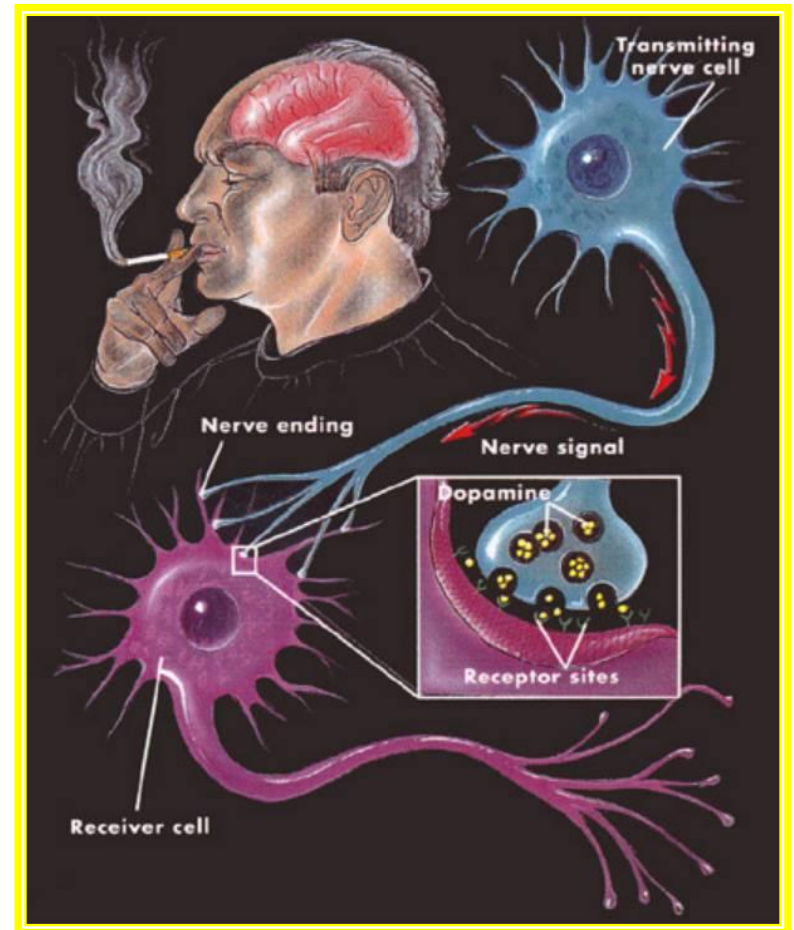
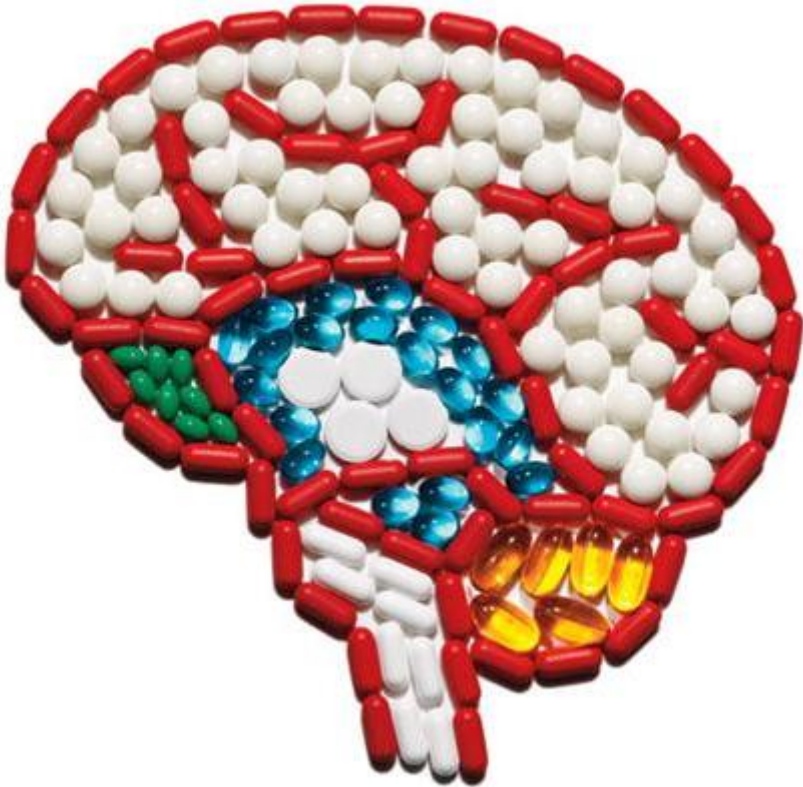
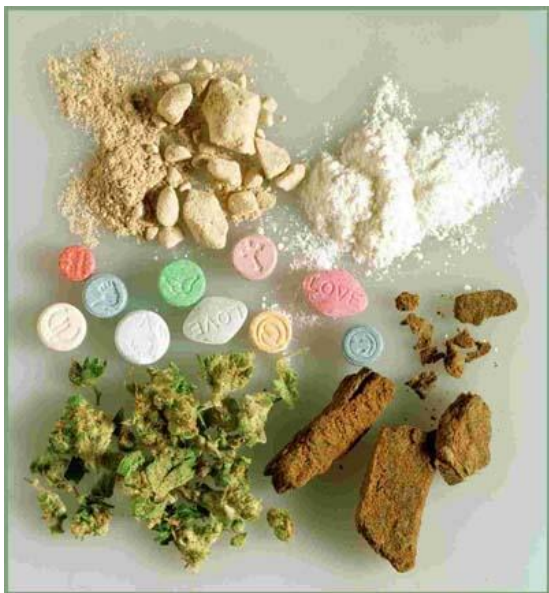


Neurotransmitters and Psychopharmacology



מהו סם/תרופה (Drug)?



- חומר ממקור חיצוני.
- אינו נחוץ לתפקוד תקין של התאים (למשל, ויטמינים לא יחשבו לסמים).
- משנה את תפקודם של תאים.
- פועל במינונים קטנים.
- סמים פועלים דרך אתרי פעולה (Sites of action), כמו רצפטור או אנזים.
- כמעט כל הסמים שמשפיעים על המח וההתנהגות משפיעים על התהליך הסינפטי, למשל על יצור ושחרור הטרנסמיטור, על התקשרות הטרנסמיטור לרצפטור, וכו'.

פרמקו-קינטיקה

- פרמקו-קינטיקה: התהליך בו סמים נספגים, מתפזרים בגוף, עוברים מטבוליזם, ומופרשים אל מחוץ לגוף:
- הגעה מאתר ההזרקה אל מחזור הדם
- מעבר מחסום הדם-מוח
- הגעה לאתר ההשפעה במוח
- פירוק הסם והפרשתו אל מחוץ למוח ולגוף

מסלולי מתן הסם

מתן חלחולתי

בליעה

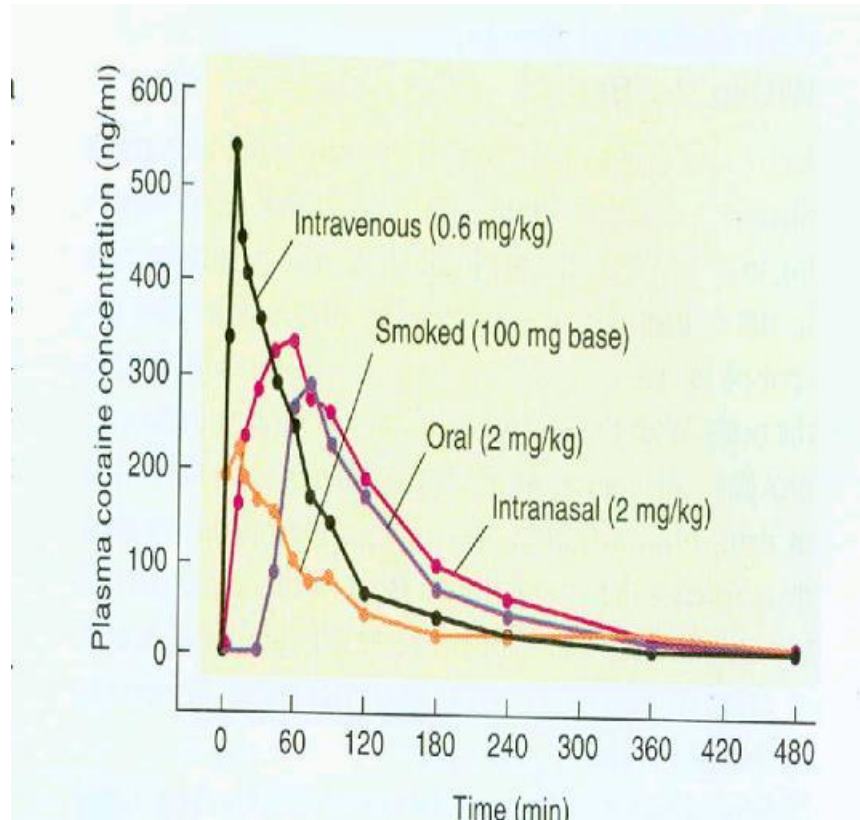
הזרקה תוך-צפקית

הזרקה תת-עורית

הזרקה תוך-שרירית

שאיפה (הסנפה)

הזרקה תוך ורידית

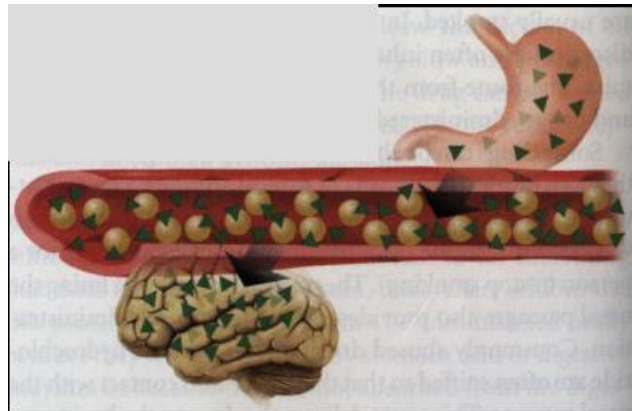
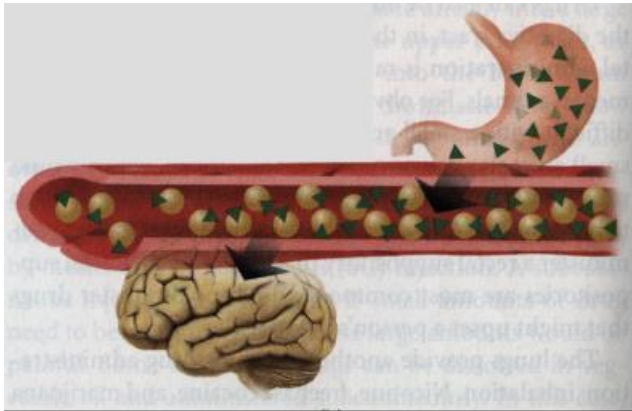
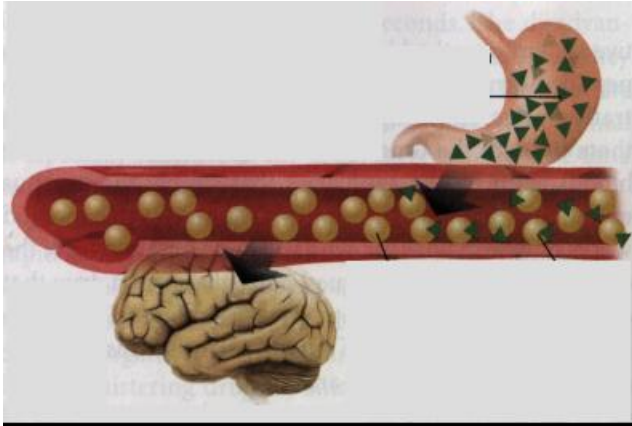


- בסוגים שונים של מתן סם מקבלים הבדלים במהירות ההשפעה ובמשך ההשפעה.

התפשטות הסם בגוף

- הגעת הסם מהדם אל אתר המטרה במוח תלויה בעיקר במסיסותו בשומן.
- מצד אחד, ככל שהמסיסות גדולה יותר – התפשטות הסם מהירה יותר.
- מצד שני, למולקולות שומניות יש נטיה להצמד ב-Depot binding.

Depot binding



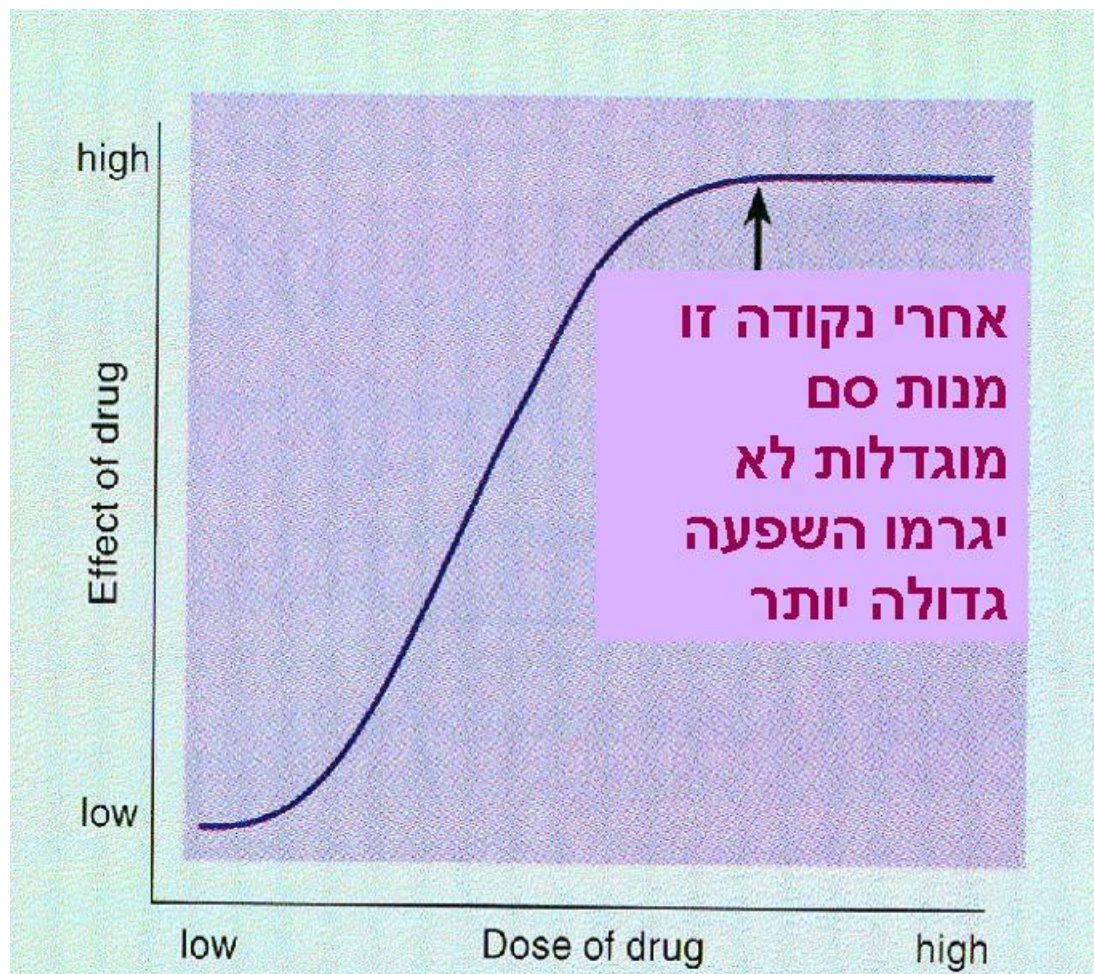
- מושג זה מתאר את העובדה שישנם סמים הנוטים להקשר לרקמות או לחלבונים שונים.
- לדוגמה, סמים המסיסים בשומן נוטים להקשר לחלבון אלבומין בדם.
- **Depot binding** מעכב את תחילה ההשפעה, אך מאריכה את משך ההשפעה.

מטבוליזם של סמים וסילוקם

- אנזימים שונים (בכבד, בדם ובמוח) מפרקים את הסמים.
- לרוב הפירוק מנטרל את הסם, ותוצרי הפירוק מופרשים מן הגוף.
- לעתים הפירוק יכול דווקא להפוך את הסם לפעיל.

יעילות הסם

השפעה



נמוך

מינון

גבוה

• עקומת-Dose-Response

• מינון – לפי משקל גוף (בד"כ מ"ג לק"ג)

העצה



מדד תרפויטי

- את מרווח הביטחון של סם ניתן לחשב לפי המדד התרפויטי שלו:

$$\frac{\text{מנה הגורמת לפעילות לא-רצויה ב-50\% מהנבדקים}}{\text{מנה הגורמת לפעילות רצויה ב-50\% מהנבדקים}} = \text{מדד תרפויטי}$$

ככל שהמדד התרפויטי גבוה יותר, התרופה בטוחה יותר, וככל שהוא נמוך – מנת יתר היא מסוכנת יותר.

סיבות להבדלי יעילות בין סמים

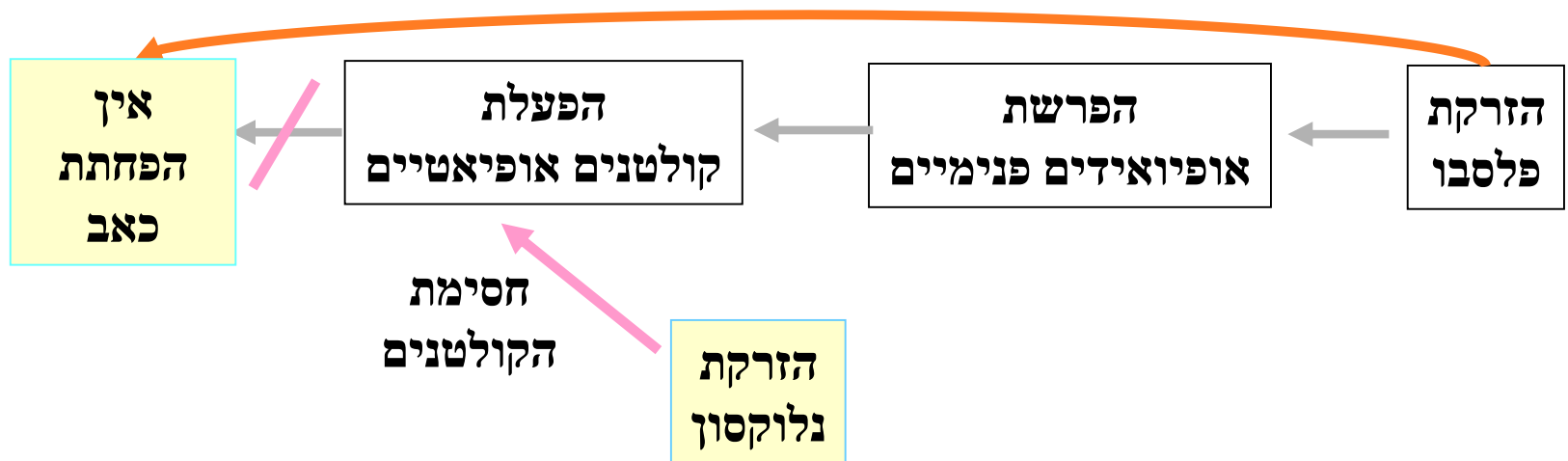
(1) אתרי ומנגנוני פעולה שונים: בד"כ פעילות במוח יעילה יותר מפעילות בפריפריה (מורפין לעומת אקמול).

(2) אפיניות שונה: מידת הקלות בה הסם מתחבר למולקולות המטרה שלו. ככל שהאפיניות גבוהה יותר דרוש מינון נמוך יותר ליצירת השפעה.

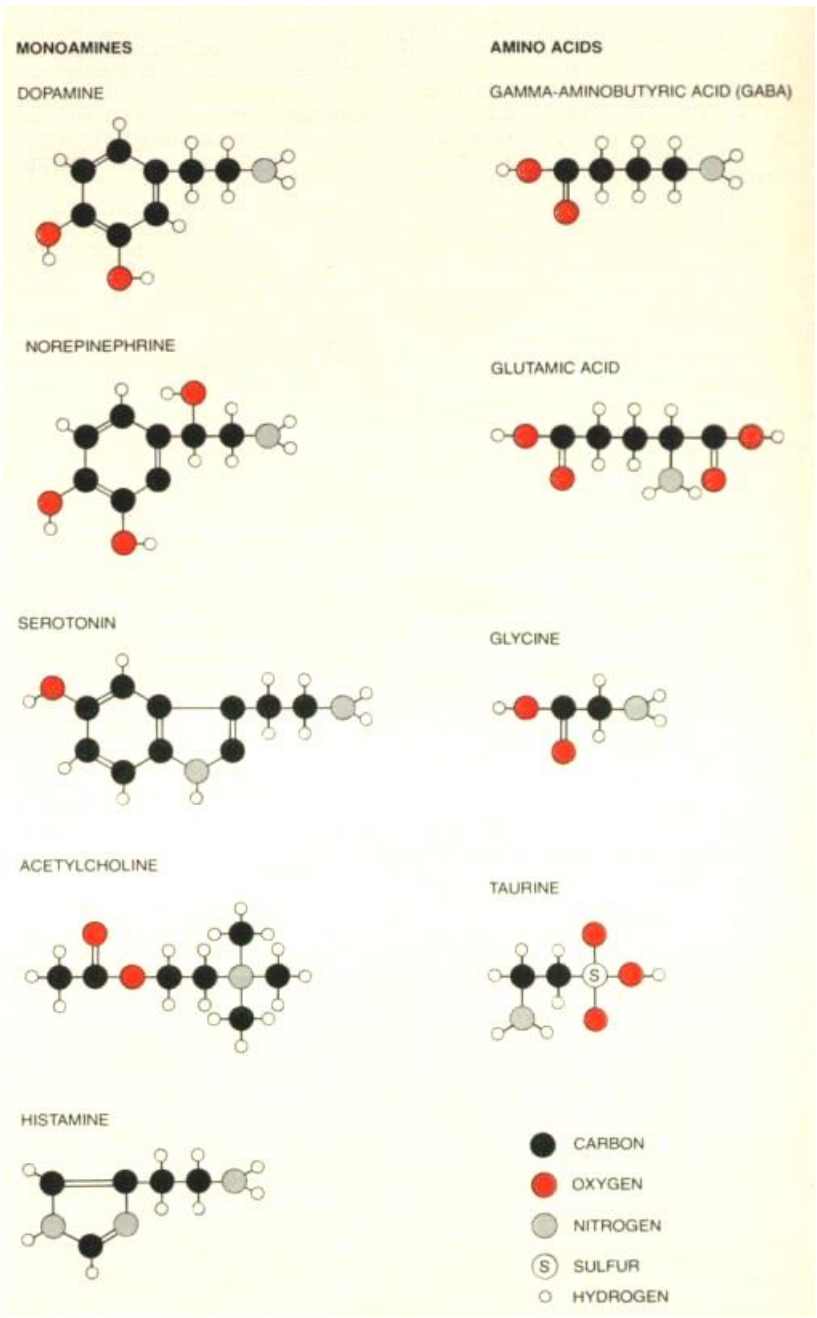
* סם אידאלי יהיה בעל אפיניות גבוהה לאתר הפעולה הרצוי, וזיקה נמוכה לאתרים בהם נגרמות תופעות הלוואי שלו.

אפקט הפלסבו

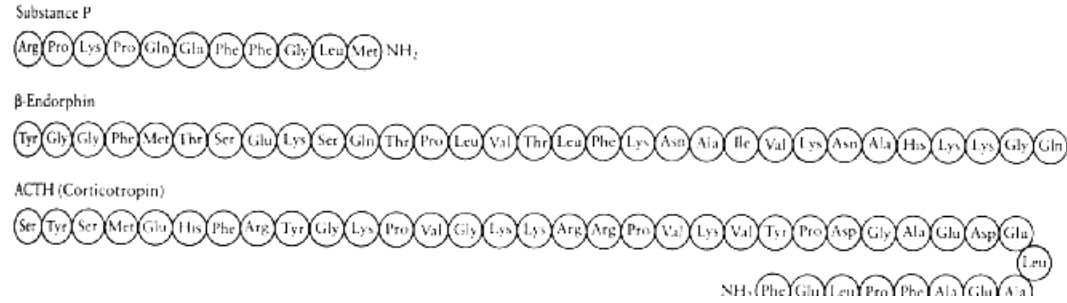
- בנוסף להשפעה הספציפית של הסם, יש לו גם השפעה לא ספציפית שתלויה בפרוצדורה של לקיחת הסם. בבני אדם, השפעת הסם תלויה גם בצפיה של הנבדק לגבי תוצאות ההשפעה. השפעה לא ספציפית זו נקראת אפקט הפלסבו.
- פלסבו הוא חומר חסר פעילות ביולוגית, הניתן כביקורת לעצם הפעולה של מתן התרופה.
- ניסוי לדוגמה:



“Classical” neurotransmitters



Neuropeptides



Dale’s Principal: Each neuron releases only one type of neurotransmitter



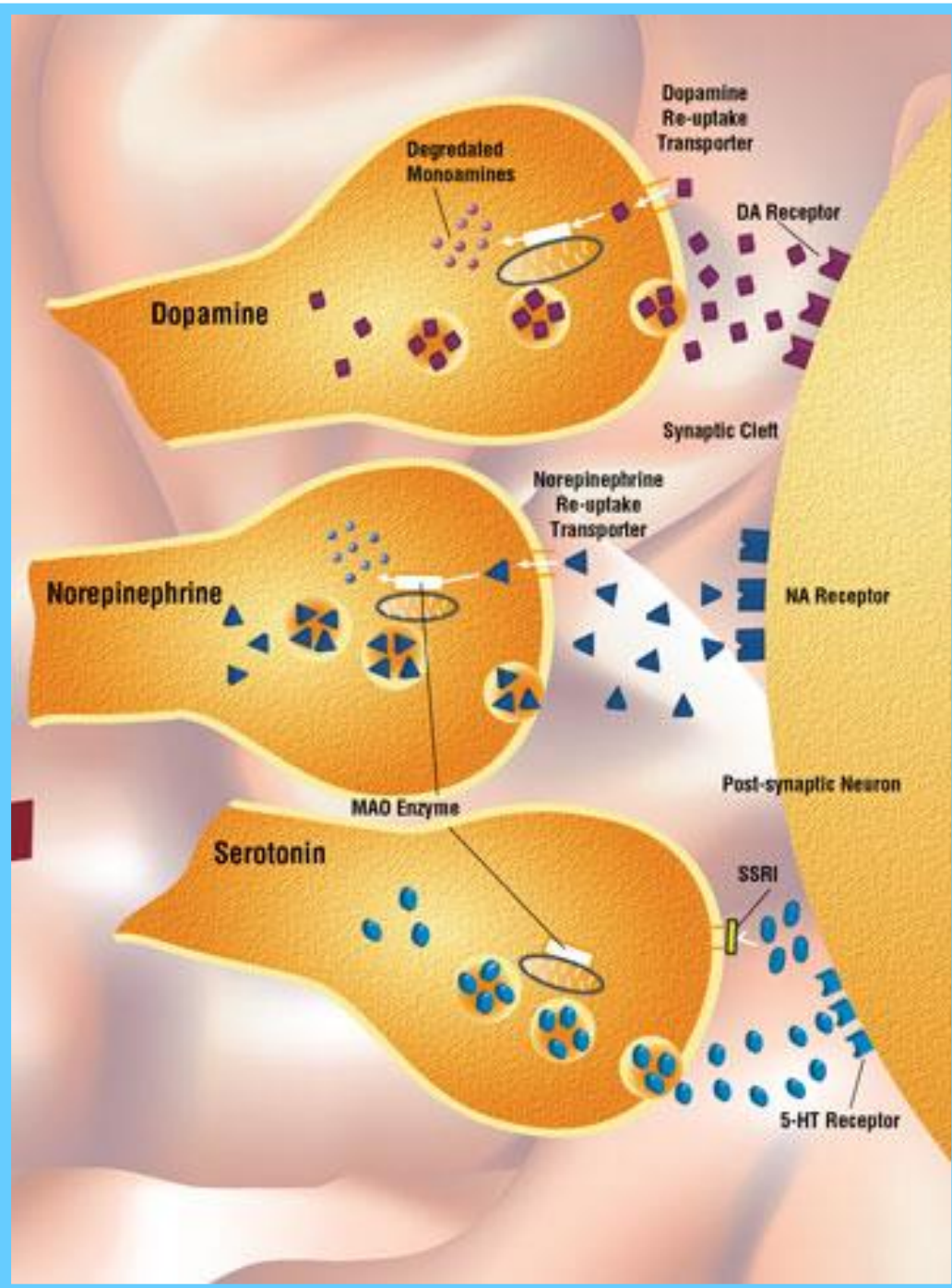
Sir Henry Dale
Nobel Prize 1936



באופן כללי, ניתן לחלק את הנוירורנסמיטורים לשני סוגים:

(1) טרנסמיטורים קלאסיים (שהם הראשונים שהתגלו ונחקרו): בעלי מולקולה קטנה. מלבד טרנסמיטור אחד, סוג זה הוא בעל מבנה כימי המבוסס על חומצה אמינית אחת, לעיתים בפני עצמה, בלי שינוי כימי כלשהוא, ולעיתים עם שינוי כימי קטן של מבנה החומצה האמינית.

(2) נוירופפטידים, שהם שרשראות קצרות של חומצות אמיניות (בין שתיים למאה).



הקביעה איזה נוירורנסמיטור
יווצר ויופרש באיזה נוירון תלויה
באנזימים הייחודיים שהנוירון
הזה מבטא ושאתראים לסינטזה
של הנוירורנסמיטור בעל
המולקולה הקטנה, או
בנוירופפטידים שהנוירון מייצר.
יש לציין שלמרות שהגרעין של
כל תא בגוף מכיל את כל הגנים,
רק חלק קטן מהם מבוטא, כלומר
עובר שיעתוק ותרגום, בכל תא
בודד. כלומר רק תאים שמבטאים
גן לאנזים מסוים שגורם לסינטזה
של נוירורנסמיטור מסוים יהיו
אלה שישתמשו בנוירורנסמיטור
זה.

אוטו לוי מתאר את קבלת הרעיון לערוך את "ניסוי הלב" המפורסם שלו:

"In the night of Easter, Saturday 1921, I awoke, turned on the light, and jotted down a few notes on a tiny slip of paper. Then I fell asleep again. It occurred to me at six o'clock in the morning that during the night I had written down something most important, but I was unable to decipher the scrawl. That Sunday was the most desperate day in my whole scientific life. During the next night, however, I awoke again, at three o'clock, and I remembered what it was. This time I did not take any risk; I got up immediately, went to the laboratory, made the experiment on the frog's heart, described above, and at five o'clock the chemical transmission of nervous impulse was conclusively proved."



Otto Loewi
Nobel prize, 1936



הניסוי של Otto Lewi (1921)

גרוי של הוואגוס המחובר ללב מבודד של צפרדע, גרם להאטת קצב פעימות הלב. לב נוסף, שחובר ללב הראשון על ידי צינורית שמאפשרת זרימת נוזלים, האט גם הוא את פעילותו.

הניסוי הוכיח לראשונה את המציאות של חמר שמשחרר מהאקסונים של העצב, מתפשט בנוזל ומשפיע על רקמת המטרה (נוירותרנסמיטור).

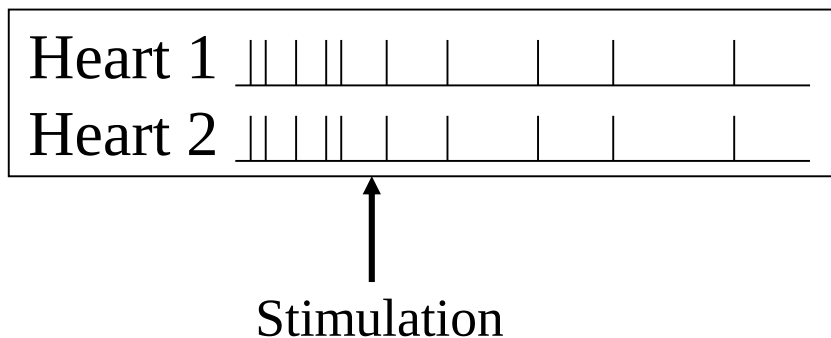
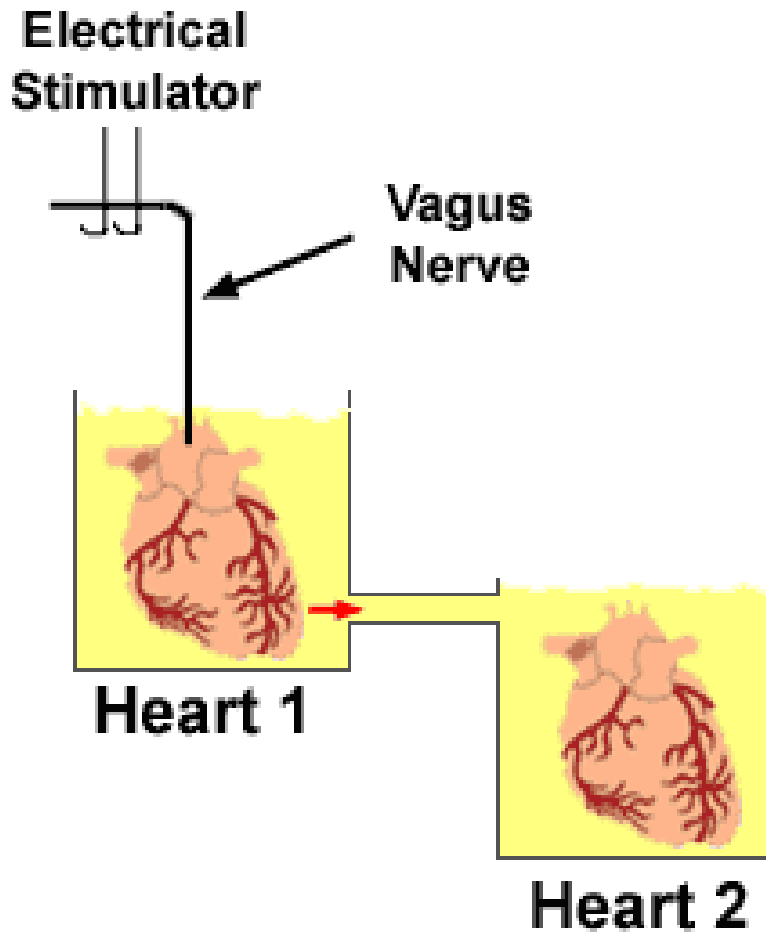
לאחר מספר שנים החמר בודד, זוהה,

וקבל שם: **אצטילכולין**.

(Otto Lewi ו Henry Dale חלקו פרס

נובל ב 1936 על גילוי אצטילכולין

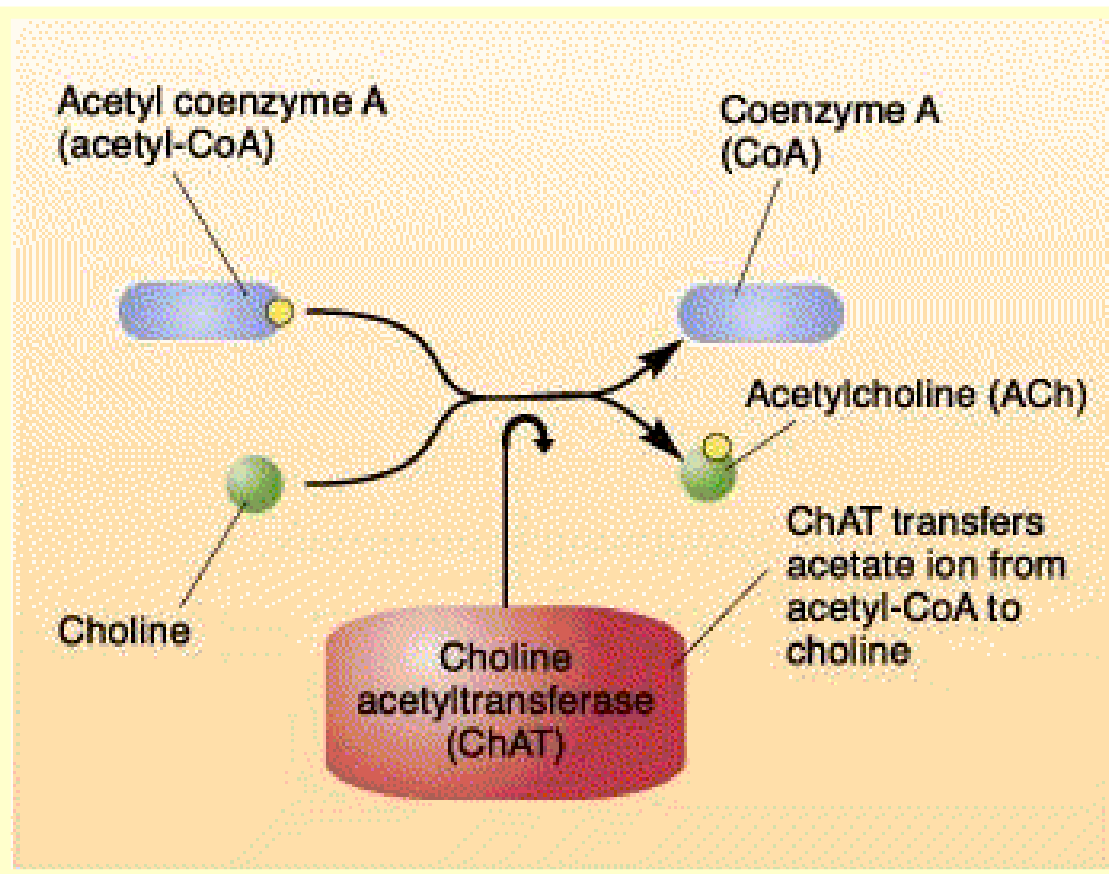
כנוירותרנסמיטור)



אצטילכולין - ACh

- מהווה נוירوترנסמיטור חשוב בתקשורת בין המוח והגוף משום שהוא זה שמתווך את הקשר הסינפטי בין טרמינלים של אקסונים של מוטוניירונים (נוירונים בחוט השדרה ששולחים אקסונים לסיבי שריר ספציפיים) והשרירים.
- הקשר בין הטרמינלים של אקסונים אלה לסיבי השריר נקרא ה-neuromuscular junction והוא מחייב שחרור של אצטילכולין שמתחיל את מנגנון ההתכווצות של השריר.
- אצטילכולין הוא גם נוירותרנסמיטור בתקשורת העיצבית בין המוח והאברים הפנימיים (למשל, שחרור של אצטילכולין מפחית את קצב ההתכווצות של שריר הלב).
- אצטילכולין מסונטז גם במספר אזורים ספציפיים של המוח, ומעורב באספקטים התנהגותיים רבים, כולל תפקודים קוגניטיביים (בפרט למידה וזיכרון), שנת חלום, וקשב.

