



CHẤT DẪN TRUYỀN TRONG HỆ TK TRUNG ƯƠNG

PGS.TS Cao Phi Phong

Cập nhật 2019
thuchanhthanhkinh.com



Mục tiêu

1. Định nghĩa, tiêu chuẩn, cơ chế tác động, phân loại các chất dẫn truyền thần kinh
2. Các chất dẫn truyền thần kinh chính: tổng hợp, hấp thu, phân bố và chức năng sinh lý
3. Chất dẫn truyền thần kinh và bệnh lý liên hệ



I. Giới thiệu chất dẫn truyền thần kinh

Lịch sử

- ❑ Đầu thế kỷ 20, các nhà khoa học vẫn cho rằng phần lớn sự liên lạc giữa các xi-náp trong não là do điện.
- ❑ Ramony Cajal (1852–1934) phát hiện ra giữa các nơ-ron có một khe hở rộng từ 20 đến 40 nm, ngày nay gọi là khe xi-náp
- ❑ Năm 1921 nhà dược lí học người Đức Otto Loewi (1873–1961) xác nhận các nơ-ron có thể liên lạc với nhau bằng cách giải phóng các chất hóa học.

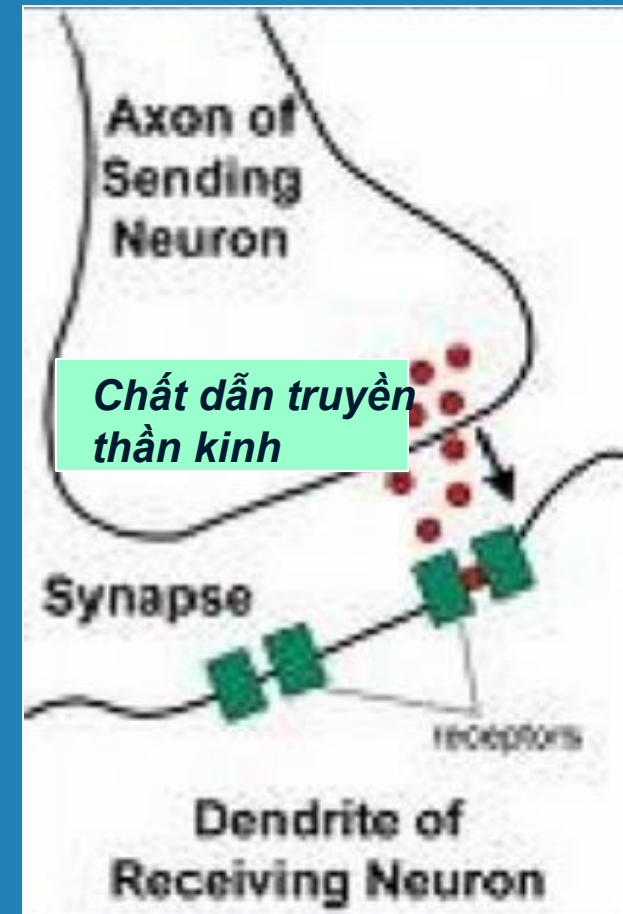
(Otto Loewi người đã phát hiện ra acetylcholine(ACh) chất dẫn truyền thần kinh đầu tiên)

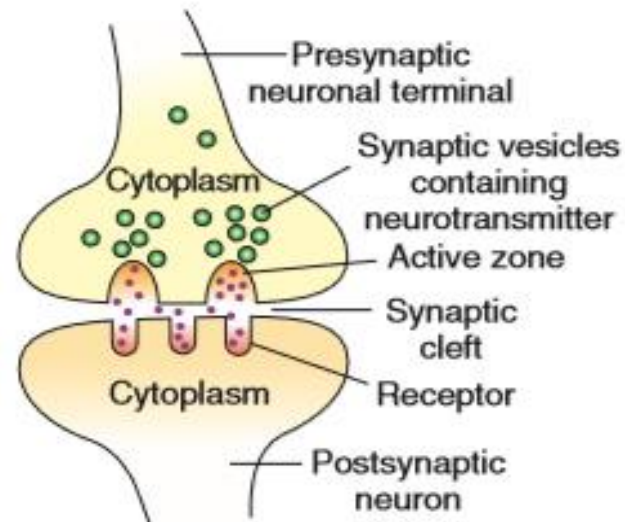
Định nghĩa chất DTTK

Đặc điểm xác định chất DTTK (neurotransmitters):

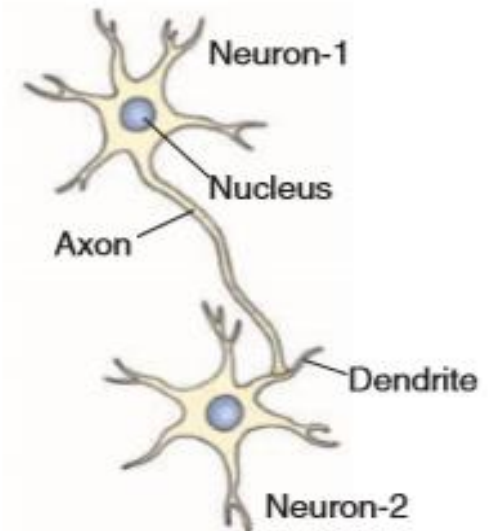
- ☐ Chất hóa học nội sinh có nhiệm vụ dẫn truyền các tín hiệu qua tiếp hợp thần kinh (xi-nap) đến tế bào đích,
- ☐ Các chất dẫn truyền chứa trong túi, tập trung thành nhóm ở đầu tận cùng của sợi trục, tiền xi-nap.
- ☐ Sự phóng thích các chất dẫn truyền thần kinh và khuếch tán qua khe xi-nap gắn vào thụ thể chuyên biệt nằm trên màng hậu xi-nap.
- ☐ Sự bất hoạt trong xi-nap bởi quá trình tại chỗ hay tái hấp thu hay men phá hủy (*reuptake or enzymatic breakdown*).

- ❑ Các thông tin điện hóa học (*electrochemical messages*) từ thân tế bào xuống sợi trục
- ❑ Đi qua khe hở giữa các tế bào (*synapse*)
- ❑ Đến nơon kế tiếp
- ❑ Chất hóa học thông tin đặc biệt (*special chemical message*): chất dẫn truyền thần kinh (*neurotransmitter*)

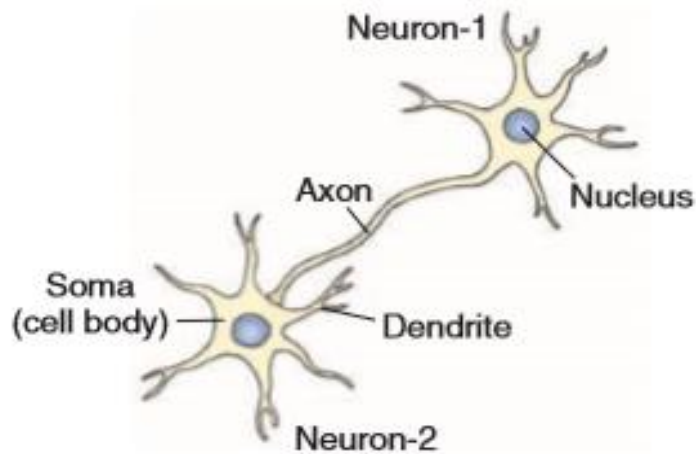




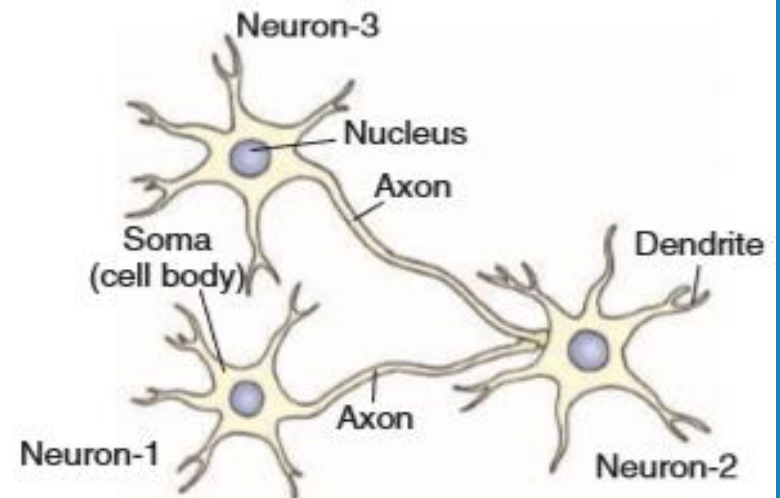
A Chemical synapse



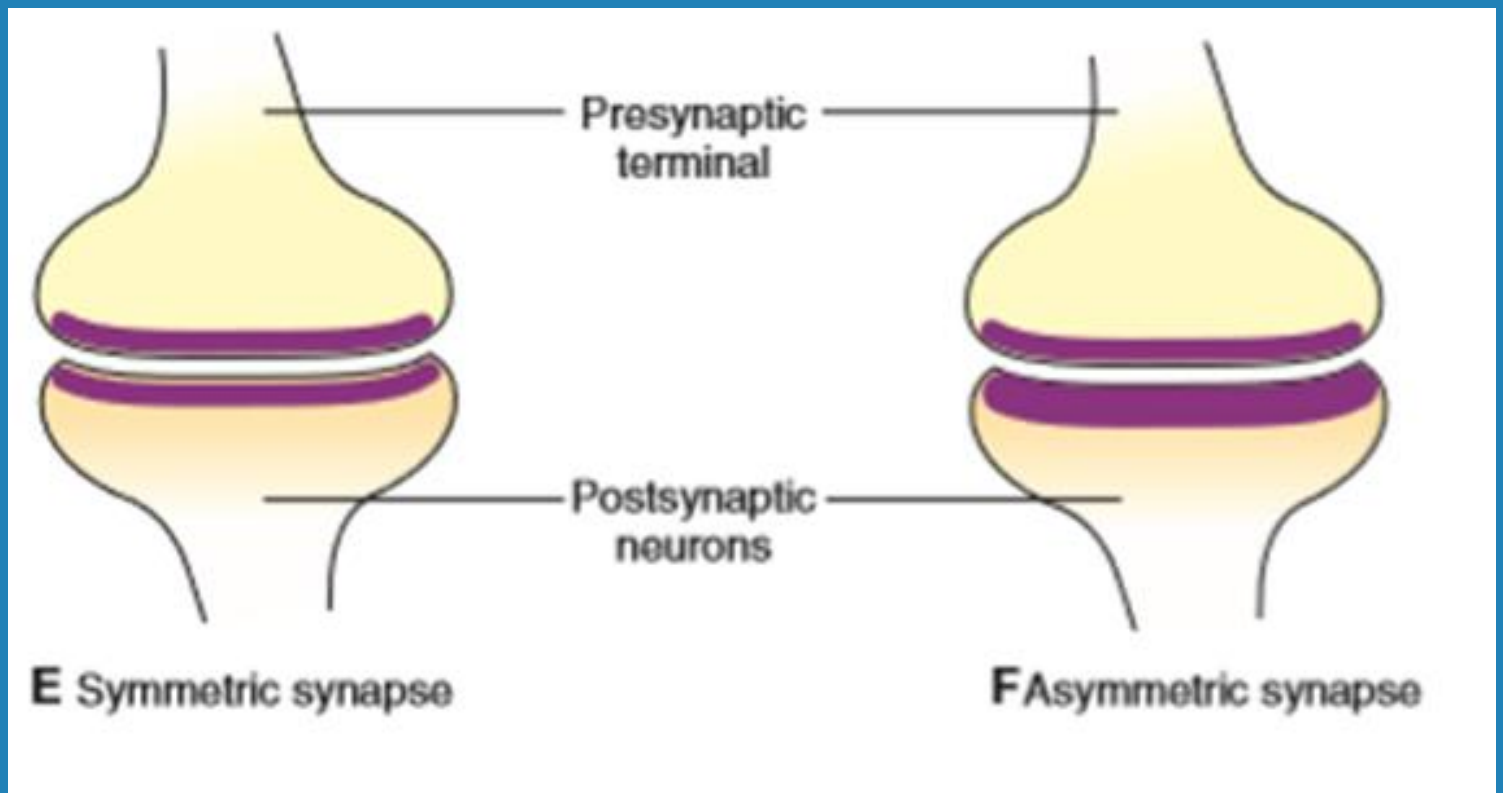
B Axodendritic synapse

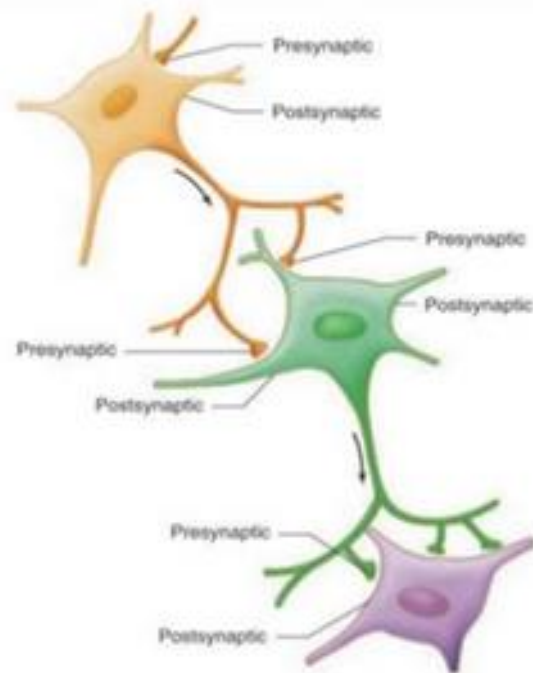


C Axosomatic synapse



D Axoaxonic synapse





Hậu synapse

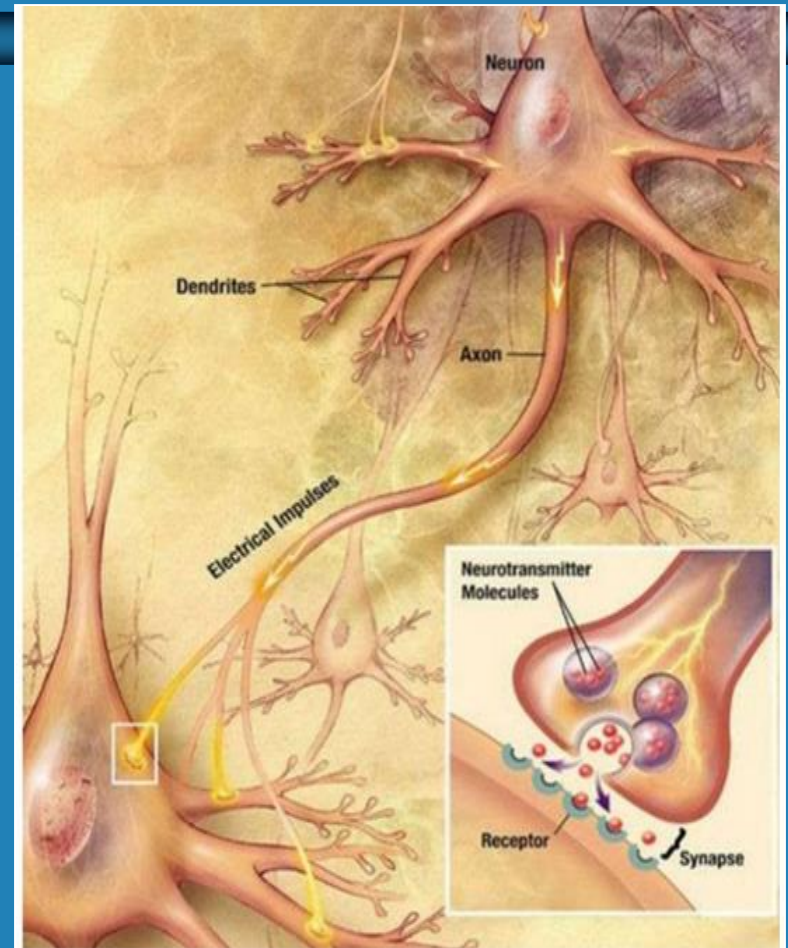
Cơ → co cơ

Nơron → điện thế động

Tuyến → bài tiết

❑ Chất DTTK đến thụ thể chuyên biệt trên màng của thụ trạng

❑ Sau khi phóng thích chất DTTK đến xi-nap và chuyển thông tin đến tế bào thụ thể(receptor cells), chúng có thể chuyên chở trở lại sợi trục để sử dụng về sau (reuptake) hay biến dưỡng và bất hoạt bởi enzymes

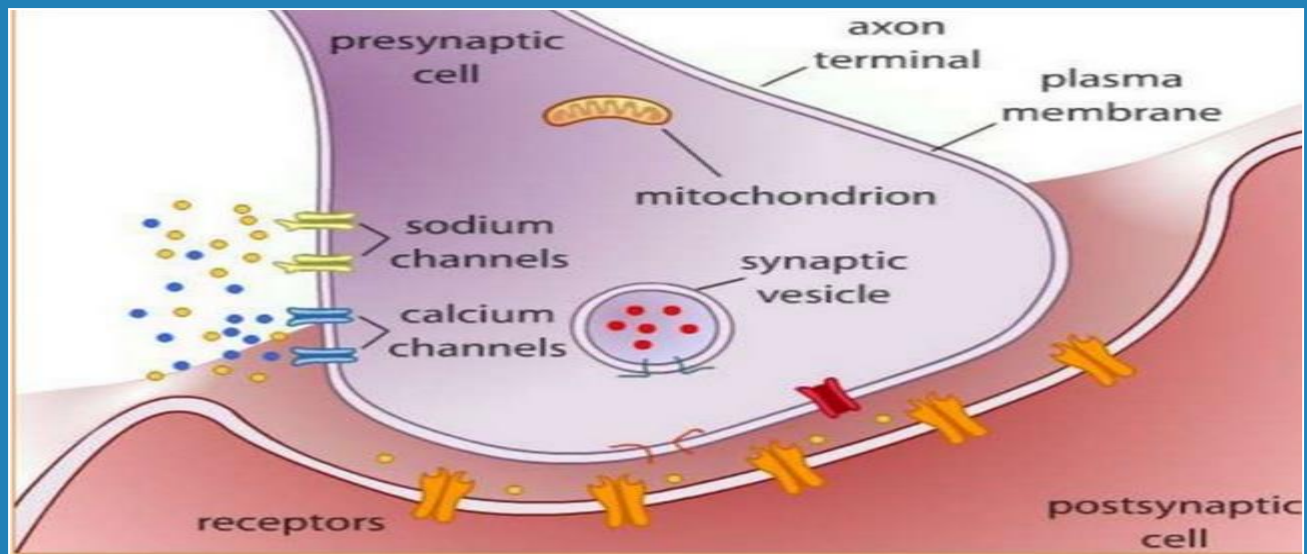


Kênh ion

Sự vận chuyển qua màng tế bào liên quan đến 2 loại protein màng, đó là kênh và bơm. Kênh cho các ions đi qua theo chiều gradient nồng độ

Có 2 loại kênh ion, phân theo tác nhân làm mở cổng:

1. Ligand/cAMP/cGMP gated ion channel
2. Kênh ion cổng điện thế (Voltaged gated ion channel)



Voltage-gated ion channels

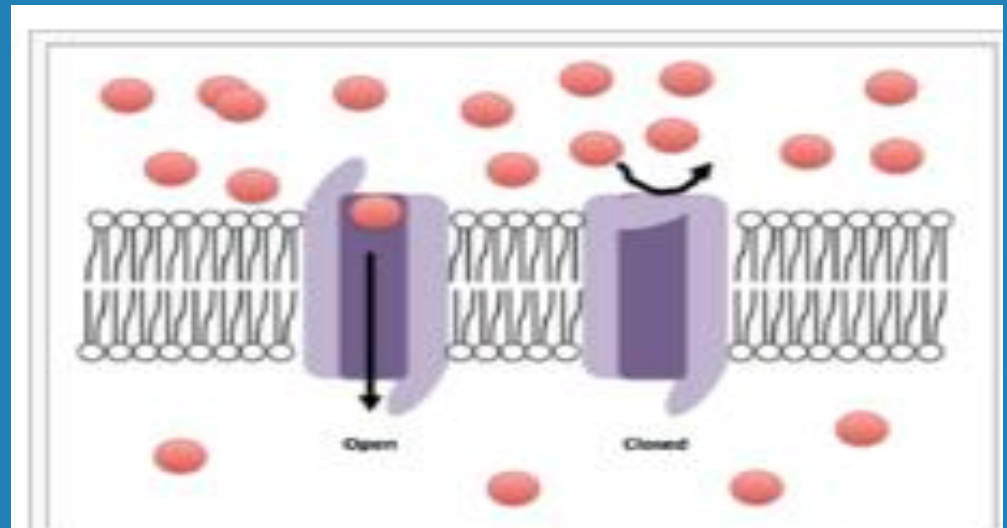
Sodium (Na^+) channels

Calcium (Ca^{2+}) channels

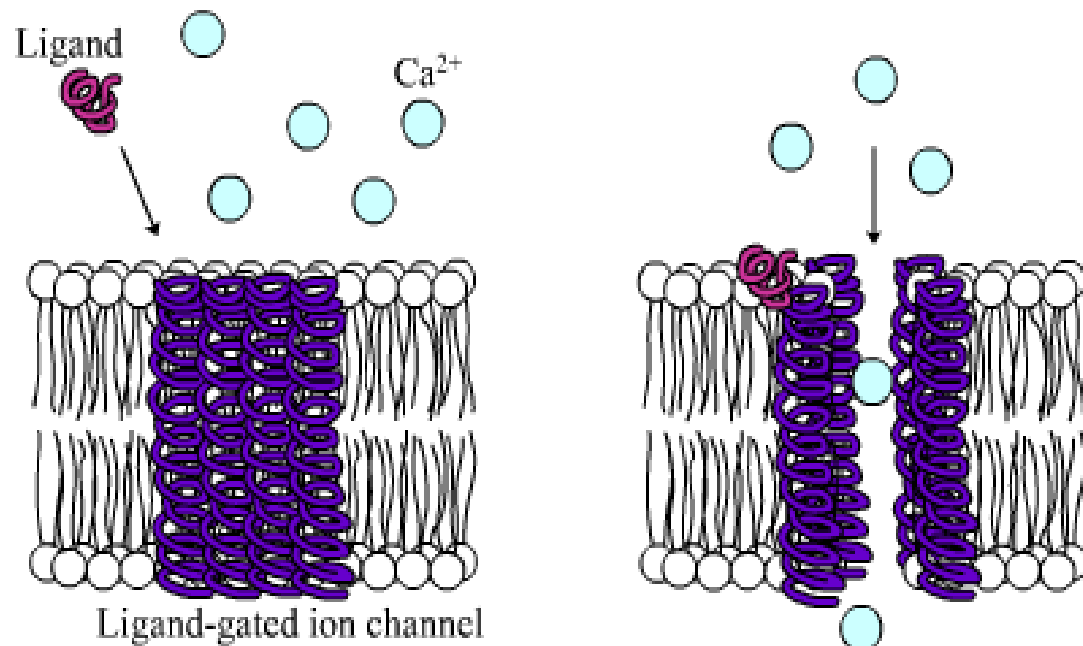
Potassium (K^+) channels

Chloride (Cl^-) channels

Proton (H^+) channels



Ligand-gated ion channels (LGICs)



Thụ thể: receptor

- ❑ Thụ thể trung gian một số tác động quan trọng của tế bào qua nhiều cơ chế.
- ❑ Phân loại thụ thể chất dẫn truyền thần kinh bao gồm:

(1) *Ionotropic*: Ligand-gated ion channels.

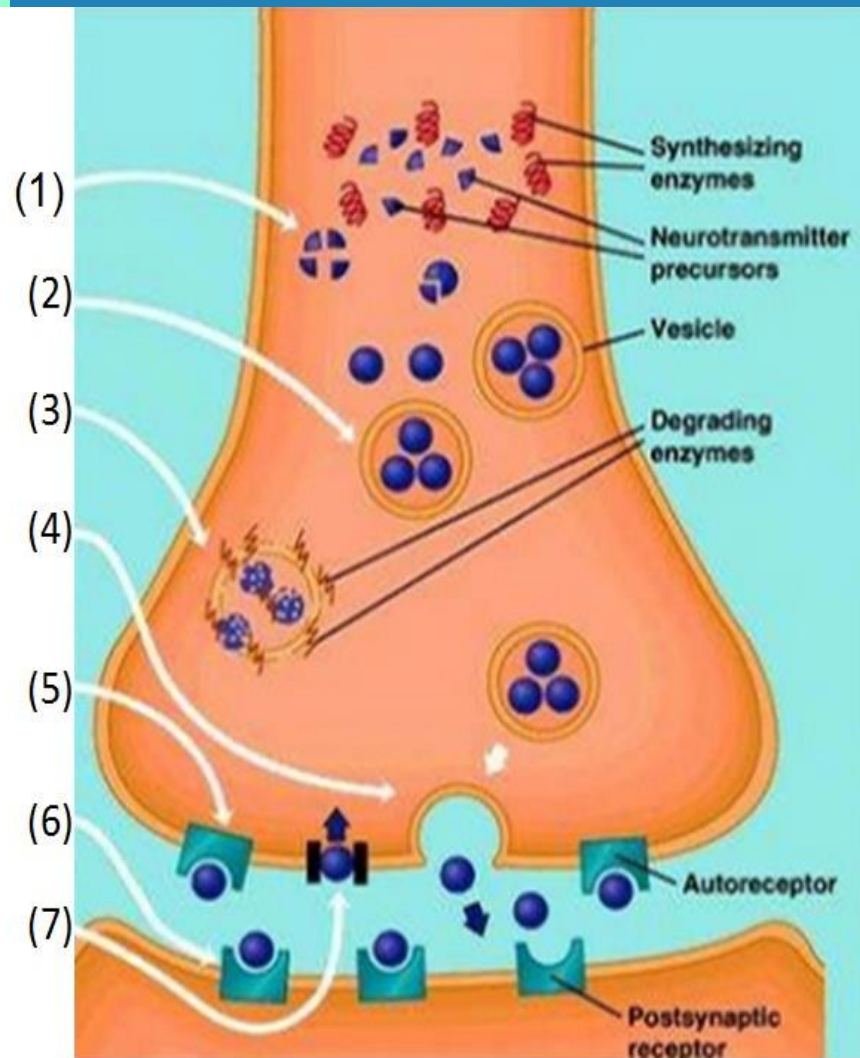
(2) *Metabotropic*: G protein–coupled receptors hoạt động thông qua sứ giả thứ 2 (second messenger systems) bao gồm cyclic adenosine monophosphate (cAMP) và phosphoinositol cascades

Tiêu chuẩn chất DTTK

- ☐ Tiền chất hoặc/và các enzym tổng hợp tiền synapse
- ☐ Có trong thành phần của tiền synapse
- ☐ Kích thích thần kinh gây phóng thích chất DTTK
- ☐ Có mặt trong nơ-ron tiền synapse một lượng đủ để tác động lên nơ-ron hậu synapse .
- ☐ Có các thụ thể của chất đó nằm ở vùng hậu synapse
- ☐ Có một cơ chế hóa sinh để làm bất hoạt chất đó.
- ☐ Thuốc làm giảm kích thích thần kinh cũng làm giảm tác động dẫn truyền tương tự

