

Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

Johdanto

Hermoimpulssi siirtyy hermosolusta toiseen kemiallisten välittäjäaineiden, neurotransmitterien välityksellä. Tätä tapahtumaa nimitetään neurotransmissioksi (kuva 10-1). Aktiopotentialin käynnistämä depolarisaatioaalto johtuu yksittäisessä hermosolussa hermopäätealueelle, jossa depolarisaation seurauksena vapautuu yhtä tai useampaa välittäjäainetta synapsirakoon. Synapsiraossa välittäjäainemolekyylit kulkeutuvat postsynaptisen solun solukalvolle, jossa ne sitoutuvat spesifisesti reseptoreihinsa ja saavat aikaan kullekin välittäjäaineelle tyypillisen vasteen kohdesolussa.

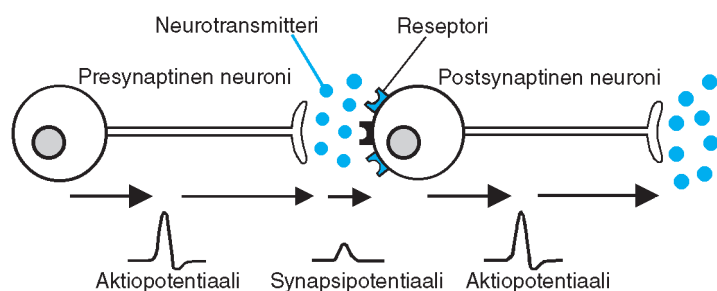
Neurotransmission eri tapahtumien ymmärtämiseksi on tärkeää tuntea mm. hermosolun rakenteen yksityiskohtia (kuva 10-2) ja hermoratojen anatomiaa, neurofysiologiaa, välittäjäaineiden synteesiin, vapautumiseen ja metaboliaan vaikuttavia mekanismeja sekä välittäjäaineiden vaikutuksia välittävien reseptorien toimintaa ja säätelyä.

Lääkeaineiden vaikutuksia hermovälitykseen on tutkittu erityisesti autonomisen hermoston säätelien fysiologisten toimintojen ja poikkijuovaisten lihasten efferenttien motoneuronien avulla. Keskuhermoston välittäjäaineiden toiminnan tutkiminen on huomattavasti vaikeampaa aivojen hermosoluverkostojen monimutkaisuuden vuoksi. Vaikka neurofarmakologinen tietämys onkin edistynyt merkittävästi viime vuosien aikana aivojen uusien kuvantamismene-

- *konduktio*
(*depolarisaatioaalto*)

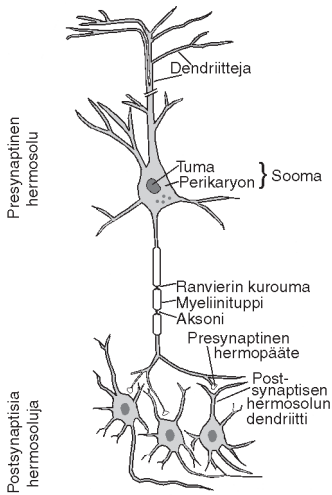
- *transmissio*

- *farmakologiset vaikutusmahdollisuudet*



Kuva 10-1. Neurotransmissio.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



Kuva 10-2. Multipolaarisen hermosolun rakenne.

telmien ja solu- ja molekyylibiologian ansiosta, ovat esim. psyykenlääkkeiden aiheuttamien välittömien biokemiallisten reaktioiden ja kliinisesti havaittavien vasteiden yhteyttä selittävät mekanismit suurelta osin epäselviä.

Tässä luvussa käsitellään autonomisen hermoston ja somaattisen motorisen hermoston rakennetta, toimintaa ja niitä koskevan farmakologian perusteita. Lisäksi selvitetään lyhyesti neurotransmissiion yleisiä periaatteita ja kuvataan keskeisimpiä aivojen välittäjäaine-mekanismeja.

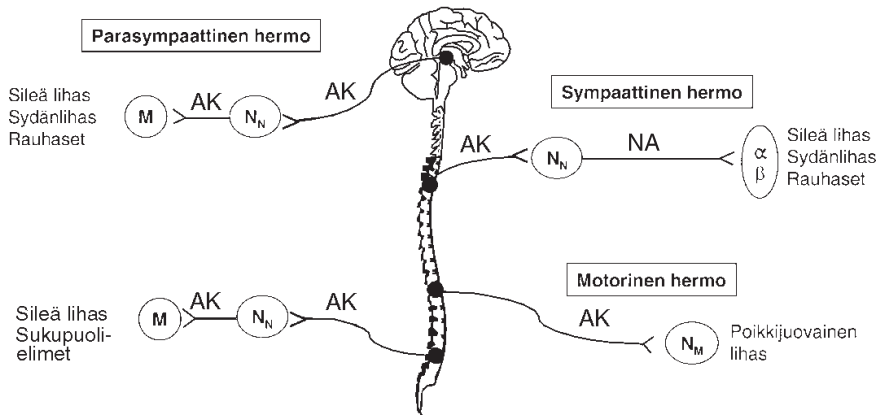
Autonomisen hermoston rakenne ja välittäjäaineet

Keskushermoston muodostavat aivot ja selkäydin. Ääreishermosto koostuu autonomisesta hermostosta ja somaattisista ja efferensistä hermoista. Somaattisten hermojen efferentit säikeet eli motoriset hermot (motoneuronit) lähtevät selkäytimestä ja hermottavat poikkijuovaisia luustolihaksia. Motoriset hermot muodostuvat yhdestä neuronista, joka hermottaa suoraan poikkijuovaista lihasta (kuva 10-3).

Autonominen hermosto jaetaan parasympaattiseen ja sympaattiseen hermostoon, ja näillä on hyvin erilaiset fysiologiset tehtävät elimistössä. Toisin kuin motoneuroneissa, autonomisen hermoston radoissa on kaksi hermosolua peräkkäin ja niiden välillä hermosolmu eli ganglio. Tämän vuoksi autonomisen hermoston alueella voidaan erottaa preganglionaariset ja postganglionaariset sympaattiset hermot ja vastaavasti preganglionaariset ja postganglionaariset parasympaattiset hermot.

Parasympaattinen hermosto voidaan jakaa kraniaaliseen ja sakraaliseen osaan. Kraniaalinen osa käsittää aivorungosta alkavat aivohermot (III, VII, IX ja X) ja niiden postganglionaariset säikeet. Sakraalinen osa käsittää selkäytimen S2–S4-tasoilta alkunsa saavat

Kuva 10-3. Ääreishermoston hermoratojen kaavamainen rakenne, välittäjäaineet ja reseptorityypit. N_M = hermolihaskuitoksen nikotiinireseptori, N_N = ganglion nikotiinireseptori, M = muskariinireseptori, α = α -reseptori, β = β -reseptori, AK = asetyylikoliini, NA = noradrenaliini.



10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

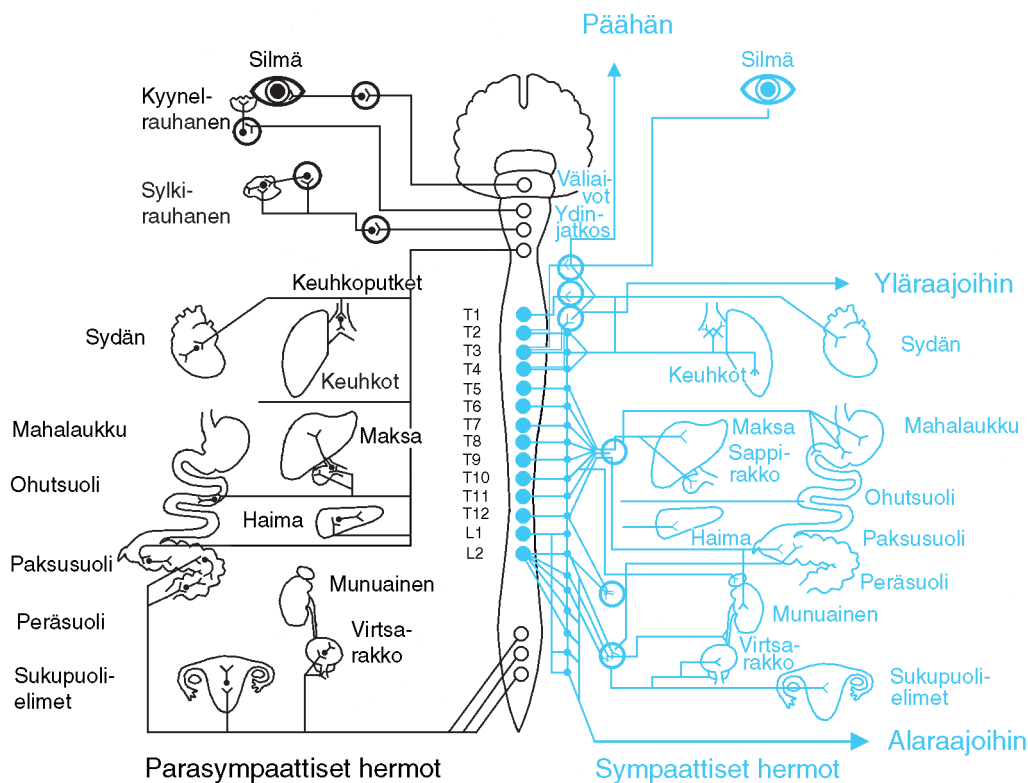
splanknikusalueen parasympaattiset hermosäikeet. Parasympaattiset gangliot sijaitsevat yleensä kohde-elimessä tai sen lähellä. Sympaattiset preganglionaariset syyt taas lähtevät selkäytimen keskiosista rinta- ja lannerangan alueilta. Sympaattisten hermojen gangliot sijaitsevat lähellä selkäydintä sen molemmin puolin, ja niistä saavat alkunsa pitkät postganglionaariset sympaattiset syyt (kuva 10-4).

Autonomiseen hermostoon vaikuttavien lääkeaineiden vaikutuksien ymmärtämisen kannalta on tärkeää tietää autonomisen hermoston pääasialliset toiminnot ja vaikutukset; näitä on lueteltu taulukossa 10-1. Autonomisen hermoston tärkeimmät tehtävät ovat verisuonten, suoliston ja virtsateiden alueen sileiden lihasten säätely, eksokriinisten ja osittain eräiden endokriinisten rauhasien toiminnan säätely, sydämen sykkeen ja joidenkin aineenvaihduntatoimintojen säätely.

Autonomisen hermoston toimintaan kohdistuvat selektiiviset lääkevaikutukset perustuvat parasympaattisten ja sympaattisten hermojen välittäjäaineiden ja niiden vaikutuksia välittävien reseptorien eroihin. Asetyylikoliini toimii välittäjäaineena sekä parasympaattisten että sympaattisten hermojen preganglionaarisisissa hermoissa

- *lääkevaikutusten perusta*

Kuva 10-4. Autonominen hermosto kaaviona.



Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Taulukko 10-1. Autonomisten hermojen stimulaation vaikutus ihmisessä.

	Sympaattinen hermosto (adrenerginen reseptori)	Parasympaattinen hermosto
Verisuonet	Yleensä supistuvat (α), sydämessä ja tahdonalaisissa lihaksissa laajenevat (β_2)	0 tai laajenevat
Sydän	Sinussolmuke; syke tihenee (β_1), kammion supistusvoima kasvaa (β_1), eteis-kammiojohtuminen nopeutuu (β_1)	Syke hidastuu, eteisen supistusvoima vähenee, eteis-kammiokatkos
Silmä (värikalvo)	Laajentajalihas supistuu (mydriaasi) (α_1)	Supistajalihas supistuu (mioosi)
(mukauttajalihas)	Heikko lamaus (β)	Supistus
Iho (hien erityis) (piloerektio)	Lisääntyy (kolinerginen) Lisääntyy (α)	0
Sylkirauhaset	Kaliumin ja veden erityis lisääntyy vähän (α_1)	Kaliumin ja veden erityis lisääntyy huomattavasti
Nenärauhasen erityis	0	Lisääntyy
Kyynelrauhasen erityis	0	Lisääntyy
Mahalaukku (motiliteetti ja tonus) (sulkijalihakset) (erityis)	Yleensä estyy (α_2 , β_2) Tavallisesti supistuvat (α) 0	Lisääntyy Tavallisesti lamaanuvat Lisääntyy
Suoliston liikkeet ja tonus	Estyvät (α , β)	Lisääntyvät
Sappirakko ja -tiehyet	Lamautuvat	Supistuvat
Perna	Supistuu ja lamautuu (α , β_2)	0
Haiman eksokriininen erityis	Vähenee (α)	Lisääntyy
Haiman beetasolut	Eritys vähenee (α_2), lisääntyy (β_2)	0
Keuhkoputkien lihakset	Lamautuvat (β_2)	Supistuvat
Keuhkoputkien erityis	0 tai estyy (α_1 , β_2)	Lisääntyy
Lisämunaaiset	Adrenaliinin ja noradrenaliinin erityis lisääntyy (nikotiinireseptori)	0
Virtsarakko (fundus) (sulkijalihäs)	Lamautuu yleensä (β) Supistuu (α)	Supistuu Lamautuu
Kohtu	Lamautuu (β_2) Raskauden aikana supistuu (α)	Vaihtelee
Sukupuolielimet (mies)	Ejakulaatio (α)	Erektio (pääasiassa NO)
Maksa	Glykogenolyysi lisääntyy (α , β_2)	Glykogeenisynteesi lisääntyy
Rasvakudos	Lipolyysi (β_1 , β_3)	0

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

(kuva 10-3). Postganglionaariset sympaattiset hermot vapauttavat noradrenaliinia, kun taas postganglionaariset parasympaattiset hermot vapauttavat asetyylikoliinia. Poikkeus tästä ovat hikirauhaset, joissa sympaattisen hermoston aktivoituminen vapauttaa asetyylikoliinia, ja lisämunuaisydin, joka muistuttaa gangliota ja jossa asetyylikoliini vapauttaa adrenaliinia. Poikkijuovaisten lihasten toimintaan vaikuttavien motoneuronien välittäjäaine on asetyylikoliini.

Asetyylikoliinin vaikutuksia ganglioissa (sekä sympaattisissa että parasympaattisissa) ja poikkijuovaisessa lihaksessa (motoneuronin pääte-elimessä) välittävät asetyylikoliinin nikotiinireseptorit. Hermo-lihasliitoksen ja ganglioiden nikotiinireseptorit eroavat alayksikkökoostumukseltaan toisistaan, mikä selittää niiden erilaisen farmakologian. Hermo-lihasliitoksen nikotiinireseptoria merkitään N_M :llä ja neuronaalisia nikotiinireseptoreja N_N :llä.

Postganglionaarista parasympaattisista säikeistä vapautuvan asetyylikoliinin vaikutukset kohde-eliimiin välittyvät asetyylikoliinin muskariinireseptorien kautta (kuva 10-3). Nimitykset nikotiini- ja muskariinireseptori johtuvat historiallista syistä, sillä nikotiinin ja muskariinin vaikutusten osoitettiin muistuttavan asetyylikoliinin vaikutuksia näihin reseptoreihin.

Asetyylikoliinin nikotiinireseptorien ja muskariinireseptorien rakennetta ja farmakologisia ominaisuuksia käsitellään tässä kirjassa tarkemmin muualla (luvut 2, 11–13). Asetyylikoliinin vaikutukset muskariinireseptoreihin voidaan poistaa atropiinilla ja muilla antikolinergisillä lääkeaineilla. Tämän seurauksena kussakin kohde kudoksessa parasympaattisen hermoston vaikutuksen vähetessä sympaattisen hermoston merkitys korostuu. Atropiini lisääkin sydämen sykettä ja vähentää syljeneritystä ja suolen peristaltiikkaa. Antikolinergisten lääkeaineiden vaikutuksia kuvataan luvussa 12.

Asetyylikoliinin vaikutukset hermo-lihasliitoksessa voidaan estää (+)-tubokurariinilla, joka ei vaikuta hoitoannoksina autonomisen hermoston ganglioihin eikä muskariinireseptoreihin. Motoristen hermojen salpaus johtaa poikkijuovaisten lihasten lamautumiseen. Tubokurariinin kaltaisia lääkkeitä käytetään lihasrelaksaation aikaansaamiseen anestesian aikana (luku 13).

Sympaattisista postganglionaarista hermoista vapautuva noradrenaliini (ja lisämunuaisesta vapautuva adrenaliini) vaikuttavat puolestaan kohdesolujen toimintaan α - ja β -adrenergisten reseptorien välityksellä. Sekä α - että β -adrenergisiä reseptoreja on useita eri alatyyppejä. Niihin vaikuttavilla lääkeaineilla on huomattavaa kliinistä merkitystä mm. kardiovaskulaaristen sairauksien ja astman hoidossa. Näiden reseptorien rakennetta, toisiolähtetimekanismeja ja farmakologisia ominaisuuksia käsitellään tämän kirjan luvuissa 2, 14, 15, 30 ja 36.

Autonomiseen hermostoon vaikuttavien lääkeaineiden kliinisesti havaittavat lääkevaikutukset ja haittavaikutukset ovat lääkeaineen ominaisuuksien lisäksi riippuvaisia elimistön fysiologisesta tasapainoilasta. Parasympaattinen hermosto on aktiivisin levossa sekä

- *asetyylikoliinin reseptorit*

- *nikotiinireseptorit*

- *muskariinireseptorit*

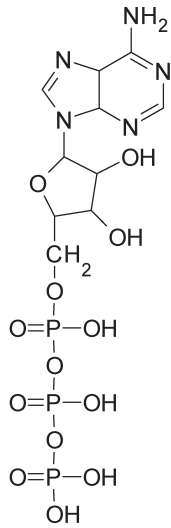
- *vaikutuksen esto*

- *noradrenaliinin reseptorit*

- *α -reseptorit*

- *β -reseptorit*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

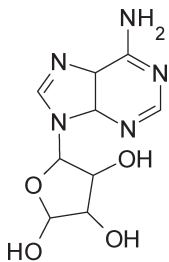


Adenosinotriposfaatti

syömisen ja ruoansulatuksen yhteydessä, kun taas sympaattinen hermosto aktivoituu sekä fyysisessä että psyykkisessä rasituksessa. Eri sairaustiloissa voi sympaattisen ja parasympaattisen hermoston tasapainotila olla erilainen, mikä tulee ottaa huomioon lääkitystä suunniteltaessa. Taulukossa 10-2 on kuvattu ganglionsalpaajan vaikutus eri kohde-elinten toimintaan. Tämän vaikutuksen perusteella voidaan epäsuorasti päätellä kunkin elimen tai kudoksen autonomisen hermotuksen vallitseva tonus.

NANC-neurotransmissio

Kaikkien autonomisen hermoston hermosolujen kemiallisena välittäjäaineena ei toimi asetyylikoliini eikä noradrenaliini, eikä niiden toimintaan voida vaikuttaa kolinergisiin tai adrenergisiin reseptoreihin sitoutuvilla lääkeaineilla. Näiden hermosolujen toimintaa on nimitetty NANC-neurotransmissioksi (non-adrenergic non-cholinergic). Usein puhutaan myös purinergisestä neurotransmissiosta, koska yksi parhaiten tunnetuista NANC-välittäjäaineista on adenosinotriposfaatti (ATP). NANC-välittäjäaineita on kuitenkin monia muitakin, ATP:n ohella myös sen metaboliatuotteet ADP ja adenosini sekä mm. vasoaktiivinen suolistopeptidi (VIP), neuropeptidi Y (NPY), substanssi P, gonadotropiineja vapauttava hormoni (GnRH) ja typpioksiidi (NO).



Adenosiiini

10-2. Autonomisten ganglioiden salpaajien farmakologiset vaikutukset eri kohde-elimissä. Vaikutusten perusteella voi epäsuorasti päätellä kunkin elinjärjestelmän vallitsevan tonuksen.

Kohde-elin	Vallitseva tonus	Ganglionsalpaajan vaikutus
Valtimot	Sympaattinen	Vasodilataatio, hypotensio
Laskimot	Sympaattinen	Vasodilataatio, vähentynyt veren paluu sydämeen
Sydän	Parasympaattinen	Takykardia
Iiris	Parasympaattinen	Mydriaasi
M. ciliaris	Parasympaattinen	Sykloplegia
Maha-suolikanava	Parasympaattinen	Motiliteetin vähentyminen, mahalaukun erityksen väheneminen
Virtsarakko	Parasympaattinen	Virtsanretentio
Sylkirauhaset	Parasympaattinen	Suun kuivuminen
Hikirauhaset	Sympaattinen (kolinerginen)	Anhidroosi

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

Adenosiini sitoutuu adenosiinireseptoreihin, joita tunnetaan kolme pääluokkaa (taulukko 10-3). Adenosiini hidastaa sydämen sykettä, aiheuttaa verenpaineen laskua, estää verihäiriöiden aggregaatiota ja saa aikaan keuhkoputkien supistumista. Keskushermostossa adenosini toimii presynaptisena inhibitorisena välittäjäaineena, jolla katsotaan olevan neuroprotektiivista merkitystä.

