

Konspekt do zajęć z neurochemii

Zestawił dr hab. Bogdan Doleżych

Z poprzednich zajęć, poświęconych pobudliwości i konspektu do tych zajęć¹, czytelnicy niniejszego konspektu winni już posiadać wiedzę o:

1. jonowym mechanizmie pobudliwości
2. kanałach błonowych
3. sterowaniu kanałami
w tym toksynach działających na kanały
4. jonowo – kanałowym mechanizmie ważnych funkcji UN:
habituacja
sensytyzacja
warunkowanie
pamięć sprawozdawcza

do której to wiedzy będziemy się tutaj odwoływać

Wprowadzenie

Chemia mózgu to pojęcie dość często nadużywane. Tak naprawdę chodzi o substancje chemiczne, wydzielane w synapsach jako mediatory i modulatory oraz receptory błonowe dla nich. Neurochemia nie zastępuje neuroanatomii, analizy zachowań itd. W zwulgaryzowanej postaci, obecnej w czasopiśmie i telewizji, chemia mózgu jawi się jako uniwersalny mechanizm wszystkich zjawisk psychicznych, a picie przyprawy do zup (zawierającej rzeczywiście dość dużo glutaminianu sodu) to sposób na poprawienie pamięci, zaś jedzenie czekolady (podobno dużo serotoniny, chociaż tak naprawdę czekolada zawiera mało białka, a więc i aminokwasu serotoniny) to prawie że namiastka miłości.

Uwzględniając homeostazę, procesy wchłaniania jelitowego, barierę krew/mózg i realne ilości danych substancji w pożywieniu i napojach możemy powiedzieć, że tak naprawdę w chemię mózgu ingerujemy:

Narkotykami i środkami odurzającymi

Używkami: nikotyną z papierosów, alkoholem z napojów, kofeiną z kawy i herbaty, aczkolwiek kofeina ma gorszy PR, niż na to zasługuje

Lekami, zarówno celowo stosowanymi dla przesterowania UN, jak i działaniami ubocznymi leków, stosowanych w innym celu

Kolejność ww. punktów nie jest przypadkowa.

Neurochemia a neuroanatomia

Substancje chemiczne, jakie neurony wykorzystują do komunikacji, to tylko jeden z charakteryzujących je parametrów. Neuroanatomia określa położenie, neurochemia – sposób komunikacji. Oba aspekty się uzupełniają, co wyjaśnia ten chociażby przykład: każdy student, słuchacz wykładu w auli, ma swoje miejsce, które można określić numerem rzędu i samego miejsca w rzędzie. Większość studentów ma telefony komórkowe w kilku sieciach operatorskich, z których część do komunikacji między sobą używa „bluetooth”, a inna część

¹ Opracowanego przez dr hab. Piotra Łaszczycę

„irda”. Wszyscy obecni na Sali zareagują zapewne na okrzyk „Pali się!!!” a numer rzędu w auli (położenie) jest istotny w razie szybkiej ewakuacji. Wygłaszany szeptem wykład usłyszą tylko ci, którzy siedzą w 1. rzędzie. Posiadanie „bluetooth” umożliwia wysyłanie komunikatów tylko pomiędzy takimi osobami, niezależnie, gdzie siedzą w auli. Wreszcie w czasie wykładu część użytkowników odbierze reklamowy sms od sieci Orange, także niezależnie od tego, gdzie ktoś siedzi, ale także niezależnie od tego, czy ma „bluetooth”, czy nie. Przechodząc od telekomunikacji, która wydaje się być bliższa przeciętnemu studentowi, do neurochemii możemy zatem powiedzieć, że w układzie nerwowym mamy układy jednolitej transmisji synaptycznej. Główne układy mediatorowe to:

- cholinergiczny
- adrenergiczny
- dopaminoergiczny
- serotoninoergiczny
- GABAergiczny i glutaminoergiczny
- peptydoergiczny (szczególnie ważne są tutaj krótkie peptydy, znane z wcześniejszego kursu jako hormony, np. oksytocyna czy wazopresyna, które mają istotny udział w wielu zachowaniach i funkcjach mózgu)

Przyrostek „ergiczny” oznacz w tym przypadku „działający poprzez”. Powyższe zestawienie nie wyczerpuje listy, a trzeba przypomnieć, że mediatorzy działają wraz z modulatorami. Tym samym liczba kombinacji staje się znaczna.

