

# ***NERVNO TKIVO***

***Neurotransmiteri i Neuropeptidi***

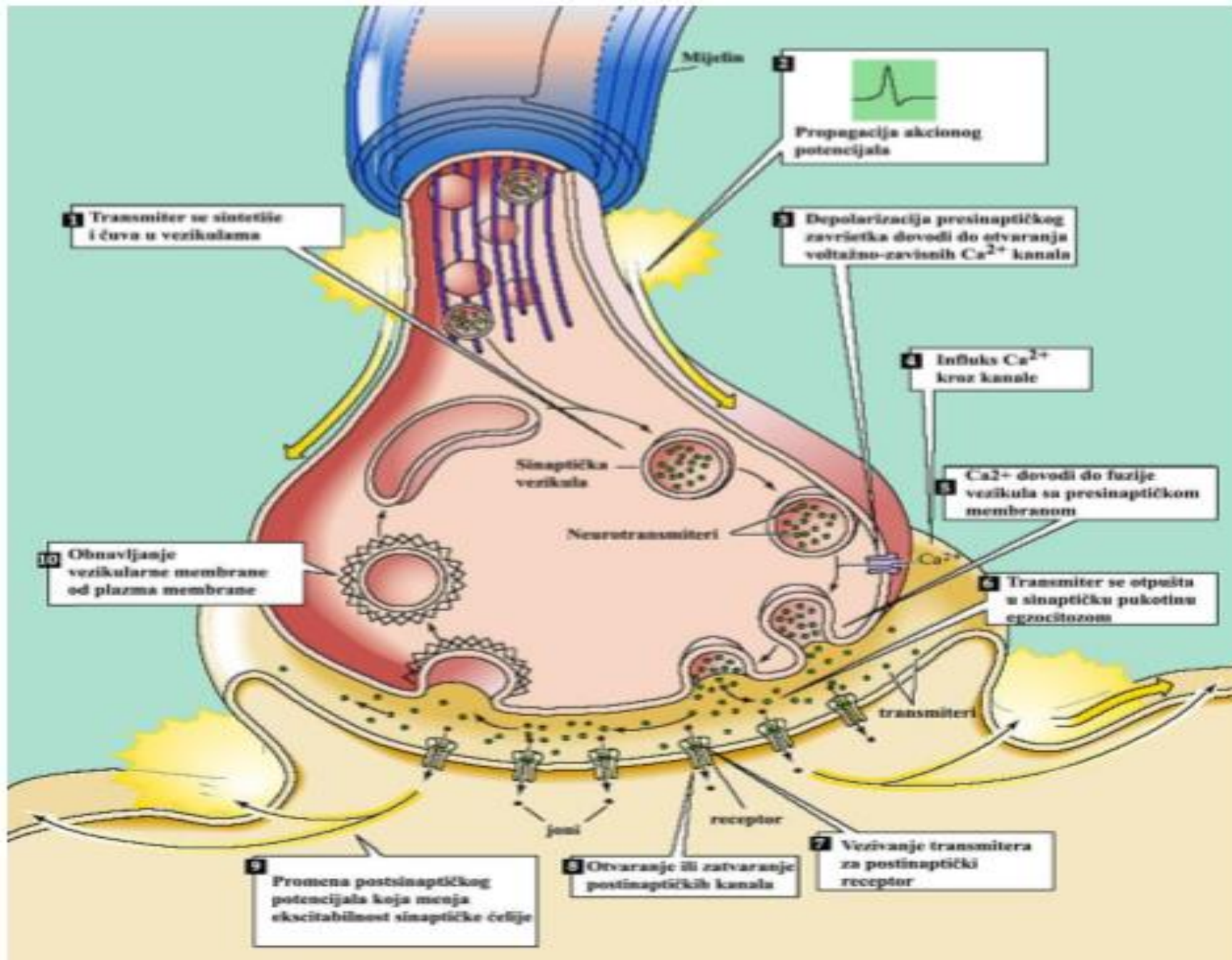
***Sinapse***

***Receptori***

***Metabolizam nervnog tkiva***

## Da bi jedno jedinjenje bilo definisano kao neurotransmitter mora da ispuni sledeće kriterijume:

1. da se sintetiše u neuronu
2. da je prisutno u presinaptičkom završetku i da se oslobađa u dovoljnoj količini da prouzrokuje određeno dejstvo na postsinaptičkom neuronu ili efektornom organu
3. kada se aplikuje egzogeno u određenoj koncentraciji mora da ima iste efekte kao endogeno otpušten transmitter (npr. da aktivira isti jonski kanal ili sekundarni glasnik)
4. da bude otpušteno kao odgovor na presinaptičku depolarizaciju i da otpuštanje bude  $\text{Ca}^{2+}$  zavisno
5. da specifični receptori za jedinjenje budu prisutni na postsinaptičkoj ćeliji
6. da postoje specifični mehanizmi za njegovo uklanjanje iz sinaptičke pukotine.

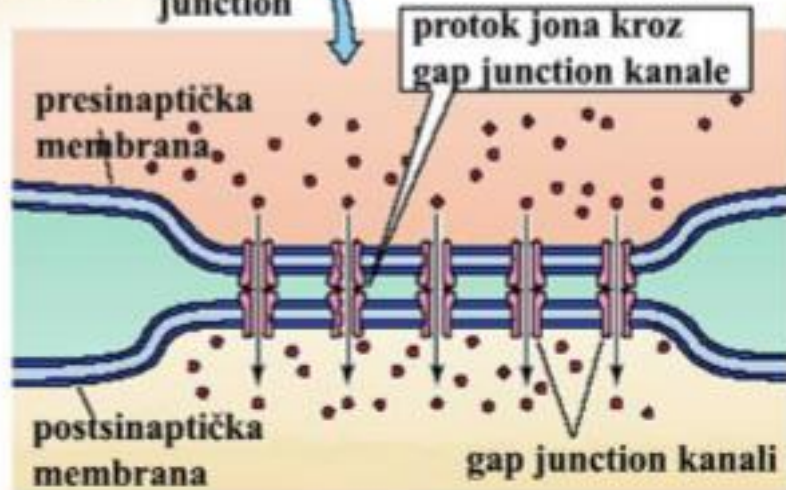
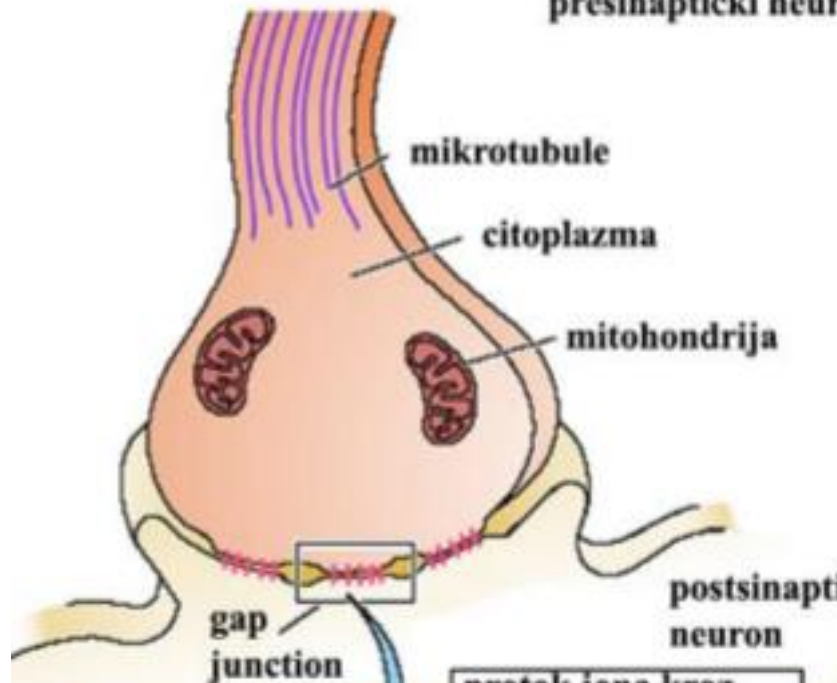


Sinapsa je funkcionalni kontakt između neurona. Na osnovu mehanizma prenosa signala **razlikuju se dva tipa sinapse, električna i hemijska.**

Na **električnim sinapsama** dva neurona su strukturno povezana specijalizovanim proteinskim strukturama tzv. **pukotinastim kanalima** (*gap-junction*). Pukotinasti kanali omogućavaju protok **jonske struje** iz presinaptičke u postsinaptičku ćeliju i time posreduju u električnoj transmisiji.

