

Santral Sinir Sistemi İlaçlarına Giriş

Prof. Dr. Öner Süzer
www.onersuzer.com

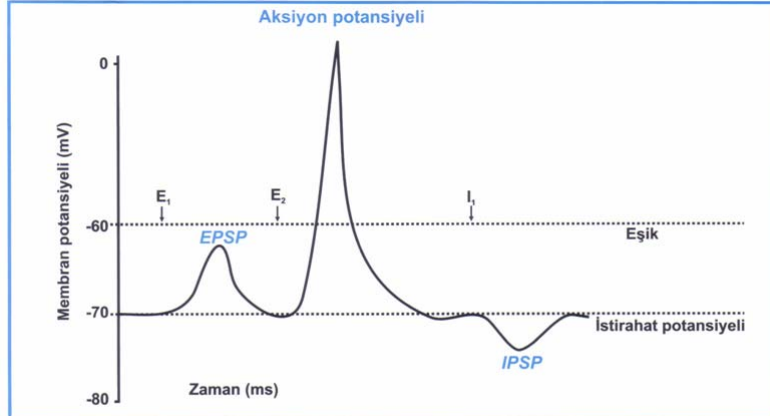
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
internet adresi:
www.farmakoloji.net

Son güncelleme: 20.10.2010

Konuşma planı

- Eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyeller
- Santral sinir sisteminin nörotransmitterleri

Eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyeller



Şekil 19.1: Eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyeller (EPSP ve IPSP). Eşik altı eksitator uyarı (E_1) aksiyon potansiyeli oluşumuna yol açmaz, EPSP oluşturur. Daha güçlü bir eksitator uyarı (E_2) aksiyon potansiyeli oluşturur. İnhibitör uyarı (I_1) ise istirahat potansiyelini daha fazla negatif yapar.

3/14

Santral sinir sisteminin nörotransmitterleri

Asetilkolin:

- Eksitator ve inhibitördür. Çizgili kas aktivitesinin düzenlenmesi, agresyon, uyanıklık, biy ritim, seksüel davranış, ısı kontrolü, ağrılı uyaran algılanması, akıl ve hafıza fonksiyonlarında rol oynar.

4/14

SSS transmitterleri: monoaminler

- **Noradrenalin:** İnhibitördür, ancak disinhibisyonla eksitatör etki gösterebilir. Uyanıklık, duygusal aktivite artışı, kardiyovasküler regülasyon, tat ve visseral aferent uyarı alınmasında rol alır.
- **Adrenalin:** Tat ve viseral duyuların algılanmasında ve sempatik uyarıların periferik iletilmesinde rol oynar.
- **Dopamin:** D₁ benzeri reseptörler aracılığıyla eksitatör, D₂ benzeri reseptörler aracılığıyla inhibitör etki gösterir. Çizgili kas fonksiyonlarının düzenlenmesi, duyu yanıtları, ödüllendirme, hipofiz ve otonomik fonksiyonların düzenlenmesinde rol alır.
- **Serotonin:** 5-HT₁ reseptörleri aracılığıyla eksitatör, 5-HT₂ reseptörleri aracılığıyla inhibitör etki gösterir. Limbik sistem ve retiküler aktive edici sistemdeki etkileriyle keyif, iştah, uyku-uyanıklık, cinsellik, uyarılara cevapsızlık, ağrı, kas tonusu düşüklüğü ve parasempatik aktivite artışının düzenlenmesinde rol alır.

5/14

SSS transmitterleri: AA nörotransmitterler

- **Glutamat ve aspartat:** Eksitatördürler. Etkilerini NMDA, AMPA/kainat ve metabotropik reseptörler üzerinden gösterirler.
- **GABA:** İnhibitör postsinaptik potansiyellerin çoğuna aracılık eder. GABA_A, GABA_B ve GABA_C reseptörleri vardır. GABA_A ve GABA_C reseptörleri Cl⁻ kanalı kapalıdır, GABA_B reseptörleri ise metabotropiktir. GABA motor aktiviteyi azaltır, elektriksel aktivite yayılmasını inhibe eder, duyu çıktıları modüle eder.
- **Glisin ve taurin:** İnhibitördürler. Ancak glisin NMDA reseptörlerine bağlandığı zaman glutamatın etkisini potansiyelize eder.

