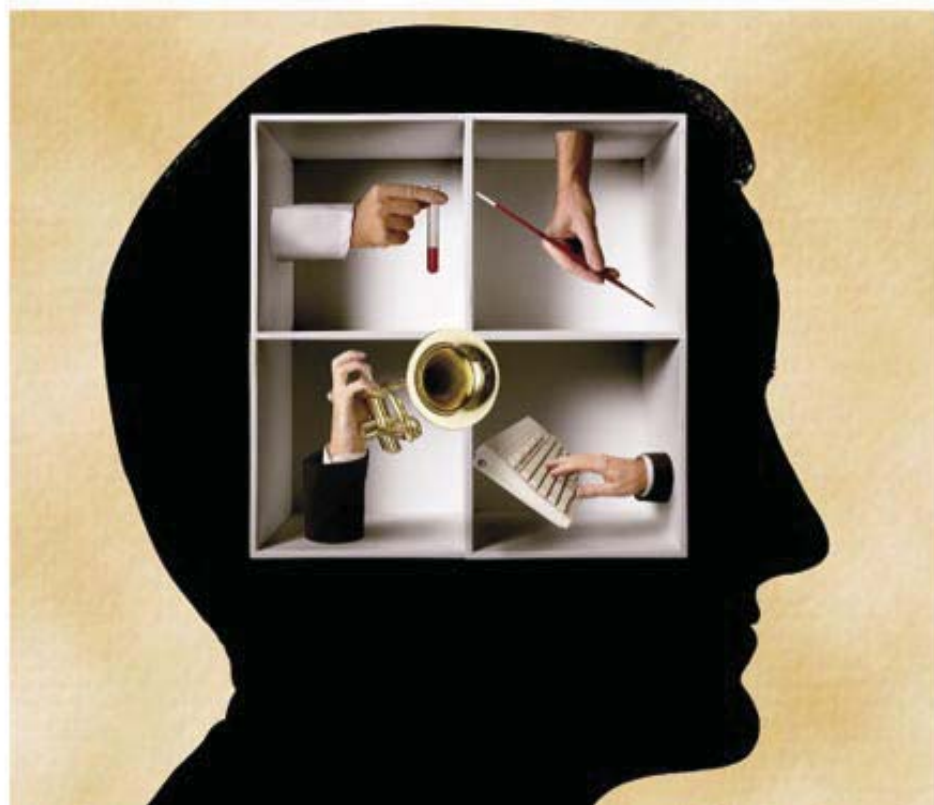


Zdeněk Fišar a kol.

Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie

2., přepracované a doplněné vydání



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Vydání této publikace podpořila společnost Lundbeck.

Autorský kolektiv:

doc. MUDr. Roman Jirák, CSc.

as. RNDr. Petr Bob, Ph.D.

prof. MUDr. Hana Papežová, CSc.

RNDr. Zdeněk Fišar, CSc. et al.

**VYBRANÉ KAPITOLY Z BIOLOGICKÉ PSYCHIATRIE
2., přepracované a doplněné vydání**

Podpořeno výzkumným záměrem MSM0021620849.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, 170 00 Praha 7

tel.: +420 220 386 401, fax: +420 220 386 400

www.grada.cz

jako svou 3692. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Drahúše Mašková

Sazba a zlom Milan Vokál

Počet stran 384

Vydání 1., 2009

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

© Grada Publishing, a.s., 2009

Obrázek na obálce © profimedia.cz

ISBN 978-80-247-2737-0 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6759-8 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

OBSAH

ÚVOD	13
<i>Zdeněk Fišar</i>	
1. ZÁKLADY NEUROBIOLOGIE A NEUROCHEMIE	17
<i>Zdeněk Fišar</i>	
1.1 Neurony	17
1.2 Glie	20
1.3 Membrány	22
1.3.1 Struktura a funkce	22
1.3.2 Složení biomembrán	24
1.3.3 Membránový transport	27
1.3.4 Receptory	29
1.3.4.1 Regulace	29
1.3.4.2 Adaptace	30
1.3.4.3 Inhibice	32
1.3.4.4 Struktura	33
1.3.4.5 Charakteristiky	35
1.3.4.6 Molekulární evoluce receptorů	35
1.3.5 Membránové přenašeče	36
1.3.6 Dynamika buněčných membrán	41
1.3.7 Membránové lipidy a přenos signálu	43
1.3.8 Membránový potenciál	46
1.4 Cytoskelet	48
1.5 Akční potenciál	49
1.5.1 Šíření nervového impulsu	51
1.5.2 Iontové kanály při šíření akčních potenciálů	52
1.5.3 Napětově řízené iontové kanály	54
1.5.4 Struktura a funkce napětově řízených iontových kanálů	56
1.6 Mitochondrie	57
1.6.1 Glykolýza	58
1.6.2 Citrátový cyklus	58
1.6.3 Dýchací řetězec a oxidační fosforylace	59
1.6.4 Monoaminoxidázy	60
1.7 Synapse	61
1.7.1 Typy synapsí	63
1.7.2 Synaptické váčky	64
1.7.3 Funkce chemické synapse	66
1.7.4 Postsynaptický potenciál	68

