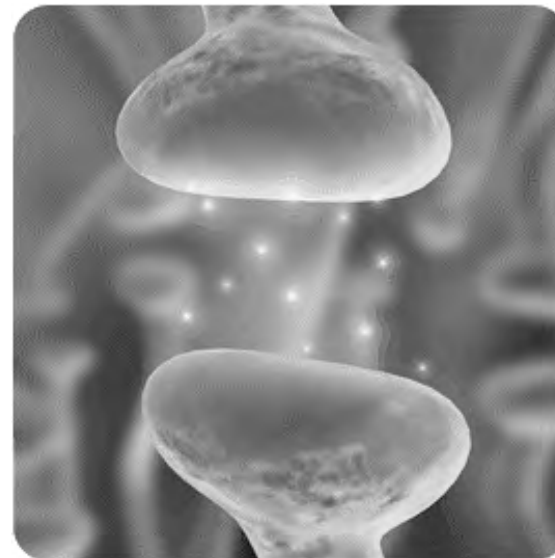




Gliederung:



- was sind Neurotransmitter?
- vier wichtige Eigenschaften von Neurotransmittern
- Neurotransmitterklassen
- Klassische Neurotransmitter
- Peptidtransmitter
- unkonventionelle Transmitter

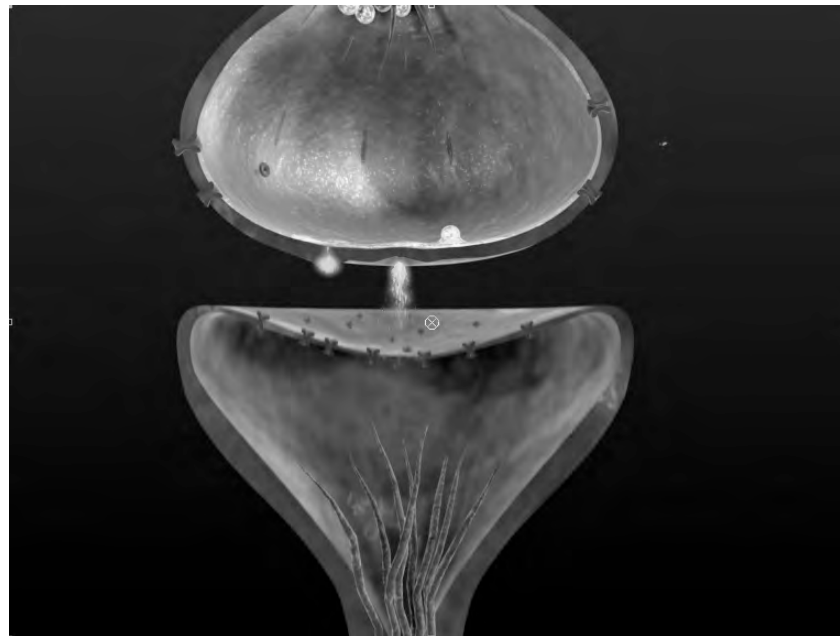




Was sind Neurotransmitter?



Neurotransmitter sind heterogene *biochemische Stoffe*, die die *Information* von einer Nervenzelle zur anderen über die *Synapse* weitergeben

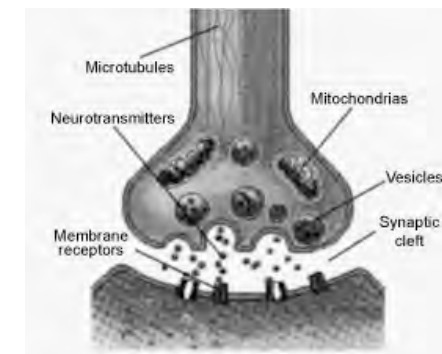




Informationsübermittlung



- In die Synapse einlaufende *elektrische Impulse (Aktionspotenziale)* veranlassen die *Ausschüttung* der chemischen Botenstoffe aus den Vesikeln (*Exozytose*)
- Diffusion der Transmittermoleküle in den synaptischen Spalt
- *Rezeptorbindung* am postsynaptischen Neuron (Effektororgan)
- *Deaktivierung* der Neurotransmitter





4 Kriterien für Neurotransmitter



Vier Kriterien zur Bestimmung einer Substanz als Neurotransmitter:

1. wird *in Neuronen synthetisiert* und *von ihnen freigesetzt*
2. liegt in *synapt. Endigung* vor und wird in so *großen Mengen* frei gesetzt, dass eine *Wirkung am postsynapt. Neuron/ Effektororgan* hervorgerufen wird
3. Effekt des NT muss durch *Antagonisten* blockiert werden können
4. Mechanismus zur *Entfernung der Substanz* aus dem *synapt. Spalt*

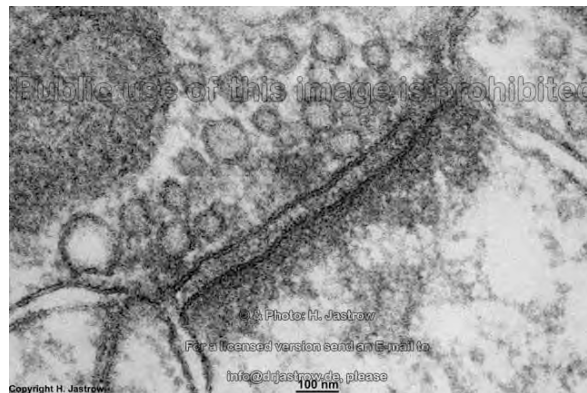


Inaktivierungsmechanismen



mögliche Mechanismus zur *Entfernung der Substanz* aus dem synapt. Spalt:

- *enzymatischer Abbau*
- *Reuptake in präsynapt. Neuron*
- *Aufnahme in Gliazellen etc.*
- *Diffusion*





5 Schritte d. chemischen Übertragung



1. Die Biosynthese:

- Vorhandensein von Vorläuferstoffen und Enzymen

2. Die Lagerung:

- in Vesikeln (Schutz vor enzymat. Abbau)

3. Die Freisetzung:

- Fusion des Vesikels mit der Zellmembran; Freisetzung des Transmitters

4. Die Rezeptorbindung:

- Interaktion des NT mit postsynaptischen Rezeptoren

5. Die Inaktivierung:

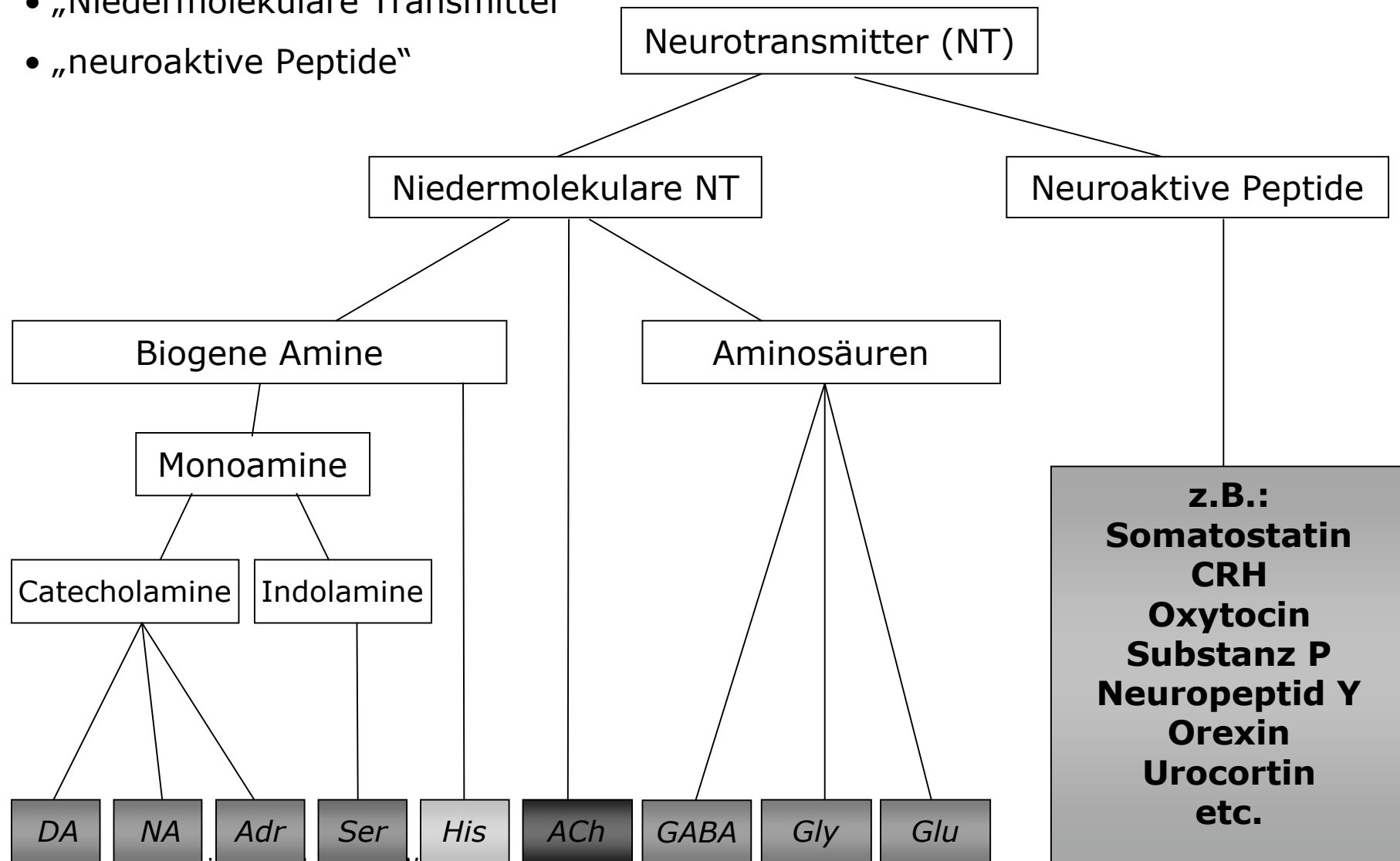
- Reuptake, enzymatischer Abbau, Aufnahme in Gliazellen, Diffusion