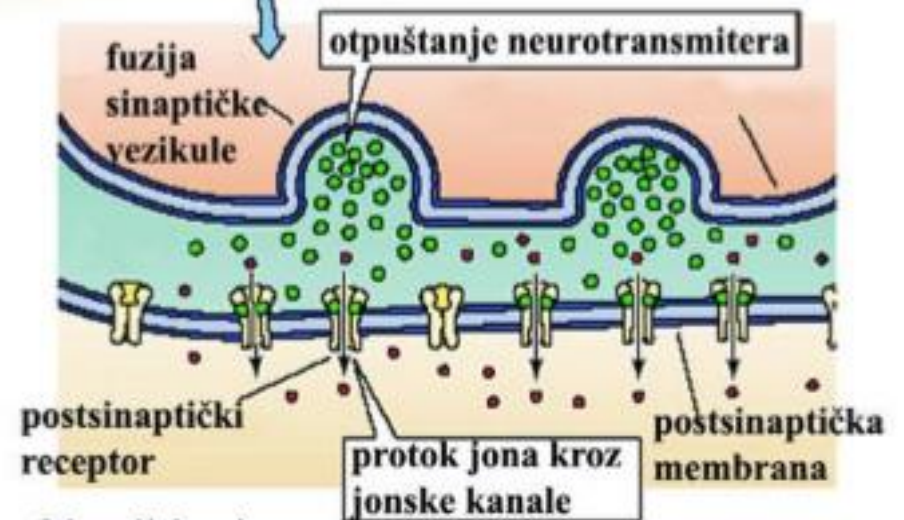
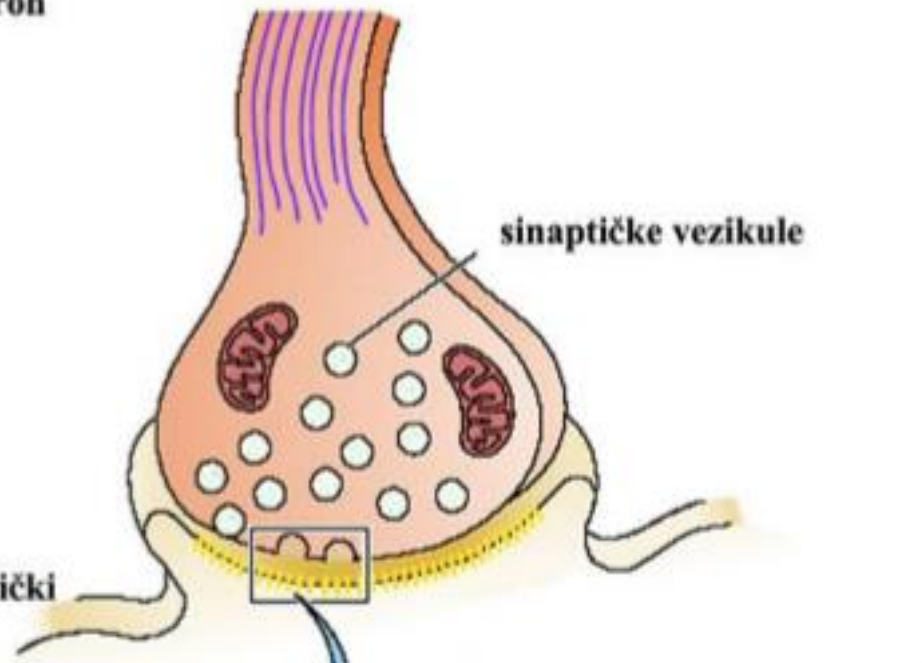


presinaptički neuron



1 električna sinapsa

sinaptičke vezikule



2 hemijska sinapsa

Na **hemijskim sinapsama** međucelijska komunikacija je omogućena sekrecijom neurotransmitera; ovi hemijski agensi, koje otpušta presinaptički neuron, aktivacijom specifičnih receptorskih molekula dovode do promena membranskog potencijala na postsinaptičkoj membrani.

Klasični neurotransmiteri se sintetišu u nervnom završetku i klasifikovani su na osnovu svoje hemijske strukture.

**U klasične neurotransmitere** spadaju npr. **acetilholin, kateholamini, serotonin, histamin, glutamat, GABA i glicin.**

Zbog svoje male molekulske mase nazivaju se još i niskomolekularni neurotransmiteri.

Kao posebna grupa u okviru niskomolekularnih neurotransmitera izdvaja se grupa **biogenih amina** jer imaju slične hemijske osobine i postsinaptička dejstva. U biogene amine spadaju: **dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin i histamin.**

Neuropeptidi se za razliku od klasičnih neurotransmitera sintetišu u telu neurona. To su veliki transmitterski molekuli sastavljeni od 3 do 36 amino kiselina. **Neuropeptidi pokazuju modulatorne osobine u odnosu na klasične neurotransmitere.**



**Većina neurotransmitera prolazi kroz sledeći ciklus:**

- sinteza i pakovanje u sinaptičke vezikule**
- otpuštanje iz presinaptičke ćelije**
- vezivanje za postsinaptičke receptore**
- brzo uklanjanje i/ili degradacija iz sinaptičke pukotine.**

**Sekrecija neurotransmitera se aktivira ulaskom  $\text{Ca}^{+2}$  preko voltažno zavisnih kanala u presinaptički završetak što dovodi do prolaznog porasta koncentracije kalcijuma u presinaptičkom završetku.**

**Porast koncentracije kalcijuma uzrokuje fuziju sinaptičkih vezikula sa presinaptičkom plazma membranom i ispuštanje sadržaja vezikule u sinaptičku pukotinu (prostor između pre- i post- sinaptičke ćelije). Specifični proteini na površini sinaptičkih vezikula i duž presinaptičkog završetka posreduju u ovom procesu.**

Da li su vezikule slobodne i da li mogu da se vežu za pres membranu. Fosforiliše se u prisustvu  $Ca^{++}$  što povećava br slobodnih vezikula

Formiranje kanala između vezikule i pres membrane

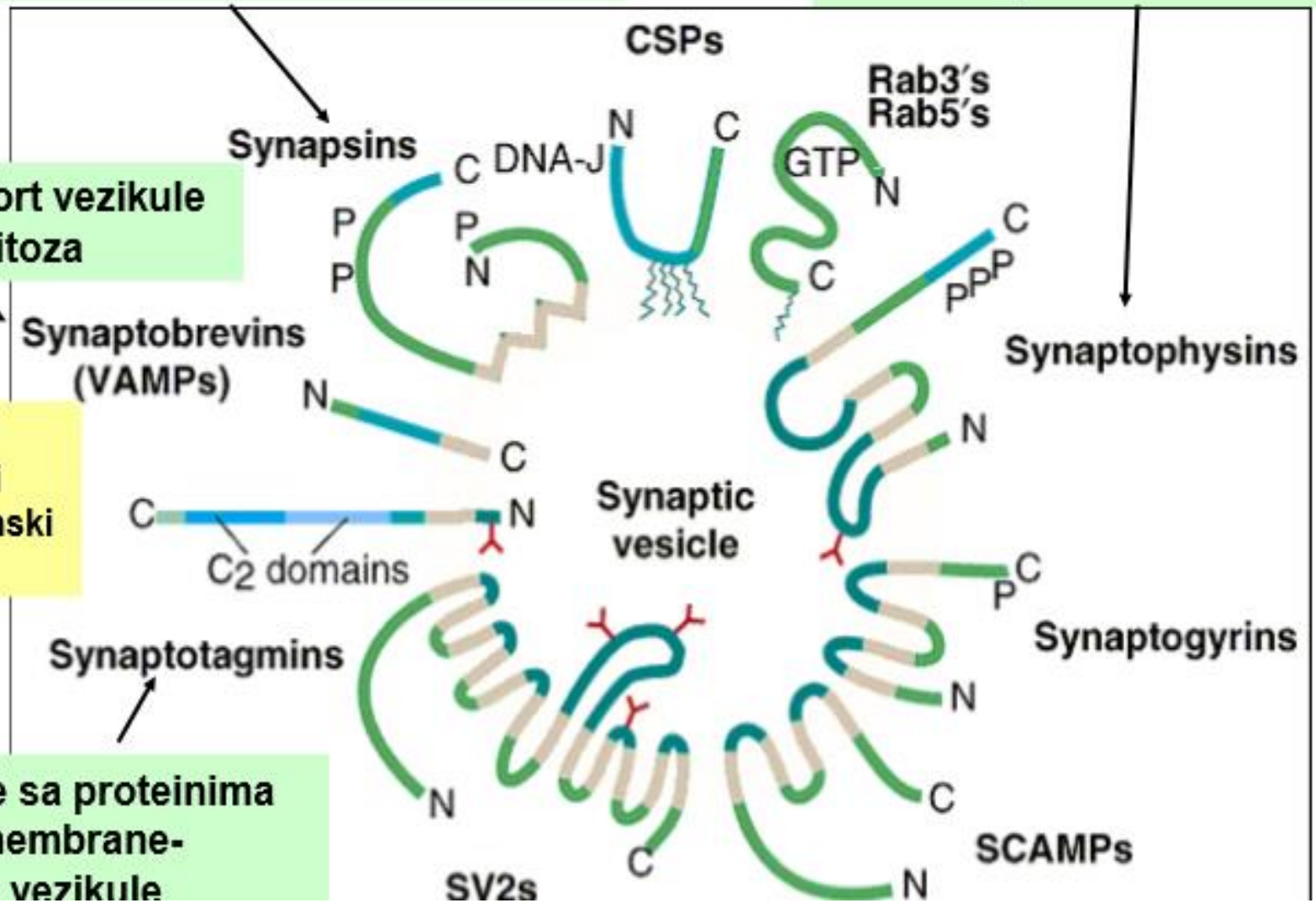
Transport vezikule i egzocitoza

Synaptobrevins (VAMPs)