Co zrobić z mediatorami?

Wbrew pozorom, coś organizm musi zrobić, żeby synapsy działały, kiedy trzeba.

- Acetylocholinoesteraza – enzym synaps cholinergiczných – po prostu rozkłada acetylocholinę
- MAO – kompleks enzymatyczny monoaminooksydazy w wielu komórkach – rozkłada adrenalinę i jej pochodne
- Zwrotny wychwyty „cennych” mediatorów z powrotem, do kolbki synaptycznej

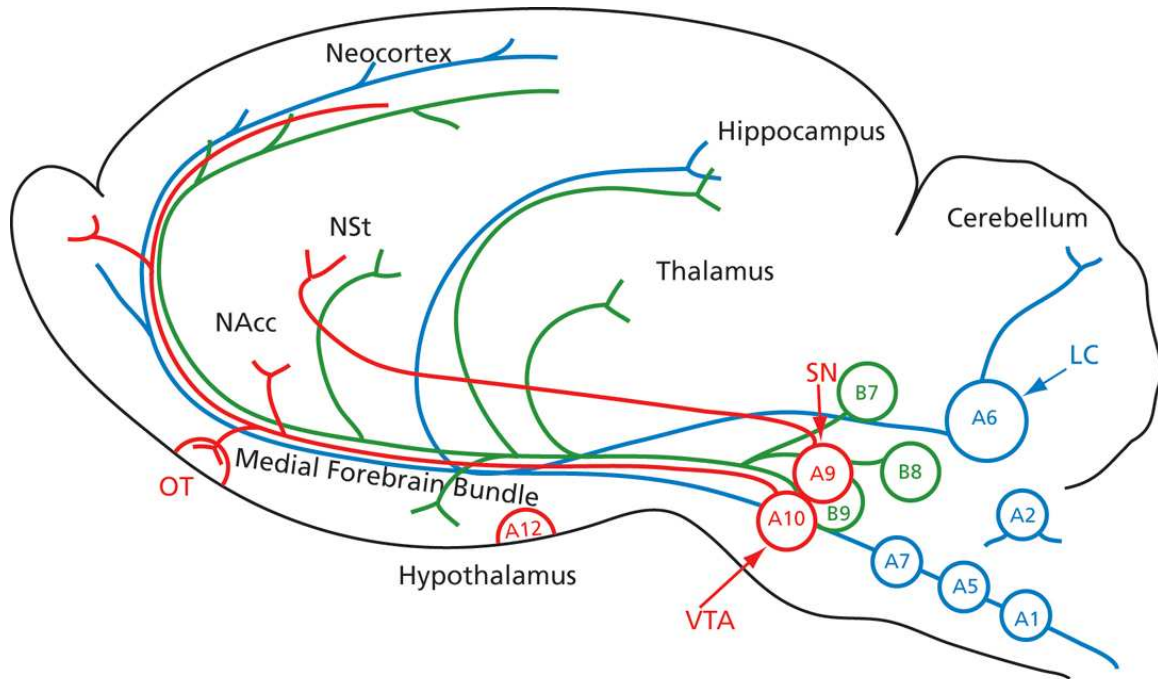
Wszystkie te mechanizmy są wykorzystywane przez farmakologię.

Kolejny sposób ingerencji w „chemię mózgu” to substancje reagujące z receptorami błonowymi dla mediatorów. Agoniści naśladują mediatorzy (często mają lepsze własności niż oryginał) i wyzwalają zaprogramowaną kaskadę reakcji, natomiast antagoniści, wiążąc się z receptorem, blokują dostęp do niego agonistów, podczas gdy sami nie mogą wyzwolić zaprogramowanej reakcji komórki.

