

Neurotransmiteri, neuropeptidi i njihovi receptori

Neurotransmitter je signalna molekula što ju presinaptički neuron sintetizira i (tijekom sinaptičke signalizacije) egzocitozom oslobađa u sinaptičku pukotinu. Tu se ta signalna molekula veže za specifične receptore smještene u membrani postsinaptičke stanice i njezinu aktivnost promijeni na specifičan način.

Acetilolin (ACh) je neurotransmitter neuromišićne sinapse, a u središnjem živčanom sustavu glutamat je glavni neurotransmitter brze sinaptičke ekscitacije, dok je GABA glavni neurotransmitter brze sinaptičke inhibicije. Kemijska sinaptička signalizacija se temelji na četiri ključna procesa:

- 1) **Sintezi** neurotransmitera u presinaptičkom neuronu.
- 2) **Uskladištenju** kvantne količine neurotransmitera u sinaptičkim mjehurićima i njihovoj reguliranoj egzocitozi u sinaptičku pukotinu.

- 3) **Vežanju** neurotransmitera za specifične receptore postsinaptičke membrane.

- 4) **Brzom uklanjanju** molekula neurotransmitera iz sinaptičke pukotine.

Neku molekulu možemo proglasiti neurotransmitterom tek kada dokažemo da dotična molekula udovoljava skupu točno određenih uvjeta, tj. "kriterijima identifikacije neurotransmitera" (tablica 11-1). Neuron za sinaptičku signalizaciju rabe dvije temeljne vrste signalnih molekula (tablica 11-2): "**klasične**" neurotransmitere (to su male signale molekule) i raznovrsne **neuroaktivne peptide (neuropeptide)**. I molekule postsinaptičke membrane možemo proglasiti neurotransmitterskim receptorima tek kada dokažemo da dotične molekule udovoljavaju skupu točno određenih uvjeta (tablica 11-4).

Tablica 11-1. Kriteriji za proglašavanje nekog kemijskog spoja neurotransmitterom.

Uvjeti što se odnose na presinaptički aksonski završetak:

1. Treba dokazati da je dotični kemijski spoj doista nazočan u presinaptičkom aksonskom završetku.
2. Treba također dokazati da odgovarajući neuron sadrži enzime potrebne za sintezu pretpostavljenog neurotransmitera u dovoljnoj količini.
3. Treba dokazati da se dotični spoj egzocitozom (i po pomogućnosti kvantno) oslobađa iz presinaptičkog aksonskog završetka nakon električnog podraživanja tog aksona (tj. nakon prispjeća akcijskog potencijala u aksonski završetak) i to u količini dovoljnoj da izazove postsinaptički učinak.

Uvjeti što se odnose na djelovanje pretpostavljenog neurotransmitera na postsinaptičku membranu:

4. Izvanjska (tijekom pokusa) primjena dotičnog spoja na postsinaptičku membranu trebala bi izazvati iste učinke (ekscitaciju ili inhibiciju) kao i endogena tvar što se u sinapsu otpušta tijekom prispjeća akcijskog potencijala u presinaptički aksonski završetak.
5. Štoviše, postsinaptičko djelovanje izvana primijenjenog spoja bi trebalo aktivirati iste unutarstanične signalne putove kao i endogeni ligand što djeluje u toj sinapsi.
6. Treba dokazati da u izravnoj okolini sinapse postoji mehanizam inaktivacije (ili odstranjivanja) pretpostavljenog neurotransmitera (npr. hidrolitički enzim ili mehanizam ponovnog unošenja u presinaptički aksonski završetak).

Uvjeti što se odnose na cijeli mehanizam sinaptičkog prijenosa (egzocitozu, vezanje za receptor i odstranjivanje iz sinapse):

7. Nakon primjene farmakoloških agonista i antagonista, krivulja odnosa doze i odgovora trebala bi se "pomicati" u istom opsegu i smjeru nakon primjene pretpostavljenog neurotransmitera kao i tijekom fiziološkog sinaptičkog prijenosa (posredovanog endogenim ligandom).

Tablica 11-2. Svojstva klasičnih neurotransmitera i neuropeptida.

Svojstva klasičnih neurotransmitera	Svojstva neuropeptida
srednja do velika koncentracija	vrlo mala koncentracija
niskoafinitetno vezanje za receptore	visokoafinitetno vezanje za receptore
mala potentnost (tj. "moćnost" učinka)	vrlo velika potentnost
velika specifičnost	velika specifičnost
umjereno brza sinteza	spora sinteza (<i>in vitro</i>)
male molekule (2 do 10 C-atoma)	male do srednje velike molekule (2 do 100 C-atoma)

Tablica 11-4. Kriteriji identifikacije neurotransmitterskih receptora.

Kriterij	Definicija
Farmakološki	
selektivni agonisti	Pronaći agoniste jedinstvene ili visoko selektivne za dotični receptor (u usporedbi s njihovim učinkom na druge receptore); za takve agoniste potom utvrditi "poredak moćnosti", tj. molarne koncentracije pri kojima je njihova relativna učinkovitost podjednaka (najmoćniji agonist postiže isti učinak uz najmanju molarnu koncentraciju).
selektivni antagonisti	Pronaći antagoniste što vezanjem za receptore priječe učinak agonista (blokada receptora); utvrditi jesu li oni selektivni za vrstu ili podvrstu receptora; utvrditi ravnotežne konstante disocijacije za interakciju antagonista i receptora (mjera afiniteta).
afinitet vezanja liganda	U pokusima vezanja (engl. binding studies) utvrditi odgovaraju li konstante disocijacije liganada (selektivnih agonista i antagonista) podacima dobivenim pri istraživanju funkcije receptora; često se u takvim pokusima rabe radioaktivno označeni ligandi (autoradiografija receptora).
Strukturni	
molekularna struktura receptora	Pravu narav receptora upoznajemo određivanjem njegovog aminokiselinskog slijeda, a utvrđivanjem stupnja homologije aminokiselinskih slijedova različite receptore razvrstavamo u obitelji i podskupine (na temelju evolucijskih mjerila).
Transdukcija signala	
unutarstanični mehanizam prevođenja signala	Kad su poznata glavna svojstva receptora, treba još upoznati unutarstaničnu signalnu kaskadu (npr. je li receptor ionotropni ili metabotropni, s kojim je drugim glasnikom združen i kako) – ponekad je za klasifikaciju receptora važnije znati da svi djeluju posredstvom istog drugog glasnika, nego istraživati suptilne razlike djelovanja agonista i antagonista.

Postsinaptički receptori određuju narav i trajanje sinaptičke signalizacije

Ionotropni receptori omogućuju brzu sinaptičku signalizaciju, dok je signalizacija posredstvom metabotropnih receptora sporija

Ionotropni i metabotropni receptori imaju različitu strukturu, pa stoga i različite funkcije. Jedna od temeljnih funkcionalnih razlika odnosi se na *brzinu* sinaptičke signalizacije, kako slijedi:

- ionotropni receptori omogućuju *vrlo brzu* sinaptičku signalizaciju;
- sinaptička signalizacija posredstvom metabotropnih receptora je *osjetno sporija*.

Kad se ligand veže na ionotropni receptor i time promijeni njegovu konformaciju, integralni ionski kanal receptora se otvori i ioni naglo prolaze kroz njega. To dovodi do naglih promjena membranskog potencijala postsinaptičke membrane: promjene mogu biti ekscitacijske ili inhibicijske, a traju 0,1 do 2 milisekunde. Kanal se otvara tako naglo jer je riječ samo o promjeni konformacije *jedne* makromolekule, a signalizacija je vrlo brza jer je riječ o *difuziji iona*. Kroz ekscitacijske ionotropne receptore protječu Na^+ , K^+ (i ponekad Ca^{2+}), a kroz inhibicijske ionotropne receptore protječu Cl^- (tablica 11-5).

S druge strane, djelovanje liganda preko metabotropnih receptora je bitno sporije: učinci aktivacije receptora se počnu javljati nekoliko stotina milisekundi ili čak nekoliko sekundi nakon vezanja liganda, ali su također mnogo dugotrajniji (traju sekundama ili minutama), jednostavno stoga što se biokemijske reakcije odvijaju sporije od difuzije iona. Učinci metabotropnih receptora ovise o privremenim promjenama koncentracije drugih glasnika u ciljnoj stanici, a trajanje bio-kemijskih promjena ograničuju unutarstanični enzimi što inaktiviraju druge glasnike, ili pak fosfataze što defosforiliraju aktivirane proteine. To usporedno djelovanje ionotropnih i metabotropnih receptora, što se odvija

različitom brzinom, bitno utječe na aktivnost cijelog neurona. Stoga razmotrimo još jednom, na nekoliko primjera, kako drugi glasnici preko protein kinaza i procesa fosforilacije mogu otvarati ili zatvarati naponske ionske kanale. Kad drugi glasnici aktiviraju protein kinaze, procesi fosforilacije ciljnih proteina mogu imati dva bitna učinka:

- Fosforilacija može otvoriti ionske kanale što su zatvoreni pri potencijalu mirujuće membrane, V_R (učinak sličan aktivaciji ionotropnih receptora).
- Fosforilacija može zatvoriti ionske kanale što su otvoreni pri V_R . Tako aktivacija nekih metabotropnih receptora dovodi do zatvaranja nereguliranih K^+ -kanala (što pridonose održavanju V_R), a time do depolarizacije membrane. Zatvaranje tih K^+ -kanala povisi ekscitabilnost neurona i nadvlada "naravnu sklonost" neurona da djeluje sve slabije tijekom uzastopnog odašiljanja akcijskih potencijala.

Dobro proučen primjer takvog djelovanja je učinak acetilkolina (ACh) na K^+ -struju neurona simpatičkih ganglija i nekih neurona moždane kore. Aktivirani metabotropni muskarinski receptori za ACh preko drugog glasnika zatvaraju posebne K^+ -kanale (stoga i govorimo o **M-kanalima** i **M-struji**; M je oznaka za muskarinski učinak). Na sličan način (preko cAMP sustava), noradrenalin uzrokuje pojavu "sporih EPSP" u nekim neuronima moždane kore (u tom slučaju, fosforilacija zatvara Ca^{2+} -aktivirane K^+ -kanale).

Uočite da je V_R rezultat "kompromisa" između vodljivosti membrane za tri iona: K^+ , Na^+ i Cl^- . K^+ -kanali, otvoreni u mirovanju, *hiperpolariziraju* membranu. Stoga zatvaranje dijela tih K^+ -kanala pomiče V_m prema E_{Na} , pa time i *bliže pragu* pojave akcijskog potencijala. Povrh toga, smanjivanje broja otvorenih K^+ -kanala učinkovito *smanjuje vodljivost membrane* (g_m), pa će stoga bilo koji drugi ekscitacijski učinak (što dovodi do pojave brzog EPSP) uzrokovati *snažniju depolarizaciju* ($V_{\text{EPSP}} = I_{\text{EPSP}}/g_m$) - to je upravo obrnuto od "kratkospojnog" učinka sinaptičke inhibicije (kad otvaranje

Cl--kanala povećava g_m i time smanji učinkovitost ekscitacijskih podražaja).

Sljedeće tri važne razlike ionotropnih i metabotropnih sinaptičkih učinaka su:

- 1) Drugi glasnici difuzijom dopiru do udaljenih dijelova ciljane stanice, pa stoga mogu otvoriti (ili zatvoriti) i K^+ -kanale udaljene od trenutno aktivirane sinapse (a ne samo one u izravnom susjedstvu aktiviranog metabotropnog receptora).
- 2) Metabotropni sinaptički učinci su oko 10.000 puta sporiji od ionotropnih učinaka. U slučaju spomenutog zatvaranja M-tipa K^+ -kanala simpatičkih neurona, nastaje tzv. "spori EPSP" što traje oko 10 minuta! Nasuprot tome, nakon aktivacije ionotropnih nikotinskih receptora za ACh na istom neuronu, pojavi se "brzi EPSP" što traje svega 20 milisekundi. Dakle, spori metabotropni sinaptički učinci djeluju na aktivnost neurona kroz razdoblje od najmanje nekoliko minuta.
- 3) Na ionotropne receptore (uz iznimku glutamatnih NMDA-receptora) ne djeluju promjene V_m , nego samo vezanje liganda; stoga pojedinačni ionotropni učinci uglavnom ne mogu izravno izazvati postsinaptički akcijski potencijal (vremensko i prostorno zbrajanje).

