

Kemijska neurotransmisija

Anatomska nasuprot kemijskoj bazi neurotransmisije 1

Principi kemijske neurotransmisije 5

Neurotransmiteri 5

Neurotransmisija: klasična, retrogradna i sveobuhvatna 6

Povezivanje ekscitacije-sekrecije 8

Kaskadno preoblikovanje signala 9

Pregled 9

Stvaranje drugog glasnika 11

Preko drugog glasnika do fosfoproteinskih glasnika 13

Preko drugog glasnika do kaskade fosfoproteina koja potiče gensku ekspresiju 16

Kako neurotransmisija potiče gensku ekspresiju 18

Molekularni mehanizmi genske ekspresije 18

Epigenetika 24

Koji su molekularni mehanizmi epigenetike? 24

Kako epigenetika održava ili mijenja status quo 26

Sažetak 26

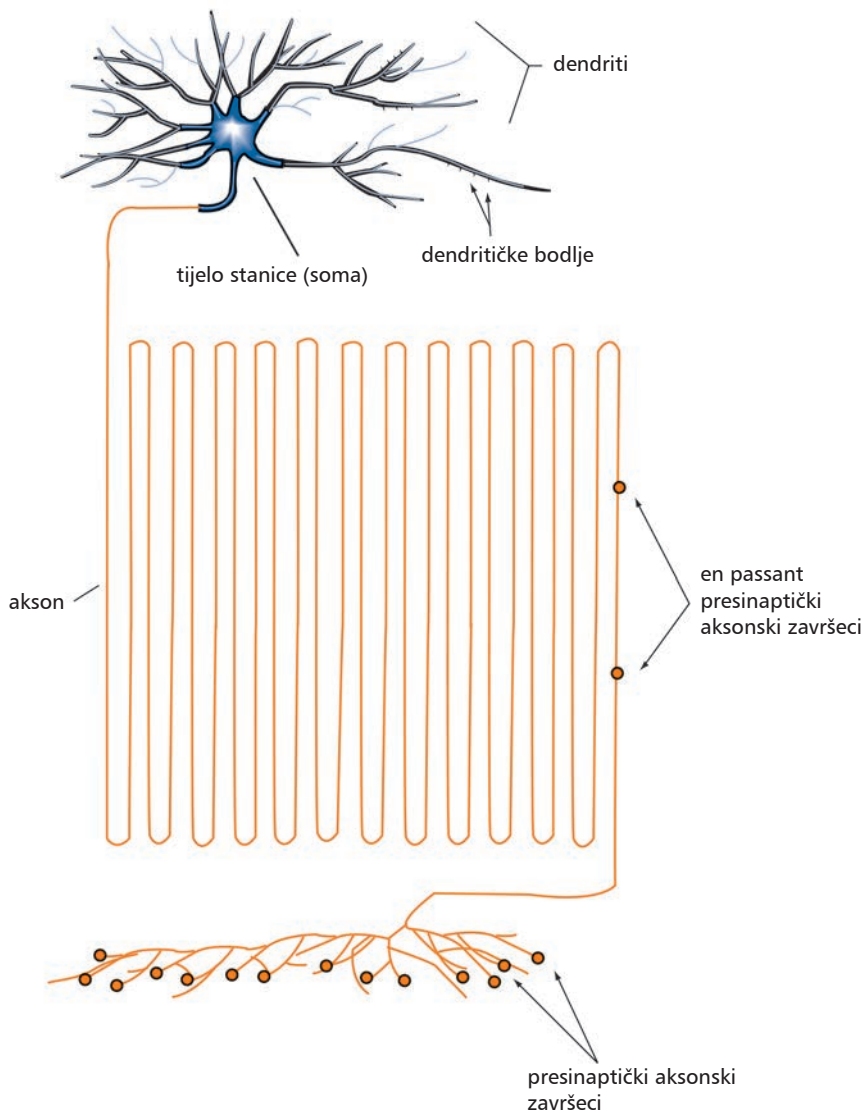
Moderna psihofarmakologija je u širem smislu priča o kemijskoj neurotransmisiji. Kako bi se shvatilo djelovanje lijekova na mozak, razumio utjecaj bolesti na središnji živčani sustav, protumačile bihevioralne posljedice psihijatrijskih lijekova, potrebno je biti tečan u jeziku i principima kemijske neurotransmisije. Važnost te činjenice ne može biti pretjerana za studente psihofarmakologije. Ovo poglavlje formira osnove za cijelu knjigu i putokaz za putovanje kroz jednu od najuzbudljivijih tema u znanosti danas, neuroznanost, to jest kako poremećaji i lijekovi djeluju na središnji živčani sustav.

Anatomska nasuprot kemijskoj bazi neurotransmisije

Što je neurotransmisija? Neurotransmisija se može opisati na mnogo načina: anatomski, kemijski, električni. *Anatomska* baza neurotransmisije je neuronska (slika 1-1 do 1-3) i veze među njima, zvane sinapse (slika 1-4), ponekad također zvane *anatomski naslovljen* živčani sustav, splet "čvrsto ožičenih" sinaptičkih veza

među neuronima, ne drugačije od milijun telefonskih žica među tisuće i tisuće kablova. Anatomski naslovljen mozak je prema tome splet žičanih dijagrama koji prenosi električni impuls gdje je god "žica" priključena (npr. u sinapsi). Sinapse se mogu formirati na mnogim dijelovima neurona, ne samo na dendritima kao akso-dendritičke sinapse, već također i na somu kao akso-somalne sinapse, i čak na početku i na kraju aksona (aksoaksonalne sinapse) (slika 1-2). Takve se sinapse smatraju "asimetričnima" s obzirom na to da je komunikacija strukturalno dizajnirana u jednom smjeru; a to je, anterogradno od aksona prvog neurona do dendrita, some, ili aksona drugog neurona (slike 1-2 i 1-3). Specifično, neurotransmiter je skladišten u presinaptičkom živčanom okraju kao municija u napunjenoj pušci, i onda ispaljuje na postsinaptički neuron kako bi pogodio njegove receptore.

Neuroni su stanice kemijske komunikacije u mozgu. Ljudski mozgovi sadržavaju desetine milijardi neurona, i svaki je povezan s tisućama drugih neurona. Prema tome, mozak ima trilijun specijaliziranih veza



Slika 1-1. Opća struktura neurona.

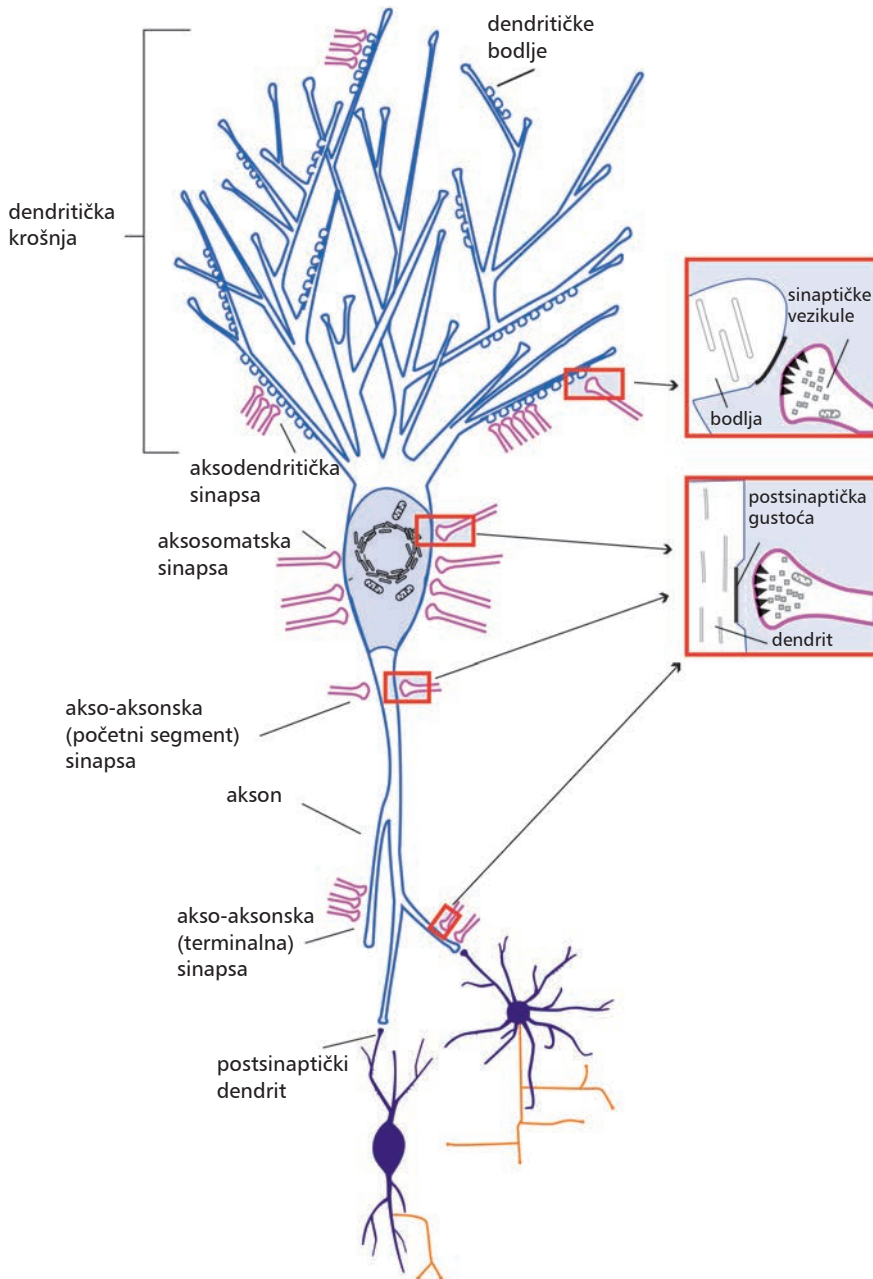
Ovo je umjetnička predodžba generičke strukture neurona. Svi neuroni imaju stanično tijelo zvano soma, koje je zapovjedni centar živca i sadrži staničnu jezgru. Svi neuroni su također strukturalno stvoreni da šalju i primaju informacije. Neuroni šalju informacije preko aksona koji formira presinaptičke završetke dok akson prolazi (en passant) ili završava.

poznatih kao sinapse. Neuroni su različitih veličina, dužina i oblika, što sve određuje njihovu funkciju. Lokalizacija u mozgu također određuje funkciju. Kad su neuroni neispravni, mogu se pojavljivati bihevioralni simptomi. Kad lijekovi mijenjaju funkciju neurona, bihevioralni simptomi se mogu smanjivati, pogoršavati ili nastajati.

Opća struktura neurona. Iako će ova knjiga često prikazivati neurone s općenitom strukturom (kao ona koja je prikazana na slikama 1-1 do 1-3), istina je da mnogo neurona ima jedinstvene strukture ovisno o tome gdje se u mozgu nalaze i koja ima je funkcija. Svi neuroni imaju stanično tijelo zvano soma, i tako su

strukturalno stvoreni da primaju informacije drugih neurona preko dendrita, ponekad preko bodlji na dendritima i češće preko razgranatih "krošnja" dendrita (slika 1-2). Neuroni su također strukturalno stvoreni da šalju informacije drugim neuronima preko aksona koji formira presinaptički završetak gdje akson prolazi (en passant, slika 1-1) ili gdje akson završava (presinaptički aksonski završetak, slike 1-1 do 1-4).

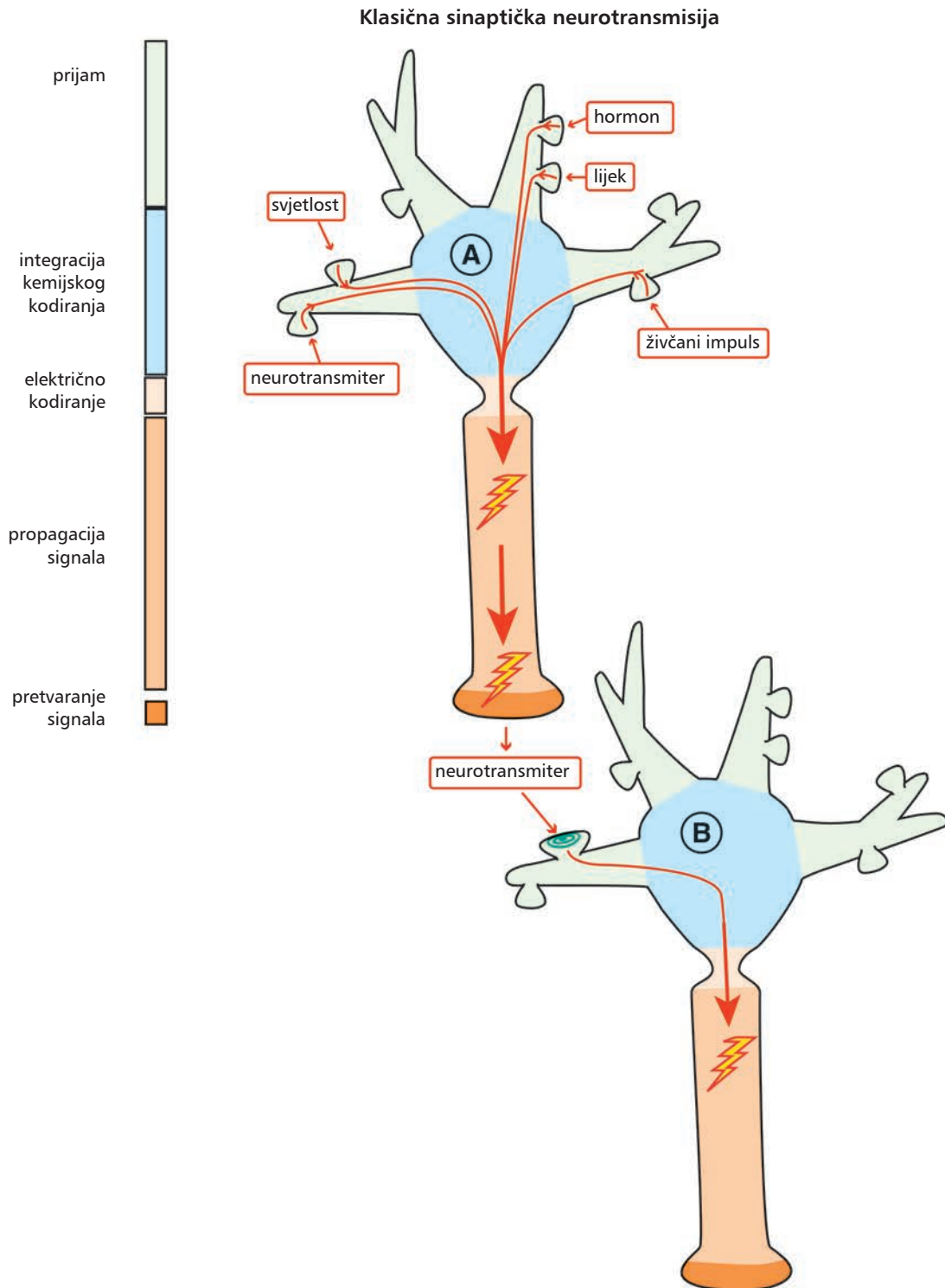
Neurotransmisija ima *anatomsku* infrastrukturu, ali je u osnovi vrlo fina *kemijska* operacija. Zajedno s anatomski naslovljenim živčanim sustavom pojavljuje se i *kemijski naslovljen* živčani sustav, koji formira *kemijsku* bazu neurotransmisije: to jest, kako se kemij-



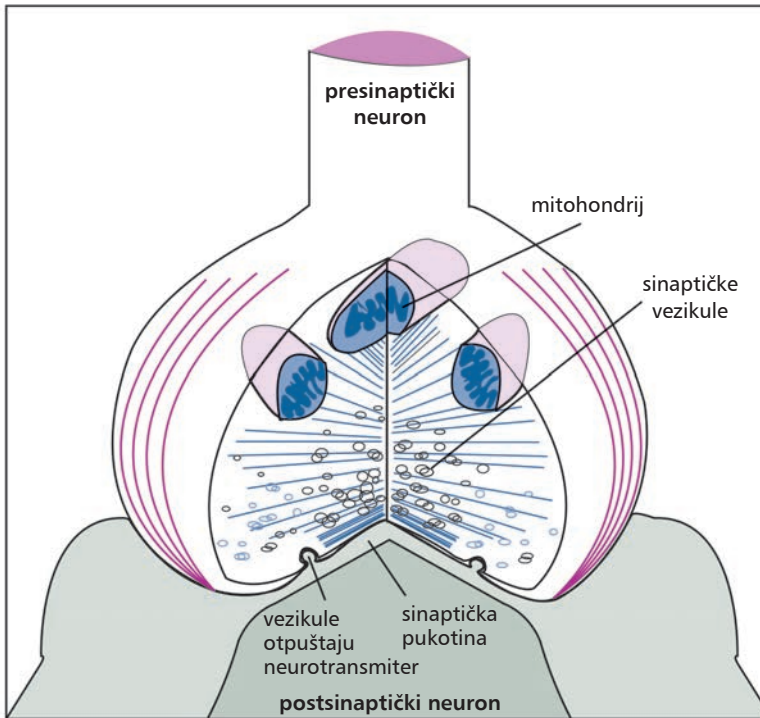
Slika 1-2. Aksodendritičke, aksosomatske i aksoaksonske veze. Nakon migracije neurona, formiraju se sinapse. Kao što je prikazano na ovoj slici, sinaptičke veze mogu se formirati ne samo između aksona i dendrita dva neurona (aksodendritičke), nego također između aksona i some (aksosomatske) ili između aksona dva neurona (aksoaksonske). Komunikacija je anterogradna od aksona prvog neurona do dendrita, some, ili aksona drugog neurona.

ski signali kodiraju, dekodiraju, transduciraju i šalju daljnjim putevima. Razumjeti principe kemijske neurotransmisije je temeljna potreba za shvaćanje kako psihofarmakološko sredstvo djeluje jer oni pogađaju ključne molekule upletene u neurotransmisiju. Lijekovi koji ciljaju specifična kemijska sijela i utječu na neurotransmisiju raspravljani su u 2. i 3. poglavlju.