Adenosiinia käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoidossa (luku 32). Metyyliksantiinit, kuten kofeiini ja astmalääkkeenä käytetty teofylliini, ovat adenosiinireseptorien antagonisteja. Verisuonia laajentava ja verihäiriöiden aggregaatiota vähentävä lääkeaine dipyridamoli on adenosiniin soluunoton estäjä. Metyyliksantiineilla ja dipyridamolilla on tosin muitakin vaikutusmekanismeja.

ATP sitoutuu P_2 -reseptoreihin, joita kutsuttiin aikaisemmin myös puriinireseptoreiksi. Koska on käynyt ilmeiseksi, että myös pyrimidiinukleotidit sitoutuvat joihinkin P_2 -reseptorien alatyyppeihin, ei puriinireseptori-nimitystä enää suositella käytettäväksi. P_{2X} -reseptoreita tunnetaan 7 alatyyppeä (P_{2X1-7}) ja ne ovat ligandin säätelemiä kationikanavia. ATP aktivoi niitä kaikkia. P_{2X} -reseptorit osallistuvat useisiin fysiologisiin säätelytehtäviin, kuten hermovälitykseen keskushermostossa ja autonomisissa ganglioissa, kiputunnon säätelyyn, immunomodulaatioon ja tulehdusreaktioihin.

P_{2Y} -reseptorit ovat G-proteiinikytkentäisiä ja myös niitä on useita eri alatyyppejä (P_{2Y1-11}), mutta niiden luokitus on vielä osittain epäselvä. P_{2Y} -reseptorien endogeenisenä ligandina toimivat ADP, ATP, UDP tai UTP. Verihäiriöissä olevaa P_{2YT} -reseptoria on kutsuttu myös ADP-reseptoriksi (P_{2YADP}). P_{2Y} -reseptorit osallistuvat mm. verisuonitonuksen säätelyyn (vasodilataatio), verihäiriöiden aggregaatioon ja epiteelisolujen kloridi-ionien eritykseen.

- *adenosiinireseptorit*

- *P_2 -reseptorit*

- *P_{2X} -reseptorit*

- *P_{2Y} -reseptorit*

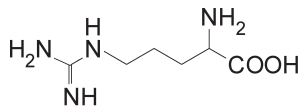
Typpioksidit

Typpioksidia muodostuu soluissa molekulaarisesta hapestä ja L-arginiinista peräisin olevasta tyystä. Typpioksidi on tärkeä kardiovaskulaarisena säätelytekijänä, se toimii välittäjäaineena NANC-neuroneissa ja keskushermostossa sekä säätelee mm. immuunivasteita. Typpioksidi on endogeeninen guanylaattisyklaasin aktivoija.

Taulukko 10-3. Adenosiinireseptorien luokittelu, sijainti ja toisiolähtimekanismit.

Reseptori	Toisiolähteti	Sijainti
A_1	$G_{i/o}$: cAMP ↓, K^+ -kanava ↑ Ca^{2+} ; IP_3 ↓	Aivot, testis, rasvakudos, sydän
A_{2A}	G_s : cAMP ↑	Aivot (tyvitumakkeet)
A_{2B}	G_s : cAMP ↑	Maha-suolikanava
A_3	$G_{i/o}$: cAMP; IP_3 ↓	Kives

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



Arginiini

• *synteesi*

o *NOS-1*

o *NOS-2*

o *NOS-3*

Kuva 10-5. Typpioksidin (NO) synteesi solussa. NO muodostuu soluissa L-arginiinista ja hapestä typpioksidisyntaasin (NOS) avulla. NOS:a on kolme isoentsyymiä (NOS-1–3). Sytokiinit aktivoivat NOS-2:ta (iNOS). NOS-1 (hermostossa) ja NOS-3 (endoteelissä) aktivoituvat solunsisäisen kalsiumpitoisuuden suurentuessa esim. asetyylikoliinin, bradykiniinin, histamiinin tai glutamaatin aiheuttaman reseptorin aktivaation seurauksena. Syntynyt NO diffundoituu kohdesoluun ja aktivoi guanylaattisyklaasin, joka muuttaa guanosiinirifosfaattia (GTP) syklisteksi guanosiinimonofosfaatiksi (cGMP). Metyloituneet arginiinijohdokset estävät NO:n synteesiä. Glyseryylinitraatista ja muista orgaanisista nitraateista vapautuu metabolian tuloksena NO:ta soluihin, ja tämä saa aikaan mm. verisuonten laajenemisen.

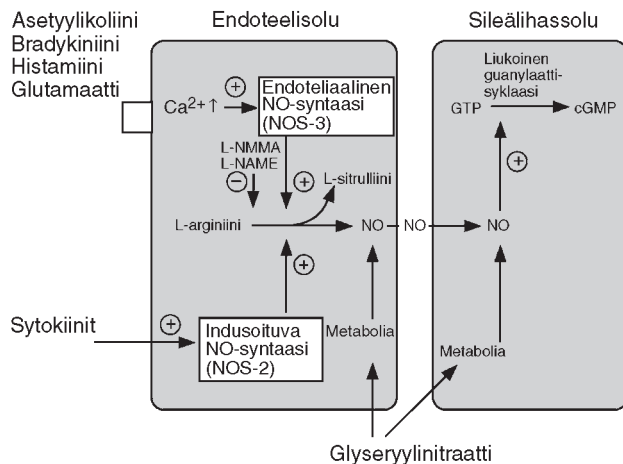
Keskushermostossa typpioksidilla on merkitystä mm. oppimisen, muistin, ruokahalun ja kiputunnon säätelijänä. Periferiassa typpioksidi relaxoi maha-suolikanavan sileitä lihaksia ja vaikuttaa mm. mahan tyhjenemiseen. Typpioksidin puute on ainakin osasy vauvojen mahanportin ahtaumaan. Typpioksidi on myös tärkeä verenvirtauksen säätelijä erektiassa.

Typpioksidisyntaasilla (NOS; nitric oxide synthase) on keskeinen merkitys typpioksidin biosynteesissä, sillä se katalysoi typpioksidin muodostumista L-arginiinista ja molekulaarisesta hapestä (kuva 10-5). Typpioksidisyntaasia on kolme isoentsyymiä (NOS-1–3), joita kutakin koodaa oma geeninsä. Useimmat solut ja kudokset tuottavat ainakin jotain NOS- isoentsyymiä.

NOS-1 (nNOS) on neuronaalinen ja sen tuottama typpioksidi toimii välittäjäaineena erityisesti NANC-hermosoluissa ja keskushermostossa. NOS-1:n aktivoitumista säätelee kalsium-kalmoduliini: entsyymi aktivoituu intrasellulaarisen kalsiumpitoisuuden kasvaessa.

NOS-2:n (indusoituva NOS; iNOS) ilmentyminen on normaalitylanteissa ilmeisesti hyvin vähäistä, mutta sytokiinit kuten IL-1, γ -interferoni ja TNF- α sekä endotoksiini aktivoivat NOS-2:n makrofageissa ja neutrofiileissä. Niiden tuottamalla typpioksidilla on tärkeä merkitys infektioiden ja tulehdusreaktioissa. NOS-2:lla uskotaan olevan merkitystä myös endotoksiinisokissa, ja sen katsotaan vaikuttavan infektioiden soluvaurioiden syntyyn ja solukuolemaan. Kortikosteroidit estävät NOS-2:n aktiivisuutta joissakin kudoksissa.

NOS-3:a syntyy erityisesti endoteelisolussa (endoteliaalinen NOS; eNOS), joissa typpioksilla on tärkeä merkitys verisuonia laajentavana välittäjäaineena ja verihitaleiden adheesion ja aggregaation estäjänä. Monet välittäjäaineet, joilla on verisuonia laajentava



10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

vaikutus (asetylikoliini, bradykiniini, histamiini), lisäävät NOS-3:n aktiivisuutta ja vapauttavat siten typpioksidia. Typpioksidi on tärkeä fysiologinen verenvirtauksen säätelytekijä, joka vaikuttaa aivojen, keuhkojen ja sepelvaltimon verenvirtaukseen. Syklinen GMP, jonka tuotantoa typpioksidi lisää endoteelissä, estää myös soluproliferaatiota, ja siksi typpioksidilla voi olla merkitystä ateroskleroosin muodostumisessa.

Hermopäätteessä tai muissa kudoksissa syntynyt typpioksidi siirtyy suoraan diffundoitumalla kohdesolujen solukalvojen läpi. Sen vaikutus ei näin ollen välity solupinnoilla olevien reseptorien kautta, kuten muiden välittäjäaineiden. Solun sisällä typpioksidi vaikuttaa monien entsyymien aktiivisuuteen. Se aktivoi guanylaattisyklaasin, jolloin syklisen GMP:n määrä kasvaa. Syklisestä GMP:stä riippuvainen proteiinkinaasi aktivoituu myös. Seurauksena on verisuonten laajeneminen ja verenvirtauksen lasku. Suurina pitoisuuksina, esim. aivoissa liiallisen NMDA-glutamaattireseptorin aktivaation yhteydessä, typpioksidi voi reaktiivisena aineena reagoida useiden makromolekyylien kanssa ja aiheuttaa soluvaurioita. Typpioksidin ja superoksidin reaktiossa syntyy peroksinitriittiä, joka edelleen voi tuottaa reaktiivisen hydroksyyliiradikaalin. Tämän kaltaiset reaktiot voivat osittain selittää typpioksidin sytotoksisia vaikutuksia.

Postsynaptisessa hermosolussa syntynyt typpioksidi voi vaikuttaa myös retrogradisen diffuusion avulla presynaptisen neuronin toimintaan. Muistiin ja oppimiseen liittyvästä LTP-ilmiöstä (ks. tietoruuu L10) tiedetään, että retrogradisesti vaikuttava typpioksidi lisää hippokampuksessa glutamaatin vapautumista presynaptisesta hermopäätteestä.

Typpioksidi on hyvin reaktiivinen ja se hajoaa pääasiassa nitriitiksi. Sen puoliintumisaika plasmassa on vain muutamia sekunteja. Tärkeä sen inaktivoitumisen kannalta on myös sen sitoutuminen hemoglobiiniin.

Typpioksidin toimintaan vaikuttavia yhdisteitä ja lääkkeitä

Sepelvaltimotaudin hoidossa käytettävistä orgaanisista nitraateista vapautuu elimistössä typpioksidia, joka välittää niiden verisuonia laajentavat vaikutukset. Nitraatteja käsitellään luvussa 33. Natriumnitroprussidi vapauttaa myös typpioksidia ja sitä on käytetty tehohoidossa verisuonia laajentavana lääkeaineena esim. sydämen akuutin vajaatoiminnan hoidossa.

L-arginiinin johdokset, kuten N^G-monometyyli-L-arginiini (L-NMMA), N-iminoetyyli-L-orniini (L-NIO) ja N^G-nitro-L-arginiinimetyyliesteri (L-NAME), estävät NOS:a kilpailemalla L-arginiinin kanssa. Näitä yhdisteitä on käytetty kokeellisessa farmakologiassa selvittämään typpioksidin fysiologisia vaikutuksia, ja niitä on myös tutkittu ihmisellä. L-NMMA kohottaa laskimoon infusoi-

- *kulku vaikutuskohtaan*

- *vaikutukset*

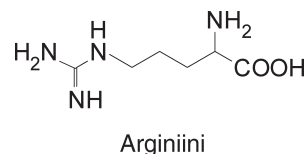
- *toksisuus*

- *retrogradinen vaikutus*

- *eliminaatio*

- *nitraatit*

- *arginiinijohdokset*

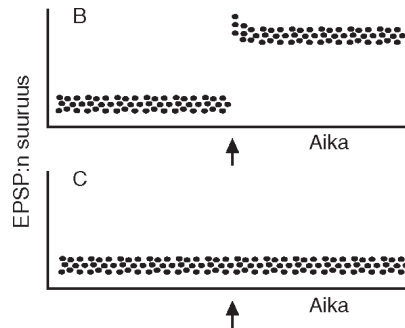


GLUTAMAATTI JA MUISTIN SYNAPTISET MEKANISMIT

Muistiin liittyviä synaptisia ilmiöitä on tutkittu etenkin hippokampuksessa, koska sen leikkeistä on helppo tunnistaa hermoroja ja synapseja elektrofysiologisia rekisteröintejä varten. Norjalainen Terje Lømo havaitsi vuonna 1966 ärsytettyään hippokampusoluja tetaanisesti, että ärsytyksen jälkeen pienitaajuuden stimulaation aiheuttamat EPSP:t olivat suurempia kuin sitä ennen. Hän nimitti ilmiötä pitkäaikaisvahvistumiseksi (long term potentiation; LTP). Myöhemmin sama ilmiö on osoitettu myös muualla aivoissa.

Kuva A esittää kaavamaisesti CA1-alueen hermosolun vasteen mittausta. Sitä hermottavia aksoneita ärsytetään kahdella eri stimulaatiolla (1 ja 2), jotka aiheuttavat siinä EPSP-signaalit. Ensin rekisteröidään EPSP-vasteiden perustaso. Sitten annetaan alueelle 1 lyhytaikainen ärsytys tetaanista taajuutta käyttäen (esim. 100 Hz nuolen kohdalla, kuva B). Kun sen jälkeen toistetaan stimulaatio alkuperäisellä taajuudella, havaitaan selvä tehostuminen EPSP-vasteessa (= LTP). Alueelle 1 annetulla ärsytyksellä herkistetty CA1-neuroni ei ole kuitenkaan herkistynyt alueelle 2 annetulle stimulukselle (kuva C). Täten LTP on spatiaalisesti spesifinen. Tetaaninen ärsytys aiheuttaa LTP:n hyvin nopeasti, ja tämä näyttää olevan pitkäkestoinen, eläintutkimuksissa jopa elinikäinen. Tämän vuoksi LTP-ilmiön uskotaan liittyvän muistiin ja oppimiseen.

Hippokampuksen eksitatoristen neuronien välittäjäaine on glutamaatti. Se lisää kalsiumpitoisuutta postsynaptisissa CA1-alueen neuroneissa aktivoimalla NMDA-reseptoreja. Jotta glutamaatti aukaisisi NMDA-reseptoriin liittyvän kanavan, sen täytyy sitoutua reseptoriin, mutta lisäksi postsynaptisen kalvon täytyy olla depolarisoituneena, muutoin Mg^{2+} -ioni sulkee kanavan (ks. kuva 10-27). Samanaikaisuuden

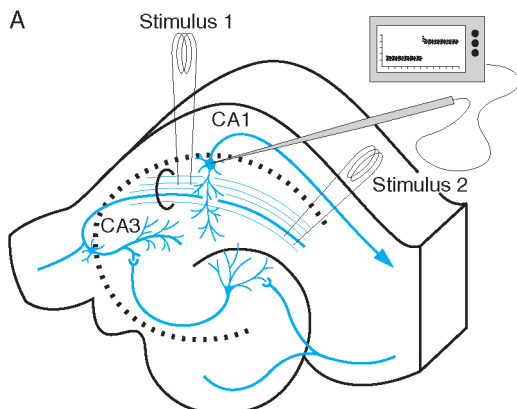


edellytyksenä on tehostunut glutamaatin vapautuminen ja postsynaptisten AMPA-reseptorien aktivaatio. Kalsiumpitoisuuden suureneminen aktivoi mm. proteiinkinaasi C:n ja kalsium-kalmoduliinin säätelemän kinaasi II:n. Lisäksi aktivoituu typpioksidisyntaasi (NOS). Syntynyt NO toimii retrogradisena välittäjäaineena, joka tehostaa glutamaatin vapautumista presynaptisista hermopääteistä. Mahdollisesti myös hiilimonoksidi (CO) voi toimia NO:n tavoin.

Kalsiumpitoisuuden suurenemisen mukaan hermovälityksen herkkyys voi vahvistumisen sijasta myös vähetä (long term depression, LTD). LTD syntyy, jos kalsiumpitoisuus suurenee vain vähän. Myös LTD:n arvellaan olevan tärkeä muistin säätelyssä. LTP liittyy proteiinien fosforyloitumiseen ja LTD niiden defosforyloitumiseen.

Eläinkokeiden mukaan hippokampus ja glutamaterginen neurotransmissio ovat välttämättömiä oppimiselle. NMDA-reseptorien salpaajia saaneet koe-eläimet eivät opi spatiaalista muistia vaativia tehtäviä. Poistogeeniset hiiret, joiden aivoista puuttuu LTP-ilmiössä aktivoituvaa kalsium-kalmoduliinin säätelemä kinaasi II, ovat myös erittäin huonoja oppimaan. Koska glutamaatin uskotaan toimivan vahingollisena signaalina mm. iskemiassa, traumoissa ja epilepsiasa, ollaan näiden hoitoon kehittämässä glutamaattireseptorien antagonisteja. Tällöin joudutaan kuitenkin ottamaan huomioon glutamaatin merkitys aivojen plastisuuden ja muistin synaptisessa säätelyssä.

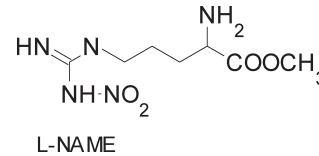
Markku Koulu



10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

tuna verenpainetta, mikä johtunee endogeenisten typpioksidipitoisuuksien vähenemisestä L-NMMA-infuusion aikana. Tästä voi olla hoidon kannalta hyötyä sepsiksen aiheuttamassa hypotensiossa ja monielinvaurioissa.

L-NIO on potentti ja pysyvä makrofagien NOS:n estäjä, ja sen kaltaisten selektiivisten estäjien uskotaan tulevaisuudessa tarjoavan mahdollisuuksia vaikuttaa selektiivisesti eri NOS-isoentsyymeihin.



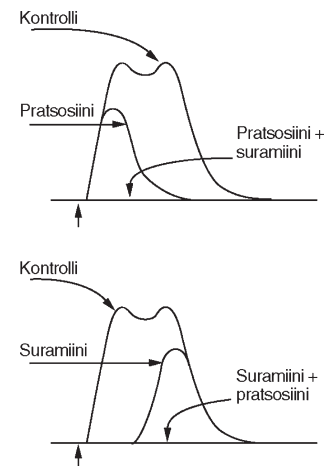
Välittäjäaineiden yhteisvälitys

Hermopäätteestä vapautuu usein kerralla useampaa kuin yhtä välittäjäainetta. Tätä ilmiötä kutsutaan kotransmissioksi eli yhteisvälitykseksi. Kotransmission merkitys on vielä osittain epäselvä, mutta on ilmeistä, että sen avulla hermosolujen säätelymahdollisuudet lisääntyvät. Usein kotransmitterina autonomisen hermoston alueella toimii ATP tai jokin neuropeptidi, kuten NPY, VIP, substanssi P tai GnRH (taulukko 10-4).

Neuropeptidien synteesi tapahtuu neuronien soomaosissa, joissa ne varastoituvat sekretoriisiin granuloihin. Esimerkkejä tästä ovat postganglionaaristen sympaattisten hermopäätteiden noradrenaliini ja NPY, jotka voivat vapautua synapsirakoon samasta varastogranulasta. Kun sympaattisen hermoston aktiivisuus on vähäinen, tyhjenee hermopäätteestä vain noradrenaliinia sisältäviä vesikkeleitä. Kun impulssitaajuus kasvaa, vapautuu synapsirakoon noradrenaliinia ja NPY:tä yhteisistä varastogranuloista. Yhteisvälityksen seurauksena noradrenaliinin postsynaptiset vaikutukset tehostuvat NPY:n voimistaessa selvästi noradrenaliinin verisuonia supistavaa vaikutusta.

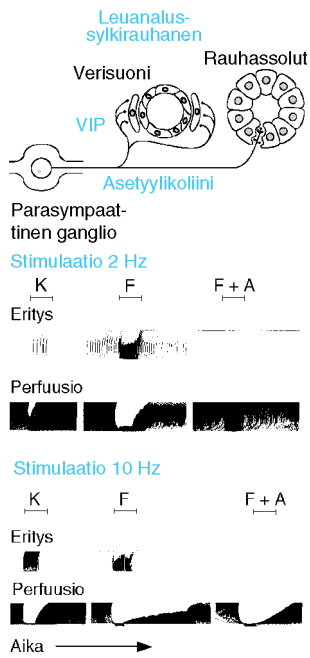
Taulukko 10-4. Eräiden pienimolekyylisten välittäjäaineiden kanssa kotransmittereina toimivia neuropeptidejä. CCK = kolekystokiniini; CGRP = kalsitoniinigeeniin liittyvä peptidi; GnRH = gonadotropiinien vapauttajahormoni; TRH = tyrotropiin vapauttajahormoni; VIP = vasoaktiivinen suolistopeptidi.

