

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ II

- Υπνωτικά και αγχολυτικά φάρμακα
- Αντιεπιληπτικά φάρμακα
- Αντιψυχωσικά φάρμακα
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα
- Τοπικά και Γενικά αναισθητικά
- Αντιισταμινικά φάρμακα
- Βιταμίνες
- Αντιβακτηριακά/αντιβιοτικά φάρμακα

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελείται από 100 δισ νευρώνες, κύτταρα υψηλής εξειδίκευσης, βιοηλεκτροχημικές μονάδες ικανές να δημιουργούν και να μεταδίδουν ηλεκτρικές ώσεις. Επικοινωνούν μεταξύ τους και συμμετέχουν σε δίκτυα που ρυθμίζουν τη λειτουργία ιστών και οργάνων.

Οι συνάψεις επιτρέπουν τη μετάδοση του ερεθίσματος σε άλλα κύτταρα. Αντιστοιχούν ~7500 συνάψεις / νευρώνα στον φλοιό μέσου ενήλικα. Ακόμη και οι ανώτερες πνευματικές λειτουργίες εξαρτώνται από τη λειτουργία των συνάψεων.

Τα αισθητήρια ερεθίσματα μετατρέπονται σε ηλεκτρικά σήματα - τα **δυναμικά ενεργείας**, που μεταδίδονται κατά μήκος του νευρώνα - ομάδες νευρώνων σχηματίζουν **νευρωνικά δίκτυα**.

Η λειτουργία της σύναψης μπορεί να ενισχυθεί ή να μειωθεί (άσκηση, στρες, κατανάλωση ψυχοτρόπων) Το ΚΝΣ διαθέτει δομική και λειτουργική πλαστικότητα. – **structural/functional neuroplasticity**

Τα κύτταρα της γλοίας είναι πολυπληθέστερα (Χ10-50).

Δεν διεγείρονται, αναπαράγονται και είναι μεταβολικά ενεργά.

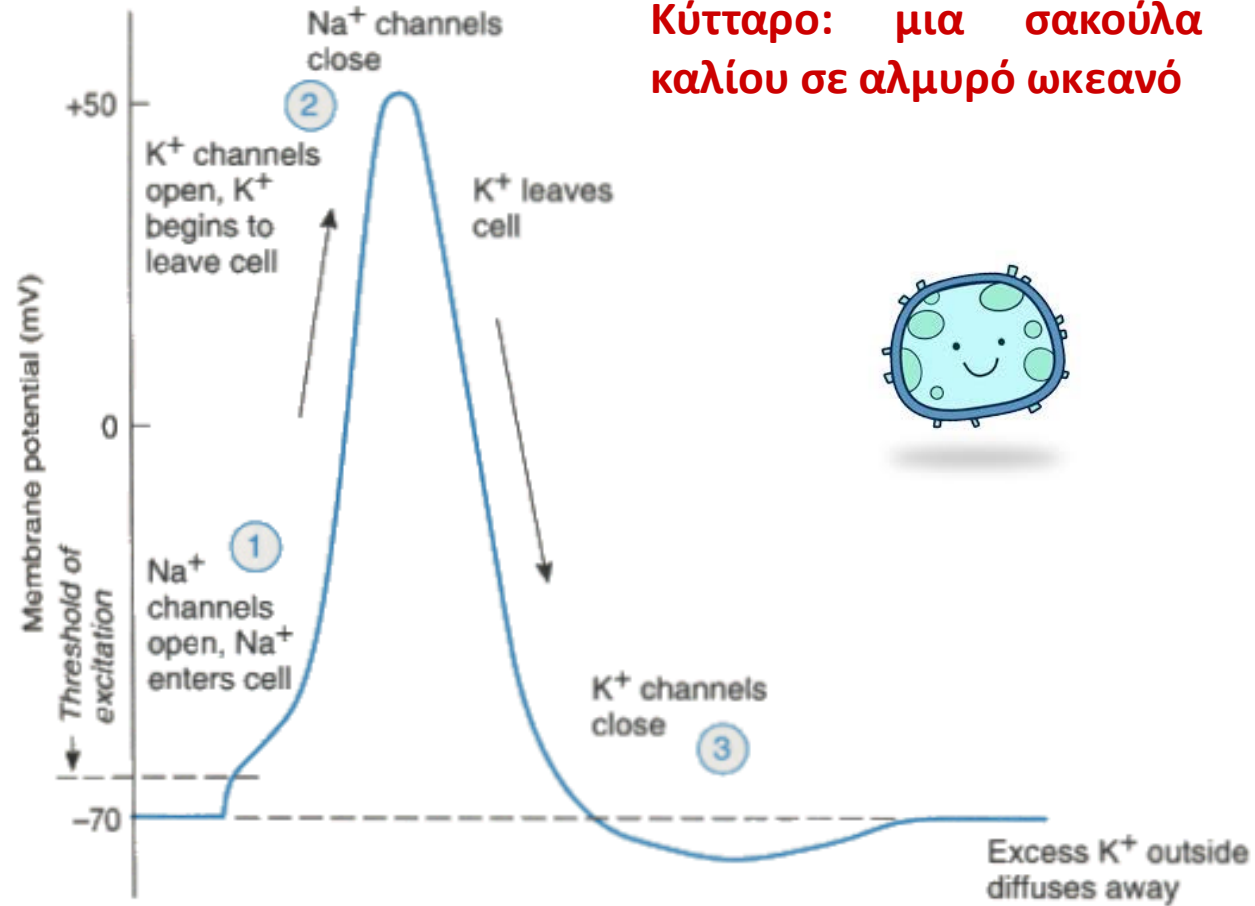
Υποστηρίζουν και επικουρούν το έργο των νευρώνων, παρέχοντας απομόνωση της διέγερσης, δομική υποστήριξη, προστασία και θρεπτικά υλικά.

- **Τα αστροκύτταρα** εμπλέκονται στη διακίνηση μεταβολιτών, κυτοκινών, θρεπτικών κ.α. χημικών ουσιών μεταξύ νευρώνα και αιματικής ροής. Βασικά συστατικά του αιματεγκεφαλικού φραγμού, με ρόλο στη συναπτογένεση, την επαναπρόσληψη νευροδιαβιβαστών από το συναπτικό χάσμα, την ομοιοστασία καλίου/νατρίου, την επιδιόρθωση εγκεφαλικών βλαβών.
- **Τα ολιγοδενδροκύτταρα** ευθύνονται για τη δημιουργία των θηκών μυελίνης
- **Τα μικρογλοιακά κύτταρα** λειτουργούν ως μακροφάγα - φαγοκυττάρωση των ξένων προς το ΚΝΣ συστατικών.
- **Τα κύτταρα του επενδύματος** είναι υπεύθυνα για την έκκριση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ)

εκπόλωση (depolarization):

Na^+ , Ca^{2+} εισέρχονται στο κύτταρο

Κύτταρο: μια σακούλα καλίου σε αλμυρό ωκεανό



υπερπόλωση (hyperpolarization)

