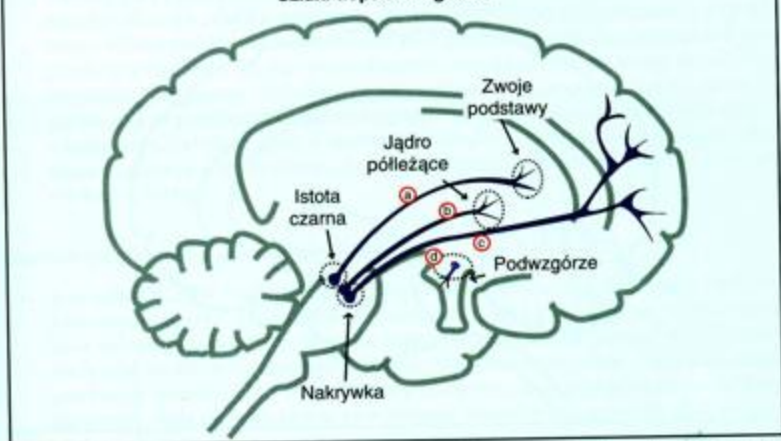
Ryc. 1.32. Dopamina (DA) ulega rozkładowi przy udziale tych samych enzymów, które rozkładają noradrenalinę (Ryc. 1.18), czyli monoaminooksydazy (MAO) i katechol-O-metylotransferazy (COMT). Neuron dopaminergiczny wyposażony jest w presynaptyczny układ transportu błonowego (pompa wychwyty zwrotnego) specyficzny dla neuronów dopaminergicznych, działający jednak tak samo jak pompa wychwyty zwrotnego NA (Ryc. 1.18).



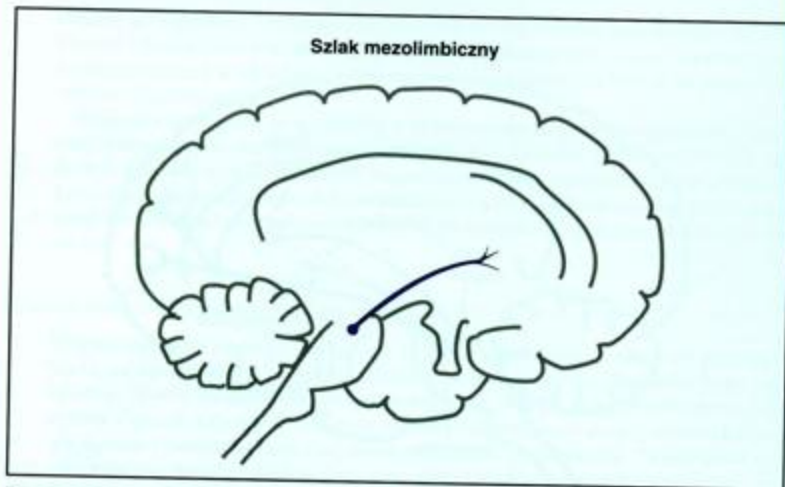


Ryc. 1.33. Receptory dla dopaminy (DA) regulują neurotransmisję dopaminergiczną. W obrębie receptorów dopaminergicznych stwierdza się olbrzymią różnorodność, wyodrębniono co najmniej pięć subpopulacji farmakologicznych i dodatkowo kilka izoform molekularnych. Najlepiej poznaną subpopulację receptorów dopaminergicznych stanowią prawdopodobnie receptory D<sub>2</sub>, których stymulacja znalazła zastosowanie w leczeniu choroby Parkinsona. Związki o działaniu antagonistycznym wobec receptora D<sub>2</sub>, czyli neuroleptyki i neuroleptyki atypowe, stosowane są w leczeniu schizofrenii.

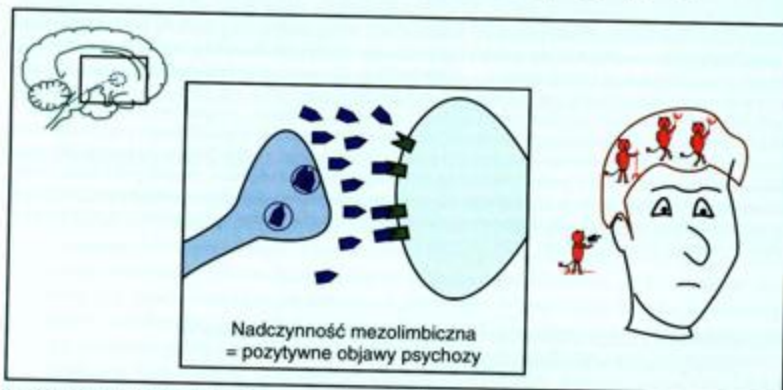
## Szlaki dopaminergiczne



Rycina 1.7. Cztery szlaki dopaminergiczne w mózgu. Neuroanatomia dopaminergicznych szlaków neuronalnych w mózgu może tłumaczyć zarówno wpływ terapeutyczny, jak i działania niepożądane znanych leków przeciwpsychotycznych; a) nigrostrialny szlak dopaminergiczny wysyła projekcje z istoty czarnej do zwojów podstawy, stanowi część pozapiramidowego układu nerwowego i kontroluje ruchy; b) mezolimbiczny szlak dopaminergiczny wysyła projekcje z pola brzusznej nakrywki pnia mózgu do jądra półleżącego — części układu limbicznego prawdopodobnie uczestniczącej w powstawaniu wielu stanów psychicznych, takich jak przyjemne odczucia, silna euforia po nadużyciu narkotyków, jak również psychotyczne urojenia i omamy; c) szlakiem związanym ze śródmózgowo-limbicznym szlakiem dopaminergicznym jest mezokortykalny szlak dopaminergiczny, który także wysyła projekcje z pola brzusznej nakrywki pnia mózgu, ale jego aksony biegną do kory limbicznej, gdzie mogą odgrywać rolę w powstawaniu objawów negatywnych i objawów związanych z zaburzeniami czynności poznawczych w schizofrenii; d) czwarty omawiany szlak dopaminergiczny, nazywany guzkowo-lejkowym szlakiem dopaminergicznym, kontroluje wydzielanie prolaktyny, wysyła projekcje z podwzgórza do przedniej części przysadki

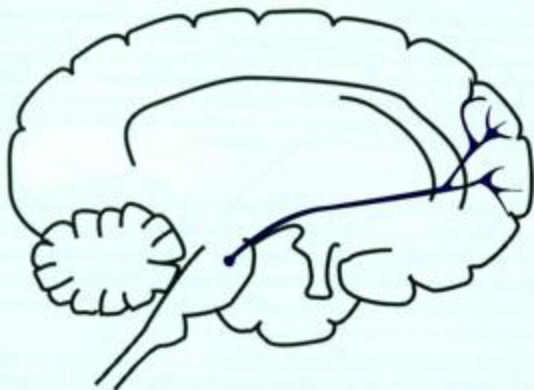


Rycina 1.8. Schemat mezolimbicznego szlaku dopaminergicznego. Uważa się, że jest on nadaktywny w schizofrenii i pośredniczy w powstawaniu objawów pozytywnych psychozy



Rycina 1.9. Hipoteza dopaminowa psychoz. Nadczynność neuronów dopaminowych w obrębie mezolimbicznego szlaku dopaminergicznego teoretycznie wywołuje pozytywne objawy psychoz, takie jak urojenia i omamy. Szlak ten bierze również udział w powstawaniu odczuć przyjemności, nagrody i wzmacnianiu zachowań, jest też docelowym miejscem działania wielu narkotyków

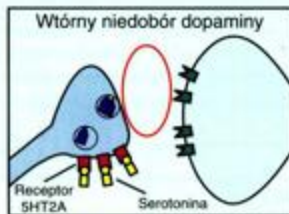
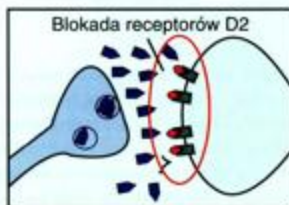
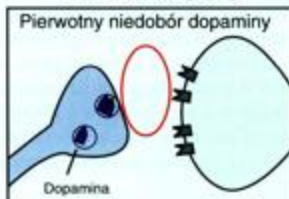
### Szlak mezokortykalny



Rycina 1.10. Mezokortykalny szlak dopaminergiczny uczestniczy w powstawaniu objawów negatywnych i objawów związanych z zaburzeniami czynności poznawczych w psychozach



### Szlak mezikortyczny



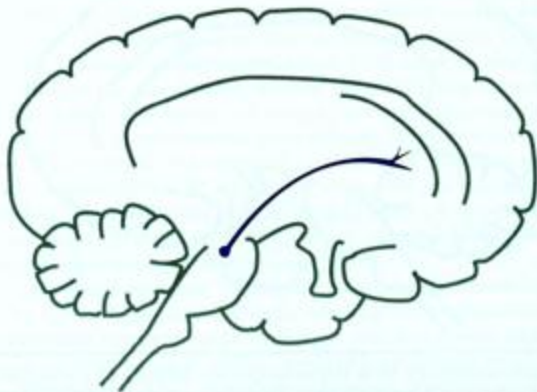
=



Nasilenie objawów negatywnych

Rycina 1.11. Objawy negatywne i objawy związane z zaburzeniami czynności poznawczych mogą być wywołane przez niedobór dopaminy, spowodowany kilkoma różnymi przyczynami. W schizofrenii może występować niedobór dopaminy pierwotny lub wtórny do blokady postsynaptycznych receptorów dopaminowych D2, wywołany przez leki przeciwpsychotyczne. Także nadczynność serotonergiczna może powodować względny niedobór dopaminy przez hamowanie jej uwalniania. Zarówno pierwotny, jak i wtórny niedobór dopaminy na tym szlaku może upośledzić czynności poznawcze, spowodować izolację społeczną, obojętność, apatię i anhedonię

### Szlak nigrostriatalny



Rycina 1.12. Nigrostriatalny szlak dopaminergiczny jest częścią pozapiramidowego układu nerwowego i odgrywa zasadniczą rolę w regulacji ruchów. Niedobór dopaminy może spowodować parkinsonizm z drżeniem, sztywnością oraz akinezą/bradykinezą, a jej nadmiar — ruchy hiperkinetyczne, takie jak tiki i dyskinezy

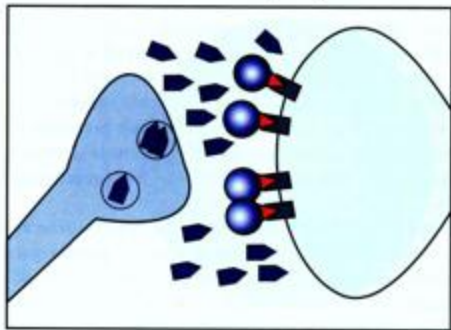


### Szlak guzkowo-lejkowy



Rycina 1.13. Guzkowo-lejkowy szlak dopaminergiczny, biegnący od podwzgórza do przedniej części przysadki, reguluje wydzielanie prolaktyny do krążenia, natomiast dopamina hamuje wydzielanie prolaktyny

### Szlak mezokortykałny

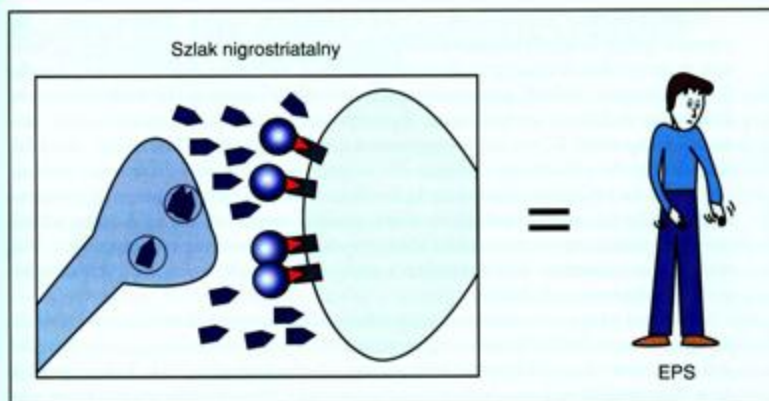


=



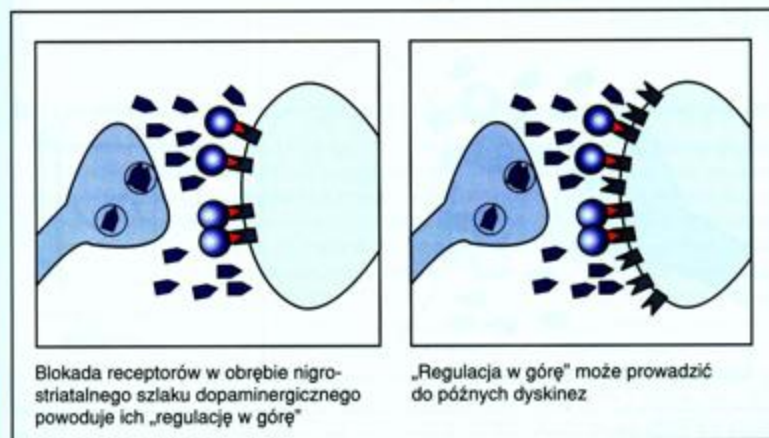
Nasilenie  
objawów  
negatywnych

Rycina 2.3. Gdy postsynaptyczne *receptory* dopaminowe *D2* zostają zablokowane przez swego antagonistę w obrębie mezokortykałnego szlaku dopaminergicznego, może to wywołać bladłość afektywną oraz zaburzenia czynności poznawczych, które do złudzenia przypominają objawy negatywne schizofrenii. Owe działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych w zakresie czynności poznawczych są niekiedy zwane „poneuroleptycznym zespołem ubytkowym”. Jeżeli u chorego przed leczeniem występowały już objawy negatywne, terapia lekami, które blokują te receptory, może je nasilić



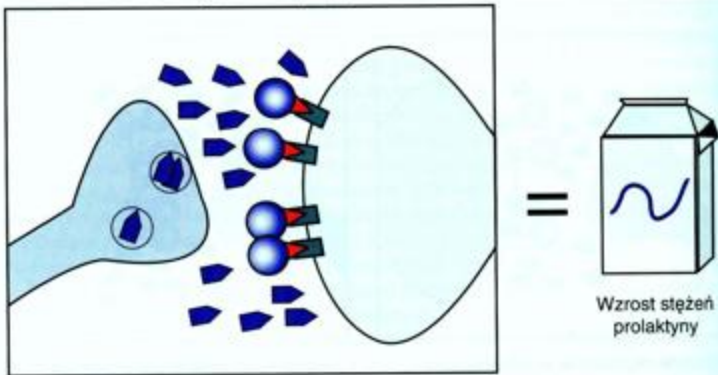
Rycina 2.4. Gdy receptory dopaminowe D2 zostaną zablokowane przez swoich antagonistów w receptorach postsynaptycznych szlaku *nigrostriatalnego*, spowoduje to zaburzenia ruchowe (drżenia), które mogą bardzo przypominać zaburzenia występujące w chorobie Parkinsona, dlatego zaburzenia te są niekiedy zwane polekowym zespołem Parkinsona. Ponieważ szlak nigrostriatalny łączy się ze zwojami podstawy\*, częścią tak zwanego pozapiramidowego układu nerwowego, objawy niepożądane związane z blokadą receptorów dopaminowych D2 określa się czasem także mianem objawów pozapiramidowych (EPS, *extrapyramidal symptoms*)

\*Inny termin: jądra podkorowe — przyp. red. meryt.