Vezikula asocirani membranski protein

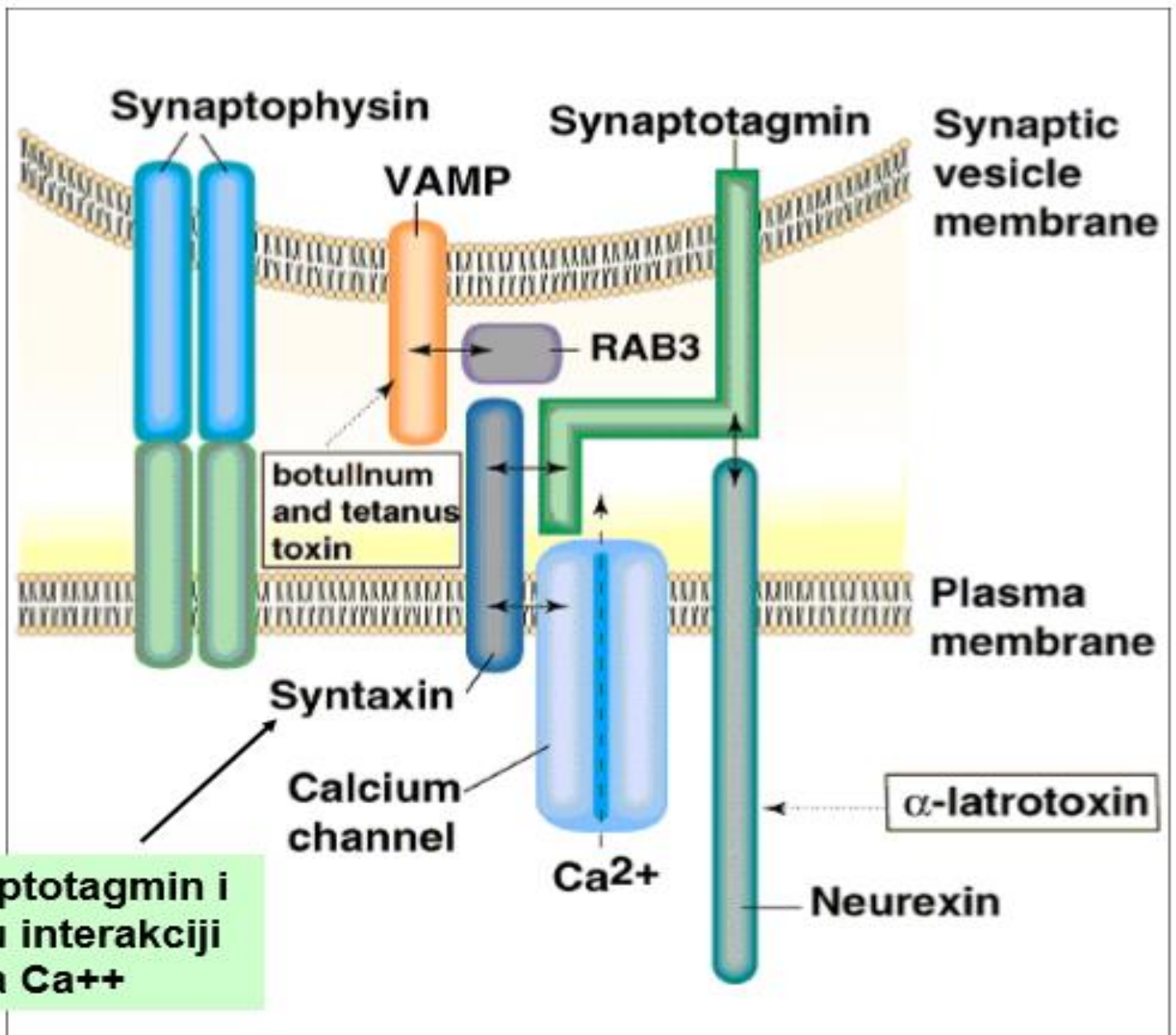
Synaptotagmins

Reaguje sa proteinima pres membrane- kačenje vezikule



SV2s

SCAMPs



Vezuje sinaptotagmin i posreduje u interakciji sa kanalima  $Ca^{2+}$

Neurotransmiteri dovode do postsinaptičkog odgovora vezivanjem za jedan od različitih tipova neurotransmiterskih receptora. Da li će postsinaptičko dejstvo određenog neurotransmitera biti ekscitatorno ili inhibitorno zavisi od jonske propustljivosti jonskog kanala na koji deluje neurotransmiter i od koncentracije jona unutar i van ćelije.

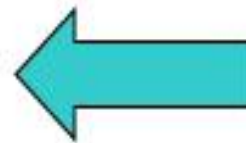
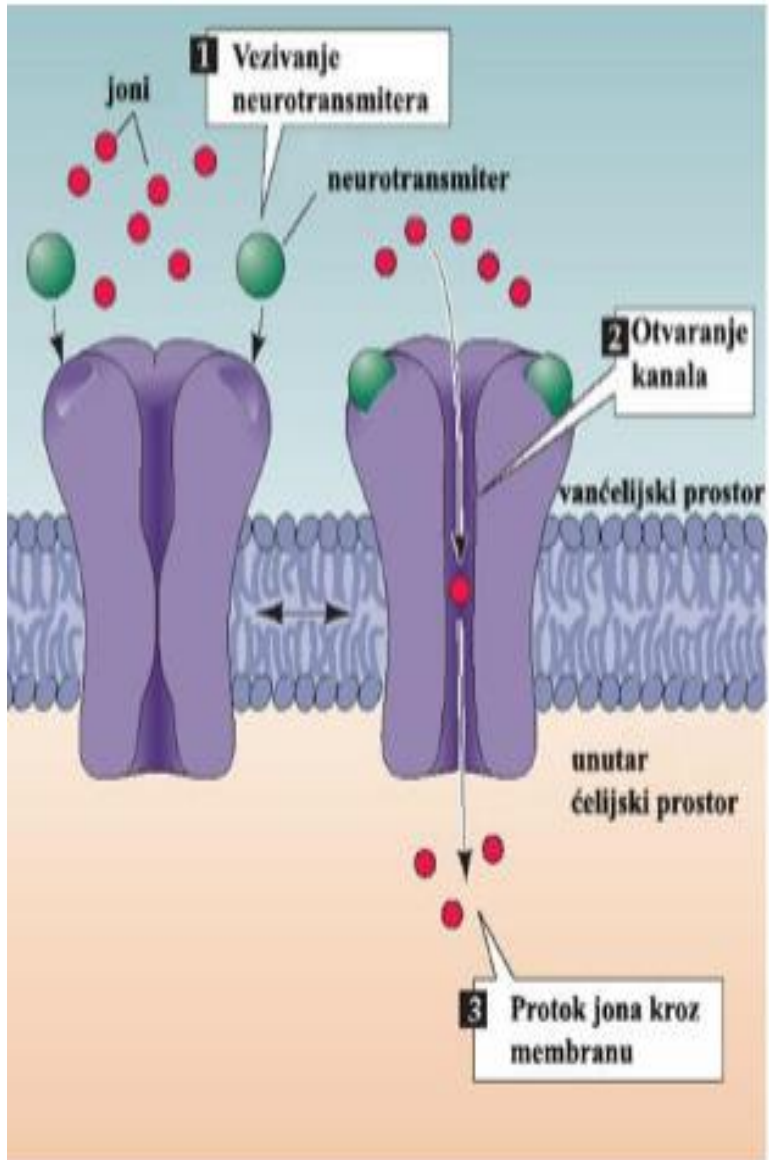
Razlikuju se dve osnovne klase receptora, jonotropni i metabotropni.

**Jonotropni receptori** su direktno vezani za jonski kanal. Ovi receptori sadrže dva funkcionalna domena: vanćelijski za koji se vezuje neurotransmitter i membranski domen koji formira jonski kanal.

Po vezivanju neurotransmitera za receptor, otvara se jonski kanal i joni ulaze ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{Cl}^-$ ) u postsinaptičku ćeliju ili izlaze ( $\text{K}^+$ ) iz postsinaptičke ćelije.

Ukoliko su u pitanju katjoni dolazi do depolarizacije membrane ukoliko je postignut pragovni nivo ekscitacije i stvaranja akcionog potencijala u postsinaptičkom neuronu (npr. acetilholin). Ukoliko su u pitanju, pak anjoni, dolazi do hiperpolarizacije postsinaptičke membrane, što deluje inhibitorno na stvaranje akcionog potencijala. **Dejstvo inhibitornih neurotransmitera GABA i glicina je zasnovano na ovakvom efektu.**



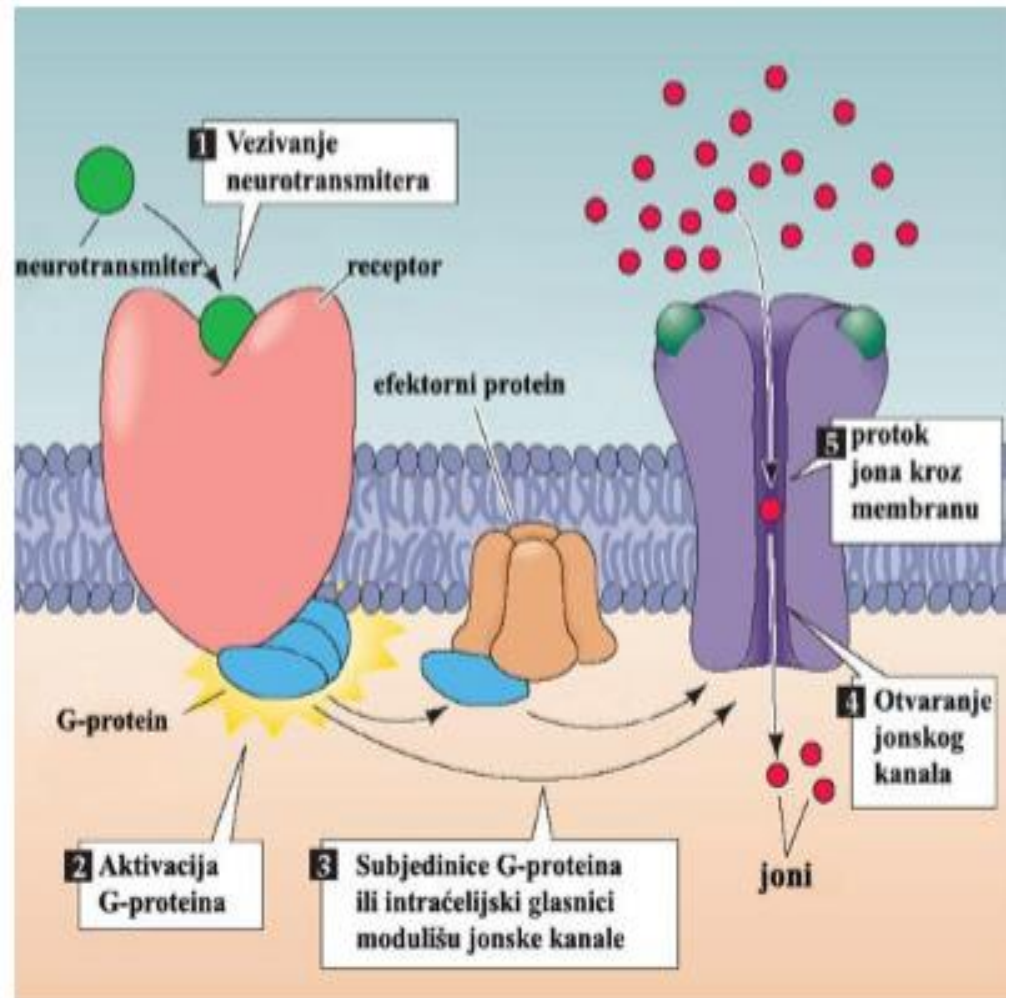


Jonotropni receptor

Kod **metabotropnih receptora** prolazak jona kroz jonski kanal zavisi od jednog ili više metaboličkih koraka po čemu su metabotropni receptori i dobili ime. Ovi receptori nemaju u svojoj strukturi jonski kanal. **Oni na jonski kanal utiču preko intermedijarnog molekula – G proteina. Zbog toga se još nazivaju i receptori spregnuti sa G-proteinom.**