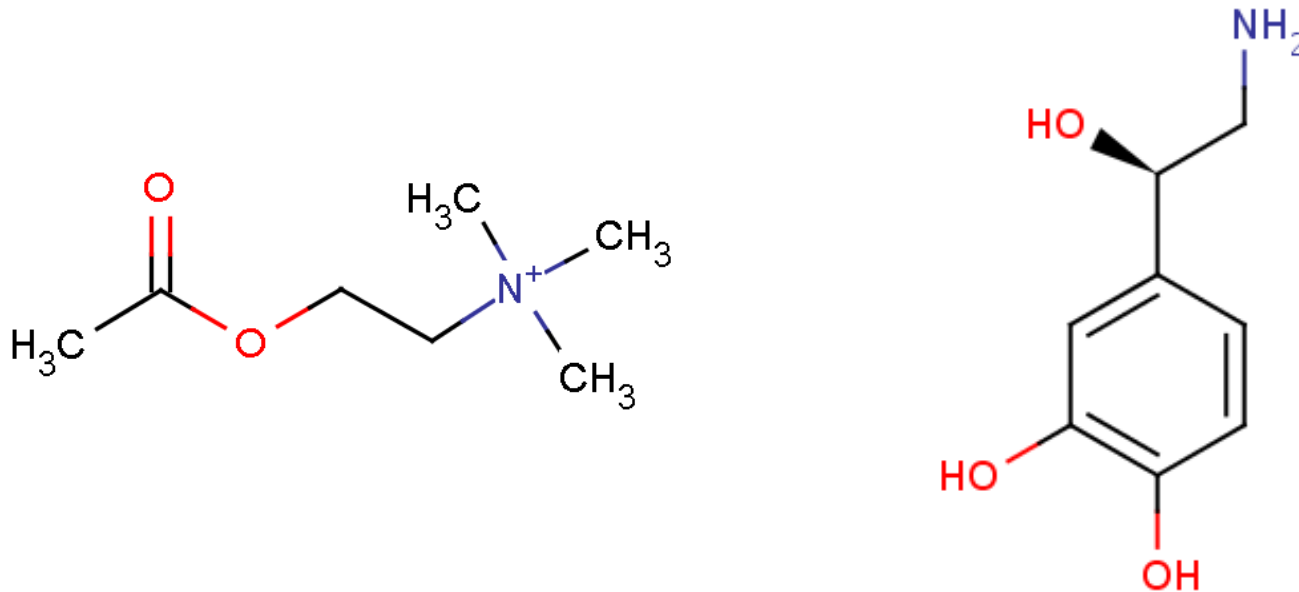
K^+ εξέρχεται Cl^- εισέρχεται στο κύτταρο

Ουδός, Ανερέθιστη περίοδος (απενεργοποιημένοι διάυλοι Na)

Αρχή του όλου ή του μηδενός

Χημική νευροδιαβίβαση / ηλεκτρική νευροδιαβίβαση

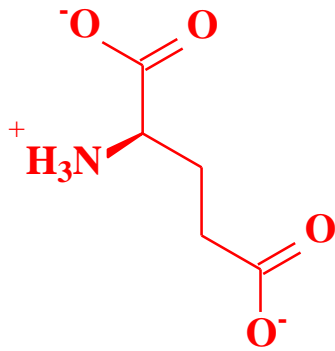
Ακετυλοχολίνη, Νοραδρεναλίνη. Απομονώνονται από ιστούς και αδένες και προκαλούν έντονη φυσιολογική απόκριση αν χορηγηθούν κατάλληλα.



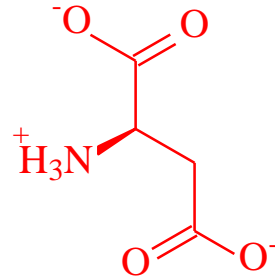
Το ΚΝΣ μελετήθηκε αργότερα, λόγω της πολυπλοκότητας του και της δυσκολίας παρατήρησης του αποτελέσματος (σύνθετο και σε πολλούς ιστούς)

Στο ΚΝΣ οι αμινοξικοί νευροδιαβιβαστές που προκαλούν **εκπόλωση** (αύξηση του δυναμικού της μεμβράνης) αναφέρονται ως **διεγερτικά αμινοξέα (EAA)** ενώ όσοι προκαλούν **υπερπόλωση** (μείωση του δυναμικού της μεμβράνης) αναφέρονται ως **ανασταλτικά αμινοξέα (IAA)**

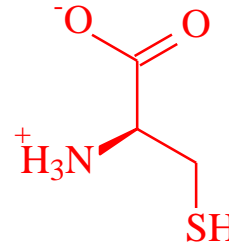
EAA



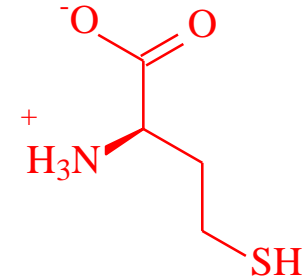
L glutamate



L Aspartate

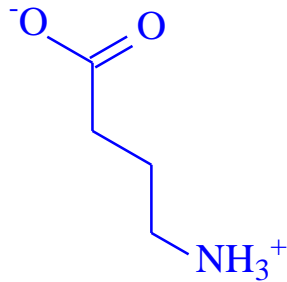


L cysteine

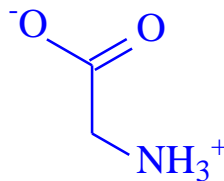


L homocysteine

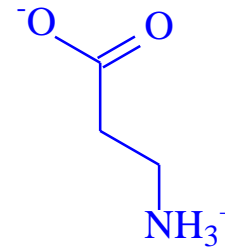
IAA



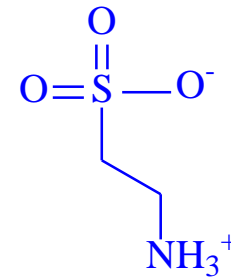
GABA



glycine



β alanine




taurine

Κριτήρια «νευροδιαβιβαστή»

- Βιοσύνθεση και φύλαξη σε ειδικά προσυναπτικά κυστίδια
- Η απελευθέρωση του προκαλείται από εκπόλωση του νεύρου - συνήθως εξαρτάται από $[Ca^{2+}]$
- Η εξωτερική εφαρμογή του μιμείται τη φυσιολογική μετασυναπτική του δράση (σύνδεση σε υποδοχέα → αποτέλεσμα)
- Εξωτερική εφαρμογή ανταγωνιστή του εμποδίζει τη φυσιολογική μετασυναπτική του δράση
- Υπάρχει μηχανισμός επαναπρόσληψης ή/και μεταβολικής απενεργοποίησης

- Ορισμένοι νευροδιαβιβαστές (**γλουταμινικό οξύ**) είναι πάντοτε διεγερτικοί, ενώ άλλοι (**GABA**) είναι πάντοτε ανασταλτικοί

- Σε άλλες περιπτώσεις (**ντοπαμίνη**) ο υποδοχέας καθορίζει αν η νευροδιαβίβαση είναι ανασταλτική ή διεγερτική

νευροδιαβιβαστές	νευροπεπτίδια	αέριοι διαβιβαστές
ακετυλοχολίνη	βραδυκινίνη	NO
σεροτονίνη	β-ενδορφίνη	CO
κατεχολαμίνες	σωματοστατίνη	H ₂ S
ισταμίνη	αγγειοτασίνη	
Ανασταλτικά αμινοξέα IAA	νευροτασίνη	
Διεγερτικά αμινοξέα EAA	ορεξίνη	
		
	τροποποιητές	

Προσυναπτικοί αυτοϋποδοχείς: ανάδρομη ρύθμιση

Αναστολή προσυναπτικών αυτο-ϋποδοχέων από χαμηλή δόση φαρμάκου-ανταγωνιστή μπορεί να έχει ενισχυτικό αποτέλεσμα, ενώ το ίδιο φάρμακο σε υψηλή δόση δρα ανταγωνιστικά (αναστολή μετα-συναπτικών υποδοχέων).

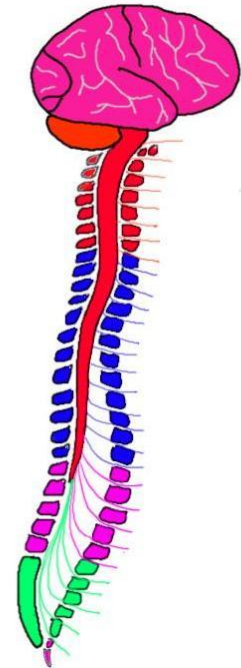
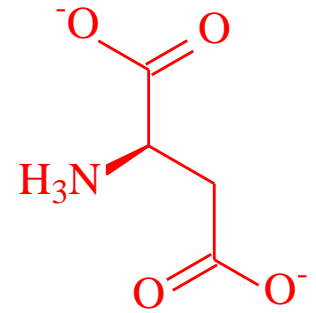
Αυτορρύθμιση της ευαισθησίας των υποδοχέων:

- **αυξάνεται** παρουσία μακροχρόνιου ερεθίσματος μικρής έντασης
- **μειώνεται** παρουσία μακροχρόνιου ερεθίσματος μεγάλης έντασης

**ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΟΙ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ: όξινα αμινοξέα,
γλουταμινικό και ασπαρτικό οξύ**

