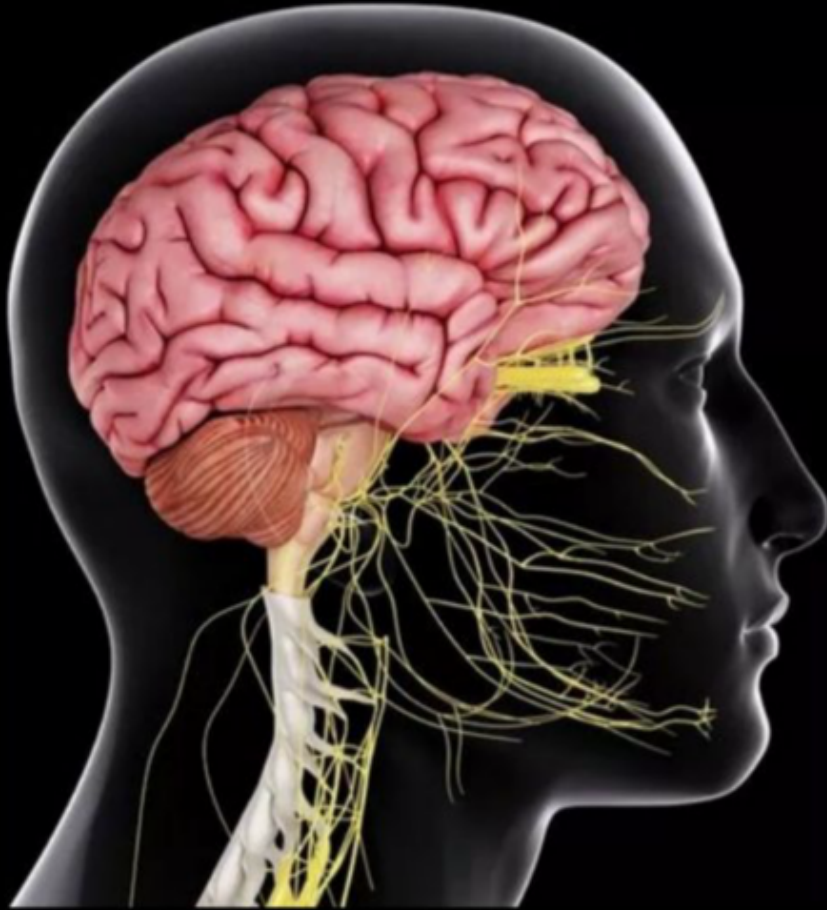




CENTRAL NERVOUS SYSTEM



SUBJECT : Pharmacology

LEC NO. : One

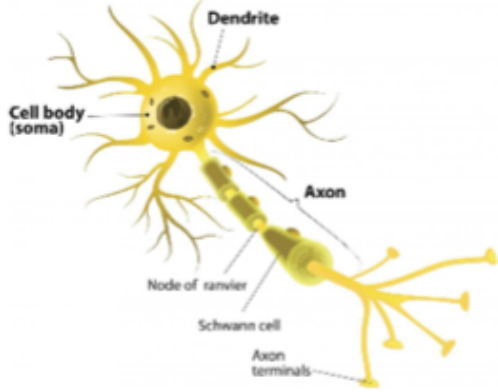
DONE BY : محمد احمد محمد العجو

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

بداية ،، هاي المحاضرة عبارة عن فسيو ، واغلب يلي فيها أشياء احنا عارفينا و أمورها سهلة كثير ان شاء الله ، رح احاول ان شاء الله بالتفاريغ القادمة انه اعمل ملخص مع التفريغ يلم المحاضرة كلها ،، إذا كان معي الوقت الكافي ان شاء الله