Pienimolekyylinen välittäjäaine	Neuropeptidi
Adrenaliini	Enkefaliini, neuropeptidi Y, neurotensiini, substanssi P
Asetyylikoliini	Enkefaliini, VIP, CGRP, substanssi P, somatostatiini, GnRH, neurotensiini, galaniini
Dopamiini	CCK, enkefaliini, neurotensiini
GABA	CCK, enkefaliini, somatostatiini, neuropeptidi Y, substanssi P, VIP
Glutamaatti	Substanssi P
Noradrenaliini	Enkefaliini, neuropeptidi Y, neurotensiini, somatostatiini, vasopressiini
Serotoniini	CCK, enkefaliini, substanssi P, TRH

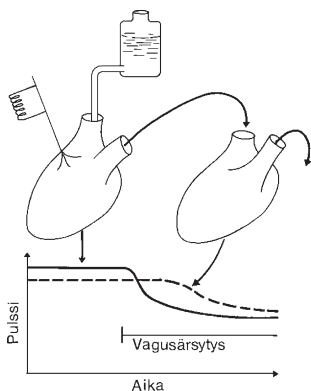


Kuva 10-6. Noradrenaliinin ja ATP:n yhteisvälitys hiiren siemenjohtimessa. Sähköimpulsilla aiheutettu sympaattisen hermon stimulaatio supistaa sileää lihasta, ja supistus on kaksihuippuinen. Jälkimmäinen huippu estyy α_1 -antagonistilla pratsosiinilla ja ensimmäinen huippu ATP-antagonistilla suramiinilla. Täydellinen esto saadaan aikaan vain käytettäessä molempia aineita yhtäaikaan (mukaillen: von Kugelgen & Starke 1991 Trends Pharmacol Sci 12:319-324).

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



Kuva 10-7. Leuanalussylikirauhasen parasympaattinen säätely, jossa välittäjäaineina ovat asetyylikoliini ja VIP. Harvafrekvenssinen stimulaatio (2 Hz) aiheuttaa vähäisen erityksen ja pienen lisäyksen veren perfuusiossa (K, kontrolli). Molempia vahvistaa fysostigmiini (F), ja atropiini (A) estää ne täysin. Tiheämpifrekvenssinen stimulaatio (10 Hz) aiheuttaa suuremmat vasteet, joita fysostigmiini voimistaa. Atropiini estää syljenerityksen lisääntymisen mutta ei perfuusion lisäystä, koska se ei estä VIP:n vaikutusta. Mittausteknisistä syistä vasteen suureneminen on kuvattu alaspäin (mukailleen: J. M. Lundberg et al. 1982 Acta physiol. scand. 115:525–528).



Kuva 10-8. Otto Loewin koe (ks. teksti).

Myös ATP:tä vapautuu sympaattisista hermopäätteistä yhdessä noradrenaliinin kanssa, koska ne varastoituvat samoihin varastogranuloihin. Onkin osoitettu, että sympaattisen hermon stimulaation aiheuttamat vasteet eri kudoksissa ovat osittain ATP:n tai sen metaboliatuotteen adenosiniin aiheuttamia. Farmakologisesti tämän ilmiön merkitys on siinä, että sympaattisen hermon kaikkia vaikutuksia kohde-eliminiin ei voida estää yksinomaan noradrenaliinin vaikutuksia estävillä α - tai β -adrenergisiä reseptoreita salpaavilla lääkkeaineilla (kuva 10-6).

Samanaikaisesti vapautuvilla välittäjäaineilla voi olla eri vaikutuskohteet kudoksessa, kuten sylkirauhasen parasympaattisista hermoista vapautuvalla asetyylikoliinilla, joka stimuloi rauhasen syljeneritystä, ja samoista varastogranuloista vapautuvalla vasoaktiivisella suolistopeptidillä (VIP), joka parantaa sylkirauhasen verenkiertoa laajentamalla verisuonia (kuva 10-7).

Neurotransmission perusteita

Hermoimpulssit säätelevät kohdesolujen, kuten sileän ja poikkijuovaisen lihaksen, sydämen, rauhasen ja hermosolujen toimintaa välittäjäaineiden avulla. Seuraavassa käsitellään yksityiskohtaisemmin ärsyksen siirtymistä sääteleviä tekijöitä. Niiden tunteminen auttaa ymmärtämään lääkkeiden vaikutusta välittäjäaineiden toimintaan.

Historiaa

Kemiallisen ärsytyksenvälityksen idea esitettiin jo 1800-luvulla, mutta kokeellinen todistus tapahtumasta saatiin vasta 1920-luvulla. Dubois-Reymond esitti 1877, että hermopulssin voi aiheuttaa joko sähköärsytys tai kemiallisesti kiihottava aine kuten ammoniakki tai maitohappo. Vuosisadan vaihteen tienoilla useat tutkijat (Lewandowsky, Langley, Elliot, Dixon) huomasivat tiettyjen kemiallisten aineiden (lisämunuaisuuksien, adrenaliinin, muskariinin) vaikutukset samankaltaisiksi eräiden sellaisten ilmiöiden kanssa, jotka aiheutuvat autonomisten hermojen ärsytyksestä. Eräät heistä väittivät, että hermosta vapautuu näiden aineiden kaltaisia aineita, jotka saavat aikaan kohde-elimien stimuloitumisen. Kemistien syntetisoitua asetyylikoliiniin Henry Dale tutki sen ja muiden koliinin estereiden ominaisuuksia ja alkoi kutsua näitä aineita parasymptomimeeteiksi, koska niiden vaikutukset muistuttivat suuresti parasympaattisen hermon stimuloinnista aiheutuvia ilmiöitä.

Sir Henry Dalen ja hänen oppilaidensa (Burn, Feldberg, Gaddum, Krayner, A. Vartiainen) osuus kemiallisen neurotransmission selvittämisessä oli erittäin merkittävä. Ensimmäisenä kiistattomana todisteena kemiallisesta ärsytyksenvälityksestä pidetään Otto Loewin 1920-luvulla tekemiä kokeita. Vuonna 1921 hän stimuloi erillään toimivaan sammakon sydämeen johtavaa *n. vagusta* sähköllä ja antoi sydämen läpi kulkeneen perfuusionesteen kulkea toisen sammakon sydämen läpi. Tällöin hän pystyi osoittamaan, että lyöntitiheys harveni paitsi ensimmäisessä myös toisessa sydämessä, johon ensimmäisestä ei ollut muuta yhteyttä kuin sama perfuusioneste. Ensimmäisestä sydäimestä täytyi siis nesteeseen vapautua ainetta, joka sai aikaan toisen sydämen lyöntien harvenemisen (kuva 10-8). Loewi kutsui ainetta nimellä Vagusstoff ja osoitti myöhemmin, että tämä aine on asetyylikoliini. Myös autonomisten hermojen gangliois-

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

ta todettiin, että ärsytyksen välittäjänä on asetyylikoliini (mm. Kibjakow 1933, Feldberg ja Gaddum 1934, Feldberg ja Vartiainen 1934).

Sympaattisten hermojen välittäjäaineen todettiin jo varhain muistuttavan adrenaaliinia, mutta myös poikkeavan siitä useassa suhteessa. Lopullisesti välittäjäaineeksi osoitettiin noradrenaliini 1940-luvulla (lähinnä von Euler 1946). Keskushermoston välittäjäainetutkimus edistyi monien teknisten vaikeuksien takia vasta 1960-luvulla, jolloin monoamiinit voitiin paikantaa fluoresenssimikroskopian avulla (Eränkö 1962, Falck ja Hillarp 1962). Viime vuosikymmenien aikana on tunnistettu useita välittäjäaineena toimivia neuropeptidejä sekä perifeeristen hermojen alueelta että keskushermostosta. Samalla on lähinnä geeniteknologisten menetelmien kehittymisen myötä löydetty ja karakterisoitu satoja uusia välittäjäaineiden reseptoreina toimivia proteiineja ja syntetisoitu lukuisia niihin vaikuttavia lääkemolekyyliä.

Neurotransmission vaiheet

Lepotilassa tyypillisen hermosolun sisä- ja ulkopuolen jänniteero on 70 mV sisäpuolen ollessa negatiivisesti varautunut. Lepopotentiaali johtuu solun ulko- ja sisäpuolen ionikonsentraatioiden eroista (kuva 10-9), joiden ylläpitämisessä ATP:sta riippuvainen $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -pumppu on tärkeä.

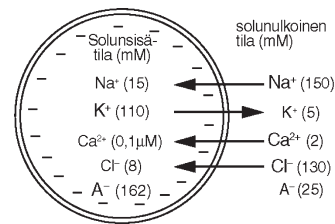
Vasteena hermoärsytykselle jännite-ero pienenee kynnysarvoa vähäisemmäksi ja syntyy aktiopotentiaali. Aktiopotentiaali on kaksivaiheinen: Ensimmäinen vaihe johtuu Na^+ -ionien nopeasta virtauksesta hermosolun sisään jännitteen säätelien natriumkanavien avautuessa. Tämän seurauksena sisä- ja ulkopuolen jännite-ero muuttuu positiiviseksi. Natriumkanavat kuitenkin sulkeutuvat nopeasti ja kaliumkanavat avautuvat, jolloin kalium virtaa solusta ulos. Tämä lopettaa depolarisaation. Aktiopotentiaali leviää pitkin aksonin pintaa hermon päätealueelle. Aktiopotentiaalın seurauksena presynaptisesta hermopääteestä vapautuu välittäjäainetta synapsirakoon.

Presynaptinen neuroni voi toimia joko postsynaptisen kohdesolun eksitatorisena tai inhibitorisena säätelytekijänä. Kuvassa 10-10 on esitetty kaavamaisesti kiihottavan ja estävän hermoimpulssin aikaansaamia vasteita. Kiihottava ärsytys aiheuttaa kohdeneuronissa uuden aktiopotentiaalın (EPSP; excitatory postsynaptic potential), kun taas estävä ärsytys hyperpolarisoi postsynaptisen kohdeneuronin (IPSP; inhibitory postsynaptic potential).

Välittäjäaine on varastoituneena hermopääteessä varastogranuloihin, joita on erikokoisia. Suuria eli neurosektorisia granuloita, jotka usein sisältävät amiinien lisäksi neuropeptidejä, syntetisoituu hermosolujen soomaosassa. Pienempiä varastogranuloita (vesikkeleitä) syntyy ilmeisesti myös paikallisesti hermopääteiden alueella. Välittäjäaineiden varastoituminen on aktiivista, energiaa kuluttavaa toimintaa, ja se tapahtuu toimintaan erikoistuneiden kuljetusproteiinien avulla.

Kun aktiopotentiaali saavuttaa hermopääteen, se saa välittäjäaineet vapautumaan varastogranuloista synapsirakoon. Välittäjäaine vapautuu ns. kvantteina eli ”pakkauksina”, joiden oletetaan vastaavan yhden granulan sisältöä. Mekanismia, jolla aktiopotentiaali aiheuttaa välittäjäaineen vapautumisen, ei tunneta kaikkia yksityiskohtia myö-

• aktiopotentiaali



Kuva 10-9. Solunulko- ja solunsisätilan ionit ja niiden konsentraatiot. Nuolet osoittavat eri ionien virtaussuunnan. A^- = diffundoitumattomat anionit.

• varasto

• vapautuminen

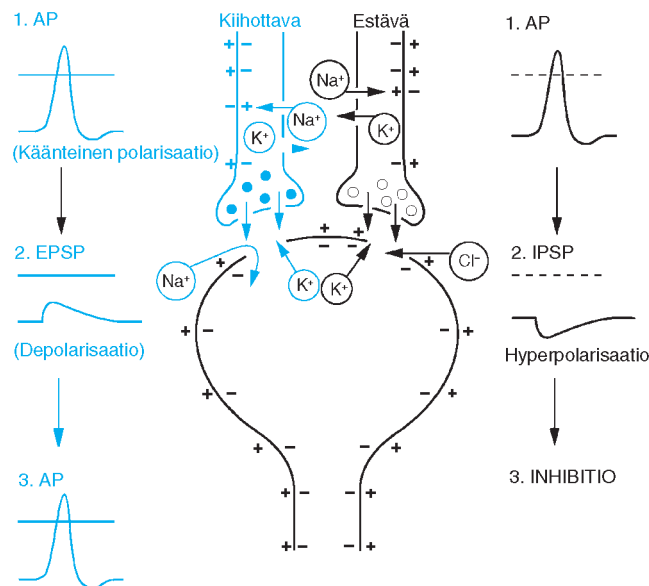
Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

ten. Tiedetään kuitenkin, että aktiopotentiaali depolarisoi hermopäätteen, jolloin jännitteen säätelemät kalsiumkanavat aukeavat ja kalsiumia virtaa hermopäätteeseen. Lisääntynyt solunsisäinen kalsiummäärä johtaa välittäjäaineita sisältävien varastogranuloiden sulautumiseen plasmamembraaniin ja välittäjäaineen vapautumiseen synapsirakoon (ns. eksosytoosi; kuva 10-11).

Jännitteen säätelemät kalsiumkanavat eivät ole sijoittuneet tasaisesti hermopäätteen alueelle, vaan ne ovat keskittyneet postsynaptista solua lähinnä oleviin presynaptisen hermon päättealueisiin, ns. aktiiviselle vyöhykkeelle. Kalsiumkanavien sijoittuminen lähelle eksosytoosin tapahtumapaikkaa nopeuttaa välittäjäaineen vapautumista, koska kalsiumpitoisuuden ei tarvitse suurentua koko hermopäätteen alueella. Paikallinen kalsiumpitoisuuden säätely helpottaa myös eksosytoosin päättymistä. Uskotaan, että vesikkelien pinta-proteiineilla, kuten synapsiini I:llä, on tärkeä osuus vesikkelien kiinnittymisessä hermopäätteen solukalvolle. Synapsiini I sitoutuu hermopäätteissä oleviin aktiinifilamenteihin fosforyloitumisasteestaan riippuvaisella tavalla, mikä puolestaan vaikuttaa välittäjäaineiden vapautumiseen (kuva 10-12).

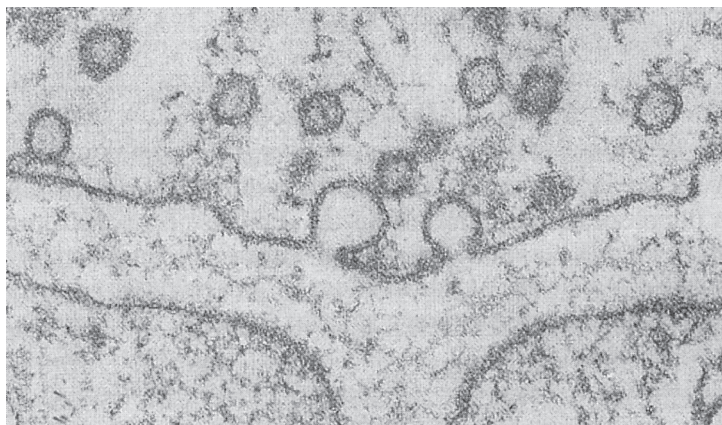
- *autoreseptorit*

Välittäjäaine voi säädellä omaa vapautumistaan ns. presynaptisten autoreseptorien välityksellä. Niiden aktivoituminen vähentää välittäjäaineen vapautumista ja samalla myös välittäjäaineen synteesi hidastuu. Hermosolujen sooma-alueella sijaitsevat somatodendriittiset autoreseptorit säätelevät myös hermosolun aktiivisuutta. Myös toiset hermosolut säätelevät presynaptisten heteroreseptorien välityksellä välittäjäaineen vapautumista toisesta hermosolusta (kuva 10-13).



Kuva 10-10. Kiihottavan ja estävän hermosolun aktiopotentiaalien kulku ja vaikutukset postsynaptiseen kohdesoluun. Kiihottava hermosolu aiheuttaa postsynaptisessa solussa depolarisaation ja uuden aktiopotentiaalin, estävä neuronin hyperpolarisoi postsynaptisen solun ja estää neurotransmissiota. EPSP = kiihottava postsynaptinen potentiaali, IPSP = estävä postsynaptinen potentiaali, AP = aktiopotentiaali.

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio



Kuva 10-11. Elektronimikroskooppikuva eksosytoosista sammakon hermo-lihasliitoksessa. Motorista hermoa stimuloitiin sähköllä ja kudos jäädettiin nopeasti. 4-aminopyridiiniä käytettiin pidentämään aktiopotentiaalin kestoa. Kuvassa nähdään joidenkin vesikkelien fuusioituminen presynaptisen hermopäätteen solukalvoon (Heuser, 1977 mukaan).

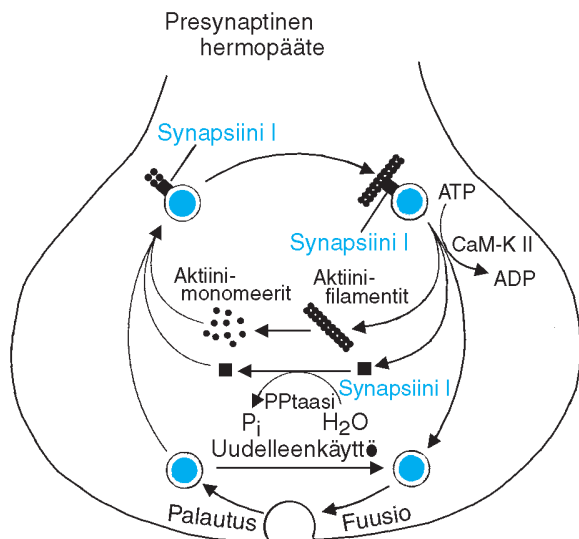
Eräät välittäjäaineina toimivat yhdisteet, kuten typpioksidi ja prostaglandiinit, vapautuvat hermopäätteestä diffundoitumalla heti, kun ne ovat syntetisoituneet. Solunsisäinen kalsiumpitoisuus säätelee niiden synteesiä kontrolloivien entsyymien aktiivisuuksia.

Kun välittäjäaine on suorittanut tehtävänsä, sen on poistettava synapsiraosta, jotta synapsi olisi valmis uuteen ärsytykseen. Tästä huolehtii lähinnä kaksi mekanismia, välittäjäaineen metabolia ja välittäjäaineen aktiivinen kuljetus takaisin presynaptiseen hermopäätteeseen (reuptake, uptake 1) tai muihin soluihin (ekstraneuronaalinen soluunotto, uptake 2). Asetyylikoliinin vaikutuksen lopettajana nopea metaboloituminen on tärkein. Sen sijaan katekoliamiinien ja

- *poisto*

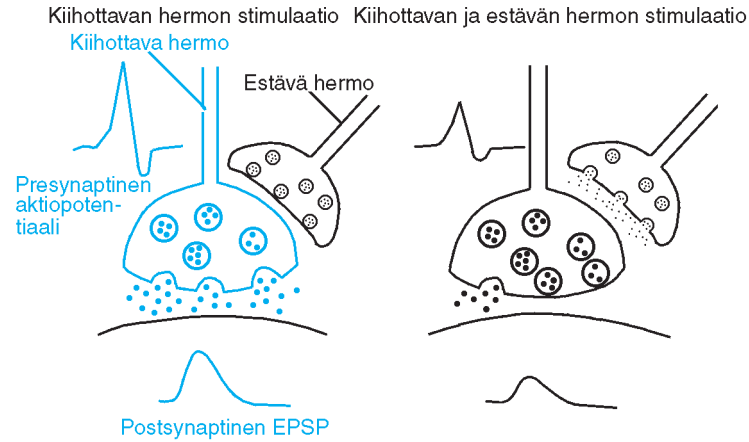
- *metabolia*

- *soluunotto*



Kuva 10-12. Synapsiini I:n merkitys vesikkelin eksosytoosissa. Neuronin ollessa inaktiivinen vesikkelien arvellaan olevan kiinnittyneitä aktiinifilamenteihin synapsiini I:n avulla. Tällöin ne eivät voi vapautua synapsirakoon vaan muodostavat varastopoolin. Kalsiumin aktiivisena synapsiini I fosforyloituu ja vesikkelit irtoavat filamentteista ja voivat vapautua synapsirakoon.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



Kuva 10-13. Kaavakuva presynaptisesta inhibitiosta.

5-hydroksitryptamiinin (5-HT) vaikutuksen lopettaa takaisinkuljetus presynaptiseen hermopäätteeseen. Nykyään tunnetaan useita välittäjäaineiden takaisinottoon erikoistuneita kuljetusproteiineja, ja ne ovat tärkeitä lääkevaikutuksen kohteita (ks. luku 2).