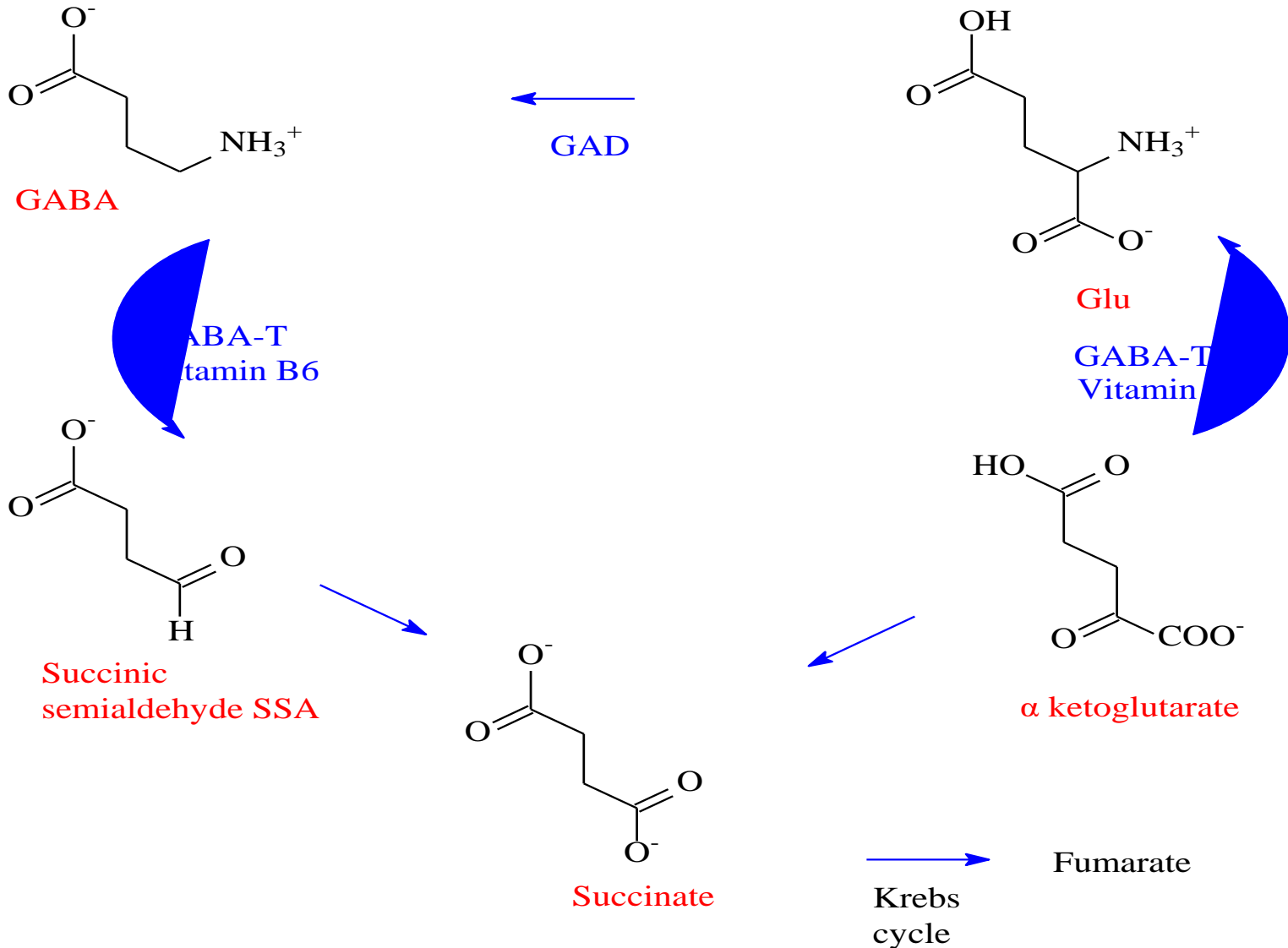
○ **Γλουταμινικό οξύ** και **GABA** εντοπίζονται κυρίως
στον εγκέφαλο

○ **Ασπαρτικό οξύ** και **γλυκίνη** εντοπίζονται κυρίως
στον νωτιαίο μυελό



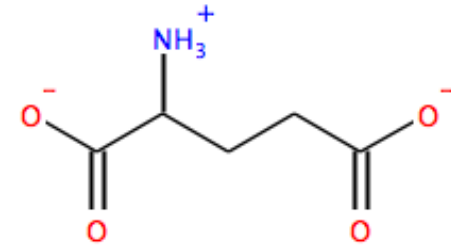
ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΟΙ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ: L-ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟ ΟΞΥ

ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής του εγκεφάλου

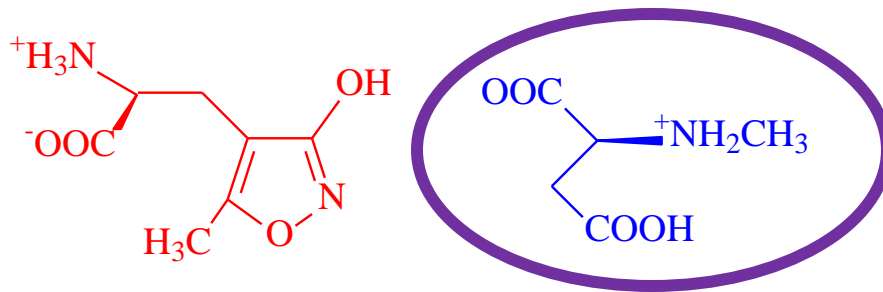


Υποδοχείς γλουταμινικού οξέος : Ιοντοτροπικοί και μεταβοτροπικοί
Οι ιοντοτροπικοί υποδοχείς ανταποκρίνονται άμεσα και είναι διάλυτοι κατιόντων Na^+ , K^+ και Ca^{2+} Διακρίνονται σε 3 υποτύπους, ανάλογα με την εκλεκτική δέσμευση αγωνιστών :

- ***N*-μεθυλο-*D*-ασπαρτικού οξέος (*NMDA*)**
- **2-αμινο-3-(3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολυλο)προπανοϊκού οξέος (*AMPA*)**
- **Καϊνικού οξέος (*K*)**

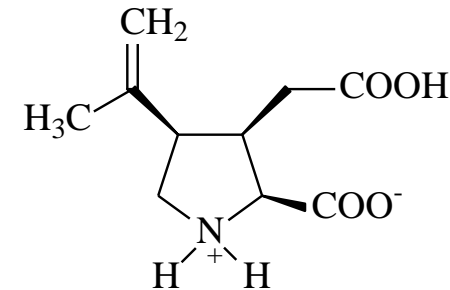


Glutamate



L AMPA

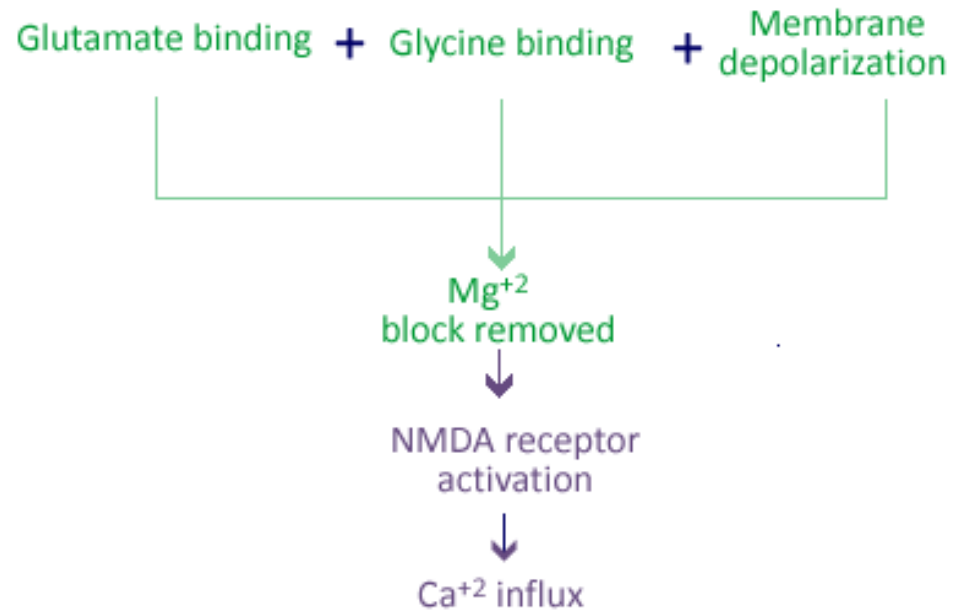
NMDA



Kainate

Οι υποδοχείς AMPA και K είναι διαπερατοί κυρίως από μονοσθενή ιόντα Na^+ και K^+ ενώ ο *NMDA* είναι διαπερατός από Na^+ , K^+ , και Ca^{2+} .