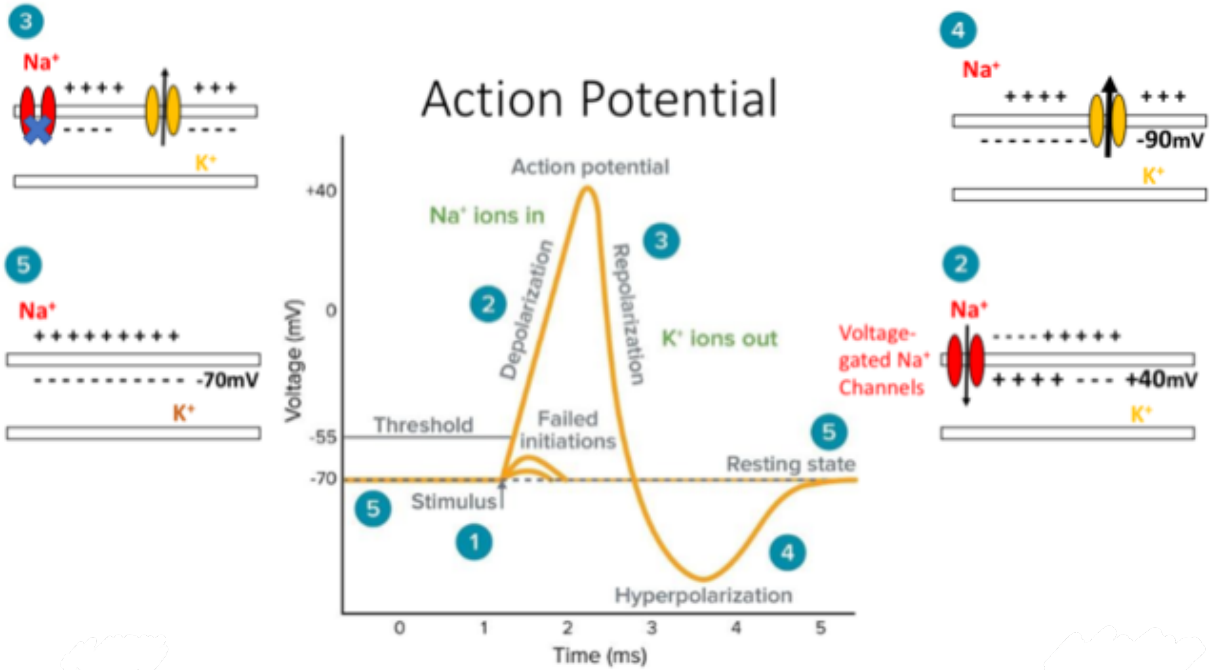
رح يكون لون السلايدات الأسود و كلام الدكتور بالأحمر و الكتاب و الملاحظات الخارجية بالأزرق

نبدأ ،، بسم الله



كلنا بنعرف شو هو العصب ، و بنعرف تركيبه و أخذناه بالمدرسة و بسنة اولى

بنتذكر انه العصب وظيفته انه يعمل و ينقل ال action potential ، ويلي بخلي ال action potential مختلف من عصب لآخر هو طبيعته سواء excitatory or inhibitory



اكيد كلنا بنعرف هاي الرسمة ، يلي بتمثل ال action potential in neuron ، اي action potential لازم يبيلش باشي اسمه ال resting membrane potential ، يعني بكون ال membrane potential = -70 ، لازم تعرف انه ال main intracellular cation هو ال K و ال main extracellular cation هو Na

طيب شو يلي بعمل هاي ال resting membrane potential ؟

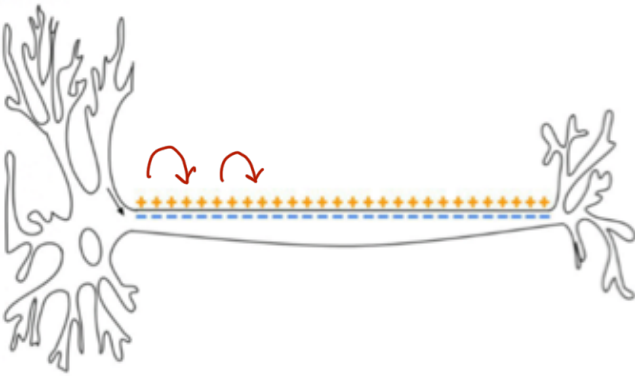
خلينا نجاب الصفحة الجاي 😊👁️

يمكن أغلبنا يجاوب انه ال NA-K pump هي يلي بتعمل ال resting membrane potential ، بس هذا غلط لانه هي بتساهم بال chemical gradient ، انه الصوديوم برا و البوتاسيوم جوا ، بس ما الها دخل بال RMP نفسه ، يلي بعمل ال RMP هو ال potassium channels and sodium channels ، و بالتحديييد ال potassium channels ، و هذا الحكي أخذناه مع دكتورة ايمان بالفسيوولوجي بسنة اولى و ما بدنا ندخل بتفاصيله لانه مش موضوعنا

