

**CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH
& DƯỢC LÝ HỌC LIÊN QUAN**

ThS.BS. Đoàn Trúc Quỳnh



MỤC TIÊU



1

Hiểu được sự tổng hợp và chế tiết các chất dẫn truyền thần kinh.

2

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

3

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



DÀN BÀI

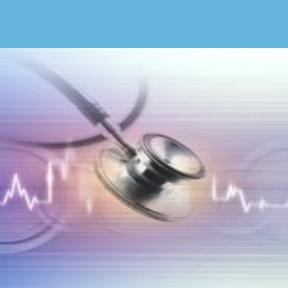
- I. Chất dẫn truyền thần kinh (CDTTK)
 1. Định nghĩa
 2. Tiêu chuẩn
- II. Cơ chế tác động của CDTTK
- III. Một vài cơ chế tác động của thuốc
- IV. Phân loại CDTTK
- V. Các CDTTK quan trọng
 - Hệ GABAergic
 - Hệ Cholinergic,
 - Hệ Adrenergic



HỆ THẦN KINH

Các hoạt động chức năng cơ bản :

- ❖ Lan truyền tín hiệu điện trên trực neuron:
Điện thế động.
- ❖ Dẫn truyền tín hiệu qua synapse thần kinh:
Neurotransmitters (chất dẫn truyền thần kinh)



CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH

Định nghĩa

- ❖ Là chất hóa học nội sinh có nhiệm vụ dẫn truyền các tín hiệu qua synapse thần kinh đến tế bào đích.
- ❖ Sự phóng thích các chất dẫn truyền thần kinh xảy ra :
 - Sau điện thế động được truyền đến xi-nap
 - Khi không có kích thích điện.

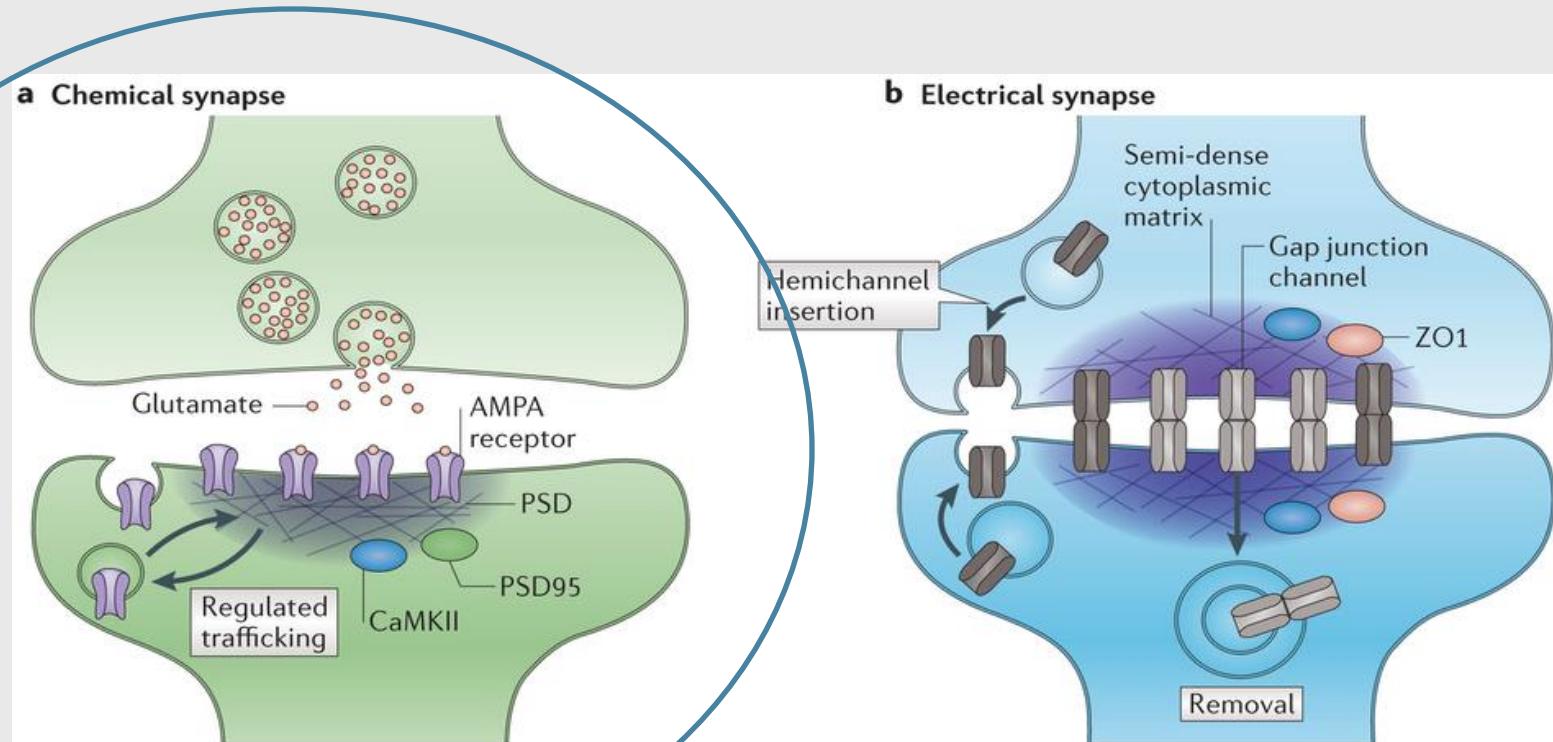


CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH

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.

CÁC LOẠI SYNAPSE



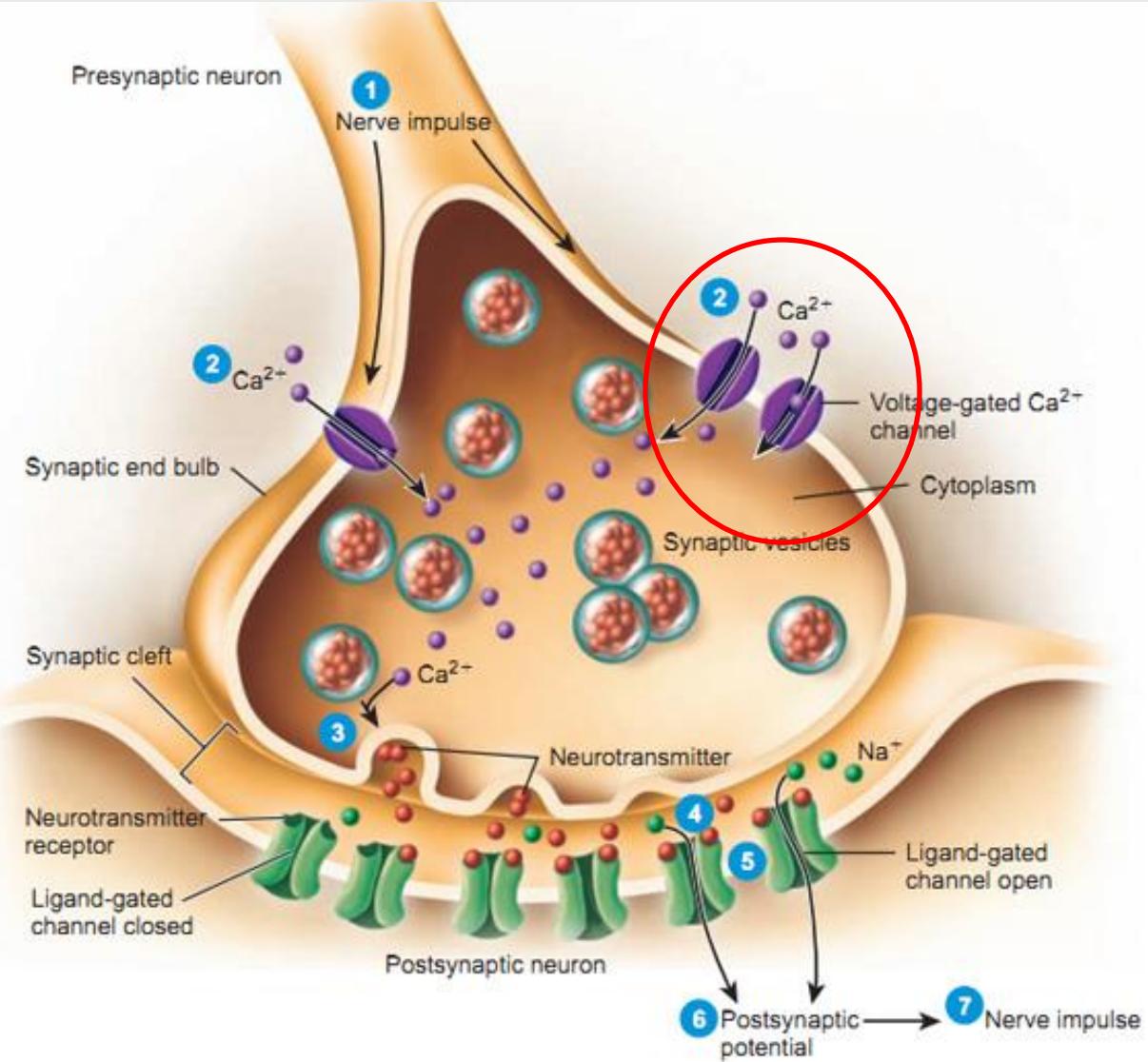
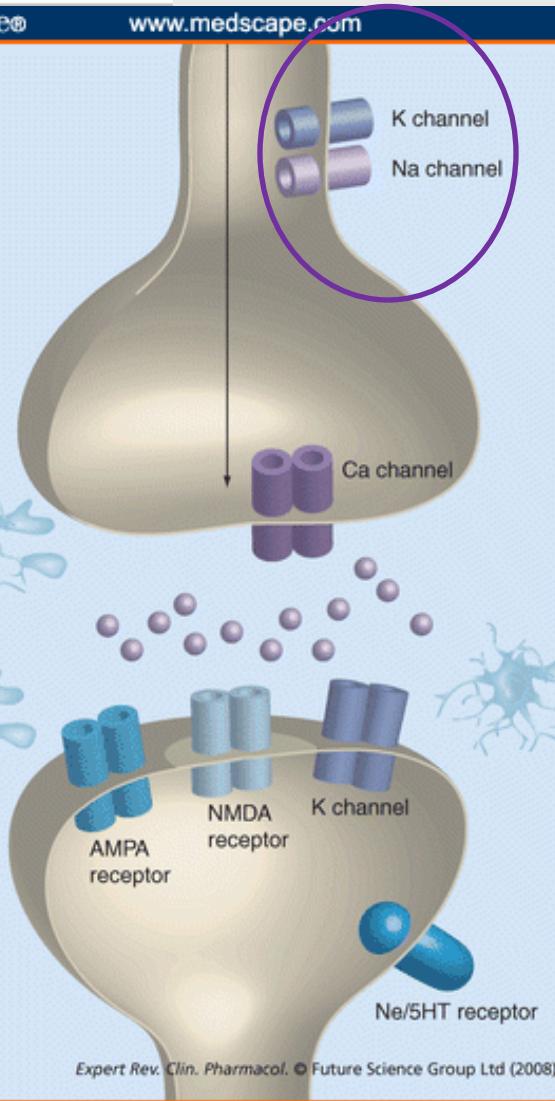
Nature Reviews | Neuroscience

DẪN TRUYỀN THẦN KINH



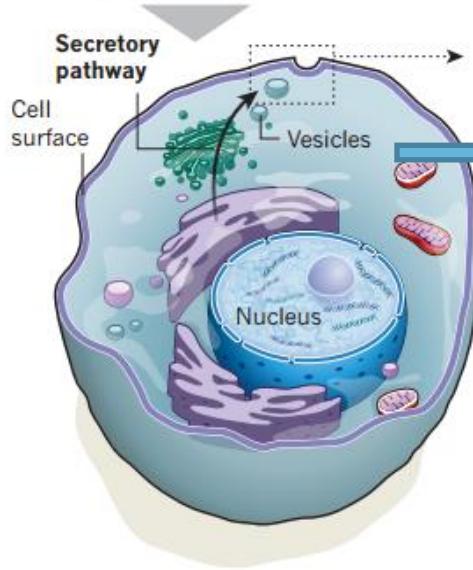
Medscape®

www.medscape.com

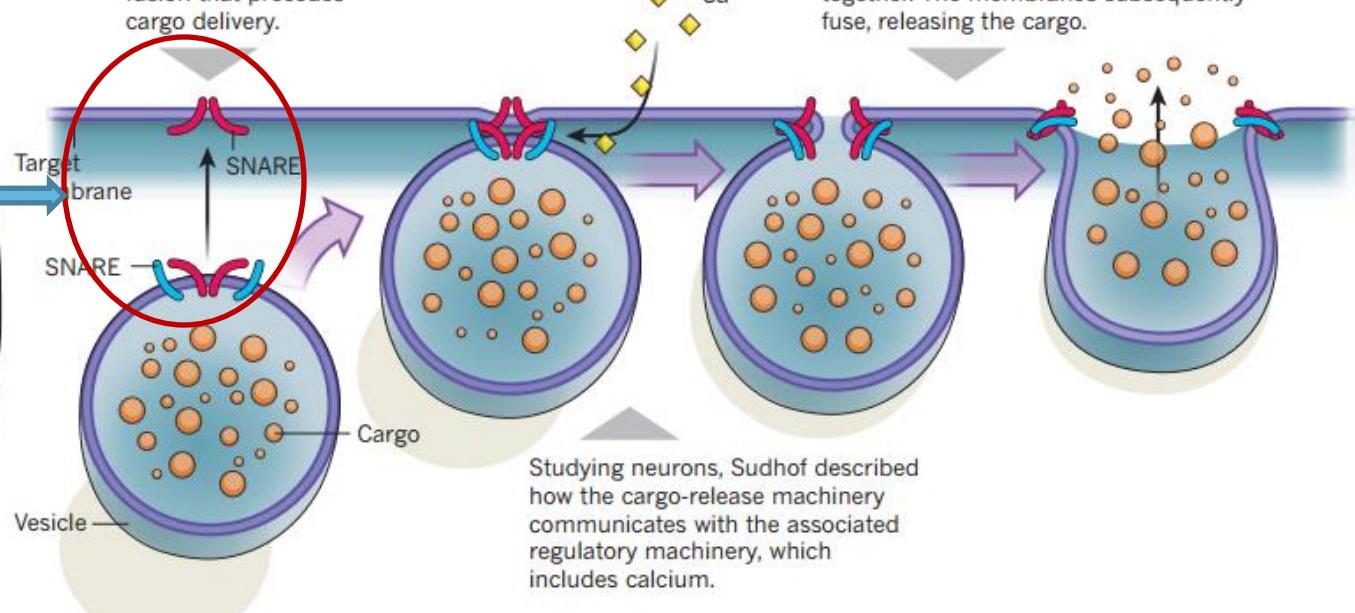


Nobel 2013 Physiology - medicine

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

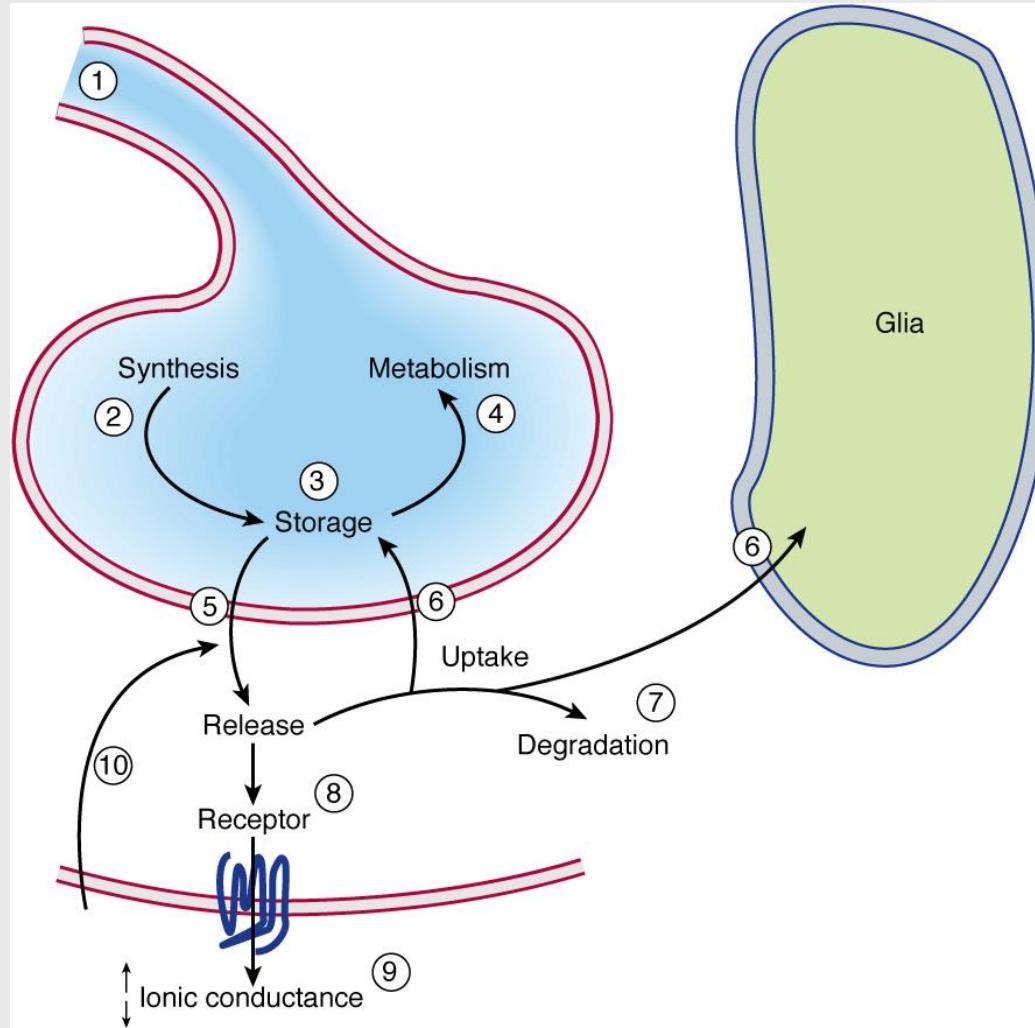


Rothman revealed that SNARE proteins mediate membrane fusion that precedes cargo delivery.



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

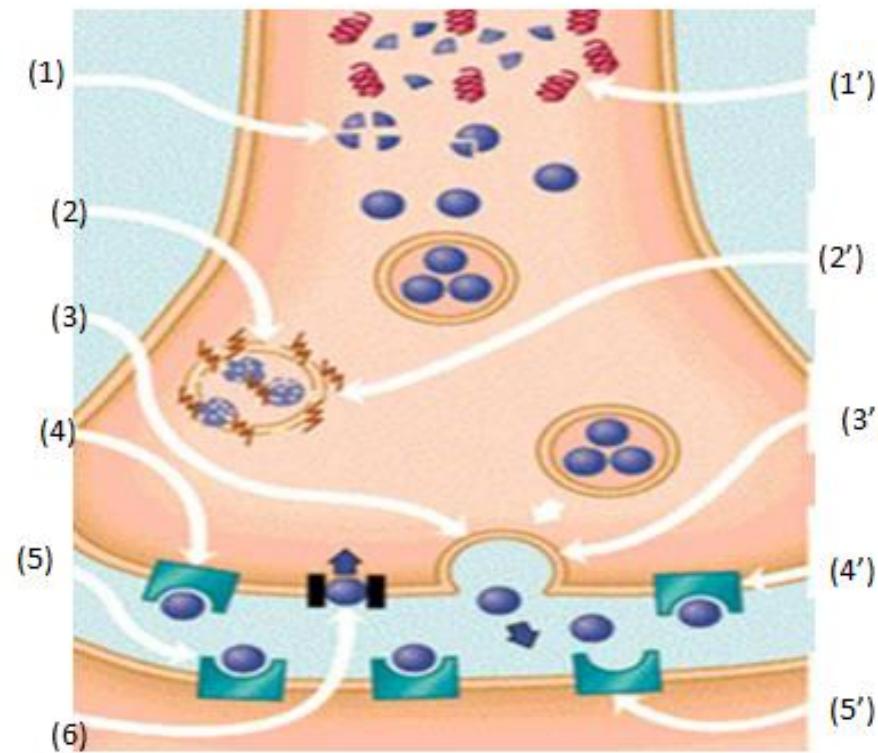
CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC

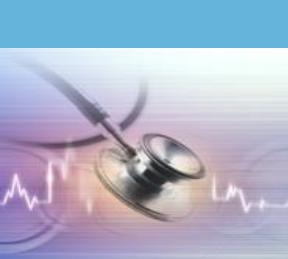


TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC TẠI SYNAPSE

Tác dụng đồng vận

Tác dụng đối vận





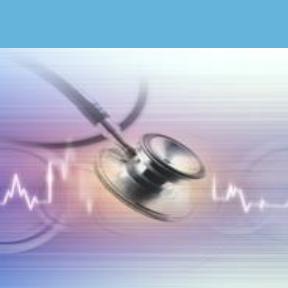
TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC TẠI SYNAPSE

Thuốc 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, chẹn tác dụng ức chế phóng thích chất DTTK
5. Gắn thụ thể hậu xi-nap tăng hoạt hóa
6. Ức chế tái hấp thu

Thuốc tác động 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



PHÂN LOẠI CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH

- ❖ Phân loại theo nhóm
- ❖ Phân loại theo sinh hóa
- ❖ Phân loại theo sinh lý



CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH

TABLE 3.1

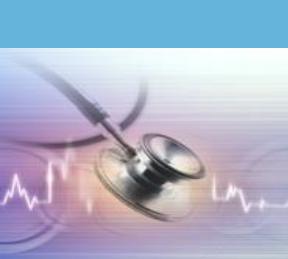
General Functions of
Neurotransmitters

Neurotransmitter	Function
Acetylcholine	Control of movement, cognition, autonomic control
Dopamine	Affect, reward, control of movement
γ -Aminobutyric acid	General inhibition
Glutamate	General excitation, sensation
Glycine	General inhibition
Nitric oxide	Vasodilation, metabolic signaling
Norepinephrine	Affect, alertness
Opioid peptides	Control of pain
Serotonin	Mood, arousal, modulation of pain, gut regulation
Substance P	Transmission of pain



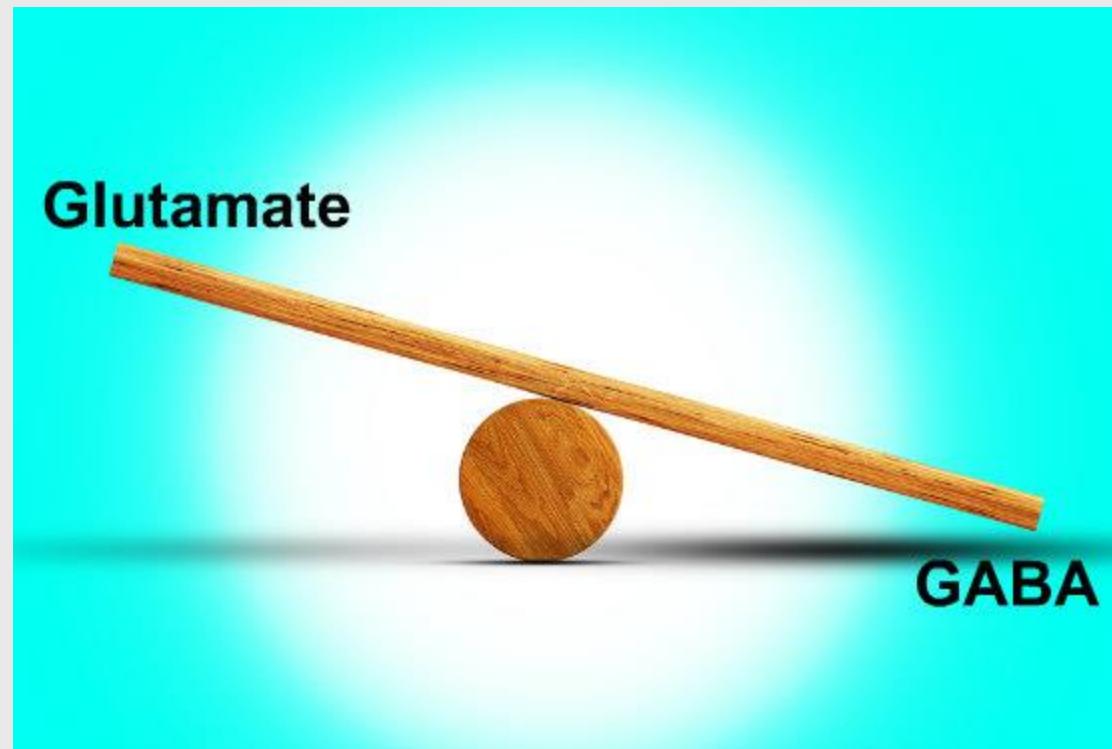
CÁC CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH QUAN TRỌNG

- ❖ GABA
- ❖ Glutamate
- ❖ Acetylcholine
- ❖ Norepinephrine.
- ❖ Dopamine



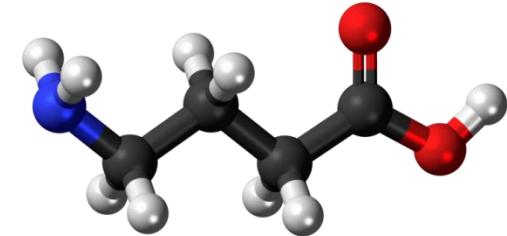
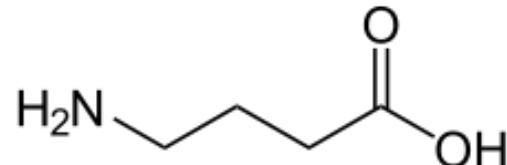
GABA

- ❖ Chất dẫn truyền thần kinh ức chế chính





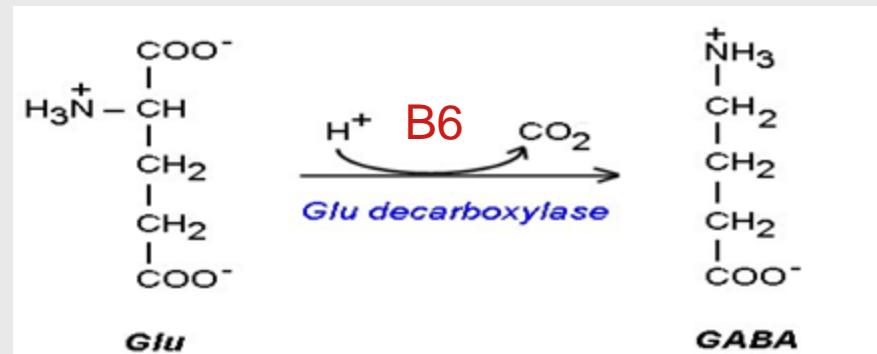
GABA



- ❖ Gamma amino butyric acid (GABA) là CDTTK ức chế chính.
- ❖ Phân bố rộng ở não bộ
- ❖ Liên quan đến nhiều rối loạn : co giật, lo âu, tâm thần phân liệt, nghiện rượu...