Σημαντικότερος είναι ο NMDA, ο μόνος γνωστός υποδοχέας που ρυθμίζεται ταυτόχρονα ηλεκτρικά (τασοεξαρτώμενος) και χημικά (εξαρτώμενος από τη παρουσία 2 προσδεμάτων). Διαθέτει τουλάχιστον 5 θέσεις δέσμευσης: **Glu**, **Gly** (2 αγωνιστές), Mg^{2+} , Zn^{2+} , φαινκυκλιδίνης (PCP)



Στην κατάσταση ηρεμίας η πύλη του διαύλου φράζεται (ηλεκτροεξαρτώμενα) από ιόν Mg^{2+} που δρα νευροπροστατευτικά εμποδίζοντας την αθρόα είσοδο ιόντων Ca^{2+} .

Όταν ανοίξει ο διάυλος NMDA αυξάνεται πολύ η αγωγιμότητα του ασβεστίου.

Η **Gly** φυσιολογικά βρίσκεται σε επάρκεια - η δέσμευση της δεν επηρεάζεται από τη παρουσία στρυχνίνης (*strychnine insensitive*)

Οι δίαυλοι **NMDA** είναι τετραμερείς και φυσιολογικά ανοίγουν **μόνο για λίγα msec**. Διαφέρουν ως προς τη σύσταση των υπομονάδων τους, που επηρεάζουν:

Τη δέσμευση φαρμάκων (π.χ. ketamine vs memantine)

Την πυροδότηση σηματοδοτικών μονοπατιών που ενεργοποιούνται από την είσοδο των Ca^{2+} .

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΣΤΟΝ ΥΠΟΔΟΧΕΑ NMDA

- **Ορθοστερικοί συνδέτες** - στη θέση του Glu ή στη θέση της Gly
- **Αλλοστερικοί τροποποιητές** αρνητικοί (αναστέλλουν) ή θετικοί (ενισχύουν) τη δράση του νευροδιαβιβαστή

Αποκλειστές του διαύλου

Είναι προτιμότεροι οι αλλοστερικοί τροποποιητές?

Οι ορθοστερικοί συνδέτες συχνά εμφανίζουν τοξικές παρενέργειες και προκαλούν απευαισθητοποίηση των υποδοχέων.

Αντίθετα, οι αλλοστερικοί τροποποιητές:

Είναι πιο εκλεκτικοί για τις διάφορες ισομορφές του υποδοχέα - η ορθοστερική θέση διατηρείται ισχυρά.

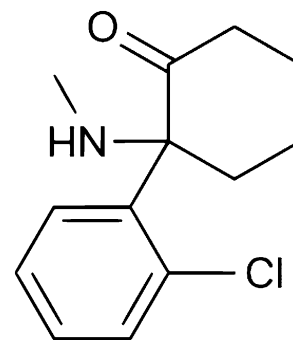
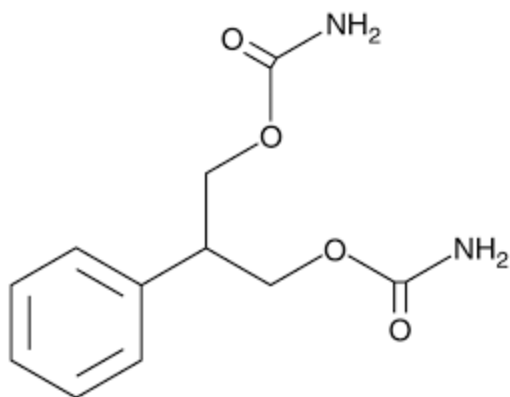
Έχουν ανώτατο όριο δραστηριότητας, ανάλογα με το μέγεθος αλλαγής διαμόρφωσης που επέρχεται στην ορθοστερική θέση – **μικρή τοξικότητα**

Δεν λειτουργούν ανεξάρτητα από τον φυσικό συνδέτη – **μικρή τοξικότητα**

Αντιεπιληπτικά (Felbamate) και γενικά αναισθητικά φάρμακα (Ketamine) δρουν ως αρνητικοί τροποποιητές του υποδοχέα NMDA.

Μελετώνται επίσης:

- Για τη θεραπεία χρόνιου πόνου, σχιζοφρένειας, κατάθλιψης
- Για τη πρόληψη εγκεφαλικής βλάβης που οφείλεται σε υπέρμετρη απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος



Συναπτικοί και εξωσυναπτικοί υποδοχείς NMDA – κυτταρικός θάνατος

Φυσιολογικά ο NMDA ανοίγει προσωρινά και το γλουταμινικό οξύ (Glu) αποικοδομείται ή επαναπροσλαμβάνεται τάχιστα από τις συνάψεις.

Η υπερενεργοποίηση του, με αθρόα εισροή Na^+ και κυρίως Ca^{2+} (δεύτερος αγγελιοφόρος) ενεργοποιεί οξειδωτικό stress και μηχανισμούς θανάτου των εγκεφαλικών νευρώνων: οξεία ενεργοποίηση (από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλικό τραύμα), σταδιακή (σε νευροεκφυλιστικές νόσους).

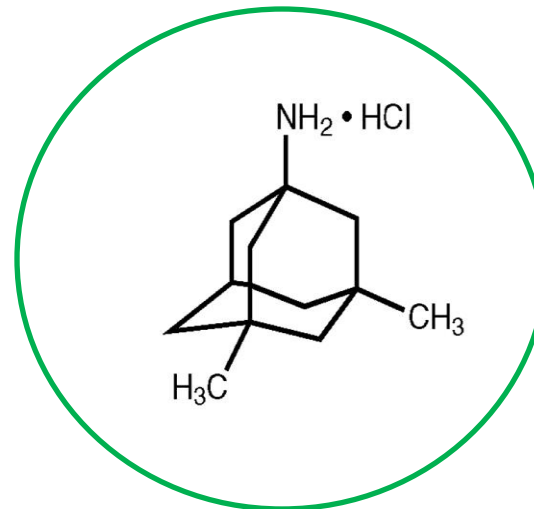
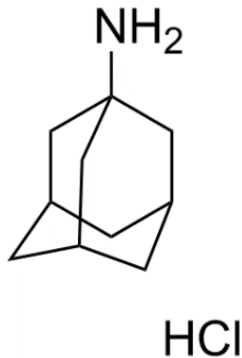
Τα εξωκυτταρικά επίπεδα Glu είναι χαμηλά, απέχουν ελάχιστα από τα τοξικά - παθολογικά => **Διεγερτική νευροτοξικότητα, Excitotoxicity**

=> απώλεια φυσιολογικής λειτουργικότητας και επικοινωνίας μεταξύ των νευρώνων

Η **διεγερτική νευροτοξικότητα** προκύπτει κυρίως από αυξημένη παρουσία Glu επί των εξωσυναπτικών υποδοχέων – απώλεια της φυσιολογικής ισορροπίας ενεργοποίησης συναπτικών /εξωσυναπτικών υποδοχέων.

