

NEUROAKTIVNI PEPTIDI (NEUROPEPTIDI -NP)

Od preko 50 identifikovanih NP fiziološke uloge su najbolje poznate za: Hipotalamusne hormone (RF i IF), Vazopresin, Oksitocin, Opioidne peptide, Gastrointestinalne i pankreasne peptide (CCK, NPY, VIP, PYY, Supstanca P, grelin...)

Prof.dr Vesna Starčević

Small-Molecule, Rapidly Acting Transmitters

Class I

Acetylcholine

Class II: The Amines

Norepinephrine

Epinephrine

Dopamine

Serotonin

Histamine

Class III: Amino Acids

Gamma-aminobutyric acid (GABA)

Glycine

Glutamate

Aspartate

Class IV

Nitric oxide (NO)

FAMILIJA NEUROPEPTIDA

I Vazopresin i Oksitocin

II Tahikinin peptidi (Supstanca P, Neurokinin A & B)

III Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) i familija srodnih peptida (GHRH, PACAP, Glukagon, Sekretin)

IV Familija pankreasnih polipeptida (NPY, PYY)

V Opioidni peptidi (β -endorfin, Enkefalini (met- & leu-), Dinofini (A & B))

VI Pojedinačni polipeptidi: Somatostatin (SRIF), Holecistokinin (CCK), Neurotensin, Kalcitonin-genu srodni peptid (CGRP), Kortikotropin rilizing faktor (CRF), angiotenzin II (AG II),

VII Citokini (IL, TNF α , NGF)

Neuropeptide, Slowly Acting Transmitters or Growth Factors

Hypothalamic-releasing hormones

- Thyrotropin-releasing hormone
- Luteinizing hormone–releasing hormone
- Somatostatin (growth hormone inhibitory factor)

Pituitary peptides

- Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)
- β -Endorphin
- α -Melanocyte-stimulating hormone
- Prolactin
- Luteinizing hormone
- Thyrotropin
- Growth hormone
- Vasopressin
- Oxytocin

Peptides that act on gut and brain

- Leucine enkephalin
- Methionine enkephalin
- Substance P
- Gastrin
- Cholecystokinin
- Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)
- Nerve growth factor
- Brain-derived neurotropic factor
- Neurotensin
- Insulin
- Glucagon

From other tissues

- Angiotensin II
- Bradykinin
- Carnosine
- Sleep peptides
- Calcitonin

ODLIKE NEUROPEPTIDA KAO RAZLIČITE GRUPE NEUROTRANSMITERA

1. Sintetišu se u na ribozomima u telu nervne ćelije kao makromolekuli koji se cepaju na manje molekule
2. U Goldžijevom aparatu se pakuju u minijaturne vezikule
3. Transportuju se strujanjem aksoplazme do sinaptičkih završetaka (depoi su mali)
4. Oslobađaju se egzocitozom u vrlo malim količinama
5. Efekti su spori i dugotrajni i nisu strogo prostorno (na sinapsu) ograničeni
6. Nema preuzimanja, a vezikule se autolizom otapaju
7. Mehanizmi inaktivacije slabo poznati (nespecifična proteoliza)

Hipotalamus je glavno mesto neprekidne interakcije i visoko efikasne veze između nervnog i endokrinog sistema

Hipotalamo-hipofizno-gonadna osovina (GnRH)

Hipotalamo-hipofizno-tireoidna osovina (TRH)

Hipotalamo-hipofizno-adrenalna osovina (CRH)