Nasuprot tome, različiti K^+ -kanali (na koje opisanim mehanizmima djeluju metabotropni receptori) ovisni su o promjenama V_m , pa stoga izravno pridonose nastanku akcijskog potencijala.

Na temelju opisanog, danas je uobičajeno kazati da je uloga brze sinaptičke signalizacije **medijacijska, tj. posredujuća** (takvi signali djeluju kao izravni posrednici u prijenosu brze, točne i kratkotrajne poruke kroz sinapsu). S druge strane, uloga spore sinaptičke signalizacije je **modulacijska, tj. podešavajuća** (metabotropni učinci moduliraju, tj. fino podešavaju ekscitabilnost ciljnog neurona). Drugim riječima, metabotropni učinci sami po sebi nisu učinkoviti u prijenosu specifične poruke, nego na općenitiji način nadziru i podešavaju takvu specifičnu signalizaciju: **modulacijski sinaptički učinci reguliraju medijacijske sinaptičke učinke**. Takvi modulacijski učinci npr. promijene prag pojave akcijskog potencijala, ili amplitudu i trajanje akcijskih potencijala. Primjerice, preko metabotropnih receptora odvijaju se procesi presinaptičke inhibicije i facilitacije, tj. modulacija utjecanja Ca^{2+} u aksoplazmu presinaptičkog aksona i time modulacija količine neurotransmitera oslobođenog egzocitozom. Metabotropni učinci dovode i do desenzitizacije receptora.

Tablica 11-5. Ionotropni receptori klasičnih neurotransmitera su ekscitacijski ili inhibicijski.

Učinak	Neurotransmiter	se veže za receptor	i kroz kanal prolaze
Ekscitacija	acetilkolin	nikotinski (nAChR)	Na^+ , K^+
	glutamat	NMDA	Na^+ , K^+ i Ca^{2+}
	glutamat	non-NMDA skupine	Na^+ , K^+
	serotonin	5-HT ₃ skupine	Na^+ , K^+
Inhibicija	GABA	GABA _A	Cl-
	glicin	glicinski	Cl-

Dva ključna svojstva receptora su specifičnost vezanja liganda i specifičnost učinka

Opći naziv za signalnu molekulu (neurotransmiter, neuropeptid, neurohormon) je **ligand** (lat. *ligandum* = onaj što je vezan). Ligand se veže na posebno vezno mjesto odgovarajućeg receptora i promijeni njegovu konformaciju. Time započinje slijed reakcija što promijene aktivnost ciljane stanice. Narav te promjene ne određuje ligand, nego receptor s pridruženom unutarstaničnom signalnom kaskadom. Dva ključna svojstva receptora su:

- a) **specifičnost vezanja** (engl. binding specificity) točno određenog liganda;
- b) **specifičnost učinka** (engl. effector specificity) - naime, nastali ligand-receptor kompleks (LR-kompleks) djeluje na specifični unutarstanični proces (ovisno o vrsti pridružene signalne kaskade).

I neurotransmiteri i neuropeptidi/neurohormoni vežu se za receptore *visokom specifičnošću*. No, hormoni i peptidi se za receptore vežu *visokim afinitetom* i djeluju već u *nanomolarnim* koncentracijama, a neurotransmiteri se za receptore vežu relativno *niskim afinitetom* i djeluju obično u *mikromolarnim* koncentracijama.

Vezanje liganda za receptor temelji se na istoj vrsti slabih interakcija (ionske i van der Waalove veze i hidrofobne interakcije) što karakteriziraju specifično vezanje supstrata za enzim. Specifičnost receptora zapravo je mjera njegove sposobnosti da razlikuje dvije kemijski blisko srodne tvari - npr. receptor veže monoaminski neurotransmiter noradrenalin, ali ne i vrlo srodni dopamin.

Istražujući fiziološke funkcije receptora, sintetske spojeve rabimo kao agoniste ili antagoniste endogenih liganada

Endogeni ligandi su signalne molekule što ih proizvodi sam organizam. Ključnu ulogu u spoznavanju naravi endogenih liganada imaju njihovi *sintetski analozi*, što ih rabimo kao **egzogene ligande** u raznovrsnim farmakološkim i fiziološkim pokusima. Sintetske analoge razvrstavamo u dvije temeljne skupine:

- a) **Agonisti** su spojevi što oponašaju funkciju liganda, vežući se za njegove receptore.
- b) **Antagonisti** su spojevi što se vežu za receptore **kompeticijski** (što znači da se za te receptore takmiče s endogenim ligandom) ili **nekompeticijski**, ali ne oponašaju funkciju endogenog liganda, nego je priječe (antagonisti djeluju kao **inhibitori** endogenog liganda, tj. **blokatori receptora**). To je stoga što se antagonisti samo vežu za vezno mjesto na receptoru, ali ne mogu potaknuti daljnje fiziološke učinke receptora.

Broj i aktivnost receptora su pod trajnim fiziološkim nadzorom

Broj receptora može se povećati (engl. up-regulation) ili smanjiti (engl. down-regulation), a to ciljnoj stanici omogućuje da optimalno odgovori na male promjene opće koncentracije liganda (posebice u slučaju neurohormona i neuropeptida). Produljeno izlaganje ciljane stanice velikoj koncentraciji liganda obično dovodi do smanjivanja broja funkcionalnih receptora, pa se time stanica **desenzitizira**, tj. postane manje osjetljiva na djelovanje dotičnog liganda. Do

tog smanjivanja broja funkcionalnih receptora može doći na nekoliko načina:

- receptori s površine ulaze u stanicu procesom endocitoze (a potom ih stanica ili razgradi ili uskladišti u mjehuriće);
- broj receptora na površini stanice se ne mijenja, ali se promijeni njihova aktivnost, pa oni ili više ne mogu vezati ligand ili ga mogu vezati, ali nastali RL-kompleks ne može potaknuti normalni fiziološki odgovor.

Za većinu neuropeptida i neurohormona, glavni mehanizam desenzitizacije je **endocitoza posredovana receptorom**: kad se ligand veže za receptor, RL-kompleks endocitozom ulazi u stanicu i tu se ligand razgradi (u lizosomima), a receptor se može reciklirati natrag u membranu. Već samim tim što se taj proces odvija, u svakom času znatan udio receptora putuje kroz unutrašnjost stanice, pa je njihov broj na staničnoj površini smanjen. No, recikliranje većine neuropeptidnih receptora nije učinkovito i barem 50% internaliziranih receptora se odmah razgrađuje u endosomima ili lizosomima (što, naravno, smanji njihov broj na staničnoj površini). Što je manje receptora na staničnoj površini, to je stanica manje osjetljiva na dotični ligand; stoga je za izazivanje uobičajenog fiziološkog odgovora potrebna povećana koncentracija liganda. Drugi značajan mehanizam reguliranja receptora možemo prikazati na primjeru klasičnog neurotransmitera noradrenalina i njegovih β -adrenoceptora. Kad stanice u tkivnoj kulturi izložimo djelovanju noradrenalina (ili adrenalina) kroz nekoliko sati, njihovi metabotropni β -

adrenoceptori i dalje vežu ligand, ali više ne dolazi do aktivacije adenilil ciklaze i stvaranja cAMP. Drugim riječima, došlo je do desenzitizacije receptora. No, kad prekinemo primjenu liganda, aktivnost receptora se za nekoliko sati vrati na normalnu razinu. Uočeni proces desenzitizacije receptora odvija se ovako. Isprva, aktivirani receptori potiču stvaranje cAMP, što aktivira PKA. Međutim, PKA potom fosforilira serinske i treoninske ostatke u citosolnoj domeni β -adrenoceptora. Fosforilirani receptor i dalje veže ligand, ali više ne može potaknuti protein $G_{\alpha s}$ što aktivira adenilil ciklazu i time potiče stvaranje cAMP. Kad prestane primjena liganda, fosfataze postupno defosforiliraju receptor i on ponovno može aktivirati G-protein. Valja naglasiti da PKA fosforilira sve metabotropne receptore, a ne samo β -adrenoceptore. Kako PKA fosforiliranjem smanjuje aktivnost i drugih receptora, govorimo o **heterolognoj desenzitizaciji**.

Međutim, na primjeru β -adrenoceptora možemo razjasniti i pojavu **homologne desenzitizacije**, tj. desenzitizacije samo one vrste receptora čijom je aktivacijom proces i započeo. Naime, u tom slučaju postoji specifična kinaza, BARK (= β -Adrenergic Receptor Kinase), što fosforilira jedino β -adrenoceptore i to samo onda kad je na njih vezan ligand. Naime, kad BARK fosforilira receptor, na njega se veže posebni inhibicijski protein, β -arestin, što priječi interakciju receptora i $G_{\alpha s}$, pa ne dolazi do aktivacije adenilil ciklaze.

Tablica 11-6. Glavna obilježja klasičnih neurotransmitera.

Neurotransmiter	Glavni enzim za		Glavne vrste receptora	
	sintezu	razgradnju	ionotropni	metabotropni
acetilkolin (ACh)	ChAT	AChE	nikotinski	muskarinski
dopamin (DA)	TH	MAO, COMT	-	D ₁ – D ₅
noradrenalin (NA)	DBH	MAO, COMT	-	α i β adrenoceptori
adrenalin (A)	PNMT	MAO, COMT	-	α i β adrenoceptori
serotonin (5-HT)	TrOH	-	5-HT ₃	5-HT ₁ , 5-HT ₂
histamin (H)	HDC	-	-	histaminski
GABA	GAD	-	GABA _A	GABA _B
glicin	Ser-OHMT	-	glicinski	-
glutamat	glutamat-dehidrogenaza	glutamin sintetaza	AMPA, KA, NMDA	mGluR

ChAT = kolin-acetiltransferaza; AChE = acetilkolinesteraza;

TH = tirozin-hidroksilaza; DBH = dopamin-beta-hidroksilaza; TrOH = triptofan-hidroksilaza;

PNMT = feniletanolamin-N-metil-transferaza; HDC = histidin dekarboksilaza;

GAD = glutamat-dekarboksilaza; Ser-OHMT = serin-hidroksimetil-transferaza;

MAO = monoaminooksidaza; C=MT = katehol-O-metil-transferaza.