Ανάπτυξη αμινοαδαμαντανίων ως φαρμάκων του ΚΝΣ

- Τα λιπόφιλα αμινοαδαμαντάνια εισέρχονται στο ΚΝΣ
- Ενεργοποιητές ντοπαμινεργικού, σεροτονινεργικού και GABAεργικού συστήματος
- Αυξάνουν κυρίως τα επίπεδα της ντοπαμίνης
- Amantadine: θεραπευτικό αποτέλεσμα στη νόσο Parkinson
- **Ανταγωνιστές επί του υποδοχέα NMDA σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου**
- **Memantine:** στατιστικά σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα (βελτίωση της καθημερινής εκτέλεσης πράξεων) στην άνοια νόσου Alzheimer μέτριας βαρύτητας, ή αγγειακής αιτιολογίας. *Μελετάται και για άνοια οφειλόμενη στη νόσο Parkinson.*



Νόσος Alzheimer - νευροεκφυλιστική νόσος

35.000.000 ασθενείς

Συμπτώματα: *amnesia, aphasia (έλλειψη κατανόησης), apraxia, agnosia (έλλειψη συναίσθησης)*

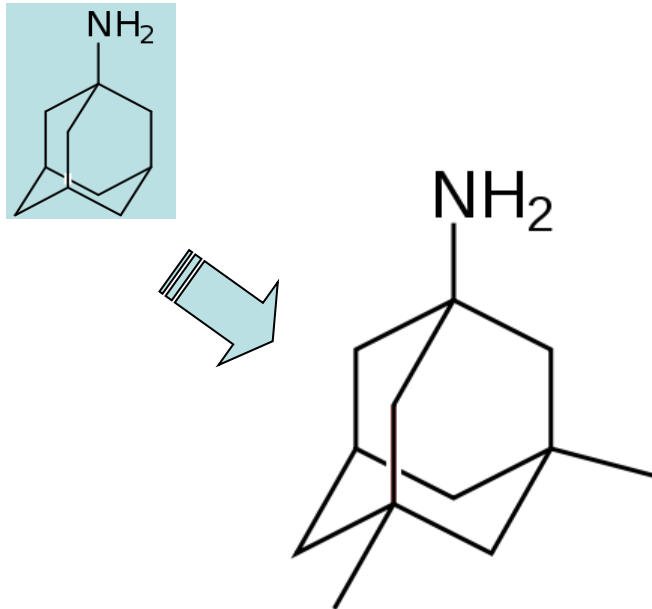
- Απώλεια χολινεργικών νευρώνων
- Εναπόθεση πλακών αμυλοειδούς πεπτιδίου Αβ42 στους νευρώνες

Θεραπεία: Χολινεργικοί παράγοντες, NMDA αποκλειστές (αυξημένη παρουσία Glu πιθανά σχετιζόμενη με μειωμένη επαναπρόσληψη λόγω της παρουσίας των πλακών αμυλοειδούς)

Επίσης χορηγούνται αντιοξειδωτικοί και συμπλοκοποιητικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και αναστολείς σύνθεσης του αμυλοειδούς πεπτιδίου κ.α.



Η χρησιμότητα των μη ανταγωνιστικών (uncompetitive) χαλαρών αποκλειστών του NMDA: memantine



Memantine (1-αμινο-3,5-διμεθυλοαδαμαντάνιο): στο φυσιολογικό pH φέρει θετικό φορτίο και συνδέεται σε θέση κοντινή της θέσης δέσμευσης των ιόντων Mg²⁺

Δεν επηρεάζει ιδιαίτερα τη φυσιολογική λειτουργία των συνάψεων - αναστέλλει εκλεκτικά την παρατεταμένη είσοδο των Ca²⁺, που ενοχοποιούνται ως η βασική αιτία της διεγερτικής νευροτοξικότητας

.....too little activation is bad, too much is even worse!!

To Memantine ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΣΕ ΧΑΜΗΛΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ στη θεραπεία μέτριας - σοβαρής νόσου Alzheimer (+ σε δισκία βραδείας αποδέσμευσης)
ΣΥΝΔΥΑΖΕΤΑΙ ΜΕ ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ (συνέργεια υπό διερεύνηση) και **ελαττώνει την εναπόθεση αμυλοειδούς**

Κάθε άλλη προσπάθεια για ανακάλυψη αναστολέων του υποδοχέα NMDA προκάλεσε σοβαρές νευρολογικές παρενέργειες, κυρίως αλλαγή της συμπεριφοράς

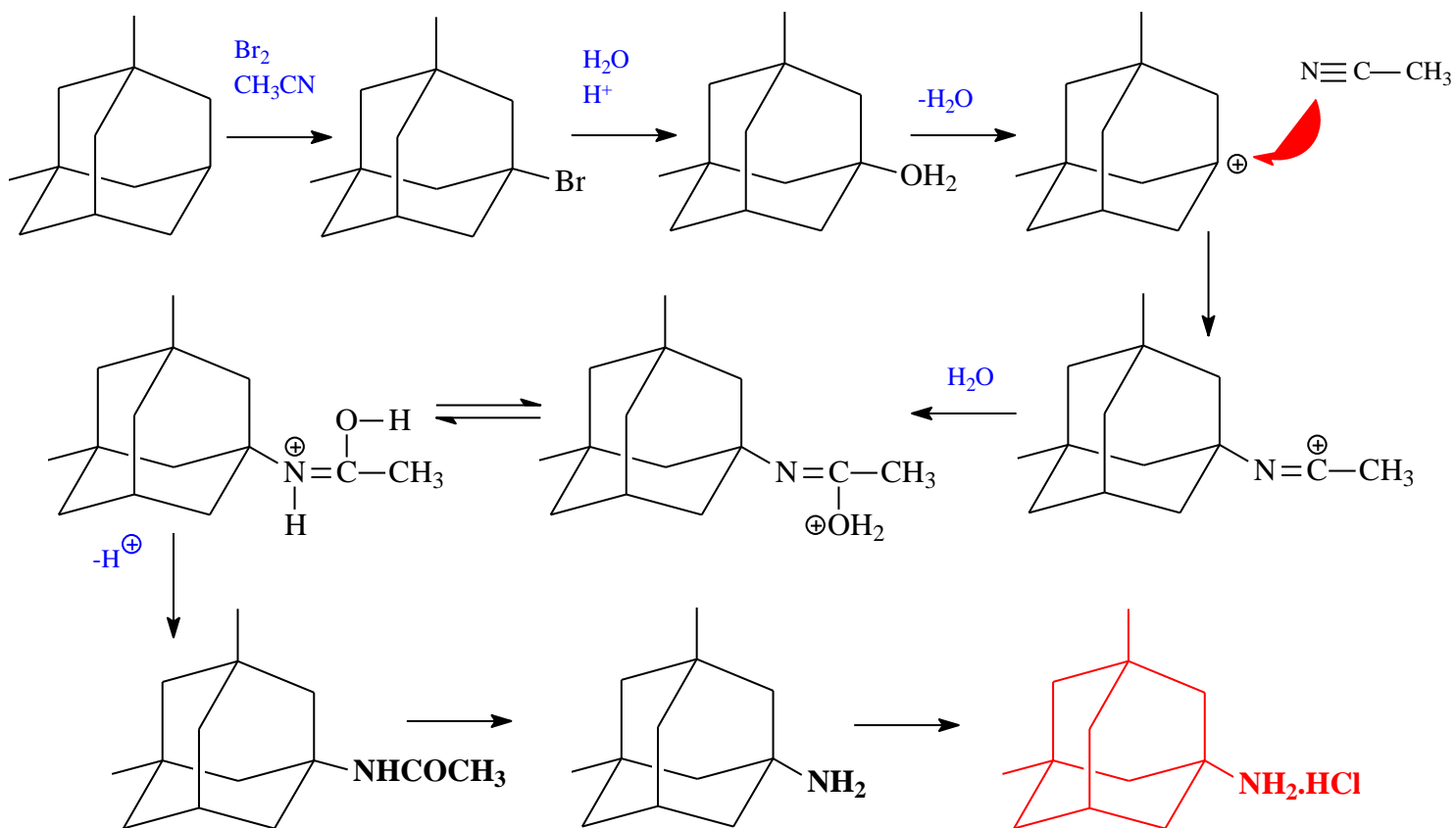
To memantine επιδρά κυρίως στους εξωσυναπτικούς υποδοχείς NMDA, που η ενεργοποίησή τους συνδέεται με αύξηση των επίπεδων Glu και τη πυροδότηση σηματοδοτικών μονοπατιών που προκαλούν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και απόπτωση, χαρακτηριστική της παθογένεσης νευροεκφυλιστικών νόσων.

