

CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH & DƯỢC LÝ HỌC LIÊN QUAN

ThS.BS. Đoàn Trúc Quỳnh



MỤC TIÊU



Hiểu được sự tổng hợp và chế tiết, phóng thích của các chất dẫn truyền thần kinh.



Mô tả được cách tác động lên thụ thể, các loại thụ thể của các chất dẫn truyền thần kinh



Trình bày được dược lý học của hệ GABAergic, hệ Cholinergic, hệ Adrenergic, hệ Glutamatergic



DÀN BÀI

- I. Chất dẫn truyền thần kinh (CDTTK)
 - Định nghĩa
 - Tiêu chuẩn
- II. Cơ chế giải phóng- tác động của CDTTK
- III. Thụ thể CDTTK
- IV. Một vài cơ chế tác động của thuốc CDTTK
- V. Giới thiệu một vài hệ thống CDTTK
 - Hệ GABAergic
 - Hệ Cholinergic
 - Hệ Adrenergic
 - Hệ Glutamatergic



I. CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH

Định nghĩa

- ❖ Là chất được phóng thích từ đầu tận sợi trục của nơ-ron tiền synap khi bị kích thích, được khuếch tán qua khe synap để kích thích hay ức chế tế bào đích.

(Dorland's medical dictionary).



I. CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH

Tiêu chuẩn:

- ❖ Có các tiền chất hoặc / và các enzym tổng hợp ở vùng tiền synap (SN)
- ❖ Có mặt trong thành phần của vùng tiền SN
- ❖ Kích thích thần kinh gây phóng thích CDTTK
- ❖ Có mặt trong nơ-ron tiền SN với một lượng đủ để tác động lên nơ-ron hậu SN.
- ❖ Có các thụ thể nằm ở vùng hậu SN.
- ❖ Có một cơ chế hóa sinh để làm bất hoạt CDTTK.



- ❖ Nền (tonic)
- ❖ Thoáng qua (phasic)

The diagram illustrates the effects of dopamine (DA) neuron firing patterns on D1 and D2 receptors. It is divided into two sections: Tonic and Phasic.

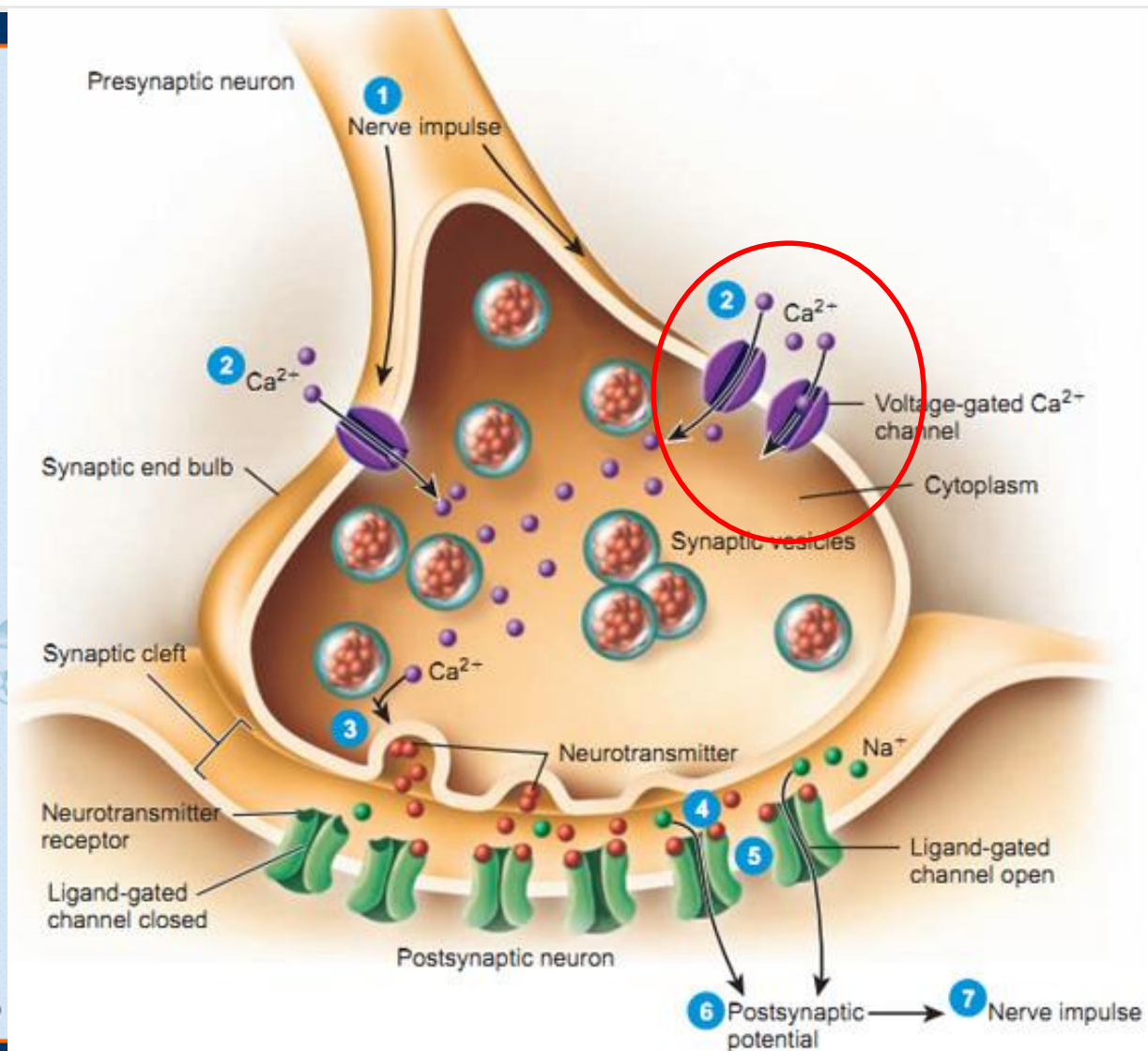
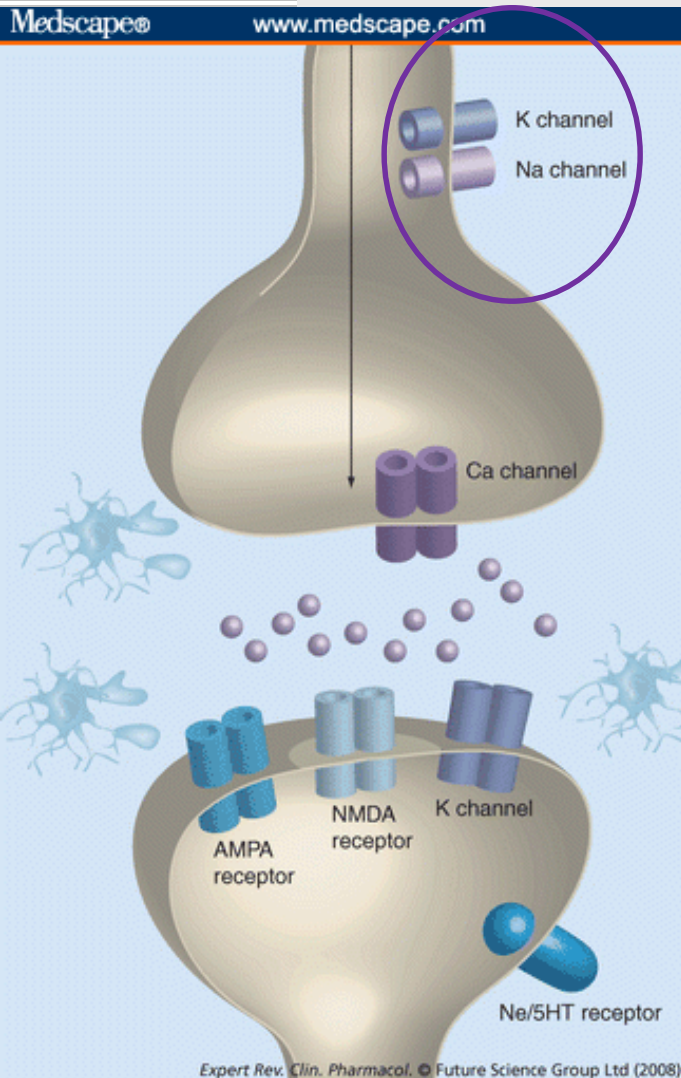
Tonic: This section shows a neuron with a "slow, irregular firing" pattern (labeled 1). The neuron releases DA (labeled 2) into the synapse. The DA binds to D1 receptors (labeled 3) on the postsynaptic neuron. The enzyme COMT (labeled 4) is shown breaking down DA into metabolites (labeled 8).

Phasic: This section shows a neuron with a "burst firing" pattern (labeled 5). The neuron releases DA (labeled 9) into the synapse. The DA binds to D1 receptors (labeled 7) on the postsynaptic neuron. The enzyme COMT (labeled 4) is shown breaking down DA into metabolites (labeled 8). The diagram also shows D2 receptors (labeled 6) on the postsynaptic neuron, which are activated by DA (labeled 6) released from the neuron.

DA transmission - PFC:

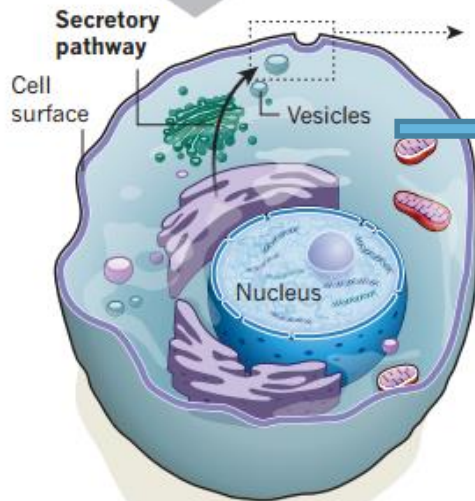
The diagram illustrates the process of dopamine (DA) transmission in the prefrontal cortex (PFC). It shows a presynaptic neuron (1) firing bursts of action potentials, which leads to the release of DA into the synaptic cleft. The released DA (2) binds to D1 receptors on the postsynaptic neuron. COMT (3) is shown breaking down DA in the synapse.

II. SỰ GIẢI PHÓNG CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH

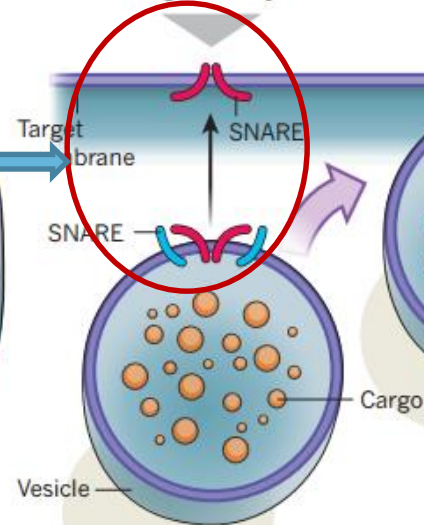


Nobel 2013 *Physiology - medicine*

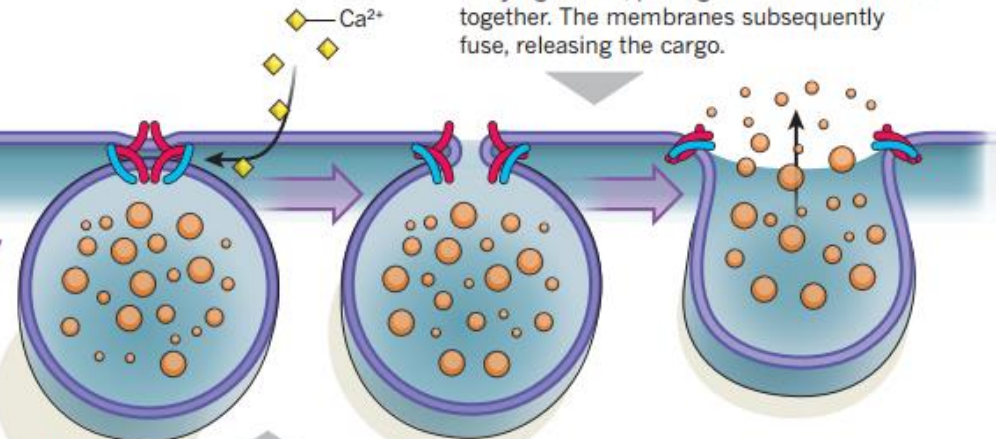
Schekman identified many of the genes that control intracellular transport of the cargo-carrying vesicles along the secretory pathway in yeast cells.



Rothman revealed that SNARE proteins mediate membrane fusion that precedes cargo delivery.



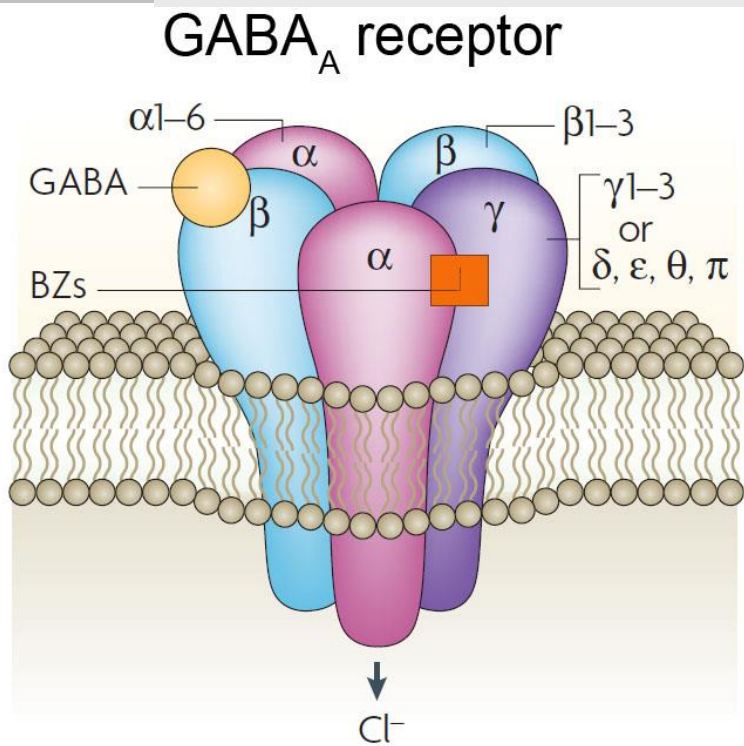
On the target membrane, SNARE proteins 'zip up' with specific SNAREs on the cargo-carrying vesicle, pulling the two membranes together. The membranes subsequently fuse, releasing the cargo.



Studying neurons, Sudhof described how the cargo-release machinery communicates with the associated regulatory machinery, which includes calcium.