Tổng hợp và dự trữ

- ❖ Tổng hợp từ aa L-glutamic.
- ❖ Vit B6 : cofactor
- ❖ Glutamic acid decarboxylase (GAD) hiện diện ở các neurons và ở ngoại biên(tế bào đảo tụy và dịch cơ thể)
- ❖ GAD xúc tác cắt bỏ nhóm α- carboxyl
- ❖ Gene GAD 65 và GAD 67 mã hóa GAD



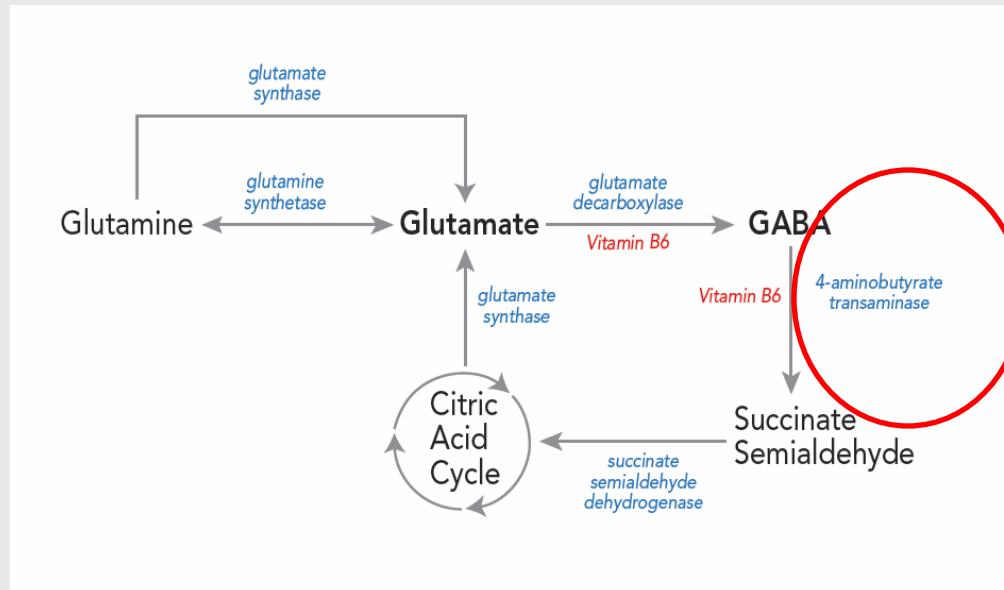


KẾT THÚC HOẠT ĐỘNG

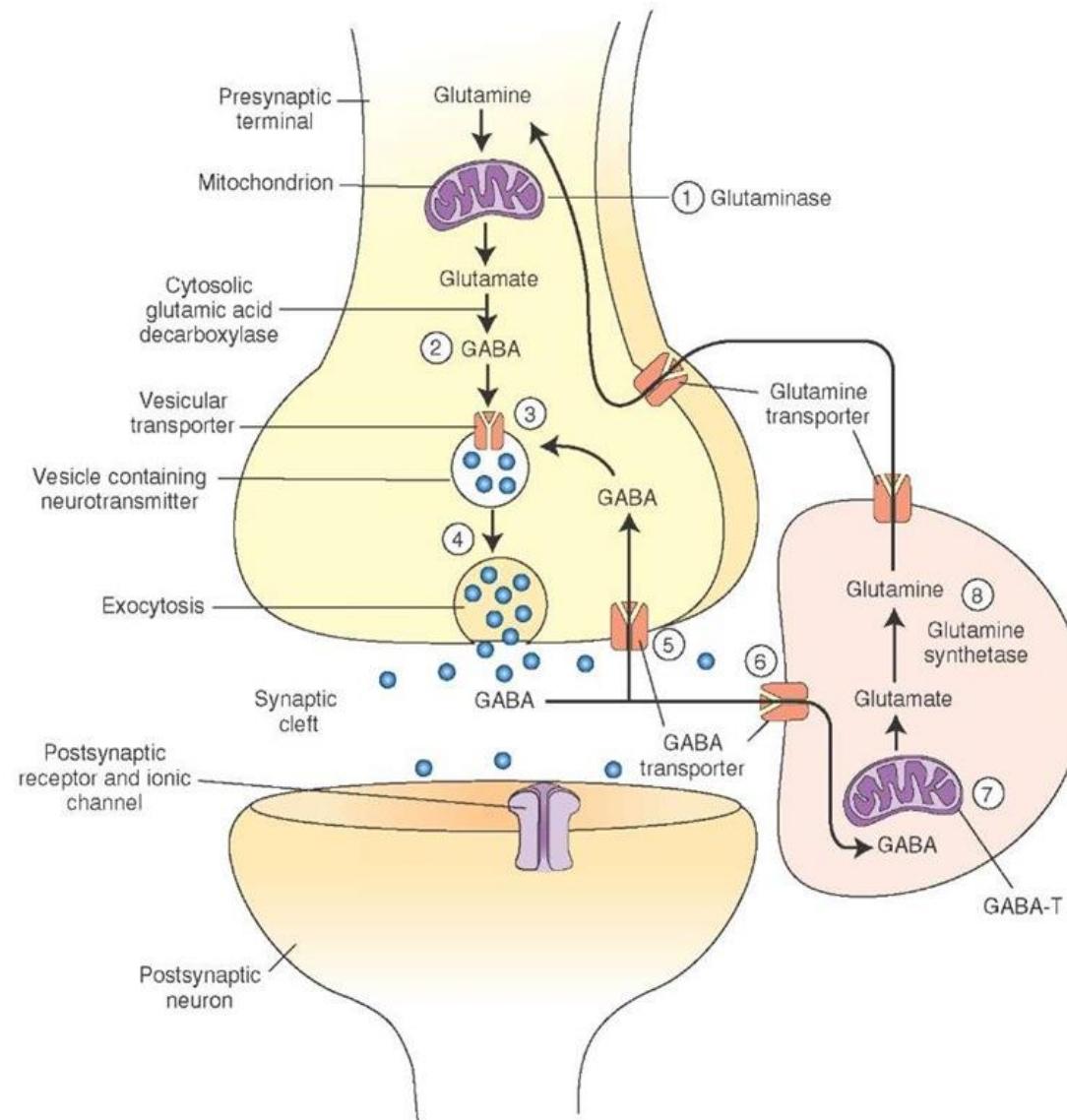
- ❖ GABA transporter (GAT)
- ❖ GAT1 là thụ thể tiền synapse.
- ❖ GAT2-4 : chưa xác định vị trí rõ ràng.
- ❖ Tiagabine khóa thụ thể GAT1- tăng nồng độ GABA tại synapse- chống co giật

Phá hủy

- ❖ GABA bị thoái giáng (dị hóa) bởi GABA transaminase (GABA-T)
- ❖ GABA-T là men biểu bộ trên bề mặt tế bào, gắn với màng tế bào, hướng ngoài tế bào



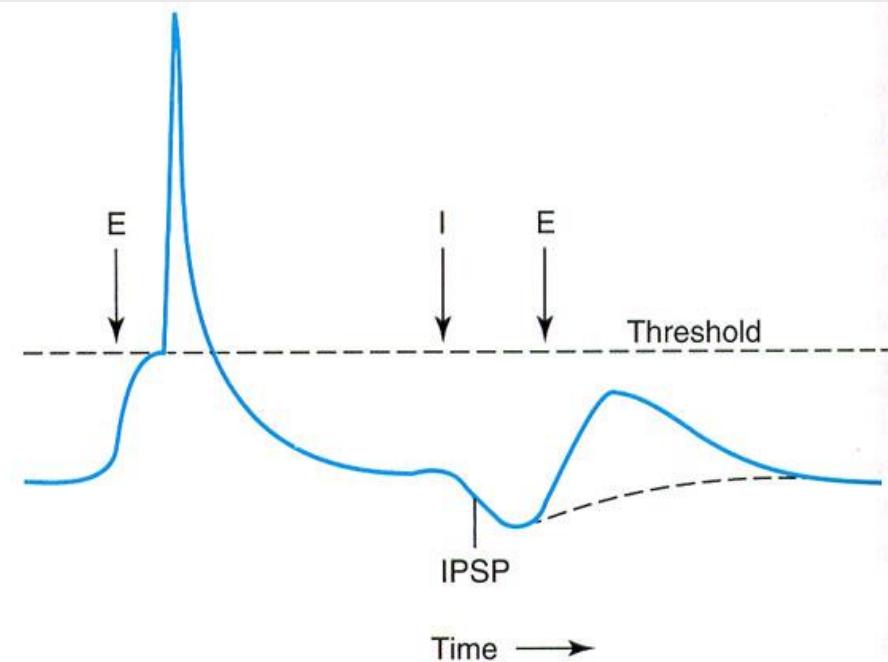
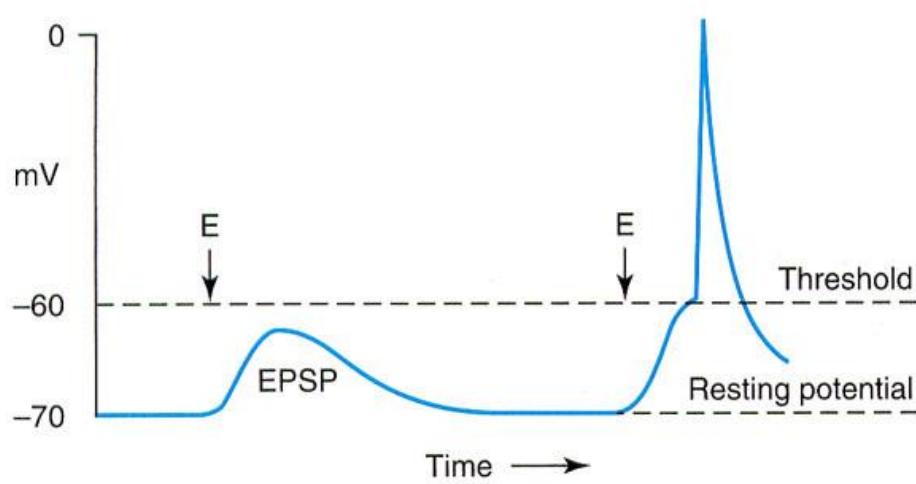
GABA: TỔNG HỢP- PHÓNG THÍCH - PHÁ HỦY- TÁI HẤP THU





Tác động lên thụ thể GABA sau synapse

Gây quá phân cực màng tế bào

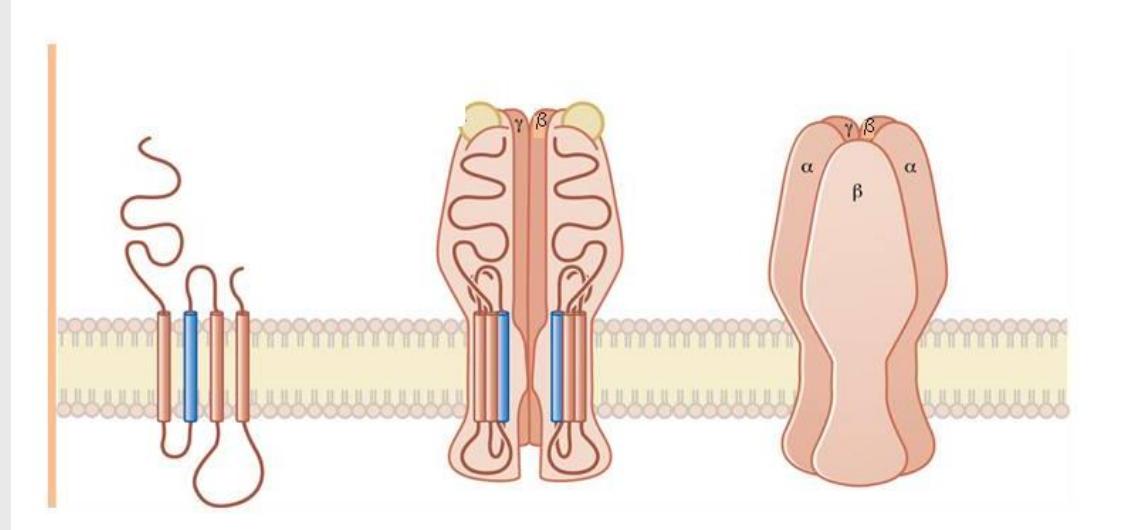




Thụ thể GABA

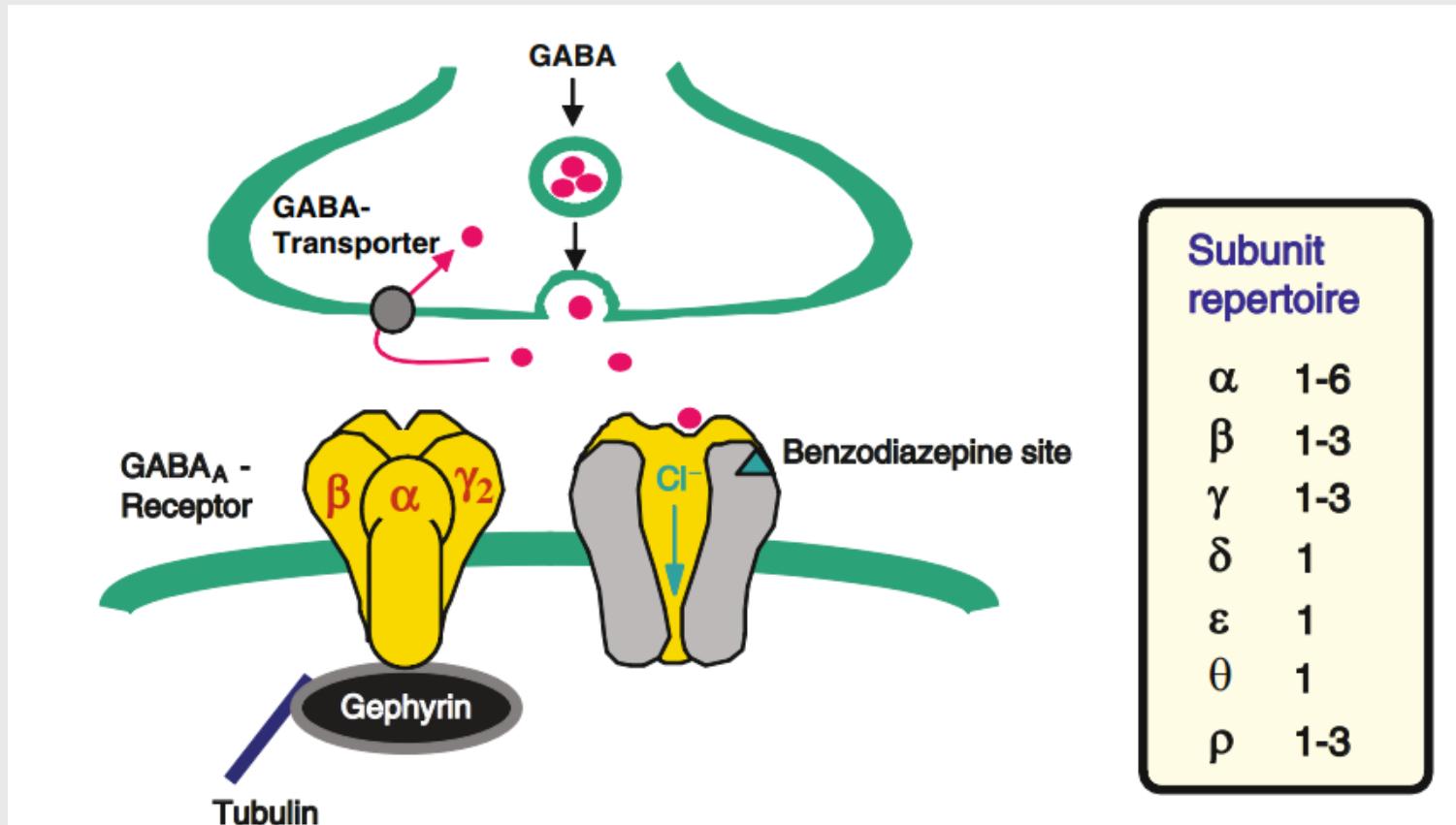
- ❖ GABAA – kiểm soát kênh Cl-
- ❖ GABAB - kiểm soát kênh K+
- ❖ GABAC

GABA A



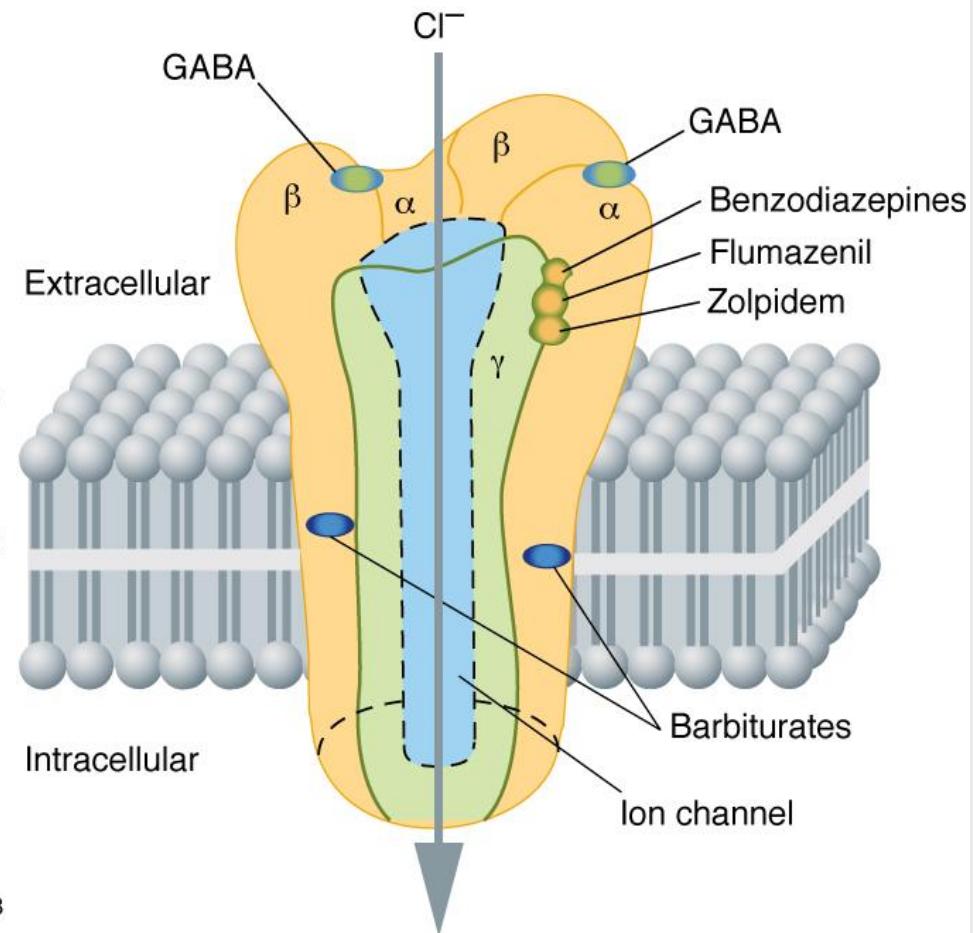
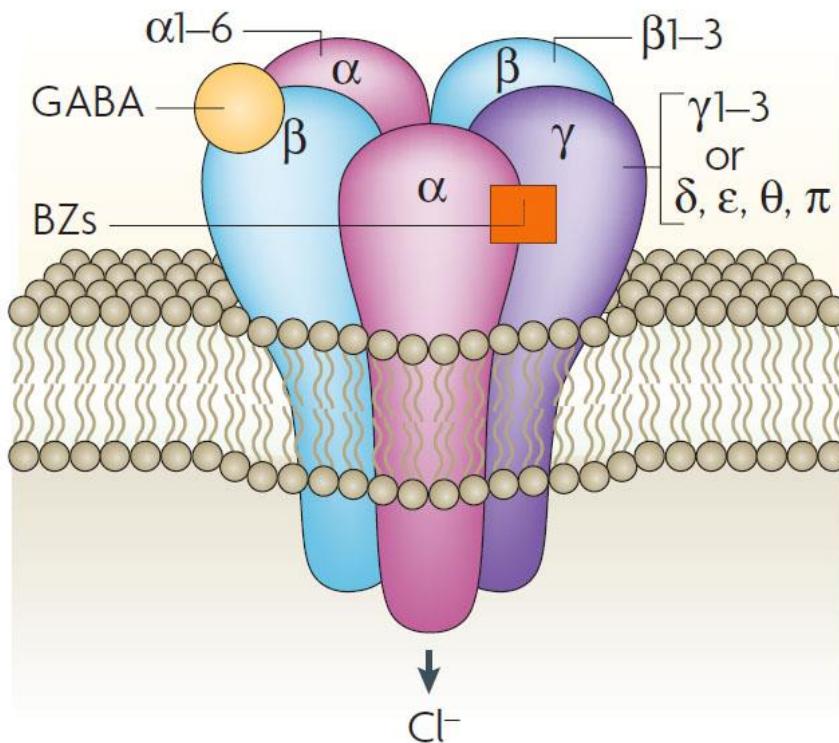
- ❖ Thụ thể liên kết với kênh ion
- ❖ Phân bố khắp não bộ.
- ❖ Gồm 5 bán đơn vị - mỗi bán đơn vị gồm 4 vòng xoắn α -helix
- ❖ Thụ thể gắn vào giữa domain α và β