Open channel low affinity blocker fast receptor blocking/unblocking kinetics

Αναστολέας ανοιχτού διαύλου εισέρχεται στο εσωτερικό του ανοιχτού διαύλου, όπου έχουν ήδη προσδεθεί γλυκίνη και γλουταμινικό οξύ

Αναστολέας της παρατεταμένης ενεργοποίησης: Ως καλύτερος προσδέτης από τα Mg^{2+} , αναστέλλει ικανοποιητικά την παρατεταμένη είσοδο των Ca^{2+} λόγω παρουσίας γλουταμινικού οξέος, αλλά διαθέτει μέτρια χημική συγγένεια που εξαρτάται από το δυναμικό της μεμβράνης: δεν αναστέλλει τη συναπτική λειτουργία => υψηλή συγκέντρωση γλουταμινικού οξέος

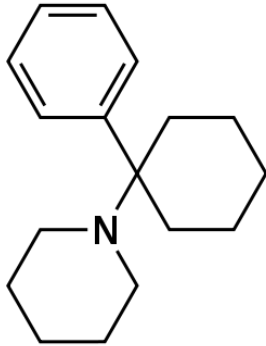
Έχει εξαιρετικά σύντομη διάρκεια δράσης → ασφαλές και καλά ανεκτό



Η σύνθεση του **memantine** μπορεί να γίνει με εφαρμογή της **αντίδρασης Ritter**: αντίδραση καρβοκατιόντος με ακετονιτρίλιο / υδρόλυση προς αμίδιο.

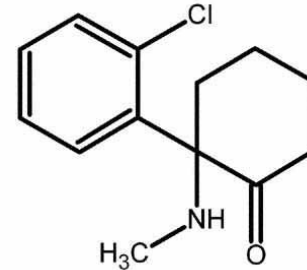
Έντονες συνθήκες (διαιθυλενογλυκόλη 200°C / KOH) για τη λήψη του αμινοπαραγώγου.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ του υποδοχέα NMDA: ketamine



Phencyclidine (PCP)

1-(1-φαινυλοκυκλοεξυλο)πιπεριδίνη.
Αναισθητικό. Δεν χορηγείται γιατί προκαλεί παραισθήσεις (**angel's dust**), ντελίριο, ψύχωση και εθισμό.



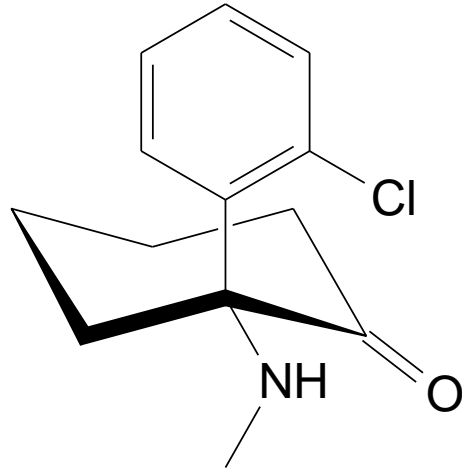
Ketamine

(R,S)-2-(2-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλαμινοκυκλοεξαν-1-όνη. Γενικό αναισθητικό με αναλγητική δράση (σύνδεση και σε υποδοχείς οπιοειδών), επιθυμητή για την πρόληψη του μετεγχειρητικού πόνου. Παράνομη χρήση ως «popular party drug» (special K, συστατικό του Ecstasy). Εθισμός, τοξικότητα στην κύστη.

Και τα δύο προκαλούν νοητική σύγχυση σε υγιείς + επιτείνουν την σύγχυση σχιζοφρενών

→ η λειτουργία των υποδοχέων NMDA σχετίζεται με την ανάπτυξη σχιζοφρένειας, ή κατάθλιψης?

Ketamine (pKa: 7.5, cLogP: 2.46): λιπόφιλη αρυλοκυκλοεξυλαμίνη, διαθέτει 2 δέκτες (NH, C=O) και 1 δότη (NH) δ. Η.



Ισχυρότατο αναισθητικό **μικρής διάρκειας** (10-25 min).

Ως **ketamine** και **norketamine** (κύριος μεταβολίτης) συνδέεται ισχυρά στον NMDAR και αναστέλλει τη λειτουργία του διαύλου (channel blocker).

Drug repurposing: το **ketamine** ως **αντικαταθλιπτικό ταχείας δράσης**

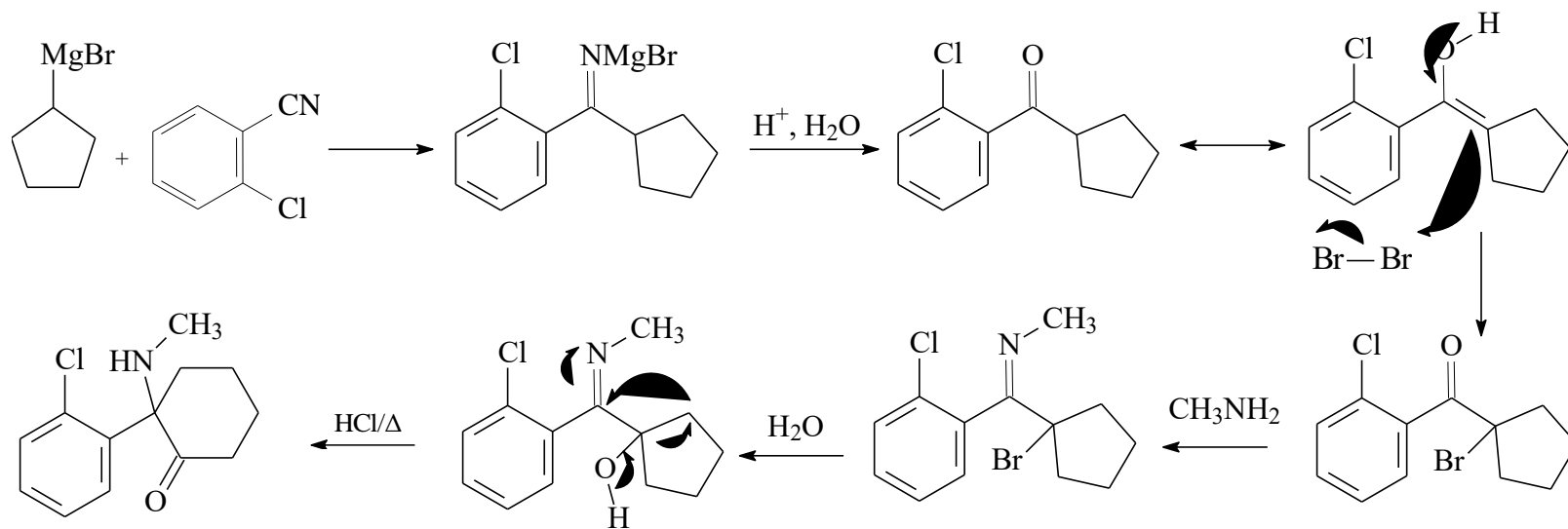
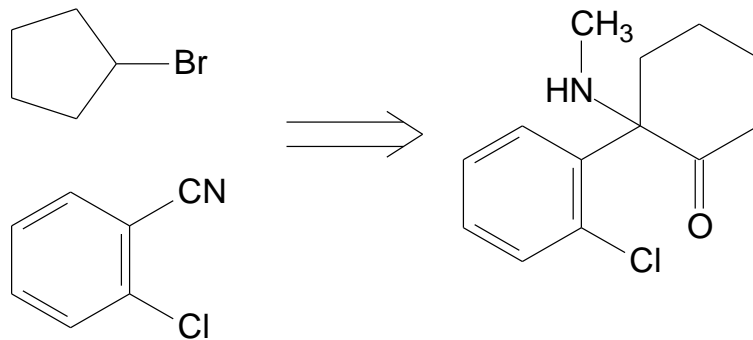
Η αντικαταθλιπτική δράση εμφανίζεται σύντομα (2h) και έχει μεγάλη διάρκεια (1w)

ΓΙΑΤΙ ΕΙΝΑΙ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΕΥΡΗΜΑ?

Η κατάθλιψη εμφανίζεται όλο και συχνότερα (300.000.000 ασθενείς) και είναι ασθένεια σύνθετης και μη αποσαφηνισμένης αιτιολογίας. Αρκετοί ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στην κλασσική θεραπεία.