zwei Hauptklassen von Transmittersubstanzen



- „Niedermolekulare Transmitter“
- „neuroaktive Peptide“

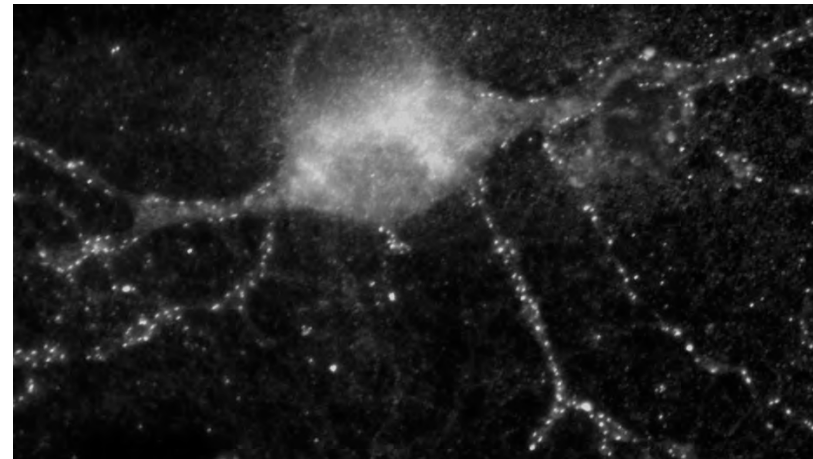




Klassische Neurotransmitter



- *Katecholamine*
 - Dopamin
 - Noradrenalin
 - Adrenalin
- *Serotonin*
- *Gamma-Amino-Buttersäure (GABA)*
- *Glutamat und Aspartat*
- *Acetylcholin*





Überblick Klassische Neurotransmitter



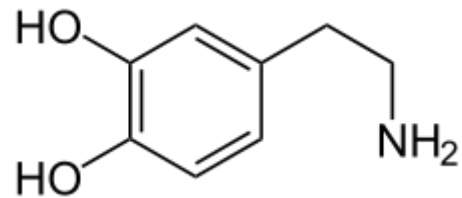
- *kleine Moleküle*, die aus *Aminosäuren* oder *Stoffwechszwischenprodukten* gewonnen werden
- werden durch *Schlüsselenzyme* synthetisiert
- werden in der *Nähe des Ortes ihrer Wirksamkeit* synthetisiert
- ihre Freisetzung erfolgt durch *Depolarisation* und ist *kalziumabhängig*
- ihre *Inaktivierung* erfolgt über:
 - *Reuptakemechanismen*
 - *enzymatischen Abbau*
 - *Diffusion*