Szlaki jednolitej transmisji synaptycznej

Zasada Dale’a (*Nagroda Nobla–Henry Dale 1936*): jeden neuron, jedna synapsa - jeden mediator, jest w pewnym zakresie nadal ważna (to przecież zgodnie z nią powstała powyższa lista), ale trzeba uwzględnić **koegzystencję neuromediatorów** (Hoekfelt T., Chang-Palay V. - 1970), zgodnie z którą w synapsie równocześnie występuje dwa i więcej mediatorów, najczęściej neuromediator klasyczny i neuropeptyd, ale także inne kombinacje.

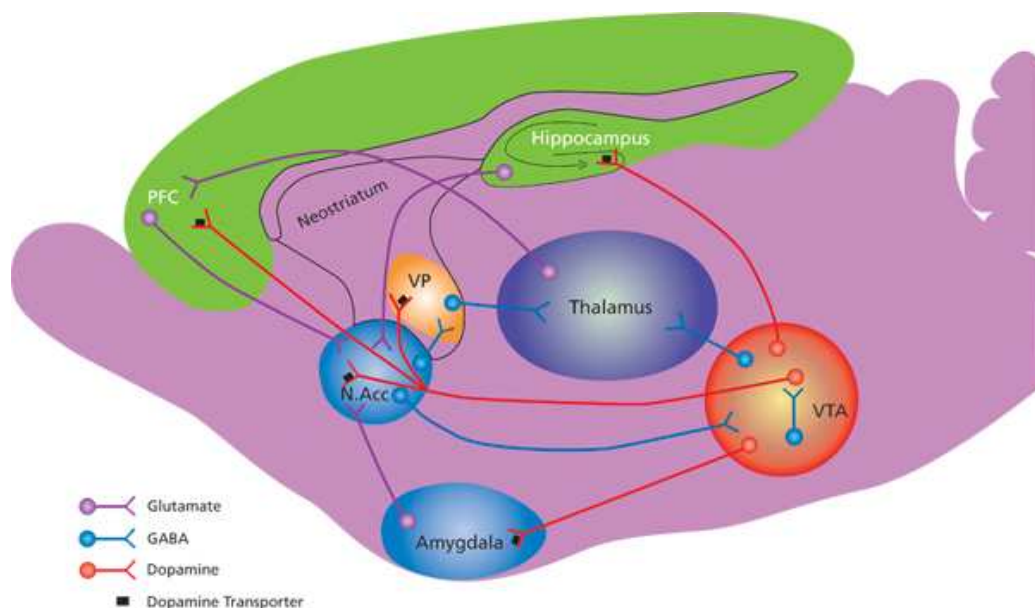
Zauważmy, że dany szlak jednolitej transmisji synaptycznej obejmuje naraz wiele struktur, wyróżnianych przez klasyczną anatomie. Za przykład może służyć poniższy obraz, przedstawiający na wspólnym schemacie szlaki adren-, serotonino- i dopaminoergiczny.



Ryc. 1. Szlaki adreń-, dopamino- i serotoninoergiczny w mózgowiu. Źródło SIGMA RBI. Nazwy i skróty oznaczają: Neocortex – kora nowa; Hippocampus – hippokamp; Cerebellum – mózdzek; NAcc – jądro półleżące; NSt – jądra przegrody; Thalamus – wzgórze; Hypothalamus – podwzgórze; Medial Forebrain Bundle – Pęczek przyśrodkowy przodomózgowia; VTA – pole nakrywki brzusznej; resztę skrótów i rozróżnienie jader na grupy A i B można znaleźć np. w podręczniku Longstaffa.