1.7.5	Synaptická facilitace a deprese	70
1.7.6	Synaptická potenciace	72
1.8	Plasticita neuronů	74
	Použitá a doporučená literatura	75
2.	NEUROTRANSMITERY A RŮSTOVÉ FAKTORY	77
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
2.1	Klasifikace neurotransmiterů	78
2.2	Acetylcholin	80
2.3	Monoaminy	81
2.3.1	Katecholaminy	82
2.3.2	Indolaminy	83
2.3.3	Jiné monoaminy	86
2.4	Aminokyseliny	87
2.4.1	Kyselina glutamová a asparagová	87
2.4.2	GABA a glycin	89
2.5	Puriny	90
2.6	Neuropeptidy	91
2.7	Oxid dusnatý	93
2.8	Růstové faktory	96
	Použitá a doporučená literatura	98
3.	RECEPTORY PRO NEUROTRANSMITERY	99
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
3.1	Efektorové systémy	99
3.2	Farmakologická klasifikace receptorů	102
3.2.1	Acetylcholinové receptory	104
3.2.2	Monoaminové receptory	105
3.2.2.1	Dopaminové receptory	105
3.2.2.2	Adrenergní receptory	105
3.2.2.3	Serotoninové receptory	106
3.2.3	Aminokyselinové receptory	108
3.2.4	Peptidové receptory	109
	Použitá a doporučená literatura	110
4.	NITROBUNĚČNÝ PŘENOS SIGNÁLU	111
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
4.1	G proteiny	111
4.1.1	Heterotrimerní G proteiny	111
4.1.2	Malé G proteiny	113
4.1.3	Aktivace heterotrimerních G proteinů	113
4.1.4	Modulace funkce G proteinů	115
4.2	Signální cesty	117
4.2.1	Adenylátcyklázová cesta	117
4.2.2	Guanylátcyklázová cesta	119
4.2.3	Fosfoinozitolidová cesta	120

4.2.4	Tyrozinkinázová cesta	122
4.2.5	Wnt cesta	123
4.2.6	Glykogensyntázakináza-3	125
4.2.7	Kalcium	126
4.3	Fosforylace mozkových proteinů	127
4.3.1	Proteinkinázy závislé na cyklických nukleotidech	129
4.3.2	Proteinkinázy závislé na kalcium a kalmodulinu ($\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$)	129
4.3.3	Proteinkinázy závislé na Ca^{2+} a fosfolipidu (PKC)	129
4.4	Zpětné vazby v přenosu signálu	130
4.4.1	Presynaptické receptory	132
4.4.2	Křížové propojení na postsynaptické úrovni	133
	Použitá a doporučená literatura	135
5.	PSYCHOFARMAKA A JINÉ PSYCHOAKTIVNÍ LÁTKY	137
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
5.1	Klasifikace psychofarmak	137
5.2	Interakce s membránami	138
5.2.1	Interakce antidepresiv s lipidovými membránami	139
5.2.2	Lokalizace antidepresiv v membráně	143
5.3	Možné působení psychofarmak	146
5.4	Antipsychotika	148
5.4.1	Klasifikace	148
5.4.1.1	Konvenční antipsychotika	148
5.4.1.2	Atypická antipsychotika	149
5.4.2	Mechanismy účinku	151
5.4.3	Nežádoucí účinky	152
5.5	Antidepresiva	153
5.5.1	Klasifikace	154
5.5.2	Primární a následné (dlouhodobé) biochemické účinky	155
5.5.2.1	Primární účinky	155
5.5.2.2	Dlouhodobé účinky	156
5.5.2.3	Nitrobuněčné účinky	157
5.5.2.4	Blokátory α_2 -adrenoceptorů	159
5.5.2.5	Inhibitory monoaminoxidázy	159
5.5.2.6	Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	160
5.5.2.7	Agonisté 5-HT _{1A} receptorů	162
5.5.3	Nežádoucí účinky	162
5.5.4	Neurotrofní účinky antidepresiv	163
5.5.5	Neurotrofní a neuroprotektivní účinky stabilizátorů nálady	165
5.5.6	Regulátory plasticity neuronů	168
5.6	Anxiolytika	170
5.7	Hypnotika	171
5.8	Kognitiva a nootropika	172
5.9	Zneužívané psychoaktivní látky	172
5.9.1	Kanabinoidy	175
5.9.1.1	Fytokanabinoidy	176

5.9.1.2	Endokanabinoidy	178
5.9.1.3	Syntetické kanabinoidy	179
5.9.1.4	Mechanismy působení	179
5.9.1.5	Kanabinoidy a závislosti	181
5.9.1.6	Kanabinoidy a psychotické poruchy	182
5.9.1.7	Kanabinoidy a poruchy nálady	183
5.9.1.8	Terapeutické účinky kanabinoidů	184
5.9.1.9	Souhrn	185
5.9.2	Psychostimulancia	186
5.9.3	Opioidy	187
5.9.4	Halucinogeny	188
5.9.5	Alkohol	189
5.9.6	Nikotin	189
5.9.7	Kofein	190
	Použitá a doporučená literatura	191
6.	LABORATORNÍ METODY V PSYCHIATRII	193
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
6.1	Koncentrace psychofarmak	195
6.2	Hladiny neurotransmiterů a jejich metabolitů	196
6.3	Neuroendokrinní parametry	197
6.4	Enzymy podílející se na syntéze a metabolismu neurotransmiterů	197
6.5	Vlastnosti receptorových systémů	198
6.6	Zpětné vychytávání neurotransmiterů	198
	Použitá a doporučená literatura	199
7.	STRES	201
	<i>Petr Bob</i>	
7.1	Psychobiologické mechanismy stresové odpovědi	201
	Použitá a doporučená literatura	204
7.2	Stres a epileptiformní aktivita	205
7.2.1	Stres, senzitivace a kindling	205
7.2.2	Epileptická aktivita či epileptiformní?	206
7.2.3	Kognitivní a afektivní symptomy podobající se temporální epilepsii	207
	Použitá a doporučená literatura	210
7.3	Stres, psychiatrická onemocnění a poruchy imunitního systému	211
	Použitá a doporučená literatura	212
8.	SCHIZOFRENIE	215
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
8.1	Základní pojmy	215
8.1.1	Výskyt	215
8.1.2	Příznaky	217
8.1.3	Léčba	220
8.2	Neuroanatomické změny	220
8.3	Biologické markery a rizikové faktory	221