Biosynthesis of Acetylcholine



הסינטזה של אצטילכולין היא פשוטה, ומזורזת על ידי אנזים אחד בלבד בשם Choline Acetyl Transferase (ChAT) משני מרכיבים שנמצאים בתא: Acetyl CoA הוא חמר שמצוי בכל התאים בגוף, כיון שהוא משתתף בתהליכים ביוכימיים רבים הקשורים ליצור אנרגיה מחמרי מזון. כולין הוא חומר שאיננו מיוצר בגוף אלא צריך להגיע מהדיאטה (למשל, בשר, ביצים, דגים, כרובית ברוקולי, תרד). בסוף הראקציה, האצטיל נשאר צמוד לכולין, וה-CoA חפשי להתקשר לאצטיל נוסף.

סמים המשפיעים על הפרשת אצטילכולין

בגלל חשיבותו לתפקוד של מערכות גופניות קריטיות, כמו השרירים והאברים הפנימיים, חמרים שמשפיעים על שחרור אצטילכולין יהיו רעלים חזקים.

• רעל האלמנה השחורה - מעורר שחרור ACh.



בוטולינום (Botulinum)

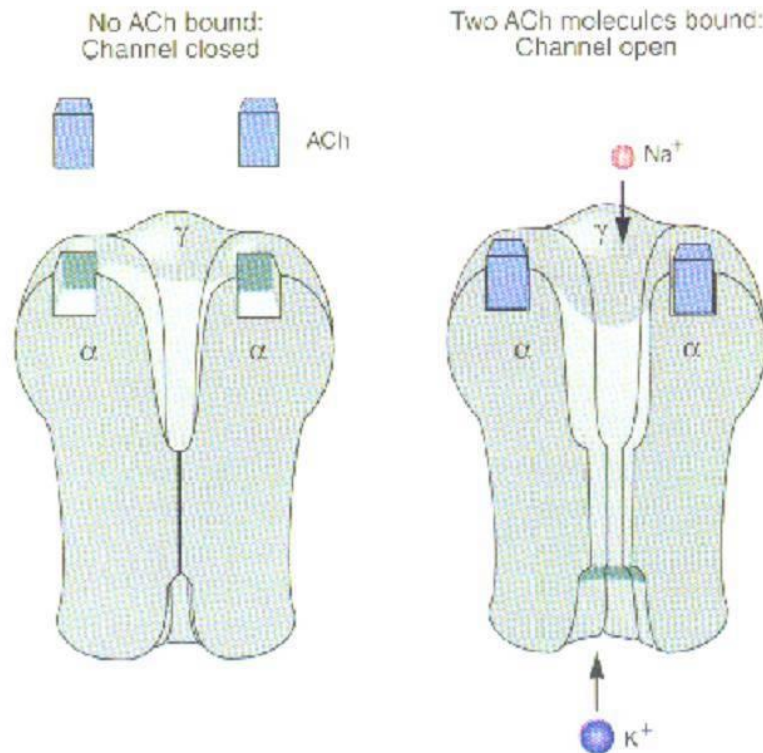
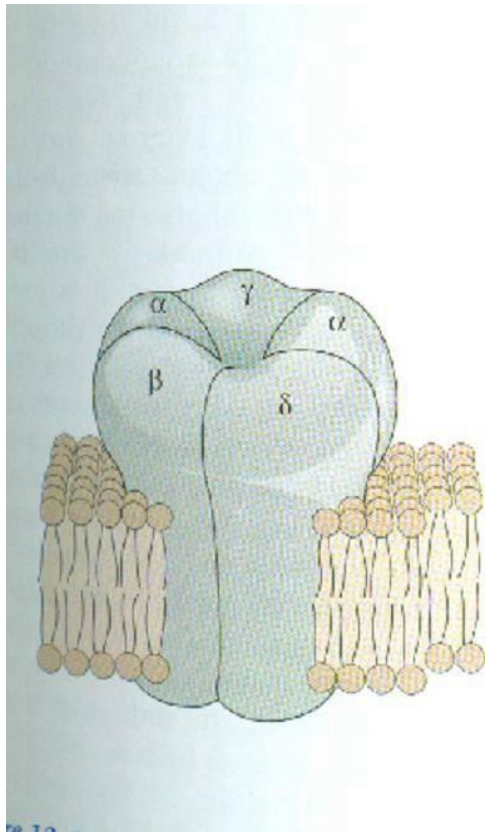
מדכא הפרשת ACh. בעל רעילות

גבוהה ביותר, אם כי בכמויות קטנות משמש להחלקת קמטים ע"י שתוק שרירי הבעה

הרצפטור הניקוטיני (Nicotinic receptor) של אצטילכולין

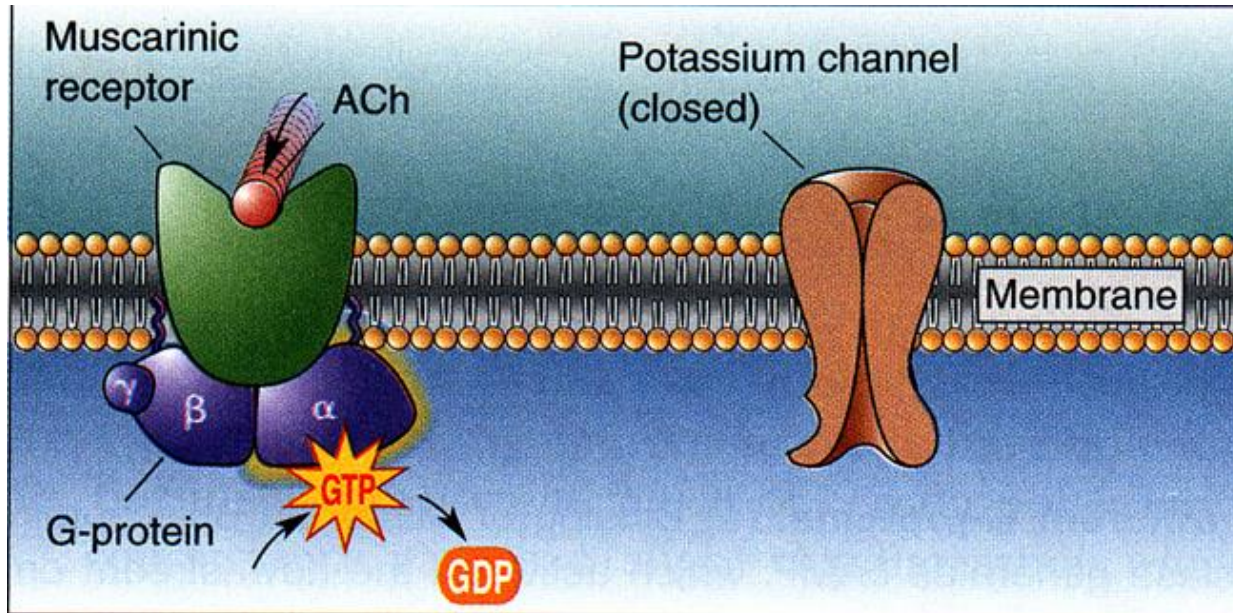


האצטילכולין שמשתחרר לסינפסה יכול להתקשר לשני סוגי רצפטורים. הללו התגלו כשנמצאו חמרים כימיים שיכולים להפעיל באופן ספציפי סוג מסוים אחד של הרצפטורים ולא את השני (אצטילכולין משפיע על שניהם).
החמר ניקוטין מפעיל סוג רצפטור אחד, שלכן נקרא הרצפטור הניקוטיני.

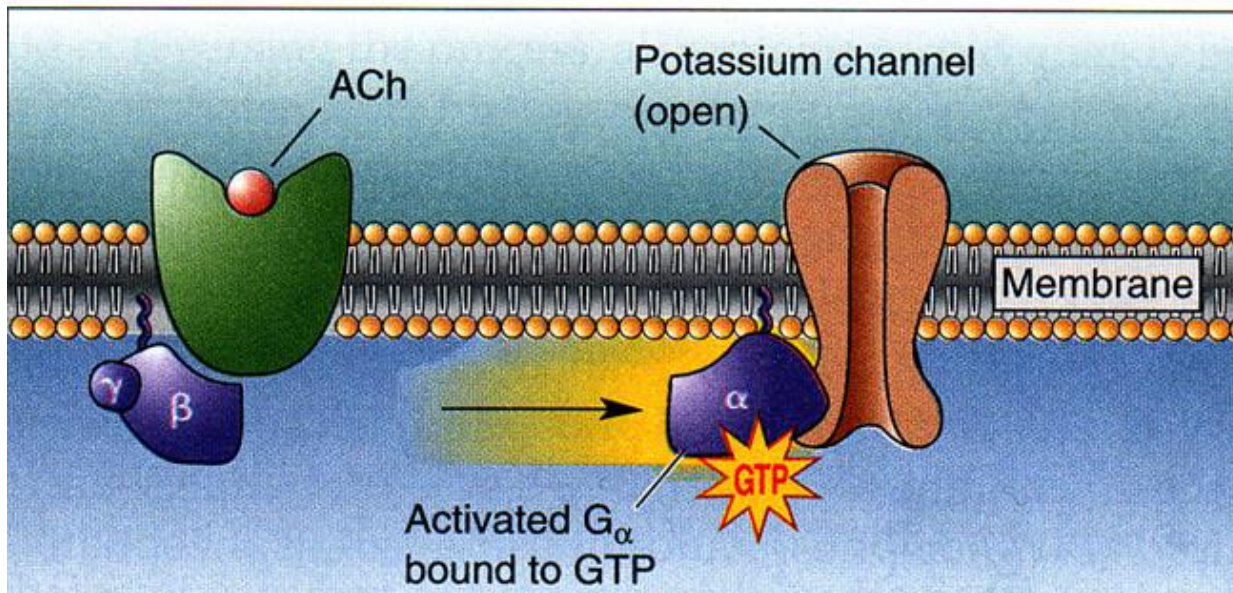


זהו הרצפטור שנמצא על השרירים וכן באזורים שונים במח, בניהם אזורים שמעורבים בהתמכרות לסמים. הפעלה של רצפטור זה פותחת תעלת נתרן כך שהיא גורמת לאקסיטציה של תאי המטרה.

הרצפטור המסקריני (Muscarinic receptor) של אצטילכולין



(a)



חמר אחר בשם מסקרין מפעיל
רצפטור מסקרני שנמצא על
שרירים חלקים באברים
הפנימיים וכמו כן במח. הפעלה
של רצפטור זה מפעילה חלבון
G שגורם לפתיחת תעלה
לאשלגן ולכן לקיבוע מתח
הממברנה ואינהיביציה של תא
המטרה.

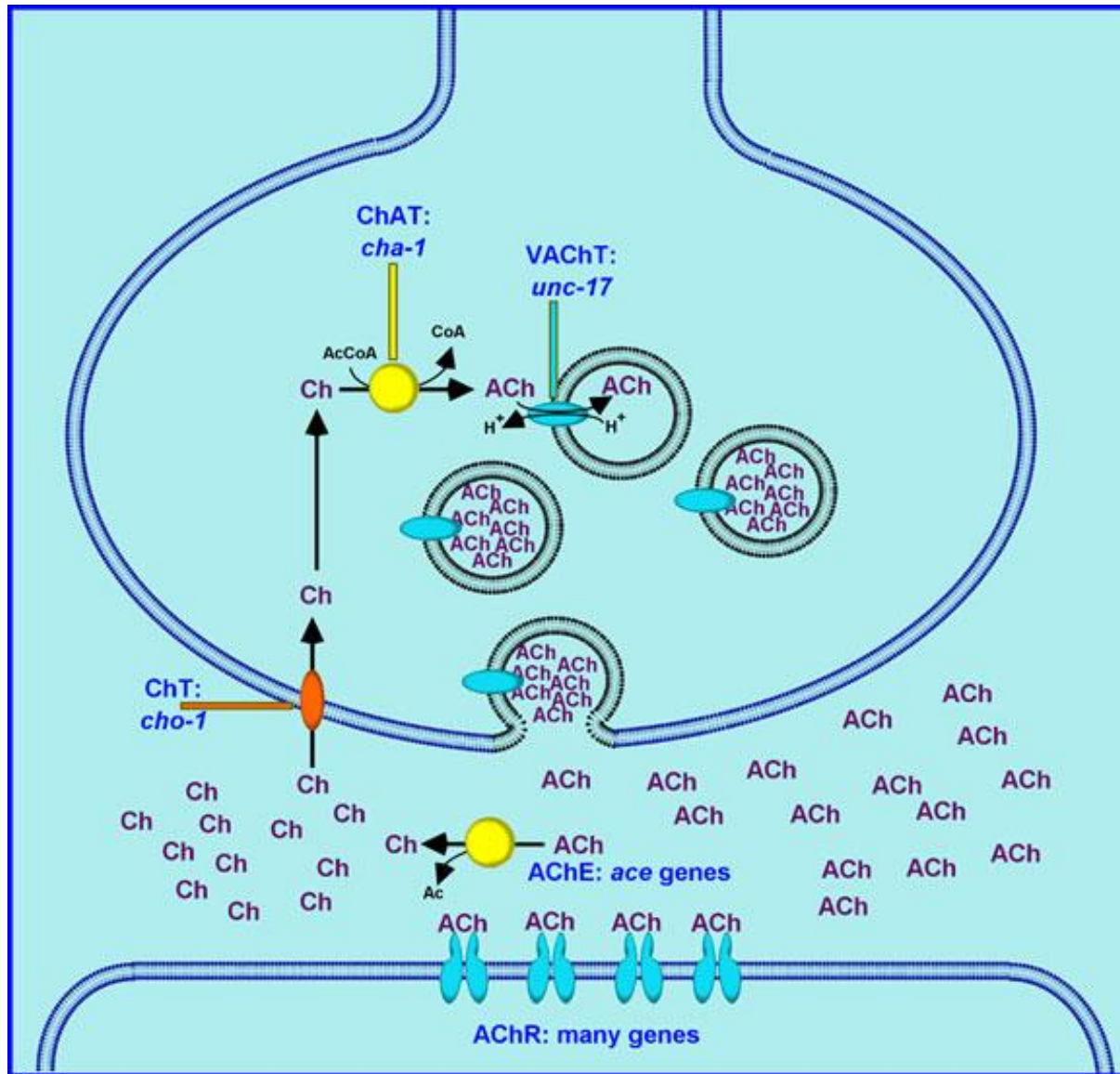
אי לכך, מה שחשוב להעברה
סינפטית זה לא רק הטרנסמיטור
המשתחרר אלא סוג הרצפטור
שהטרנסמיטור מתקשר אליו.

סמים המשפיעים על קולטני ACh



- מלבד ניקוטין ומסקרין ישנם חמרים רבים שמתקשרים לרצפטורים הכולינרגיים.
- ישנם חמרים (סמים) שמתקשרים לרצפטור ומפעילים אותו (כמו אצטילכולין, ניקוטין ומסקרין). חמרים כאלה נקראים בשם כללי **אגוניסטים (Agonists)**.
- חמרים אחרים מתקשרים לרצפטור ולא מפעילים אותו (כלומר לא פותחים תעלה או מתחילים שרשרת פעולות ביוכימיות בתא), אך עם זאת הם מונעים את היכולת של אצטילכולין להתקשר לרצפטור. חמרים כאלה נקראים בשם כללי **אנטגוניסטים (Antagonists)**.
- דוגמאות לאנטגוניסטים:
 - קורארה (Curare) – חוסם קולטנים ניקוטיניים.
 - אטרופין (Atropin) – חוסם קולטנים מסקרניים

אצטילכולינאסטרז (Acetylcholinesterase)



הפרוק של אצטילכולין
לאחר שחרורו למרווח
הסינפטי נעשה על ידי
האנזים
אצטילכולינאסטרז.
אנזים זה מפרק את
האצטיל כולין למרכיביו:
אצטיל וכולין. הכולין
ממוחזר על ידי הכנסתו
לטרמינל הפרה-סינפטי
באמצעות טרנספורטר,
כדי שיוכל לשמש כחומר
מוצא (פרה-קורסור)
ליצירת אצטילכולין
חדש.

Nerve Gas (e.g., Sarin)

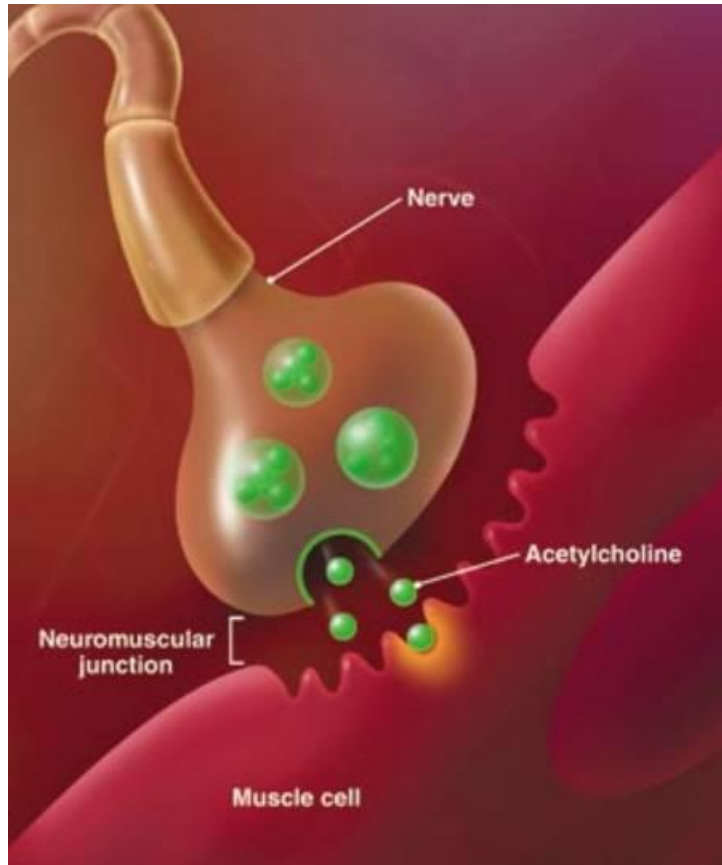
Irreversible inhibitor of AChE

הרבה רעלים, כולל חמרי הדברה וחמרי נשק ביולוגי פועלים על אנזים זה ובכך משנים את הכמויות של אצטילכולין בסינפסה. למשל, גז עצבים (כמו סרין) הוא מעכב של אצטילכולינאסטרז. כלומר, הוא מפריע לפעילות של אצטילכולינאסטרז ולכן יש יותר מדי אצטילכולין בסינפסות. היעילות שלו גדולה כי הוא מתקשר לאנזים באופן בלתי הפיך (לא רברסיבילי) ומנטרל אותו לגמרי.



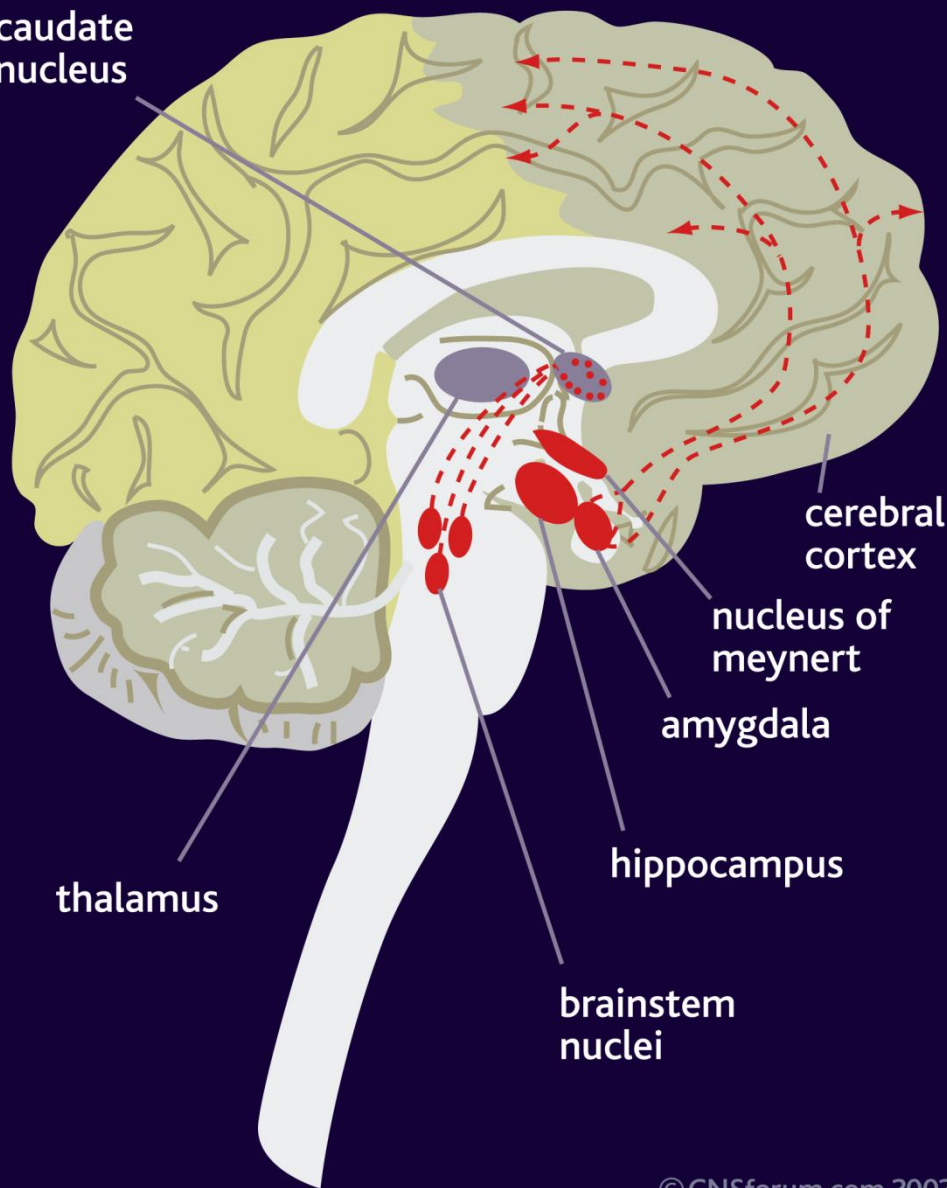
אטרופין

- האטרופין (הקיים במזרק שנמצא בערכות האב"כ), הוא חוסם רצפטורים מסקרینیים (אנטגוניסט) לאצטילכולין ולכן הוא מונע מעודפי האצטילכולין שנשארים בסינפסות (כיון שאין פרוק אנזימטי בהשפעת גז העצבים) מלהתקשר לרצפטורים ולבצע את פעילותו.



גרעינים כולינרגיים במח

caudate
nucleus



cerebral
cortex

nucleus of
meynert

amygdala

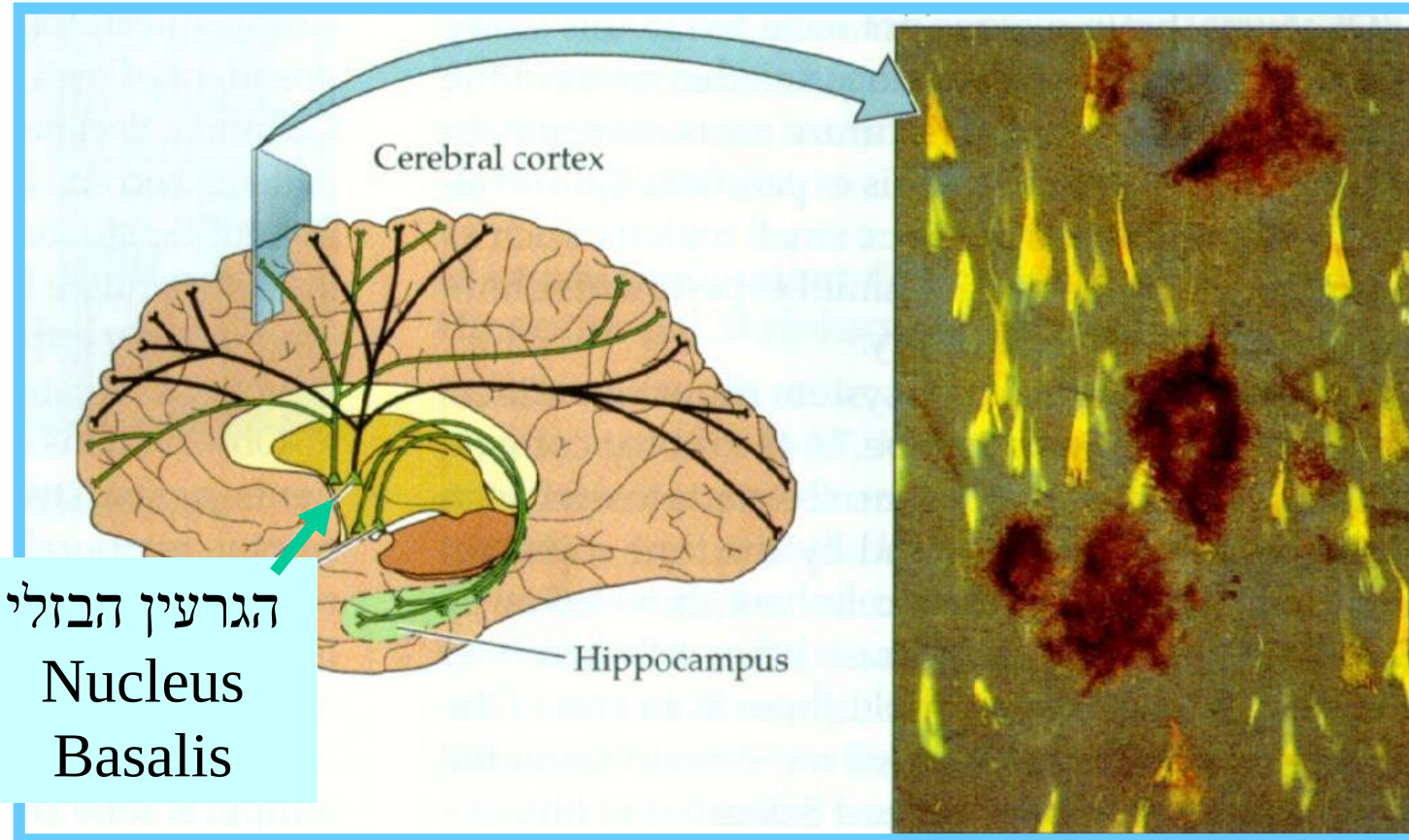
hippocampus

brainstem
nuclei

thalamus

אצטילכולין מעורב
בפעילויות רבות של המח,
בעיקר בפעילויות
קוגניטיביות כמו למידה,
זיכרון, קשב ועוררות, וכמו
כן גם באכילה, שתיה,
וויסות טמפרטורה,
אגרסיביות, שינה וכאב (כל
אלה הם כמובן פעילויות
שעוד טרנסמיטורים
משתתפים בהן). שינויים
בפעילות הכולינרגית יובילו
לשינויים בפעילויות אלה.

אזור ספציפי שבו מרוכזים הרבה תאים כולינרגיים נקרא הגרעין הבזלי (**basal nucleus**), שנמצא קצת קדימה ומתחת לגרעינים הבזליים (אם כי איננו חלק מהם). נוירונים באזור זה שולחים אקסונים לחלקים נרחבים של הקורטקס וחיוניים לפעילות קוגניטיבית תקינה. מוות של נוירונים באזור זה הוא אחת הסיבות למחלת אלצהיימר, שהיא מחלה ניוונית של המח שמתפתחת בעיקר בזיקנה וגורמת לירידה דרמטית בזיכרון, התמצאות, ובהמשך בכל הכישורים המנטליים.



סמנים פתולוגיים
(פלאקים) במח של
חולה אלצהיימר

חוסמי AChE משמשים לטיפול במחלת אלצהיימר



התרופות הנוכחיות לטיפול במחלה (קוגנקס, אריספט, ואקסלון) מבוססות כולן על חסימה של אצטילכולינאסטרז – כמובן שלא חושפים את החולים לגז עצבים אלא משתמשים בחמרים יותר "עדינים" שחוסמים את האנזים באופן פחות מוחלט ורברסיבילי.

פרופ' מרתה רוזין,
האוניברסיטה העברית,
פיתחה את התרופה
אקסלון



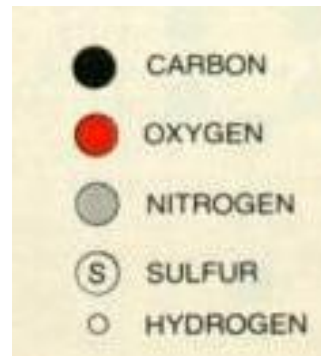
הטרנסמיטורים המונואמיניים (Monoamines)

המונואמינים מהווים "משפחה" של נוירוטרנסמיטורים (כלומר, הם בעלי מאפיינים משותפים). המשפחה מחולקת לשתי תת-משפחות – תת-המשפחה של הקטכולאמינים כוללת שלושה נוירוטרנסמיטורים (דופמין, נוראפינפרין ואפינפרין), שחומר המוצא שלהם הוא החומצה האמינית טירוזין. תת המשפחה השנייה כוללת רק את הנוירוטרנסמיטור סרוטונין, שחומר המוצא שלו הוא החומצה האמינית טריפטופן.

Classification of the **monoamine** transmitter substances

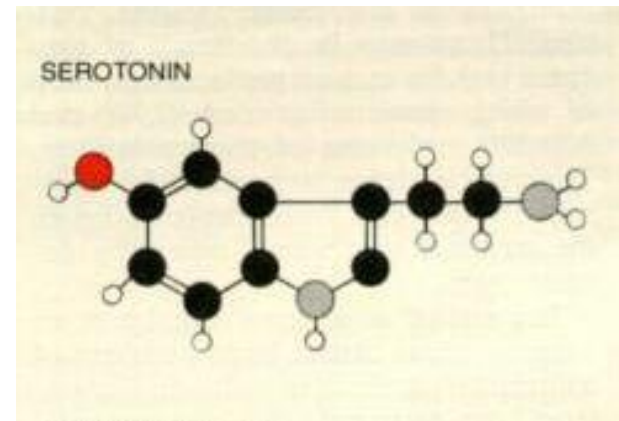
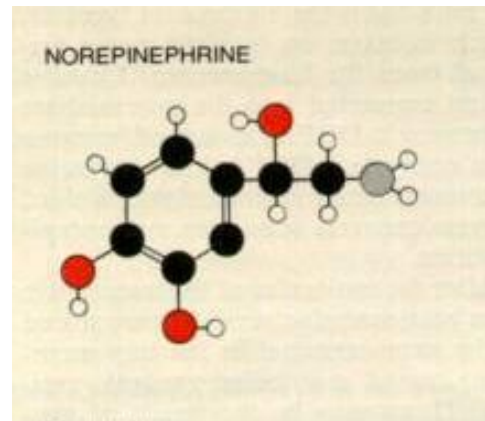
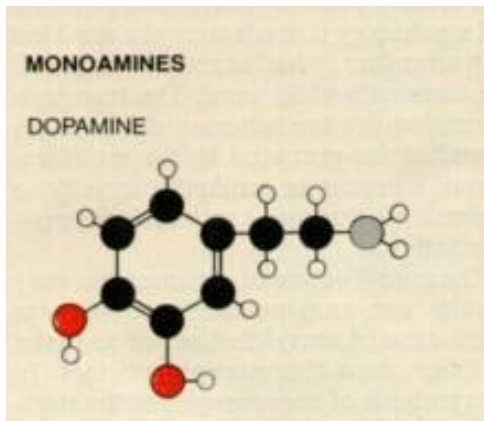
- **Catecholamines**

- Dopamine
- Norepinephrine
- Epinephrine (adrenalin)



- **Indolamines**

- Serotonin





מגלי הטרנסמיטורים המונואמינרגים שקבלו פרסי נובל לפיזיולוגיה ורפואה



Julius Axelrod
Nobel Prize 1970
Chatecholamines
Release and reuptake

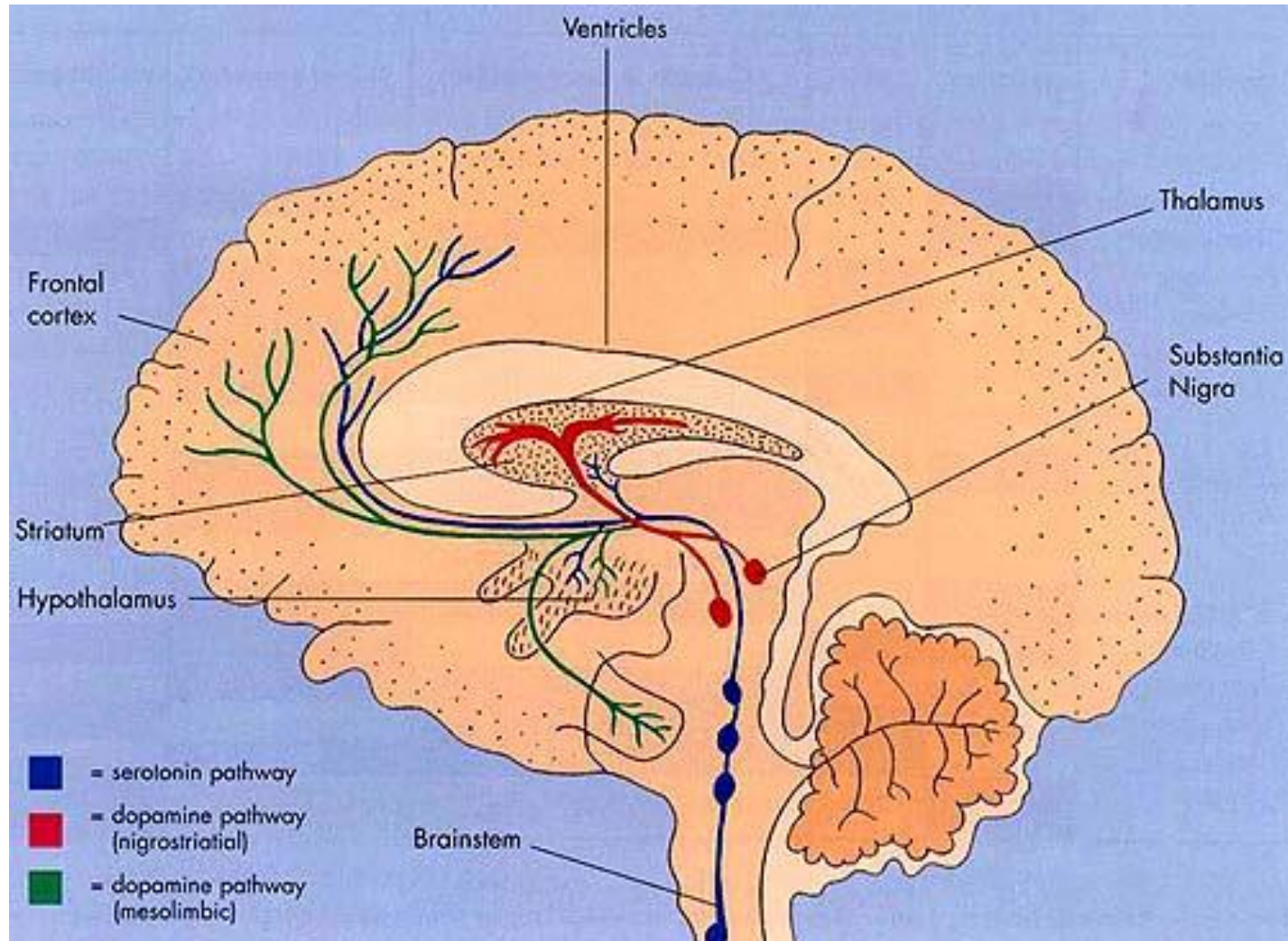


Ulf von Euler
Nobel Prize 1970
Norepinephrine

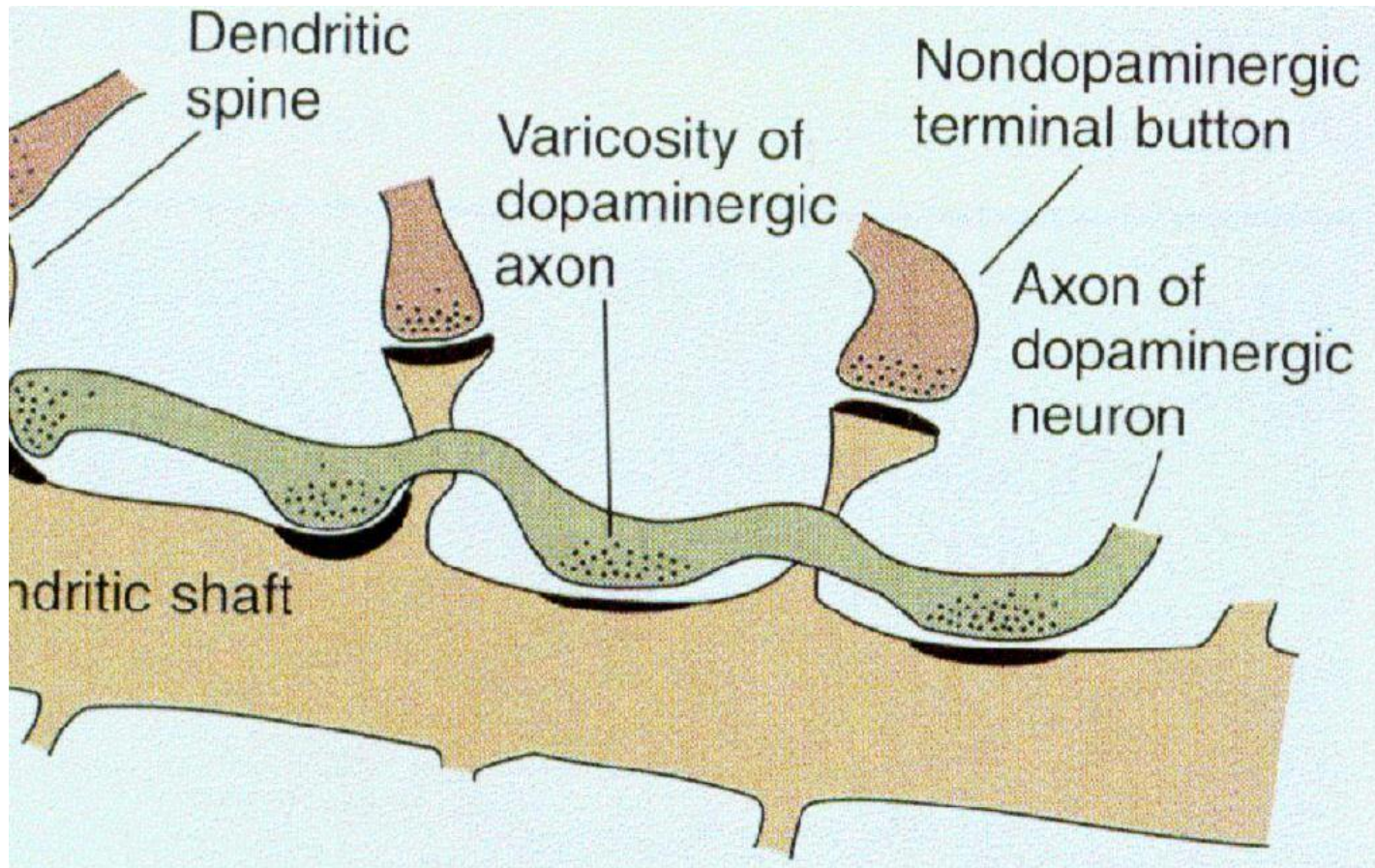
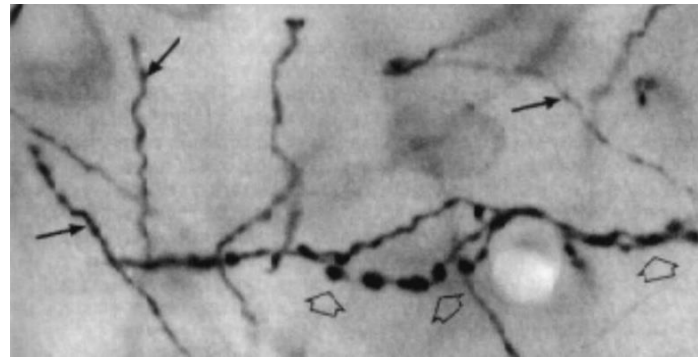


Arvid Carlsson
Nobel Prize 1994
Dopamine

המונואמינים הם טרנסמיטורים "גלובליים" (כיון ש: 1) הנוירונים שמייצרים אותם הם מעטים יחסית, וכולם מרוכזים במספר קטן של גרעינים בגזע המוח. 2) האקסונים של נוירונים אלה הם מאד מסועפים והם נשלחים לאזורים נרחבים במוח ובחוט השדרה.



