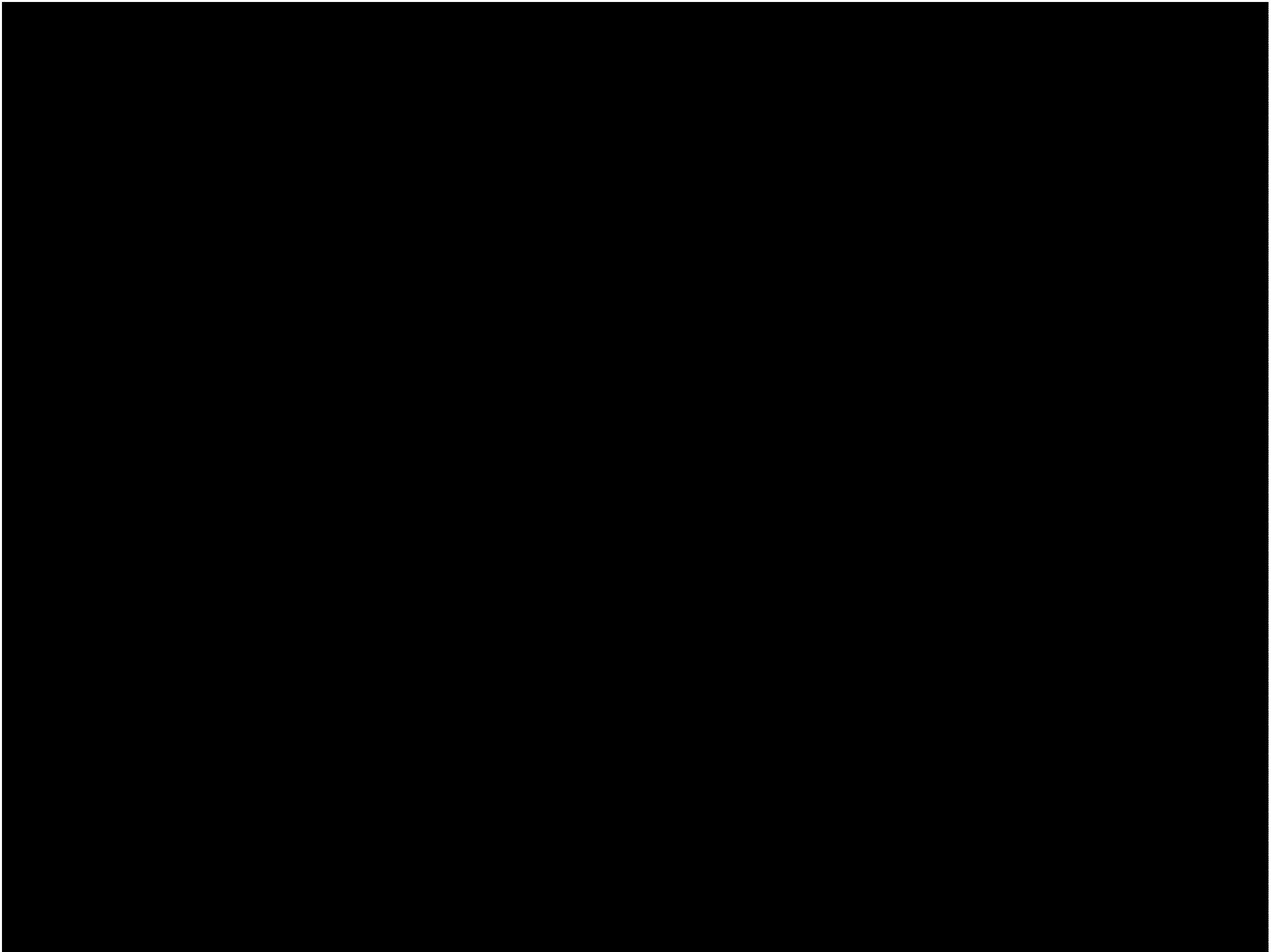
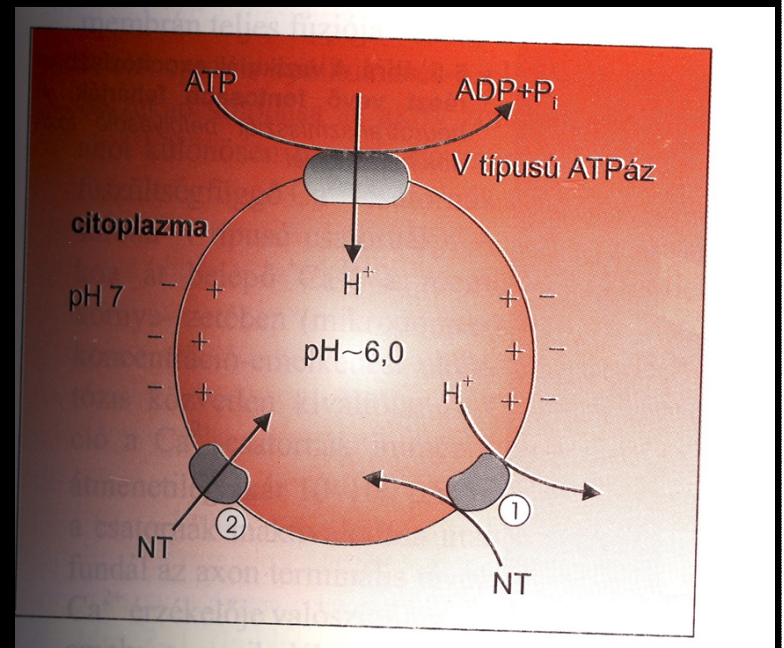