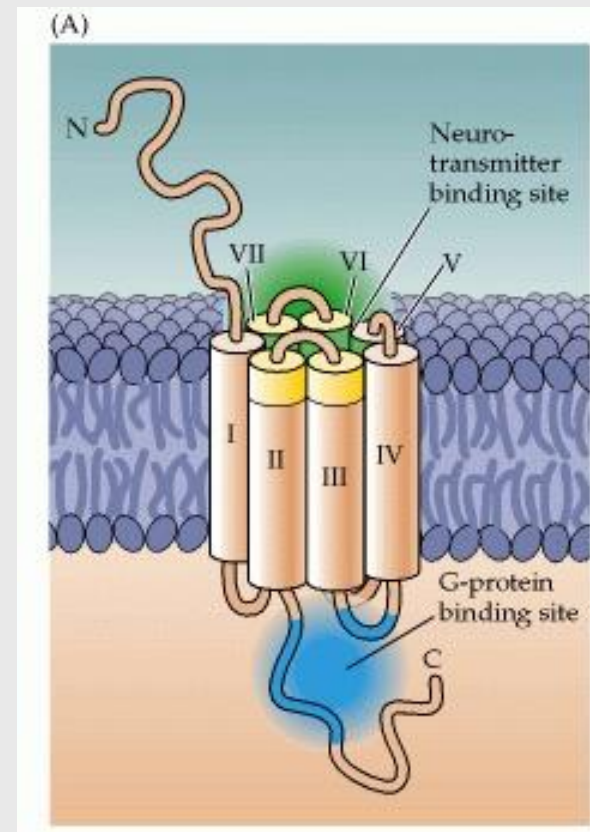
III. THỤ THỂ CỦA CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH

Thụ thể hướng ion



Jacob et al., Nature Reviews Neuroscience, 2008

Thụ thể hướng chuyển hóa





III. THỤ THỂ CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH

Thụ thể hướng ion

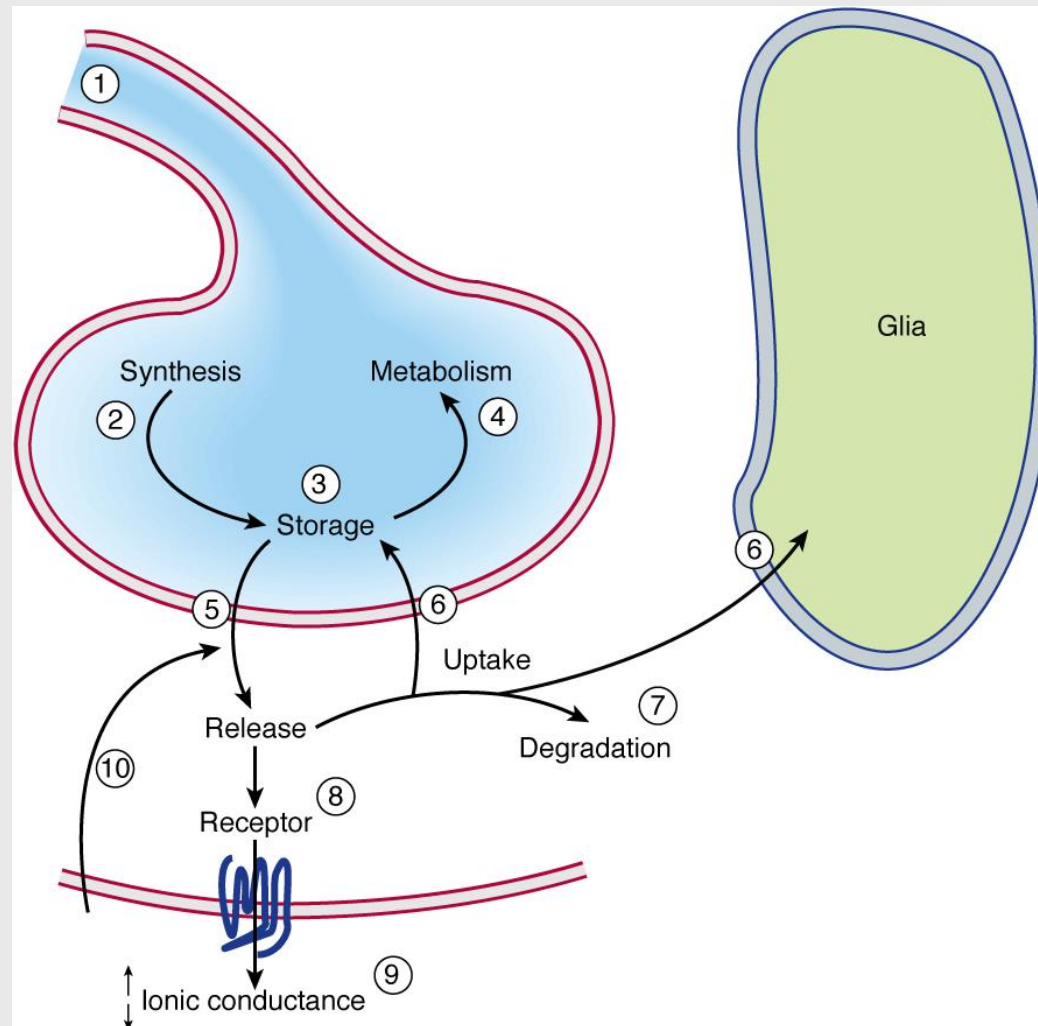
- ❖ Tạo thành lòng kênh ion
- ❖ Khi một thụ thể hướng ion được kích hoạt, nó sẽ mở ra một kênh cho phép các ion như Na^+ , K^+ hoặc Cl^- đi qua
- ❖ Tác động nhanh, ngắn, khu trú

Thụ thể hướng chuyển hóa

- ❖ Liên kết gián tiếp với các kênh ion trên màng tế bào thông qua các cơ chế truyền tín hiệu
- ❖ Khi được kích hoạt, một loạt các sự kiện nội bào được kích hoạt cũng có thể dẫn đến việc mở các kênh ion hoặc các sự kiện nội bào khác, nhưng liên quan đến chất truyền tin thứ hai
- ❖ Tác động chậm hơn, dài, rộng hơn

Xem thêm phần Dược lực học (Dược lý đại cương)

IV. CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC



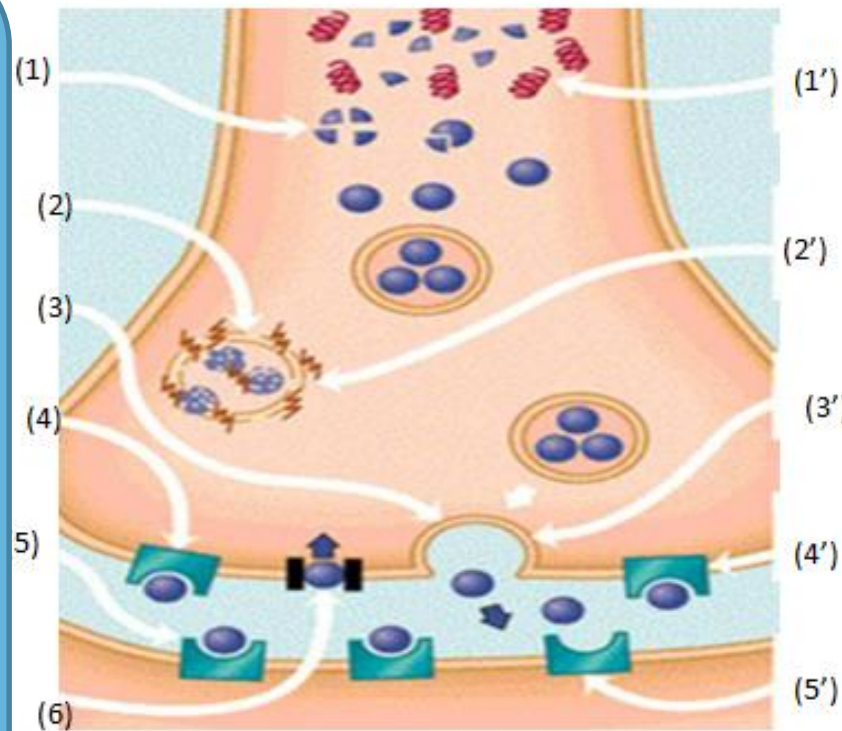


IV. TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC TẠI SYNAP

Tác dụng đồng vận

1. Tăng tổng hợp
2. Phá hủy enzymes thoái hóa
3. Tăng phóng thích ở nút tận cùng
4. Gắn lên thụ thể tự động, chặn tác dụng ức chế phóng thích chất DTTK
5. Gắn thụ thể hậu xi-nap tăng hoạt hóa
6. Ức chế tái hấp thu

Tác dụng đối vận



- 1) Ức chế tổng hợp chất DTTK
- 2) Gây rò ra các chất DTTK từ các túi và phá hủy bởi các enzymes thoái biến
- 3) Chẹn phóng thích chất DTTK từ nút tận cùng
- 4) Hoạt hóa các thụ thể tự động, gây ức chế phóng thích chất DTTK
- 5) Gắn thụ thể hậu synap, giành vị trí tác động của chất DTTK



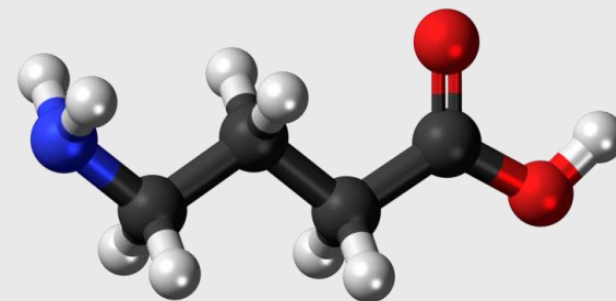
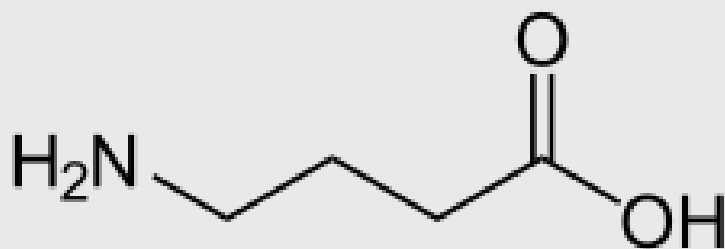
MỘT SỐ CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH

Chất dẫn truyền thần kinh	Chức năng
Acetyl choline	Kiểm soát vận động, nhận thức, thần kinh tự chủ
Dopamine	Cảm xúc, tưởng thưởng, kiểm soát vận động
γ - aminobutyric acid	Ức chế chung
Glutamate	Kích thích chung, cảm giác
Glycine	Ức chế chung
Nitric oxide	Dẫn mạch, tín hiệu chuyển hóa
Norepinephrine	Cảm xúc, sự báo động
Opioid peptides	Kiểm soát đau
Serotonin	Khí sắc, nhận thức, điều hòa đau, điều hòa ruột
Chất P	Chuyển cảm giác đau

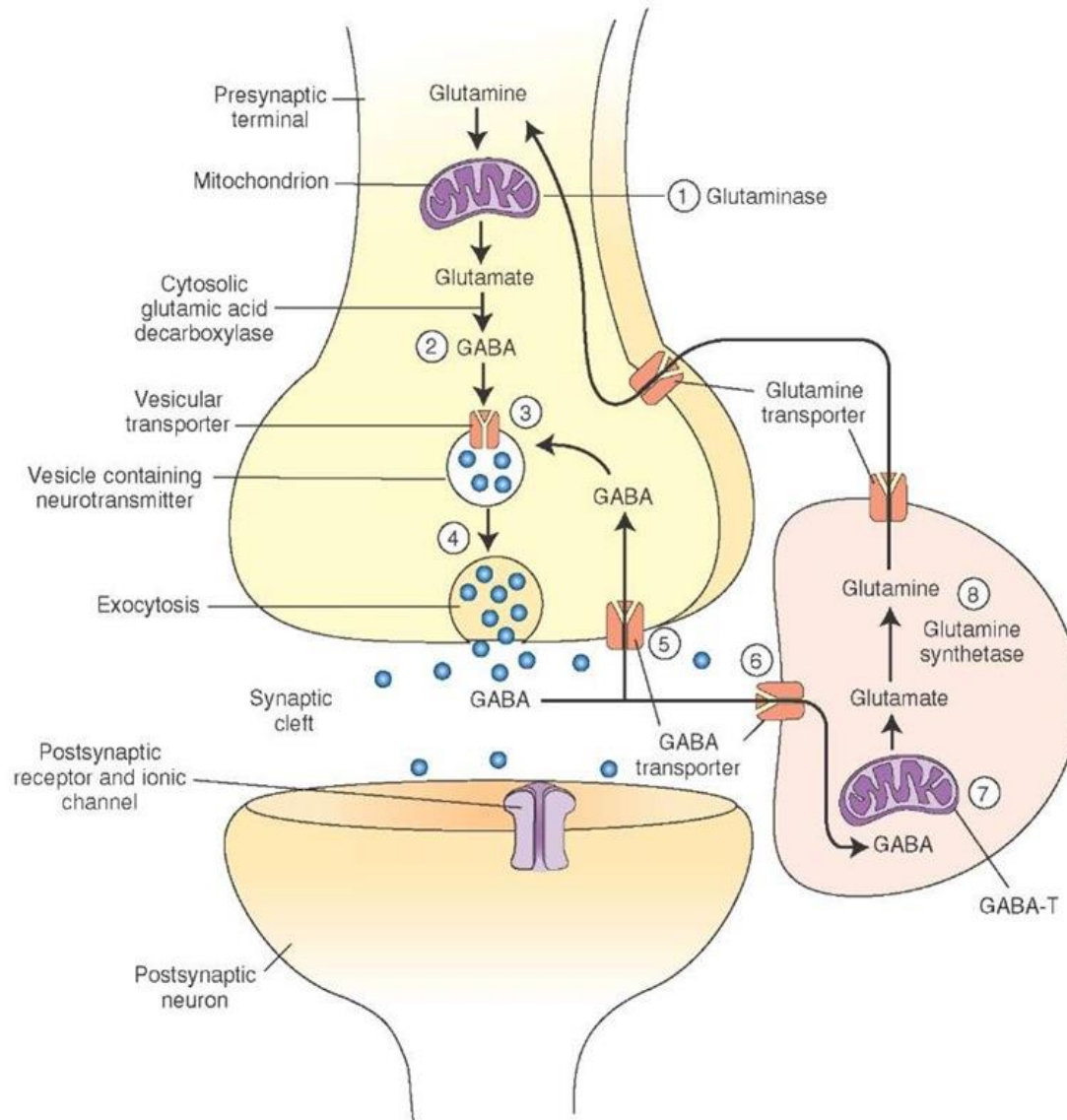


V. HỆ THỐNG CDTTK GABA

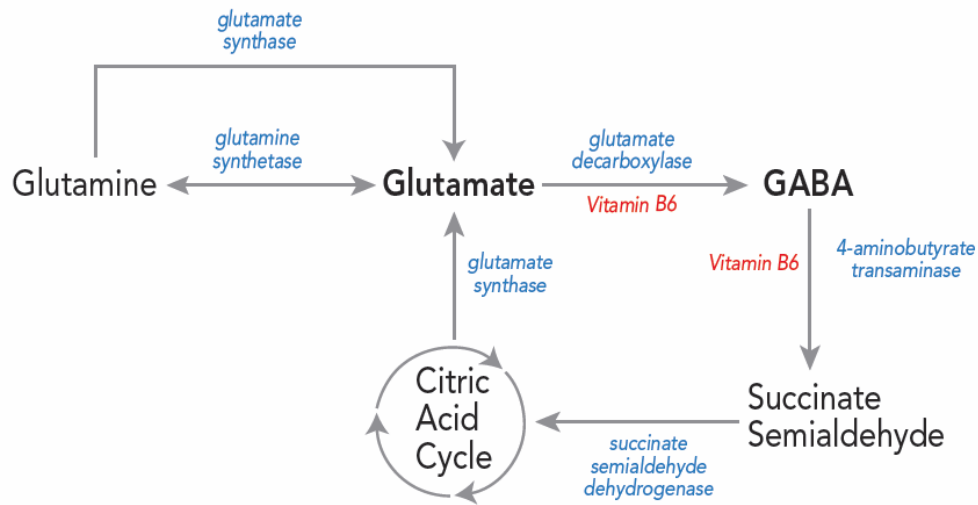
- ❖ Gamma amino butyric acid (GABA) là CDTTK ức chế chính.
- ❖ Phân bố rộng ở não bộ, đặc biệt là vỏ não.
- ❖ GABA góp phần kiểm soát vận động, và nhiều chức năng vỏ não khác, điều chỉnh sự lo lắng.