3) הקשרים של אקסונים אלה עם תאי מטרה הם שונים מהרגיל: לאורך ההסתעפויות הסופיות של האקסון יש מעין התרחבויות (varicosities) שמהם משתחרר הטרנסמיטור המונואמינרגי, שיכול להשפיע על מספר סינפסות באזור השחרור ולא על סינפסה בודדת. סינפסות כאלה נקראות "סינפסות לא מכוונות".



4) ההשפעות ההתנהגותיות/פסיכולוגיות של הטרנסמיטורים המונואמיניים הן גלובליות, למשל השפעות על מצב הרוח, קשב, עוררות, ורמות "אנרגיה נפשית".



ביוסינתזה של דופמין (Dopamine)

דופמין הוא הטרנסמיטור

הראשון בסידרה של

הקטכולאמינים. הסינתזה של

דופמין מתרחשת בשני שלבים:

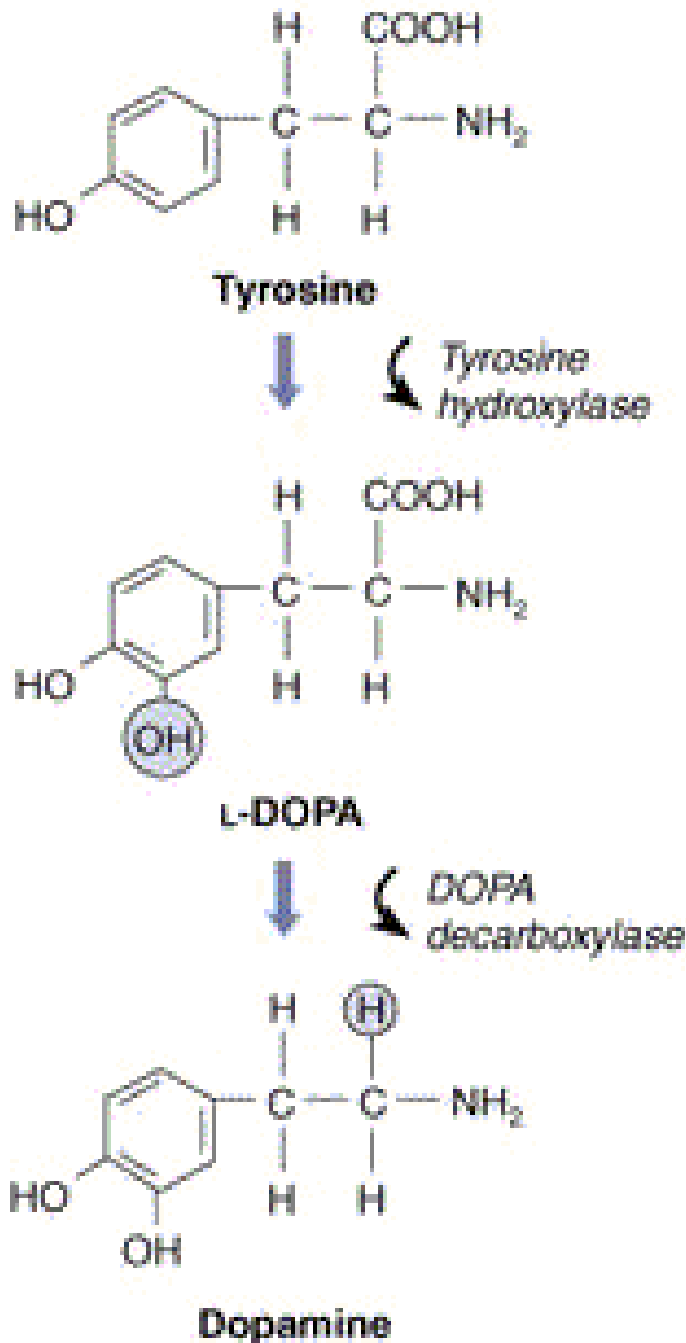
בשלב ראשון, החומצה האמינית

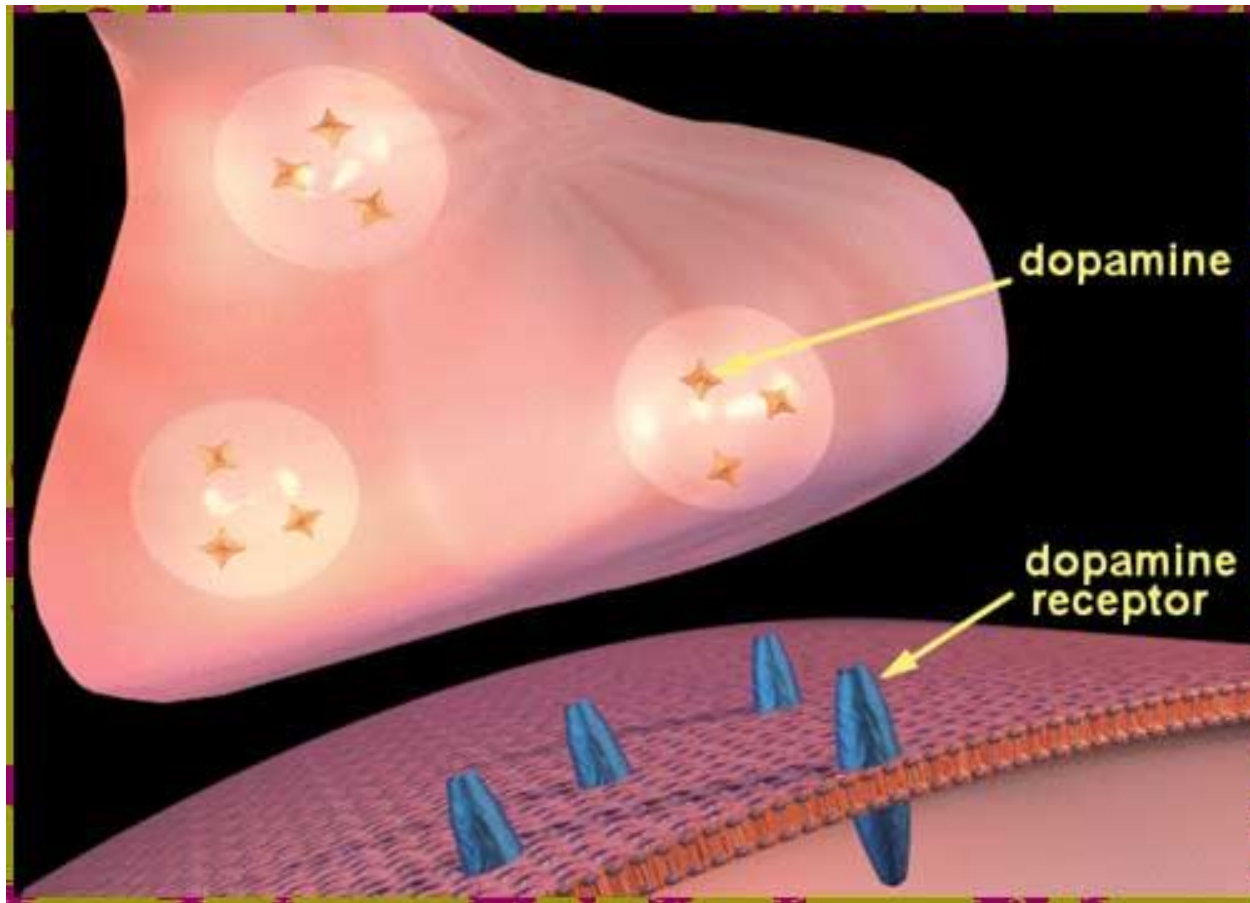
טירוזין הופכת ל L-DOPA

(באמצעות האנזים טירוזין

הידרוקסילז). בשלב השני L-

DOPA הופך לדופמין.

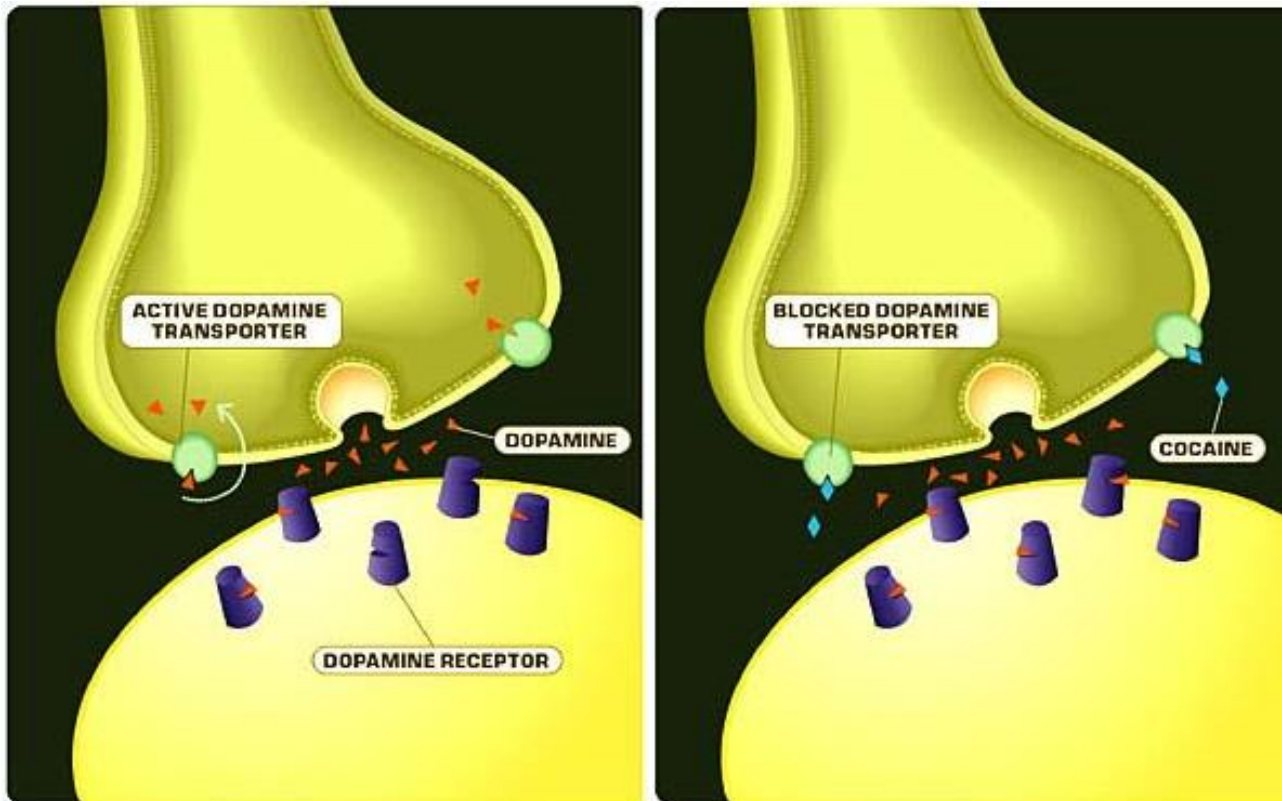




דופמין יכול להתקשר ל-5 סוגי רצפטורים, שנקראים D1-D5. גם המיקום וגם התפקיד של כל אחד מהרצפטורים הוא שונה, אם כי באופן כללי כולם רצפטורים מטבטרופיים. למשל, D1 נמצא בצד הפוסט סינפטי בגרעינים הבזליים בעוד ש D4 הוא רצפטור פוסט-סינפטי במערכת הלימבית. D2 הוא גם רצפטור פוסט-סינפטי וגם אוטורצפטור שפועל להקטנת השחרור של דופמין מהטרמינלים שמשחררים אותו.

סיום הפעולה של הדופמין בסינפסה נעשה על ידי שני מנגנונים:

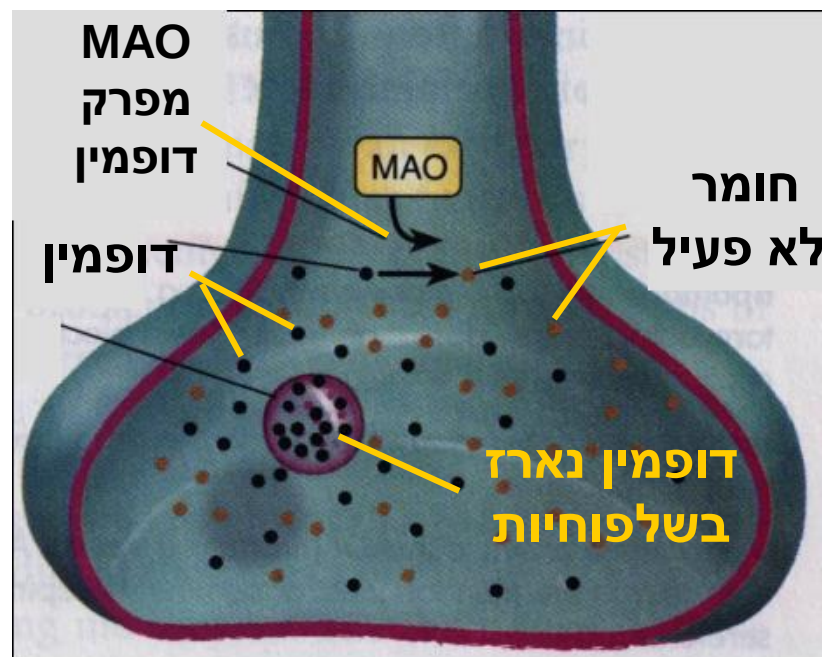
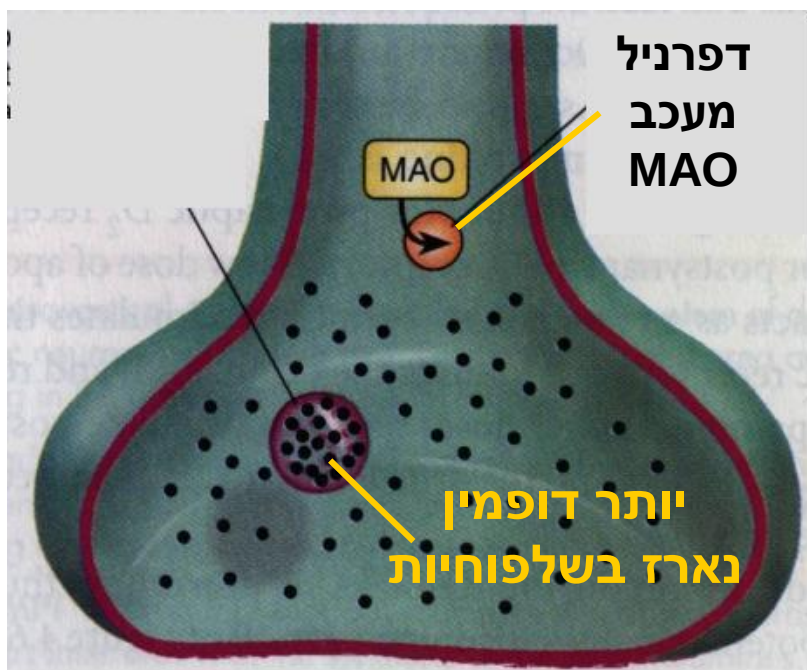
Reuptake (ספיגה
בחזרה לטרמינל הפרה
סינפטי ששחרר את
הדופמין). תהליך זה
מתווך על ידי
טרנספורטר בממברנה
הפרה סינפטית.

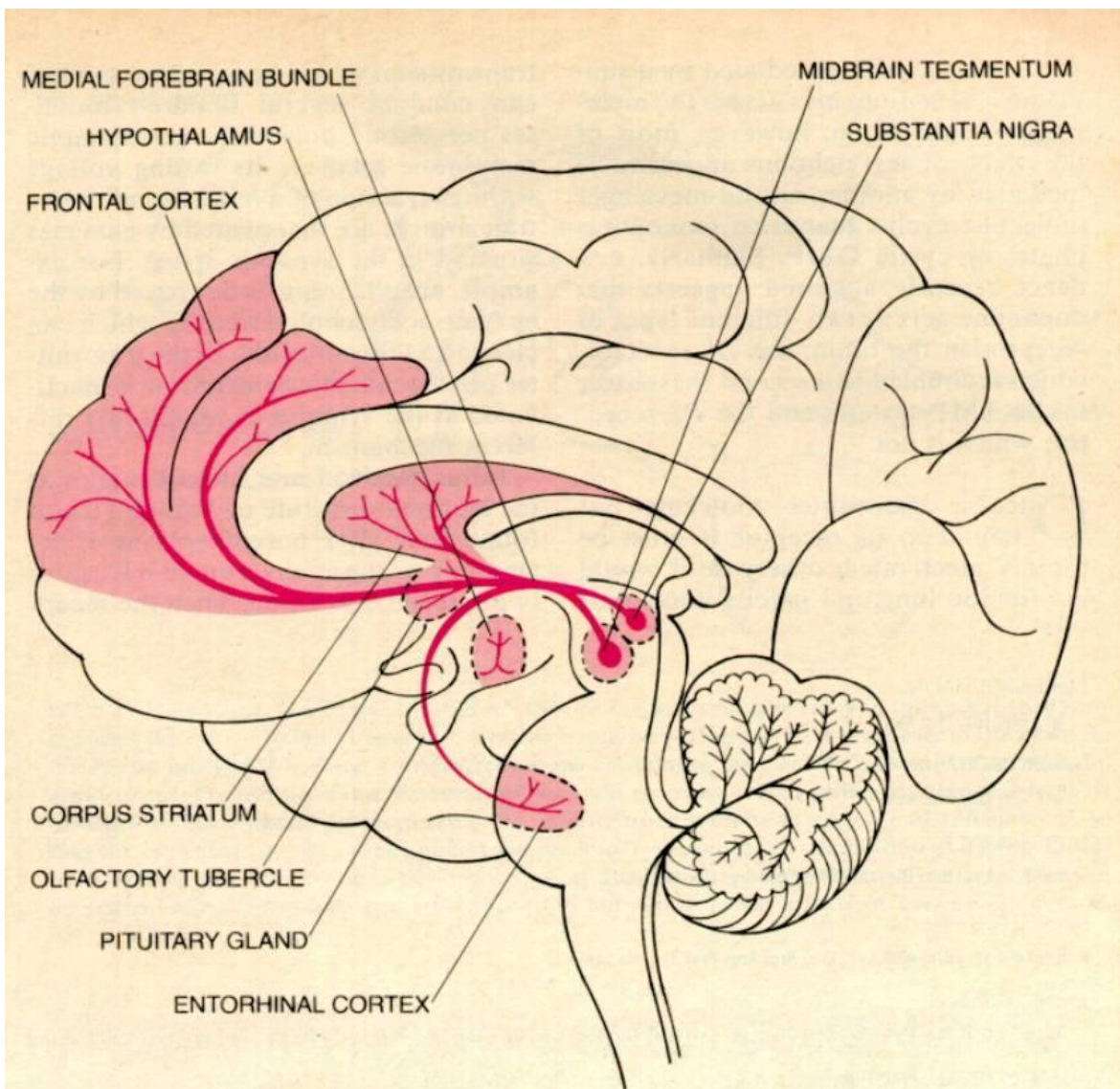


חוסמי Reuptake מהווים סמים ו/או תרופות
שכיחות, למשל קוקאין (שמופק מצמח הקוקה
הנראה בתמונה מימין), אמפתמין, וריטלין. סמים
אלה גורמים להשחרור של עודפי דופמין בסינפסה.



- מנגנון שני לסיום הפעולה של דופמין בסינפסה מבוסס על פרוק אנזימטי של דופמין על ידי האנזים מונואמין-אוקסידאז (Monoamine oxidase = MAO)
- האנזים מונואמין-אוקסידאז (MAO) מפרק את המונואמינים השונים בתוך הטרמינל הסינפטי. יש לפחות שני סוגים של אנזים זה (MAO-A, MAO-B)
- דפרניל ואזילקט – מעכבי MAO-B (שהוא ספציפי לנוירונים דופמינרגיים).

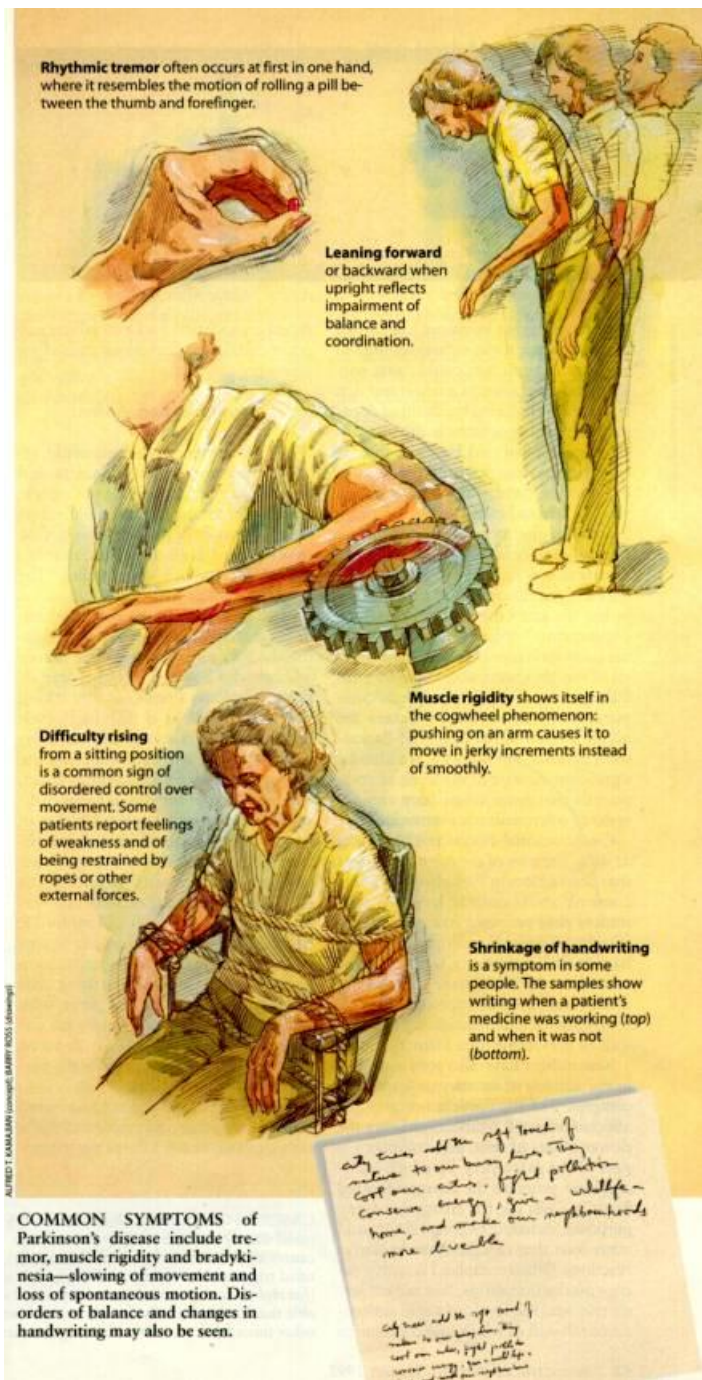




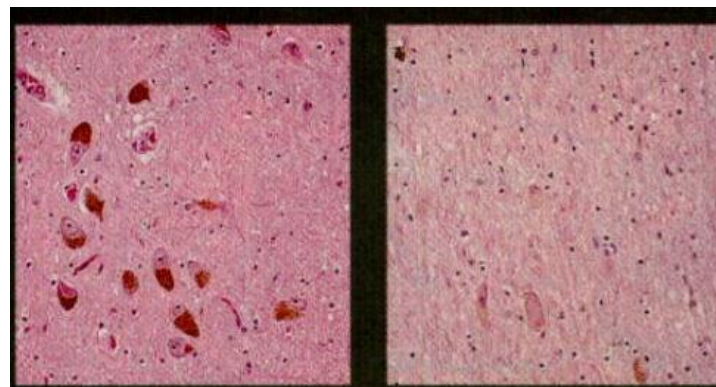
דופמין מצוי באזורים שונים במח ומעורב בתפקודים רבים, כולל תנועה, הנאה וחיזוק התנהגותי, מוטיבציה, קשב, למידה וחשיבה.

קיימות שלוש מערכות דופמינרגיות עיקריות:

- א. **ניגרוסטריאלית**: מה-*substantia nigra* לגרעינים הבזליים – תנועה.
- ב. **מזולימבית**: מהטגמנטום למערכת הלימבית – חיזוק.
- ג. **מזוקורטיקלית**: מהטגמנטום לקורטקס הפרה-פרונטלי – זיכרון לטווח קצר + אסטרטגיה וחשיבה.



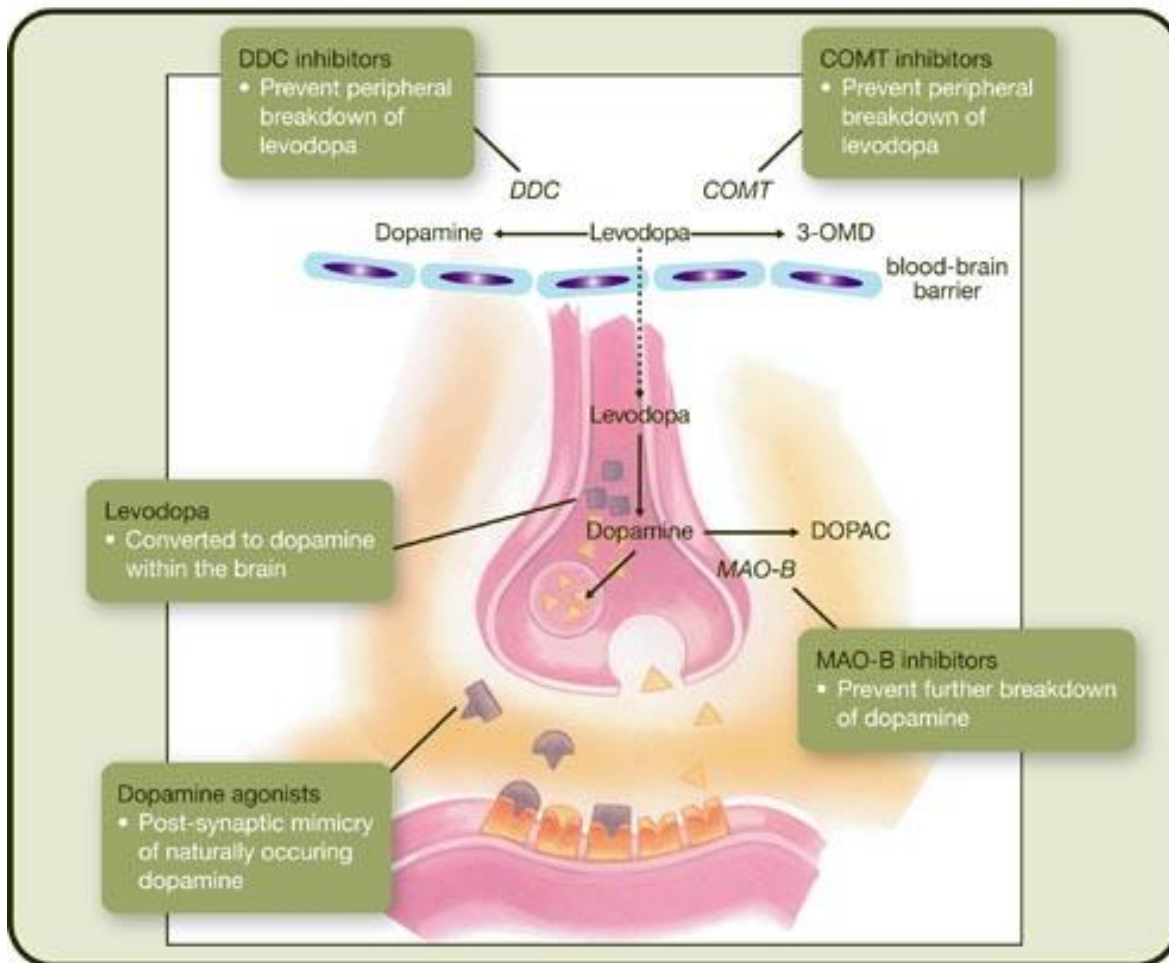
Parkinson's disease



במחלת פרקינסון יש הרס ספציפי של תאים דופמינרגיים באזור ה- **substantia nigra**. זוהי מחלה שבה נפגעת השליטה של תנועה של שרירים בגוף. אי לכך מקבלים רעד, תנועות בלתי רצוניות, וקושי להתחיל תנועה מכוונת.

טיפול תרופתי במחלת פרקינסון

התרופה השכיחה לפרקינסון היא L-DOPA. זהו חומר המוצא (פרה-קורסור) עבור תהליך הסינתזה של דופמין. L-DOPA (בניגוד לדופמין עצמו) יכול לעבור את מחסום הדם-מח ולגרום ליותר סינתזה של דופמין במעט התאים שנותרו לחולה (מעין פיצוי של החסר בחמר זה). יחד עם L-DOPA צריך לתת תרופות שחוסמות את פירוקו בפריפריה.



תרופות נוספות:

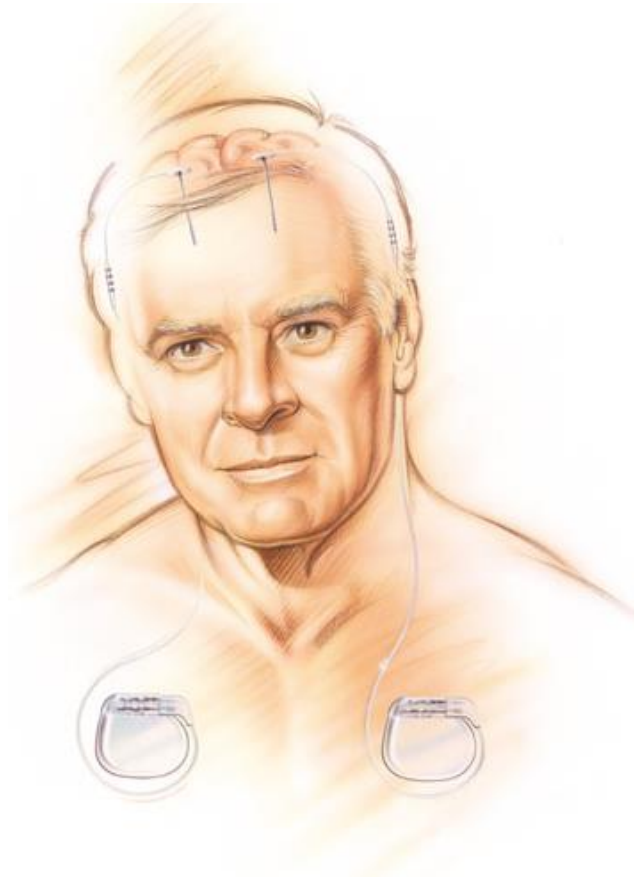
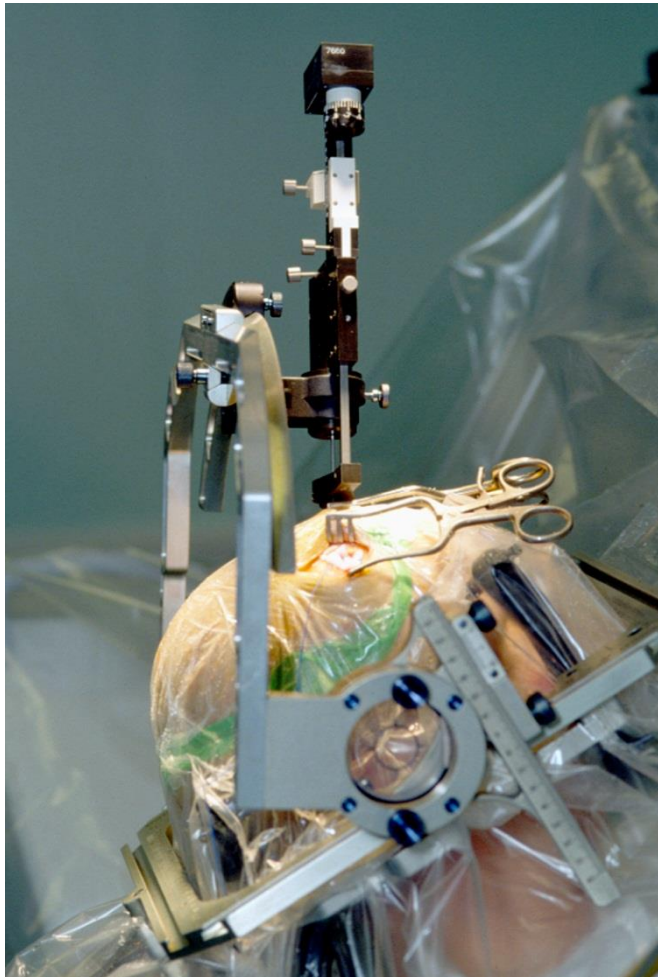
(1) חוסמי MAO-B שמעכבים את הפירוק של דופמין שכבר שוחרר (למשל, התרופה rasagiline, שפותחה ע"י מוסה יודעים מהטכניון).

(2) אגוניסטים ישירים לרצפטורים של דופמין (מהווים תחליף לדופמין החסר – הבעיה היא שחמרים אלה לא משתחררים באופן פיזיולוגי במינון ובתזמון הנכונים)

Deep brain stimulation

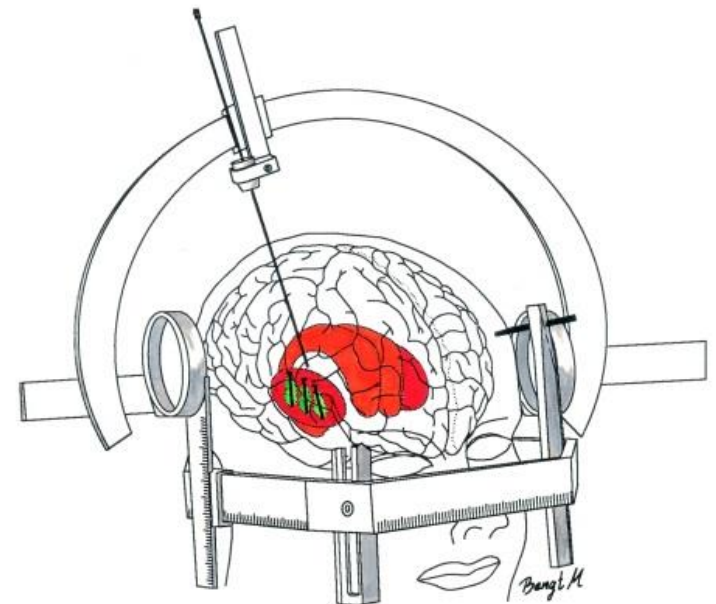
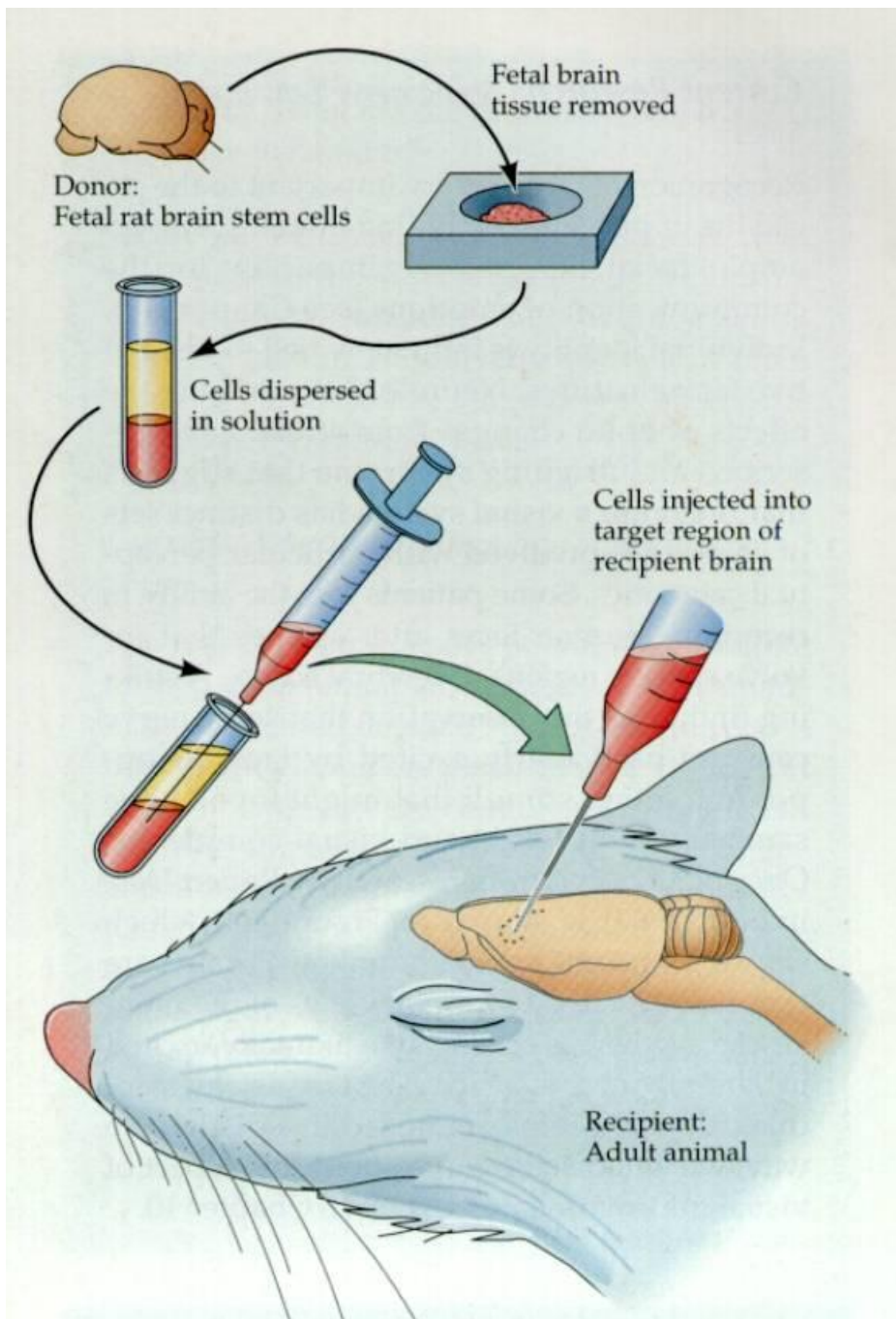
בחולי פרקינסון שלא מושפעים מהתרופות, או שמראים תופעות לוואי קשות מדי, ניתן לבצע פרוצדורה ניתוחית בה מושתלות אלקטרודות לגרוי חשמלי לתוך הגרעינים הבזליים. האלקטרודות מחוברות לקוצב חשמלי שמגרה את האזור והשיפור ההתנהגותי יכול להיות מיידי ודרמטי.