Központi idegrendszer anyagcséréje

Vér-agy gát

- Vér konc. változásai alig érintik az idegszövet intracelluláris terének összetételét (liquor)
- Ennek oka a védelmet biztosító vér-agy gát (neuron plazmamembrán + asztrociták talpai + kapilláris endotél)
- Makromolekulák nem jutnak át
- Aminosavak speciális transzporterrel
- Glükóz szabadon bediffundál





Általános jellemzők

- Központi idegrendszer 2×10^{10} neuronból és 3x több glia sejtből áll
- Az agy súlya 2%-a a test súlyának de a glükóz 66%-át használja fel
- Az agy O_2 felhasználása a test O_2 felhasználásának 25%-a
- Fő energiaközvetítő az ATP, ami oxidatív foszforiláció során képződik
- Foszfokreatin formájában képes tartalékolni az energiát
- A központi idegrendszert a vér-agy gát védi a vérben lévő különböző metabolitoktól
- Az agy gazdag foszfolipidekben és szfingolipidekben, melyek a membránok és a mielin hüvely alkotásában játszanak szerepet
- MIELIN 40%, fehér 70%, a szürkeállomány 80% vizet tartalmaz

Szénhidrát metabolizmus

- Fő energiaforrás a glükóz (90%), glükolízisben piruváttá alakul, majd a citromsav ciklusba és a terminális oxidációba kerül
- Hexokináz aktivitás 20x nagyobb mint más szövetekben
- 10-20%-os glükóz koncentráció esés kómát okozhat
- B vitaminok szükségesek a piruvát dehidrogenáz komplex működéséhez (B₁, B₂, B₃, B₅ vitaminok)
- B₁ vitamin hiány: Wernike-Korsakoff szindróma

- Citrátciklus kapacitása teljesen kihasznált
 minimális laktát hagyja el az agyat
- Anoxia = oxigénellátás kimaradása
- Vércukorszint csökkenés
- Veszélyezteteti az agyműködést

Szénhidrát metabolizmus

- Glükóz nem csak energiaforrás, de kell a gangliozidok, cerebrozidok és glikoproteinek szintéziséhez is
- Glikogéntartalom 0.1%
- Hosszabb ideig fennálló hipoglikémiában az agy képes ketontesteket is felhasználni
- Inzulin az agy glükóz - glikogén anyagcseréjére nem hat
- Agyi glükóz 3-5%-a a HMP söntön át zsírsav és koleszterinszintézishez szükséges NADPH termelésre használódik fel

ATP felhasználása

- **Ion pumpák** működtetése
- **mRNS** és **protein** szintézis (proteinek turnover-e gyors)
- **Citoszkeletális** rendszer összeszerelődése
- **motor proteinek** működtetése
- Szignáltranszdukcióban résztvevő **kinázok** működtetése