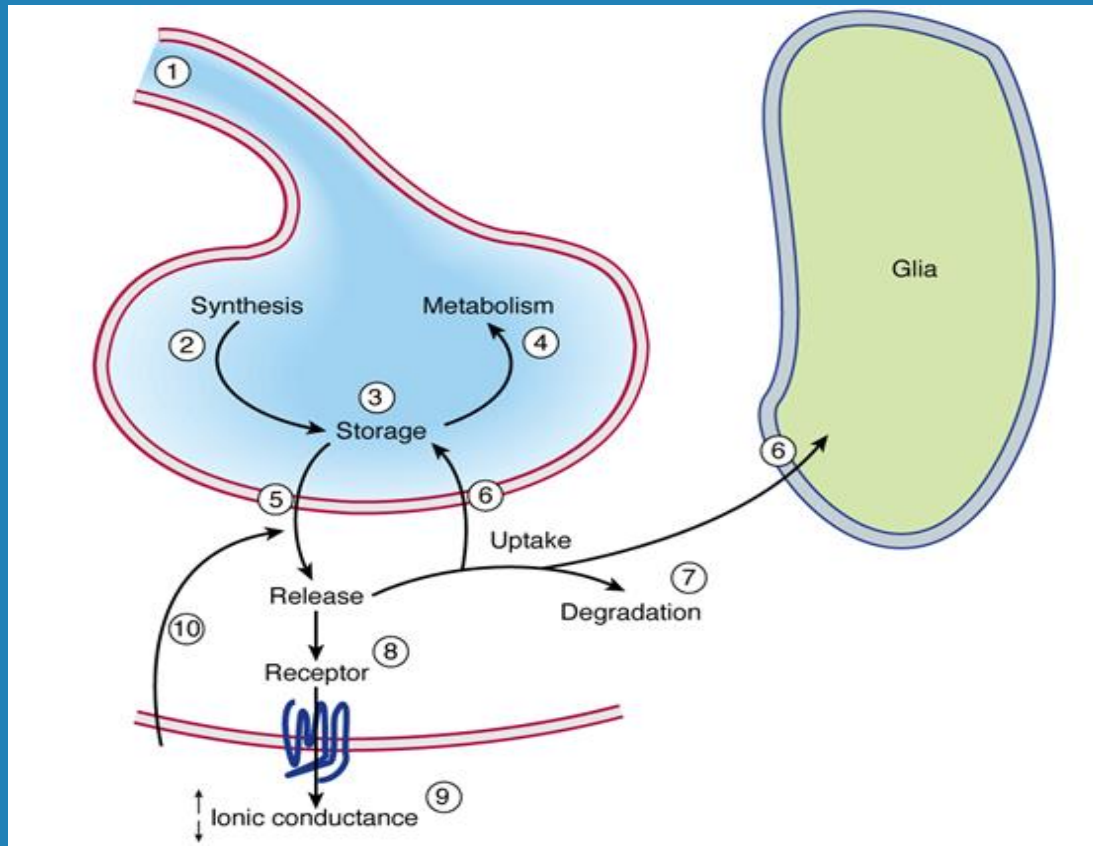
Bảy tiêu chuẩn

Bảy giai đoạn tác động của chất dẫn truyền thần kinh



- Tổng hợp từ tiền chất dưới tác động của enzymes
- Chứa trong túi
- Thoát ra từ các túi bị phá hủy bởi các enzymes
- Điện thế động làm túi nóng chảy ra ở xi-nap
- Một số nối kết thụ thể tự động và ức chế phóng thích
- Phần còn lại nối với receptor hậu xi-nap
- Phóng thích mất hoạt động cả bởi sự tái hấp thu hay thoái hóa bởi enzyme

Bảy giai đoạn tác động của chất dẫn truyền thần kinh



(7) Chất DTTK
phóng thích mất
hoạt động cả bởi
sự tái hấp thu
hay thoái hóa
bởi enzyme



II. Cơ chế phóng thích chất dẫn truyền thần kinh

- 
- ❑ Điện thế động khử cực tiền synapse của tk tận cùng, voltage-gated Ca^{2+} (calcium) channels ở presynaptic terminal membrane mở, gia tăng tính thấm Ca^{2+} và Ca^{2+} vào trong
 - ❑ Sự cố này gây nóng chảy màng của túi với màng tiền synapse ở vùng hoạt động và phóng thích chất dẫn truyền thần kinh vào khe synapse
 - ❑ Quá trình phóng thích này gọi là **exocytosis**

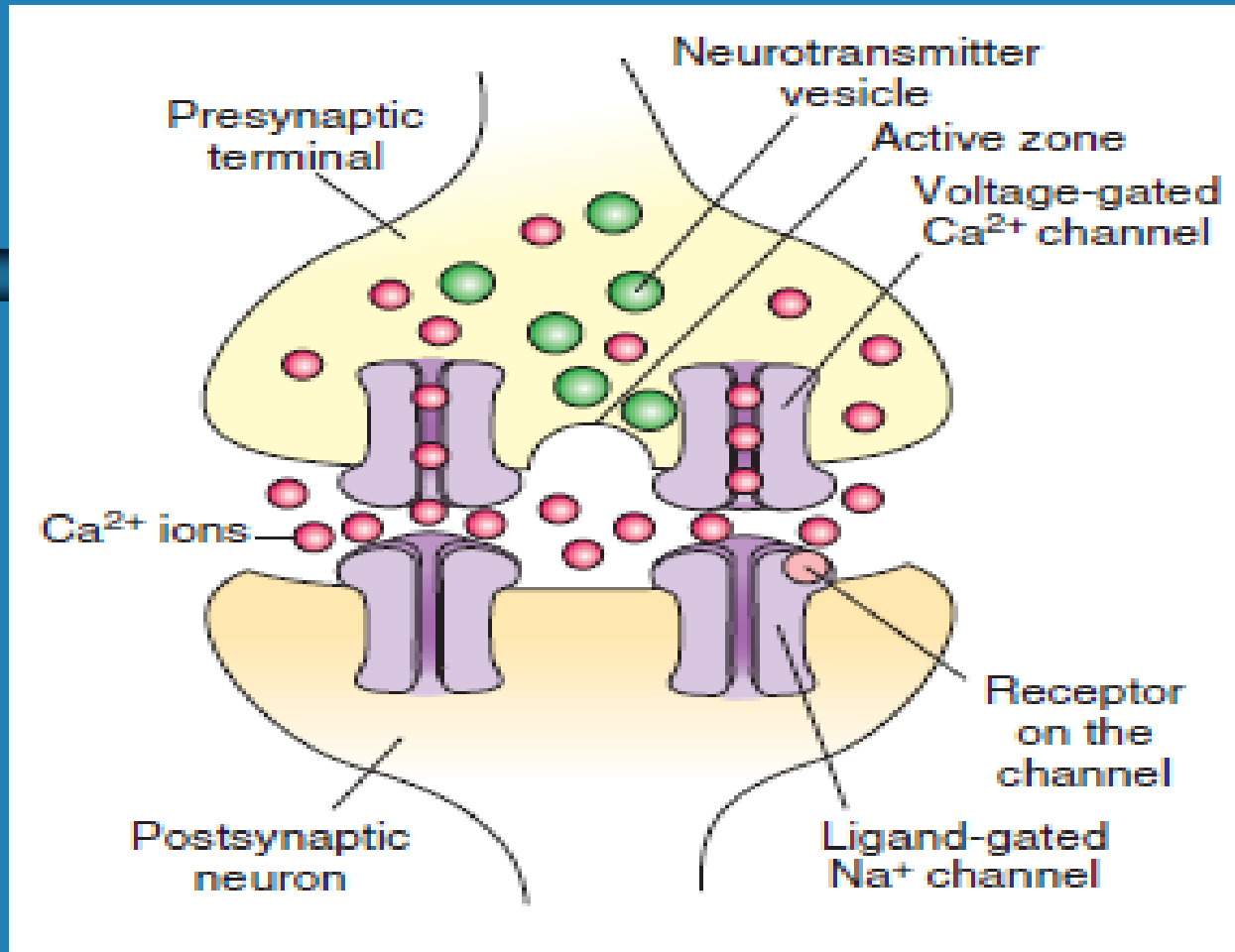


Chất dẫn truyền thần kinh đi qua khe synapse đến màng nơ-ron hậu synapse, tác động trên synapse chuyên biệt và mở hay đóng nhiều kênh trên màng postsynaptic, thông qua nhiều ions chuyên biệt vào hay ra khỏi nơ-ron

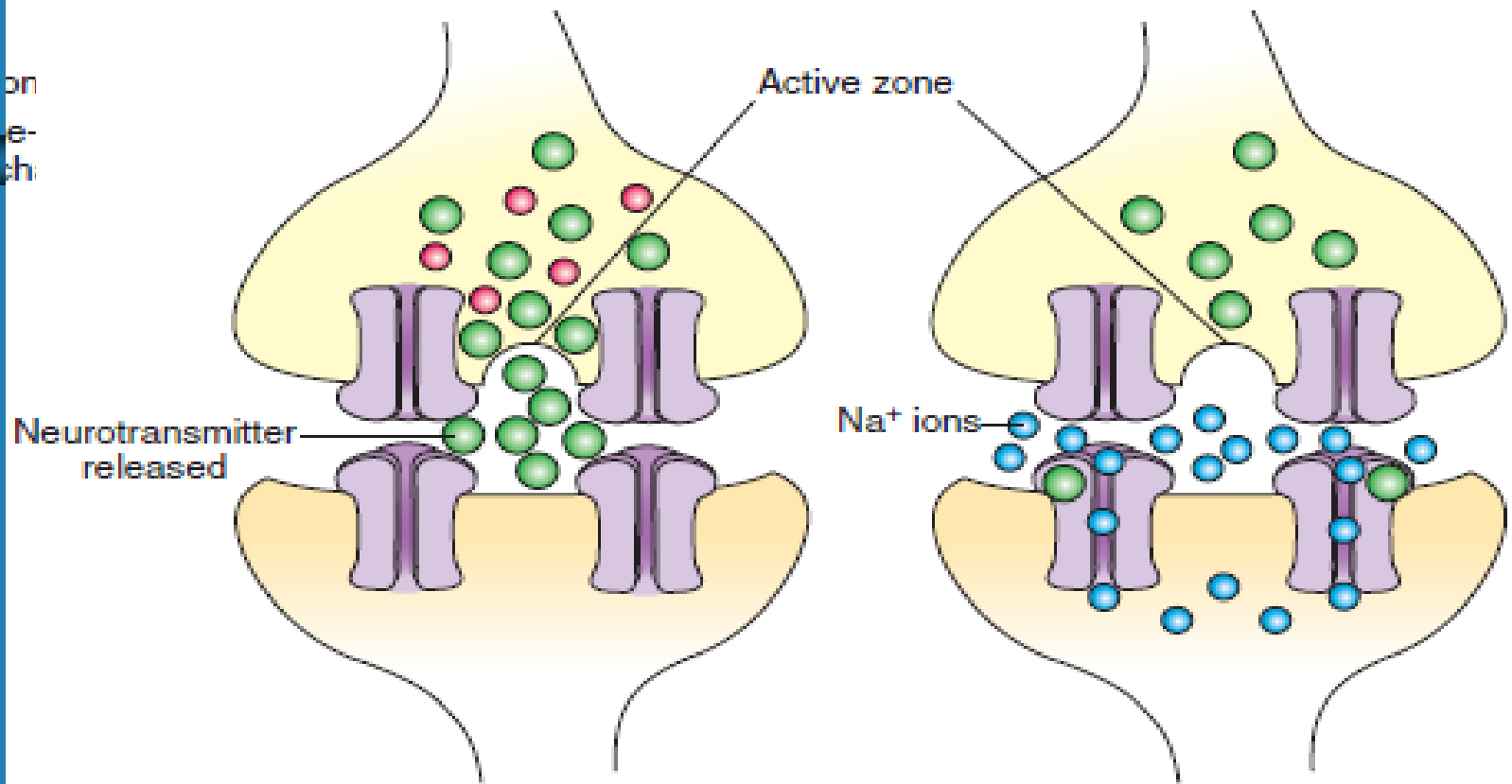


Sự đáp ứng(i.e., excitatory or inhibitory) gây ra ở postsynaptic neuron không tùy thuộc nguồn gốc hóa học của transmitter, tùy thuộc loại receptor hoạt hóa và ion chuyên biệt trở nên thắm nhiều hơn

(Thí dụ: acetylcholine (Ach) produces synaptic excitation at the neuromuscular junction (skeletal muscle contraction) by binding with the cholinergic nicotinic receptor, whereas the same transmitter produces an inhibitory response (decrease in heart rate) by interacting with a cholinergic muscarinic receptor located in the cardiac tissue)



A). Action potential depolarizes the presynaptic terminal membrane, Ca^{2+} channels open, and Ca^{2+} ions enter the terminal.



B Ca^{2+} ions in the terminal promote fusion of vesicular and terminal membranes and the neurotransmitter is released in the synaptic cleft.

C Neurotransmitter binds with the receptor on the channel which opens, Na^{+} ions enter the postsynaptic neuron, depolarize it, and excite it.

Lambert-Eaton syndrome

Etiology:

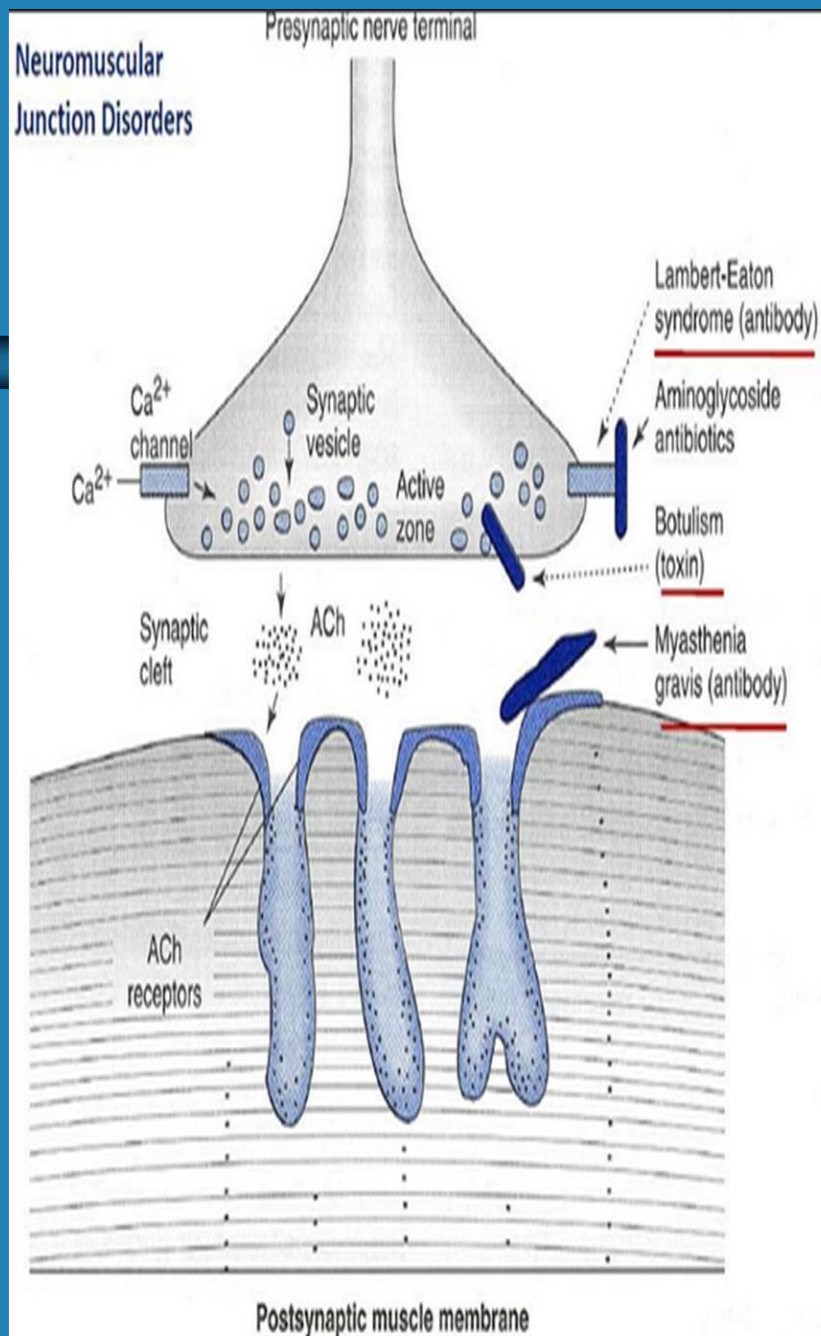
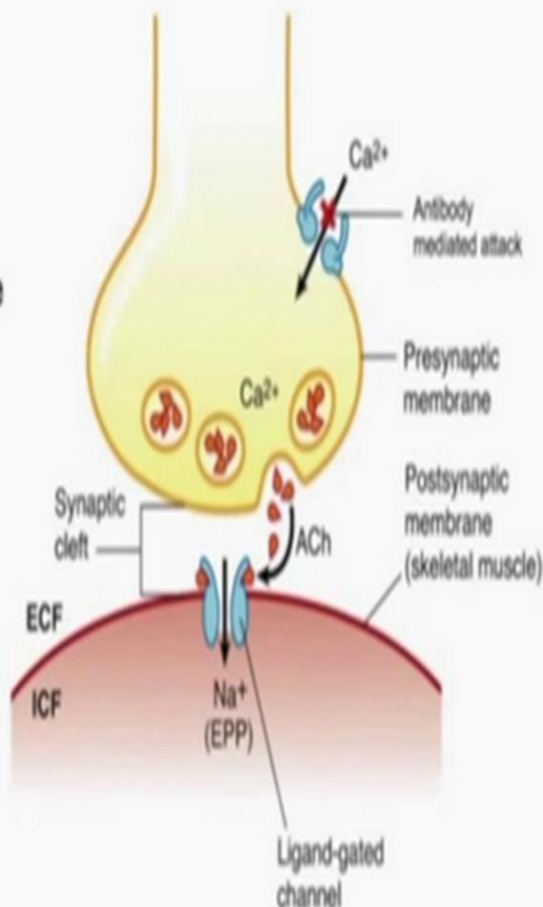
- Antibodies against the presynaptic calcium channels of the neuromuscular junction
- Decreased acetylcholine release with neuronal transmission

Signs/symptoms:

- Proximal muscle weakness that improves with repeated use

Other characteristics:

- Associated with malignancy, occurring as a paraneoplastic syndrome (e.g. small cell lung cancer)



Exocytosis

❑ Quá trình neurotransmitter chứa trong túi được phóng thích vào trong khe synapse gọi là exocytosis.
(Quá trình này phức tạp và chưa hiểu hết).

Sự cố dẫn đến exocytosis có thể tóm tắt như sau:

+ Vesicular membrane chứa SNARE protein

(“SNARE” stands for “SNAP Receptors,” “SNAP” stands for “Soluble NSF Attachment Protein,” and “NSF” stands for “N-ethylmaleimide Sensitive Fusion Protein”), synaptobrevin, và calcium-binding protein, synaptotagmin.

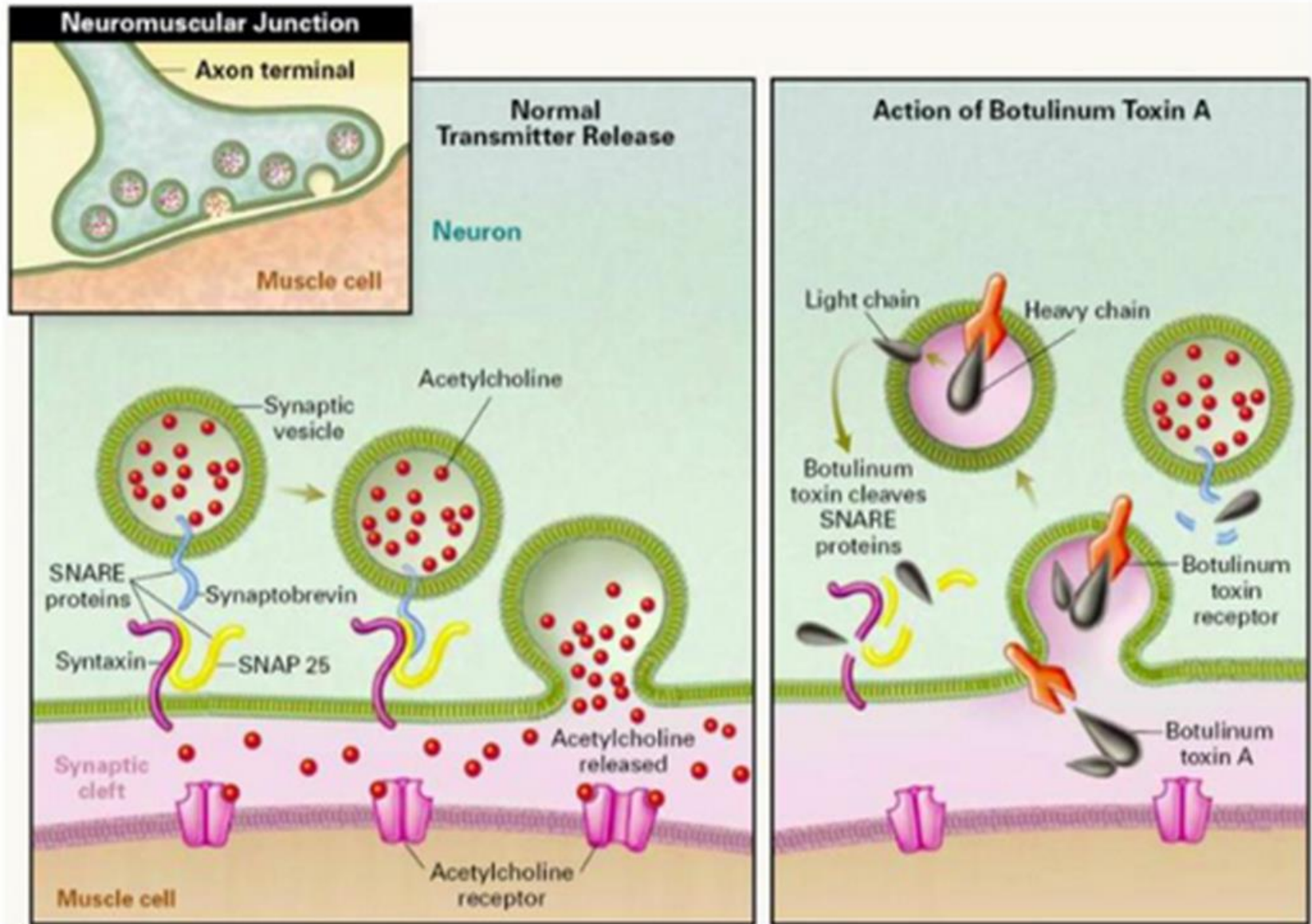
❑ Presynaptic membrane chứa SNARE proteins khác, syntaxin, và SNAP-25

- 
- ❑ SNARE proteins trong vesicular presynaptic membranes tác động lẫn nhau tạo phức hợp, và sự tương tác này kết quả ghép gần túi và màng presynapse
 - ❑ Depolarization của presynaptic terminal membrane bởi action potential kết quả influx of Ca^{2+} ions vào trong terminal qua voltage-gated Ca^{2+} channels

- 
- ❑ Calcium ions tương tác synaptotagmin, và tương tác này kích thích nóng chảy màng túi và presynapse
 - ❑ Neurotransmitter phóng thích vào khe synapse kết nối thụ thể chuyên biệt và đáp ứng được tạo ra.
 - ❑ Sự phóng thích transmitter trở lại tận cùng bởi cơ chế hấp thu (uptake) và được tái sinh sau phóng thích

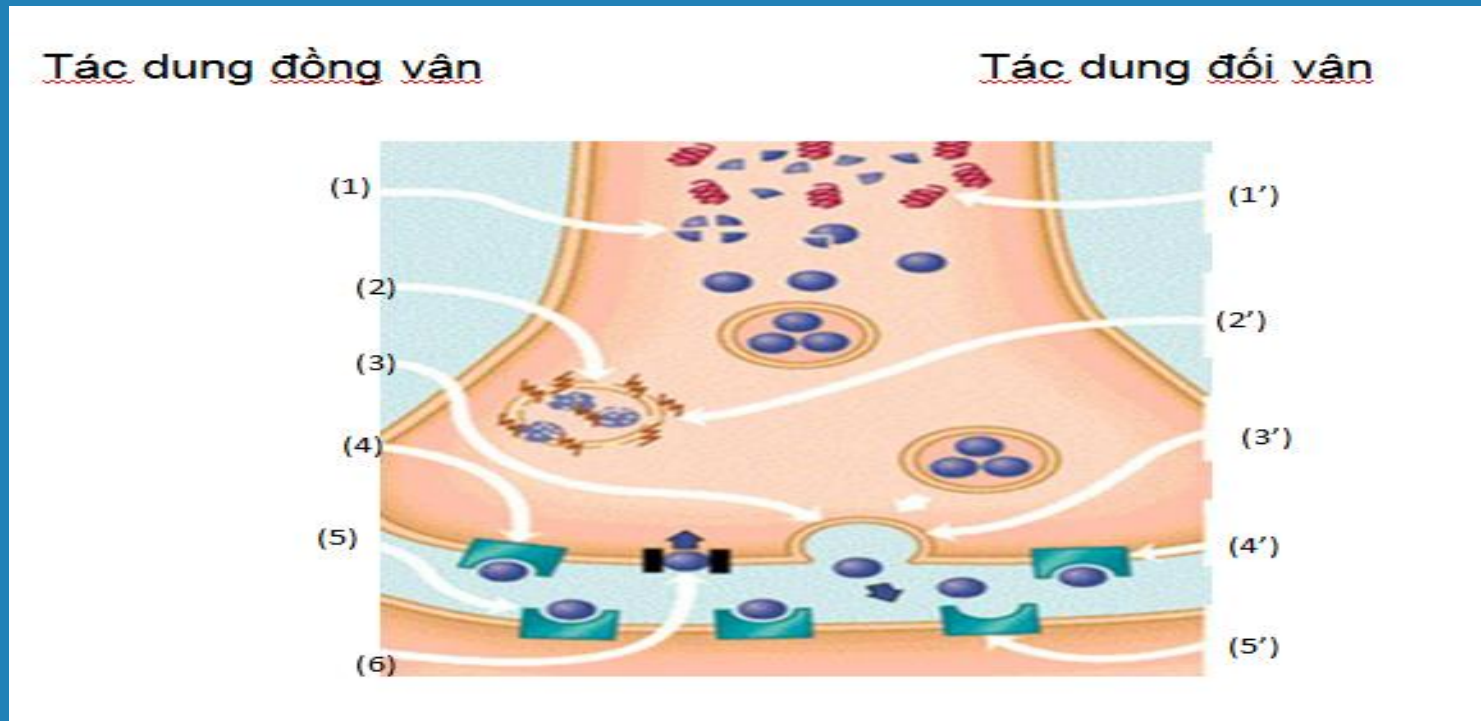
(Some neurotransmitters (e.g., Ach) are degraded in the synaptic cleft, and one or more of their degradation products are taken back into the terminal and reused to synthesize the neurotransmitter in the terminal).

Tác động botulinum toxin A lên SNARE proteins



Tác dụng thuốc lên chất DTTK

Tác dụng đồng vận và đối vận



(5) Kết nối thụ thể tự động và chọn ức chế phóng thích chất DTTK

Thuốc tác dụng đồng vận

1. Tăng tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh (gia tăng tiền chất)
2. Tăng chất dẫn truyền thần kinh bởi phá hủy enzymes thoái biến
3. Tăng phóng thích chất dẫn truyền thần kinh (DTTK) ở cúc tận cùng (terminal buttons)
4. Kết nối thụ thể tự động và chọn tác dụng ức chế phóng thích chất DTTK
5. Kết nối thụ thể hậu synapse và cả hoạt hóa hay gia tăng tác động của chất DTTK
6. Chọn bất hoạt chất DTTK bởi ức chế tái hấp thu hay thoái hóa

Thuốc tác dụng đối vận

1. Thuốc ức chế tổng hợp chất DTTK (như phá hủy tổng hợp các enzymes)
2. Thuốc gây rò ra các chất DTTK từ các túi và phá hủy bởi các enzymes thoái biến
3. Thuốc chặn phóng thích chất DTTK từ cúc tận cùng (terminal buttons)
4. Thuốc hoạt hóa các autoreceptor và ức chế phóng thích chất DTTK
5. Thuốc chặn thụ thể, kết nối thụ thể hậu synapse và chặn tác động của chất DTTK



III. Phân loại chất dẫn truyền thần kinh

Phân loại theo nhóm

1. Các acide amin: glutamate, aspartate, D-serin, acide gamma aminobutyric(GABA), glycin
 2. Các monoamin và các amin nguồn gốc sinh vật(Biogenic amines) khác: dopamin(DA), norepinephrine(NE), epinephrine (adrenalin), histamin, seretonin(SE, 5-HT)
 3. Các peptid: somatostatin, chất P, các peptid opioid
 4. Các chất khác: acetylcholin(ACh), adenosin, nitric oxid ...
- (Ngoài ra, trên 50 peptid có hoạt tính thần kinh đã được phát hiện)*



Phân loại theo sinh hóa

1. Các chất DTTK phân tử nhỏ (tác dụng nhanh & đáp ứng cấp tính):

Acetylcholine (Ach), Catecholamin, Serotonine, Dopamine, GABA, Glutamate, Nitrous oxide...