Rycina 2.5. Długotrwałe blokowanie receptorów dopaminowych D2 przez antagonistów tego receptora w obrębie *nigrostriatalnego* szlaku dopaminergicznego może powodować zjawisko „regulacji w górę” (*up-regulation*) tych receptorów, czego klinicznym skutkiem może być hiperkinetyczne zaburzenie ruchowe — późne dyskinezy. Owa „regulacja w górę” może być wynikiem bezskutecznej próby pokonania przez neuron wywołanej lekami blokady jego receptorów dopaminowych

### Szlak guzkowo-lejkkowy

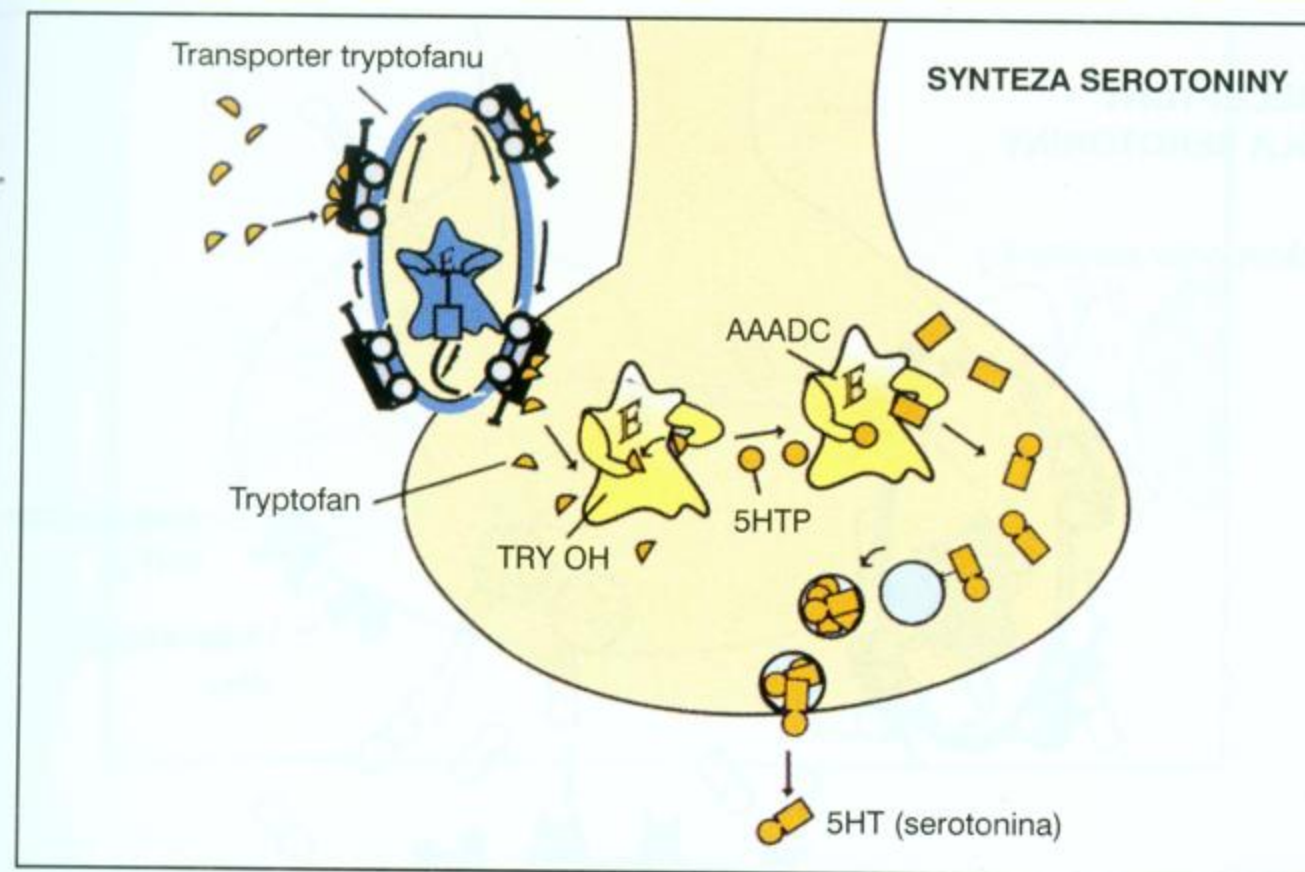


Wzrost stężeń prolaktyny

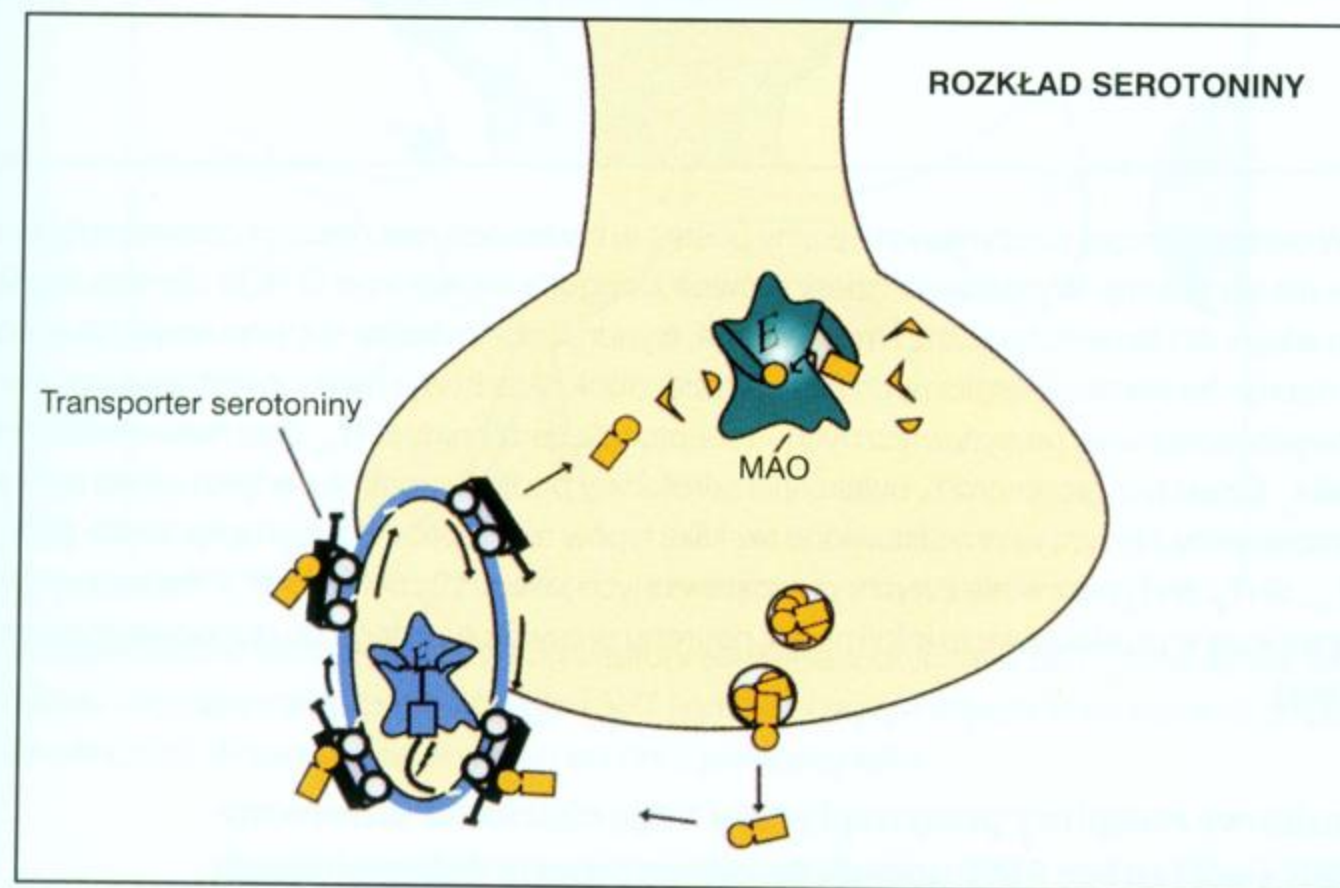
Rycina 2.6. Guzkowo-lejkkowy szlak dopaminergiczny kontroluje wydzielanie prolaktyny. Gdy receptory dopaminowe D2 w obrębie tego szlaku zostają zablokowane przez swoich antagonistów, stężenia prolaktyny wzrastają, niekiedy tak znacznie, że u kobiet pojawia się nieprawidłowa laktacja — stan zwany mlekotokiem\*

\*U mężczyzn może wystąpić ginekomastia — przyp. red. meryt.



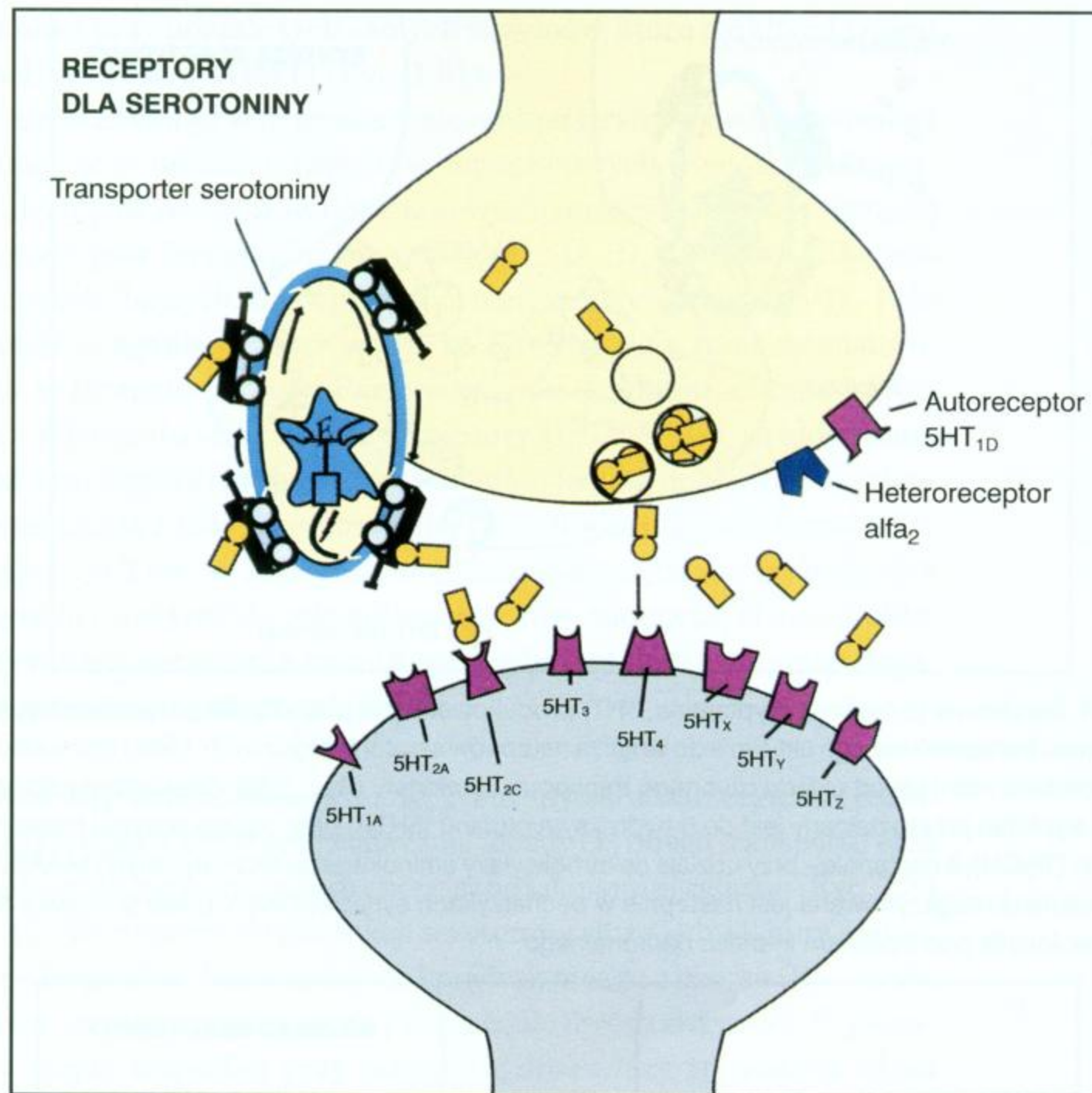


Ryc. 1.34. Serotonina (5-hydroksytryptamina, 5HT) produkowana jest przy udziale enzymów z tryptofanu, aminokwasu transportowanego aktywnie do wnętrza neuronów serotonergiczych. Układ transportu czynnego tryptofanu różni się od układu czynnego transportu serotoniny (Ryc. 1.35). Dostarczony do wnętrza neuronu tryptofan przekształcany jest do 5-hydroksytryptofanu (5HTP) przy udziale enzymu hydroksylazy tryptofanu (TryOH), a następnie – przy udziale dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (AAADC) – do 5HT. Serotonina magazynowana jest następnie w pęcherzykach synaptycznych, gdzie pozostaje do momentu uwolnienia pod wpływem impulsu neuronalnego.

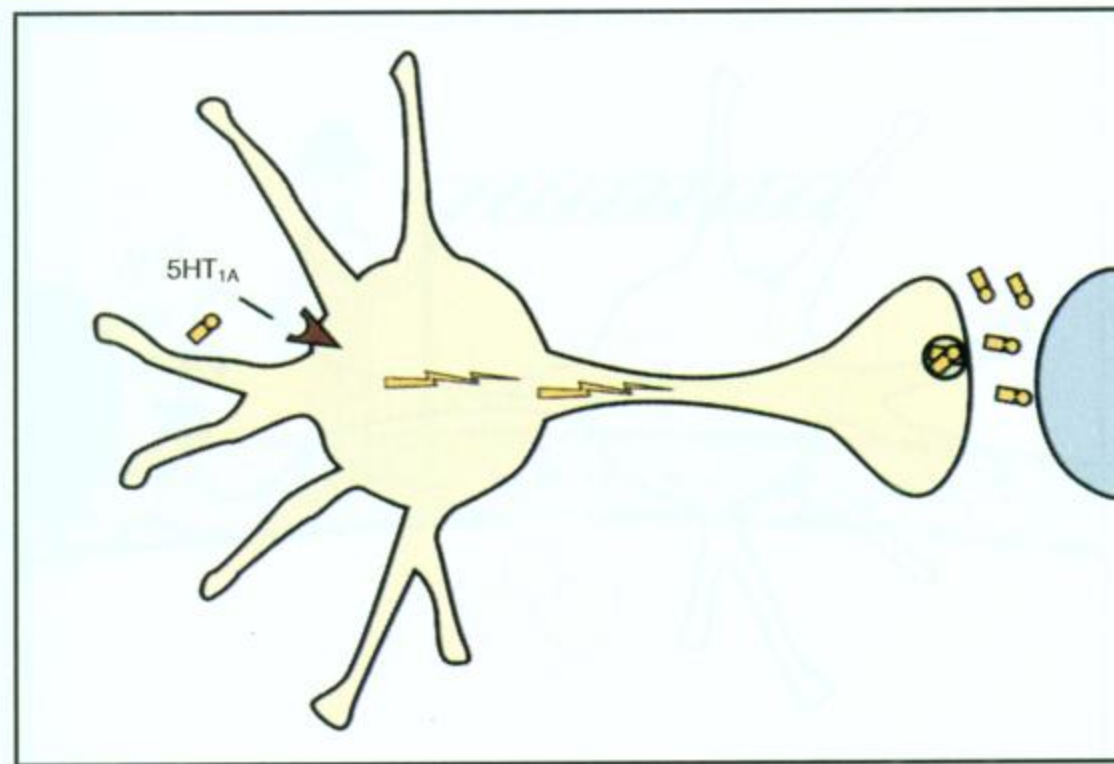


Ryc. 1.35. Serotonina ulega rozkładowi przy udziale enzymu monoaminooksydazy (MAO) i przekształceniu do nieaktywnego metabolitu. Neuron 5HT wyposażony jest w presynaptyczny układ wychwyty zwrotnego swoisty dla serotoniny, zwany transporterem serotoniny lub pompą wychwyty zwrotnego 5HT, analogiczny do układu wychwyty zwrotnego NA w neuronach noradrenergicznych (Ryc.1.18) i układu wychwyty zwrotnego DA w neuronach dopaminergicznych (Ryc. 1.32).

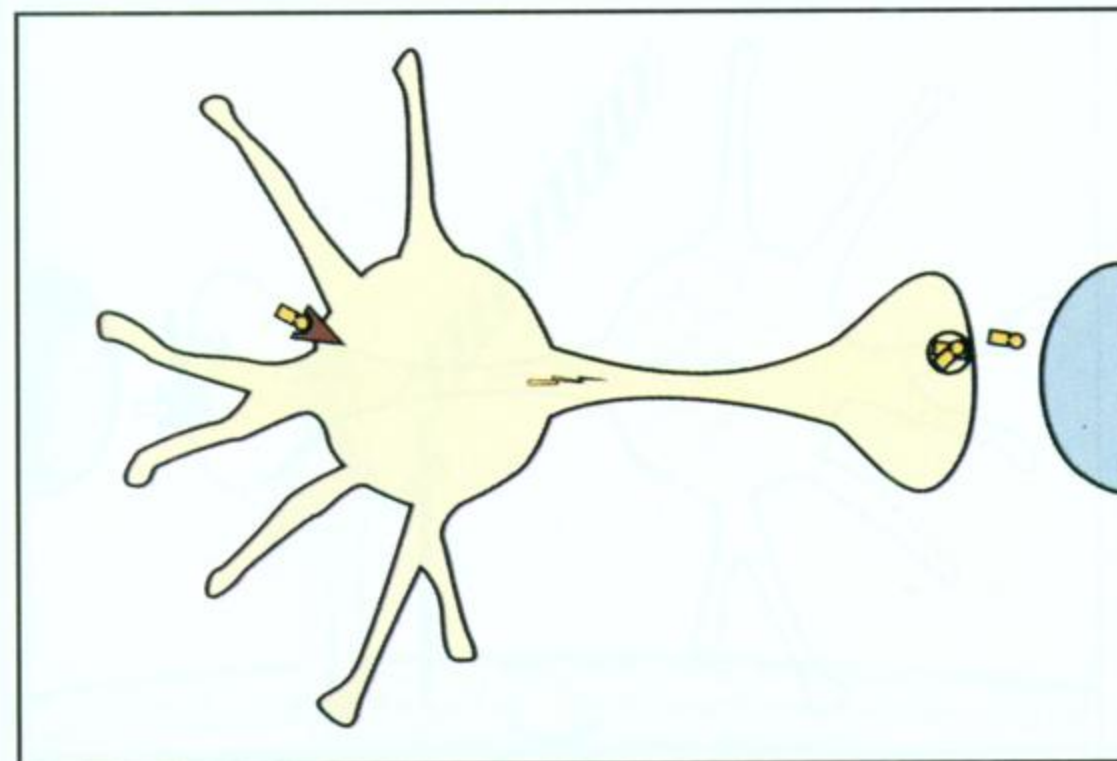




Ryc. 1.36. W ostatnim czasie poczyniono znaczny postęp w badaniach nad poszczególnymi subpopulacjami receptorów dla serotoniny. Wyróżniono cztery główne kategorie receptorów 5HT. W obrębie każdej z nich, w oparciu o własności farmakologiczne i molekularne, wyodrębniono dalsze subpopulacje. Na aparat presynaptyczny neuronów serotoninergicznych składają się, obok układu wychwytu zwrotnego serotoniny, dwa typy kluczowych receptorów presynaptycznych – receptor dla serotoniny 5HT<sub>1D</sub> oraz heteroreceptor noradrenergiczny alfa<sub>2</sub>. Dzięki tym receptorom, uwalnianie serotoniny podlega kontroli nie tylko samej serotoniny, ale również noradrenaliny. Na rycinie przedstawiono też kilka typów receptorów postsynaptycznych (5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub> oraz wiele innych, przedstawionych jako 5HT<sub>x</sub>, 5HT<sub>y</sub> i 5HT<sub>z</sub>). Receptory postsynaptyczne pośredniczą w przekazywaniu informacji z neuronu presynaptycznego do docelowego neuronu postsynaptycznego.