Aminosav metabolizmus

- 8x annyi szabad aminosavat tartalmaz, mint a vérplazma, de pl. a Glu és Asp 300x nagyobb koncentrációban van jelen
- Ennek ellenére a vérből nem nagy sebességgel veszi fel az aminosavakat (aminosavak lebontásakor keletkező N-t visszatartja és újrahasznosítja)
- A purinváz lebontása során keletkező NH_4 Gln szintézisre használódik fel
- A glu egy részéből GABA keletkezik

Glu: glutamát

Gln: glutamin

Asp: aszpartát

Lipid metabolizmus

- Membránokat és a mielin hüvelyt alkotó zsírsavakat a központi idegrendszer sejtjei szintetizálják, mert nem mennek át a vér-agy gáton
- Szintézis nagyon aktív magzati és kisgyerek korban
- Központi idegrendszer sejtjei sok hosszú szénláncú zsírsav van (C22-C24)
- Lassú turnover, zsírsavszintézis csökken a korral
- Központi idegrendszer gazdag koleszterinben (test koleszterin tartalma 25%-a)

Nukleinsavak és nukleotidok

- Motoneuronok és az óriás piramis sejtek tartalmazzák a legtöbb RNS-t a testben
- Karbamoil-foszfát szintáz nem expresszálódik a neuronokban ezért nincs pirimidin bázis szintézis
- Purin szintézis enzimei megvannak de lassú a szintézis
- Fontos a mentő út: hipoxantin-guanin-foszforibozil transzferáz
- Enzim defektus (**Lesh-Nyhan szindróma**)

Neurotranszmitterek

- A. Klasszikus, kismolekulájú neurotranszmitterek a terminálban szintetizálódnak és vezikulomokban raktározódnak
1. Acetilcolin
 2. biogén aminok
 - Katekolaminok: dopamin, noradrenalin, adrenalin
 - Szerotonin
 - Hisztamin
 3. Aminosavak
 - Excitátoros: glutamát, aszpartát
 - inhibitoros: GABA, glicin
 4. Purinerg transzmitterek
 - ATP
 - adenzin
- B. Gáz neurotranszmitterek
- NO, (CO, H₂S)
- C. peptidek
- Vazopresszin, Kolecisztokinin, VIP, P-anyag,...

Glutamát

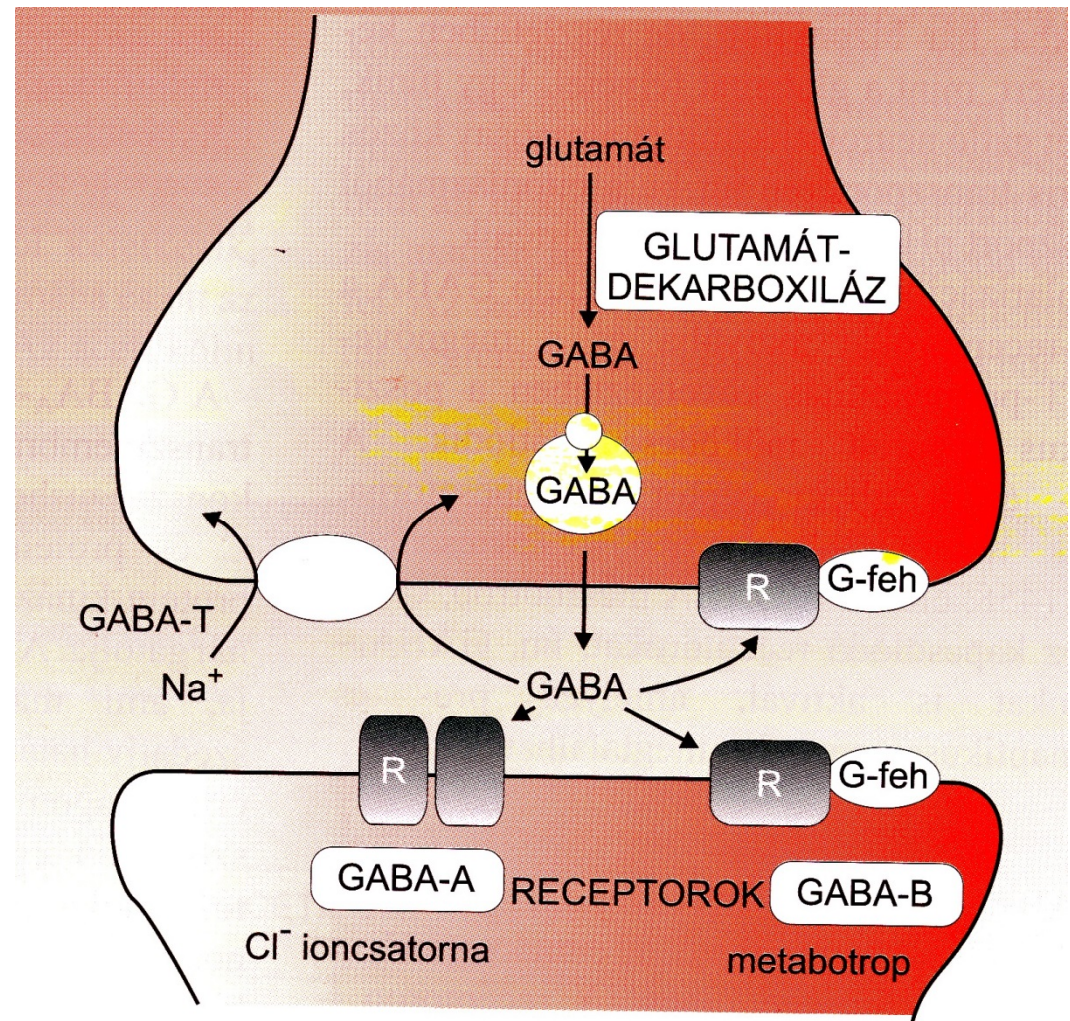
- Legfontosabb excitátoros neurotranszmitter a kir.-ben
- Vér agy gáton nem tud áthatolni, szintézisben az agyban történik
- Keletkezése:
 - Transzaminálás
 - glutamin dezaminálása
 - α -ketoglutarátból glutamát-DH-al
 - Glutamin-glutamát átalakulás a neuronban lévő mitokondriumban lokalizálódó glutamináz hatására megy végbe
- tanulás, emlékezet