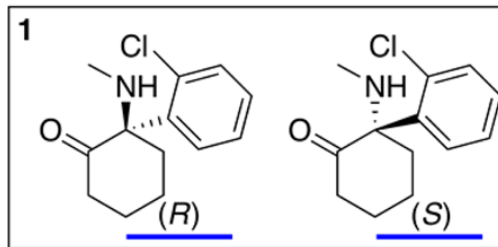
Το κύκλωμα της κατάθλιψης: προμετωπιαίος φλοιός - αμυγδαλή – ιππόκαμπος → μείωση όγκου/αιμάτωσης → νευρωνική ατροφία

Η θεραπεία με ketamine αντιστρέφει την παρατηρούμενη νευρωνική ατροφία

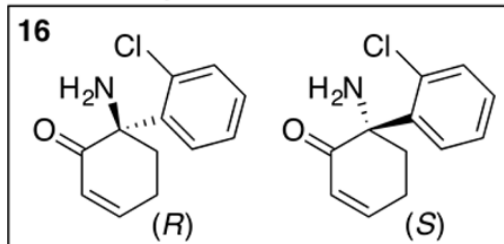


Μεταβολισμός σύνθετος και εξαρτώμενος από στεreo- και regio-εκλεκτικότητα: ετερογένεια στο κλινικό αποτέλεσμα.

Ketamine



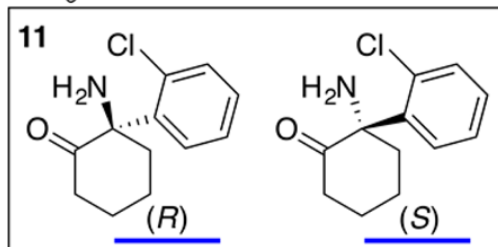
Dehydronorketamine



CYP3A4/
CYP2B6/
CYP2A6/
CYP3A5/
CYP2C19

CYP2A6/
CYP3A5

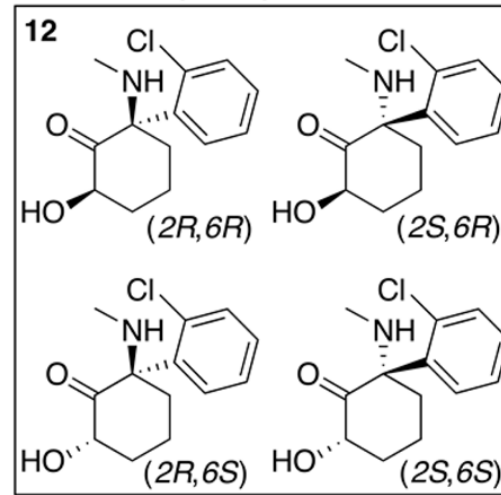
Norketamine



— NMDA receptor antagonist

— AMPA receptor activator

Hydroxyketamine



CYP2A6/CYP3A5/
CYP2B6

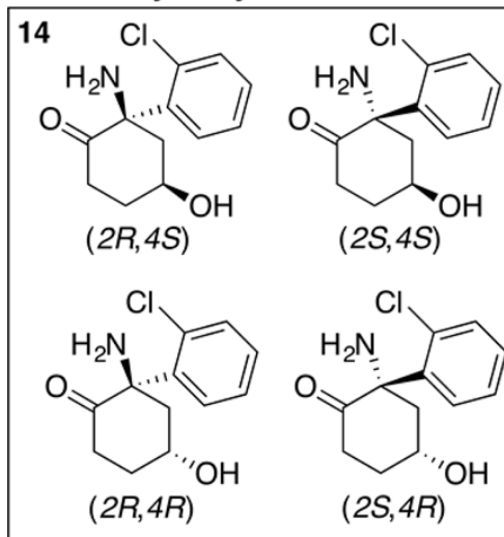
CYP3A5

CYP2B6/
CYP2A6

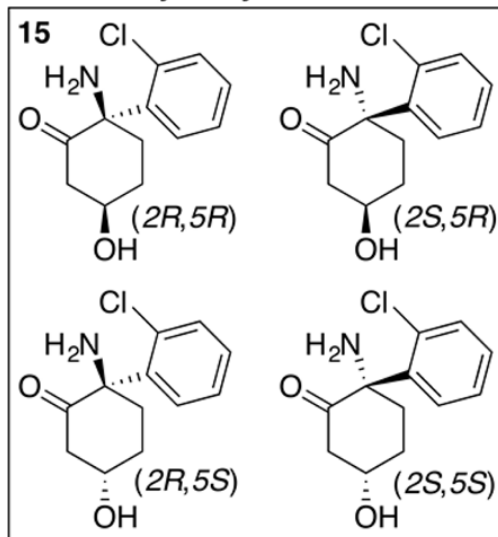
CYP2A6/
CYP3A5/
CYP2B6

CYP2A6/ CYP3A5/
CYP2B6/ CYP2C19

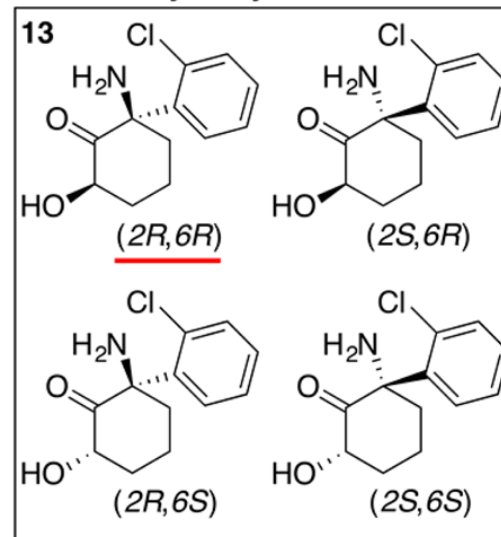
4-Hydroxynorketamine



5-Hydroxynorketamine



6-Hydroxynorketamine

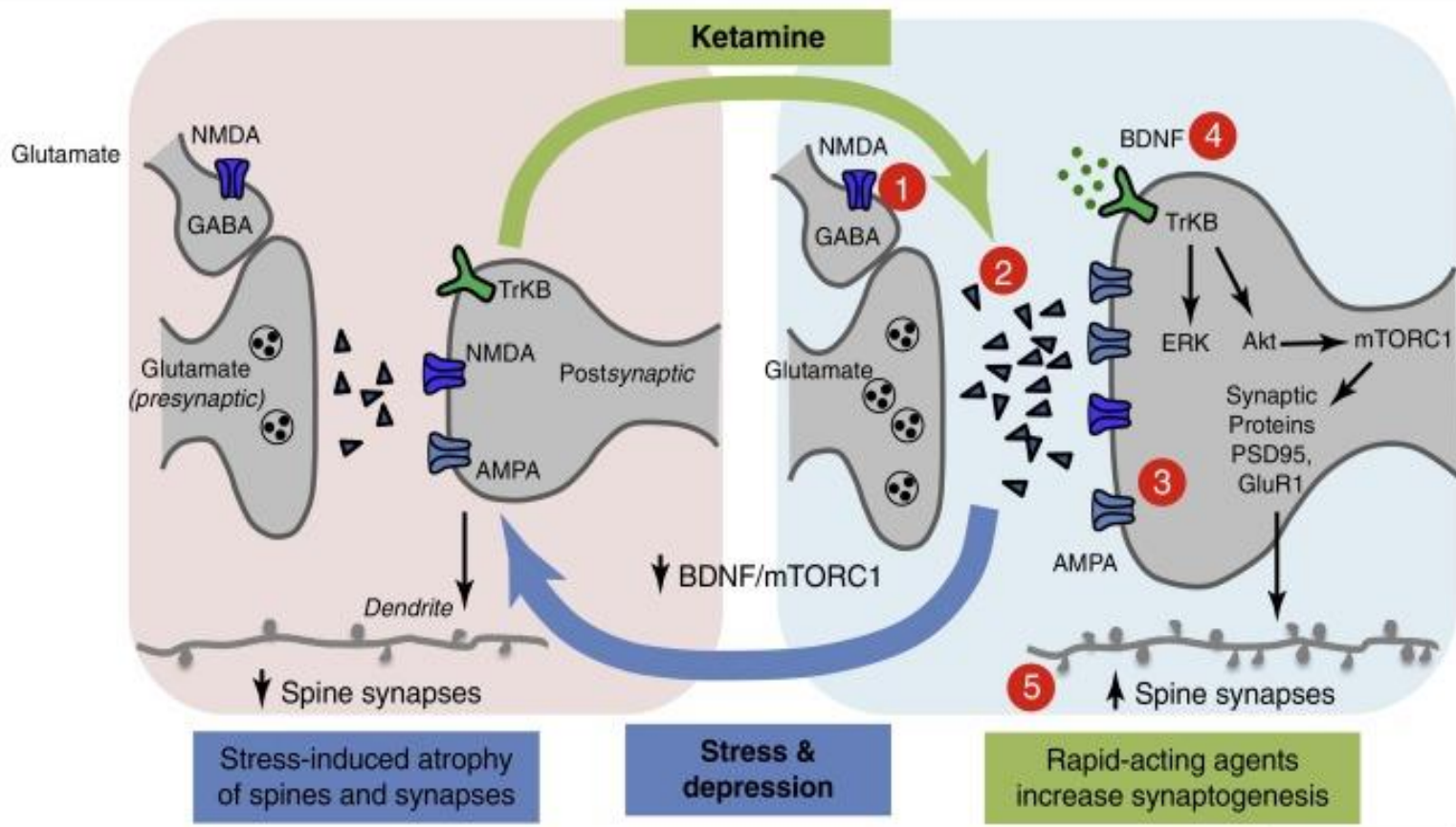


Μεταβολισμός σύνθετος και εξαρτώμενος από στεreo- και regio- εκλεκτικότητα: ετερογένεια στο κλινικό αποτέλεσμα. Οι μεταβολίτες της S-ketamine (κυρίως η υδροξυνορκεταμίνη) είναι ενεργοί