U sinaptičkoj signalizaciji neuroni rabe dvije vrste signalnih molekula: klasične neurotransmitere i neuroaktivne peptide

Devet klasičnih neurotransmitera su male signalne molekule

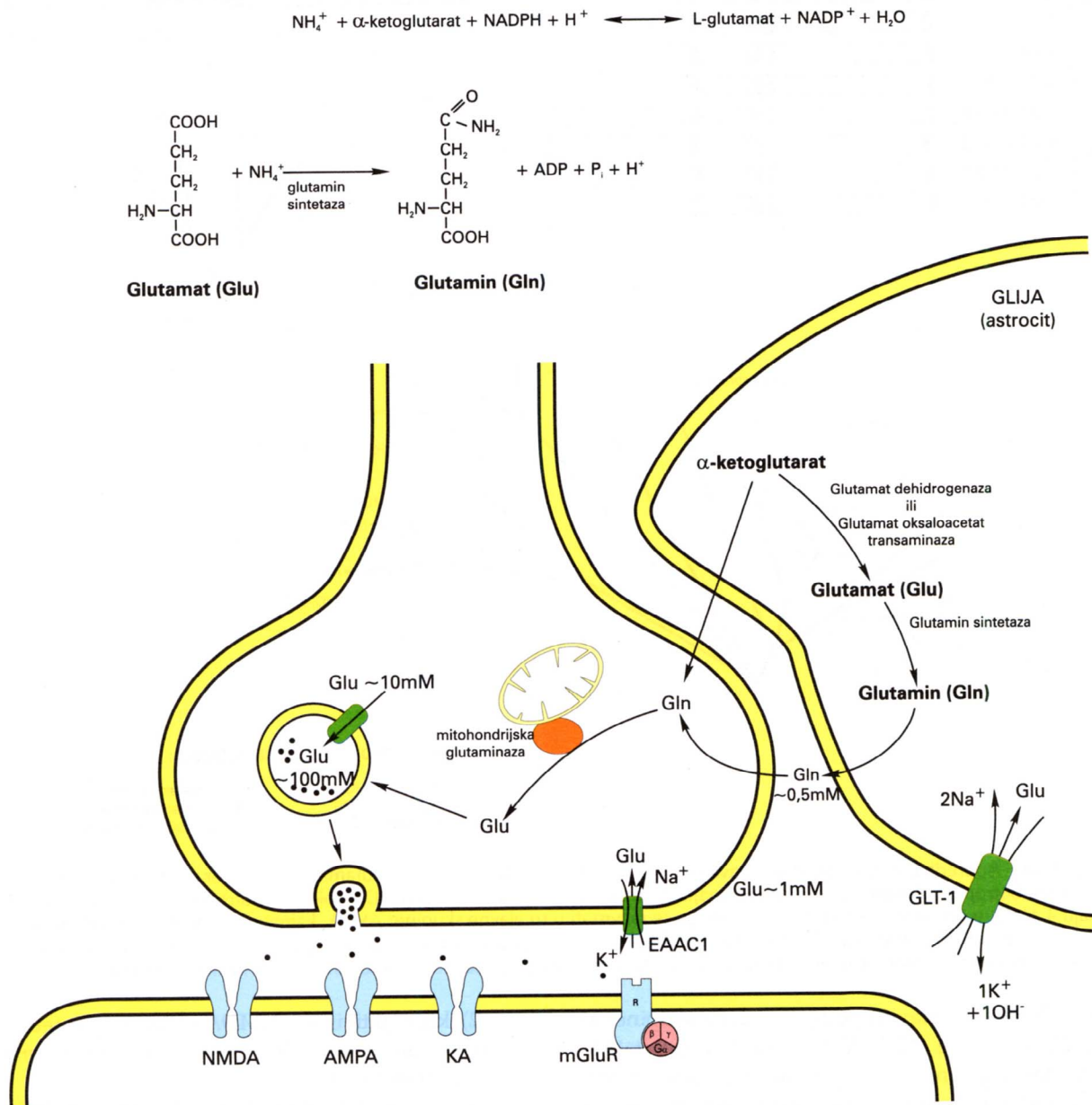
Svi "klasični" neurotransmiteri su male signalne molekule, a od njih su najpoznatiji acetilkolin, 3 aminokiseline (glutamat, GABA i glicin) i 5 amina (serotonin, dopamin, noradrenalin, adrenalin i histamin) (tablica 11-6). Sve su te molekule električki nabijene, sve se sintetiziraju iz preteča što su (izravno ili neizravno) glavni ugljikohidratni supstrati intermedijarnog metabolizma, a sintetski putovi su im relativno jednostavni. Gotovo svi enzimi što kataliziraju

sintezu klasičnih neurotransmitera su citosolni (jedina iznimka je dopamin- β -hidroksilaza) (tablica 11-6). Nadalje, narav neurotransmitera što ga određeni neuron sintetizira zapravo ovisi o nazočnosti sintetskih enzima u tom neuronu - no, to je prijeko potreban ali ne i dovoljan uvjet, jer i drugi biokemijski procesi ("umetnuti" između sinteze i egzocitoze) mogu djelovati na narav neurotransmitterske molekule. Kao i u ostalim biosintetskim putovima, i u biosintezi neurotransmitera postoji jedan enzimski korak na razini kojeg se regulira opći tijek sinteze. Stoga dokazivanjem nazočnosti glavnog nadzornog enzima (što katalizira taj ključni korak sinteze) često dokazujemo i neurotransmittersku narav neurona.

Glutamat je glavni neurotransmiter brze ekscitacije, a djeluje preko brojnih vrsta ionotropnih i metabotropnih receptora

Aminokiselina glutamat je glavni ekscitacijski neurotransmiter u mozgu. Egzocitozom oslobođeni glutamat veže se za postsinaptičke ionotropne i metabotropne receptore (sl. 11-3 i 11-5). Ionotropne glutamatne receptore na temelju farmakoloških svojstava općenito razvrstavamo u tri skupine (NMDA, AMPA i kainatne - nazvani prema glavnim agonistima; sl. 11-5). No, u fiziološkim razmatranjima često ih se jednostavno podijeli u dvije skupine: a) NMDA-receptore (NMDA = N-metil-D-aspartat, tj. uz glutamat glavni farmakološki agonist tih receptora) i b) non-NMDA receptore (svi ostali ionotropni glutamatni receptori). To je bitno zbog sljedećih razloga:

- 1) Kroz aktivirane (otvorene) non-NMDA receptore u stanicu prodiru Na^+ i time je depolariziraju (što je već dovoljno za kratkotrajni sinaptički učinak) - ti receptori posreduju većinu brzih sinaptičkih učinaka glutamata.
- 2) Kroz aktivirane NMDA-receptore u neuron osim Na^+ ulaze i Ca^{2+} - NMDA-receptor je posebna vrsta ionskog kanala za Ca^{2+} .
- 3) Ca^{2+} je drugi glasnik što promjene električne ekscitabilnosti membrane pretvara u biokemijske promjene u neuronu - stoga aktivacija NMDA-receptora omogućuje nastanak trajnijih sinaptičkih učinaka.
- 4) NMDA-receptor je posebna vrsta kalcijevog kanala po tome što je dvostruko reguliran - i naponom (djelomičnom depolarizacijom stanične membrane) i ligandom (glutamatom) - da bi se NMDA-kanal



Slika 11-3. Metabolizam glutamata u mozgu. Znanat dio metabolizma glutamata odvija se u glija stanicama: tu glutamat nastaje iz α -ketoglutarata djelovanjem glutamat dehidrogenaze ili glutamat oksaloacetat transaminaze, a glutamin sintetaza pretvara glutamat u glutamin. Glutamin izlazi u izvanstaničnu tekućinu i potom dopijeva u neurone; tu ga mitohondrijska glutaminaza pretvara u glutamat, a posebni proteinski prenositelj ga unosi u sinaptičke mjehuriće. Nakon egzocitoze, glutamat djeluje na metabotropne (mGluR) i tri glavne vrste ionotropnih (NMDA, AMPA, KA) receptora. Posebna vrsta transportnog proteina (EAAC1) služi ponovnom unošenju glutamata u presinaptički završetak, a druga vrsta transportnog proteina (GLT-1) unosi glutamat u glija stanice. Nacrtano prema različitim izvorima.

otvorio, nije dovoljno da se na njega veže glutamat, nego uz to i stanična membrana mora biti djelomično depolarizirana.

Kako onda dolazi do otvaranja NMDA-kanala?

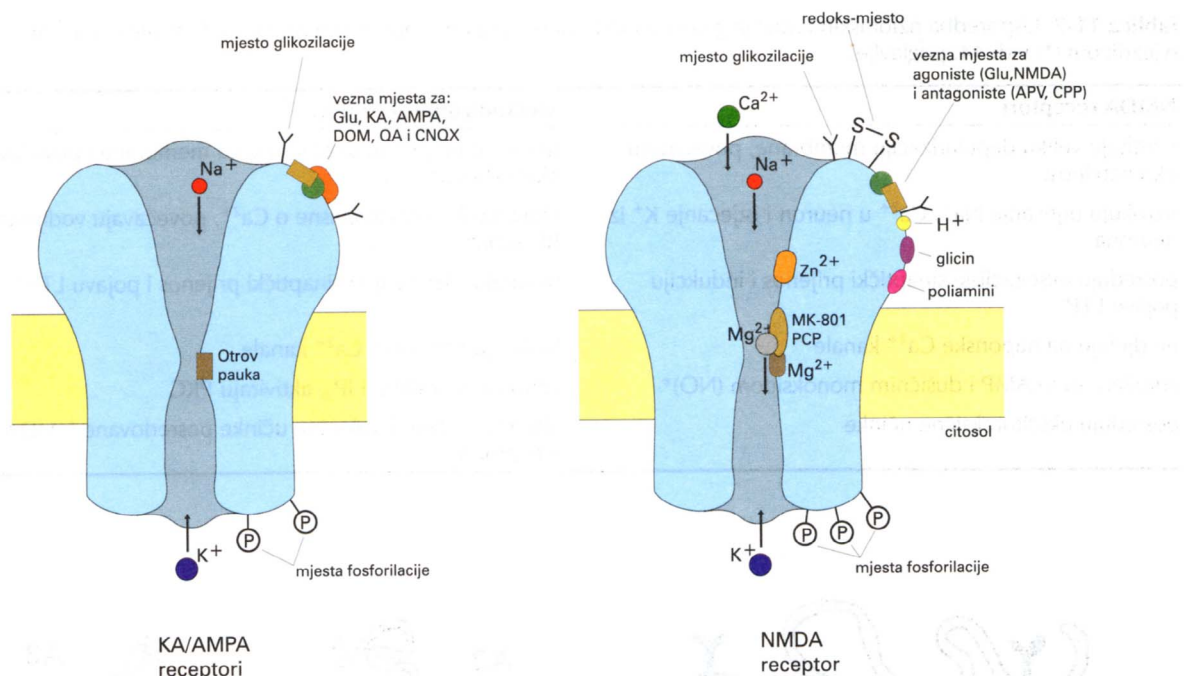
Postsinaptička membrana sadrži i NMDA-receptore i non-NMDA receptore (sl. 11-3). Egzocitozom oslobođeni glutamat se, naravno, istodobno veže za obje vrste svojih receptora na postsinaptičkoj membrani. Non-NMDA receptori odmah se aktiviraju i kroz njih u postsinaptički neuron prodiru Na^+ i uzrokuju djelomičnu depolarizaciju stanične membrane. No, zbog čega glutamat također odmah ne aktivira i NMDA-receptore, kad se odmah na njih veže? Stoga što je mirujući NMDA-receptor "začepljen" ionom magnezija; tek kad se membrana djelomično depolarizira (npr. od -70 mV na -40 mV), Mg^{2+} "iskoči" (poput čepa iz boce šampanjca) i Ca^{2+} mogu početi utjecati u postsinaptički neuron (naravno, ukoliko je glutamat još uvijek vezan za receptor!).

GABA i glicin su glavni neurotransmiteri brze inhibicije u središnjem živčanom sustavu

GABA (međunarodno prihvaćena skraćena za engl. γ -Amino-Butyric Acid = γ -aminomaslačna kiselina) je aminokiselinski neurotransmiter što se sintetizira iz glutamata djelovanjem enzima GAD (dekarboksilaza glutaminske kiseline - Glutamic Acid Decarboxylase). U većini interneurona cijelog mozga i kralježnične moždine, GABA je glavni transmiter brze inhibicije. No, u kralježničnoj moždini (i kaudalnim dijelovima moždanog debla), istu funkciju ima još jedna aminokiselina - **glicin**. I GABA i glicin svoje brze inhibicijske učinke

ostvaruju vezanjem za ionotropne receptore (GABA_A i glicinski receptori) što su zapravo ligandom regulirani kloridni kanali (tablica 11-5 i sl. 11-6). GABA se razgrađuje djelovanjem GABA-transaminaze ($\text{GABA-T} = \text{GABA-2-oksoglutarat transaminaza}$). Osim glicina, agonisti glicinskih receptora su i aminokiseline taurin i β -alanin, dok je najmoćniji antagonist (i ujedno neurotoksin!) **strihnin** (alkaloid biljke *Strychnos nux vomica*, što izaziva konvulzije). GABA_A receptor ima složena farmakološka obilježja, jer osim veznih mjesta za GABA (vjerojatno 2 po svakoj molekuli receptora) i njezine agoniste i antagoniste, taj receptor ima još brojna **alosterička mjesta** za benzodiazepine, barbiturate, steroidne hormone, anestetike i pikrotoksin (vidi sl. 11-6B). Selektivni agonist GABA_A receptora je **muscimol**, a selektivni antagonist je **bikukulin**; **pikrotoksin** blokira receptor vežući se za transmembransku domenu (2 na sl. 11-6 A1 do A4) što oblikuje stijenku ionskog kanala.

