신 경 전 달 물 질

(Neurotransmitter; Introduction to CNS Pharmacology)

한림대학교 의과대학 약리학교실,
서 홍 원

학습목적

- 중추신경계 정보전달 기전을 학습하므로 신경정신질환에 사용되는 중추신경계 치료제들의 기본적이고 체계적인 약리학적 응용지식을 습득한다.

학습 목표:

1. 신경전달물질, 신경호르몬, 신경조정인자, 신경매개인자, 신경영향인자의 정의와 각각의 예를 열거한다.
2. 펩타이드계 신경전달물질과 비펩타이드계 신경전달물질의 차이를 비교한다.
3. 아미노산계 신경전달물질을 흥분성과 억제성으로 나누고 각각의 예를 2가지씩 열거한다.
4. 흥분성 아미노산 수용체를 분류하고 특징을 비교한다.
5. Dopamine 수용체를 분류하고 특징을 비교한다.
6. 5-Hydroxytryptamine 수용체를 분류하고 특징을 비교한다.
7. GABA 수용체를 분류하고 특징을 비교한다.

참고 도서:

1) Pharmacology (4rd Edition), edited by Rang, Dale, and Ritter. Churchill Livingstone. 1999.

신경 전달물질 (Neurotransmitter)

체내의 신경 세포에서 방출되며 인접하는 신경세포나 근육에 정보를 전달하는 물질. 신경 세포 내에서 합성되어서 신경종말의 연접소포에 저장됨. 자극에 의해서 연접간극에 유리되어서 수용체와 결합하여 정보를 다음 세포로 전함. 전기적으로가 아니라 화학물질에 의해서 연접간극을 거쳐 정보를 전하기 때문에 화학전달물질이라고 함. 연접후막(경우에 따라서 연접전막)을 흥분(탈분극)시티는 흥분성 전달물질과 억제(과분극)하는 억제성 전달물질이 있음.

신경 조절인자 (Neuromodulator (Neuroregulator))

신경전달물질처럼 뉴런의 종말단추에서 방출되지만 더 많은 양이 분비되고 더 멀리 확산되어 특정 뇌 부위에 있는 많은 뉴런의 활동을 조절하는 화학물질. 자기 혼자서는 별다른 효과를 내지 못하지만 신경전달물질이 분비되면 그 효과를 증폭시킴.

단일아민성 신경전달물질

- **From Tyrosine; Catecholamines**
  - **Noradrenaline**
  - **Dopamine**
- **From Tryptophan**
  - **5-HT(Serotonin)**

I. Noradrenaline

1. 중추신경계의 **noradrenergic** 경로들

2. 기능적인 특성들

- 일반적으로 억제
- **beta-adrenoceptors**의 활성
- **adenylate cyclase** 자극

a) 보상체계 와 법칙

- **locus ceruleus to the limbic system and cortex**
- **Cocaine and amphetamine**
- **Catecholamine hypothesis in Depression**

b) 흥분

- **Amphetamine-like drugs increase wakefulness, alertness, and exploratory activity**

c) 혈압조절

- **Clonidine and methyldopa**

II. Dopamine

1. 중추신경계에서의 Dopamine 경로

- Nigrostriatal 경로 (Substantia nigra → Corpus striatum); 75%

- Mesolimbic 경로 (Midbrain → nucleus accumbens)

- Tubero-infundibular system (arcuate nucleus → median eminence of the pituitary)

3. 기능적인 특성들

a) Dopamine과 운동조절 이론 **(nigrostriatal system)**

- Parkinson's disease (D2 receptor)

b) 행동효과 **(mesolimbic system)**

- Schizophrenia (D2 receptor)

c) 신경 내분비적 기능 **(tuberohypophyseal system)**

- Suppression of prolactin release

(예를들면**, bromocriptine, dopamine** 수용체 작용제**)**

- 보통의 상태에서 **growth hormone (GH)**를 증가시키는 원인이 됨**.**

그러나**, bromocriptine** 은 말단 비대증 **(acromegaly)**에서 **GH**의 분비를 억제함**.**

d) 구토

- D2 receptor in chemoreceptor trigger zone

- Dopamine receptor antagonists as anti-emetic drugs

(phenothiazines and metoclopramide)

