פיזיולוגית - פרק 4 - פסיכופרמקולוגיה - טבלת נוירוטרנסמיטרים

אביטל פסטרנק
ap-learn.co.il

נוירוטרנסמיטר	גלוטמט	GABA	גליצין	אצטיל-כולין ACh	דופמין DA	נוראדרלין NE	סרוטונין HT-5	היסטמין	אופיואידים	אנדו-קנאבינואידים
משפחה	חומצות אמינו			אמינים מרובעים	אמינים קטכולאמינים		אמינים		פפטידים	ליפידים
תת משפחה							מונואמינים אינדולאמינים	מונואמינים אתיל-אמינים		
תפקיד	המעורר הנפוץ ביותר במוח	המעכב הנפוץ ביותר במוח	מעכב (IPSP) - מעכב רפלקים	CNS - למידה, זיכרון, שנת REM PNS - כיווץ שרירים, מערכת פרסימפתית (הרגעה)	יכול להיות מעכב או מעורר, תלוי בריצפטור תנועה רצונית, קשב, למידה, חיזוק ותגמול, תכנון, פתרון בעיות	CNS - דריכות PNS - ויסות מערכת העצבים האוטונומית הסימפטית - קצב הלב, לחץ הדם וכו'	CNS - ויסות מצב הרוח, אכילה, שינה, חלימה, שורחות, שליטה בדחפים PNS - מעורר במערכת העצבים של המעי	**CNS** - ערות **PNS** - תגובה היסטרית	CNS - חיזוק ותגמול, ויסות כאב PNS - ויסות כאב	CNS - ויסות תיאבון, עייפות, שינה, הומאוסטזיס PNS - תגובה היסטרית חיזוק אופיאטים
מיקום	נוצר בכל מקום במוח	בכל חלקי המוח ומוח השדרה. מיוצר בכפתורים הסופיים ממולקולת־קדם	מופרש במוח השדרה ובחלקים הנמוכים של המוח	גשר הגבי־צידי מסד המוח הקדמי הפסטון המדי־אלי	נוצר בגזע המוח בלבד - בטגמנטום בשני גרעינים ספציפיים - Substania Nigra - החומר השחור מסילה הניגרוסטריאלית - האקסון נשלח לכיוון הגנגליונים הבאזליים ספציפית אל הגרעין הזנבי והפוטמן. אזור הטגמנטום הונטרלי VTA מסילה מזולימבית - האמיגדלה, ההיפוקמפוס,גרעין האקומבנס מסילה מזוקורטיקלית - מגיעה לקורטקס	נוצר בגרעין הכחול Locus Coeruleus מופרש כמעט בכל מקום במוח	נוצר בגרעין המפה בשורה של גרעינים - גרעיני ארפה, לאורך תצורת הרשת מופרש בכל מקום במוח	**סומא** - במוח בגרעין הפקעת הדדי בהיפותלמוס האחורי. **האקסונים** - נשלחים בעיקר לאזורים נרחבים בקורטקס המוחי ובגזע המוח	
ביוסינתזה	גלוטמין	חומר הגלם - גלוטמט האנזים - GAD	טרם נאסף די מידע כדי לקבוע כיצד הנוירונים מייצרים גליצין	Co-enzyme A (עזר אנזים) נושא את יון האצטט, ביחד נקראים אצטיל Co A,אל מולקולת הכולין (חיונית, אינה מיוצרת בגוף) כולין אצטיל-טראנספרז ChAT מעביר את יון האצטט אל מולקולת הכולין נוצר אצטיל-כולין	**טירזין** - נכנס לתאים דרך מחזור הדם **L-Dopa** - תוצר ביניים, טירזין הידרוקסילאז **Tyrosine** מוסיף קבוצת הידרוקסין לטירזין: **דופמין** - דופה דה-קרבוקסילאז Dopa Decarboxylase מוריד COOH	בנוירונים המאדרנרגים, אנזים דופמין בתא- הידרוקסילאז Dopamine b-hydroxylase מוסיף לדופמין בתוך הווסיקולה, קבוצת הידרוקסיל נוצר נורפינפרין, נארז בווסיקולה מופרש בשני אופנים: נוירוטרנסמיטר רגיל - בטיפנסות קטנות נוירומודולטור - כשצריך להגיע לאזורים נרחבים יותר לאורך האקסון על כל התפצלות יש התעבויות בשם דגיות אקסונליות מהווות אתר הפרשה של הנוראפינפרין כמות גדולה יחסית לפוטנציאל הפעולה.	