بنتذكر كيف بصير ال action potential ، بعد ما يجي stimulus يرفع ال MP إلى ال threshold ، يلي هو -55 ، رح تفتح ال sodium channels كلها مع بعض و رح يدخل الصوديوم داخل الخلية بسرعة كبييرة ، و هيك بصير عنا depolarization و بصير ال MP =40 ، و بعدها بتفتح ال potassium channels و بطلع البوتاسيوم إلى خارج الخلية و بصير عنا repolarization لحد ما نرجع لل RMP و بعدها بتبلىش تسكر ال potassium channels

يمكن يصير عنها hyperpolarization نتيجة انه ال potassium channels ما بتسكر مرة وحدة وبتضل فاتحة شوي فيزيد ال MP ، لكن بعد هيك ال Na-K pum بترجع ال RMP و بترجع الصوديوم برا و البوتاسيوم جوا

و نتذكر كمان انه ال AP ما بصير مرة وحدة على طول العصب ، لا بصير على قطعة بعدين بنتقل للقطعة الأخرى



هاي الاستئلة بتلخص الأفكار يلي بالصفحتين الماضيات

The resting membrane potential is established by the electrochemical gradient of K⁺

Depolarization occurs mainly due to the influx of Na⁺

Hyperpolarization occurs mainly due to the efflux of K⁺

The type of ion channel that accounts for rapid depolarization is Voltage-gated Na⁺ Channels

Action potentials move in one direction. T or F?

The Synapse



هون بصير كل ال action لانه مجرد ما وصل ال action potential إلى نهاية العصب خلص رح يصير في releasing لل NT و رح يصير ال action ، حسب طبعا ممكن يكون العصب متصل بعصب آخر او متصل بعضلة او غدة ، المهم انه بكون بده يعمل هدف معين ، طبعا في أنواع كثيرة من ال NT رح نحكي عنها ، و احنا بنسمي العصب بناء على ال NT ، يلي بنتجه ، فمثلا cholenergic N ، يلي بنتجه ، فمثلا adrenergic N ، إلى آخره.

طبعا بدك تكون عارف انه ال NT بكونوا أصلا مخزنين في synaptic vesicles و اول ما يوصل ال AP بتنفرز ، و هون طبعا بين دور ال Ca و ال Ca channels ، ، طبيا احنا بالفارما شو بهمنا من كل هذا الموضوع ؟ بهمنا انه في منطقة التشابك العصبي في كتيير receptors و هاي ال R كلها أماكن ممكن تشتغل عليها ادوية ، ،

رح أعطيكم مثال من عندي ، مرضى ال OCD بوخذوا SSRI ، selective serotonin reuptake inhibitor ، وهذا دوا بعمل تثبيط لإعادة امتصاص ال serotonin إلى ال presynaptic neuron و هيك بتزيد كمية ال serotonin و برضه مرى الاكتئاب هيك لانه بتكون المشكلة نقصان في ال serotonin

Neurotransmitters

- Endogenous chemicals that enable neurotransmission
- Released by the arrival of action potential (depolarization) at the nerve ending

في شروط لل NT عشان اعتبره NT ، لازم يتصنع بفي ال N ، يعني لو ما بتصنع فيه ما يعتبره هيك ، و ثاني اشى لازم ينفرد بس لما يجي AP بس يطلع بشكل عشوائى

What Makes a Chemical Substance a Neurotransmitter?