Αντικαταθλιπτική δράση μπορεί να εκδηλωθεί με ενδορινική χορήγηση του φαρμάκου.



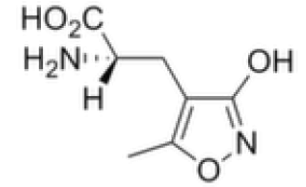
Το φάρμακο συμβάλλει στη πληρέστερη κατανόηση της παθογένειας της κατάθλιψης, αποδεικνύοντας πρακτικά τον ρόλο της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης → AMPA modulators υπό ανάπτυξη ως νέου τύπου αντικαταθλιπτικά φάρμακα.



Drug Discovery Today

Μηχανισμός δράσης (1) η αναστολή του υποδοχέα NMDA σε GABAεργικούς νευρώνες αυξάνει την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος στις συνάψεις (2) και ενεργοποιεί τους μετασυναπτικούς υποδοχείς AMPA (3) => η νευρική εκπόλωση και η εισροή ιόντων ασβεστίου ενεργοποιεί μέσω κυτταρικής σηματοδότησης την έκλυση του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα BDNF (4) και την ενίσχυση των συνάψεων/ συναπτογένεση.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΣΤΟΝ ΥΠΟΔΟΧΕΑ AMPA



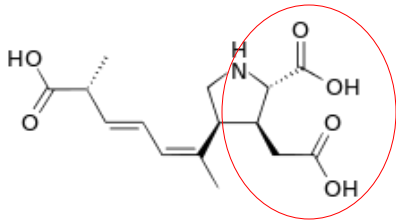
Ο AMPA είναι διάλυλος κυρίως μονοσθενών ιόντων (Na⁺, K⁺).

Κυρίως **μετασυναπτικός υποδοχέας**, ρυθμίζει την ταχεία εκπόλωση των γλουταμινικών συνάψεων.

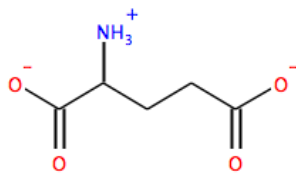
Σημαντικός για τη δημιουργία και διάδοση των επιληπτικών σπασμών - πιθανή εμπλοκή και σε άλλες νευρολογικές/ψυχιατρικές διαταραχές.

Σημαντικός για τη **συναπτική πλαστικότητα (απαντητικότητα μετασυναπτικού νευρώνα)** και τη **διατήρηση της μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης (LTP, Long Term Potentiation: μάθηση + μνήμη)**. Οι (ολιγάριθμοι) μετασυναπτικοί NMDA υποδοχείς είναι επίσης σημαντικοί για την ενίσχυση των συνάψεων (μέσω Ca²⁺σηματοδότησης αυξάνουν τον αριθμό και την σταθερότητα των AMPA υποδοχέων).

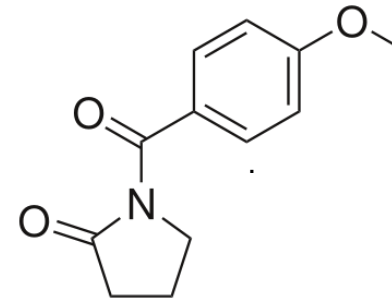
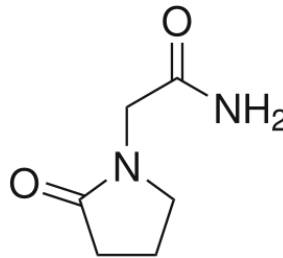
ΘΕΤΙΚΟΙ ΑΛΛΟΣΤΕΡΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ AMPA (ΑΜΡΑκίνες).



Domoic acid

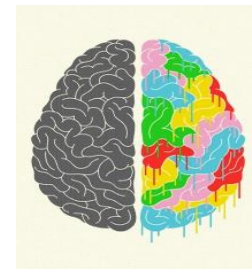


Glutamate

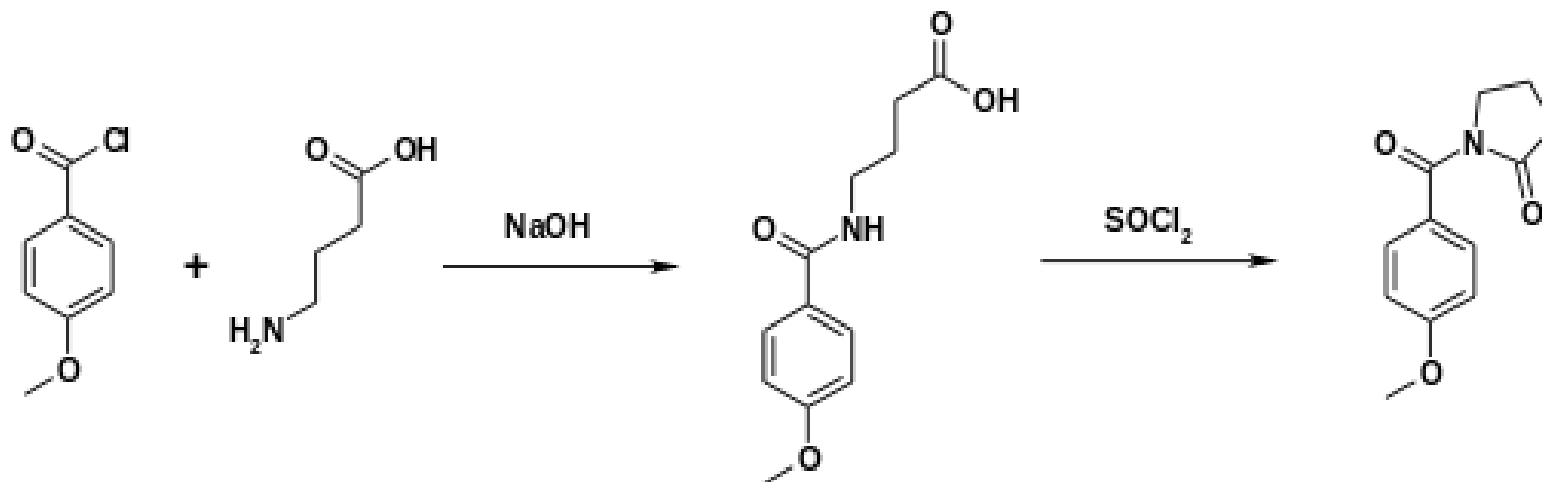


Παράγωγα πυρρολιδόνης, τα **piracetam** και **aniracetam**, επιβραδύνουν την **απευαισθητοποίηση του υποδοχέα AMPA**. Δρουν ως νευροπροστατευτικά σε ηλικιωμένους => ενίσχυση γλουταμινεργικής και χολινεργικής νευροδιαβίβασης, βελτίωση μνήμης και συμπτωμάτων τύπου Parkinson

Προβλήματα: εμπλοκή κ.α. υποδοχέων, excitotoxicity



Θετικός τροποποιητής AMPA: Aniracetam



1-(4-μεθοξυβενζοϋλο)-2-πυρρολιδόνη
N-ανισοϋλο-2-πυρρολιδόνη