GABA: TỔNG HỢP- PHÓNG THÍCH - PHÁ HỦY- TÁI HẤP THU



TỔNG HỢP



- ❖ Tổng hợp từ aa L-glutamic.
- ❖ Vit B6 : cofactor
- ❖ Glutamic acid decarboxylase (GAD) xúc tác cắt bỏ nhóm α - carboxyl

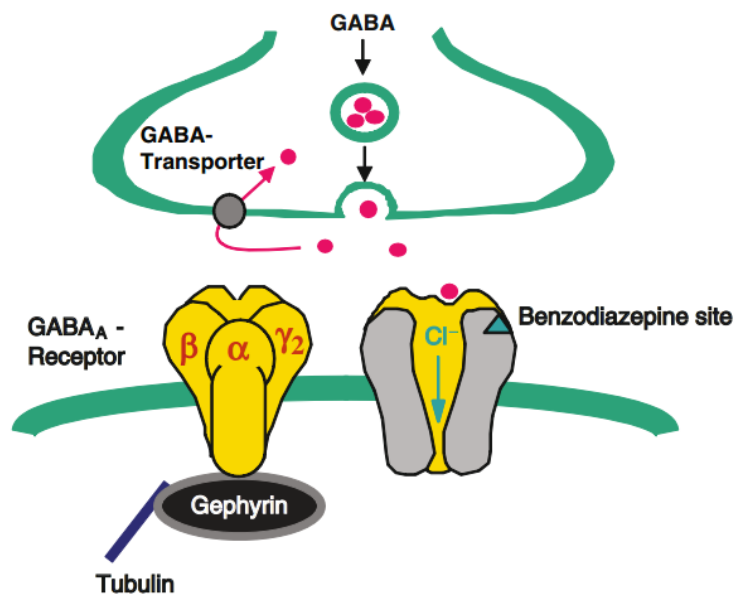
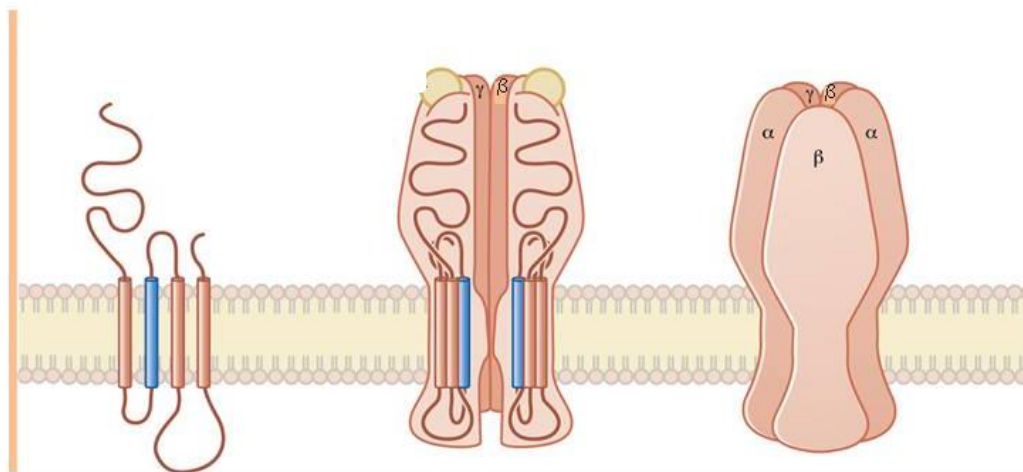


TÁC ĐỘNG

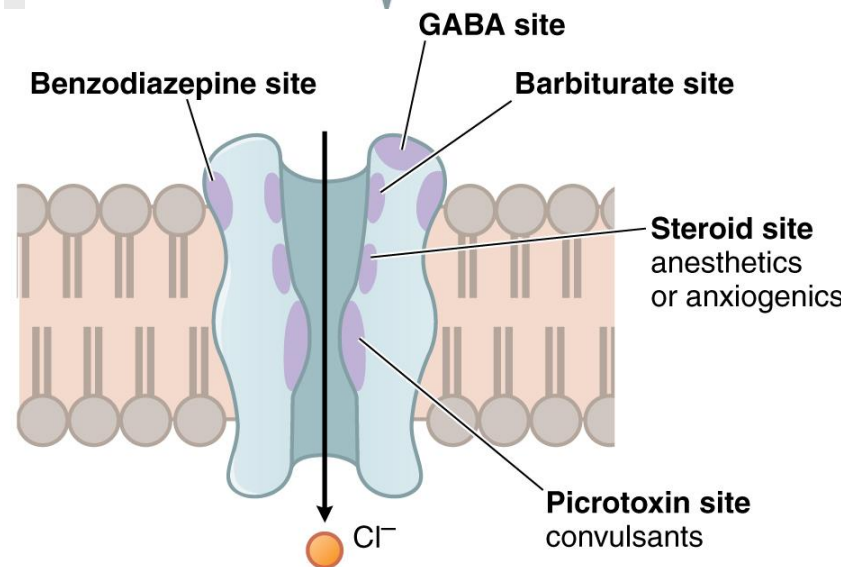
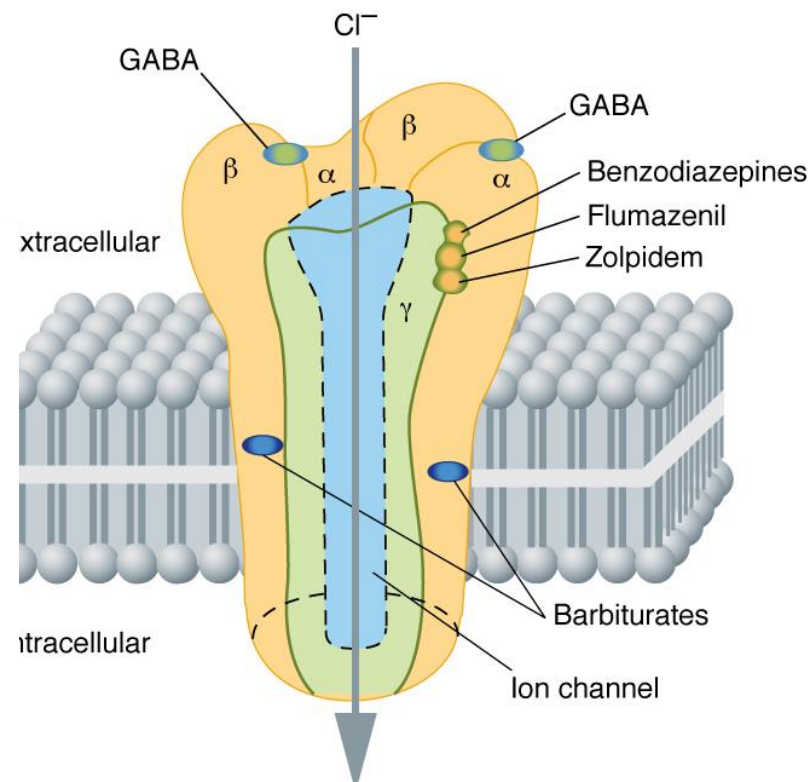
- ❖ GABA ức chế sự phóng xung thần kinh bằng cách kích thích lên các loại thụ thể khác nhau
 - GABAA – thụ thể hướng kênh ion (kênh Cl^-)
 - GABAB – thụ thể hướng chuyển hóa (kiểm soát kênh K^+)
 - GABAC



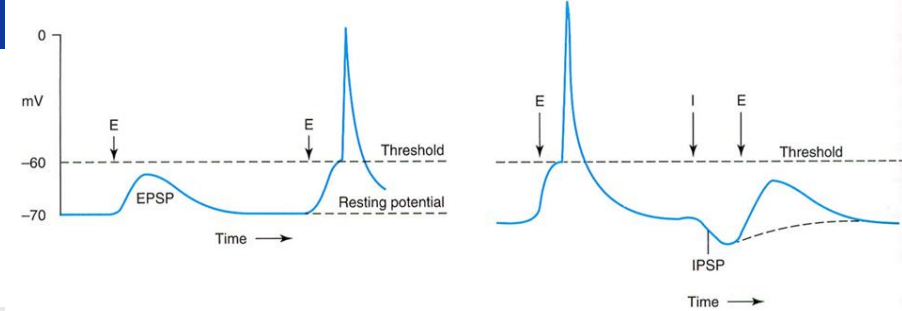
Thụ thể GABA A



Subunit repertoire	
α	1-6
β	1-3
γ	1-3
δ	1
ε	1
θ	1
ρ	1-3

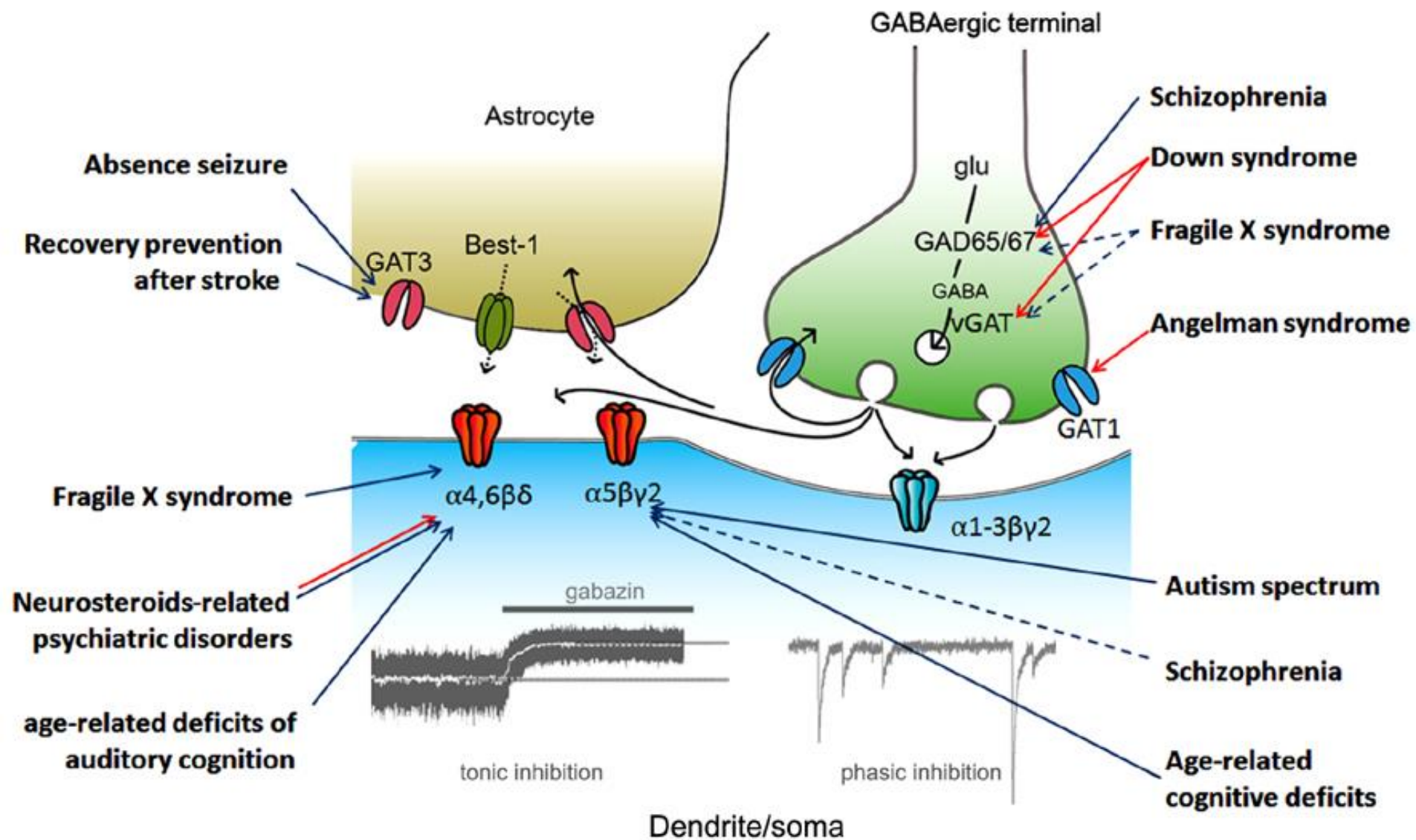


Thụ thể GABA A



- ❖ Thụ thể GABA A làm trung gian cho hai dạng phóng thích riêng biệt gây ức chế:
 - **Dạng thoáng qua (phasic):**
 - Thụ thể GABA_A synap tiếp xúc với nồng độ cao GABA, ngắn hạn, phóng ra từ các túi tiết tiền synap,
 - Tạo IPSPs, điều chỉnh tiếp xúc điểm- điểm giữa các neuron.
 - **Dạng nền (tonic):**
 - Các thụ thể GABA_A ngoài synap, tiếp xúc liên tục với nồng độ thấp của GABA xung quanh
 - Ức chế dòng dẫn liên tục → điều chỉnh điện thế màng và khả năng bị kích thích.

Sự điều hòa ức chế nền và các rối loạn của hệ TK TW





Thụ thể GABA A

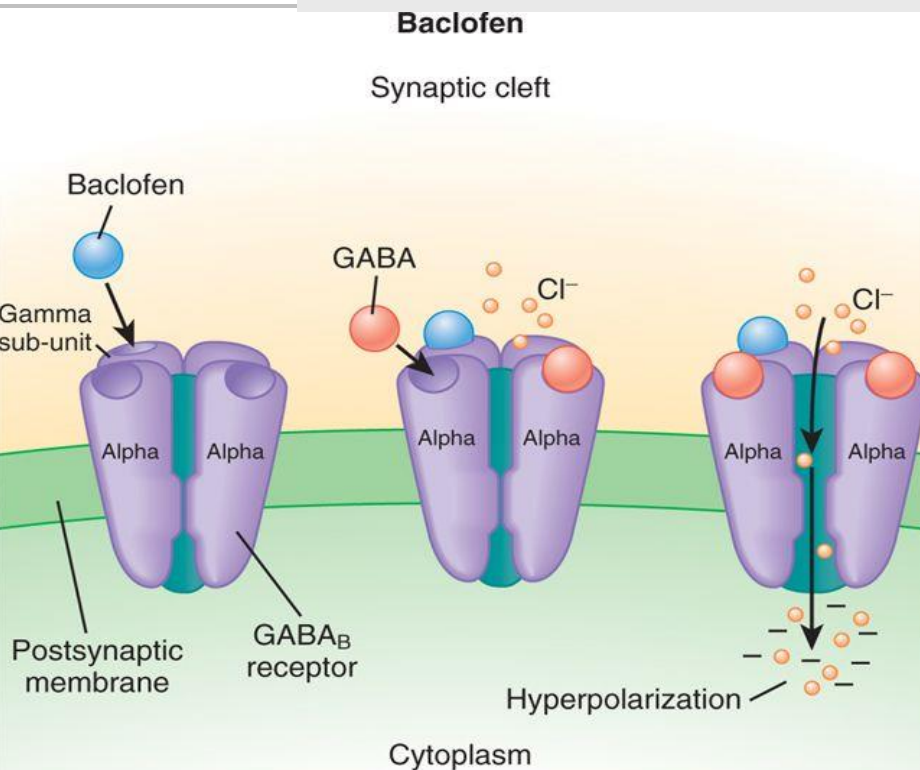
Table 14-2

Composition, Distribution, and Major Functions of GABA_A Receptors

SUBUNIT COMPOSITION	LOCATION	FUNCTION	COMMENTS
$\alpha 1\beta 2\gamma 2$	Widespread GABA Neurons	Sedation, anticonvulsant activity	Adult, BZ-sensitive, reduced in drug tolerance?
$\alpha 2\beta 3\gamma 2$	Forebrain, spinal cord	Anxiety, muscle relaxant	Axon hillock in some cells, BZ-sensitive
$\alpha 2\beta 1\gamma 1$	Glia		
$\alpha 3\beta 3\gamma 2$	Cortex	Anticonvulsant activity	Embryonic and adult BZ-sensitive
$\alpha 4\beta 2\gamma 2$	Thalamus		Insensitive to agonist BZ
$\alpha 4\beta 2/3\gamma 2$	Dentate gyrus		Elevated in drug withdrawal?
$\alpha 4\beta 2\delta$	Thalamus	Tonic inhibition	Extrasynaptic, BZ-insensitive in adults
$\alpha 4\beta 2/3\delta$	Dentate gyrus		
$\alpha 5\beta 3\gamma 2$	Hippocampus CA1	Tonic inhibition	Extrasynaptic, BZ-insensitive
	Sensory Ganglia		
$\alpha 6\beta 2/3\gamma 2$	Cerebellar granule cells		Insensitive to agonist BZ
$\alpha 6\beta 2/3\delta$	Cerebellar granule cells	Tonic inhibition	Extrasynaptic, BZ-insensitive, adult
$\gamma 3, \theta, \epsilon$	Little information		

BZ, benzodiazepines.