Razumijevanje kemijski naslovljenog živčanog sustava je također preduvjet za postajanje “neurobiološki informiranim” kliničarom: to jest, biti u mogućnosti razumjeti uzbuđljiva nova otkrića o moždanim strujnim krugovima, funkcionalnom neuroslikovnom prikazivanju, i genetike u kliničkoj praksi, i potencijalno unaprijediti način na koji se psihijatrijski poremećaji



Slika 1-3. Klasična sinaptička neurotransmisija. U klasičnoj sinaptičkoj neurotransmisiji, stimulacija presinaptičkog neurona (tj. preko neurotransmitera, svjetla, droga, hormona, živčanih impulsa) uzrokuje električni impuls koji se šalje njegovom aksonskom završetku. Ti električni impulsi se zatim pretvaraju u kemijske glasnike i potiču stvaranje receptora na postsinaptičkom neuronu. Prema tome, iako komunikacija unutar neurona može biti električna, komunikacija između neurona je kemijska.



Slika 1-4. Uvećana sinapsa. Sinapsa je ovdje konceptualno uvećana kako bi se prikazale specijalizirane strukture koje omogućavaju da se događa kemijska neurotransmisija. Presinaptički neuron šalje svom aksonskom završetku da formira sinapsu s postsinaptičkim neuronom. Energija za neurotransmisiju iz presinaptičkog neurona je osigurana od tamošnjih mitohondrija. Kemijski neurotransmiteri su skladišteni u malim vezikulama, spremni da se otpuštaju pri pucanju iz presinaptičkog neurona. Sinaptička pukotina je otvor između presinaptičkog neurona i postsinaptičkog neurona; ona sadrži proteine i građu za skele i molekularne oblike "sinaptičkog ljepila" kako bi pojačalo vezu između neurona. Receptori se nalaze na obje strane pukotine i ključni su elementi kemijske neurotransmisije.

i njihovi simptomi dijagnosticiraju i liječe. U cijelom ostatku knjige raspravlja se o kemiji neurotransmisije u specifičnim moždanim regijama i kako se ti principi primjenjuju na razne specifične psihijatrijske poremećaje i liječenje specifičnim psihotropnim lijekovima.

Principi kemijske neurotransmisije

Neurotransmiteri

Ima preko tucet poznatih ili pretpostavljenih neurotransmitera u mozgu. Za psihofarmakologe, je posebno važno znati šest ključnih neurotransmiterskih sustava koji su određite psihotropnih lijekova:

- Serotonin
- Noradrenalin
- Dopamin
- Acetilholin
- Glutamat
- GABA (γ -aminomaslačna kiselina)

Svaki je detaljno raspravljen u kliničkim poglavljima vezanim za specifične lijekove koji ih ciljaju. Drugi neurotransmiteri koji su također važni neurotransmiteri i neuromodulatori, kao histamin i razni neuropeptidi i hormoni, ukratko su navedeni u određenim kliničkim poglavljima u ovoj knjizi.

Neki neurotransmiteri su vrlo slični lijekovima i nazvani su "Božjom farmakopejom." Na primjer, dobro je poznato da mozak stvara vlastiti morfin (npr. β -endorfini) i svoju vlastitu marihuanu (npr. anandamid). Mozak može čak proizvoditi vlastite antidepressive, anksiolitike i halucinogene. Lijekovi često imitiraju moždane prirodne neurotransmitere i pojedini lijekovi su otkriveni prije prirodnih neurotransmitera. Prema tome, morfin se koristio u kliničkoj praksi prije otkrića β -endorfina; marihuana se pušila prije otkrića kanabinoidnih receptora i anandamida; benzodijazepini Valium (diazepam) i Xanax (alprazolam) su propisivani prije otkrića benzodijazepinskih receptora; i antidepressivi

Elavil (amitriptilin) i Prozac (fluoksetin) su uključeni u kliničku praksu prije molekularne klarifikacije sijela serotonininskog transportera. To podvlači poantu da velika većina lijekova koja djeluje na središnji živčani sustav utječe na proces neurotransmisije. Zaista, to se događa u vrijeme i na način da imitira djelovanje samog mozga, kad mozak koristi svoja kemijska sredstva.

Ulaz u bilo koji neuron može uključivati mnogo različitih neurotransmitera koji dolaze iz različitih neuronskih sklopova. Razumijevanje tih ulaza u neurone među funkcionalnim sklopovima omogućuju racionalnu bazu za odabir i kombiniranje terapijskih sredstava. Ideja je ta da moderni psihofarmakolog utječe na abnormalnu neurotransmisiju kod pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima jer bi možda moglo biti potrebno ciljati neurone u specifičnim sklopovima. S obzirom na to da te mreže neurona šalju i primaju informaciju preko raznovrsnih neurotransmitera, moglo bi biti ne samo racionalno nego i potrebno upotrijebiti više lijekova s višestrukim neurotransmitterskim djelovanjima za pacijente sa psihijatrijskim poremećajima, pogotovo ako jedno sredstvo s jednim neurotransmitterskim mehanizmom nije djelotvorno u otklanjanju simptoma.

Neurotransmisija: klasična, retrogradna i sveobuhvatna

Klasična neurotransmisija počinje električnim procesom kojim neuroni šalju električne impulse od jednog dijela stanice prema drugom dijelu iste stanice preko vlastitih aksona (vidjeti neuron A na slici 1-3). Međutim, ti električni impulsi ne skaču direktno na druge neurone. Klasična neurotransmisija među neuronima uključuje jedan neuron koji baca kemijski glasnik, ili neurotransmiter, na receptor drugog neurona (vidjeti sinapsu između neurona A i neurona B u slici 1-3). To se događa učestalo, ali ne isključivo na sijelima sinaptičkih veza. U ljudskom mozgu, od stotine milijardi neurona svaki stvara tisuće sinapsa s drugim neuronima za procijenjenih trilijun kemijski neurotransmitirajućih sinapsi.

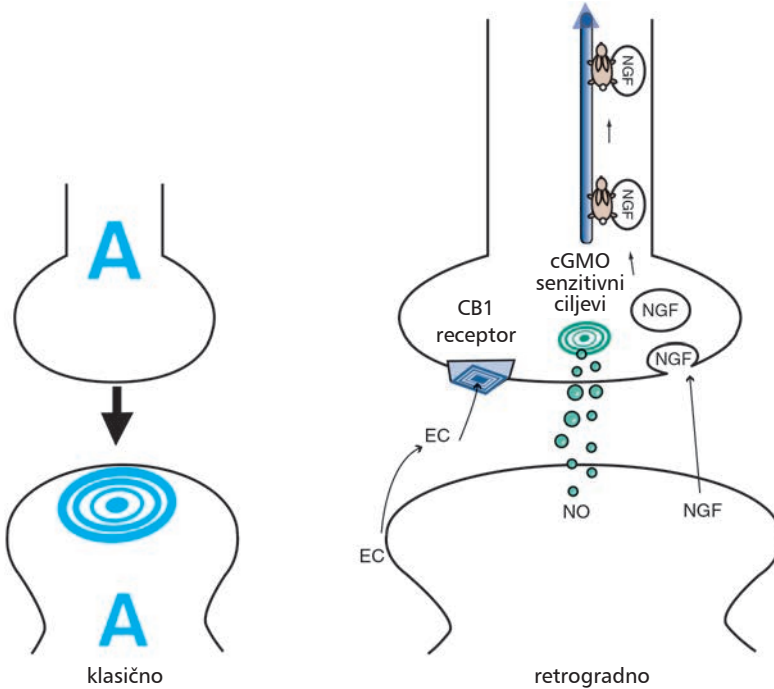
Komunikacija između svih tih neurona u sinapsama je kemijska, ne električna; to jest, električni impuls u prvom neuronu pretvoren je u kemijski signal u sinapsi između njega i drugog neurona, u procesu poznatom kao povezivanje ekscitacije-sekrecije, što je prva faza kemijske neurotransmisije. To se dominantno, ali ne

isključivo, događa u jednom smjeru, od presinaptičkog aksonskog završetka do drugog postsinaptičkog neurona (slike 1-2 i 1-3). Konačno, neurotransmisija se nastavlja u drugom neuronu ili preko preoblikovanja kemijske informacije s prvog neurona nazad u električni impuls u drugom neuronu, ili, možda elegantnije, preko kemijske informacije u prvom neuronu potičući kaskadu daljnjih kemijskih glasnika u drugom neuronu kako bi se promijenilo kemijsko ili genetsko funkcioniranje drugog neurona (slika 1-3).

Zanimljiv zaokret prema kemijskoj neurotransmisiji je otkriće da postsinaptički neuroni mogu "vraćati komunikaciju" prema presinaptičkim neuronima. To mogu učiniti preko *retrogradne neurotransmisije* od drugog neurona prema prvom preko sinapsa među njima (slika 1-5, desni dio). Kemijska sredstva stvorena specifično kao retrogradni neurotransmiteri kod nekih sinapsi uključuju endokanabinoide (EC, također poznati kao "endogena marihuana"), koji se sintetiziraju u postsinaptičkom neuronu. Oni se tada otpuštaju i difundiraju do presinaptičkih kanabinoidnih receptora kao što je CB1 ili kanabinoidni 1 receptor (slika 1-5, desni dio). Drugi retrogradni neurotransmiter je plinoviti neurotransmiter NO, ili dušični oksid, koji se sintetizira postsinaptički i onda difundira izvan postsinaptičke membrane do u presinaptičku membranu da međusobno djeluje s tamošnjim cikličnim gvanozin monofosfatnim (cGMP)-senzitivnim ciljevima (slika 1-5, desni dio). Treća grupa retrogradnog neurotransmitera su neurotrofni čimbenici kao NGF (živčani čimbenik rasta), koji se otpušta iz postsinaptičkog sijela i onda difundira do presinaptičkog neurona, gdje se prihvaća u vezikule i transportira cijelim putem nazad do stanične jezgre preko retrogradnog transportnog sustava kako bi međusobno djelovao na tamošnji genom (slika 1-5, desni dio). Što ti retrogradni neurotransmiteri imaju reći presinaptičkom neuronu i kako to modificira ili regulira komunikaciju između pre- i postsinaptičkog neurona, predmet je intenzivnih aktivnih istraživanja.

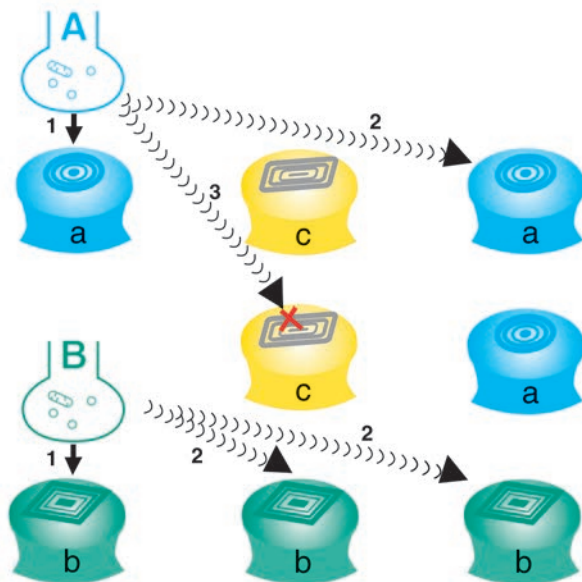
Kao dodatak "obrnutoj" ili retrogradnoj neurotransmisiji u sinapsama, neke neurotransmisije uopće ne trebaju sinapse! Neurotransmisija bez sinapse zove se *sveobuhvatna neurotransmisija*, ili ne-sinaptička difuzijska neurotransmisija (primjeri su pokazani na slikama 1-6 do 1-8). Kemijski glasnici poslani od jednog neurona prema drugome mogu se izliti do udaljenih sijela sinapsi preko difuzije (slika 1-6). Prema tome, neurotransmisija se može dogoditi pri bilo kojem

Klasična neurotransmisija protiv retrogradne neurotransmisije



Slika 1-5. Retrogradna neurotransmisija.

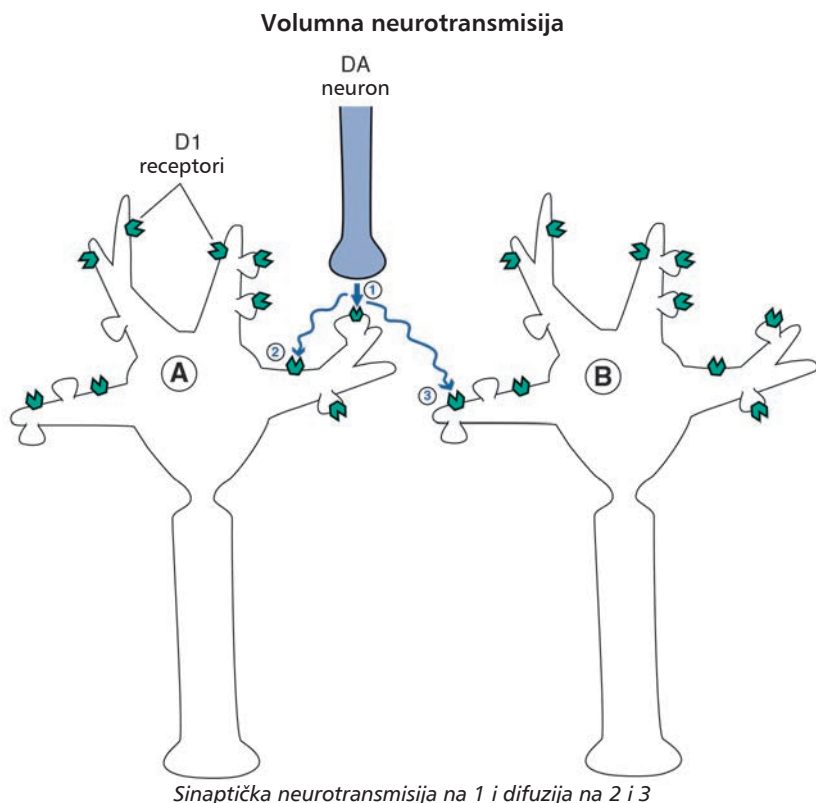
Nije svaka neurotransmisija klasična ili anterogradna ili od vrha do dna – to jest, presinaptička do postsinaptičke (lijevo). Postsinaptički neuroni mogu također komunicirati s presinaptičkim neuronima od dna prema vrhu preko retrogradne neurotransmisije, od postsinaptičkog neurona do presinaptičkog neurona (desno). Neki neurotransmiteri specifično proizvedeni kao retrogradni neurotransmiteri u nekim sinapsama uključuju endokanabinoide (EC, ili "endogena marihuana"), koji su sintetizirani u postsinaptičkom neuronu, oslobođeni difundiraju do presinaptičkih kanabinoidnih receptora kao što je kanabinoidni 1 receptor (CB1); plinoviti neurotransmiter dušični oksid (NO), koji se sintetizira postsinaptički i onda difundira i izvan postsinaptičke membrane, i ulazi u interakciju s ciklički gvanozin monofosfatnim (cGMP)-senzitivnim tamošnjim ciljevima; i neurotrofnim faktorima kao što je čimbenik rasta živčanih stanica (NGF), koji je otpušten iz postsinaptičke strane i difundira do presinaptičkog neurona, gdje se uvlači u vezikule i transportira cijelim putem nazad do stanične jezgre preko retrogradnih transportnih sustava kako bi ušao u interakciju s genomom.