Metabotropni receptori su monomerni proteini sa vanćelijskim domenom koji sadrži mesto za vezivanje neurotransmitera i unutarćelijskim domenom koji je povezan sa G-proteinom. **Po vezivanju neurotransmitera za metabotropni receptor aktivira se G-protein, koji se zatim odvaja od receptora i interreaguje ili direktno sa nekim jonskim kanalom ili se vezuje za druge efektorne proteine, kao što su enzimi, koji preko unutarćelijskih glasnika otvaraju ili zatvaraju neki jonski kanal.**

# Metabotropni receptor



Pored receptora na postsinaptičkoj membrani, receptori mogu da budu lokalizovani i na samoj presinaptičkoj ćeliji - **autoreceptori**. Po oslobađanju iz presinaptičkog završetka, neurotransmitter se može vezati i za autoreceptor čime se vrši regulacija otpuštanja neurotransmitera po principu pozitivne ili negativne povratne sprege.

## Karakteristike najvažnijih neurotransmitera:

| <i>Neurotransmitter</i>                                  | <i>Postsinaptički efekat</i> | <i>Prekursor(i)</i>   | <i>Regulatorna reakcija</i> | <i>Mehanizam uklanjanja</i> |
|--|------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Acetilholin  | Ekscitatorni/<br>Inhibitorni | Holin +<br>Acetil-CoA | CAT                         | Acetilholin<br>esteraza     |
| Glutamat   | Ekscitatorni                 | Glutamin              | Glutaminaza                 | Transporteri                |
| GABA   | Inhibitorni                  | Glutamat              | GAD                         | Transporteri                |
| Glicin   | Inhibitorni                  | Serin                 | Fosfoserin                  | Transporteri                |
| Kateholamini<br>(adrenalin,<br>noradrenalin,<br>dopamin) | Ekscitatorni/<br>Inhibitorni | Tirozin               | Tirozin<br>hidroksilaza     | Transporteri,<br>MAO, COMT  |
| Serotonin  | Ekscitatorni                 | Triptofan             | Triptofan<br>hidroksilaza   | Transporteri,<br>MAO        |
| Histamin   | Ekscitatorni                 | Histidin              | Histidin<br>dekarboksilaza  | Transporteri                |
| Neuropeptidi   | Ekscitatorni/<br>inhibitorni | Amino<br>kiseline     | Sinteza i<br>transport      | Proteaze                    |

CAT - holin acetiltransferaza

GAD - dekarboksilaza glutaminske kiseline

MAO - monoamino oksidaza

COMT - katehol-o-metil transferaza

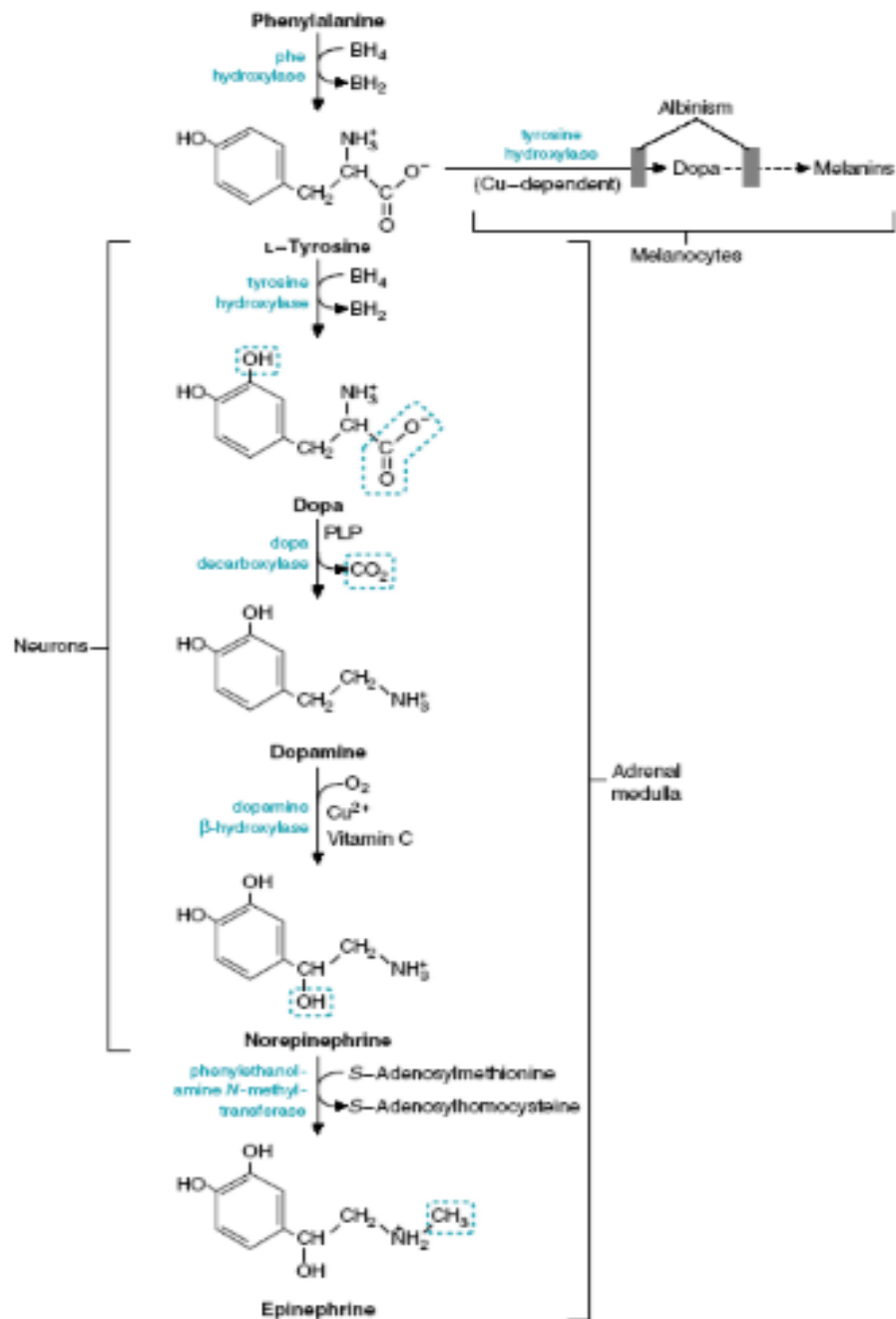
**Biogeni amini regulišu mnoge moždane funkcije i takođe su aktivni i u perifernom nervnom sistemu.**

**Neurotransmiteri koji spadaju u biogene amine su:**

- 1. kateholamini: dopamin, noradrenalin i adrenalin**
- 2. histamin i**
- 3. Serotonin**

**Svi kateholamini su derivati zajedničkog prekursora, amino kiseline **L-tirozina**. Tirozin se ili unosi hranom ili se sintetiše u jetri iz esencijalne amino kiseline fenil alanina pod dejstvom enzima fenilalanin hidroksilaze.**





## SINTEZA KATEHOLAMINA KAO NEUROTRANSMITERA

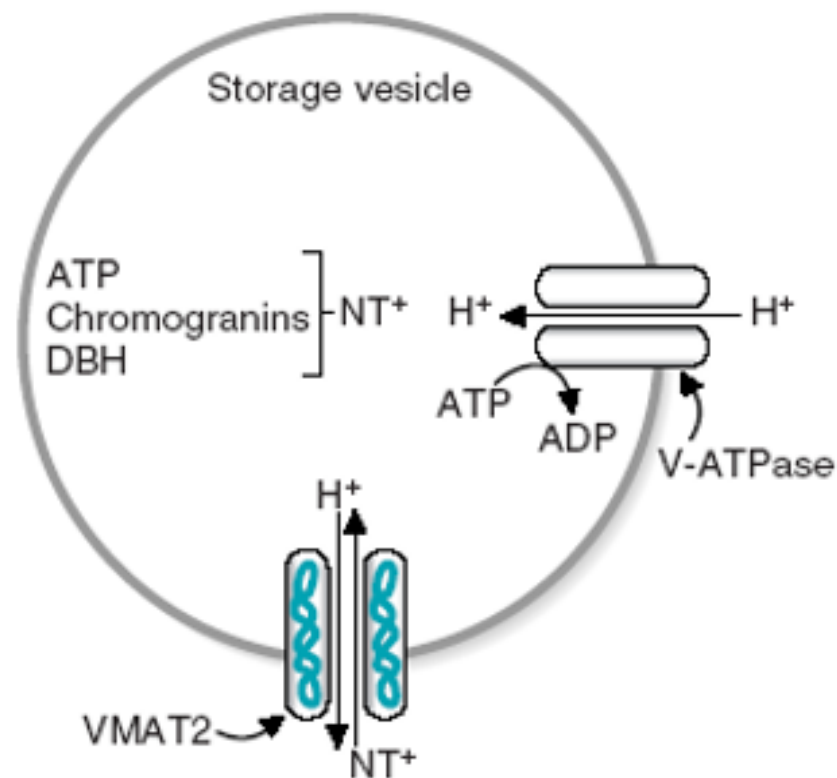
## ČUVANJE I OSLOBAĐANJE KATEHOLAMINA

U citosolu je nivo slobodnih kateholamina nizak, a veće koncentracije su prisutne u vezikulama. Konverzija tirozina u L-DOPA a potom L-DOPA u dopamin se dešava u citosolu. Dopamin se preuzima od strane vezikula.