Thụ thể GABA A



Thụ thể GABA A

GABA_A receptor





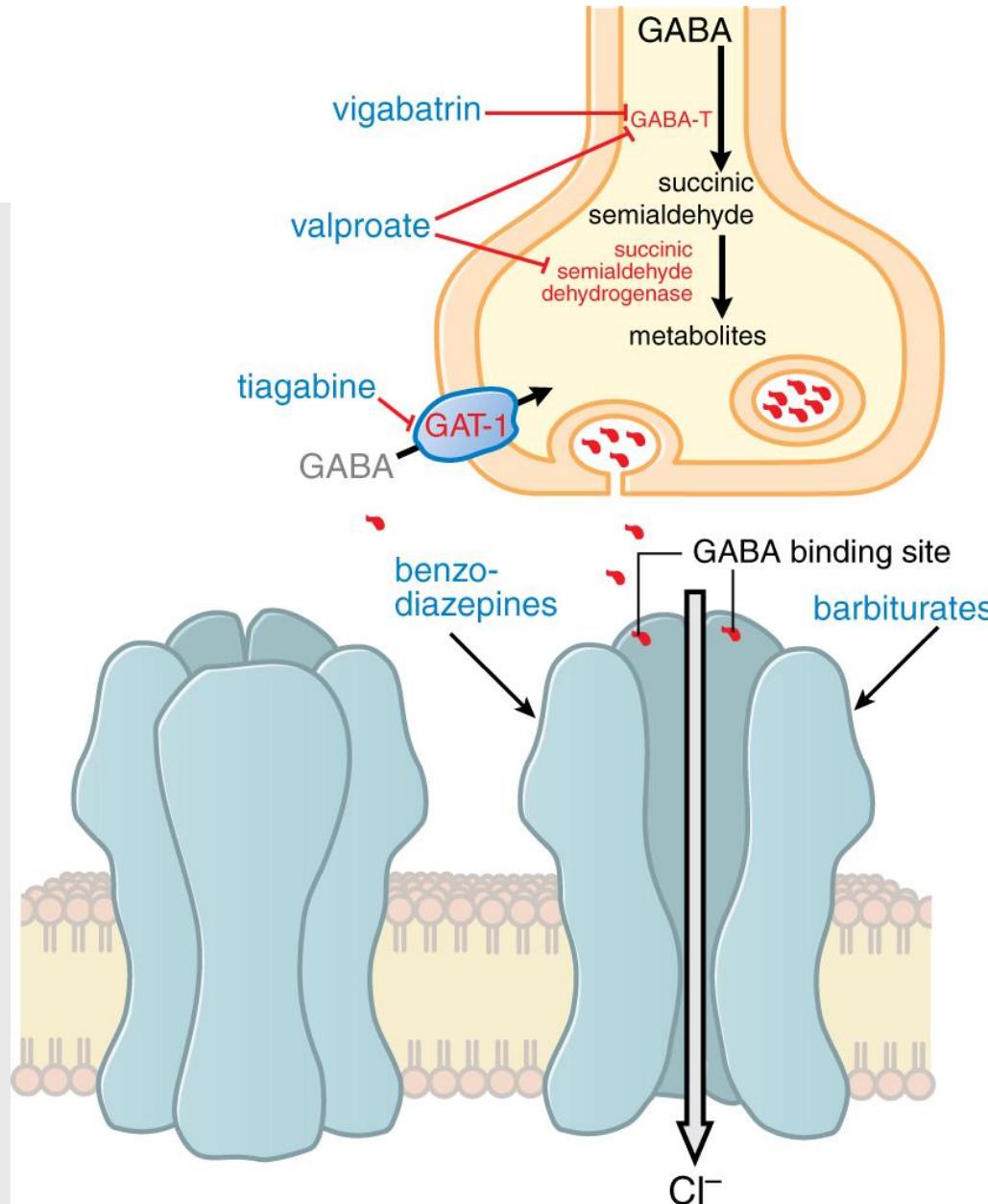
Thụ thể GABA A

Table 14–2

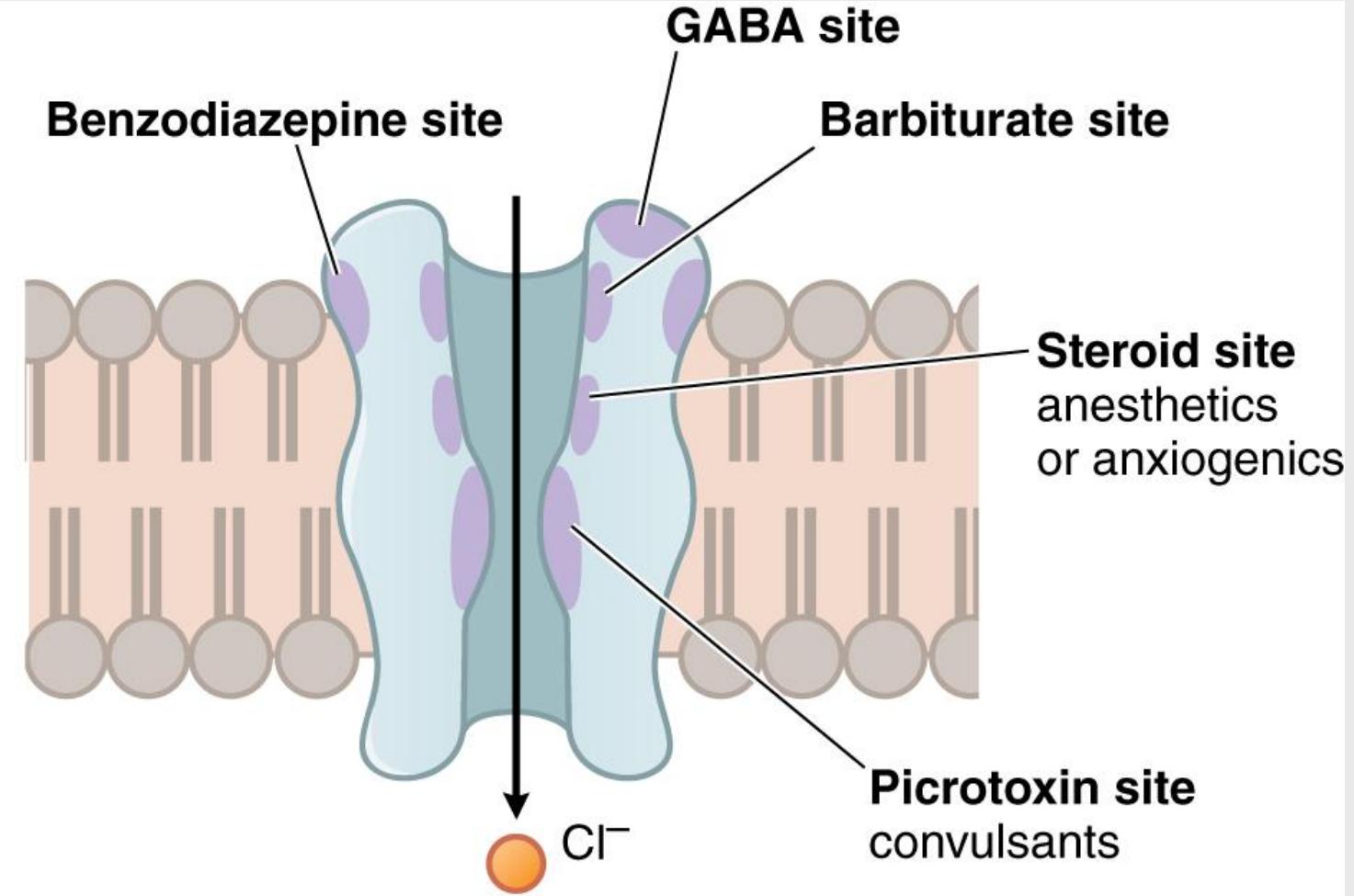
Composition, Distribution, and Major Functions of GABA_A Receptors

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.



GABA A





TÁC ĐỘNG LÊN THỤ THẺ GABA A

A

Control

2 pA |

130 ms

B

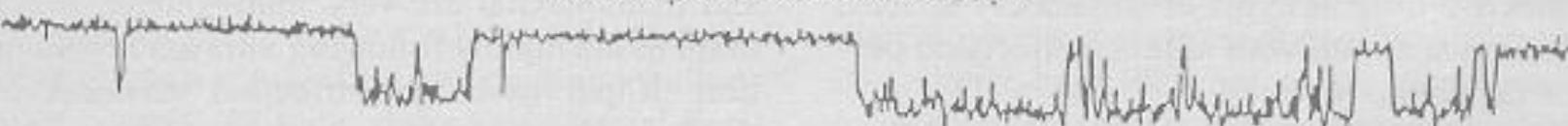
GABA 2 μ M

C

GABA 2 μ M + Diazepam 20 nM

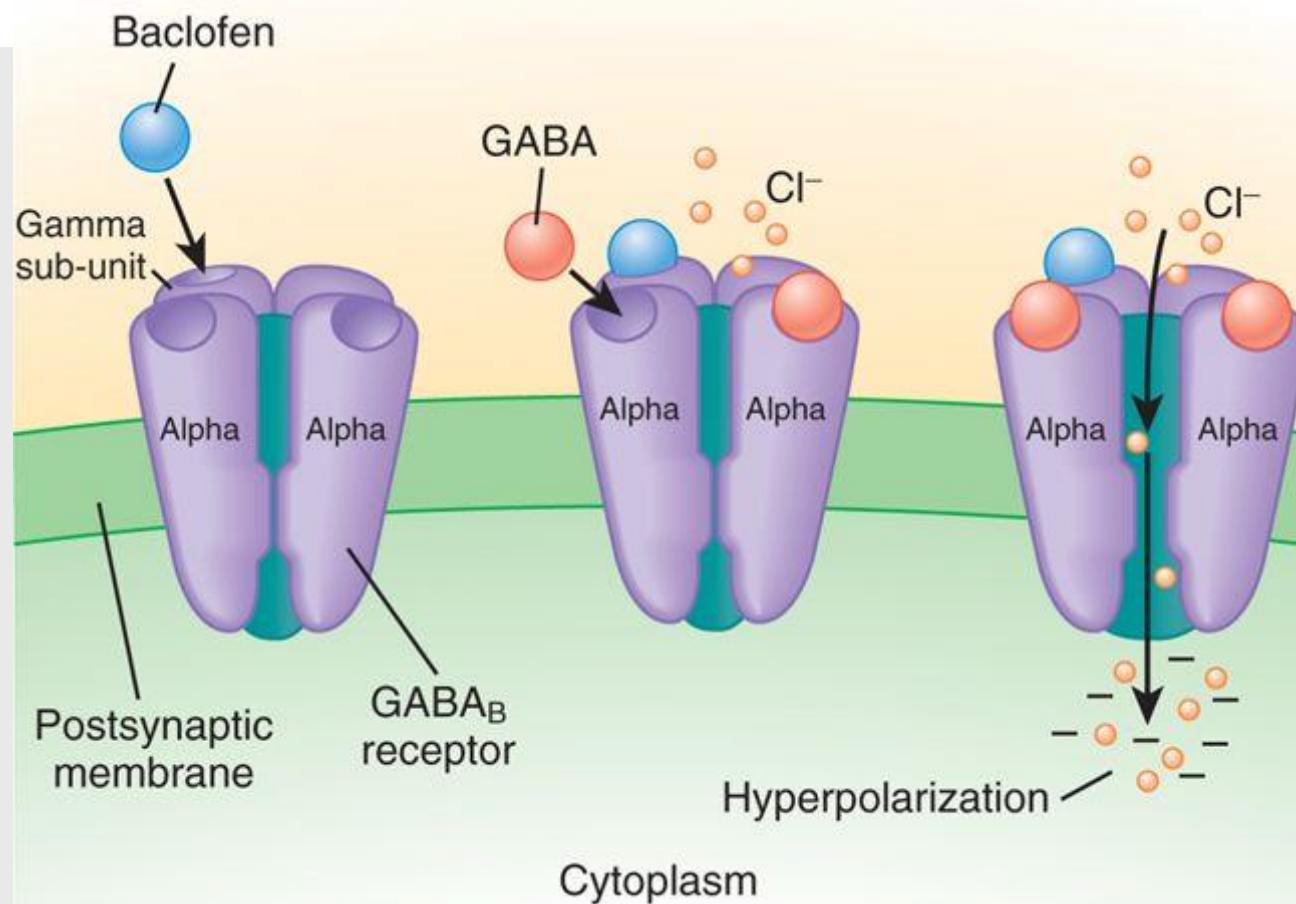
D

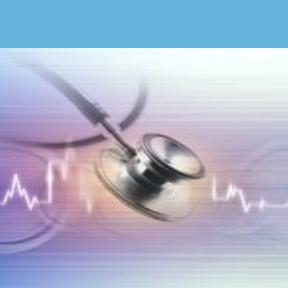
GABA 2 μ M + Phenobarbital 500 μ M



Baclofen

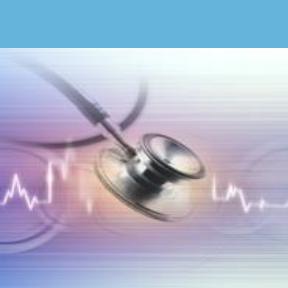
Synaptic cleft





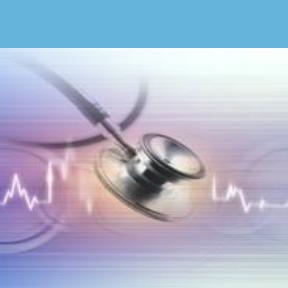
Thụ thể GABAB

- ❖ 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.
- ❖ Gene GABA B 1
 - GABA B (1A) - lớp tế bào hạt
 - GABA B (1B) - tế bào Purkinje.
- ❖ Gene GABA B 2



GABAB

- ❖ Tất cả các chất đồng vận và đối vận GABA B liên kết với phần ngoại bào của tiểu đơn vị GABA B (1).
- ❖ Chất đối kháng thụ thể GABA B ngăn chặn hoạt động của Hydroxybutyrate Gamma (GHB)

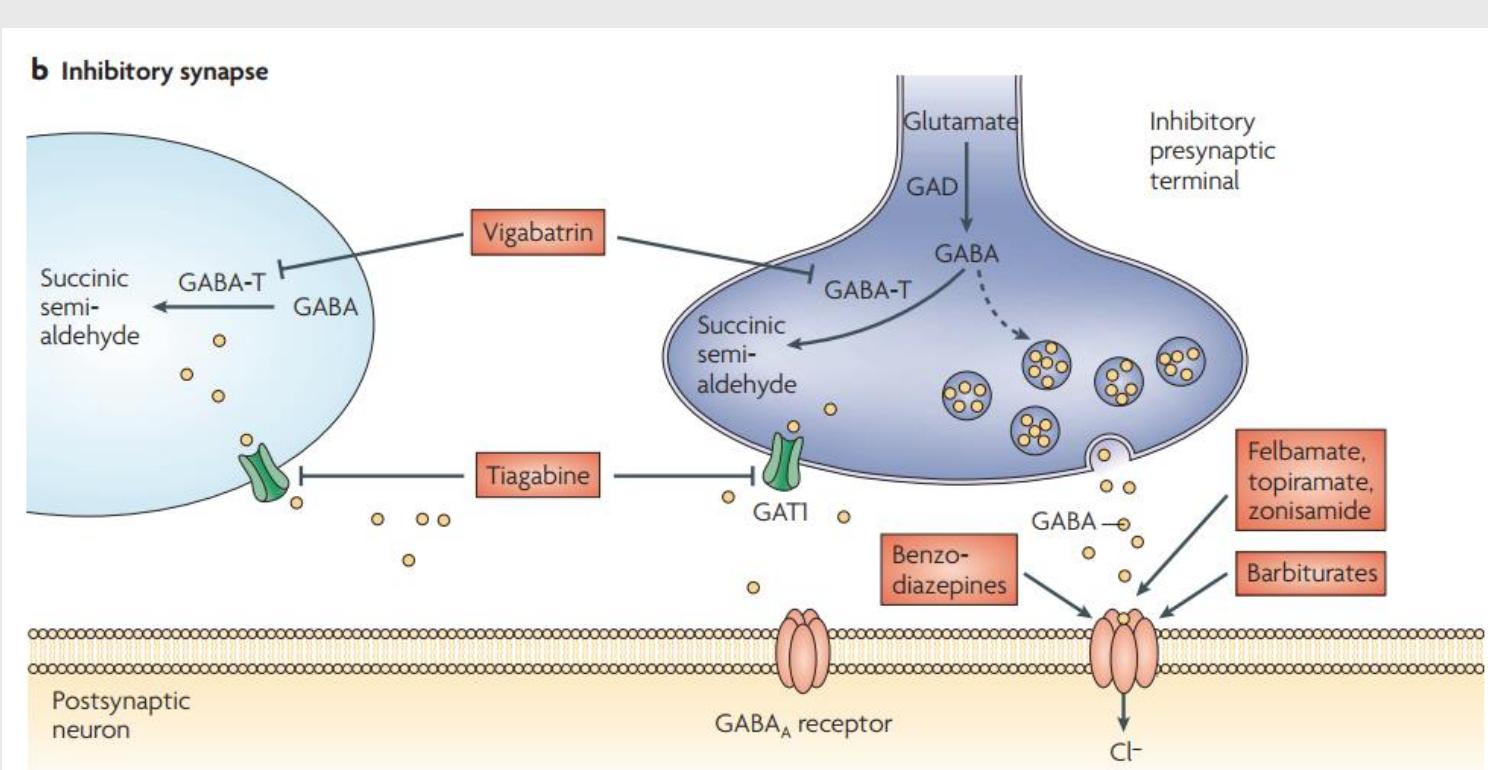


GABA C

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



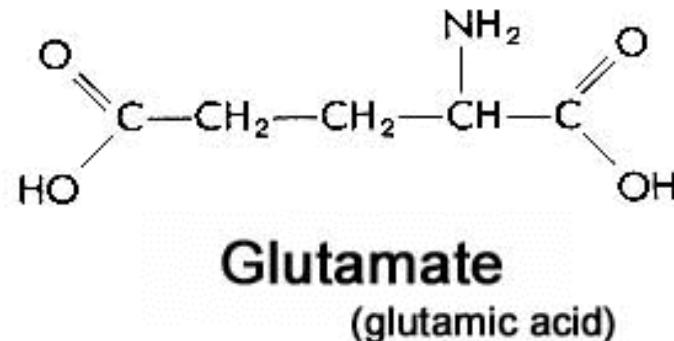
MỘT SỐ THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ GABANERGIC

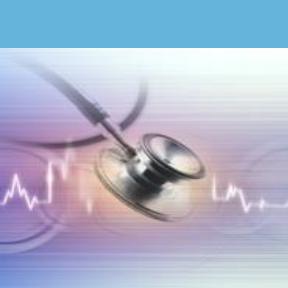




GLUTAMATE

- ❖ Là CDTTK kích thích chính ở não.
- ❖ Liên quan đến nhận thức, trí nhớ, học tập
- ❖ Khoảng $\frac{1}{2}$ synapse phóng thích ra chất này.
- ❖ Glutamate có nhóm chức carboxyl và amin, cùng với 1 chuỗi bên : cùng gắn vào cùng 1 nguyên tử carbon,

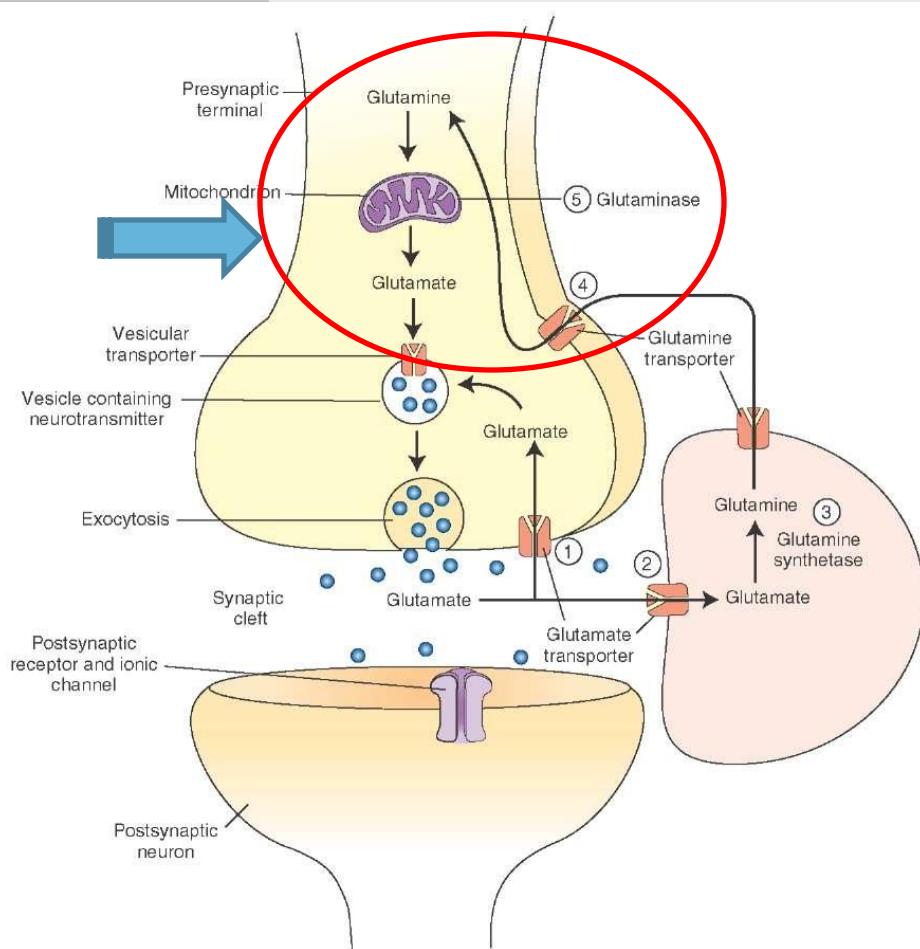




GLUTAMATE

- ❖ Là acid amin không thiết yếu nên không đi qua được hàng rào máu não mà được tổng hợp từ tiền chất ở tại neuron.
- ❖ Tiền chất chính là glutamine, được giải phóng từ các tế bào thần kinh đệm.
- ❖ Sau khi glutamine được phóng thích ra → hấp thu vào đầu tận tiền synapse

GLUTAMATE- TỔNG HỢP

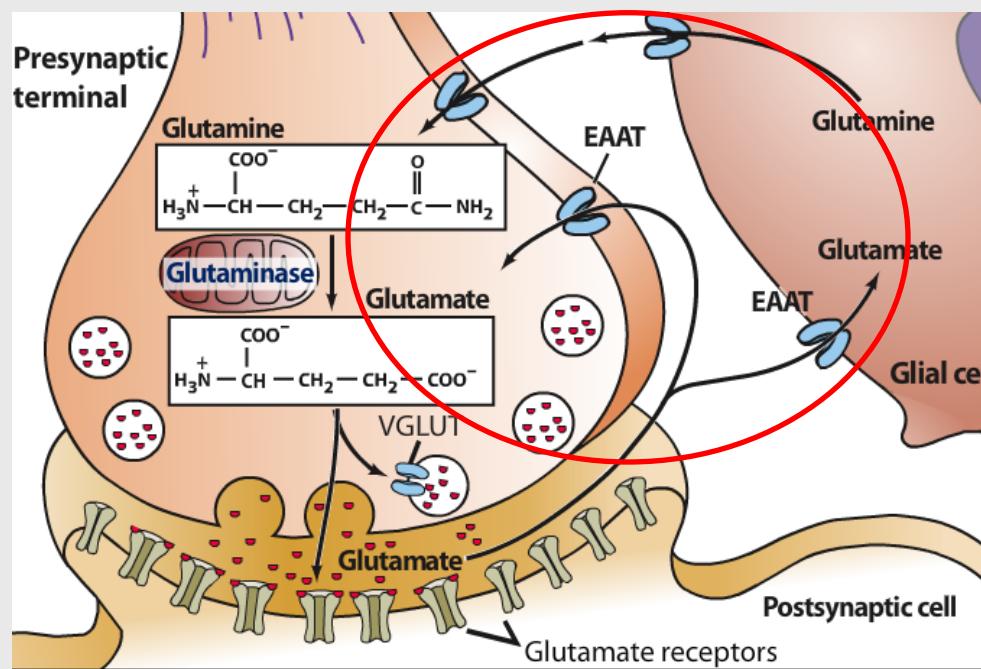


Glutamine → glutamate nhò:

- Men glutaminase ty thể
- 2-oxoglutarate (chất trung gian của chu trình Krebs)
- Một số chất từ chuyển hóa đường

- ❖ Glutamate được đóng gói vào các túi nhờ chất vận chuyển là VGLUT.
- ❖ Glutamate được phóng thích vào khe synapse, gắn vào các thụ thể ở màng sau synapse.
- ❖ Glutamate được loại bỏ khỏi khe synapse bởi chất vận chuyển acid amin kích thích (EAATs: excitatory amino acid transporters).