Slika 1-6. Sveobuhvatna neurotransmisija. Neurotransmisija se može dogoditi bez sinapse; to se zove sveobuhvatna neurotransmisija ili nesinaptička difuzija. Na ovoj slici, dvije anatomski naslovljene sinapse (neuroni A i B) prikazane su kako komuniciraju preko njihovih odgovarajućih postsinaptičkih receptora (a i b, strijele 1). Međutim, postoje također receptori za neurotransmiter A, neurotransmiter B i neurotransmiter C, koji su udaljeni

kompatibilnom receptoru unutar difuzijskog radijusa neurotransmitera, ne puno drugačije od moderne komunikacije mobitelima, koji funkcioniraju unutar odašiljajućeg radijusa emitirajuće signalne stanice (slika 1-6). Taj koncept je dio kemijski naslovljenog živčanog sustava, i ovdje se neurotransmisija dešava u kemijskim "udarcima" (slike 1-6 do 1-8). Mozak je prema tome ne samo skup žica, već i sofisticirana "kemijska juha". Kemijski naslovljen živčani sustav je posebno važan u posredovanju učinaka lijekova koji djeluju

od sinaptičkih veza anatomski naslovljenog živčanog sustava. Ako neurotransmiteri A ili B mogu difundirati podalje od svoje sinapse prije nego su uništeni, moći će ući u interakciju s drugim odgovarajućim receptorskim poljima udaljenim od njihove vlastite sinapse (strijele 2). Ako neurotransmiter A ili B susretne različit receptor koji ga nije u stanju prepoznati (receptor c), neće ući u međusobno djelovanje s receptorom iako tamo difundira (strijele 3). Prema tome, kemijski glasnik poslan od strane jednog neurona k drugom može se rasipati difuzijom na područja udaljena od vlastite sinapse. Neurotransmisija se može desiti preko kompatibilnog receptora unutar difuzijskog radijusa odgovarajućeg neurotransmitera. To je analogno modernoj komunikaciji mobitelima, koji funkcioniraju unutar odašiljajućeg radijusa emitirajuće stanice. Taj koncept je nazvan kemijski naslovljen živčani sustav, u kojem se neurotransmisija događa u kemijskim "udarcima". Mozak je prema tome ne samo skup žica, već također sofisticirana "kemijska juha".



Slika 1-7. Sveobuhvatna neurotransmisija: dopamin. Primjer sveobuhvatne neurotransmisije bio bi dopamin u prefrontalnom korteksu. Budući da ima tek nekoliko pumpa ponovnog unosa dopamina u prefrontalnom korteksu, dopaminu je omogućeno difundiranje do obližnjih receptorskih polja. Prema tome, dopamin oslobođen iz sinapse (strijela 1) ciljajući postsinaptički neuron A slobodan je difundirati dalje u odsutnosti pumpa ponovnog unosa i može stići do dopaminskih receptora na istom neuronu, ali izvan sinapse iz koje je otpušten na susjedne dendrite (strijela 2). Ovdje je također prikazano doseganje ekstrasinaptičkih receptora na susjednom neuronu (strijela 3).

na različite neurotransmitterske receptore, s obzirom na to da će ti lijekovi djelovati gdje god postoje bitni receptori, a ne samo gdje se nalaze receptori inervirani sinapsama od strane anatomski naslovljenog živčanog sustava. Modificiranje volumena neurotransmisije može zaista biti glavni način na koji psihotropni lijekovi djeluju u mozgu.

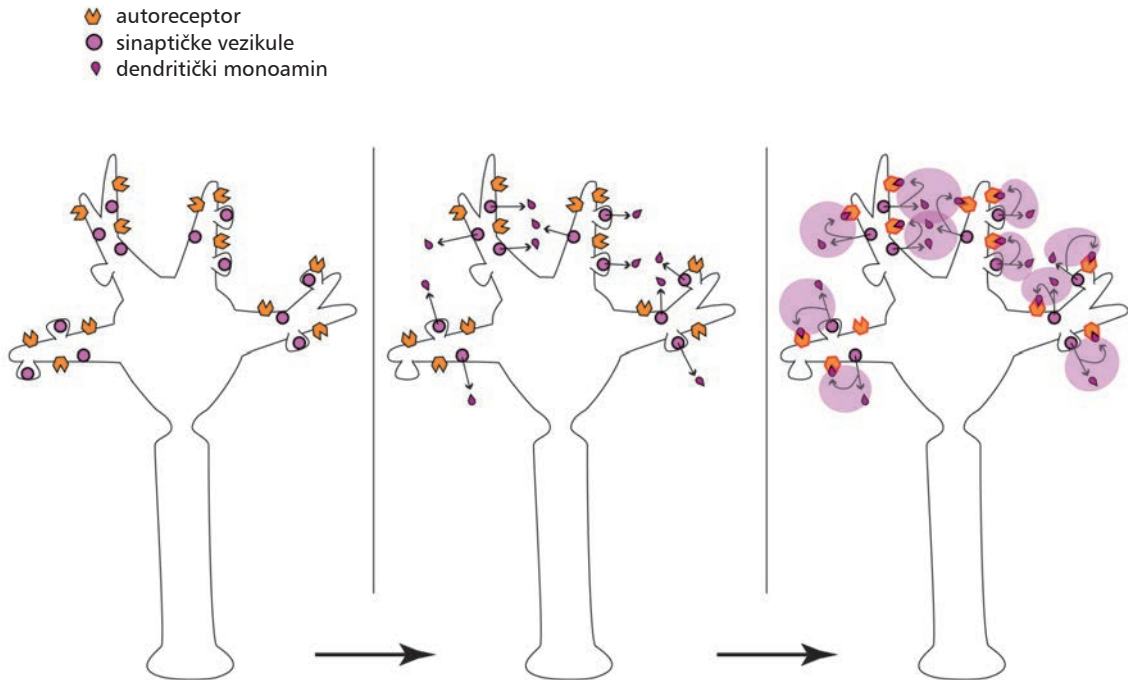
Dobar primjer sveobuhvatne neurotransmisije je djelovanje dopamina u prefrontalnom korteksu. Tu ima vrlo malo pumpi ponovnog unosa dopamina (dopaminski prijenosnik ili DAP) koji određuje djelovanje oslobođenog dopamina u prefrontalnom korteksu za vrijeme neurotransmisije. To se dosta razlikuje u odnosu na druge dijelove mozga, kao striatum, gdje pumpe ponovnog unosa dopamina ima u izobilju. Prema tome, kad se događa dopaminska neurotransmisija u sinapsi u prefrontalnom korteksu, dopamin je slobodan da se izlije iz te sinapse i difundira do susjednih dopaminskih receptora kako bi ih stimulirao, iako nema sinapsa u tim "prelivenim" sijelima (slika 1-7).

Drugi važan primjer sveobuhvatne neurotransmisije je u sijelima autoreceptora na monoaminskim neuro-

nima (slika 1-8). Na somatodendritičkom kraju neurona (vrh neurona na slici 1-8) nalaze se autoreceptori koji inhibiraju otpuštanje neurotransmitera iz aksonskog kraja neurona (dno neurona u slici 1-8). Iako neka povratna aksonska kolaterala i drugi monoaminski neuroni mogu direktno inervirati somatodendritičke receptore, ti takozvani somatodendritički autoreceptori također primaju neurotransmiter iz dendritičkog otpuštanja (slika 1-8, srednji i desni dio). Ovdje nema sinapse, samo neurotransmiter koji je procurio iz neurona iznad vlastitih receptora. Priroda neuronske regulacije pomoću somatodendritičkih autoreceptora predmet je intenzivnog zanimanja i teoretski je povezan s mehanizmom djelovanja mnogih antidepresiva, kao što će biti objašnjeno u 7. poglavlju. Važna poruka ovdje je da se preko sinapse ne odvija svaka kemijska neurotransmisija.

Povezivanje ekscitacije-sekrecije

Električni impuls u prvom – ili presinaptičkom – neuronu pretvoren je u kemijski signal u sinapsi preko procesa poznatog kao *povezivanje ekscitacije-sekrecije*



Slika 1-8. Sveobuhvatna neurotransmisija: monoaminski receptori. Drugi primjer obuhvatne neurotransmisije može uključivati autoreceptore monoaminskih neurona. Autoreceptori koji se nalaze na dendritima i somi neurona (na vrhu neurona na lijevoj strani) normalno inhibiraju otpuštanje neurotransmitera iz neuronskog aksona (na dnu neurona na lijevoj strani), i prema tome inhibira protok impulsa kroz neuron od vrha do dna. Monoamini oslobođeni iz dendrita ovog neurona (na vrhu neurona u sredini) vežu se na te autoreceptore (na vrhu neurona na desnoj strani) i inhibirat će tijekom neuronskog impulsa u tom neuronu (od dna neurona na desnoj strani). To djelovanje se dešava zbog sveobuhvatne neurotransmisije i usprkos odsutnosti sinaptičke neurotransmisije u somatodendritičkim područjima tih neurona.

je. Jednom kad električni impuls navali u presinaptički aksonski završetak, uzrokuje otpuštanje kemijskih neurotransmitera koji su ondje skladišteni (slike 1-3 i 1-4). Električni impulsi otvaraju oba ionska kanala – *naponske natrijske kanale* (NNK) i *naponske kalcijске kanale* (NKK) – tako što mijenjaju ionski naboj duž neuronskih membrana. Dok natrij teče u presinaptički živac kroz natrijske kanale u aksonskoj membrani, električni naboj akcijskog potencijala premješta se duž aksona dok ne stigne do presinaptičkog živčanog završetka, gdje također otvara kalcijске kanale. Dok kalcij teče u presinaptički živčani završetak, potiče sinaptičke vezikule koje su usidrene na unutarnjoj strani membrane, na otpuštanje njihova kemijskog sadržaja u sinapsu. Put je asfaltiran za kemijsku komunikaciju od strane ranije sintetiziranih neurotransmitera i skladištenje neurotransmitera u prvom neuronskom presinaptičkom aksonskom završetku.

Povezivanje ekscitacije-sekrecije je prema tome način kojim neuron pretvara električni stimulus u ke-

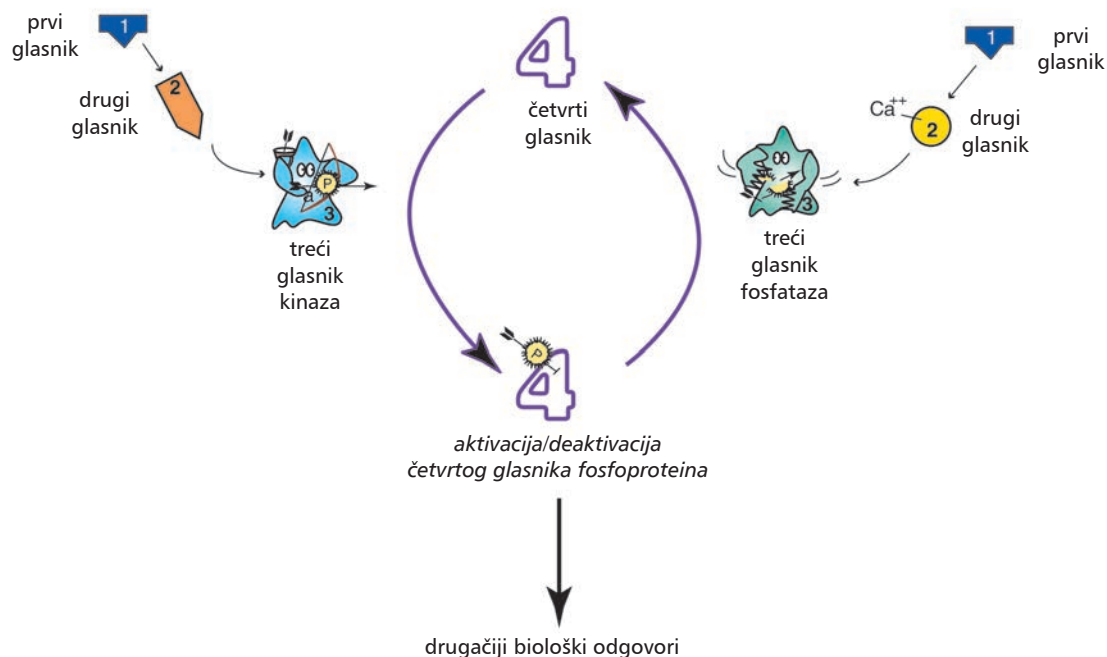
mijski događaj. Jednom kad električni impuls uđe u presinaptički neuron, navedeno se događa vrlo brzo. Također moguće je da neuron pretvori kemijsku poruku s presinaptičkog neurona nazad u električno-kemijsku poruku u postsinaptički neuron otvarajući tamo ionske kanale vezane za neurotransmiter. To se također događa vrlo brzo kad kemijski neurotransmiteri otvore ionske kanale koji mijenjaju tijekom naboja u neuron, i na kraju, akcijski potencijal u postsinaptičkom neuronu. Prema tome, proces neurotransmisije je konstantno preoblikovanje kemijskih signala u električne signale i električnih signala nazad u kemijske signale.

Kaskadno preoblikovanje signala

Pregled

Neurotransmisija se može gledati kao dio mnogo šireg procesa, a ne samo kao komunikacija presinaptičkog aksona s postsinaptičkim neuronom u sinapsi između njih; to jest, neurotransmisija se također može

1. poglavlje: Kemijska neurotransmisija



Slika 1-9. Kaskadno preoblikovanje signala. Kaskada događaja koja se dešavaja nakon stimulacije postsinaptičkog receptora poznata je kao signalno preoblikovanje. Kaskade preoblikovanja signala mogu aktivirati enzime trećeg-glasnika poznate kao kinaze, koje dodaju fosfatne grupe proteinima da stvore fosfoproteine (na lijevoj strani). Druge kaskade preoblikovanja signala mogu aktivirati enzime trećeg glasnika poznate kao fosfataze, koje odstranjuju fosfate s fosfoproteina (na desnoj strani). Ravnoteža između aktivnosti kinaza i fosfataza, označena ravnotežom između dva neurotransmitera koji ih aktiviraju, određuje stupanj nizvodne kemijske aktivnosti koja se pretvara u različite biološke odgovore kao genska ekspresija i sinaptogeneza.

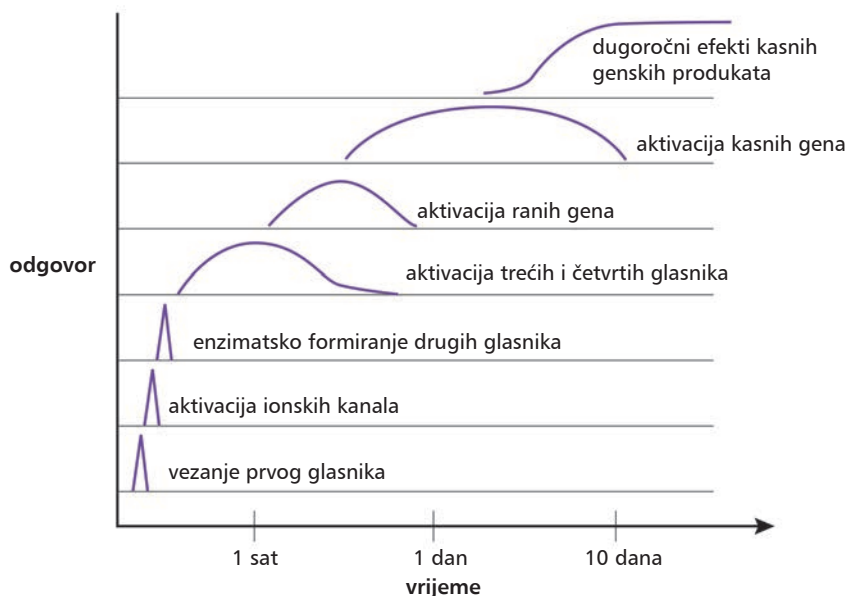
gledati kao komunikacija genoma presinaptičkog neurona (neuron A, slika 1-3) s genomom postsinaptičkog neurona (neuron B, slika 1-3), i zatim nazad od genoma postsinaptičkog neurona do genoma presinaptičkog neurona preko retrogradne neurotransmisije (desni dio na slici 1-5). Takav proces uključuje dugi niz kemijskih glasnika unutar oba presinaptička i postsinaptička neurona, zvanog kaskadno preoblikovanje signala.

Kaskadno preoblikovanje signala potaknuto kemijskom neurotransmisijom, uključuje mnogobrojne molekule, počevši s neurotransmitterom kao prvim glasnikom, i nastavljajući s drugim, trećim, četvrtim i s više glasnika (slike 1-9 do 1-30). Početni događaji zbivaju se manje od sekunde, ali dugotrajne posljedice su posredovane nizvodnim glasnicima kojima su potrebni sati ili dani kako bi se aktivirali, i pored toga mogu trajati mnogo dana ili cijeli životni vijek sinapse neurona (slika 1-10). Kaskade preoblikovanja signala nekako slične molekularnom "pony ekspresu" sa specijaliziranim molekulama koje se ponašaju kao slijed jahača koji uručuju poruku sljedećoj specijaliziranoj molekuli,

dok poruka ne dosegne funkcionalni cilj, kao genska ekspresija ili aktivacija inače "spavajućih" i neaktivnih molekula (vidjeti primjer, slike 1-9 do 1-19).