8.4	Biologické modely	224
8.4.1	Environmentální modely	224
8.4.1.1	Psychosociální model	224
8.4.1.2	Ostatní environmentální modely	224
8.4.2	Genetické modely	225
8.4.2.1	Monogenové modely	226
8.4.2.2	Model výrazné různorodosti	226
8.4.2.3	Multifaktorový-polygenový model s prahovým efektem	226
8.4.2.4	Směšené nebo kombinované modely	226
8.4.2.5	Kontinuální model	227
8.4.3	Neurovývojová hypotéza	228
8.4.3.1	Vývoj mozku	229
8.4.3.2	Mechanismy zpožděného nástupu onemocnění	230
8.4.3.3	Vývojová neuropatologie	230
8.4.4	Neurochemické hypotézy	232
8.4.4.1	Dopaminová hypotéza	233
8.4.4.2	Jiné monoaminergní hypotézy	235
8.4.4.3	GABAergní hypotéza	236
8.4.4.4	Glutamátergní hypotéza	236
8.4.4.5	Neuropeptidové hypotézy	237
8.4.4.6	Revidovaná dopaminová hypotéza	237
8.4.4.7	Působení antipsychotik a halucinogenů	240
8.4.4.8	Transmetylační hypotézy	242
8.4.4.9	Membránové hypotézy	242
8.4.4.10	Aktivita MAO	243
8.4.5	Jiné biologické modely	243
8.4.5.1	Dyskonekční hypotéza	244
8.4.5.2	Hypotéza mitochondriální dysfunkce	244
	Použitá a doporučená literatura	246
9.	PORUCHY NÁLADY	249
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
9.1	Základní pojmy	249
9.1.1	Výskyt	249
9.1.2	Klasifikace	250
9.1.3	Rizikové faktory	252
9.1.4	Průběh a léčba deprese	253
9.1.5	Úzkost a deprese	254
9.2	Základní biologické přístupy	256
9.2.1	Genetika	259
9.2.2	Stres a poruchy nálady	260
9.2.3	Chronobiologie	263
9.2.4	Neuroendokrinologie	263
9.2.5	Neuroimunologie	265
9.2.5.1	Imunitní odezva při depresi	265
9.2.5.2	Deprese při imunitní odezvě	265

9.2.6	Neurochemie	268
9.2.7	Membránový přenašeč pro serotonin	270
9.2.8	Biologické markery	272
9.3	Vývoj neurochemických hypotéz	277
9.3.1	Neurotransmitterové hypotézy	279
9.3.2	Receptorové hypotézy	280
9.3.2.1	Katecholaminové	281
9.3.2.2	Serotoninové a serotoninové-noradrenalinové	283
9.3.2.3	Další receptorové hypotézy	285
9.3.3	Membránové, transportní a jiné hypotézy	286
9.3.4	Postreceptorové hypotézy	289
9.3.5	Neurotrofní a neurogenní hypotézy	290
9.3.6	Hypotéza mitochondriální dysfunkce	292
9.3.7	Zdokonalená monoaminová teorie	293
9.4	Shrnutí	294
	Použitá a doporučená literatura	295

10. DEMENCE 297

Roman Jiráček

10.1	Úvod	297
10.2	Atroficko-degenerativní demence	298
10.2.1	Alzheimerova choroba	299
10.2.1.1	Další patogenetické řetězce, podílející se na neurodegeneraci u Alzheimerovy choroby	303
10.2.1.2	Genetické faktory Alzheimerovy choroby	303
10.2.2	Možnosti biologického ovlivnění Alzheimerovy choroby	305
10.2.2.1	Acetylcholinergní systém	305
10.2.2.2	Látky blokující NMDA glutamatergní receptor	307
10.2.2.3	Neuronový metabolismus	307
10.2.2.4	Volné kyslíkové radikály	307
10.2.2.5	Zánětlivé reakce	308
10.2.2.6	Hladiny MAO-B	308
10.2.2.7	Nervové růstové faktory	309
10.2.2.8	Další metody	309
10.2.2.9	Perspektivní metody, v současnosti ověřované	310
10.2.3	Demence při Parkinsonově chorobě	311
10.2.4	Difúzní choroba s Lewyho tělisky	312
10.2.5	Progresivní supranukleární obrna (syndrom Steelův-Richardsonův-Olszewskiho)	313
10.2.6	Frontotemporální demence (Pickova choroba a další formy)	314
10.2.7	Huntingtonova chorea	315
10.3	Symptomatické (sekundární) demence	316
10.3.1	Vaskulární demence	316
10.3.1.1	Rizikové faktory vzniku vaskulární demence	317
10.3.1.2	Farmakoterapie	319