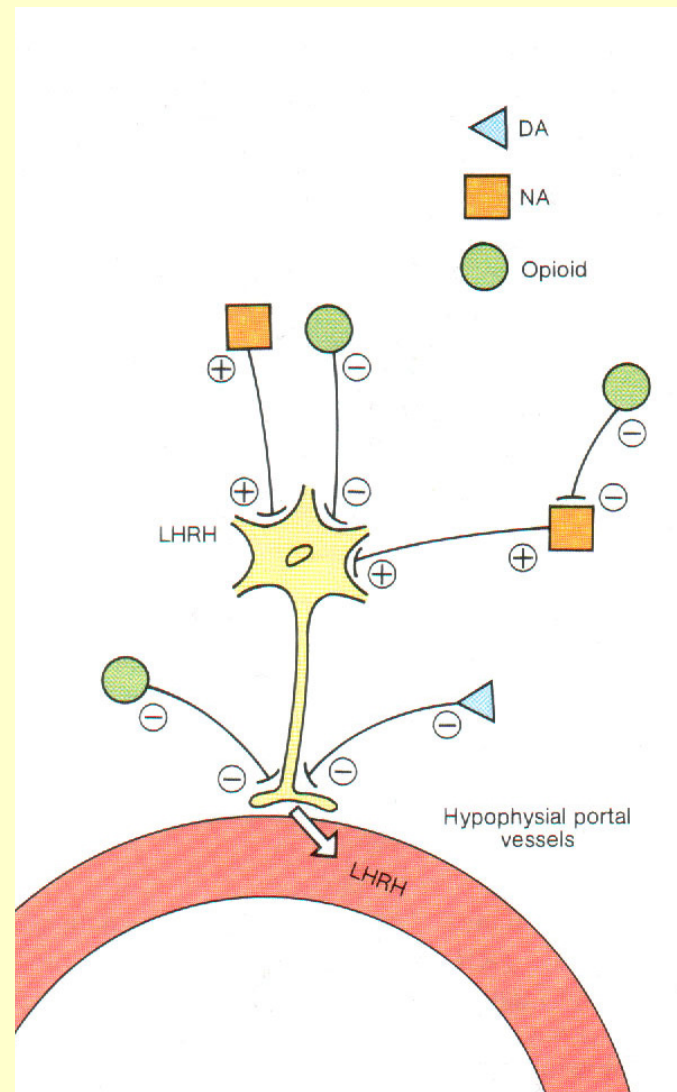
GHRH (stimuliše lučenje GH)

SRIF (inhibiše lučenje GH)

Dopamin (Prolaktin inhibišući hormon)

Interakcija neurotransmiterskog i neuropeptidskog sistema neurona

Primer: Stimulacija lučenja LHRH estrogenom iz neurona hipotalamusa koji nemaju estrogene receptore !
Estrogeni stimulišu **noradrenergične (NA)** neurone, koji stimulišu (+) LHRH neurone i oslobađanje LHRH. Ili **NA** inhibiše (-) opioidne i dopaminske (DA) neurone koji blokiraju oslobađanje LHRH.



Hipotalamo-hipofizno-gonadna osovina (**LHRH-LH-polni hormoni**)

- **GnRH (LHRH)** sekretujući neuroni u medijalnom hipotalamusu: preoptička area i septum (pulsni generator)
- Stimulacija lučenja gonadotropa (LH i FSH) i regulacija reproduktivnih funkcija i ponašanja u vezi sa reprodukcijom.
- Regulacija sekrecije GnRH: *Hormonska*: testosteron, progesteron i PRL usporavaju pulsni generator. Estrogen izaziva “ovulatornu plimu LH”.
Neurotransmitterska: Adrenergička stimulacija.
Inhibicija: Dopamin, opiodi, CRH i IL-1.
(Emocionalni i inflamatorni stres vrše inhibiciju)

Hipotalamo-Hipofizno-Tireoidna osovina (TRH-TSH-T-4-T-3)

- **TRH** sekretujući neuroni u hipotalamusu (medijalni, peri- i para-ventrikularni parvocelularni neuroni) i vrlo ekstenzivna ekstrahipotalamusna distribucija: CCx, Hipp, Thal, B.G., Sub.N, Pinealna žlezda, KM (Ntr). Distribucija imunoreaktivnosti za pro-TRH gen.
- Endokrina (stimulacija TSH) i neurotransmitterska uloga (opšti stimulativni efekat, potencijacija NA i DO dejstava, temperaturna homeostaza direktna i indirektna).
- Regulacija sekrecije TRH: *Stimulacija*: Kateholamini, niski cirkulišući T3 i hladnoća. *Inhibicija*: Opioidi, SRIF, Glikokortikoidi, Dopamin.