Thụ thể GABA B



- ❖ Khác biệt với GABA A:
 - Không nhạy với chất đối vận GABA A (Bicuculline).
 - Kích hoạt bởi Baclofen
- ❖ Thụ thể hướng chuyển hóa: liên kết với protein G
- ❖ Phân bố rộng khắp khắp hệ thống thần kinh trung ương.



Thụ thể GABAB

- ❖ Kích hoạt các thụ thể GABAB trước synap (auto, hetero) làm giảm sự giải phóng GABA và các CDTTK khác .
- ❖ Kích hoạt các thụ thể GABA-B sau synap làm điều chỉnh việc mở các kênh kali, dẫn đến tăng ion kali vào trong tế bào → quá phân cực màng tế bào → thụ thể ức chế.



GABA C

- ❖ Thu thể liên kết Kênh ion.
- ❖ Một phần của kênh ức chế Cl
- ❖ Vai trò sinh lý vẫn chưa rõ.



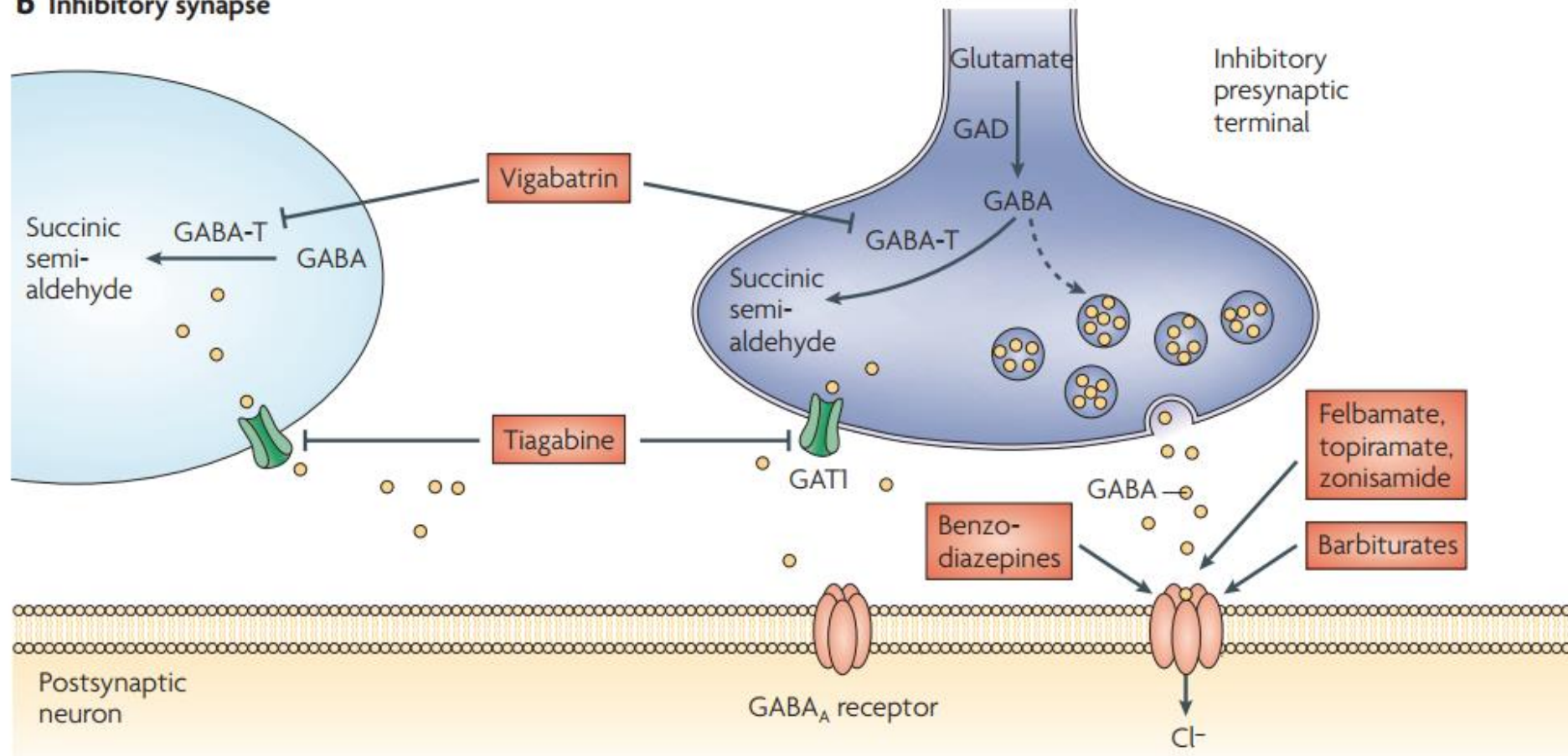
KẾT THÚC HOẠT ĐỘNG

- ❖ GABA được vận chuyển khỏi khe synap bởi GABA transporter (GAT)
 - GAT1 là thụ thể trước synap.
 - GAT2-4 : chưa xác định vị trí rõ ràng.
 - Tiagabine khóa thụ thể GAT1- tăng nồng độ GABA tại synap → chống co giật.

- ❖ GABA bị thoái giáng (dị hóa) bởi GABA transaminase (GABA-T)

MỘT SỐ THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ GABAERGIC

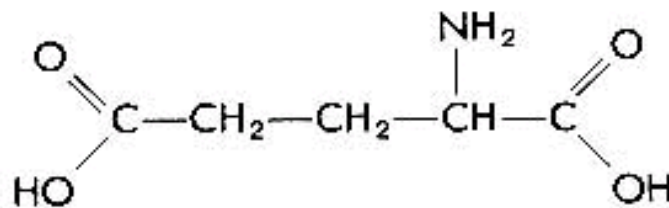
b Inhibitory synapse





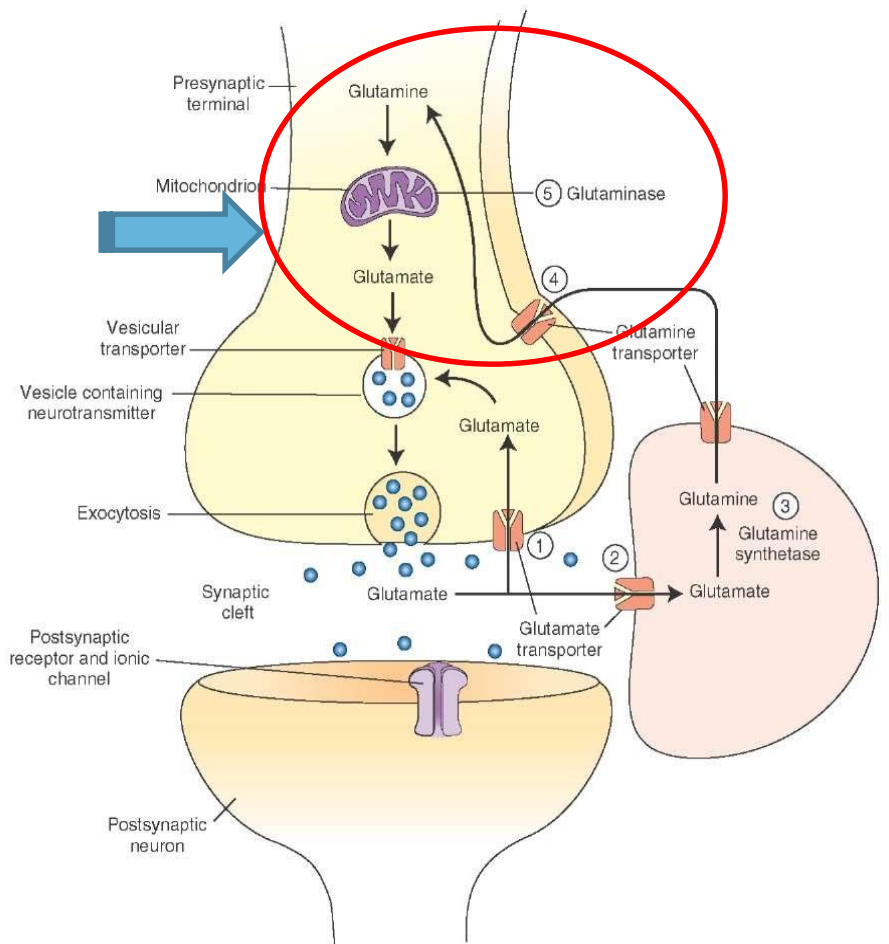
V. HỆ THỐNG CDTTK GLUTAMATE

- ❖ Là CDTTK kích thích chính có liên quan đến việc tăng cường truyền tải thông tin ở não bộ.
- ❖ Khoảng $\frac{1}{2}$ synap phóng thích ra chất này
- ❖ Liên quan đến nhận thức, trí nhớ, học tập



Glutamate
(glutamic acid)

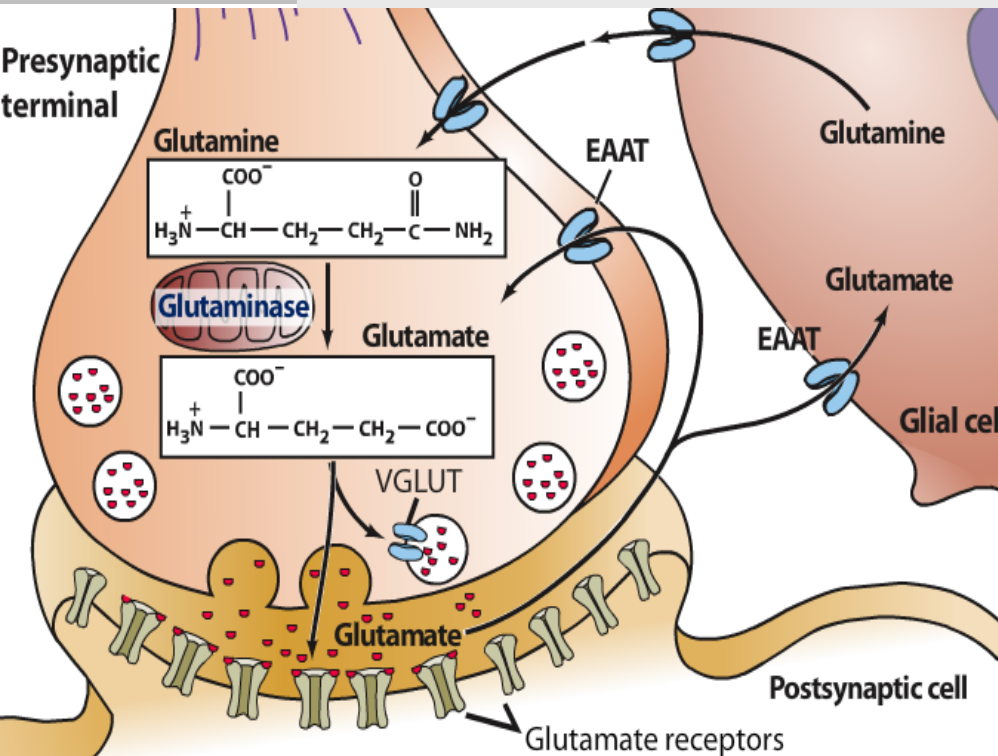
GLUTAMATE- TỔNG HỢP



- ❖ Là acid amin không thiết yếu, không đi qua hàng rào máu não.
- ❖ Tổng hợp từ tiền chất tại neuron.
 - ❖ Tiền chất chính là glutamine - được giải phóng từ các tế bào thần kinh đệm.
- ❖ Glutamine → glutamate :
 - Men glutaminase ty thể
 - 2-oxoglutarate (chất trung gian của chu trình Krebs)
 - Một số chất từ chuyển hóa đường

GLUTAMATE

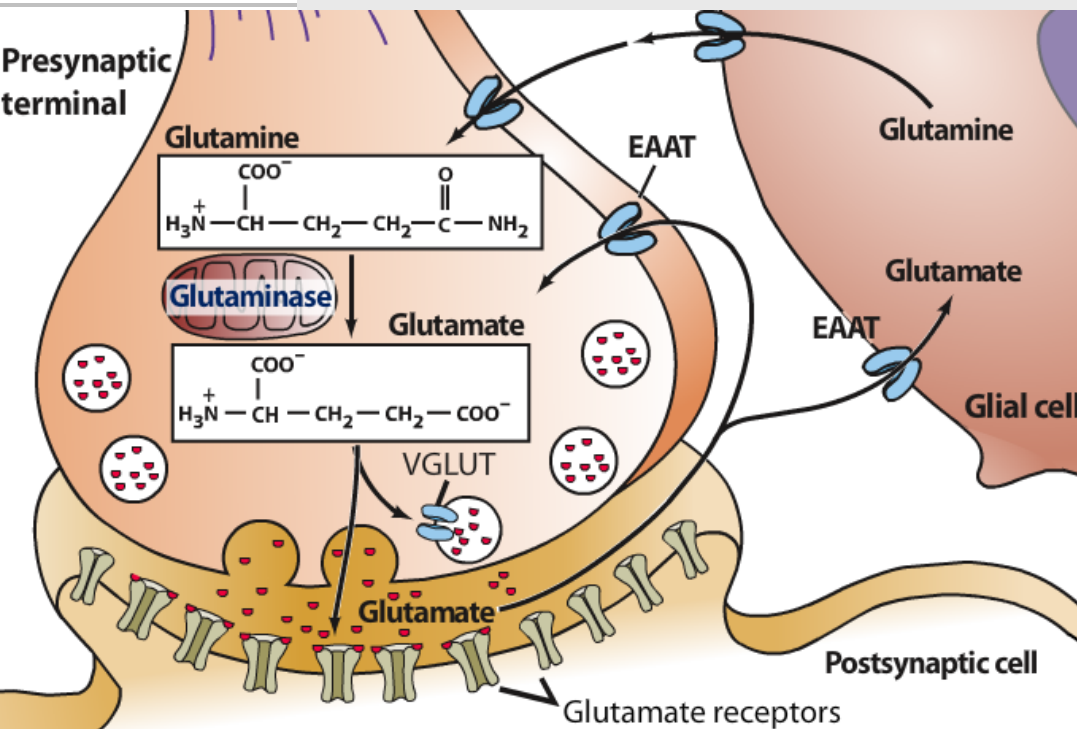
Tổng hợp - chế tiết – tác động- thải trừ