2. Các chất DTTK Neuropeptide (tác dụng chậm & hiệu quả kéo dài):

Các peptides hoạt động thần kinh(neuroactiv, peptide tuyến yên, peptide tác động trên ruột và não

Phân loại theo sinh lý

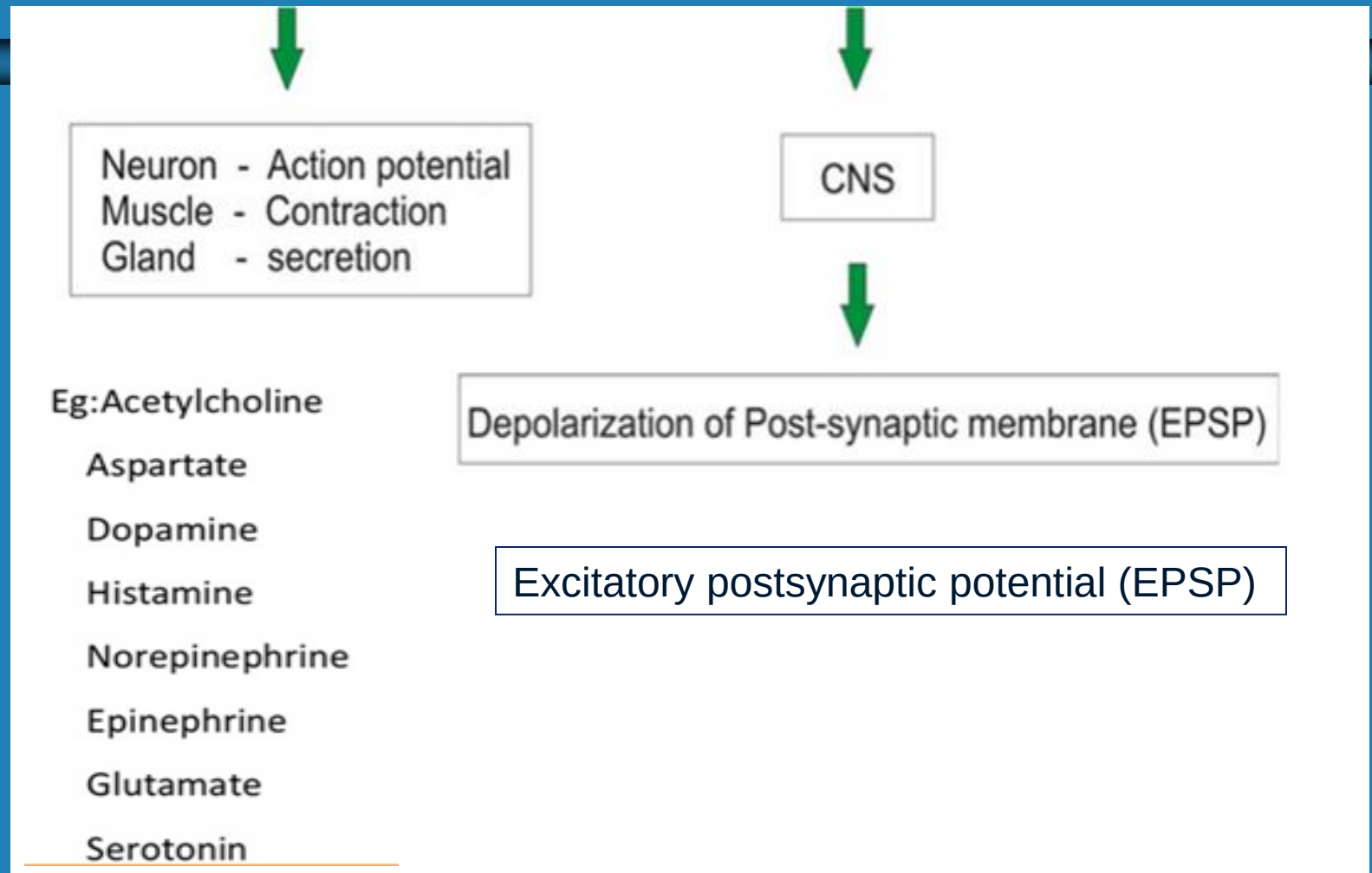
Chất kích thích và chất ức chế

Tác dụng trực tiếp duy nhất là kích hoạt một hoặc nhiều loại thụ thể

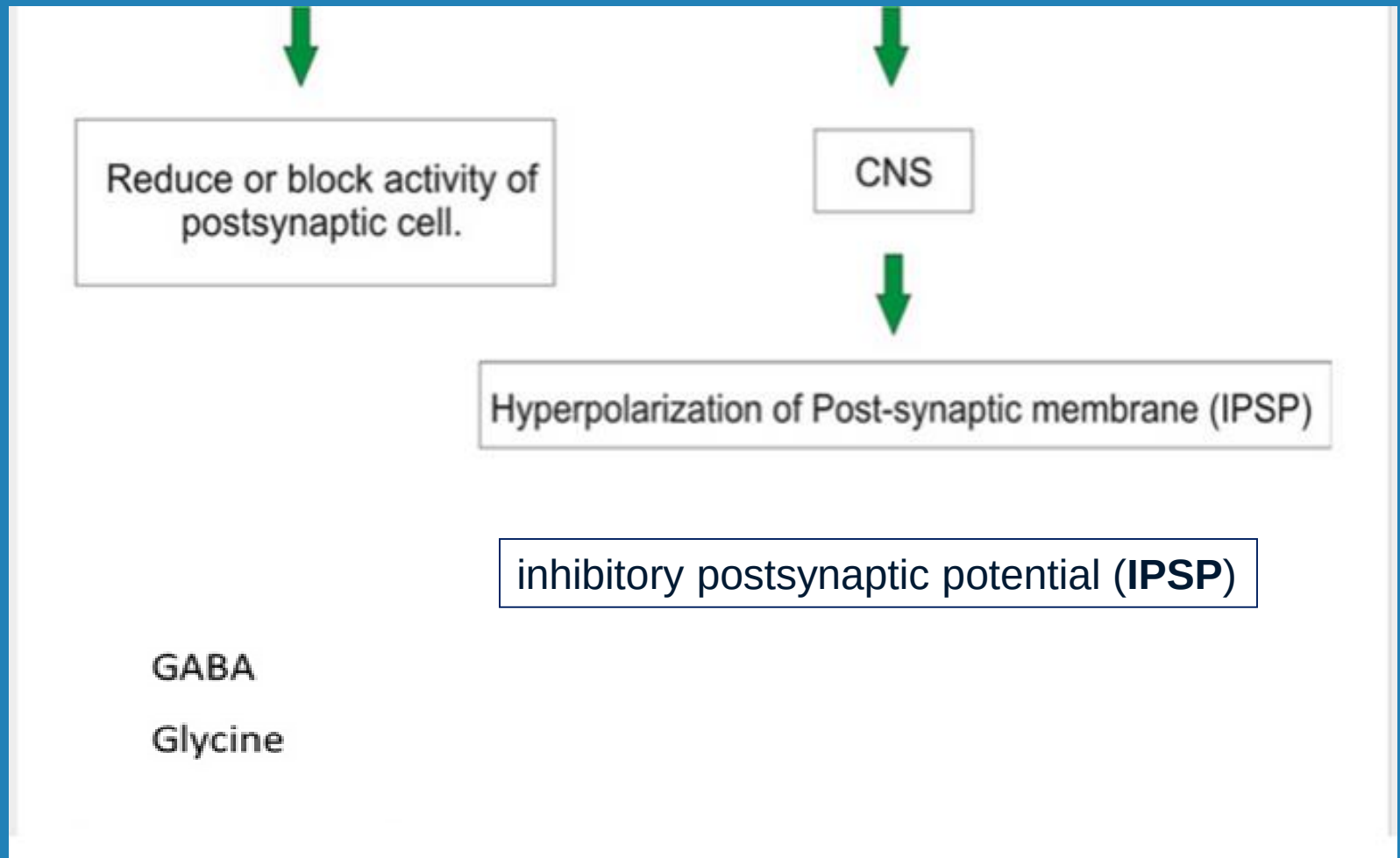
Các thụ thể quan trọng nhất:

- + glutamate: kích thích, phát ra điện thế hoạt động.
- + GABA: chỉ có tác dụng ức chế
- + Các chất khác như acetylcholin, vừa có thụ thể kích thích vừa có thụ thể ức chế;
- + Một số thụ thể tác động lên tế bào sau xi-náp để hoạt hóa các con đường chuyển hóa phức tạp, không rõ kích thích hay ức chế

Các chất dẫn truyền thần kinh kích thích



Các chất dẫn truyền thần kinh ức chế





Neurotransmitters trong hệ thần kinh trung ương có thể phân loại theo 3 nhóm

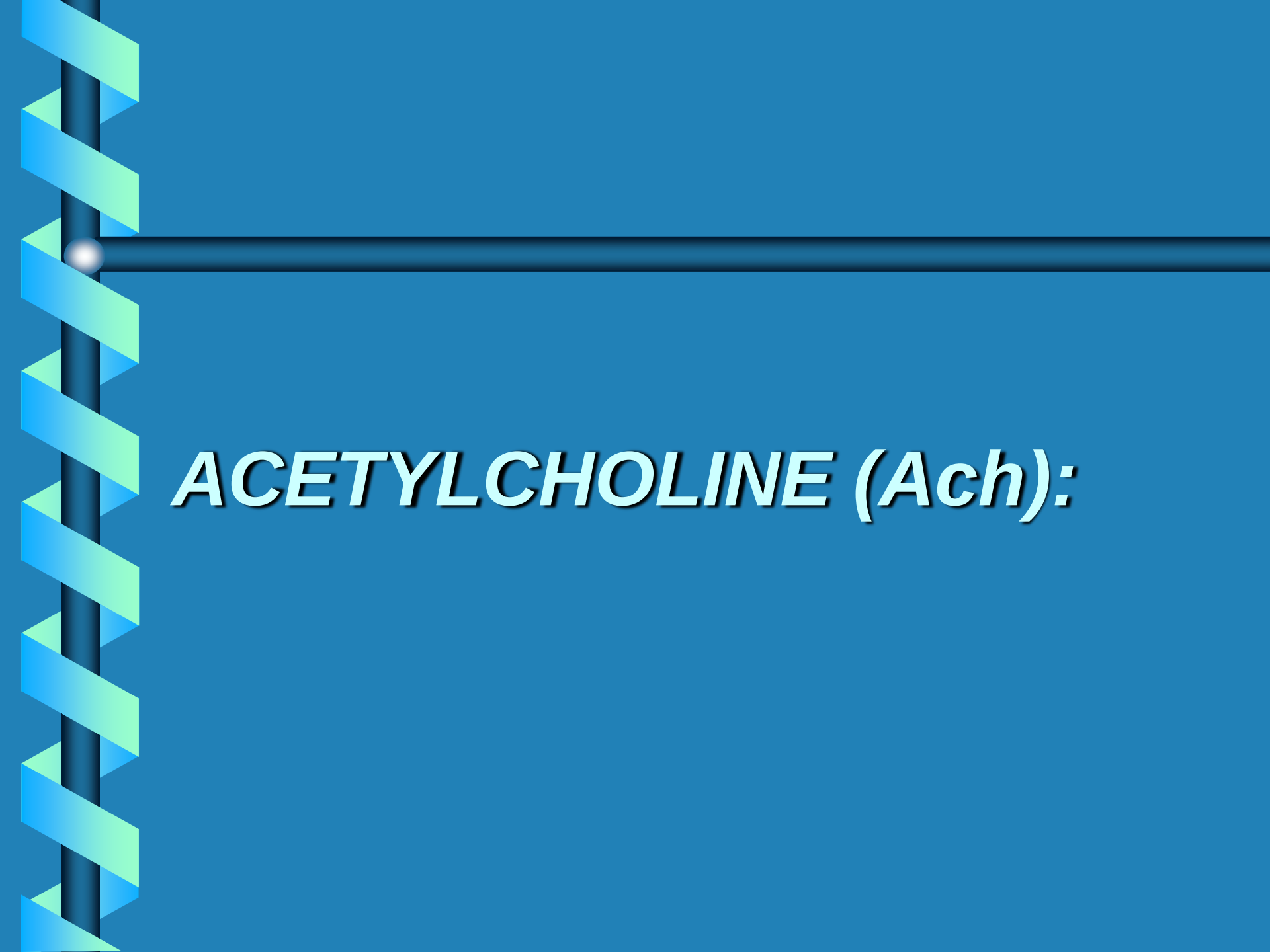
1. Small molecule transmitters(phân tử nhỏ)
2. Neuroactive peptides,
3. Gaseous neurotransmitters(thể khí)

Phân loại các Neurotransmitters chủ yếu

Small-Molecule Neurotransmitters	Neuropeptides	Gaseous Neurotransmitters
Acetylcholine Excitatory amino acids Glutamate Aspartate Inhibitory amino acids GABA Glycine	Opioid peptides β -endorphin Methionine-enkephalin Leucine-enkephalin Endomorphins Nociceptin	Nitric oxide
Biogenic amines Catecholamines Dopamine Norepinephrine Epinephrine	Substance P	
Indoleamine Serotonin (5-hydroxytryptamine, [5-HT])		
Imidazole amine Histamine		
Purines ATP Adenosine		

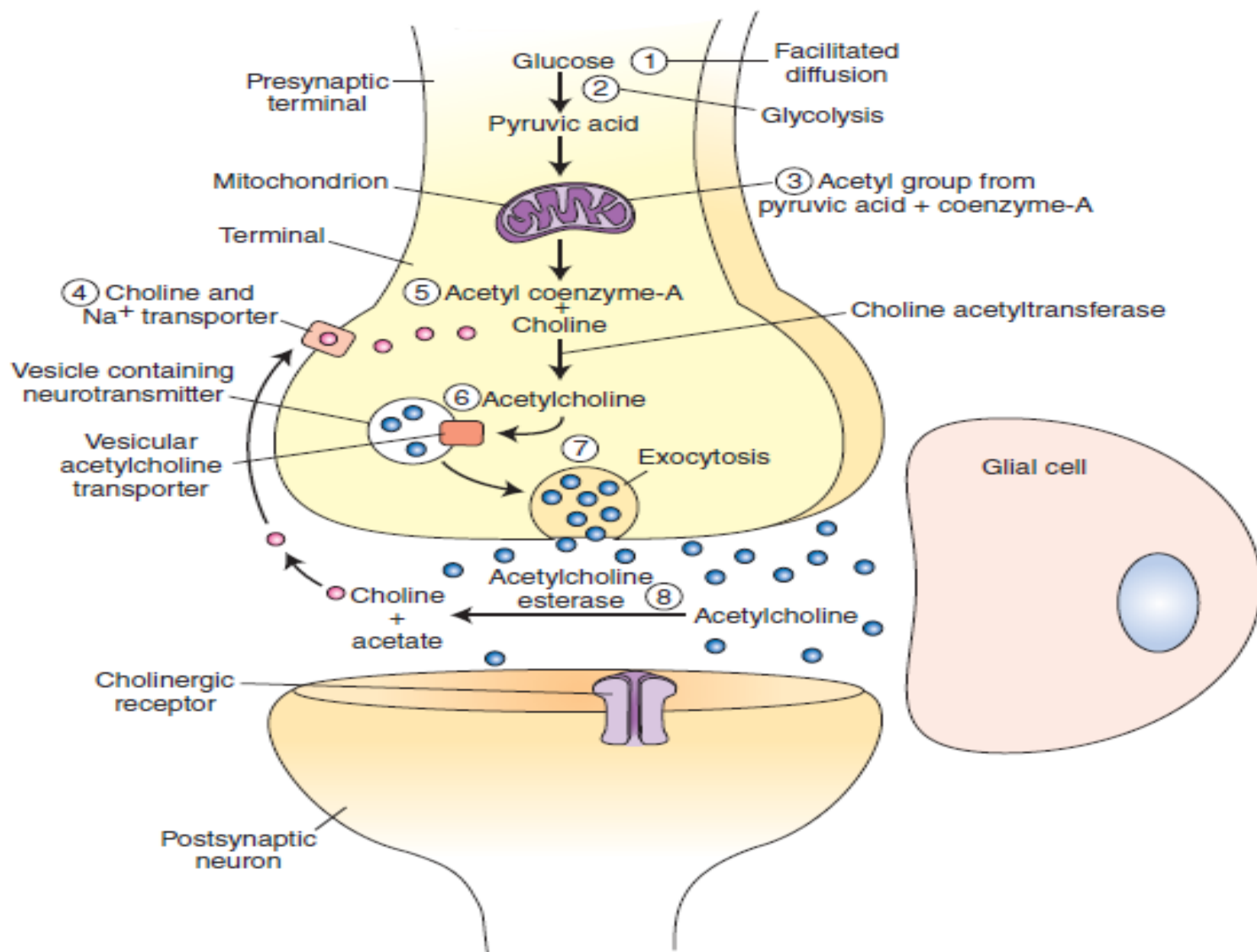


1. Chất dẫn truyền thần kinh phân tử nhỏ

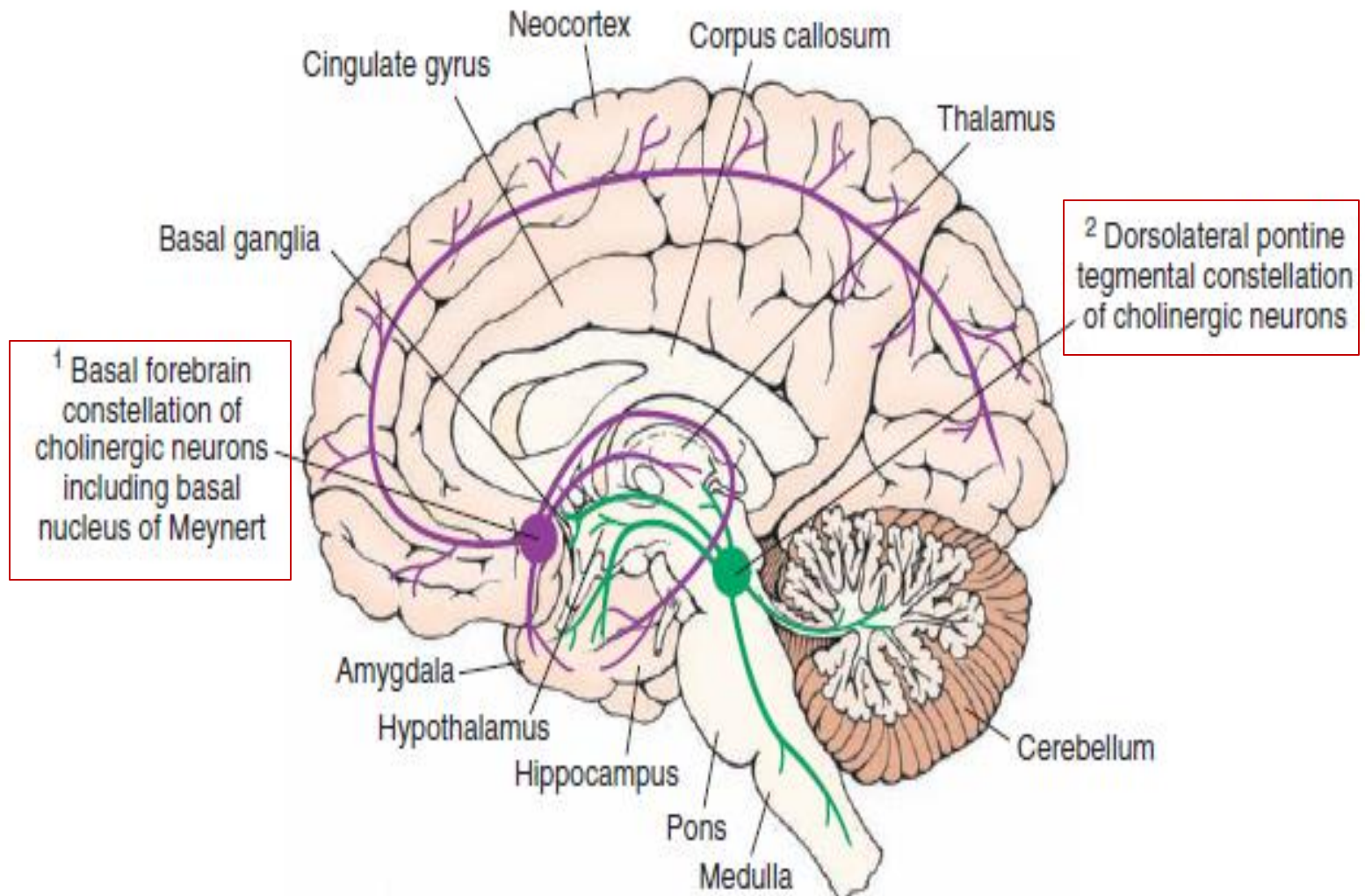


ACETYLCHOLINE (A_{ch}):

Tổng hợp và hấp thu



Sự phân bố



HỆ TKTƯ: Hai nhóm nơ-ron cholinergic

(1). Nhóm basal forebrain khu trú trong telencephalon, medial và ventral đến basal ganglia.

Bao gồm basal nucleus Meynert, cung cấp cholinergic đến toàn bộ neocortex, amygdala, hippocampus và thalamus.

Medial septal nuclei cung cấp cholinergic đến cerebral cortex, hippocampus và amygdala



(2). Nhóm thứ hai bao gồm cholinergic neurons
khu trú ở *dorsolateral tegmentum of the pons*

Phóng chiếu đến basal ganglia, thalamus, hypothalamus,
medullary reticular formation, và deep cerebellar nuclei.

HTKNB.

Tất cả somatic motoneurons và preganglionic neurons
của autonomic nervous system chứa acetylcholine



Giải phẫu chức năng

- ❑ Tổng hợp trong basal forebrain nuclei, như nucleus basalis Meynert, phóng chiếu đến olfactory bulb cortex, hippocampus, amygdala, và vùng vỏ não phối hợp.
- ❑ Neurotransmitter của neuromuscular junction.
- ❑ Neurotransmitter của autonomic nervous system, ngoại trừ phần lớn postganglionic sympathetic neurons (norepinephrine).

Sinh lý và lâm sàng

Cholinergic neurons ở dorsolateral tegmentum cầu não

+ điều hòa hoạt động forebrain trong chu kỳ ngủ và thức tỉnh (cycles of sleep and wakefulness)

Cholinergic neurons của basal forebrain

+ học tập và trí nhớ, liên quan **Alzheimer's disease**

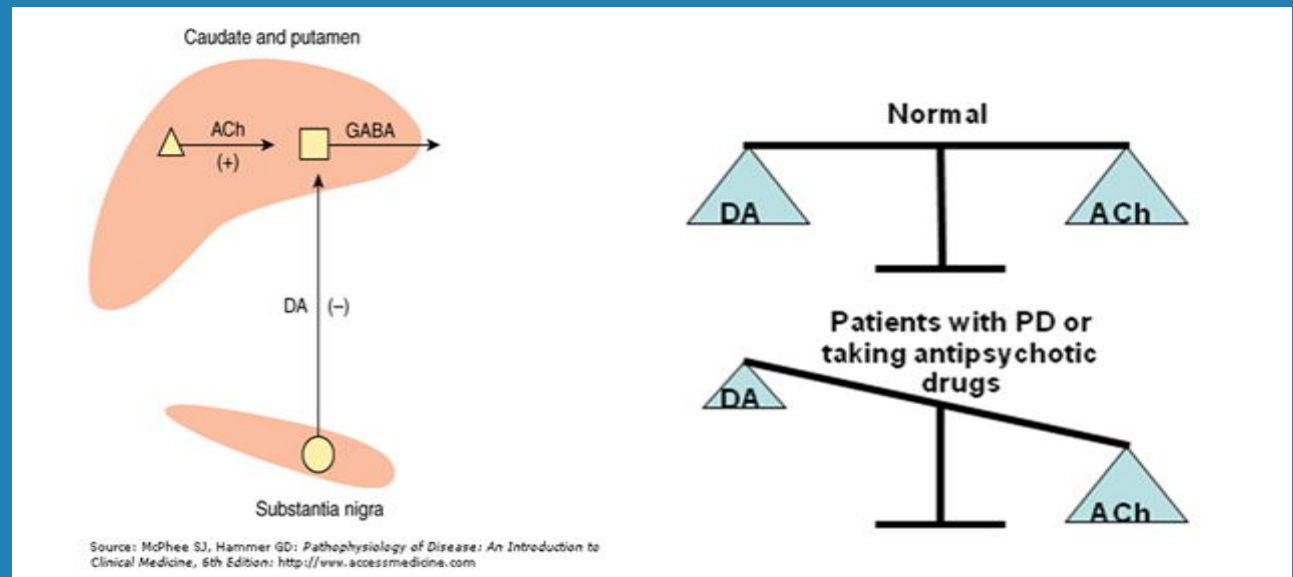
(trong bệnh này neural atrophy, đặc biệt cortex và hippocampal formation. BN memory loss, personality change và dementia. Mất cholinergic neurons trong basal nucleus Meynert và Ach trong vỏ não của bn)

Thụ thể và dược lý

■ Anticholinergics:

Dùng điều trị rối loạn vận động nhưng có thể gây:

cognitive impairment. Side effects bao gồm accommodation paresis, drowsiness, dry mouth, difficulty urinating, constipation, trong trường hợp nặng tachycardia, hypertension, hyperthermia và delirium.





■ *Acetylcholinesterase inhibitors:*

Điều trị myasthenia gravis và Alzheimer disease.

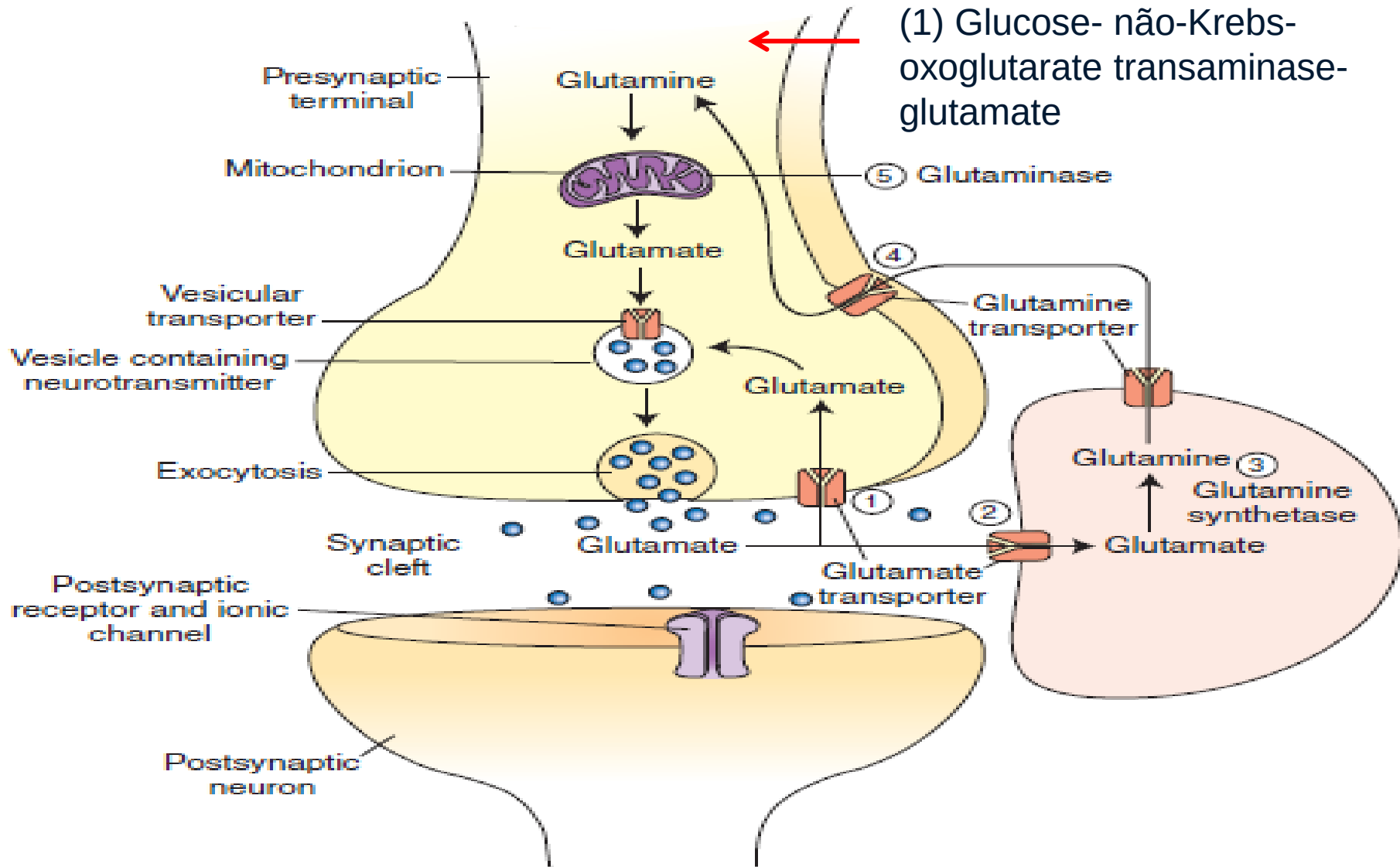
Bao gồm: reversible inhibitors, như pyridostigmine và physostigmine, cũng như irreversible inhibitors, như organophosphates và nerve gas. Có thể gây cơn cholinergic crisis đặc điểm sweating, salivation, bronchial secretions, và miosis, cũng như flaccid paralysis và respiratory failure.