Hipotalamo-Hipofizno-Adrenalna HHA osovina (**CRH-ACTH-kortizol**)

- **CRH** je osnovni hormonski regulator i koordinator odgovora *na stresore*. CRH gen i CRH-R široko rasprostranjeni u CNS: Hipotalamus (ž ↑), CCx, LS, cerebelum, moždano stablo, KM...perifernom n. sistemu i drugim nenervnim tkivima
- **Osnovna endokrina dejstva:** stimulacija sekrecije ACTH-kortizola i sinteze POMCa
- **Aktivacija HHA osovine** (emocionalna i fizička trauma) ide uvek sa stimulacijom SNS i sekrecijom AVP.

Fiziologija HHA osovine: Diurnalna sekrecija **CRH**. Pik sekrecije **ACTH-kortizol** (rano ujutru), a najmanja sekrecija je oko ponoći. Pacemaker - SHN, svetlost, aktivnost.

Kortizol: finalni efekat aktivnosti HHA osovine. Učestvuje u kontroli sveukupne homeostaze organizma u odgovoru na stresore. Kortizol ima ključnu ulogu u održavanju osnovne aktivnosti HHA osovine kao i u prekidanju centralne komponente (CRH) stresnog odgovora. Paralelni udeo u stresnom sistemu ima **simpatički nervni sistem i adrenomedularni deo ANS**. U stresnom odgovoru učestvuju brojni neuropeptidi: **NPY, SP, inflamatorni citokini (IL-6), AgII, opiodi i CRH**.

Patofiziologija HHA: Disregulacija generalizovanog odgovora na stres. Hronična, prolongirana aktivacija HHA osovine. Glavni udeo ima CRH u otpočinjanju i održavanju circulus vitiosus. Depresija, anorexia nervosa, panična anksioznost, apstinencijalni simptomi, prekomerni atletski treninzi, hronična inflamacija.....

Za stres-osovinu (**HPA**) važni su parvocelularni (**zeleno**) projekcioni, **ParaVentrikularni Neuron** (**PVN**) Hipotalamusa

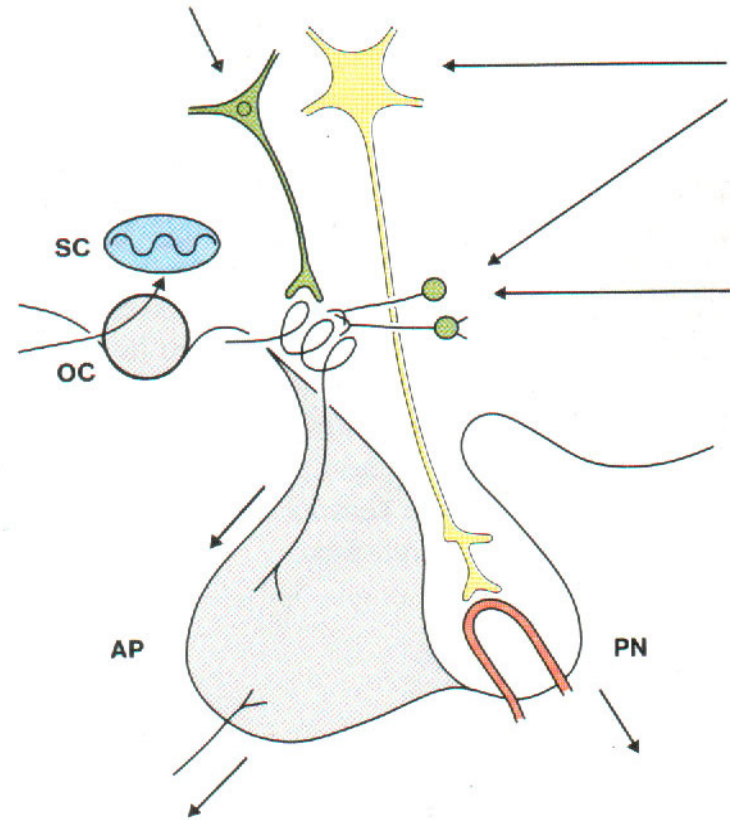
Stimulacija stresorima **PV neurona** povećava oslobađanje **CRH** i **AVP** u portni krvotok hipofize