- ❖ Có 5 loại EAATs khác nhau có ái lực cao với glutamate. Một vài EAATs trong số này có ở tế bào thần kinh đệm và ở đầu tiên synapse.



- 
- ❖ Glutamate được tái hấp thu vào tế bào thần kinh đệm.
- Glutamine synthetase**
- ❖ Glutamate $\xrightarrow{\text{Glutamine synthetase}}$ glutamine
 - ❖ Glutamine được đưa ra khỏi tế bào thần kinh đệm, đưa vào đầu tận tiền synapse
 - ❖ Duy trì sự cung cấp amino acid để tổng hợp CDTTK
 - ❖ Chu trình Glutamate \leftrightarrow glutamine



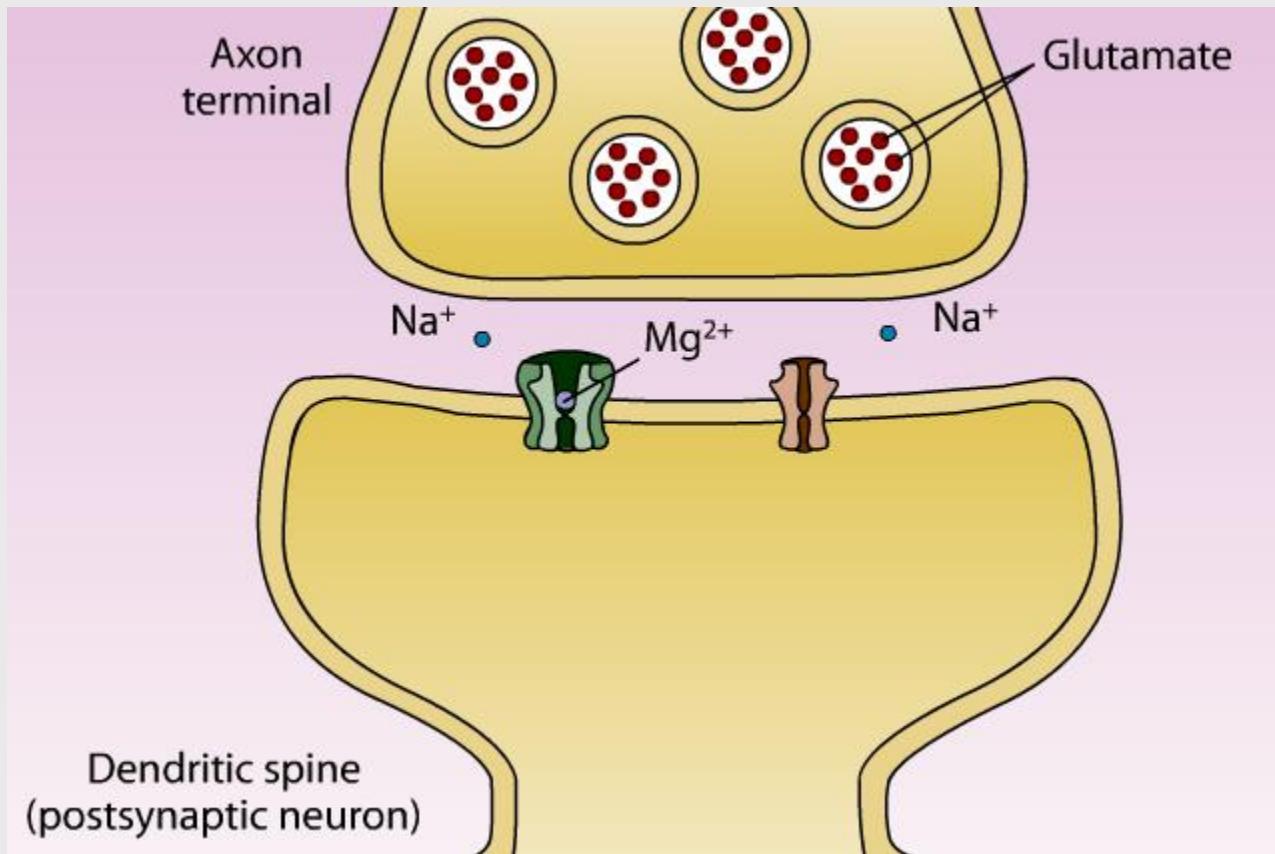
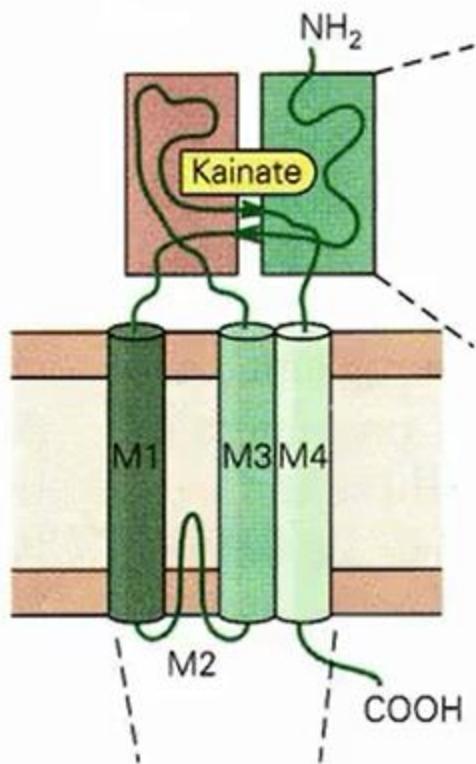
Glutamate receptor (GluR)

- ❖ Thụ thể hướng ion :
 - NMDA (*N*-methyl-D-aspartate)
 - AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate)
 - Kainate
- ❖ Thụ thể hướng chuyển hóa (mGluRs)

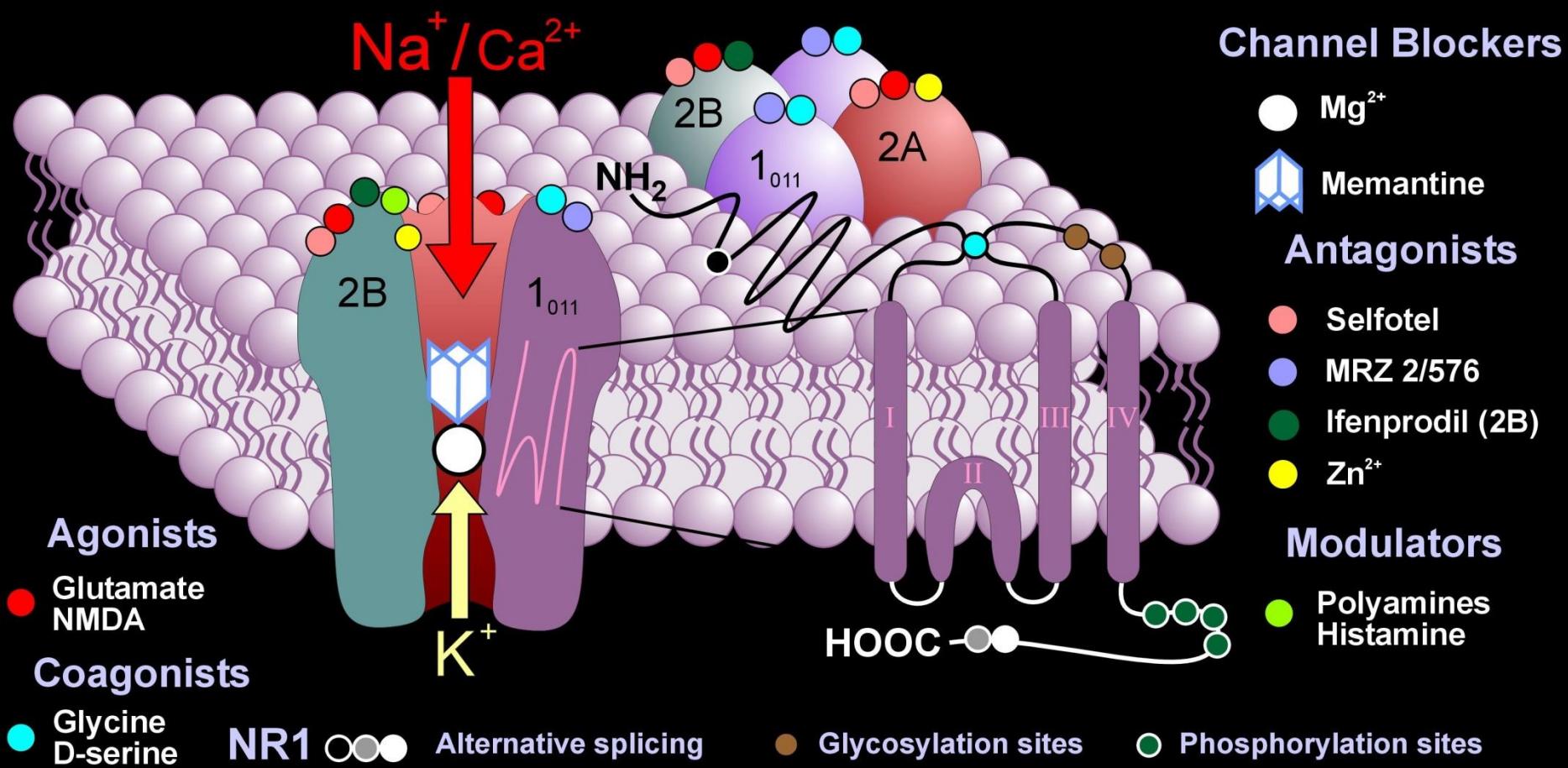
GluR

Glutamate Receptors

AMPA-type
Kainate-type
NMDA-type



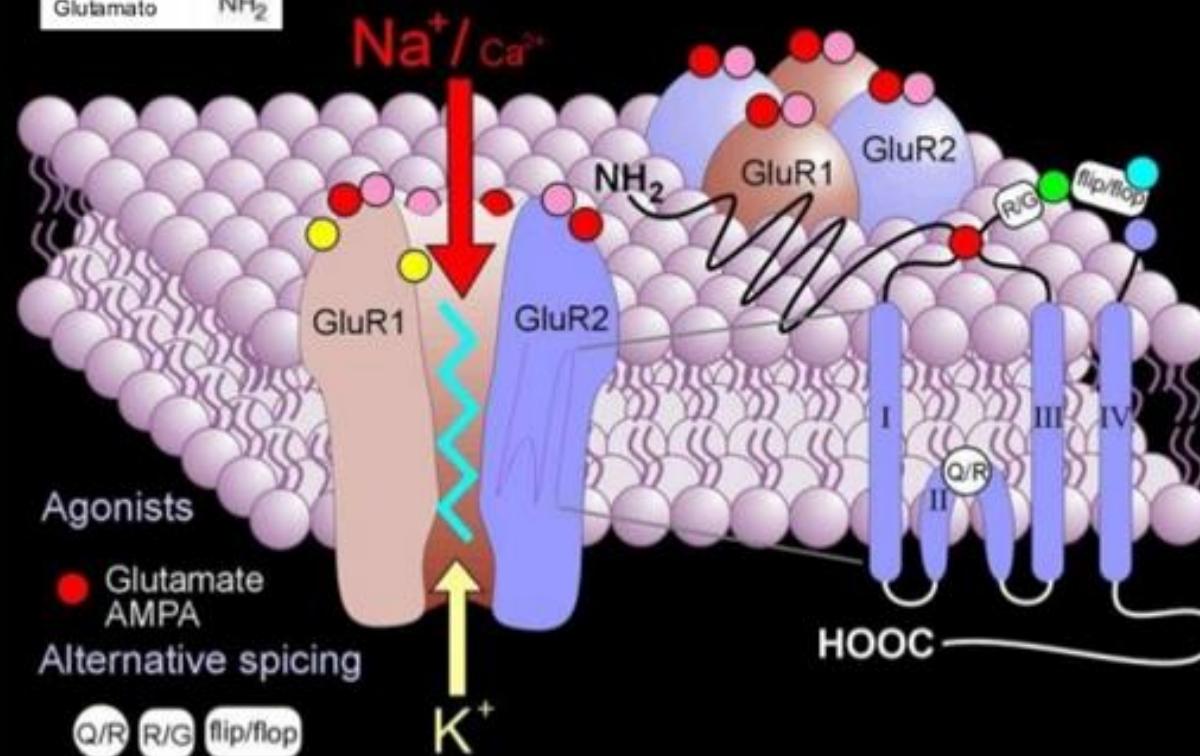
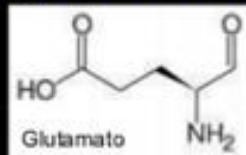
NMDA



AMPA

AMPA

(alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)

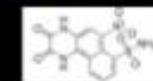


Toxins
Polyamines



Antagonists

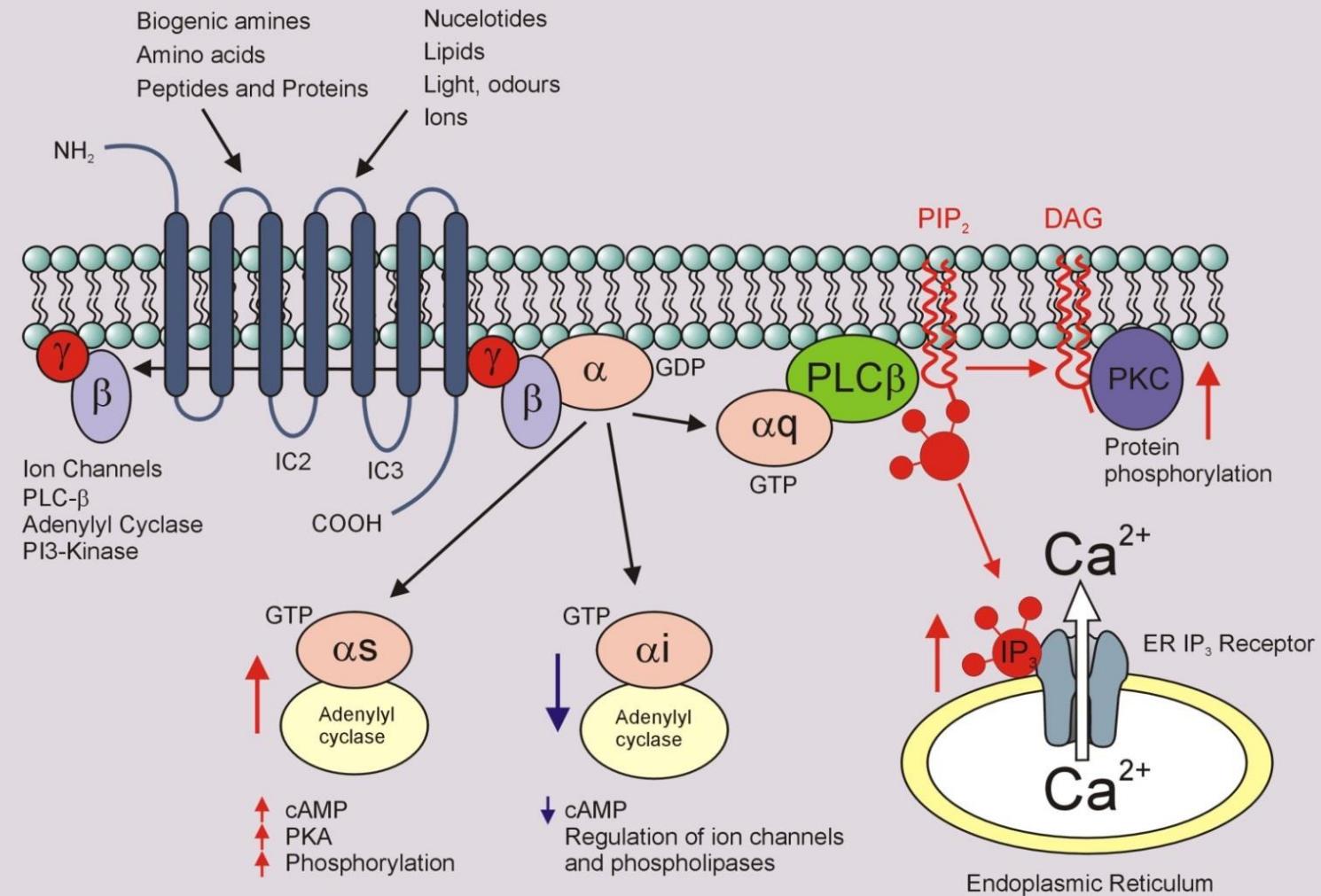
- NBQX
- GYKI 52466
- Zn^{2+}



Modulators

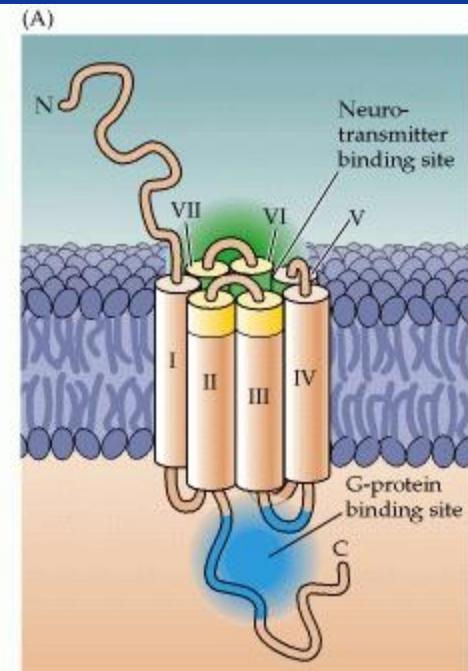
- Cyclothiazide
- Aniracetam
- Zn^{2+}

mGluR



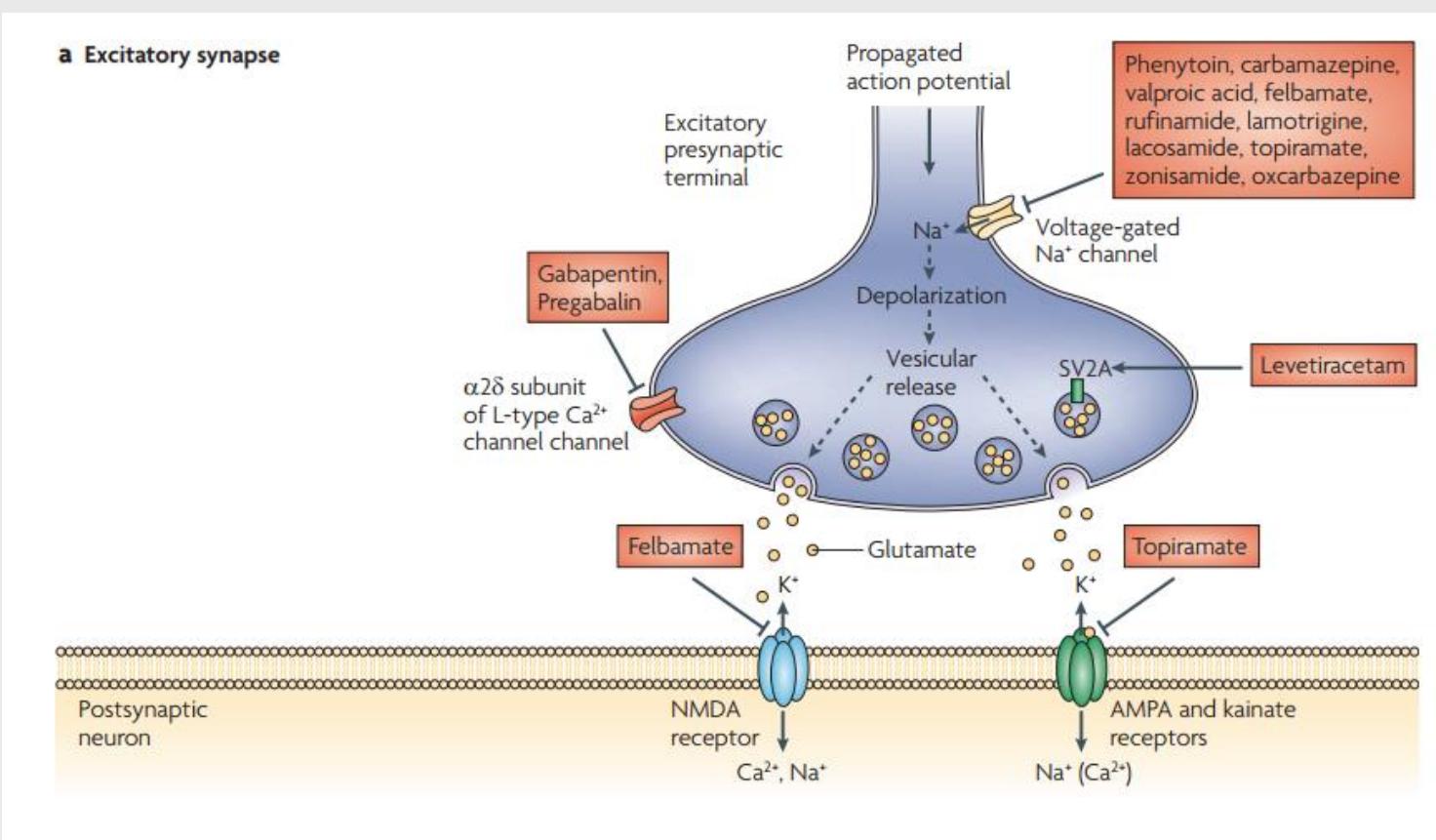


mGluR

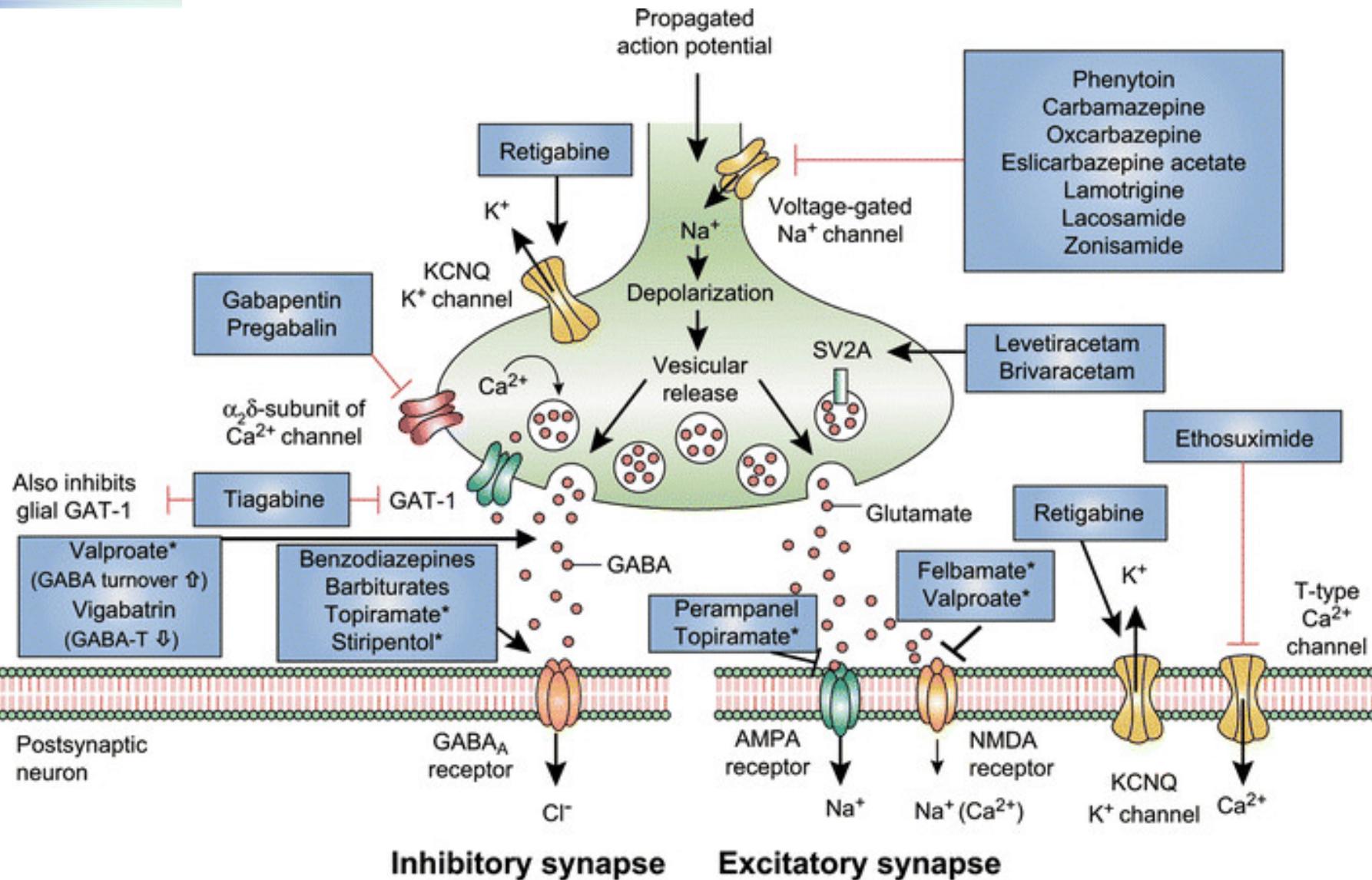


—(B)