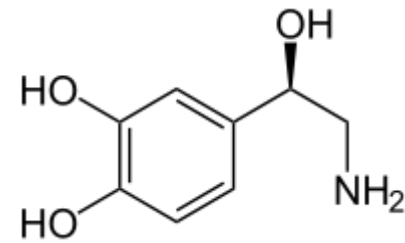


Die Katecholamine

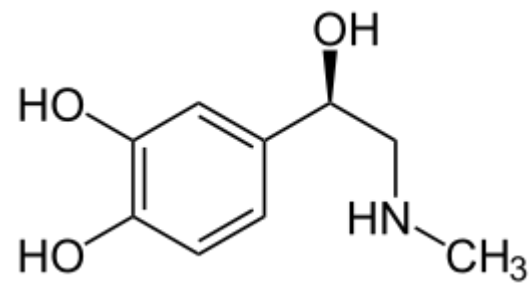
Dopamin



Noradrenalin



Adrenalin

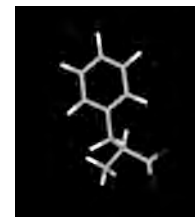
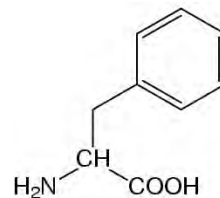




Biosynthese der Katecholamine



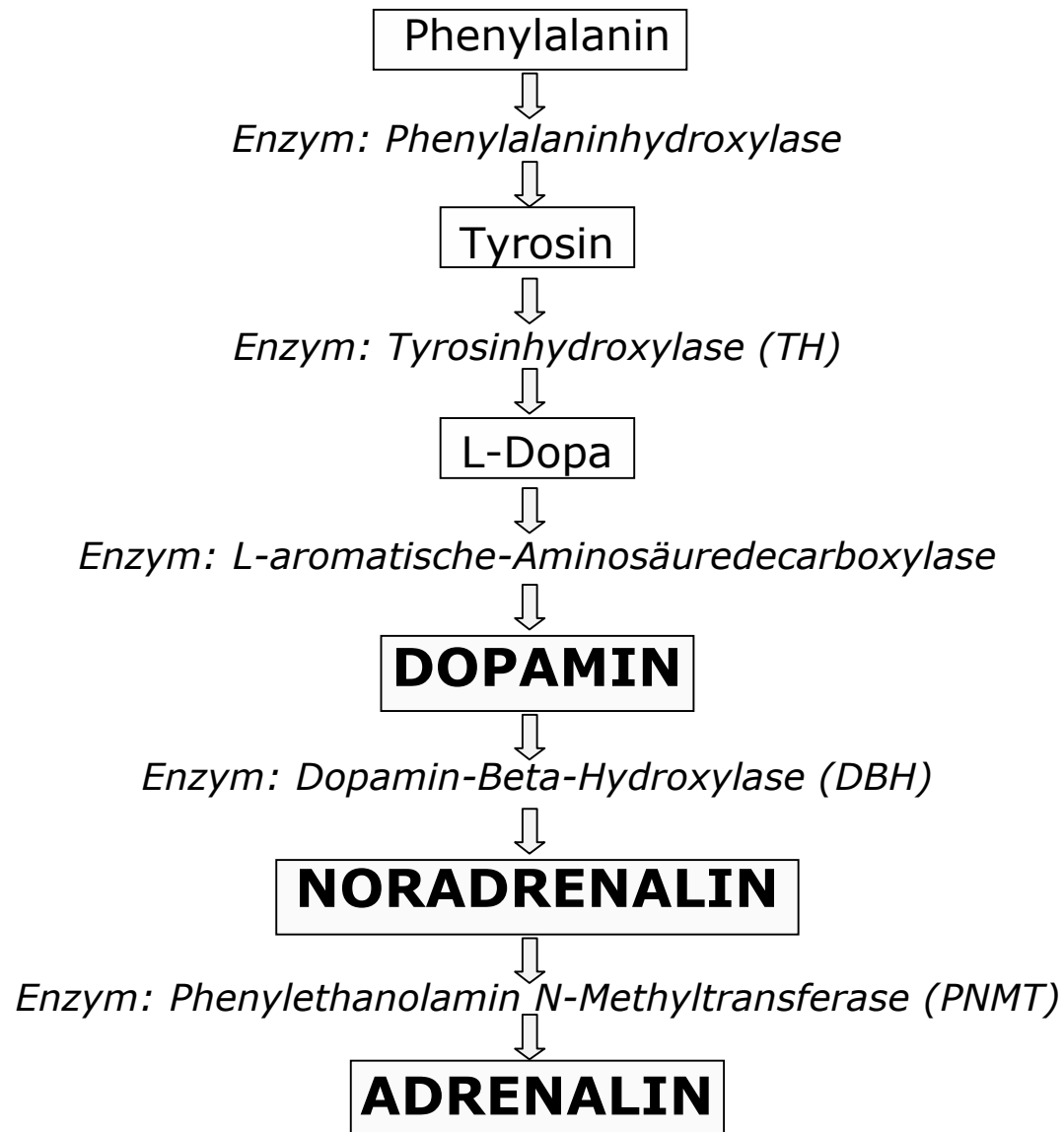
- Die Aminosäuren *Phenylalanin* und *Tyrosin* sind die Vorläuferstoffe von Katecholaminen
- Phenylalanin wird über die *Nahrung* aufgenommen (Soja, Gemüse, Nüsse, Milchprodukte, Fleisch, Fisch)
- Tyrosin und Phenylalanin finden sich im *Blutplasma* und im *Gehirn*