Các amino acids kích thích: *(Excitatory amino acids)*

Glutamate
Aspartate

Tổng hợp và hấp thu



Glutamate: neurotransmitter 75-80% synapses CNS

Glutamate tổng hợp trong não 2 cơ chế:

(1) glucose thẩm thấu vào nơ-ron và biến dưỡng theo chu trình Krebs

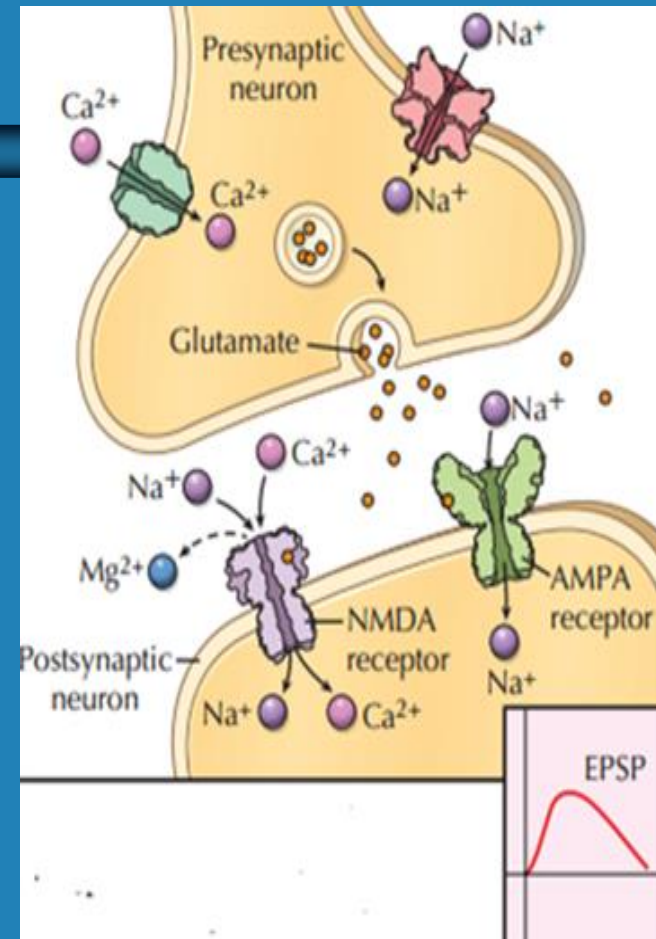
- alpha-oxoglutarate được tạo ra và transaminated bởi alpha -oxoglutarate transaminase thành lập glutamate.

(2) tái hấp thu glutamate và glutamin từ glia

Phân bố

Glutamate được phóng thích qua khe xi-náp và tác động thụ thể AMPA và NMDA,

- ❑ Mở kênh AMPA cho phép sự đi vào ion Na^+ khử cực màng tế bào và điện thế qua màng tế bào dương tính.
- ❑ Với khử cực, phóng thích Mg^{2+} từ thụ thể NMDA cho phép ion Na^+ và Ca^{2+} vào trong nơon sau xy-náp.



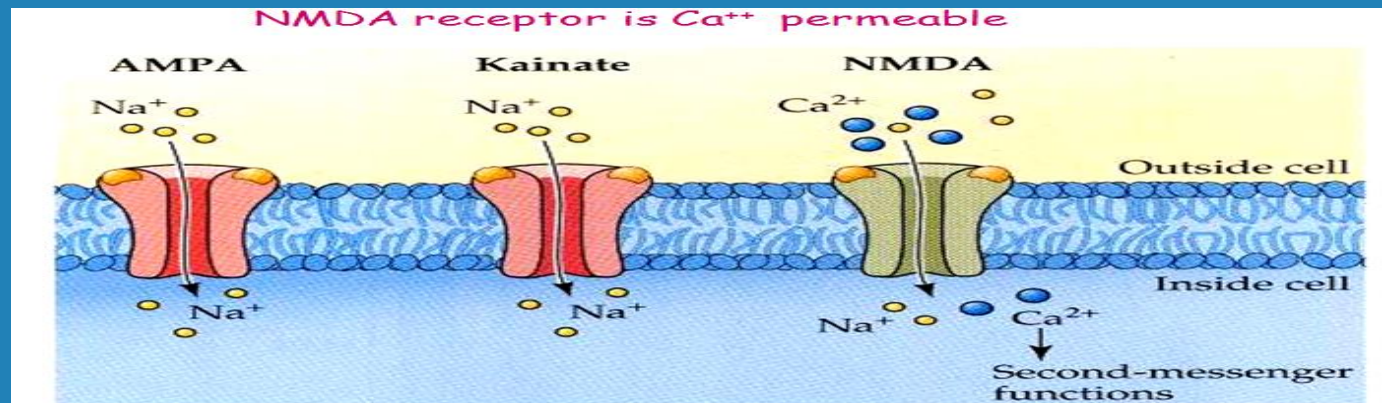
Điện thế kích thích sau xy-náp được tạo ra (EPSP)

Động kinh—Glutamate

Glutamate tác động thụ thể AMPA và NMDA.

- Mở kênh AMPA, đi vào ion Na^+ khử cực màng tế bào.
- Với khử cực, phóng thích Mg^{2+} từ thụ thể NMDA cho phép ion Na^+ và Ca^{2+} vào trong neuron sau xy nấp.

(NMDA, AMPA và kainate agonists gây động kinh, antagonists ức chế)



Sinh lý và lâm sàng

Chất dẫn truyền nhiều chu trình trong não:

- + Amino acids kích thích: học tập, trí nhớ và vận động
- + Glutamate gây bệnh lý tk mãn tính: amyotrophic lateral sclerosis [ALS] còn gọi Lou Gehrig's disease (cơ chế chưa rõ ?).
- + Tác động kéo dài amino acids kích thích làm tổn thương và chết nơ-ron, **excitotoxicity** trong sinh lý **bệnh đột quỵ và bệnh lý thoái hóa**

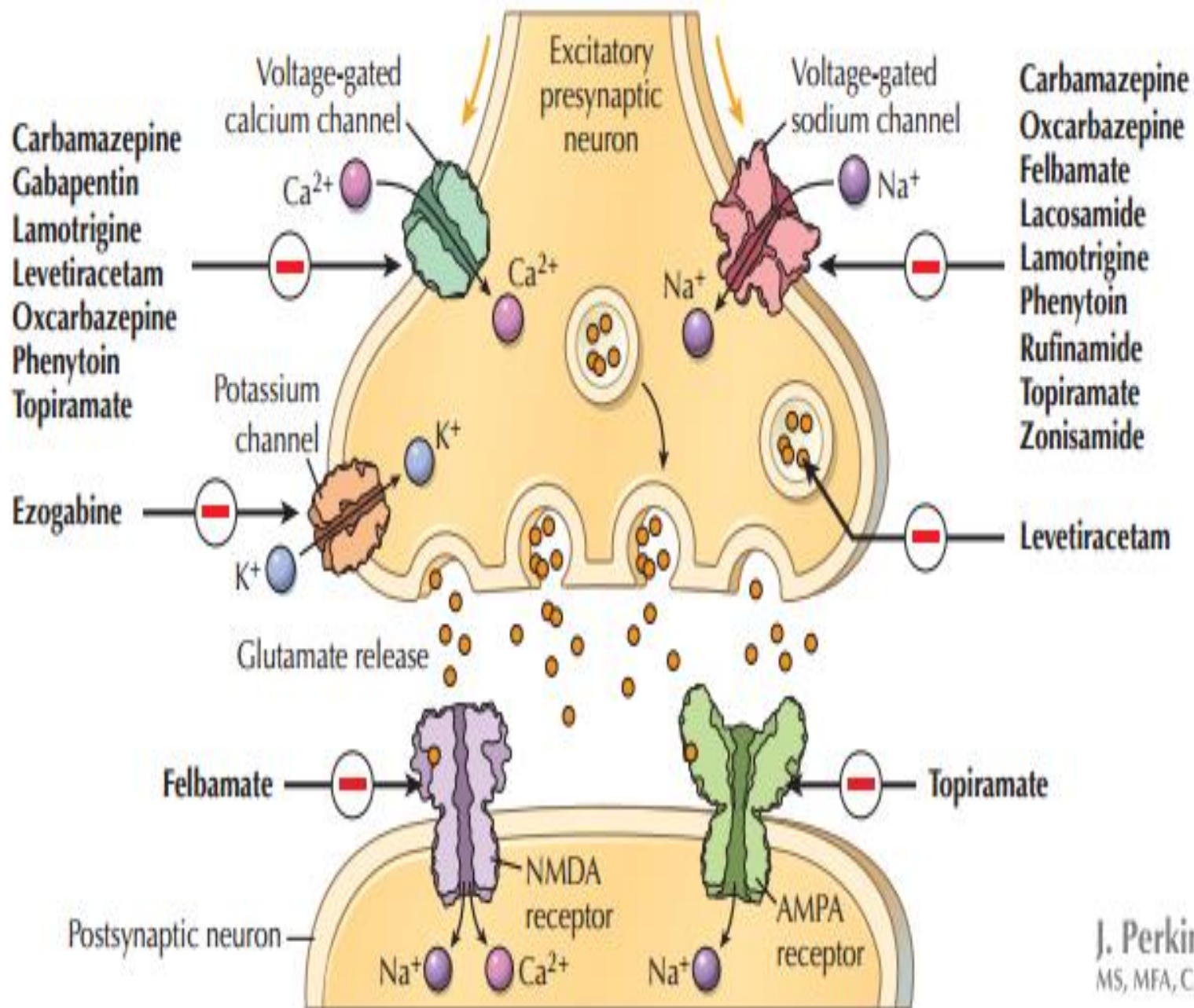
(Antagonists Glutamate receptor giúp ngưng chết nơ-ron sau đột quỵ)



+ **Glutamate receptor antagonists**: trong điều trị động kinh (thí dụ, lamotrigine và gabapentin).

+ **Memantine**: Noncompetitive NMDA receptor antagonist phòng ngừa excitotoxicity qua ức chế kéo dài calcium đi vào trong tế bào, dùng trong **điều trị bệnh Alzheimer trung bình đến nặng**

+ **Riluzole**: NMDA receptor antagonist kéo dài sống sót trong amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

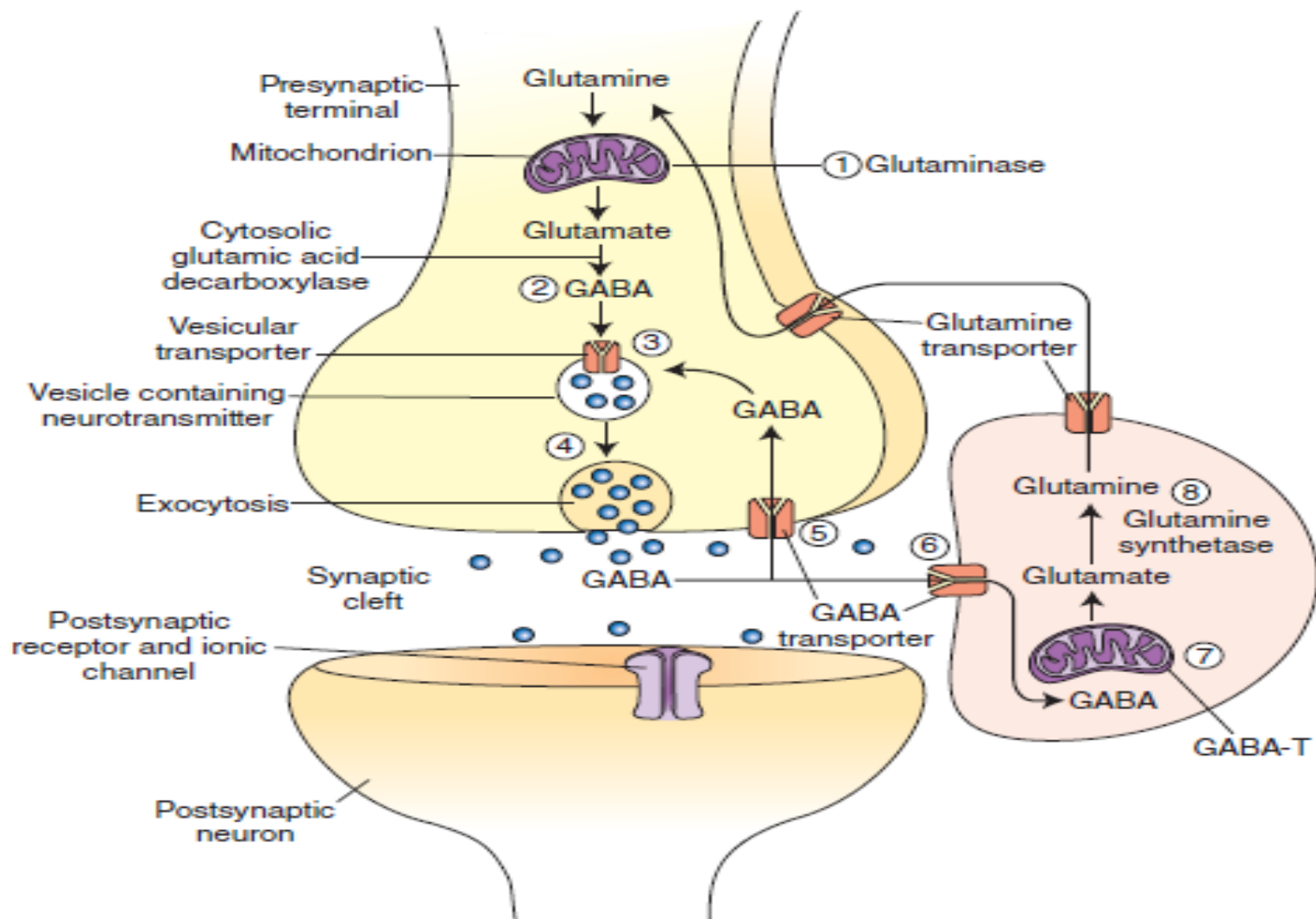




Amino Acids ức chế

- *Gamma Aminobutyric Acid*
- *Glycine*

Tổng hợp và hấp thu





Phân bố

- ❑ GABA tập trung nhiều trong não và tủy sống nhưng không có ở thần kinh ngoại biên và mô ngoại biên.
- ❑ Không như glutamate, GABA không là chất biến dưỡng thiết yếu(essential metabolite) và không kết hợp protein
- ❑ Major inhibitory neurotransmitter trong CNS, cùng với glycine (chất ức chế tìm thấy ở thân não và tủy sống).



□ Hai loại receptors

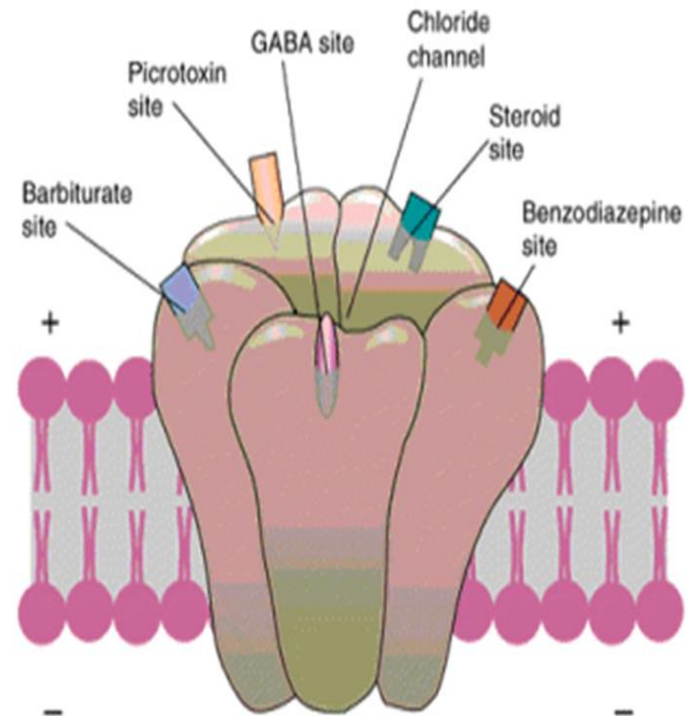
1. $GABA_A$ — sau xi-nap , vị trí chuyên biệt, liên kết kênh Cl^-
2. $GABA_B$ — autoreceptors tiền xi-nap, giảm phóng thích dẫn truyền qua giảm calcium influx, postsynaptic nối với G-proteins gia tăng dòng K^+

GABA-A RECEPTOR

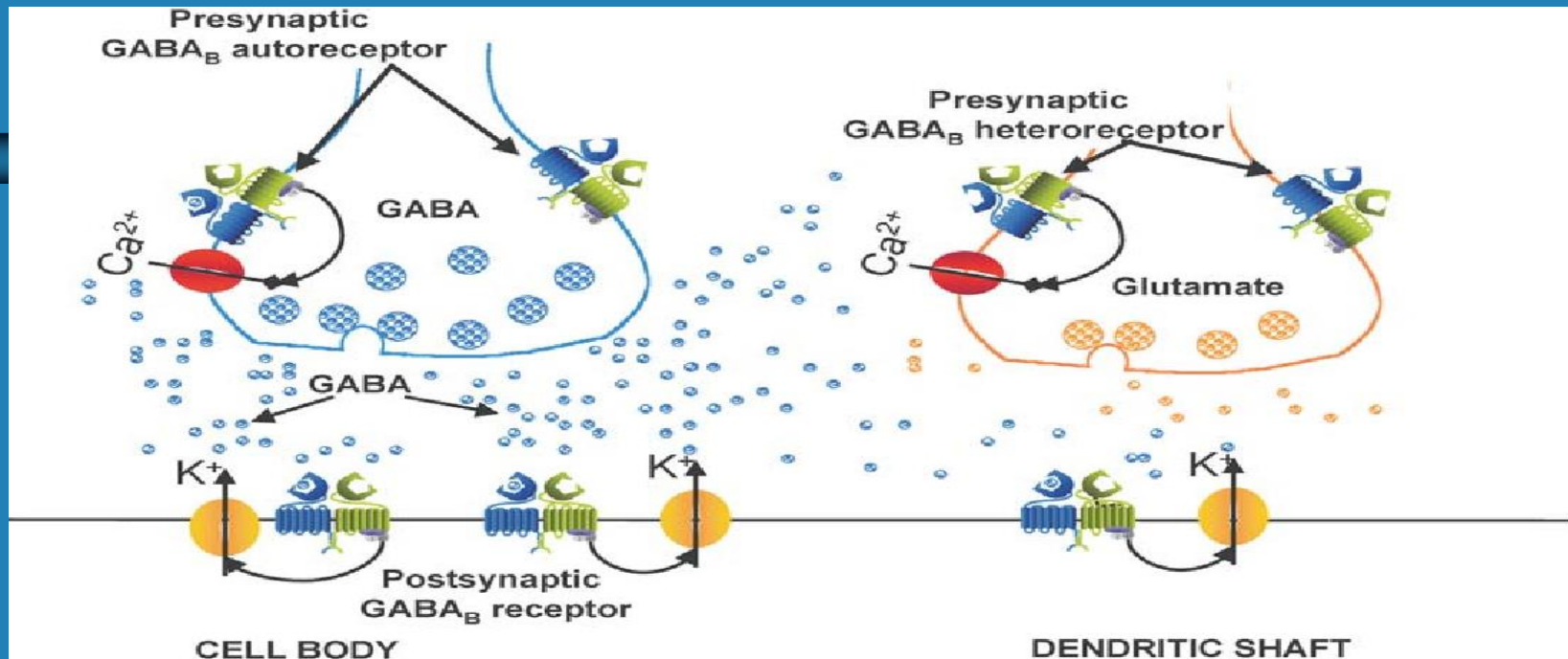
GABA-A receptor có vị trí nối kết cho:

- Benzodiazepines: tăng tần số mở kênh Cl^- channel
- Barbiturates: tăng thời gian mở kênh Cl^- channel.
- Picrotoxin site (GABA receptor antagonist).
- Steroid site.
- GABA.

► Schematic Illustration of a GABA_A Receptor, with Its Binding Sites



GABA-B RECEPTOR



Metabotropic GABAB receptor

- Thụ thể này là GPCRS (G protein–coupled receptors (GPCRs)
- Phần lớn tiền xi-nap, ức chế phóng thích dẫn truyền (Largely presynaptic, inhibit transmitter release)
- Vai trò quan trọng trong tủy sống
- Baclofen, agonist tại thụ thể này, giãn cơ. Antagonist: Phaclofen

Sinh lý và lâm sàng

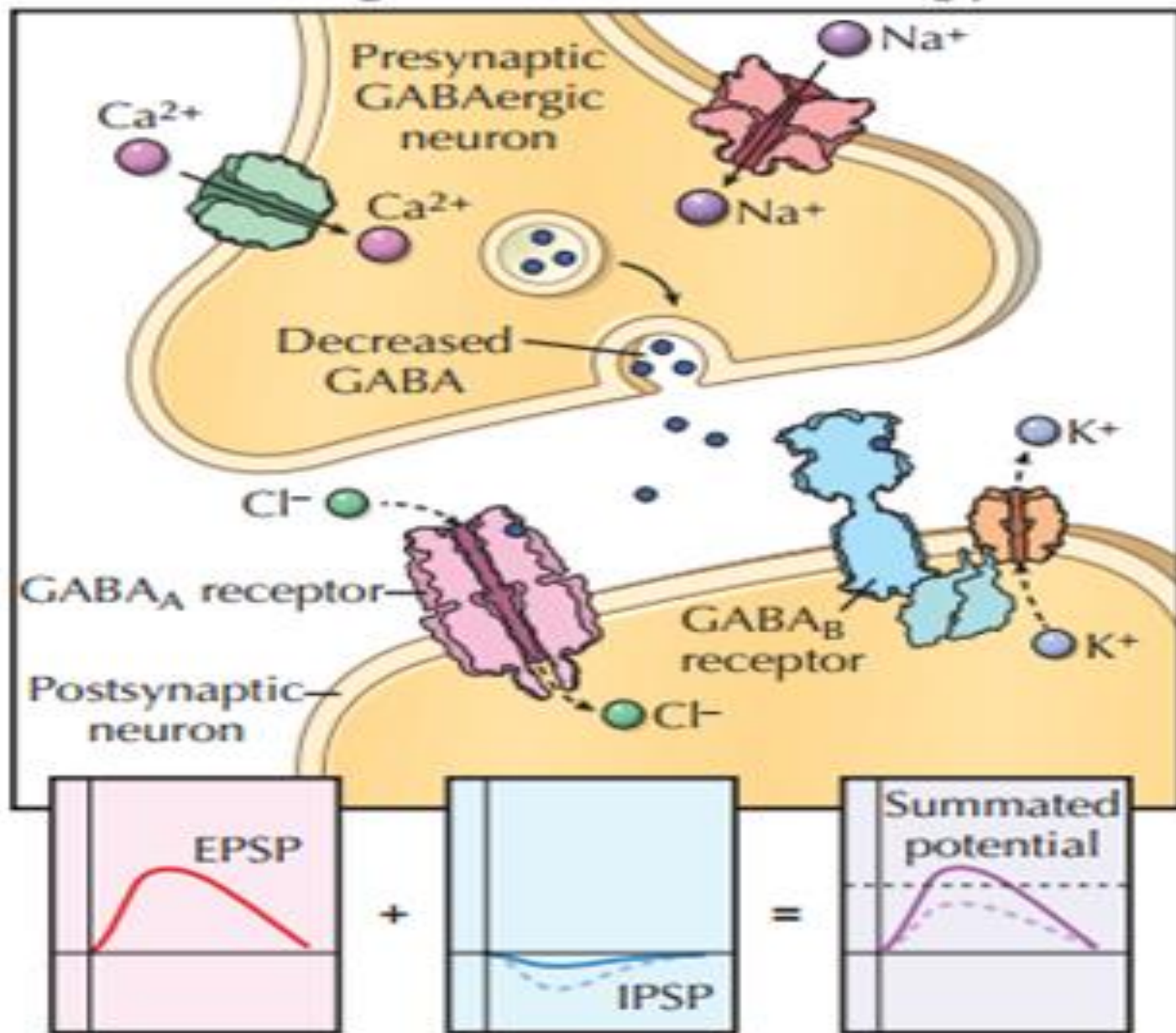
1. GABA là inhibitory transmitter trong nhiều chu trình của não.

+ *thí dụ, GABA là inhibitory neurotransmitter tế bào Purkinje trong tiểu não.*

+ *thay đổi chu trình GABAergic gây rối loạn thần kinh và tâm thần như **Huntington's chorea, Parkinson's disease, senile dementia, Alzheimer's disease, và schizophrenia***

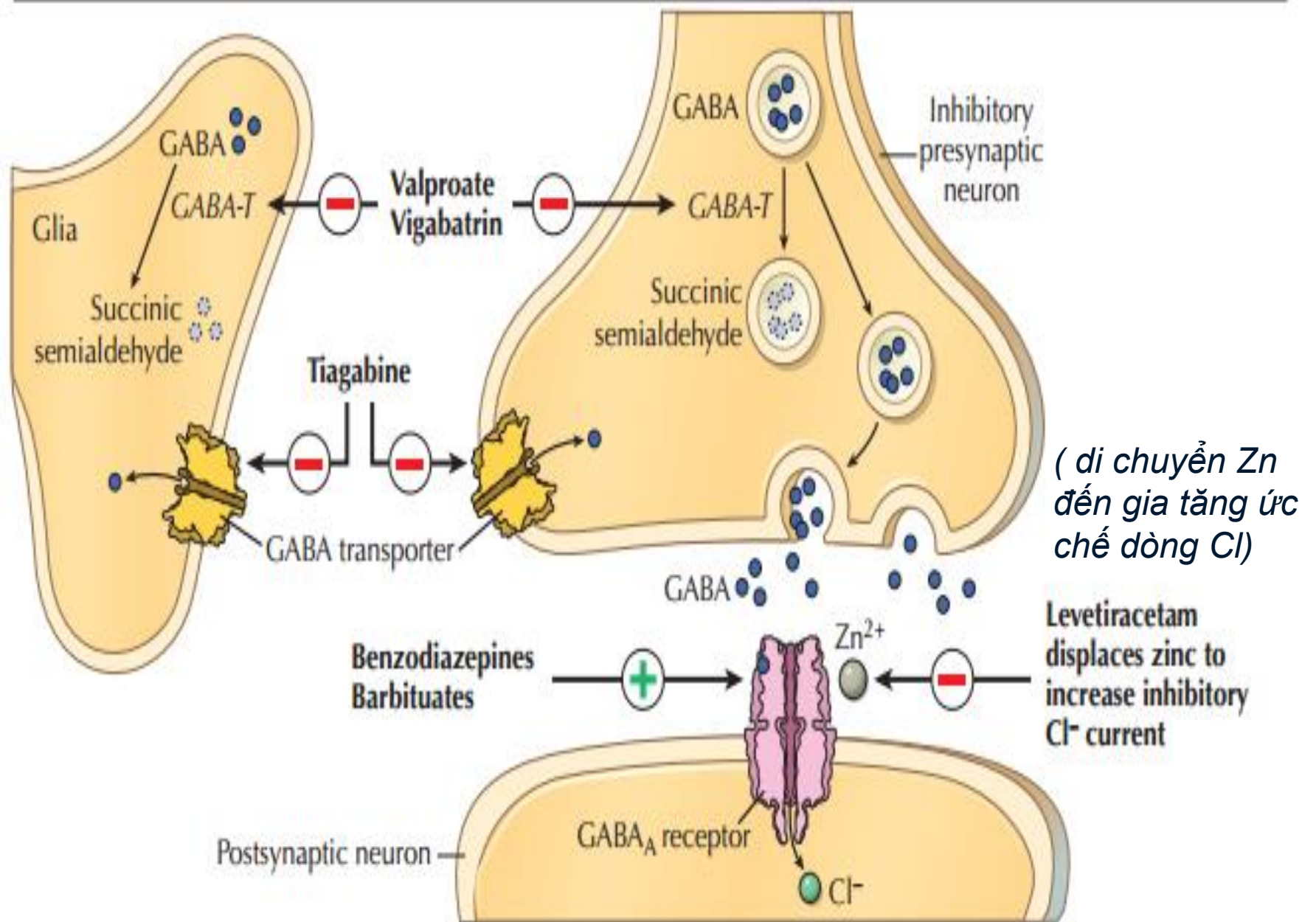
- 
2. **L-glutamic acid-1-decarboxylase (GAD)** , đòi hỏi vitamin B 6 như coenzyme, thiếu vitamin B6 giảm tổng hợp GABA
(động kinh trẻ em thiếu B6)

- 
- + Giảm GABA gây cơn động kinh(GABA-seizures)
 - + Chống động kinh: GABA receptors, GABA agonists
 - + Valium gia tăng vận chuyển GABA tại xi-nap
 - + Benzodiazepines và ethanol trigger GABA receptors, dùng benzodiazepines trong khử độc ethanol



Thụ thể và dược lý

- ❑ **GABA-ergic agents**: dùng trong: muscle relaxants, sedatives, và antiepileptics. Thí dụ, tiagabine là GABA reuptake inhibitor, vigabatrin inhibits GABA-transaminase activity, và topiramate tăng GABA receptor activity.
- ❑ γ -hydroxybutyrate (GHB): GABA analog. Còn được biết như sodium oxybate và dùng điều trị narcolepsy với cataplexy. Illicit use as “date rape drug.”
- ❑ **GABA receptor antagonists**: Flumazenil dùng điều trị benzodiazepine overdose.