טריפטופן - מגיע לתאים הסרוטונרגיים בגרעיני הרפה דרך הדם. האנזים טריפטופן הידרוקסילאז Tryptophan Hydroxylase מוסיף הידרוקסיל נוסף חומר הביניים HTP-5 האנזים HTP-5 דה-קרבוקסילאז מוריד קרבוקסיל COOH ומקבלים סרוטונין מופרש בשני אופנים: נוירוטרנסמיטר רגיל - בטיפנסות קטנות נוירומודולטור - כשצריך להגיע לאזורים נרחבים יותר. לאורך האקסון על כל התפצלות יש התעבויות דגיות אקסונליות, מהוות אתר הפרשה של סרוטונין, כמות גדולה יחסית לפוטנציאל הפעולה.	היסטידין - חומצה אמינית, בעזרת האנזים היסטידין דקרבוקסילאז מאוחסן בשלפוחית ונפלט בעקבות פ"פ	מיוצרים ונפלטים לפי הצורך ואינם מאוחסנים בשלפוחיות סינפטיות.
קולטנים	יש רצפטורים בכל מקום AMPA - תעלת נתרן תלויית גלוטמט קאינט - תעלת נתרן תלויית גלוטמט NMDA - רצפטור יונוטרופי מורכב, תעלה נתרן וסידן תלויית נוירוטרנסמיטר (גלוטמט וגליצין) ומתח. דורשת אסוציאציה של תנאים של סביבה על מנת להיפתח, מחייבת יצירת הקשרים בין כל התנאים. משמש בעיקר בלמידה **מטאבוטרופי** -משפחה של רצפטורים שגורמות לתגובות ביוכימיות. לרוב מעורר, מכניס נתרן וסידן, לעיתים מעכב	**GABAa** - יונוטרופי, בעל 2 אתרי קשירה לGABA 2 מולקולות חיידות להיקשר כדי שהתעלה תיפתח, מכניסה יוני כלור - מעכב **GABAb** - פותח תעלת אשלגן **GABAc** - פותח תעלת כלור	קולטן גליצין יונוטרופי, תעלת כלוריד, מגיב מהר כדי לעכב רפלקסים	**ניקוטיני** - קושר גם ניקוטין, יונוטרופי, תעלת נתרן תלוית אצטיל-כולין, דה-פולריזציה **מוסקרני** - קושר גם מוסקרן, שמגיר בפטרה **מטאבוטרופי** - משנקשר אלין אצטיל-כולין מפעיל חלבון G גורם לתגובות נוספות **M1** - לEPSP איטי, נמצא בגנגליונים האוטונומיים **M2** - גורם לIPSP, מאט קצב פעילות הלב **M3** - מעלה זמינות סידן תוך תאי. התמוצות שרירים חלקים - דרכי נשימה, מערכת עיכול, שלפוחית שתן וכו'. מגביר הפרשת הורמונים. מרחיב כלי דם. **M4** - גורם לIPSP, גם אוטורצפטור למשוב שלילי **M5** - בהיפוקמפוס, גנגליונים בזאליים וב-VTA	מטאבוטרופים מחולק ל-2 משפחות: **D1-Like** D1,D5 מפעילים חלבון G מעורר EPSP **D2-Like** D2,D3,D4 -לעתים גם אוטורצפטור למשוב שלילי D2 מפעילים חלבון G מעכב IPSP	מטאבוטרופים **EPSP** - התמוצות לב, הרפיית שרירים חלקים **IPSP איטי** - אוטורצפטור, הורדת הפרשת NE, התמוצות שרירים חלקים **EPSP איטי** - התמוצות שרירים חלקים, התמוצות כלי דם	קיימים 17 רצפטורים רובם מטבוטרופים חלקם מעורר וחלקם