- 1) The chemical must be synthesized in the neuron.
- 2) When the neuron is active, the chemical must be released and produce a response in some target.
- 3) The same response must be obtained when the chemical is experimentally placed on the target.
- 4) A mechanism must exist for removing the chemical from its site of activation after its work is done

برضه لازم إذا استخدمت هذا ال NT بشكل exogenous ، يعني تجربة ، لازم يعطي نفس المفعول الفسيولوجي اله ، ،
و برضه لازم يكون في pathway عشان أتخلص من هذا ال NT بعد ما يعمل ال action
تاعه

ضروري نعرف شو ال inhibitory و ال
excitatory ، كان الهم سلايد لحاله بس أنا
دمجتهم بهذا السلايد

Types of CNS neurotransmitters:

1. Acetylcholine **most important excitatory in CNS**
- Nicotinic and muscarinic receptors
2. GABA (gamma-aminobutyric acid)
Very important inhibitory NT in the brain and spinal cord
- GABAA and GABAB receptors
3. Glycine **inhibitory NT**
- Glycine receptors
4. Glutamate **most important excitatory in CNS**
- AMPA and NMDA receptor

2+3+4 are amino acids

5. Catecholamines :

Norepinephrine

-adrenergic R **alpha and beta**

Dopamine

-dopamine R **many many receptors**

6. Serotonin

-serotonin R **big family of receptors with different functions**

5+6 are biogenic amines

7. Endogenous opioids **inhibitory NT**

- opioids R

8. Substance p

7+8 are peptides

mixed functions :Excitatory and inhibitory NT الهيم بدك تعرف انه في بناء على ال R

زي ال Serotonin وال dopamine

Excitatory vs Inhibitory

• **Acetylcholine**

• **Amino acids**

❖ **GABA**

❖ **Glycine**

❖ **Glutamate**

• **Biogenic Amines**

❖ **Catecholamines**

Norepinephrine

Dopamine

❖ **Serotonin**

• **Peptides**

❖ **Endogenous opioids**

The basic functioning of neurons in the CNS is similar to that of the autonomic nervous system (ANS). For example, transmission of information in both the CNS and in the periphery involves the release of neurotransmitters that diffuse across the synaptic cleft to bind to specific receptors on the postsynaptic neuron. In both systems, the recognition of the neurotransmitter by the membrane receptor of the postsynaptic neuron triggers intracellular changes. However, several major differences exist between neurons in the peripheral ANS and those in the CNS. The circuitry of the CNS is more complex than that of the ANS, and the number of synapses in the CNS is far greater. The CNS, unlike the peripheral ANS, contains networks of inhibitory neurons that are constantly active in modulating the rate of neuronal transmission. In addition, the CNS communicates through the use of multiple neurotransmitters, whereas the ANS uses only two primary neurotransmitters, acetylcholine, and norepinephrine.

ملخص الفقرة:

وظيفة الأعصاب في ال CNS بتشبهه وظيفة الأعصاب في ال autonomic nervous system يلي درسناها سابقا مع شوية اختلافات يلي هي: ال CNS معقد اكثر، و عدد ال synapses في ال CNS اكثر، و برضه ال CNS فيه شبكة من ال inhibitory neurons يلي بتتحكم في ال action potential، و برضه ال CNS فيه كتييير NT اما ال ANS بس ٢

NEUROTRANSMITTER		POSTSYNAPTIC EFFECTS
	Acetylcholine	Excitatory: Involved in arousal, short-term memory, learning and movement.
BIOGENIC AMINES	Norepinephrine	Excitatory: Involved in arousal, wakefulness, mood, and cardiovascular regulation.
	Dopamine	Excitatory: Involved in emotion, reward systems and motor control.
	Serotonin	Excitatory/inhibitory: Feeding behavior, control of body temperature, modulation of sensory pathways including nociception (stimulation of pain nerve sensors), regulation of mood and emotion, and sleep/wakefulness.
AMINO ACIDS	GABA	Inhibitory: Increases Cl ⁻ flux into the postsynaptic neuron, resulting in hyperpolarization. Mediates the majority of inhibitory postsynaptic potentials.
	Glycine	Inhibitory: Increases Cl ⁻ flux into the postsynaptic neuron, resulting in hyperpolarization.
	Glutamate	Excitatory: Mediates excitatory Na ⁺ influx into the postsynaptic neuron.
NEURO-PEPTIDES	Substance P	Excitatory: Mediates nociception (pain) within the spinal cord.
	Met-enkephalin	Generally inhibitory: Mediates analgesia as well as other central nervous system effects.