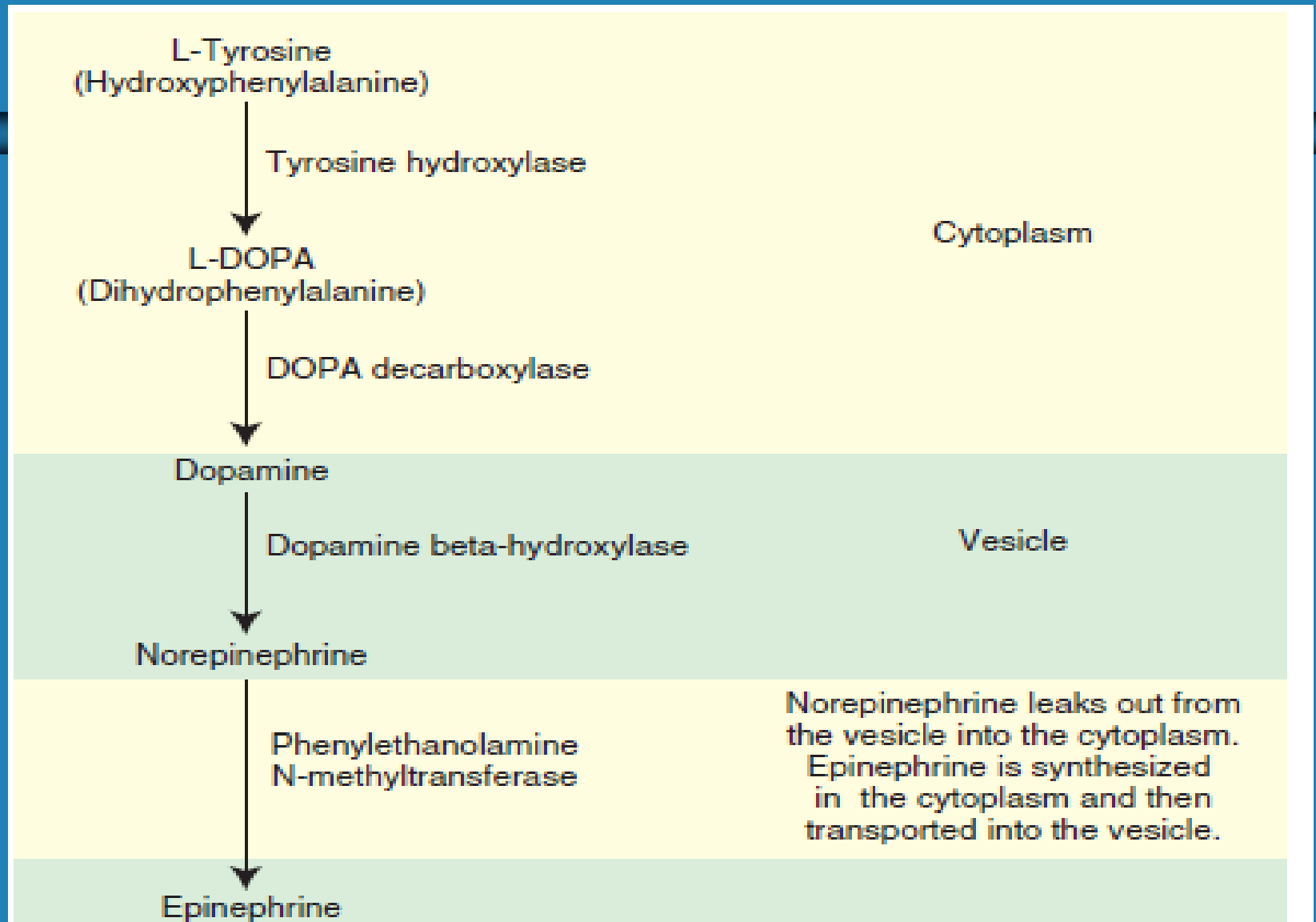
Biogenic amines

Catecholamines

Catecholamines bao gồm catechol
(*a benzene ring containing two adjacent hydroxyl groups*).

Dopamine, norepinephrine, epinephrine

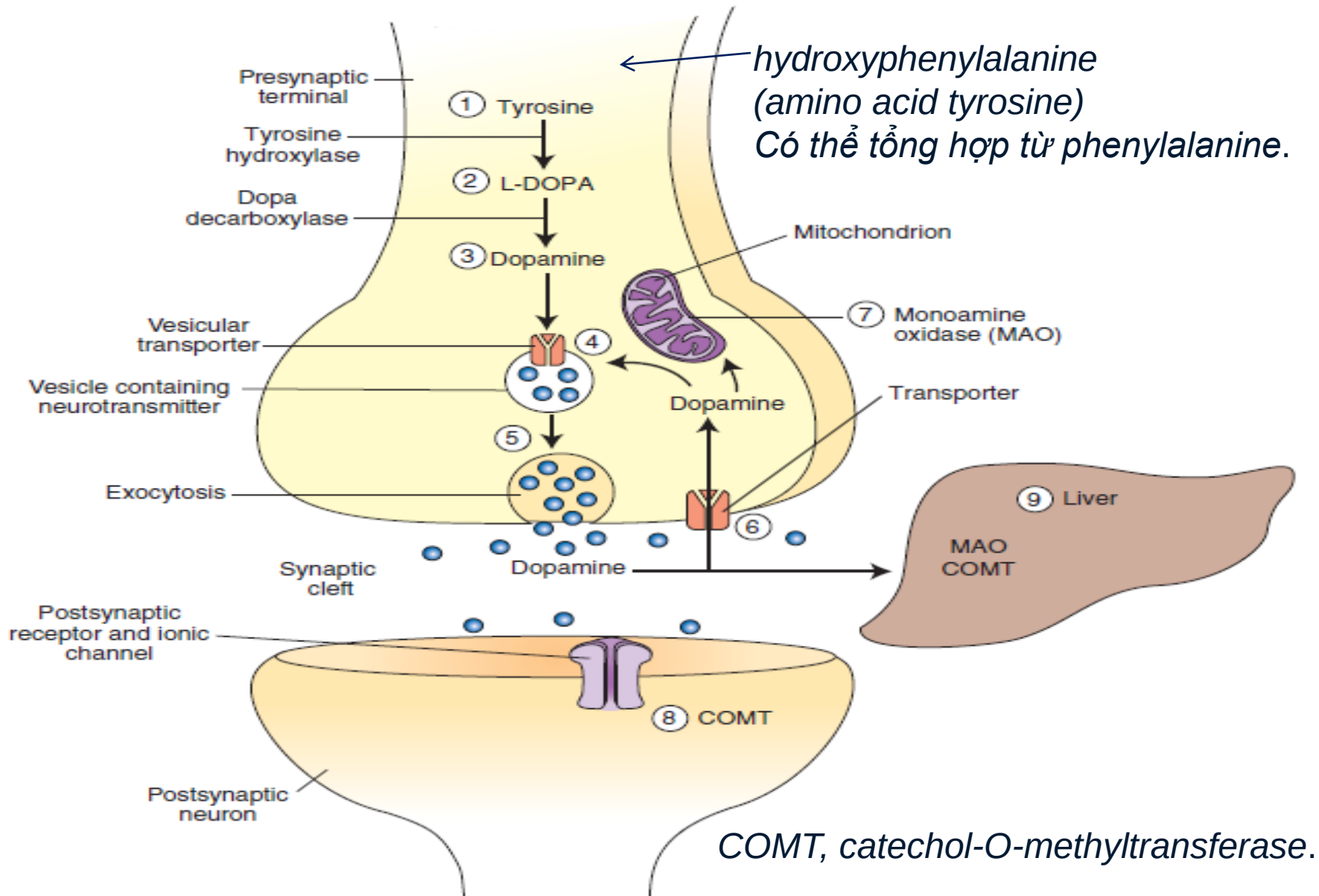
Tổng hợp và hấp thu



Catecholamines trong hệ thần kinh trung ương

Neurotransmitter	Cell Bodies	Terminals
Norepinephrine (NE)	Locus coeruleus Lateral tegmental area	Very widespread: cerebral cortex, thalamus, cerebellum, brainstem nuclei, spinal cord Basal forebrain, thalamus, hypothalamus, brainstem, spinal cord
Epinephrine (EPI)	Small, discrete nuclei in medulla	Thalamus, brainstem, spinal cord
Dopamine (DA)	Substantia nigra (pars compacta) Ventral tegmental area Arcuate nucleus	Striatum Limbic forebrain, cerebral cortex Median eminence

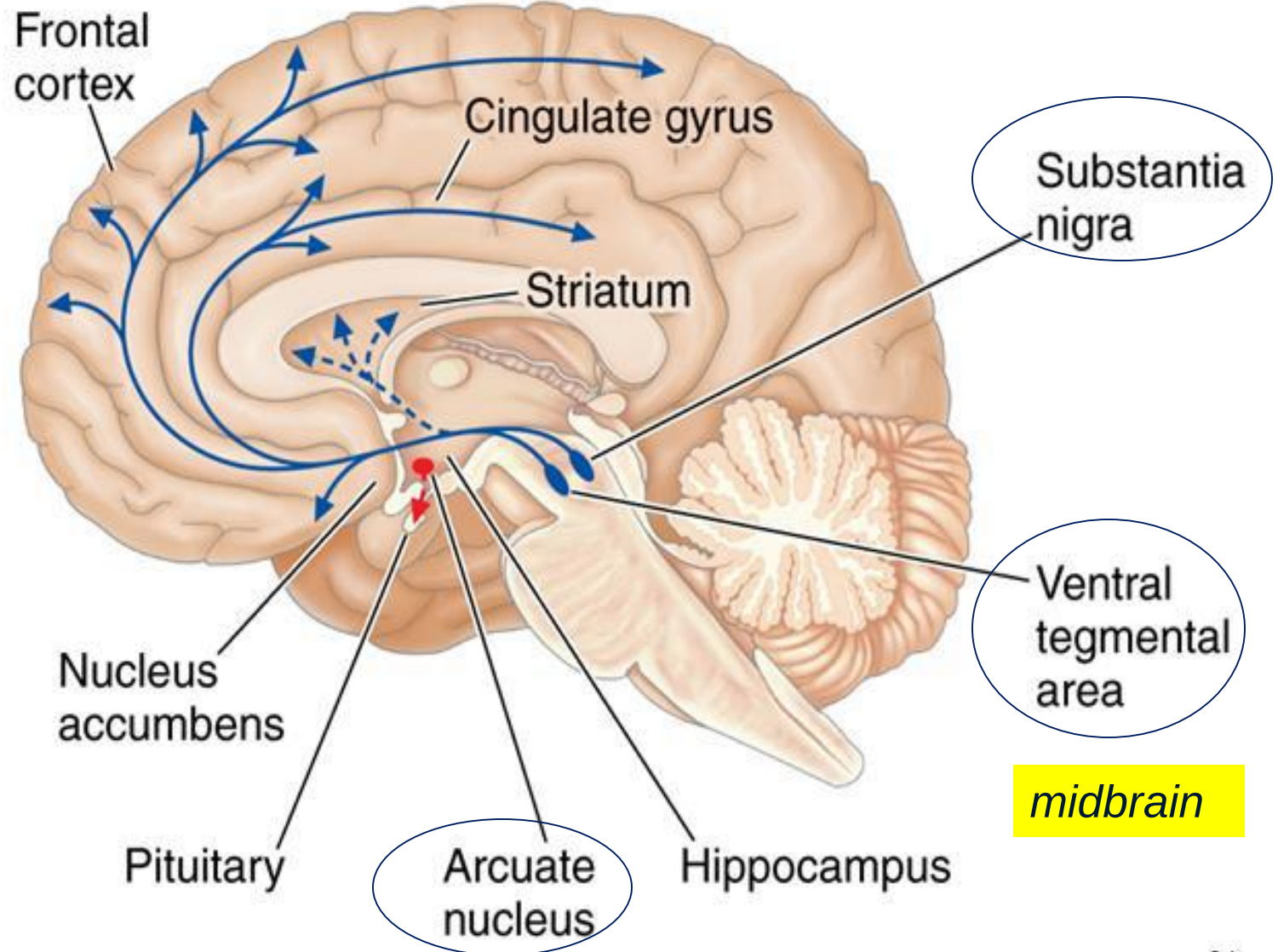
Dopamine: tổng hợp và hấp thu

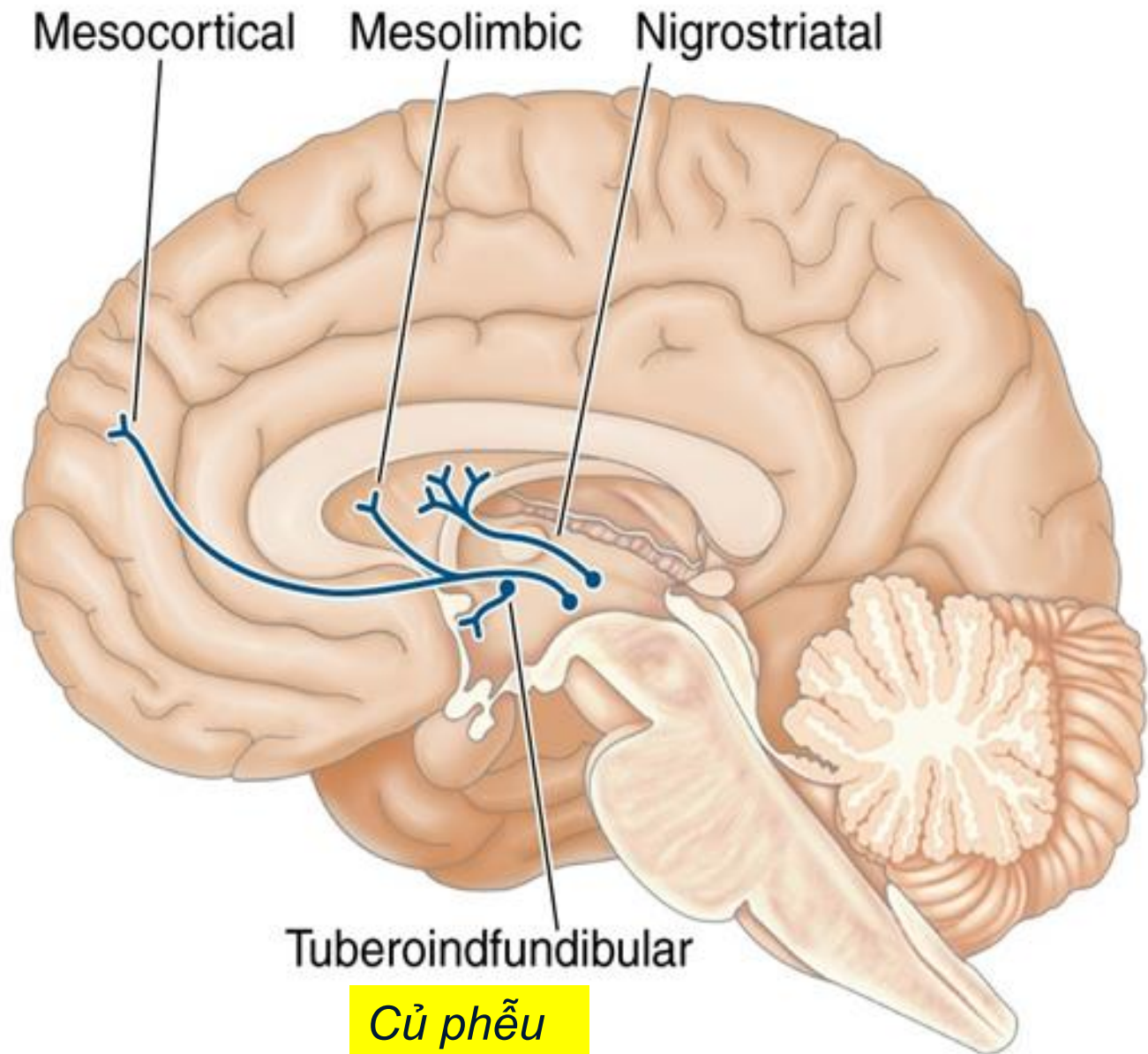


Phân phối

Các con đường chính dopaminergic (Major Dopaminergic (DA) pathways)

- + Nigrostriatal (**substantia nigra** đến striatum)
- + Mesolimbic/mesocortical (**ventral tegmental midbrain**) đến nhân áp ngoài (nucleus accumbens), hippocampus, and cortex)
- + Tuberoinfundibular (**arcuate nucleus** of hypothalamus to median eminence then anterior pituitary)





Củ phễu



1. *Substantia nigra*, 2 bên midbrain.

- + Axons của dopaminergic neurons ở substantia nigra (pars compacta) phóng chiếu lên corpus striatum (caudate nucleus và putamen).
- + Dopaminergic neurons trong substantia nigra thoái hóa chọn lọc trong Parkinson's disease.



2. *Ventral tegmental area*, vị trí ngay trong substantia nigra pars compacta. Dopaminergic neurons này phóng chiếu mesolimbic hay mesocortical pathway.

- + *Trong mesolimbic pathway* , axons dopaminergic neurons đi lên brainstem và forebrain cung cấp cho cấu trúc viền (amygdala, septal area, and hippocampal formation) và nucleus accumbens (gắn vào trong ventral striatum).
- + *Trong mesocortical pathway* , axons dopaminergic neurons đi lên trong median forebrain bundle cung cấp dopaminergic innervation đến frontal và cingulate cortices.



3. *Hypothalamic arcuate nucleus*, vị trí 2 bên nền não thất ba

+ Dopaminergic neurons ở trong nhân cung (arcuate nucleus) phóng chiếu đến gò giữa (median eminence) và phóng thích dopamine trực tiếp đến tuần hoàn cửa tuyến yên (hypophyseal portal circulation), đến thụ thể trước tuyến yên ức chế sự phóng thích prolactin (hormone tiết sữa)

Sinh lý và lâm sàng

Bao gồm: Vận động, trí nhớ, sự thưởng thích thú (pleasurable reward), hành vi và nhận thức, tập trung, ức chế tiết prolactin, ngủ, khí sắc, học tập

Nigrostriatal

+ Kiểm soát vận động ngoại tháp

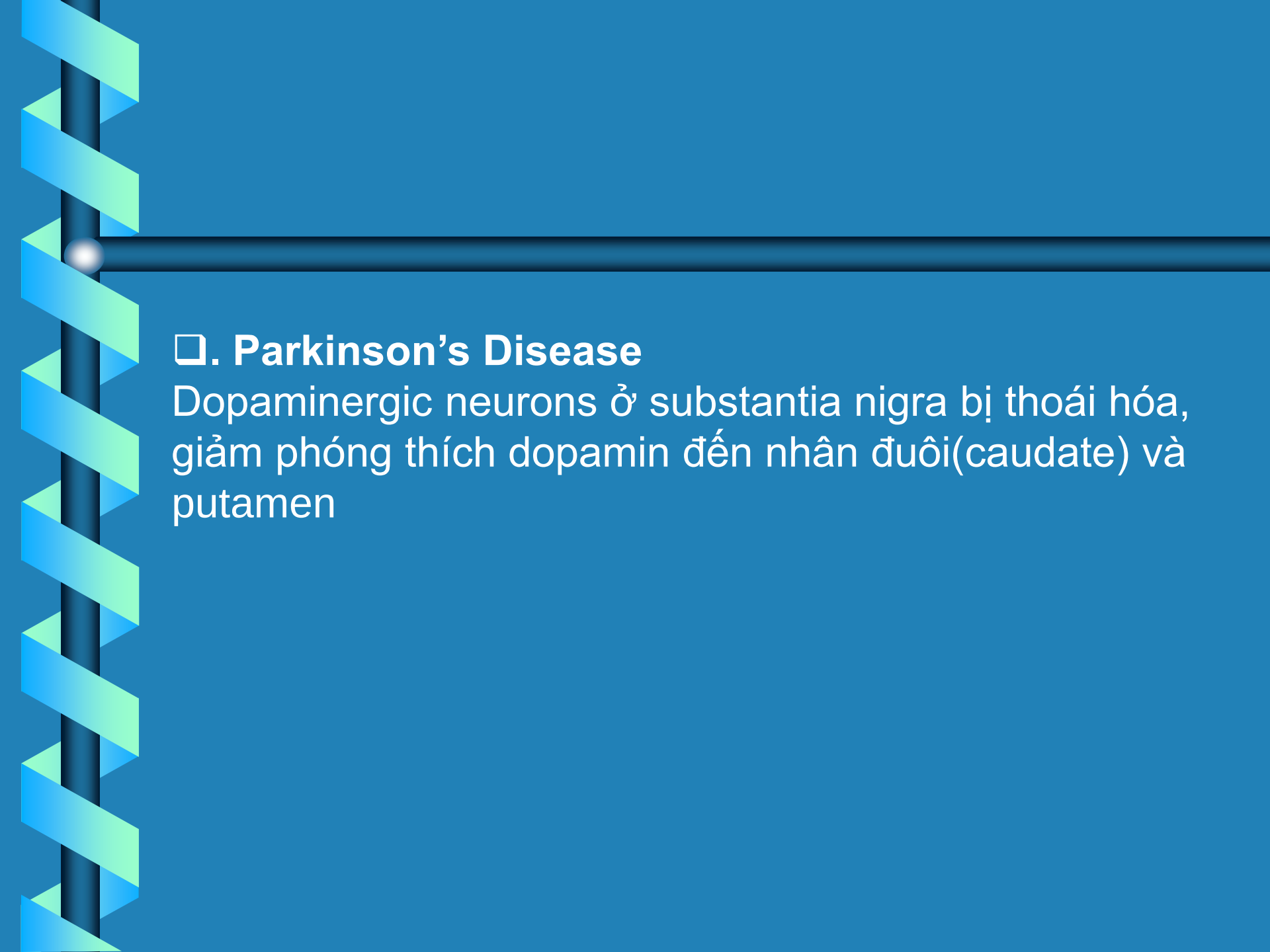
Mesolimbic/mesocortical

+ Cảm xúc (emotion)

+ Nhận thức (cognition)

Tuberoinfundibular

+ Prolactin (ức chế bài tiết prolactin của tuyến yên và liên quan hành vi của người mẹ (maternal behavior))



□. Parkinson's Disease

Dopaminergic neurons ở substantia nigra bị thoái hóa, giảm phóng thích dopamin đến nhân đuôi(caudate) và putamen



❑ **Psychotic Disorders.**

+ Nhiều rối loạn tâm thần người lớn như schizophrenia, liên quan gia tăng hoạt động ở dopaminergic synapses.

+ Nhiều thuốc giảm hoạt động synapse dopamine ở hệ viền não trước (limbic forebrain) có hiệu quả trong điều trị (e.g., phenothiazines, thioxanthenes, butyrophenones).



❑ **Cocaine Drug Abuse.**

Cocaine (local anesthetic drug) ức chế reuptake dopamine (và norepinephrine) đến tận cùng thần kinh.

+ tác động cocaine gia tăng dopamine trong não có thể gây hưng phấn (euphoria).

+ cơ chế này không đáp ứng trong gây tê tại chỗ, tác động của cocaine qua trung gian ức chế kênh điện thế Na (blockade of neuronal voltage-gated Na channels).



+ Dopaminergic phóng chiếu *từ ventral tegmental area* đến *Limbic*, đặc biệt đến *nucleus accumbens*, có thể liên hệ đến **củng cố và hoạt hóa cảm xúc** (emotional reinforcement and motivation) liên hệ cocaine drug addiction.