מעכבים 1- A נמצא בגרעיני הרפה עצמם אוטורצפטור - מעכב 1- B נמצא בטרמינל אוטורצפטור - מעכב	CNS - קולטני H1, H2, H3 ו-H4	קולטנים האופיאטיים - **גילו** מדעני עצב את הליגנדים הטבעיים של אותם קולטנים והם סוגו אנקפלינים, שרים ממשפחה של אופיואידים פנימים שכל אחד מהם מיוצר מאחד משלושה פפטידים אחרים המשמשים מולקולות קדם. קיימים לפחות שלושה סוגים שונים של קולטנים אופיאטים: μ מיו, δ דלתא, κ קפא.	קולטנים קנבינואידיים - אלחוש והרגעה, מגרה תאבון, מפיג בחילה, הקלה באסתמה, מפחית לחץ תוך עיני, מפחית תסמני הפרעות מנוארות. פוגע בריכוז, זיכרון, תפיסה חזותית, תפיסת זמן CB1, CB2 - מטבוטרופים קולטני CB1 מצויים בכפתורים הסופיים של מירונים גלוטמטרגיים, גאבא־ארגיים, אצטיל־כולינרגיים, נוראדרנרגיים, דופמינרגיים וסרוטונרגיים, מווסתים את פליטת הנוירוטרנסמיטר. פותחים תעלות אשלגן בכפתורים הסופיים ומקצרים את משך פ"פ ומפחיתים את כמות הנוירוטרנסמיטר הנפלטת.
פירוק	**פירוק** - על ידי אסטרוציט הופך בו חזרה לגלוטמין על ידי האנזים Glutamine Synthase מופרש ומשמש פעם נוספת ליצירת גלוטמט בתאים **UPTAKE** - על ידי הנשא EATT	**פירוק** - על ידי אסטרוציט, הופך בו חזרה לגלוטמט על ידי מספר אנזימים, אחד מהם GABA Aminotransferase, הגלוטמט מפורק לגלוטמין על ידי האנזים Glutamine Synthase מופרש ומשמש פעם נוספת ליצירת גאבא בתאים. **UPTAKE** - על ידי הנשא GABA-T		מפורק במרחב הסיפטי על ידי האנזים אצטיל-כולין אסטראז AChE תוצרי הפירוק - מולקולת כולין, נשאבת על ידי משאבה חזרה לטרמינל. יון אצטט	Reuptake על ידי הנשא DAT: -חלק נארז חזרה לווסיקולות -מפורק בטרמינל על ידי מונואמין אוקסידאז MAO	**Reuptake** על ידי הנשא הנוראדרנגי מפורק בטרמינל על ידי מונואמין אוקסידאז MAO	עובר Reuptake על ידי הנשאSERT מפורק בטרמינל על ידי מונואמין אוקסידאז MAO	MAO	אין בתא הפולט מנגנון הקולט את הפפטידים מחדש או ממחזר אותם	קליטה חוזרת על ידי נשאי אנדמיד, מפורק בתא על"י האנזים FAAH
סמים	P - אנטגוניסט עקיף לNMDA, משבש למידה AP5 - אנטגוניסט ישיר לNMDA, משבש למידה NMDA - אגוניסט ישיר לNMDA, משמש לחקר הקולטן AMPA אגוניסט ישיר לAMPA, משמש לחקר הקולטן קאינט אגוניסט ישיר לקאינט, משמש לחקר הקולטן	**אגוניסטים קולינרגיים** - מגבירים את הדופמין בבטפסה **קוקאין** - חוסם את הנשא, השפעה מהירה ומאוד ממכרת - מגיע דרך כלי הדם באף בשאיפה, פוגש מוח "תקף" **אמפטמין** - הופך את פעילות הנשא, השפעה מהירה ומאוד ממכרת **רטלין Methylphenidae** - חוסם את הנשא, מינון נמוך יחסית, מתפרק לאט ולכוווח ארוך יותר, פוגש מוח עם קושי, מסייע למנגנונים שאינם עובדים בצורה לגמרי טובה. --- **דפרניל** - מעכב את פעולת הMAO, אגוניסט - משאיר יותר דופמין בתא הפרה-סינפטי, יותר תופעות לוואי בטיפול, כיון שMAO מפרק את כל המונואמינים ולא רק דופמין	**מעכבי הנשא הדופמינרגי:** **אגוניסט** - משאיר את הדופמין בבטפסה **קוקאין** - חוסם את הנשא, השפעה מהירה ומאוד ממכרת - מגיע דרך כלי הדם באף בשאיפה, פוגש מוח "תקף" **אמפטמין** - הופך את פעילות הנשא, השפעה מהירה ומאוד ממכרת **רטלין Methylphenidae** - חוסם את הנשא, מינון נמוך יחסית, מתפרק לאט ולכוווח ארוך יותר, פוגש מוח עם קושי, מסייע למנגנונים שאינם עובדים בצורה לגמרי טובה. --- **דפרניל** - מעכב את פעולת הMAO, אגוניסט - משאיר יותר דופמין בתא הפרה-סינפטי, יותר תופעות לוואי בטיפול, כיון שMAO מפרק את כל המונואמינים ולא רק דופמין		אנטי־היסטמינים - חוסמים קולטני היסטמין, גורמים לשנויות. דיפנהידרמין - אנטי־היסטמין נפוץ מהדור הישן, כלול בסמי שינה ללא מרשם , טיפול באלרגיות או בנדודי שינה.	SSRI - תרופות נגדות דיכאון לרוב חוסמות את הנשא SERT - אגוניסט למשל פלואוקסטין (פרוזק), S-ציטולופרם (ציפרפלקס)	**אופיום, מורפין, הראין ואוקסיקודון** - משככים כאבים בזכות השפעתם השיירה על המוח. נלקטון - אנטגוניסט, אמצעי נגד הרעלות אופיאטים עקב מנת יתר	**THC** - החומר הפעיל במריחואנה **רימונבנט** - חוסם CB1, מדכא תאבון, מסייע לגמילה ועישון. **MAFP** - מעכב FAAH, למחקר, הגברת פעילות מערכת קנבינואידית **AM1172** - חוסם קליטה חוזרת לקנבינואידים, מחקר והגברת פעילות מערכת קנבינואידית
שם סינפסה/תא				כולינרגיים	דופמינרגיים			היסטמינרגיים		
פגיעה					פרקינסון - נוירוני החומר השחור Substania Nigra - המסילה הניגרוסטריאלית - נפגעים יש חוסר בדופמין. טרם ברורות הסיבות לחוסר , יש גורמי סיכון סיבתיים וגנטיים ביטויים - פגיעה במוטוריקה עדינה, רעד, ירידה ביכולת התנועה - קושי לקום מכיסא, להתחיל ללכת, להגביר את קצב ההליכה וכו' טיפול - דופמין לא עובר מחסום דם מוח, לכן מתן ישיר של דופמין אכן יסייע לאזור הפריפריאלי במידה מסוימת אך לא יגיע למוח. בתחילת המחלה - כשעדין קיימים נוירונים של החומר השחור, נהוג לתת L-Dopa על מנת שיהפוך להיות דופמין. ככל שהמחלה מתקדמת, קיימים פחות נוירונים בחומר השחור. העלאת המינון יכולה לסייע במהלך ההתקדמות, אך עלולה לגרום לתופעות לוואי ובפרט עודף דופמין במסילות בהן אין חוסר. --- סכיזופרניה - עודף דופמין			
הערות	פועל בשילוב עם מערכות אחרות של נוירוטרנסמיטרים	פועל בשילוב עם מערכות אחרות של נוירוטרנסמיטרים				ממנו נוצר אפינפרין		אנטי־היסטמינים חדשים המשמשים לטיפול באלרגיות אינם חוצים את מחסום הדם-מוח ולכן אין להם השפעות ישירות על המוח. לעומת זאת דיפנהידרמין שנזכר קודם חוצה את מחסום הדם-מוח ולכן גורם לשינויות.		