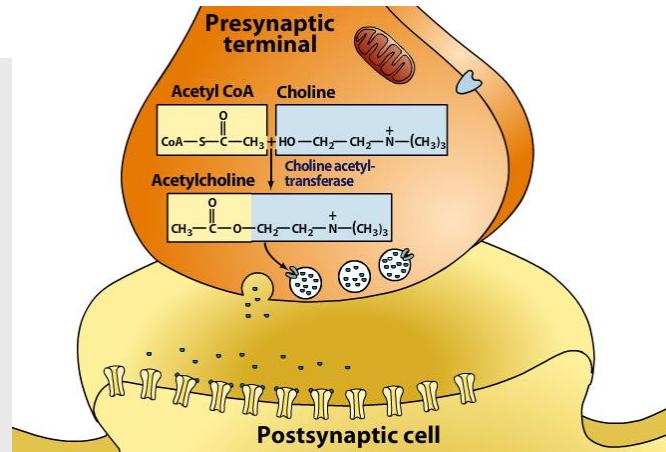
THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ THỐNG GLUTAMATE



THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ THỐNG GLUTAMATE- GABA



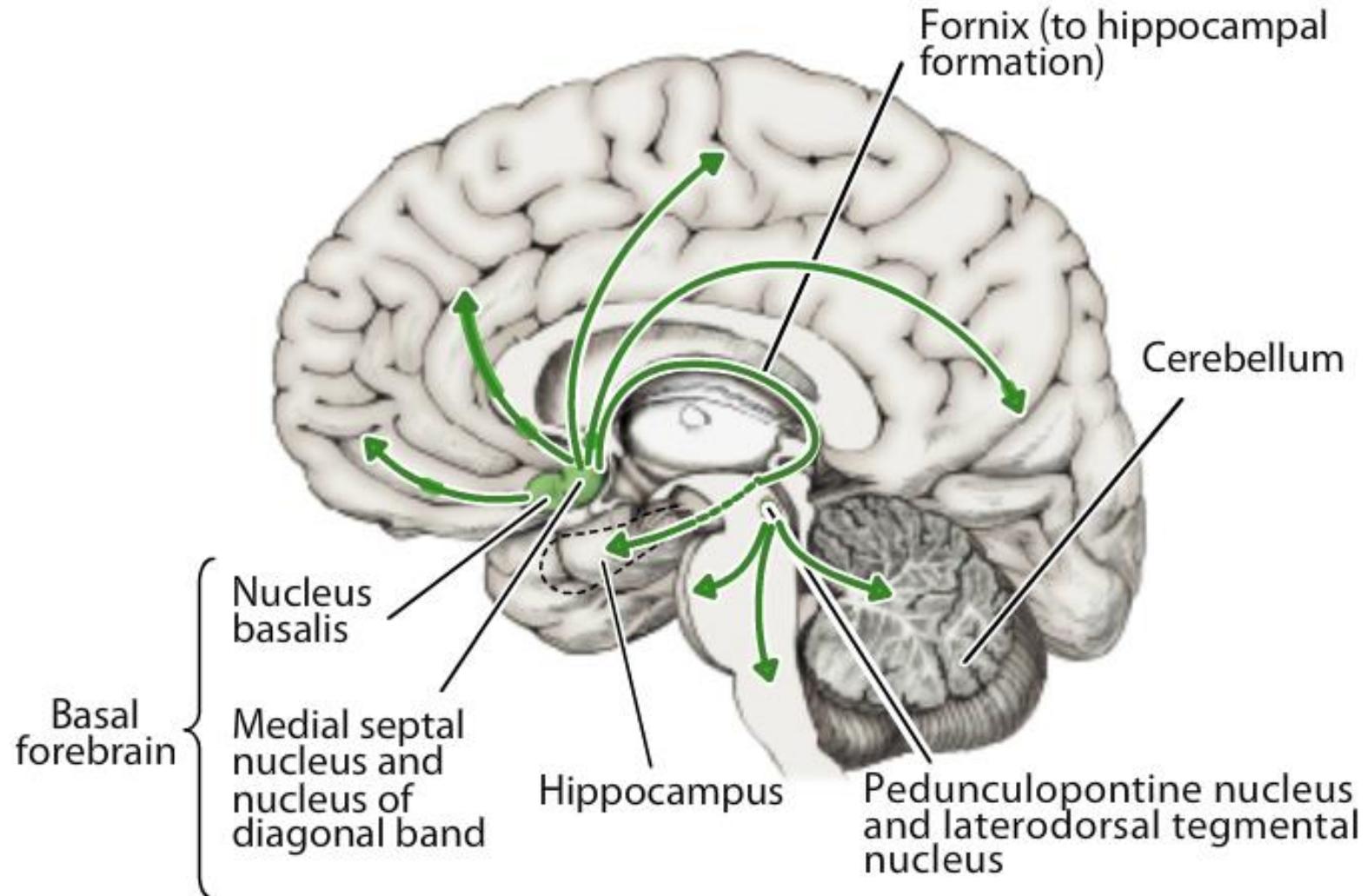
ACETYL CHOLIN- TỔNG HỢP



- ❖ 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.



PHÂN BỐ Ở NÃO





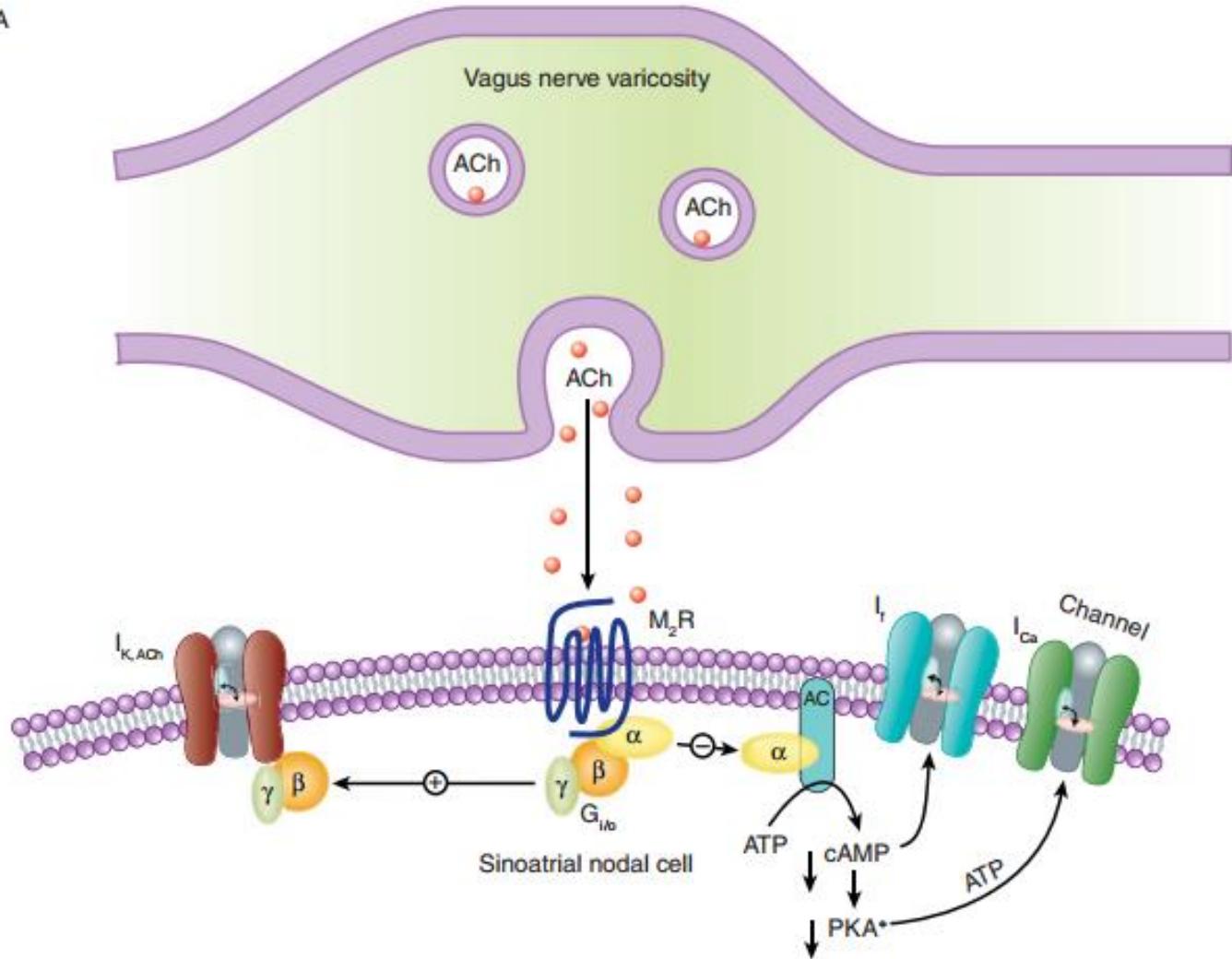
Thụ thể ACh

TABLE 7–1 Subtypes and characteristics of cholinoreceptors.

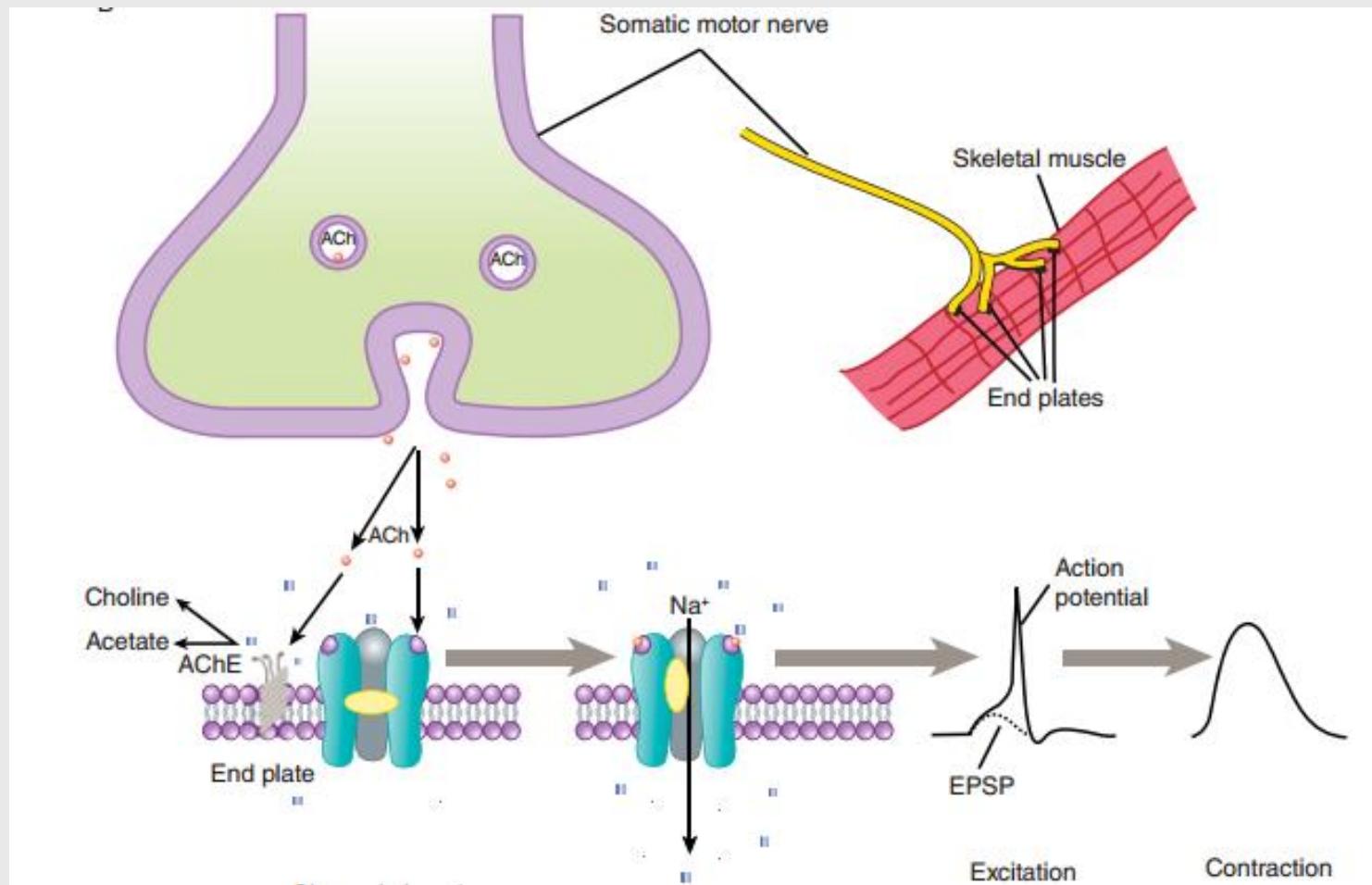
Receptor Type	Other Names	Location	Structural Features	Postreceptor Mechanism
M ₁		Nerves	Seven transmembrane segments, G _{q/11} protein-linked	IP ₃ , DAG cascade
M ₂	Cardiac M ₂	Heart, nerves, smooth muscle	Seven transmembrane segments, G _{i/o} protein-linked	Inhibition of cAMP production, activation of K ⁺ channels
M ₃		Glands, smooth muscle, endothelium	Seven transmembrane segments, G _{q/11} protein-linked	IP ₃ , DAG cascade
M ₄		CNS	Seven transmembrane segments, G _{i/o} protein-linked	Inhibition of cAMP production
M ₅		CNS	Seven transmembrane segments, G _{q/11} protein-linked	IP ₃ , DAG cascade
N _M	Muscle type, end plate receptor	Skeletal muscle neuromuscular junction	Pentamer ¹ [(\alpha1) ₂ \beta1\delta\gamma]	Na ⁺ , K ⁺ depolarizing ion channel
N _N	Neuronal type, ganglion receptor	CNS, postganglionic cell body, dendrites	Pentamer ¹ with \alpha and \beta subunits only, eg, (\alpha4) ₂ (\beta2) ₃ (CNS) or \alpha3\alpha5(\beta2) ₃ (ganglia)	Na ⁺ , K ⁺ depolarizing ion channel

Synapse thần kinh

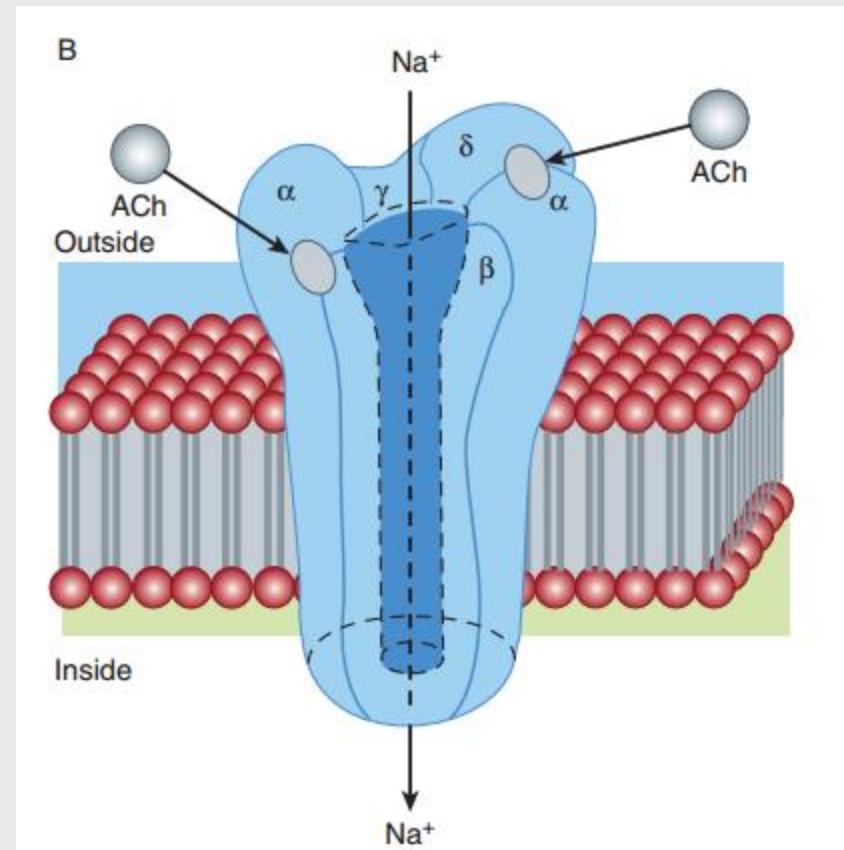
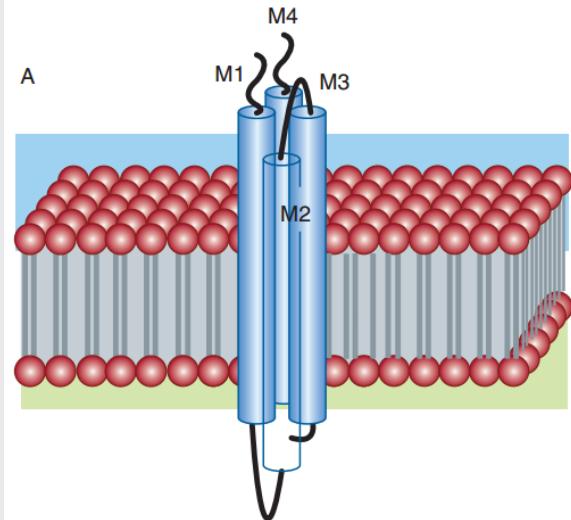
A



Synapse thần kinh co

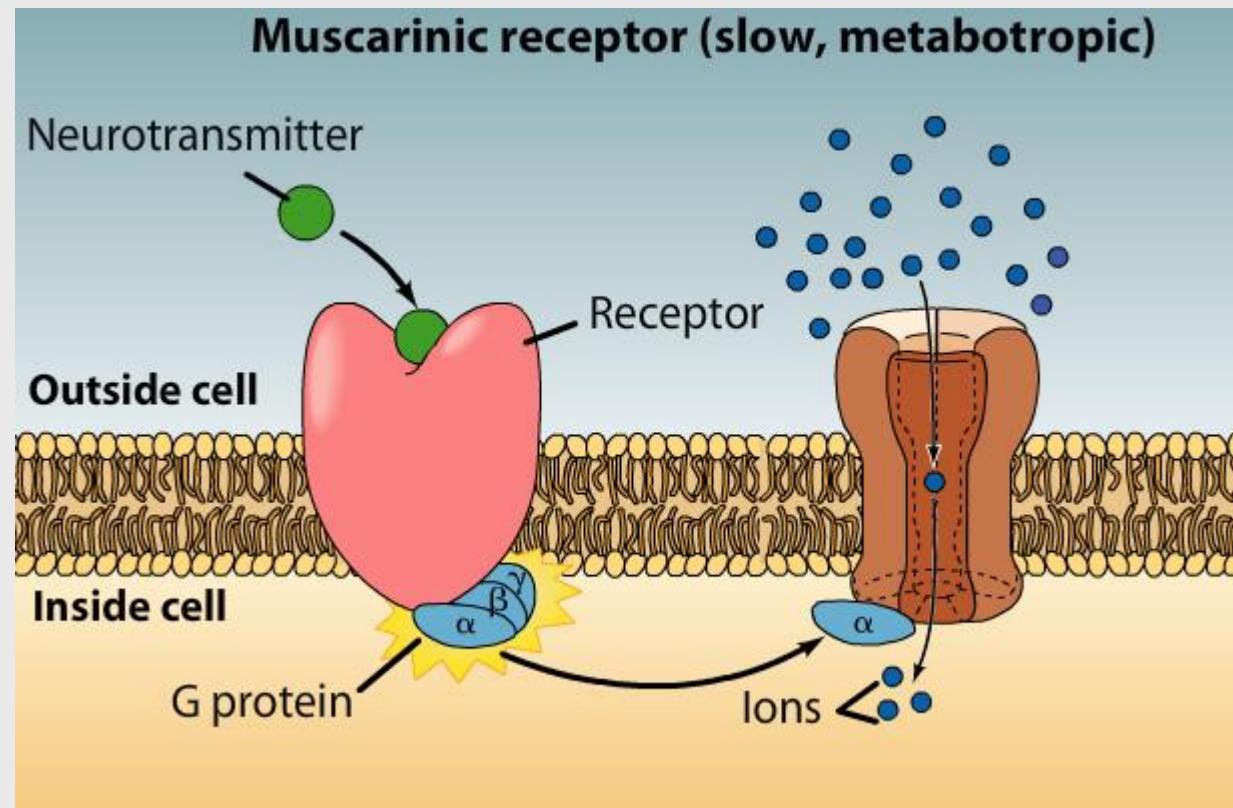


Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)