و بناء عليه ال effect بختلف، فاحنا حكيينا انه ال acetylcholine هو ال most excitatory، فال action تاعه يكون في ال regulation of movement، learning and memory، ال GABA مثلا هذا ال inhibitory NT ال كثير وظائف، ال dopamine ال علاقة بال emotion و ال movement مشان هيك مشاكل بال dopamine ممكن تعمل motor disorder زي Parkinson disease، و ممكن تعمل اكتئاب و برضه ال serotonin نقصه بعمل اكتئاب

Excitatory Postsynaptic Potentials (EPSP)

- Release of an excitatory NT
- NT binds to its receptor on the postsynaptic neuron
- Influx of Na^+ or Ca^{++} → depolarization

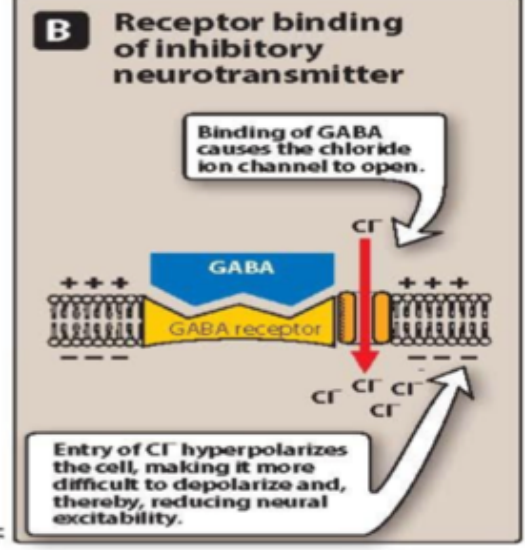
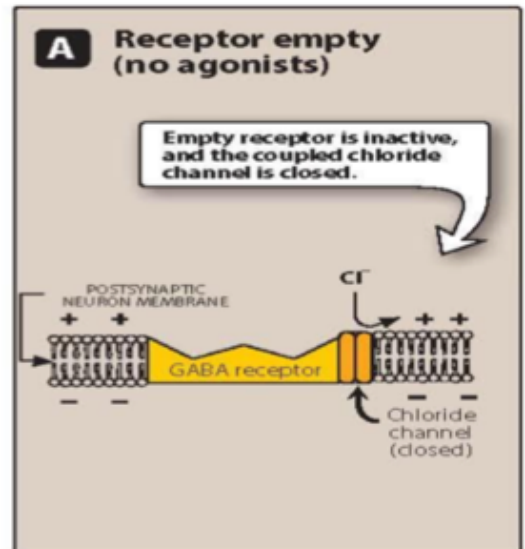
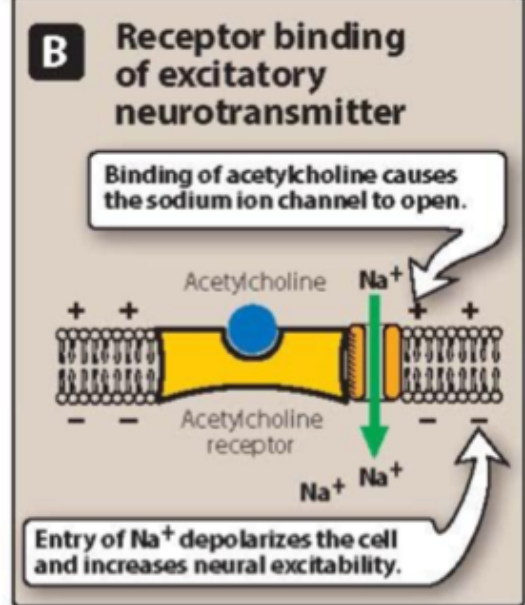
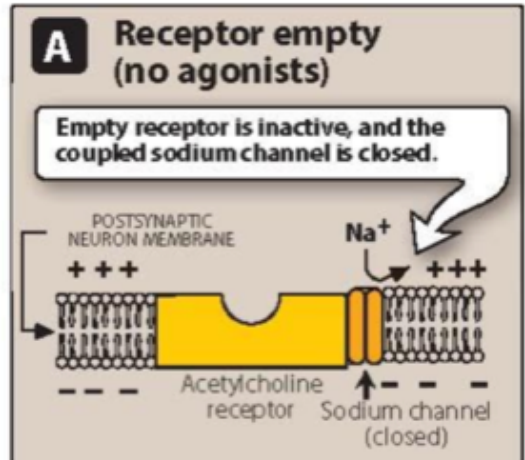
ببساطة بنفرز عنا NT معين ، و لما يرتبط بال R تبعه ، بصير في influx للصوديوم او الكالسيوم و بصير depolarization فبصير ال action potential