10.3.2	Ostatní symptomatické demence	320
10.3.2.1	Demence infekční etiologie	320
10.3.2.2	Demence prionové etiologie	322
10.3.2.3	Metabolické demence	325
10.3.2.4	Posttraumatické demence	333
10.3.2.5	Demence při nitrolebních tumorech	333
10.3.2.6	Demence na podkladě hydrocefalu s normálním tlakem likvoru	335
10.3.2.7	Ostatní symptomatické demence	335
	Použitá a doporučená literatura	336
11.	PORUCHY PŘÍJMU POTRAVY	339
	<i>Hana Papežová</i>	
11.1	Definice	339
11.2	Strukturální a funkční změny v mozku a regulace chuti a potravního chování	340
11.2.1	Zobrazovací metody	342
11.2.2	Neuropsychologické a neurofyziologické poznatky a hladovění	343
11.3	Význam stresu	344
11.4	Neuropeptidy, neurotransmitery a další regulační mechanismy	345
11.4.1	Neuropeptidy	345
11.4.2	Neurotransmitery	346
11.4.3	Role dalších hormonů a cytokinů	347
11.5	Nové biologické paradigma a farmakoterapie	347
11.6	Zvířecí modely a hypotézy vzniku poruch příjmu potravy	349
11.6.1	Genetické zvířecí modely	349
11.6.2	Vývojový model	349
	Použitá a doporučená literatura	351
12.	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	353
	SEZNAM OBRÁZKŮ	361
	SEZNAM TABULEK	365
	REJSTŘÍK	369

ÚVOD

Zdeněk Fišar

Biologická psychiatrie se zabývá duševními poruchami a poruchami chování z hlediska přírodovědeckého, tzn. hledá, zkoumá a vysvětluje jejich příčiny, důsledky a možnosti léčby na základě pozorování změn fyzikálních a chemických procesů v organismech. Změny těchto měřitelných parametrů jsou přitom vztahovány k jistým teoretickým průměrům, chápaným jako určitá „norma“.

Jako věda se biologická psychiatrie snaží postihnout obecné principy a zákony související s duševními poruchami, tj. poznat příčiny a určit následky a možnosti léčby. Podobně jako v jiných oborech jsou na základě získaných poznatků formulovány hypotézy, jejichž ověřováním lze dospět k teoriím a zákonům. Platnost poznatků získaných v psychiatrickém výzkumu je však pro určitou osobu pouze pravděpodobnostní. Je to dáno osobním náhledem na většinu skutečností týkajících se duševního stavu, kdy nemůže být důsledně využívána logika.

Východiskem biologické psychiatrie je předpoklad, že lidská mysl je spojena s lidským tělem do té míry, že duševní poruchy jsou provázeny nebo vyvolávány biochemickými změnami. Přesněji – prvním východiskem je předpoklad jednoty mysli a těla tak, že myšlenky či pocity jsou jedním projevem a biochemické procesy jiným projevem stejné události v mozku. Druhým východiskem je kauzální pojetí všech přírodních procesů, včetně lidské mysli, tj. předpoklad, že vše (tedy i myšlenky, city a pocity) má svou příčinu. Tato kauzalita přitom není jednoduchá, ale zahrnuje jak vlivy vnitřního prostředí (genetické, endokrinní, imunologické, biochemické a další), tak vlivy vnějšího prostředí, neboť jejich provázanost je zřejmá. Z této komplexnosti vyplývá, že následek určité příčiny nemusí být zcela jednoznačný, ale pouze pravděpodobný.

Metody biologické psychiatrie vycházejí především z metod biochemických, biofyzikálních, neurofyzilogických, molekulárně biologických, genetických a v neposlední řadě také zobrazovacích metod mozku. Základní metodologický problém spočívá ve skutečnosti, že v oblasti myšlení nemáme dostatečně citlivé měřicí metody. Dosud známé biochemické děje v centrální nervové soustavě (CNS) neumíme vztáhnout dostatečně přesně a selektivně ani k symptomům duševních poruch, ani k mechanismům jejich vzniku a léčby. Je to dáno složitostí funkce mozku, kdy i jeho „normální“ funkce zahrnují více či méně zjevné (a trvající po kratší či delší dobu) odchylky z rovnováhy, podobně jako u duševních poruch. Další pokrok v tomto směru si lze představit pouze přes hlubší pochopení normálních funkcí mozku.

Problém praktického využití poznatků biologické psychiatrie spočívá v tom, že současné pojetí vědy je neosobní, zatímco duševní porucha je záležitost zcela osobní. Vystává tedy otázka, do jaké míry lze vědecké poznatky z této oblasti prakticky uplatnit. Zřejmě lze očekávat pouze statisticky potvrzenou úspěšnost léčby vycháze-

jící z poznatků o biochemických procesech v mozku. Je to dáno přístupem biologické psychiatrie, která využívá různé axiomy, zákony a pojmy logiky a vědy, vytvořené pro popis skutečnosti z důvodu neschopnosti pochopit ji takovou, jaká je. Tyto modely (matematické, fyzikální a jiné zákony) lze totiž pochopit snáze. Důsledkem tohoto zjednodušení je např. i již zmíněná „statistická“ platnost vědeckých poznatků pro individuální lidskou mysl.

Významná je skutečnost, že lidská mysl je značně nelogická, tj. nerespektuje vždy kauzalitu. Každý dělá, vědomě či nevědomě, řadu nelogických věcí a spoustě idejí věříme, i když nejsou logické nebo pro ně nemáme dostatek informací. Je to jeden z důvodů, proč nikdy nelze říci, že jeden druhého plně chápe. V případě duševních poruch je to zvláště patrné, protože pocity a zážitky jsou při nich obvykle nesdělitelné. Z toho vyplývají potíže s objektivním a dostatečně podrobným klinickým hodnocením stavu nemocných a možností jeho srovnání s různými měřitelnými biologickými parametry. Je potom otázkou, zda dalšími zvyšováními počtu a přesnosti měřených parametrů bude možné nahradit přesnější klinické hodnocení. K lepším výsledkům by mohla přispět změna orientace od pokusů o nalezení biologických a biochemických charakteristik platných pro širokou skupinu nemocných s jednotnou diagnózou k dlouhodobému pozorování jednotlivců, a tedy k určování relativních změn těchto parametrů u jednotlivých osob v průběhu vývoje onemocnění a jeho léčby.