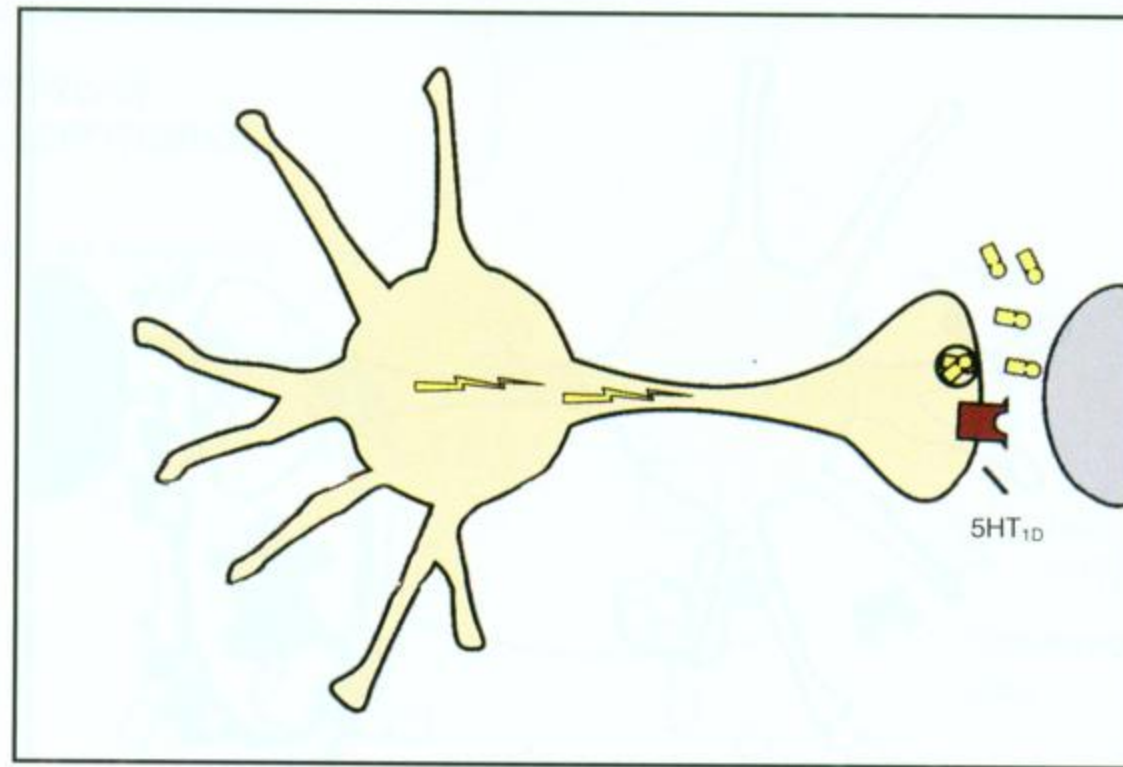


Ryc. 1.37. Receptory presynaptyczne  $5HT_{1A}$  pełnią funkcję autoreceptorów. Ze względu na swe położenie na powierzchni ciała komórki i dendrytów noszą nazwę autoreceptorów somatodendrytycznych.

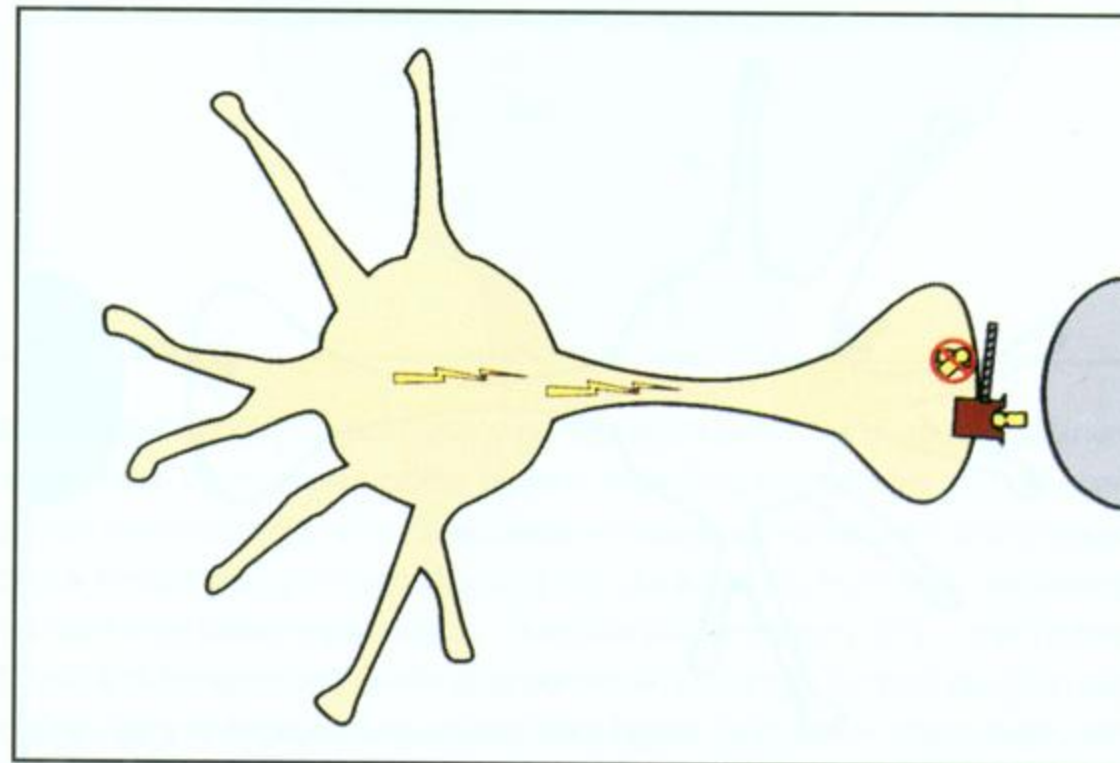


Ryc. 1.38. Przedstawione na rycinie 1.37 autoreceptory somatodendrytyczne  $5HT_{1A}$  są wrażliwe na obecność 5HT w przestrzeni synaptycznej. Ich połączenie z 5HT hamuje przepływ impulsów w neuronie, co przedstawiono tutaj jako obniżoną aktywność elektryczną neuronu i jaśniejszy kolor.



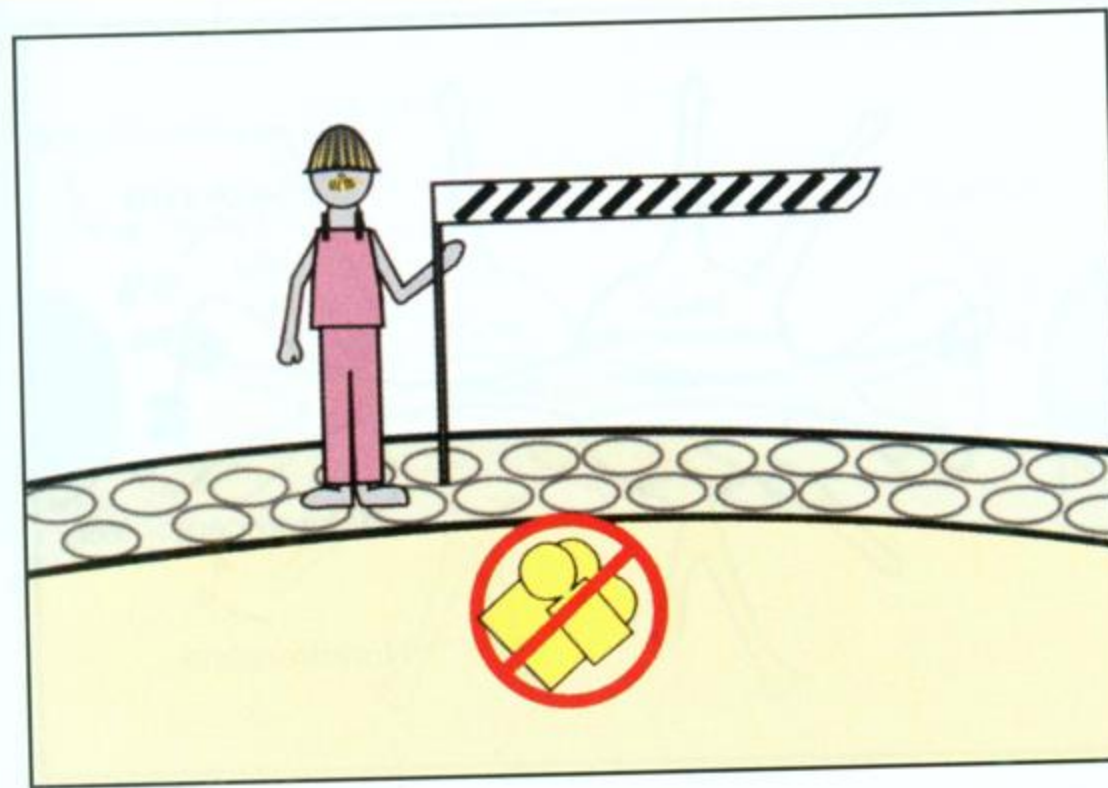


Ryc. 1.39. Receptory presynaptyczne 5HT<sub>1D</sub> również pełnią funkcję autoreceptorów. Ze względu na swe położenie w okolicy zakończeń aksonu noszą nazwę autoreceptorów aksonalnych.

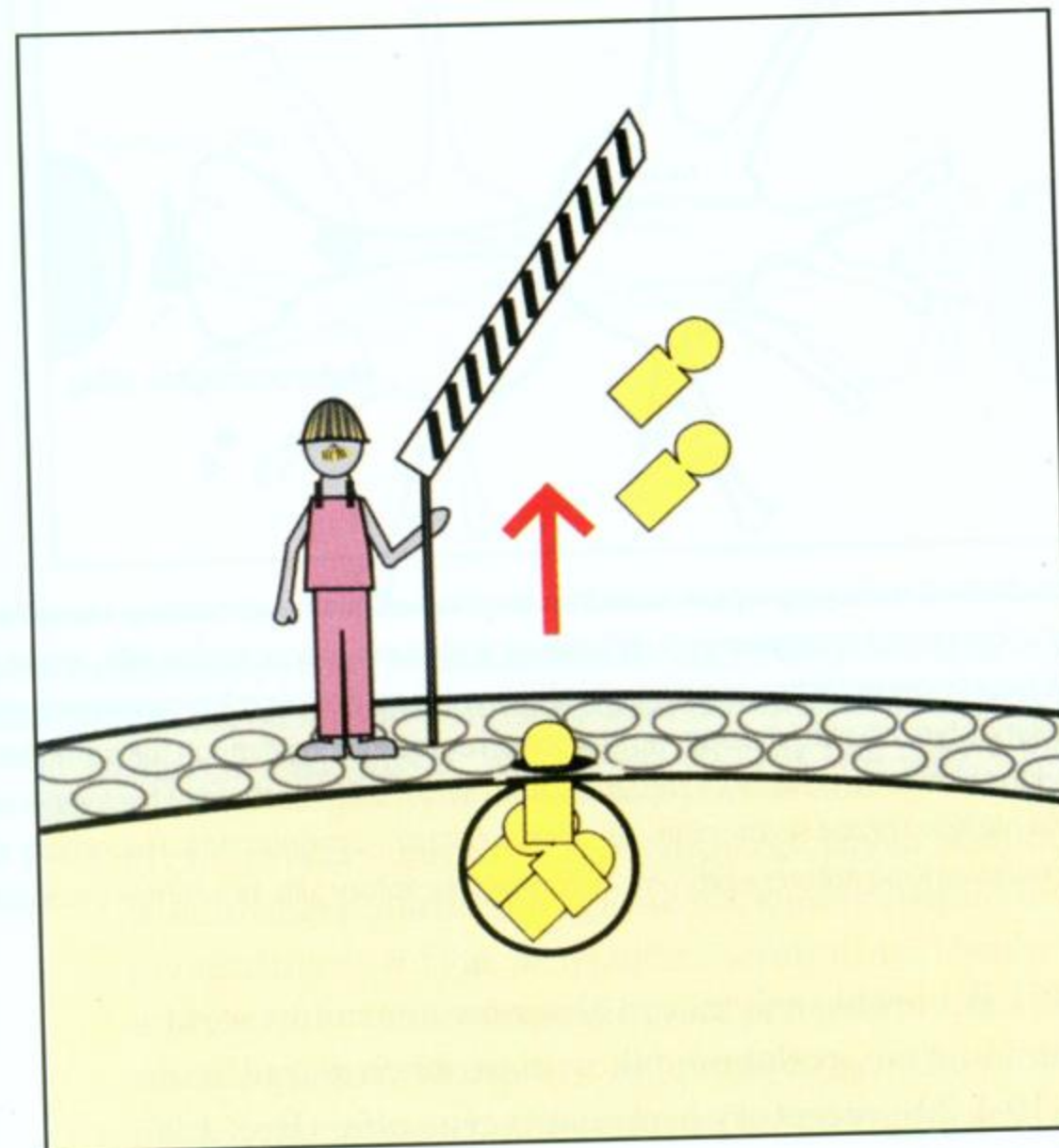


Ryc. 1.40. Schematycznie przedstawiono konsekwencje stymulacji autoreceptora aksonalnego 5HT<sub>1D</sub> przez serotoninę. Autoreceptor aksonalny z ryciny 1.39 jest tutaj związany z 5HT, co powoduje zahamowanie uwalniania 5HT (Ryc. 1.41).

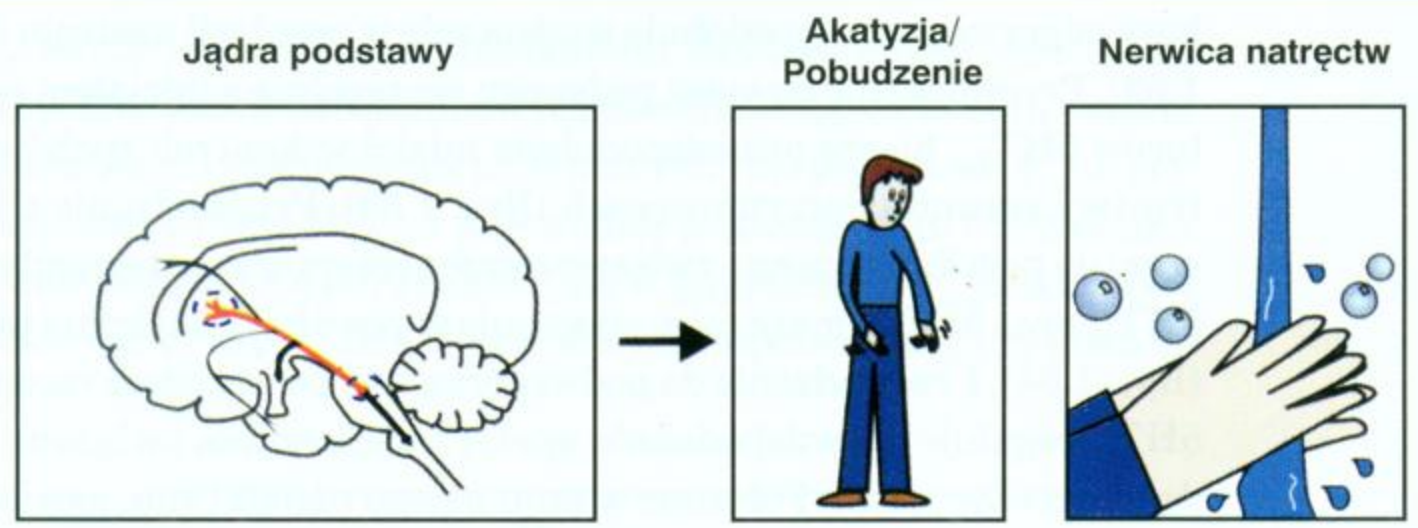




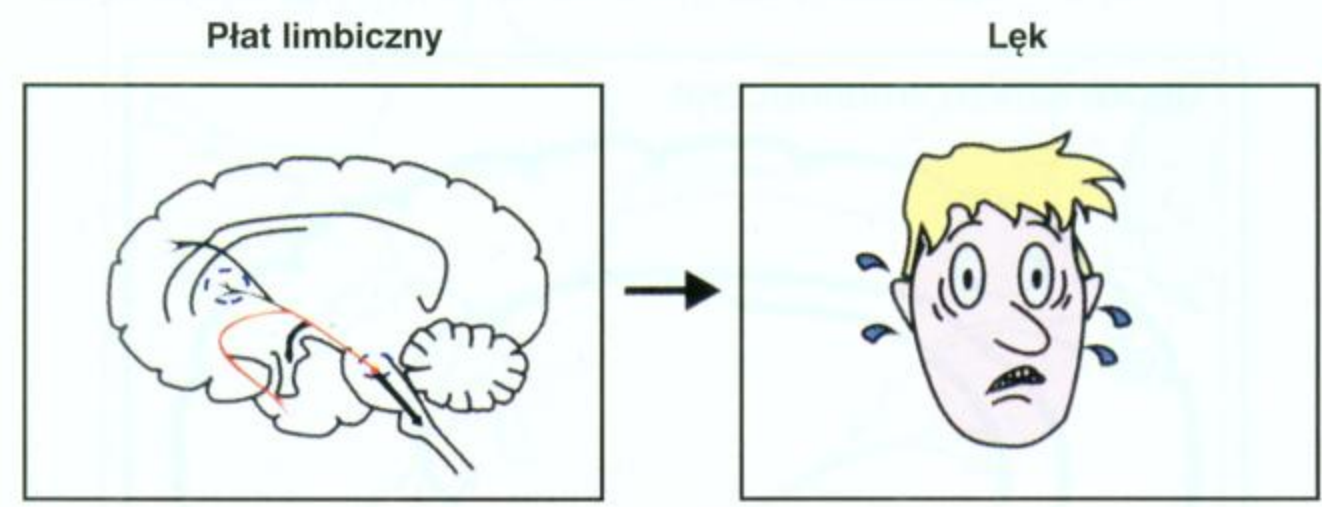
Ryc. 1.41. Schematycznie przedstawiono powiększenie aksonalnego autoreceptora  $5HT_{1D}$  w stanie stymulacji przez serotoninę. Autoreceptor aksonalny z ryciny 1.40 połączony jest tutaj z 5HT, powodując zahamowanie uwalniania 5HT.