בתמונה השמאלית
רואים את ניתוח
החדרת האלקטרודה,
שכמובן איננו נטול
סיכונים. לכן השמש
בשיטה זו הוא מוגבל.

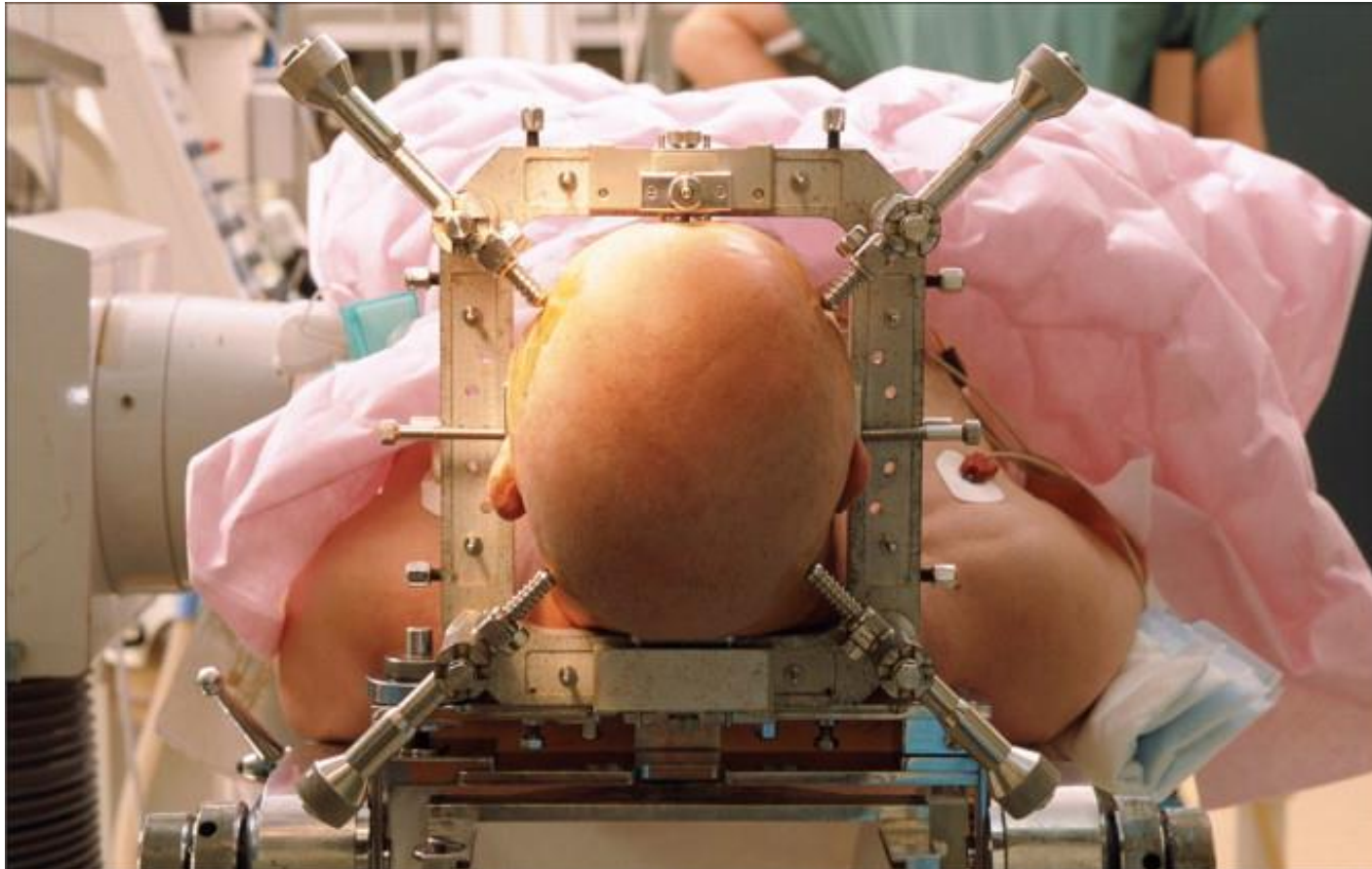


Fetal brain tissue transplantation

סוג אחר של טיפול שהתחיל רק בשנים האחרונות הוא השתלת רקמות עובריות מאזור של תאים דופמינרגיים במח (ה-midbrain) של עוברים למח של החולים - התאים שורדים וגורמים לשיפור מסוים (אם כי לא מאד דרמטי).



דרך נוספת לטיפול במחלת פרקינסון (בשלב זה רק באופן ניסויי) מתבססת על תרפיה גנטית: השתלה של וקטורים וירליים עם גנים שמגבירים תמסורת דופמינרגית (גנים של שני האנזימים המסנטזים: tyrosine hydroxylase and aromatic L-amino acid decarboxylase), או גנים לחמרים טרופיים, כמו Glial Derived Neurotrophic Factor



דרך נוספת (גם כן עדיין בשלב ניסויי – השתלת תאי גזע. תאי הגזע "מונחים" להפוך לתאים דופמינרגיים ואז מושתלים לגרעינים הבזליים.

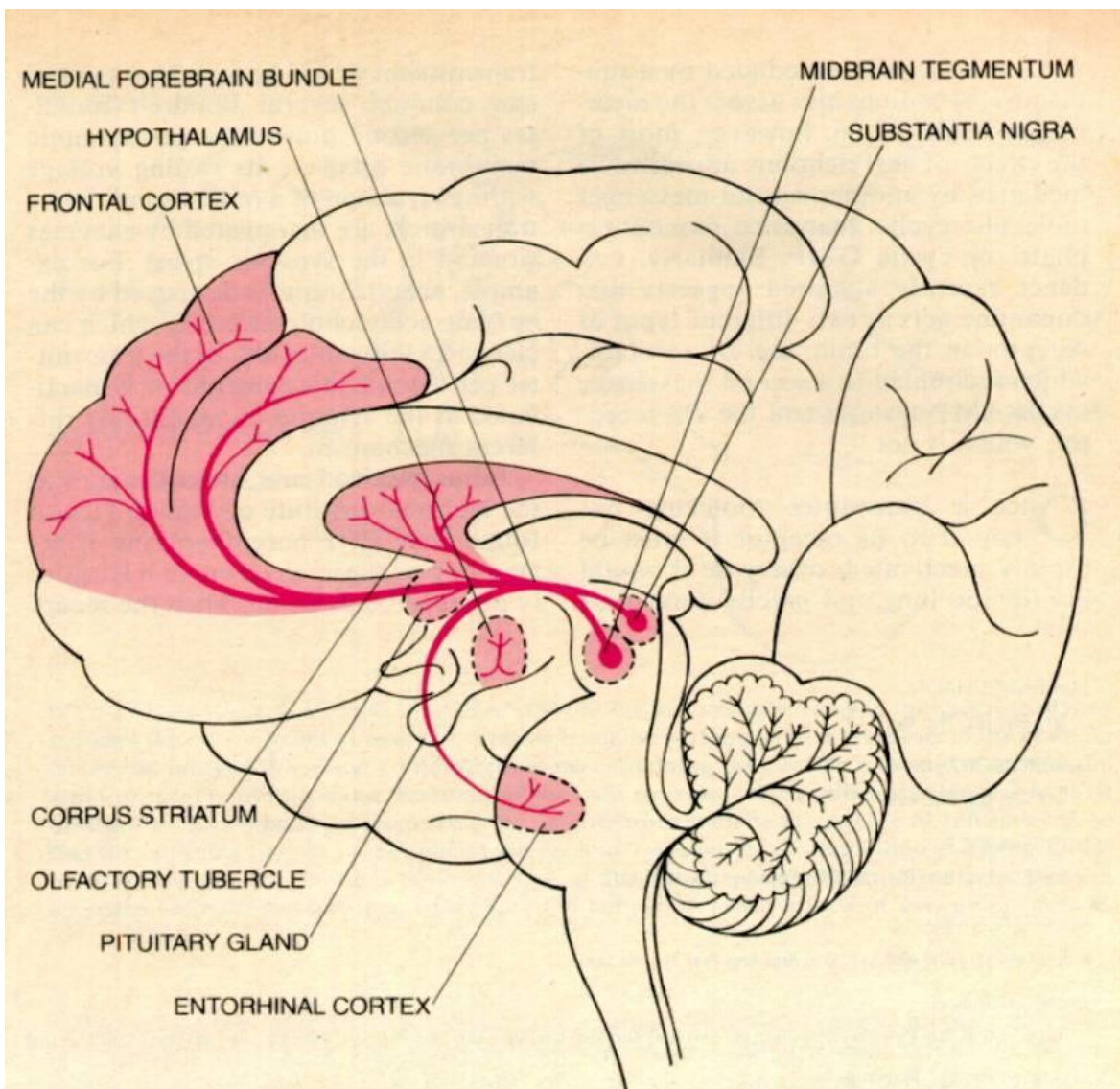
קיימות שלוש מערכות
דופמינרגיות עיקריות:
א.ניגרוסטריאלית:
מה-Substantia Nigra
לגרעינים הבזליים –
תנועה.

ב.מזולימבית:

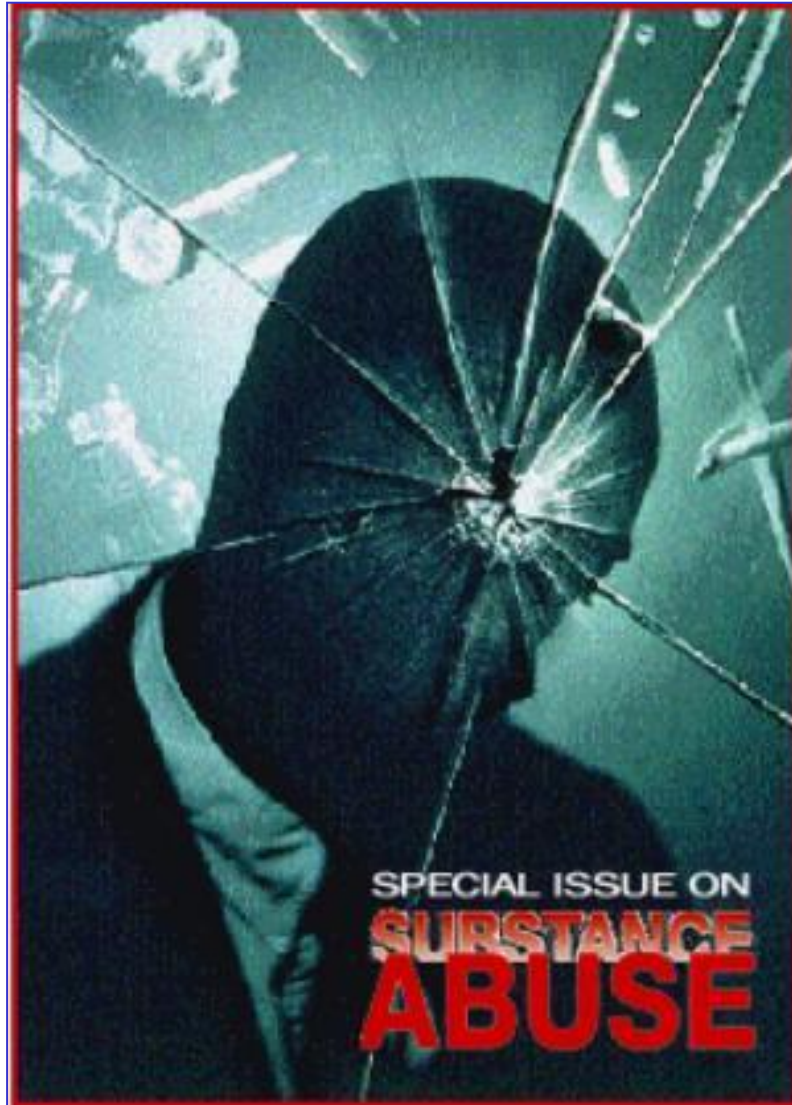
מהטגמנטום למערכת
הלימבית (בעיקר גרעין
האקומבנס) – חיזוק.

ג. מזוקורטיקלית:

מהטגמנטום לקורטקס
הפרה-פרונטלי – זיכרון
לטווח קצר + אסטרטגיה
וחשיבה.



The mesolimbic dopaminergic system mediates reward and drug addiction



קוקאין

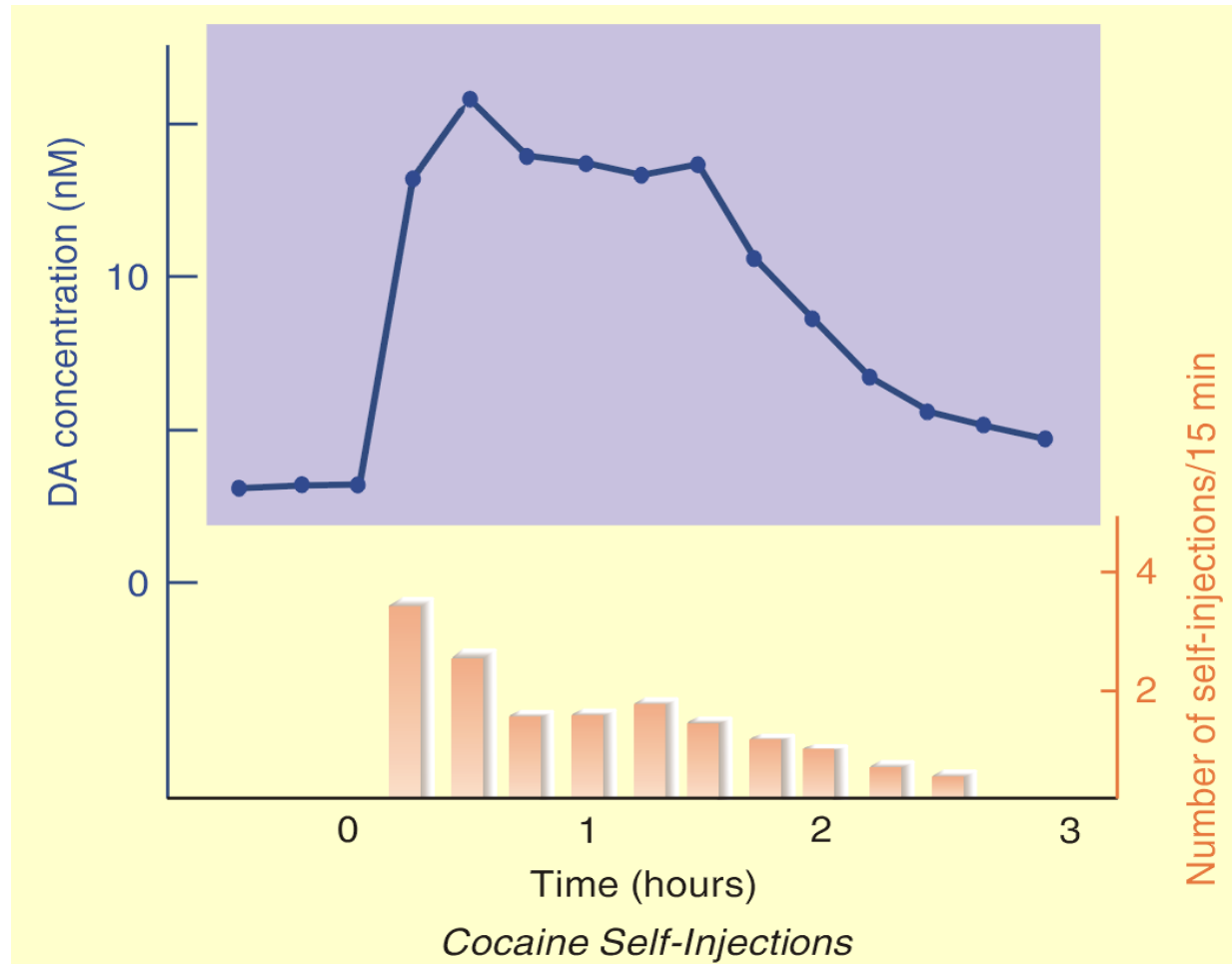
■ בעבר השימוש בקוקאין היה נפוץ
ל"מטרות רפואיות", כיום רק שמוש
לרעה בתור סם
■ תופעות לוואי:

- א. התנהגות פסיכוטית: עודף הדופמין
יוצר סימפטומים סכיזופרניים.
- ב. התקפי לב: עליה של פי 24 בסיכוי
להתקף לב. נובע מעליה בלחץ דם,
הצרות עורקי הלב, הפרעות בקצב הלב
ועוויתות שריר הלב והעורקים.



קוקאין – מהו מקור החיזוק?

■ הזרקה עצמית של קוקאין מעלה את ריכוז הדופמין בגרעין האקומבנס (חסימת Reuptake בסינפסות):

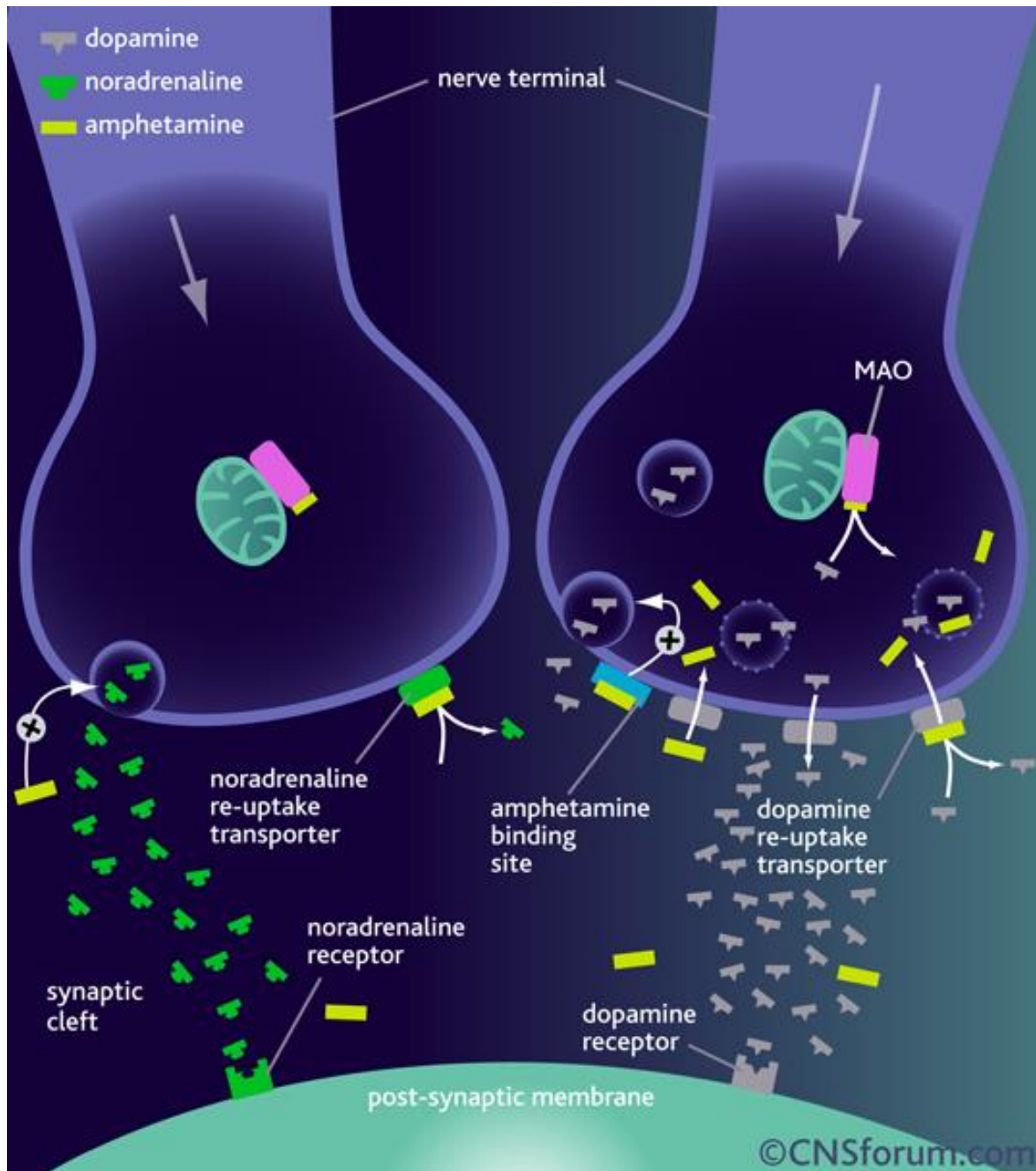


אמפטמין - Speed

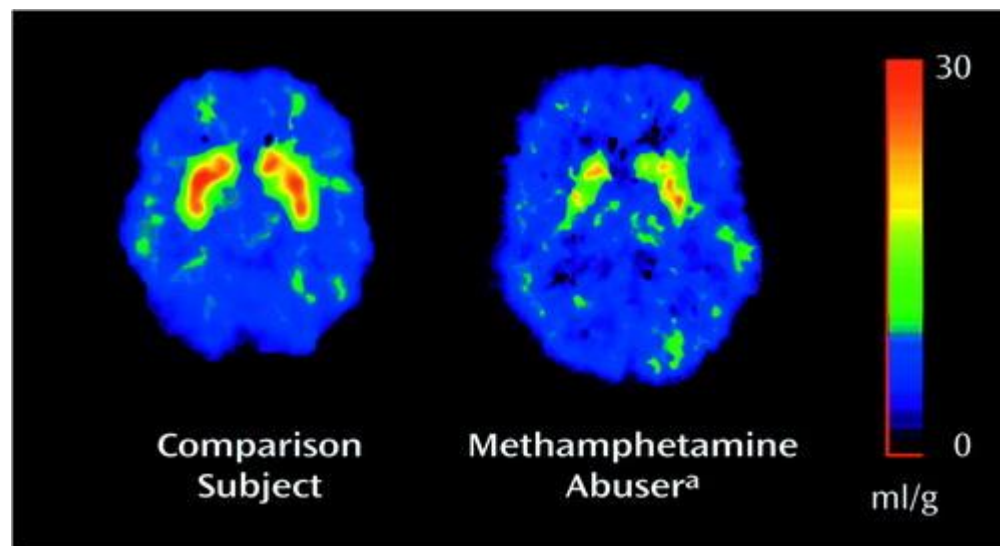
מונע Reuptake ■

גורם להפרשת ■

דופמין (הופך את
כיוון פעילותו של
הנשא).



שמוש חוזר ונשנה באמפתמין מוריד את כמות הטרנספורטר לדופמין ופוגע בתפקודים מוטוריים וקוגניטיביים

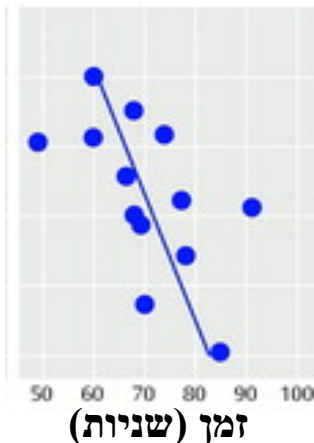


בניסוי שבחן את כמות הנשא (טרנספורטר) של דופמין במח של מכורים לאמפתמין (לאחר גמילה של כ 11 חדשים) נמצאה הפחתה בכמות הנשא.

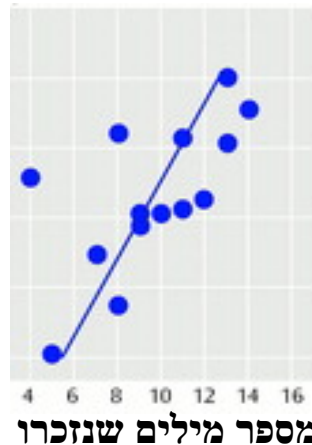
ההפחתה בכמות הנשא מתואמת עם ירידה בכישורים מוטוריים (איטיות וסרבול בתנועות, ירידה בזריזות). למשל במבחן שבו הנבדק נדרש להכניס במהירות יתדות קטנות לתוך חורים בזוויות שונות. כמו כן יש פגיעה במבחני זיכרון, למשל במבחן זכירת רשימת מילים (שלא קשורות אחת לשניה) לאחר 30 דקות מההשמעה.

רמות הנשא לדופמין

ירידה בזריזות מוטורית



ירידה בתפקודי זכרון



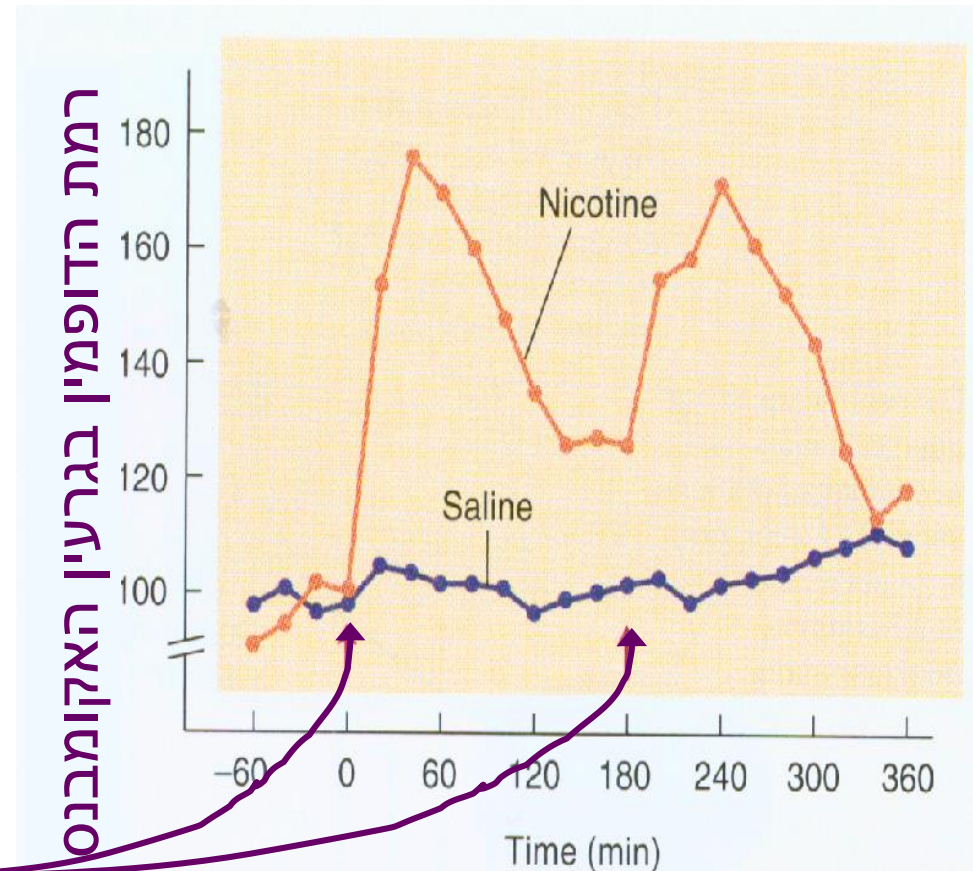
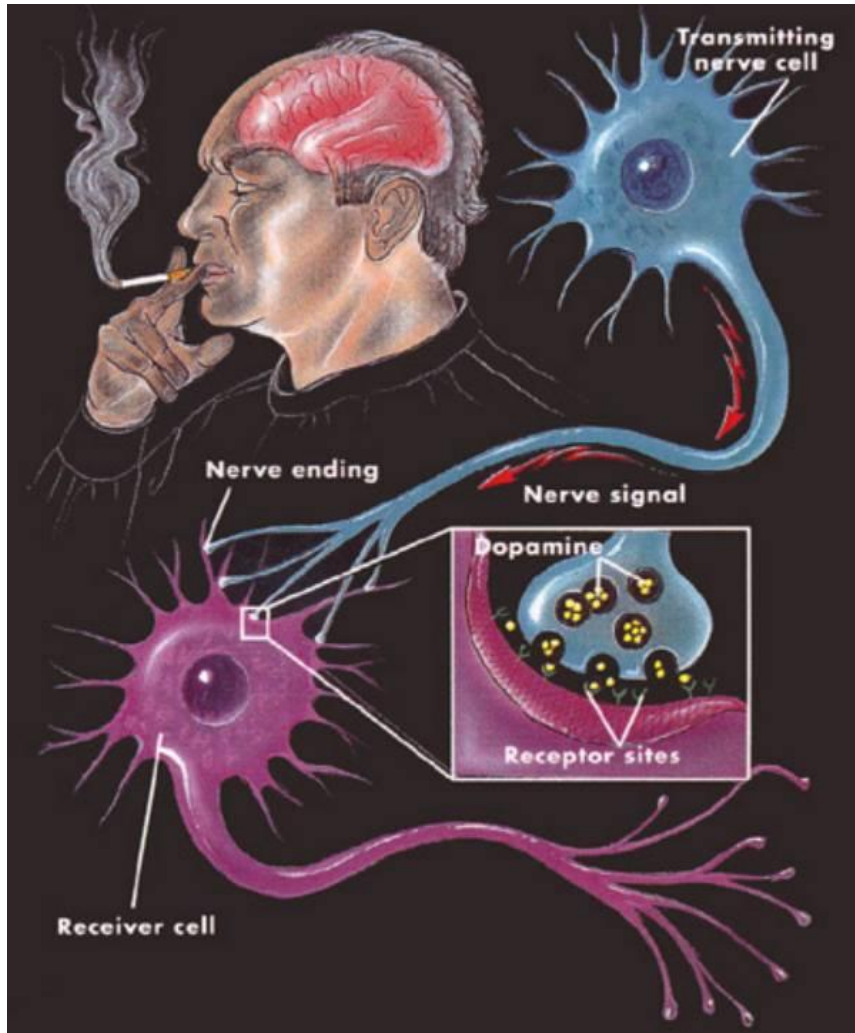
ריטלין (Methylphenidate)

הסם הסטימולנטי הנמכר ביותר
משמש בעיקר לטיפול בהפרעות קשב וריכוז
בילדים

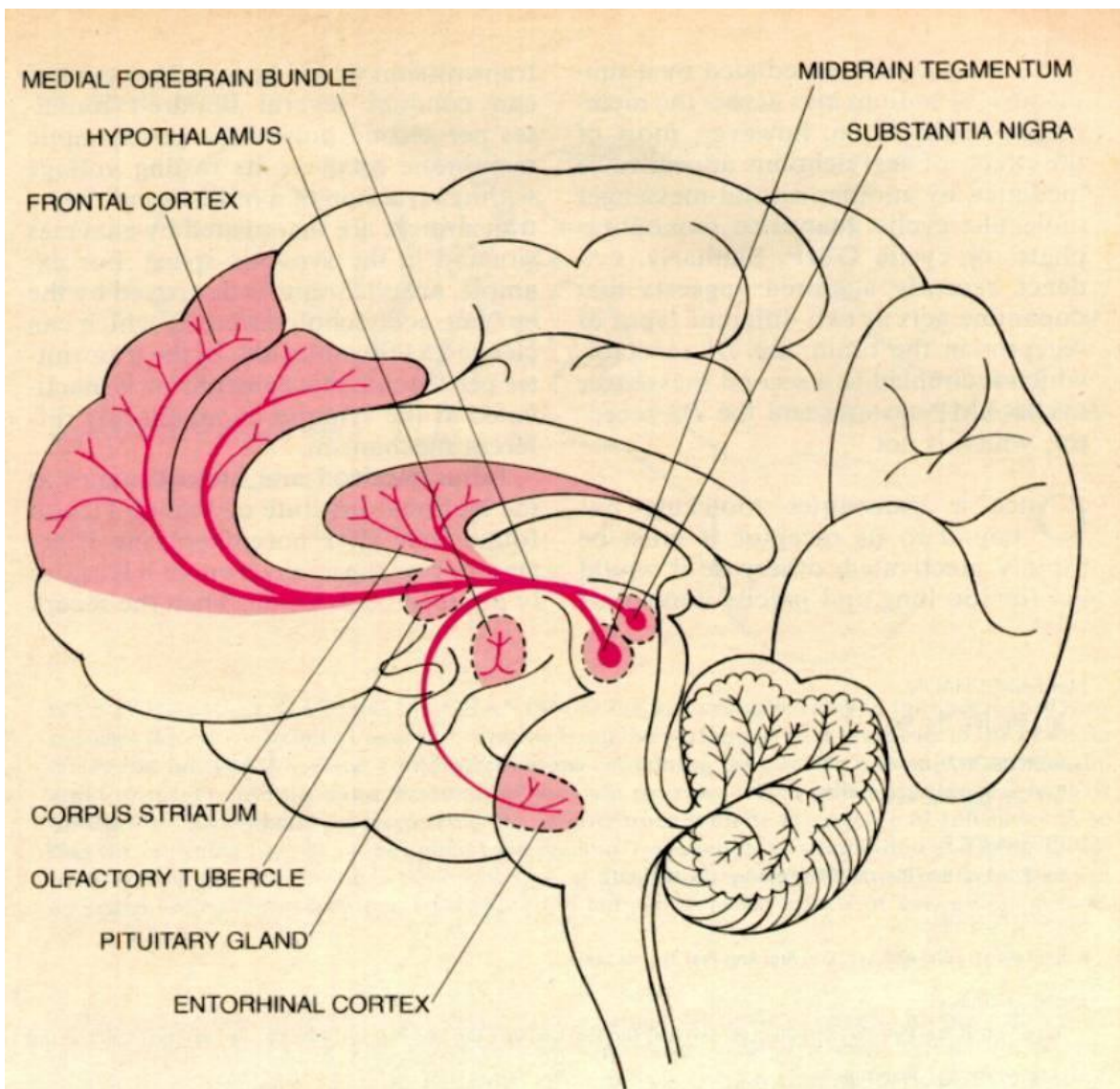


ניקוטין

■ מלבד הפעלת הקולטנים
לאצטילכולין, ניקוטין מעלה
הפרשת דופמין במוח



הזרקה



שלוש מערכות דופמינרגיות
עיקריות:

א.ניגרוסטריאטלית: מה-

substantia nigra

לגרעינים הבזליים –

תנועה.

ב.מזולימבית: מהטגמנטום

למערכת הלימבית – חיזוק.

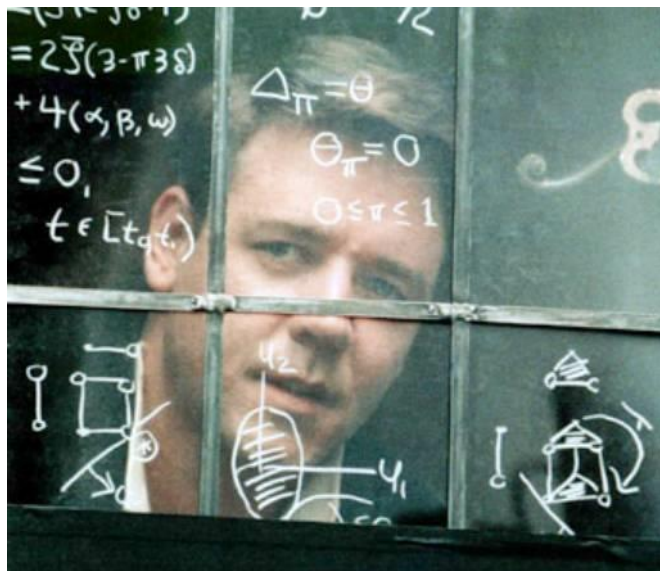
ג. מזוקורטיקלית:

מהטגמנטום לקורטקס

הפרה-פרונטלי – זיכרון

עבודה, חשיבה תכנון

ושיטה עצמית.