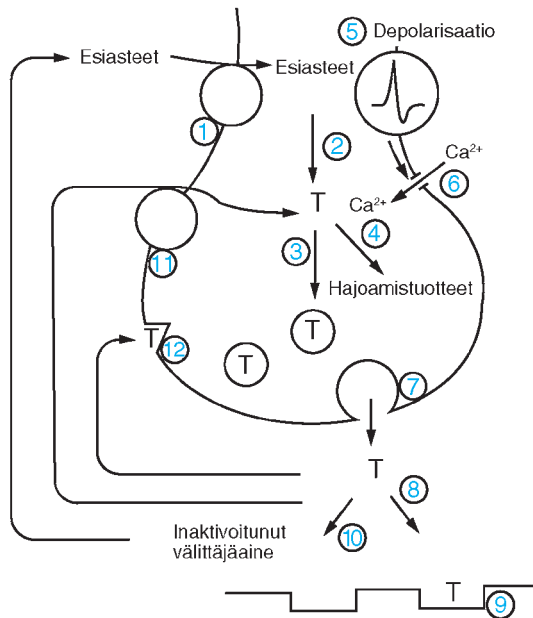
Soluunoton jälkeen välittäjäaine joko varastoituu uudelleen granuloihin tai se voi metaboloitua mm. hermopäätteen mitokondrioiden entsyymien kuten monoamiinioksidaasin vaikutuksesta.

Mahdollisuuksia vaikuttaa lääkeaineilla ärsytyksenvälityksen eri vaiheisiin

Kuvassa 10-14 esitetään neurotransmissioon liittyviä tapahtumia tyypillisessä hermosolussa ja synapsissa. Ne ovat pääpiirteissään samanlaisia kaikissa hermosoluissa välittäjäaineesta riippumatta. Presynaptisessa solussa voidaan vaikuttaa välittäjäaineen synteysiin, varastoitumiseen, vapautumiseen ja soluunottoon. Postsynaptisessa solussa voidaan vaikuttaa reseptoreihin ja toisiolähettimekanismeihin. Useissa tapauksissa voidaan välittäjäaineen vaikutuksia joko estää tai lisätä, joskaan kaikkien välittäjäaineiden kaikkiin säätelykohteisiin ei voida lääkkein vaikuttaa.

Lääkevaikutusten lopullista terapeutista merkitystä arvioitaessa tulee muistaa, että lääkeaineiden akuutit vaikutukset johonkin biokemialliseen tapahtumaan eivät välttämättä pysy samoina pitkäkestoisien hoidon aikana. Elimistön monet fysiologiset säätelyjärjestelmät reagoivat lääkeaineen aiheuttamaan muutokseen solun toiminnassa, ja lääkkeen vaikutus kroonisessa lääkehoidossa voi olla seurausta säätelyjärjestelmien keskinäisessä tasapainossa tapahtuneesta muutoksesta. Siten esimerkiksi serotoniinin soluunottoa estävän masennuslääkkeen akuutti vaikutus johtaa serotonergisten hermosolujen sähköisen aktiivisuuden vähenemiseen. Sen sijaan lääkkeen toivottu lisäävä vaikutus serotonergiseen neurotransmissioon tulee

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio



Kuva 10-14. Neurotransmissionon liittyviä vaiheita hermosolussa ja synapsissa. Numerot viittaavat eri mahdollisuuksiin vaikuttaa lääkkeillä hermosolun toimintaan. 1 = esiasteiden kuljetus; 2 = välittäjäaineen synteesi; 3 = varastoituminen; 4 = ylimääräisen välittäjäaineen metabolia; 5 = hermosolun depolarisaatio; 6 = kalsiumin sisäänvirtaus depolarisaatiossa; 7 = välittäjäaineen vapautuminen eksosytoosilla; 8 = diffuusio postsynaptisen solun läheisyyteen; 9 = vaikutus reseptoreihin; 10 = inaktivaatio; 11 = presynaptinen soluunotto; 12 = presynaptisen autoreseptorin toimintaan kohdistuva vaikutus (T = välittäjäaine).

esille vasta useiden päivien kuluttua hoidon aloittamisesta toistaiseksi puutteellisesti tunnettujen adaptaatioprosessien seurauksena.

Kolinerginen neurotransmissio

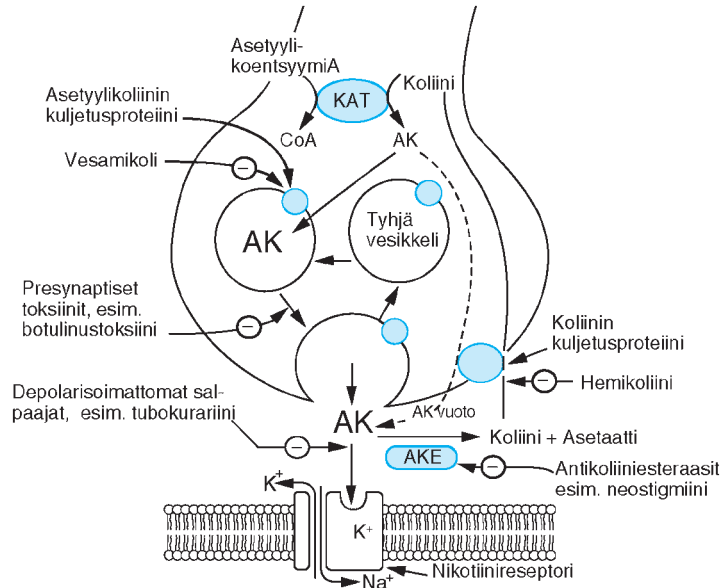
Asetyylikoliinin synteesi, varastoituminen ja vapautuminen

Kolinergiset hermopäätteet ottavat aktiivisesti sisäänsä koliinia. Koliiniasetyyylitransferaasi (koliiniasetylaasi) katalysoi koliinista ja asetyylikoentsyymi-A:sta asetyylikoliinia (kuva 10-15). Koliiniasetyyylitransferaasi on hermopäätteiden sytoplasman entsyymi. Se siirtyy aksonia pitkin hermosolun soomaosasta hermopäätteisiin muutamia millimetrejä päivässä, ja sitä on runsaasti mm. *nucleus caudatus*ssa, verkkokalvossa ja selkäytimen ventraalijuurissa. Sitä on hyvin vähän tai ei lainkaan dorsaalijuuren sensorisissa, ei-kolinergisissä neuroneissa. Niinpä ventraalijuurien ja dorsaalijuurien asetyylikoliinin synteessinopeudessa on yli 450-kertainen ero.

Koliinin saatavuus ja siirtyminen aktiivisen kuljetusmekanismin avulla kolinergisiin hermosoluihin näyttää rajoittavan asetyylikoliinin synteessin nopeutta. Koliinin pitoisuus plasmassa on normaalisti 10 $\mu\text{mol/l}$. Fysiologisessa pH:ssa koliini on kokonaan ionisoituneena eikä se diffundoidu biologisten kalvojen läpi. Koliinin kuljetusproteiini siirtää koliinin kolinergisten hermosolujen sisään. Farmakologisesti tähän voidaan vaikuttaa hemikoliinilla, joka estää

- *synteesi*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



Kuva 10-15. Kolinergisen hermopäätteen tapahtumat ja eri lääkeaineiden vaikutuskohteita. Postsynaptisesti esitetty asetyylikoliinin vaikutus nikotiinireseptoriin motoneuronissa. Asetyylikoliini vapautuu pääasiassa eksosytoosin avulla, mutta kuvassa esitetty myös asetyylikoliinin vuoto presynaptisesta hermopäätteestä koliinin kuljetuspumpun kautta (AK = asetyylikoliini, KAT = koliniasetyyylitransferaasi, AKE = asetyylikoliiniesteraasi).

koliinin kuljetusproteiinin toimintaa. Asetyylikoliinin synteesinopeutta säätelee keskeisesti koliinin kuljetusproteiinin aktiivisuus.

- *varastoituminen*

Asetyylikoliini varastoituu hermopäätteiden varastogranuloihin. Granuloiden sisällä asetyylikoliinin pitoisuus on hyvin suuri (jopa 1 M). Asetyylikoliinia sisältävät varastogranulat sisältävät myös muita aineita kuten ATP:tä, ADP:tä, GTP:tä ja kalsiumioneja, jotka vapautuvat samanaikaisesti asetyylikoliinin kanssa. Varastogranuloiden pinnassa on useita proteiineja, kuten synapsiini I:tä, synaptofysiiniä ja synaptobreviiniä, joilla oletetaan olevan tärkeä merkitys vesikkelien eksosytoosissa (kuva 10-16). Asetyylikoliinin varastointi hermopäätteen granuloihin tapahtuu siihen erikoistuneen kuljetusproteiinin avulla. Tämän toiminta voidaan estää vesamikolilla.

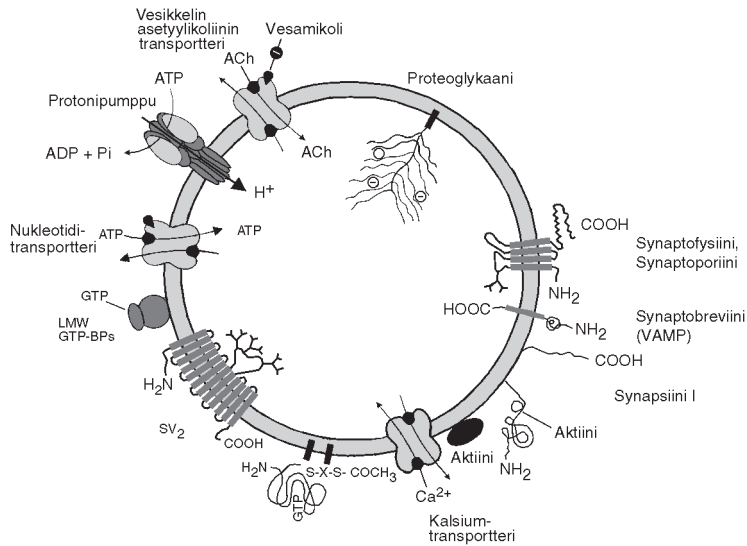
- *vapautuminen*

Kolinergisestä hermopäätteestä eksosytoosin avulla vapautunut asetyylikoliini siirtyy diffundoitumalla synapsiraon yli ja aktivoi kohdesolujen kolinergiset reseptorit. Nopeissa kolinergisissä synapseissa, kuten motorisessa pätelevyssä ja ganglioissa, vapautunut asetyylikoliini hydrolysoituu erittäin nopeasti (1 ms). Motorisella pätelevyellä yksi hermoimpulssi vapauttaa hermopäätteestä noin 300 varastogranulan sisällön ja arviolta kaksi miljoonaa asetyylikoliinimolekyyliä sitoutuu asetyylikoliinin nikotiinireseptoreihin; niissä asetyylikoliini viipyy vain 2 ms:n ajan ennen irtoamistaan ja nopeaa hydrolysoitumistaan.

- *asetyylikoliiniesteraasi*

Asetyylikoliinia pilkkovaa entsyymiä, asetyylikoliiniesteraasia, on postjunktionaalisessa ja postsynaptisessa kalvossa, usein myös presynaptisissa hermopäätteissä. Koliiniesteraaseja on myös muissa kuin neuronaaalisissa kudoksissa. Lähinnä substraattispesifisyyden

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio



Kuva 10-16. Asetyylikoliinin varastogranulan rakenne ja sisältö. Vesikkelin seinämässä on kuljetusproteiinit mm. asetyylikoliinille, protoneille ja nukleotideille. Vesikkelin pintarakenteessa lukuisia proteiineja, joilla arvelaan olevan merkitystä vesikkelin eksosytoosissa.

perusteella ne on jaettu asetyylikoliiniesteraaseihin ja butyrylikoliiniesteraasiin eli pseudokoliiniesteraasiin. Pseudokoliiniesteraasia syntetisoi erityisesti maksassa ja sitä on myös plasmassa.

Asetyylikoliiniesteraasi esiintyy useassa molekylarisessa muodossa joko heteromeerisenä (G4) tai homomeerisenä (G1) sen mukaan, minkä pituinen on asetyylikoliiniesteraasigeenin lopputuote. Kaikkien katalyyttinen aktiivisuus on samantyyppinen, mutta esiintyminen eri soluorganelleissa vaihtelee.

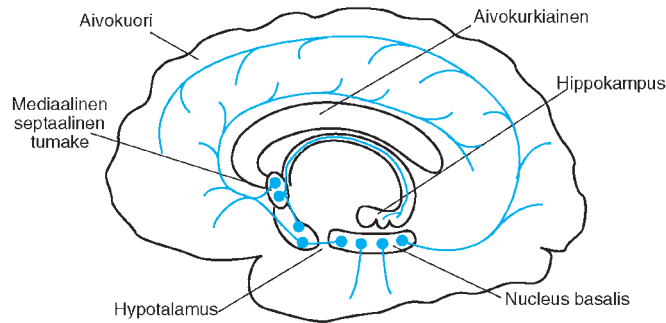
Asetyylikoliiniesteraasia voidaan estää useilla lääkeaineilla, mm. fysostigmiinillä. Perifeerisessä hermostossa nähdään tällöin tyypillinen kolinergisen transmission voimistuminen ja pidentyminen, joten asetyylikoliiniesteraasin aiheuttamaa asetyylikoliinin pilkkoutumista pidetään yleisesti tärkeimpänä mekanismina kolinergisen transmission lopettamisessa. Asetyylikoliiniesteraasin toimintaa estäviä lääkkeitä, antikoliiniesteraaseja, käsitellään luvussa 11.

• esto

Aivojen kolinergiset radat

Eräitä aivojen kolinergisia hermoratoja on esitetty kuvassa 10-17. Radat voidaan jakaa kahteen päätyyppiin, lyhyisiin interneuroneihin ja pitempiin, projisoituihin ratoihin. Aivojen tyvitumakkeiden kolinergiset radat ovat lyhyitä interneuroneita, jotka säätelevät yhdessä dopaminergisten hermosolujen ja muiden välittäjäineratojen kanssa tyvitumakkeiden toimintaa. Striatumin kolinergiset hermopäätteet ovat myös Parkinsonin taudissa ja neuroleptihoidon aiheuttamassa

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



Kuva 10-17. Etuaivoja hermottavat kolinergiset radat.

parkinsonismissa antikolinergisten lääkeaineiden vaikutuskohde.

Kaksi suurinta kolinergistä hermosolukeskittymää aivoissa ovat *n. basaliksesta* ja *substantia innominatasta* lähtevät, lähinnä etuaivoja hermottavat kolinergiset neuronit sekä pontomesenkefalogegmentaalinen kolinerginen järjestelmä aivosillan ja keskiaivojen alueilla, joista radat projisoituvat talamuksen ja aivorungon alueille.

- tehtävät

Aivojen kolinergiset neuronit osallistuvat mm. vireystilan ja tarkkaavaisuuden säätelyyn. Aivojen kolinergistä aktiivisuutta lisäävät lääkeaineet vaikuttavat myös uneen lyhentämällä erityisesti REM-unen latenssia hidasaaltouen aikana. Asetyylikoliini ei ole kuitenkaan ainoa välittäjäaine, jolla on vaikutusta REM-uneen, sillä myös noradrenergiset ja serotonergiset neuronit osallistuvat REM-unen säätelyyn. Asetyylikoliinilla on myös vaikutuksia muistiin ja oppimiseen. Keskushermostoon vaikuttavat antikolinergiset lääkkeet, kuten skopolamiini, aiheuttavat usein muistamattomuutta ja sekaavuutta.

Alzheimerin taudissa on todettu aivojen basaaliolosien asetyylikoliinipitoisuudet selvästi pienentyneiksi. Tämän vuoksi Alzheimerin tautiin on kokeiltu useita eri lääkeaineita, joilla aivojen kolinergistä aktiivisuutta voitaisiin tehostaa. Asetyylikoliiniesteraasin estäjillä, kuten takriinilla, donepetsiilillä ja rivastigmiinillä, onkin kognitiivisia puutosoireita lievittäviä vaikutuksia Alzheimerin taudissa. Niiden farmakologiaa käsitellään luvussa 29. Lääkehoidon ongelmina ovat olleet kolinergisten aineiden sivuvaikutukset erityisesti autonomisen hermoston alueella. Lisäksi on huomattava, että Alzheimerin tauti, joka on neurodegeneratiivinen tauti, aiheuttaa kolinergisten neuronien muutosten lisäksi häiriöitä myös muissa välittäjäaineroadoissa.

Parkinsonin taudissa dopamiinineuronien tuhoutuminen johtaa striatumin alueella suhteelliseen kolinergiseen liika-aktiivisuuteen, ja siksi keskushermostoon pääsevät antikolinergiset lääkkeet lievittävät taudin oireita. Niillä on myös käyttöä akuuteissa neuroleptien

aiheuttamissa dystoniaoireissa, joissa esiintyy pakkoliikkeitä erityisesti kaulan ja kasvojen alueen lihaksissa. Parenteraalisesti annettuina ne laukaisevat kohtauksen nopeasti. Antikolinergisiä lääkkeitä on käsitelty luvussa 12.

Katekoliamiinerginen neurotransmissio

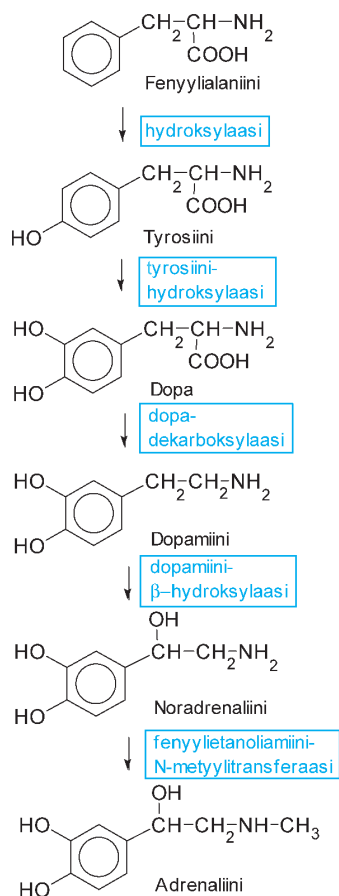
Katekoliamiinien synteesi, varastoituminen, vapautuminen ja metabolia

Katekoliamiinit syntyvät ravinnosta saatavasta aminohaposta, L-tyrosiinista.* Noradrenaliinin ja adrenaliinin synteesi on esitetty kuvassa 10-18. Synteesiketjun ensimmäinen entsyymi, tyrosiinihydroksylaasi, muuttaa tyrosiinin L-dopaksi (L-dihydroksi-fenyylialaniiniksi). Tämä entsyymi rajoittaa synteessin nopeutta, ja siksi se on tärkeä katekoliamiinien pitoisuuden säätelyssä. Tyrosiinihydroksylaasia on vain katekoliamiineja syntetisoivissa soluissa, kuten perifeerisissä sympaattisissa hermoissa, lisämunuaisen ytimessä ja keskushermoston noradrenergisissä, dopaminergisissä ja adrenergisissä neuroneissa. Tyrosiinihydroksylaasi sijaitsee neuronien sytoplasmassa.

Tyrosiinihydroksylaasin aktiivisuuteen vaikuttaa lopputuotteiden (noradrenaliini, dopamiini, adrenaliini) aiheuttama negatiivinen palaute. Hermopäätteiden katekoliamiinipitoisuuden ollessa suuri soluplasmaan vapautuu pieniä määriä katekoliamiineja, jotka inhiboivat entsyymiaktiivisuutta. Tyrosiinihydroksylaasin aktiivisuutta säätelee myös sen fosforylaatio, ja ainakin viiden eri kinaasin tiedetään vaikuttavan tähän. Näitä ovat proteiinkinaasi C, kalsium-kalmoduliinikompleksin säätelämä tyypin II kinaasi ja syklisen AMP:n säätelämä kinaasi (kuva 10-19). Fosforyloituneen entsyymin K_m pteridiinikofaktorille on pienempi ja K_i noradrenaliinille suurempi, eli entsyymi aktivoituu ja vasta suuri pitoisuus noradrenaliinia estää sitä.