Stimulation of excitatory neurons causes a movement of ions that results in a depolarization of the postsynaptic membrane. These excitatory postsynaptic potentials (EPSP) are generated by the following: 1) Stimulation of an excitatory neuron causes the release of neurotransmitters, such as glu- tamate or acetylcholine, which bind to receptors on the postsynaptic cell membrane. This causes a transient increase in the permeability of sodium (Na^+) ions. 2) The influx of Na^+ causes a weak depolarization, or EPSP, that moves the postsynaptic potential toward its firing threshold. 3) If the number of stimulated excitatory neurons increases, more excit- atory neurotransmitter is released. This ultimately causes the EPSP depolarization of the postsynaptic cell to pass a threshold, thereby gen- erating an ali-or-none action potential. [Note: The generation of a nerve impulse typically reflects the activation of synaptic receptors by thou- sands of excitatory neurotransmitter molecules released from many nerve fibers.]

Inhibitory Postsynaptic Potentials (IPSP)

- Release of an inhibitory NT
- NT binds to its receptor on the postsynaptic neuron
- Influx of Cl^- or efflux of K^+ → hyperpolarization

اما هون بنفرز ال NT ، بأدي إلى أنه بصير hyperpolarization ، عن طريق انه يحفز ال influx للبو تاسيوم او انه يحفز دخول ال negative ions أيونات الكلور



Inhibitory pathways

Stimulation of inhibitory neurons causes movement of ions that results in a hyperpolarization of the postsynaptic membrane. These inhibitory postsynaptic potentials (IPSP) are generated by the following: 1) Stimulation of inhibitory neurons releases neurotransmitters, such as γ -aminobutyric acid (GABA) or glycine, which bind to receptors on the postsynaptic cell membrane. This causes a transient increase in the permeability of specific ions, such as potassium (K^+) and chloride (Cl^-). 2) The influx of Cl^- and efflux of K^+ cause a weak hyperpolarization, or IPSP, that moves the postsynaptic potential away from its

The predominant excitatory neurotransmitter in the brain is Glutamate

The predominant inhibitory neurotransmitter in the brain is Glycine

Receptors

1. Ionotropic

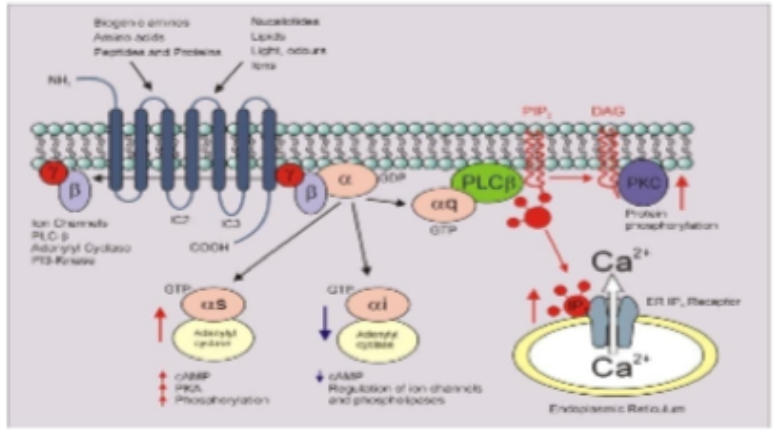
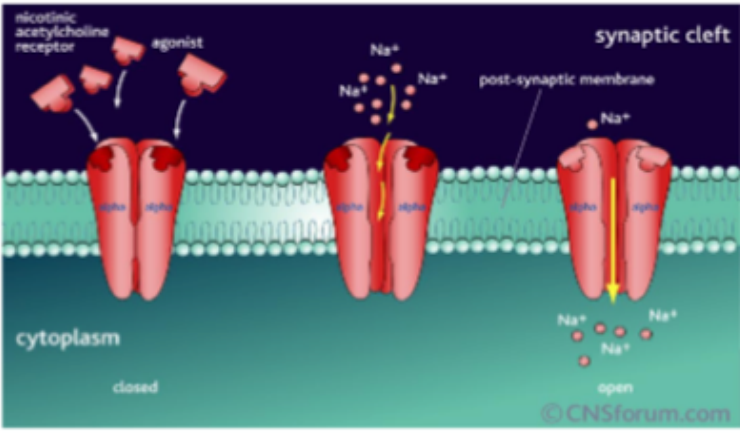
e.g., Ligand-gated ion channels