דופמין וסכיזופרניה

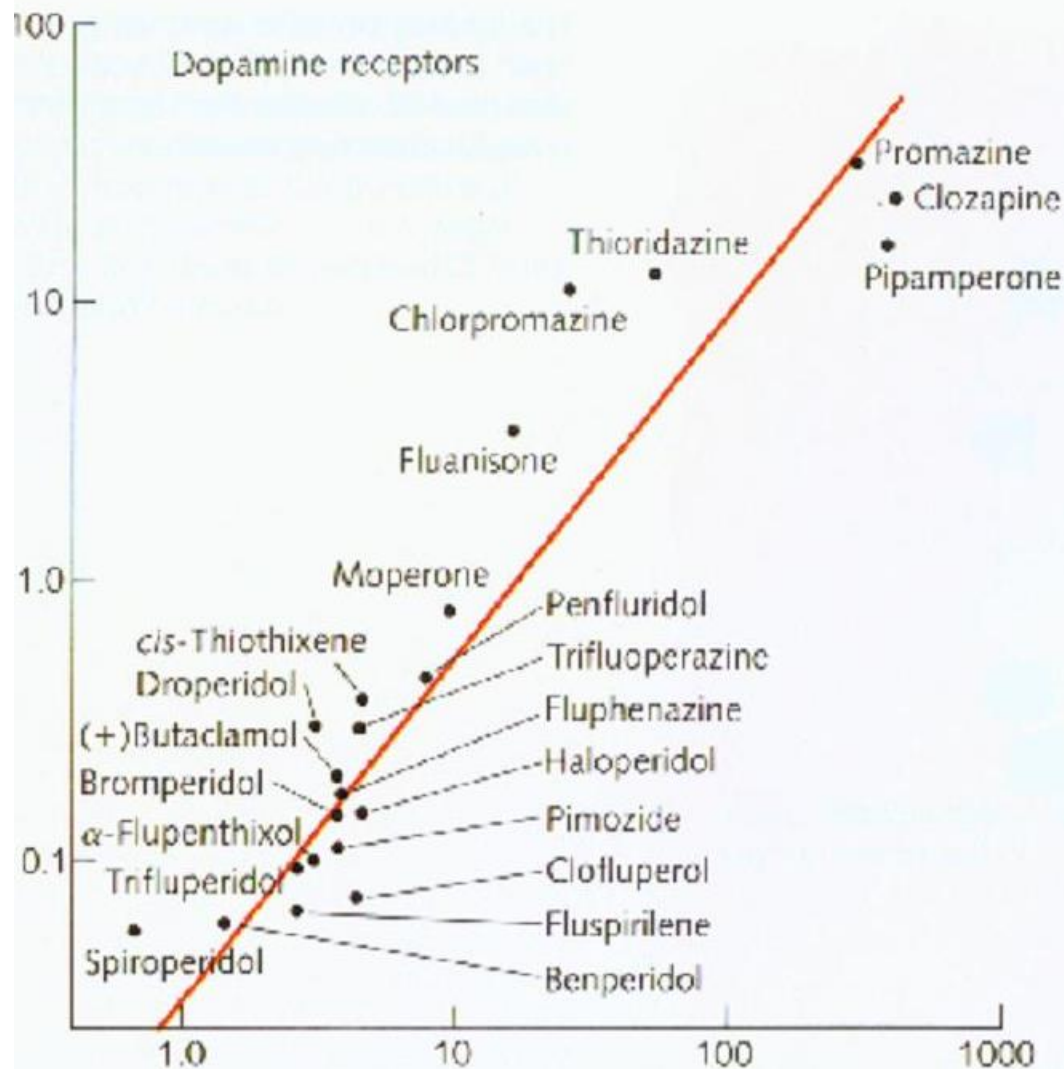
- "השערת הדופמין" גורסת כי סכיזופרניה נגרמת מפעילות דופמינרגית ירודה במערכת המזוקורטיקלית ומפעילות יתר דופמינרגית במערכת המזולימבית.



- כלורפרומזין (חוסם רצפטור D_2) וקלוזפין (חוסם רצפטור D_4) מקלים על הסימפטומים של המחלה.
- חולי פרקינסון המטופלים ב-L-DOPA מפתחים לעתים סימפטומים סכיזופרניים.

מתאם בין חוזק התקשרות של אנטגוניסטים לרצפטורים
דופמינרגיים לבין יעילותם הקלינית בסכיזופרניה

מינון יומי אפקטיבי

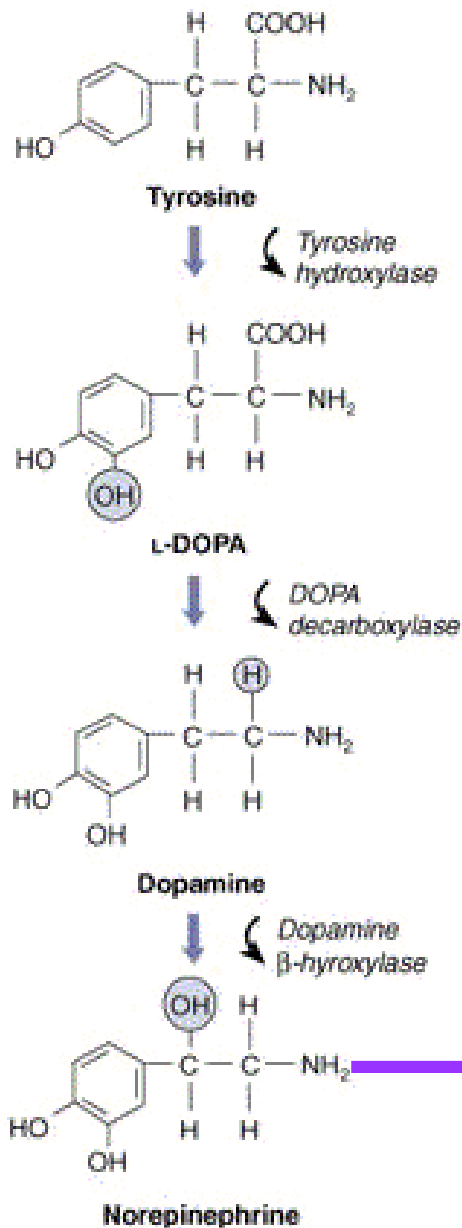


חוזק קישור (אפיניות) לרצפטור

נוראפינפרין / נוראדרנלין

- מיוצר מדופמין, לאחר אריזתו בתוך הוסיקולות (השלפוחיות).
- יוצר PSP מעורר או מעכב, לפי סוג הקולטן.
- הקולטנים שלו (רצפטורים נוראדרנרגיים) הם כולם מטבוטרופים, כלומר פועלים דרך ייצור שליחים שניוניים.
- מצוי בנוירונים של מערכת העצבים הסימפטטית.
- גופי התאים הנוראדרנרגיים נמצאים ב-Locus Coeruleus בגזע המוח, ומשם משפיעים על כל המוח.
- התוצאה ההתנהגותית היא מעוררת ← דריכות, קשב, והשפעות על מצב הרוח.

Biosynthesis of Norepinephrine (noradrenaline)



בתאים שמייצרים נוראפינפרין יש אנזימים שמייצרים

דופמין, כלומר Tyrosine hydroxylase

ו- DOPA decarboxylase.

דופמין מוכנס לתוך הוסיקולות ושם מחכה לו אנזים

נוסף, יחודי לתאים נוראדרנרגים, בשם

dopamine β-hydroxylase (DBH) שהופך את

הדופמין לנוראפינפרין (שנקרא גם בשם

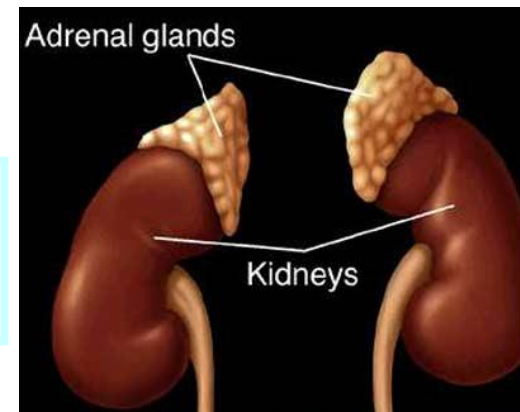
נוראדרנלין).

בבלוטת יותרת הכליה (האדרנל) יש לחלק מהתאים אנזים

נוסף שהופך את הנוראפינפרין לאפינפרין, הידוע גם בשם

אדרנלין. במח אדרנלין מיוצר רק בנוירונים מעטים.

Epinephrine
(Adrenaline)



נוראפינפרין / נוראדרנלין

- מיוצר מדופמין, לאחר אריזתו בתוך השלפוחיות!
- יוצר פוטנציאל פוסט סינפטי (PSP) מעורר או מעכב, לפי סוג הקולטן.
- ההשפעות של נוראפינפרין מתווכות ע"י ארבעה סוגי רצפטורים נוראדרגיים – $\alpha1$, $\alpha2$, $\beta1$, $\beta2$.
- כל הרצפטורים הם מטבוטרופים הפועלים דרך ייצור שליחים שניוניים.
- מצוי בנוירונים של מערכת העצבים הסימפטטית.
- גופי התאים הנוראדרגיים נמצאים בעיקר ב-Locus Coeruleus ומשם משפיעים על כל המוח.
- התוצאה ההתנהגותית היא מעוררת $\leftarrow$ דריכות, קשב, עוררות והשפעה על מצב הרוח.

Stimulation and inhibition of adenylate cyclase by different NE-induced G-proteins

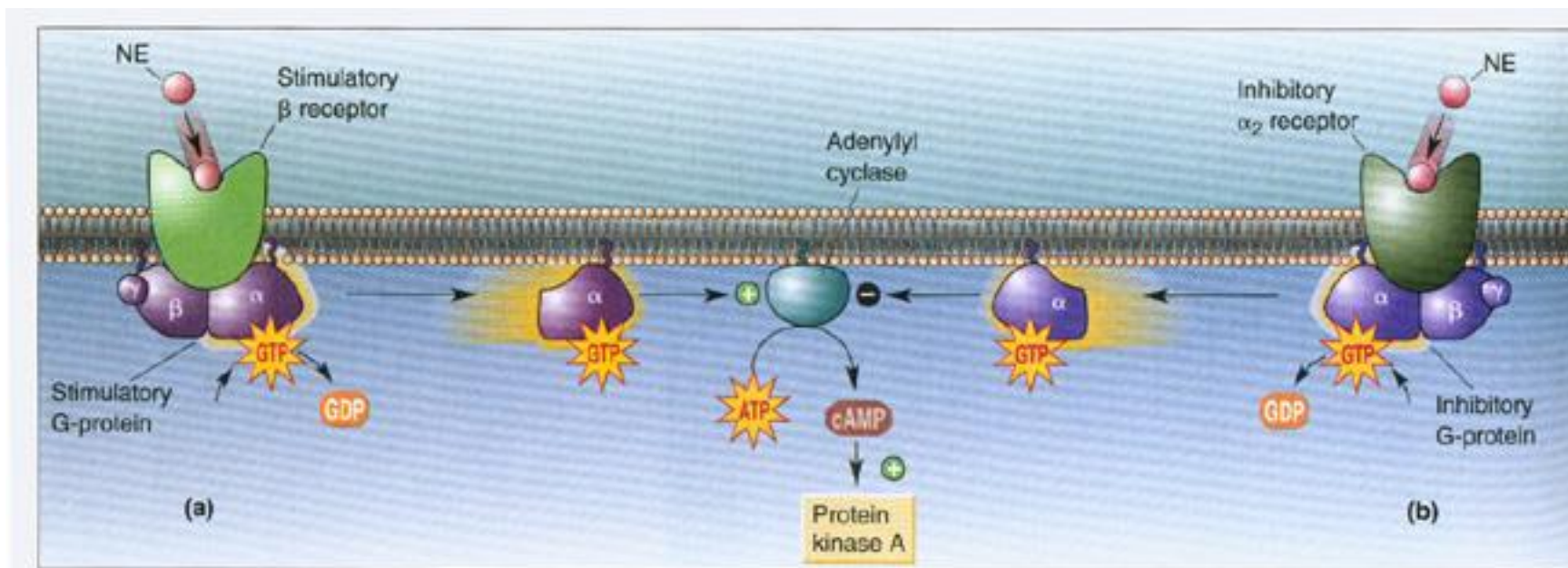


Figure 6.25

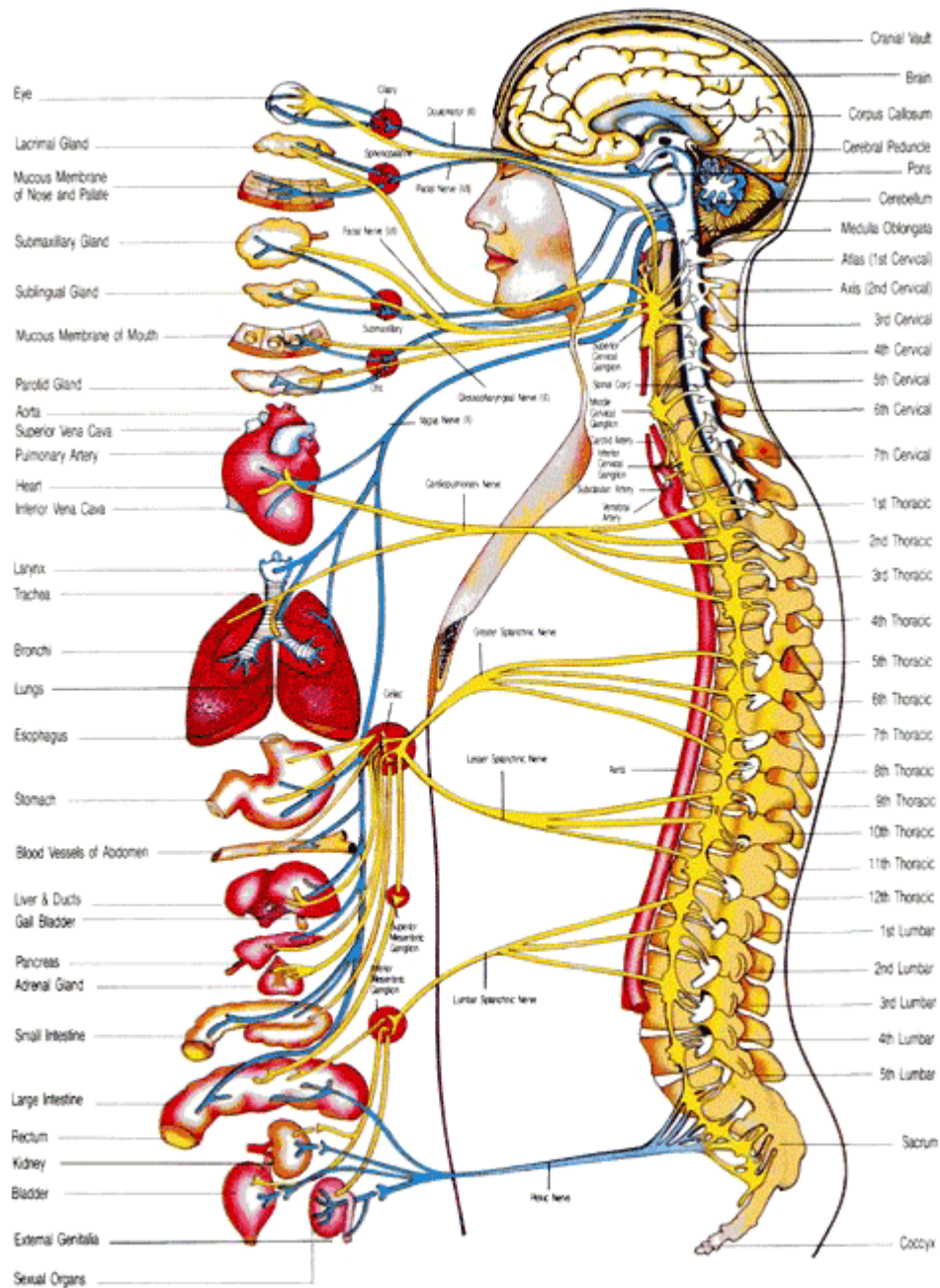
Stimulation and inhibition of adenylate cyclase by different G-proteins. (a) Binding of NE to the β receptor activates G_s , which in turn activates adenylate cyclase. Adenylate cyclase generates cAMP, which activates the downstream enzyme protein kinase A. (b) Binding of NE to the α_2 receptor activates G_i , which inhibits adenylate cyclase.

כל הרצפטורים לנוראפינפרין הם מטבוטרופיים ומפעילים מערכות מעבירים שניוניים דרך חלבוני G שונים. ההשפעה הפוסט-סינפטית יכולה להיות מעוררת או מעכבת. יש לציין שגם אם ההשפעה הסינפטית היא מעכבת ההתנהגותית יכולה להיות מעוררת (למשל, אם NE מעכב נוירונים שמפרישים נוירורנסמיטור מעכב).

נוראפינפרין / נוראדרנלין

- מיוצר מדופמין, לאחר אריזתו בתוך השלפוחיות!
- יוצר PSP מעורר או מעכב, לפי סוג הקולטן.
- קולטנים נוראדרנרגיים – כולם מטבוטרופים הפועלים דרך ייצור שליחים שניוניים.
- **מצוי בנוירונים של מערכת העצבים הסימפטטית**
- גופי התאים הנוראדרנרגיים נמצאים ב-Locus coeruleus ומשם משפיעים על כל המוח.
- התוצאה ההתנהגותית היא מעוררת ← דריכות, קשב, והשפעות על מצב הרוח.

מערכת העצבים הסימפטטית



נוראפינפרין משמש

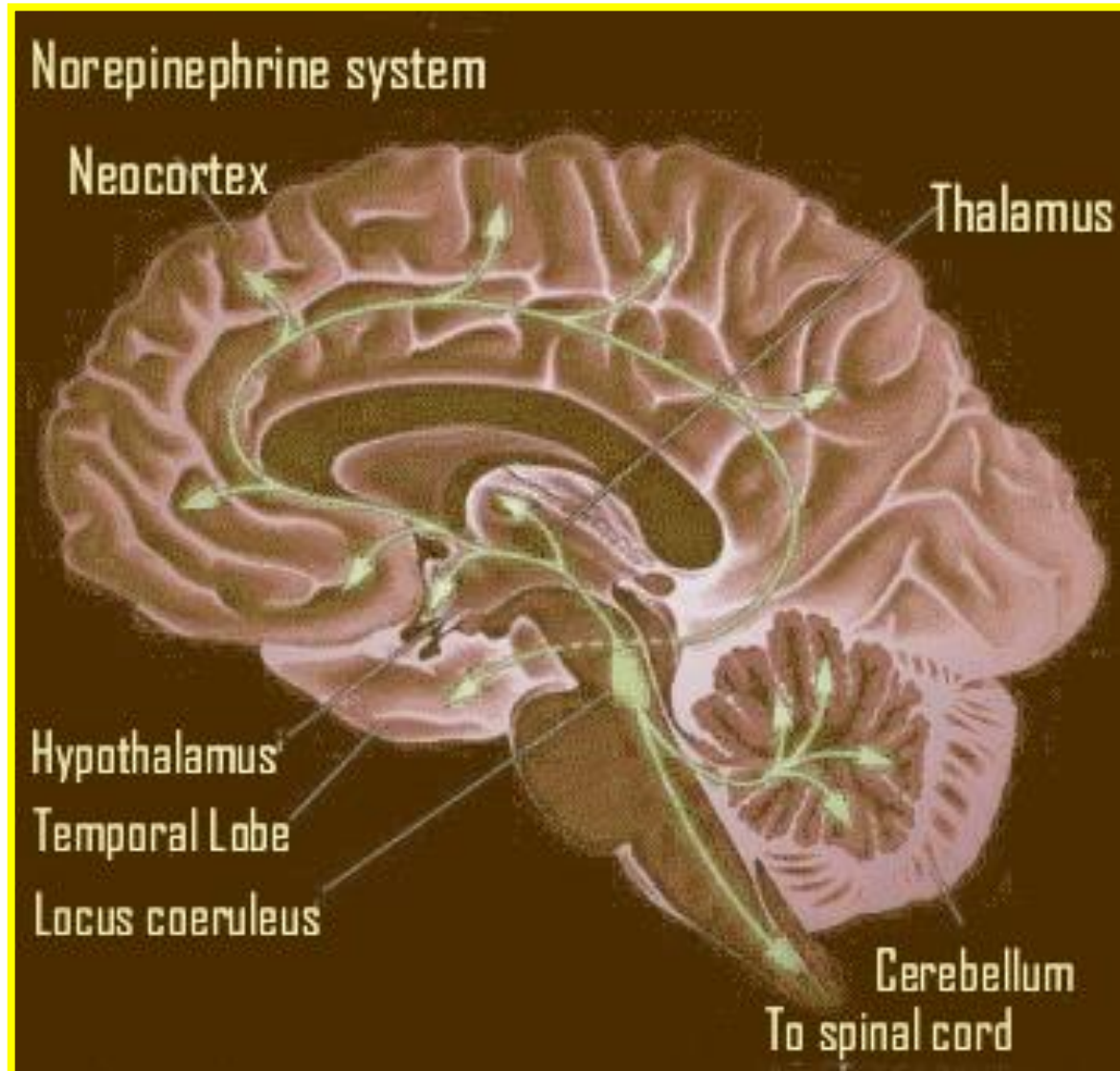
כטרנסמיטור גם בפריפריה וגם במח. בפריפריה הוא משתחרר מקצות אקסונים של תאי המערכת הסימפטטית ומשפיע על הפעילות של אברים פנימיים שונים. הפעולה היא בדרך כלל אקסיטטורית – למשל, העלאת קצב ועוצמת ההתכווצות של שריר הלב ולחץ הדם לצורך הכנת הגוף למצבי לחץ וחרום. אדרנלין פועל על אותם רצפטורים ולכן חוסמי רצפטורים אלה משמשים תרופות נגד לחץ דם גבוה.

נוראפינפרין / נוראדרנלין

מיוצר מדופמין, לאחר אריזתו בתוך השלפוחיות!

- יוצר PSP מעורר או מעכב, לפי סוג הקולטן.
- קולטנים אדרנרגיים – כולם מטבוטרופים הפועלים דרך ייצור שליחים שניוניים.
- מצוי בנוירונים של מערכת העצבים הסימפטית.
- **במח, גופי התאים הנוראדרנרגיים נמצאים בעיקר בגזע המח (בגרעין ספציפי בשם Locus Coeruleus) ומשם משפיעים על כל המוח.**
- התוצאה ההתנהגותית היא מעוררת ← עליה בדריכות, קשב, ועוררות.

הנוירונים ב Locus Coeruleus שולחים אקסונים ארוכים ומסועפים (כלומר בעלי התפצלויות מרובות) לאזורים נרחבים של המוח, כולל כל חלקי הקורטקס, המערכת הלימבית, התלמוס, ההיפותלמוס, הצרבלום וחוט השדרה.

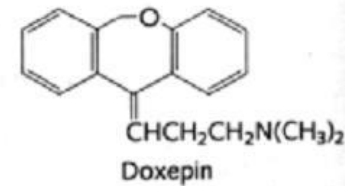
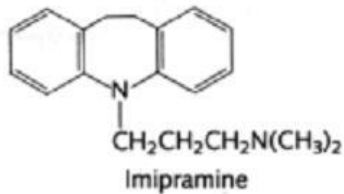


נוראפינפרין / נוראדרנלין

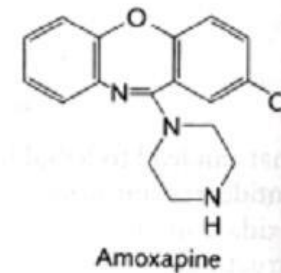
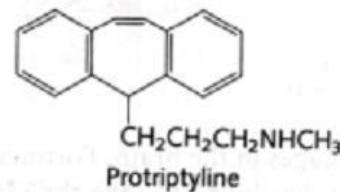
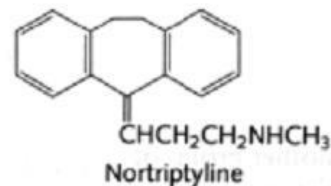
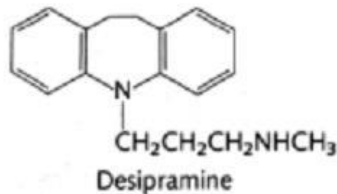
- מצוי בנוירונים של מערכת העצבים הסימפטטית.
- מיוצר מדופמין, לאחר אריזתו בתוך השלפוחיות!
- יוצר PSP מעורר או מעכב, לפי סוג הקולטן.
- קולטנים אדרנרגיים – כולם מטבוטרופים הפועלים דרך ייצור שליחים שניוניים.
- גופי התאים הנוראדרנרגיים נמצאים בעיקר בגזע המוח (בגרעין ה-Locus coeruleus) ומשם משפיעים על כל המוח.
- התוצאה ההתנהגותית היא בד"כ מעוררת ← העלאת דריכות, קשב, מוכנות למצבי לחץ וחרום. כמו כן, יש השפעות על מצב הרוח.
- סילוק מהסינפסה ע"י פרוק אנזימטי (MAO) ועל ידי Reuptake. חוסמי MAO וחוסמי Reuptake מהווים תרופות נוגדות דיכאון (Antidepressants).

Tricyclic antidepressants block the reuptake of norepinephrine and/or serotonin

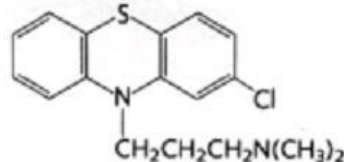
Tertiary amines



Secondary amines

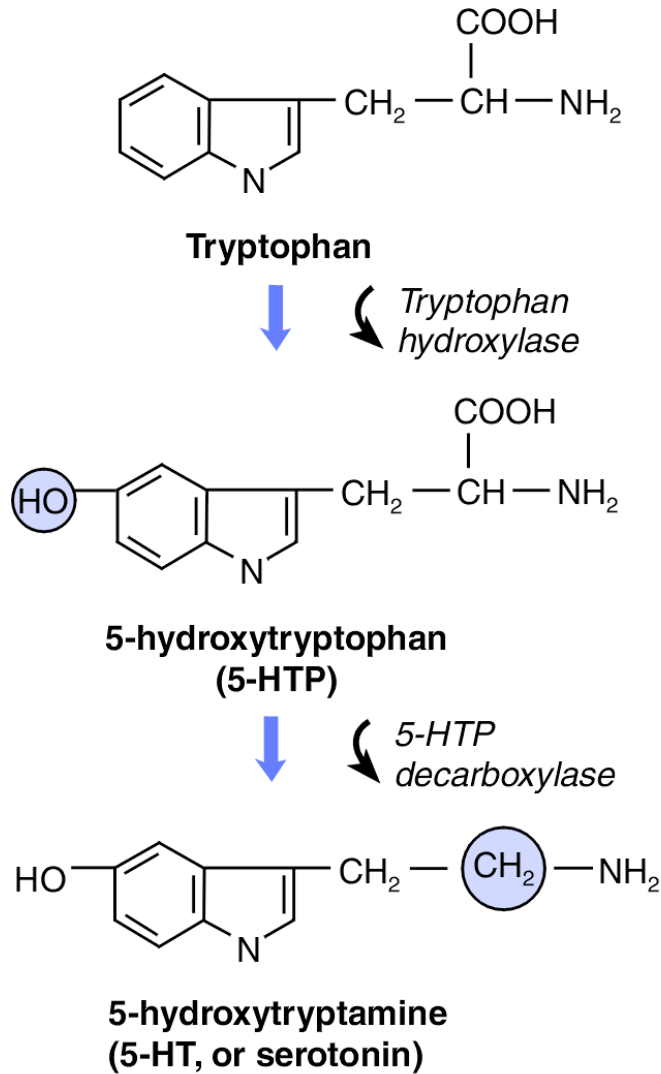


Chlorpromazine



סמים שמעכבים את תהליך הסילוק של NE מהסינפסה מדגימים את המעורבות של NE במצב רוח. חוסמי Reuptake לנוראפינפרין מהווים תרופות אנטי-דיכאוניות. מדובר בעיקר במשפחה של חמרים שנקראים אנטידפרסנטים טרי-ציקליים (על שם המבנה הכימי של המולקולה שלהם). גם חוסמי MAO-A כמו Moclobomide מהווים תרופות אנטידיכאוניות. לאחרונה פותחו גם SNRIs כתרופות לנרקולפסיה, כאב כרוני, ADHD ודכאון

ביוסינתזה של סרוטונין (5HT)



טריפטופן

טריפטופן
הידרוקסילאז

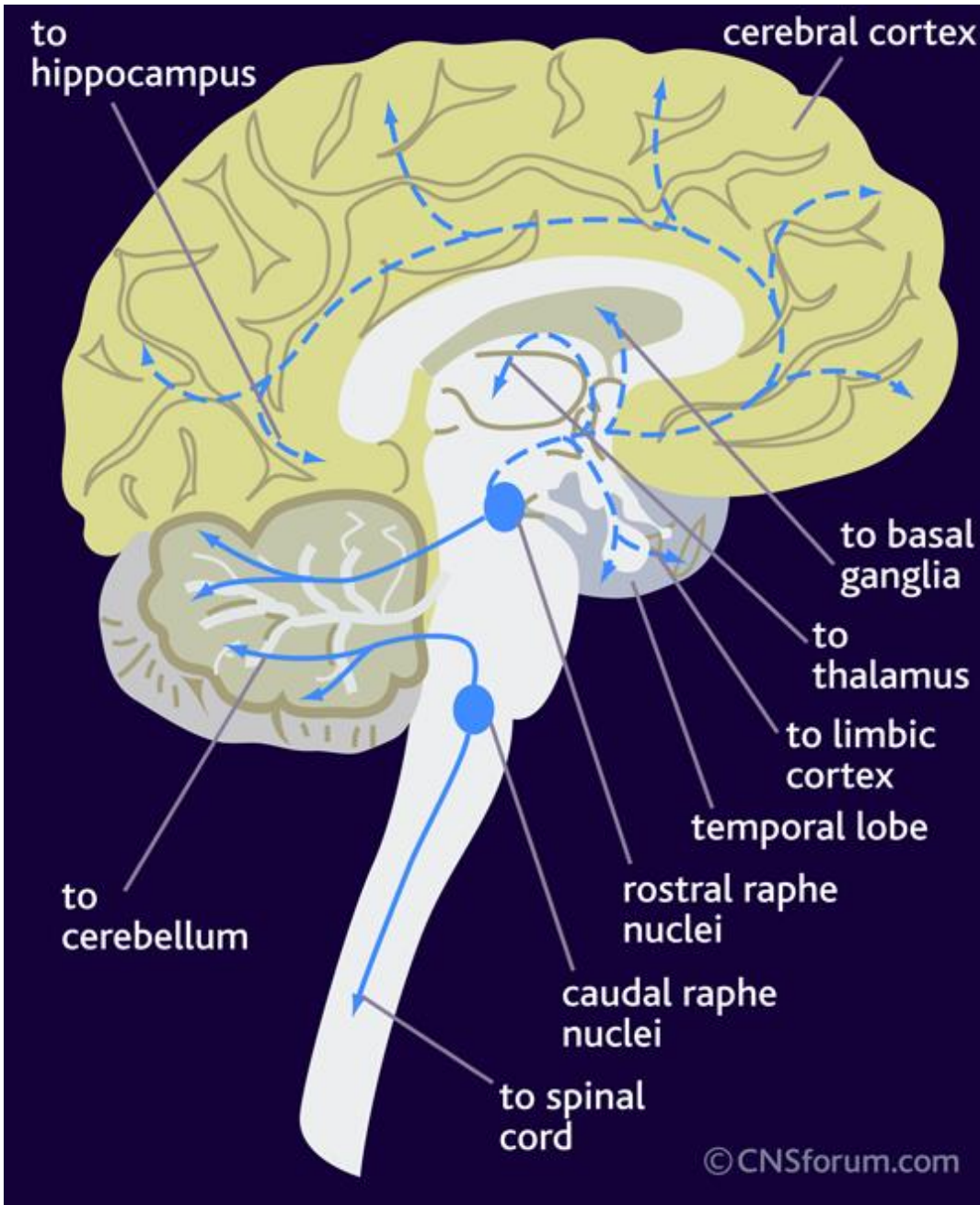
HTP5

5HTP
דקרבוקסילאז

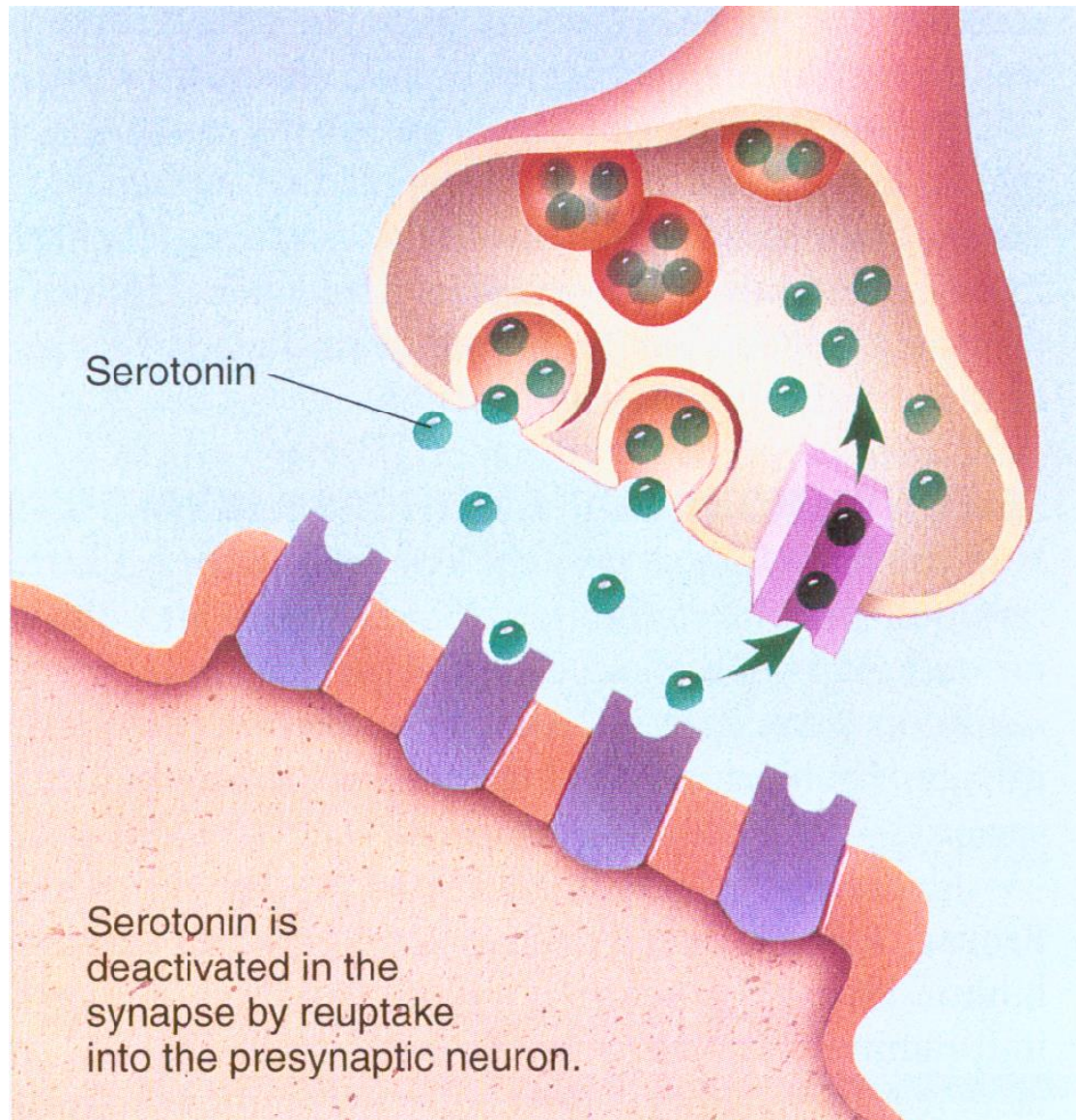
סרוטונין – 5HT

גופי התאים הסרוטוניניים ממוקמים בגזע המוח (Raphe nuclei)

התאים שמסנטיזים סרוטונין נמצאים בגרעיני ה-Raphe בגזע המוח. זוהי קבוצת גרעינים קטנים יחסית, שכוללים מספר אלפים של נוירונים בלבד. האקסונים של הנוירונים אלה מגיעים לאזורים נרחבים במוח (כל נוירון יכול לעצבב מאות אלפי נוירונים אחרים).

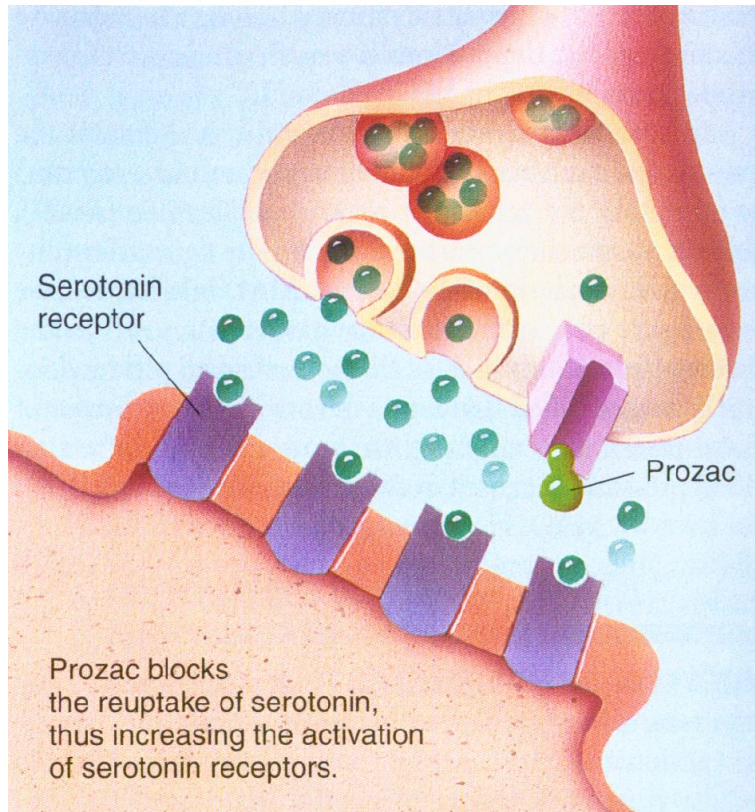
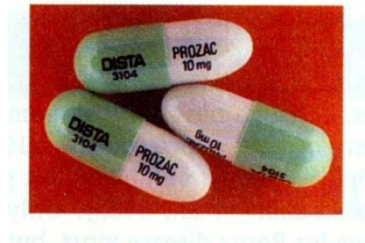
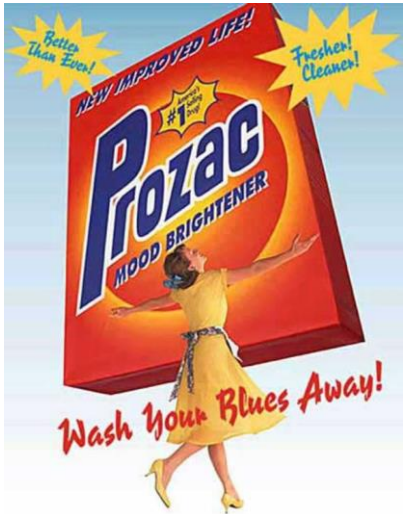


סרוטונין – 5-HT



- סרוטונין פועל דרך 9 סוגי רצפטורים שונים, רובם (חוץ מאחד) מטבוטרופיים
- סיום הפעילות- בספיגה חוזרת (Reuptake) ע"י נשאים מיוחדים (Transporters)
- משפיע על מצב הרוח, תפיסה חושית, אכילה, שינה וחלימה, תוקפנות וויסות כאב.

Selective serotonin reuptake inhibitors



■ התרופות העיקריות המשמשות כנוגדות דיכאון, כולל פרוזק, אסציטלופרם (ציפרלקס), ציטלופרם (סלקסה), זולופט (לוסטרל), סרוקסט (פקסיל).

■ תרופות אלה מעכבות ספיגה חוזרת של סרוטונין. משמשות לטיפול בדיכאון, חרדה והפרעות כפייתיות.

■ מעכב אחר של ספיגה חוזרת נקרא Fenfluramine ומשמש כתרופה להורדת תאבון.