*Aineiden stereoisomeerien (enantiomeerien eli peilikuvaisomeerien ja diastereomeerien) merkintä on ollut hyvin kirjavaa, ja kirjallisuudessa näkee usein harhaanjohtavia merkintöjä. Nykyään on kolme hyväksyttävää merkintätapaa, joita käytetään eri tarkoituksiin. Kyky kiertää polarisoitunutta valoa oikealle tai vasemmalle osoitetaan merkeillä (+) tai (-). Etenkin aikaisemmin käytettiin merkkejä d (dekstro) ja l (levo). Tämä on joskus harhaanjohtavaa, koska mm. aminohappojen rakennetta merkitään kirjaimin D ja L sen mukaan, vastaako niiden absoluuttinen avaruus rakenne (+)-seriinin vai (-)-seriinin rakennetta. Absoluuttisella molekyylin rakenteella ja kyvyllä kiertää polarisoitunutta valoa ei ole yhteyttä, joten aminohappo voi olla L(+)-rakenteinen ja esim. morfiinin aktiivinen muoto on D(-)-morfiini. Siksi merkkipareja D ja L sekä d ja l ei saa sekoittaa toisiinsa. Kolmas merkintätapa on r,s-merkintä, joka osoittaa yhteen hiiliatomiin liittyvien ryhmien absoluuttisen järjestyksen. Se on yleispätevä minkä hyvänsä orgaanisen molekyylin epäsymmetrisen keskuksen laadun ilmaisu.

• synteesi



Kuva 10-18. Katekoliamiinien synteesi.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

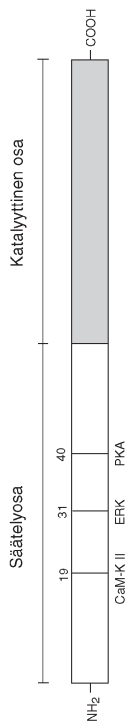
Tyrosiinihydroksylaasi voi fosforyloitua myös, jos muut välittäjä-aineet lisäävät cAMP:n pitoisuutta hermopäätteen alueella. Pitkäkestoisempaa säätelyä voi tyrosiinihydroksylaasia koodaavan geenin aktiivisuus ja sitä kautta entsyymien määrä muuttua.

α -metyyli-tyrosiini estää tyrosiinihydroksylaasia, jolloin katekoliamiinien pitoisuudet pienenevät. Sitä käytetään kokeellisessa farmakologiassa mitattaessa katekoliamiinien synteesinopeutta.

Ensimmäinen katekoliamiini noradrenaliinin biosynteesissä on dopamiini, joka syntyy L-dopasta dopadekarboksylaasin eli aromaattisten L-aminohappojen dekarboksylaasin vaikutuksesta. Tämä hermosolujen sytoplasmassa sijaitseva entsyymi ei ole spesifinen adrenergisille neuroneille, sillä se muuttaa myös 5-hydroksitryptofaania 5-hydroksitryptamiiniksi ja histidiiniä histamiiniksi. Se ei liioin rajoita synteesinopeutta, koska sitä on ylimäärä tyrosiinihydroksylaasiin nähden. Siten dopamiinin synteesiä voidaan tehokkaasti lisätä antamalla L-dopaa (lääkkeenä geneerinen nimi levodopa). Tätä käytetään hyväksi Parkinsonin taudin lääkehoidossa. L-dopan muuttuminen perifeerisissä kudoksissa dopamiiniksi, joka ei läpäise veri-aivoestettä, voidaan estää spesifisillä lääkkeillä, kuten benseratsidilla ja karbidopalla. Nämä eivät pääse keskushermostoon, muutenhan niitä ei voisi käyttääkään Parkinsonin taudin levodopahoidossa. Levodopaa ja perifeerisiä dekarboksylaasin estäjiä käsitellään luvussa 28.

Kolmas entsyymi noradrenaliinin biosynteesissä on dopamiini- β -hydroksylaasi. Tämä entsyymi sijaitsee osittain vapaana varastogranuloiden sisällä ja osittain se on sitoutunut varastogranuloiden seinämiin. Dopamiini- β -hydroksylaasia on löydetty vain adrenergisistä ja adrenergisistä hermosoluista ja lisämunuaisen ytimestä. Dopamiini- β -hydroksylaasi hydroksyloi dopamiinin noradrenaliiniksi. Sitä vapautuu pieniä määriä synapsirakoon noradrenaliinin kanssa. Koska dopamiini- β -hydroksylaasilla ei ole aktiivista takaisinottomekanismia kuten noradrenaliinilla, sitä kertyy plasmaan ja sen aktiivisuutta on käytetty kuvastamaan sympaattisen hermoston aktiivisuutta. Sitä ei kuitenkaan pidetä hyvänä osoittimena sympaattisen hermoston toiminnasta. Dopamiini- β -hydroksylaasin toimintaa voidaan estää mm. disulfiraamalla, joka kelatoi entsyymien aktiivisessa kohdassa sijaitsevan kuparin. Noradrenergisen synapsin rakennetta on esitetty kuvassa 10-20.

Adrenaliinia välittäjäaineena käytävissä hermosoluissa ja lisämunuaisen ytimestä noradrenaliinia metyloi adrenaliiniksi fenyyletanoliamiini-N-metyylitransferaasi (PNMT). PNMT on sytoplasmassa sijaitseva entsyymi, joten noradrenaliinin on ensiksi vapauduttava granuloista ennen metyloitumista, ja syntynyt adrenaliini varastoituu taas toisiin granuloihin. Steroidihormonit, erityisesti lisämunuaisen kuorikerroksesta vapautuvat glukokortikoidit, säätelevät PNMT:n geenin ilmentymistä ja voivat siten vaikuttaa adrenergiseen neurotransmissioon ääreishermostossa ja aivoissa.



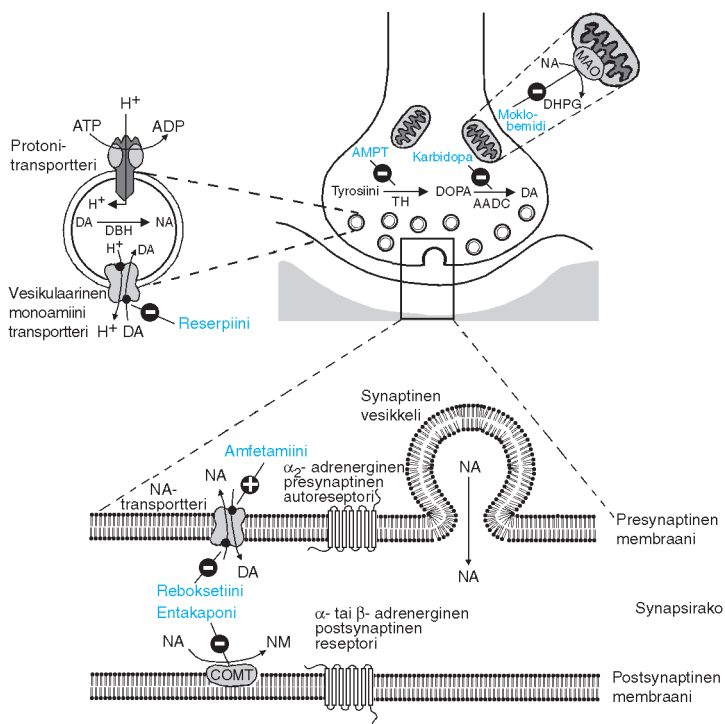
Kuva 10-19. Tyrosiinihydroksylaasin fosforylaatiopaikat. Entsyymi sisältää katalyyttisen osan ja säätelyosan. Entsyymien aktiivisuutta voidaan säädellä mm. fosforylaation avulla, mihin osallistuu useita eri kinaaseja. CaM-K II = kalsiumkalmoduliiniriippuvainen proteiinkinaasi II; ERK = solunulkoisten signaalien säätelemät proteiinkinaasit; PKA = syklisen AMP:n säätelemä proteiinkinaasi A.

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

Sympaattisissa hermopääteissä on runsaasti pieniä ja joitakin isompia varastogranuloita. Granuloissa on noradrenaliinia, dopamiini- β -hydroksylaasia ja ATP:tä. Osassa on myös neuropeptidejä. Amiinin ja ATP:n suhde granuloissa on vakio, useimmiten 4:1. Ilmeisesti ATP:hen sitoutuminen helpottaa konsentraatiogradientin ylläpitoa. Liukoisena granuloissa on myös kromograniniinia. Varastogranuloiden noradrenaliinipitoisuus on hyvin suuri, kun taas vapaana soluplasmassa on vain vähäinen määrä noradrenaliinia. Suurta konsentraatioeroa ylläpitää aktiivinen kuljetus. Energia vesikkeliä kuljetusmolekyylin toimintaan saadaan protonipumpusta (ATPaasi), joka on liittyneenä granuloiden seinämiin (kuva 10-20). Protonipumppu hydrolysoi ATP:tä ja vapautunut protoni kulkee vesikkeliin sisään. Vesikkeliä kuljetusproteiini pumppaa hermopääteessä olevan vapaan noradrenaliinin granuloiden sisään, minkä jälkeen noradrenaliini protonoituu vesikkeliä happamassa pH:ssa. Aminokuljetusproteiinien ohella granuloissa on nukleotidikuljetusproteiineja, jotka kuljettavat ATP:tä vesikkeliä sisään.

Varastogranuloiden toimintaan voidaan vaikuttaa reserpiinillä, joka tyhjentää granulat. Reserpiini on rauwolfia-alkaloidi, joka sitoutuu katekoliamiinien vesikkeliä kuljetusproteiiniin estäen sen toimintaa. Tämän seurauksena katekoliamiinien pitoisuudet varastogranuloissa vähenevät ja sympaattisen aktivaation seurauksena vapau-

- *varastoituminen*



Kuva 10-20. Noradrenergisen synapsin rakenne. Toiminnasta tarkemmin tekstissä. TH = tyrosiinihydroksylaasi; AADC = aromaattisten aminohappojen dekarboksylaasi; DBH = dopamiini- β -hydroksylaasi; DA = dopamiini; NA = noradrenaliini; lisäksi katekoliamiinien metaboliitteja (ks. kuva 10-21).

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

tuu vähemmän noradrenaliinia hermopäätteistä. Reserpiini vaikuttaa myös muiden biogeenisten amiinien, kuten 5-hydroksitryptamiinin ja dopamiinin varastoitumiseen.

Reserpiiniä on käytetty verenpainelääkkeenä, joskin sen käyttö on nykyisin vähäistä. Reserpiinin haittavaikutuksina on väsymys ja ainakin suuremmilla annoksilla ilmenevä masentuneisuus. Halpuutensa vuoksi reserpiinillä saattaisi kuitenkin olla vielä käyttöä verenpainetaudin hoidossa valikoiduilla potilailla.

- *soluunotto*

Katekoliamiinien aineenvaihduntaan vaikuttaa oleellisesti se, että synaptisen vaikutuksen lopettaa ensisijaisesti soluunotto eikä metabolia niin kuin asetyylikoliinin vaikutuksen. Soluunotto (uptake 1) on äärimmäisen tehokas mekanismi, jonka K_m on suuruusluokkaa 10^{-7} M, joskin kuljetuskapasiteetti on melko pieni. Sitä estävät monet kilpailevat soluunoton estäjät, kuten kokaiini, trisykliset masenuslääkkeet, eräät antihistamiinit ja kilpailevat amiinit. Noradrenaliinia ympäröiviin muihin kudoksiin ottavan mekanismin (uptake 2) affiniteetti noradrenaliiniin on pieni, joskin sen kuljetuskapasiteetti on suuri. Tämän soluunottomekanismien ensisijainen substraatti on adrenaliini, millä saattaa olla merkitystä verenkierron olevan adrenaliinin kudosvaikutusten kannalta.

Amiineja kuljettavat soluun spesifiset kuljetusproteiinit. Noradrenaliinin kuljetusproteiini muodostuu 12 hydrofobisesta peptidijaksosta ja kolmesta sitoutumiskohdasta, joista yksi on natriumionille, yksi kloridi-ionille ja yksi noradrenaliinille (luku 2). Takaisinoton estäjät lukitsevat kuljetusproteiinin solukalvon pintaan eivätkä itse toimi kantajamolekyylin substraatteina.

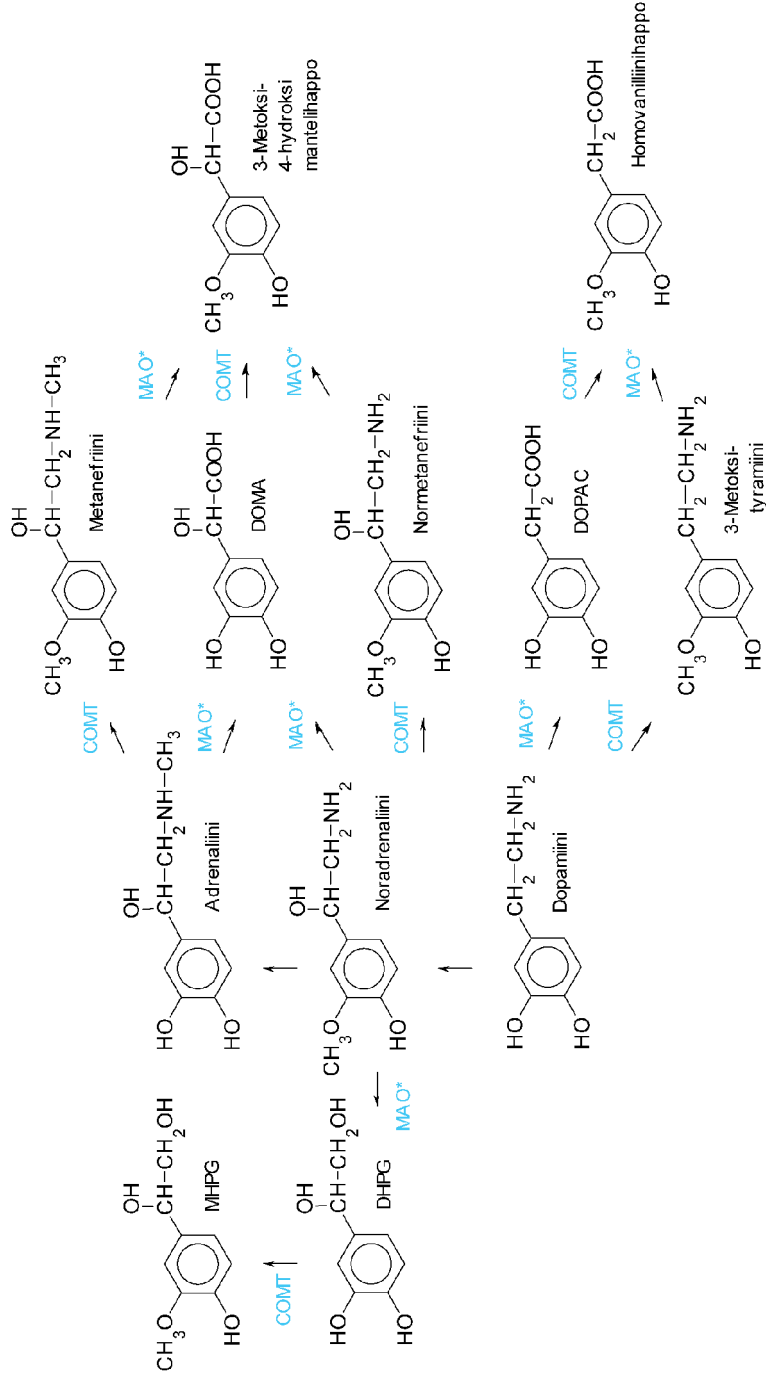
Soluunottomekanismi aiheuttaa erittäin suuren säästön katekoliamiinien synteesintarpeessa, koska sama molekyyli kelpaa sellaiseen uudestaan. Osa kuitenkin diffundoituu tai siirtyy aktiivisen kuljetuksen avulla gliasoluihin, joissa on katekoli-O-metyylitransferaasia (COMT). Tämä pystyy metyloimaan kaikkia elimistön katekoliamiineja (dopamiinia, noradrenaliinia ja adrenaliinia), kuten on esitetty kuvassa 10-21. Toinen metaboliatiie on oksidaatio monoamiinioksideasin (MAO) vaikutuksesta. MAO on mitokondrioentsyymi, ja sitä on myös hermopäätteiden mitokondrioissa. Siksi esittäessä monoamiinien varastoituminen granuloihin (esim. reserpiinillä) sytoplasmaan kertyvä amiini metaboloituu nopeasti. Monoamiinioksideasia esiintyy kahtena isoentsyyminä, MAO-A:na ja MAO-B:nä, ja näiden synteesiä säätelevät eri geenit. MAO-A deaminoi noradrenaliinia ja 5-hydroksitryptamiinia, ja sen toimintaa estää selektiivisesti moklobemidi. MAO-B metaboloii spesifisesti fenyylietyyliamiinia.

Kumpikin isoentsyymi metaboloii dopamiinia. MAO-B:tä estää selektiivisesti selegiliini (l-deprenyyli), jota käytetään Parkinsonin taudin hoidossa joko yksin tai yhdessä levodopan (+ dopadekarboksylaasin estäjän) kanssa. MAO:n aktiivisuus suolen seinämissä ja maksassa on suuri, ja tällä on merkitystä ruoan mukana tulevien epäsuorasti vaikuttavien amiinien metaboloitumisessa. Käytettäessä ny-

- *metylointi*

- *oksideatio*

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio



Kuva 10- 21. Katekoliamiinien metabolia (Dopac = 3,4-dihydroksifenyyletiikkahappo, Doma = 3,4-dihydroksimanteliinihappo). *Monoamiinioksidasi hapettaa amiinin vastaavaksi aldehydiksi. Tämän muuttaa vastaavaksi hapoksi aldehydidehydrogenaasi. Keskushermostossa monoamiinioksidasiin noradrenaliinista tuottama aldehydi muuttuu kuitenkin aldehydireduktaasin vaikutuksesta alkoholiksi (3,4-dihydroksifenyyletyleeni-glykoli, DHPG), joka edelleen metyloituu aivojen päämetaboliitiksi 3-metoksi-4-hydroksifenyyletyleeni-glykoliksi (MHPG).

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

- “juustoeffekti” kyään vähäisessä kliinisessä käytössä olevia epäselektiivisiä, pysyvästi sitoutuvia MAO:n estäjiä, voi ruoassa (esim. juustot, punaviini) oleva tyramiini aiheuttaa vakavia verenpainereaktioita.

Tyramiini ja muut epäsuorat sympatomimeetit sitoutuvat noradrenaliinin kuljetusproteiiniin ja syrjäyttävät noradrenaliinia varastogranuloista ja vapauttavat sitä synapsirakoon.

Neurotransmission yhteydessä vapautunut ja synapsiraosta ulos diffundoitunut amiini pääasiassa metyloituu COMT:n vaikutuksesta. Tämä on liukoinen sytoplasmaentsyymi, jota on hyvin monissa kudoksissa, eikä se ole erityisesti kertynyt neuroneihin. Myös COMT:n estäjiä on kliinisessä käytössä. Suomessa on kehitetty entakaponi, joka on aktiivinen vain keskushermoston ulkopuolella, ja sitä käytetään Parkinsonin taudin hoidossa. Sillä voidaan estää levodopan perifeeristä metaboloitumista 3-metoksytyrosiiniksi (“3-O-metyylidopaksi”), jolloin levodopahoidolla saavutettavat dopapitoisuudet aivoissa tulevat suuremmiksi.

Riippumatta siitä, onko ensimmäinen metaboliavaihe metyloityminen vai hapettuminen, pääasiallinen lopputuote on sama, koska metyloityminen ja hapetus seuraavat toisiaan. Virtsaan erittyvä dopamiinin tärkein lopputuote on homovanilliinihappo. Noradrenaliinin ja adrenaliinin päälopputuote on 3-metoksi-4-hydroksimantelihihappo eli vanilliinimantelihihappo. Aivoissa noradrenaliinin päämetaboliatuote on 3-metoksi-4-hydroksifenyylityleeni glykoli (MHPG). Katekoliamiinien metabolian vaiheet esitetään kuvassa 10-21.