No, osim ionotropnih GABA_A (sl. 11-6) receptora, GABA ima i **metabotropne (GABA_B) receptore**, što mogu biti i postsinaptički i presinaptički. Ionotropni (GABA_A) i metabotropni (GABA_B) receptori imaju različita svojstva i učinke. Karakteristični agonist GABA_B receptora je **baklofen**, a slabi antagonist tih receptora je faklofen. Općenito, GABA_B receptori povećavaju membransku vodljivost za K^+ (hiperpolarizacija i inhibicija), a smanjuju membransku vodljivost za Ca^{2+} , pa stoga u mozgu posreduju nastanak "sporih IPSP". Pritom je pojava "sporih IPSP" (primjerice u neuronima hipokampusa) uzrokovana povećanjem vodljivosti za K^+ što ne ovisi o Ca^{2+} . No, u perifernom živčanom sustavu GABA_B receptori su vezani jedino uz Ca^{2+} kanale (npr. osjetnih neurona) i pritom



Slika 11-5. Usporedba NMDA-receptora i non-NMDA (KA/AMPA) glutamatnih ionotropnih receptora. Non-NMDA receptori su nespecifični kationski kanali (kroz njih Na^+ ulazi u stanicu, a K^+ izlazi iz stаницe). Te kanale mogu blokirati otrovi različitih pauka, a na vezna mjesta se osim glutamata vežu i različiti drugi farmakološki spojevi: kainat (KA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionat (AMPA), domoična kiselina (DOM), kviskvalat (QA) i spoj CNQX. NMDA receptor je nespecifični kationski kanal kroz kojeg u stanicu ulaze Na^+ i Ca^{2+} , a iz stаницe izlazi K^+ . Aktivnost NMDA receptora mogu modulirati brojni spojevi (glicin, poliamini, protoni, redoks-stanje receptora), a osim Mg^{2+} kanal mogu blokirati i Zn^{2+} , spoj MK-801 i fenciklidin (PCP). Uz glutamat, glavni agonist NMDA-receptora je *N*-metil-D-aspartat (NMDA), a glavni antagonisti su D-2-amino-5-fosfonovaleat (APV = AP5) i 3-(2-karboksipiperazin-4-il)propilfosfonat (CPP). Nacrtno prema različitim izvorima.

djeluju kao presinaptički receptori inhibirajući otpuštanje neurotransmitera iz presinaptičkih aksonskih završetaka (jer smanjuju utjecanje Ca^{2+} u te završetke).

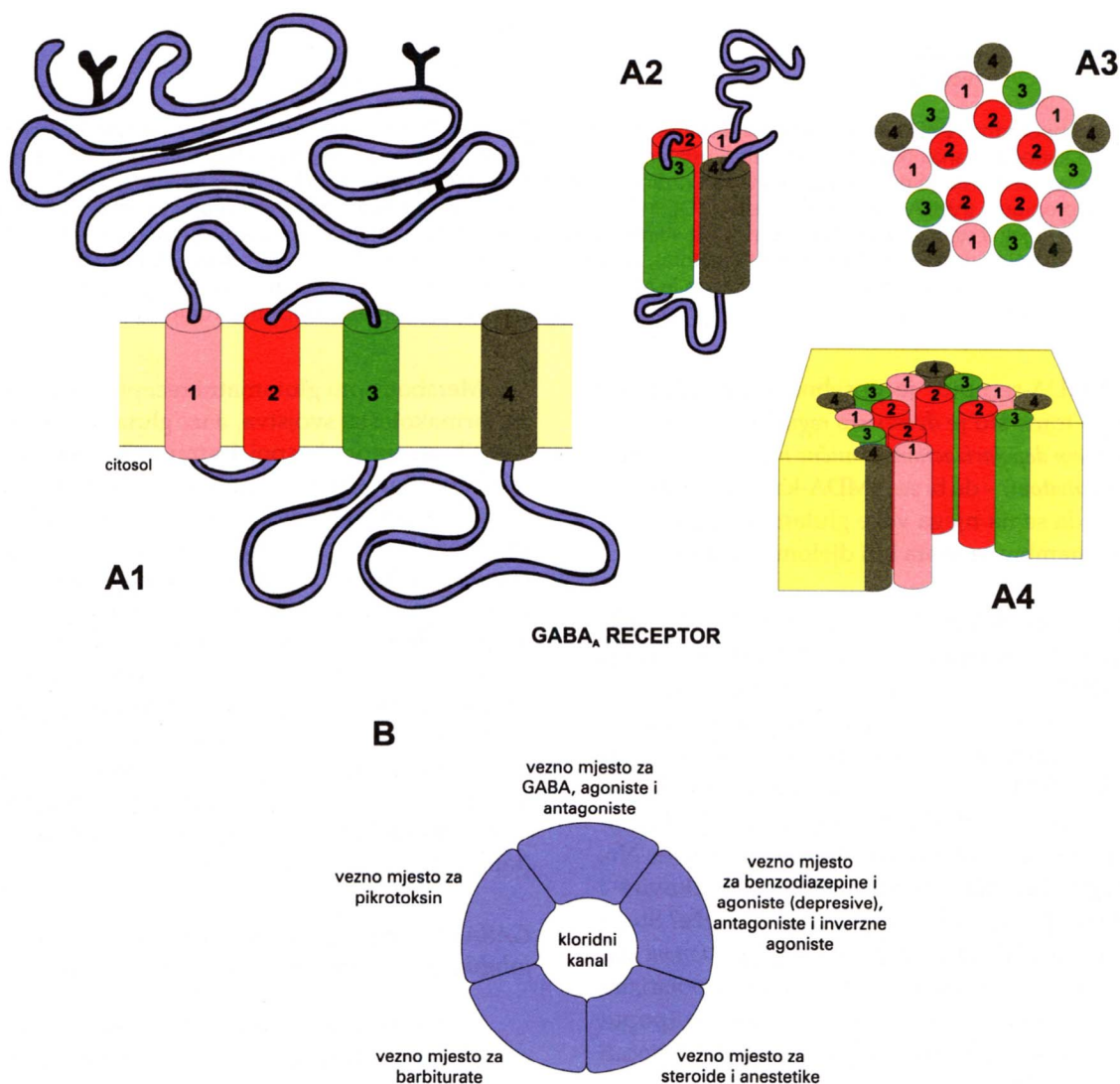
Razmotrimo još ukratko kliničko značenje $GABA_A$ receptora i mehanizme kojima brojni lijekovi i spojevi mijenjaju njegova konformacijska tj. funkcionalna stanja. Četiri temeljna funkcionalna/konformacijska stanja $GABA_A$ receptora su: *otvoren*, *zatvoren*, *blokirano* i *desenzitizirano* (sl. 11-7). Na temelju novijih biofizičkih i molekularno-bioloških istraživanja predložen je funkcionalni model $GABA_A$ receptora (sl. 11-7) što obuhvaća: dva vezna mjesta za GABA (na koja se uzastopno vežu dvije molekule GABA), tri otvorena stanja, čak 10 zatvorenih stanja i jedno desenzitizirano stanje. Pritom različiti lijekovi i drugi spojevi modificiraju funkciju $GABA_A$ receptora tako što djeluju ili na pojedinačna konformacijska stanja receptora (npr. produlje ili skrate njihovo trajanje, smanje ili povećaju učestalost pojave tih stanja) ili pak djeluju na prelaženje iz jednog konformacijskog stanja u drugo (npr. pospješuju ili

blokiraju takvo prelaženje).

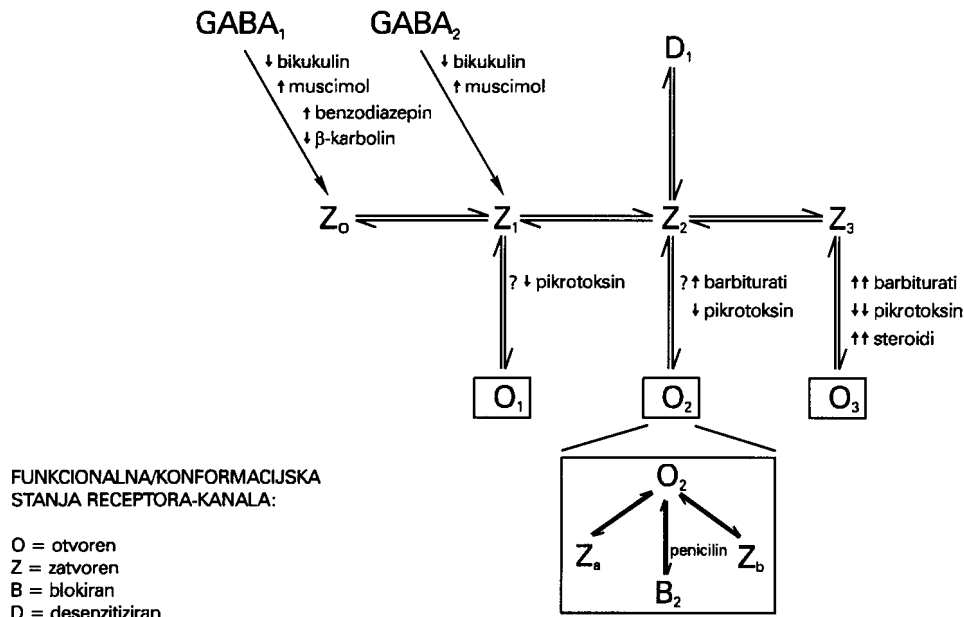
Primjerice, **bikukulin** je selektivni kompeticijski antagonist $GABA_A$ receptora, što smanjuje i učestalost i trajanje otvorenog stanja (jer se vjerojatno veže za vezno mjesto GABA i tako priječi aktivaciju receptora). **Pikrotoksin** je nekompeticijski alosterički inhibitor što vjerojatno djeluje na jedan od sljedeća dva načina: ili alosterički priječi otvaranje kanala (prijelaz iz zatvorenog u otvoreno stanje), ili jednostavno fizički blokira kanal.

Benzodiazepini su lijekovi što se rabe kao anksiolitici (smanjuju tjeskobu), antiepileptici (lijekovi za epilepsiju), hipnotici (sredstva za uspavlivanje) i mišićni relaksansi (sredstva za opuštanje prenapetih mišića). Benzodiazepini povećaju učestalost otvorenog stanja receptornog kanala, ali ne mijenjaju niti njegovu vodljivost niti duljinu otvorenosti kanala.

Barbiturati su lijekovi što se rabe kao sedativi (sredstva za umirenje) i hipnotici, antikonvulzivi, tj. antiepileptici i kao anestetici. Ti lijekovi pospješuju djelovanje GABA



Slika 11-6. Struktura $GABA_A$ receptora (nacrtno, uz manje izmjene, prema MacDonald i Olsen 1994.). **A1-A4.** Receptor je pentamer sastavljen od 5 podjedinica (A3 i A4), a svaka podjedinica ima 4 transmembranske domene (A1) raspoređene u specifičnu prostornu konfiguraciju (A2), tako da druga TMD (broj 2) svake podjedinice sudjeluje u oblikovanju stijenke ionskog kanala (A3 i A4). Uočite sličnost s nikotinskim (mišićnim) acetilkolinским receptorom opisanim u 10. poglavlju! **B.** Shematski model $GABA_A$ receptora s pet funkcionalnih područja što sadrže zasebna vezna mjesta za GABA (i njezine agoniste i antagoniste) te različite alosteričke modulatore (benzodiazepine, barbiturate, steroidne hormone, anestetike i pikrotoksin).