Není dosud jasné, co je primární příčinou vzniku většiny duševních poruch a jaké jsou molekulární mechanismy vedoucí k terapeutickým účinkům používaných léčiv. Ze zřejmých etických důvodů jsou přitom studovány hlavně modelové systémy. Základní postup tohoto výzkumu spočívá v navrhování hypotéz a v jejich experimentálním ověřování. Při formulaci a ověřování hypotéz o molekulárních mechanismech provázejících vznik nebo léčbu duševních poruch vycházejí autoři hlavně z pozorování mechanismů účinků látek s psychotropními účinky. Dosavadní pozorování svědčí o tom, že při duševních poruchách je v určitých oblastech mozku porušen normální přenos nervového signálu, a to zvláště v oblasti chemických synapsí. Nové poznatky lze proto očekávat hlavně od dalšího studia synaptické transmise a neuromodulace.

Předložená práce je úvodem do biologické psychiatrie především z hlediska biochemického, resp. neurochemického. V prvních kapitolách jsou shrnuty základní poznatky o neuronech, synapsích, neurotransmiterech, růstových faktorech a receptorových systémech, uplatňujících se při přenosu nervového signálu (Z. Fišar). Následuje kapitola, v níž jsou shrnuty poznatky o mechanismech působení různých psychotropních látek, především psychofarmak (Z. Fišar). Po výkladu mechanismů účinků stresu na mozkové funkce (P. Bob) jsou zařazeny kapitoly věnující se mechanismům vzniku a léčby vybraných duševních poruch: schizofrenie (Z. Fišar), poruchy nálady (Z. Fišar), demence (R. Jiráček) a poruchy příjmu potravy (H. Papežová). Na konci každé kapitoly je uvedena citovaná a doporučená literatura; jedná se většinou o publikace souhrnného charakteru, uvádějící odkazy na další práce. Při omezení počtu citovaných prací jsme vycházeli z charakteru předložené knihy a ze skutečnosti, že v současné době není obtížné získat z knihovnických databází podrobný přehled literatury vztahující se k vybranému tématu.

Budeme čtenářům vděčni za jakékoli připomínky k obsahu práce nebo za její rozšíření o další kapitoly tak, aby zahrnovala co nejúplněji problematiku studovanou v biologické psychiatrii, a to včetně doporučení pro praxi.

Praha, září 2008

Zdeněk Fišar

1. ZÁKLADY NEUROBIOLOGIE A NEUROCHEMIE

Zdeněk Fišar

Výchozím předpokladem při studiu molekulárních mechanismů vzniku a léčby duševních poruch je narušení rovnováhy v procesech souvisejících s přenosem nervového signálu. Je zřejmé, že pokrok v této oblasti výzkumu je do značné míry vázán na získání nových poznatků o normální funkci mozku. Lidský mozek je ale extrémně složitý systém, tvořený zhruba 100 miliardami neuronů, z nichž každý je napojen až na tisíce dalších neuronů.

Cílem této kapitoly je podat stručný přehled o buněčných a molekulárních vlastnostech neuronů, který má sloužit čtenářům pouze pro zopakování nebo pro získání základní orientace v dalším textu. Další kapitoly jsou věnovány mezibuněčnému a nitro-buněčnému přenosu signálu, tj. funkcím, pro které jsou neurony specializovány.

1.1 NEURONY

Nervové buňky (neurony) jsou biochemicky i anatomicky specializované buňky, schopné přenosu signálu a synaptického kontaktu s jinými neurony; vedou informaci uvnitř CNS a do zbytku těla nebo z něj. Kromě mnoha druhů nervových buněk jsou v mozku také různé typy **gliových buněk** (viz kapitolu 1.2), což jsou malé buňky funkčně spojené s neurony. Stálost vnitřního prostředí CNS udržuje **hematoencefalická bariéra** – zajišťuje regulaci přísunu metabolitů do CNS a odsun zplodin látkové přeměny; významný je především transport glukózy, aminokyselin a iontů.