Glutamát receptorok

- 1. IONOTRÓP
 - Ioncsatornák
 - NMDA: N-metil-D-aszpartát
 - AMPA: α -amino-3-OH-5-metil-4-izoxazol-propionsav
 - Na⁺, K⁺ csatornák, depolarizáció
 - kainát
- 2. METABOTRÓP
 - G-fehérjékhez kapcsolódó
 - Pre és posztzinaptikusan megtalálhatók
 - preszinaptikusan gátló és aktiváló is lehet
- Inaktiválás
 - preszinaptikus visszavétel

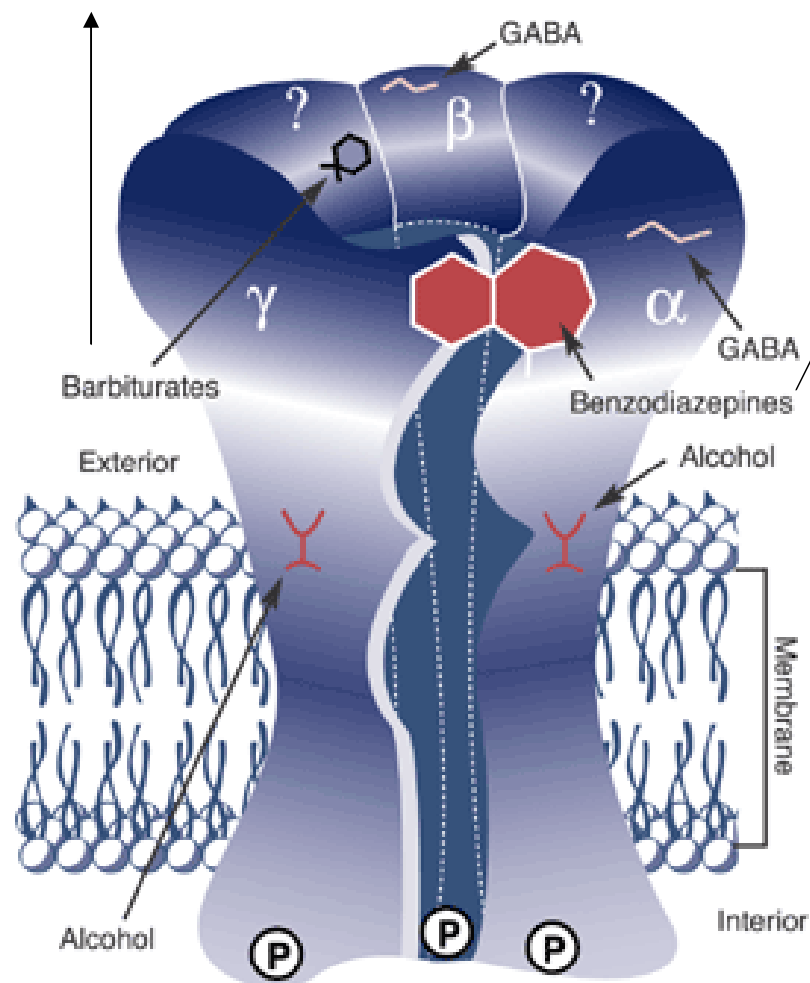
GABA

- központi idegrendszer legfőbb gátló transzmittere
- GABA szintézise glutamátból történik a glutamát-dekarboxiláz hatására