Slika 11-7. Noviji funkcionalni model GABA_A receptora, što obuhvaća četiri temeljna konformacijska stanja receptora i služi tumačenju djelovanja različitih lijekova i drugih spojeva na GABA_A receptor. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz manje izmjene i dopune, prema MacDonald i Olsen (1994.).

(aktivaciju receptora), no GABA_A receptore mogu otvoriti i kad GABA nije vezana za receptor. Uz to, barbiturati alosterički pospješuju vezanje benzodiazepina, i produlje prosječno trajanje otvorenosti kanala, ali pri tom ne mijenjaju njegovu vodljivost.

Spolni hormon **progesteron** djeluje kao sedativ, a istraživanja sintetskih analoga s istim učinkom omogućila su razvoj steroidnog intravenskog općeg anestetika **alfaksalona**. Prirodni aktivni steroidi su poglavito metaboliti hormona, što ne djeluju na hormonske receptore, ali zato pospješuju aktivaciju GABA_A receptora (djelujući alosterički slično barbituratima). Pritom je vjerojatno riječ o metabolitima progesterona, ali i kortikosterona i testosterona. Ti spojevi produlje prosječno trajanje otvorenosti receptornog kanala.

Acetilkinolin djeluje preko ionotropnih nikotinskih i metabotropnih muskarinskih receptora

Jedini klasični neurotransmiter, što nije aminokiselina ili izravno sintetiziran iz aminokiseline, je **acetilkinolin (ACh)**. Biosinteza acetilkolina je zapravo jedna enzimska reakcija, u kojoj enzim **kolin-acetiltransferaza (ChAT)** sintetizira acetilkinolin iz acetyl CoA i kolina (sl. 11-8). Neuron ne mogu sintetizirati kolin, nego se on dobiva hranom - stoga je acetilkinolin poseban i po tome što ga nakon egzocitoze u sinaptičku pukotinu inaktivira hidrolitički enzim **acetilkinolinesteraza (AChE)**, a u presinaptički acetilkinolinski aksonski završetak se ponovno unosi kolin, kao preteča za sintezu ACh (a ne sam transmiter, kako je npr. slučaj kod monoamina).

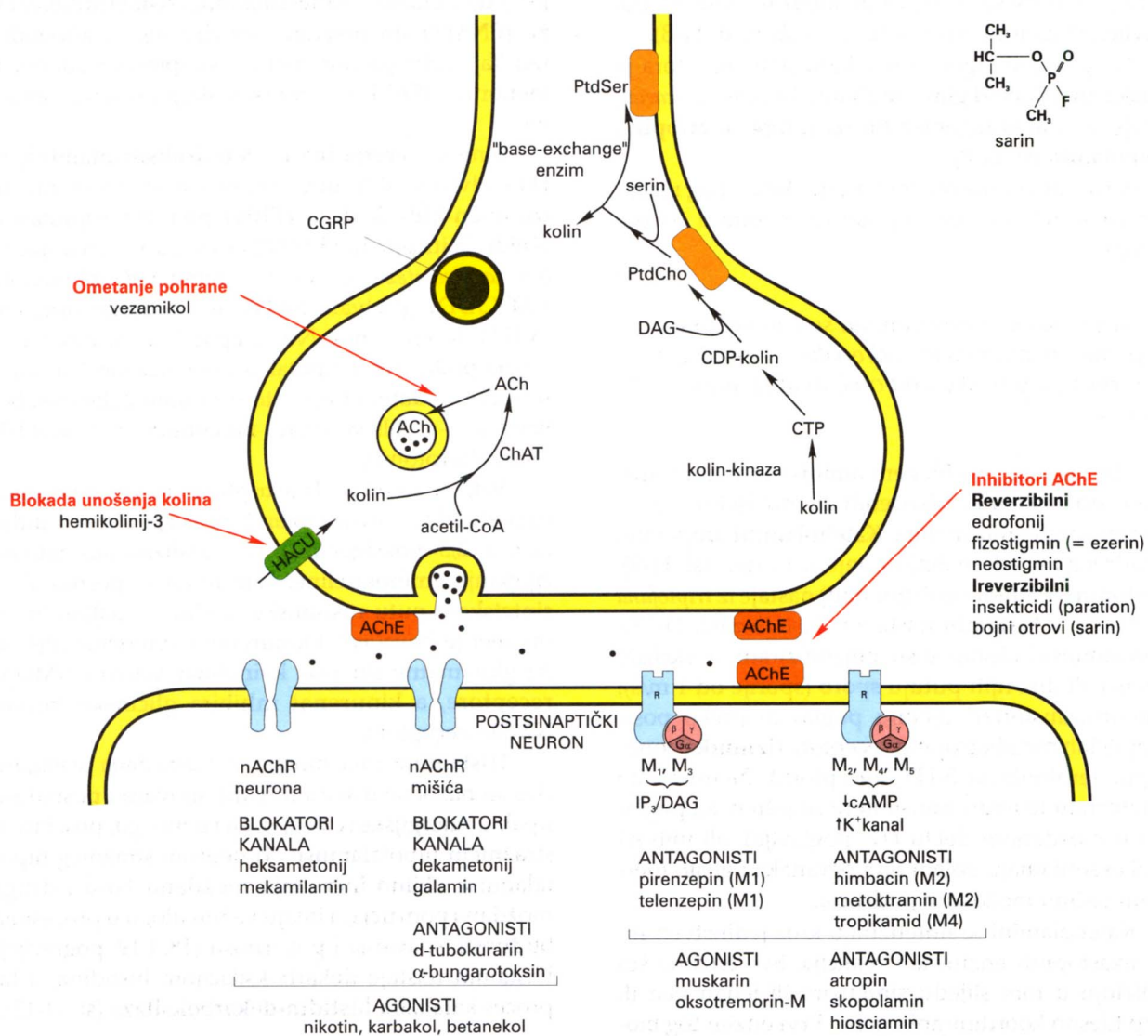
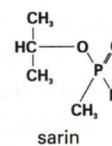
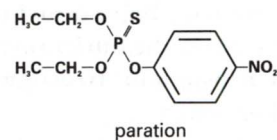
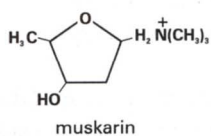
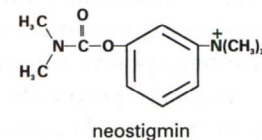
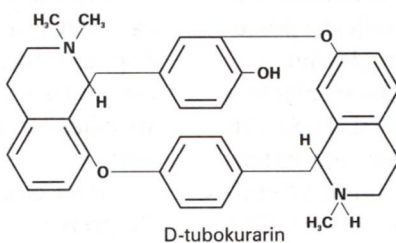
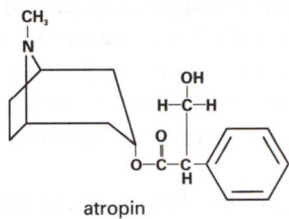
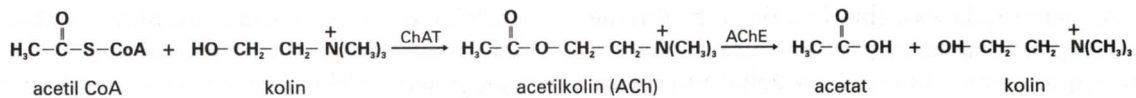
Acetilkinolin djeluje preko **ionotropnih nikotinskih receptora (nAChR)**, što postoje u dva oblika (neuronski i mišićni nAChR), te preko pet vrsta **metabotropnih receptora (M₁ do M₅)** što se zapravo (na temelju osjetljivosti na spoj **pirenzepin**) mogu razvrstati u dvije tradicionalne farmakološke skupine: M₁ i M₂ receptore. Naime *receptori M₁ skupine* (= M₁ i M₃) djeluju preko IP₃/DAG sustava (aktivacijom PLC) i uz to inaktiviraju K⁺ kanale, dok *receptori M₂ skupine* (M₂, M₄ i M₅) inhibiraju

adenilil ciklazu (smanjujući unutarstaničnu koncentraciju cAMP) i uz to aktiviraju K⁺ kanale (sl. 11-8).

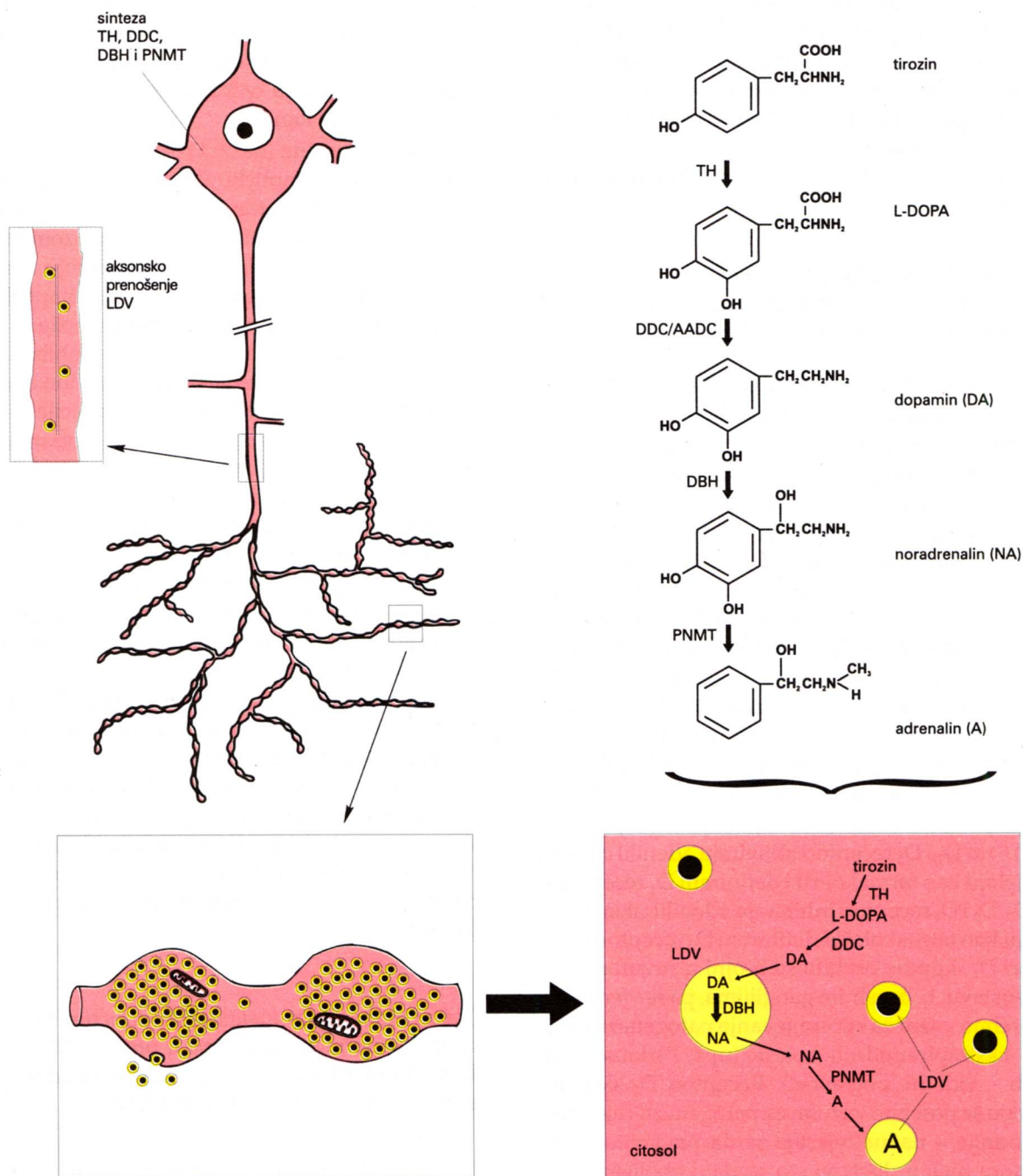
Acetilkinolin je neurotransmiter neuromišićne sinapse i preganglijskih simpatičkih te preganglijskih i postganglijskih parasimpatičkih aksona. Stoga u perifernom živčanom sustavu (djelujući i preko muskarinskih i preko nikotinskih receptora) acetilkinolin ima brojne značajne biološke učinke: kontrakciju mišića, suženje zjenice (miozu), pojačanu peristaltiku crijeva, usporenje rada srca (bradikardiju), proširenje krvnih žila (vazodilataciju), pojačano lučenje žlijezda znojnice (znojenje), slinovnica te želučanih i bronhalnih žlijezda. Obje vrste receptora nazočne su i u središnjem živčanom sustavu, gdje acetilkinolin ima važnu ulogu u održavanju stanja svijesti i procesima učenja i pamćenja.