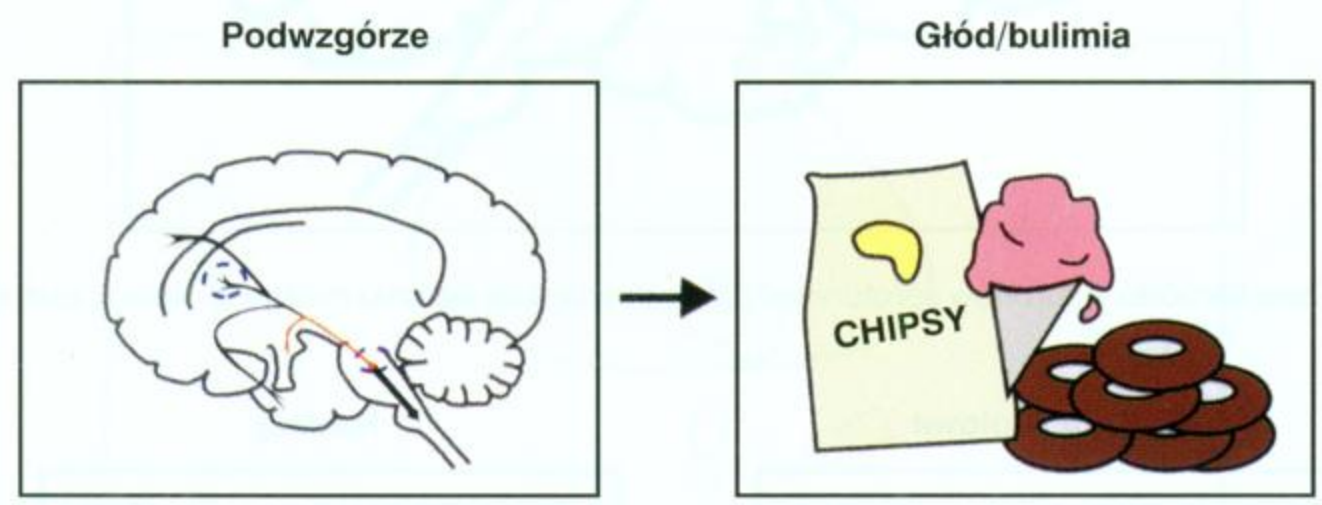
Ryc. 1.42. Zablockowanie autoreceptora aksonalnego  $5HT_{1D}$  przez lek zwiększa uwalnianie 5HT, uniemożliwiając 5HT hamowanie swego własnego uwalniania. Prowadzone są badania nad zastosowaniem antagonistów receptora  $5HT_{1D}$  w leczeniu depresji.



Ryc. 1.53. Projektja serotonergiczna od jąder szwu do jąder podstawy bierze prawdopodobnie udział w kontroli czynności ruchowych, a także natręctw i czynności przymusowych.



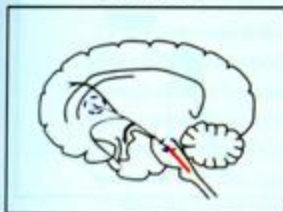
Ryc. 1.54. Projektja serotonergiczna od jąder szwu do płatów limbicznych ma prawdopodobnie pewne znaczenie w patogenezie lęku i lęku napadowego.



Ryc. 1.55. Projektje serotonergiczne do podwzgórza odpowiadają prawdopodobnie za regulację głodu i sytości oraz zachowań związanych z jedzeniem.



### Ośrodki snu

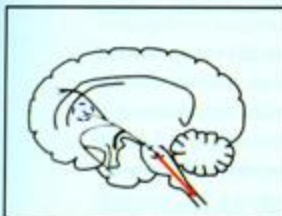


### Bezsenność



Ryc. 1.56. Neurony serotoninerdyczne znajdujące się w położonych w pniu mózgu ośrodkach snu regulują sen, zwłaszcza sen wolnofalowy.

### Rdzeń kręgowy

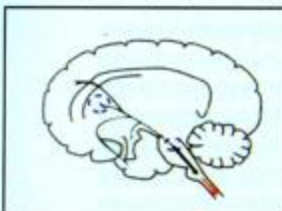


### Zaburzenia seksualne



Ryc. 1.57. Neurony serotoninerdyczne zstępujące wzdłuż rdzenia kręgowego są prawdopodobnie odpowiedzialne za odruchy rdzeniowe istotne dla zachowań seksualnych, takie jak orgazm czy ejakulacja.

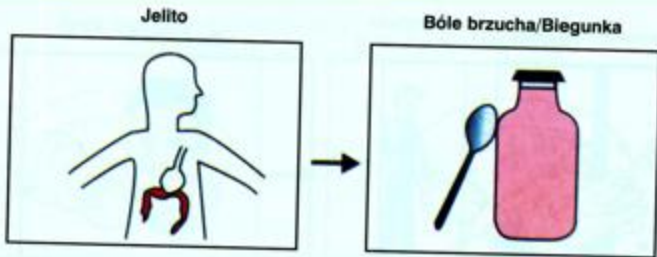
### Ośrodek wymiotny w pniu mózgu



### Nudności i wymioty



Ryc. 1.58. Strefa chemoreceptyjna (trigger zone) w pniu mózgu odpowiada za powstawanie odruchu wymiotnego, głównie za pośrednictwem receptorów  $5HT_3$ .



Ryc. 1.59. Obwodowe receptory  $5HT_3$  i  $5HT_4$  w jelicie biorą udział w regulacji głodu i sytości, a także motoryki przewodu pokarmowego.

Tab. 1.23. Zespół niedoboru serotoniny.

---

Obniżony nastrój

Lęk

Lęk napadowy

Fobie

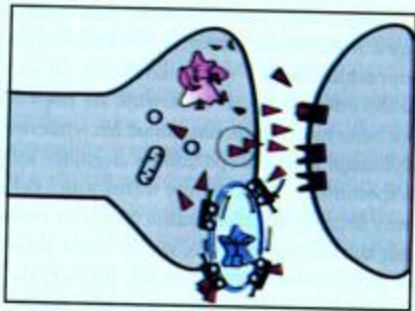
Natęctwa i czynności przymusowe

Nadmierne łaknienie, bulimia

---

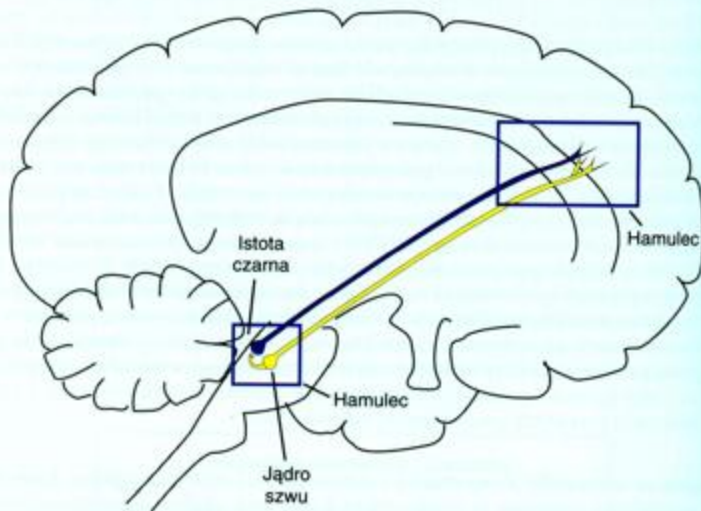


Prawidłowo  
funkcjonujący  
neuron

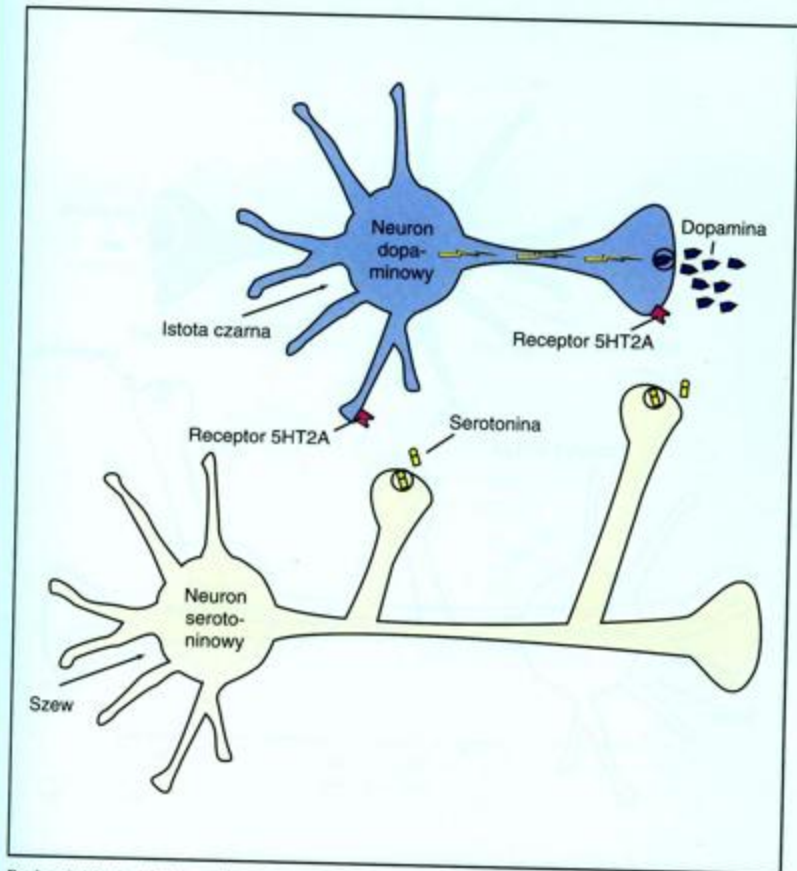


Ryc. 1.60. Hipoteza receptorów dla monoamin zakłada, że u podłoża depresji leży defekt receptorów dla kluczowych neuroprzekaźników monoaminowych. Przyczyną nieprawidłowej czynności receptorów może być wyczerpanie puli monoamin, nieprawidłowości w obrębie samych receptorów lub też zaburzona transdukcja sygnału dystalnie od receptora. Rycina przedstawia prawidłowy neuron monoaminoergiczny zawierający prawidłową ilość neuroprzekaźnika oraz odpowiednią liczbę prawidłowo funkcjonujących receptorów

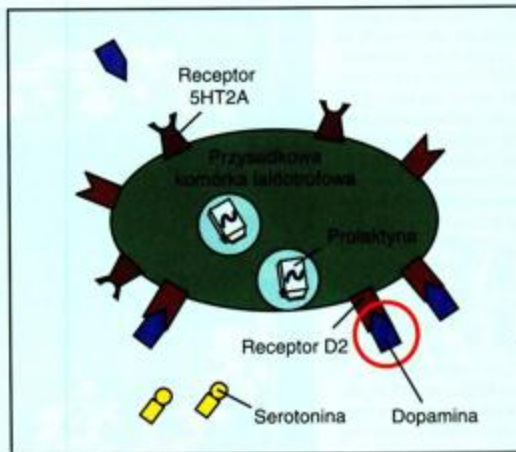
## Interakcje serotoniny i dopaminy



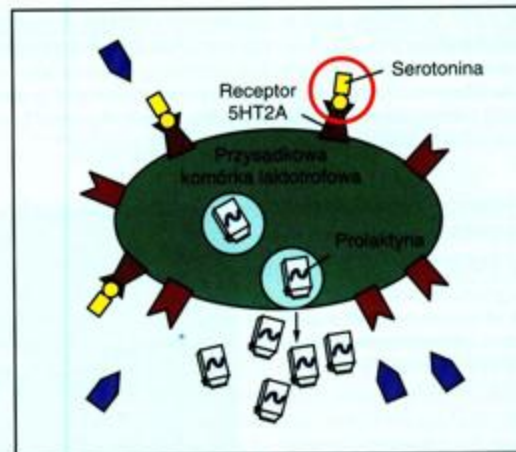
Rycina 2.17. Interakcje serotoniny i dopaminy w obrębie nigrostriatalnego szlaku dopaminergicznego. Serotonina hamuje uwalnianie dopaminy, zarówno na poziomie ciał komórek dopaminergicznych w istocie czarnej pnia mózgu, jak i zakończeń aksonów w zwojach podstawy i neopęczkowie (patrz również ryc. 2.18–2.20). W obydwu przypadkach uwalnianie serotoniny działa jak „hamulec” na uwalnianie dopaminy



Rycina 2.18. Regulacja uwalniania dopaminy przez serotoninę z nigrostriatalnych neuronów dopaminowych (część 1). Jak widać na rycinie, dopamina jest bez przeszkód uwalniana z zakończeń aksonów w prążkowie, ponieważ brak jest serotoniny hamującej jej uwalnianie

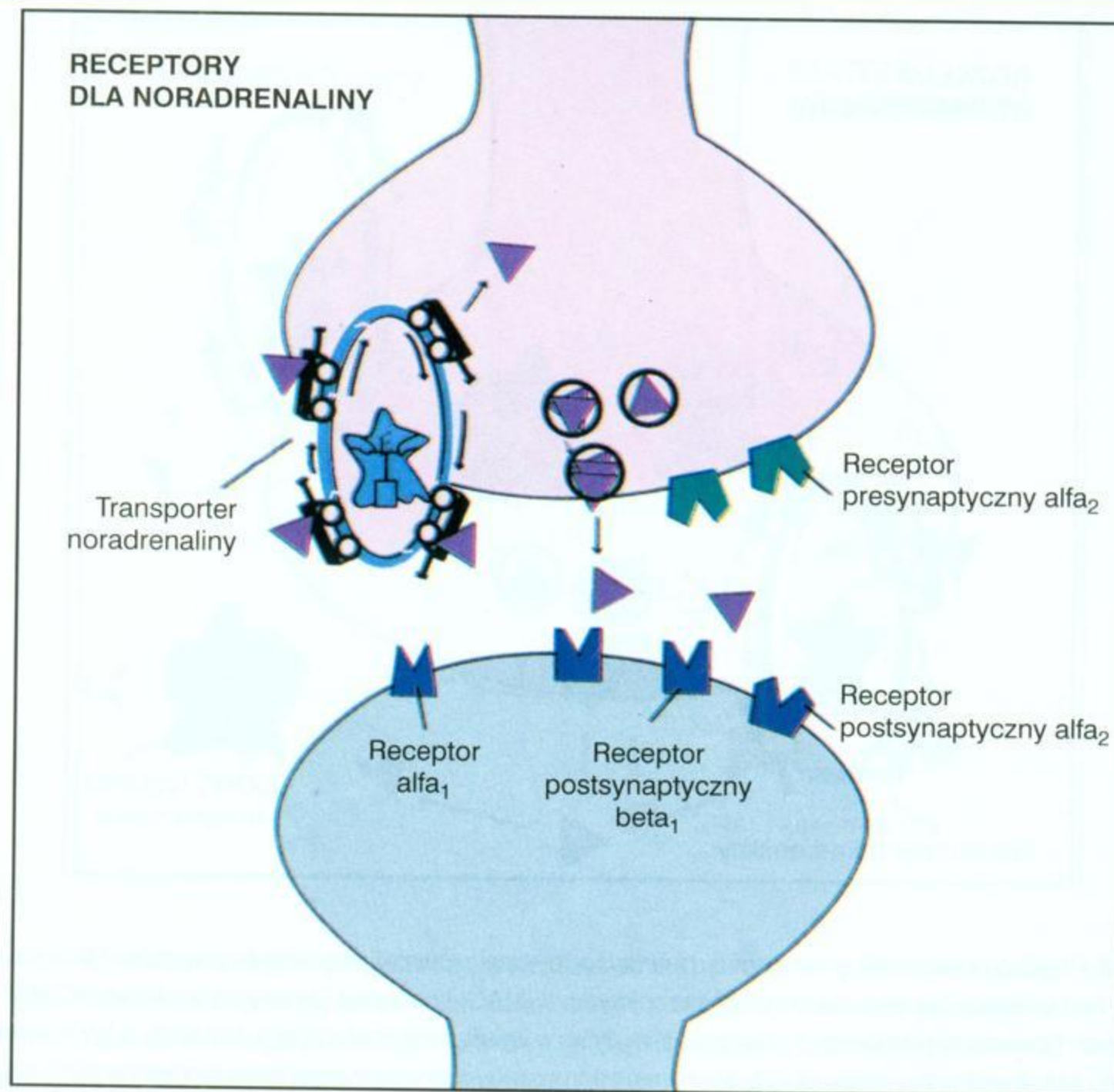


Rycina 2.30. Dopamina hamuje uwalnianie prolaktyny z komórek laktotropowych w przysadce (czerwony okrąg)