Stimulaciju CRH neurona vrše:

- ACh
- NA
- Serotonin

Inhibiciju **CRH neurona** vrše:

- GABA
- Opioidni peptidi
- Dopamin (DA)
- Kortizol



VAZOPRESIN (AVP) i OKSITOCIN

dva veoma slična nonapeptida

Lokalizacija: Hipotalamus : Magnocelularni neuroni (SO i PaV jedra), kratki neuroni i SHN. Rostralne projekcije za Thal., LS (amigdala) i kaudalne projekcije za moždano stablo i zadnje rogove sive mase KM.

Fiziološke uloge vazopresina: u procesima učenja i pamćenja
Povećano oslobađanje u odgovoru na stresore. Re su V1 i V2

Fiziološke uloge oksitocina: nedovoljno poznate. Verovatna uloga u emocionalnim i afektivnim oblicima ponašanja (za inicijaciju materinstva)

Endogenous Opioids



- leucine-enkephalin (leu-enkephalin)
- methionine -enkephalin (met-enkephalin)
- beta-endorphin
- alpha-neoendorphin
- dynorphins

OPIOIDNI PEPTIDI (OP): 3 različita gena kodiraju prekursore za 3 grupe OP: **ENDORFINA, ENKEFALINA I DINORFINA**

Proopiomelanocortin (POMC) sadrži fragmente: **MSH (α, β, γ)**, **ACTH** i **β -lipotropina (β -LTH)**

α, β, γ **endorfin**: Lokalizacija: Hipotalamus i Hipofiza

Proenkefalin, sadrži 6 kopija **Met-Enk** i 1 kopiju **Leu-Enk**

Prodinorfin, sadrži kopije α, β - neoendorfina i A i B **dinorfina**

Lokalizacija Enkefalina (adrenalna medula) i Dinorfina u mozgu se preklapa u većini regiona: striatum (globus palidus), hipotalmus, ventralni mezencefalon, pons, cerebelum.

Dinorfina ima u velikim koncentracijama još u amigdalama, septumu i kičmenoj moždini.

OPIOIDNI RECEPTORI su metabotropni (G_i); vrše inhibiciju adenilil ciklaze i u vezi su sa jonskim kanalima.

μ - (β -endorfin) δ - (enkefalini) κ - (dinorfini)

Aktivacija μ - i δ -receptora rezultuje otvaranjem K^+ kanala
Aktivacija κ -receptora rezultuje zatvaranjem Ca^{2+} , oba efekta dovode do inhibicije neurona

Distribucija opioidnih receptora:

μ -receptori: CCx, Hipp., Hyp., Thal., BS i zadnja siva masa MS
(regulacija bolne percepcije i senzomotorne integracije)

δ -receptori: olfaktorni sistem, CCx i Limbički sistem
(osećaji mirisa, nagrade i kognitivne funkcije)

κ -receptori: BG, Limbički sistem, Hyp., Neurohipofiza
(regulacija uzimanja hrane, vode, percepcije bola, neuro-endokrinih funkcija)

DELOVANJE OPIOIDNIH PEPTIDA (Mogući mehanizmi neuromodulacije)

β -endorfin, uglavnom u ADENOHIPOFIZI. Efekti su preko μ -receptora: **SEDACIJA** (do katatone imobilizacije)
ANALGEZIJA (oslobađa od najupornije boli delom i zbog emocionalne tuposti prema patnji) **KONTROLA NAGONSKOG PONAŠANJA** (uzimanja hrane, sex) **ANTITUSOGENI** efekat **MIOSIS** et **EMESIS**. Hormonska modulacija: inhibicija GnRH, a stimulacija GH, Prolaktina, ACTH, ADH.