Pregled tog molekularnog "pony ekspresa" od prvog glasnika, neurotransmitera preko nekoliko "molekularnih jahača" do uzrokovanja različitih bioloških odgovora, prikazano je na slici 1-9. Prvi glasnik, neurotransmitter na lijevoj strani aktivira produkciju kemijskog drugog glasnika koji u nastavku aktivira treći glasnik, enzim zvan kinaza koji dodaje fosfatne skupine četvrtim glasnicima, proteinima za stvaranje fosfoproteina (slika 1-9, lijevo). Još jedna kaskada signalnog preoblikovanja pokazana je na desnoj strani s prvim glasnikom neurotransmitterom koji otvara ionski kanal koji omogućava kalciju ulazak u neuron i da se ponaša kao drugi glasnik za ovaj sustav kaskade (slika 1-9, desno). Kalcij tada aktivira drugačiji treći glasnik, enzim zvan fosfataza, koji odstranjuje fosfatne skupine s četvrtog glasnika fosfoproteina i tako poništava djelovanje trećeg glasnika s lijeve strane. Ravnoteža između aktivnosti kinaze i fosfataze, označena kao

Vremenski tijek signalne transdukcije



Slika 1-10. Vremenski protok signalnog preoblikovanja. Ovdje je prikazan vremenski protok signalnog preoblikovanja. Proces počinje vezanjem prvog glasnika (na dnu), koji dovodi do aktivacije ionskih kanala ili enzimatskog stvaranja drugih glasnika. To, zauzvrat, može uzrokovati aktivaciju trećeg i četvrtog glasnika koji su često fosfoproteini. Ako su geni posljedično aktivirani, to vodi k sintezi novih proteina, što može promijeniti neuronske funkcije. Jednom pokrenute, funkcionalne promjene nastale aktivacijom proteina ili nova sinteza proteina mogu trajati nekoliko dana, a možda i puno duže. Prema tome, završni efekti kaskadnog preoblikovanja signala koji su uzrokovani kemijskom neurotransmisijom nisu samo odgovori, nego i dugotrajni.

ravnoteža između dva neurotransmitera koji aktiviraju svakog od njih, određuje stupanj nizvodne kemijske aktivnosti koja se prevodi u četiri glasnika koji su u mogućnosti potaknuti različite biološke odgovore, kao što je ekspresija gena i sinaptogeneza (slika 1-9). Svaka molekularna razina unutar kaskadnog preoblikovanja kemijskih i električnih glasnika potencijalno je mjesto pogrešnog funkcioniranja povezano s mentalnom bolešću; to je također i potencijalni cilj za psihotropne lijekove. Prema tome, različiti elementi multiple kaskade signalnog preoblikovanja igraju vrlo važne uloge u psihofarmakologiji.

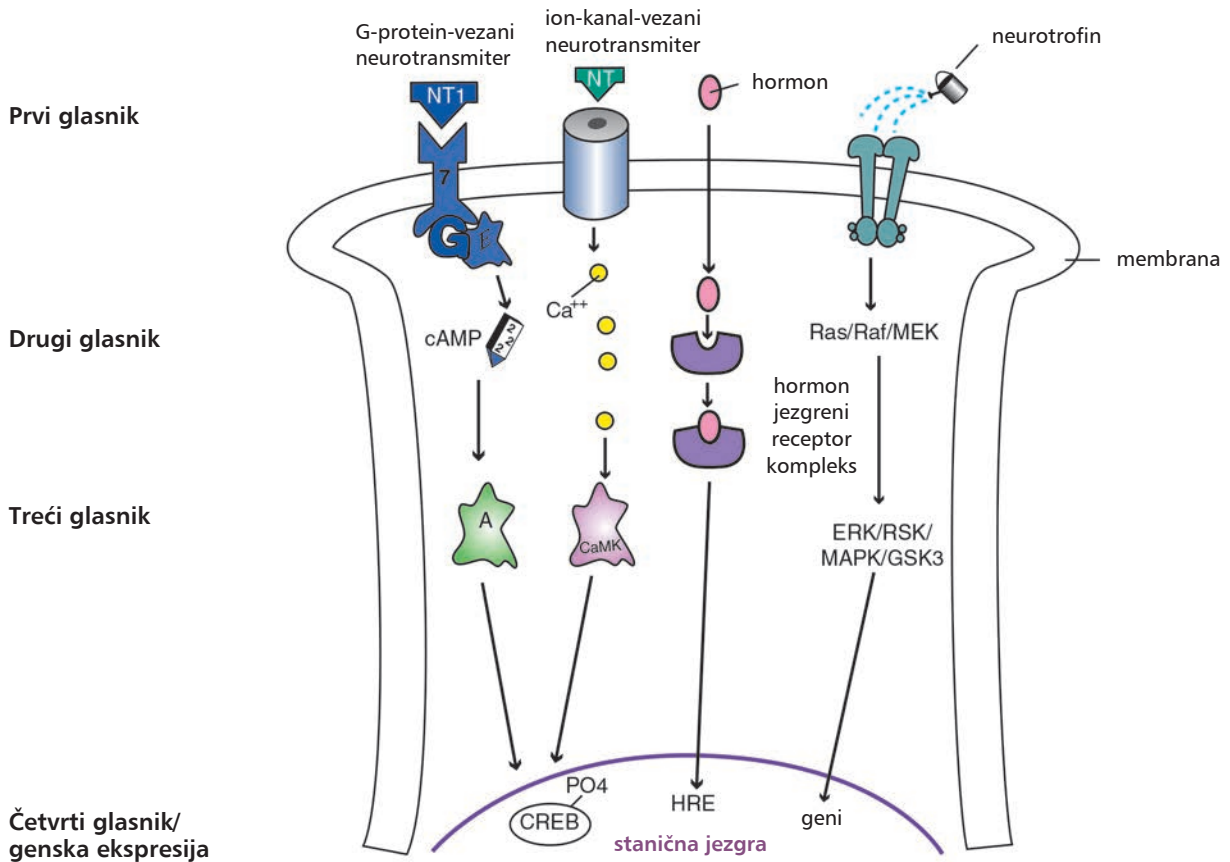
Četiri najvažnije kaskade preoblikovanja signala prikazane su na slici 1-11. To uključuje sustav povezan s G-proteinom, sustav povezan s ionskim kanalom, hormonima povezani sustavi i neurotrofinom povezani sustavi. Ima mnogo kemijskih glasnika za svaki od ovih bitnih kaskada preoblikovanja signala; potaknute neurotransmiterima one su povezane s G-proteinom i povezane s ionskim kanalom (slika 1-11). Mnogi psihotropni lijekovi koji se danas koriste u kliničkoj praksi ciljaju jednu od ove dvije kaskade preoblikovanja signala. Lijekovi koji ciljaju sustav povezan s G-proteinom opisani su u 2. poglavlju; lijekovi koji ciljaju

sustav povezan s ionskim kanalima opisani su u 3. poglavlju.

Stvaranje drugog glasnika

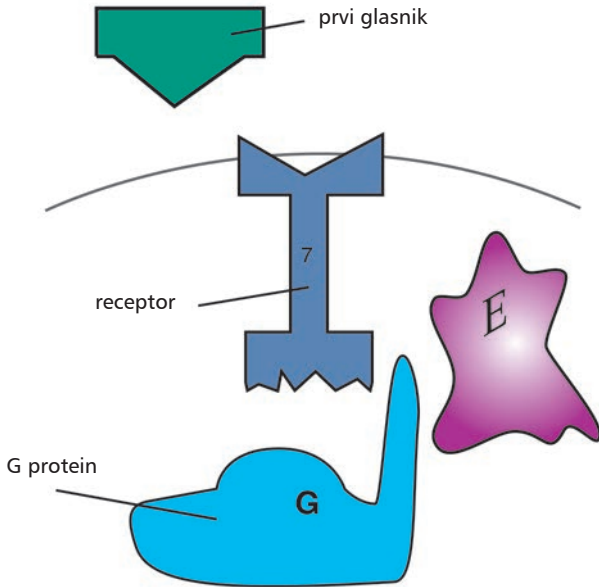
Svaka od četiri kaskade preoblikovanja signala (slika 1-11) prosljeđuje svoju poruku od izvanstaničnog prvog glasnika do unutarstaničnog drugog glasnika. U slučaju sustava povezanih s G-proteinom, drugi glasnik je kemijski, ali u slučaju sustava povezanih s ionskim kanalima, drugi glasnik može biti ion kao što je kalcij (slika 1-11). Za neke hormonima povezane sustave, drugi glasnik se stvara kad hormon pronade svoj receptor u citoplazmi i veže se na njega kako bi stvorio hormon-jezgreni receptorski kompleks (slika 1-11). Za neurotrofine postoji kompleks sastavljen od različitih drugih glasnika (slika 1-11), uključujući proteine koji su enzimi kinaze čija imena su toliko složena da čine juhu slova.

Preoblikovanje izvanstaničnog prvog neurotransmitera iz presinaptičkog neurona u unutarstanični drugi glasnik u postsinaptičkom neuronu poznato je u detalje za neke sustave drugih glasnika, kao oni koji su vezani uz G-proteine (slike 1-12 do 1-15). Četiri su ključna elementa sustava drugih glasnika:



Slika 1-11. Različite kaskade signalnog preoblikovanja. Četiri najbitnije kaskade preoblikovanja signala u mozgu ovdje su prikazane. One uključuju sustave vezane s G-proteinom, sustave vezane s hormonima i sustave vezane s neurotrofinom. Svaki počinje s različitim prvim glasnikom koji se veže na jedinstveni receptor, što vodi k aktivaciji vrlo različitog nizvodnog drugog, trećeg i sljedećih kemijskih glasnika. Postojanje mnogo različitih kaskada preoblikovanja signala omogućava neuronima da odgovaraju na začuđujuće različite biološke načine prema čitavom spektru kemijsko-glasničkih sustava. Neurotransmiteri (NS) aktiviraju oba sustava vezana s G-proteinom i sustav vezan s ionskim kanalima na lijevoj strani, oba ova sustava aktiviraju gene u staničnoj jezgri fosforilirajući tamošnji protein koji se zove vezani element koji odgovara na cAMP (CREB). Sustav vezan s G-proteinom radi kroz kaskadu uključujući cAMP (ciklički adenozin monofosfat) i protein kinaze A, gdje ionski-kanal-vezani sustav radi na osnovi kalcija i njegove sposobnosti da aktivira različite kinaze zvane kalcij/kalmodulin-ovisne protein kinaze (CaMK). Pojedini hormoni, kao estrogeni i drugi steroidi, mogu ući u neuron, pronaći svoje receptore u citoplazmi i vezati se za hormon-jezgreni receptorski kompleks. Taj kompleks može zatim ući u staničnu jezgru kako bi djelovao s hormonski odgovornim elementima (HRE) koji se ondje nalaze kako bi potaknuli aktivaciju specifičnih gena. Konačno, neurotrofni sustav, krajnje desno, aktivira seriju enzimskih kinaza da potakne gensku ekspresiju, koja može kontrolirati funkcije kao sinaptogeneza i živčano preživljavanje. Ras je G-protein, Raf je kinaza i drugi elementi u toj kaskadi također proteini (MEK je mitogeno-aktivirajući protein kinaza/izvanstanično-signalom-regulirana kinaza; ERK je izvanstanično-signalom regulirana kinaza; RSK je ribosomska S6 kinaza; MAPK je MAP kinaza, i GSK-3 je glikogen sintaza kinaza 3).

- neurotransmiter kao prvi glasnik
 - receptor za neurotransmiter koji pripada receptorskoj superobitelji u kojoj svi imaju strukturu sedam transmembranskih regija (označeni brojem 7 na receptoru u slikama 1-12 do 1-15);
 - G-protein sposoban vezati se za određenu konformaciju neurotransmiterskog receptora (7) i za enzimski sustav (E) koji može sintetizirati drugi glasnik;
 - i na kraju enzimski sustav drugog glasnika.
- Prvi korak je da se neurotransmiter veže za svoj receptor (slika 1-13). To mijenja građu receptora tako da sada može pristajati G proteinu, kako je pokazano s receptorom (7) koji postaje zelen i mijenja oblik na dnu. Zatim

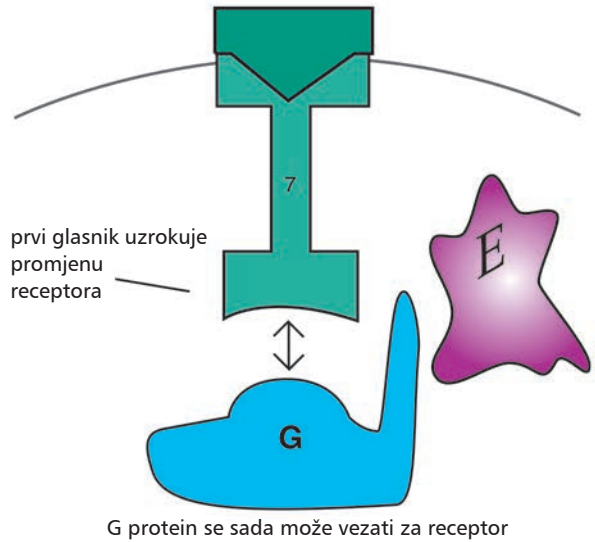


Slika 1-12. Elementi sustava vezanog s G-proteinom. Ovdje su prikazana 4 elementa sustava drugog-glasnika povezanog sa sustavom vezanim s G-proteinom. Prvi element je sam neurotransmiter, ponekad naveden kao prvi glasnik. Drugi element je neurotransmitterski receptor povezan s G-proteinom, koji je protein sa sedam transmembranskih regija. Treći je element, G-protein, koji je povezujući protein. Četvrti element sustava drugog-glasnika je enzim (E), koji može sintetizirati drugi glasnik kad je aktiviran.

sljedi vezanje G proteina na tu novu građu, kompleks neurotransmiter-receptor (slika 1-14). Dva receptora surađuju jedan s drugim: i to, sam receptor neurotransmitera i G-protein, što se može smatrati kao drugi tip receptora povezan s unutarnjom membranom stanice. Ta suradnja je pokazana na slici 1-14 kad G-protein postaje zelen i njegova građa se mijenja na desnoj strani i sada se može vezati za enzim (E) koji sintetizira drugi glasnik. Na kraju, enzim, u ovom slučaju adenilat ciklaza, veže se za G-protein i sintetizira cAMP (ciklički adenozin monofosfat), koji služi kao drugi glasnik. To je prikazano na slici 1-15 gdje se enzim pretvara u zeleno i stvara cAMP (ikona s brojem 2 na sebi).

Preko drugog glasnika do fosfoproteinskih glasnika

Nedavna istraživanja objasnila su složenu molekularnu povezanost između drugog glasnika i njegova utjecaja na stanične funkcije. Te povezanosti su specifično treći, četvrti i sljedeći kemijski glasnici u kaska-



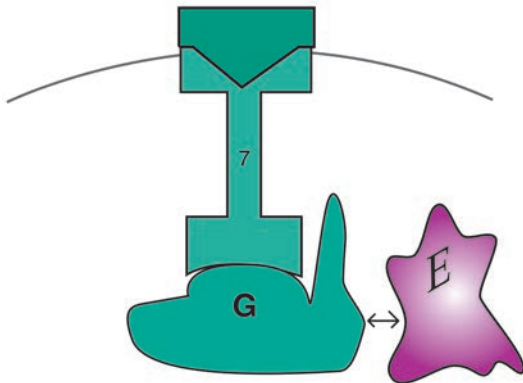
Slika 1-13. Prvi glasnik. Na ovoj slici, neurotransmiter je pristao na svoj receptor. Prvi glasnik radi svoj posao mijenjajući konformaciju receptora tako da se receptor može vezati s G-proteinom, što je prikazano ovdje promjenom njegove boje u istu boju kao i neurotransmiter i mijenjanjem oblika na svom dnu kako bi se mogao vezati za G-protein.

di preoblikovanja signala prikazanoj na slikama 1-9, 1-11, i 1-6 do 1-30. Svaka od četiri razreda kaskadnog preoblikovanja signala prikazanih na slici 1-11, ne samo da počinje različitim prvim glasnikom koji se veže na jedinstveni receptor, nego također vodi k aktivaciji vrlo različitih nizvodnih drugih, trećih, i sljedećih kemijskih glasnika. To što neuron ima mnogo različitih kaskada preoblikovanja signala omogućava im reagiranje na zadivljujuće različite biološke načine na cijeli spektar kemijskih glasničkih sustava.

Koji je završni cilj preoblikovanja signala? Postoje 2 glavna cilja preoblikovanja signala: fosfoproteini i geni. Mnogi međufazni ciljevi diljem puta prema genima su fosfoproteini, kao fosfoproteini četvrtog glasnika prikazani na slikama 1-18 i 1-19 koji spavaju u neuronu dok ih preoblikovanje signala ne probudi pa mogu krenuti u akciju.