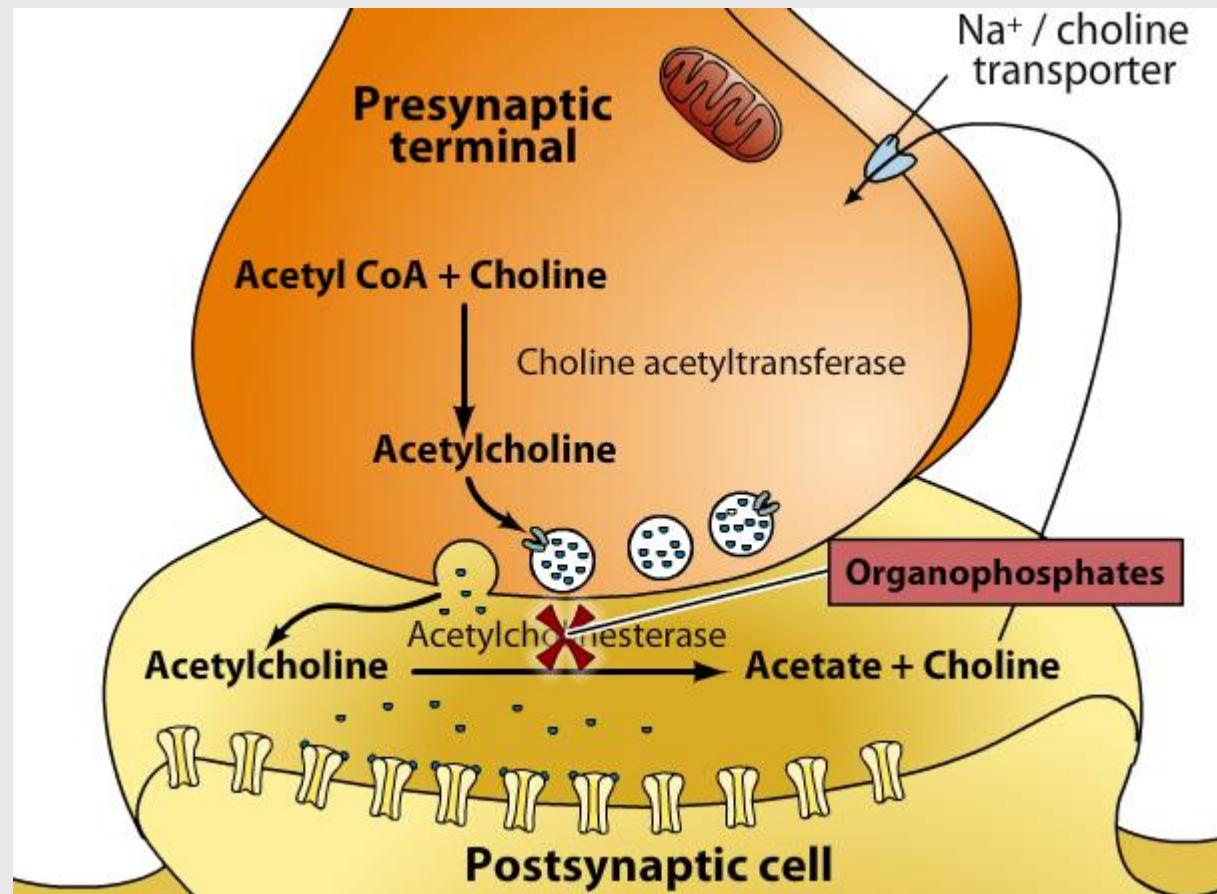




Muscarinic acetylcholine receptor (mAChR)



Một vài ứng dụng

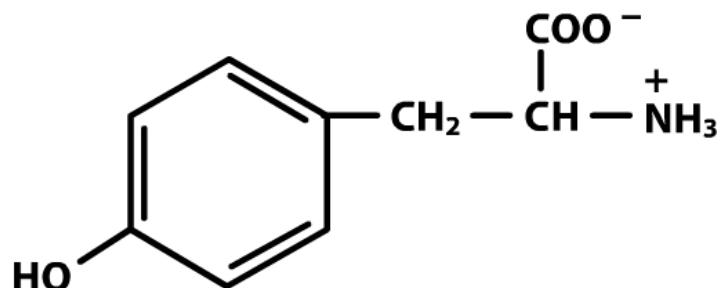




NORADRENALIN

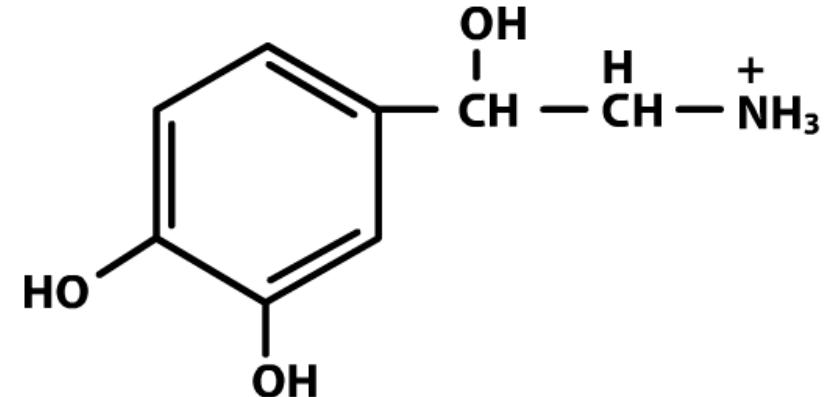
- ❖ Monoamines- catecholamines :
Adrenalin, Noradrenaline, Dopamine

Tyrosine

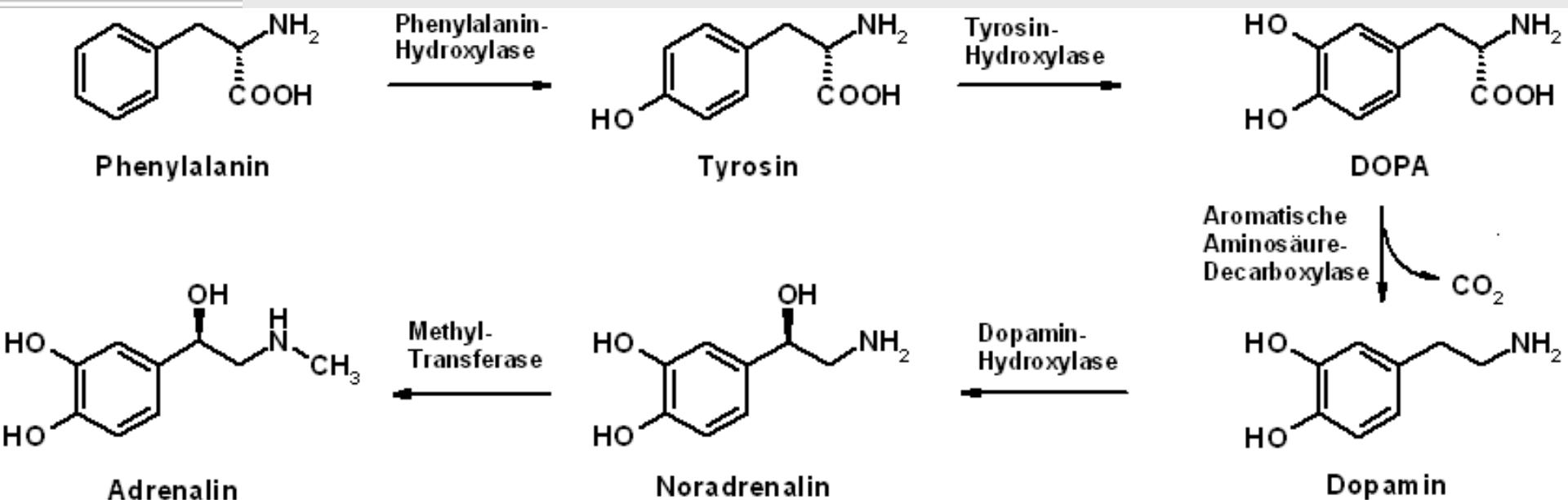


dopamine, norepinephrine, epinephrine

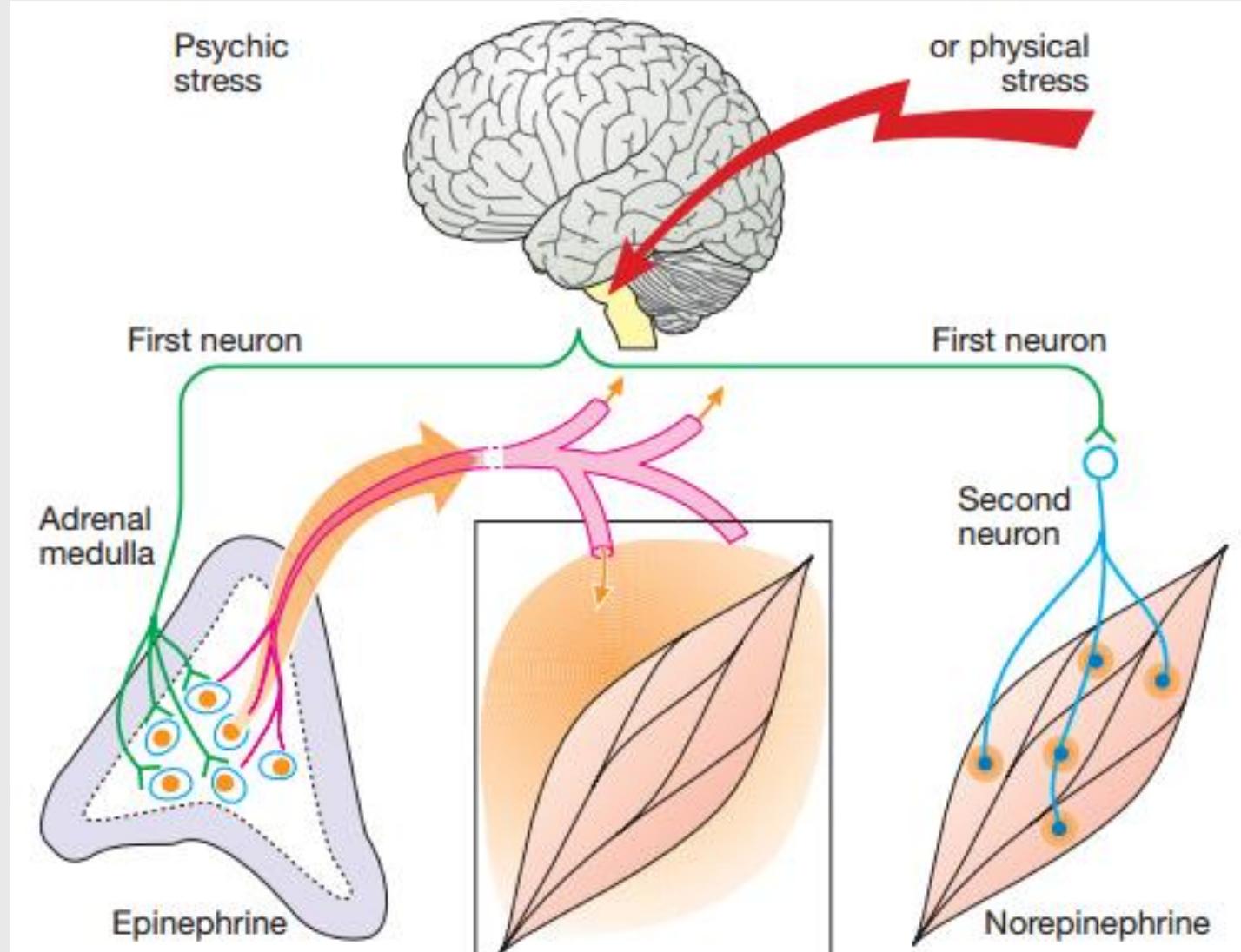
Norepinephrine



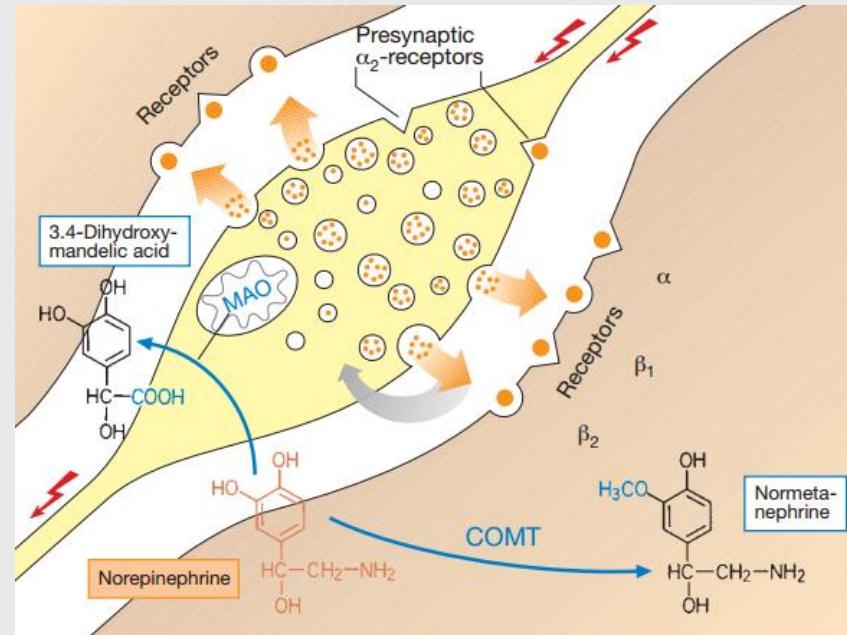
TỔNG HỢP



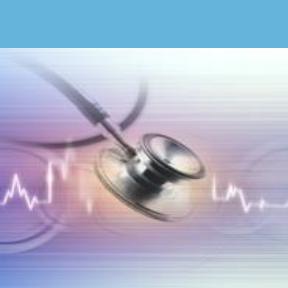
NORARDENALIN LÀ CDTTK



- ❖ Cơ chế tổng hợp, lưu trữ, phóng thích và thu hồi noradrenaline, thụ thể trong hệ thần kinh trung ương (CNS) cơ bản cũng giống như ở ngoại biên.

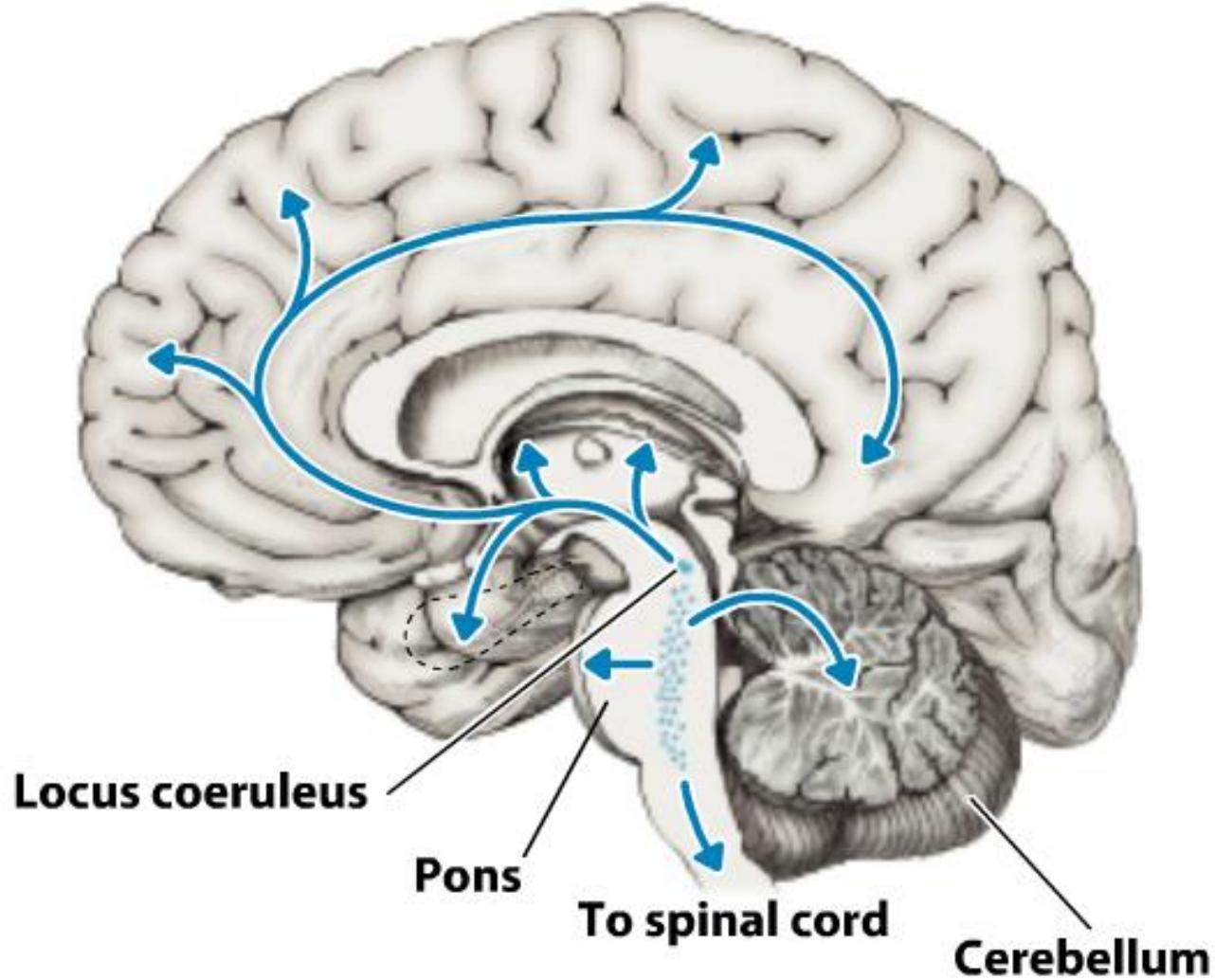


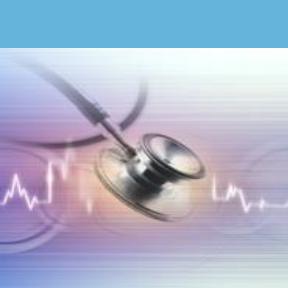
- 
- ❖ Các cơ quan tế bào Noradrenergic xuất hiện trong các nhóm rời rạc, chủ yếu ở cầu não và hành não, một nhóm tế bào quan trọng là locus coeruleus.
 - ❖ Các đường dẫn truyền Noradrenergic, hoạt động chủ yếu ở bó trước não giữa và tủy sống , giảm dần, kết thúc ở vùng vỏ não, vùng hải mã, vùng dưới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

- 
- ❖ Noradrenergic được cho là quan trọng trong:
 - Hệ thống 'kích thích', kiểm soát sự tinh táo và tinh túng
 - Điều chỉnh huyết áp
 - Kiểm soát tâm trạng (thiếu chức năng gây ra trầm cảm).



Noradrenergic

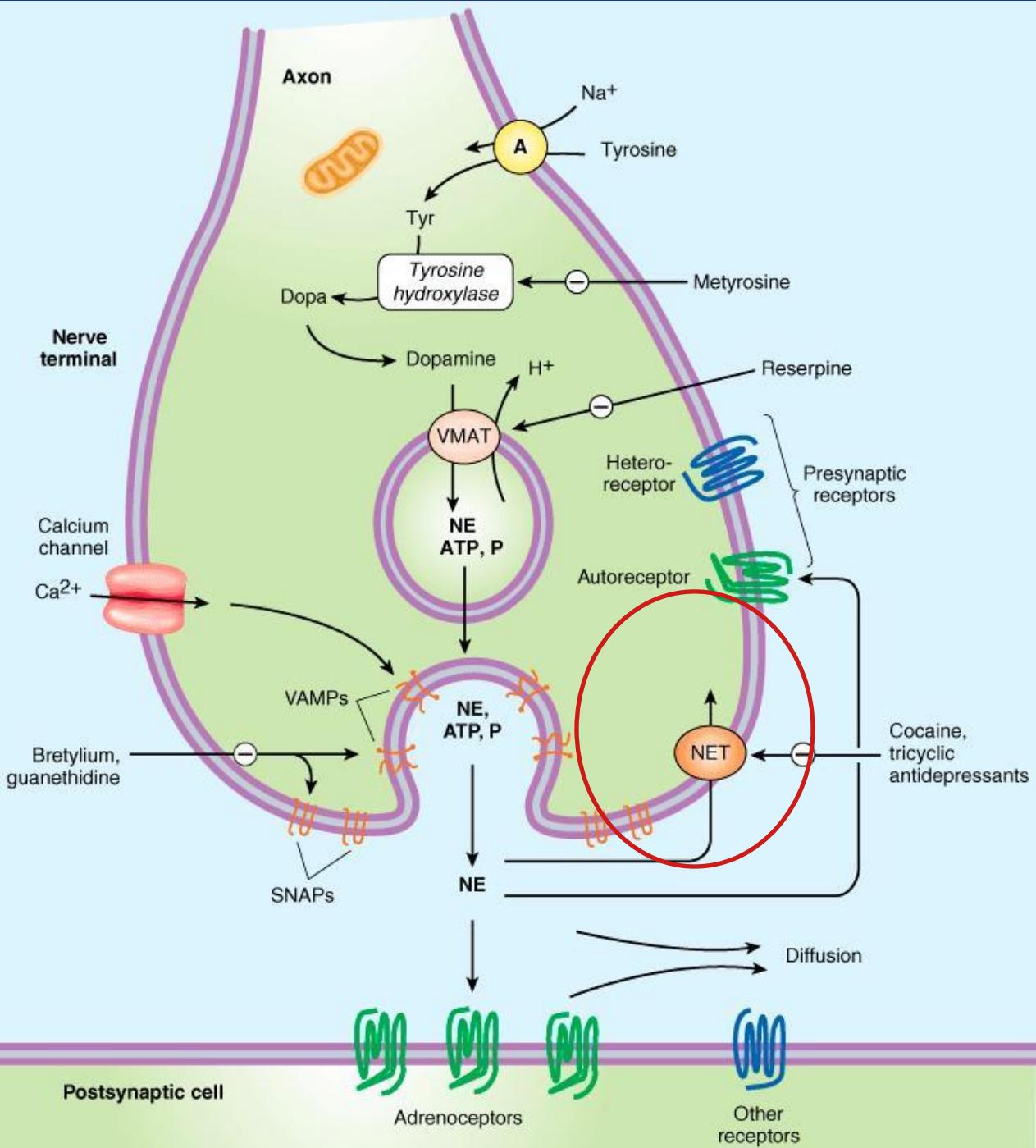




NorAdrenaline

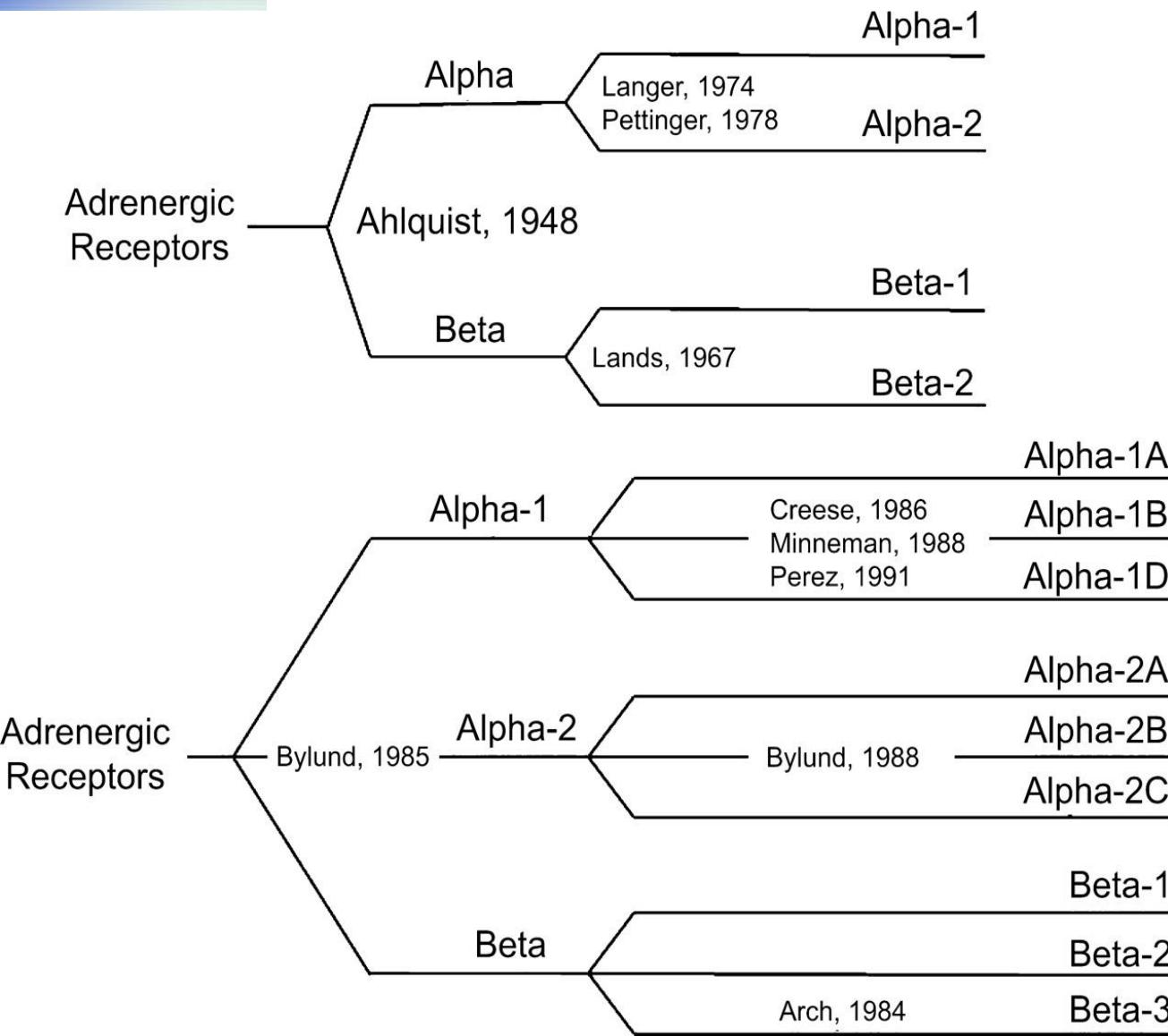
- ❖ Điều hòa hành vi, các quá trình sinh lý bên trong cơ thể, huyết áp, khí sắc, sự chú ý, nhận thức, hành vi tình dục.
- ❖ NE có thể cùng tồn tại ở đầu tân thần kinh cùng với các CDTTK và các chất điều biến như enkenphalin, NPY, vasopressin...