GABA receptorok

Tartósan nyitva maradnak

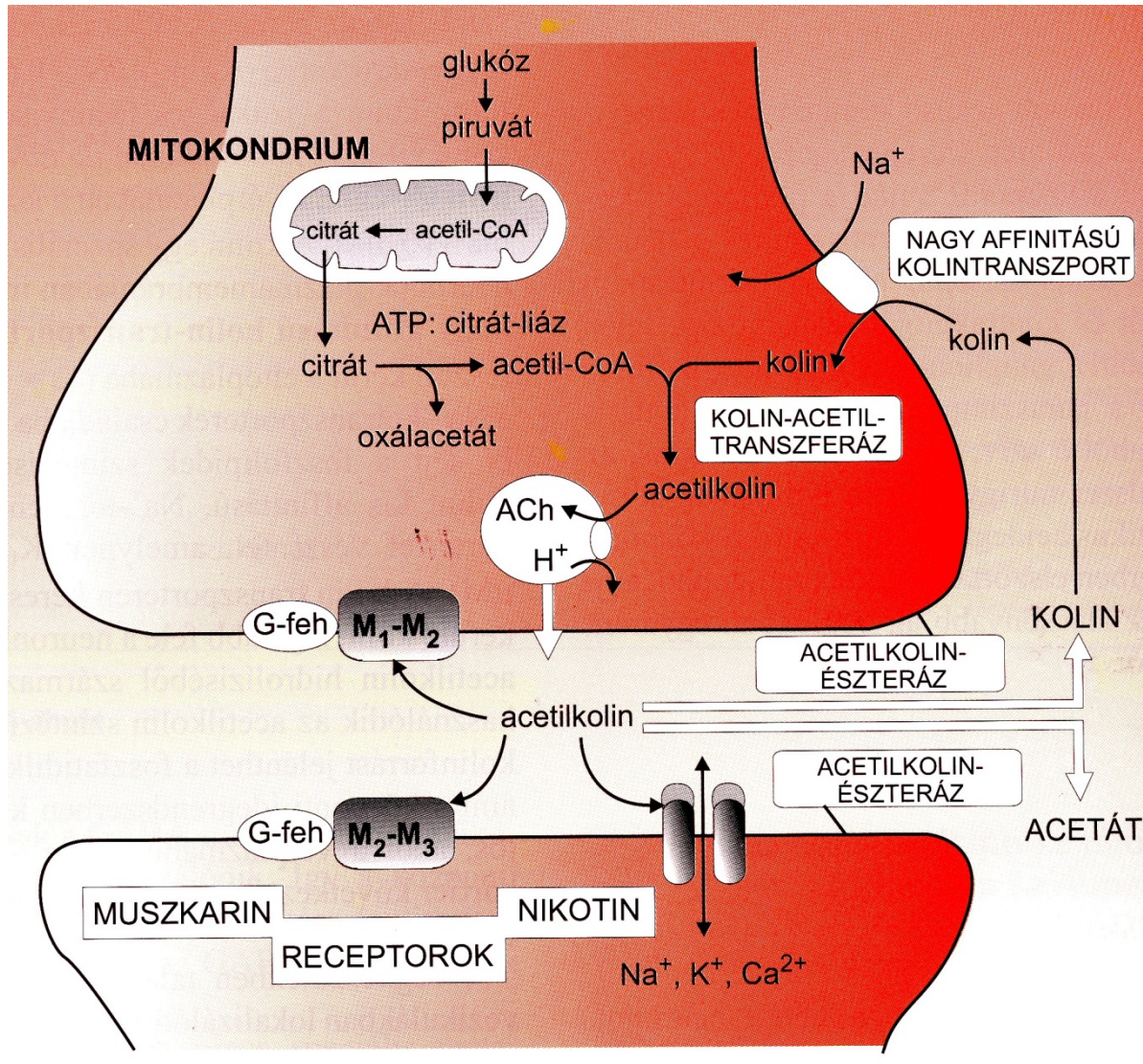


Csatorna nyitási valószínűségét növeli

- **GABA A receptor**
- Cl csatorna
- Számos allosztérikus kötőhely