Enkefalini i Dinorfini svuda u mozgu (najmanje u adenofipofizi) Bazalne ganglije, zadnji rogovi KM, Limbičke strukture. Efekti su preko δ - i κ -receptora: **ANALGEZIJA, EUFORIJA, SMANJUJU SVE KOGNITIVNE FUKCIJE**, učenje i pamćenje. Presinaptičkom modulacijom redukuju oslobađanje: NOR, Ach, Substance P. Modulišu GABA aktivnost.

Supstanca P (undekapeptid) najvažnija iz familije Tahikinin peptida: Neurokinin A i B

Lokalizacija: Kičmena moždina (ganglije zadnih korenova i Sub. gelatinosa zadnjih rogova); U mozgu: Sub. Nigra, BG, Amigdala, Hypoth., CCx.

Fiziološke uloge: Primarni senzorni transmitter BOLA u sadejstvu sa glutamatom intenzivira i prolongira transmisiju u kičmenoj moždini. Na ostalim lokalizacijama u mozgu uloga je nepoznata; npr. kod Hungtingtonove horeje u Sub. Nigri značajno je smanjen sadržaj Substance P ?

HOLECISTOKININ (CCK) **(oktapeptid)**

Lokalizacija: Limbički Cx, amigdala, Hyp (eminentia med.)

Kolokalizovan sa dopaminom. Re CCK-A i CCK-B

Fiziološke uloge centralnog CCK: regulacija uzimanja hrane

ANGIOTENZIN II (AII) **(oktapeptid)**

Angiotenzinogen - Angiotenzin I - Angiotenzin II

Moždani renin-angiotenzin sistem sa ACEenzimon

Lokalizacija: Subfornikalni organ, Hypo (PaV, SO nukleusi, eminentia med.), LS, Thal

Fiziološke uloge: regulacija uzimanja vode, elektrolitni balans, stimulacija lučenja PRL, ACTH i LH. Modulacija senzornih ulaznih signala.

VIP, najvažniji NP iz familije srodnih peptida (glukagon, sekretin, GHRH)

Lokalizacija: ANS (PSy) i Neocortex (unutar pojedinačnih Kolumni)

Fiziološko dejstvo: snažna vazodilatacija, neuroendokrino (prolaktin), a ostala ?

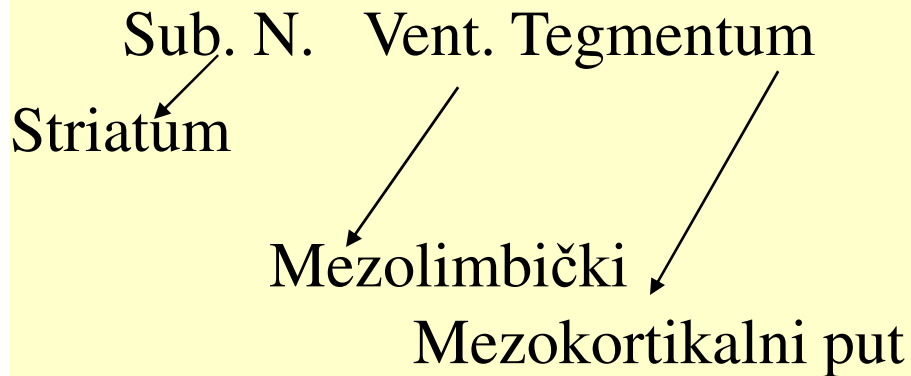
NPY, najvažniji NP iz familije Pankreasnih polipeptida

Lokalizacija: prisutan u visokim koncentracijama u: Hypoth., LS, CCx, ANS (Sy-kotransmitter sa NOR)

Fiziološko dejstvo: Snažan vazokonstriktor i kao kotransmitter sa NOR, preko presinapričkih Y2-Re reguliše oslobađanje NOR. Stres. Stimuliše apetit.