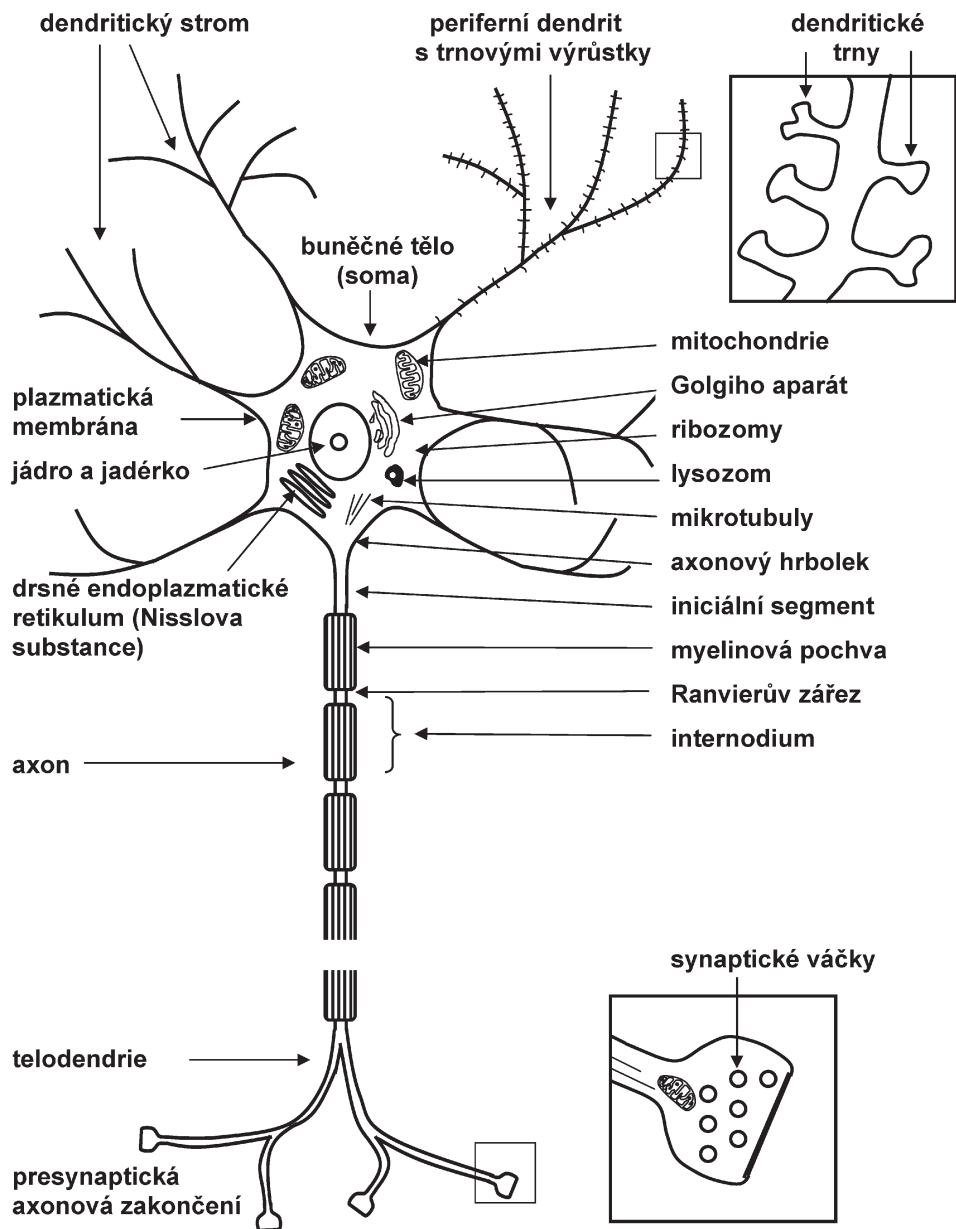
Neurony lze rozdělit podle směru vedení na **afferentní (přívodní) neurony**, které vedou signál od sensorových receptorů do CNS, a **eferentní (odvodní) neurony**, které vedou signál z CNS k efektorům. Podle funkce rozlišujeme neurony motorické, senzitivní a sensorické. **Senzorické receptory** jsou specializovaná nervová zakončení, často kombinovaná s jinými buňkami a vytvářející smyslové orgány. Jako **efektory** jsou označovány hlavně příčně pruhované a hladké svaly. **Interneurony** jsou spojovací neurony s krátkými vlákny; nacházejí se celé v CNS, jsou nejpočetnější a mohou působit na jiné neurony přes postsynaptickou inhibici či excitaci, přes presynaptickou inhibici nebo přes mechanismy, které zvyšují citlivost cílových neuronů k jiným synaptickým vstupům.

Dle funkční klasifikace neuronů podle jejich působení na další neurony se rozlišují **excitační, inhibiční a modulační neurony**. Primárním excitačním neurotransmiterem je často glutamát, inhibičními neurotransmitery jsou především kyselina γ -amino-

máselná (GABA) a glycin, na neuromodulaci se podílejí serotonin, dopamin, acetylcholin, histamin a další.

Neurony obsahují podobné buněčné složky jako jiné buňky, tj. **plazmatickou membránu, jádro, jadérko, jadernou membránu, neuroplazmu a organely** (mitochondrie, hladké endoplazmatické retikulum, ribozomy, drsné endoplazmatické retikulum, Golgiho aparát, lysozomy atd.). **Neuronové buněčné tělo (soma)** kontroluje růst a metabolismus. Kromě běžných buněčných složek mají neurony morfologicky a funkčně odlišné oblasti, které se specializují na přenos signálu: axon, dendrity a synapse. Důležitou složku neuronů tvoří **cytoskelet** – heterogenní síť vláknitých struktur, kterou tvoří navzájem interagující a propojené sítě z mikrotubulů, neurofilament a mikrofilament. Jedná se o vysoce dynamický systém napojený na další buněčné struktury, především na membránu. Vzhledem k velké spotřebě energie nutné pro udržování transmembránových iontových gradientů a pro zajištění plasticity buňky jsou neurony zvláště bohaté na **mitochondrie**. Polyribozomy lokalizované na drsném endoplazmatickém retikulu poblíž jádra tvoří **Nisslovu substanci**, která produkuje specifické neuronové proteiny. Struktura a funkce neuronů a jejich organel je známa z buněčné biologie; pro neurony je specifická existence Nisslovy substance a vyšší hustota mitochondrií (obr. 1.1).