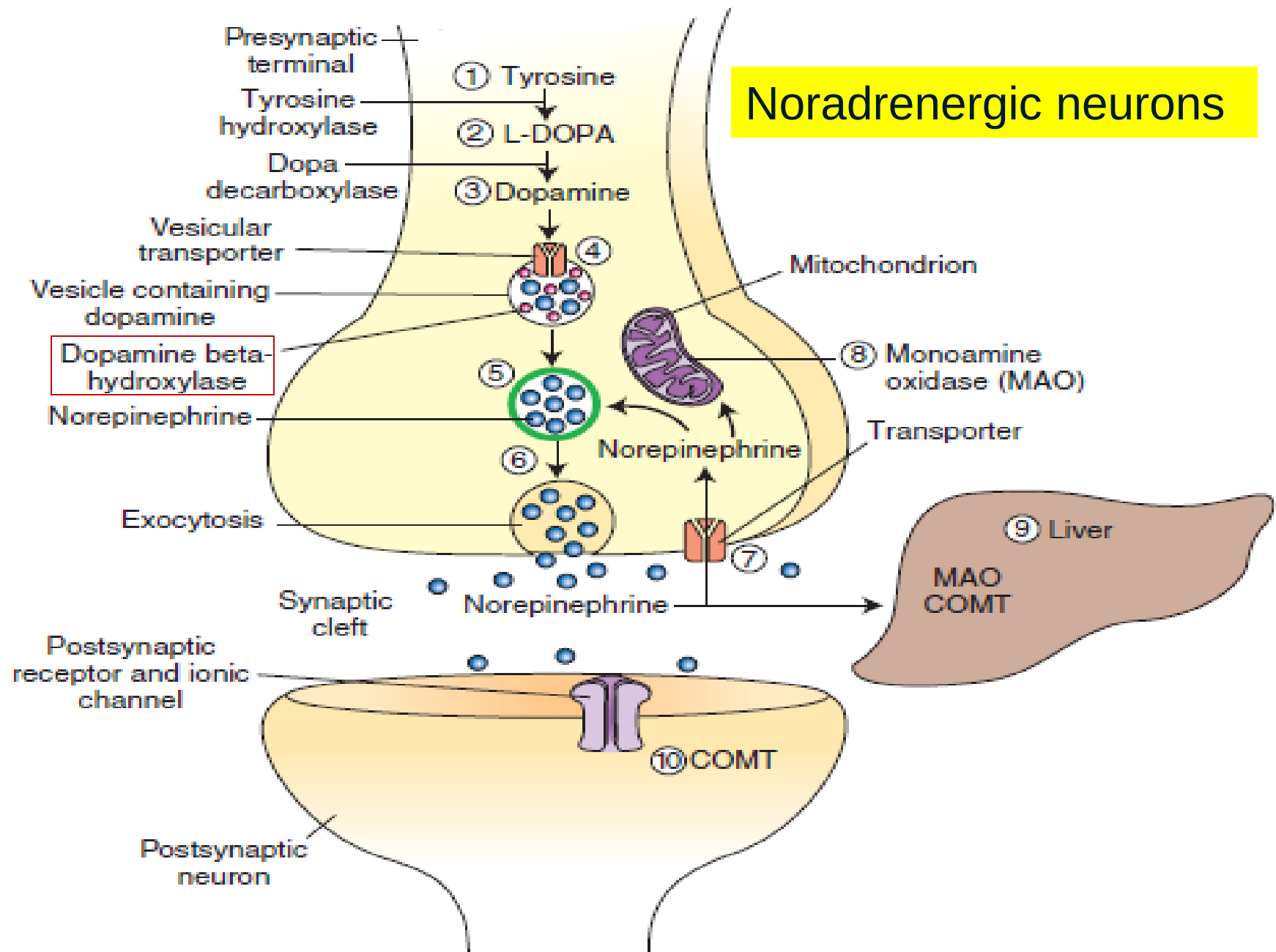
Norepinephrine

Tổng hợp và hấp thu

Bước đầu tiên tổng hợp **norepinephrine**, bước vận chuyển và tồn trữ trong túi của dopamine

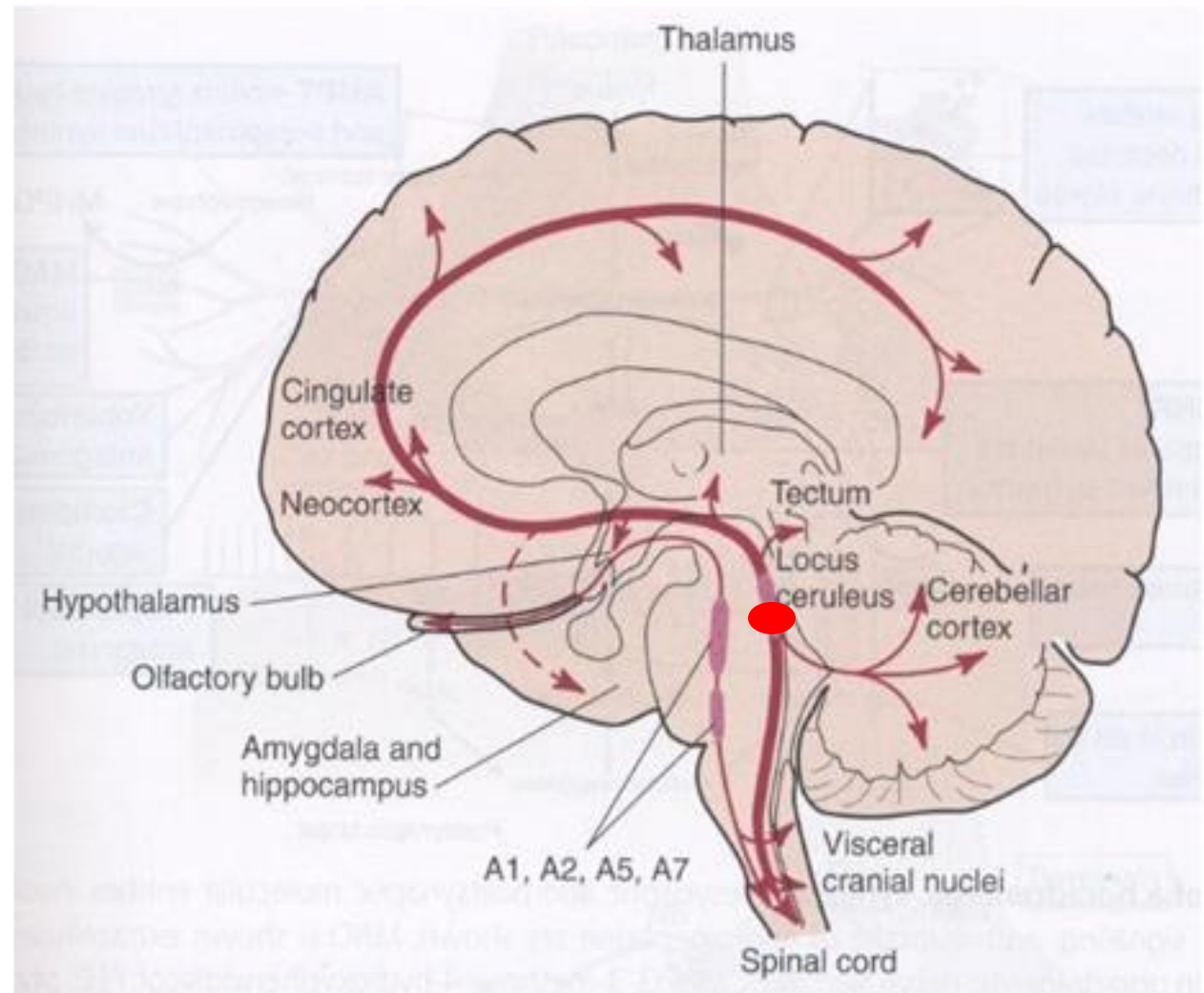
+ Noradrenergic neurons chứa enzyme, Dopamine-beta hydroxylase (DBH), chuyển dopamine thành norepinephrine.

Noradrenergic neurons



Phân bố

- + Phần lớn noradrenergic neurons ở nhân lục (locus ceruleus) cầu não
- + Các neurons phóng chiếu qua central tegmental tract và medial forebrain bundle tới thalamus, hypothalamus, limbic forebrain structures (cingulate và parahippocampal gyri, hippocampal formation và amygdaloid complex), và cerebral cortex.
- + Nhóm nơ-ron này điều chỉnh nhiều chức năng sinh lý (*e.g., sleep and wakefulness, attention, and feeding behaviors*).



Locus ceruleus to cortical and subcortical sites

Sinh lý và lâm sàng

- + Norepinephrine là chất transmitter trong hầu hết postganglionic sympathetic nerve terminals.
- + Vai trò chưa hiểu rõ trong hệ tk trung ương
- + Norepinephrine được cho là có vai trò trong rối loạn tâm thần như “trầm cảm”
- + Thuốc điều trị trầm cảm (e.g., tricyclic antidepressants như desimipramine) ức chế reuptake của norepinephrine ở nerve terminals và gia tăng norepinephrine ở synapse.
- + Cơ chế thật sự gia tăng norepinephrine trong hệ tk tự tác động chống trầm cảm chưa rõ ?

Norepinephrine

Tác động NE trong hệ thần kinh trung ương:

- Thức tỉnh (Arousal)
- Khí sắc (Mood)
- Kiểm soát huyết áp



+ Tác nhân chống lo âu

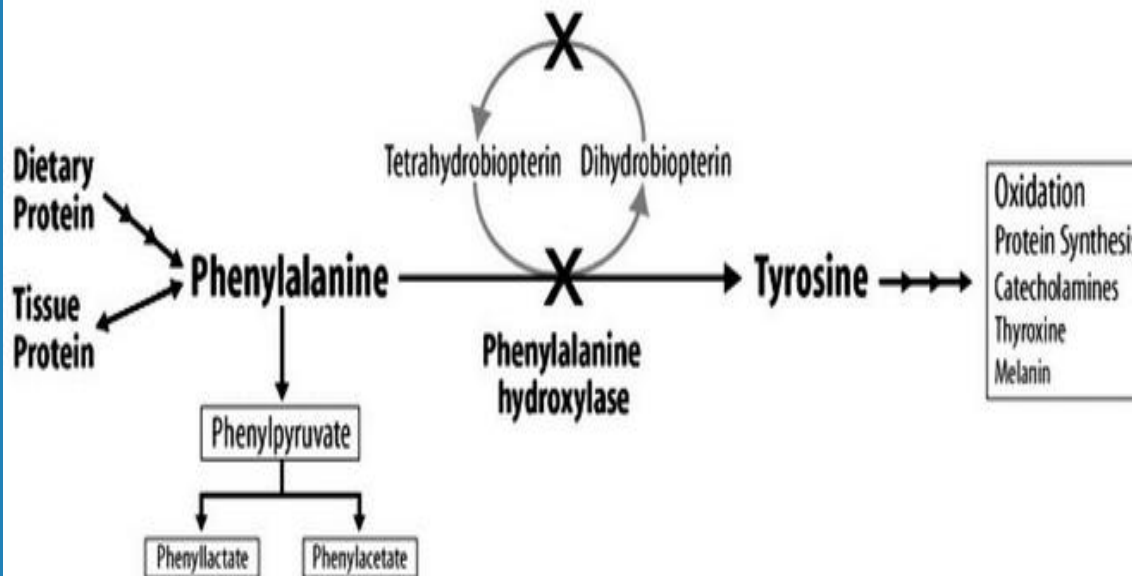
(Anti-anxiety agents- MAO-inhibitors)

DO NOT MIX SYMPATHOMIMETICS WITH MAOI's !

Rối loạn biến dưỡng phenylalanine

(Phenylketonuria (PKU): genetic, autosomal recessive disorder (1:20,000 births)

Phenylketonuria (PKU)



☞ Bệnh phenylceton niệu (phenylketonuria - PKU) là rối loạn di truyền gây mất chức năng chuyển hóa phenylalanin. Người bị bệnh này phải kiểm soát lượng phenylalanin trong thức ăn được đưa vào để ngăn ngừa sự tích tụ phenylceton trong cơ thể

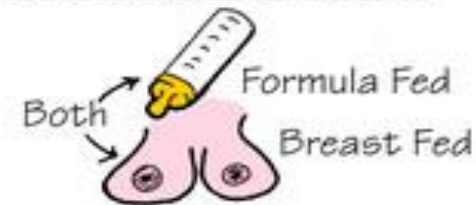
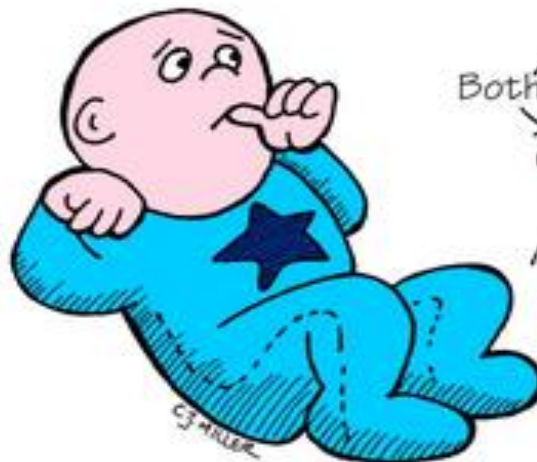
PHENYLKETONURIA (PKU) - Inherited Error In Metabolism

[Toxic levels of Phenylalanine (common protein amino acid) due to inability of body to convert]

Can Cause...

- Mental Retardation
- Convulsions
- Behavior Problems
- Skin Rash
- Musty Body Odor
(mùi mốc)

Babies Are Tested...



A minimum of 24 hrs after beginning milk.

Retest in 7-10 days to catch earlier false negatives.

NO

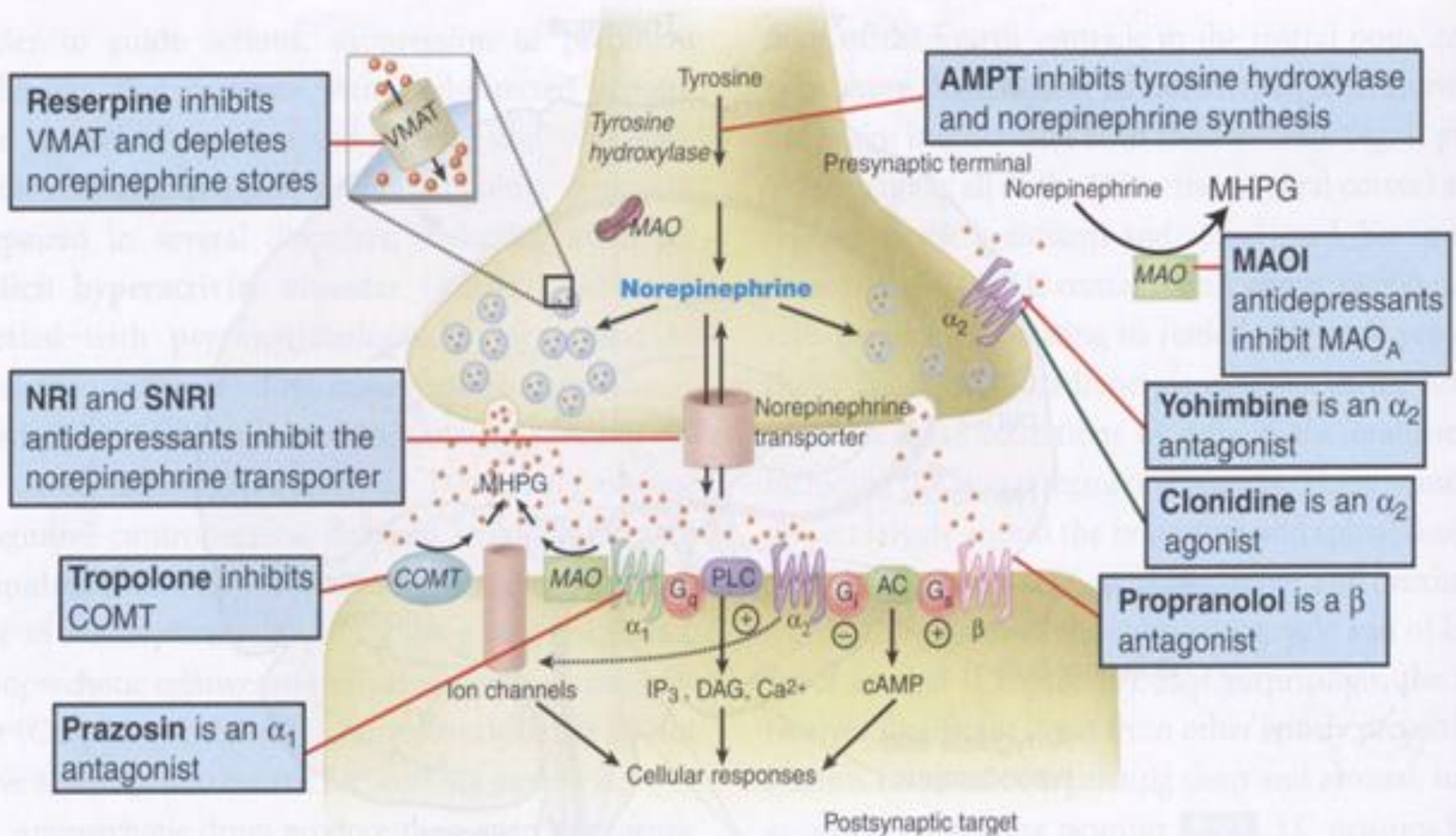
- Meat
- Dairy Products
- Dry Beans
- Nuts
- Eggs



* Cereals, Fruits & Vegetables in Moderation *

Drugs acting on noradrenergic neurons

SNRI (Selective noradrenaline reuptake inhibitor) (1994)



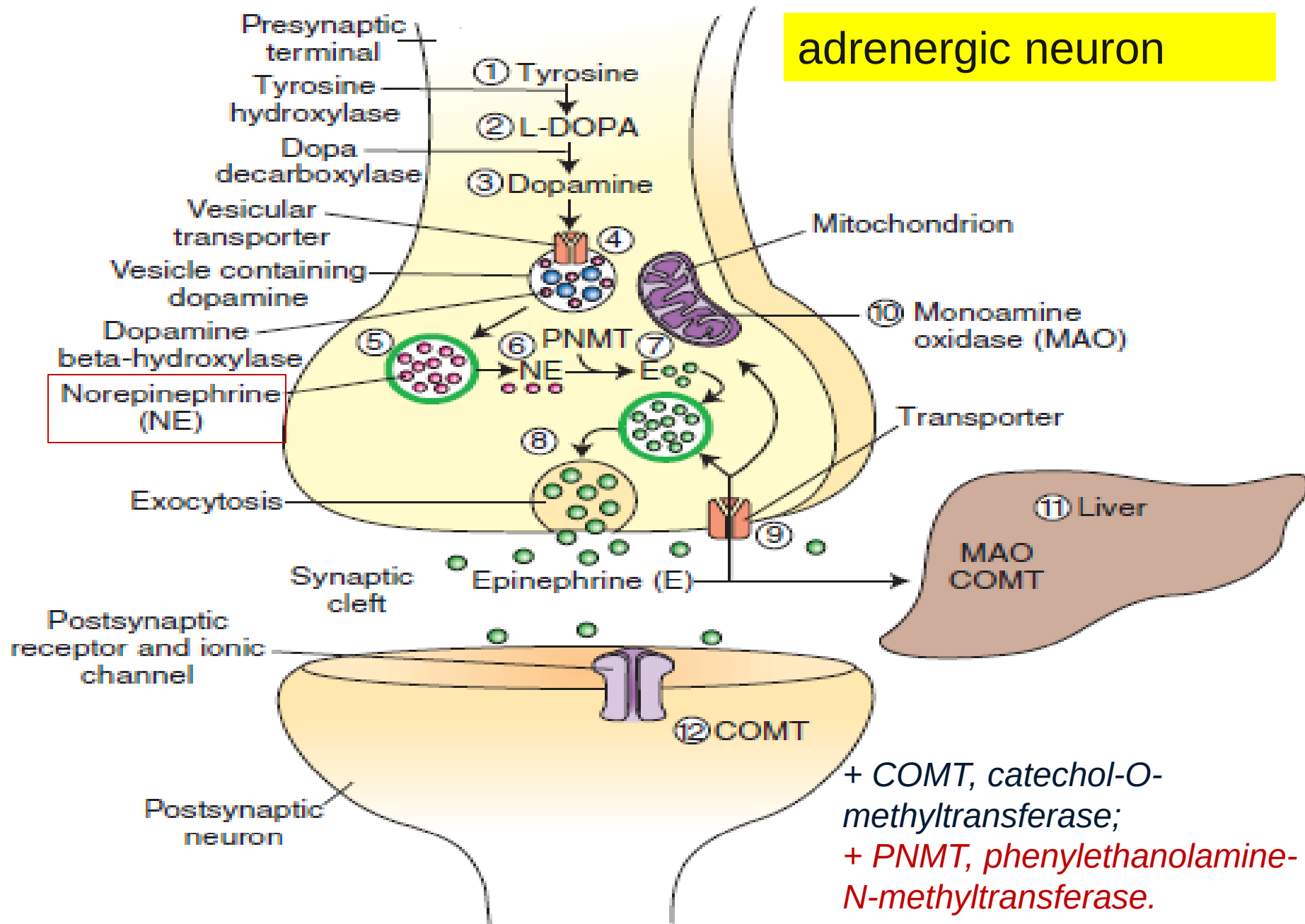
CTC 3 vòng: ức chế nơ-ron trước xi-nap tái hấp thu các amin não từ khe xi-nap, monoamin ở khe xi-nap tăng lên, tăng khí sắc.

Epinephrine

Tổng hợp và hấp thu

- + Bước đầu tiên: tổng hợp và tồn trữ norepinephrine trong túi của adrenergic neuron
- + Norepinephrine chứa trong túi rò ra ngoài cytoplasm và được chuyển đổi thành epinephrine bởi enzyme **phenylethanolamine- N-methyltransferase (PNMT)** .

adrenergic neuron



Phân bố

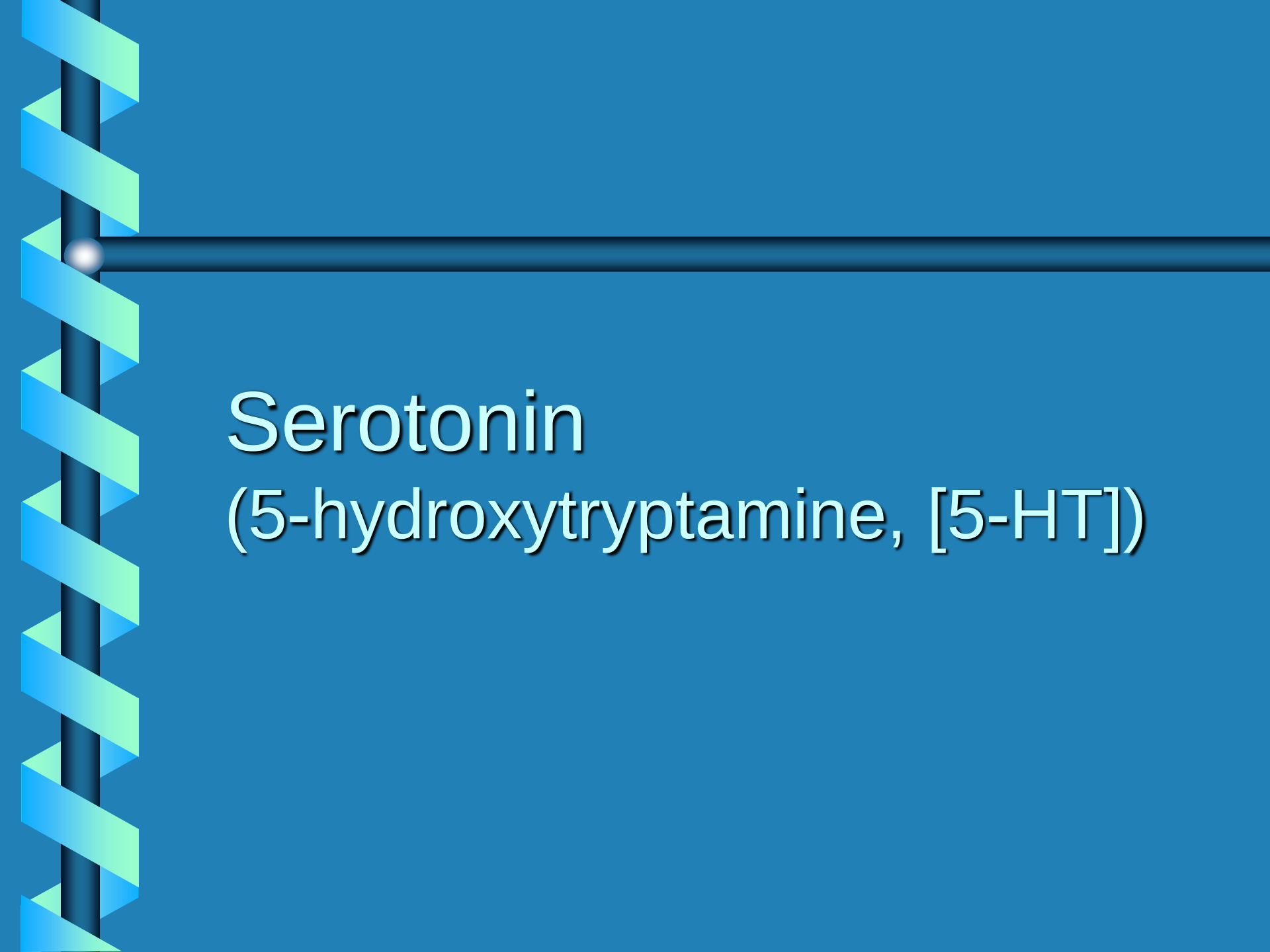
□ Hai nhóm adrenergic cells đã được xác định trong hành tủy:

- + *C 1 neurons - rostral ventrolateral medulla,*
- + *C 2 neurons - solitary nucleus and tract*
(*nucleus tractus solitarius*).



Sinh lý và lâm sàng

Chức năng adrenergic neurons trong hệ thần kinh trung ương chưa được thiết lập rõ ?



Serotonin

(5-hydroxytryptamine, [5-HT])

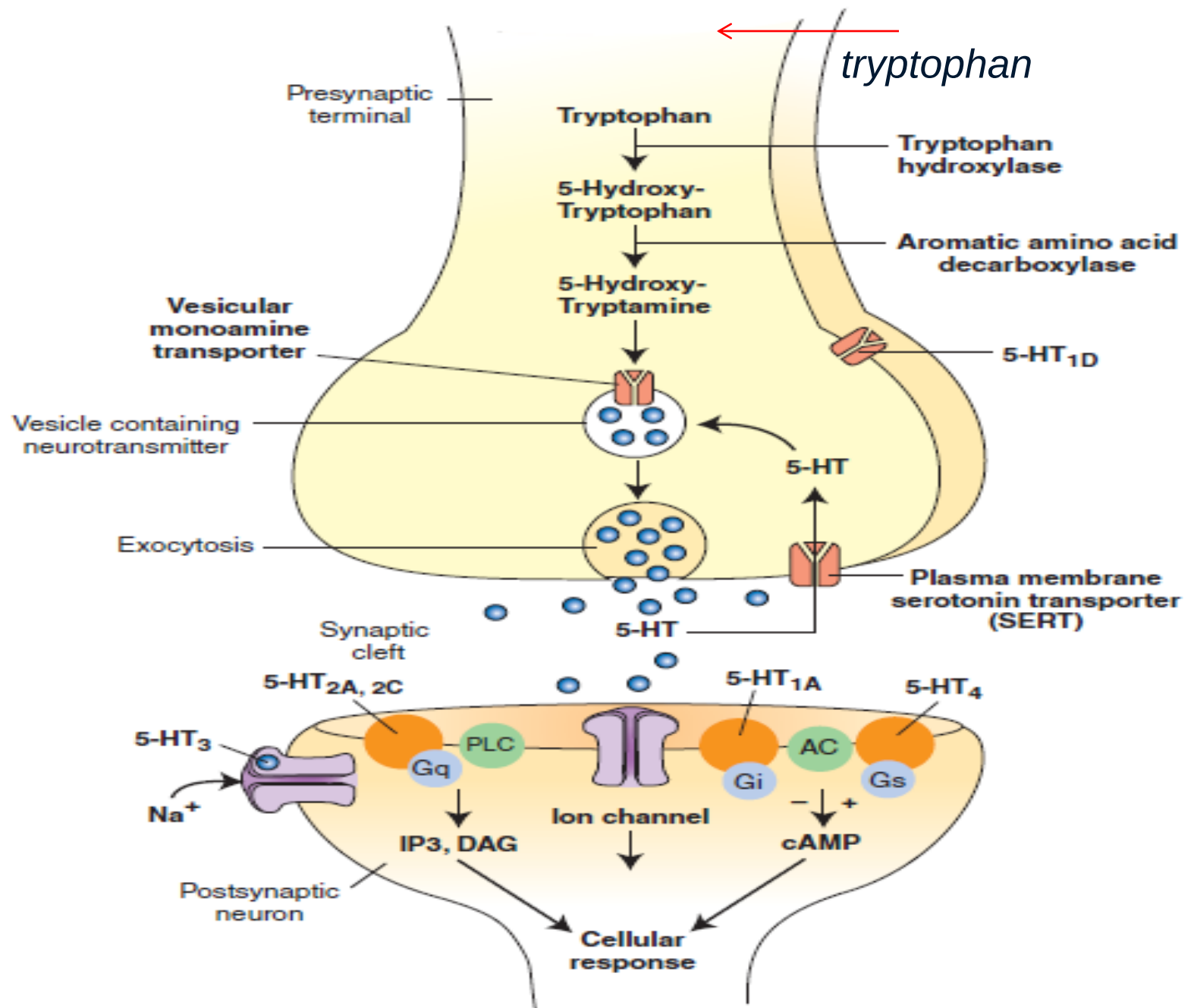
Tổng hợp và hấp thu

Serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) không qua được hàng rào máu não, tế bào não phải tổng hợp. Tryptophan từ ăn uống cung cấp như nền móng cho tổng hợp serotonin



Tryptophan từ huyết thanh hấp thu chủ động vào trong não và hydroxylated bởi tryptophan hydroxylase thành lập 5-hydroxytryptophan, tức khắc decarboxylated bởi aromatic L-amino acid decarboxylase tạo thành serotonin.