Układ nagrody (i kary)

Dość dobrze poznana neuroanatomia i biochemia. Bez wchodzenia w nadmiar szczegółów, które też są poznane, można najważniejsze części tego układu przedstawić na rycinie:



Ryc. 2. Limbiczny krąg nagrody. Źródło SIGMA RBI. Nazwy i skróty użyte na rycinie: the amygdala (ciała migdałowe), hippocampus (hippokamp), prefrontal cortex (kora przedczołowa) (PFC), nucleus accumbens (jądro półleżące) (N. Acc.), ventral pallidum (brzuszna część gałki bladej) (VP) i ventral tegmental area (brzuszne pole nakrywki) (VTA). Twórcy ryciny tak opisali działanie limbicznego kręgu nagrody: Neurony

dopaminergiczne w VTA modulują informację płynącą przez krąg limbiczny poprzez projekcję do jądra półleżącego, ciała migdałowatego, hipokampa, PFC i VP. Zwiększona transmisja dopaminergiczna w jądrach limbicznych, w szczególności w jądrze półleżącym, jest podstawą wzmocnienia w przypadku używania narkotyków. Psychostymulanty zwiększają transmisję dopaminergiczną w obszarach otrzymujących projekcję z VTA poprzez interakcję z błonowymi transporterami dopaminy, które zaznaczono w postaci czarnych prostokątów.

Jak widać, najważniejsze szlaki jednolitej transmisji synaptycznej w układzie nagrody to: glutamino-, GABA- i dopamino- ergiczny. Rycina jest oczywiście pewnym uproszczeniem – nie powinno się chociażby pomijać glutaminianu. Co z tego praktycznie wynika?

- Pierwotna, biologiczna potrzeba nagrody
- Pokusa wzmocnienia nagrody
- Zastępcze, szkodliwe formy wzmocnienia, poprzez pójście „na łatwiznę”

Mimo, że jest to niepoprawne politycznie, bezwzględnie trzeba wspomnieć o **układzie kary**. Czy chcemy, czy nie chcemy, układ taki istnieje - sprzężony z układem nagrody - bo miał i ma znaczenie przystosowawcze. Kara to nie tyle brak nagrody (a taką interpretację lansuje część humanistów), ale aktywne nadanie przez mózg takiego właśnie, negatywnego określnika (skojarzenia) pewnym zestawom bodźców i czynności, aby w przyszłości skutecznie ich unikać, z korzyścią dla siebie samego. Mózg nastawiony jest nie tylko na czerpanie przyjemności (układ nagrody), ale także na unikanie kary (układ kary).

Układ nagrody i kary można wykazać eksperymentalnie.

Behawioryzm – warunkowanie.

Obserwacje: „Każda kultura ma swoje używki“

Przekonujący eksperyment Oldsa i Milnera (1954) z warunkowaniem szczura



Co wynika z takich badań? Szczury, mając do wyboru narkotyk czy placebo, wybierały narkotyk. W wielu sytuacjach eksperymentalnych narkotyk przedkładały ponad jedzenie. Co gorsza, pamiętały o narkotyku, co pozwalało na wzmocnienie co kilkaset prób (w przypadku innych bodźców wzmocniających dopuszczalne jest wzmocnienie co kilkanaście prób – potem gwałtownie rośnie ryzyko wygaszenia odruchu). W przypadku wzmocnienia narkotykiem niezwykle łatwo wywoływać uwarunkowanie sytuacyjne. Istnieją miejsca w mózgu, których drażnienie odbierane jest jako „skrajnie nieprzyjemne”, wywołując szereg towarzyszących reakcji. Spontanicznie takie miejsca nie są drażnione.