- **Axon (neurit)** je tenký výběžek z neuronového těla k cílovým buňkám dlouhý mikrometry až metry. Může se větvit, ale obvykle až v oblasti svého zakončení. Membrána axonu je specializovaná na rychlý přenos elektrického signálu – **akčního potenciálu**. Z buněčného těla vychází axon z oblasti kuželovitého zesílení, označované jako **axonový hrbolek**. První oddíl axonu se nazývá **iniciální segment**. **Presynaptické axonové zakončení** je specializovaná struktura na konci axonu, která ukládá a uvolňuje transmitery aktivující cílové buňky; obsahuje především mitochondrie a synaptické váčky (měchýřky) s neurotransmitery.
- **Dendrity** jsou výběžky (obvykle z buněčného těla), které přijímají signály od jiných nervových buněk; synaptický vstup na dendritech kontroluje elektrickou aktivitu neuronu. Dendrity jsou silnější a kratší než axon, často hodně větvené, takže vytvářejí **dendritický strom**. Na dendritech některých neuronů lze pozorovat malé zesílené výběžky – **dendritické trny**, které jsou místem vstupu, a někdy také výstupu, informace do/z buňky.
- **Synapse** je místo kontaktu mezi nervovými buňkami, kde je přenášen signál. Chemická synapse je tvořena **presynaptickou částí, synaptickou štěrbinou a postsynaptickou částí**. Odezva na neurotransmitter uvolněný z části presynaptické může vzniknout jak v části postsynaptické (transdukce signálu), tak presynaptické (zpětná vazba). Při přímé synaptické transmissi je působení neurotransmiteru omezeno na synaptickou štěrbinu a jeden presynaptický neuron přímo mění stav určitého postsynaptického neuronu. Při neuromodulaci mohou transmitery uvolněné z malé skupiny neuronů difundovat na větší vzdálenost, a působit tak na větší množství neuronů.



Obr. 1.1 *Struktura neuronu*

Poznámky:

- U některých typů neuronů může být buněčné tělo lokalizováno uvnitř axonu nebo k němu může být připojeno ze strany. Některé neurony nemají axony.
- Pojmenování „axon“ by se správně mělo používat pouze pro neurity obalené gliovou pochvou, v literatuře je však obvyklé použití tohoto označení pro holé i obalené neurity.

1.2 GLIE

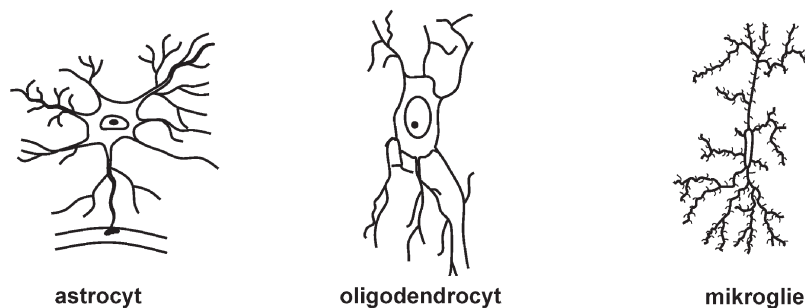
Počet **gliových buněk (neuroglií, glií)** v lidském mozku převyšuje počet neuronů 10krát až 50krát a tvoří více než polovinu objemu CNS; nejsou elektricky excitovatelné, a tudíž neprodukují akční potenciály. Glie poskytují neuronům podporu a ochranu tím, že je obklopují, a udržují tak jejich prostorové uspořádání, dodávají neuronům živiny a kyslík, izolují je od sebe a podílejí se na likvidaci patogenů. Hlavní typy gliových buněk jsou mikroglie, astrocyty (též označovány jako astroglie, makroglie), oligodendrocyty (též oligodendroglie) a ependymové buňky (fylogeneticky i ontogeneticky nejstarší glie) – obr. 1.2.

Mikroglie jsou nejmenší gliové buňky v CNS, kde nemají žádnou přednostní lokalizaci. Díky vysoké pohyblivosti a schopnosti fagocytovat slouží jako úklidové buňky. **Astrocyty** často přicházejí do styku jak s neurony, tak s vlásečnicemi; lze je rozdělit na vláknité (fibrózní), vyskytující se hlavně v bílé hmotě, a protoplazmatické, lokalizované zvláště v šedé hmotě. Pro astrocyty je typická existence mnoha výběžků z buněčného těla. Jednotlivé astrocyty jsou propojeny přes těsná spojení („gap junction“). **Oligodendrocyty** tvoří kolem axonů v CNS myelinovou pochvu; v periferním nervovém systému mají tuto úlohu **Schwannovy buňky**, které jsou další třídou gliových buněk. Myelinová pochva umožňuje rychlejší vedení impulsů axonem. Hlavní úloha myelinové pochvy spočívá v elektrické izolaci jednotlivých částí axonu, tj. v izolaci axoplazmy od mimobuněčné tekutiny.

Tvorba myelinové pochvy je nejlépe poznána úloha glií. Jejich další funkce spočívají v podpoře migrace neuronů a růstu axonů, účasti na uptake a metabolismu neurotransmiterů, příjmu a pufrování iontů z mimobuněčného prostředí, vychytávání a odstraňování zbytků odumřelých neuronů. Další možné poslání glií spočívá v oddělování skupin neuronů a jejich elektrické izolaci, v podpoře tvorby a udržování struktury neuronů, vyživování neuronů a snad i v držení informací a paměti. Ukázalo se, že glie se mohou účastnit i přenosu signálu v mozku. Např. astrocyty mají receptory pro některé neurotransmitery a po jejich aktivaci dochází ke změnám koncentrace Ca^{2+} v cytosolu, které se mohou přenášet na další astrocyty i na okolní neurony. Glie jsou aktivními účastníky synaptické transmise, neboť vychytávají některé neurotransmitery ze synaptické štěrbin a mohou uvolňovat adenosin trifosfát (ATP) a snad i neurotransmitery. Oproti neuronům jsou glie schopny mitózy.