- 
- ☐ Reuptake serotonin qua vận động chủ động vào trong nơ-ron tận cùng bởi serotonin transporter proteins (SERT).
 - ☐ Metabolism liên hệ deamination của serotonin bởi MAO tạo thành 5- hydroxyindoleacetaldehyde, rồi được oxidized bởi aldehyde dehydrogenase tạo thành 5-hydroxyindoleacetic acid.
 - ☐ Sau cùng bài tiết qua nước tiểu





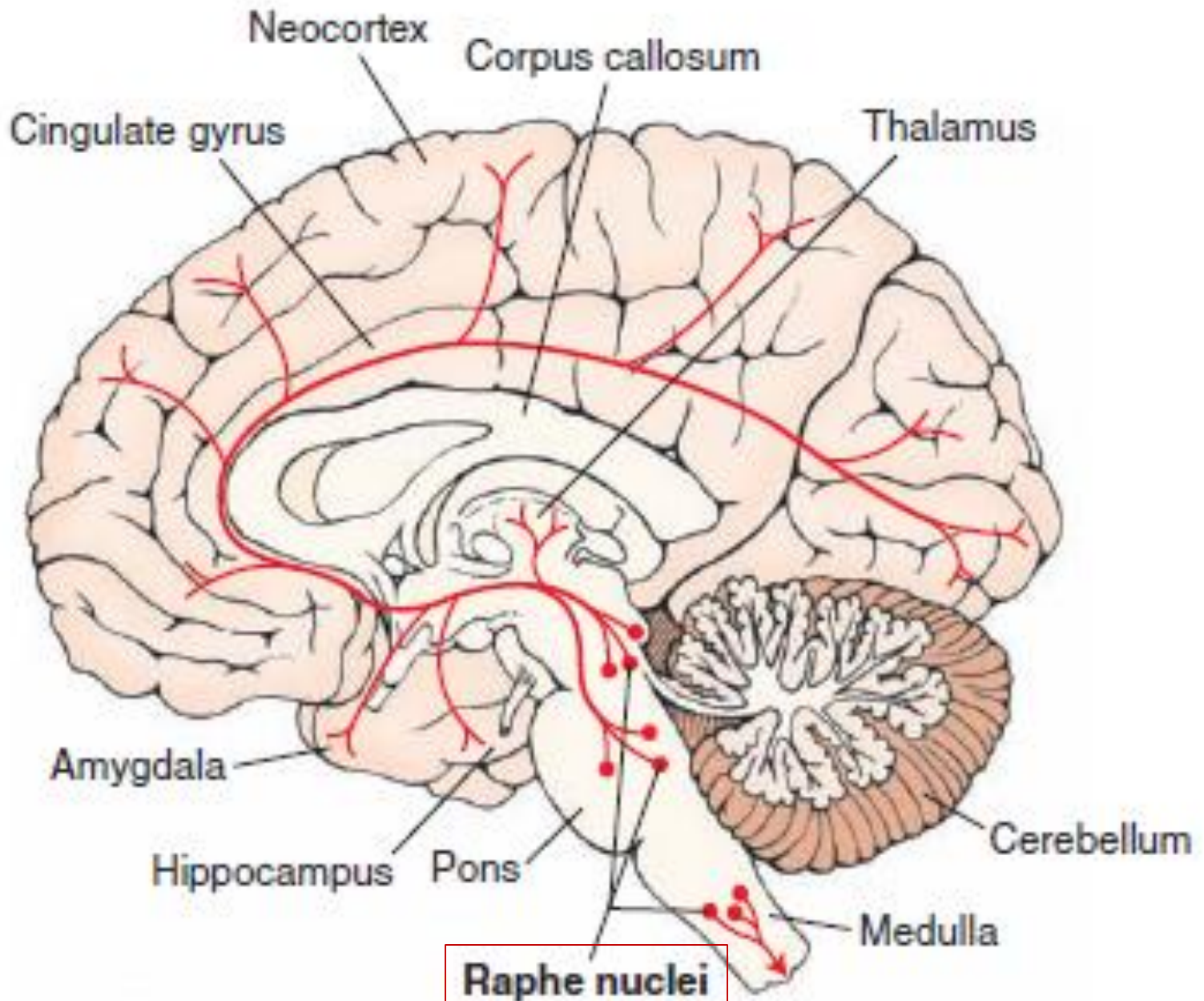
Phân bố

Chất DTTK tăng khí sắc (*Mood elevator, “feel-good” neurotransmitter*)

- Serotonin ở ngoại biên: 98% trong máu và cơ trơn
- Trong hệ thần kinh trung ương: nhân Raphe, dưới đồi

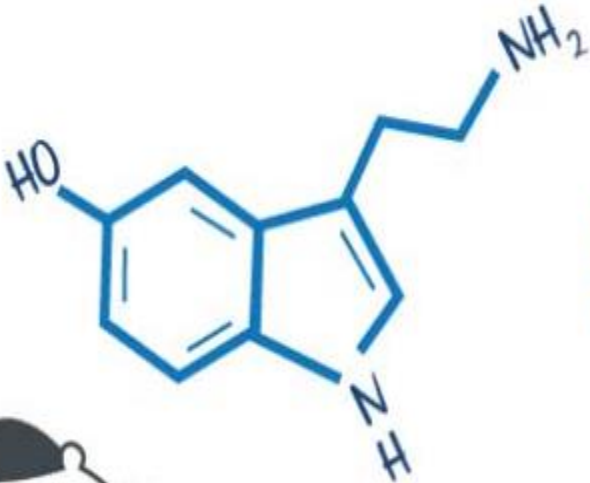
- 
- ❑ Serotonin-containing neurons được xác định trong nhân **raphe** đường giữa **của medulla, pons, và upper brainstem**.
 - ❑ Caudal raphe nuclei (i.e., medullary raphe nuclei) phóng chiếu đến tủy sống và thân não

- 
- ❑ Rostral nuclei ở cầu não (i.e., raphe pontis, raphe centralis, còn gọi “median raphe nucleus”) và não giữa (dorsal raphe nucleus) phóng chiếu tới thalamus, limbic system và cortex.
 - ❑ Sự phóng chiếu từ nhân raphe tận cùng sừng sau điều hòa phóng thích enkephalins, ức chế cảm giác đau



Sinh lý và lâm sàng

- ❑ Serotonin-containing cells trong vùng raphe của thân não giữ vai trò kiểm soát đau (descending pain-control Systems).
- ❑ Serotonin-containing neurons khác có vai trò trong xúc động (mediating affective processes), như hành vi tấn công và thức tỉnh (aggressive behavior and arousal).
- ❑ Serotonin tổng hợp trong tuyến tùng (**pineal gland**) tiền chất tổng hợp **melatonin** , neurohormone liên hệ điều hòa kiểu ngủ (regulating sleep patterns).



NCCc1c[nH]c2cc(O)ccc12

HO

NH₂

**HOW
SEROTONIN
AFFECTS
SLEEP**

?



DEVELOPINGHUMANBRAIN.ORG

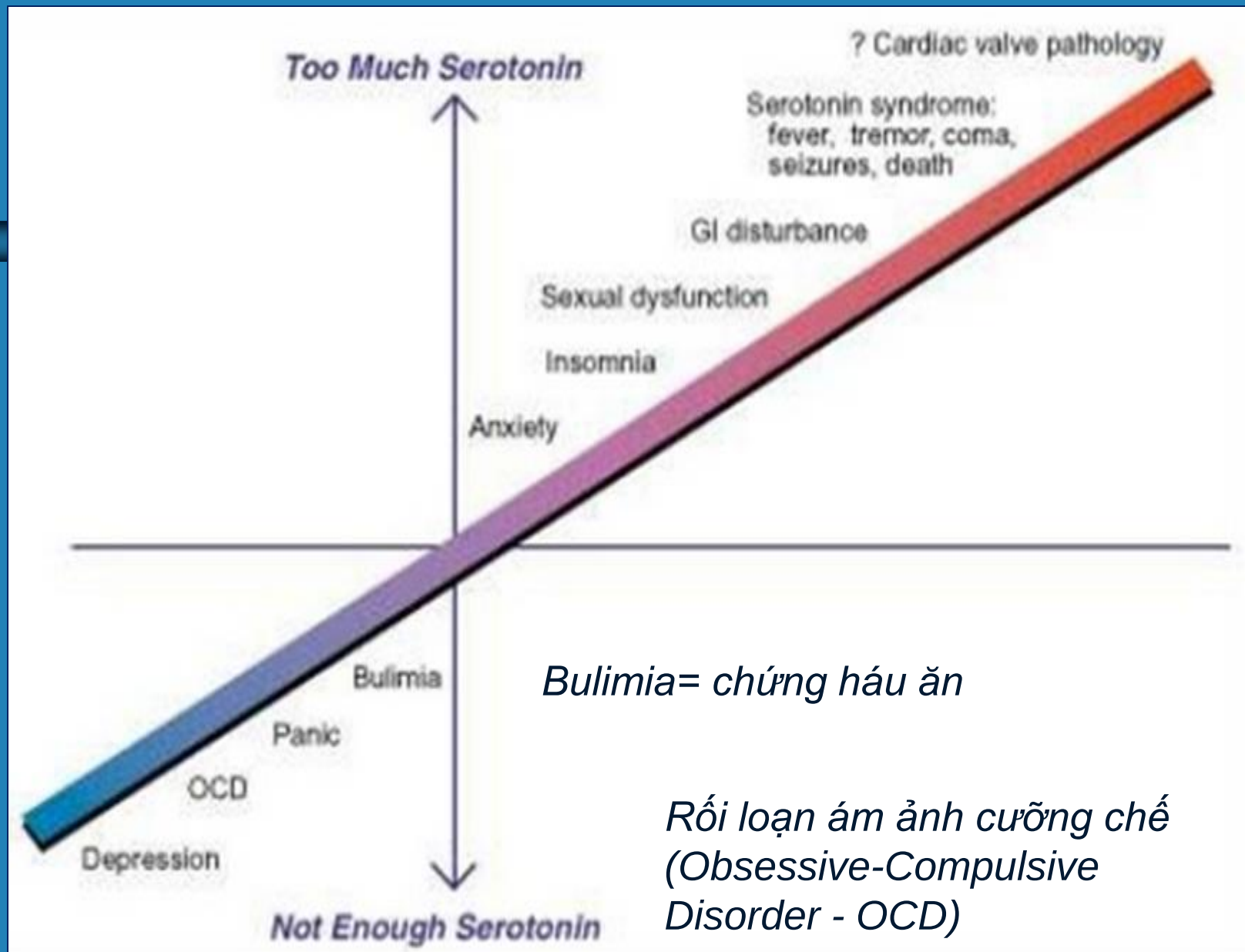
- 
- ❑ Serotonin có vai trò quan trọng trong trầm cảm
Selective serotonin reuptake inhibitors or serotonin-specific reuptake inhibitors (SSRIs) được dùng trong điều trị trầm cảm, rối loạn lo âu và một vài rối loạn nhân cách (depression, anxiety disorders, and some personality disorders).
 - ❑ Các thuốc này ức chế reuptake của serotonin vào trong presynaptic terminal và gia tăng extracellular serotonin có thể nối kết postsynaptic receptor.

- 
- ❑ Thí dụ, fluoxetine (Prozac) selectively blocks reuptake of serotonin, serotonin tăng trong não, có thể ích lợi trong trầm cảm qua gia tăng vận chuyển đến 5-HT 1A receptors.
 - ❑ Sumatriptan (Imitrex) là 5-HT 1D receptor agonist. Tác dụng co mạch trong não, dùng trong điều trị đau đầu migraine

Thụ thể và dược lý

- ❑ Serotonergic agents: dùng trong depression và migraine. Có thể dẫn đến hoạt động quá mức serotonergic (serotonin syndrome) đe dọa mạng sống.
- ❑ Lâm sàng bao gồm thay đổi ý thức, hoạt động thần kinh tự động quá mức và rối loạn vận động, khó phân biệt với neuroleptic malignant syndrome





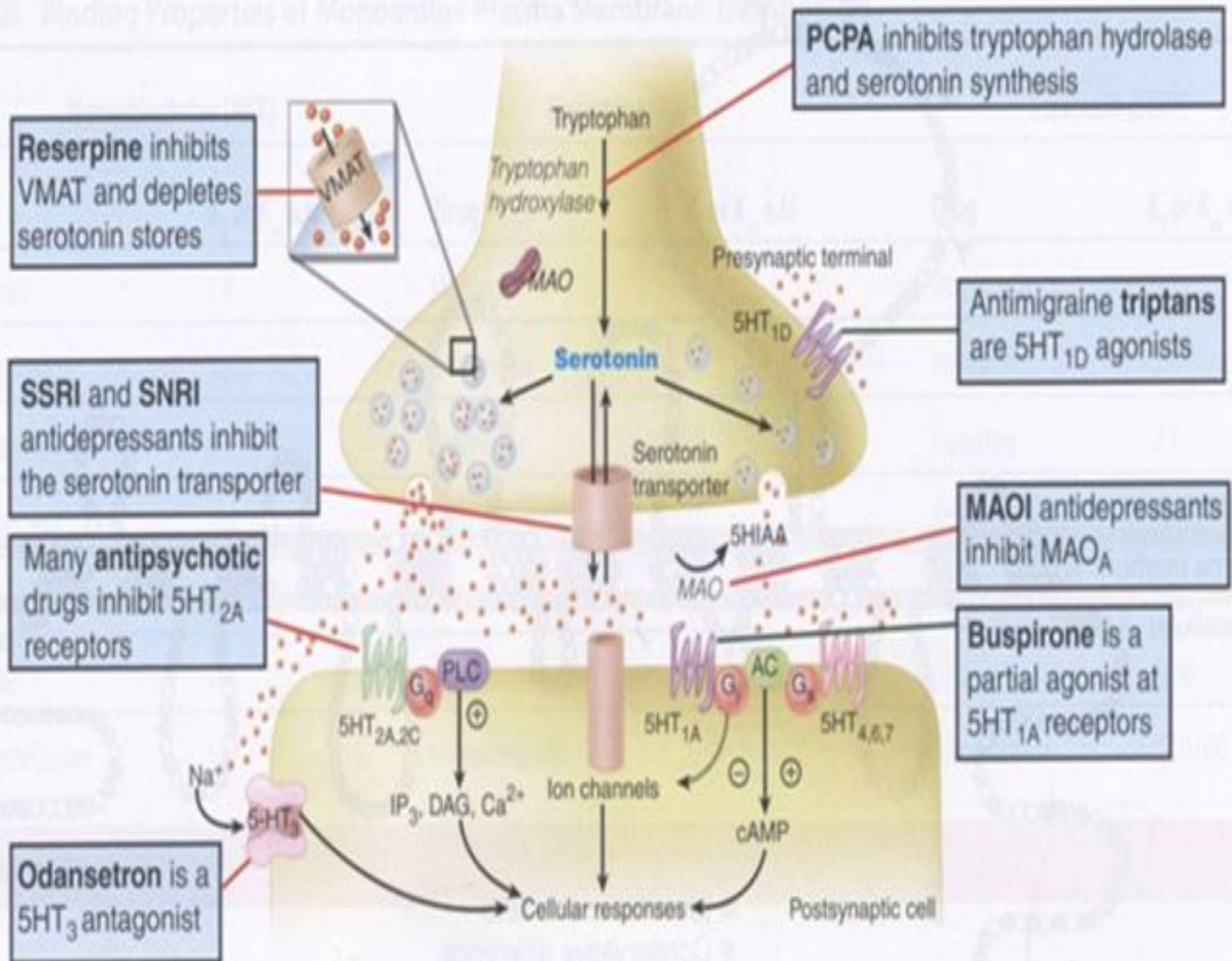
7 Warning Signs You Have Low Serotonin Levels



Serotonin deficiency leads to increases in:

- irritability
- aggression
- pain
- depression
- suicide
- alcohol and drug use
- eating and bingeing
- sexual activity
- obsessive compulsive disorder
- chronic pain
- seizures
- hypoglycemia
- insomnia
- disruption of circadian rhythms

Serotonergic no-ron



Dopamine Pathways

Serotonin Pathways

Frontal
cortex

Striatum

Substantia
nigra

VTA

Nucleus
accumbens

Hippocampus

Raphe nucleus

Functions

- Reward (motivation)
- Pleasure, euphoria
- Motor function (fine-tuning)
- Compulsion
- Perseveration

- Functions
- Mood
- Memory processing
- Sleep
- Cognition

NIDA



Imidazole Amines

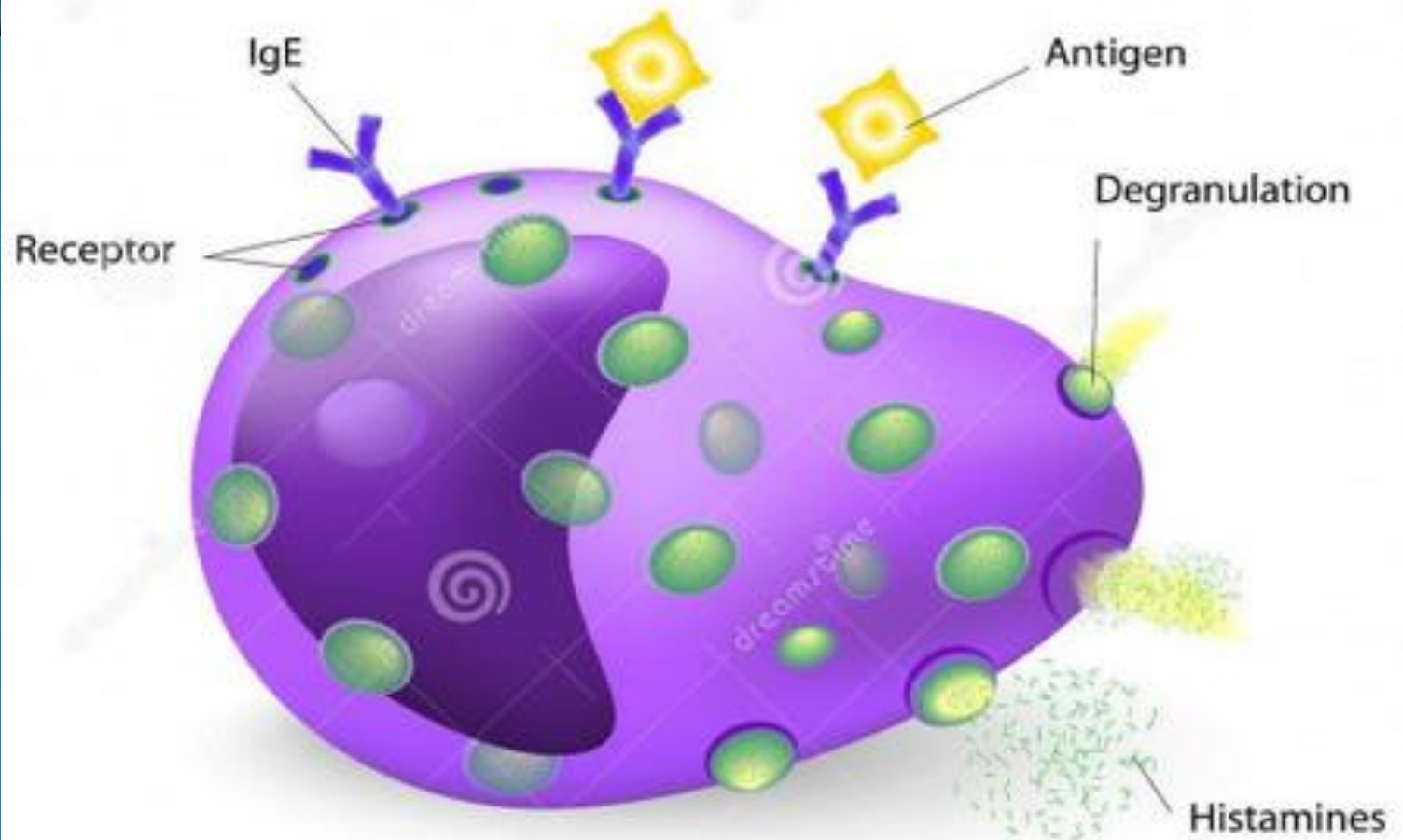
Histamine

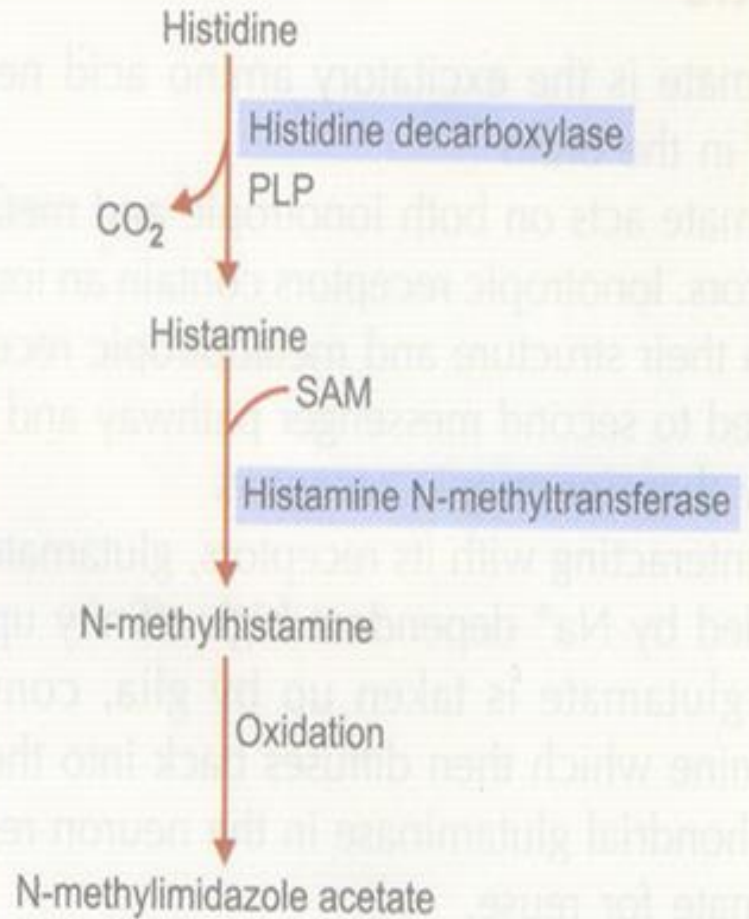
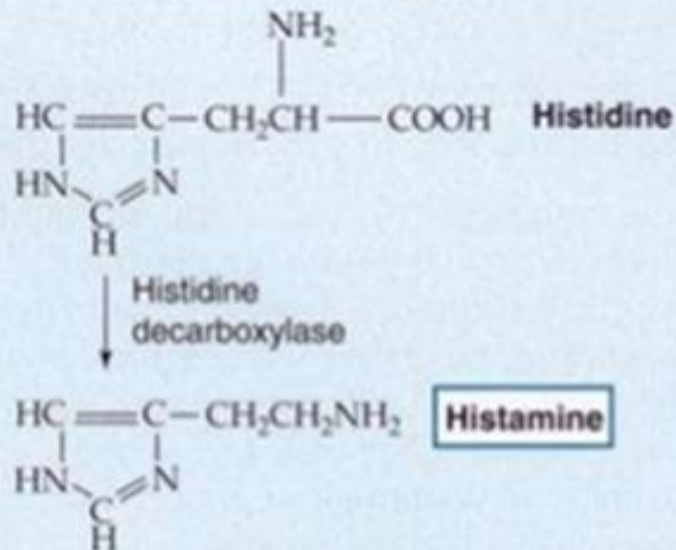
Histamine bao gồm một vòng imidazole và một nhóm amino nối kết bởi 2 nhóm methylene

Tổng hợp và hấp thu

- ❑ Ở ngoại biên, histamine được tổng hợp từ tế bào lớn (mast cells). Histamine lưu thông trong máu và không qua hàng rào máu não.
- ❑ Tế bào não tự tổng hợp histamine từ histidine, vào trong não bằng vận chuyển chủ động (active transport)
- ❑ Histidine được decarboxylated bởi histidine decarboxylase tạo thành histamine
- ❑ Histamine được chuyển hóa bởi 2 enzymes—histamine methyltransferase và diamine oxidase (histaminase) thành organic aldehydes và acids.

MAST CELL







Phân bố

- ❑ Histamine-containing neurons tập trung cao nhất ở median eminence(mô giữa) và vùng premammillary (trước vú) của hypothalamus.
- ❑ Các nơ-ron này được phóng chiếu tới tất cả các vùng trong não và tủy sống

Sinh lý và lâm sàng

- ❑ Histamine được công nhận neurotransmitter trong hệ thần kinh trung ương chỉ trong 15 năm qua
- ❑ Nơ-ron histaminergic khu trú vùng nhỏ ở dưới đồi và cho sợi trục đến nhiều vùng của não.
- ❑ Histamine điều hòa quá trình quan trọng ở não như:
 - sự thức tỉnh (wakefulness),
 - khả năng nhận thức (cognitive ability)

Các thụ thể histamine

Receptor Type	Major Tissue Locations	Major Biologic Effects
H ₁	smooth muscle, endothelial cells	acute allergic responses
H ₂	gastric parietal cells	secretion of gastric acid
H ₃	central nervous system	modulating neurotransmission
H ₄	mast cells, eosinophils, T cells, dendritic cells	regulating immune responses

Histamine trong hệ thống tiền đình

1. CDTTK ảnh hưởng tiền đình còn hiểu biết rất ít?
2. Histamine(H1-H3) tìm thấy nhiều nơi trong cấu trúc tiền đình trung ương (*ảnh hưởng kháng histamines trong điều chỉnh triệu chứng chóng mặt buồn nôn (motion sickness)*
(Takeda et al, 1989).
3. Cả 2 thụ thể histamine H1 và H2: đáp ứng tiền đình
(Serafin et al, 1992).
4. Thụ thể H3 là thụ thể tự động (autoreceptor) và ảnh hưởng H1 và H2.
5. Thụ thể H4 ảnh hưởng neuron tiền đình ngoại biên (primary vestibular neurons)

Kháng histamine

- ❑ Các kháng histamine **chủ yếu H1 receptor antagonist** nhưng **cũng có tác dụng anticholinergic**, tác dụng cả trung ương và ngoại biên.
- ❑ Các kháng histamine không qua hàng rào máu não, ích lợi trong điều trị chóng mặt ?
- ❑ Tác dụng an thần do anticholinergic(meclizine)
- ❑ Antihistamine gây ức chế hệ thần kinh trung ương

Tác dụng của Betahistine

H3 -heteroreceptor antagonist

Gia tăng phóng thích histamine

Tái cân bằng hoạt động nhân tiền đình

H3 -autoreceptor antagonist

Gia tăng phóng thích histamine

**- Gia tăng dòng máu đến ốc tai
- Điều hòa sự tỉnh táo.**

H1 angonist





2. Neuroactive Peptides

(Các peptides thần kinh)



Trên 100 peptide được xác định trong thần kinh là những neurotransmitters, tuy nhiên chỉ 2 nhóm chức năng được hiểu rõ một vài chức năng



Opioid Peptides

Có 3 nhóm opioid nội sinh quen thuộc
(*endogenous opioid peptide families*)

- endorphins,
- enkephalins,
- dynorphins



Tachykinins: Substance P

- ❑ Substance P được xem như đại diện của tachykinins.
- ❑ Chất này là undecapeptide (gồm 11 amino acids).
- ❑ Từ hạch rễ sau phóng chiếu tới substantia gelatinosa của tủy sống thì có nhiều nơ-ron chứa chất P (substance P-containing neurons)



3. Gaseous Neurotransmitters

(Chất dẫn truyền thần kinh thể khí)



☐ Đây là nhóm mới neurotransmitters.

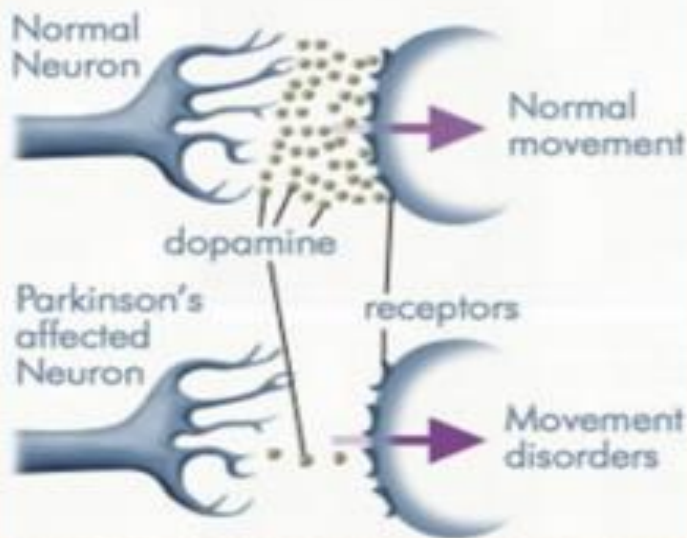
☐ Nitric oxide (NO) và carbon monoxide (CO) là 2 thành viên quan trọng của gaseous neurotransmitters ..