DOPAMIN

Kateholaminski Neurotransmitter



HORMON (PIF)

Hipotalamus (n. arcuatus)
Tuberoinfundibularni neuroni

(-)
Tonička inhibicija (PRL-R)

LAKTOTROPNE Čelije

Pulzatilna sekrecija

D2-R

PROLAKTIN

sisanje

TRH

VIP

Oksitocin

HIPERPROLAKTINEMIJA (tumor/funkcionalna-neuroleptici)

Hipogonadizam, smanjen libido, galaktorea

Th: DO-agonist (Bromokriptin) ili D2-R agonist (Pergolid)

Kontrola unosa hrane

stimulacija →

inhibicija →

OREKSIGENI PEPTIDI:

- Neuropeptide Y (NPY)
- Agouti-related peptide (AGRP)
- Endorfini
- Oreksini A i B
- Grelin
- Galanin

ANOREKSIGENI PEPTIDI:

- Leptin
- α -MSH
- CRH
- CCK
- Insulin
- Cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)
- Peptid YY (PYY)

**Neuroni u HIPOTALAMUSU (n. arcuatus) kontrolišu energetski balans
2 grupe neurona**

Smanjuju unos hrane

Anoreksigeni neuroni:

**POMC neuroni – α MSH
CART neuroni**

Melanokortinski sistem
puteva i receptora: MCR-3
i MCR-4, smanjuje
energetske depoe u
organizmu (delom preko
aktivacije PVN-NTS-SyS)

Povećavaju unos hrane



Oreksigeni neuroni:

**AGRP neuroni
NPY neuroni**

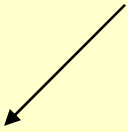


AGRP je prirodni antagonist
MCR-3 i MCR-4
NPY je snažan stimulator
apetita i unosa hrane (Y1r)

Aktivacija jednog sistema neurona udružena je sa inhibicijom drugog sistema neurona

Hormoni koji utiču na unos hrane:

-Insulin 
-Kortizol 

Neurotransmiteri koji utiču na unos hrane:

Serotonin 
Noradrenalin 
Aminokiseline (glutamat i GABA) 

Koncentracija u krvi: glukoze, aminokiselina i lipida (masnih i keto kiselina) utiče na unos hrane. Pad koncentracije izaziva glad: glukostatska, aminostatska i lipostatska teorija o regulaciji unosa hrane.

Centar za glad: neuroni u lateralnom hipotalamusu

Centar za sistost: neuroni u ventromedijalnom i paraventrikularnom nukleusu

Interakcija sa termoregulacionim centrom u hipotalamusu

NEUROPEPTIDI učestvuju u sledećim integracionim procesima nervnog sistema:

- U senzornom sistemu: transmisija i doživljaj primljenih senzacija (npr. bol)
- U nastanku emocija (prijatnost, radost, tuga, bes)
- U ponašanju vezano sa uzimanja hrane i vode
- * Energetska homeostaza
 - U seksualnom ponašanju
 - U održavanju homeostatskih varijabli organizma
 - U procesima učenja i pamćenja
 - U motornom nervnom sistemu

Preporučena literatura:

1. Guyton and Hall: Medicinska fiziologija, 11 izdanje, Savremena administracija, Beograd, 2008.
2. Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed., Saunders, Philadelphia, 2003.
3. Berne & Levy: Principles of Physiology, 4th ed., Elsevier-Mosby, Philadelphia, USA, 2006.
4. Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M: Principles of Neural Science, 4th ed., McGraw-Hill, New York, 2000.
5. Smith R.G., Betancourt L., Sun Y: Molecular Endocrinology and Physiology of the Aging Central Nervous System, Endocrine Reviews, 2005, 26 (2): 203-250.
6. Starčević V: Integrativne funkcije nervnog i endokrinog sistema, Medicinski pregled, 2003, 56 (3-4): 109-111.