- intracell. foszforilálható
- alkohol stimulálja a receptort (szedáló hatás)

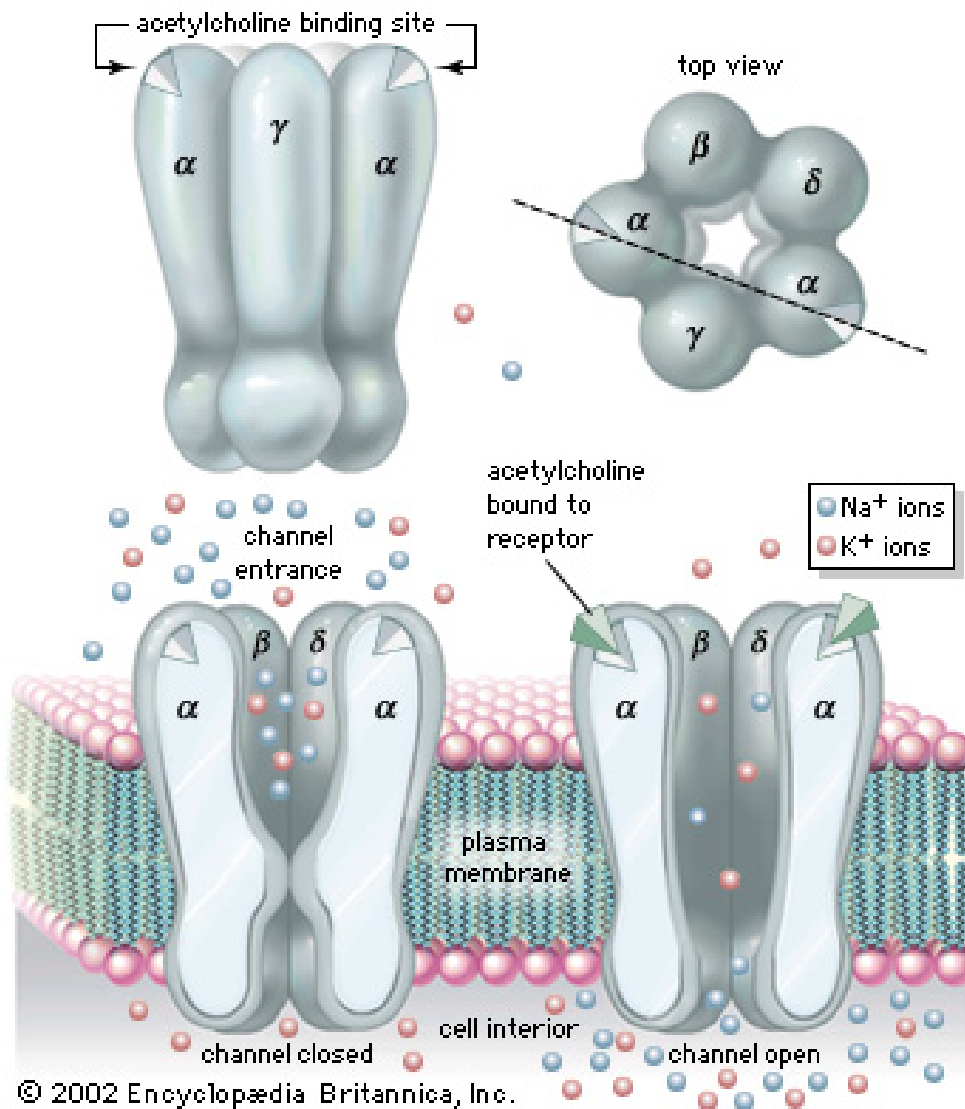
- **GABA B receptor**
- metabotróp, G fehérjéhez kapcsolt