Phenylalanin



Biosynthese der Katecholamine





Biosynthese der Katecholamine



- *Dopaminerge* Neuronen enthalten nur *2 Enzyme* (TH, AADC)
- *Noradrenerge* Neuronen enthalten *3 Enzyme* (TH, AADC, DBH)
- *Adrenerge* Neuronen enthalten *4 Enzyme* (TH, AADC, DBH)



Biosynthese der Katecholamine



Dopamin

= Stoffwechelendprodukt in *dopaminergen* Neuronen

Noradrenalin

= Stoffwechelendprodukt in *noradrenergen* Neuronen

Adrenalin

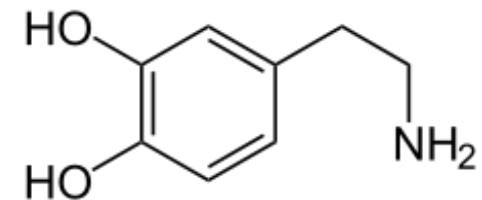
= Stoffwechelendprodukt in *adrenergen* Neuronen



Dopamin



- Dopamin ist ein *biogenes Amin* aus der Gruppe der Katecholamine
- Dopaminerge Neuronen befinden sich v.a. im *Mittelhirn*
- Neuronenpopulationen: v.a. *Substantia nigra, ventrales Tegmentum, retrorubrales Feld*
- projizieren ins *Vorderhirn*, zum *Striatum*, zu *kortikalen Regionen, Amygdala, Septum, Hippocampus*





Funktion des Dopamins



- Dopamin hat wichtige Funktion bei der Bewegungssteuerung





Störungen des Dopaminhaushalts



- Dopamin spielt eine entscheidende Rolle bei der *Parkinsonschen Krankheit*





Störungen des Dopaminhaushalts



- wird mit der Symptomatik von *Schizophrenie* in Verbindung gebracht
(*Dopaminhypothese der Schizophrenie*)





Noradrenalin

- *noradrenerge Zellkerne* befinden sich im Gehirn fast ausschließlich im *Locus Coeruleus* im *Mittelhirn*
- projizieren aber in *weite Teile des Gehirns*
- im *peripheren Nervensystem* wird es von *sympathischen Nervenfasern* ausgeschüttet.

↳ innerviert Herz, Blutgefäße,
Eingeweide, Haut, etc.