- ❖ Đóng gói vào các túi nhờ chất vận chuyển VGLUT.
- ❖ Phóng thích vào khe synapse → gắn thụ thể ở màng sau synapse.
- ❖ Loại bỏ khỏi khe synapse bởi chất vận chuyển acid amin kích thích (EAATs)

EAAT : excitatory amino acid transporters

GLUTAMATE- TỔNG HỢP



- ❖ Glutamate được tái hấp thu vào tế bào thần kinh đệm.
- ❖ Glutamate \rightarrow glutamine
- ❖ Glutamine được đưa ra khỏi tế bào thần kinh đệm, đưa vào đầu tận trước synap
- ❖ Duy trì sự cung cấp amino acid để tổng hợp CDTTK
- ❖ Chu trình Glutamate \leftrightarrow glutamine

1: Glutamine synthetase



Thụ thể Glutamate (GluR)

❖ Thụ thể hướng ion :

- NMDA (*N*-methyl-D-aspartate)
- AMPA (α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate)
- Kainate

❖ Thụ thể hướng chuyển hóa (mGluRs)

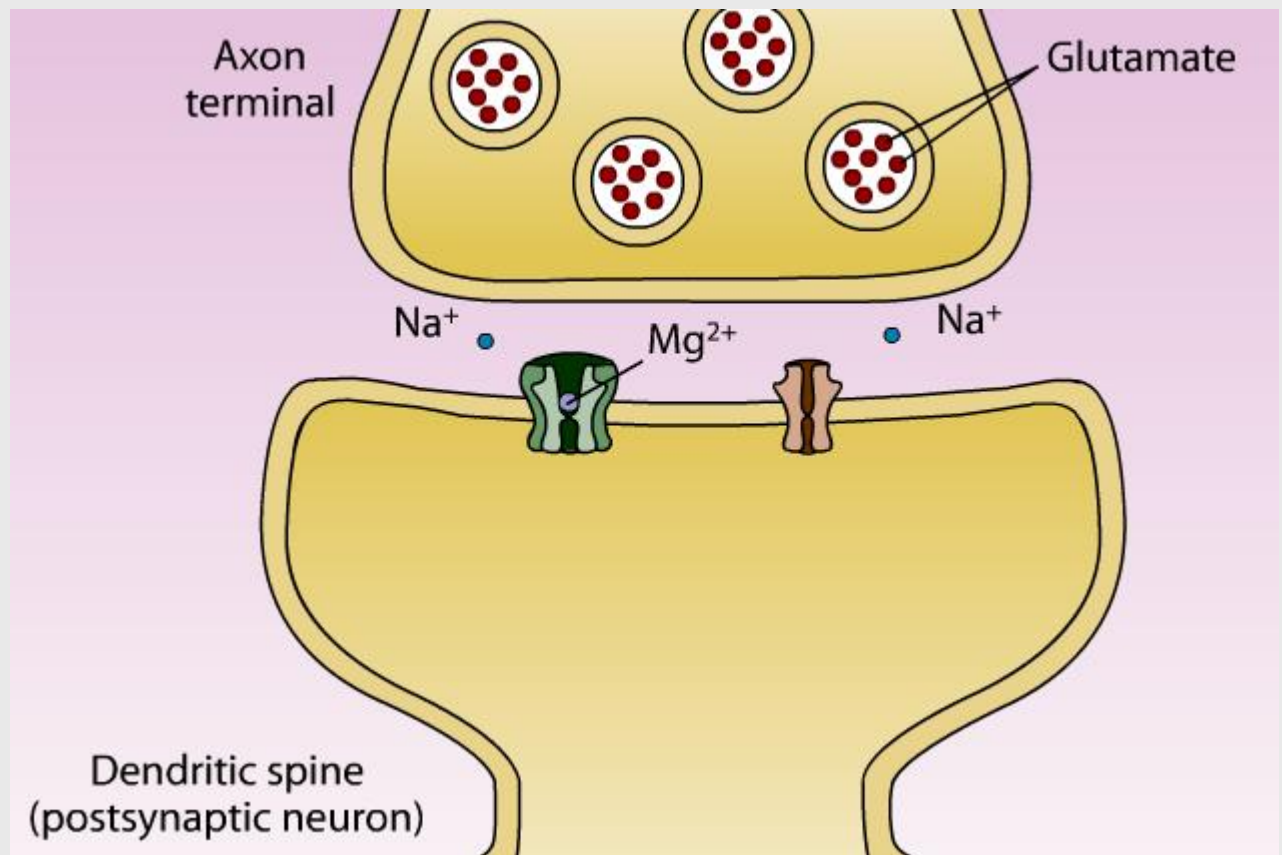
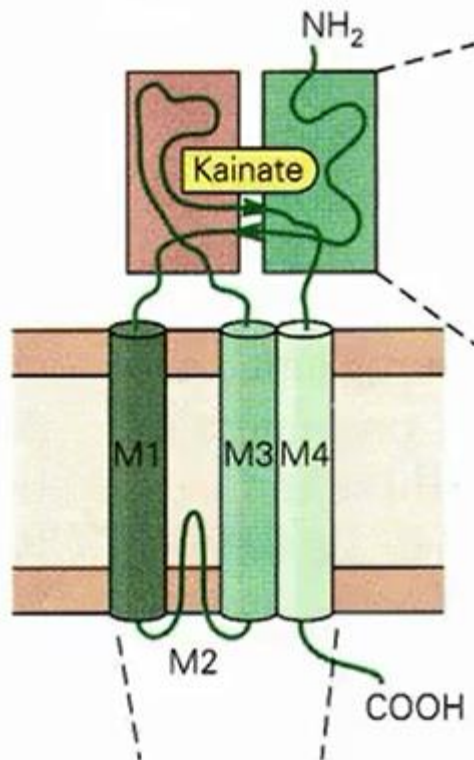
GluR