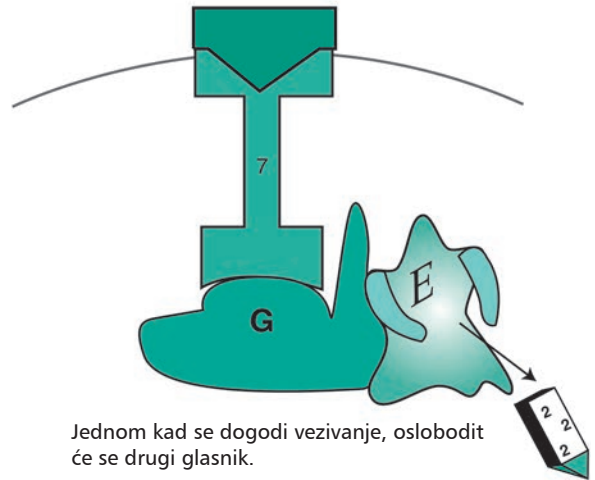
Djelovanje prikazano na slici 1-9 na fosfoproteine četvrtog glasnika kao ciljevi signalnog preoblikovanja mogu se vidjeti u više detalja na slikama 1-16 do 1-19. Prema tome, jedan put preoblikovanja signala može aktivirati trećeg glasnika kinazu preko drugog glasnika cAMP (slika 1-16), gdje drugi put preoblikovanja signala može aktivirati treći glasnik fosfatazu preko dru-

1. poglavlje: Kemijska neurotransmisija



Jednom kad je vezan za receptor, G protein mijenja oblik kako bi se mogao vezati za enzim koji je sposoban sintetizirati drugog glasnika, slova i broj ostaju isti kao u originalu.

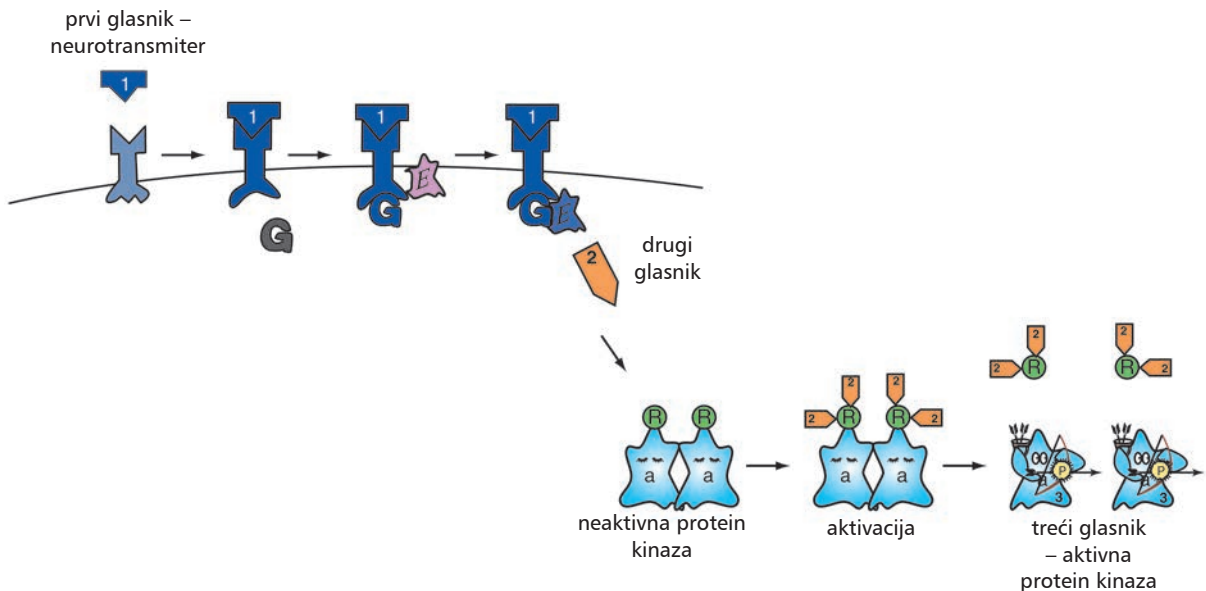
Slika 1-14. G-protein. Sljedeća faza u produkciji drugog glasnika je transformiranje neurotransmiterskog receptora kako bi vezao G-protein, prikazano ovdje promjenom G-proteina u istu boju kao neurotransmiter i njegov receptor. Vezanje dvojnog kompleksa neurotransmiter-receptor s G-proteinom uzrokuje još jednu konformacijsku promjenu, ovoga puta u G-proteinu, predstavljeno ovdje kao promjena oblika na desnoj strani G-proteina. To priprema vezivanje G-proteina za enzim koji je sposoban sintetizirati drugi glasnik.



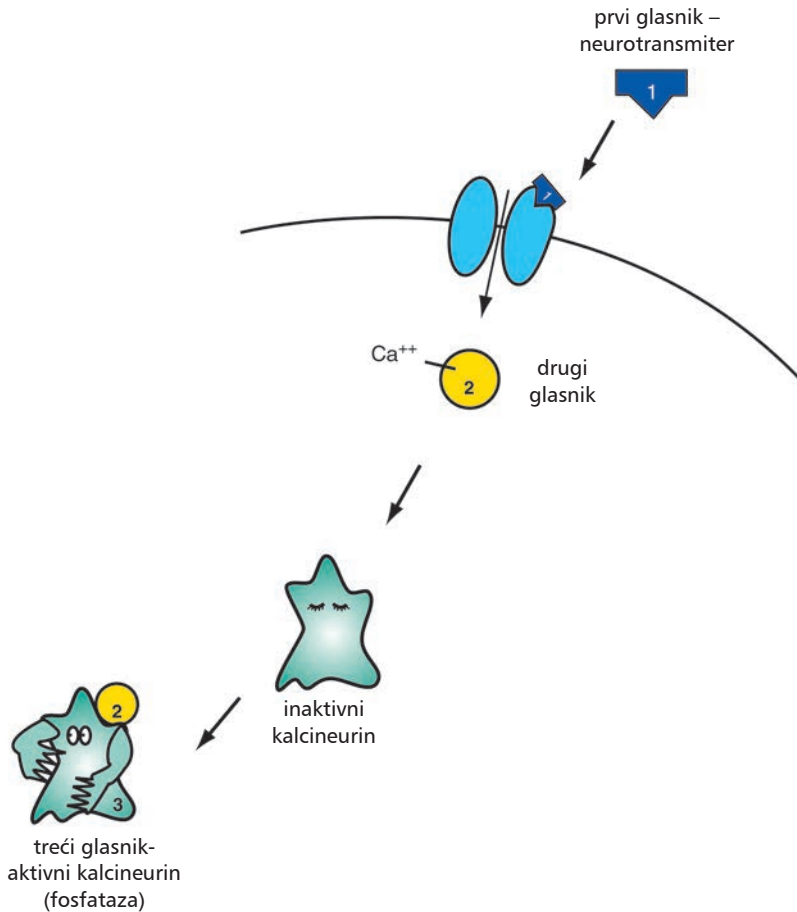
Jednom kad se dogodi vezivanje, oslobodit će se drugi glasnik.

Slika 1-15. Drugi glasnik. Završni korak u formiranju drugog glasnika je vezivanje trojnog kompleksa neurotransmiter-receptor-G-protein za enzim sinteze glasnika, prikazano ovdje promjenom enzima u istu boju kao trojni kompleks. Jednom kad se enzim veže za trojni kompleks, enzim postaje aktivan i sposoban sintetizirati drugi glasnik. Prema tome, suradnja svih četiri elemenata, upakiranih zajedno kao kvartarni kompleks, vodi k produkciji drugog glasnika. Informacija od prvog glasnika stoga prolazi do drugog glasnika kroz uporabu intermedijanata, receptor-G protein-enzim.

Aktiviranje trećeg glasnika kinaze kroz ciklički AMP



Slika 1-16. Treći-glasnik protein kinaza. Ova slika prikazuje aktivaciju trećeg glasnika protein kinaze preko drugog-glasnika cAMP. Neurotransmiteri počinju proces aktivacije gena proizvodeći drugi glasnik (cAMP), kao što je prikazano u slikama 1-12 do 1-15. Pojedini drugi glasnici aktiviraju unutarstanične enzime znane kao protein kinaze. Taj enzim je prikazan ovdje kao neaktivan kad je uparen s drugom kopijom enzima plus dvije regulacijske jedinice (R). U tom slučaju, dvije kopije drugog glasnika međusobno djeluju s regulacijskim jedinicama, disocirajući se od dimera protein kinaze. Ta disocijacija aktivira svaku protein kinazu, pripremajući taj enzim za fosforilaciju drugih proteina.



Slika 1-17. Treći glasnik-fosfataza. Ova slika prikazuje aktivaciju trećeg glasnika-fosfataze, preko drugog glasnika, kalcija. Prikazano je vezanje kalcija za inaktivnu fosfatazu, poznatu kao kalcineurin i time njezina aktivacija i priprema za uklanjanje fosfata s četvrtog glasnika-fosfoproteina.

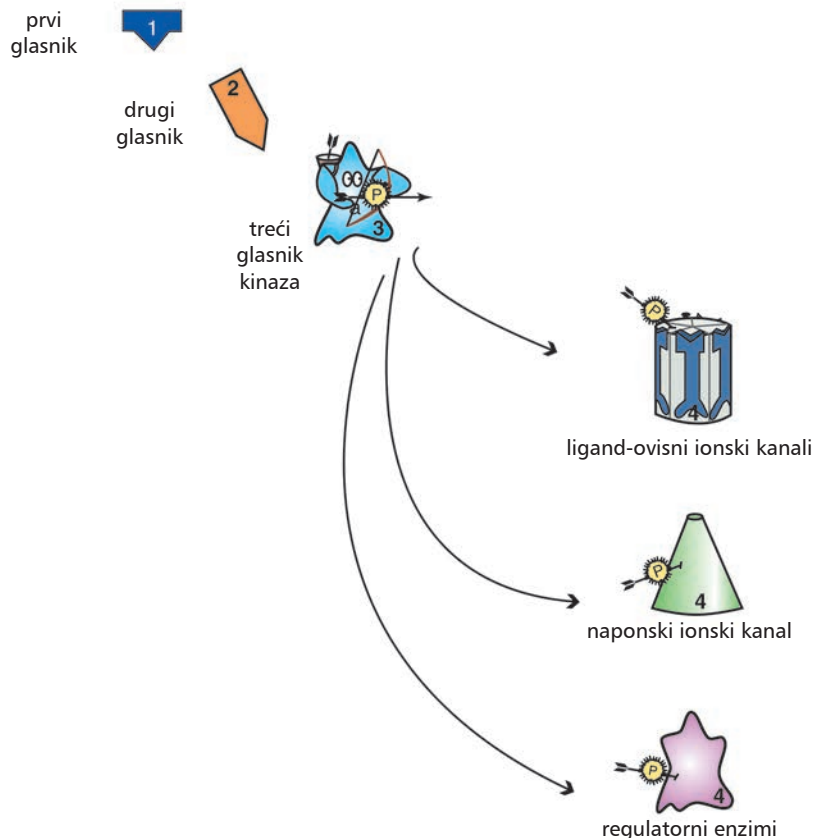
gog glasnika kalcija (slika 1-17). U slučaju aktivacije kinaze, po dvije kopije drugog glasnika ciljaju svaku regulacijsku jedinicu latentne ili "spavajuće" protein kinaze (slika 1-16). Kad su protein kinaze neaktivne, one egzistiraju kao dimeri (dvije kopije enzima) vezane za regulacijske jedinice, što ih održava u konformaciji koja nije aktivna. U ovom primjeru, kad se po dvije kopije cAMPA vežu za svaku regulacijsku jedinicu, regulacijska jedinica disocira od enzima, dimer disocira na dvije kopije enzima i protein kinaza je sada aktivna, što je prikazano lukom i strijelom spremnim izbaciti fosfatne grupe u bezbrižne četvrte glasnike, fosfoproteine (slika 1-16).

U međuvremenu, sprema se odmazda protein kinaze, odnosno protein fosfataza (slici 1-17). Ovdje prvi glasnik otvara ionski kanal, dopuštajući drugom glasniku, kalciju ulaz, što aktivira enzim fosfatazu, kal-

cineurin. U prisutnosti kalcija kalcineurin se aktivira, što je prikazano ostrim prstima spremnim istrgnuti fosfatne grupe od četvrtog glasnika, fosfoproteina (slika 1-17).

Sukob između kinaze i fosfataze prikazan je na slikama 1-18 i 1-19. Na slici 1-18, treći glasnik-kinaza stavlja fosfatne grupe na mnogobrojne četvrte glasnike-fosfoproteine, kao što su ionski kanali regulirani ligandom, ionski kanali regulirani naponom i na enzime. Na slici 1-19, treći glasnik-fosfataza odnosi te fosfatne grupe. Ponekad fosforilacija aktivira neaktivne fosfoproteine, a za druge fosfoproteine defosforilacija ima aktivirajući učinak. Aktivacija četvrtog glasnika-fosfoproteina može promijeniti sintezu neurotransmitera, promijeniti vodljivost iona i općenito održavati proces kemijske neurotransmisije u stanju spremnosti ili mirovanja. Ravnoteža između fosforilacije i defosfo-

Treći glasnik-kinaza stavlja fosfate na kritične proteine



Slika 1-18. Treći glasnik- kinaza stavlja fosfate na kritične proteine.

Ovdje aktivacija trećeg glasnika-kinaze dodaje fosfate na različite fosfoproteine, kao što su ligand-ovisni ionski kanali, naponski ionski kanali i razni regulatorni enzimi. Dodavanje fosfatne skupine neke fosfoproteine aktivira, a neke inaktivira.

rilacije četvrtog glasnika kinaze i fosfataze igra ključnu ulogu u regulaciji brojnih molekula kritičnih za proces kemijske neurotransmisije.

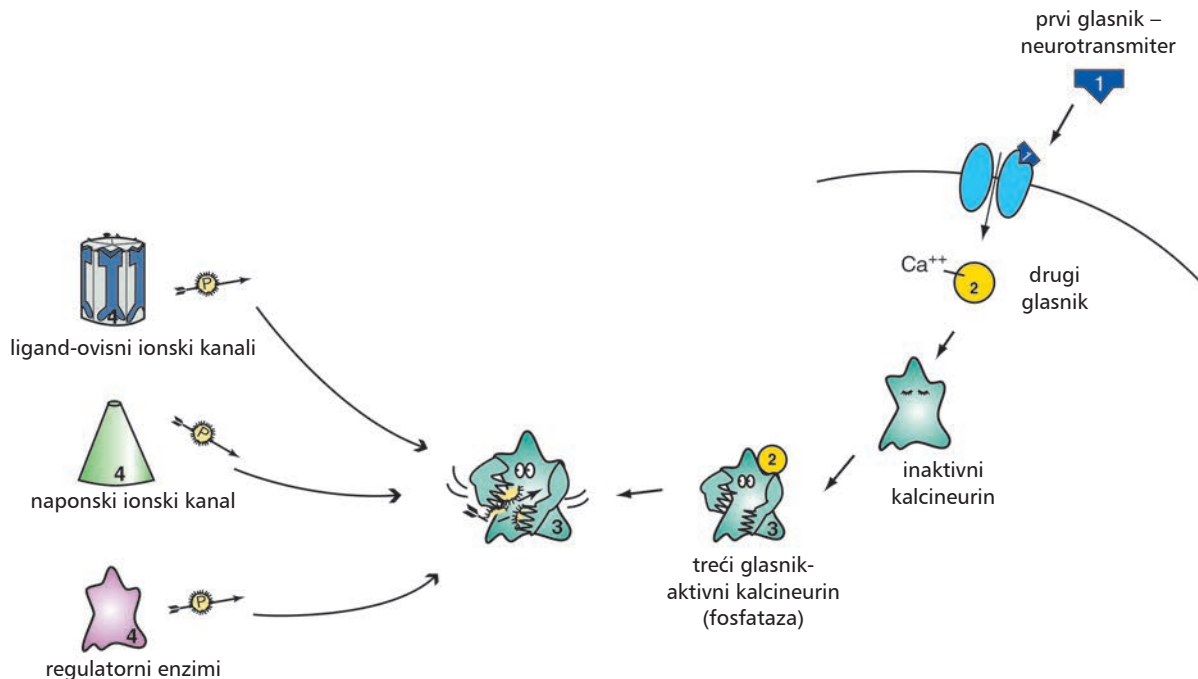
Preko drugog glasnika do kaskade fosfoproteina koja potiče gensku ekspresiju

Genska ekspresija je osnovna stanična funkcija regulirana neurotransmisijom, bilo da se radi o aktivaciji ili inaktivaciji gena. Sve četiri kaskade preoblikovanja signala prikazane na slici 1-11 završavaju krajnjom molekulom koja utječe na transkripciju gena. Prikazano je djelovanje obiju kaskada pokrenutih neurotransmiterima na sustav CREB, koji odgovara fosforilacijom svojih regulacijskih jedinica (slika 1-11). CREB je akronim za “vezani element koji odgovara na cAMP”, transkripcijski čimbenik u staničnoj jezgri sposoban aktivirati ekspresiju gena i to tipa gena poznatih pod

nazivom “neposredni geni” ili “rani neposredni geni”. Kada receptori vezani uz G-protein aktiviraju protein kinazu A, ovaj aktivirani enzim može se premjestiti u staničnu jezgru i zalijepiti fosfatnu grupu na CREB, aktivirati ovaj transkripcijski faktor i uzrokovati aktivaciju susjednog gena. Ovo vodi ka genskoj ekspresiji, najprije putem RNA, a zatim proteina kodiranog genom.