Na biosintezu, pohranu i razgradnju acetilkolina djeluju brojni spojevi, otrovi i lijekovi (sl. 11-8). Primjerice, **vezamikol** je spoj što ometa unošenje sintetiziranog ACh iz citosola u sinaptički mjehurić, a **hemikolinij-3** je spoj što blokira ponovno unošenje kolina iz sinaptičke pukotine u presinaptički aksonski završetak. Nadalje, **bojni otrovi** (npr. sarin) i **insekticidi** (npr. paration) djeluju kao ireverzibilni inhibitori AChE, dok su **neostigmin** i **fizostigmin** reverzibilni inhibitori acetilkinolinesteraze.

Najpoznatiji agonist nikotinskih receptora je **nikotin**, a antagonisti tih receptora su npr. otrov kurare (točnije, njegov sastojak **d-tubokurarin**) ili zmijski otrov **Iα-bungarotoksin** (sl. 11-8). Najpoznatiji agonist muskarinskih receptora je **muskarin** (alkaloid gljive muhare, *Amanita muscaria*), a najpoznatiji antagonisti tih receptora su **atropin** i **skopolamin** (sl. 11-8).



Slika 11-8. Sažetak o acetilkolinu i njegovim receptorima. Za pojedinosti vidi tekst.



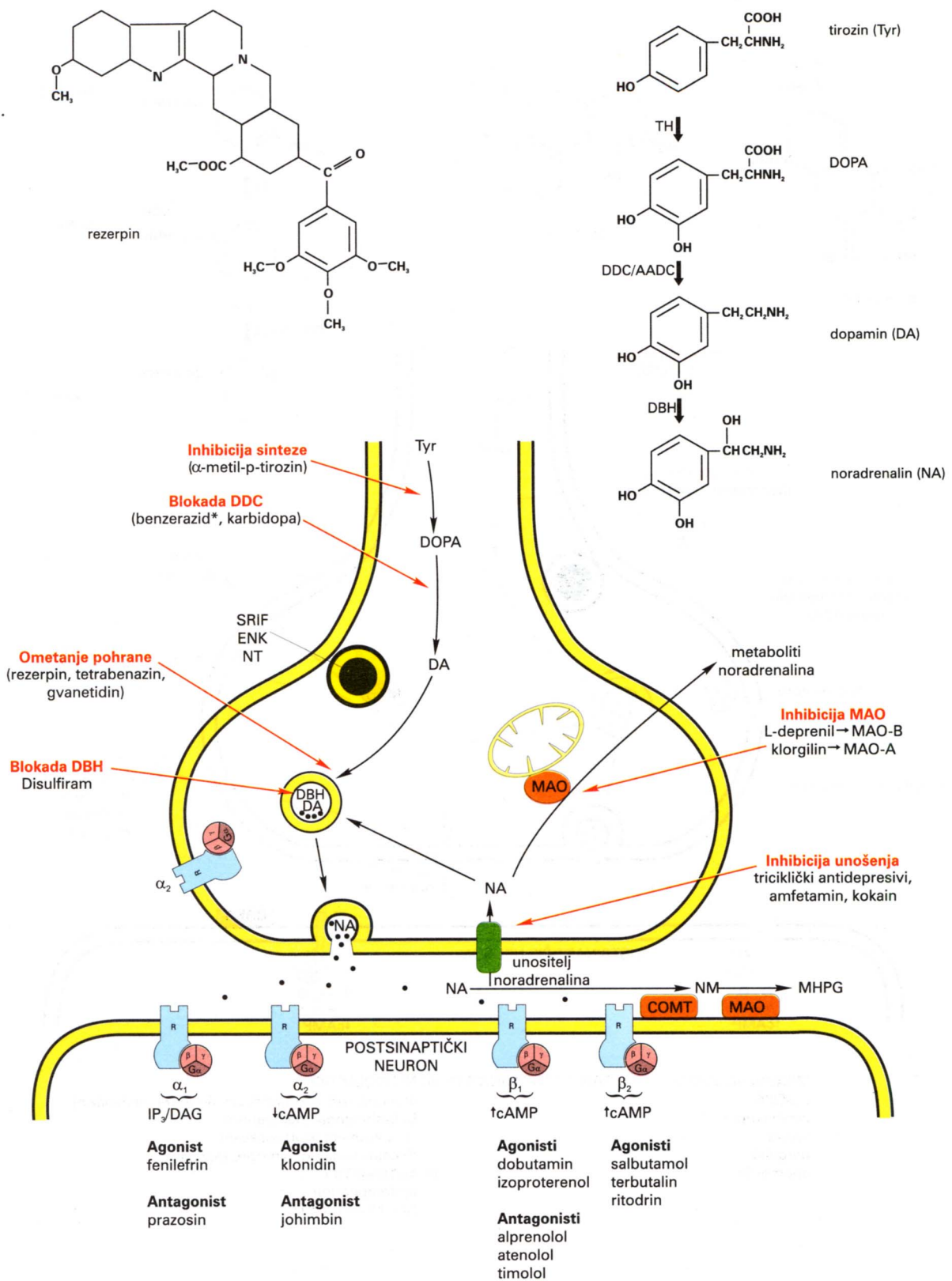
Slika 11-9. Put biosinteze kateholamina (dopamina, noradrenalina i adrenalina). Za pojedinosti vidi tekst.

Monoaminski neurotransmiteri su kateholamini (dopamin, noradrenalin i adrenalin) ili indoleamini (serotonin), a u tu skupinu obično ubrajamo i histamin

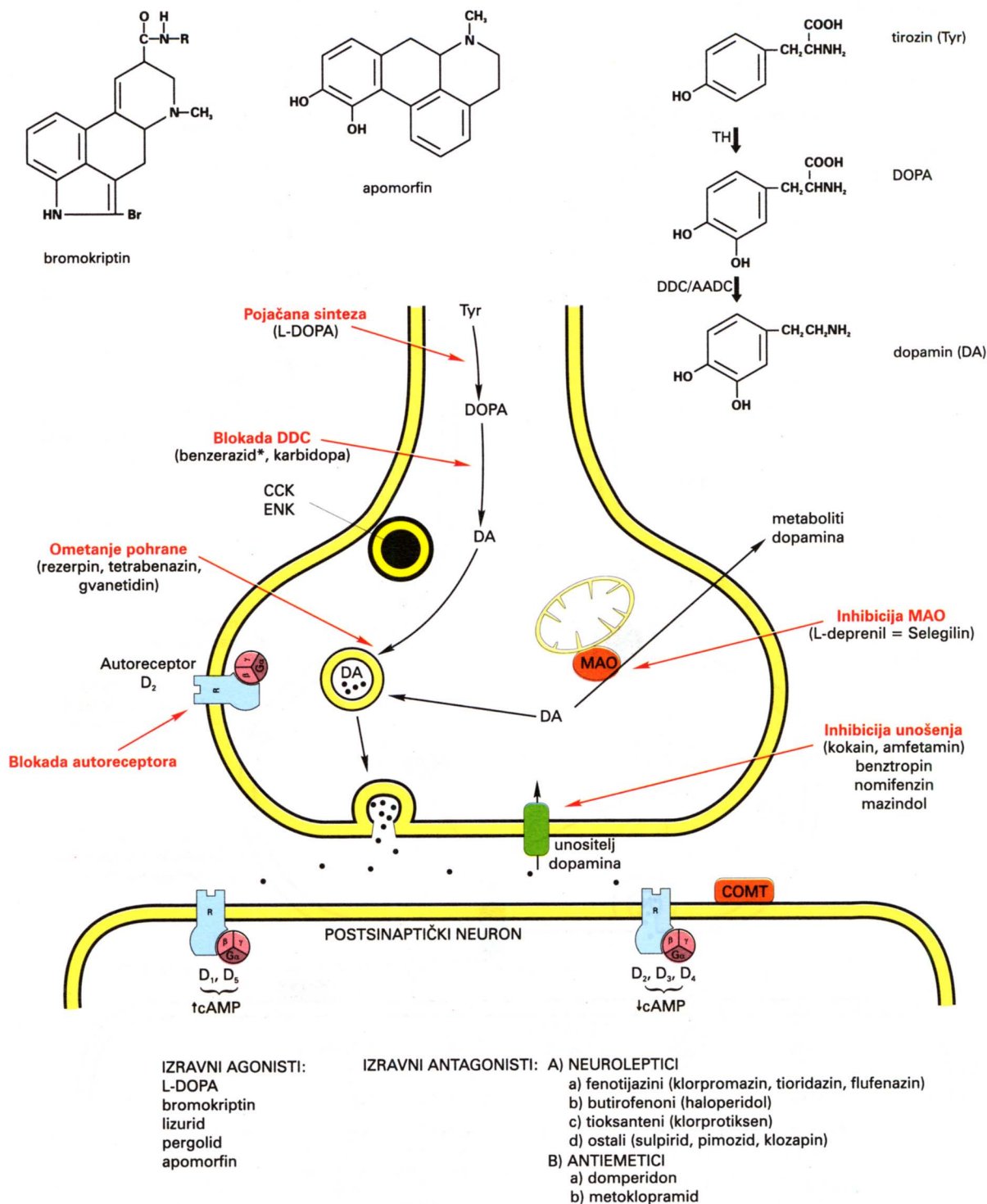
Monoamini (= "biogeni amini") su neurotransmiteri što nastaju iz određenih aminokiselina djelovanjem specifičnih enzima. **Kateholamini (dopamin, noradrenalin i adrenalin)** nastaju iz tirozina (sl. 11-9), **serotonin** (= 5-hidroksitriptamin) nastaje iz triptofana (sl. 11-12), a **histamin** nastaje iz histidina (sl. 11-13). Monoaminski aksoni nisu mijelinizirani, a akcijski potencijali duž njih putuju sporo (sporije od 1 m/s). Ti neurotransmiteri djeluju poglavito preko postsinaptičkih metabotropnih receptora (iznimka: ionotropni serotoninški 5-HT₃ receptori!). Neuroni što sintetiziraju te neurotransmitere smješteni su

poglavito u moždanom deblu, ali njihovi dugi aksoni imaju golem broj ogranaka i gusto inerviraju većinu moždanih područja.