■ בשנים האחרונות התרופות נוגדות הדיכאון היותר פופולריות חוסמות ספיגה חוזרת גם של סרוטונין וגם של נוראפינפרין (Selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors – SNRI): למשל סימבלטה (דלוקסטין) (התרופה הנרשמת/נמכרת ביותר בשנים האחרונות).

LSD

- **LSD** – אגוניסט ישיר של קולטני סרוטונין מטיפוס 5-HT_{2A} (על ידי הפעלת רצפטורים אלה גורם להפעלת תאים בעלי רצפטורים סרוטוניניים באזורים סנסוריים וע"י כך גורם לחוויות חושיות, הלוצנציות, סינסטזיה, חסר תחושת זמן, חוויות מיסטיות)

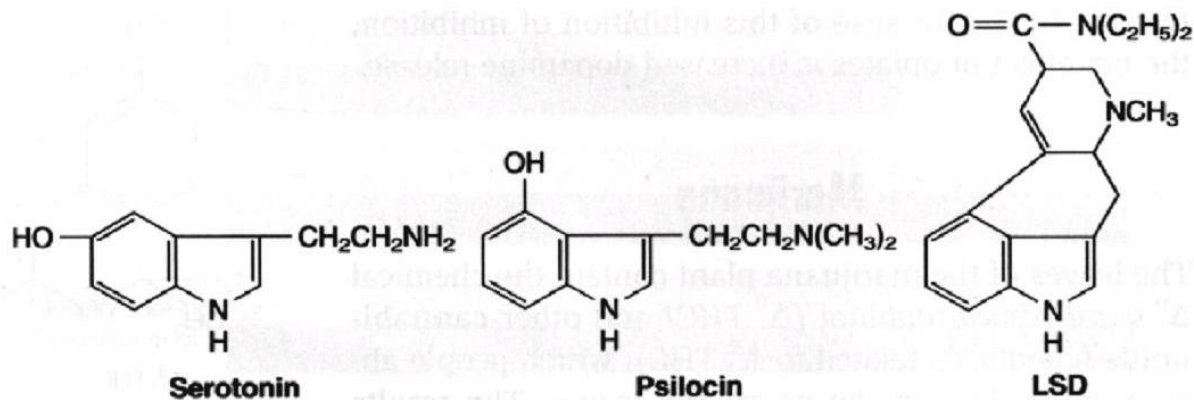
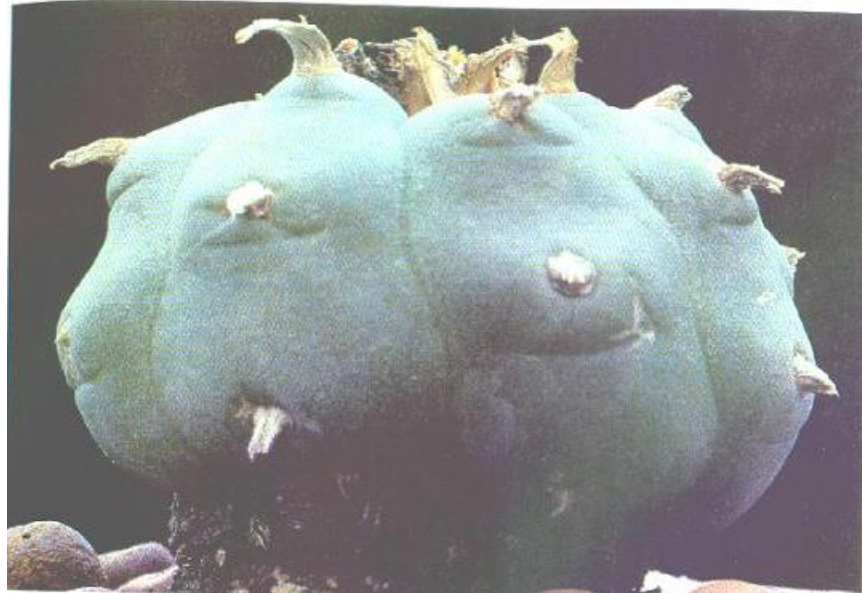


- מופק מהפיטריה
אֶרְגוֹט הפוגעת
בדגנים ותירס



קקטוס הפיוטה (Peyote)

משמש להכנת סם מעורר הזיות. ההשפעות דומות לאלה של LSD



אקסטזי (MDMA) מתילן-דאוקסי-מתאמפטמין)

מהווה אגוניסט לסרוטונין, נוראפינפרין ודופמין - גורם לטרנספורטרים לטרנסמיטורים אלה לפעול בכיוון ההפוך (כלומר לשחרר נוירוטנסמיטורים אלה), ולכן גם מדכא את ה-Reuptake שלהם.

ההשפעות של אקסטזי על דופמין ועל סרוטונין גורמות לחיזוק התנהגותי ולאופוריה. זהו חמר ממריץ אבל באופן מעורר שלווה, חברותיות, חוויות חושיות, הלוצינציות).



השפעות ארוכות טווח

- מלבד ההשפעה ההלוצינוגנית האקוטית, LSD ואקסטזי יכולים לגרום ל- Flashbacks גם זמן רב לאחר השימוש.

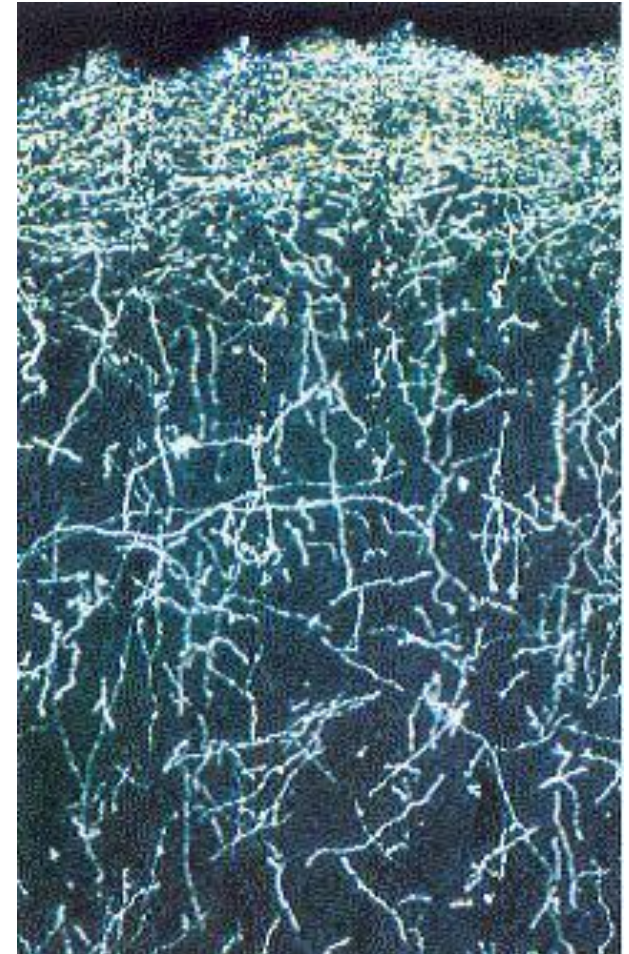


אקסטזי יכול לגרום לנזקים מוחיים וקוגניטיביים ארוכי טווח

צביעה של אקסונים
סרטרניים
(שמפרישים
סרטרין) בקורטקס



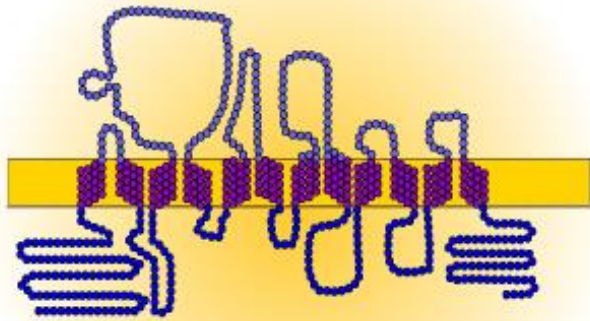
קוף שהוזרק באקסטזי
לפני 18 חודשים



קוף ללא טיפול

הגנטיקה של המערכת הסרוטונורגית

לאחרונה נמצאו מספר גנים שקשורים לסינטיזה של סרוטונין, לרצפטורים שלו ולטרנספורטר שאחראי ל-Reuptake של סרוטונין. למשל, זוהה פולימורפיזם של הגן לטרנספורטר, שמופיע בשתי צורות – "קצרה" ו"ארוכה": אנשים עם הצורה ה"קצרה" נוטים להיות יותר חרדתיים ודיכאוניים (יש לציין עם זאת שתכונות אלה ניגרמות על ידי גנים רבים והגן לטרנספורטר של סרוטונין תורם רק 4% מהשונות באוכלוסיה לתכונות אלה).

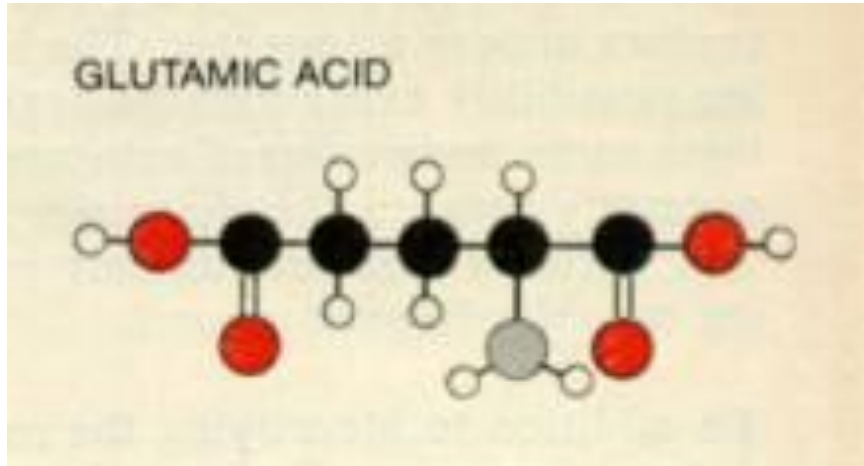


The 12 membrane-spanning human serotonin transporter

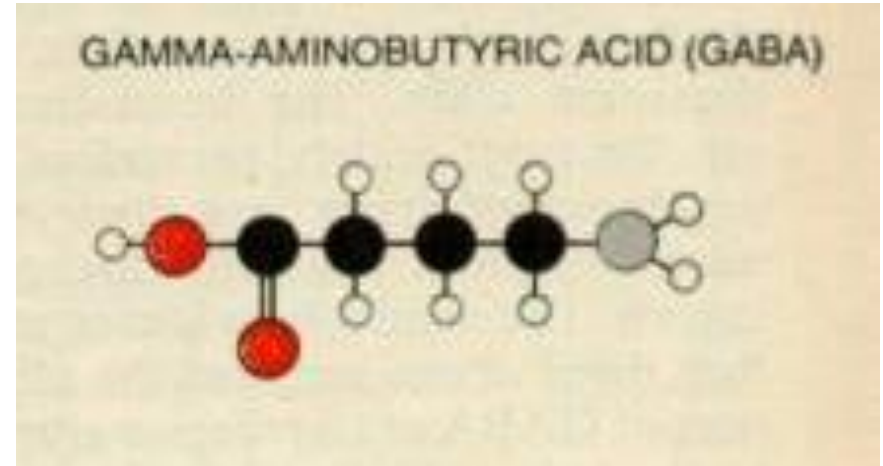
עם זאת, אנשים עם הצורה הקצרה של הגן שנחשפו ללחץ, הן בילדות (למשל, התעללות) או בבגרות (ארועי חיים מלחיצים) נוטים לפתח דיכאון. אנשים עם הצורה ה"ארוכה" של הגן פחות נוטים לחרדה/דיכאון ומגיבים יותר טוב לתרופות נוגדות דיכאון.

Amino acids neurotransmitters

Excitatory amino acids (Glutamate)



Inhibitory amino acid (GABA)



הטרנסמיטורים המונואמינים הם תוצרי ראקציות על הבסיס של אחת משתי חומצות אמיניות: טירוזין או טריפטופן. גם עבור הסינטזה של דופמין וגם לזו של סרוטונין יש צורך בשני צעדים תלויי אנזימים כדי להפוך את החומצה האמינית לטרנסמיטור. שני טרנסמיטורים נוספים מבוססים על חומצה אמינית אחת בשם גלוטמט. חומצה אמינית זו יכולה לשמש בתור טרנסמיטור בפני עצמה. או להפוך בצעד אנזימטי אחד לנוירוטרנסמיטור אחר בשם GABA.

1. גלוטמט וגאבא הם הנוירوترנסמיטורים הרווחים ביותר במח (משוחררים במרבית (99%) הסינפסות) – גלוטמט כנוירوترנסמיטור האקסיטטורי העיקרי (קצת פחות מ 80% מהסינפסות) ו-GABA כנוירותרנסמיטור האינהיבטורי העיקרי (קצת פחות מ 20% מהסינפסות).

2. באופן אבולוציוני, נוירותרנסמיטורים אלה היו מוקדמים מאד בפילוגנזה, והם משמשים להעברה סינפטית גם ברכיכות ותולעים.

3. נוירותרנסמיטורים אלה הם האחראים על העברה של מידע תכני ממוקד, למשל מידע סנסורי שמגיע למח, זיכרון או מחשבה ספציפית. זאת בניגוד לנוירותרנסמיטורים האחרים שעליהם למדנו עד כה, כמו אצטילכולין והמונואמינים, שמשפיעים באופן יותר דיפוזי וגלובלי, קרי על רשתות נוירונים שלמות, ולכן השפעותיהם הן יותר כלליות, למשל על קשב, עוררות, חיזוק ומצב רוח.



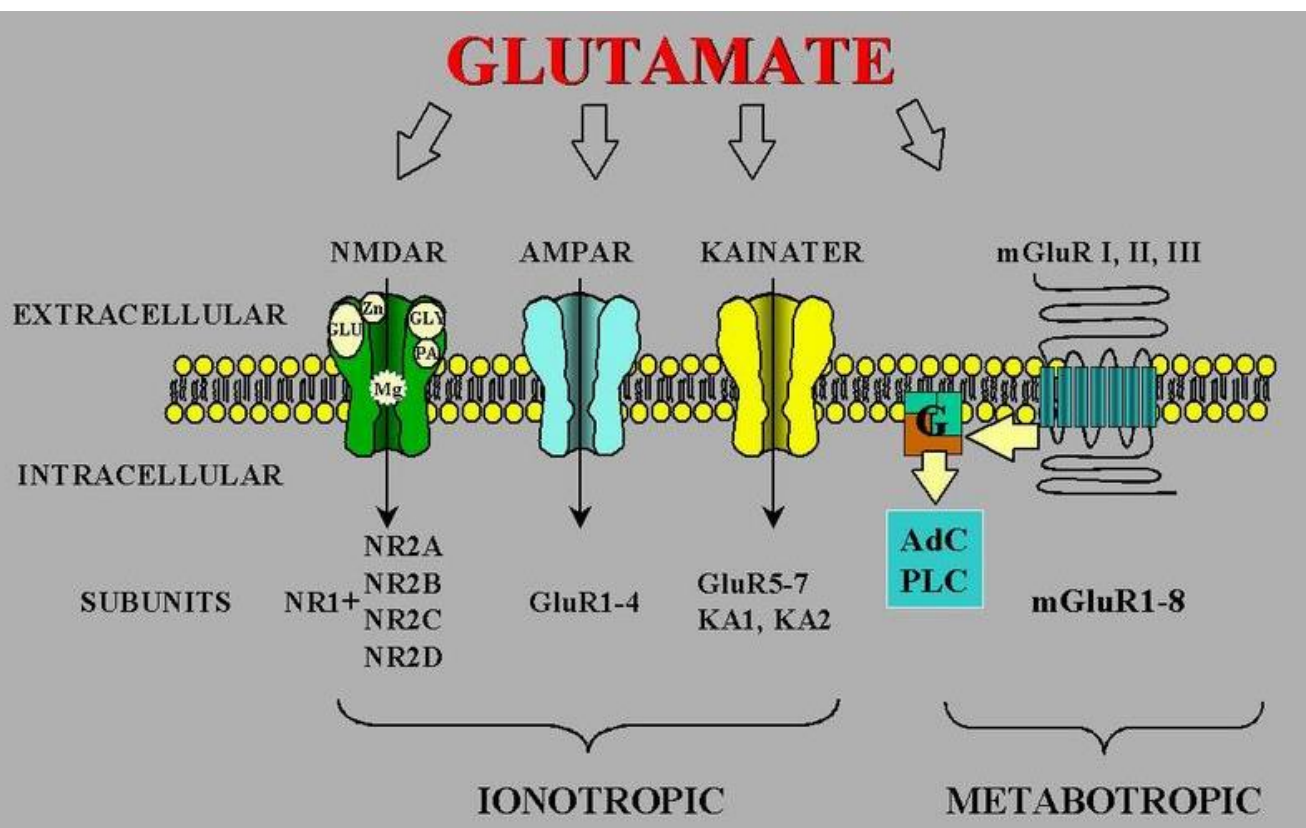
Classification of glutamate receptors

Ionotropic: AMPA
Kainate
NMDA

Metabotropic: Group I
Group II
Group III

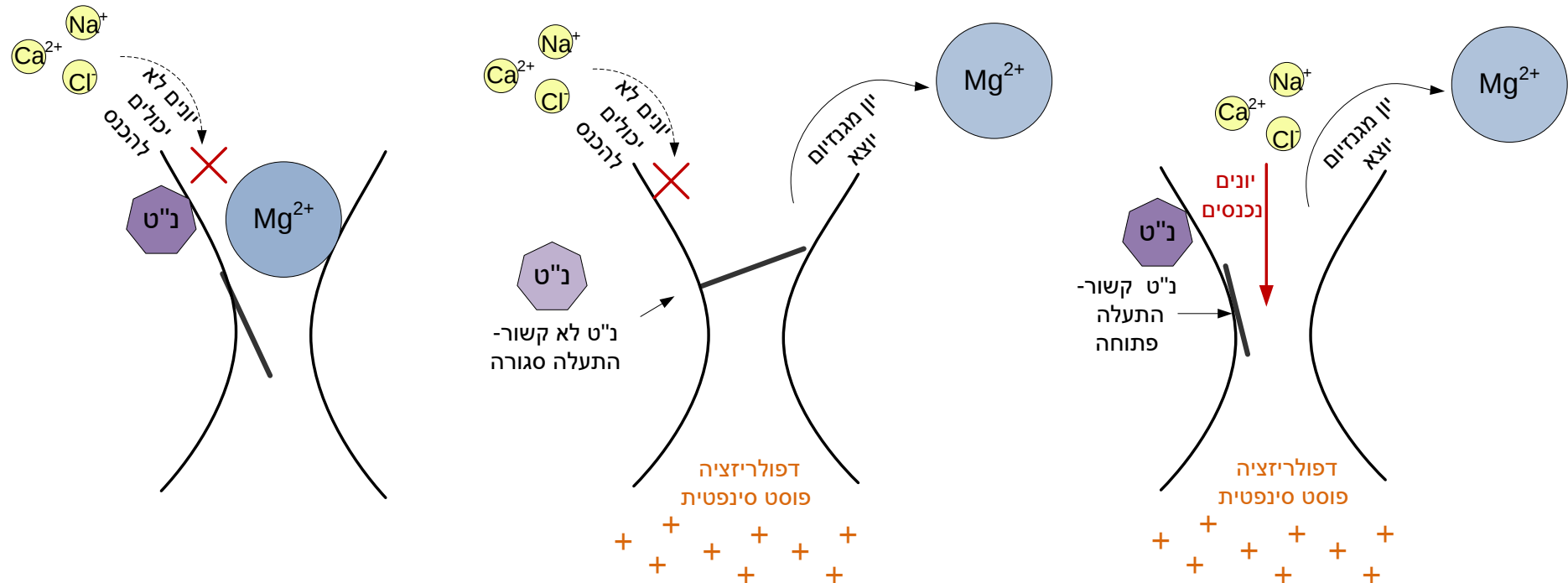
קיימים מספר סוגי
רצפטורים ספציפיים
לגלוטמט במח, והם
קשורים כמעט לכל
מערכת התנהגותית

שנחקרה. החלוקה היא
לרצפטורים יונטרופיים
(שקשירה של גלוטמט
אליהם פותחת תעלה
ליונים) ורצפטורים
מטבוטרופיים. הרצפטור
היונוטרופי הרווח נקרא
AMPA, והתקשרות של
גלוטמט אליו פותחת
תעלה שחדירה לנתרן. יש
רצפטור ייחודי בתכונותיו
שנקרא **NMDA**.



The NMDA receptor

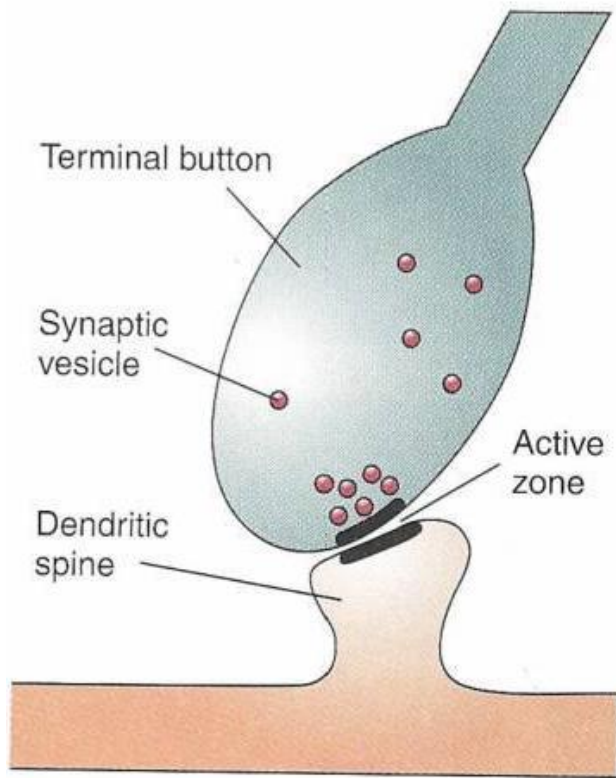
ייחודו של רצפטור ה-NMDA הוא בכך שלא מספיקה התקשרות של גלוטמט לרצפטור כדי לפתוח את התעלה. הסיבה היא שאת מרכז התעלה חוסם יון של מגנזיום. רק אם התא עובר דפולריזציה ראשונית, המגנזיום עף החוצה ואז התקשרות של גלוטמט פותחת את התעלה שמעבירה בעיקר סידן.



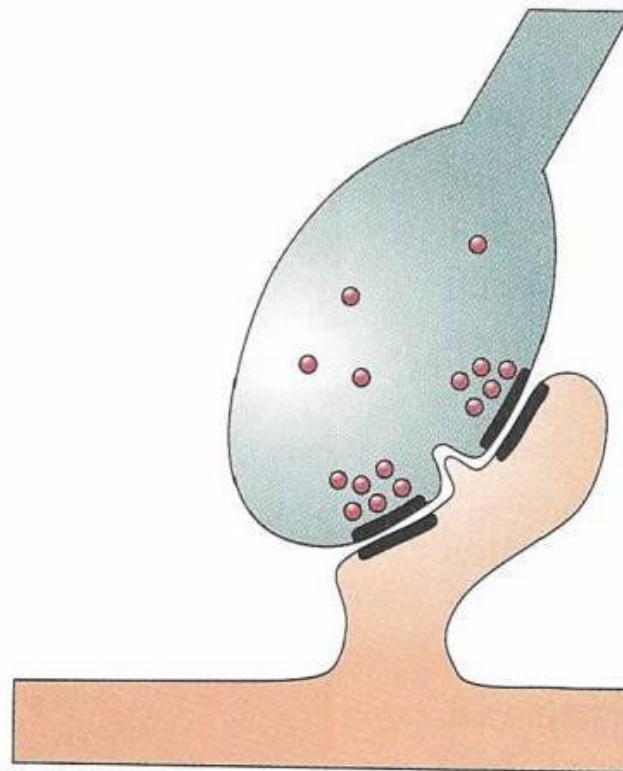
כניסת סידן לתוך הצד הפוסט-סינפטי היא בעלת משמעות רבה, מעבר לתרומה שלה לדפולריזציה. סידן מתקשר לאנזימים וחלבוני מבנה באזור הסינפסה ויכול לשנות את המבנה והתפקוד של הסינפסה ושל התא כולו. שינויים סינפטיים אלה הם הבסיס של תהליכי זיכרון ולמידה.

- שינויים במבנה

הסינפסה בעקבות
הפעלת רצפטורי
NMDA וכניסת
סידן לצד הפוסט-
סינפטי -



לפני למידה



אחרי למידה

Outside of Cell

+

+

Ca²⁺

—

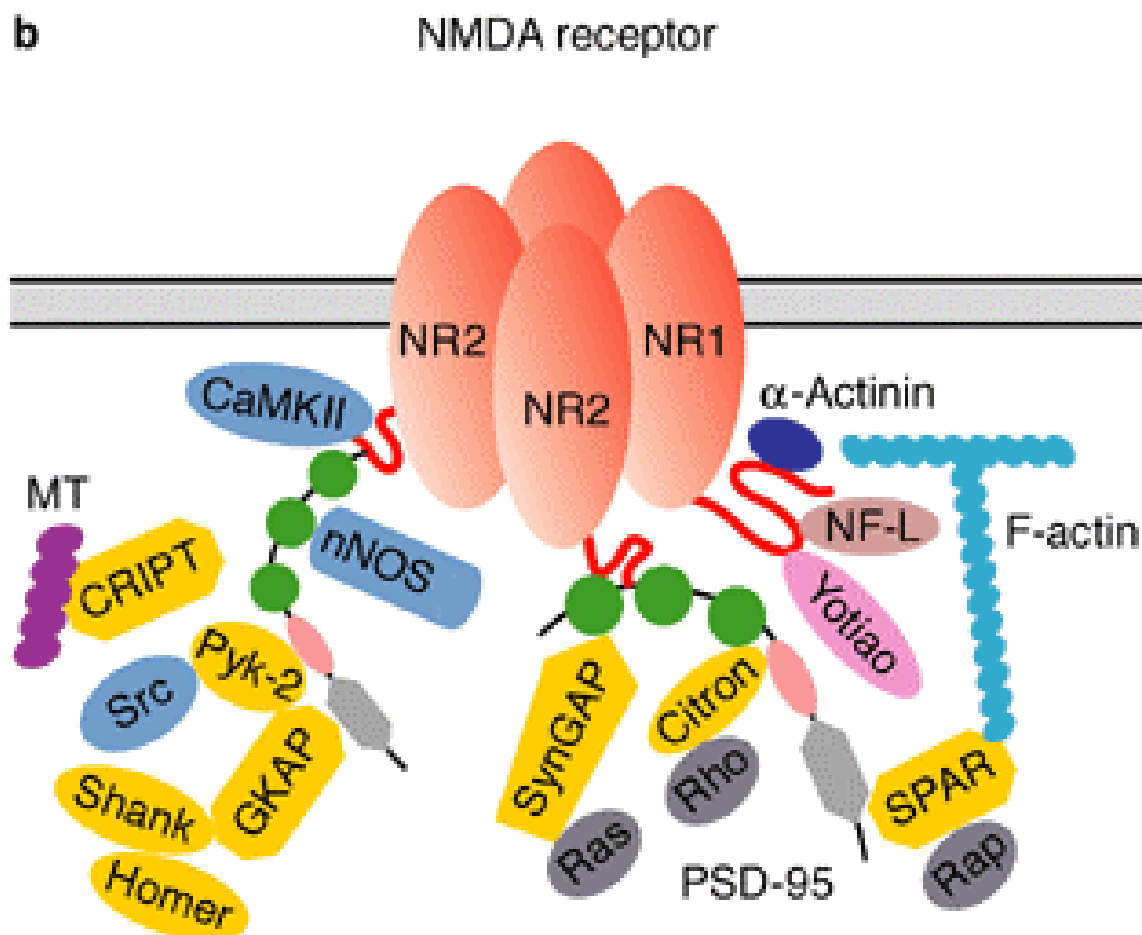
—

Enzyme

Ca²⁺

Effects

d Influx of Ca²⁺ activates enzyme

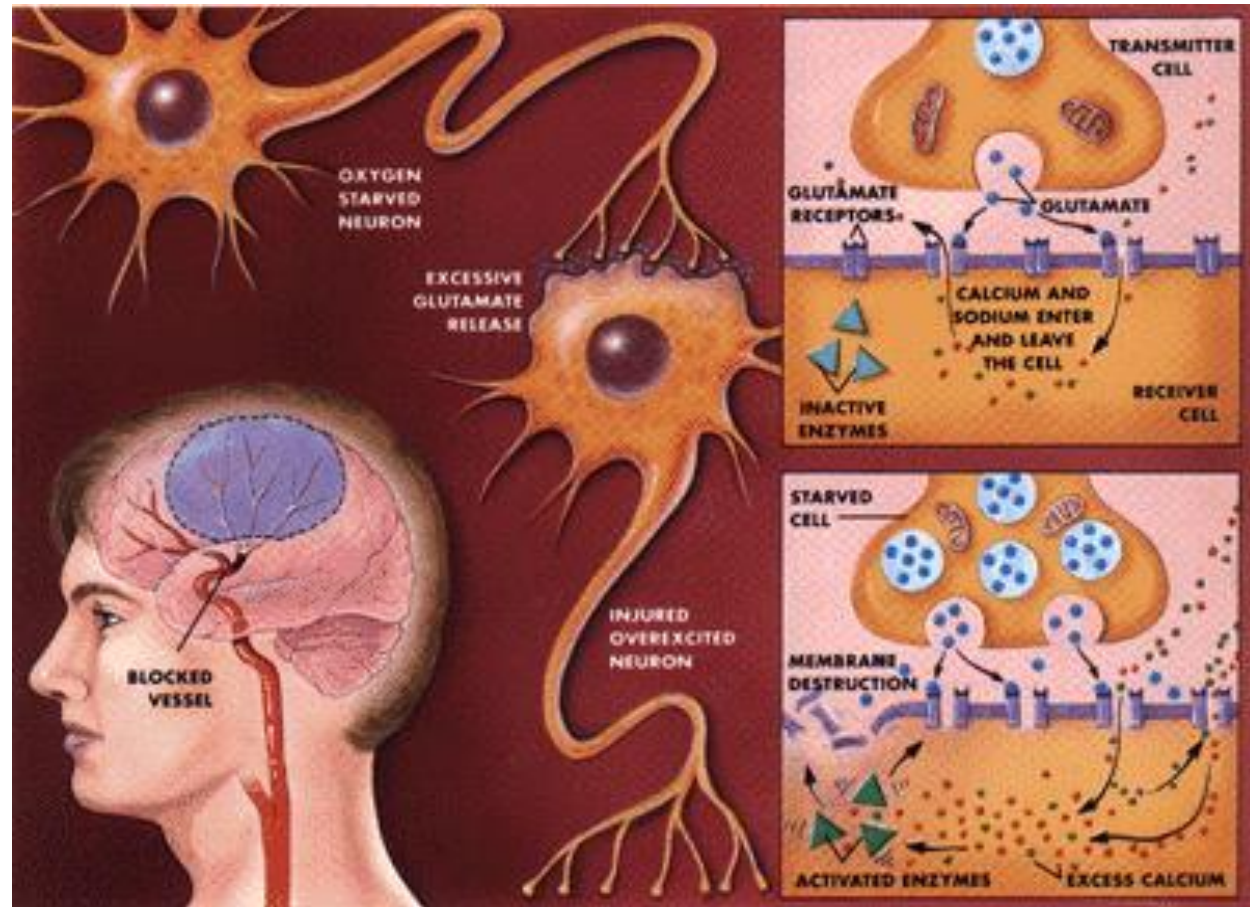


Excitotoxicity: Activation to death

עודף של גלוטמט באזור הסינפסות גורם לכניסה מסיבית של סידן לתא הפוסט-סינפטי וזה יכול להוביל לאקסיטוציה בלתי מבוקרת שמסתיימת במותו של התא. נזק מסוג זה קורה במחלות שונות של המוח, למשל בעקבות שבץ (stroke). במצב זה קרע בכלי דם או חסימה של כלי דם ע"י קריש דם גורמת ללתא לשחרר כמויות גדולות של גלוטמט. כמויות אלה גורמות ל-excitotoxicity של הרקמות הסמוכות ובדרך כלל נזק מישני זה הוא אפילו חמור יותר מהנזק המקורי.

Stroke

MSG – high doses may be dangerous to young children

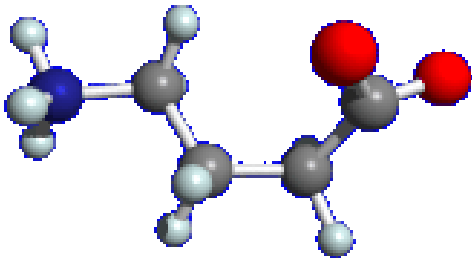


GABA synthesis

ראקציה כימית אחת הופכת את גלוטמט לטרנסמיטור GABA
(Gamma AminoButyric Acid)

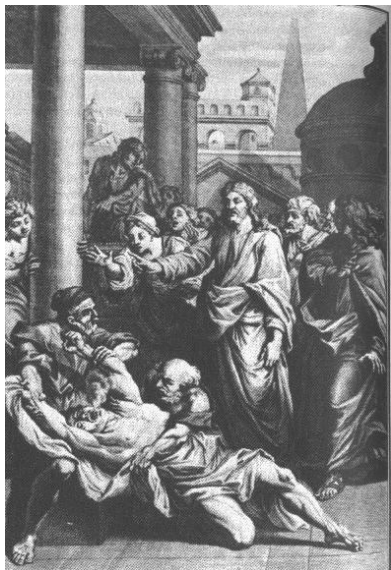
Glutamate $\longrightarrow$ GABA

Glutamic acid decarboxylase (GAD)



GABA – הנורטרנסמיטור האינהיבטורי העיקרי במח

Epilepsy

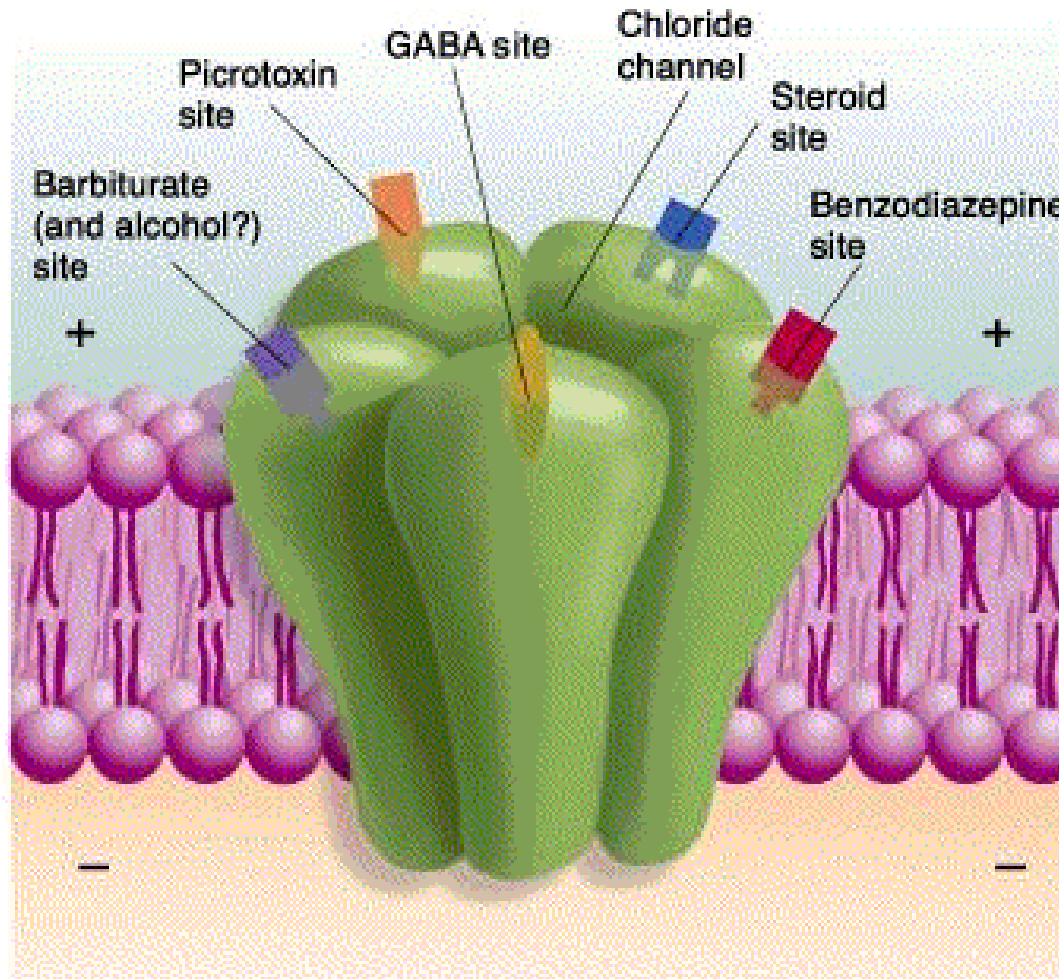


Huntington Disease



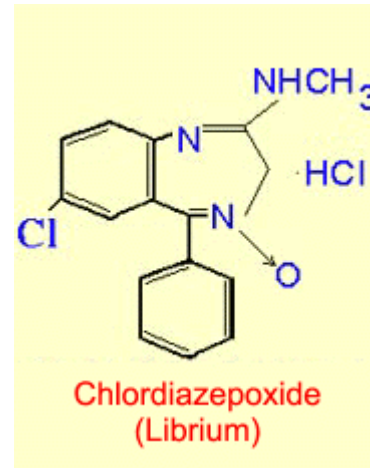
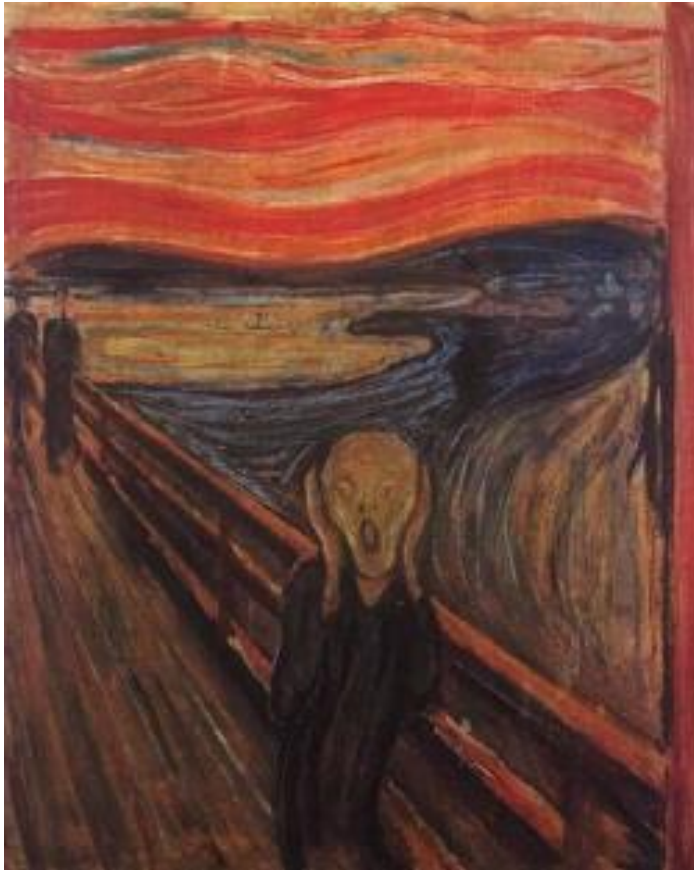
ניתן לראות את החשיבות של GABA כאשר יש הפרעות בתפקוד של טרנסמיטור זה. הפרעות אלה יכולות להתבטא באפילפסיה (פעילות יתר בלתי מבוקרת כתוצאה מחוסר אינהיביציה). אכן חלק גדול מהתרופות לאפילפסיה מיועדות להגביר הולכה סינפטית באמצעות GABA. נזק לנוירונים של GABA באופן יותר מקומי יכול גם הוא להוביל להפרעות – למשל במחלת הנטינגטון יש הרס של נוירונים בכלל ונוירונים של GABA בפרט באזור במח שמעורב בשליטה על תנועות מוטוריות. מחלה זו מאופינת ע"י תנועות בלתי רצוניות שמפריעות לפעילות המוטורית התקינה.