Zanimljivo, receptori vezani uz ionske kanale također mogu povisiti unutar staničnu koncentraciju drugog glasnika-kalcija kako bi aktivirali CREB fosforilacijom. Protein poznat kao kalmodulin u međudjelovanju s kalcijem može voditi do aktivacije određenih kinaza, nazvanih protein-kinaze ovisne o kalciju i kalmodulinu (slika 1-11). To je potpuno različit enzim od fosfataze, prikazane na slikama 1-9, 1-17 i 1-19. Ovdje je aktivirana kinaza, a ne fosfataza. Nakon aktivacije, kinaza se može premjestiti u staničnu jezgru, baš kao i

Treći glasnik-fosfataza poništava ono što je kinaza učinila - uklanja fosfate s kritičnih proteina



Slika 1-19. Treći glasnik-fosfataza uklanja fosfate s kritičnih proteina. Za razliku od prethodne slike, ovdje je treći glasnik fosfataza; ovaj enzim uklanja fosfatne grupe s fosfoproteina kao što su ligand-ovisni ionski kanali, naponskih ionski kanali i razni regulatorni enzimi. Uklanjanje fosfatne skupine neke fosfoproteine aktivira, a neke inaktivira.

kinaza aktivirana u sustavu G-proteina, potom dodati fosfatnu grupu CREB-u i aktivirati ovaj transkripcijski faktor pa tako pokrenuti ekspresiju gena.

Važno je imati na umu da je kalcij sposoban aktivirati i kinazu i fosfatazu. Vrlo je bogata i ponekad zbunjujuća grupa kinaza i fosfataza te neto rezultat aktivnosti kalcija ovisi o supstratima koji su aktivirani, jer različite fosfataze i kinaze ciljaju različite supstrate. Stoga je važno imati na umu specifičnu kaskadu preoblikovanja signala o kojoj je riječ i specifične fosfoproteine koji djeluju kao glasnici unutar kaskade, kako bi razumjeli neto učinak različitih kaskada. U slučaju prikazanom na slici 1-11, sustav vezan uz G-proteine i sustav vezan uz ionske kanale djeluju zajedno kako bi proizveli više aktiviranih kinaza i time više aktivacija CREB-a. Međutim, na slikama 1-9 i 1-16 do 1-19, oni su u opoziciji.

Geni su također krajnji cilj hormonske kaskade preoblikovanja signala na slici 1-11. Neki hormoni, poput estrogena, tiroksina i kortizola, djeluju na citoplazmat-

ske receptore, vežu ih i formiraju komplekse hormon-jezgrenog receptora koji se premještaju u staničnu jezgru, nalaze genske elemente na koje mogu utjecati i zatim djeluju kao transkripcijski faktori, potičući aktivaciju susjednih gena (slika 1-11).

Napokon, vrlo kompliciran sustav prenošenja signala sa zastrašujućim nazivima drugih glasnika aktivira se neurotrofinima i pripadajućim molekulama. Aktivacija ovog sustava prvim glasnicima – neurotrofinima dovodi do aktivacije enzima koji su uglavnom kinaze; jedna kinaza aktivira drugu dok konačno jedna od njih ne fosforilira transkripcijski faktor u staničnoj jezgri i započne transkripciju gena (slika 1-11). Ras je G-protein koji aktivira kaskadu kinaza zbunjujućih naziva. Za one koji sportski prihvaćaju detalje, kaskadu započinje Ras aktivirajući Raf, koji fosforilira i aktivira MEK, koja aktivira ERK, RSK, MAPK ili GSK-3 te na kraju dovodi do promjena u genskoj ekspresiji. Zbunjujuće? Zapravo nije važno znati nazive, nego upamtiti ključna mjesta na kojima neurotrofini pokreću bitne puto-

ve prenošenja signala koji aktiviraju jednu kinazu za drugom i u konačnici mijenjaju gensku ekspresiju. To vrijedi znati jer putovi prenošenja signala mogu biti odgovorni za ekspresiju gena koji reguliraju mnoge kritične funkcije neurona, kao što su sinaptogeneza i stanično preživljavanje, kao i promjene plastičnosti koje su nužne za učenje, pamćenje pa čak i ekspresiju bolesti u različitim moždanim krugovima. I lijekovi i okoliš ciljaju gensku ekspresiju na načine koje tek počinjemo razumijevati, uključujući mehanizme doprinošenja uzroku mentalnih bolesti i mehanizme djelotvornog liječenja mentalnih bolesti.

U međuvremenu, najvažnije je shvatiti da sva četiri puta prenošenja signala ciljaju vrlo širok izbor gena. Izbor gena kreće se od onih koji kodiraju sintetske enzime za neurotransmitere, do faktora rasta, citoskeletnih proteina, adhezivnih proteina, ionskih kanala, receptora i samih intracelularnih signalnih proteina, između mnogih drugih. Kada dođe do genske ekspresije potaknute bilo kojim od četiri puta prenošenja signala prikazanih na slici 1-11, to može voditi do povećanja ili smanjenja broja kopija bilo kojeg od ovih proteina. Sinteza ovih proteina je očito kritičan aspekt odvijanja brojnih funkcija neurona. Brojne biološke aktivnosti koje se odvijaju unutar neurona mijenjaju ponašanje pojedinaca zbog genske ekspresije potaknute s četiri glavne kaskade preoblikovanja signala. Ove funkcije uključuju sinaptogenezu, jačanje sinapsi, neurogenezu, apoptozu, povećanje ili smanjenje učinkovitosti obrade informacija u kortikalnim krugovima, do bihevioralnih odgovora kao što je učenje, pamćenje, antidepresivni odgovor na uvođenje antidepresiva, povlačenje simptoma zbog psihoterapije, a možda čak i pojava mentalne bolesti.

Kako neurotransmisija potiče gensku ekspresiju

Kako genska ekspresija utječe na kodiranje proteina? U prethodnoj raspravi prikazano je kako molekularni "pony ekspres" prenosi signal kao poruku kodiranu kemijskom informacijom od kompleksa neurotransmitter-receptor, preko jedne molekularne nadopune do druge, dok se poruka ne dostavi u odgovarajući poštanski sandučić (slike 1-9 i 1-16 do 1-19) ili poštanski sandučić DNA, u genomu postsinaptičkog neurona (slike 1-11 i 1-20 do 1-30). Kako je najmoćniji način promjene funkcioniranja neurona aktivacija ili inakti-

vacija određenih gena, važno je razumjeti molekularne mehanizme kojima neurotransmisija regulira gensku ekspresiju.

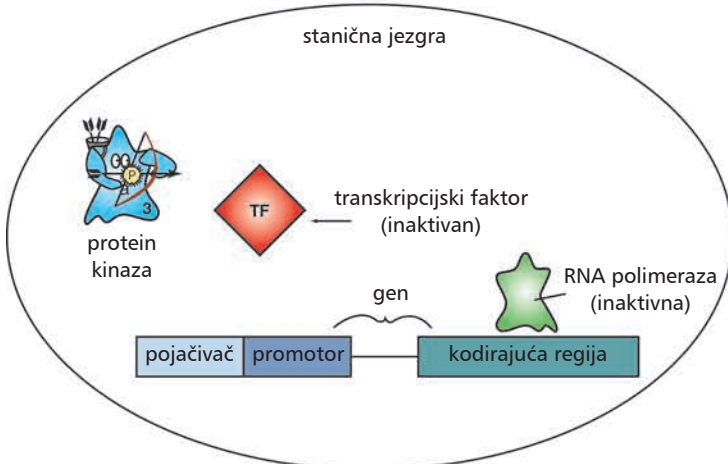
Koliko potencijalnih gena neurotransmisija može potaknuti? Procjenjuje se da se ljudski genom sastoji od približno 20 000 do 30 000 gena smještenih unutar 3 milijuna parova baza DNA na 23 kromosoma. Nevjerojatno je, međutim, da geni zauzimaju samo mali postotak DNA. Preostalih 97% se obično nazivalo "junk" DNA ("otpad" DNA), budući da ne kodira proteine, no zasada je poznato da su ovi dijelovi DNA kritični za regulaciju ekspresije odnosno održavanja gena tihima. U regulaciji funkcije neurona nije bitno samo koliko gena imamo, bitno je hoće li, kada, koliko često i u kakvim okolnostima doći do njihove ekspresije. Danas se smatra da su ti isti faktori genske ekspresije u podlozi djelovanja psihofarmakoterapije i mehanizama nastanka psihičkih poremećaja.

Molekularni mehanizmi genske ekspresije

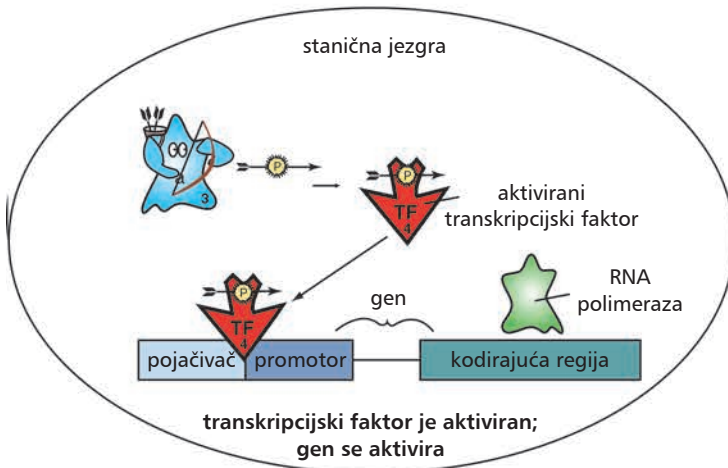
Kemijska neurotransmisija preobražava okupiranost receptora neurotransmiterima u proces stvaranja trećeg, četvrtog i sljedećih glasnika, što na koncu aktivira transkripcijske faktore koji aktiviraju gene (slike 1-20 do 1-30). Većina gena sastoji se od dviju regija, *kodirajuće regije* i *regulacijske regije*, s pojačivačima i promotorima genske transkripcije (slika 1-20). Kodirajuća regija je direktan predložak za sintezu odgovarajuće RNA. Ovaj dio DNA može se prevesti u svoju RNA uz pomoć enzima *RNA polimeraze*. Ipak, RNA polimeraza mora biti aktivirana ili neće funkcionirati.

Srećom, regulacijska regija gena može to ostvariti. Ona sadrži *pojačivač* i *promotor* (slika 1-20), koji može pokrenuti gensku ekspresiju uz pomoć transkripcijskih faktora (slika 1-21). Sami transkripcijski faktori mogu se aktivirati fosforilacijom, što im omogućuje vezanje za regulacijsku regiju gena (slika 1-21). Ovo zauzvrat aktivira RNA polimerazu i krećemo s *transkripcijom* kodirajuće regije gena u mRNA (slika 1-22). Naravno, nakon transkripcije slijedi translacija RNA u odgovarajući protein (slika 1-22).

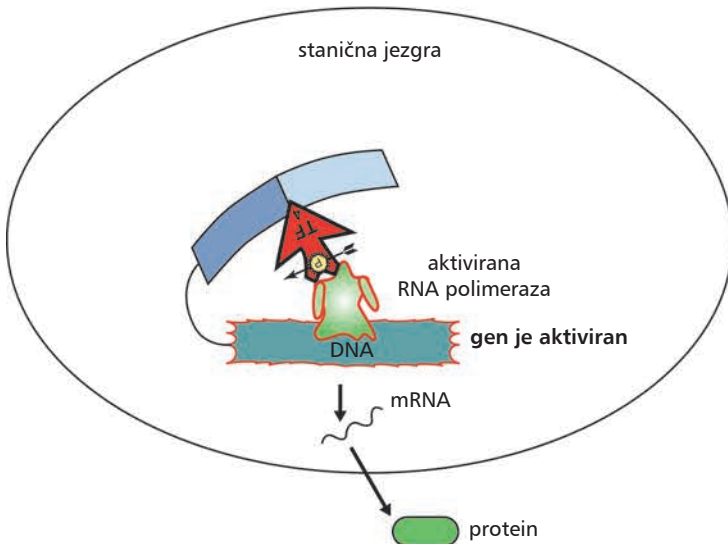
Jedna vrsta gena naziva se "neposredni rani geni" (slika 1-23). Imaju čudne nazive kao što su *cJun* i *cFos* (slike 1-24 i 1-25) i pripadaju obitelji nazvanoj "leucinski patentni zatvarač" (slika 1-25). Neposredni rani geni brzo odgovaraju na neurotransmitterski signal, po-



Slika 1-20. Aktivacija gena, 1. dio: gen je isključen. Elementi aktivacije gena prikazani ovdje uključuju enzim protein kinazu; transkripcijski faktor, vrstu bjelančevine koja može aktivirati gene; RNA polimerazu, enzim koji sintetizira RNA iz DNA kod transkripcije gena; regulatorne regije DNA, kao što su regije pojačivača i promotora; i konačno, sam gen. Ovaj određeni gen je isključen jer transkripcijski faktor još nije aktiviran. DNA ovog gena sadrži i regulatornu i kodirajuću regiju. Regulatorna regija sadrži i pojačivač i promotor, koji mogu pokrenuti ekspresiju gena, kada su u interakciji s aktiviranim transkripcijskim faktorima. Nakon aktivacije gena, kodirajuća regija se izravno prepisuje u odgovarajuću RNA.

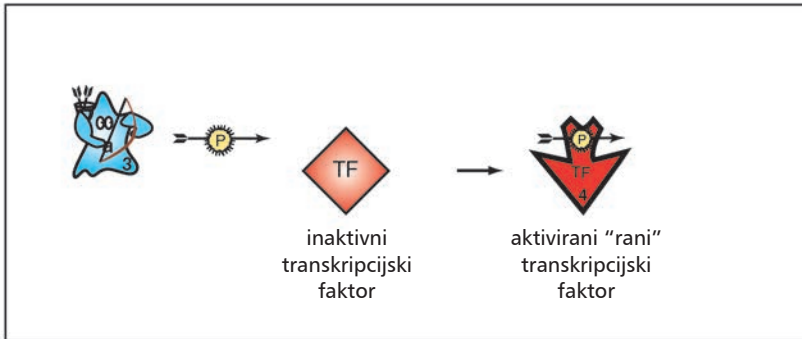


Slika 1-21. Aktivacija gena, 2. dio: gen je aktiviran. Transkripcijski faktor je sada aktiviran jer je fosforiliran protein kinazom, što mu omogućuje vezanje na regulacijsku regiju gena.

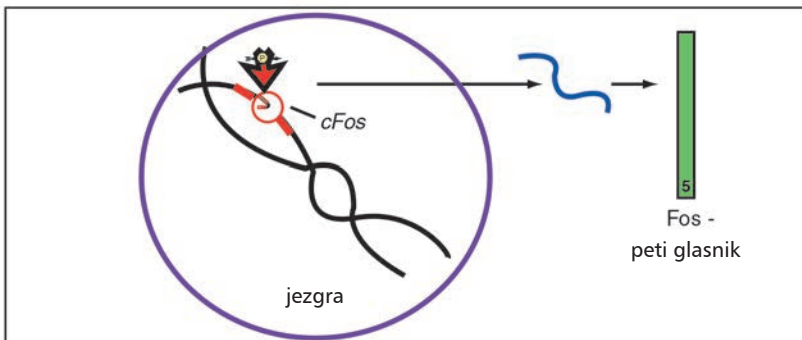


Slika 1-22. Aktivacija gena, 3. dio: genski produkt. Gen je sada aktiviran jer se transkripcijski faktor vezao za regulacijsko područje gena, što zauzvrat aktivira RNA polimerazu. Gen je prepisan u glasničku RNA (mRNA), koja je zauzvrat prevedena u odgovarajući protein. Ovaj protein je stoga proizvod aktivacije ovog određenog gena.

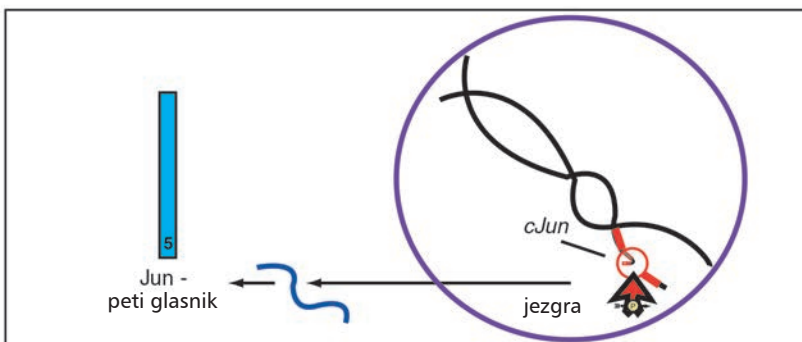
Treći glasnik aktivira transkripcijski faktor za rani gen



Slika 1-23. Neposredni rani geni. Neki geni su poznati kao neposredni rani geni. Ovdje je prikazan treći glasnik - protein kinaza, koji aktivira transkripcijski faktor, odnosno četvrti glasnik, koji je sada sposoban aktivirati rani gen.