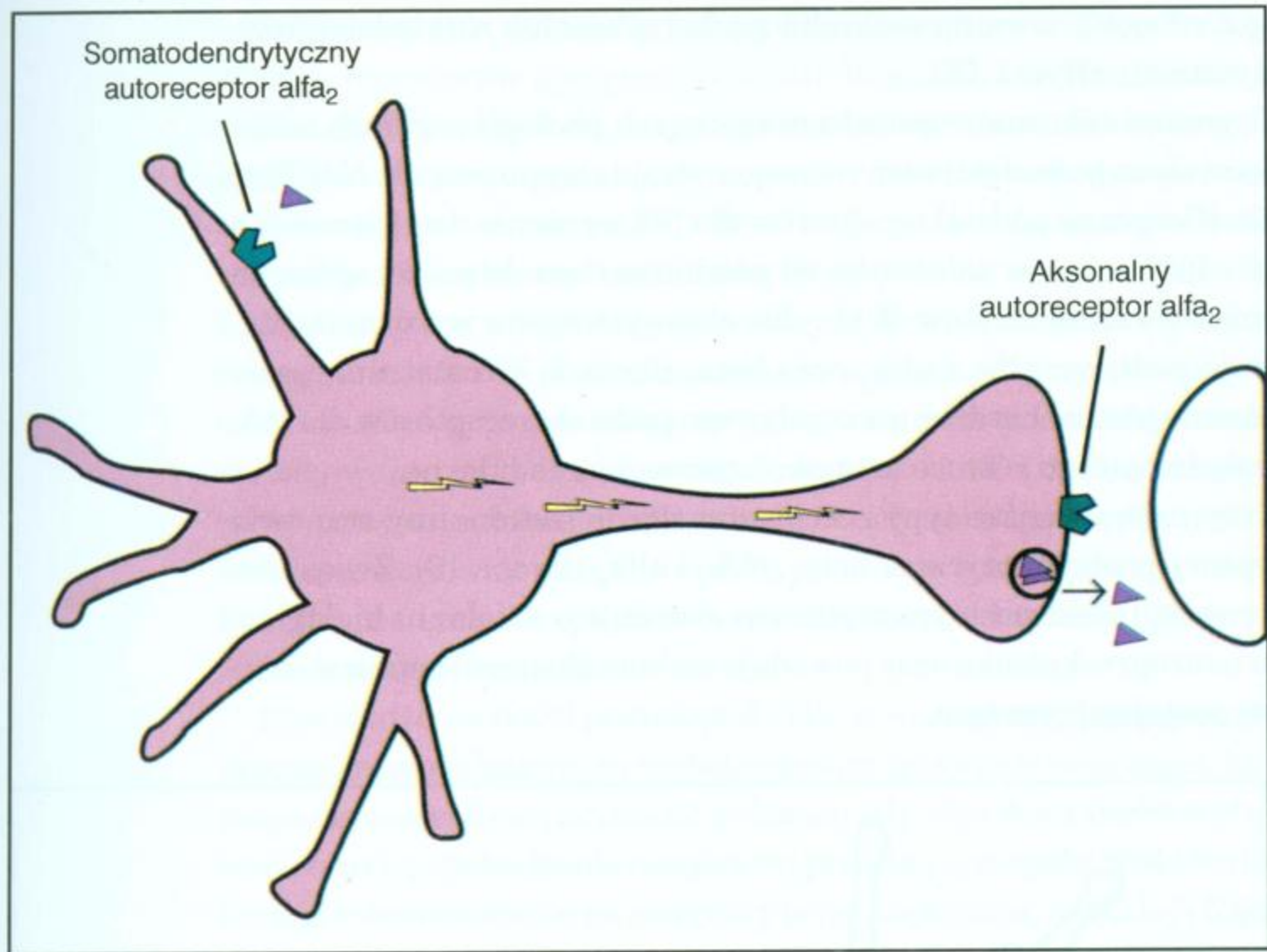
Rycina 2.31. Serotonina pobudza uwalnianie prolaktyny z komórek laktotropowych w przysadce (czerwony okrąg). Serotonina i dopamina wywierają więc wzajemny wpływ regulacyjny na uwalnianie prolaktyny, a ich działanie wobec siebie jest przeciwne



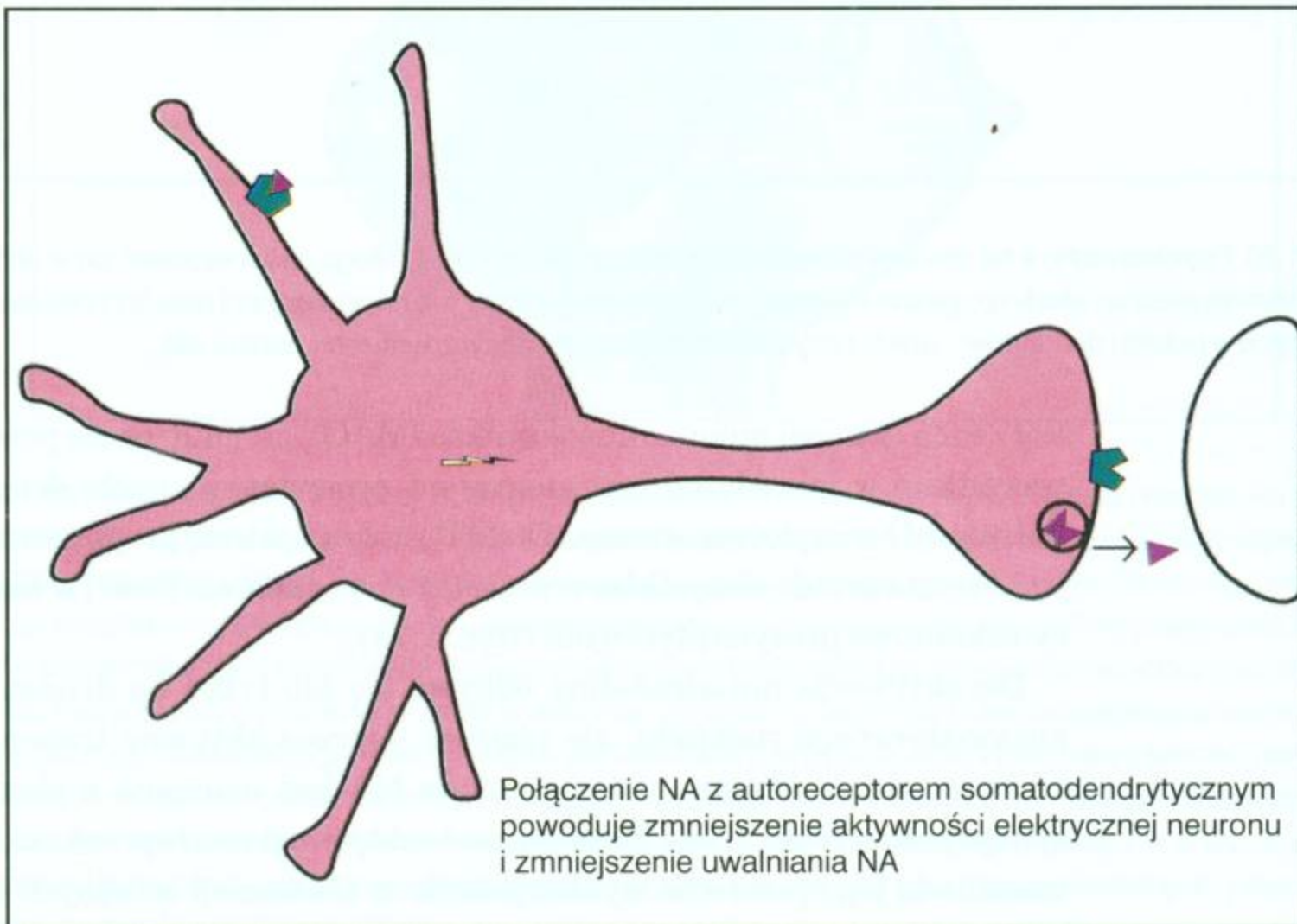


Ryc. 1.19. Neuron noradrenergiczny podlega regulacji licznych receptorów dla NA. Rycina przedstawia transporter NA i kilka typów receptorów NA – autoreceptory presynaptyczne alfa<sub>2</sub> oraz receptory postsynaptyczne alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub> oraz beta<sub>1</sub>. Ważny jest receptor presynaptyczny alfa<sub>2</sub> pełniący funkcję autoreceptora, co oznacza, że jego połączenie z NA hamuje dalsze uwalnianie NA z neuronu noradrenergicznego. Presynaptyczny, terminalny receptor alfa<sub>2</sub> pełni więc w neuronie noradrenergicznym rolę hamulca. Stymulacja receptora (naciśnięcie pedału hamulca) przerywa wyładowania w neuronie. Zjawisko to zachodzi prawdopodobnie w warunkach fizjologicznych i ma zapobiegać nadmiernej aktywności elektrycznej neuronów, które mają zdolność samowyszczyszczenia w momencie, gdy aktywność jest zbyt wysoka i następuje stymulacja autoreceptorów. Postsynaptyczne receptory NA łączą się z NA w momencie jej uwalniania z neuronu presynaptycznego, a w wyniku tego połączenia w neuronie postsynaptycznym zostaje uruchomiona kaskada przemian molekularnych, powodująca przechodzenie neurotransmisji z neuronu presynaptycznego do postsynaptycznego.

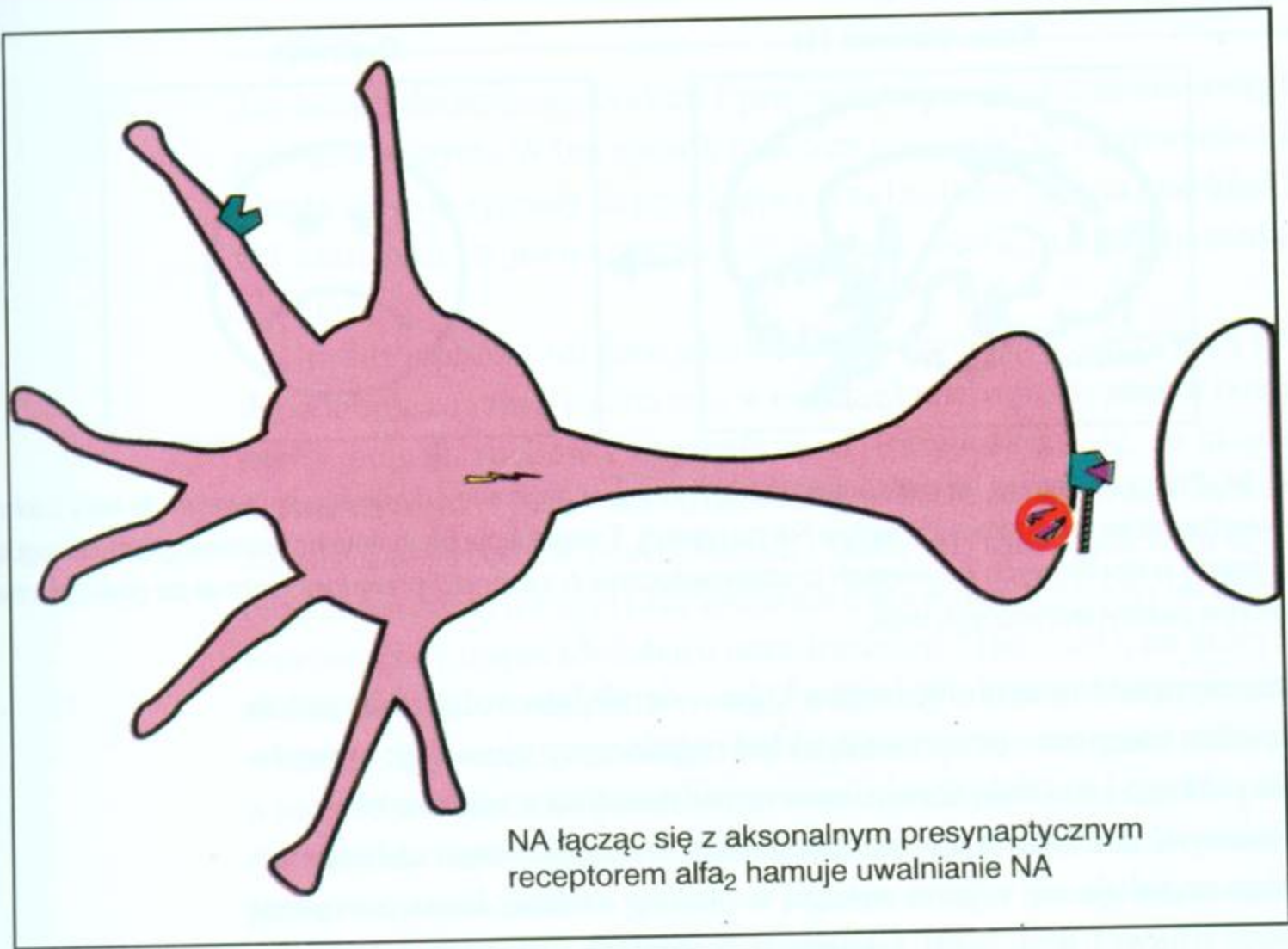




Ryc. 1.20. Przedstawiono tutaj oba typy receptorów presynaptycznych alfa<sub>2</sub>. Mogą one znajdować się w okolicy zakończenia aksonu i wtedy nazywane są receptorami aksonalnymi alfa<sub>2</sub> lub na powierzchni ciała komórki (soma) i leżących w pobliżu dendrytów – wtedy nazywane są somatodendrytycznymi receptorami alfa<sub>2</sub>.



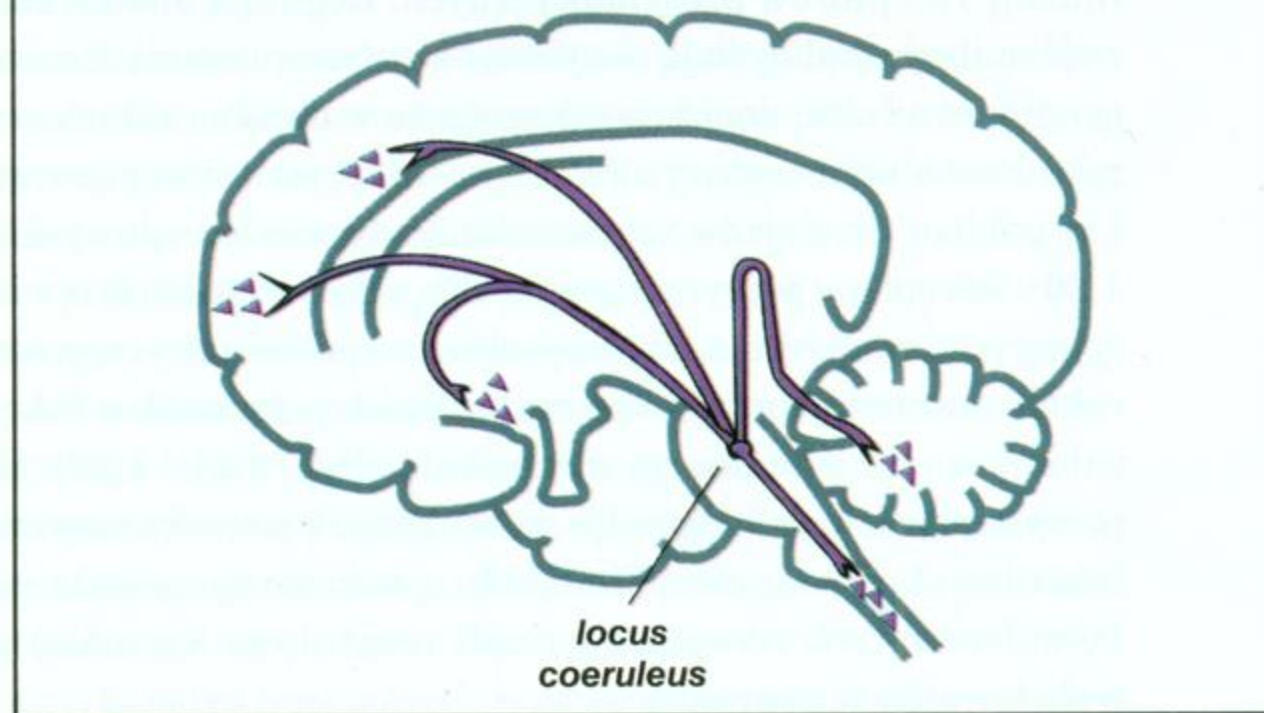
Ryc. 1.21. Receptory presynaptyczne  $\alpha_2$  pełnią ważną rolę, ponieważ ich połączenie z NA powoduje zahamowanie jej dalszego uwalniania. Rycina przedstawia funkcję somatodendrytycznych autoreceptorów presynaptycznych pełniących w neuronie noradrenergicznym rolę hamulca i stanowiących część układu ujemnego sprzężenia zwrotnego. Stymulacja receptora („naciśnięcie pedału hamulca”) hamuje aktywność elektryczną neuronu. Zjawisko to zachodzi prawdopodobnie w warunkach fizjologicznych i ma zapobiegać nadmiernej aktywności elektrycznej neuronów, które mają zdolność wygaszania własnej aktywności z chwilą, gdy staje się ona zbyt wysoka i dochodzi do stymulacji autoreceptorów.