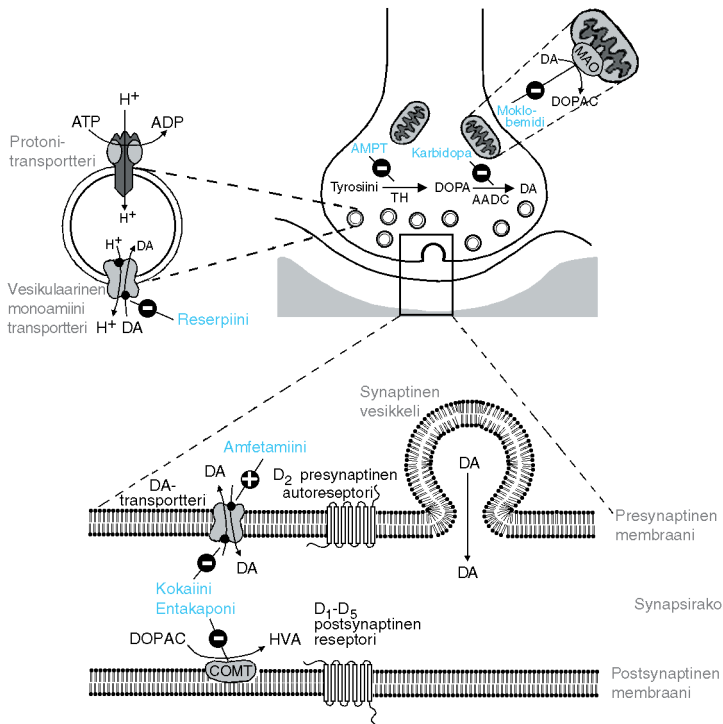
Aivojen dopaminergiset hermoradat

Dopaminergisissä hermosoluissa ei ole dopamiini- β -hydroksylaasia, joten katekoliamiinien biosynteesi pysähtyy dopamiiniin (kuva 10-22). Synapsirakoon vapautuneen dopamiinin ottaa suurimmaksi osaksi takaisin hermopäätteeseen aktiivinen kuljetusproteiini, dopamiinitransportteri. Aivoissa dopamiinia metaboloivat MAO ja COMT. Tärkeimmät metaboliatuotteet ovat homovanilliinihappo (HVA) ja dihydroksifenyylitikkahappo (DOPAC). Molempia on käytetty laajasti neurofarmakologisissa tutkimuksissa kuvaamaan aivojen dopaminergisten neuronien aktiivisuutta.

- nigrostriataaliset radat Suurimmat dopaminergisten solujen kertymät aivoissa sijaitsevat *substantia nigra pars compactassa* (kuva 10-23). Täältä alkavien nigrostriataalisten dopamiinineuronien päätealueet sijaitsevat tyvitumakkeissa (*nucleus caudatus* ja *putamenissa*). Parkinsonin taudissa nigrostriataaliset dopamiinineuronit tuhoutuvat toistaiseksi tuntemattomasta syystä. Kun neuroneja häviää liikaa, ilmaantuu potilaalle tyypillisiä oireita: lepovapina, lihasten jäykkyys ja vaikeus aloittaa liikkeitä.

Myrkytyksissä dopamiinineuronit voi tuhota neurotoksiini, kuten metyylifenyylitetrahydropyridiini (MPTP), joka aiheuttaa parkinso-

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio



Kuva 10-22. Dopaminergisen synapsin rakenne. Lyhenteet kuten kuvissa 10-20 ja 10-21.

nismia muistuttavan oireiston. MPTP:tä on esiintynyt synteesin sivutuotteena laittomia huumausaineita valmistettaessa. Myös psykoosien hoidossa käytettävät neuroleptit aiheuttavat usein potilaille Parkinsonin taudin oirekuvan, mikä johtuu neuroleptien dopamiinireseptoreita salpaavista ominaisuuksista.

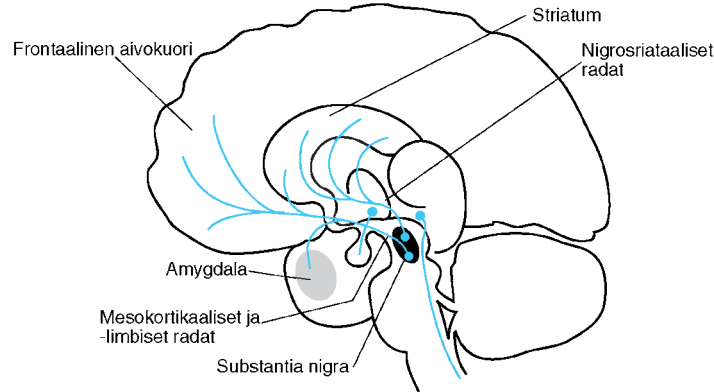
Mesokortikaaliset ja mesolimbiset dopamiiniradastot saavat alkunsa myös substantia nigraasta ja ventraalisesta tegmentumista, josta säikeet projisoituvat isojen aivojen kuorikerrokseen (otsa- ja ohimolohkojen alueille) ja limbisille alueille (*n. accumbens, hippocampus, amygdala*). Näiden dopamiiniratojen uskotaan olevan tärkeitä tunnetilojen säätelyssä. Skitsofrenian dopamiinihypoteesin mukaan näiden ratojen aktiivisuus skitsofreniaa sairastavilla on liiallinen ja antipsykoottisten lääkeaineiden vaikutukset välittyvät mesokortikaalisten ja mesolimbisten dopamiiniratojen kautta. Huumausaineiden aiheuttama mielihyvän tunne saattaa myös välittyä dopaminergisten mekanismien kautta: huumausaineet vapauttavat, kemiallisesta rakenteesta ja muista vaikutuksista riippumatta, dopamiinia *nucleus accumbensin* alueella.

Pitkien dopamiiniratojen ohella aivoissa on myös paikallisempia dopamiiniratoja. Näistä parhaiten tunnettuja ovat hypotalamuksen sisäiset dopamiiniradat. Tuberohypofyseaalisella dopamiiniradalla, joka projisoituu aivolisäkkeen keskilohkoon, ja tuberoinfundibulaarisella dopamiiniradalla, joka projisoituu aivolisäkkeen portti-

- mesokortikaaliset ja mesolimbiset radat

- hypotalaamiset radat

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



Kuva 10-23. Aivojen dopaminergiset radat.

verenkiertoon, on tärkeitä neuroendokriinisiä tehtäviä. Tuberoinfundibulaarisen radaston dopamiini toimii prolaktiinin eritystä vähentävänä hypotalaamisena estäjähormonina. Bromokriptiinin kaltaiset ergotalkaloidit, jotka aktivoivat dopamiinin D_2 -reseptoreita, vähentävät prolaktiinin eritystä. Tätä voidaan hyödyntää hyperprolaktinemiaa ja silloin, kun halutaan vähentää synnytyksen jälkeistä maidoneritystä.

Antipsykoottiset lääkkeet puolestaan lisäävät prolaktiinin vapautumista estämällä dopamiinin jarrutusvaikutusta aivolisäkkeessä. Tämä johtaa miehillä usein rintarauhasen kasvamiseen ja maidon erittymiseen. Naisilla hyperprolaktinemia voi johtaa myös kuukautishäiriöihin. Dopamiini säätelee myös kasvuhormonin erittymistä. Normaalisti se lisää eritystä, mutta akromegaliassa voidaan usein kasvuhormonin eritystä vähentää bromokriptiinillä ja muilla D_2 -reseptoriagonisteilla. Dopamiini toimii välittäjäaineena myös silmän verkkokalvon amakriinisoluissa. Lisäksi dopamiinilla on merkitystä pahoinvoinnin ja oksentamisen säätelyssä. Lähes kaikki dopamiiniagonistit aiheuttavat pahoinvointia ja oksentelua, ja tämän uskotaan välittyvän ydinjatkoksen oksennuskeskuksen dopamiinireseptorien kautta. Dopamiinin aineenvaihduntaan ja reseptoreihin vaikuttavia lääkkeitä on käsitelty luvuissa 14, 22, 26, ja 28.

Aivojen noradrenaliini- ja adrenaliiniradat

Aivojen noradrenergisten neuronien soomaosat sijaitsevat aivosillan ja aivorungon alueilla. *Locus coeruleus* (LC, A6-alue Dahlströmin ja Fuxen katekoliamiiniinineuronien luokituksessa), joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjassa, on suurin noradrenergisten hermosolujen keskittymä aivoissa. Siitä lähtevät noradrenergiset radat hermottavat laajoja alueita aivoissa. *Tegmentumin* lateroventraa-

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

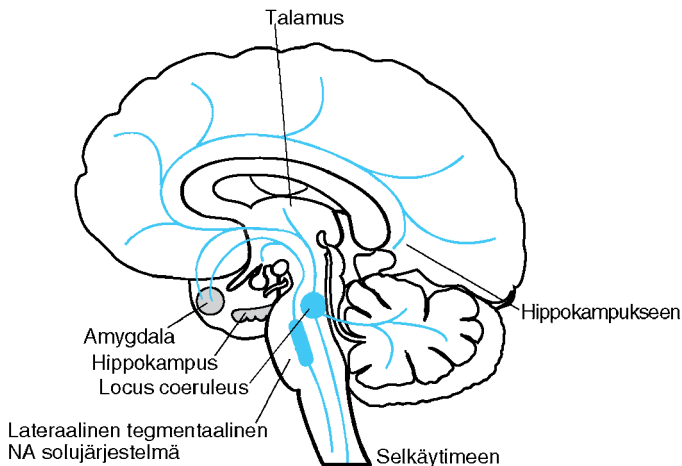
lisen noradrenergisen radan hermosolujen soomaosat sijaitsevat aivorungon alueella (A1- ja A2-alueet) ja hermosyyt hermottavat useita alempia etuaivojen osia, kuten hypotalamusta ja amygdalaa. Ihmisen aivojen noradrenaliiniradastot on esitetty kuvassa 10-24.

Aivoissa on myös adrenaliinia syntetisoivia neuroneita, jotka on tunnistettu PNMT-vasta-aineiden avulla. PNMT:tä syntetisoivien hermosolujen soomaosat sijaitsevat aivorungon alueella lähellä A1- ja A2-noradrenergisiä neuroneita. Adrenaliinia syntetisoivat C1- ja C2-neuronit projisoituvat lähinnä aivorunkoon ja hypotalamukseen. Varsinaisten adrenergisten hermoratojen ohella adrenaliinia on arveltu syntyvän pieniä määriä etuaivojen alueella noradrenergisistä hermopäätteistä vapautuneen noradrenaliinin metyloitessa.

Aivojen noradrenergiset neuronit osallistuvat mm. verenpaineen, vireystilan, uni-valverytmien, oppimis- ja muistitapahtumien sekä neuroendokriinisten toimintojen säätelyyn. Lisäksi aivojen noradrenaliinimekanismit näyttävät olevan tärkeitä aivojen palkitsemismekanismien ja mielialan säätelyssä. Jos noradrenaliinia infusoidaan yksittäisiin soluihin mikroiontoforeettisesti, yleisimmin havaittava vaikutus on hermosolun aktiivisuuden väheneminen, jota useimmiten välittävät α -reseptorit. Eräät verenpainelääkkeet, kuten klonidiini ja α -metyylidopa, alentavat aivoihin ruiskutettuna verenpainetta. α -metyylidopasta muodostuu katekoliamiinien metaboliassa ”väärää” välittäjäainetta, α -metyylinoradrenaliinia. Farmakologisten kokeiden avulla on osoitettu, että näiden lääkkeiden vaikutukset johtuvat α_2 -adrenergisten reseptorien aktivoitumisesta. Samat lääkkeet aiheuttavat myös väsymystä, jonka on katsottu johtuvan niiden vaikutuksista vireystilaa sääteleviin noradrenergisiin hermosoluihin.

Lääkeaineet, jotka vähentävät aivojen noradrenaliinineuronien aktiivisuutta, kuten reserpiini ja α -metyylityrosiini, aiheuttavat masentuneisuutta ja vähentävät yksilön vasteita ulkoisiin ärsykkeisiin. Depression monoamiinihypoteesin mukaan masennus johtuu aivo-

- tehtävät



Kuva 10-24. Aivojen noradrenaliiniradastot.

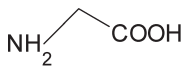
Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

jen noradrenaliinineuronien toiminnan vähenemisestä. Tätä pyritään parantamaan lääkkeillä, jotka lisäävät synapsiraossa olevaa noradrenaliinin pitoisuutta (esim. takaisinoton estäjät) tai jotka vähentävät noradrenaliinin metaboliaa (MAO:n estäjät). Depression monoamiinihypoteesin on todettu olevan puutteellinen, eikä edellä kuvattujen lääkevaikutuksien lopullista merkitystä masennuspotilaan hoidossa tunneta.

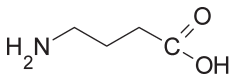
5-hydroksitryptamiini (5-HT, serotoniini) ja histamiini

5-hydroksitryptamiini eli serotoniini toimii välittäjäaineena sekä keskushermostossa että ääreishermostossa. Histamiini on keskushermostossa välittäjäaine ja periferiassa lähinnä autakoidi eli paikallinen säätelytekijä. Näiden aineiden synteesiä ja metaboliaa, sekä serotonergisiin ja histaminergisiin neuroneihin vaikuttavia lääkeaineita on käsitelty luvuissa 17 ja 18.

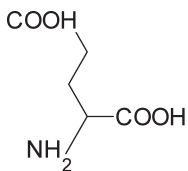
Aminohappovälittäjäaineet



Glysiini



GABA



L-Glutamaatti

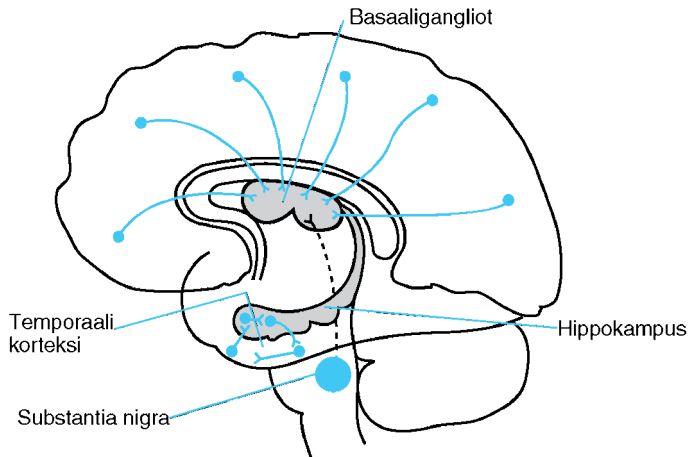
Aminohapporakenteiset välittäjäaineet, gamma-aminovoihappo (GABA), glysiini, glutamaatti ja aspartaatti, ovat aivojen yleisimpiä välittäjäaineita. Aminohapponeurotransmitterit välittävät suurimman osan aivojen nopeasta kemiallisesta tiedonsiirrosta. GABA on aivojen tärkein estävä välittäjäaine. Sitä on erityisesti lyhyissä interneuroneissa aivojen eri osissa. GABA toimii myös välittäjäaineena striatonigraalisissa GABAergisissä neuroneissa ja pikkuaivojen Purkinjen soluissa.

Eksitoivia aminohappoja (EAA; excitatory amino acids) sisältävät radat kulkevat mm. koko aivokuoren alueelta samalla puolella oleviin tyvitumakkeisiin (*n. caudatus*, *putamen*, *n. accumbens*) (kuva 10-25). Ohimolohkoista alkunsa saavat EAA-radat hermottavat myös mm. hippokampusta. Aivokuoren pyramidaalineuronit, joita on noin 60–80 % kaikista aivokuoren neuroneista, ovat glutamatergisiä. Monissa sensorisissa elimissä, kuten sisäkorvassa, hajukäämissä ja verkkokalvossa, pääasiallinen välittäjäaine on glutamaatti. Glysiini toimii estävänä aminohappovälittäjäaineena selkäytimessä ja ydinjatkoksessa.

Aminohappovälittäjäaineiden synteesi ja metabolia

Aivojen glutamaattipitoisuudet ovat suuret. Välittäjäainetehtävän ohella glutamaatti on tärkeä hiilihydraattien ja typen metaboliassa. Tämän vuoksi on ollut vaikea erottaa glutamaatin välittäjäainetehtäviä solujen metaboliasta. Glutamaatin, GABAn, glysiinin ja aspar-

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

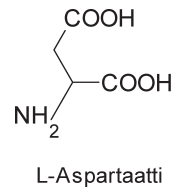


Kuva 10-25. Kaavio eräistä eksitatoristen aminohapponeuronien radoista aivoissa.

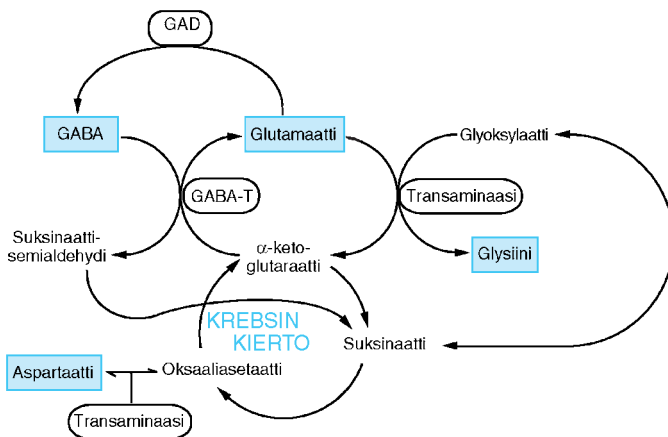
taatin metaboliat kytkeytyvät toisiinsa, kuten kuvasta 10-26 voidaan päätellä.

GABAa syntetisoi glutamaatista glutamaattidekarboksylaasin (GAD) avulla. GABA metaboloituu GABA-transaminaasin katalysoimana meripihkahapon semialdehydiksi, joka puolestaan Krebsin syklin välivaiheiden kautta voi metaboloitua aspartaatiksi. Glutamaatti metaboloituu transaminaasin välityksellä α -ketoglutaraatiksi, joka puolestaan metaboloituu aspartaatiksi Krebsin syklin välivaiheiden kautta. Koska eksitoivien ja inhiboivien aminohappovälittäjäaineiden aineenvaihdunta ja metabolia kytkeytyvät läheisesti toisiinsa, neurokemiallisten tutkimuksien tulkinta on mutkikasta.

Glutamaatin vaikutuksen lopettaa takaisinotto presynaptiseen hermoon, mikä tapahtuu spesifisen kuljetusproteiinin avulla. Gluta-

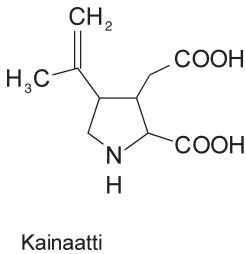
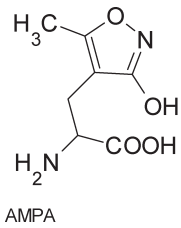
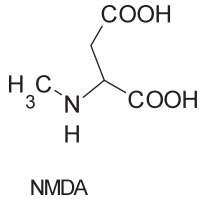


• soluunotto



Kuva 10-26. Aminohappovälittäjäaineiden metabolia aivoissa. Huomaa niiden kytkeytyminen toisiinsa.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



• *NMDA-reseptorit*

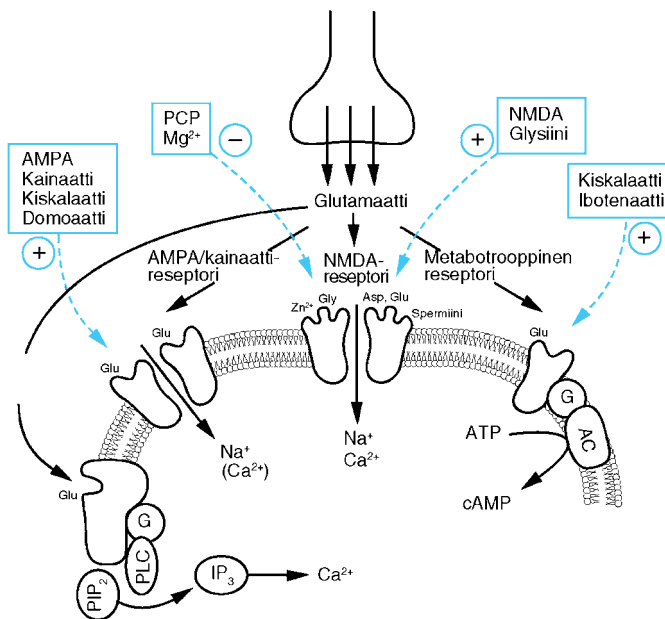
maattia siirtyy synapsiraosta myös astrosyytteihin, joissa se metaboloituu glutamiiniksi glutamiinisyntetaasin avulla. Glutamiini on inaktiivinen synapsissa; tämän vuoksi oletetaan että glutamaatin metabolia glutamiiniksi on taloudellinen keino varastoida glutamiinia gliasoluihin, joista se kulkeutuu takaisin hermopäätteisiin ja metaboloituu glutamaatiksi. Glutamaattia vapauttaa kalsiumin säätelemä eksosytoosi. Sekä presynaptinen hermopäätte että ympäröivät gliasolut ottavat aktiivisesti myös GABAa.