- Drogen: *Amphetamin* und *Kokain* haben Einfluss auf das Noradrenalinssystem



Adrenalin



- *Adrenalin* wird kaum im Gehirn als Neurotransmitter verwendet
- es ist aber eines der wichtigsten *Sekretionsprodukte der Nebenniere*
- wird bei *Erregungs- und Stresszuständen* ausgeschüttet
- *Tyrosin* wird in der *Nebenniere* zu *Adrenalin* umgewandelt





Serotonin



- *Serotonin* gehört gemeinsam mit Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin zur *Gruppe der Monoamine*
- Serotonerge Neuronen befinden sich im Gehirn hauptsächlich in den *Raphe-Kernen im Hirnstamm*
- die Axone der Raphe-Kerne projizieren in *fast alle Hirnbereiche*
- *Zerstörung* der Raphe-Kerne bewirkt *Schlaflosigkeit*





Störungen des Serotoninhaushalts

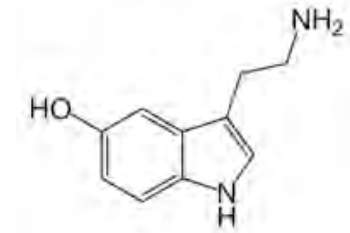
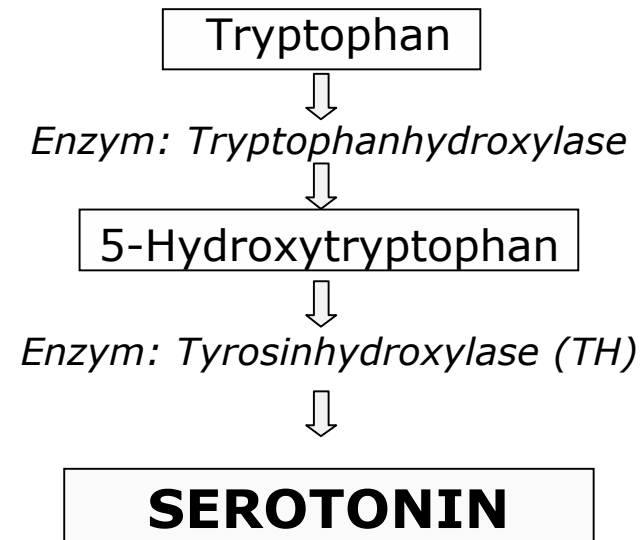


- *Serotonin* wird mit depressiven Störungen in Verbindung gebracht
- vermutet wurde ein *Mangel an Serotonin* – dies konnte allerdings *nicht bestätigt* werden!
- eine *Steigerung* des Serotoninspiegels wirkt sich allerdings *positiv* auf das Störungsbild aus
- *Antidepressiva* erhöhen den Serotoninspiegel durch
 - *Reuptake-Inhibitoren*
 - *Monoamin-Oxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)*





Biosynthese des Serotonins





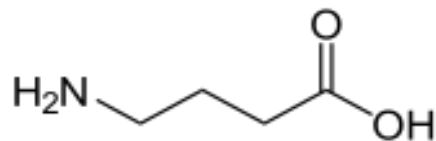
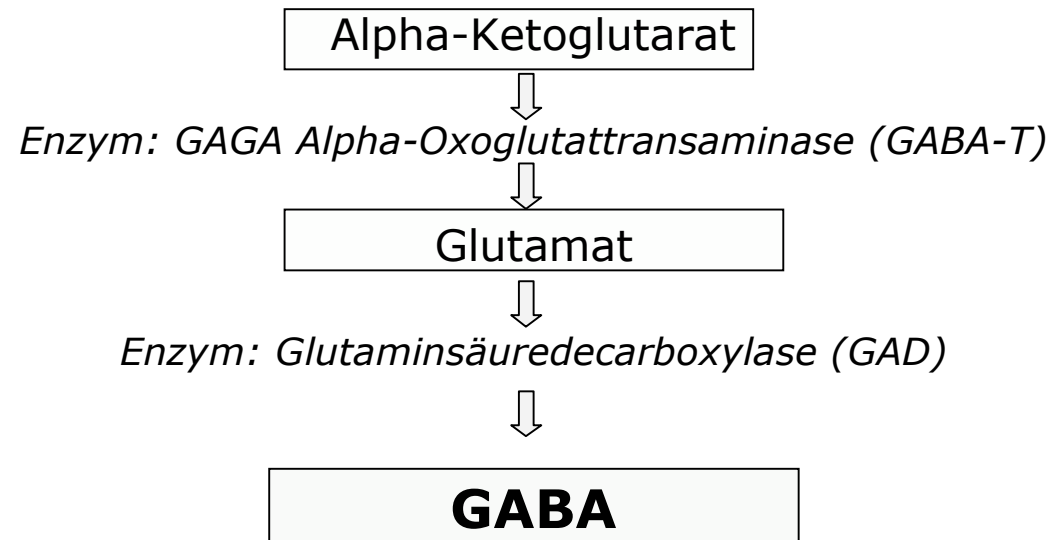
Gamma-Amino-Buttersäure (GABA)