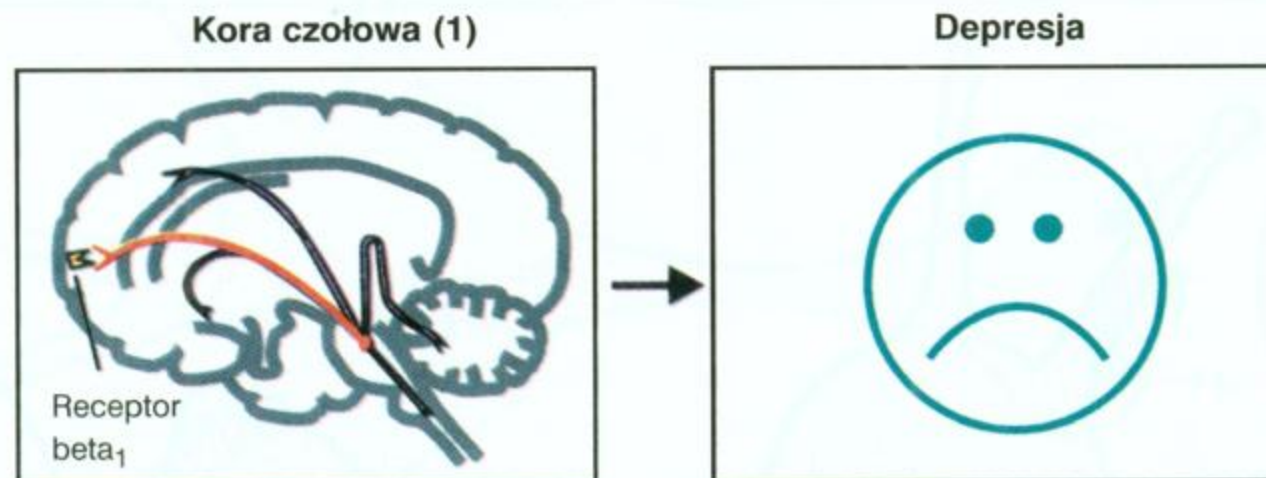
Ryc. 1.22. Przedstawiono tutaj presynaptyczne aksonalne receptory  $\alpha_2$ , pełniące taką samą funkcję jak przedstawione na Rycinie 1.21 autoreceptory somatodendryczne.



## DROGI NORADRENERGICZNE

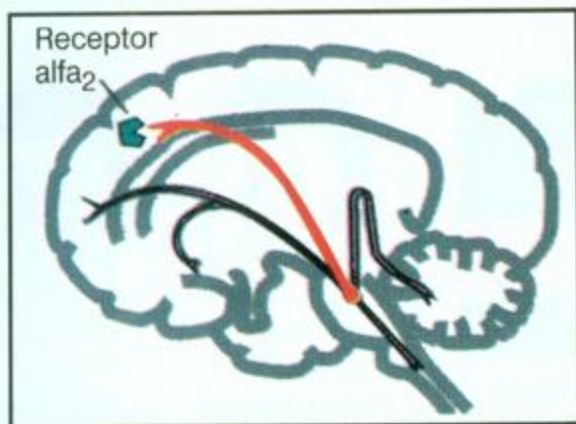


Ryc. 1.23. Większość ciał noradrenergicznych mózgowia znajduje się w pniu mózgu w polu zwanym *locus coeruleus* (miejsce sinawe). Pole to stanowi centralę dla wszystkich ważnych dróg noradrenergicznych pośredniczących w zachowaniu, funkcjach poznawczych, nastroju, emocjach i czynnościach ruchowych. Przypuszcza się, że nieprawidłowa czynność *locus coeruleus* może leżeć u podłoża schorzeń, w których występują zaburzenia nastroju i funkcji poznawczych, takich jak depresja, zespoły lękowe oraz zaburzenia uwagi i przetwarzania informacji.

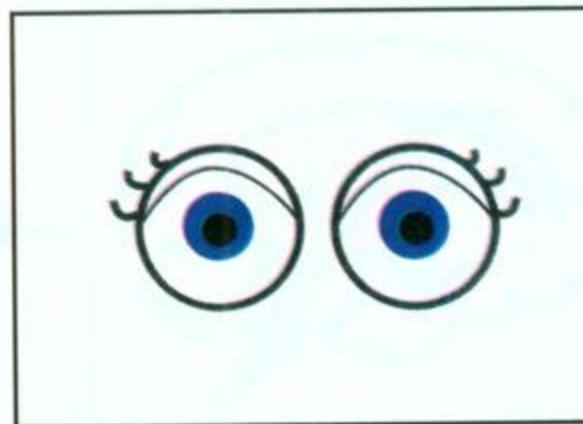


Ryc. 1.24. Przypuszcza się, że niektóre projekcje noradrenergiczne od miejsca sinawego do kory czołowej odpowiedzialne są za regulacyjny wpływ NA na nastrój. Transdukcja sygnałów noradrenergicznych regulujących nastrój w docelowych neuronach postsynaptycznych zachodzi prawdopodobnie za pośrednictwem receptorów postsynaptycznych  $\beta_1$ .

## Kora czołowa (2)



## Uwaga



Ryc. 1.25. Inne projekcje noradrenergiczne od miejsca sinawego do kory czołowej odpowiadają za wpływ noradrenaliny na uwagę, koncentrację i inne funkcje poznawcze jak pamięć operacyjna i prędkość przetwarzania informacji. W transdukcji sygnałów postsynaptycznych regulujących uwagę w docelowych neuronach postsynaptycznych prawdopodobnie biorą udział receptory postsynaptyczne alfa<sub>2</sub>.

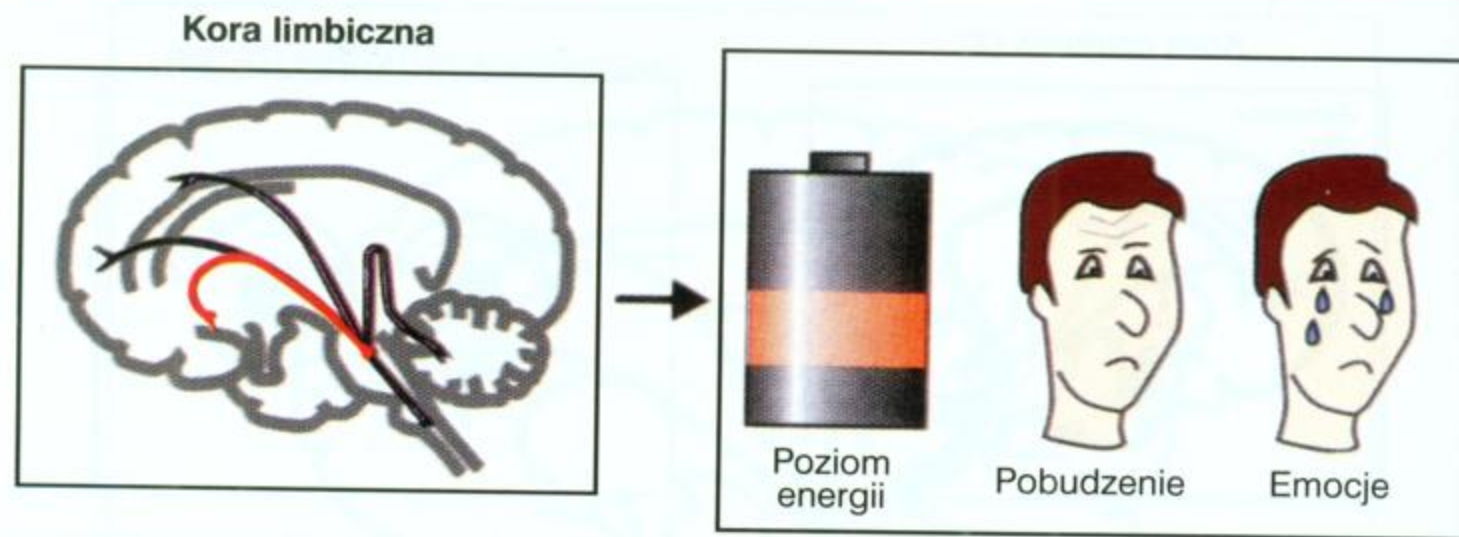
### Tab. 1.21. Zespół niedoboru noradrenaliny.

---

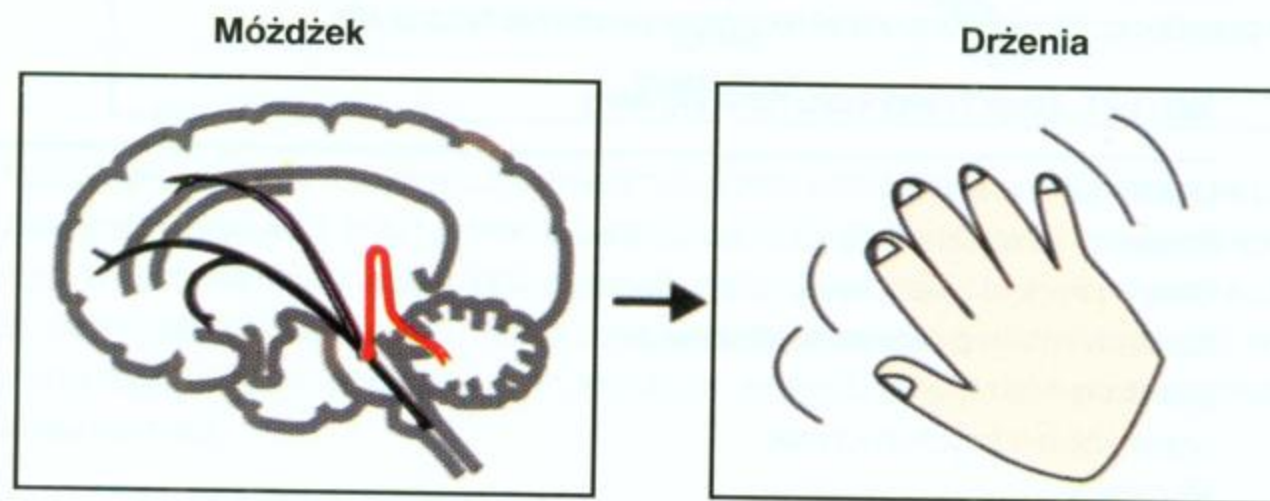
Upośledzenie uwagi  
Problemy z koncentracją  
Deficyt pamięci operacyjnej  
Spowolnienie przetwarzania informacji  
Obniżony nastrój  
Spowolnienie psychoruchowe  
Męczliwość

---

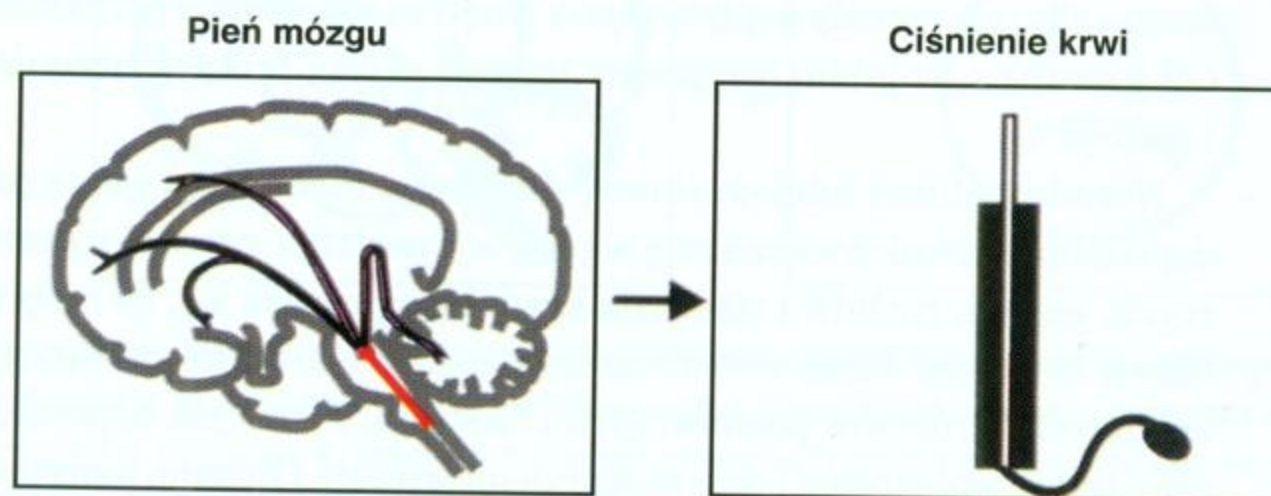




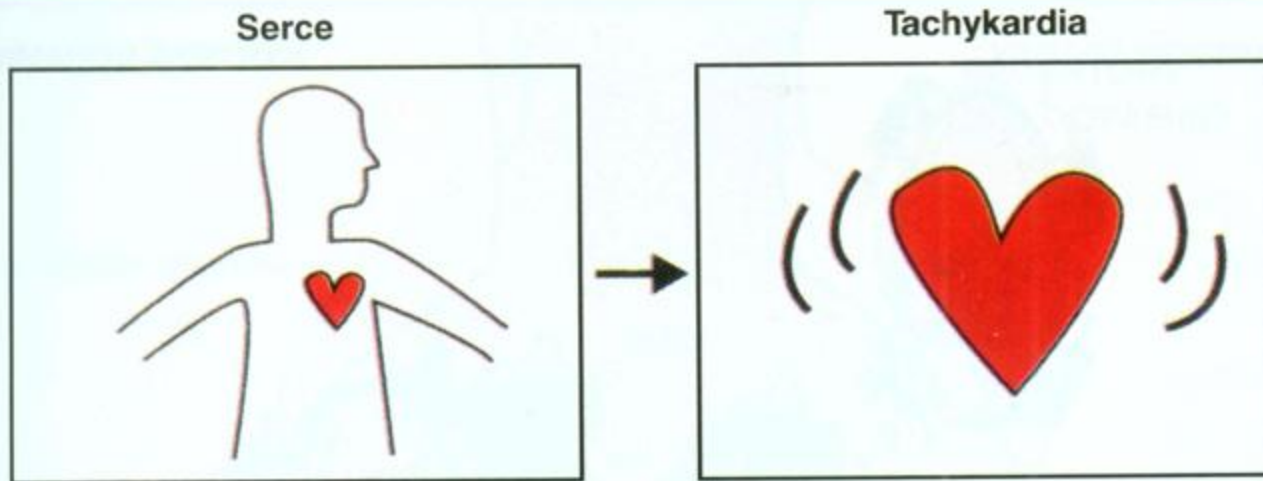
Ryc. 1.26. Projektja noradrenergiczna od miejsca sinawego do kory limbicznej pośredniczy prawdopodobnie w przewodzeniu emocji, jak również energii, zmęczenia, pobudzenia i spowolnienia psychoruchowego.



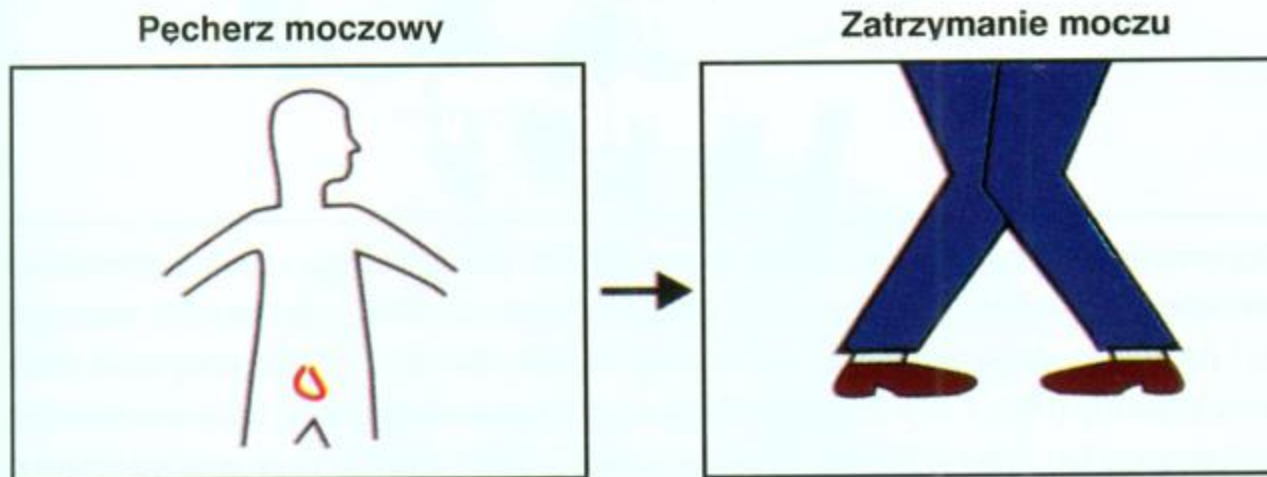
Ryc. 1.27. Projektja noradrenergiczna od miejsca sinawego do mózdzku pośredniczy prawdopodobnie w przewodzeniu ruchów mimowolnych, zwłaszcza drżeń.