Norepinephrine





Adrenergic receptors



❖ 4 subtype
thụ thể
của NE:
 α_1 , α_2 , β_1 ,
 β_2



Alpha 2 receptors (presynaptic actions)

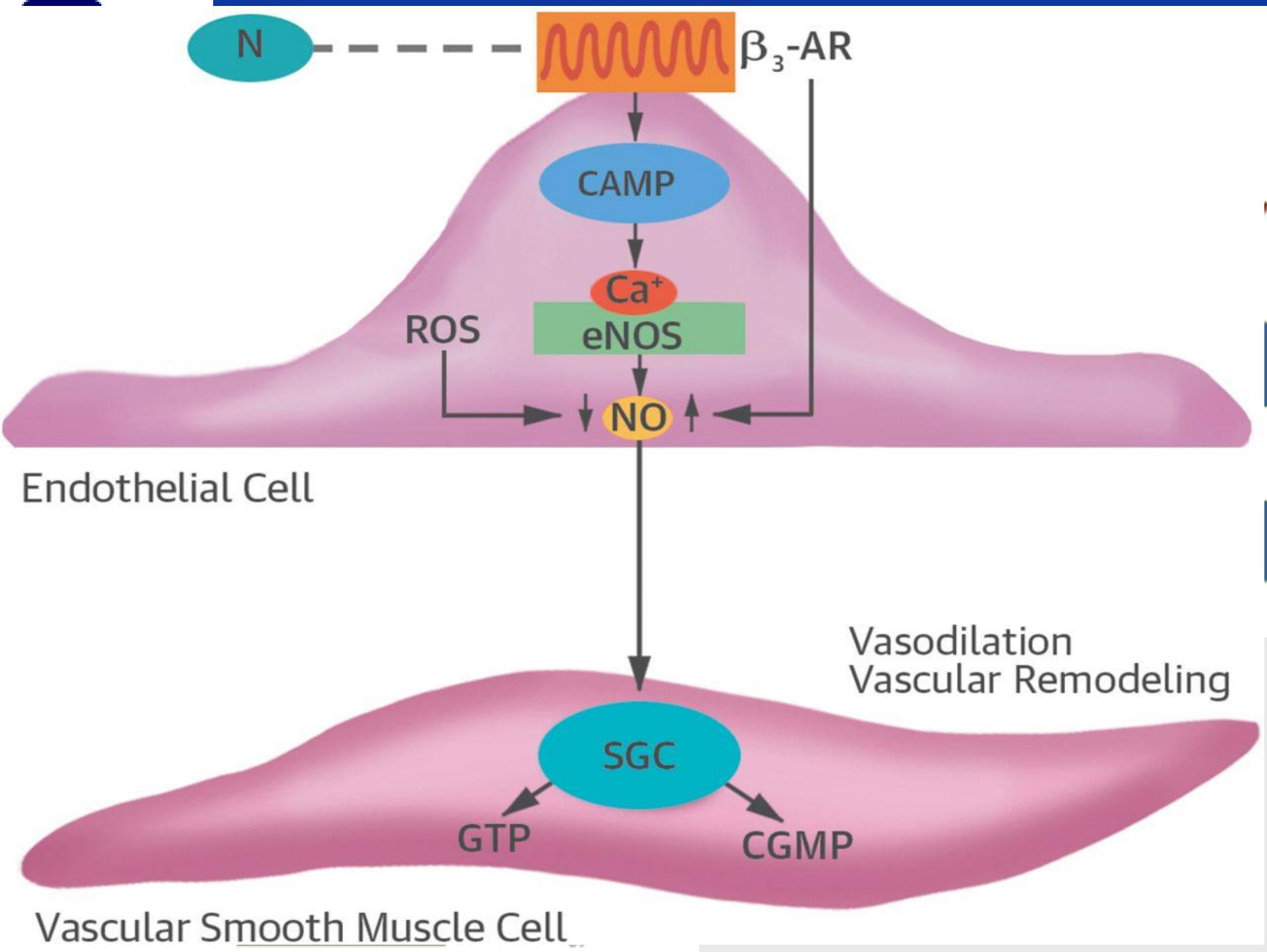
Autonomic
neuromodulation

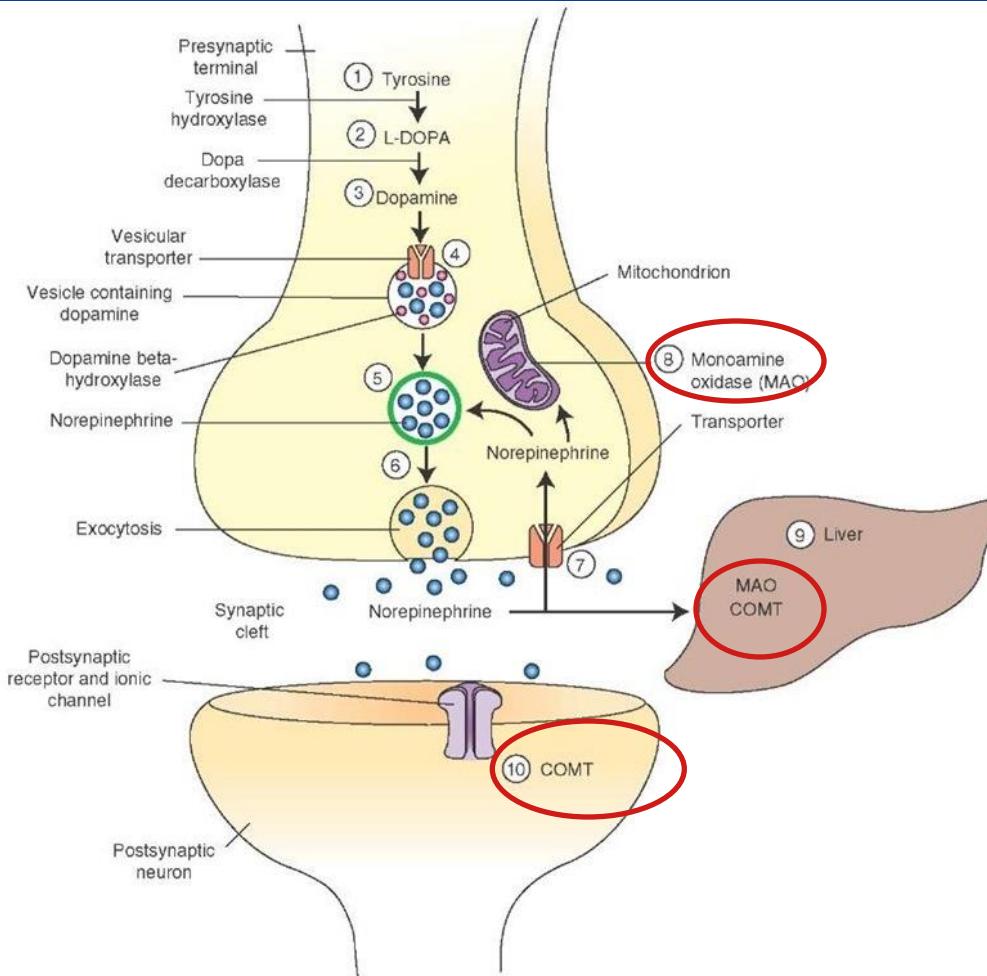
Pancreatic β cell

Inhibition of
norepinephrine release
(Inhibitory autoreceptors)

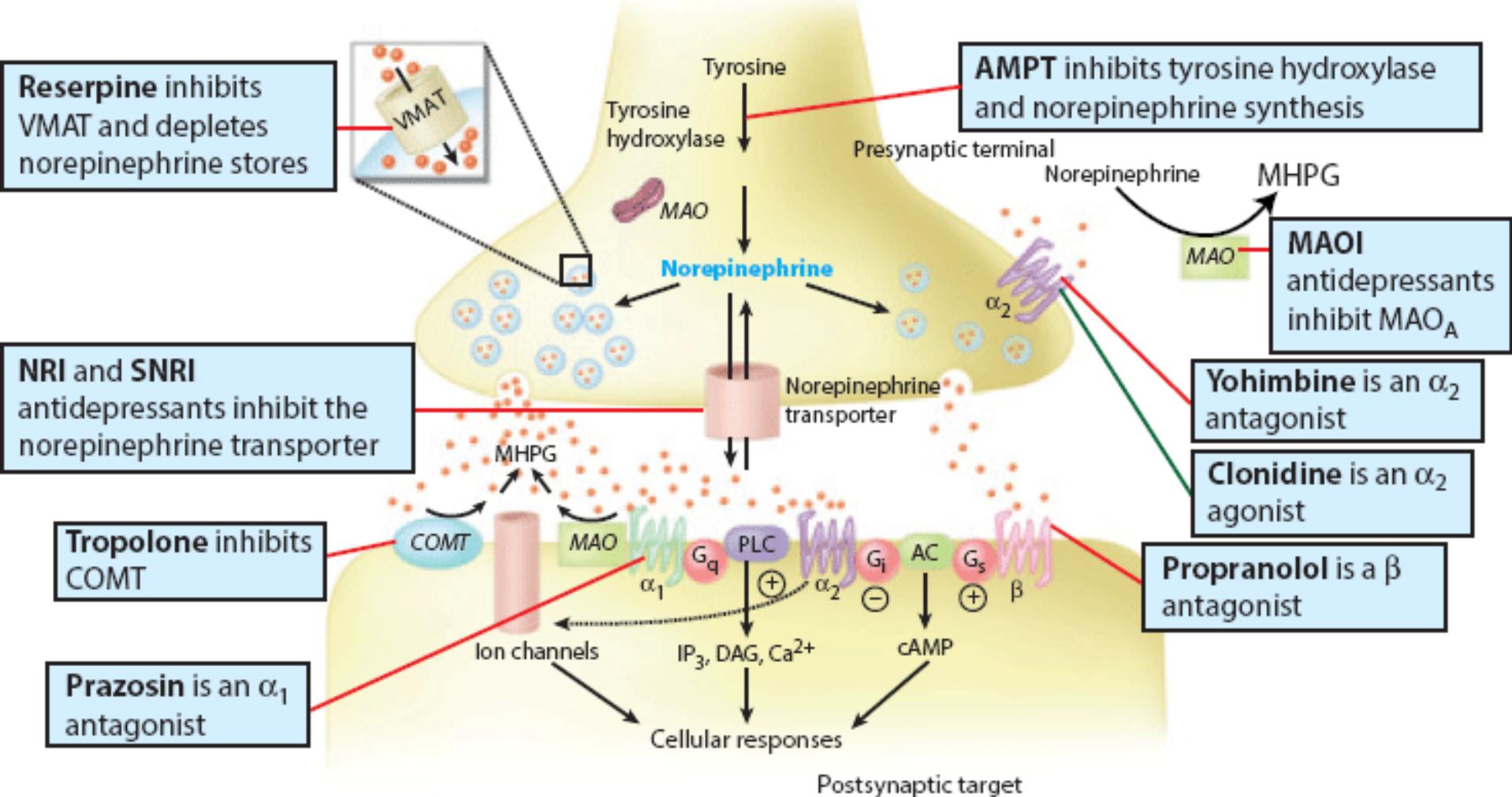
Inhibition of
insulin release

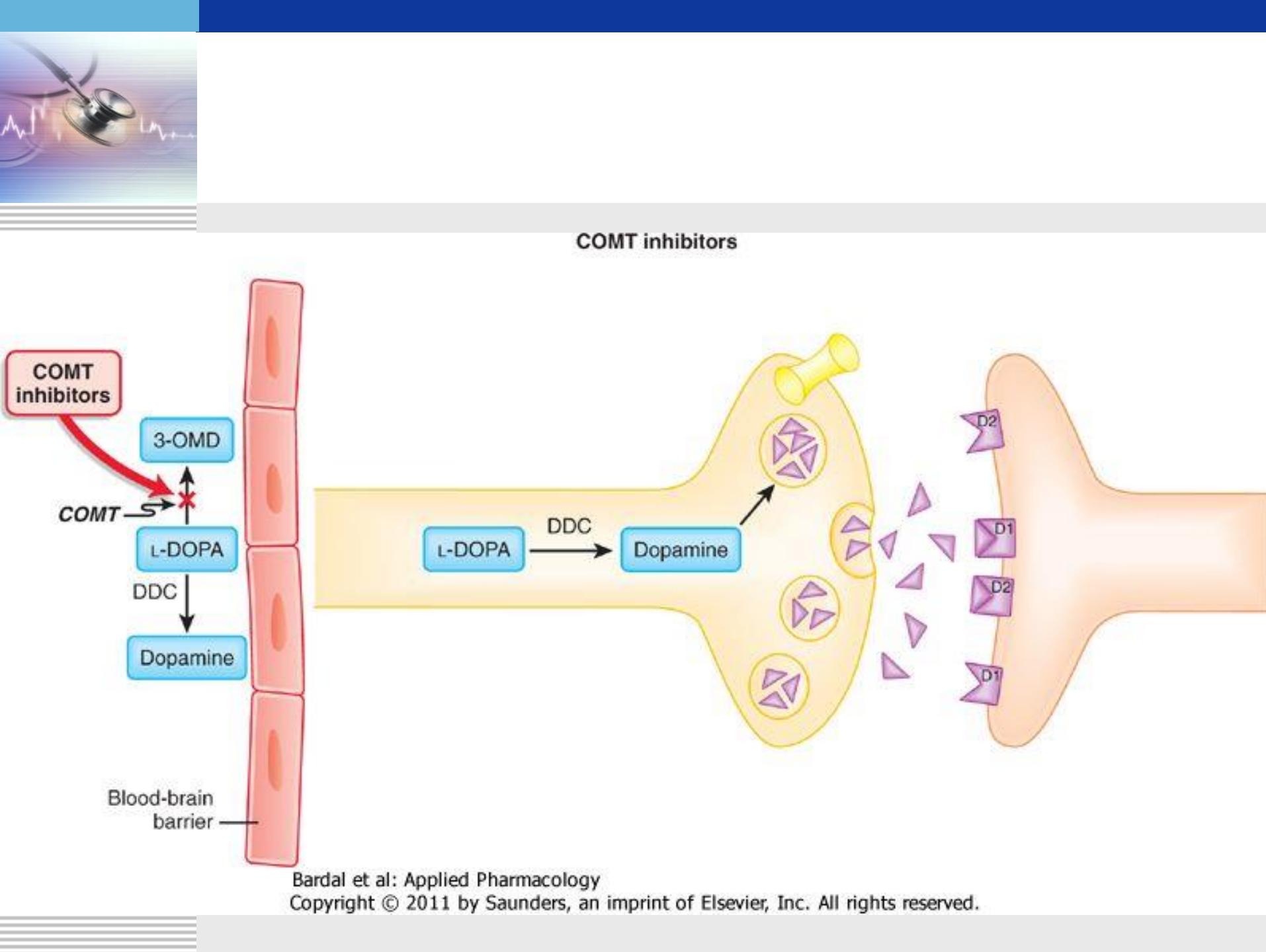
Inhibition of
acetylcholine release
(Inhibitory
heteroreceptors)

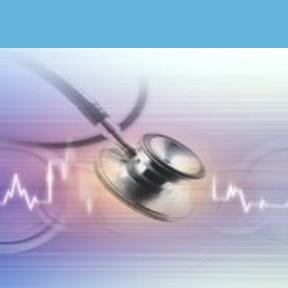


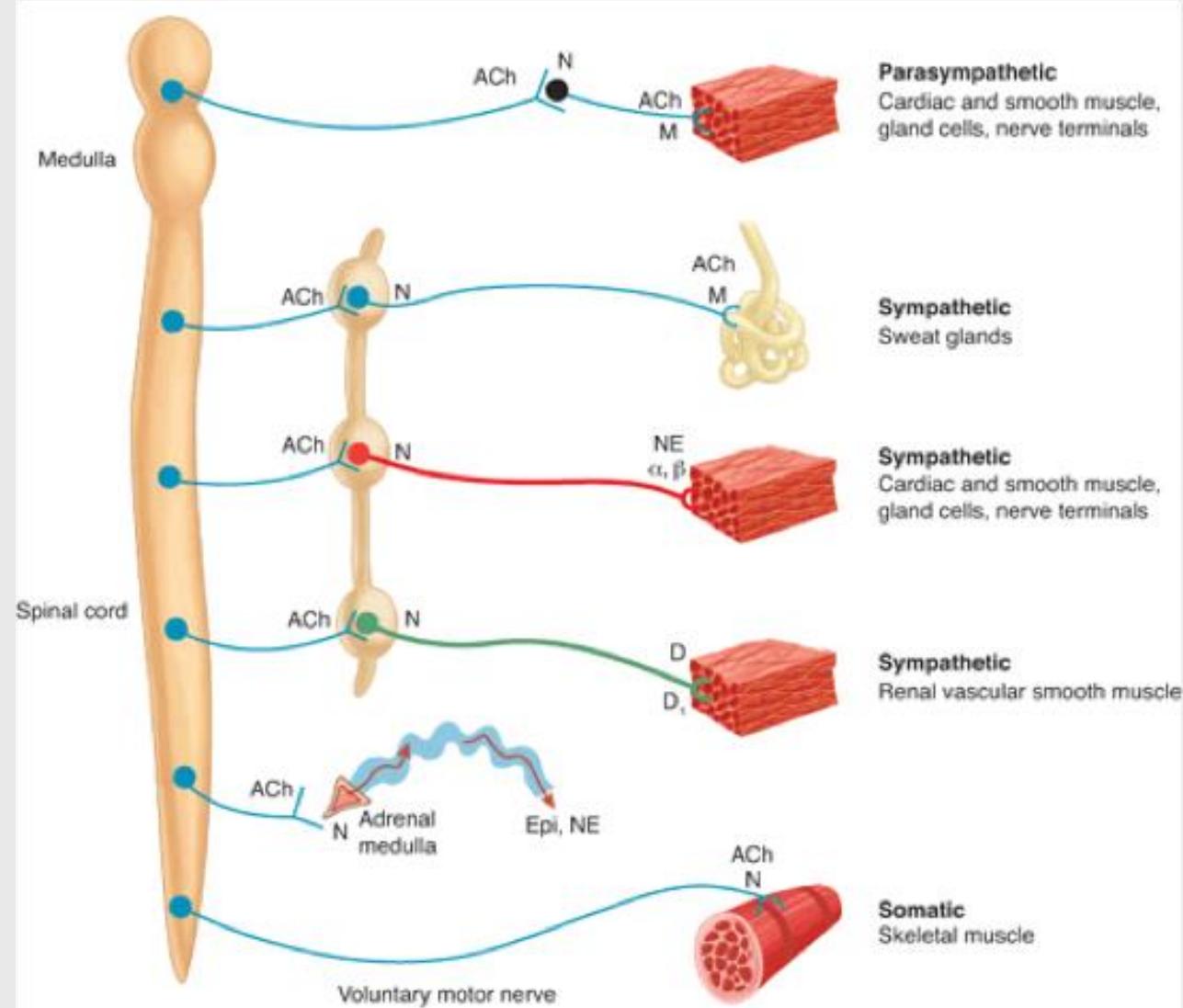


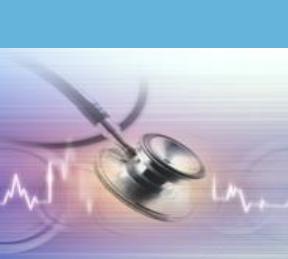
- ❖ NE bị phá hủy bởi MAO và COMT
- ❖ Thuốc tác động lên synapse dopamin có thể tác động lên synapse NE (ví dụ: reserpine)



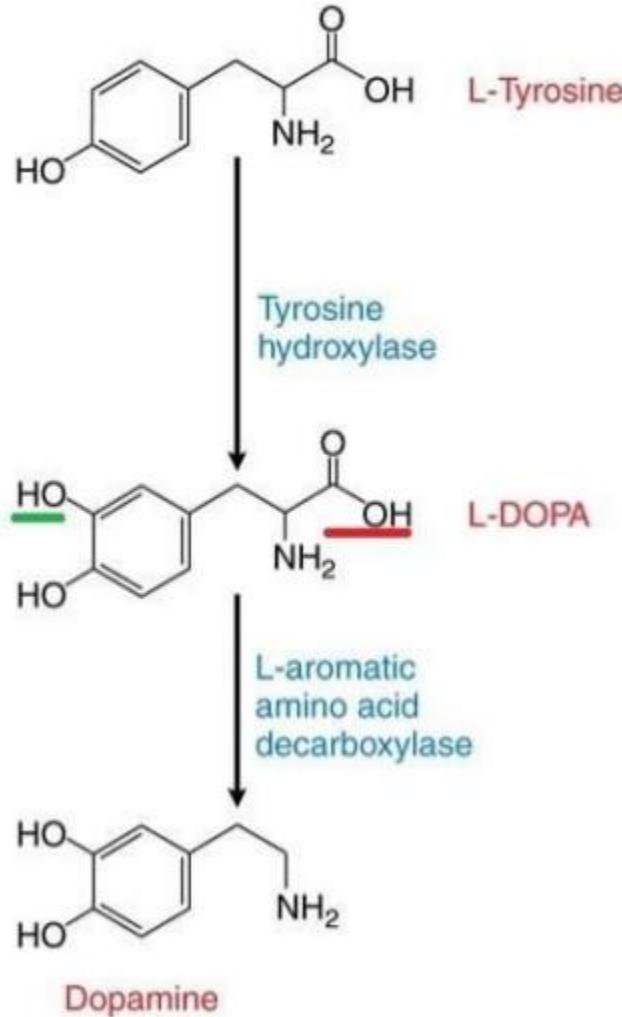


- 
- ❖ Các thuốc hướng tâm thần tác động một phần hay chủ yếu vào việc truyền noradrenergic trong CNS bao gồm thuốc chống trầm cảm, cocaine và amphetamine. Một số thuốc hạ huyết áp (ví dụ clonidine, methyldopa) chủ yếu hoạt động trong việc truyền noradrenergic trong hệ thần kinh trung ương