لازم يربط فيهم ligand ، و هذول يختلفوا عن ال voltage gated ، لانه هذول يفتحوا و يسمروا بناء على تغيير ال voltage

2. Metabotropic

e.g., G-protein coupled receptors

May or may not lead to channel opening



Types of CNS Receptors

- Excitatory:

- Ionotropic receptors:

- Nicotinic acetylcholine receptors

بس يرتبط ال acetylcholine بال nicotinic R بتفتح قنوات الصوديوم ، اما لما يرتبط بال muscarinic R ، هذول بكونوا عبارة عن G protein R لهيك ذكرناه ضمن ال metabotropic R

- Metabotropic receptors:

- Muscarinic acetylcholine receptors

- Dopamine (D1) receptors

- Inhibitory:

- Ionotropic receptors:

- GABAA receptors

بس يرتبط ال NT بهذا ال R بخلي أيون الكلور يدخل و بتالي بعمل hyperpolarization

- Metabotropic receptors:

- Opioid receptors

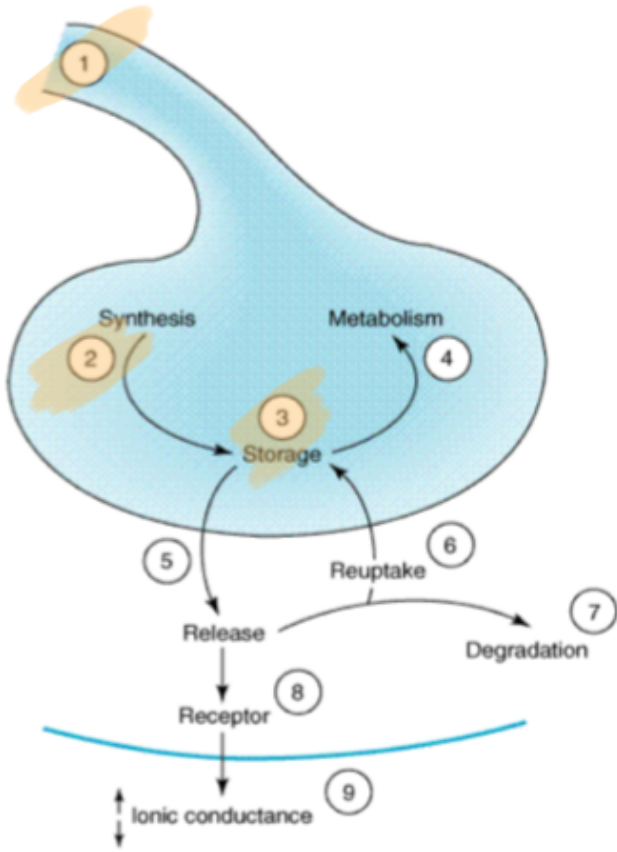
- GABAB receptors

باختصار هاي كلها عبارة عن أمثلة احنا عنا R بتكون ligand gated و R بتكون G protein ، و هاي عبارة عن أمثلة عليهم سواء كان inhibitory or excitatory receptors

Neurotransmitter Cycle

هاي اهم جزئية بهاي المحاضرة لانه ادوية ال CNS بتستريحهم اي خطوة بهاي ال cycle ، يلي بتبدأ بوصول ال action potential بعدين إفراز ال NT بعدين ارتباطه بال postsynaptic R ، و بعدين عمليات ال removing