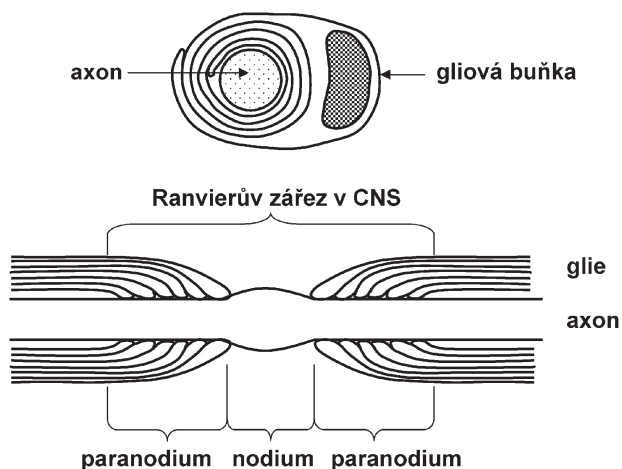
Myelinová pochva vzniká kolem mnoha axonů v savčím nervovém systému tím, že výběžek oligodendrocytu nebo Schwannovy buňky spirálovitě obalí axon mnoha vrstvami (10–150) své membrány bohaté na lipidy (obsah lipidů 79 %), přičemž je vytlačena cytoplazma z prostoru mezi dvěma vrstvami membrány (obr. 1.3). Oligodendrocyty mohou vysílat výběžky a tvořit myelinovou pochvu i na více blízkých axonech v CNS. Jedna Schwannova buňka může zaujmout až 1 mm délky axonu v periferním nervovém systému. Několikamikrometrová přerušeni v myelinové pochvě mezi vedlejšími gliovými buňkami se nazývají **Ranvierovy zářezy**. **Internodium** je oblast pokrytá gliovou buňkou mezi dvěma Ranvierovými zářezy. Elektrický proud může snadno protékat přes axonovou plazmatickou membránu pouze v místě Ranvierových zářezů, což zvyšuje rychlost přenosu akčního potenciálu podél axonu. Kromě izolační funkce byly popsány i další interakce mezi Schwannovými buňkami a neurony, které vedou např. k ovlivnění proliferace Schwannových buněk

nebo diferenciace neuronů. Některé neurony mají pouze tenkou gliovou pochvu (bez specializovaných myelinových vrstev) a vedou impulsy mnohem pomaleji.



Obr. 1.2 Gliové buňky v CNS

Podle: Levitan, I. B., Kaczmarek, L. K.: The Neuron. Cell and Molecular Biology. 3rd Ed. Oxford, Oxford Univ. Press 2002.



Obr. 1.3 Myelinová pochva v CNS

Podle: Němeček, S. et al.: Neurobiologie. Praha, Avicenum 1972.
 Levitan, I. B., Kaczmarek, L. K.: The Neuron. Cell and Molecular Biology. 3rd Ed. Oxford, Oxford Univ. Press 2002.

1.3 MEMBRÁNY

Mnoho základních buněčných procesů, včetně zpracování informací souvisejících s nitrobuněčným nebo mezibuněčným přenosem signálu, se odehrává v plazmatických membránách nebo jiných membránových strukturách. V této kapitole jsou uvedeny pouze základní informace o stavbě a vlastnostech membrán s ohledem na jejich funkci při šíření nervového signálu.

1.3.1 STRUKTURA A FUNKCE

Biomembrány jsou tenké vrstvy oddělující buňku nebo její části od okolního prostředí. Jsou tvořeny vhodně uspořádanými lipidy a proteiny s malým množstvím vázaných cukrů. Jejich funkce spočívá v aktivní regulaci složení nitrobuněčného prostředí. Plazmatická membrána ohraničuje celou buňku, další membrány vymezují řadu organel eukaryot (jádro, mitochondrie, endoplazmatické retikulum, Golgiho aparát, synaptické váčky atd.).

Buněčné membrány jsou tvořeny především lipidy, steroly, proteiny, glykolipidy a glykoproteiny. Mají jednotný organizační princip, tj. uspořádání většiny membránových lipidů do dvojné vrstvy (o tloušťce kolem 6 nm) s více či méně zanořenými proteiny (obr. 1.4). Poměr lipidů, proteinů a cukrů (vázaných v glykolipidech a glykoproteinech) se u různých membrán velmi liší. Lipidy tvoří 24 % (ve vnitřní membráně mitochondrií) až 79 % (v myelinové pochvě), proteiny 18–76 % a cukry 2–10 % z celkové hmotnosti membránových molekul. Lipidová část membrán je směsí především fosfolipidů, glykolipidů, sfingomyelinu, kardiolipinu a cholesterolu, přičemž zastoupení těchto složek je v různých membránách velmi odlišné.

Značná část buněčných proteinů se vyskytuje pouze v membránách. Membránové proteiny zajišťují řadu specifických procesů spojených s transportními a rozpoznávacími funkcemi membrán (pumpy, nosiče, iontové kanály, receptory, enzymy apod.). Podle spojení s membránou se tyto proteiny rozdělují na **integrální** (vážou se k membráně poměrně silně hydrofobními vazbami; jsou zanořeny do dvojné vrstvy nebo ji překlenují) a **periferní** (vážou se k povrchu membrán slaběji, obvykle iontovými nebo vodíkovými vazbami k integrálním proteinům; často jsou v membráně uchyceny pomocí glykosylfosfatidylinozitolové kotvy). Integrální proteiny jsou amfifilní, neboť části vystavené vodnému prostředí jsou polární, zatímco části uvnitř membrány jsou na svém povrchu hydrofobní. Není znám protein, který by byl v membráně zcela ukryt, a nebyl tedy v interakci s vodným prostředím vně či uvnitř buňky. Základními atributy biomembrán jsou:

- propustnost a řízený transmembránový transport látek;
- dynamika membránových molekul;
- elektrické vlastnosti.