Glutamate Receptors

AMPA-type

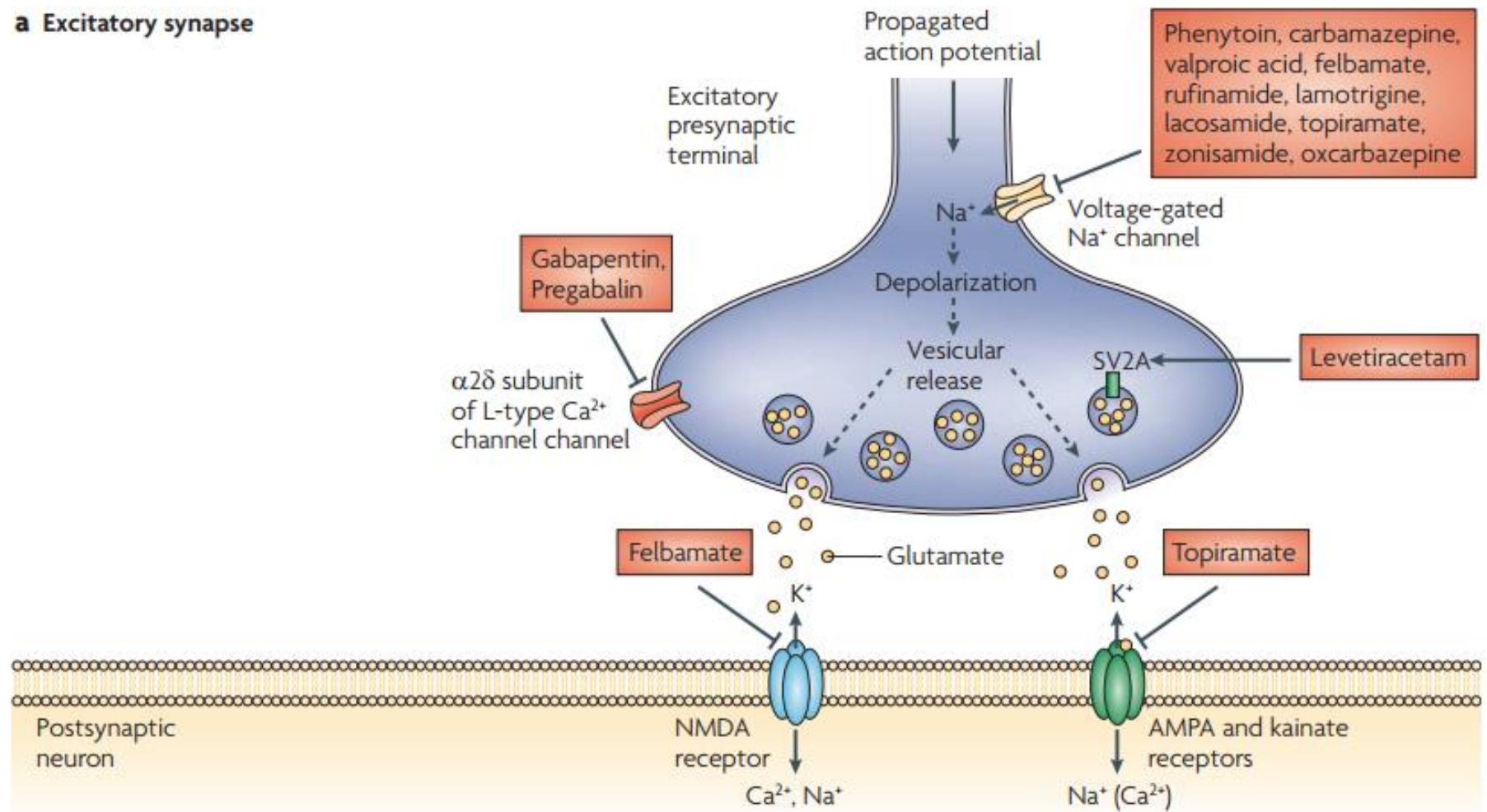
Kainate-type

NMDA-type

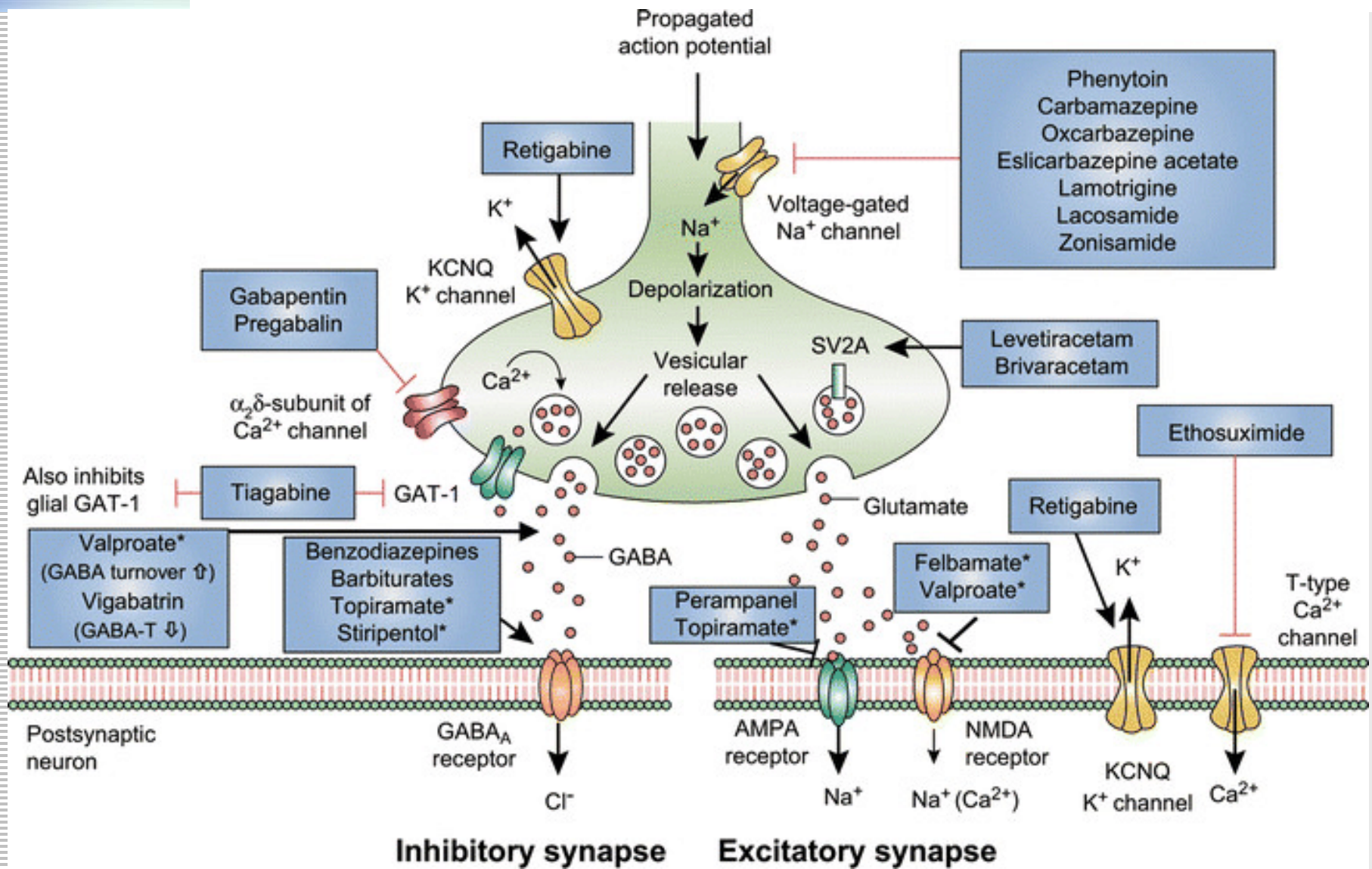


THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ THỐNG GLUTAMATE

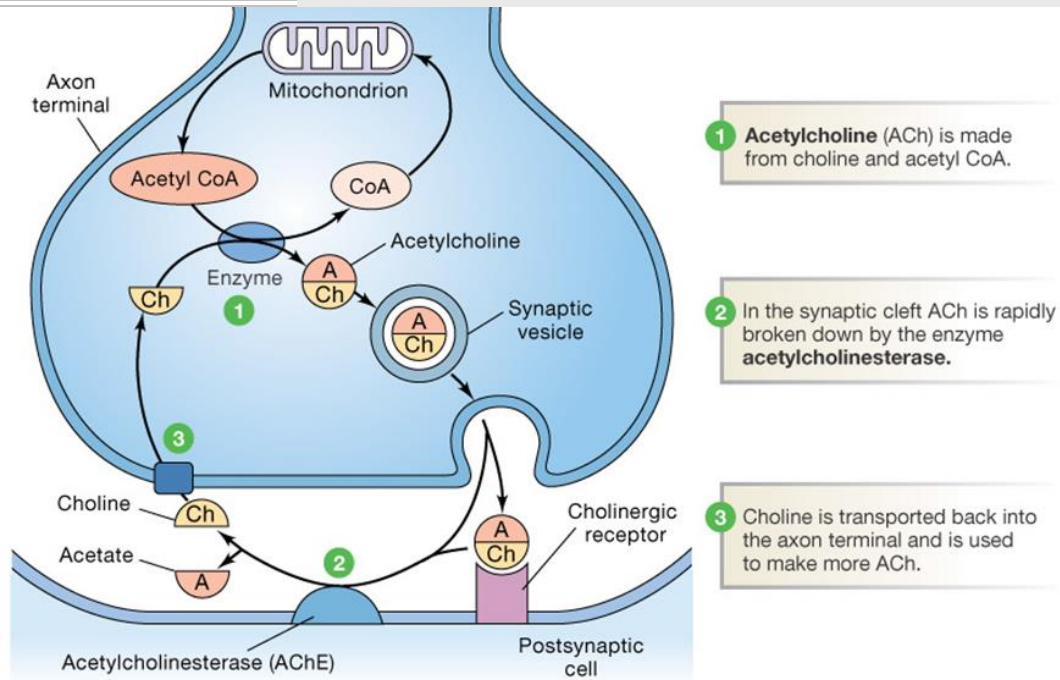
a Excitatory synapse



THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ THỐNG GLUTAMATE- GABA

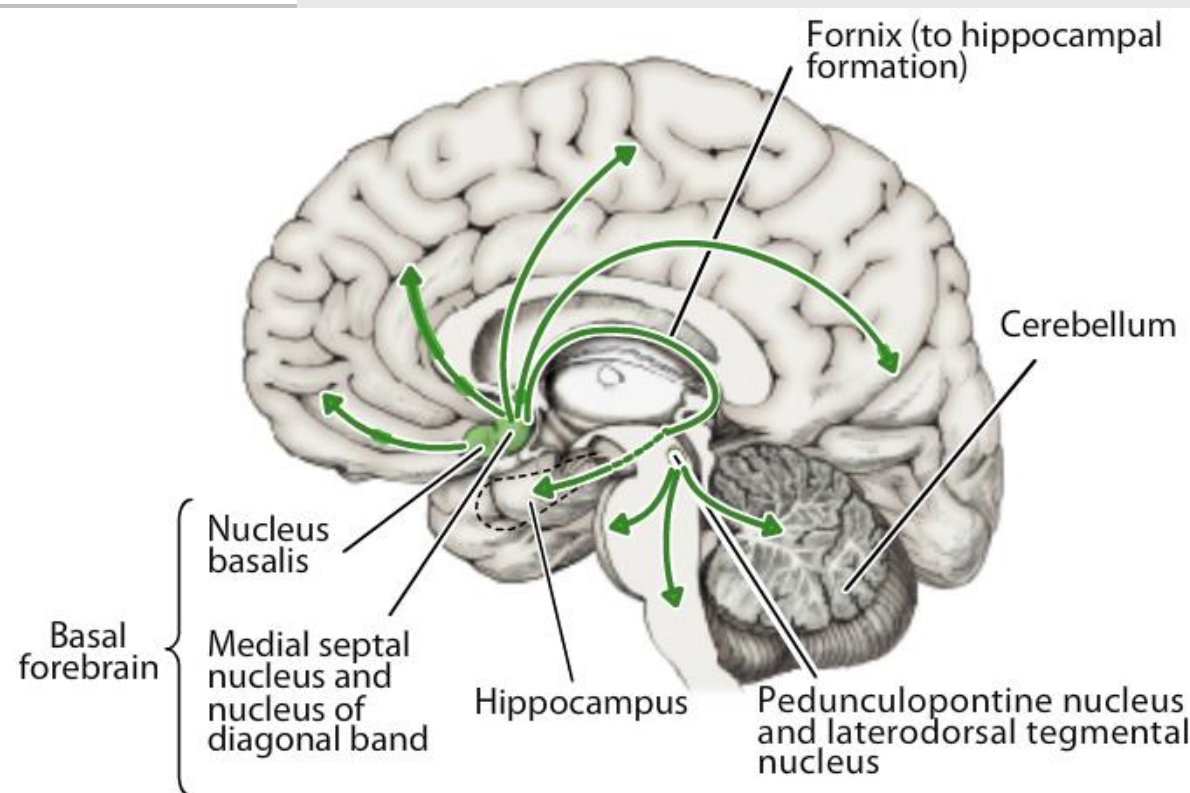


V. HỆ THỐNG CDTTK ACETYL CHOLINE



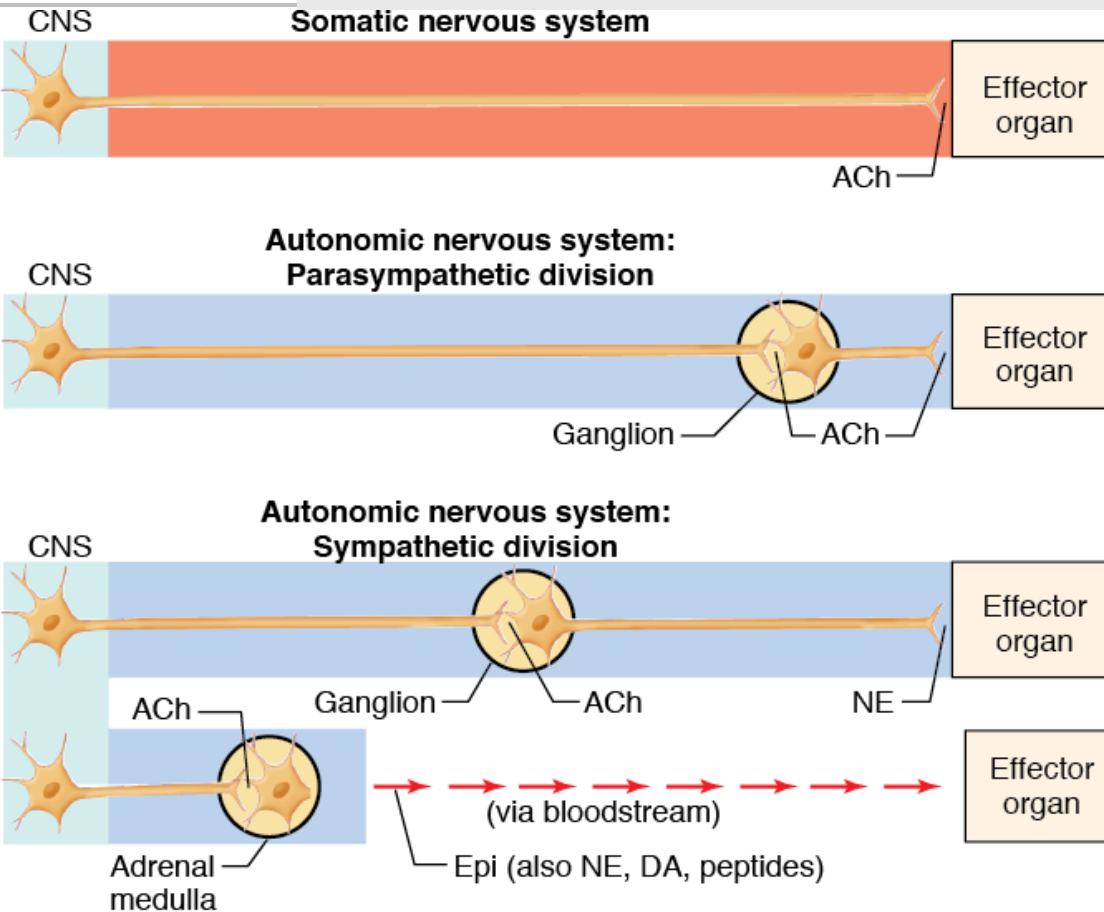
- ❖ Được tổng hợp ở đầu tận thần kinh từ acetyl coenzyme A và choline nhờ men Cholinacetyl transferase (ChAT)
- ❖ Acetylcholinesterase (AChE) phá hủy ACh thành Choline và Acetate.
- ❖ Choline sẽ được vận chuyển trở lại vào đầu tận thần kinh để tái sử dụng

Vai trò của ACh (phân bố ở não bộ)



- Liên quan đến sự thức tỉnh, chu kỳ thức - ngủ.
- Thúc đẩy quá trình học tập và ghi nhớ.

Vai trò của ACh (hệ TK tự chủ)

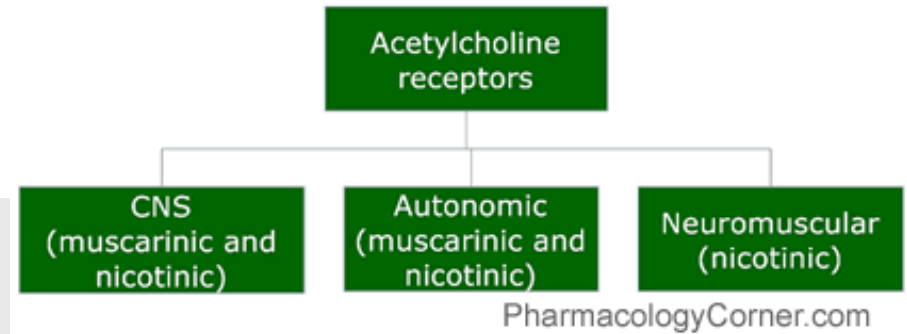
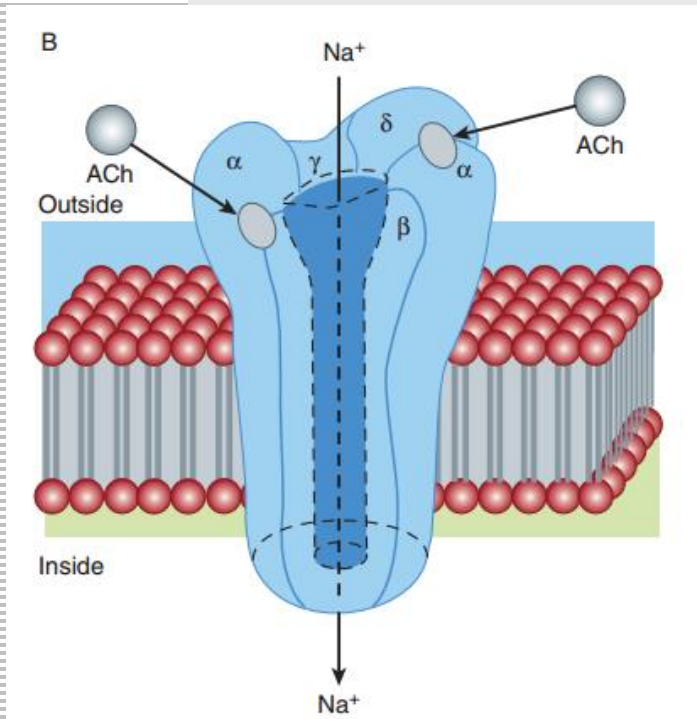


- ❖ Là CDTTK của hệ tk tự chủ - là CDTTK chính trong phân hệ tk đối giao cảm
- ❖ → tạo điện thế động sau synapse, kích thích cơ cơ, chế tiết của các tuyến

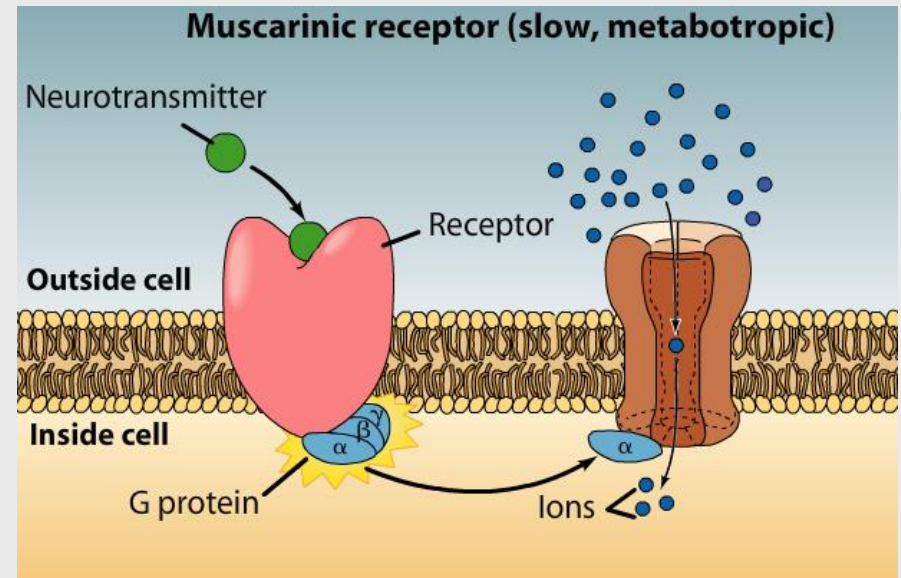


Thụ thể ACh

Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)



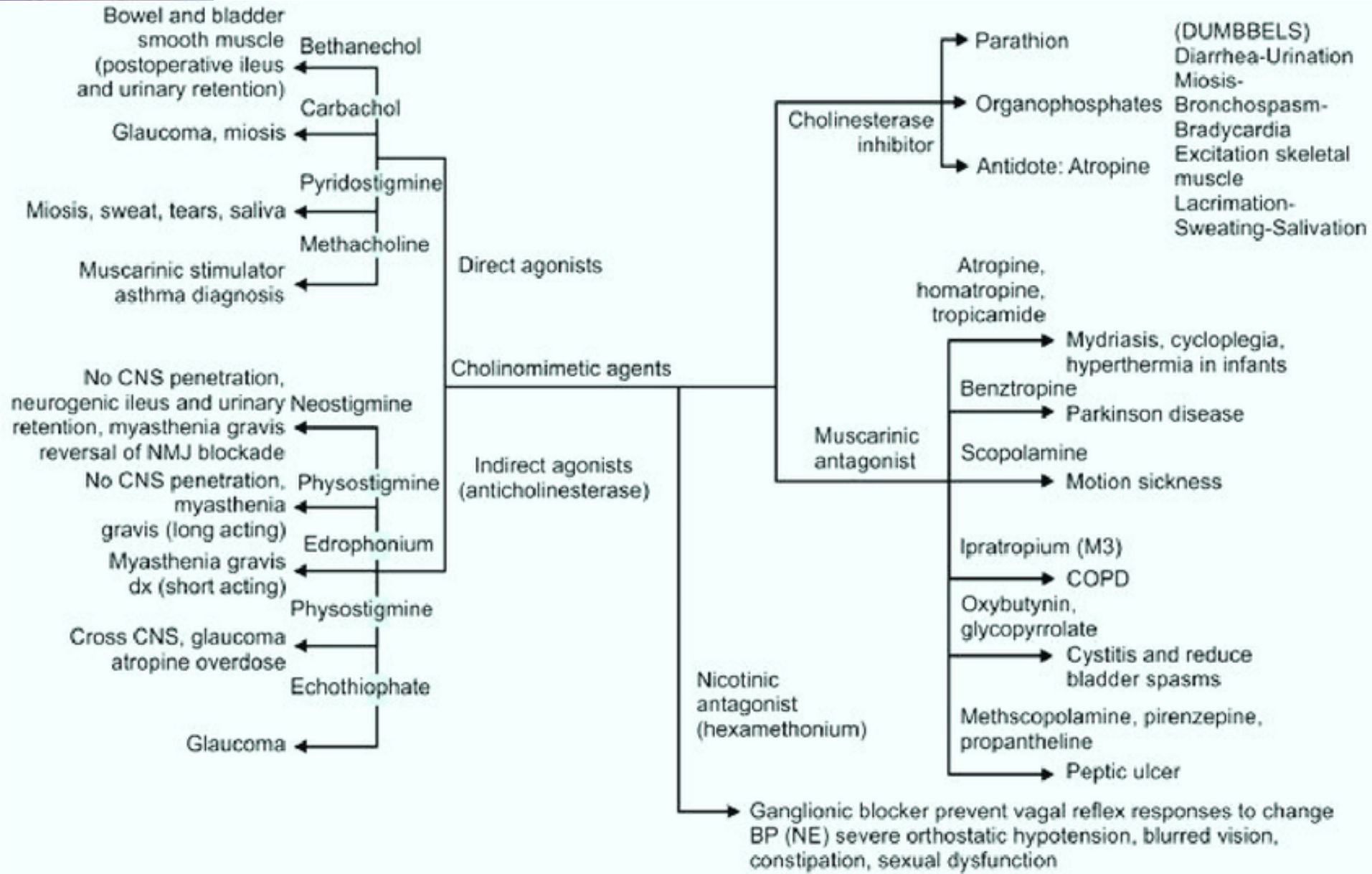
Muscarinic acetylcholine receptor (mAChR)