U neuronima koji sadrže norepinefrin, finalna hidrosilacija se dešava upravo u vezikulama. Kateholamini se u sastavu vezikula transportuju pomoću protiena VMAT2 (*vesicle membrane transporter 2*). Ovaj transporter vezikula sadrži 12 transmembranskih domena i homolog je sa familijom proteina karakterističnih za bakterije a koji su odgovorni za rezistenciju na lekove, kao što je P-glikoprotein. Mehanizam kojim se kateholamini koncentruju u vezikulama je jedan ATP zavistan proces koji je vezan za H<sup>+</sup> pumpu (sekundarno aktivan proces). Protoni se upumpavaju u vezikule pomoću vezikularne -ATPaze (v-ATPaza). Potom se protoni izmenjuju za pozitivne kateholamine pomoću transportera VMAT2. Inluks kateholamina je omogućen gradijentom H<sup>+</sup> na nivou membrane vezikula. Intravezikularna koncentracija kateholamina je oko 0.5 M, oko 100 puta veća od koncentracije u citosolu.

U vezikulama se kateholamini nalaze u kompleksu sa ATP-om i kiselim proteinima koji su poznati kao hromogranini.

## Transport kateholamina u vezikule



Sekundarno aktivan transport baziran na stvaranju  $H^+$  gradijenta kroz vezikularnu membranu

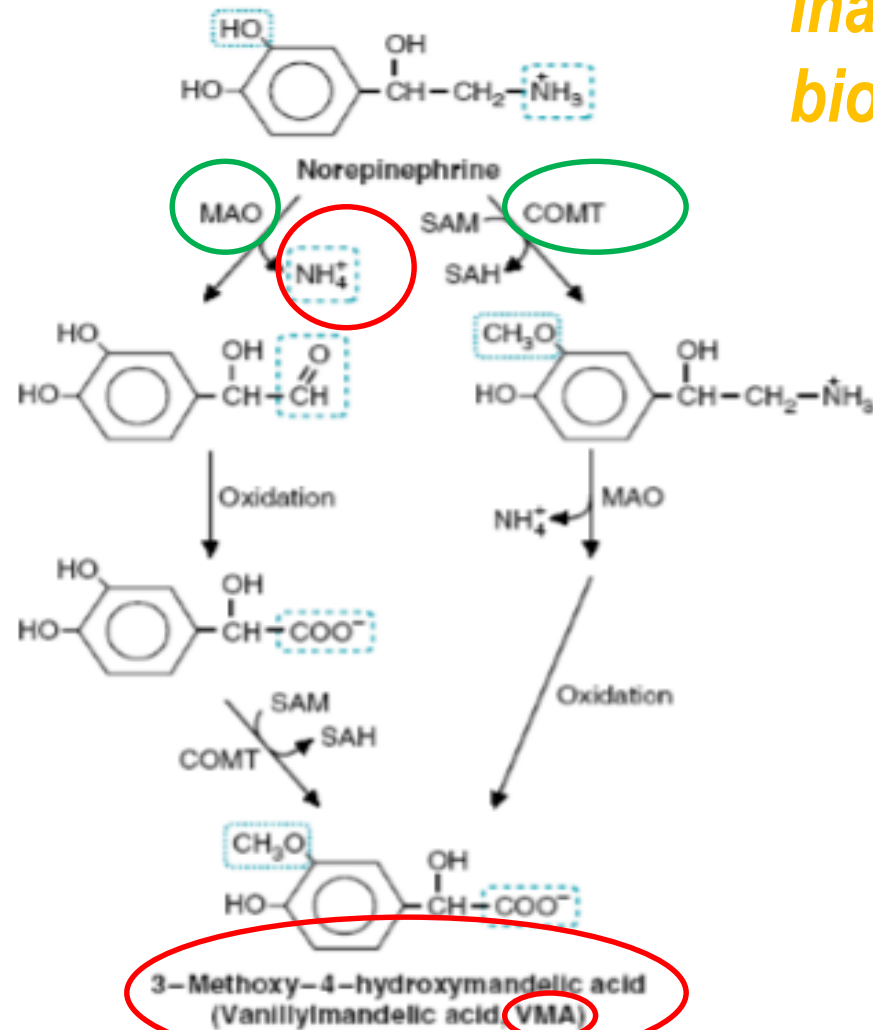
NT- pozitivno naelektrisan neurotransmiter (kateholamin)

DBH dopamin -hidroksilaza;

VMAT2 vezikularni membranski transporter 2;

V-ATPaza- vezikularna ATPaza.