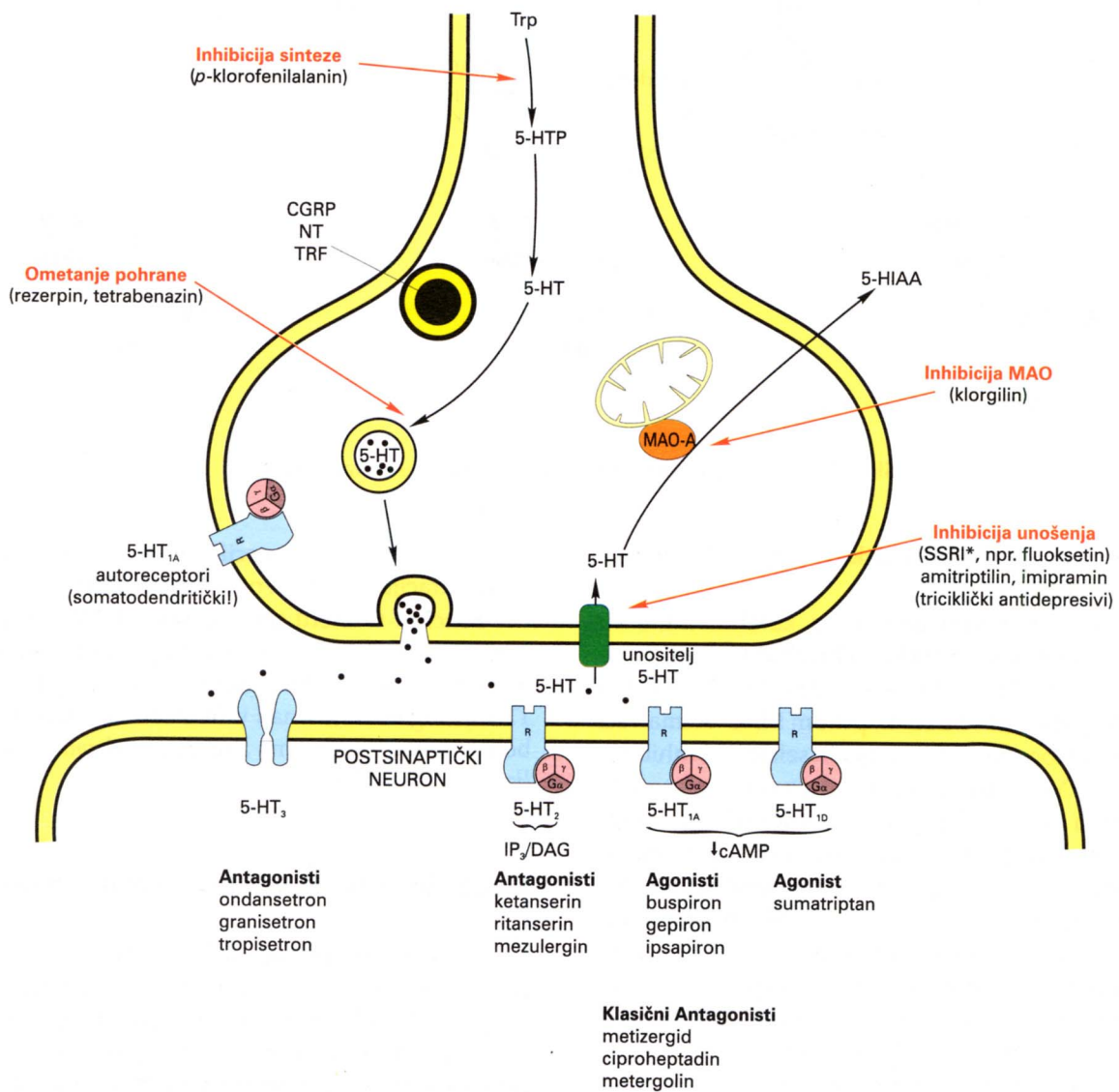
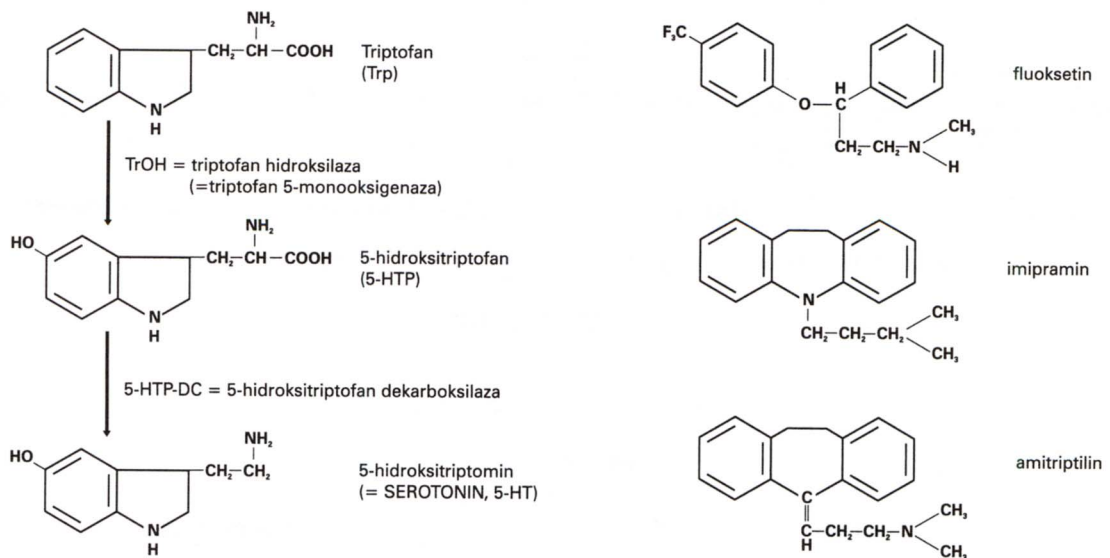
Kateholamini se sintetiziraju kroz jedinstven slijed uzastopnih enzimskih reakcija. Sve enzime što sudjeluju u tom slijedu sintetizira ili jedan gen ili skup tijesno koordiniranih gena. Prvi enzim tog biosintetskog puta je **tirozin hidroksilaza (TH)**, što ima četiri oblika (izoenzima) i glavni je enzim što ograničava brzinu sinteze sva tri monoamina, a pretvara tirozin u 3,4 dihidroksifenilalanin (L-DOPA). Enzim rabi molekularni kisik, a kad je oksidiran postaje neaktivan; obnavljanje reduciranog oblika (TH-H₂) omogućuje prijenos elektrona s ko-faktora tetrahidrobiopterina (a njega ponovno reducira NADH).



Slika 11-10. Sažetak o noradrenalinu. Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 11-11. Sažetak o dopaminu. Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 11-12. Sažetak o serotoninu. Za pojedinosti vidi tekst.

Sljedeći enzim u nizu je **dopamin-dekarboksilaza** (DDC) što pretvara L-DOPA u **dopamin** (DA). Zapravo, točan naziv za taj enzim je **dekarboksilaza aromatskih aminokiselina** (AADC) jer ona ima široku specifičnost i dekarboksilira primjerice i preteču serotonina. Treći enzim je **dopamin- β -hidroksilaza** (DBH), što pretvara dopamin u **noradrenalin** (NA). Za razliku od svih ostalih enzima ovog biosintetskog puta, što su citosolni, DBH je smještena unutar monoaminskih sinaptičkih mjehurića i unutar njih pretvara DA u NA (sl. 11-9).

Nadalje, malobrojni neuroni (u moždanom deblu) što sintetiziraju adrenalin, te stanice srži nadbubrežne žlijezde (adrenalne kromafine stanice) imaju još jedan enzim, **feniletanolamin-N-metiltransferazu** (PNMT) što pretvara noradrenalin u **adrenalin** (A). Taj enzim prenosi metilnu skupinu s S-adenozilmetionina (SAM) na aminsku skupinu noradrenalina.

Sinteza **serotonina** (= 5-hidroksitriptamina, 5-HT) odvija se sličnim biosintetskim slijedom. Enzim triptofan-hidroksilaza (TRH) pretvara triptofan u 5-hidroksitriptofan (5-HTP) i to je jedini enzim specifičan za biosintezu serotonina. Potom već spomenuta AADC/DDC pretvara 5-HTP u 5-hidroksitriptamin (5-HT) tj. serotonin. No, u epifizi (a i u mrežnici i nekim područjima hipotalamusa i mezencefalona) je nazočan dodatni enzim, što serotonin dalje metabolizira u N-acetilserotonin i **melatonin** (= N-acetil-5-O-metilserotonin).

Histamina ima mnogo u mastoidnim stanicama (što su nazočne u svim tkivima sisavaca i posreduju upalne i alergijske reakcije), ali i u mozgu, posebice u stražnjem hipotalamusu. Ti neuroni stražnjeg hipotalamusa obilno inerviraju moždanu koru i druga moždana područja, a imaju važnu ulogu u procesima budnosti, spavanja i pozornosti. Histamin nastaje dekarboksilacijom histidina, a taj proces katalizira **histidin-dekarboksilaza**.

Monoamini su uskladišteni u malim i srednje velikim mjehurićima guste srži, te u kromafinim zrcima

Kateholamini i serotonin su u neuronima uskladišteni i u malim (50 nm) i u srednje velikim (promjer veći od 75 nm) mjehurićima. Obje vrste mjehurića su elektronsko-mikroskopski "guste" srži, no zbog različitih razloga. Mali mjehurići guste srži sadrže kateholamine i ATP (ali ne i neuropeptide!), pa je njihova "gustoća" uzrokovana nazočnošću kateholamina. Primjerice, nakon primjene **rezerpina** (inhibitor prenošenja kateholamina u sinaptičke mjehuriće - sl. 11-10 do 11-12), mali kateholaminski mjehurići pod elektronskim mikroskopom postanu prozirni. Nasuprot tome, veliki mjehurići guste srži sadrže neuropeptide, pa uvijek ostaju "gusti". No, čini se da tome glavni razlog ipak nije nazočnost (vrlo malih količina) neuropeptida, nego nazočnost posebnih proteina, **kromogranina**, što su glavni topljivi proteini velikih mjehurića guste srži (ali ih nema u malim mjehurićima guste srži). U čovjeka, veliki mjehurići guste srži predstavljaju gotovo 50% svih mjehurića noradrenalinških aksona - odnosno 80-90% ukupne količine pohranjenog noradrenalina. **Kromafini mjehurići** (što se iz povijesnih razloga i dalje nazivaju **kromafinim zrcima**) srži nadbubrežne žlijezde imaju promjer od 280 nm. I kromafini mjehurići i veliki mjehurići guste srži sadrže uz kateholamine još i ATP, Ca²⁺, Mg²⁺, kromogranin A i

kromogranin B, sekretogranin II, te različite neuropeptide (npr. neuropeptid Y i encefaline).

Monoaminski receptori aktiviraju ili inhibiraju adenilil ciklazu, aktiviraju fosfolipazu C i/ili posredstvom G-proteina moduliraju ionske kanale

Monoaminski receptori su poglavito metabotropni (već spomenuta iznimka su ionotropni 5HT₃ receptori), a s obzirom na njihovu veliku brojnost i raznolikost, najpogodnije ih je ukratko prikazati u odnosu na glavni sustav unutarstaničnih drugih glasnika s kojima su združeni. **Noradrenalinški receptori** su svi metabotropni i razvrstani u 4 temeljne skupine: α_1 , α_2 , β_1 i β_2 (sl. 11-10); pritom α_1 receptori preko PLC djeluju na IP₃/DAG sustav, α_2 receptori inhibiraju adenilil ciklazu i smanjuju unutarstaničnu koncentraciju cAMP, dok β_1 i β_2 receptori aktiviraju adenilil ciklazu i povisuju unutarstaničnu koncentraciju cAMP (sl. 11-10).

Dopaminske receptore i danas je pogodno razvrstati u dvije temeljne farmakološke skupine, D₁ i D₂, iako je poznato da ih ima najmanje 5 skupina (sl. 11-11) - no D₁ i D₅ receptori aktiviraju adenilil ciklazu (pa djeluju kao farmakološki definirani D₁ receptori), dok D₂, D₃ i D₄ receptori inhibiraju adenilil ciklazu (pa djeluju kao farmakološki definirani D₂ receptori). Receptori D₁ skupine osobito su brojni u strijatonigralnom sustavu, tj. bazalnim ganglijima, pa se vjeruje da su posebno važni za razumijevanje patogeneze i liječenje ekstrapiramidnih bolesti (npr. Parkinsonove bolesti). Receptori D₂ skupine smatraju se posebno važnim za patogenezu i liječenje shizofrenije - naime, vjeruje se da poglavito na te receptore djeluju lijekovi što se daju oboljelima od shizofrenije - antipsihotici, tj. neuroleptici.