Użycie wiedzy o neurochemii do opisu zjawisk, potencjalnie interesujących dla psychologa²

Narkomania i inne niepożądane stany i zachowania

opiaty:

receptory μ oraz δ (błonowe receptory „mi“ i „sigma“, związane z białkami G, dla naturalnych opioidów, czyli endorfin i enkefalin)

hamowanie interneuronów GABAergicznym śródmózgowia

odhamowanie neuronów dopaminoergicznych „nagroda“

nikotyna:

pobudzanie neuronów dopaminoergicznych przez substancje oddziałujące na receptor typu nikotynowego dla acetylocholin (N-ACh-R) „nagroda“

kokaina:

blokowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego dopaminy „nagroda“

chemiczny objaw predyspozycji do agresji:

obniżenie zawartości serotoniny z jednoczesnym wzrostem zawartości noradrenaliny i dopaminy w korze. Zatem blokowanie u osobników agresywnych wychwytu serotoniny (np. fluoksetyną - Prozac) hamuje skłonność do agresji, zarówno werbalnej, jak i fizycznej – przywracając stężenie serotoniny do pożądanej wartości.

Jak widać z powyższego opisu, zawsze mamy do czynienia z zaburzeniem (przesunięciem) równowagi między kilkoma mediatorami.

Toksykomanie

Przyczyny powstawania uzależnienia.

Poza – na szczęście wyjątkowymi - organicznymi predyspozycjami (nadwrażliwość na któreś ze środków odurzających jako wynik defektu genetycznego, blokującego metabolizm tego ksenobiotyku³ czy „wrodzonym“ uwrażliwieniem na jakiś narkotyk, zażywany w okresie ciąży przez matkę) prawie zawsze mamy do czynienia ze splotem czynników społecznych i psychicznych, odwołujących się ostatecznie do wspólnego mechanizmu biologicznego: pobudzenia układu nagrody „na skrót”. Szczególnie podatne na wpadnięcie w szpony nałogu są osoby funkcjonujące w dwóch skrajnościach emocjonalnych, osoby o niskiej pozycji w grupie rówieśniczej i osoby poddane zbyt silnej presji.

Narkotyki nie są takie same

Substancja ³	Tolerancja	Uzależnienie	
		psychiczne	fizyczne
Opiaty (morfina, heroina)	+++	+++	+++
Barbiturany, BDA i środki nasenne	++	+++	++
Kokaina	++	+++	+
Amfetamina	++	+++	+
Alkohol	++	++	+/-
Kannabinoles (haszysz)	++	++	+/-
Lizergidy (LSD) i inne halucynogeny	++	+	-
Lotne rozpuszczalniki (tri, butapren)	-	+/-	-

^{2 1 3} wg slajdu przygotowanego przez dr hab. Piotra Łaszczycę

³ Ksenobiotyki to substancje obce dla organizmu, których jednak nie można zignorować. Ich przemianami w ciele zajmuje się toksykologia i farmakologia, bo prawie wszystkie leki to przecież także ksenobiotyki.