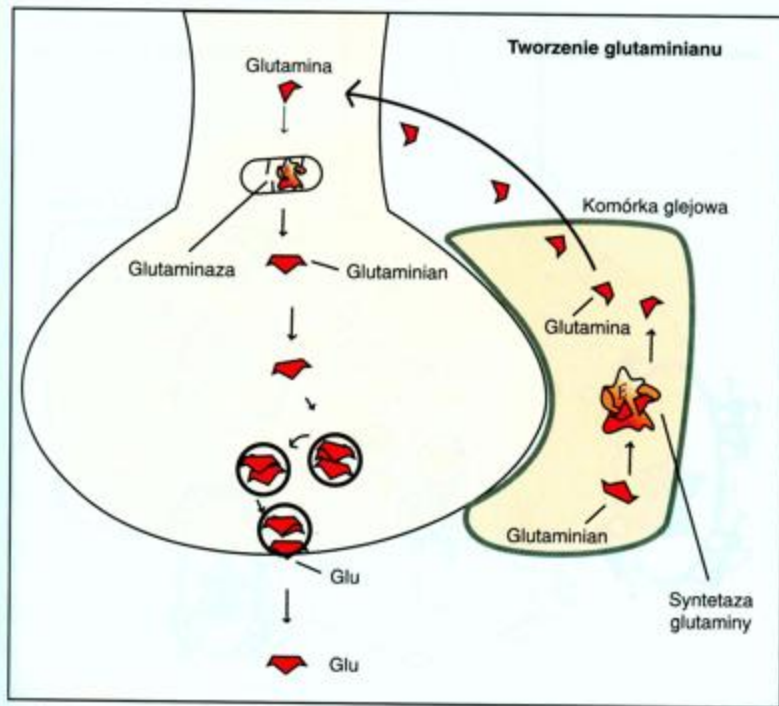
Ryc. 1.28. W ośrodkach naczyniowych pnia mózgu noradrenalina bierze udział w regulacji ciśnienia krwi.



Ryc. 1.29. Unerwienie noradrenergiczne serca, pochodzące od neuronów współczulnych wychodzących z rdzenia kręgowego, za pośrednictwem receptorów beta, bierze udział w regulacji czynności serca, między innymi wpływa na szybkość akcji serca.

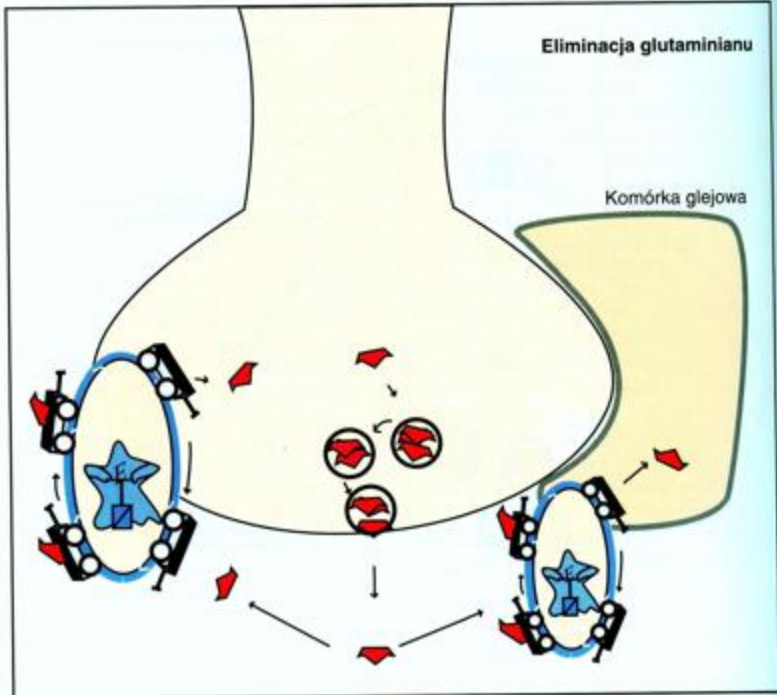


Ryc. 1.30. Unerwienie noradrenergiczne pęcherza moczowego, pochodzące od neuronów wychodzących z rdzenia kręgowego, za pośrednictwem receptorów alfa, reguluje opróżnianie pęcherza.

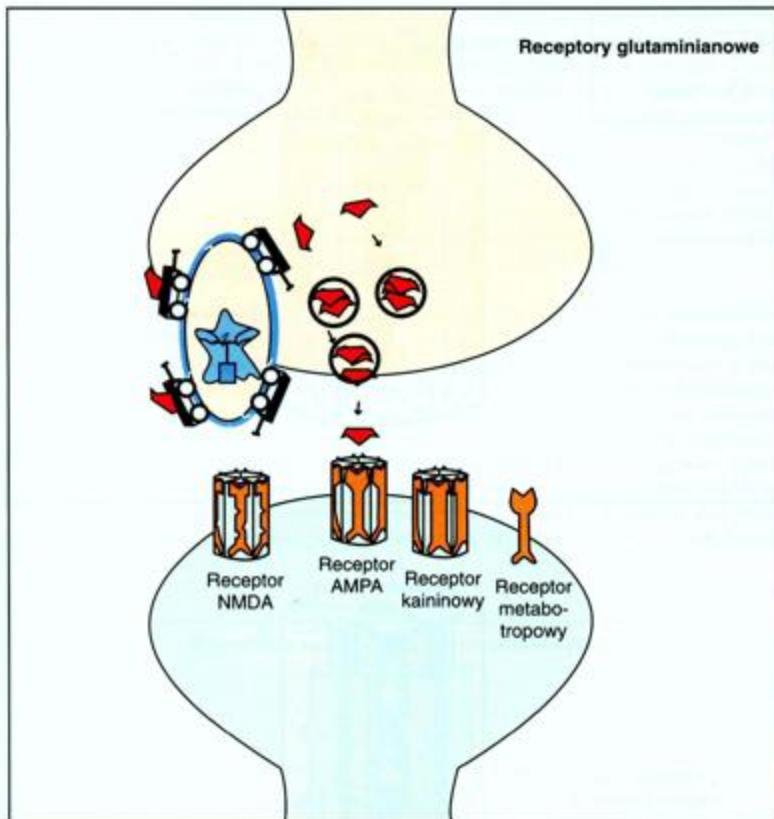


Rycina 1.21. Tworzenie (synteza) glutaminianu. Glutaminian, lub kwas glutaminowy (Glu), jest aminokwasowym neuroprzebieźnikiem. Jest on wykorzystywany głównie nie jako neuroprzebieźnik, ale jako aminokwasowy element budulcowy w biosyntezie białek. Jako neuroprzebieźnik jest on syntetyzowany z **glutaminy**, którą w glutaminian przekształca obecny w mitochondriach enzym zwany **glutaminazą**. Glutaminian zostaje następnie zgromadzony w pęcherzykach synaptycznych, skąd jest uwalniany w czasie przewodzenia bodźca. Glutamina jest uzyskiwana z komórek glejowych sąsiadujących z neuronami. Komórki te odgrywają wobec neuronów rolę pomocniczą, zarówno pod względem strukturalnym, jak i metabolicznym. W wypadku neuronów glutaminianowych glutaminy do syntezy neuroprzebieźnika glutaminianu dostarczają leżące wokół neuronów komórki glejowe — glutaminian z glejowej puli metabolicznej jest przekształcany w glutaminian wykorzystywany jako neuroprzebieźnik. Proces ten dokonuje się najpierw w wyniku zmiany glutaminianu w glutaminę w komórkach glejowych przez enzym — **syntetazę glutaminy**, a następnie glutamina jest transportowana do neuronu w celu przemiany w glutaminian, który zostaje wykorzystany jako neuroprzebieźnik

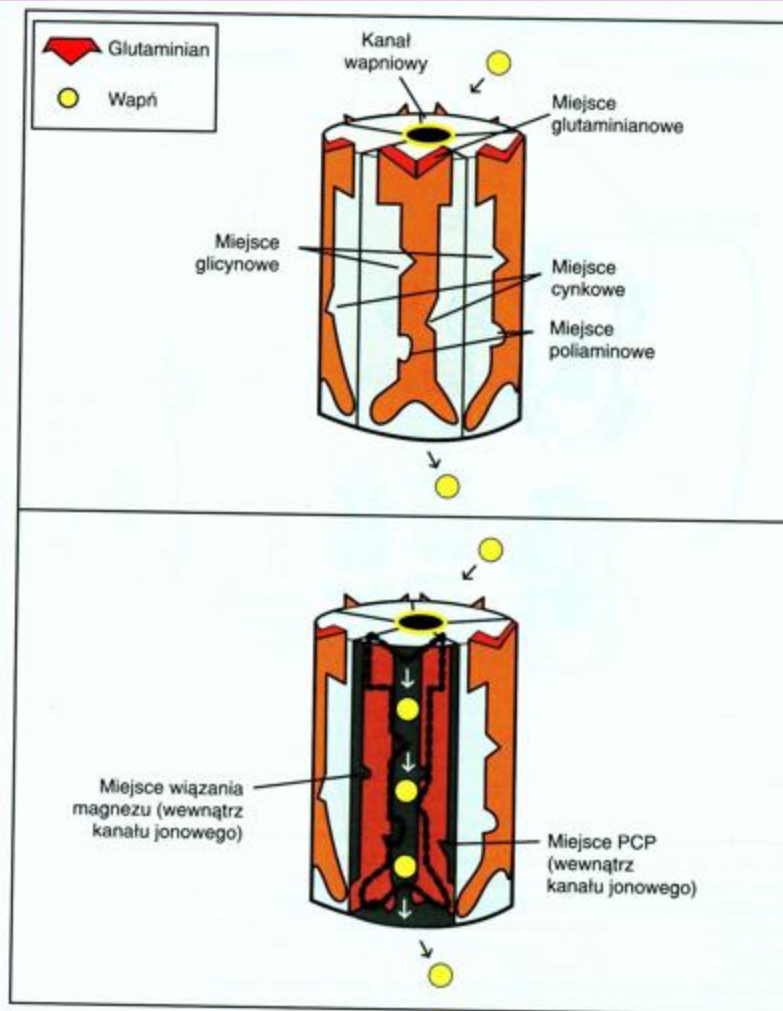




Rycina 1.22. Eliminacja glutaminianu. Działanie glutaminianu jest hamowane nie przez rozkład enzymatyczny, jak w wypadku innych układów neuroprzekaźnikowych, ale w wyniku usuwania go przez dwie pompy transportujące. Pierwsza z nich to presynaptyczny transporter glutaminianu, który działa podobnie jak inne transportery neuroprzekaźnikowe monoaminowych układów neuroprzekaźników, takich jak: dopamina, noradrenalina i serotonina. Druga pompa transportująca, zlokalizowana w przylegających komórkach glejowych, usuwa glutaminian z synaps i w ten sposób kończy jego działanie



**Rycina 1.23. Receptory glutaminianowe.** Istnieje kilka rodzajów receptorów glutaminianowych, spośród których trzy łączą się z kanałami jonowymi: N-metylo-*D*-asparaginianowy (NMDA, *N*-metylo-*D*-*aspartate*),  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolo-propionowy (AMPA, *alpha*-*amino*-3-*hydroxy*-5-*methyl*-4-*isoxazole*-*propionic acid*) i kaininowy — ich nazwy pochodzą od nazw przylączających się do nich selektywnie agonistów. Innym typem receptorów glutaminianowych jest metabotropowy receptor glutaminianowy, który jest białkiem receptorowym, związanym z białkiem G i może przekazywać długotrwałe sygnały elektryczne w mózgu dzięki procesowi zwanemu potencjacją długotrwałą, która prawdopodobnie odgrywa zasadniczą rolę w funkcjach pamięciowych

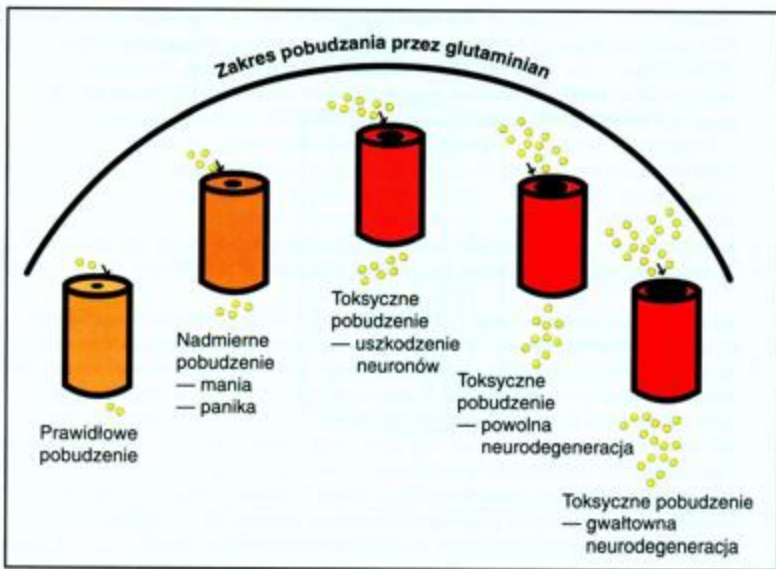


Rycina 1.24. Pięć miejsc modulatorowych receptora N-metylo-*D*-asparaginianowego (NMDA). Wokół i wewnątrz kompleksu kanałowego NMDA glutaminian–kanał wapniowy występują różnorodne receptory, działające łącznie jako modulatory allosteryczne. Spośród tych miejsc modulatorowych trzy są zlokalizowane wokół receptora NMDA. Jedno z nich jest przeznaczone dla neuroprzebieżnika glicyny, drugie — dla poliamin, a trzecie — dla cynku. Dwa miejsca modulatorowe mieszczą się wewnątrz lub w pobliżu kanału jonowego. Jon magnezu może blokować kanał wapniowy w jednym z tych miejsc, prawdopodobnie wewnątrz kanału jonowego lub w jego pobliżu. Inne inhibitorowe miejsce modulatorowe, zlokalizowane wewnątrz kanału jonowego, jest zwane niekiedy miejscem PCP, ponieważ wiąże się z nim substancja halucynogenna — fencyklidyna (PCP, *pbenicyklidina*)

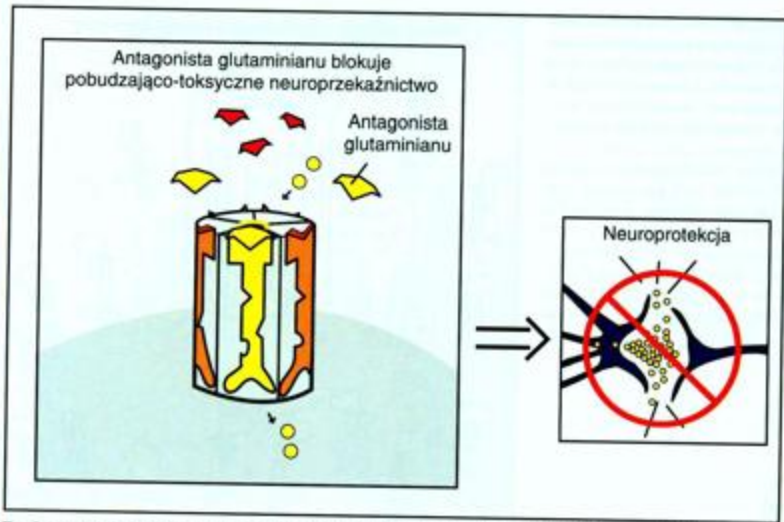




Rycina 1.25. Prawidłowe neuroprzebieżnictwo pobudzające z udziałem receptora glutaminianowego N-metylo-*d*-asparaginianowego (NMDA, *N-methyl-d-aspartate*), który jest kanałem jonowym bramkowanym ligandem. Ten szybko przewodzący kanał jonowy jest pobudzającym kanałem wapniowym. Zajęcie receptora glutaminianowego NMDA przez glutaminian powoduje otwarcie kanałów wapniowych i pobudzenie neuronu do neuroprzebieżnictwa