ACETILKOLIN



- Szerin => etanolamin => kolin
- Nikotinos Ach receptorok: ion csatorna
- Muszkarinos Ach receptorok: G fehérjéhez kötött receptor, 7 transzmembrán doménnel rendelkező receptorok közé tartozik
- Ach-t ACh-észteráz enzim inaktiválja

Nikotinos Ach receptorok



- nikotin aktiválja
- [ionotrop receptorok](#)
- Nikotinos Ach receptoroknak [5 transzmembrán alegységük van](#) (5TM receptorok),
- pozitívan töltött [ionok](#), leginkább [nátrium](#), jut be rajta keresztül a sejtbe
- kuráréval gátolható
- **motoros véglemezben van**
- Ca²⁺ kiáramlást okoz az SR-ből – izom kontrakció

- **központi idegrendszer (2 fajta)**
- [kationok](#) áramlása [depolarizációt](#) okoz - akciós potenciál

Muszkarinos acetilkolin receptor

- Muszkarin hatással van rá (paraszimpatomimetikus hatás, csak perifériás hatások)
- metabotróp receptor, G proteinhez kötött, sokféle szignál útvonal kapcsolódhat hozzá
- 7 transzmembrán alegység
- G protein kötő régió



Amanita muscaria
légyölő galóca

Muszkarinos acetilkolin receptorok

	M1	M2	M3	M4	M5
Hely	Kortex, hippokampusz	Szív	Külső elválasztású mirigyek, GI traktus	Neostriatum	Substantia nigra
G fehérje	G α q	G α i	G α q	G α i	G α q
Intracelluláris válasz	Foszfolipáz C	Adenilát cikláz gátlás	Foszfolipáz C	Adenilát cikláz gátlás	Foszfolipáz C

Gátló szerek: atropin, scopolamine
 Agonista: muszkarin

Ach felszabadulása

- Gátlás
- Botulinum toxinok (Clostridium fajok)
- Kereskedelemben **Botox** néven kapható
- Botulinum toxin A :
 - Fájdalmas izomgörcsök lokális kezelésére
 - Mimikai izmok gátlása
 - Izzadás gátlása
- Botulismus: akkomodációs problémák, tág pupillák, szemhéj bénulás,
- mimikai izmok bénulása, száj, nyelv és garat izmok bénulása (félrenyelés), légzőizmok bénulása, tudat megtartott
- Száj szárazság, székrekedés,
- Antitoxin van a kezeléshez
- Stimuláció (paraszimpatomimetikus hatás)
- α -latrotoxin (fekete özvegy pókok, Latrodectus genus) (fekete özvegy, Latrodectus mactans); (redback spider, Latrodectus hasseltii);
- Csípés helyén Piloerekció, fokozott izzadás, fokozott vérnyomás, generalizált izom kontrakciók, izom görcsök, izom fájdalom, hasi görcsök, kir görcsök, .
- Antivenin

Kolinerg receptor gátlók

- **Nikotinos receptor**
 - ☐ Tubokurarin (nem-depolarizáló izomrelaxáns)
 - Strychnos toxifera)
 - Harántcsíkt izom relaxáció
 - Tudat megtartott
 - ☐ Szukcinilkolin
 - depolarizáló izomrelaxáns (előbb depolarizációt okoz, de repolarizáció után nem nyit újra a csatorna, amíg rajta van a gátló szer)
 - Először kicsi, akaratlan izomrángások
 - Harántcsíkt izom relaxáció
 - Tudat megtartott
 - Acilkolinészteráz bontja
- **Muszkarinos receptor**
 - atropin, szkopolamin
 - Szimpatomimetikus hatás
 - Szív: fokozott szívfrekvencia, kontraktilitás nő
 - Pupilla dilatáció
 - Gátol GI funkciók (szekréció, perisztaltika)
 - Antidotum: acetilkolinészteráz gátlók