III. 5-HT (serotonin)

1. 중주신경계에서 **5-HT** 경로와 수용체들

2. 기능적인 특성들

a) 환각 효과 **(LSD)**

- **Brain stem 5-HT neuron**들은 대뇌 피질의 뉴런들에 억제적 영향을 미치고, 환각효과의 기초가 되는 이 뉴런들에서 활성의 억제로 부터 대뇌 피질 억제 결과의 손실이 생기게 됨.

b) 수면 각성 기능

c) 감각 전이

- 진통 효과에서 **5-HT** 와 모르핀 사이의 상승 효과

IV. Acetylcholine

1. 뇌에서의 Acetylcholine 수용체들

Muscarinic 수용체 : 중추신경계에서 **Ach** 수용체의 **95%**

- a G-protein-coupled 수용체

cholinergic 경로와 관련된 행동 효과의 대부분은 **nicotinic** 수용체보다 **muscarinic** 수용체에서의 **acetylcholine** 활성에 의해 생성됨.

acetylcholine 분비 억제

Nicotinic 수용체 : 신경 근접합부에서 **express** 됨.

- a ligand-gated channel

nicotine의 중추신경계 효과는 **predominantly excitatory** 함.

2. 기능적인 특성들

- arousal, learning, motor control에 관련 됨.

아미노산 신경전달물질

- Glutamate
- Aspartate
- GABA
- Glycine

V. 흥분성 아미노산

1. 중추신경계 신경전달물질 : 흥분성 아미노산 **(EAA)**

- glutamate, aspartate, 그리고 **probably homocysteate**

4. NMDA 수용체의 특별한 특성

a) Calcium에 높은 투과성

b) Mg2+ 이온에 의한 철저한 통제

c) Channel opening은 **glycine**과 마찮가지로 **glutamate**가 요구됨.

d) NMDA-operated channels로부터 물질의 선택적인 통제

(ketamine, an anesthetic, and phencyclidine, a psychotomimetic agent)

5. NMDA 수용체의 기능적인 효과들

a) 장기상승 작용 **(Long-term potentiation, LTP)**

- 해마체 내의 회로를 전기적으로 자극하면 장기간 지속되는 생리적 변화가 일어나는데, 이러한 변화는 학습과 관련된 것으로 추측됨. 후내야에서 치상회로가는 축색에 강한 전기자극을 주면, 시냅스 후 세포에서 흥분성 시냅스 후 전위의 크기가 장기간 증가함. 이러한 증가를 장기상승작용**(long-term potentiation)**이라고 한다

b) LTP은 시냅스의 전- 후 **postsynaptic component** 모두에 관련됨.

6) EAA 억제제

- 가능성있는 임상적인 영향들

  1) 뇌 손상에 따른 뇌졸증의 감소

  2) 간질의 치료

VI. Amino Acids의 억제: GABA 와 Glycine

1. 합성, 보관, 그리고 기능
2. 수용체들

VIII. Nitric oxide

	Nitric oxide (NO)	Carbon monoxide (CO)
구성		
전구체	Arginine	Heme
효소	NO synthase (NOS)	Heme oxygenase
억제	L-NMMA	Zn protoporphyrin
	L-NAME	
활성	Intracellular Ca^{2+}	Not known
효과	Activates soluble guanylate cyclase	Activates soluble guanylate cyclase
	Increases cGMP	Increases cGMP
비활성화	Hemoglobin	Hemoglobin
관계되는 것	Vasodilation	LTP?
	LTP/LTD	
	Neuroprotection / neurotoxicity	