Serotoninske receptore razvrstavamo u tri temeljne skupine: 5HT₁, 5HT₂ i 5HT₃ - pritom su 5HT₃ receptori ionotropni, a svi ostali su metabotropni (sl. 11-12). Nadalje, 5HT₂ skupina receptora djeluje preko fosfolipaze C na IP₃/DAG sustav, dok receptori 5HT₁ skupine inhibiraju adenilil ciklazu i tako smanjuju koncentraciju cAMP u stanici (sl. 11-12). Vjeruje se da halucinogene droge (npr. LSD) djeluju poglavito preko serotoninskih receptora 5HT₂ skupine.

Općenito, monoaminski receptori što inhibiraju adenilil ciklazu i/ili moduliraju ionske kanale mogu biti po smještaju i postsinaptički i presinaptički, a često imaju slične funkcionalne učinke. Kad su presinaptički, djeluju tako što moduliraju ionske kanale (tipično inhibicijski učinci - npr. inaktivacija Ca²⁺ kanala i/ili aktivacija K⁺ kanala).

Postsinaptički monoaminski receptori poglavito djeluju smanjujući unutarstaničnu koncentraciju cAMP, ali neizravno mogu modulirati i ionske kanale.

Svi monoaminski presinaptički aksonski završeci također posjeduju autoreceptore, preko kojih egzocitozom izlučeni monoamin može modulirati svoju daljnju egzocitozu (sl. 11-10 do 11-12). Primjerice, noradrenalin izlučen u sinaptičku pukotinu centralne ili periferne sinapse može se vezati na presinaptički α_2 autoreceptor i time inhibirati daljnju egzocitozu noradrenalina (to je ujedno i najbolje proučen primjer presinaptičke inhibicije posredstvom inhibicijskog autoreceptora!). Opisani učinak (inhibicija egzocitoze) može se još pojačati klonidinom (agonist α_2 adrenoceptora), dok se egzocitoza noradrenalina može pojačati johimbinom

(antagonist α_2 adrenoceptora). Isto tako, egzocitosa dopamina može se inhibirati posredstvom autoreceptora D₂ skupine, pa se lijekovi što moduliraju te autoreceptore posebno rabe u liječenju shizofrenije (no, pritom valja naglasiti da je glavna receptora D₂ skupine postsinaptička). U slučaju serotonina, kao autoreceptori služe 5HT_{1A} receptori - no ti su autoreceptori donekle neobični po tome što su smješteni na somi i dendritima serotoninskih neurona (Prema drugim istraživanjima, kao "uobičajeni" presinaptički serotoninski autoreceptori - dakle oni smješteni na presinaptičkom završetku serotoninskog aksona - služe 5HT_{1D} receptori u čovjeka, odnosno 5HT_{1B} receptori u glodavaca).

Glavni mehanizam inaktivacije monoamina u sinapsi je ponovno unošenje u presinaptički aksonski završetak ili gliju, a glavni razgradni enzimi monoamina su MAO i COMT

Kateholamini i serotonin (kao i acetilkolin) imaju poglavito modulacijsku ulogu, a moćno djeluju na brojna moždana područja. Ti su transmitteri također uključeni u patogenezu duševnih bolesti, a i drugih neuroloških bolesti. Stoga su za kliničku medicinu (kao mjesta mogućeg djelovanja različitih lijekova) posebno zanimljivi mehanizmi razgradnje i sinaptičke inaktivacije tih neurotransmitera. Glavni način sinaptičke inaktivacije monoamina je ponovno unošenje u presinaptički aksonski završetak (ili okolne glija stanice). **Kokain** je nespecifični inhibitor ponovnog unošenja dopamina i noradrenalina, a lijekovi iz skupine **tricikličkih antidepressiva** (za liječenje manično-depresivne psihoze) inhibiraju ponovno unošenje sva tri monoamina i tako povećavaju njihovu koncentraciju u sinapsi. Slične učinke imaju i amfetamini (sl. 11-10 do 11-12). Glavni razgradni enzimi za kateholamine su **monoaminooksidaza (MAO)** i **katehol-O-metil-transferaza (COMT)**. MAO ima dva izooblika, MAO-A i MAO-B; pritom MAO-A ima veći afinitet za biogene amine, a njezin selektivni inhibitor je **klorgilin**. MAO-B ima veći afinitet za amine unesene hranom, a njezin selektivni inhibitor je **deprenil**. Oba enzima su flavoproteini vezani uz vanjsku membranu mitohondrija, a smješteni su i u presinaptičkom i u postsinaptičkom elementu i u okolnim glija stanicama. Stoga oni ne razgrađuju monoamine izravno u sinaptičkoj pukotini, nego tek nakon što monoamini budu ponovno iz pukotine uneseni u neurone ili gliju. U odraslom mozgu, MAO-A smještena je poglavito u kateholaminskim neuronima, dok je MAO-B smještena u serotoninskim neuronima i astrocitima. Zbog navedenih razloga, inhibitori MAO klinički se rabe kao lijekovi protiv depresije (sl. 11-10 do 11-12). Inače, ti enzimi nisu specifični za mozak - najveće koncentracije su zapravo nađene u jetri. Katehol-O-metil-transferaza (COMT) je citosolni enzim što prenosi metilnu skupinu sa S-adenozil-metionina na *m*-OH skupinu katehola. Tog enzima ima i u neuronima i gliji, a metabolički lanac tog enzima zapravo je glavni put katabolizma kateholamina.

Tablica 11-9. Glavne obitelji neuropeptida.

Pro-opiomelanokortin	ACTH β-lipotropin γ-lipotropin α-MSH β-MSH α-endorfin β-endorfin γ-endorfin
Pro-encefalin	Met-encefalin Leu-encefalin
Pro-dinorfin	dinorfin-A dinorfin-B α-neoendorfin β-neoendorfin
Tahikinini	tvar P tvar K (= neurokinin A) neuromedin K (= neurokinin B)
Crijevano-moždani peptidi	kolecistokinin (CCK-33, CCK-8) neuropeptid Y (NPY) vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP) gastrin
Hormoni hipotalamusa	kortikoliberin (CRF) melanoliberin (MRF) melanostatin (MIF) foliberin (FSH-RF) luliberin (LH-RF) tiroliberin (TRF) somatoliberin (GH-RF) somatostatin (SRIF) oksitocin (OXT) vazopresin (ADH = antidiuretski hormon)
Ostali neuropeptidi	neurotenzin bombezin galanin

Mnogo je različitih vrsta neuroaktivnih peptida

Dosad je otkriveno više od 50 vrsta neuroaktivnih peptida. Ti neuropeptidi mogu neurone i ekscitirati i inhibirati, ali najčešće djeluju modulacijski. Neki su već bili poznati kao hormoni u drugim vrstama tkiva (npr. angiotenzin i gastrin) ili kao peptidi neurosekrecijskih stanica (npr. oksitocin, vazopresin, somatostatin, hormon luteinizacije, hormon oslobađanja tirotropina). Zanimanje za neuropeptide osobito se povećalo kad je utvrđeno da neki od njih (npr. tvar P i encefalini) sudjeluju u modulaciji prijenosa osjetljivih informacija (posebice boli) i emocionalnih stanja, ili u reakcijama što su izazvane stresom (npr. γ-MSH, ACTH, β-endorfin). Te brojne neuropeptide razvrstavamo u nekoliko velikih obitelji (tablica 11-9), a za mnoge od njih već su otkriveni raznovrsni receptori u mozgu.

Sinteza i obrada neuropeptida

U slučaju neuropeptida, sinteza se odvija isključivo u somi neurona i nema amplifikacije; stoga neuroni tijekom sinaptičke signalizacije nastoje neuropeptide što učinkovitije iskoristiti. Odraž je toga činjenica da većina peptidnih receptora neuropeptide veže s vrlo visokim afinitetom te da oslobađanje neuropeptida egzocitozom mogu potaknuti tek specifični obrasci stimulacije.

Većina neuropeptida nastaje posttranslacijskim modifikacijama većeg proteina preteče (prekursora, pro-peptida). Početni **pre-pro-peptid** nastaje na zrnatoj endoplazmnoj mrežici i signalni peptid (prvih 25-30 aminokiselina na N-kraju peptidnog lanca) ga usmjeri u lumen ER. *Signalni peptid* je "pre" komponenta, a **endopeptidaze** ga otcijepi još tijekom ulaženja u ER. Kako se često sinteza završnog dijela polipeptidnog lanca još odvija na ribosomima dok početni dio već ulazi u lumen ER, ta modifikacija (gubitak signalne "pre"-sekvence) je kotranslacijska. Nastali **pro-peptid** već u lumenu ER podliježe nekim posttranslacijskim modifikacijama (npr. početnoj glikozilaciji), a potom prelazi u Golgijev aparat. Tu se pro-peptidi mogu fosforilirati, a nastavlja se i glikozilacija (odstranjivanjem manoze i dodavanjem galaktoze i sijalinske kiseline). Iz Golgijevog aparata propeptid prelazi u transportne sekrecijske mjehuriće (gdje su s njim i enzimi potrebni za daljnju obradu). Veliki (neuropeptidni) mjehurići guste srži sadrže sekretogranine (ili kromogranine) što pomažu agregaciju sadržaja sekrecijskih mjehurića. Tijekom prenošenja mjehurićima, propeptid dalje dozrijeva, tj. podliježe daljnjim posttranslacijskim modifikacijama: ograničenoj proteolizi što ju izvode **specifične peptidaze**, amidaciji C-kraja (npr. u CCK), ciklizaciji N-terminalnog glutamata u piroglutamat (npr. u TRH), acetilaciji terminalnog amina (npr. α -MSH, β -endorfin) i sulfaciji tirozil-OH skupina (npr. CCK). Stoga veliki mjehurići guste srži sadrže i enzime uključene u te procese. Naime, specifične proteaze unutar mjehurića obavljaju specifično proteolitičko cijepanje (**ograničenu proteolizu**) propeptida u točno određene **aktivne neuropeptide**. Neki od tih enzima su serinske proteaze (u tu obitelj enzima npr. pripadaju i probavni enzimi tripsin i kimotripsin) - naime, svi ti enzimi imaju u katalitičkom središtu serinski ostatak (a hidroksilna skupina tog aminokiselinskog ostatka sudjeluje u reakciji cijepanja propeptida). Mjesto cijepanja propeptida određeno je nazočnošću jednog ili dva dvobazna aminokiselinska ostatka (lizina i arginina) - propeptid se cijepa na mjestima gdje u aminokiselinskom slijedu dolaze sekvence $-X-Lys-Lys$, $-X-Lys-Arg$, $-X-Arg-Lys$ ili $-X-Arg-Arg$. Propeptidi su često poliproteini što sadrže višestruke preslike istog ili vrlo sličnih peptida. Primjerice, proencefalin sadrži 6 preslika Met-ENK i 1 presliku Leu-ENK, a prodinorfin sadrži 3 preslike Leu-ENK. No, poliproteini mogu sadržavati i slijedove nekoliko peptida s biološki različitim učincima - npr. ACTH i β -endorfin.

Jedan neuron može sintetizirati i "klasični" neurotransmiter i jedan ili nekoliko neuropeptida, pa govorimo o "ko-egzistenciji" transmitera u neuronu

Jedan neuron može uz neki "klasični" neurotransmiter sintetizirati i jedan ili čak nekoliko neuropeptida. Primjerice, u perifernom živčanom sustavu, iz istog presinaptičkog aksonskog završetka mogu se izlučiti ACh i VIP

(vazoaktivni intestinalni polipeptid) što potom sinergistički djeluju na istu ciljnu stanicu. Većina alfa-motoneurona kralježnične moždine uz ACh sintetizira i peptid CGRP. U tom slučaju ne samo da je riječ o **ko-egzistenciji** dva transmitera, nego i o njihovoj **ko-transmisiji**. Naime, u neuromišićnoj sinapsi se egzocitozom oslobode i ACh i CGRP, a mišićna stanica ima receptore za obje signalne molekule. Štoviše, CGRP aktivira adenilil ciklazu, pa tako (povećavanjem koncentracije cAMP u mišićnoj stanici) uvećava snagu mišićne kontrakcije (dakle, djeluje sinergistički s acetilkolinom).