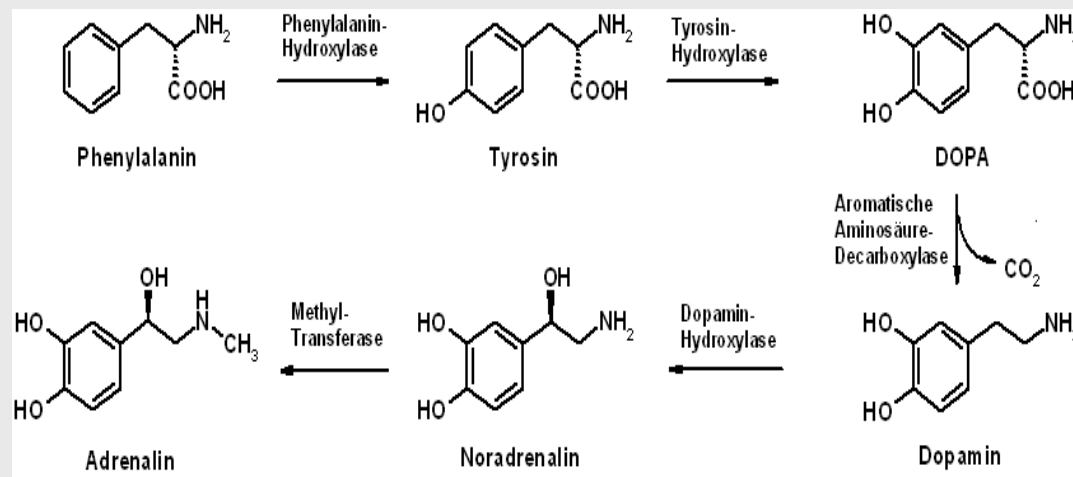
Loại thụ thể	Tên gọi khác	Vị trí	Đặc điểm cấu trúc	Cơ chế sau thụ thể
M ₁		Dây thần kinh	7 phân đoạn xuyên màng Liên kết protein G _{q/11}	Dòng thác IP3, DAG
M ₂	M ₂ tim	Tim, dây thần kinh, cơ trơn	7 phân đoạn xuyên màng Liên kết protein G _{i/o}	Ức chế sản xuất AMP vòng, hoạt hóa kênh K ⁺
M ₃		Tuyến, cơ trơn, nội mạc	7 phân đoạn xuyên màng Liên kết protein G _{q/11}	Dòng thác IP3, DAG
M ₄		TKTW	7 phân đoạn xuyên màng Liên kết protein G _{i/o}	Ức chế sản xuất AMP vòng
M ₅		TKTW	7 phân đoạn xuyên màng Liên kết protein G _{q/11}	Dòng thác IP3, DAG
N _M	Thụ thể loại cơ, tằm động	Tiếp hợp thần kinh cơ, cơ xương	5 tiểu đơn vị [(α1) ₂ β1δγ]	Khử cực kênh ion Na ⁺ , K ⁺
N _N	Thụ thể loại tk, hạch Tk	TKTW, tế bào hậu hạch, thân, tua gai	5 tiểu đơn vị chỉ với 2 loại α và β, ví dụ (α4) ₂ (β2) ₃ (TKTW) hoặc α3α5(β2) ₃ (hạch tk)	Khử cực kênh ion Na ⁺ , K ⁺



Một vài ứng dụng



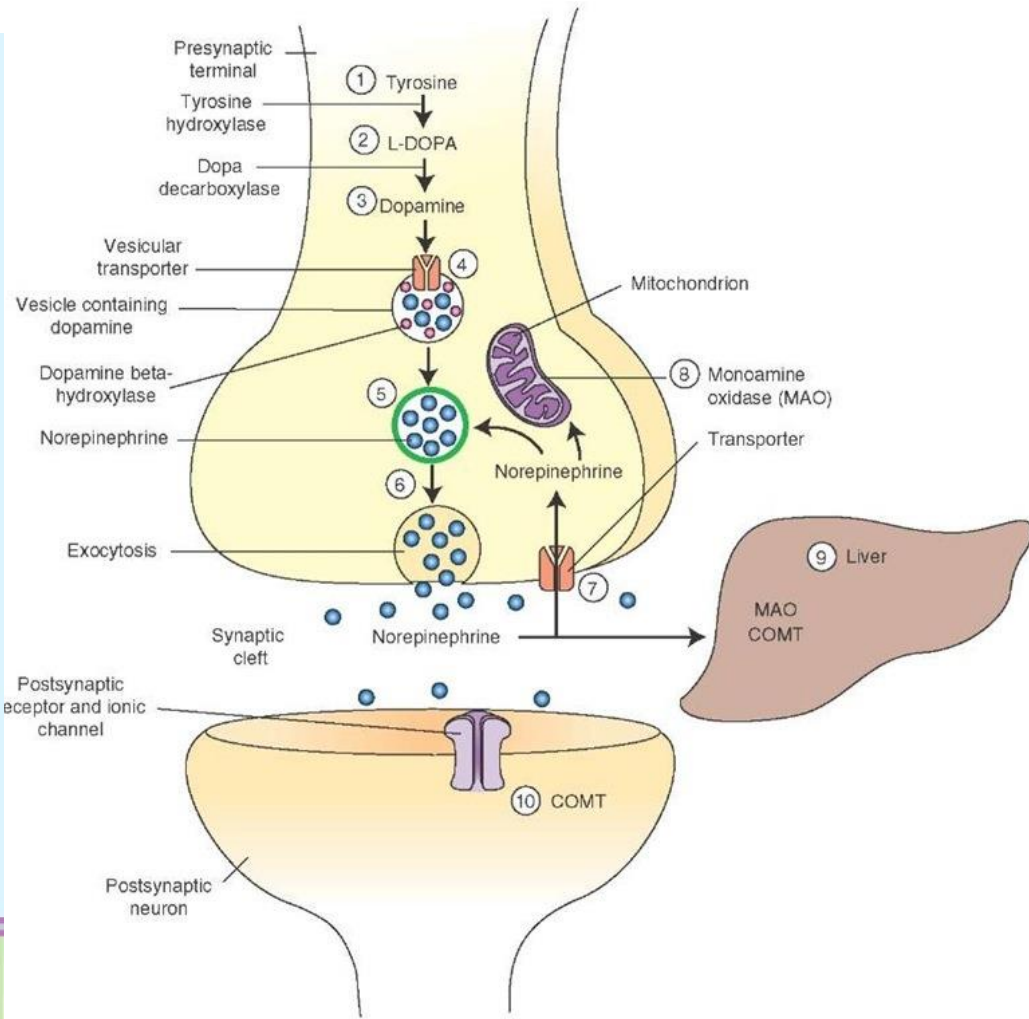
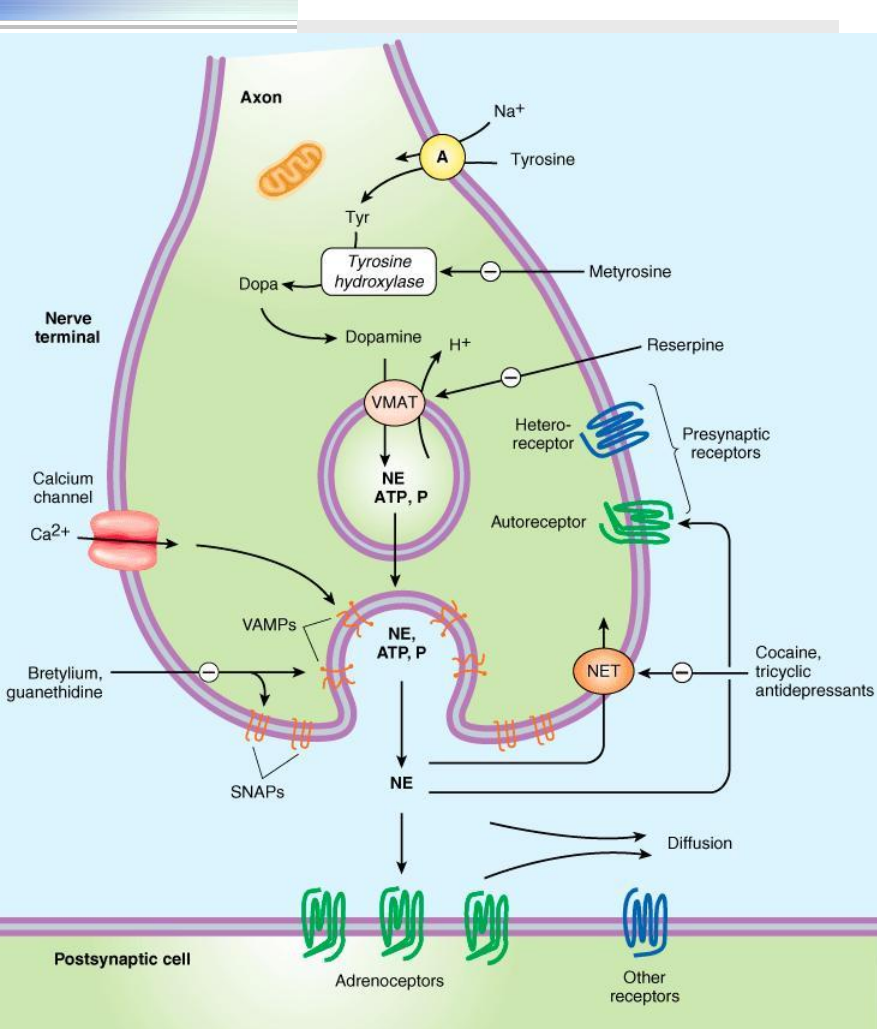
V. HỆ THỐNG ADRENERGIC



- ❖ Monoamines-catecholamines : Adrenaline, Noradrenaline, Dopamine
- ❖ Adrenergic là hệ thống CDTTK quan trọng trong:
 - Kiểm soát thức tỉnh, chú ý, nhận thức về nguy hiểm
 - Được coi là hệ thống CDTTK 'kích thích' bị ảnh hưởng bởi stress, tăng nhịp tim, huyết áp, kích thích, học tập, trí nhớ và ăn uống
 - Điều hòa khí sắc, hành vi tình dục, kiểm soát tâm trạng (thiếu có thể gây trầm cảm).

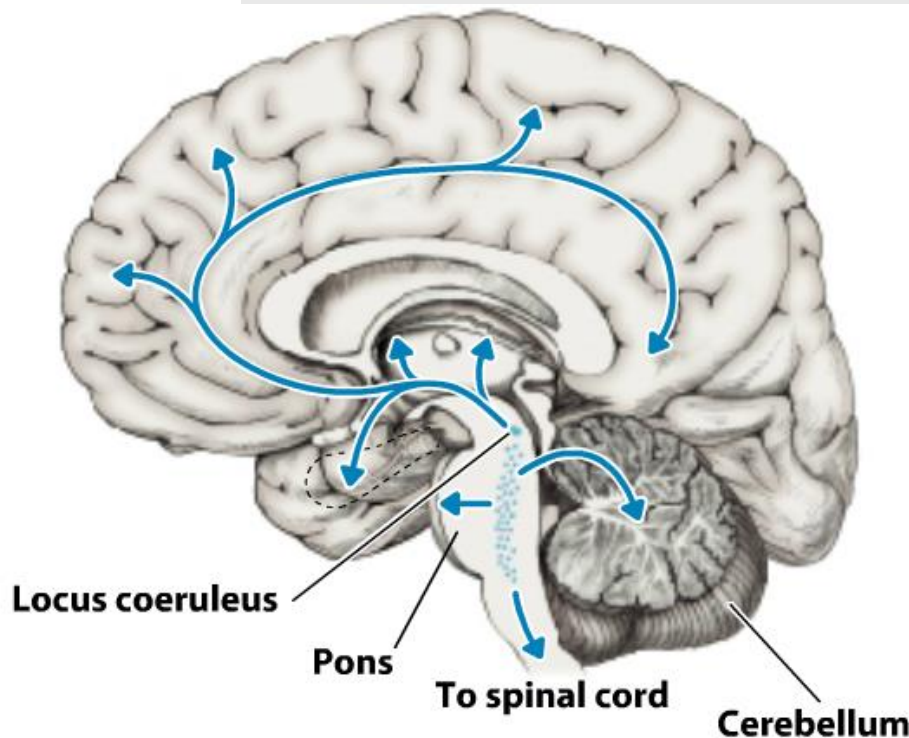
NA(NE)

TỔNG HỢP- PHÓNG THÍCH - PHÁ HỦY-TÁI HẤP THU



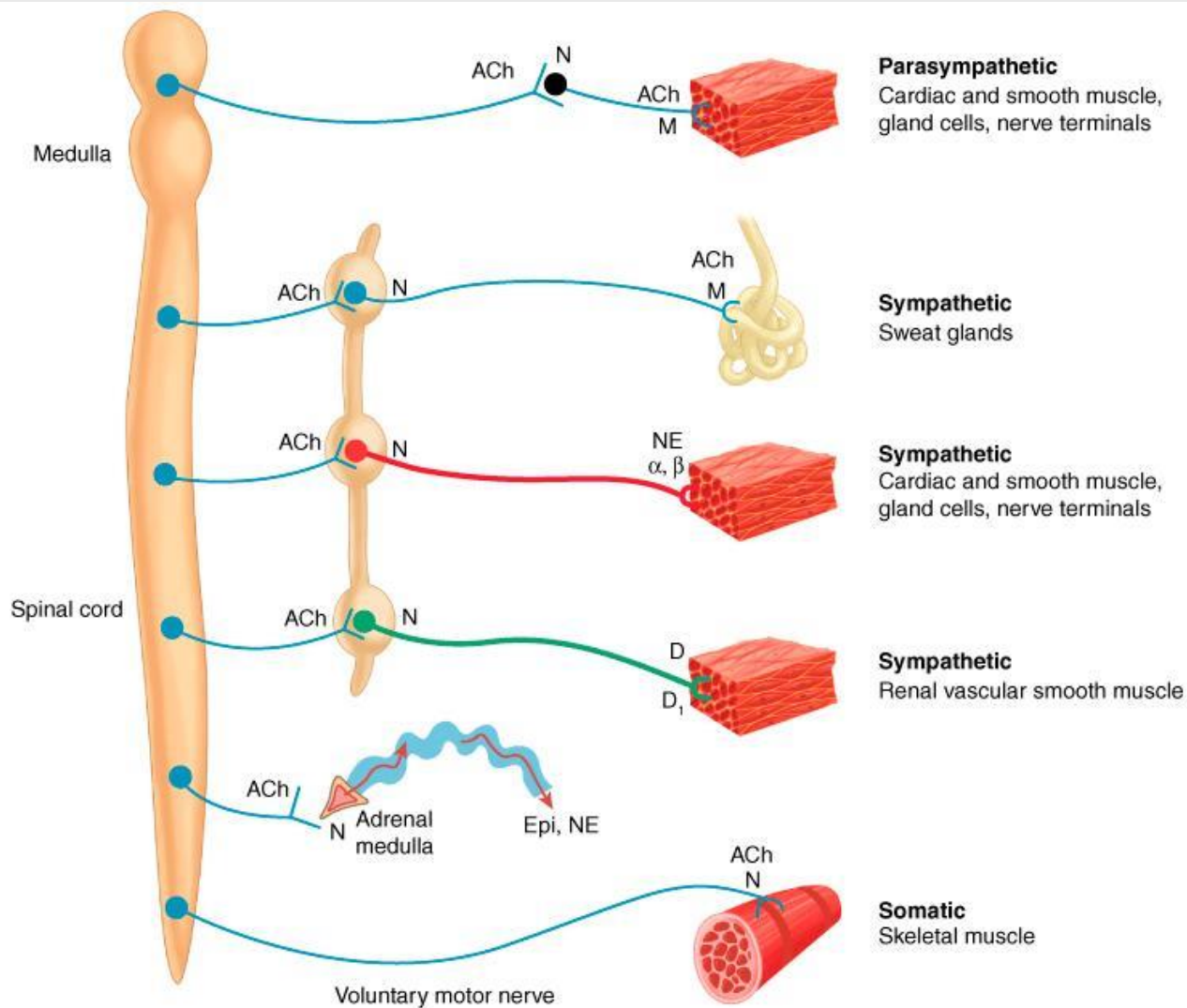
NE có thể cùng tồn tại ở đầu tận thần kinh cùng với các CDTTK và các chất điều biến như enkephalin, NPY, vasopressin...