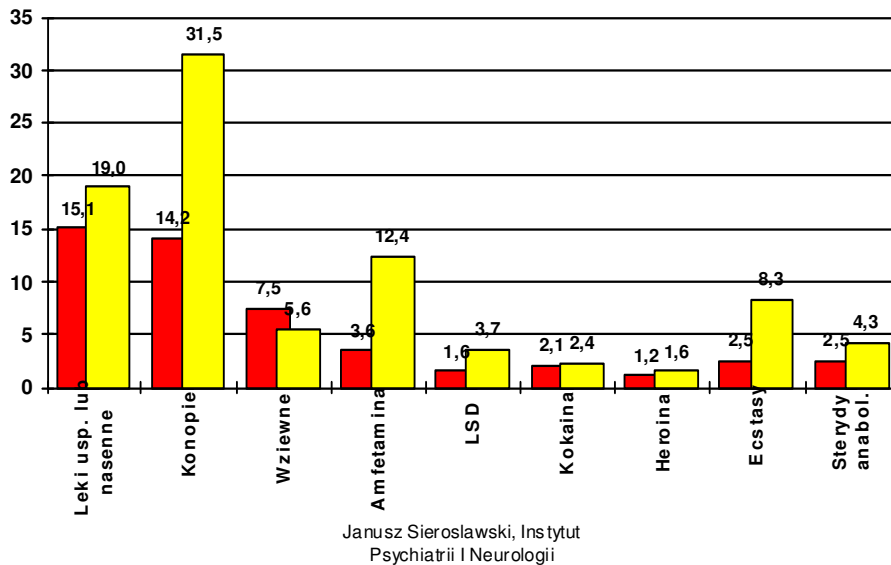
Pragmatyzm przede wszystkim

Cytat na ostudzenie

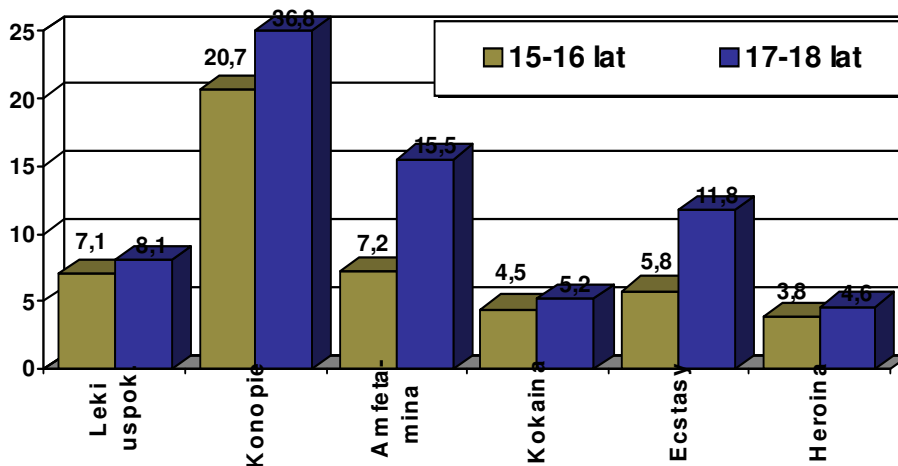
„Mógłby zacząć od wykładu o endorfinach, które wyzwalają się w czasie orgazmów. O peptydzie, który nazywa się fenyletyloamina, którego budowa molekularna podobna jest do budowy amfetamin, a który uruchamia się w mózgu wskutek fascynacji nową miłością. Ale wykład nie następuje, bo Staszek jest praktykiem.” Wg „Seks boli” GW 12.11.2007

Skala problemu w Polsce

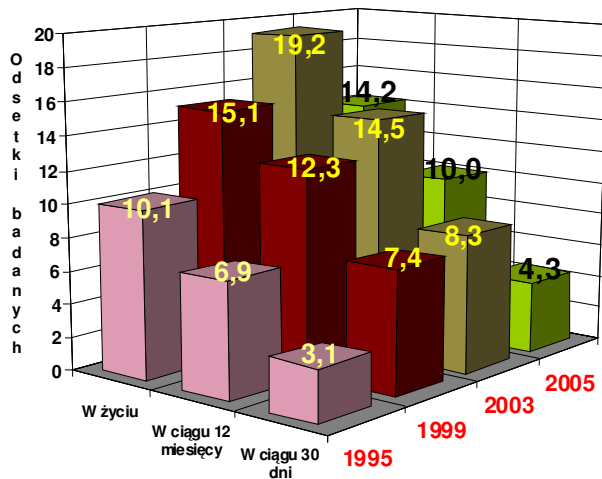
Odsetki uczniów, którzy używali poszczególnych środków chociaż raz w swoim życiu



Odsetki uczniów w, którzy otrzymali propozycje substancji w czasie 12 miesięcy



Odsetki uczniów w wieku 15-16 lat, którzy używali przetworów konopi:



Przegląd środków uzależniających⁴

Źródła internetowe, z których można dowiedzieć się czegoś o narkotykach

<http://www.narkomania.gov.pl/kompedium/kompedium.html> i www.narkomania.org.pl

Sposoby opisu – wariant lakoniczny

Konopie – opis: Marihuana mieszanina suchych liści i kwiatostanów żeńskich przypominająca suszoną natkę pietruszki; haszysz mieszanina żywicy kwiatostanów oraz kwitnących szczytów i pędów żeńskich uformowana w kulki lub kostki (brązowe lub czarne); olej haszyszowy gęsty, brązowo-zielony olej