- GABA ist der *wichtigste hemmende Neurotransmitter* im Gehirn
- gehört wie *Glutamat* und *Glycin* zu den Aminosäure-Transmittern
- GABA befindet sich im *gesamten zentralen Nervensystem*
- es ist der Neurotransmitter der kleinen *Interneurone*, befindet sich aber auch in einigen großen *Projektionsneuronen*



Biosynthese des GABA





Acetylcholin

- Acetylcholin wurde als *erster Transmitter* entdeckt
- kommt an der *neuromuskulären Endplatte* vor
- die cholinergen Neuronen projizieren in weite Teile des *Cortex* und ins *Rückenmark*
- bei der *Alzheimerschen Krankheit* sind cholinerge Zellen von einem *Abbauprozess* betroffen
- *2 Rezeptortypen*: muscarinerge Rezeptoren und nicotinerge Rezeptoren



Überblick Neurotransmitter



Neuroaktive Peptide

Monoamine

Dopamin:
Oc1ccc(O)cc1CC[NH3+]

Noradrenalin:
Oc1ccc(O)cc1C(O)CN

Adrenalin:
CN(C)CC(O)c1ccc(O)cc1

Serotonin:
Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)CC[NH3+]

Histamin:
CN1C=NC=C1CC[NH3+]

Aminosäuren

γ -amino-Buttersäure (GABA):
[NH3+]CCC(=O)[O-]

Glyzin:
[NH3+]CC(=O)[O-]

Glutamat:
[NH3+]C(CC(=O)[O-])CC(=O)[O-]

Azetylcholin

CC(=O)OCCN(C)C

Peptide

Met-Enkephalin:
C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](N)C(=O)C[C@@H](N)C(=O)C)C(=O)O

Leu-Enkephalin:
C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](N)C(=O)C[C@@H](N)C(=O)C)C(=O)O

Somatostatin:

H- Ala - Gly - Cys - Lys - Asn - Phe - Phe -
S

Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - Ser - Cys - OH
S



Peptidtransmitter

- Es gibt eine *große Zahl neuroaktiver Peptide* (mehr als 100)
- Es gibt sehr viel *mehr Peptidtransmitter* als klassische Neurotransmitter
- Neuropeptide spielen in der *Steuerung hormoneller Abläufe* durch das Nervensystem eine wichtige Rolle
- Sie üben häufig sowohl *Hormonwirkung* als auch *NT* aus
- Lassen sich nach *Ort ihres Vorkommens* oder nach *struktureller Ähnlichkeit* in Familien einteilen



Peptidtransmitter

Unterschiede in der Biosynthese zwischen Neuropeptiden und den klassischen NT:

- Neuropeptide sind *Spaltprodukte* von größeren, inaktiven Vorstufen
- diese Prähormone werden *im Zellkörper gebildet* und anschließend zum *Axonterminal transportiert*
- je nach Gewebe werden aus den selben Vorstufen *unterschiedliche Produkte abgespalten* → aktive Neuropeptide sind *kurze Ketten von Aminosäuren*