هسة رح نشرح كل خطوة و كيف بنقدر نستخدمها ، بدي اياك تركز على الأرقام و على الصورة



Sites and Mechanisms of CNS Drug Action

1. Inhibit action potential presynaptically:

- Local Anesthetics
- General Anesthetics

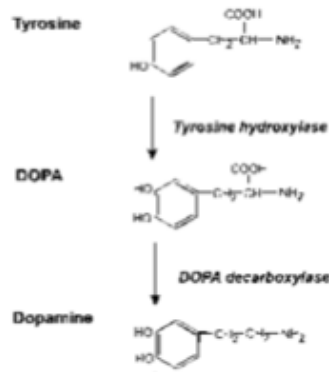
احنا ممكن هون نستهدف ال voltage gated ion channels هيك احنا بنمنع انه يصير في AP ، زي في ال local anesthetics

2a. Inhibit NT Synthesis:

- Tyrosine hydroxylase (catecholamines)
- هذا الإنزيم يساهم في تكوين ال dopamine طيب أنا إذا استهدفت هذا الإنزيم مش بكون منعت تكوين ال NT

2b. Promote NT Synthesis:

- L-dopa
- برضه ممكن استخدم ادوية تزيد تصنيع الدوبامين زي دوا اسمه L-dopa



3. Interference with storage:

- VMAT is inhibited by reserpine

هسة قنوات هي يلي بتسمح لل NT انه يدخل لل vesicles و يصيرله تخزين ، زي ال VMAT ، وانا بقدر استهدفه بدواء اسمه reserpine

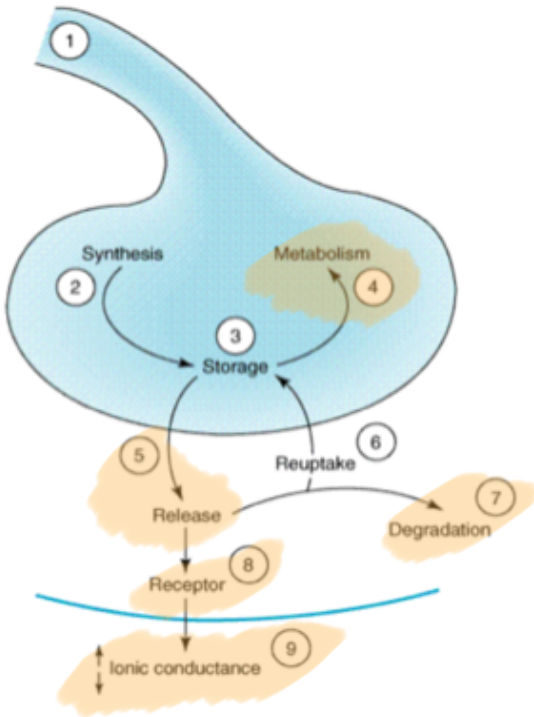
طيب شو رح يصير إذا أنا منعت ال packaging of norepinephrine ?

ما رح يكون في NT عشان اعملها release

4. Metabolism :

-COMT and MAO

هسة هاي الإنزيمات بتساهم في ال metabolism لل NT ، وأنا إذا استهدفتهم رح أزيد ال availability لل NT ، زي مثلا بالأدوية المذكورة ادناه ، يلي إذا اخذتها بتستهدف هاي الأنزيمات و بتزيد ال availability of dopamine



Antiparkinsonian
Antidepressants

5. Release of NT:

•CNS stimulants

8. NT action on receptor:

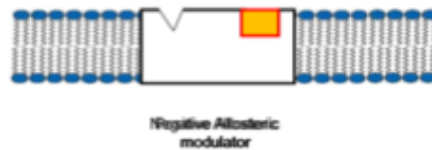
•Agonist

 Ligand



•Antagonist
•Biased agonist
•Allosteric modulators

Allosteric modulator 



9. Intracellular effects:

•cAMP degradation inhibitors

7. Degradation of NT:

•Acetylcholine esterase inhibitors
Alzheimer's Disease