Eksitoivien aminohappojen reseptorit

Glutamaattireseptorit jaetaan ionotrooppisiin ja metabotrooppisiin reseptoreihin (kuva 10-27). Ionotrooppiset reseptorit ovat solukalvojen kationikanavia, joiden aktivaatio depolarisoi postsynaptisen kalvon. Selektiivisten agonistien mukaan ionotrooppiset glutamaattireseptorit jaetaan edelleen NMDA- (N-metyyli-D-aspartaatti), AMPA- (α -amino-3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsoli-4-propionihappo) ja kainaattireseptoreihin. Glutamaatti toimii endogeenisena agonistina kaikissa ionotrooppisissa reseptoreissa. Glysiini voi aktivoida oman estävän glysiinireseptorinsa ohella myös NMDA-reseptorin, jossa sillä on oma modulatorinen sitoutumispaikkansa (kuva 10-28). Ionotrooppiset glutamaattireseptorit koostuvat useammasta alayksiköstä, joita koodittavia geenejä tunnetaan toistakymmentä.

NMDA-reseptorit ovat kalsiumioneja läpäiseviä kationikanavia. Kanavan aukeaminen vaatii sekä glutamaatin että glysiinin sitoutumi-

Kuva 10-27. Glutamaattireseptorit. Presynaptisesta hermopäätteestä vapautuva glutamaatti aktivoi useita erityyppisiä glutamaattireseptoreita. NMDA-reseptori on ionikanavareseptori, jonka aktivaatio johtaa lisääntyneeseen Ca^{2+} - ja Na^+ -ionien virtaukseen. Glysiinin kiinnittyminen omaan sitoutumiskohtaansa on välttämätön kanavan aukeamiselle. Mg^{2+} -ioni puolestaan tukkii kanavan. Mg^{2+} :n estovaikutus poistuu neuronin depolarisoidessa. AMPA-reseptorin aktivaatio johtaa pääasiassa Na^+ -ionien virtaukseen solun sisään. Kuvassa on esitetty myös kaksi G-proteiinikytkentäistä metabotrooppista glutamaattireseptoria, joissa L-2-amino-4-fosfonobutyraatti (L-AP4) ja trans-1-aminosyklo-pentaani-1,3-dikarboxylaatti (ACPD) toimivat agonisteina. Useita eri toisiolähettimekanismeja, kuten syklisen AMP:n väheneminen, on todettu. Kuvassa esitetään L-AP4-tyyppisten reseptorien kytkeytyminen adenyylaattisyklaasiin ja ACPD-tyyppisten reseptorien kytkeytyminen fosfolipaasi C:hen (PLC). Laatikoidissa on eräitä kokeellisia yhdisteitä, jotka toimivat agonisteina tai kilpaillevina antagonisteina eri glutamaattireseptoreissa.



10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

sen NMDA-reseptoriin, kumpikin omiin sitoutumiskohtiinsa. NMDA-reseptorin aktivoitua kalsiumin lisäksi myös natrium- ja kaliumionit pääsevät solukalvon läpi. Sen sijaan magnesiumioni sulkee kanavan. Anestesia-aine ketamiini, hallusinogeeninen fensykliidiini (PCP) ja ditsosilpiini (MK-801) estävät NMDA-reseptorin toimintaa. NMDA-reseptorien oletetaan liittyvän glutamaatin eksitotoksisiin vaikutuksiin ja niillä on myös tärkeä merkitys oppimisen ja muistamisen biokemiassa, kuten ns. LTP-ilmiössä (long term potentiation) (ks. tietoruutu L10). Lisäksi niillä on merkitystä epilepsian patogeneesissä.

Hermosolujen glutamaattireseptorien liiallinen aktivaatio aiheuttaa solujen turpoamista, vakuolien muodostumista ja solujen kuoleman, mikä saattaa johtua liiallisesta kalsiumin virtauksesta solun sisään (kuva 10-29). Tämän eksitotoksisen mekanismin takia kiihottavien aminohappojen arvellaan olevan neurologisten häiriöiden syyinä traumojen, kouristuksien ja verenkiertohäiriöiden yhteydessä. Myös epileptisissä kohtauksissa hermosoluista vapautuu kiihottavia aminohappoja; estämällä niiden vaikutuksia voidaan mahdollisesti vähentää aivosolujen tuhoutumista.

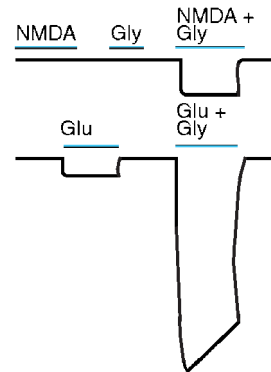
Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS) on progressiivinen degeneratiivinen neurologinen sairaus, joka tuhoaa selkäytimen ja aivorungon motoneuroneja. ALS johtaa yleensä kuolemaan 2–5 vuoden kuluessa. Taudin patofysiologiset mekanismit ovat osin tuntemattomia, mutta glutamaatilla ja sen eksitotoksisella vaikutuksella uskotaan olevan merkitystä. Rilutsoli, joka vaikuttaa mm. vähentämällä glutamaatin vapautumista, on ensimmäinen ALS:n hoitoon rekisteröity lääkeaine. Rilutsolin teho ei ole suuri, mutta se hidastaa taudin kulkua ja pidentää jossakin määrin potilaiden elinaikaa.

AMPA- ja kainaatireseptorit välittävät keskushermostossa solukalvojen nopeita depolarisaatioita. Kanavan avautuessa varsinkin monovalentteja kationeja pääsee solun sisään. AMPA, kainaatit ja kiskalaatti aktivoivat molempia reseptorityyppejä ja CNQX salpaa ne.

Ionotrooppisten ionikanavareseptorien lisäksi osa glutamaatin vaikutuksista välittyy G-proteiineihin kytkeytyneiden metabotrooppisten reseptorien aktivaation kautta. Tällä hetkellä tunnetaan kahdeksan metabotrooppista glutamaattireseptoria ($mGlu_{1-8}$), joista osasta tunnetaan vielä eripituisia geenituotteita. Kiskalaatille herkät $mGlu_1$ - ja $mGlu_5$ -reseptorit kytkeytyvät $G_{q/11}$ -proteiiniin välityksellä fosfoinositidien aineenvaihduntaan. Muut metabotrooppiset glutamaattireseptorit estävät adenylaattisyklaasia. L-AP₄ toimii agonistina mm. $mGlu_{4,6,7}$ -reseptoreissa, jotka näyttävät sijaitsevan presynaptisissa hermopääteissä. Ne estävät glutamaatin vapautumista. Metabotrooppiset glutamaattireseptorit liitetään myös eksitotoksisuuteen.

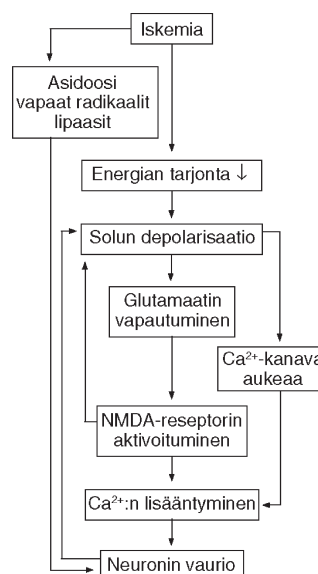
Gamma-aminovoihappo (GABA) ja GABA-reseptorit

Liukoinen glutamaattidekarboksylaasi (GAD) katalysoi GABAn muodostumista glutamaatista (kuva 10-26). Koska GAD:tä on vain



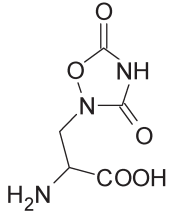
Kuva 10-28. NMDA:n ja glysiinin vaikutus NMDA-reseptoriin hiiren hermosolun kalvolla (ns. patch-clamp-tekniikka). NMDA ja glysiini eivät yksin aiheuta ionivirtausta, mutta yhdessä vaikutus on selvä. Glutamaatti (Glu) aiheuttaa jonkin verran virtausta ja glysiini potentoi tätä voimakkaasti.

• AMPA- ja kainaatireseptorit



Kuva 10-29. Neuronivaurion oletettuja mekanismeja iskeemiassa.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



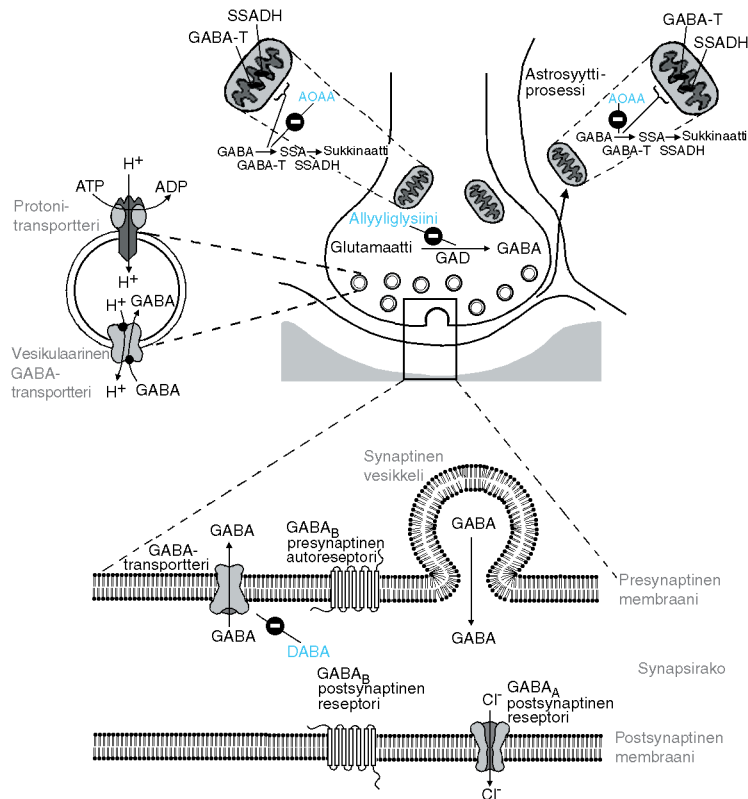
Kiskalaatti

GABAa muodostavissa soluissa, sitä on käytetty keskushermoston GABA-hermosoluratojen tunnistamisessa. GABAn pitoisuudet keskushermoston eri alueilla ovat varsin suuret, ja GABA onkin yleisin inhibitorinen välittäjäaine.

Aktiopotentiaali vapauttaa GABAa synapsirakoon, josta GABAn kuljetusmekanismi pumppaa sen takaisin joko presynaptisiin hermopäätteisiin tai ympäröiviin gliasoluihin (kuva 10-30). Hermopäätteisiin otettu GABA voi varastoitua uudelleen tai se voi metaboloitua GABA-transaminaasin avulla meripihkahapon semialdehydiksi ja toimia substraattina Krebsin syklissä. Gliasoluissa ei ole GAD:tä, joten GABA-transaminaasi tuottaa ensin meripihkahapon semialdehydiä. Se kulkeutuu Krebsin sykliin, jossa muodostuu α -ketoglutaraattia ja sitä kautta glutamaattia. Glutamaatti metaboloituu gliasoluissa glutamiiniksi. Tämä pääsee takaisin GABAergisiin neuroneihin, joissa glutaminaasi katalysoi glutamaatin muodostumista glutamiinista.

• lääkevaikutukset

Farmakologisesti voidaan GABAergiseen neuroniin vaikuttaa mm. estämällä GABA-transaminaasia, jolloin GABAn pitoisuus suurenee. GABA-analogi α -vinyyli-GABA eli vigabatriini on GABA-



Kuva 10-30. GABAergisen synapsin rakenne. Postsynaptisesti vaikutuksia välittävät GABA_A-reseptori, joka on kloridikanava, ja GABA_B-reseptori joka on G-proteiinikytkentäinen. GAD = glutamaattidekarboksylaasi; GABA-T = GABA-transaminaasi; SSA=suksinyylisemialdehydi.

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

transaminaasin pysyvä estäjä, joka lisäämällä GABAergistä tonusta aivoissa vähentää epileptisiä kohtauksia. Myös toinen epilepsia-lääkkeenä käytössä oleva lääkeaine, natriumvalproaatti, on GABA-transaminaasin estäjä. GABAn soluunottoa estävät kokeelliset GABAn kuljetusmolekyylin estäjät, ja niistä odotetaan uusia lääkkeitä mm. epilepsian hoitoon. Bentsodiatsepiinit moduloivat GABAn reseptorivaikutuksia, joten niillä voidaan epäsuorasti vaikuttaa GABAergiseen neurotransmissioon.

GABAn reseptorit voidaan jakaa kahteen pääluokkaan. GABA_A-reseptori on ionikanavareseptori, ja sen aktivaatio johtaa kloridikanavan aukeamiseen, jolloin kohdeneuronin herkkyys ärsykeille vähenee hyperpolarisoitumisen seurauksena. GABA_B-reseptorit ovat puolestaan G-proteiinikytkentäisiä ja ne säätelevät kalsium- ja kaliumkanavien toimintaa.

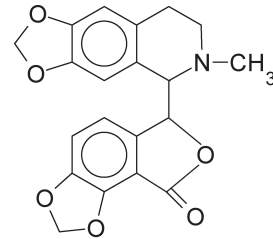
GABA_A-reseptorit ovat osa reseptorikompleksia, joka tunnetaan GABA-bentsodiatsepiini-barbituraattireseptorikompleksina, koska useilla muilla lääkemolekyyleillä (kuten bentsodiatsepiineillä ja barbituraateilla) on sitoutumiskohtia GABA_A-reseptorissa (kuva 10-31). GABA_A-reseptorin spesifisiä agonisteja ovat GABA, muskimoili ja isoguvakiini ja spesifisiä antagonisteja pikrotoksiini ja bikukuliini. Elektrofysiologisten tutkimusten mukaan GABA_A-reseptorissa on kaksi sitoutumiskohtaa GABAlle, ja GABAn pitoisuuden suurentaminen pidentää GABA_A-reseptorikanavan aukioloaika.

Bentsodiatsepiinit, kuten diatsepaami, sitoutuvat GABA_A-reseptorikompleksiin omaan sitoutumispaikkaansa, eri kohtaan kuin GABA. Bentsodiatsepiinit vaikuttavat tehostamalla endogeenisen GABAn vaikutusta reseptorissa muuttamalla ilmeisesti reseptorin konformaatiota. Bentsodiatsepiinien turvallisuusmarginaali myrkytyksissä on suuri, mikä johtunee niiden välillisestä vaikutusmekanismista. Bentsodiatsepiinien vaikutus on suurin, kun GABAn pitoisuus synapsiraossa on pieni, jolloin ne siirtävät GABAn annos-vastekuvajaa vasemmalle. Bentsodiatsepiinien vaikutus on vähäisempi GABAn pitoisuuden ollessa lähellä kyllästeisyystasoa. Bentsodiatsepiinien farmakologiaa käsitellään luvussa 24.

Bentsodiatsepiinien vaikutuksia voidaan vähentää flumatseniililla, joka on puhdas antagonistisi bentsodiatsepiinien sitoutumiskohdassa.

Bentsodiatsepiinien tavoin vaikuttavia endogeenisiä yhdisteitä on etsitty aktiivisesti. Eräät β-karboliinit sitoutuvatkin bentsodiatsepiinin sitoutumiskohtaan. Aivoista on myös löydetty peptidi DBI (diazepam binding inhibitor), joka vähentää diatsepaamin sitoutumista GABA_A-reseptorikompleksiin. β-karboliinit ja DBI toimivat käänteisagonisteina ja vähentävät GABAn aiheuttamaa kloridikanavan aukeamista. Niillä on anksiogeeninen vaikutus ja ne lisäävät kouristusherkkyyttä.

GABA_A-reseptorikompleksiin vaikuttavien bentsodiatsepiinien ja muiden lääkeaineiden vaikutusmekanismien ymmärtämistä helpottaa reseptorin kaksitilamallin (ks. luku 2) soveltaminen. Voidaan ajatella, että GABA_A-reseptorikompleksi esiintyy kahtena eri konfor-

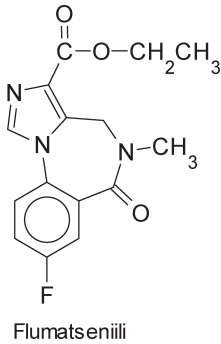


Bikukuliini

- GABA_A-reseptorit

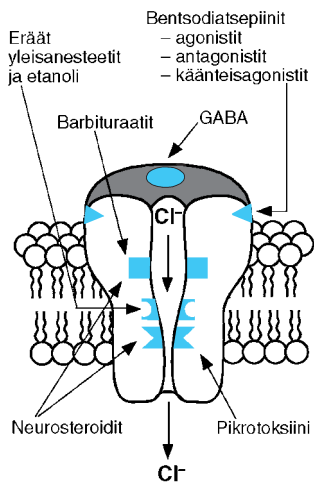
- bentsodiatsepiinit

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



- *barbituraatit*

- *GABA_A-reseptorin rakenne*



Kuva 10-31. GABA_A-reseptori on toiminnaltaan Cl⁻-kanava. Aktivoitunut solu hyperpolarisoituu ja neurotransmissio estyy. Reseptorikompleksissa on omat sitoutumispaikkansa mm. bentsodiatsepiineille, jotka moduloivat allosteerisesti GABA:n kiinnittymistä sitoutumiskohtaansa, samoin kuin barbituraateille, etanolille ja joillekin neurosteroideille. Pikrotoksiini on GABA_A-reseptorien salpaaja.

maationa, joista vain toiseen GABA voi sitoutua ja avata kloridikanavan. Normaalitylanteessa, kun bentsodiatsepiini ei vaikuta, aktiivisten ja ei-aktiivisten reseptorimuotojen välillä vallitsee tasapainotila. Silloin GABA aiheuttaa kanavan aukeamisen, mutta vaste on submaksimaalinen. Bentsodiatsepiiniagonisti sitoutuu vain reseptorin aktiiviseen konformaatioon ja muuttaa näin tasapainoa aktiivisten GABA_A-reseptorien suuntaan, jolloin GABA:n vaikutus tehostuu. Sen sijaan käänteisagonistit sitoutuvat vain inaktiiviseen reseptorimuotoon, jolloin tasapainotila muuttuu inaktiiviseen suuntaan ja GABAerginen neurotransmissio heikkenee. Neutraalit antagonistit sitoutuvat sekä aktiiviseen että ei-aktiiviseen reseptorikonformaatioon eivätkä näin ollen muuta tasapainotilaa. Antagonistit estävät kuitenkin sekä agonistien että käänteisagonistien vaikutuksia.

Mm. anestesia- ja epilepsialääkkeinä käytetyillä barbituraateilla on oma sitoutumiskohtansa GABA_A-reseptorikompleksissa. Niiden vaikutuksesta GABA_A-reseptoriin liittyneen kloridikanavan aukioloaika pitenee huomattavasti. Barbituraatit voivat ainakin suurina pitoisuuksina vaikuttaa reseptorikompleksiin GABA:sta riippumatta, mikä selittänee niiden huomattavan toksisuuden suurina annoksina tai yhdessä alkoholin kanssa käytettyinä. Barbituraattien lisäksi myös muilla yhdisteillä, kuten neurosteroideilla, etanolilla ja fluorokinolonimikrobilääkkeillä, on GABA_A-reseptorikompleksiin liittyviä sitoutumiskohtia. Etanolin keskushermostovaikutuksista ainakin osa välittyy GABAergisen neurotransmisson kautta.

GABA_A-reseptorit koostuvat nykykäsityksen mukaan muiden ionikanavareseptorien tapaan viidestä osasesta. Alayksiköt voidaan jakaa luokkiin aminohappokoostumuksen mukaan. Nykyään tunnetaan 6 α-osasta, 4 β-osasta, 3 γ-osasta ja 1 δ-osanen, joita kaikkia koodaa oma geeninsä. Alayksiköistä koostuvat pentameeriset reseptorit voivat olla hyvin erilaisia, sillä eri osasten mahdollisia yhdistelmiä on runsaasti. Tärkeimmät alayksiköt näyttävät olevan α, β ja γ, jotka tarvitaan luonnossa esiintyvien reseptorien ominaisuuksien muodostamiseksi. Bentsodiatsepiinit sitoutuvat vain niihin reseptoreihin, joissa on γ-osanen. Toisaalta α-osasen rakenne määrää paljolti bentsodiatsepiinien affiniteetin.

GABA_A-reseptorit voidaan jakaa kolmeen alatyyppeihin. Niiden sitomisominaisuudet ratkaisee paljolti α-alayksikkö. Tyypin 1 reseptorit, joissa on α₁-osanen, sitovat kaikkia tutkittuja bentsodiatsepiineja ja niitä on useimmilla aivoalueilla. Tyypin 2 reseptorit sitovat myös useimpia agonisteja, mutta usein affiniteetti on pienempi kuin tyypin 1 reseptoreissa. Tyypin 2 reseptoreita on myös useilla aivoalueilla (α₂- ja α₃-osaset), hippokampuksessa (α₅) ja aivo-kuorella (α₅). Tyypin 3 bentsodiatsepiinireseptoreita on erityisesti pikkuaivojen jyvässoluissa, joissa α-alayksikkö on α₆.