Noradrenergic- phân bố ở não bộ



- ❖ Các tế bào của hệ thống Noradrenergic xuất hiện trong các nhóm rời rạc, chủ yếu ở cầu não và hành não, một nhóm tế bào quan trọng là ở locus coeruleus.
- ❖ Các đường dẫn truyền Noradrenergic, hoạt động chủ yếu ở bó trước não giữa và tủy sống, giảm dần, kết thúc ở vùng vỏ não, vùng hải mã, vùng dưới đồi, tiểu não và tủy sống.

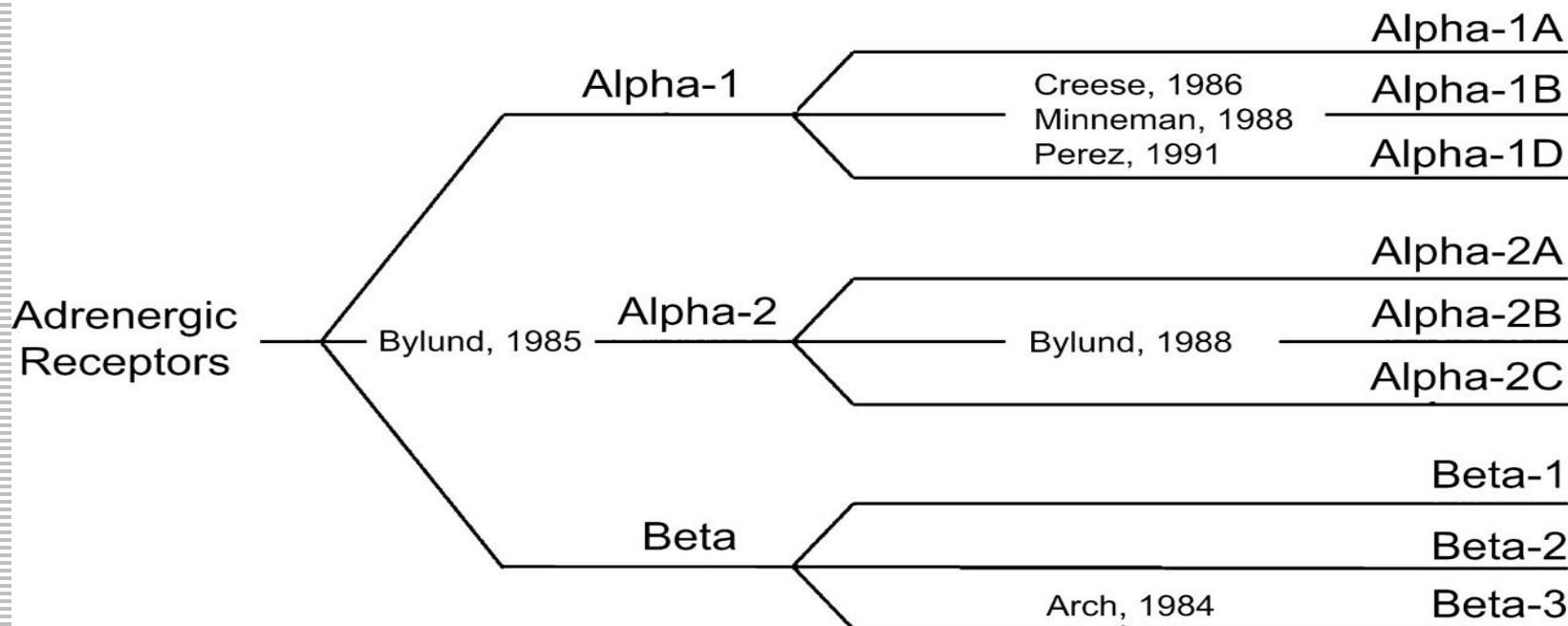
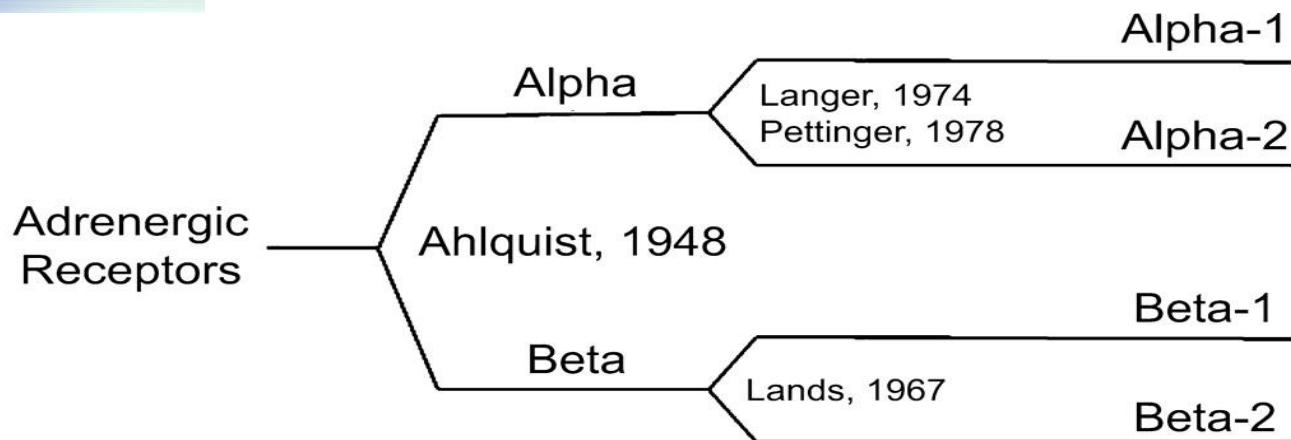
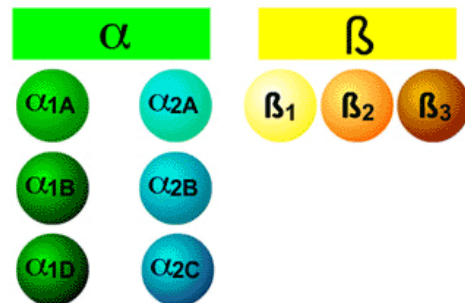
Adrenergic- phân bố ở tk giao cảm



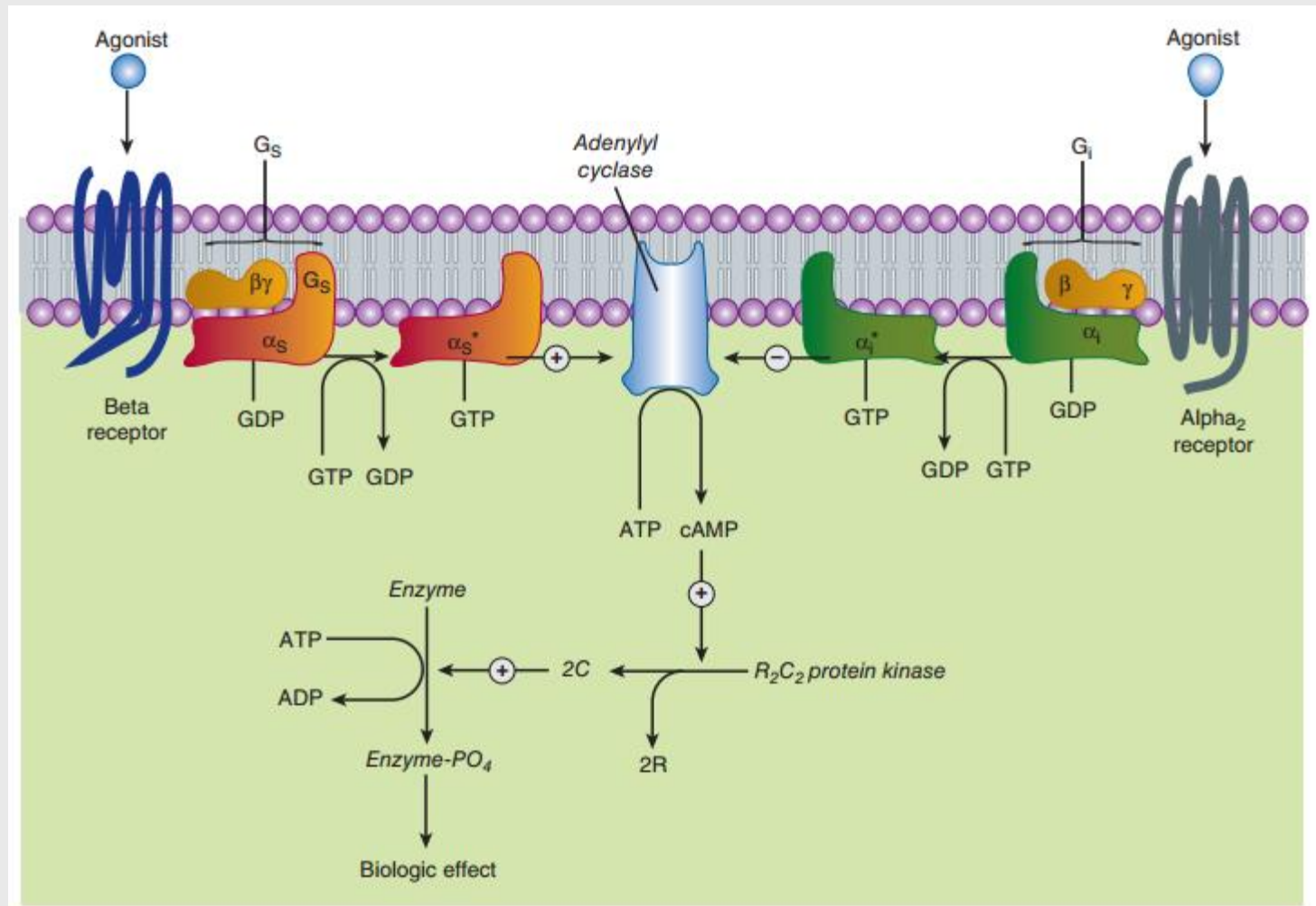


Thụ thể Adrenergic

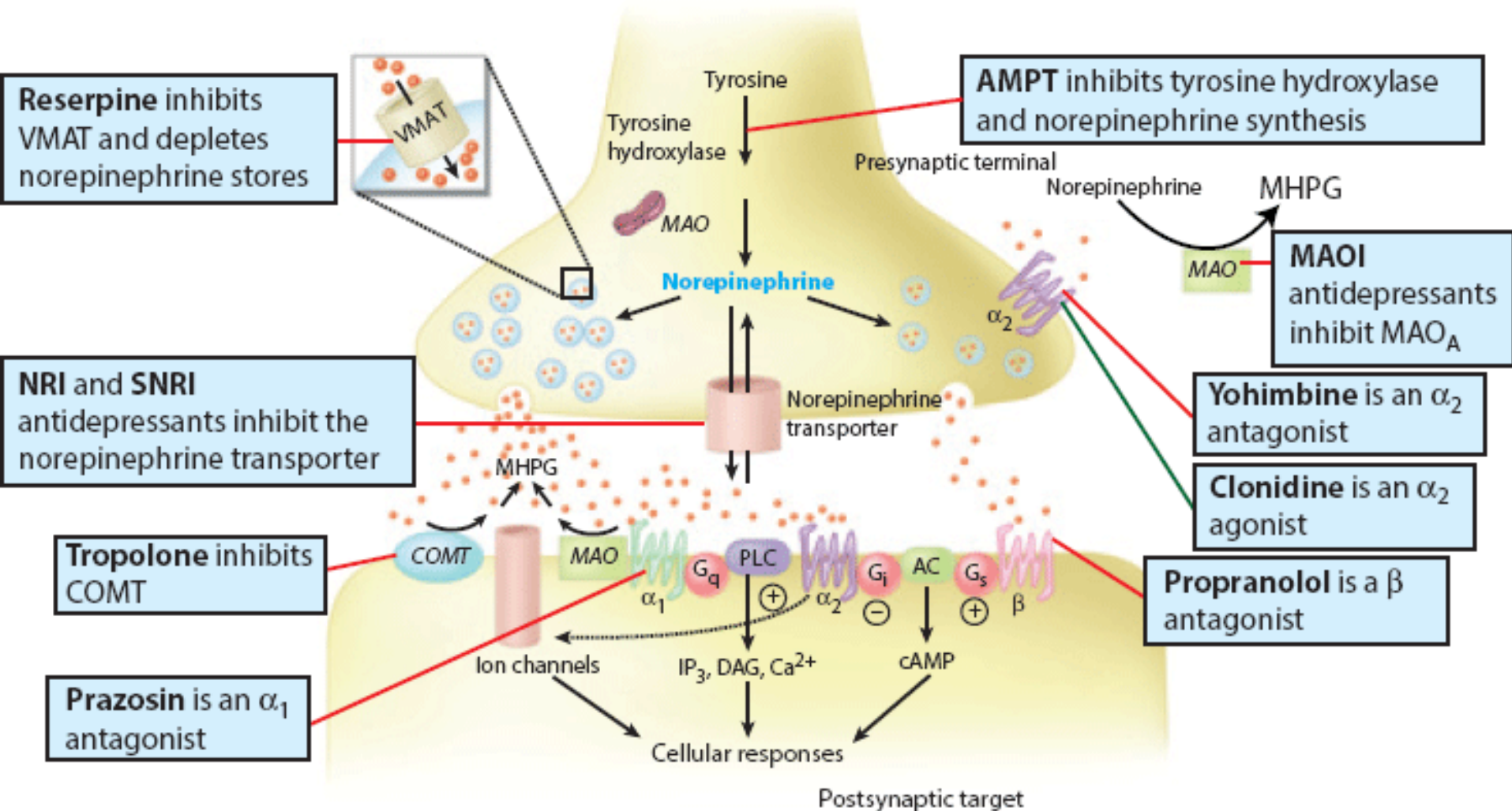
Tất cả đều là thụ thể hướng chuyển hóa



Thụ thể Adrenergic



Một vài ứng dụng





Tóm tắt

1. Có nhiều hệ thống CDTTK, hoạt động trong sự tương tác lẫn nhau.
2. Chất DTTK được phóng thích theo kiểu nền (tonic) hay thoáng qua (phasic)
3. Thụ thể tiếp nhận CDTTK quyết định tác động của chất đó.



Tài liệu tham khảo

1. Lullmann, 2000. *Color Atlas of Pharmacology*. 2nd edition, Thieme, USA, pp. 80-117.
2. Bertram G. Katzung, MD, PhD, 2018, *Basic & Clinical Pharmacology*, 14th edition, Mc Graw Hill, USA, pp. 89-160
3. Roger A. Barker, Francesca Cicchetti, Michael J. Neal, 2012, *Neuroanatomy and Neuroscience at a Glance*, 4th edition, John Wiley & Sons, Ltd, USA, pp.44-45
4. Jaime M. Monti, S. R. Pandi-Perumal, Hanns Mo"ehler, 2010, *GABA and Sleep Molecular, Functional and Clinical Aspects*, Springer Basel AG, Berlin, pp. 5-19



CHÂN THÀNH CẢM ƠN SỰ CHÚ Ý LẮNG NGHE