Kolinészteráz gátló szerek

- Reverzibilis
- fisostigmin, neostigmin
- Bél atonia
- myasthenia gravis diagnózisa és kezelése
- Fisostigmin atropin antidotuma
- glaucoma, Alzheimer betegség kezelés
- paraszimpatomimetikus
- Irreverzibilis
- Alkilfoszfátok: DFP, malathione (rovarirtó szerek)
- tabun, sarin (harci gázok)
- Külső elválasztású mirigyek fokozott szekréciója, pupilla szűkület, légzési nehézségek, hányinger, hányás, defekáció, kóma, halál
- Ecothiopate (glaucoma kezelés)

Katekolaminok inaktivációja

- 2 féle enzim:
 1. Monoamino-Oxidáz (MAO)
 - MAO-A az extraneuronális szövetekben van
 - MAO-B neuronokban, mitokondrium külső membránjában
 2. Catechol-O-methyl transferase (COMT)

NA, A receptorok

6-4. táblázat. Adrenerg receptorok és hatásaik az egyes szervekben

Receptor	Lokalizáció	G-fehérje	Másodlagos messenger	Celluláris effektor	Fiziológias válasz
β_1	szívizom harántcsíkolt izom	G_s ↓	cAMP (+) ↓	Ca^{2+} -csatorna (+) glikogén-foszforiláz-kináz (+)	kontrakció glikogénmobilizálás
β_2	bronchus gyomor-bél simaizom uterus zsírszövet			miozin-könnyűlánc-kináz (-) ↓ hormonszenzitív lipáz (+)	relaxáció ↓ zsírsavmobilizálás
α_1	érfal-simaizom lép máj	G_q ↓	Ca^{2+} ↓	miozin-könnyű lánc-kináz (+) glikogén-foszforiláz-kináz (+)	kontrakció vércukorszint-emelkedés
α_2	érfal-simaizom			? Ca^{2+} (L-csatorna)	miozin-könnyű lánc-kináz (+)

A receptor gátló:ergotalkaloid
NA reuptake gátló:kokain, reszerpin

β_1 : A, NA azonos affinitással reagál
 β_2 : A > NA

Dopamin receptor

- D_1, D_5 : G fehérjéken keresztül adenilát ciklázt aktiválnak
- D_2, D_3, D_4 : adenilát ciklázt gátol
- Psychozisosok kezelésében D_2 -antagonisták
- Parkinson kór: dopamin szint csökken
 - 50 év felett
 - Végtagremegés
 - Beszéd-mozgászavar
 - Kognitív funkciók romlásával

Szerotonin=5-OH triptamin

- Szerepe: magatartási folyamatokban, alvás-ébrenlét, étvágy szabályozás, hipotalamusz-hipofízis hormonszekréció szabályozása
- Szintézise triptofánból
- Szerotoninerg axon terminális membránjában 5-HT specifikus transzporter található, ami a 5-HT reuptake-ben fontos
- A transzport kompetitív gátlói: antidepresszánsok
- lebomlása során: 5-OH-indolacetát (5-HIAA) keletkezik

6-5. táblázat. Fontosabb szerotoninreceptor típusok

Receptor	Effektor mechanizmus	Lokalizáció
5-HT ₁	adenilát-cikláz (+, -) K ⁺ -csatorna (+)	központi idegrendszer (különösen a limbikus rendszer)
5-HT ₂	PLC (+) K ⁺ -csatorna (+)	vékonybél-simaizom központi idegrendszer
5-HT ₃	kationcsatorna	perifériás és központi idegrendszeri neuronok
5-HT ₄	adenilát-cikláz (+)	perifériás és központi idegrendszeri neuronok

Hisztamin

- Hisztidin → hisztamin
- hisztidin dekarboxiláz
- hisztamin receptorok, G proteinhez kapcsolt receptorok
- H₁ receptorok
 - simaizomsejtek, külső elválasztású mirigyek, endothel sejtek, központi idegrendszer
 - Allergiás reakciók, kir. Aktivitás szabályozás
 - Loratadine, Desloratadine
 - Hydroxyzine (ATARAX)
- H₂ receptor
 - Hízó sejt, **enterkromaffin sejtek** és neuronok
 - Gyomor sav szekréció
 - Ranitidine, ...
- H₃, H₄ receptorok