Bentsodiatsepiinin sitoutumiskohtaan sitoutuvat lääkeaineet voivat olla täysiiä agonisteja, osittaisia agonisteja, neutraaleja antagonistiteja tai käänteisagonisteja. Näin ollen sitoutumiskokeiden tulok-

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

sista ei voida päätellä, miten lääkeaine vaikuttaa GABA_A-reseptori-kompleksin toimintaan *in vivo*.

Toinen GABAn vaikutuksia välittävistä reseptorityypeistä, GABA_B-reseptori, kuuluu G-proteiinikytkentäisiin reseptoreihin. GABA_B-reseptoreita on sekä pre- että postsynaptisia. Presynaptinen GABA_B-reseptori vaikuttaa G_i/G_o-proteiinien välityksellä kalsium- ja kaliumkanaviin. GABA_B-reseptorien aktivaatio vähentää välittäjäaineiden vapautumista ja hyperpolarisoi postsynaptisia solukalvoja.

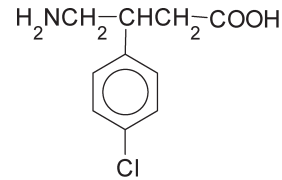
Baklofeeni on GABA_B-agonisti, jota käytetään spastisuuden hoidossa. Faklofeeni on GABA_B-antagonisti.

Glysiini ja glysiinireseptorit

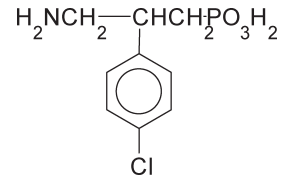
Glysiini on aminohappo, joka toimii estävänä välittäjäaineena selkäytimessä (kuva 10-32) ja aivorungon alueella. Sitä on myös etuaivojen eri osissa, jossa se moduloi NMDA-reseptorien toimintaa. Glysiinin sitoutuminen NMDA-reseptorien glysiinikohtaan on välttämätön, jotta glutamaatti aktivoisi NMDA-reseptorin (kuva 10-28).

Glysiini muodostuu seriinistä seriinihydroksimetyylitransferaaasin katalysoimana. Glysiini vapautuu synapsirakoon kalsiumin säätelemän eksosytoosin avulla. Synaptisen vaikutuksen lopettaa glysiinin takaisinotto soluun. Äskettäin on kloonattu kaksi glysiinin kuljetusproteiinia GLYT-1 ja GLYT-2, jotka kuuluvat Na⁺/Cl⁻-riippuvaiseen välittäjäaineiden kuljetusproteiiniperheeseen.

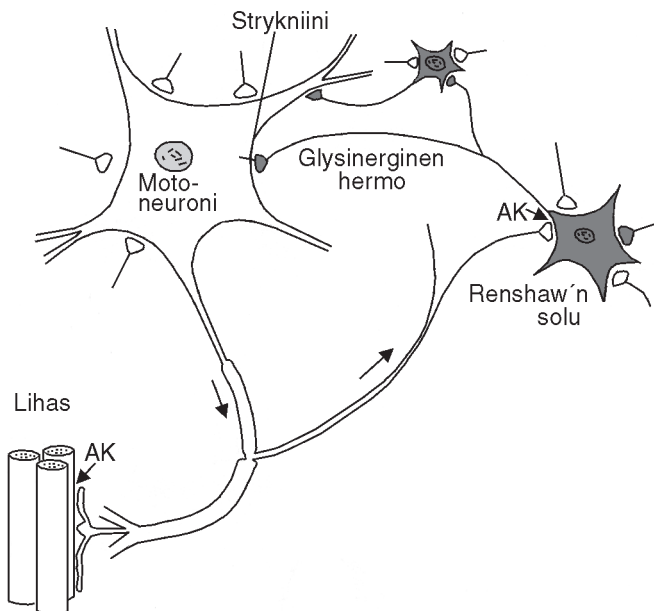
• GABA_B-reseptorit



Baklofeeni



Faklofeeni



Kuva 10-32. Renshaw'n solu. Renshaw'n solut saavat motoneuroneiden kollateraaleilta asetyylikoliinin välittämiä stimuloivia ärsykeitä. Renshaw'n solut puolestaan inhiboivat selkäytimessä motoneuroneita glysiinivälitteisesti. Glysiinireseptorien antagonisti strykniini estää tämän inhibition, mikä johtaa kouristuksiin.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Inhibitorinen glysiinireseptori on pentameerinen kloridikanava-reseptori, joka rakentuu kolmesta α - ja kahdesta β -alaysiköistä. Endogeenisina agonisteina toimivat glysiini, β -alaniini ja tauriini.

Strykniini on glysiinireseptorien salpaaja, ja se aiheuttaa kouristuksia, tetanian ja hengityslaman inhibitoristen glysiinihermosolujen vaikutuksien estyessä selkäytimen motoneuroneissa (kuva 10-32). Sen lisäksi strykniini aiheuttaa kuulo- ja näköharhoja disinhibitiion seurauksena.

Neuropeptidit

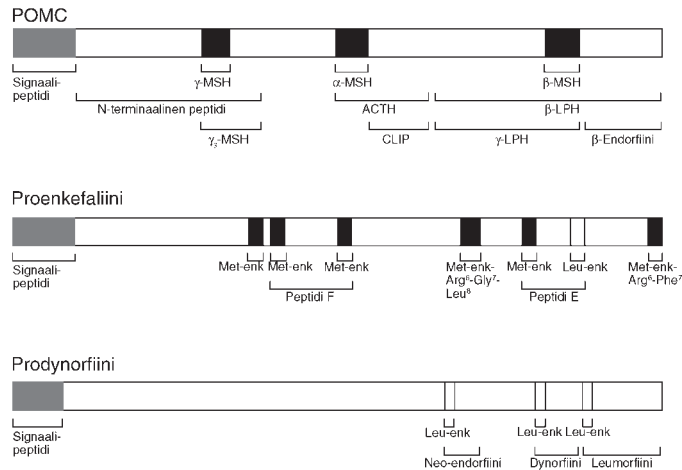
Neuropeptidien tärkeys viestimolekyyleinä hermosoluissa on selvinnyt vasta viime vuosikymmenien aikana. Peptidillä ymmärretään kahden tai useamman aminohapon muodostamaa ketjua. Peptidit eroavat proteiineista lähinnä kooltaan. Jos molekyyllipaino on yli 10 kDa, peptidiketjua sanotaan proteiiniksi. Proteiinit voivat koostua myös useasta peptidiketjusta.

- *modulointi*

Nykyään tunnetaan toistasataa neuropeptidiä, jotka toimivat hermoston välittäjäaineina. Tyypillistä neuropeptideille on, että ne toimivat usein neuromoduloijina eli hienosäätävät muiden välittäjäaineiden synaptista vaikutusta. Neuropeptidit eivät yleensä osallistu nopeaan synaptiseen hermovälitykseen ligandin säätelemien ionikanavien välityksellä (kuten esim. asetyylikoliini tai glutamaatti).

- *synty*

Neuropeptidit muodostuvat usein isommista esiasteista preprohormoneista ja prohormoneista, joista ne pilkkoutuvat entsymaattisesti (kuva 10-33). Preprohormonin N-terminaalipäässä on ns. signaalisekvenssi, jonka tehtävä on ohjata esiaste endoplasmiseen



Kuva 10-33. Kolme opioidipeptidiperhettä. Pro-opiomelanokortiini (POMC), proenkefaliini ja prodynorfiini ja niistä entsymaattisten prosessien seurauksena syntyvät aktiiviset opioidipeptidit.

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

verkostoon. Signaalipeptidi on vahvasti hydrofobinen. Signaalipeptidillä on tärkeä merkitys monimutkaisessa prosessissa, joka säätelee syntyvän peptidin kulkua solun sisällä ja määrää peptidin tai proteiinin päätyksen esim. membraanien osaksi tai eritettäviin välittäjäainegranuloihin. Prohormoni, joka ei enää sisällä signaalipeptidisekvenssiä, pilkkoutuu usein moneksi aktiiviseksi peptidiksi lysiini-lysiini- tai lysiini-arginiinitähteiden kohdalta proteolyyttisten entsyymien avulla.

Neuropeptidit varastoituvat varastogranuloihin yleensä aktiivisina ”palasina”. Koska hermosolun tuma sijaitsee soomaosassa, täytyy neuropeptidit pakata granuloihin tuman läheisyydessä. Varastogranulat siirtyvät sitten aksonikuljetuksen mukana hermopäätteisiin (kuva 10-34). Varastogranuloissa tapahtuu usein vielä muita translaation jälkeisiä tapahtumia, kuten C-terminaalisen pään amidaatio tai neuropeptidin glykosylaatio, karboksylaatio tai sulfaatio. Neuropeptidit sisältävät usein disulfidisiltoja, ja molekyyli asettuu sykliiseen konformaatioon.

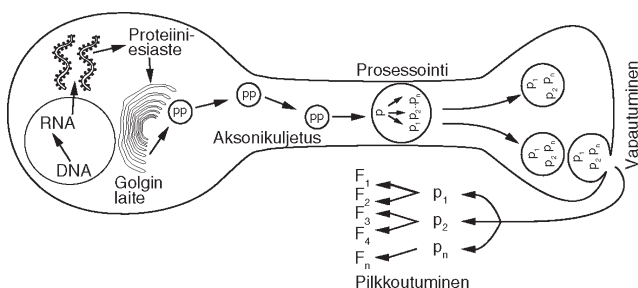
Neuropeptidit pilkkoutuvat pienemmiksi palasiksi peptidaasien avulla. Fragmentit voivat olla aktiivisia tai inaktiivisia. Peptidaaseja on kaksi pääryhmää: eksopeptidaasit ja endopeptidaasit. Eksopeptidaasit katkaisevat yhden aminohapon peptidiketjun päästä. Eksopeptidaasi on spesifinen joko peptidiketjun karboksyyli- tai aminotermiinalipäälle (aminopeptidaasi) tai aminotermiinalipäälle (aminopeptidaasi). Endopeptidaasit puolestaan pilkkovat peptidiketjuja keskeltä kullekin ominaiselta kohdalta. Peptidaasit lokalisoituvat plasmamembraanien pinoille, jolloin ne voivat pilkkoa vapautunutta neuropeptidiä. Neuropeptidien entsyymaattista hajoamista tapahtuu usein myös verenkierrassa.

Huolimatta neuropeptidivälittäjäaineiden runsaudesta ja fysiologisesta tärkeydestä, neuropeptidien toimintaan vaikuttavia lääkkeitä on varsin vähän. Syitä tähän on useita. Peptidit eivät ole yleensä aktiivisia suun kautta otettuina, koska ne joko pilkkoutuvat suolessa ja menettävät tehonsa tai sitten ne eivät imeydy. Peptidit eivät myöskään läpäise helposti veri-aivoestettä, joskin jotkut kulkeutuvat veri-

- *varastoituminen*

- *peptidaasit*

- *lääkevaikutukset*



Kuva 10-34. Neuropeptidineuron. Kuvassa esitetään neuropeptidien synteesin, aksonaalisen kuljetuksen ja entsymaattisen prosessoinnin vaiheita hermosolussa. Ensin neuropeptidiä koodaava geeni luetaan tumassa lähetti-RNA:ksi, jonka jälkeen tapahtuu translaatio peptidiksi ribosomeissa. Suuri esiaste-neuropeptidi (preprohormoni) kulkeutuu Golgin laitteessa pakattavaksi neurosekretoriisiin granuloihin ja kuljetettavaksi aksonaalisen kuljetuksen avulla hermopäätteeseen. Kuljetuksen aikana proteolyttiset entsyymit pilkkovat edelleen prohormonia aktiivisiksi osasiksi. Aktiopotentiaalin seurauksena varastogranulat vapauttavat sisältönsä synapsirakoon, josta aktiiviset osaset kulkeutuvat postsynaptisen solun solukalvolle.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

aivoesteen läpi aktiivisen kuljetusmekanismin kautta. Plasmassa (esim. infuusion jälkeen) neuropeptidit hydrolysoituvat nopeasti, ja sen vuoksi niiden biologinen puoliintumisaika on lyhyt. Peptidien syntetisoiminen on kallista, mikä edelleen rajoittaa niiden massatuotantoa. Tässä suhteessa yhdistelmä-DNA-teknologiasta saataneen apua, koska neuropeptidejä ja proteiineja voidaan valmistaa myös bakteerien, hiivojen ja siirtogeenisten eläinten avulla.

- *toisiolähetit*

Suurin osa neuropeptidien reseptoreista on G-proteiinikytkentäisiä. Tosin useimmat sytokiinit (joilla voi olla myös neuromoduloivia vaikutuksia) vaikuttavat tyrosiinikinaaseihin kytkeytyneiden reseptorien kautta.

Suurien taloudellisten odotusarvojen vuoksi useat lääketehaat ovat aktiivisesti kehittämässä neuropeptideihin vaikuttavia lääkeaineita, ja niinpä tarjolle on tullut yhä enemmän neuropeptidireseptorien ei-peptidirakenteisia antagonisteja, suurin osa tosin vielä kokeellisia. Neuropeptidien fysiologisten vaikutuksien tunteminen tulee olemaan entistä tärkempää. Tässä oppikirjassa ei ole mahdollista käsitellä kaikkia neuropeptidivälittäjäaineita ja niiden merkitystä. Sen sijaan käsitellään esimerkkinä joitakin ”neuropeptidiperheitä”, joiden yleinen tunteminen on tärkeää ja joiden toimintaan voidaan vaikuttaa farmakologisesti jo nyt (taulukko 10-5). Tällaisia ovat mm. opioidineuropeptidit ja takykiniinit. Hypotalamuksen säätelijähormoneja käsitellään toisaalla (luku 40).

Opiodipeptidit

Hughes ja Kosterlitz eristivät 1975 aivoista kaksi pentapeptidiä (leu- ja metenkefaliini), jotka syrjäyttivät morfiinia ja sen sukulaishäälaineita reseptoreista. Näiden lyhyiden opioidipeptidien olemassaolo osoitti, että aivoissa syntetisoituu morfiinin kaltaisia aineita, jotka sitoutuvat samoihin reseptoreihin kuin morfiini ja joilla voitiin olettaa olevan myös morfiinin kaltaisia vaikutuksia.

Taulukko 10-5. Neuropeptidiperheet.

Opioidineuropeptidit	Pro-opiomelanokortiini, proenkefaliini, prodynorfiini
Neurohypofyysin peptidit	Vasopressiini, oksitosiini, neurofyysiini
Takykiinit	Substanssi P, substanssi K, neurokiini B
Sekretiinin kaltaiset peptidit	Sekretiini, glukagoni, vasoaktiivinen suolistopeptidi, kasvuhormonin vapattajahormoni (GHRH)
Insuliinin kaltaiset peptidit	Insuliini, somatomeidiinit, hermon kasvutekijä
Somatostatiinin kaltaiset peptidit	Somatostatiini, haiman polypeptidi, neuropeptidi Y, peptidi YY
Gastriinin kaltaiset peptidit	Gastriini, kolekystokiniini

10. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio

Aivoissa on kolme opioidin kaltaisten neuropeptidien esiastetta, pro-opiomelanokorttiini, proenkefaliini ja prodynorfiini, ja niistä pilkkoutuu useita aktiivisia opioidipeptidejä (kuva 10-33). POMC on 264 aminohaposta koostuva polypeptidi, jota syntyy pääasiassa hypotalamuksessa ja aivolisäkkeen keskiloikhossa (ei ihmisellä) ja etulohkon kortikotrofinisissa soluissa.

Merkittävin POMC:stä muodostuva opioidipeptidi on β -endorfiini; aivolisäkkeen keskiloikhossa syntyy melanosyyttejä stimuloivaa hormonia (MSH) ja aivolisäkkeen etulohkossa kortikotropiinia (ACTH). Esiasteproteiinien translaation jälkeinen muokkaus on erilaista eri kudoksissa. Siinä syntyvät lopputuotteet määräytyvät kudoksissa ilmentyvien entsyymien mukaan. Proenkefaliinipeptidistä pilkkoutuu kuusi metenkefaliinimolekyyliä ja yksi leuenkefaliini. Lisäksi syntyy heptapeptidiä, oktapeptidiä ja peptidi E:tä. Enkefaliinejä tuottavia hermosoluja on laajalti aivoissa ja lisämunuaisytimessä. Prodynorfiinista syntyy mm. dynorfiini A:ta ja dynorfiini B:tä sekä α - ja β -neoendorfiinia.

Opioidipeptidit vaikuttavat opiaattireseptorien kautta. Niiden luokitus on esitetty taulukossa 10-6. OP_1 -reseptoreita on runsaasti keskushermostossa, kuten hajukäämissä, tyvitumakkeissa, hypotalamuksessa ja aivorungossa. OP_1 -reseptoreja on myös ruoansulatuskanavassa. OP_1 -reseptorit liittyvät kivuntunnon säätelyyn, suoliston liikkeisiin, mielialaan ja kardiovaskulaariseen säätelyyn. OP_2 -reseptoreja on runsaasti isojen aivojen kuorikerroksessa, *nucleus accumbensissa* ja klaustrumissa. Niiden uskotaan säätelevän nosiseptiota, syömistä, diureesia ja hypotalamuksen hormonitoimintoja. OP_3 -reseptoreja on runsaasti tyvitumakkeissa, neokorteksilla, talamuksessa, hippokampuksessa, amygdalassa, aivojen keskiharmaassa ja selkäytimen dorsaalisarvissa. OP_3 -reseptoreilla on tärkeä merkitys kivun aistimisessa ja analgesiassa. Sen lisäksi ne osallistuvat mm. hengityksen ja kardiovaskulaarijärjestelmän säätelyyn, suoliston toimintoihin, syömiseen, kehon lämpötilan säätelyyn ja hormonitoimintoihin. Eri opiaattireseptoreihin vaikuttavia lääkeaineita käsitellään luvussa 21.

- POMC

- opiaattireseptorit

Taulukko 10-6. Opiaattireseptorien uusi luokittelu. Vanhoja nimityksiä käytetään vielä usein.

Reseptori	Entinen nimi	Endogeeninen ligandi
OP_1	δ (delta)	Enkefaliinit
OP_2	κ (kappa)	Dynorfiinit
OP_3	μ (myy)	Endomorfiinit

Takykiniinit

Takykiniineiksi kutsutaan eräitä neuropeptidejä, jotka koostuvat 10–12 aminohaposta ja joissa on keskenään samanlainen viiden aminohapon mittainen amidoitunut karboksiterminaalinen osa (Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂). Tunnetuin niistä on substanssi P eli P-aine. Sen eristivät jo v. 1931 von Euler ja Gaddum aivoista ja suolen seinästä. Substanssi P:n lisäksi muita takykiniinejä ovat substanssi K ja neurokiniini B. Substanssi P ja substanssi K (neurokiniini A) ovat saman geenin tuotteita. Aivoissa niitä on keskittyneenä *substantia nigra* ja striatumin alueille, mikä viittaa siihen, että niillä saattaa olla merkitystä motoriikan säätelyssä. Substanssi P:tä on myös runsaasti selkäytimen takajuuren neuroneissa, jotka projisoituvat selkäytimen *substantia gelatinosa*an. Samaten substanssi P:tä on eenteerisissä hermoradoissa. Substanssi P:tä vapauttavat hermosolut osallistuvat kipuaistimuksen välitykseen.

- vaikutukset
- reseptorit

Takykiniinien vaikutukset hermosolujen toimintaa ovat pääasiassa kiihottavia. Suoliston alueen sileät lihakset, kuten myös keuhkoputkien sileät lihakset, supistuvat takykiniinien vaikutuksesta. Intratekaalinen substanssi P:n antaminen näyttää aiheuttavan hyperalgesiaa. Takykiniinien vaikutuksia välittää ainakin kolme G-proteiinikytkentäistä neurokiniinireseptoria (NK₁, NK₂, NK₃), jotka kaikki aktivoivat fosfolipaasi C:n ja vaikuttavat näin fosfoinositidien aineenvaihduntaan. Substanssi P sitoutuu erityisesti NK₁-reseptoriin, neurokiniini A taas NK₂-reseptoriin ja neurokiniini B puolestaan NK₃-reseptoriin.

Substanssi P:n aminohappokoostumusta muuttamalla kehitettiin ensimmäiset peptidirakenteiset antagonistit, kuten spantidi. Spantidi on selektiivinen NK₁-reseptorien salpaaja. Ensimmäinen ei-peptidirakenteinen substanssi P:n antagonisti, CP 96345, kehitettiin v. 1991. Sen johdoksista odotetaan uusia lääkemolekyylejä mm. kivun ja astman hoitoon.

Markku Koulu ja Jouko Tuomisto