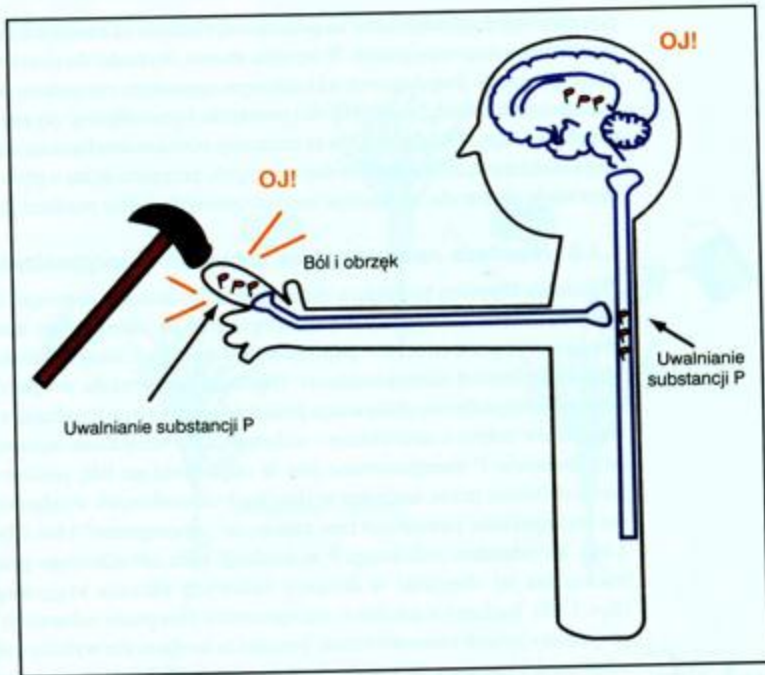


Rycina 1.26. Neuroprotekcja, toksyczne pobudzenie i układ glutaminergiczny w zaburzeniach degeneracyjnych. Główna strategia badawcza, mająca na celu odkrycie nowych leków przydatnych w chorobie Alzheimera, skupia się na układzie glutaminergicznym, który może pośredniczyć w postępującej neurodegeneracji przez mechanizm toksycznego pobudzenia. Mechanizm ten może mieć znaczenie w różnych chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak: schizofrenia, choroba Parkinsona, pląsawica Huntingtona, stwardnienie zanikowe boczne, a nawet udar mózgu. Zakres działania glutaminianu sięga od prawidłowego neuroprzekaźnictwa, przez nadmierne neuroprzekaźnictwo, wywołujące objawy patologiczne, takie jak mania czy panika, toksyczne pobudzenie, powodujące mniej znaczne uszkodzenia dendrytów, przez wolno postępujące toksyczne pobudzenie, prowadzące do degeneracji neuronów, jak w przypadku choroby Alzheimera, aż do nagłego i gwałtownego pobudzenia toksycznego, wywołującego neurodegenerację, jak w przypadku udaru mózgu

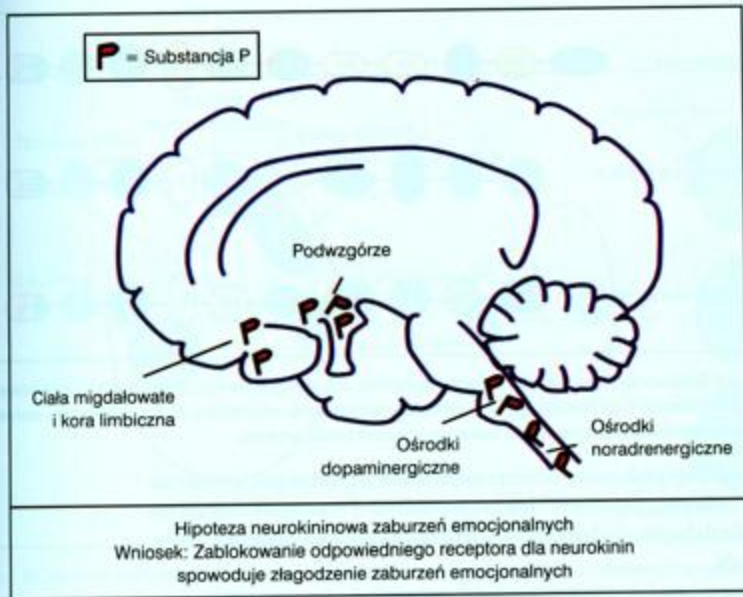


Rycina 1.32. W miejscu agonistycznym antagoniści glutaminianu (NMDA) mogą blokować pobudzająco-toksyczne neuroprzebieżnictwo i działać neuroprotekcynie. Takie leki hamują nadmierne wnikanie jonów wapnia do komórki oraz skutki tego procesu. Podobne substancje bada się doświadczalnie u pacjentów z różnymi zaburzeniami neurodegeneracyjnymi i po udarze mózgu

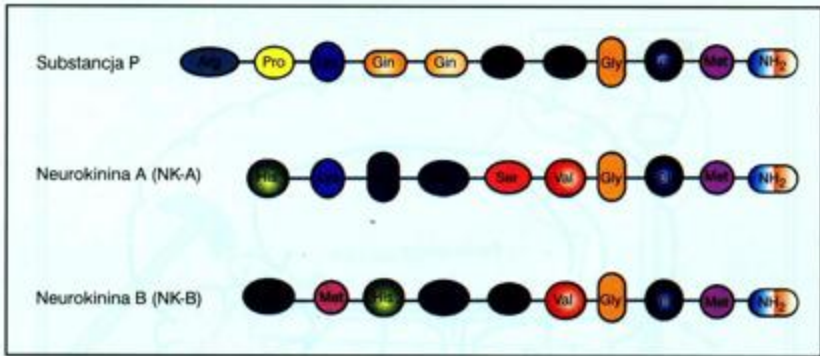




Ryc. 1.65. Początkowo sądzono, że substancja P zaangażowana jest w odpowiedź na ból, ponieważ jest uwalniania przez neurony w tkankach obwodowych w odpowiedzi na zapalenie, powodując tzw. zapalenie „neurogenne” i ból. Substancję P znaleziono też w drogach bólowych rdzenia kręgowego, co przemawia za jej udziałem w mediacji bólu ośrodkowego. Związki o własnościach antagonistów substancji P nie wykazują niestety zdolności hamowania zapalenia „neurogennego” ani bólu innego typu u ludzi.

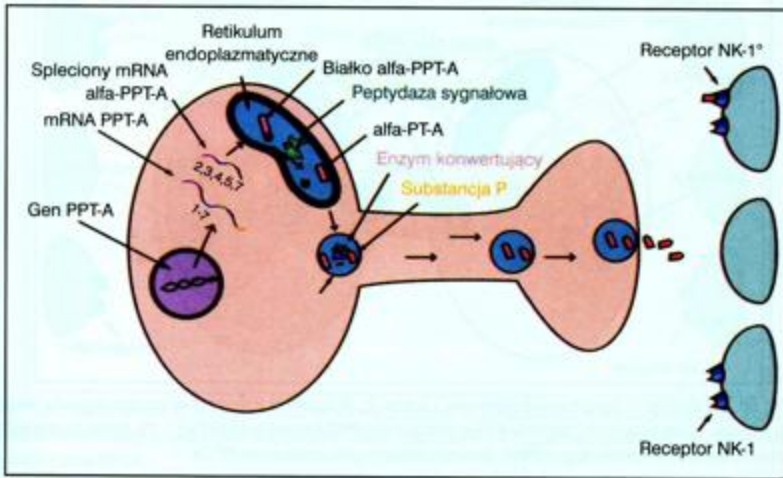


Ryc. 1.66. Substancja P i pokrewne jej neurokininy są obecne w obszarach mózgu odpowiedzialnych za kontrolę emocji, np. w ciałach migdałowatych (ryc. 1.66). Neurokininy znajdują się też w okolicach bogatych w monoaminy, co wskazuje na regulacyjną rolę neurokinin wobec neuroprzekaźników monoaminowych, których związek z różnego rodzaju zaburzeniami psychicznymi oraz mechanizmem działania leków psychotropowych jest już dobrze znany.

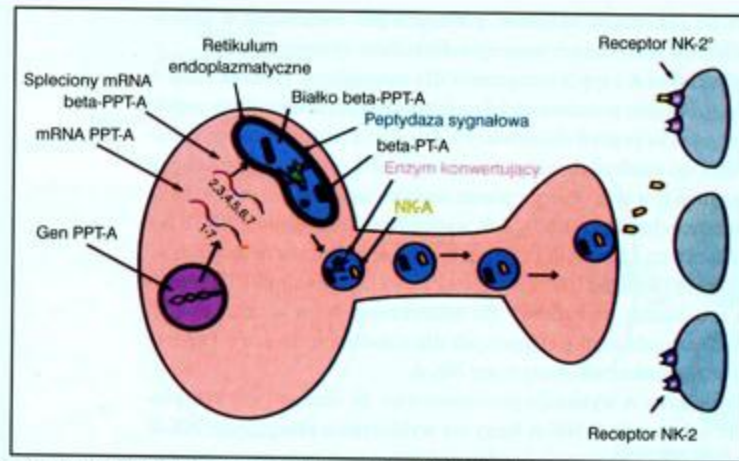


Ryc. 1.67. Sekwencja aminokwasowa trzech neurokinin: substancji P, neurokininy A (NK-A) i neurokininy B (NK-B). Substancja P zbudowana jest z jedenastu aminokwasów, neurokininy A i B – z dziesięciu, sekwencja aminokwasowa trzech peptydów wykazuje znaczne podobieństwa.

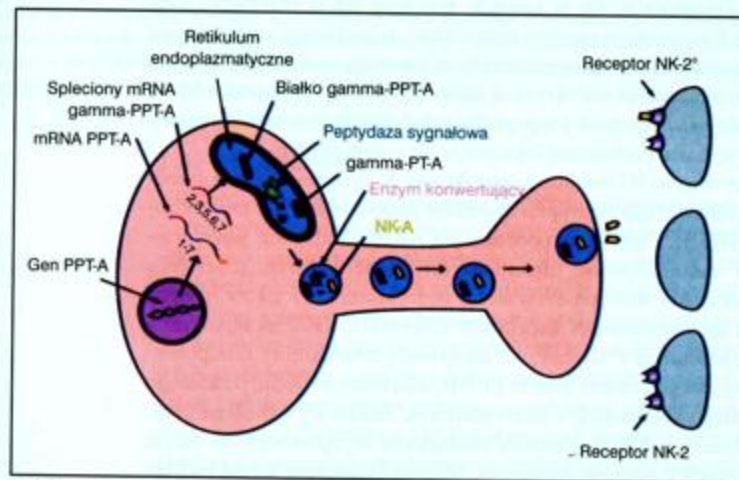




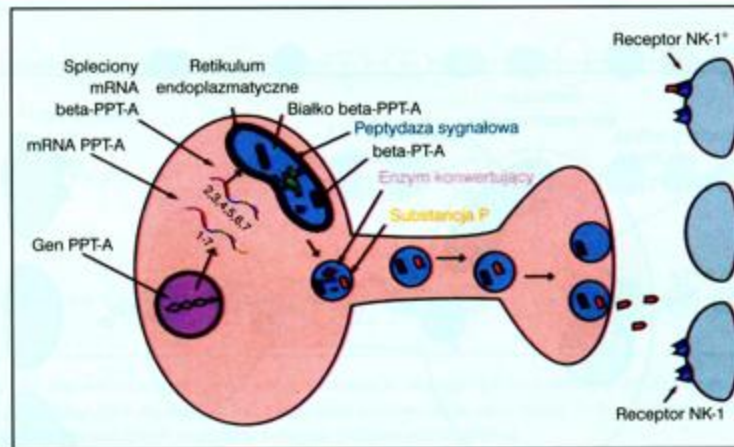
Ryc. 1.68. Neurony peptydoergiczne i receptor neurokininowy 1 (część 1). Synteza substancji P w neuronach peptydoergicznych rozpoczyna się od genu zwanego pre-protachykininą A (PPT-A). Gen ten ulega transkrypcji do RNA. W wyniku „edycji” RNA powstają trzy alternatywne odmiany splecionego mRNA – alfa, beta i gamma. Rycina przedstawia funkcję odmiany zwanej alfa-PPT-A mRNA. Ulega ona transkrypcji do białka zwanego alfa-PPT-A, które jest „dziadkiem” substancji P. Alfa PPT-A ulega konwersji pod wpływem enzymów retikulum endoplazmatycznego do protachykininy A, peptydu macierzystego substancji P (alfa-PT-A). Wreszcie, w pęcherzykach synaptycznych peptyd ten ulega kolejnemu skróceniu przy udziale innego enzymu, zwanego enzymem konwertującym, tworząc substancję P.



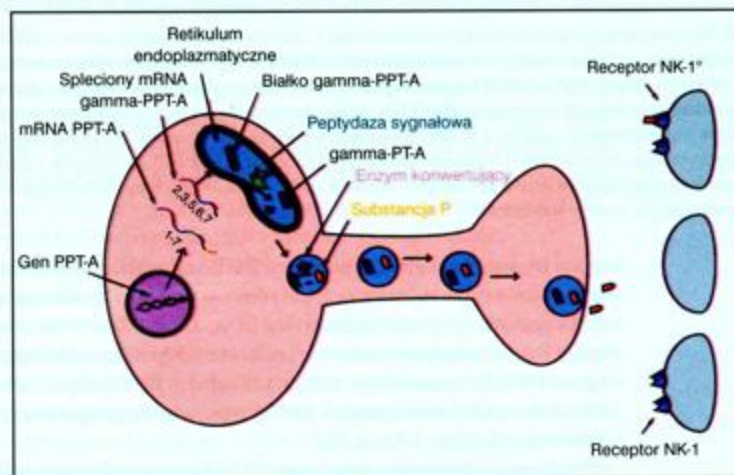
Ryc. 1.71. Neurokinina A i receptor neurokininowy 2 (część 1). Neurokinina A może powstawać z dwóch spośród trzech białek prekursorów substancji P – beta i gamma PPT-A. Schemat przedstawia tworzenie neurokininy A z beta-PPT-A.



Ryc. 1.72. Neurokinina A i receptor neurokininowy 2 (część 2). Schemat przedstawia tworzenie neurokininy 2 z białka gamma-PPT-A. Białka beta i gamma-PPT-A stanowią peptydy „dziadków” NK-A i w sposób analogiczny do substancji P – łańcuch ich ulega stopniowemu skracaniu, tworząc ostatecznie neuroprzebieżnik peptydowy neurokininę A. Neurokinina A wiąże się swoiście z receptorem NK-2. Podobnie jak w przypadku substancji P, stwierdzono różnice w topografii neuroprzebieżnika i jego receptora wskazujące na rolę NK-A w neurotransmisji humoralnej, nie zaś synaptycznej. Lokalizacja anatomiczna NK-A różni się jednak w istotny sposób od lokalizacji substancji P, a lokalizacja receptorów NK-2 od lokalizacji receptorów NK-1.

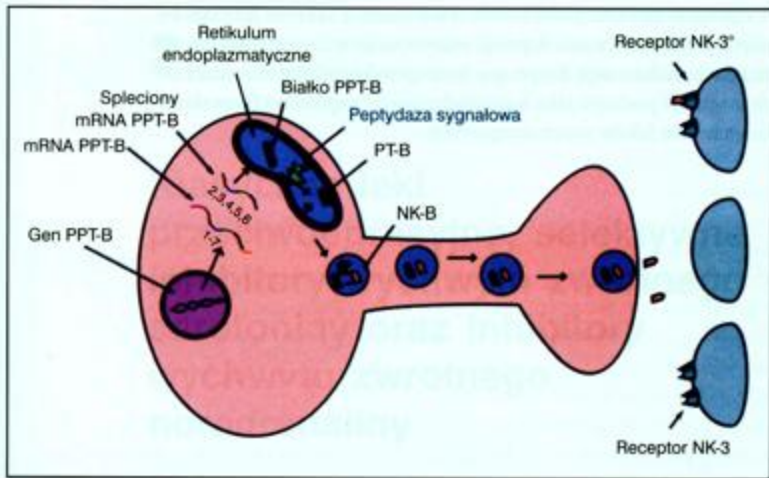


Ryc. 1.69. Substancja P i receptor neurokininy 1 (część 2). Substancja P może również powstawać z dwóch innych białek – przedstawionej tutaj beta-PPT-A oraz gamma-PPT-A pokazanej na Ryc. 1.70. Białka te pochodzą od innych wariantów spleceniowego mRNA, ale tego samego genu prekursora PPT-A.



Ryc. 1.70. Substancja P i receptor neurokininy 1 (część 3). Schemat przedstawia tworzenie substancji P z gamma-PPT-A. Substancja P może więc powstawać z trzech białek pochodzących od genu PPT-A – alfa, beta i gamma PPT-A (patrz Ryc. 1.68 i 1.69). Uwalniana z neuronów substancja P wykazuje powinowactwo do receptorów dla neurokinin typu 1 (NK-1) (Ryc. 1.68 do 1.70). Topografia substancji P i receptorów NK-1 w mózgu wykazuje jednak znaczne różnice, co świadczy o tym, że substancja działa przede wszystkim na drodze tzw. neurotransmisji endokrynej w miejscach odległych od zakończeń neuronów, nie jest natomiast klasycznym neuroprzekaznikiem synaptycznym.





Ryc. 1.73. Neurokinina B i receptor neurokininowy 3. Trzecim ważnym przedstawicielem neuroprzekaźników peptydowych jest neurokinina B, wywodząca się od genu zwanego PPT-B, różnego od genu macierzystego substancji P i neurokininy A. Proces syntezy neurokininy B przebiega jednak analogicznie jak pozostałych neurokinin. Neurokinina B preferuje swoje własne receptory, zwane receptorami NK-3. Neurokinina B i jej receptory NK-3 również wykazują rozbieżności topograficzne, znajdują się też w obszarach odmiennych niż substancja P i NK-A oraz ich receptory, odpowiednio – NK-1 i NK-2.

lukaszw@esculap.pl