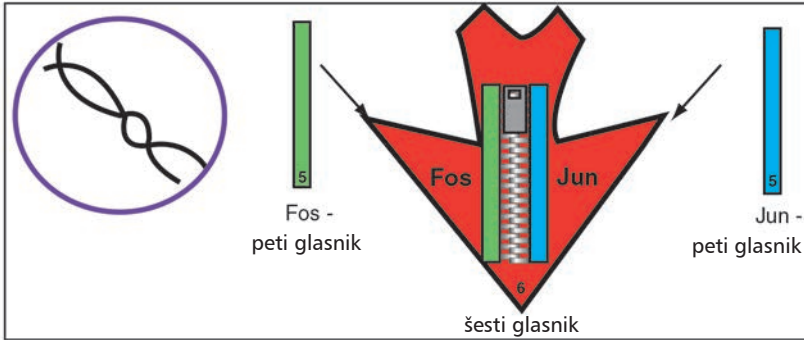


Slika 1-24. Rani geni aktiviraju kasne gene, 1. dio. Na gornjoj slici, transkripcijski faktor aktivira neposredni rani gen *cFos* i proizvodi proteinski produkt Fos. Za vrijeme aktivacije *cFos* gena istovremeno se aktivira drugi neposredni rani gen *cJun* i proizvodi svoj protein, Jun, kao što je prikazano na donjoj slici. Fos i Jun se mogu smatrati petim glasnicima.

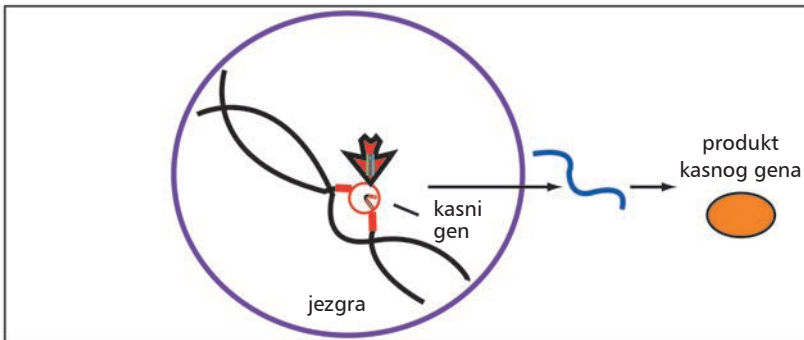


put specijalnih postrojbi brzo poslanih u borbu na čelu cijele vojske. Ove brzorazmještajuće snage neposrednih ranih gena su stoga prva linija koja odgovara na neurotransmitterski signal, proizvodeći odgovarajuće šifrirane proteine. U ovom primjeru, Jun i Fos proteini nastaju od *cJun* i *cFos* gena (slika 1-24). To su proteini jezgre, odnosno, oni žive i rade u jezgri. Stvaraju se za manje od 15 minuta nakon primanja neurotransmitterskog signala, ali traju samo pola sata do sat (slika 1-10).

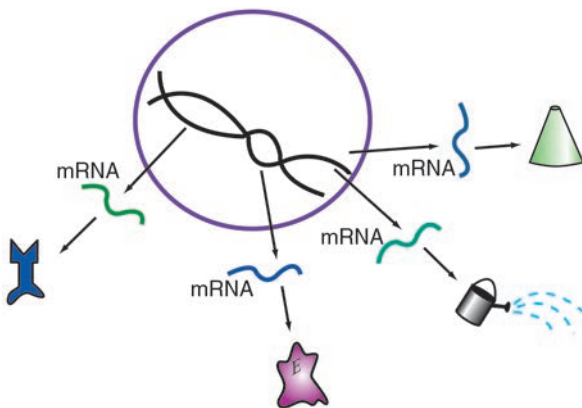
Kad se Jun i Fos udruže, oni tvore "leucinski paten-tni zatvarač" tip transkripcijskog faktora (slika 1-25), koji zauzvrat aktivira raznovrsne kasne gene (slike 1-26, 1-27, 1-29). Tako, Jun i Fos služe za razbuđivanje mnogo veće vojske inaktivnih gena. Koji će od ovih "kasnih" vojnika gena biti potaknuti na aktivaciju svoje genske dužnosti, ovisi o nizu važnih faktora, kao što su: koji neurotransmitter šalje poruku, koliko često šalje poruku i djeluje li u suglasju ili u opoziciji s drugim neurotransmiterima koji razgovaraju s



Slika 1-25. Rani geni aktiviraju kasne gene, 2. dio. Nakon što su Fos i Jun proteini sintetizirani, oni mogu surađivati kao partneri i proizvesti Fos-Jun kombinaciju proteina, koja sada djeluje kao šesti glasnik, transkripcijski faktor kasnih gena.



Slika 1-26. Rani geni aktiviraju kasne gene, 3. dio. Fos-Jun transkripcijski faktor pripada obitelji proteina nazvanih leucinski patentni zatvarači. "Leucinski patentni zatvarač" transkripcijski faktor, sastavljen od produkata aktiviranih ranih gena *cFos* i *cJun* sada se vraća genomu i pronalazi drugi geni. Budući da je ovaj gen aktiviran kasnije od ostalih, naziva se kasnim genom. Dakle, rani geni aktiviraju kasne gene kad su produkti ranih gena sami faktori transkripcije. Produkt kasnog gena može biti bilo koji protein koji je potreban neuronu, kao što je enzim, transportni faktor ili faktor rasta.



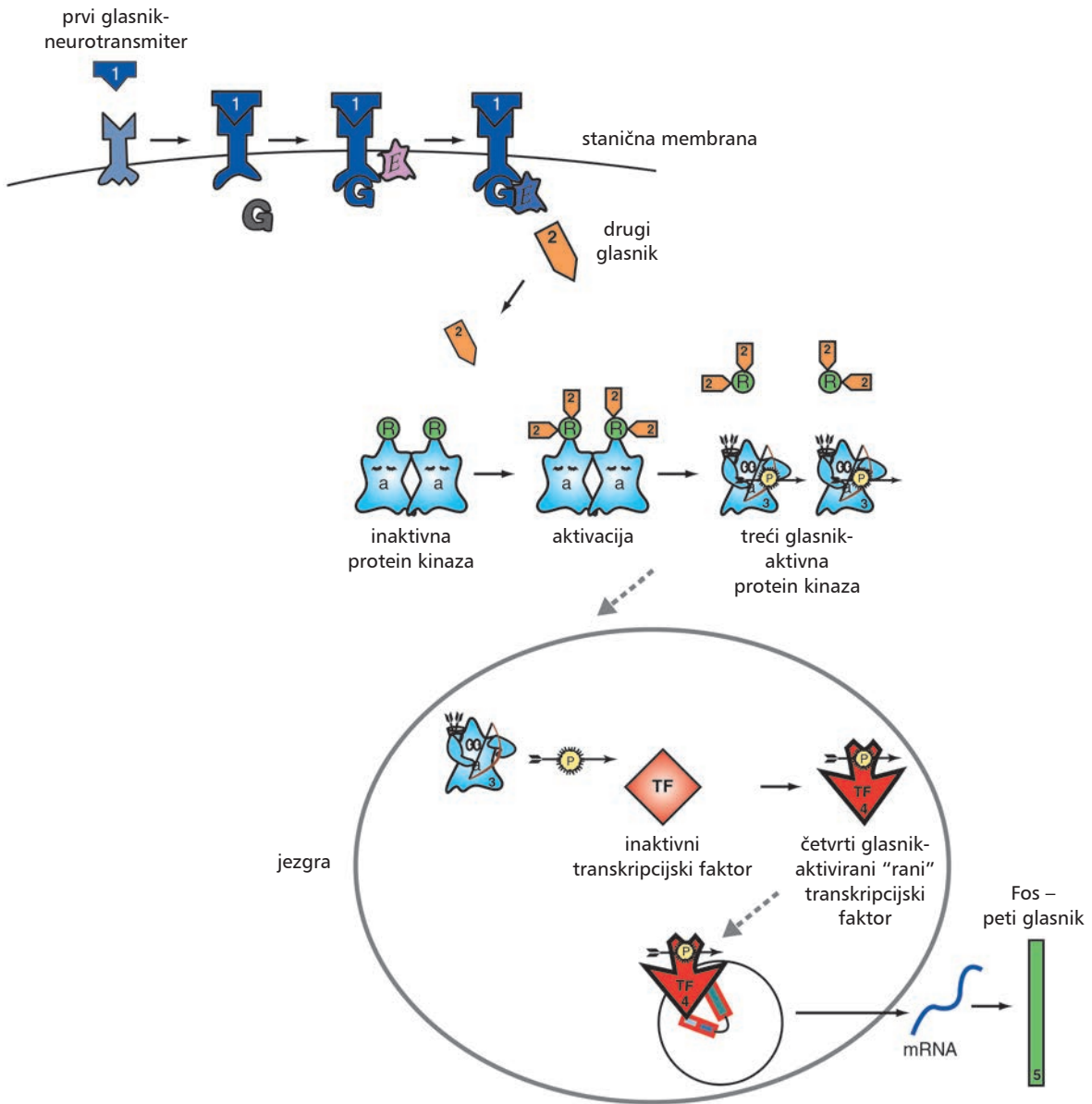
Slika 1-27. Primjeri aktivacije kasnih gena. Receptori, enzimi, neurotrofni faktori rasta i ionski kanali došli su do ekspresije zahvaljujući aktivaciji pripadajućih gena. Ovi genski proizvodi satima ili danima modificiraju funkciju neurona.

drugim dijelovima istog neurona u isto vrijeme. Kad se Jun i Fos udruže kako bi formirali "leucinski patentni zatvarač" tip transkripcijskog faktora, to može

dovesti do aktivacije gena i sinteze čega god zamislite, od enzima preko receptora do strukturalnih proteina (slika 1-27).

U sažetku, moguće je pratiti neurotransmisiju od prvog glasnika do transkripcije gena (slike 1-9, 1-11, 1-28, 1-29). Kad se nakon prvog glasnika formira drugi glasnik cAMP (slika 1-28), može ući u interakciju s trećim glasnikom, protein kinazom. Ciklički-AMP se veže na inaktivnu ili spavajuću verziju ovog enzima, budi ga i time aktivira protein kinazu. Nakon aktivacije, zaduženje trećeg glasnika-protein kinaze je aktivacija transkripcijskih faktora fosforilacijom (slika 1-28). To ostvaruje putujući ravno do stanične jezgre i pronalazeći spavajuće transkripcijske faktore. Vežući fosfatne grupe na transkripcijske faktore, protein kinaza ih "budi" i formira četvrti glasnik (slika 1-28). Jednom kad je transkripcijski faktor pobuđen, vezat će se na gene i uzrokovati sintezu proteina; u ovom slučaju, produkte neposrednih ranih gena, koji funkcioniraju kao peti glasnici. Dva genska produkta vežu se zajedno kako bi formirali još jedan aktivirani transkripcijski

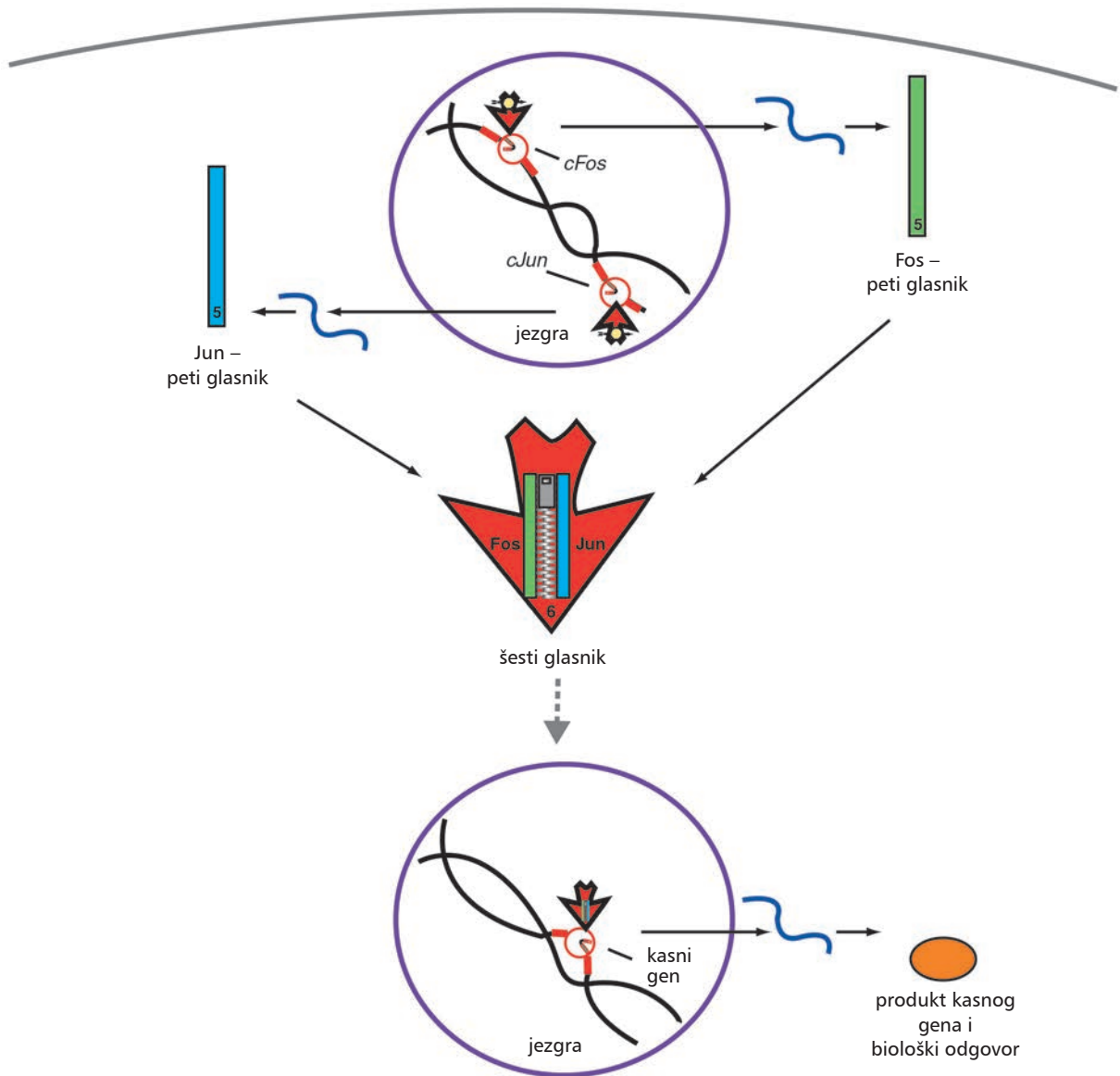
1. poglavlje: Kemijska neurotransmisija



Slika 1-28. Genetska regulacija neurotransmiterima. Ova slika sumira genetsku regulaciju neurotransmiterima, od prvog ekstracelularnog neurotransmitera, prvog glasnika do intracelularnog drugog glasnika, trećeg glasnika protein kinaze, četvrtog glasnika transkripcijskog faktora petog glasnika proteina koji je produkt ranih gena.

faktor, odnosno šesti glasnik (slika 1-29). Na kraju, šesti glasnik potiče ekspresiju kasnih gena, čiji produkti se mogu smatrati sedmim glasnicima, proteinskim produktima aktiviranih gena. Ovi produkti kasnih gena zatim posreduju u određenim biološkim odgovorima, bitnim za funkcioniranje neurona.

Naravno, molekularna kaskada inducirana neurotransmiterima u staničnoj jezgri vodi do promjena u sintezi ne samo svojih vlastitih receptora, već i mnogih drugih važnih postsinaptičkih proteina, uključujući enzime i receptore za druge neurotransmitere. Kako ove promjene u genskoj ekspresiji vode do promjena u



Slika 1-29. Aktivacija kasnih gena. Ova slika sažima proces aktivacije kasnih gena. Na vrhu neposredni rani geni *cFos* i *cJun* su izraženi i njihov peti glasnik, proteinski produkt Fos i Jun je formiran. Zatim, transkripcijski faktor, leucinski zatvarač se formira u suradnji Fosa i Juna, formirajući šesti glasnik. Konačno, ovaj transkripcijski faktor aktivira kasne gene, rezultirajući ekspresijom odgovarajućih genskih produkata i biološkim odgovorom potaknutim kasnim genskim produktima.

konekcijama i u funkcijama koje ove konekcije omogućuju, lako je shvatiti kako geni mogu *modificirati ponašanje*. Detalji nervnog funkcioniranja i ponašanje koje proizlazi iz tog funkcioniranja kontrolirani su genima i njihovim produktima. Kako mentalni procesi i posljedično ponašanje proizlaze iz konekcija među neuronima u mozgu, geni na taj način bitno kontroliraju

ponašanje. No može li ponašanje modificirati gene? Učenje, kao i iskustva iz okoline doista utječu na ekspresiju gena, što može izazvati promjene u konekcijama neurona. Na taj način, ljudsko iskustvo, učenje pa čak i psihoterapija mogu promijeniti ekspresiju gena i utjecati na raspodjelu i "snagu" specifičnih sinaptičkih konekcija. Ovo zauzvrat može izazvati dugoročne pro-

mjene dotadašnjeg ponašanja, koje je bilo utemeljeno na ranijem iskustvu i posredovano genetskim promjenama potaknutim ranijim iskustvom. Tako geni mijenjaju ponašanje i ponašanje mijenja gene. Geni ne reguliraju funkcioniranje neurona izravno, prije da oni izravno reguliraju proteine koji kreiraju njihovo funkcioniranje. Promjene funkcioniranja moraju pričekati pojavu događaja uzrokovanih promjenama u sintezi proteina.