The GABA receptor



הרצפטור העיקרי של GABA כולל מספר אתרי קישור לחמרים נוספים, חוץ מ-GABA. אתר קישור אחד הוא לחמרים ממשפחה כימית שנקראת משפחת הבנזודיאזפינים (חמרים ספציפיים ממשפחה זו הם ווליום וליבריום).

Benzodiazepines (e.g., diazepam (Valium), Zanax, Clonopin, Ativan, Librium) are indirect agonists (DBI=inverse agonist?)



חמרים ממשפחה זו היו ידועים כחמרים נוגדי חרדה עוד לפני גילוי הקשר עם הרצפטור של GABA. בהמשך הסתבר שהתקשרות של התרופה דיאזפאם (ווליום) עם הרצפטור מגדילה את חוזק ההתקשרות של GABA עצמו עם הרצפטור כך שבריכוז נתון של GABA יש פתיחה יותר חזקה של התעלה (כלומר, בנוכחות של ווליום יש צורך בריכוז יותר נמוך של GABA כדי לפתוח את התעלה).



ברביטורטים (Barbiturates)



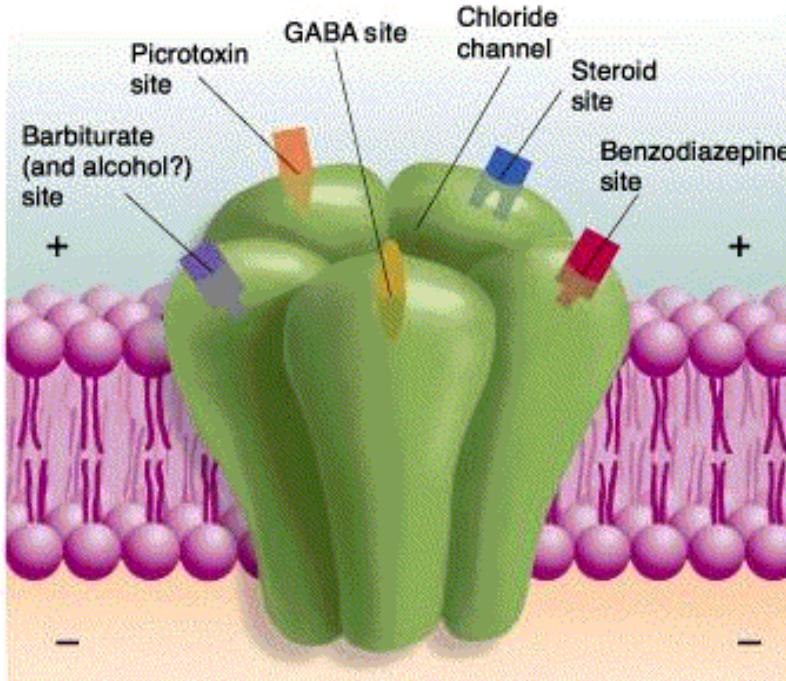
אתר קישור נוסף על פני הרצפטור של GABA הוא למשפחה של חמרים שנקראים ברביטורטים. גם חמרים אלה שימשו בתור תרופות כבר עשרות שנים, עוד לפני שהתגלה הבסיס הביולוגי של פעילותם בסינפסה.

בסינפסה הברביטורטים גם מחזקים את ההתקשרות של GABA לרצפטור וגם מפעילים אותו בעצמם (ללא תלות ב-GABA). הברביטורטים שמשו

כנוגדי חרדה עד שהתגלו

הבנזודיאזפינים, וכמו כן שמשו בעבר ומשמים גם היום כסמי שינה

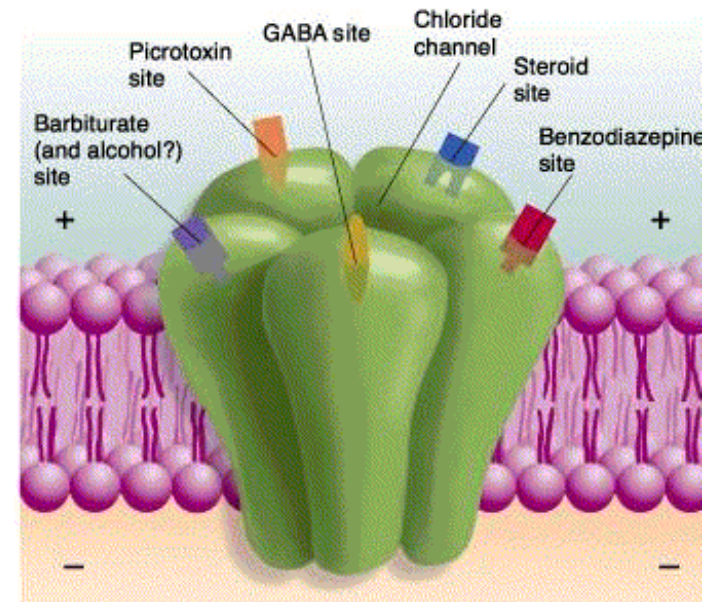
(Seconal, Amytal, Soneryl, Prominal, Fiorinal, Luminal, Lunesta).



ברביטורטים ואלכוהול

אלכוהול מתקשר לאותו אתר קישור ברביטורטי ולכן פועל במינונים נמוכים כמפחית חרדה ובמינונים גבוהים יכול להוביל למצב של שינה.

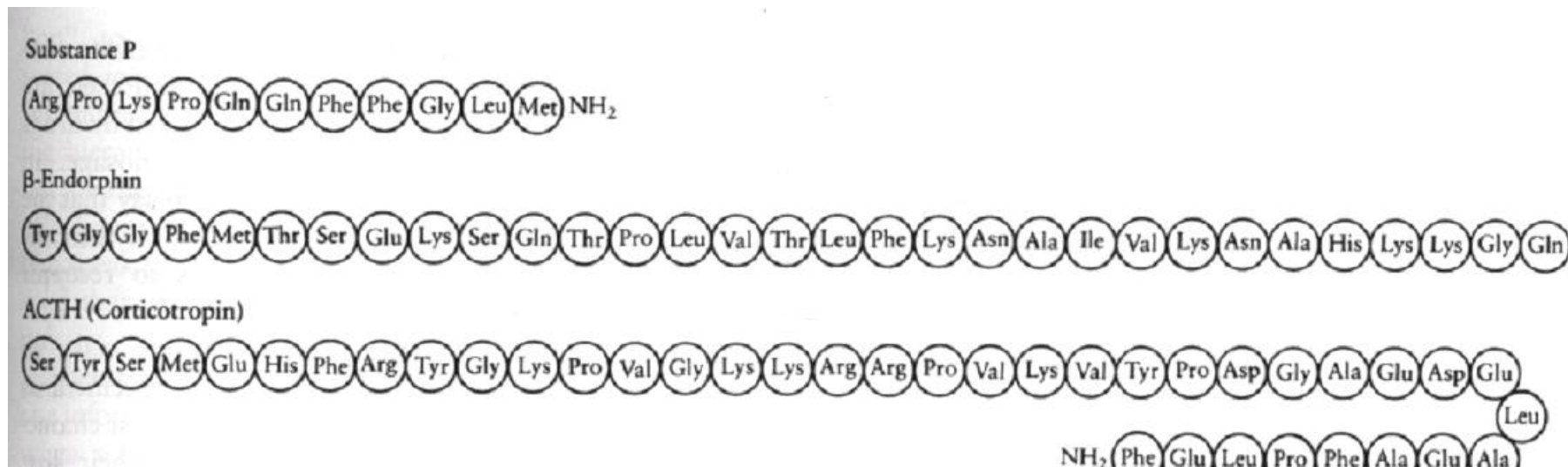
Effects of Ro15-4513, an Alcohol Antagonist. Both Rats Received an Injection of Alcohol, but the One Facing Us Also Received an Injection of the Alcohol Antagonist



גליצין (Glycine)

- טרנסמיטר מעכב, בעיקר בחלקים הנמוכים של המוח ובחוט השדרה.
- חיידק הצפדת (טטנוס) מונע הפרשת גליצין ← התכווצויות שרירים.
- הקולטן – יונוטרופי (תעלת כלור).
- סטריכנין – אנטגוניסט ישיר של הרצפטור ← פעילות יתר של מוטונוירונים גורמת לעוויתות.

Neuropeptides



- שרשראות קצרות יחסית של חומצות אמיניות (2-100)
- מסונטזים בגוף התא בדומה לחלבונים (כלומר DNA ← mRNA ← פפטיד)
- בדרך כלל ה-mRNA יוצר חלבון ארוך שלאחר הווצרותו נקצץ למספר חלקים, שכל אחד מהם הוא פפטיד, שיכול להיות נוירטרנסמיטור ספציפי.
- מועברים לאורך האקסון עד לטרמינלים בהולכה אקסופלזמית בתוך וסיקולות
- יכולים להיות באותה וסיקולה עם נוירטרנסמיטור "קלאסי" (co-localization)

Co-localization of classical neurotransmitters and neuropeptides

Norepinephrine

- Galanin
- Enkephalin
- Neuropeptide Y

GABA

- Somatostatin
- Cholecystokinin
- Neuropeptide Y

Acetylcholine

- VIP
- Substance P

Dopamine

- Cholecystokinin
- Neurotensin
- Glucagon-like peptide-1

Epinephrine (adrenaline)

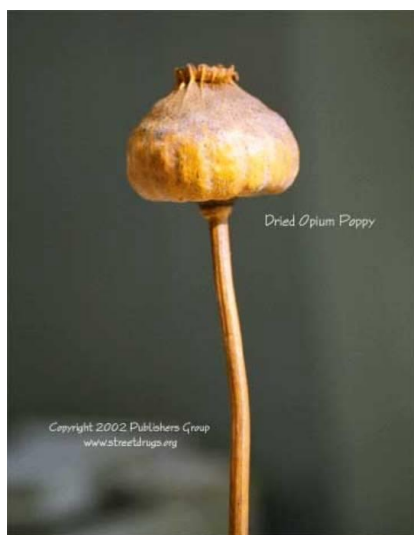
- Neuropeptide Y
- Neurotensin

Serotonin (5-HT)

- Substance P
- TRH
- Enkephalin



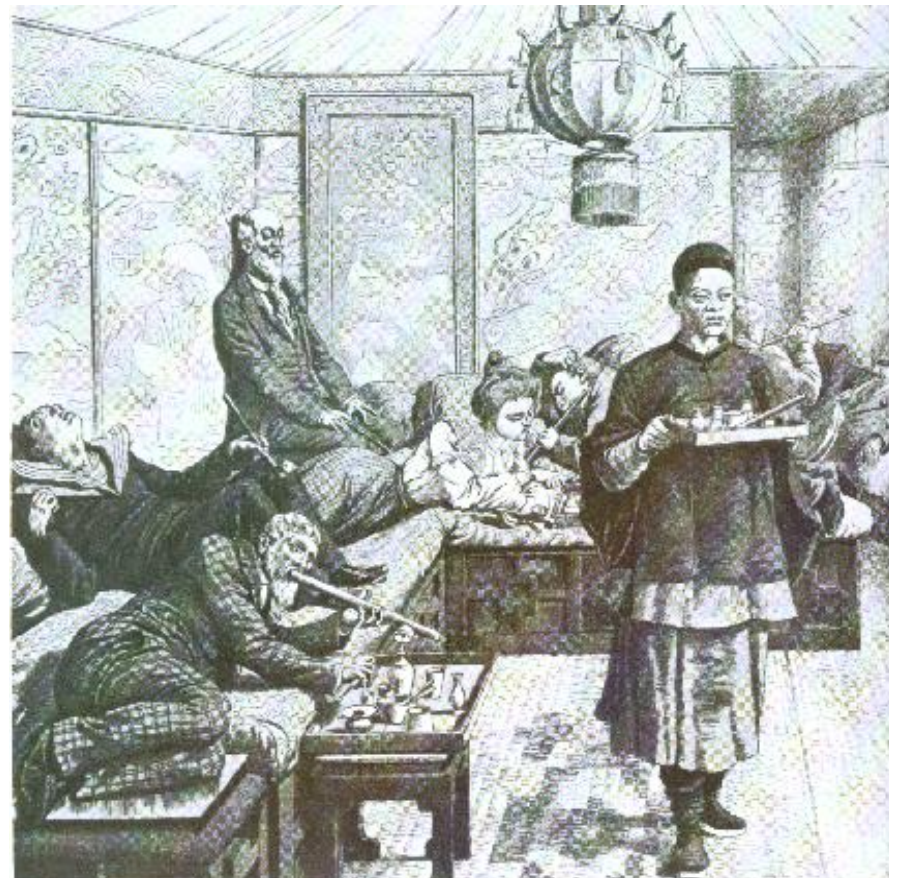
צמחי פרג המשמשים ליצור אופיום



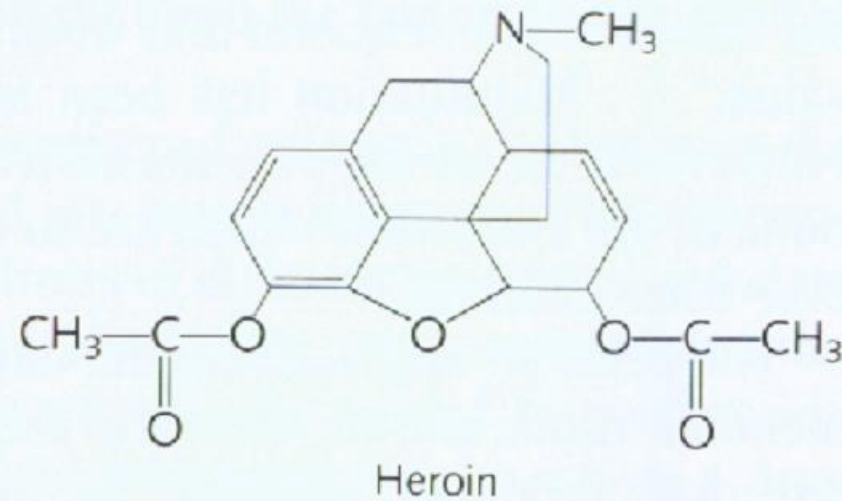
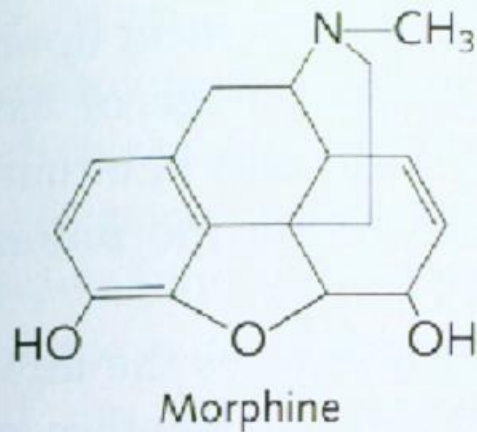
קמיע יווני עתיק המתאר את
אלת הלילה מחלקת צמחי פרג-אופיום



"מאורת אופיום" בפריז של סוף המאה התשע-עשרה



המבנה הכימי של מורפין ושל הרואין



[illegible]

GLYCO-HEROIN(Smith)

The Phillips anthology also includes an introduction by the editor, an afterword by the author, and a list of references. The book is available in paperback for \$14.95.

Scientifically Lampedous, Serenitically Corroded,
 Cf. VdO. HERON (WHEN) simply stands upon its merits
 before the profession, ready to prove its efficacy in all who
 are interested in the advances in the art of medication.

© 2004 Blackwell Publishing Ltd, *Journal of Internal Medicine* 255: 103–110

Financial literacy is a key factor in determining financial well-being. It is the ability to understand and use financial information to make informed decisions. Financial literacy is essential for managing money, saving for the future, and protecting oneself from financial risk. It is a skill that can be learned and improved upon, and it is a key component of financial success.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

WALTER H. BENTLEY & CO., Chemists,
1000 MARKET ST.

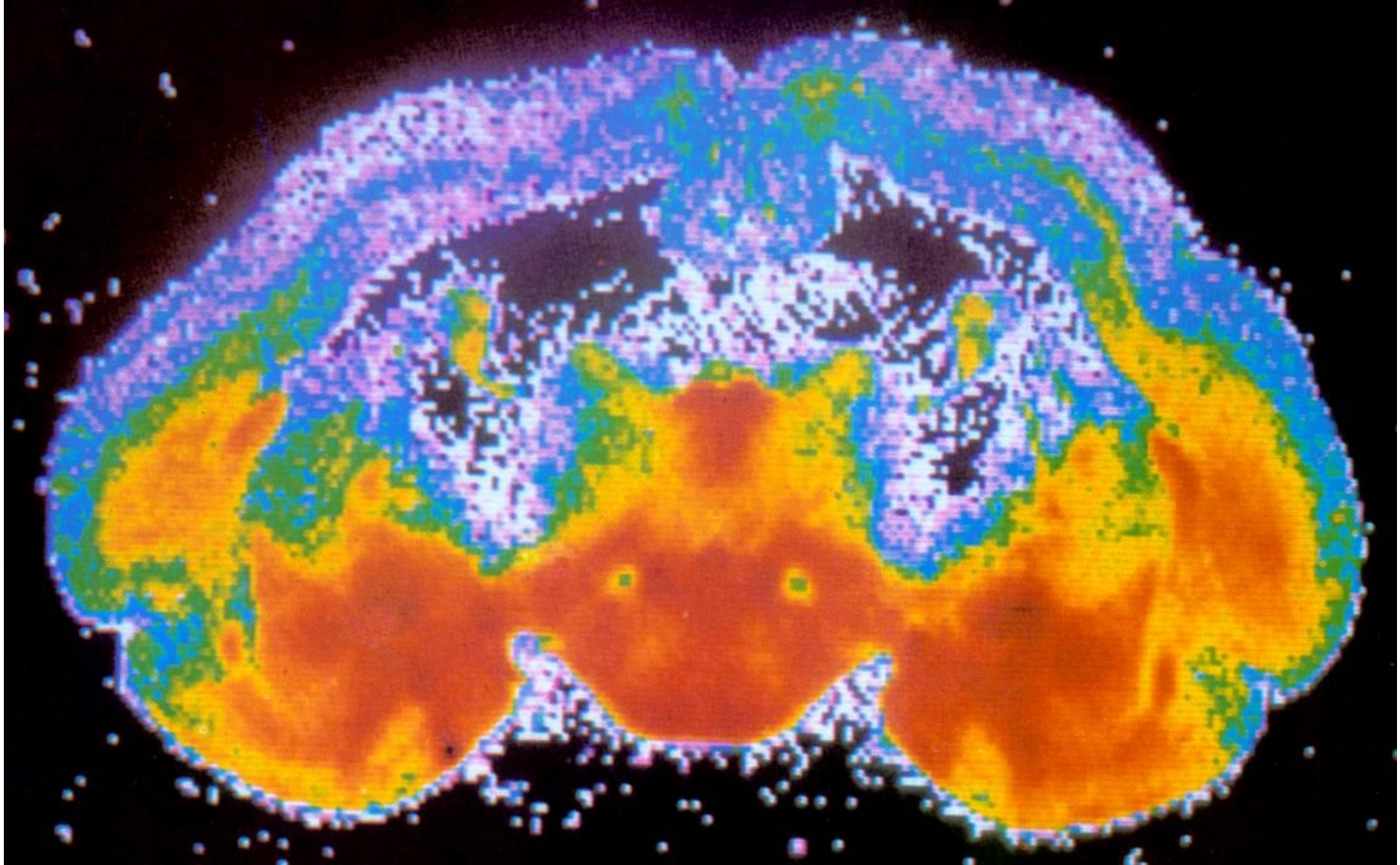
Samples and Procedures

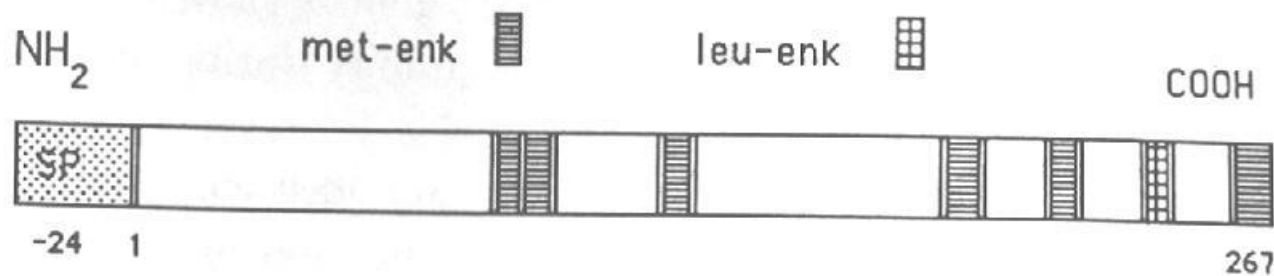
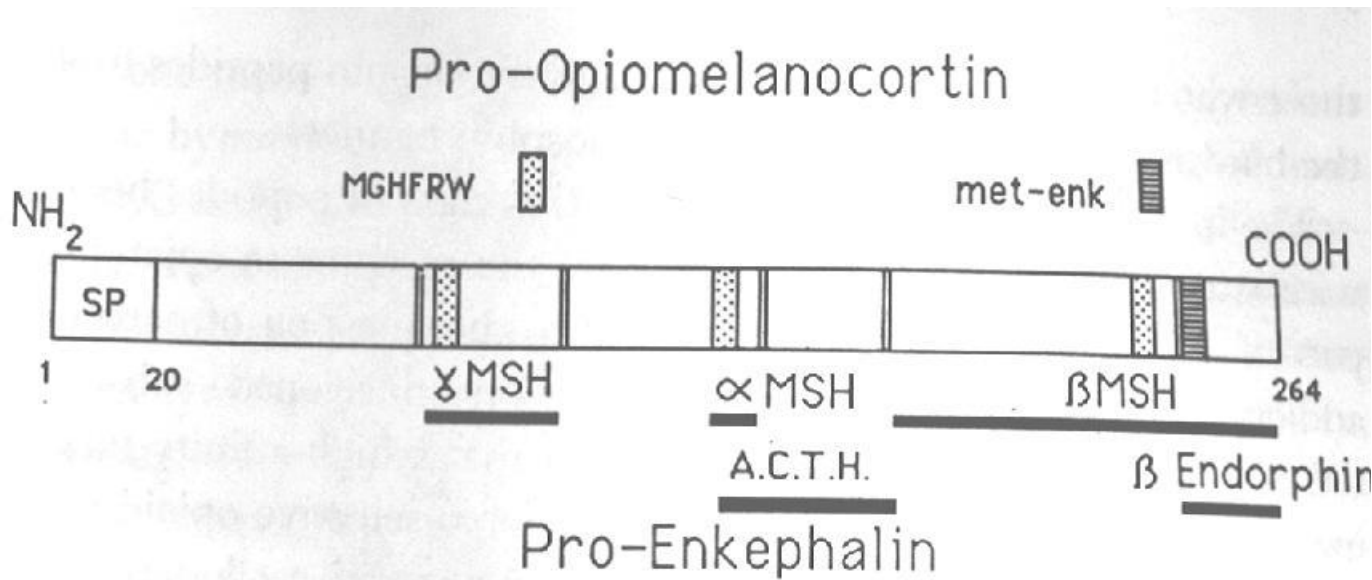
Supplied on Request

צורות שונות של הרואין מזוקק



Localization of opiate receptors within the brain (Red=high density)

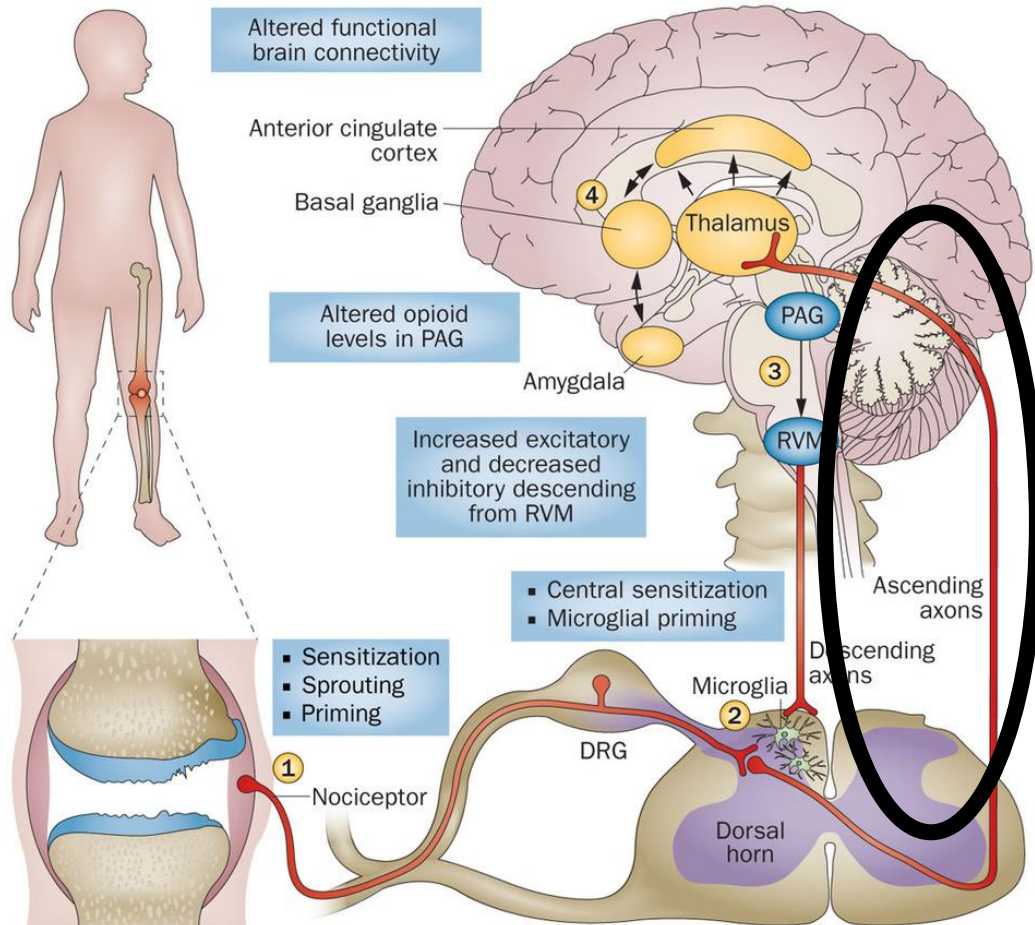




הליגנדים האנדוגנים של הרצפטורים האופיואידים נקראים אנדורפינים, אנקפלינים ודיינורפין. פפטידים אלה הם תוצרים של מספר גנים שמבוטאים בתאים שונים של הגוף (כולל נוירונים ותאי מח אחרים). כל גן מקודד הוצרות של חלבון ארוך שלאחר מכן נחתך ויוצר מספר פפטידים פעילים

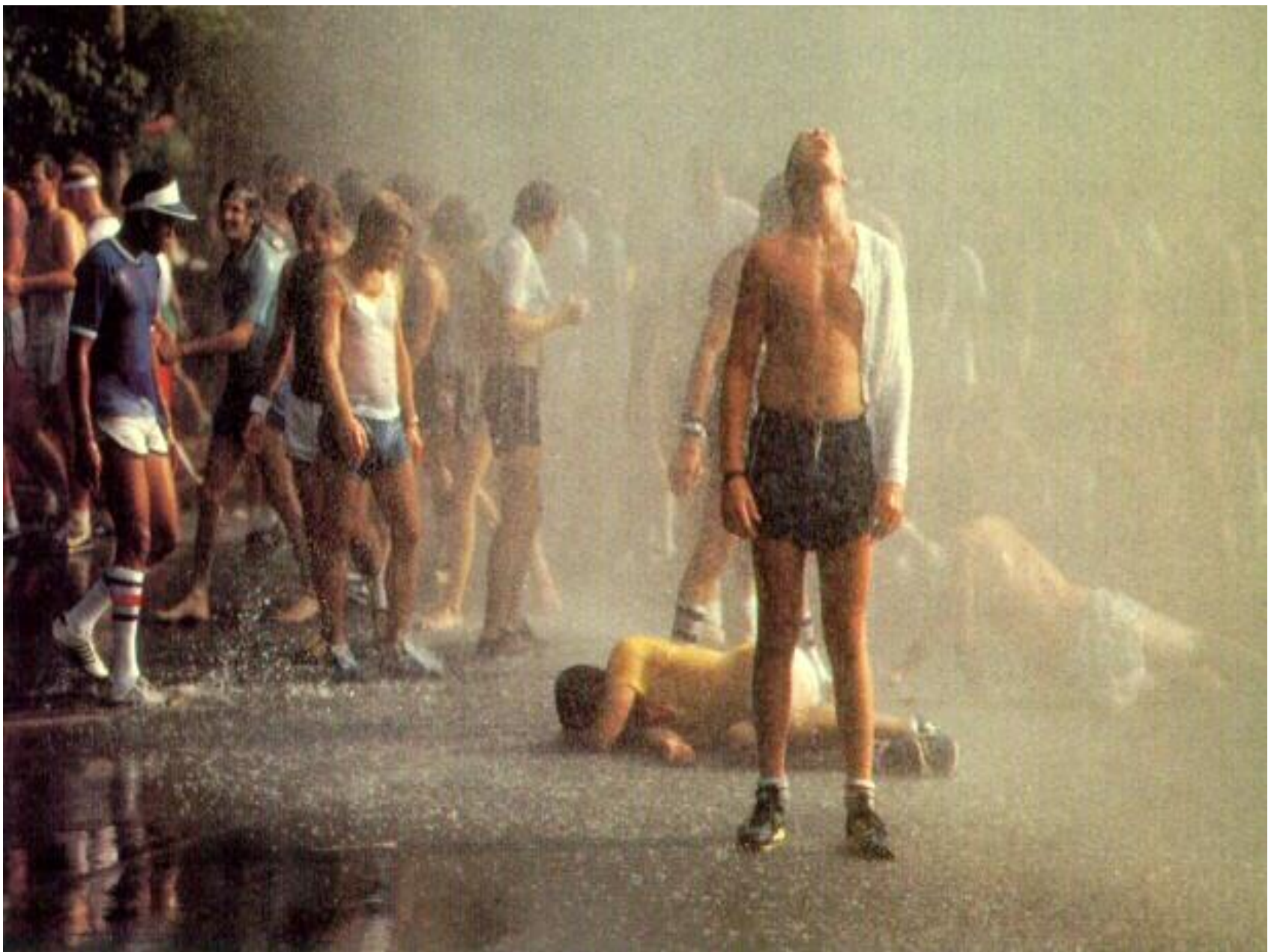
הפעלת נוירונים באזור ה PAG גורמת לשחרור אופייטים פנימיים באזור זה ובחוט השדרה. זהו מנגנון מרכזי של המערכת הפנימית היורדת לשיכוך כאב (analgesia). ניתן להפעיל מנגנון זה ולגרום לשחרור אופייטים פנימיים באמצעים שונים

במהלך אקופונקטורה, הגריה הסנסורית (כאב חלש) מפעילה מערכות אופייטים פנימיים שגורמים לשכוך כאבים חזקים ביותר



מצבי לחץ ומצבים טראומטיים מפעילים מערכות אופייטים פנימיים וגורמים לאנלגזיה (מודגם בסיפורו של דויד ליוינגסטון שהותקף על ידי אריה).





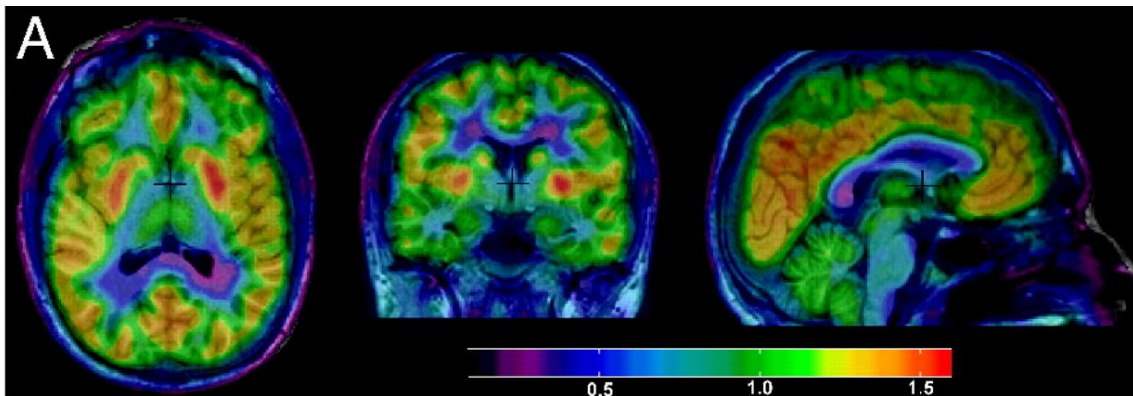
אימון גופני מאומץ מפעיל מערכות אופייטים פנימיים (אנדוגנים) – הפעלה כזאת יכולה להוביל ל "runners high" ואפילו להתמכרות

ליפידים



חומרים הנגזרים משומנים (ליפידים)
יכולים גם הם לשמש
כנוירוטרנסמיטרים.

העדות הראשונה לכך ניתנה כשנמצא (ע"י
פרופ' רפי משולם מהאוניברסיטה העברית)
שהחומר THC (החומר הפעיל בצמח הקנביס)
נקשר לשני סוגי רצפטור לליפידים (רצפטורים
קנבינואידים): CB-1 (נמצא בעיקר במח)
ו CB-2 (בעיקר בפריפריה).

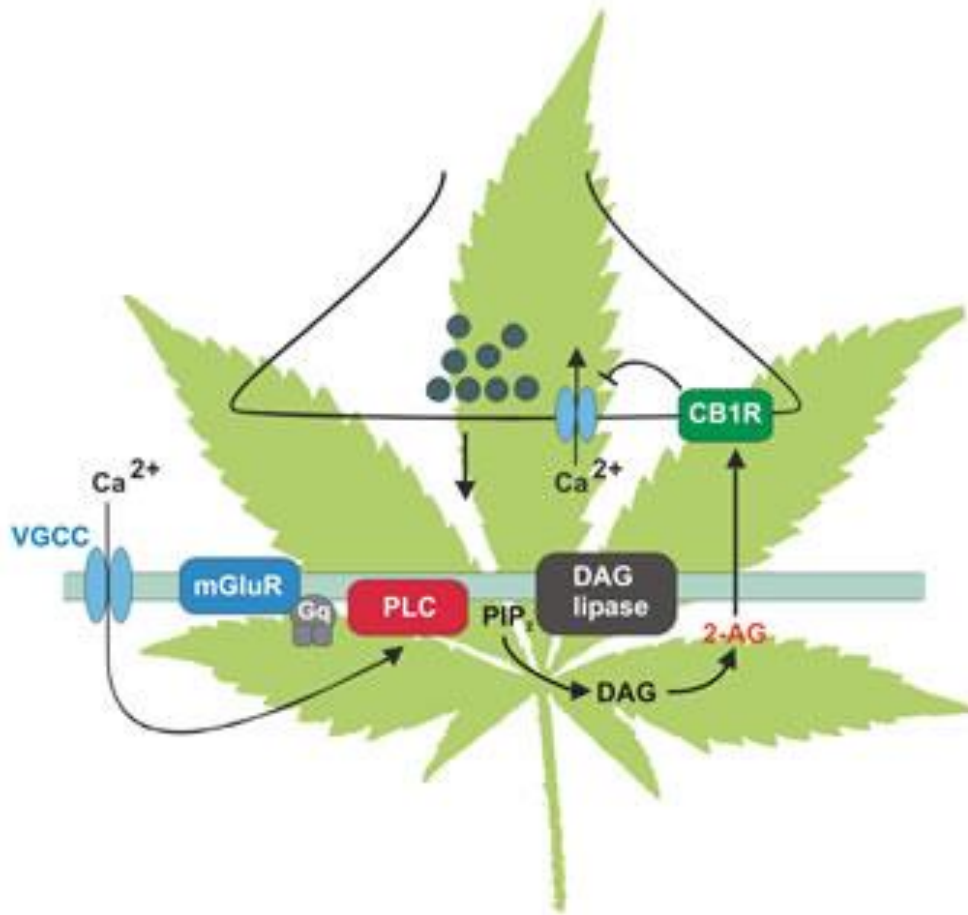


המיקום של הרצפטור CB1
במח (בעיקר אזורים
המסומנים באדום וצהוב)

הקנבינואידים האנדוגנים

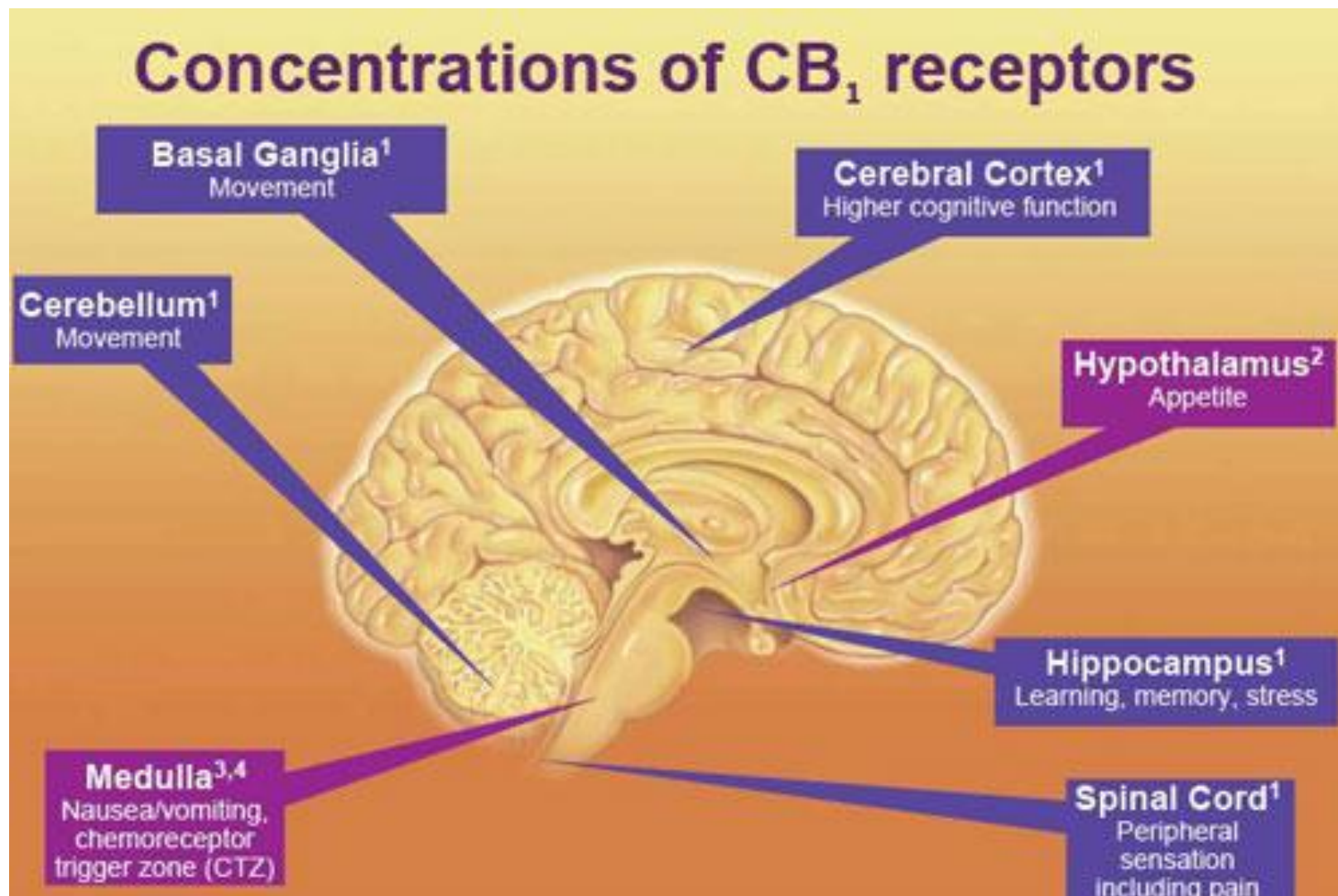
(Endogenous cannabinoids = Endocannabinoids)

מחקר באוניברסיטה העברית (גם הוא נערך ע"י פרופ' משולם) ומקומות אחרים מצא שני חומרים טבעיים שמפעילים את הרצפטור: **אָנַנְדָמִיד (anandamide)** ו-**2-AG**. במקרים רבים חמרים אלה משתחררים מהקצה הפוסט-סינפטי ומשפיעים על הטרמינל הפרה-סינפטי (כלומר מווסתים את כמות הטרנסמיטור המשתחררת בסינפסה).