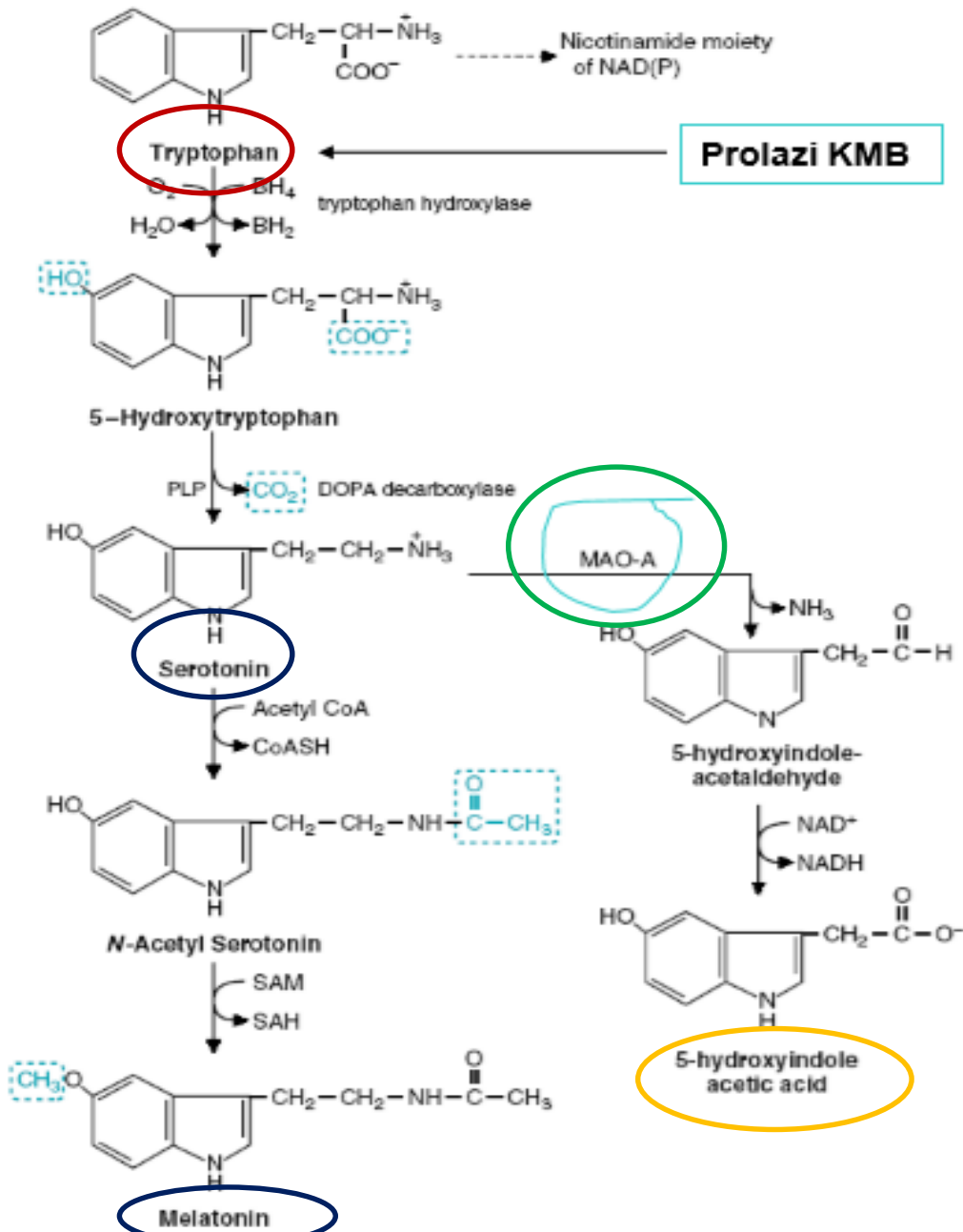
# Inaktivacija biogenih amina



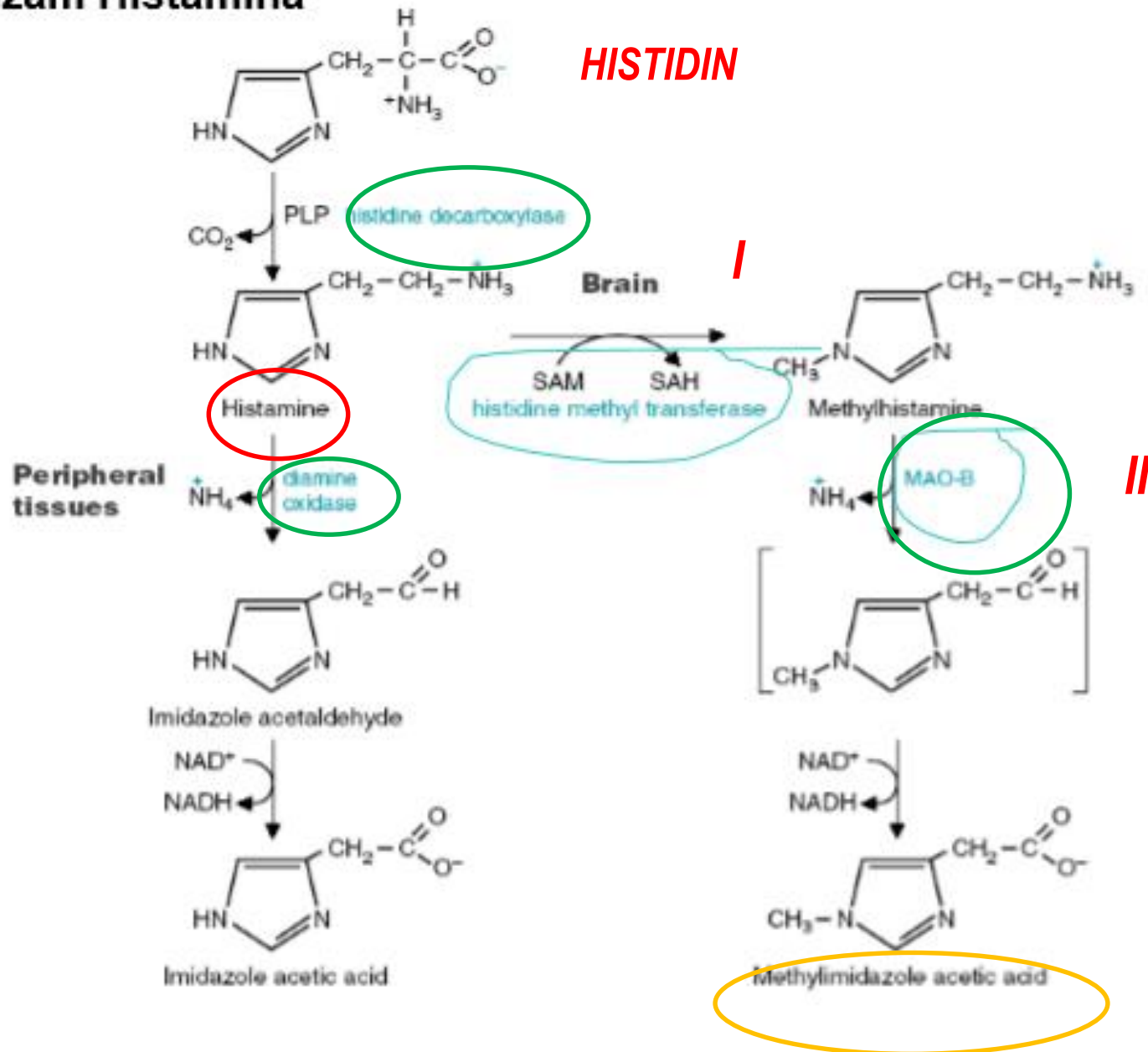
## Inaktivacija kateholamina.

Metilacija i oksidacija se dešavaju bilo kojim redosledom. Nastaju metilovani i oksidovani derivati norepinefrina i epinefrina a krajnji proizvod je 3-metoksi-4-hidroksimandelična kiselina. Ovi proizvodi se ekskretuju urinom.

# Metabolizam serotonina



# Metabolizam Histamina

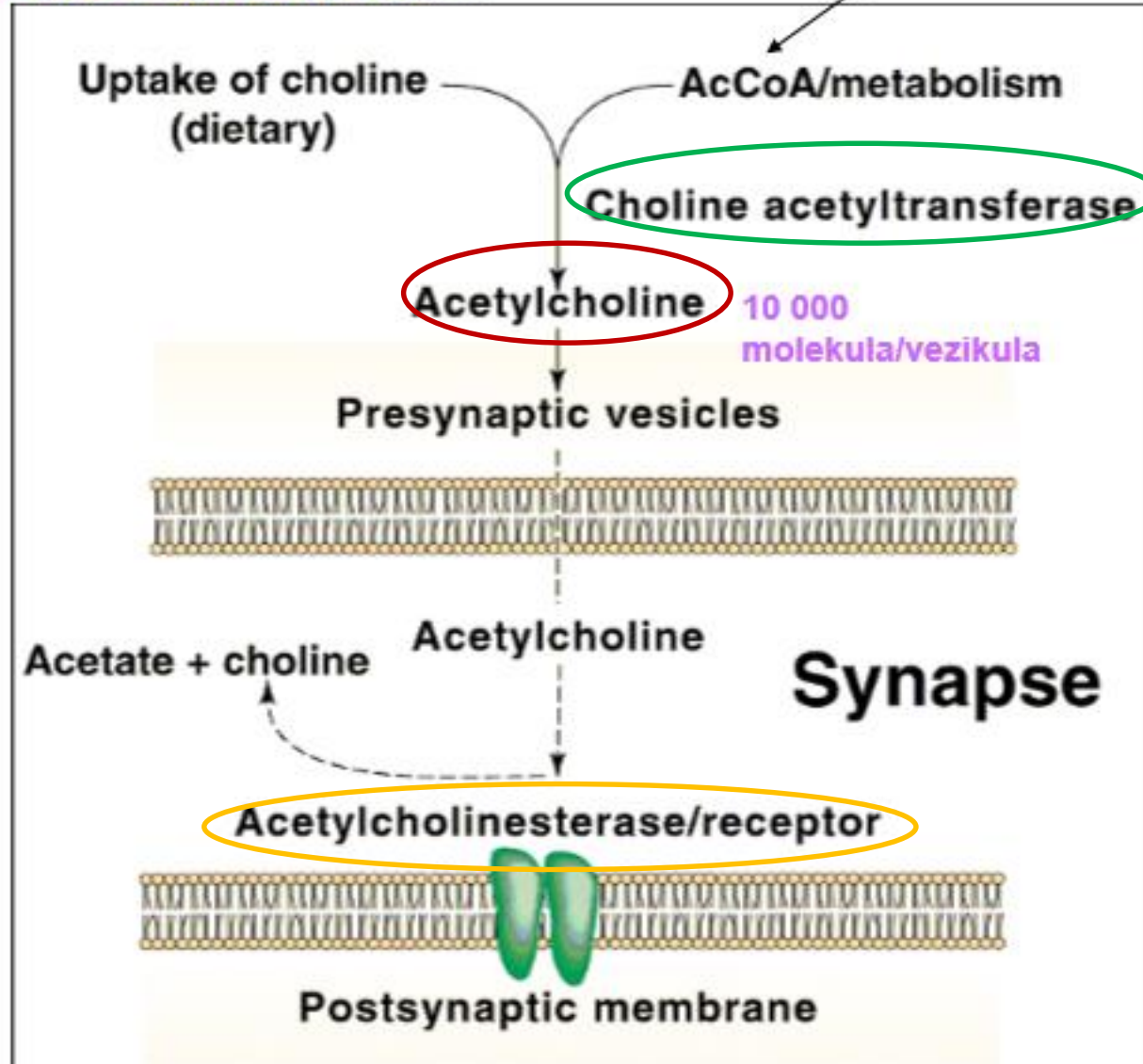




Na<sup>+</sup> /holin transporter

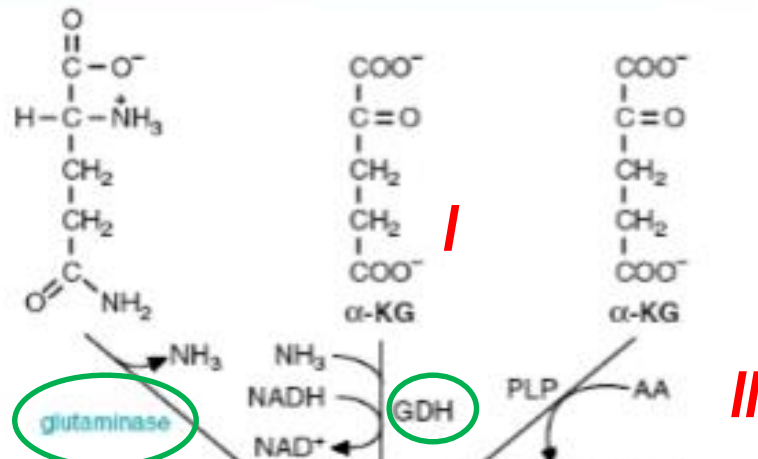
Fosfatidilholin (SAM x 3 + fosfatidiletanolamin)

piruvat



glutamin

# Glutamat i GABA



///

//

glutaminase

GDH

Neuroni i glija (GABA transaminaza i sukcinat semialdehid DH)