IV. Chất dẫn truyền thần kinh và bệnh lý

- 
1. *Biogenic amine theory of depression(học thuyết về trầm cảm của biogenic amine)*
 2. *Dopaminergic theory of schizophrenia(học thuyết dopaminergic của tâm thần phân liệt)*
 3. *Dopaminergic involvement in Parkinson's disease (bệnh Parkinson)*
 4. *Triệu chứng giống Parkinson do tác dụng phụ chẹn thụ thể DA với thuốc chống tâm thần*
 5. *MPTP, neurotoxin, phá hủy DA neurons và gây PD*

Dopamine levels in a normal and a Parkinson's affected neuron.

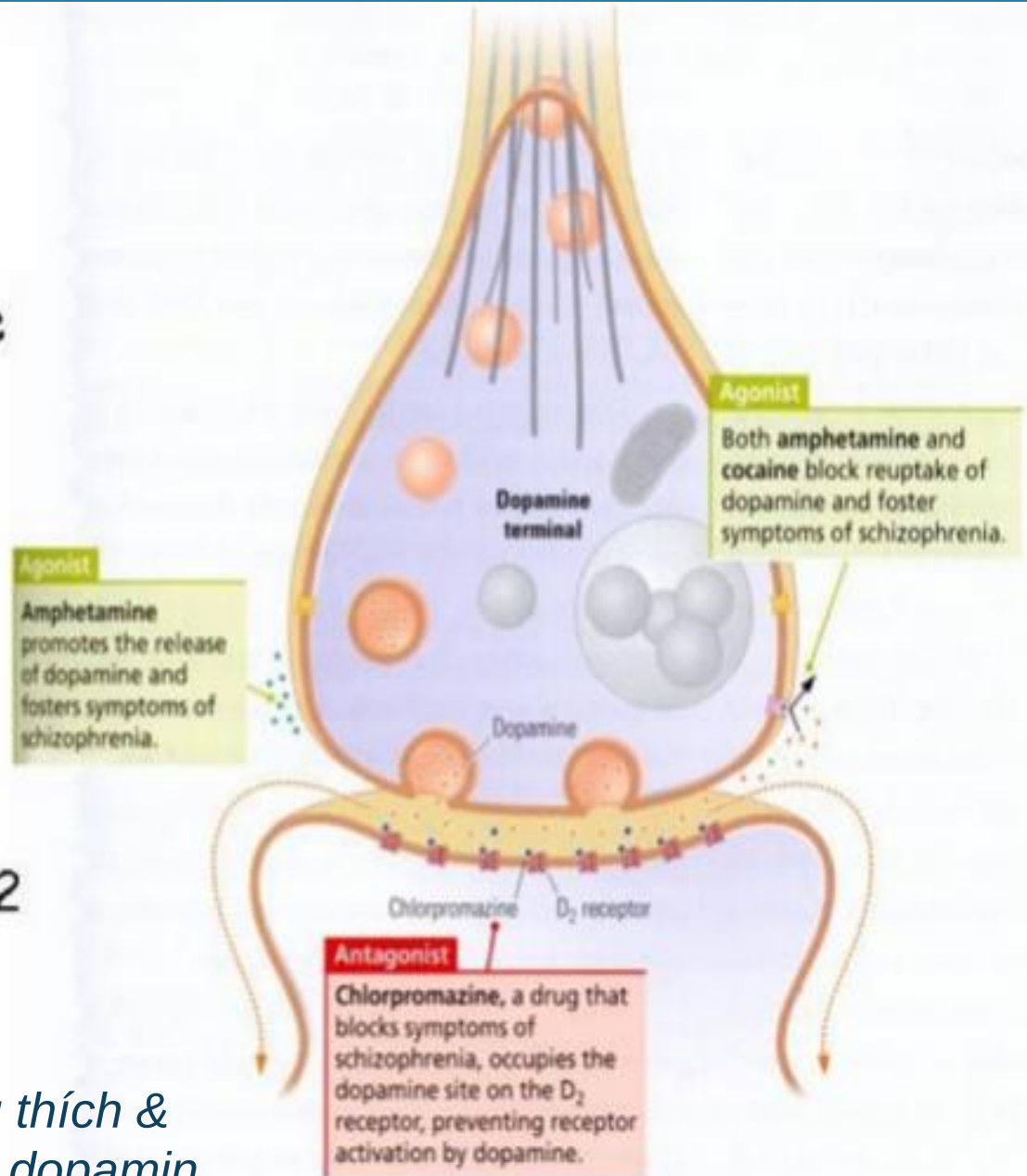


Nghiên cứu đang cho thấy sự khác biệt số lượng và chất DTKK có sẵn trong não người có rối loạn tâm thần so với người bình thường

Chlorpromazine
was the first
effective
neuroleptic
drug

Phenothiazines
block dopamine D₂
receptor

Amphetamine:
kích thích phóng thích &
ức chế reuptake dopamin



4 HORMONES HẠNH PHÚC

Endorphin
Dopamine
Serotonin
Oxytocin



4 HORMONES HẠNH PHÚC AI CŨNG NÊN BIẾT?

Good feelings come from 4 special brain chemicals

Endorphin: the pain-masking chemical

dopamine

Dopamine: the goal achieving chemical



(mang lại niềm vui và cảm giác hài lòng tức thời)

serotonin

Serotonin: the leadership chemical

(nhận được lời khen, sự công nhận)

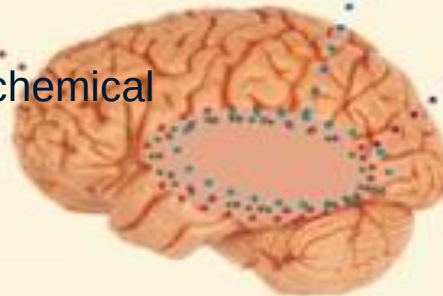


endorphin



oxytocin

Oxytocin: the chemical of love



Norepinephrine, dopamine, serotonin

Chất DTTK chủ yếu

Vai trò quan trọng trong bệnh lý tâm thần

Dopamine và serotonin được quan tâm nhất trong nghiên cứu và điều trị rối loạn tâm thần

D2 – receptors (dopamine) antagonist

- phenothiazines
- haloperidol dùng trong điều trị chống tâm thần

Các bệnh thường kết hợp neurotransmitter ở não

NEUROTRANSMITTER

- Acetylcholine
- Dopamine
- GABA
- Serotonin
- Glutamate

DISEASE

- Alzheimer's
- Parkinson's disease
- Schizophrenia
- Epilepsy
- Migraines
- ADD
- Depression
- Migraine
- stroke





Nhiều chất DTTK quan trọng có liên quan tới các rối loạn tâm thần, bao gồm dopamine, serotonin, norepinephrine, và gamma-aminobutyric acid (GABA).

- ❑ Serotonin và dopamin liên hệ trầm cảm, hưng cảm (mania), và tâm thần phân liệt (schizophrenia).
- ❑ Norepinephrine liên quan tới các trạng thái bồn chồn, kích thích cao độ có thể gây ra chứng rối loạn lo âu (anxiety disorders) và các tình trạng liên quan tới căng thẳng khác.
- ❑ GABA cản trở các xung thần kinh chạy khắp não bộ và có liên quan tới rối loạn lo âu.

Biogenic amine theory of depression
(học thuyết về trầm cảm của biogenic amine)



© BumpyBrains.com

Happy Holidays from three wise neurotransmitters!

Norepinephrine, dopamine, serotonin

Serotonine, Dopamine (DA) và catecholamine khác như Noradrenaline (NA) được coi là có vai trò quan trọng trong bệnh sinh các rối loạn trầm cảm.

Thuốc chống trầm cảm

1. **MAOI** (Monoamino oxydase inhibitor): MAOI cổ điển (1952).
Có 4 loại đang được dùng phổ biến ở Mỹ hiện nay là:
 - + Selegiline
 - + Tranylcypromine (Parnate)
 - + Phenelzine (Nardil)
 - + Marplan
2. MAOIs mới : Brofaromine (Consonar); moclobemide (Aurorix) là loại thuốc ức chế có hồi phục (reversible inhibitor) men monoaminooxidase

Norepinephrine, dopamine, serotonin

2. Thuốc chống trầm cảm 3 vòng (Tricyclic Antidepressant) (1957).

- êm dịu, giải lo âu: Amitriptiline, Elavil, Laroxyl, Triptizol...
- tác dụng hoạt hoá, kích thích mạnh: Melipramin, Imipramin, Nortriptiline, Tofranil.
- trung gian (Anafranil) ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin, cấu trúc hoá học lại giống CTC 3 vòng .

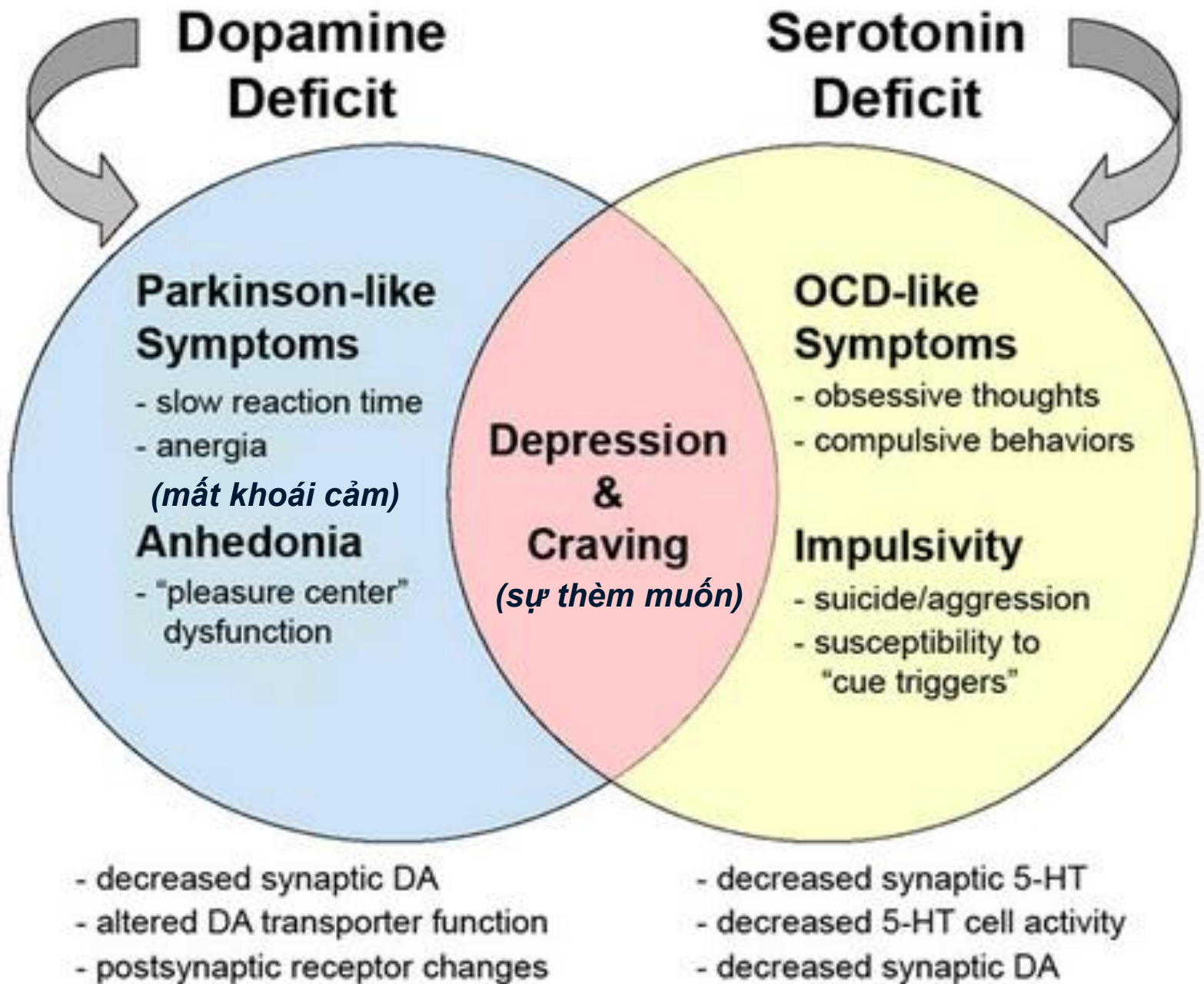
3. Loại không 3 vòng, không IMAO.

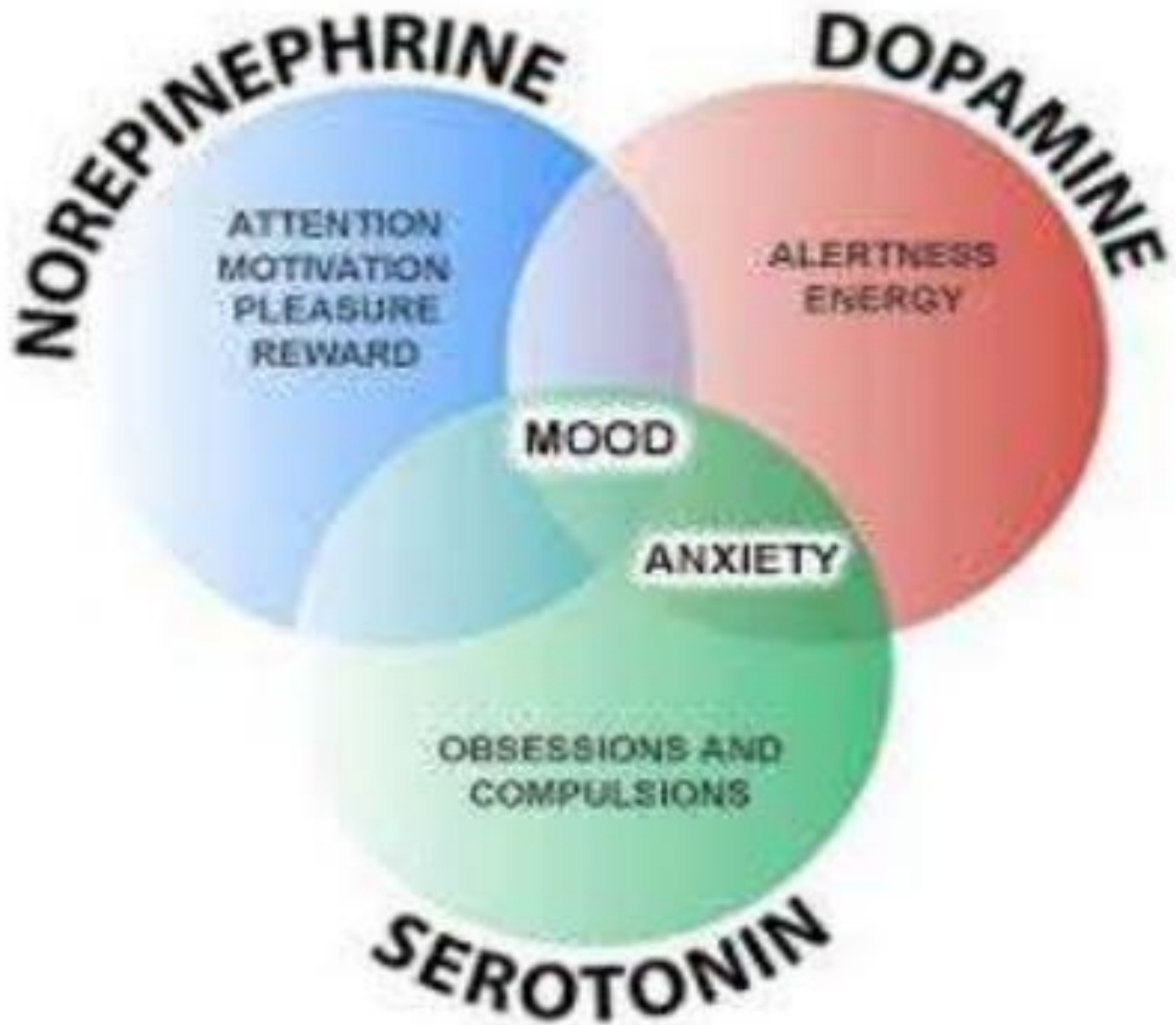
- SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitor)
- Mianserine (Athymil)
- Maprotiline (Ludiomil)
- Vilixazine (vivalan)

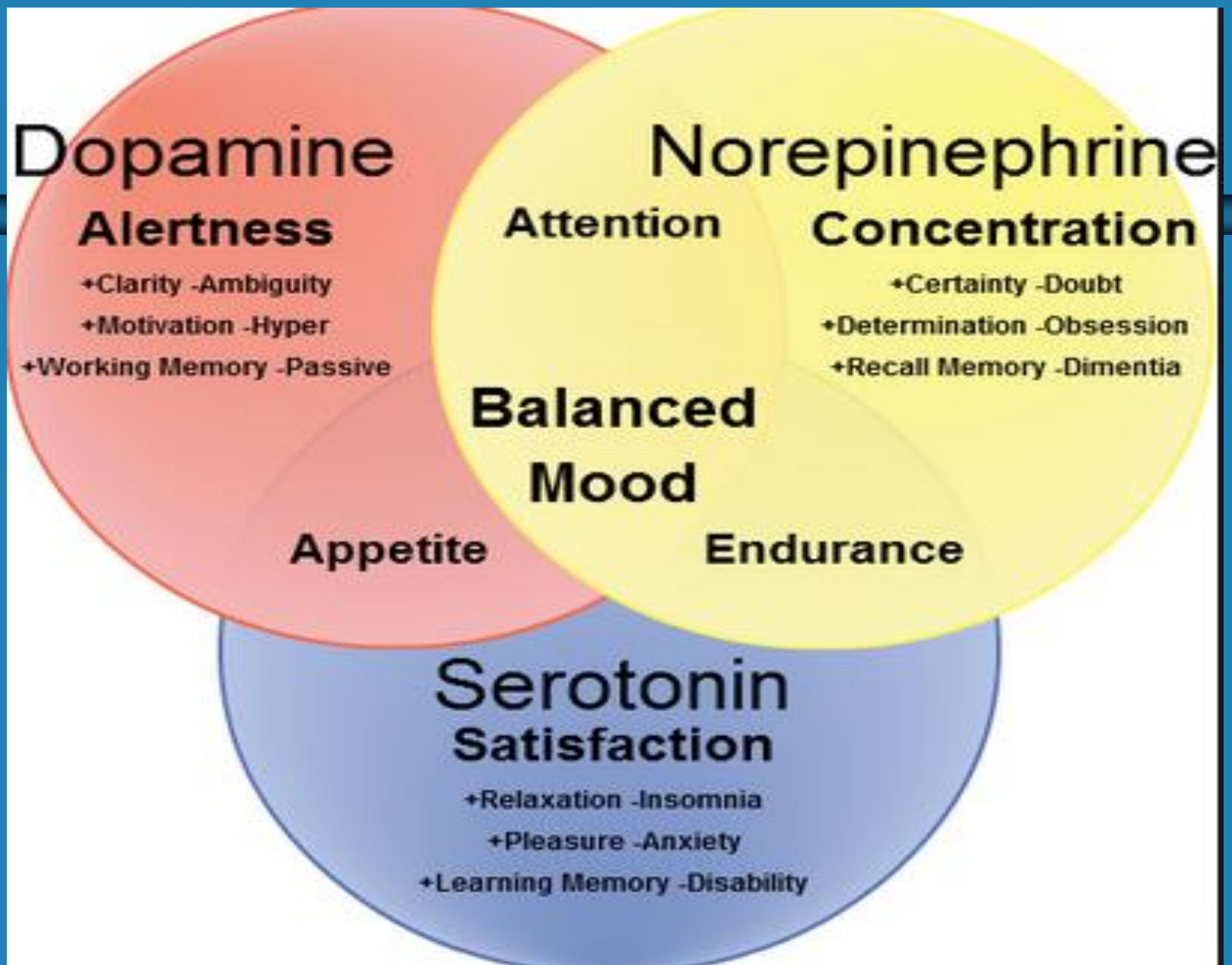
SSRI là loại thuốc chống trầm cảm mới (1984), bắt đầu sử dụng rộng rãi trên thế giới.

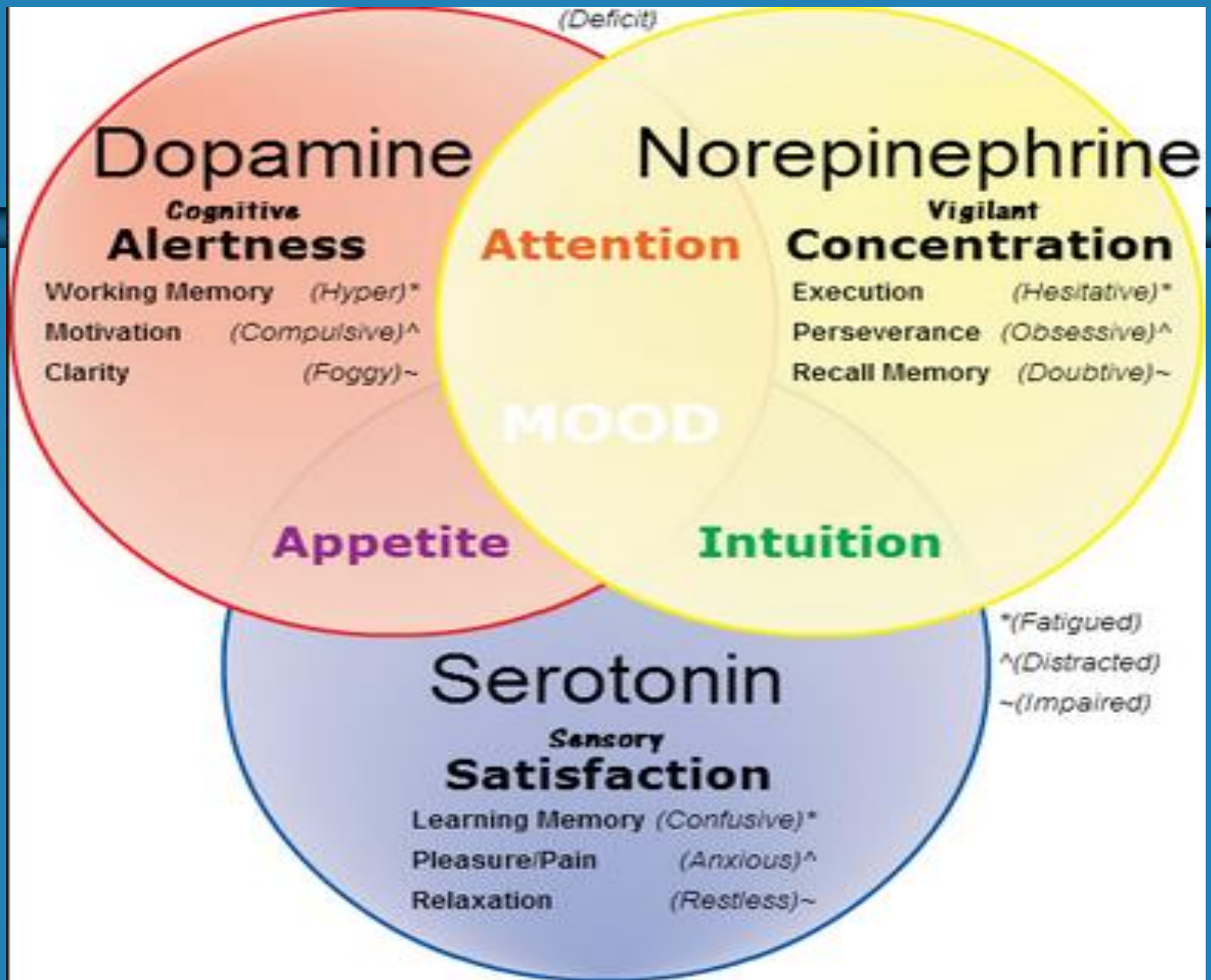
Antidepressant Classes

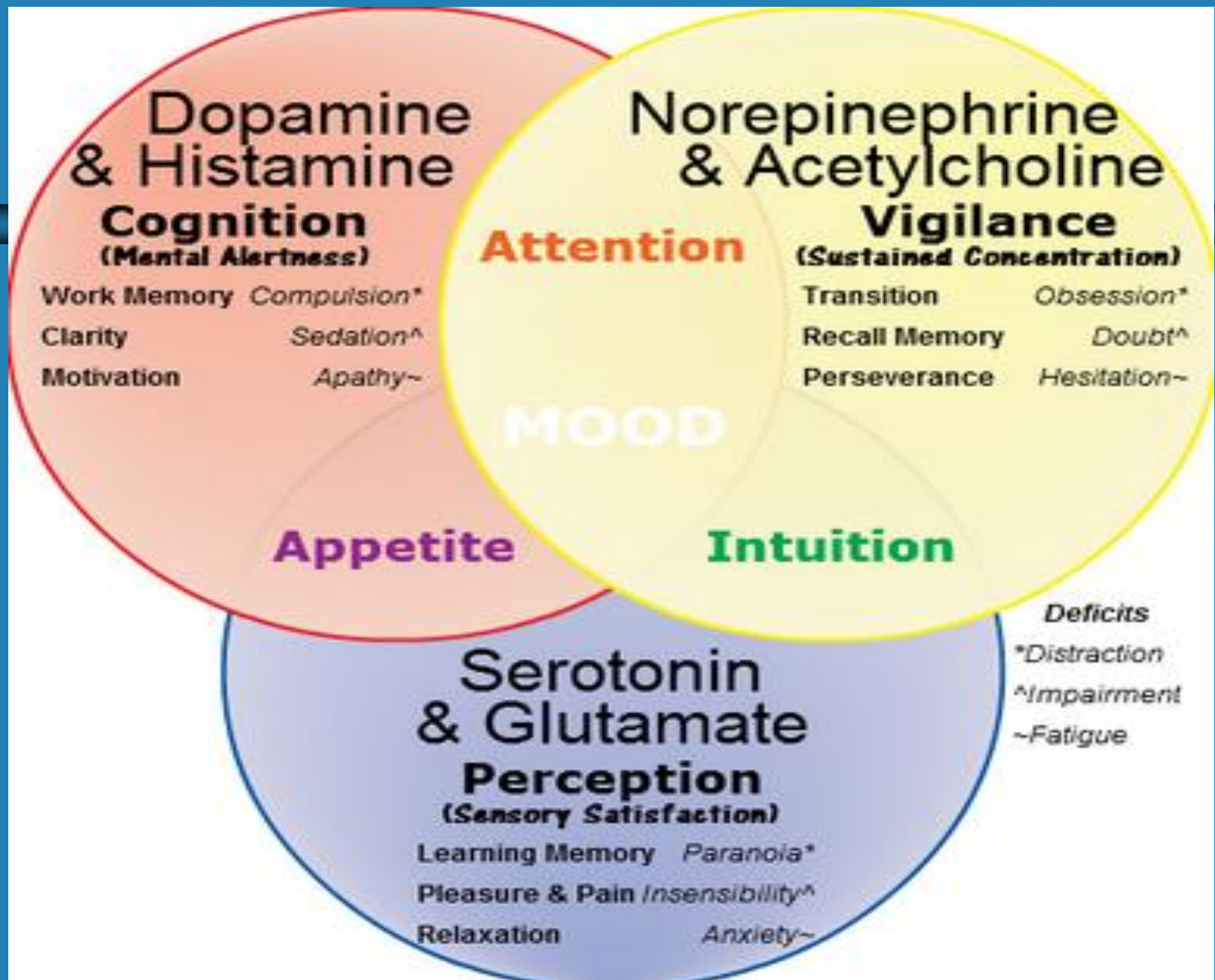
- Serotonin Selective Reuptake Inhibitors(SSRIs)
- Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors(SNRIs)
- Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitors(NDRIs)
- Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors(NRIs)
- Alpha 2 Antagonists as serotonin and norepinephrine Disinhibitors(SNDIs)
- Serotonin Antagonist/Reuptake Inhibitors(SARIs)
- Serotonin Partial Agonist Reuptake Inhibitor (SPARI)
- Tricyclic Antidepressants(TCA)
- Monoamine Oxidase Inhibitors(MAOI)











NICOTINE & NEUROTRANSMITTERS

- Nicotine imitates the action of ACh & binds to ACh receptor.
- Like acetylcholine, nicotine leads to a burst of receptor activity.
- Nicotine activates cholinergic neurons in many different regions throughout your brain simultaneously.
- This stimulation leads to:
 - Increased release of **glutamate**.
 - Stimulation of cholinergic neurons promotes the release of **dopamine**. The production of dopamine causes feelings of reward and pleasure.





Câu hỏi ?