Peptidtransmitter

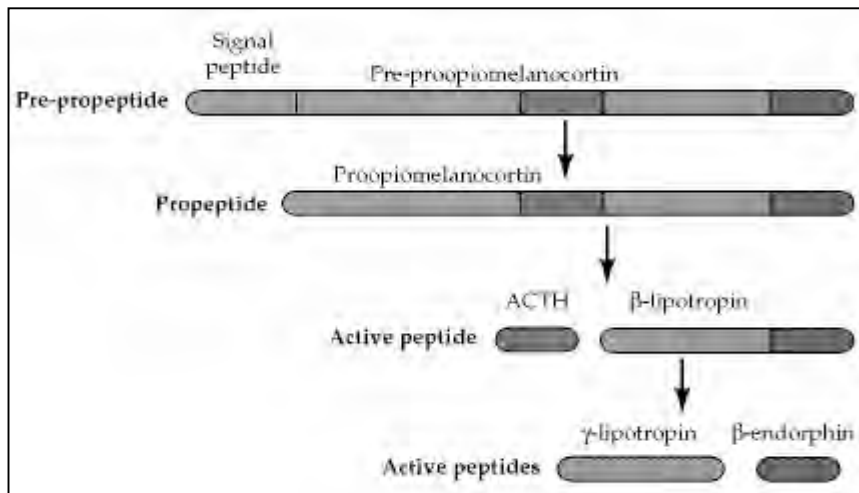


Weitere Unterschiede zu klassischen Neurotransmittern:

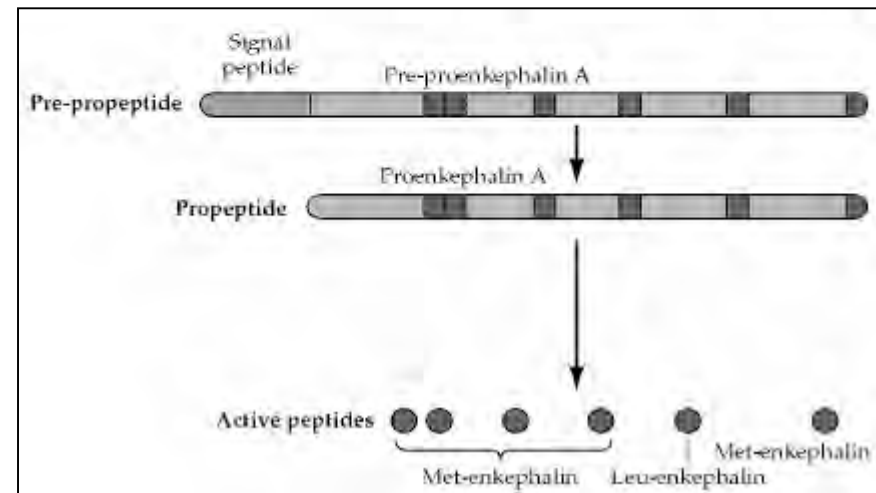
- es erfolgt *keine Wiederverwendung* von Neuropeptiden oder deren Vorläufern
- Neuropeptide müssen erst *vom Zellkörper nachgeliefert* werden, bevor weitere freigesetzt werden können
- Damit kommt es eher zu einer *Erschöpfung des Transmitters* und damit zu *eingeschränkter Informationsweiterleitung*



Peptidtransmitter



Prozessierung von (Pre-)Proopiomelanocortin



Prozessierung von (Pre-)Proenkephalin



Cotransmission



- im gleichen Neuron können *verschiedene Moleküle mit Transmitterfunktion* vorkommen
- *Cotransmission*: Beteiligung von *zwei Transmittern* an Signalübermittlung
- Entscheidend ist dabei, dass an der postsynaptischen Membran *Rezeptoren für beide Transmittersubstanzen* vorhanden sind



Cotransmission

- Oft wird ein neuroaktives Peptid zusammen mit einem niedermolekularen Transmitter ausgeschüttet

→ „*Arbeitsteilung*“

- niedermolekularer Transmitter übernimmt *schnelle* synaptische Übertragung
- peptiderge Cotransmitter verantwortlich für *Langzeitveränderungen* der Erregbarkeit (Zu- oder Abnahme)

→ *synaptische Modulation*



Cotransmission



- Ein *synaptischer Modulator* bewirkt also unmittelbar *keine EPSP oder IPSP*, sondern er modifiziert die *Intensität* oder *Dauer der Wirkung* der niedermolekularen NT
- *Neuroaktive Peptide* sind häufig *Regulatoren der Wirksamkeit* niedermolekularer Transmitter, d.h. sie *verändern die Empfänglichkeit* der postsynaptischen Zelle für depolarisierende Signale



Unkonventionelle Transmitter



neben den Peptidtransmittern gibt es noch eine weitere relativ neue Klasse von transmitterähnlichen Stoffen, die aber nicht die 4 Kriterien der "Klassischen Transmitter" erfüllen :

- Stickstoffoxyd
- Kohlenmonoxyd
- Wachstumsfaktoren