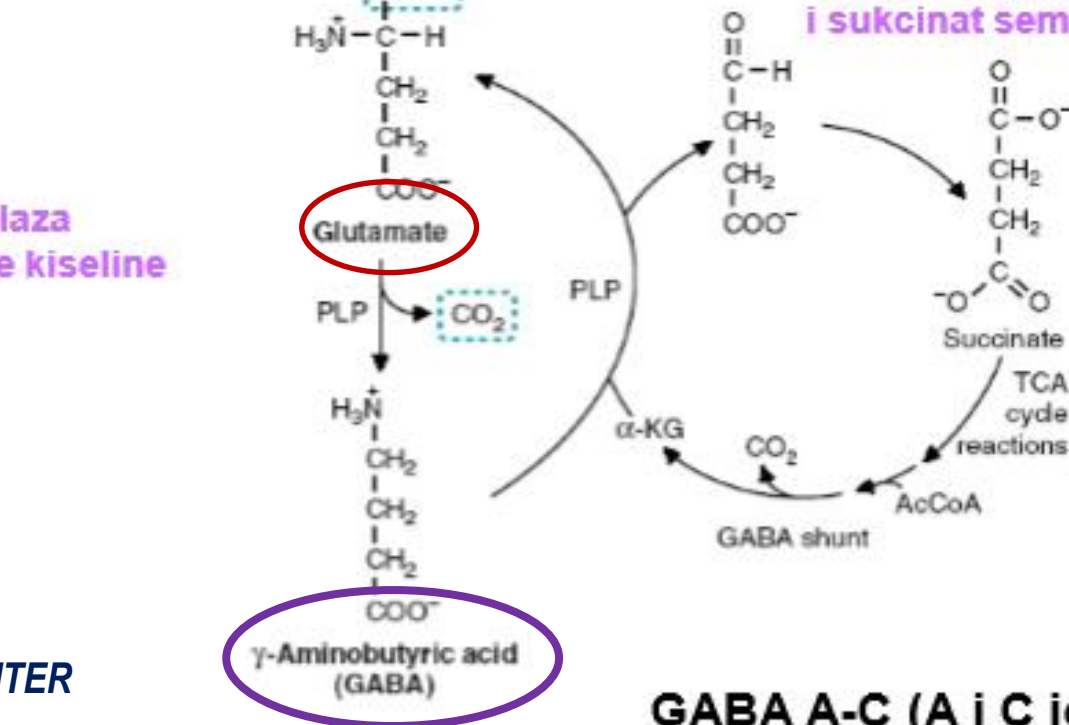
Dekarboksilaza glutaminske kiseline

Glutamate

INHIBITORNI NEUROTRANSMITER

γ-Aminobutyric acid (GABA)

GABA A-C (A i C jonotropni)



## Druge amino kiseline kao Neurotransmiteri

### ASPARTAT

Aspartat, kao i glutama, predstavlja **ekscitatorni neurotransmiter**, ali funkcioniše u znatno manjem broju neuronskih puteva. Sintetiše se iz intermedijera Krebsovog ciklusa, oksalacetata, reakcijom transaminacije.

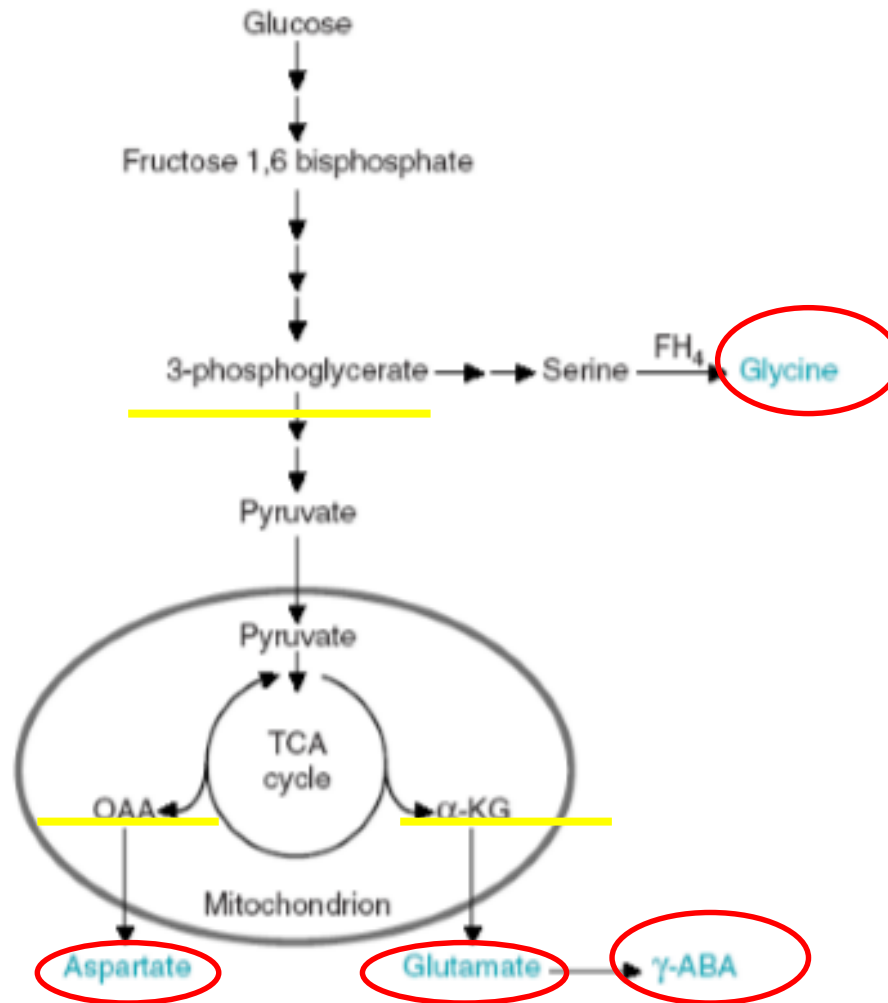
Kao i sinteza glutamata, i sinteza oksalacetata koristi oksalacetat koji se mora nadoknaditi anaplerotskom reakcijom, Aspartat ne prolazi KMB.

### GLICIN

Glicin je glavni **inhibitorni neurotransmiter** u kičmenoj moždini. Veći deo glicina u neuronima se sintetiše de novo u nervnom završetku **iz serina** aktivnošću enzima **serin hidroksimetiltransferaze**, koji koristi folnu kiselinu kao koenzim.

Serin se, sintetiše iz 3-fosfoglicerata, intermedijera glikolize. Aktivnost glicina se verovatno prekida njegovim preuzimanjem transporterom visokog afiniteta.

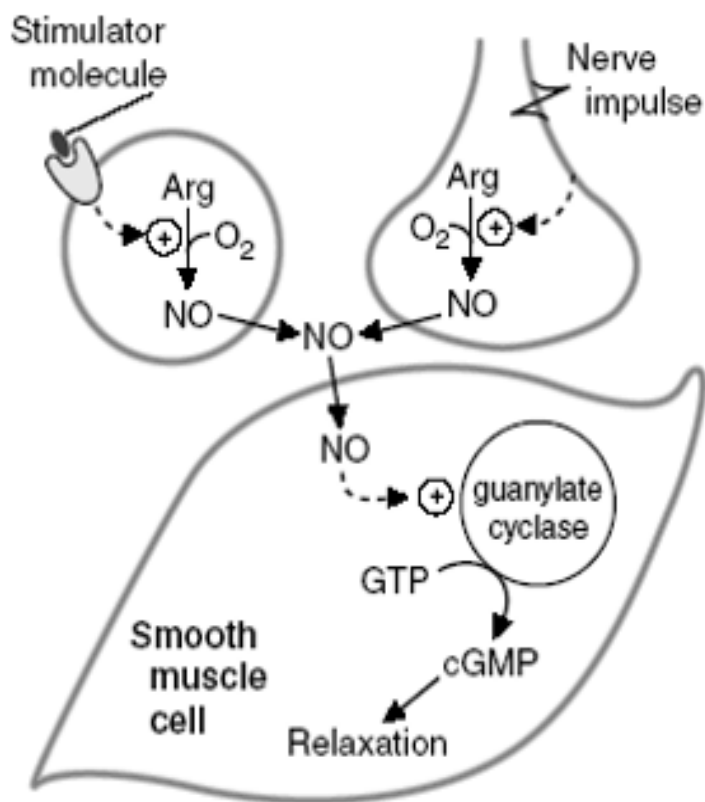
## Metabolizam glukoze dovodi do sinteze neurotransmitera glicina, aspartata, glutamata i GABA



Pošto se smanji nivo glukoze u krvi pa i u ECF CNS-a, može biti ugrožena sinteza ovih neurotransmitera.

## PREVOĐENJE ARGININA U AZOT MONOKSID

NO- biološki mesendžer uključen u mnoge fiziološke odgovore kao što su vazodilatacija, neurotransmisija i spособnost ćelija imunskog sistema da ubijaju tumorske ćelije i parazite.



Vazodilatacija- sinteza NO nastaje kao odgovor na vezivanje odgovarajućeg stimulusa za ćeliju ili nervnog impulsa neurona.

NO ulazi u glatke mišićne ćelije, stimuliše guanilat ciklazu, nastaje cGMP, koji dovodi do relaksacije glatkih mišićnih vlakana- vazodilatacija.

NO može da funkcioniše kao retrogradni mesendžer koji može da utiče na oslobađanje neurotransmitera iz presinaptičkog završetka pošto difunduje iz postsinaptičkog neurona (u kome se sintetiše)

Postoje dokazi da i arahidonska kiselina kao i CO u CNS-u mogu da deluju kao retrogradni mesendžeri.

## SINTEZA LIPIDA U CNS-U I PNS-U

Postoje mnoge specifičnosti u metabolizmu lipida u odnosu na ostala tkiva.

Deo membrane neurona je uključen u neurotransmisiju i ima jedinstveni sastav kao i ulogu.

**Na presinaptičkom završetku**, lipidni sastav se brzo menja kako vezikule koje sadrže neurotransmitere fuzionišu sa ćelijskom membranom i ispuštaju svoj sadržaj. Deo ove membrane se takođe i gubi kao endocitozna vezikula.

**Na postsinaptičkoj membrani**, postoje receptori za neurotransmitere kao i visoka koncentracija membranskih signalnih komponenti, kao što je fosfatidil inozitol.