Epigenetika

Genetika se odnosi na šifru DNA koju stanica može prepisati u specifične tipove RNA, ili prevesti u specifične proteine. Međutim, samo zato što ima više od 20 000 gena u ljudskom genomu ne znači da su svi geni došli do izražaja, čak ni u mozgu. Epigenetika je paralelni sustav koji određuje hoće li se pojedinačni gen zapravo pretvoriti u specifičnu RNA i protein ili će biti ignoriran, odnosno utišan. Ako je genom leksikon svih proteinskih "riječi", epigenom je priča nastala od slaganja gena u povezanu cjelinu. Genomski leksikon svih potencijalnih proteina je jednak u svakom od ukupno deset milijardi neurona u mozgu i doista, jednak je u svakom od 200 tipova stanica u tijelu. Tako, odabir koji normalni neuron u psihijatrijskom poremećaju postaje neispravan, kao i koji neuron postaje neuron, a ne hepatocit, stvar je odabira specifičnih gena koji će biti izraženi ili utišani. Nadalje, neispravni neuroni su pod utjecajem naslijeđenih gena koji imaju normalne nukleotidne sljedove i pridonose nastanku mentalnih poremećaja. Tako priča o mozgu ovisi ne samo o tome koji geni su naslijeđeni već i o tome jesu li nenormalni geni izraženi, ili čak jesu li normalni geni izraženi, umjesto da budu utišani, odnosno jesu li utišani, umjesto da budu izraženi. Neurotransmisija, sami geni, lijekovi i okoliš reguliraju odabir ekspresije ili utišavanja gena te na taj način određuju hoće li priča o mozgu postati uvjerljivo štivo poput učenja i pamćenja, žalosna tregedija poput zlorabe lijekova, stresnih reakcija i psihijatrijskih poremećaja ili pak terapijsko poboljšanje psihijatrijskih poremećaja uz lijekove i psihoterapiju.

Koji su molekularni mehanizmi epigenetike?

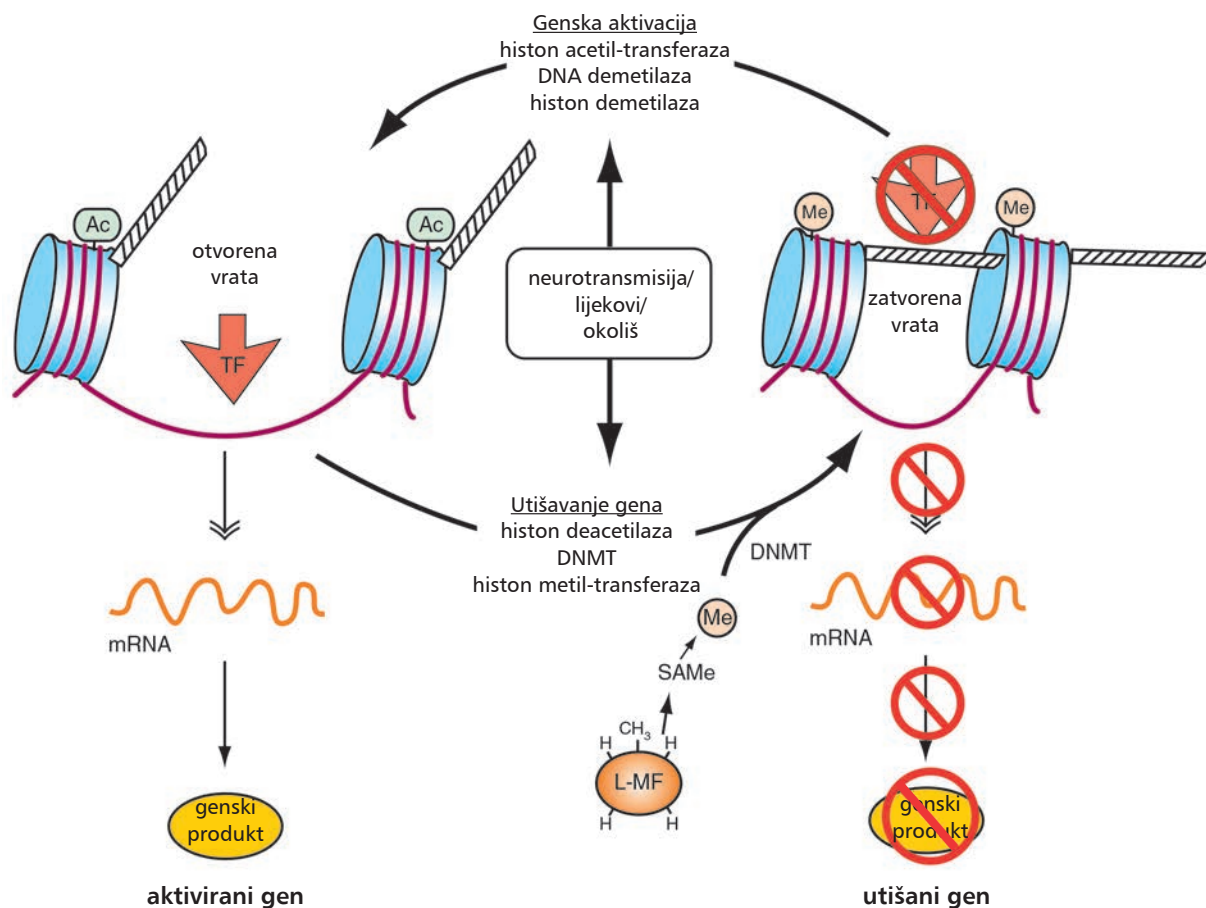
Epigenetski mehanizmi uključuju i isključuju gene modifikacijom strukture kromatina u staničnoj jezgri

(slika 1-30). Karakter stanice je temeljno određen njezinim kromatinom, tvari sastavljenom od nukleosoma (slika 1-30). Nukleosomi su okteti proteina naziva histoni, oko kojih je omotana DNA (slika 1-30). Epigenetska kontrola nad time hoće li gen biti pročitan (npr. izražen) ili ne (npr. utišan) temelji se na modifikaciji strukture kromatina. Kemijska modifikacija kojom se to može postići uključuje ne samo metilaciju nego i acetilaciju, fosforilaciju i druge procese regulirane neurotransmisijom, lijekovima i okolišem (slika 1-30). Na primjer, nakon metilacije DNA ili histona, dolazi do zbivanja kromatina i zatvaranja pristupa molekularnih transkripcijskih faktora promotorskim regijama DNA, s posljedičnim utišavanjem gena ove regije, odnosno bez proizvodnje RNA i proteina (slika 1-30). Utišana DNA nosi molekularne osobine koje nisu postale dio stanične osobnosti.

Histoni se metiliraju enzimima nazvanim histon metil-transferaze, a u obratnom smjeru enzimima koji su nazvani histon demetilaze (slika 1-30). Metilacija histona može utišati gene, dok ih njihova demetilacija može aktivirati. I DNA može biti metilirana, što također utišava gene. Demetilacijom DNA postiže se obrnut učinak. Metilacija DNA je regulirana DNA metil-transferazom (DNMT), a demetilacija enzimom DNA demetilazom (slika 1-30). Postoji više različitih oblika metil-transferaza, a svi označavaju svoje supstrate metilnim grupama dobivenim od L-metilfolata preko s-adenozil-metionina (SAME) (slika 1-30). Kada neurotransmisija, lijekovi ili okoliš djeluju na metilaciju, regulira se epigenetsko utišavanje ili ekspresija gena.

Metilacija DNA eventualno može voditi do deacetilacije histona, aktivacijom enzima nazvanih histon deacetilaza (HDACs). Deacetilacija histona također ima utišavajući učinak na gensku ekspresiju (slika 1-30). Metilacija i deacetilacija kompromitiraju kromatin, kao da zatvaraju molekularna vrata. To onemogućuje pristup transkripcijskih faktora promotorskim regijama koje aktiviraju gene; tako su geni utišani i nisu prepisani u RNA ili prevedeni u proteine (slika 1-30). S druge strane, demetilacija i acetilacija imaju suprotan učinak: dekompromitiraju kromatin i kao da otvaraju molekularna vrata pa tako transkripcijski faktori mogu doći do promotorskih regija gena i aktivirati ih (slika 1-30). Aktivirani geni tako postaju dio molekularne osobnosti dotične stanice.

Genska aktivacija i utišavanje



Ključ



Slika 1-30. Genska aktivacija i utišavanje. Molekularna vrata su otvorena pomoću acetilacije i/ili demetilacije histona, dopuštajući transkripcijskim faktorima pristup genima kako bi ih aktivirali. Molekularna vrata su zatvorena deacetilacijom i/ili metilacijom pomoću metilnog donora SAMe nastalog iz L-metilfolata. Ovo prevenira pristup transkripcijskim faktorima, genima. Ac, acetil; Me, metil; DNMT, DNA metil-transferaza; TF, transkripcijski faktor; SAMe, S-adenozil-metionin; L-MF, L-metilfolat.

Kako epigenetika održava ili mijenja status quo

Neki enzimi nastoje održati status quo stanice, primjerice DNMT1 (DNA metil-transferaza 1), koji potiče metilaciju specifičnih dijelova DNA i zadržava različite gene u tihom stanju. Tako, ovaj proces tijekom stanične diobe održava neuron neuronom, a jetrenu stanicu jetrenom stanicom. Vjerojatno se metilacija odvija na genima koje dotična stanica ne treba, a druga vrsta stanice bi ih mogla trebati.

Nekada se mislilo da nakon što je stanica diferencirana, epigenetički obrazac aktivacije gena i utišavanja gena ostaje stabilan do kraja staničnog životnog ciklusa. Međutim, sada se zna da postoje različite okolnosti u kojima se stanica može epigenetski promijeniti u zrele, diferencirane neurone. Iako je početni epigenetski obrazac neurona zaista i postavljen tijekom razvoja živčanog sustava kako bi svakom neuronu dao njegovu vlastitu cjeloživotnu "osobnost", sada se čini kako je priča nekih neurona takva da oni odgovaraju na životno iskustvo promjenama svojih karakteristika, uzrokujući tako de novo promjene u svom epigenomu. Ovisno o tome što se događa s neuronima (npr. zlostavljanje djece, stres odraslih, prehrambeni nedostaci, produktivni novi susreti, psihoterapija, zloraba sredstava ovisnosti, farmakoterapija), sada se čini kako se prethodno utišani geni mogu aktivirati i/ili prethodno aktivni geni mogu postati utišani (slika 1-30). Kada se to dogodi, i povoljni i nepovoljni događaji mogu se očitovati u karakteru neurona. Povoljni epigenetski mehanizmi mogu se aktivirati u svrhu učenja (npr. formiranje prostorne memorije) ili/i terapijskog djelovanja psihofarmakoloških tvari. S druge strane, nepovoljni epigenetski mehanizmi mogu potaknuti razvoj ovisnosti o drogama ili razvoj različitih oblika "nenormalnog učenja", poput kondicioniranja straha, anksioznih poremećaja ili kroničnih bolnih stanja.

Kako ti epigenetski mehanizmi stižu na mjesto zločina, i dalje ostaje neurobiološka i psihijatrijska tajna. Ipak, legija znanstvenih istražitelja radi na tim predmetima i počinje otkrivati kako epigenetski mehanizmi posreduju u razvoju psihijatrijskih poremećaja. Postoji također mogućnost da epigenetski mehanizmi mogu biti upregnuti za liječenje ovisnosti, gašenje straha i sprječavanje razvoja kroničnih bolnih stanja. Moglo bi biti moguće spriječiti progresiju psihijatrijskih poremećaja poput shizofrenije identifikacijom rizičnih

pojedinaца prije nego se slika zakomplicira i poremećaj uđe u ireverzibilnu fazu te neumoljivo krene prema neželjenom ishodu.

Jedan od mehanizama za promjenu statusa quo epigenomskog uzorka u zrelim stanicama je putem de novo metilacije DNA pomoću jedne vrste DNMT enzima, poznate kao DNMT2 ili DNMT3 (slika 1-30). Ti enzimi ciljaju neuronske gene za utišavanje koji su bili prethodno aktivni u zrelim neuronima. Naravno, deacetiliranje histona blizu ranije aktivnih gena učinilo bi istu stvar, odnosno utišalo bi ih, i to je posredovano enzimom nazvanim histon deacetilaza (HDACs). I obratno, demetilacija i acetilacija aktiviraju gene koji su prethodno bili utišani. Pravo pitanje je kako neuron zna koje gene među tisućama njih utišati ili aktivirati kao odgovor na okoliš, uključujući stres, lijekove i prehranu? Kako bi to moglo poći krivo kad se razvije psihijatrijski poremećaj? Taj dio priče ostaje tajna, ali već je obavljen vrlo zanimljiv detektivski posao različitih istražitelja koji se nadaju shvatiti kako se neke neuronske priče razvijaju u psihijatrijske tragedije. Ova istraživanja mogu postaviti pozornicu za prepisivanje pripovijesti različitih psihijatrijskih poremećaja, terapijski mijenjajući epigenetiku ključnih neuronskih karaktera tako da priča dobije sretan kraj.

Sažetak

Čitatelj bi sada trebao cijeniti kemijsku neurotransmisiju kao temelj psihofarmakologije. Postoje mnogi neurotransmiteri, a svi neuroni primaju ulazne signale mnoštva neurotransmitera u klasičnoj presinaptičkoj do postsinaptičke asimetrične neurotransmisije.

Čitatelj bi također trebao cijeniti eleganciju kompleksne molekularne kaskade pokrenute neurotransmiterima, prijenos odaslane poruke s molekule na molekulu unutar neurona koji je primio tu poruku i na kraju promjenu biokemijskog mehanizma stanice kako bi mogla djelovati u skladu s poslanom porukom. Tako funkcija kemijske neurotransmisije nije presinaptička neurotransmiterska komunikacija s postsinaptičkim receptorima, nego *razgovor presinaptičkog genoma s postsinaptičkim genomom*: DNA molekule sa DNA, presinaptički "zapovjedni centar" s "postsinaptičkim zapovjednim centrom" i natrag.

Poruka kemijske neurotransmisije se prenosi preko tri sekvencijalna "molekularna pony ekspres" puta: (1) presinaptički put sinteze neurotransmitera od presi-

naptičkog genoma do sinteze i pakiranja neurotransmitera i pratećih enzima i receptora; (2) postsinaptički put od popunjenosti receptora preko drugog glasnika sve do genoma, koji aktivira postsinaptičke gene; (3) još jedan postsinaptički put od novoizraženih postsinaptičkih gena koji prenosi podatke kao molekularnu kaskadu biokemijskih posljedica kroz postsinaptički neuron.

Sada bi trebalo biti jasno da neurotransmisija ne završava vezivanjem neurotransmitera za receptor niti promjenom protoka iona ili stvaranjem drugih glasnika. Događaji poput ovih počinju i završavaju unutar nekoliko milisekundi do nekoliko sekundi slijedeći otpuštanje presinaptičkih neurotransmitera. Krajnji cilj transmisije je promjena biokemijske aktivnosti postsinaptičkog ciljnog neurona na temeljit i trajan način. Budući da postsinaptička DNA mora čekati da molekularni "pony ekspres" glasnici doputuju od postsinaptičkih receptora, često lociranim na dendritima, do fosfoproteina unutar neurona ili do transkripcijskih faktora i gena u jezgri postsinaptičkog neurona, može potrajati neko vrijeme dok neurotransmisija ne počne utjecati na biokemijske procese postsinaptičkog ciljnog neurona. Od popunjenosti receptora neurotransmitterima do ekspresije gena obično su potrebni sati. Nadalje, budući da posljednji glasnik potaknut neuro-

transmisijom – nazvan faktorom transkripcije - samo inicira početak djelovanja gena, treba vremena da se genska aktivacija implementira putem niza biokemijskih događaja koje će potaknuti. Ovi biokemijski događaji mogu početi više sati ili dana nakon početka neurotransmisije i mogu potrajati danima ili tjednima nakon aktivacije. Dakle, kratki dah kemijske neurotransmisije od presinaptičkog neurona može potaknuti duboku postsinaptičku reakciju koja se razvija satima ili danima i može potrajati tjednima ili čak doživotno. Svaka zamisliva komponenta cijelog ovog procesa je kandidat za modifikaciju lijekovima. Većina psihotropnih lijekova djeluje na procese koji kontroliraju kemijsku neurotransmisiju na nivou neurotransmitera samih, njihovih enzima, a osobito njihovih receptora. Psihotropni lijekovi budućnosti bez sumnje djelovat će neposredno na biokemijske kaskade, osobito na one elemente koji kontroliraju ekspresiju pre- i postsinaptičkih gena. Također, poznato je (ili se sumnja) da mentalne i neurološke bolesti utječu na te iste aspekte kemijske transmisije. Neuron dinamički modificira svoje sinaptičke veze tijekom svog životnog vijeka, kao odgovor na učenje, životna iskustva, genetsko programiranje, epigenetičke promjene, lijekove i bolesti, a kemijska transmisija je ključni aspekt na kojemu se temelji regulacija svih tih važnih procesa.