Konopie – drogi przyjmowania:

–Marihuana

- palenie w fajce
- palenie jako papierosy *skrety*
- doustnie

–Haszysz

- palenie w fajce
- doustnie

–olej haszyszowy

- palenie: do nasączania *skretów* z marihuany lub papierosów tytoniowych
- doustnie

Sposoby opisu – wariant obszerny

Marihuana i haszysz

- Opis** • [Zastosowanie w medycynie](#) • [Działanie fizjologiczne](#) • [Odczucia subiektywne](#) • [Postacie i sposoby przyjmowania](#) • [Właściwości uzależniające](#) • [Zewnętrzne oznaki używania](#) • [Nazwy slangowe](#) • [Szczególne zagrożenia](#)

⁴ Ponieważ przegląd środków uzależniających jest zadaniem dla studentów, wynikającym z programu ćwiczenia, tutaj zasygnalizowano jedynie źródła i sposoby opisu

Co wynika z biologicznych podstaw uzależnień?

To w znacznej mierze „biologia” decyduje o łatwości uzależnienia i sile jego oddziaływania „Biologia” także utrudnia leczenie, bo ingerencja w przestrojoną homeostazę jest trudna. Do wyjścia z nałogu potrzebna jest siła, a narkoman jest zazwyczaj słaby. Zatem rozumiejąc podłoże biologiczne, kluczowa rola przypada:

- pomocy psychologicznej
- socjalizacji
- zaoferowaniu pozytywnych wzorców

Poradniki i pożyteczne adresy WWW

–Poradnia Narkomania. Jeśli masz problem z narkotykami i szukasz pomocy dla siebie lub kogoś bliskiego — napisz do nas! W ciągu kilku dni otrzymasz odpowiedź od specjalisty. Porady są udzielane anonimowo i bezpłatnie. <http://www.narkomania.org.pl/poradnia/>

–NewBELFER Mały Poradnik Młodego Nauczyciela - "wersja wymierająca :)" <http://newbelfer.papierolot.com/index.php?act=art&id=35&k=1>

–**Jurczyński Z. Narkomania. Podręcznik dla nauczycieli, wychowawców i rodziców WL PZWL** Wydanie I Liczba stron: 140, 1 ilustracja, 3 tabele Oprawa broszurowa Format 145*205 mm, cena 27,90

HelpLine [wg Poradnika dla rodziców Jakubowskiej i Muszyńskiej, *.pdf]

•ANTYNARKOTYKOWY TELEFON ZAUFANIA

0 801 199 990

–Czynny codziennie od 16.00 do 21.00

–całkowity koszt rozmowy jak za jeden impuls

•NARKOMANIA – POMOC RODZINIE POGOTOWIE MAKOWE 0 801 10 96 96

–czynny od poniedziałku do piątku 10.00-20.00 w soboty 10.00-15.00

–całkowity koszt rozmowy jak za jeden impuls

•ANTYNARKOTYKOWA PORADNIA INTERNETOWA www.narkomania.org.pl

•Informator na temat placówek udzielających pomocy osobom z problemem narkotykowym „Narkomania – gdzie szukać pomocy” dostępny na stronie internetowej: www.kbpn.gov.pl

W zalecanych do ćwiczeń podręcznikach omawiany w konspekcie materiał występuje na następujących stronach:

Sadowski B. 2001. Biologiczne mechanizmy zachowania się ludzi i zwierząt. Str. 386 - 406

Longstaff A. 2002. Neurobiologia. Str. 385-402

Martin G.N. 2001. Neuropsychologia. Str. 54 – 65

Kalat J.W. 2006. Biologiczne podstawy psychologii. Str. 60 – 71; 452 - 463