Značajno je takođe da KMB ograničava unošenje neesencijalnih masnih kiselina, kao što je palmitat, koja se odpušta iz masnog tkiva ili unosi hranom.

Sa druge strane, esencijalne masne kiseline se preuzimaju od strane mozga.

Mozak stalno sintetiše lipide (holesterol, masne kiseline, glkosfingolipide i fosfolipide) koji su potrebni za mnoge neuralne funkcije.

Neuronska signalizacija takođe zahteva sintezu mijelina, od strane ne-neuralnih glija ćelija. Mijelin je lipid koji je zastupljeniji u beloј masi mozga.



## ■ **Sinteza lipida i njiova oskidacija u mozgu**

KMB značajno ograničava unošenje nekih masnih kiselina u CNS, znači da su gotovo svi lipidi koji su pronađeni i prisutni u CNS-u tu i sintetisani. Izuzetak su esencijalne masne kiseline, koje ulaze u mozak gde dalje ulaze u proces elongacije i/ili desaturacije. Preuzimanje masnih kiselina u mozak je nedovoljno da bi zadovoljilo energetske potebe CNS-a- otuda poteba i neophodnost anaerobnog metabolizma glukoze.

Holesterol, glicerol i sfingolipidi, glikosfingolipidi i cerebrozidi se svi sintetišu u smaom CNS-u.

Posebno mesto zauzimaju jako duge masne kiseline koje se i sintetišu u mozgu a neophodne su za formiranje mijelina.

Oskidacija masnih kiselina u peroksizomima je značajna obzirom da mozak sadrži jako duge masne kiseline i fitansku kiselinu (iz hrane), koje se oskiduju u peroksizomima.

Mukopolisaharidoze- lizozomi bogati glikolipidima- neurološka disfunkcija

## AMINO KISELINE I VITAMINI

Velike neutralne amino kiseline (npr fenilalanin, leucin, tirozin, izoleucin, valin, triptofan, metionin i histidin) brzo ulaze u CSF (likvor) pomoću transportnih sistema za pojedinačne amino kiseline- (L-[leucin preferirajući sistem za transport AK)

Mnogi od ovih nutrijenata su esencijalni za ishranu i moraju biti prisutni kako za sintezu proteina tako i za sintezu neurotransmitera. Kako je u pitanju transportni sistem koji može da unosi pojedinačne AK, one konkurišu međusobno za isti transporter, pri transportu u CNS.

Ulazak malih neutralnih AK, kao što su alanin, glicin, prolin i  $\gamma$ -aminobutirat (GABA), je veoma regulisan, pošto njihov influks može drastično da promeni sadržaj neurotransmitera. One se sintetišu u CNS-u a neke se transportuju iz CNS-a u krvotok pomoću A-alanin preferirajućeg transportnog sistema.

Vitamini poseduju specifične transportere na KMB, kao i inače u većini tkiva.

## GORIVA

Glukoza, osnovno gorivo CNS-a, se kroz endotelnu barijeru transportuje olakšanom difuzijom pomoću **GLUT-1** transportera. **GLUT-3** transporter je prisutan na neuronima i omogućava preuzimanje glukoze iz ECF.

Ćelije glije eksprimiraju GLUT-1 transporter. I ako brzina transporta glukoze u ECF normalno prevazilazi brzinu koja je neophodna za normalno odvijanje metabolizma, transport glukoze može biti ograničavajući korak za odvijanje normalnog metabolizma CNS-a ukoliko koncentracija glukoze padne ispod normalnih granica.

## GORIVA

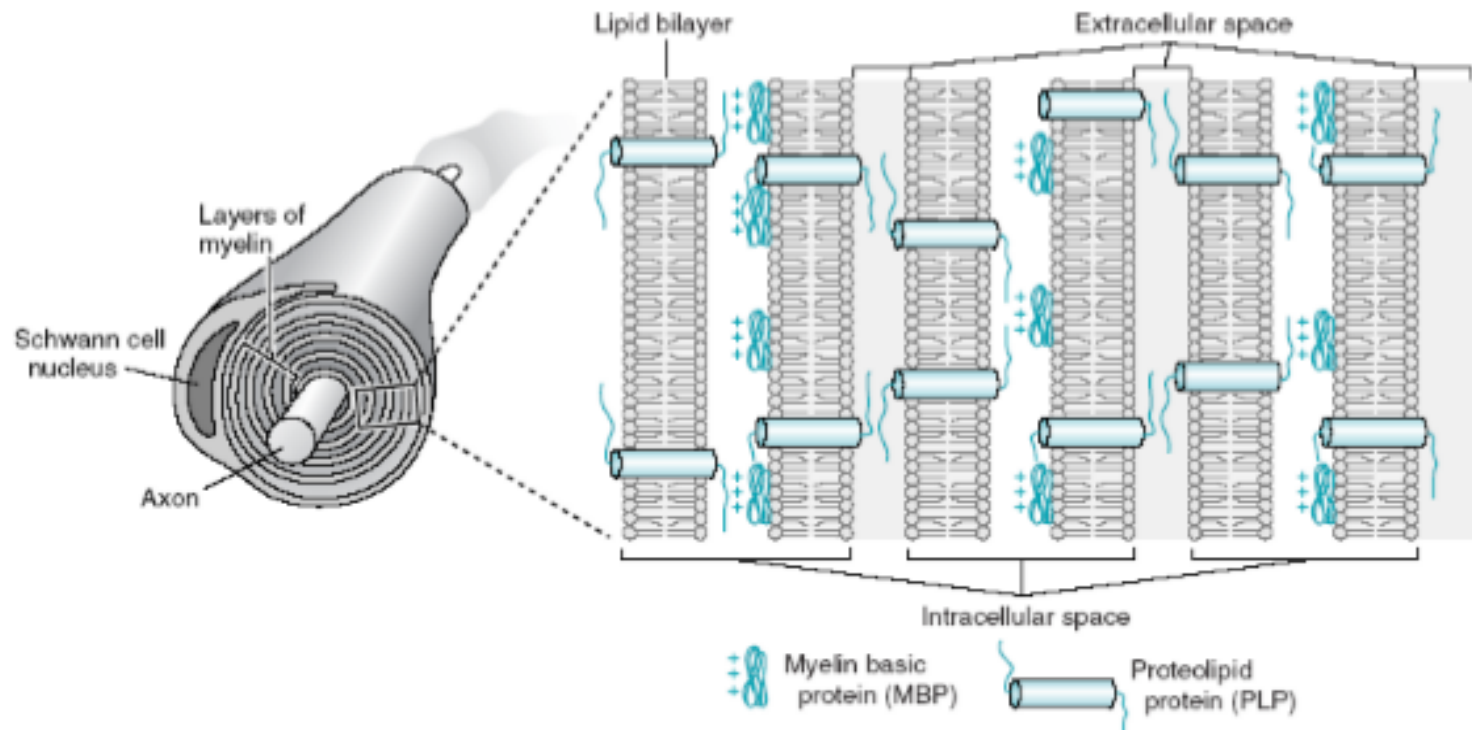
Monokarboksilne kiseline, kao što su L-laktat, acetat, piruvati, i ketonska tela acetoacetat i hidroksibutirat, se transportuju špmoću odvojenih stereospecifičnih transportnih sistema koji su sporiji u odnosu na transportni sistem za glukozu. Tokom gladovanja, kada poraste nivo ketonskih tela, dolazi do ushodne regulacije ovog transportera. Ketonska tela su značajno gorivo za CNS i kod odraslih i kod novorođenčeta tokom produženog gladovanja (duže od 48h).

## Sinteza mijelina

Mijelin- nastaje od plazma membrane ćelija glije.

U PNS-u, Švanove ćelije su odgovorne za mijelinizaciju- obmotavanje aksona nekoliko puta- višeslojni omotač oko aksona.

U CNS-u oligodendrociti su odgovorni za mijelinizaciju i oni mogu da izvrše mijelinizaciju jednog deloa većeg broja aksona (do 40) tako što pružaju tanke nastavke koji se obmotavaju oko aksona nekoliko puta.



## STRUKTIRNI PROTEINI MIJELINA

Slojevi mijelina se međusobno drže zajedno interakcijama protein/lipid i lipid/protein – narušavanje dovodi do demijelinizacije.

I ako su mnogi proteini prisutni u CNS-u i u PNS-u, glavni proteini u CNS-u i PNS-u su različiti.

**U CNS-u**, dva proteina čine više od 60 i 80% ukupnih proteina — **proteolipidni protein (PLP) i mijelin bazni proteis (MBP).**

**PLP** je veoma hidrofobni protein koji formira velike agregate u vodenim rastvorima i relativno je rezistentan na proteolizu. Njegova molekulska masa je oko 30,000 Da. PLP je visoko konzervirane sekvence između različitih vrsta.

Njegova uloga je u formiranju i stabilizaciji višeslojne strukture mijelina.



**MBP** proteini su familija protiena. Za razliku od PLP, MBP se lako ekstrahuju iz membrane i rastvorljivi su u vodenim rastvorima, Glavni MBP nema tercijernu strukturu a molekulska masa mu je 15,000 Da.

MBP je lokalizovan na citoplazmatskoj strani mijelinske membrane. (EAE-model multiple skleroze- At na MBP)

**U PNS-u**, glavni protein mijelina je **Po**, glikoprotein koji čini više od 50% proteina mijelina PNS-a. Molekulska masa mu je oko 30,000, kao i PLP-a.

Smatra se da Po ima sličnu ulogu u održavanju strukture višeslojnog mijelina kao i PLP.

MBP su takođe pronađeni i u PNS-u, i sa MBP iz CNS-a imaju i neke sličnosti ai i razlike. Najznačajniji MBP iz PNS-a se označava kao **P2**.