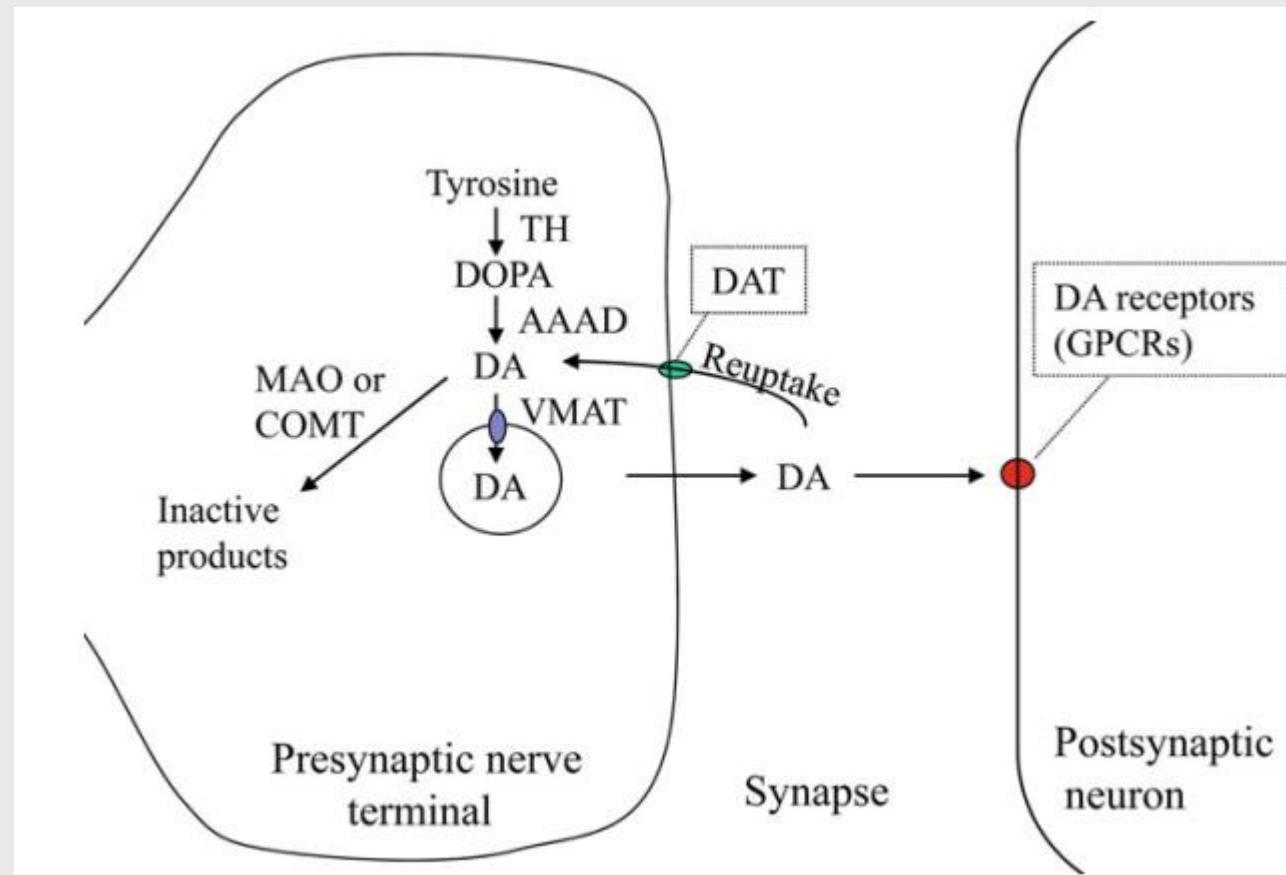


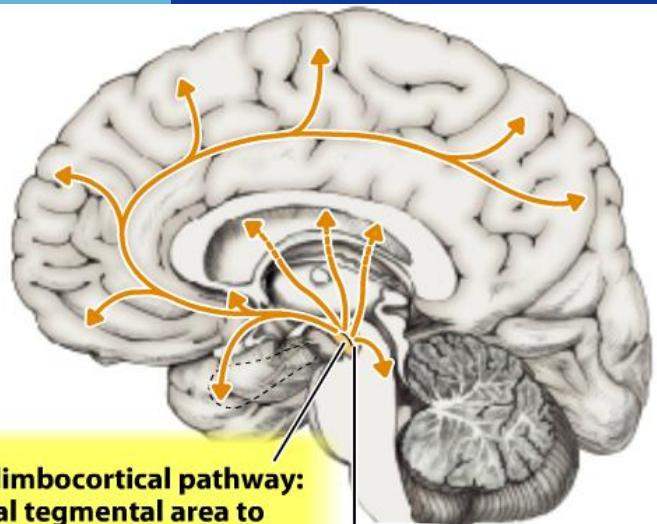


DOPAMIN



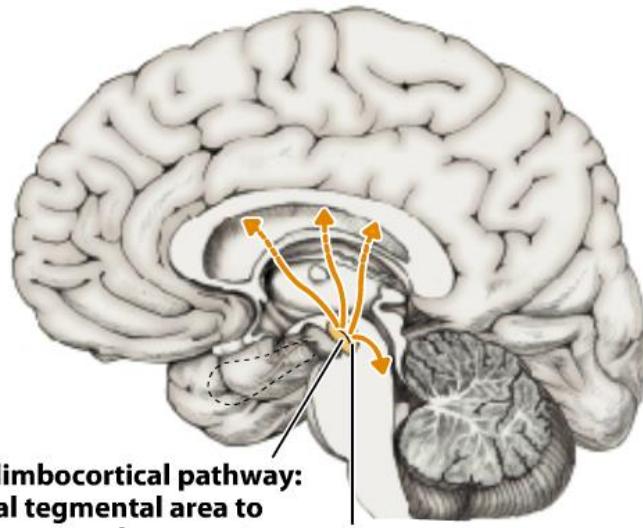
Dopaminergic synapse





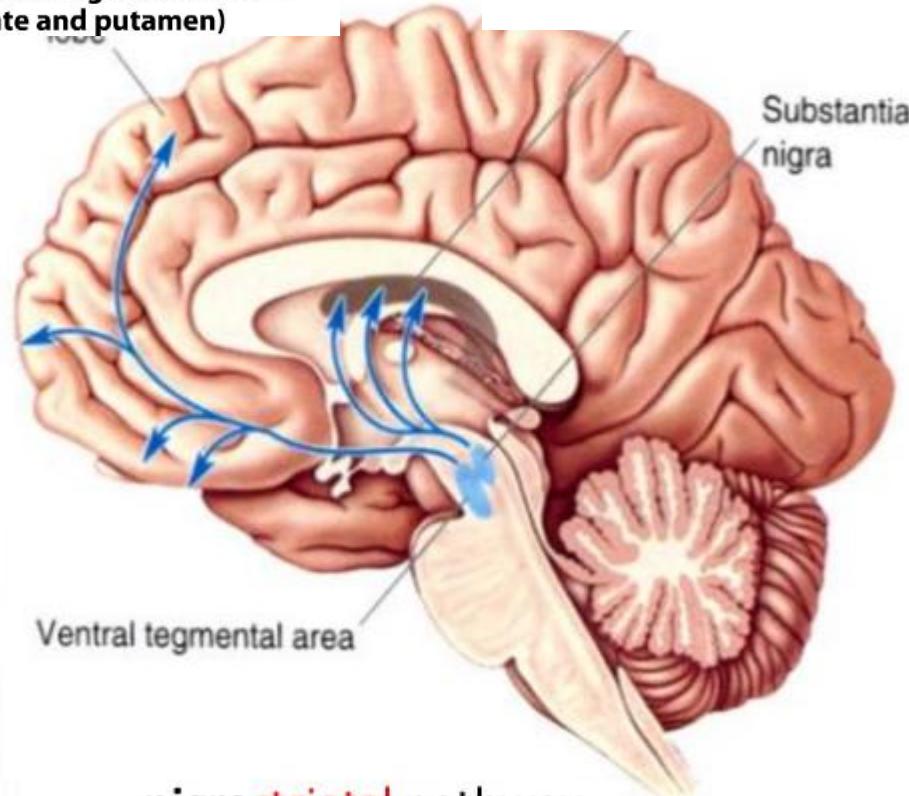
Mesolimbocortical pathway:
ventral tegmental area to
nucleus accumbens, cortex,
and hippocampus

Mesostriatal pathway:
substantia nigra to striatum
(caudate and putamen)

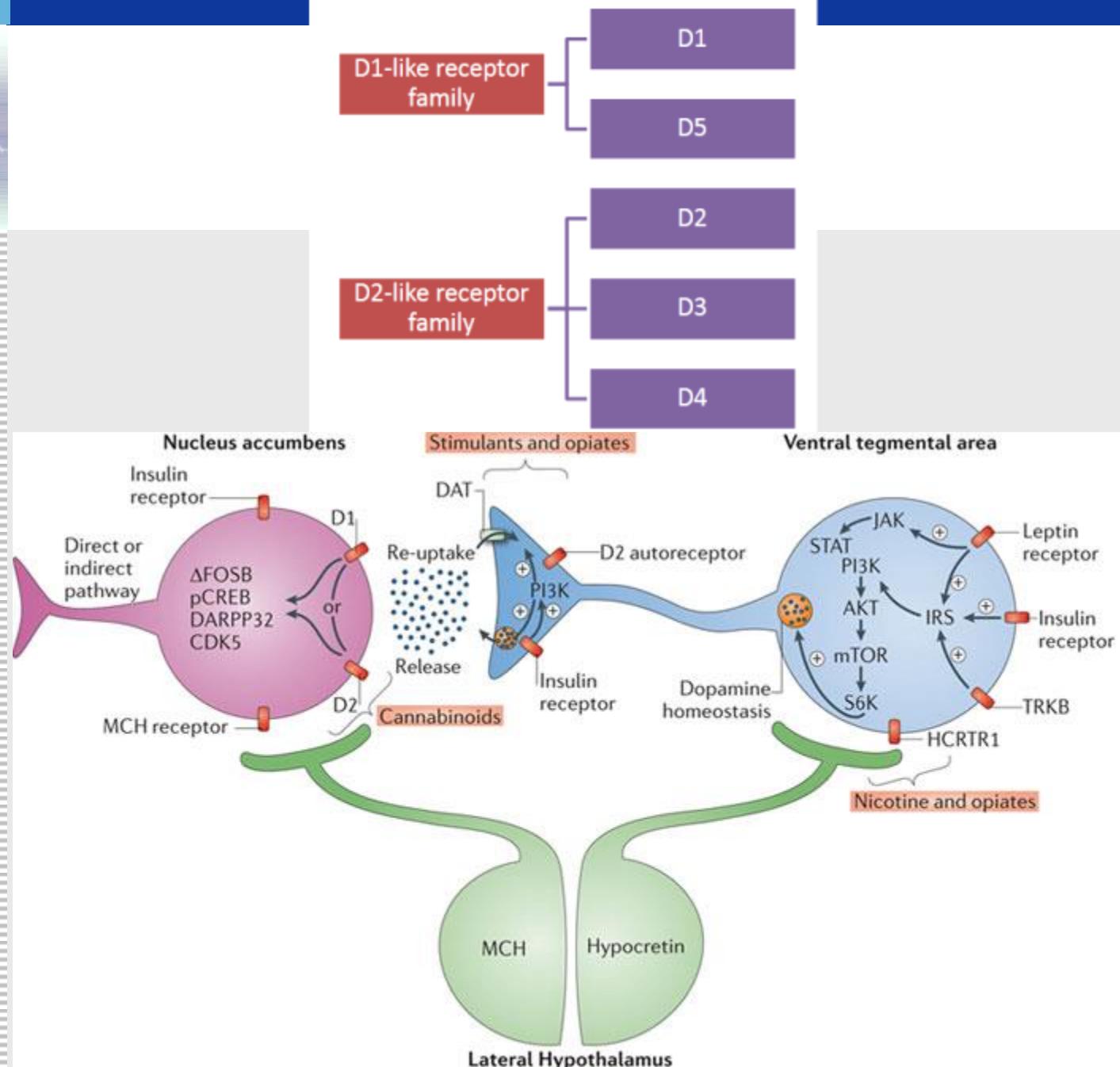


Mesolimbocortical pathway:
ventral tegmental area to
nucleus accumbens, cortex,
and hippocampus

Mesostriatal pathway:
substantia nigra to striatum
(caudate and putamen)



nigra**striatal** pathway



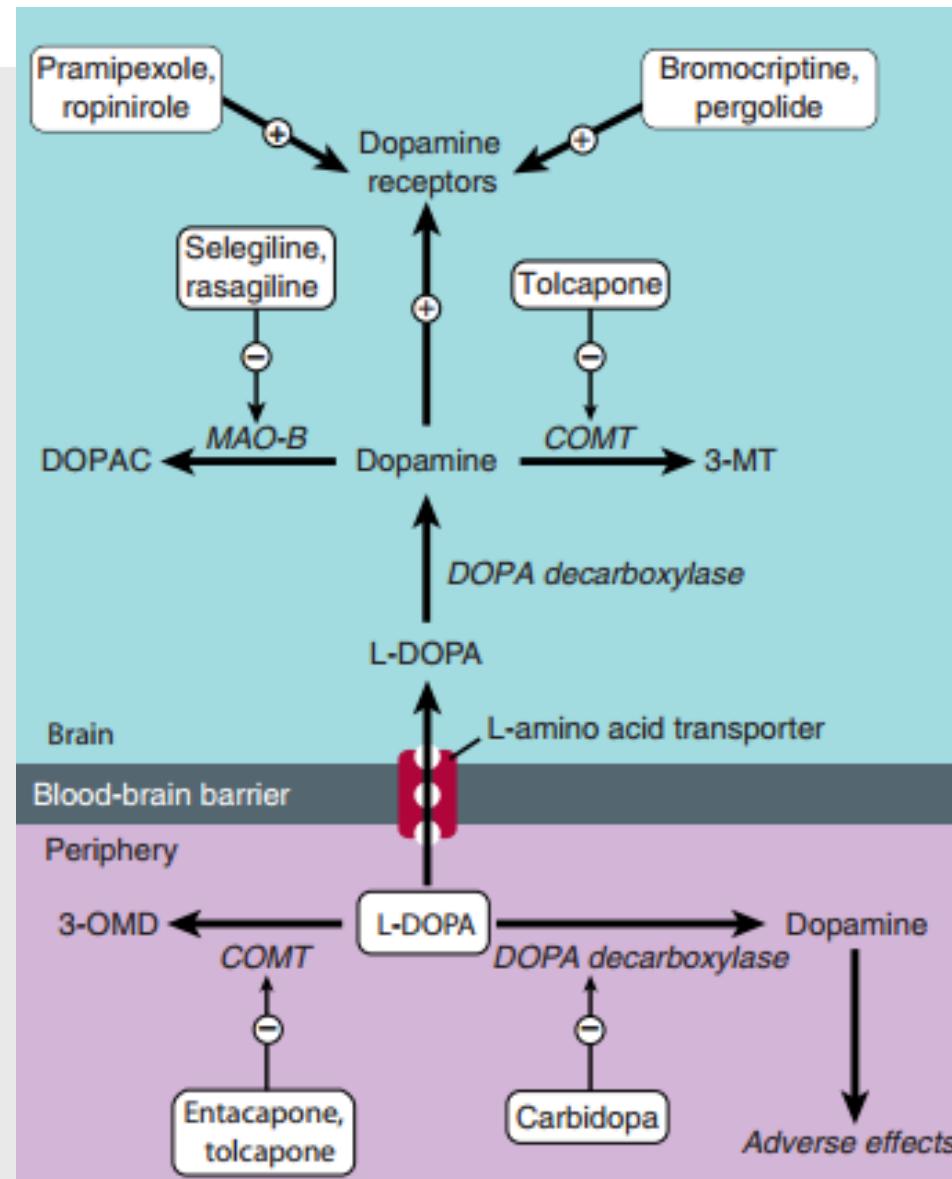
	Functional role	D ₁ type			D ₂ type	
		D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Distribution						
Cortex	Arousal, mood	+++	-	++	-	+
Limbic system	Emotion, stereotypic behaviour	+++	+	++	+	+
Striatum	Prolactin secretion	+++	+	++	+	+
Ventral hypothalamus and anterior pituitary	Prolactin secretion	-	-	++	+	-
Agonists						
Dopamine		+ (Low potency)		+ (High potency)		
Apomorphine		PA (Low potency)		+ (High potency)		
Bromocriptine		PA (Low potency)		+ (High potency)		
Quinpirole		Inactive		Active		
Antagonists						
Chlorpromazine		+	+	+++	++	+
Haloperidol		+	+	+++	++	++
Spiperone		+?	-	+++	+++	+++
Sulpiride		-	-	++	++	+
Clozapine		+	+	+	+	++
Aripiprazole		-	-	+++(PA)	++	-
Raclopride		-	?	+++	++	-
Signal transduction		G _s coupled-activates adenylyl cyclase		G _i /G _o coupled-inhibits adenylyl cyclase, activates K ⁺ channels, inhibits Ca ²⁺ channels, may also activate phospholipase C		
Effect		Mainly postsynaptic inhibition		Pre- and postsynaptic inhibition Stimulation/inhibition of hormone release		



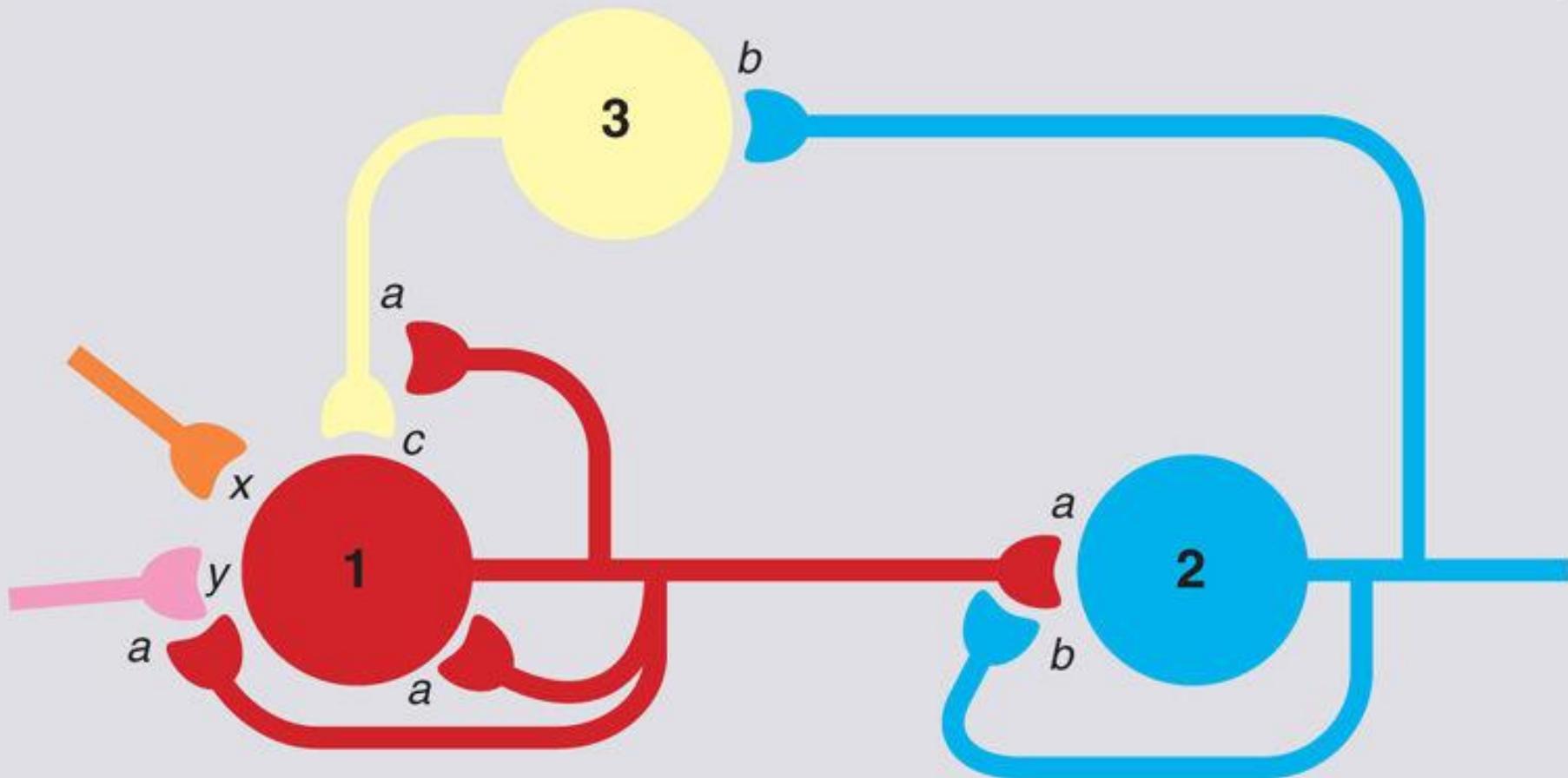
Dopamingergic Neural Pathways

	Project to	Function of Dopamine	Diseases due to ↑DA	Diseases due to ↓DA	Dopamine antagonists	Dopamine agonists
Nigrostriatal Tract	Striatum	Inhibits GABA-ergic neurons		Parkinsonism: extrapyramidal dysfunction	Pseudo-parkinsonism (reversible)	Dyskinesias
Mesolimbic-mesocortical tracts	Cerebrocortical and limbic structures	<ul style="list-style-type: none"> • Regulation of affect • Reinforcement • Cognitive functions • Sensory perception 	<ul style="list-style-type: none"> • Psychotic disorders (schizophrenia) • Addiction 		↓cognitive function	Reinforcement Psychoses
Tuberoinfundibular tract	Anterior pituitary	↓Prolactin secretion			Endocrine dysfunction including gynecomastia and amenorrhea/galactorrhea	↓prolactin levels (used in hyperprolactinemic states) e.g. pergolide
Chemoreceptor trigger zone		Emesis when stimulated			Antiemetic	Emetic e.g. apomorphine

THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ DOPAMINE



Tóm tắt





Thuốc tác động lên hệ thống các chất dttk

- ❖ Đích tác động là kênh ion, thụ thể, EZ, protein vận chuyển.
- ❖ Các đích tác động có thể có các isoform khác → khác biệt tương đối về chức năng và dược lý.
- ❖ Nhiều loại thuốc tác động không đặc hiệu, lên nhiều đích khác nhau.
- ❖ Cơ sở lý thuyết đôi khi không giống với hiệu quả thực tế.
- ❖ Cần lưu ý các tác dụng phụ xuất hiện chậm.



**CHÂN THÀNH CẢM ƠN
SỰ CHÚ Ý LẮNG NGHE**