6/14

SSS transmitterleri: aminler ve peptit nörotransmitterler

- **Histamin:** Muhtemelen eksitatördür ve GABA ve glisinin etkilerini antagonize eder.
- **P maddesi (Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂):** Eksitatördür. Serotoninle birlikte kotransmitter olarak özellikle spinal korda ağrının algılanmasında rol alır. Etkileri endorfinlerle antagonize edilir.
- **Opioid peptitler (endorfinler, enkefalinler):** Bir grup inhibitör peptittir. Ağrının hissedilmesinde, ağrıya duygusal cevabın modülasyonunda ve strese hormonal adaptasyonda rol oynarlar. Etkilerini opioid reseptörler üzerinden gösterirler.
- **Kolesistokinin:** Eksitatördür. Tokluk duyusuna aracılık eder.

7/14

Tablo 19.1: Eksitator amino asit reseptörleri: NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörleri; EPSP, eksitator postsinaptik potansiyel.

	NMDA reseptörü		
	Reseptör bölgesi	Modülatör bölge (glisin)	Modülatör bölge (poliamin)
Endojen agonist	Glutamat Aspartat	Glisin	Spermin, spermidin
Diğer agonistler	NMDA	D-serin	?
Antagonistler	AP5, AP7 CPP Selfotel	Kinurenat Diklorokinurenat Remasemid	İfenprodil Eliprodil
NMDA reseptörüne bağlı iyon kanalı blokerleri	Dizosilpin (MK 801) Fensiklidin Ketamin Dekstrometorfan Mg ²⁺		
Etki mekanizması	Ligant aracılı kanal (Yavaş hareket, yüksek Ca ²⁺ -geçirgenliği)		
Yeri	Postsinaptik, glial		
Fonksiyonel rolü	Yavaş EPSP Sinaptik plastisite (örn. LTP) Eksitotoksosite		

Kaynak 13 Tablo 29.1 temel alınmıştır.

8/14

Tablo 19.2: Eksitator amino asit reseptörleri: AMPA, kainat ve metabotropik reseptörler (EPSP, eksitator postsinaptik potansiyel).

	AMPA		Kainat	Metabotropik
	Reseptör bölgesi	Modülatör bölge		
Endojen agonist	Glutamat	?		Glutamat
Diğer agonistler	AMPA Kuiskualat	Siklotiazit Anirasetam Ampakinler	Kainat Domoik asit	Kuiskualat ACPD
Antagonistler	CNQX NBQX		CNQX	MCPG
Etki mekanizması	Ligant aracılı kanal (Hızlı hareket, düşük Ca ²⁺ -geçirgenliği)		Ligant aracılı kanal (Hızlı hareket, düşük Ca ²⁺ -geçirgenliği)	G-proteini aracılı IP ₃ oluşumu ve Ca ²⁺ salgılanması
Kanal blokleri	Filantotoksin			
Yeri	Postsinaptik		Postsinaptik Presinaptik	Postsinaptik Presinaptik
Fonksiyonel rolü	Hızlı EPSP		Hızlı EPSP, Presinaptik inhibisyon?	Sinaptik modülasyon, eksitotoksiste

Kaynak 13 Tablo 29.1 temel alınmıştır.

9/14

Tablo 19.3: İnhibitör amino asit reseptörleri.

	GABA _A			GABA _B	Glisin
	Reseptör bölgesi	Benzodiazepin bağlanma bölgesi	Diğer modülatör bölgeler		
Endojen agonistler	GABA	?	Progesteron metabolitleri	GABA	Glisin, β-alanin, taurin
Diğer agonistler	Musimol	Benzodiazepinler	Barbitüratlar, nörosteroidler (alfaksolon)	Baklofen	-
Antagonistler	Bikukulin	Flumazenil	-	Faklofen 2-OH saklofen	Striknin
Kanal blokleri	Pikrotoksin			Etki kanala bağlı değil	-
Efektör mekanizmalar	Reseptöre bağlı klor kanalı			G-protein aracılı adenilat siklaz inhibisyonu	Reseptöre bağlı klor kanalı
Yerleşim	Yaygın, genellikle GABAerjik internöronlarda			Yaygın olarak pre-ve postsinaptik	Postsinaptik, esas olarak beyin sapı ve spinal kordda
Fonksiyon	Postsinaptik inhibisyon (hızlı)			Presinaptik inhibisyon (Ca ²⁺ girişini azaltır) Postsinaptik inhibisyon (K ⁺ permeabilitesini artırır)	Postsinaptik inhibisyon (hızlı)

Kaynak 13 Tablo 29.2 temel alınmıştır.

10/14

Teşekkürler

11/14