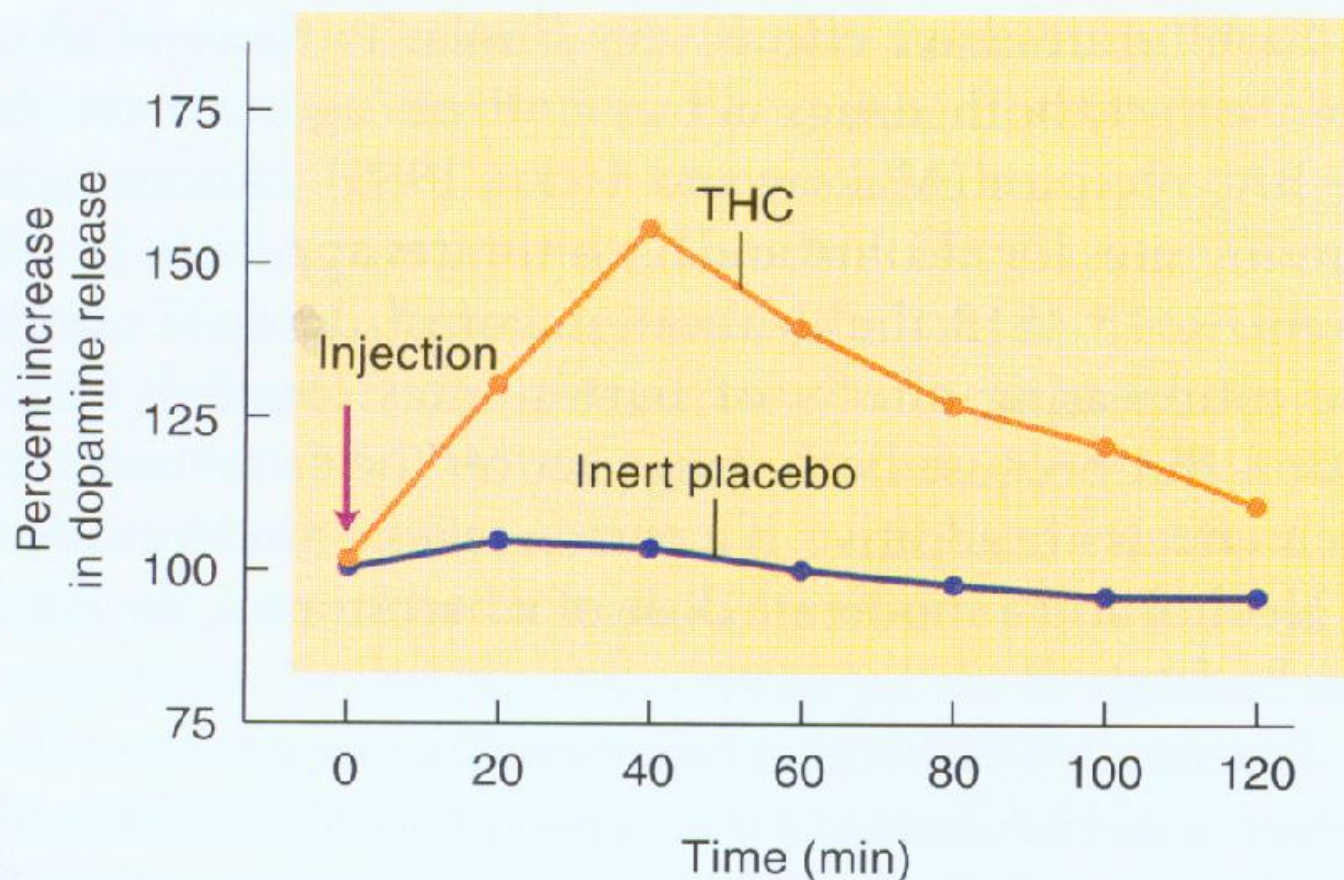
חמרים אלה נוצרים כאשר סידן נכנס לנוירונים מסוימים, ומפעיל מערכת אנזימים שהופכים חמרים שומניים קשורי ממברנה לאנדוקנבינואידים.

הקנבינואידים האנדוגנים משפיעים על כאב, עוררות, תאבון, חיזוק התנהגותי, מצב רוח, ופעילות קוגניטיבית (זיכרון).



קנבים

כמו סמים אחרים
שגורמים
להתמכרות, THC
מעלה הפרשת
דופמין בגרעין
האקומבנס.



עליה זאת קשורה להשפעות המחזקות של הסם, לאופוריה, מצב רוח טוב, ותחושת רוגע.

לעומת זאת, בנבדקים שצורכים מריחואנה באופן יום-יומי יש ירידה בתגובתיות לדופמין שקשורה לירידה במצב הרוח, חוסר מוטיבציה, ועליה בתגובתיות ללחץ וברגישות לארועים שליליים.

קנבים וזיכרון

■ האזור המרכזי במוח המעורב בתהליכי זיכרון הוא ההיפוקמפוס.

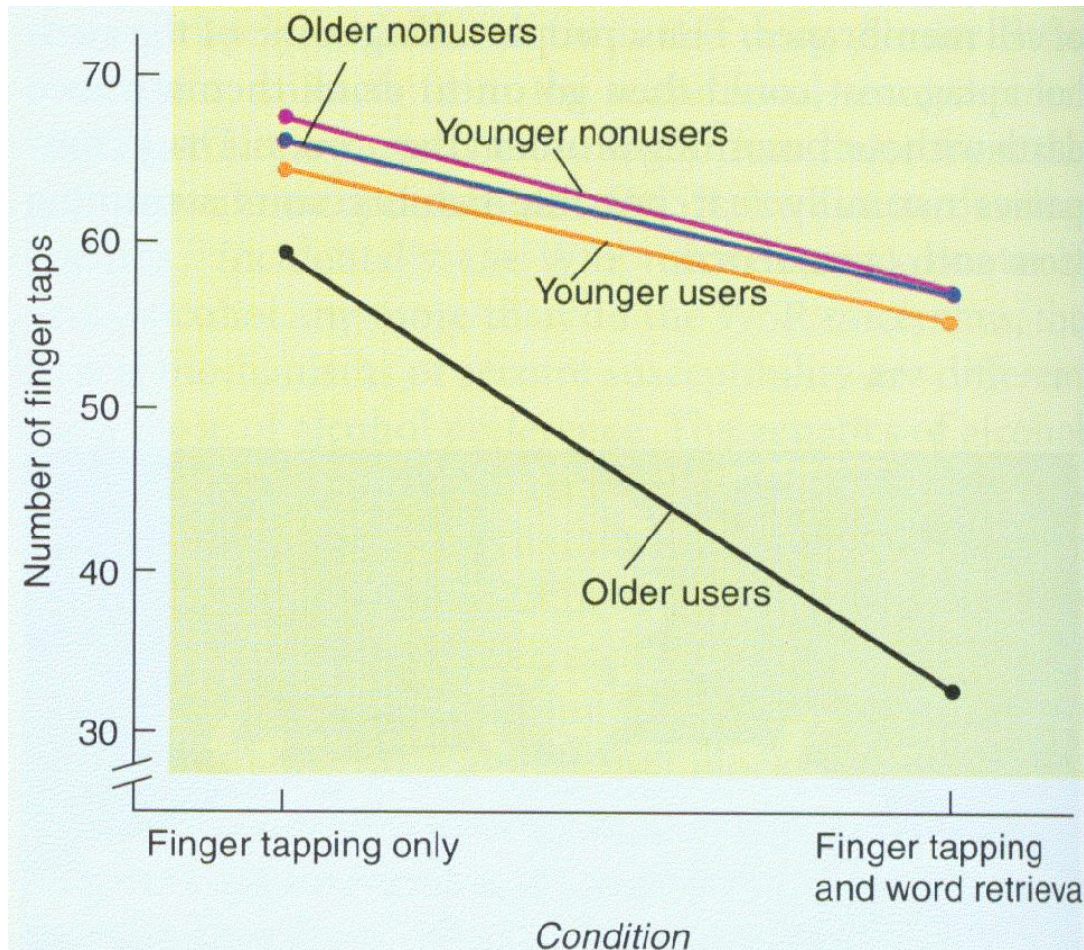
■ בהיפוקמפוס קיים ריכוז גבוה של קולטני THC. באופן פיזיולוגי, אנדוקנבינואידים קשורים לתהליכי שכחה והכחדה.

■ בזמן שהוא נמצא במח, הקנבים משפיע לרעה על זיכרון (בעיקר לטווח קצר). שימוש מתמשך יכול לגרום לפגיעות בזיכרון באופן כללי.



קנבים וקשב

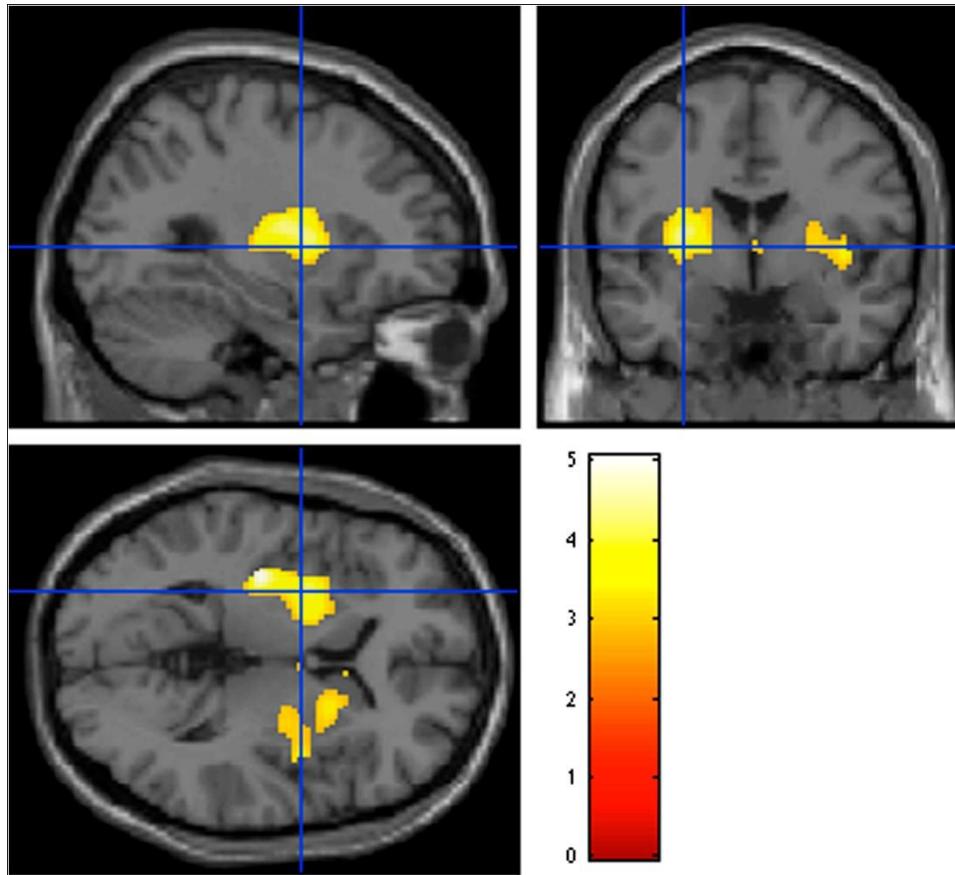
■ THC משפיע במיוחד על קשב ממוקד, ומקשה על ביצוע מטלות כפולות:



■ גם לגבי קשב, ההשפעות נגרמות רק לאחר שימוש מתמשך.

התמכרות לקנביס מלווה בירידה בשחרור של דופמין בסטריאטום

בניסוי שנערך לאחרונה (van de Giessen et al., Molecular Psychiatry, 2016) הזריקו לנבדקים מכורים לקנביס או לנבדקי ביקורת את החומר אמפתמין, שגורם לשחרור של דופמין מהטרמינלים הסינפטיים. רמות הדופמין לאחר החשיפה נבדקו בשיטה של הדמית PET.



הניסוי הראה שבניבדקי הביקורת היה שחרור יותר גדול של דופמין (הצבע הצהוב בתמונה מייצג את ההפרש בין רמות הדופמין בנבדקי ביקורת לנבדקים מכורים לקנביס. יותר צהוב = ירידה יותר גדולה בשחרור דופמין). כמו כן, רמות הירידה בשחרור דופמין המכורים היו קשורות (מתואמות) לירידה קוגניטיבית – כולל ביכולות למידה, זכרון, שמירה של קשב, ומצב רוח.

נוקלאוזידים

- מולקולה המורכבת מנוקלאוטיד (אבן היסוד של הדנ"א/רנ"א) וסוכר.
- אדנוזין (אדנין+ריבוז) - השפעות:
 - א. מופרש במצב של מחסור באנרגיה או חמצן, וגורם להרחבת כלי דם.
 - ב. פועל כנוירומודולטור דרך רצפטורים מטבוטרופיים הפותחים תעלות אשלגן (אינהיביציה של תאי מטרה).
 - ג. מוריד שפעול תאי גליה.

נוקלאוזידיים



- אדנוזין פועל כנוירומודולטור מעכב – קשור בהורדת עוררות ובשינה (למשל, ריכוז אדנוזין במח עולה לקראת השינה).

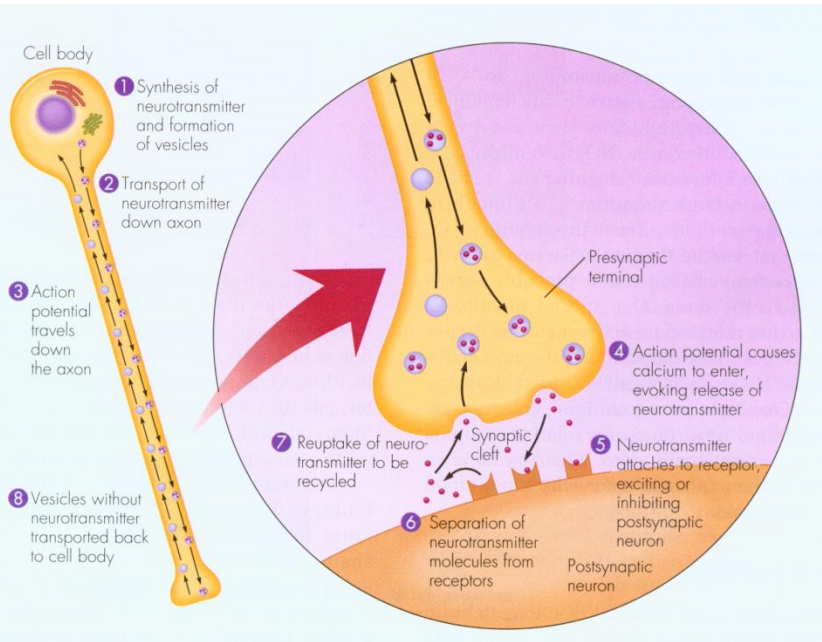
- קפאין – חוסם את הרצפטורים לאדנוזין, ולכן גורם לאפקט מעורר.

גזים מסיסים – Nitric Oxide (NO) כדוגמא

- זמן מחצית-חיים קצר ביותר.
- מפעפעים אל מחוץ לתא – בכל האזורים! (כולל דנדריטים).
- אין קולטנים ספציפיים לחמרים אלה. לאחר פעפוע דרך הממברנה הפוסט-סינפטית ה-NO פועל באופן ישיר על אנזימים בתא המטרה שמיצרים מעבירים שניוניים כמו cAMP ו-cGMP וע"י כך משנה תהליכים תוך תאיים.
- NO – מיוצר ע"י אנזים ספציפי בשם NOS (סינתאז החנקן החד-חמצני).
- תפקיד חשוב בהרחבת כלי דם, גם בגוף (ניטרוגליצרין, ויאגרה) וגם במח (באזור של נוירונים פעילים). כמו כן, יש לו חשיבות עבור תהליכי שינוי עיצביים (פלסטיסיות).

Synaptic transmission-חזרה

- (1) יצור וסיקולות בגוף התא ויצור של נוירופפטידים שמוכנסים לתוך הוסיקולות.
- (2) הולכה אקסופלסמית של הוסיקולות לכוון הטרמינל.
- (3) יצור אנזימים שמיצרים נוירותרנסמיטורים קלאסיים והולכה שלהם אל הטרמינל.
- (4) יצור נוירותרנסמיטור קלאסי והכנסתו לוסיקולה.
- (5) אקסוציטוזה של הטרנסמיטור והפרשתו לסדק הסינפטי בעקבות פ"פ.
- (6) התקשרות של הטרנסמיטור לרצפטורים שלו והשפעה של התקשרות זו על תהליכים חשמליים, ביוכימיים ומולקולריים.
- (7) פרוק של נוירותרנסמיטור שנמצא בסדק הסינפטי ואיננו קשור לרצפטורים, או על ידי reuptake או על ידי פרוק אנזימטי.



השפעה על יצור הנוירוטרנסמיטור

השפעה אגוניסטית

למשל

L-DOPA

פרקורסור לדופמין

פוספטידיל-כולין

פרקורסור לאצטילכולין

השפעה אנטגוניסטית

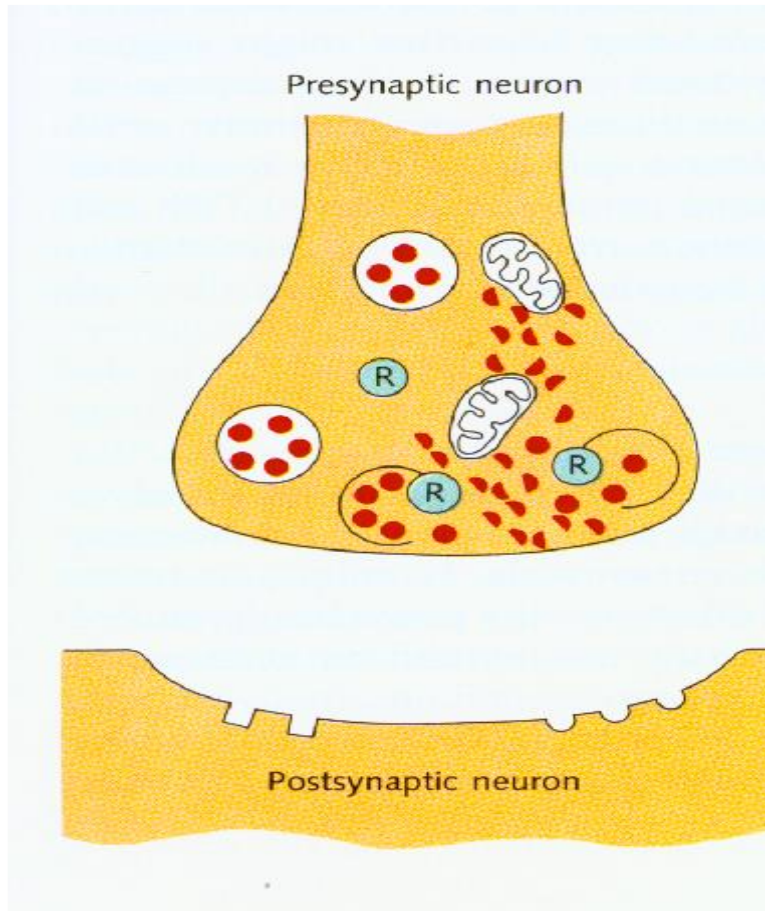
למשל

PCPA

חוסם סינתזה של

סרוטונין

השפעה על אחסון נ"ט



מניעת אריזת הנ"ט
בוסיקולות.
למשל Reserpine מונע
אריזת כל המונואמינים.

השפעה על שחרור נ"ט

מניעת שחרור נ"ט

Botulinum Toxin

— מונע שחרור

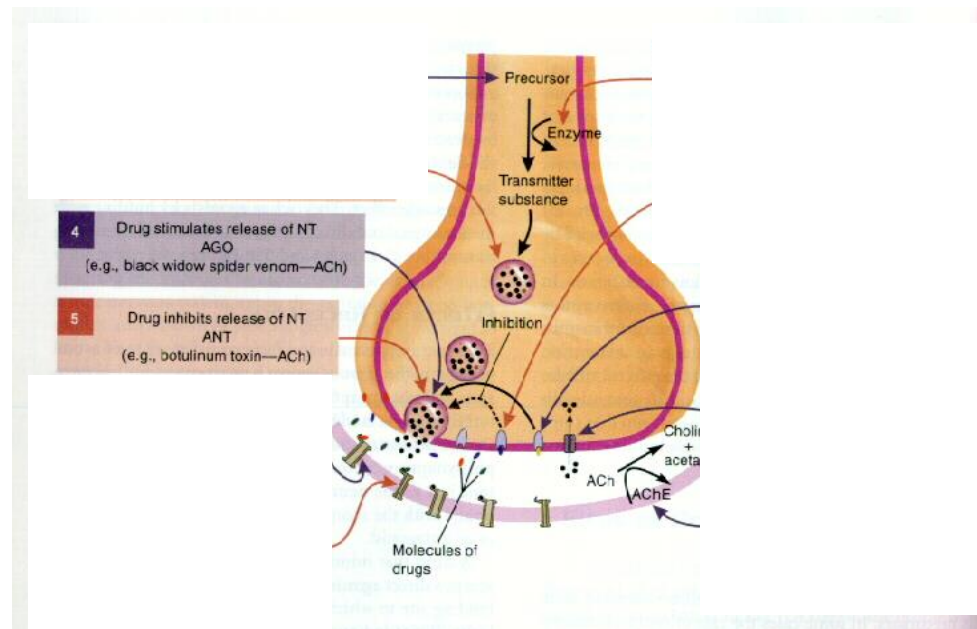
אצטילכולין

עידוד שחרור נ"ט

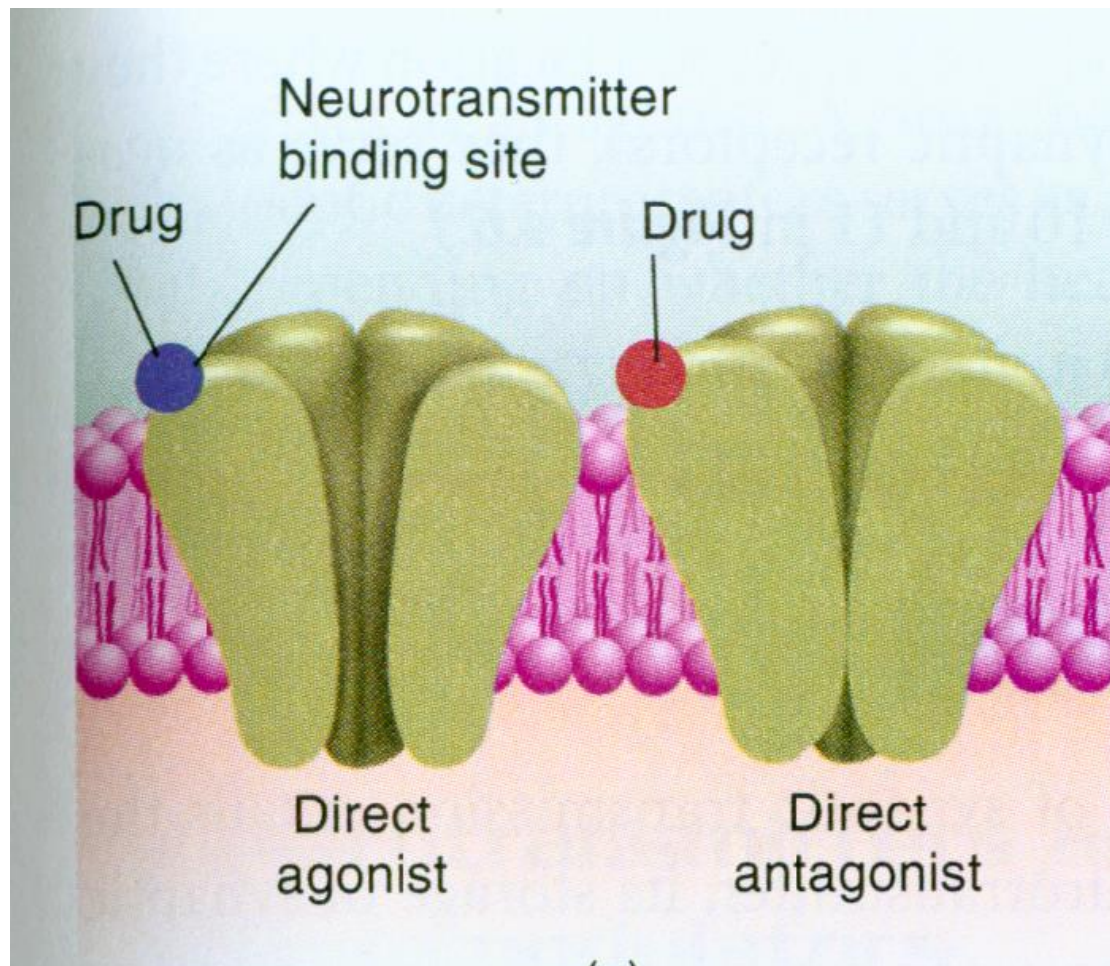
רעל האלמנה

השחורה- עידוד

שחרור אצטילכולין



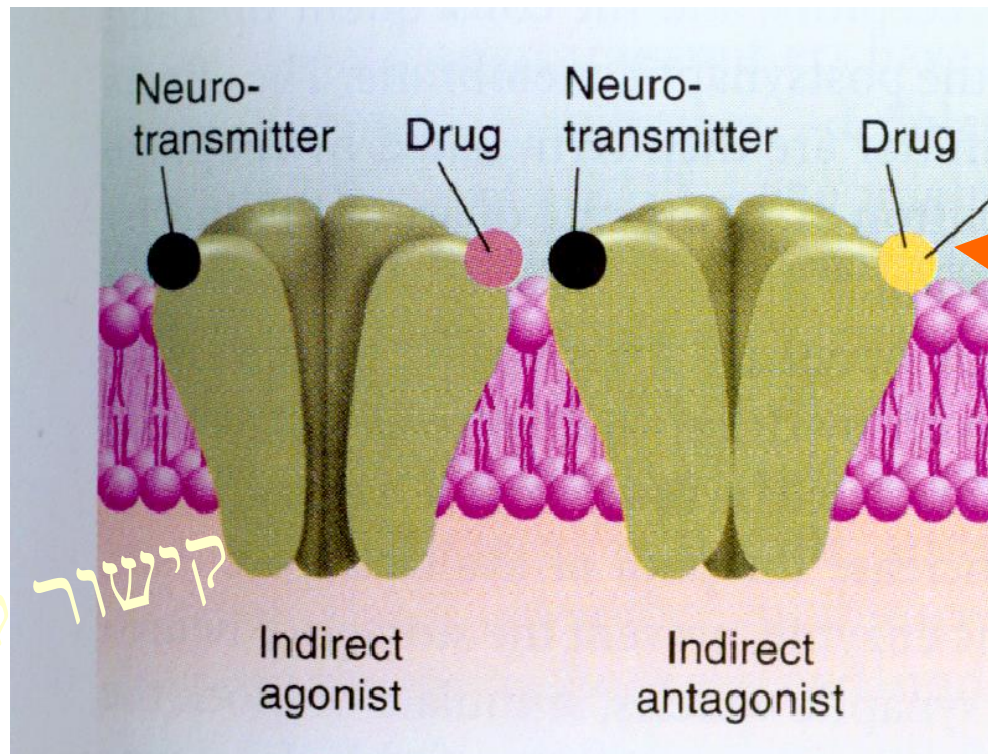
השפעה על רצפטורים – קישור תחרותי



- אגוניסט ישיר- מפעיל את הרצפטור כמו הנ"ט – כלומר, דרך אותו אתר קישור.
 - אנטגוניסט ישיר / חסם רצפטור – מונע את קישור הנ"ט לרצפטור מכיוון שנקשר אליו בעצמו.
- קישור תחרותי !

השפעה על רצפטורים – קישור לא-תחרותי

- אגוניסט לא-ישיר: מחקה את השפעת הנ"ט בהפעלת הרצפטור דרך אתר קישור אחר.
- אנטגוניסט לא-ישיר: מונע את פתיחת התעלה המוצמדת לרצפטור ע"י הנ"ט.



אתר הקישור
לנוירומודולטור

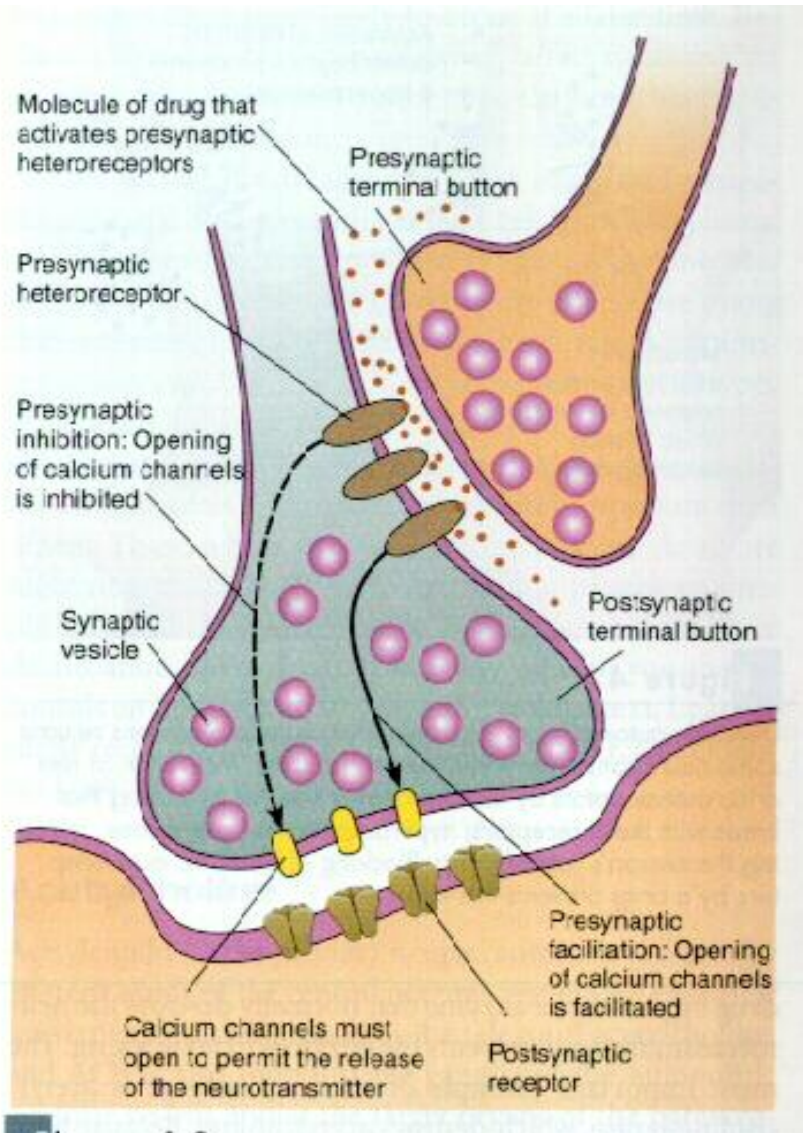
קישור לא-תחרותי

השפעה על אוטורצפטורים

חסם אוטורצפטורים ← יותר שחרור נ"ט ←
אגוניסט!

מפעיל אוטורצפטורים ← פחות שחרור נ"ט ←
אנטגוניסט!

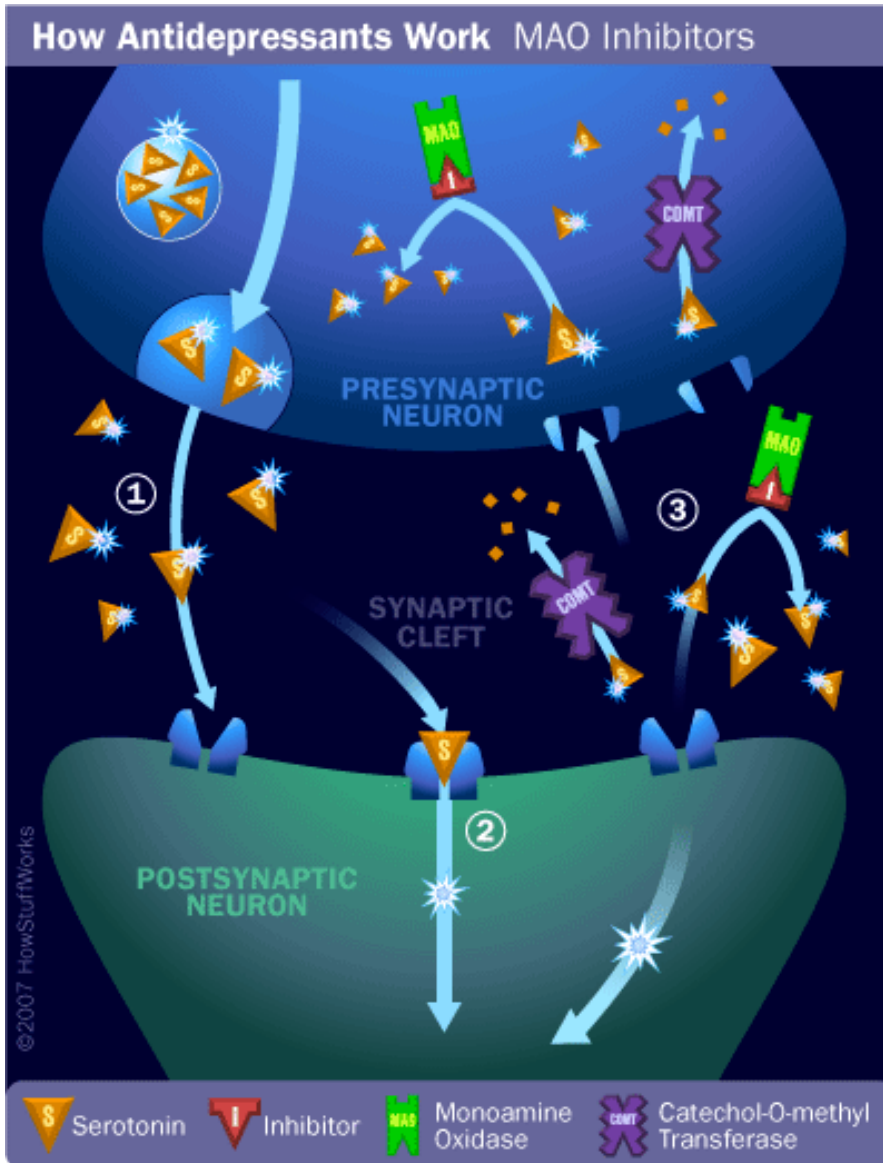
הטרורצפטורים – Heteroreceptors



אגוניסט- חוסם רצפטור
אינהיבטורי או מפעיל
רצפטור אקסיטטורי.

אנטגוניסט- חוסם רצפטור
אקסיטטורי או מפעיל
רצפטור אינהיבטורי

חוסמי Reuptake ופירוק אנזימטי



- חוסמי Reuptake הם תמיד אגוניסטים.
- חוסמי פירוק אנזימטי גם הם תמיד אגוניסטים:
 - אם החוסמים פועלים במרווח הסינפטי (למשל, על COMT) תהיה השפעה ארוכה יותר לנוירטרנסמיטור
 - אם החוסמים פועלים בטרמינל (למשל על MAO) תהיה השפעה עקיפה (יותר טרנסמיטור יכנס לוויקולות. כו כן, הטרנסמיטור שלא מפורק דולף החוצה).