

Endogenní opioidní systém

Historie opia v kostce

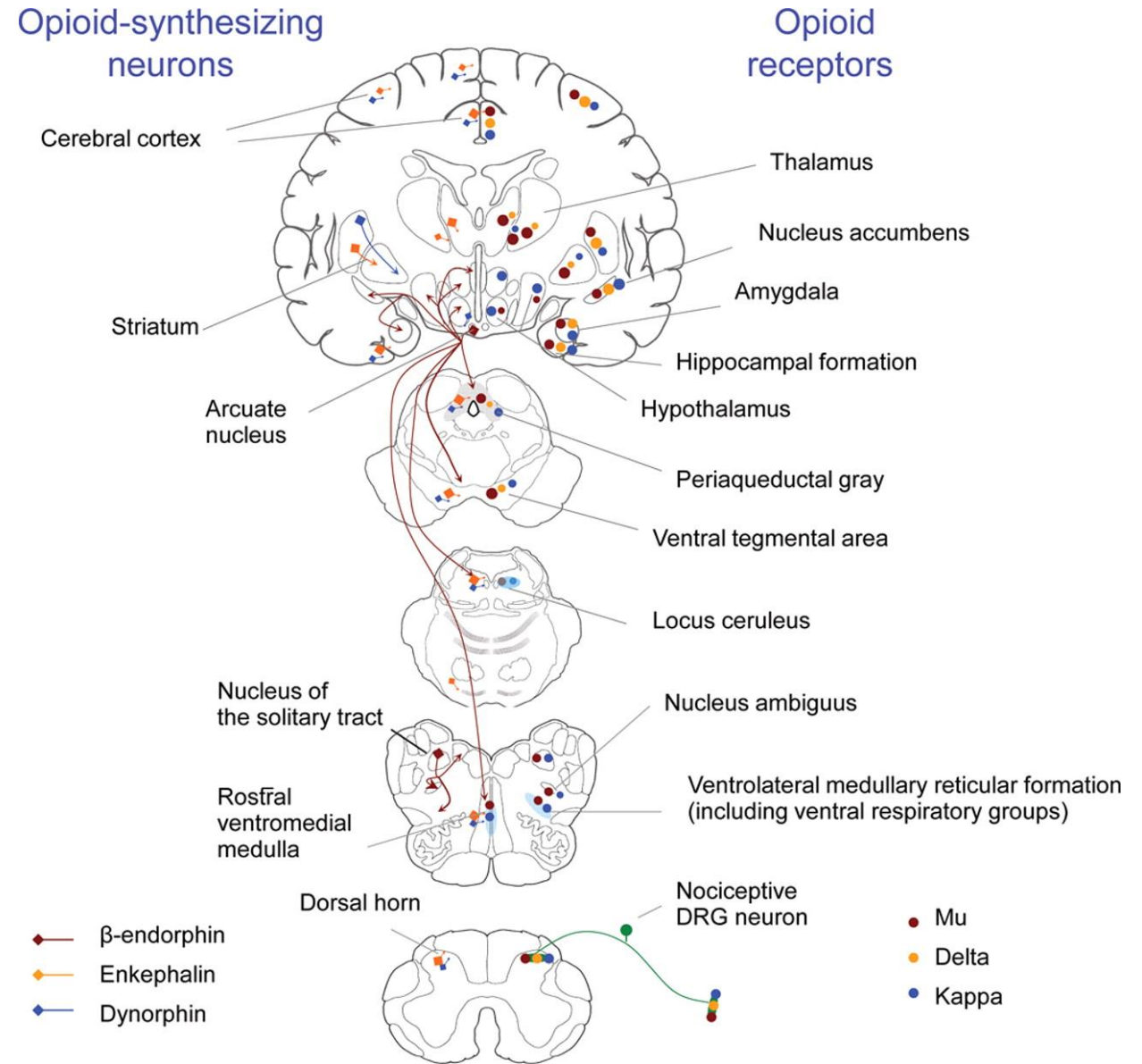


- První písemná zmínka o máku se objevuje na sumerských tabulkách z 3. tisíciletí př. n. l., kde se pro něj používá znak, který znamená „radost“.
- Egyptské opium, zvané též thébské, dosahovalo nejvyšší kvality z celé středomořské oblasti
- Homér : „dává zapomenout na všelikou stráž“
- Mák byl od pradávna spojován s bohyní plodnosti Démétrou.
- Bezdětné manželky nosily brože a jehlice ve tvaru makovice.
- Zamilovaní třeli suché listy máku a podle praskotu hádali budoucnost svého vztahu.
- V Římě se opium s velkou oblibou používalo k euthanasii. Euthanasie byla pokládána za doklad morální velikosti:
- „z darů, kterými může příroda obšťastnit člověka, není většího, než včasná smrt“
- (Plinius Starší, Nat. Hist.)



Co je „endogenní opioidní systém“?

- Systém endogenních látek s afinitou k opioidním receptorům
- CNS (mozkový kmen, thalamus, hypothalamus, limbický systém, mícha) i mimo CNS (periferní smyslová nervová vlákna, nemyelinizovaná C a myelinizovaná A δ vlákna, buňky imunitního systému)
- Homeostatické a další funkce
- Bolest



Endogenní opioidní peptidy

Prekurzorové peptidy

- POMC
- Preproenkefalin
- Preprodynorfin

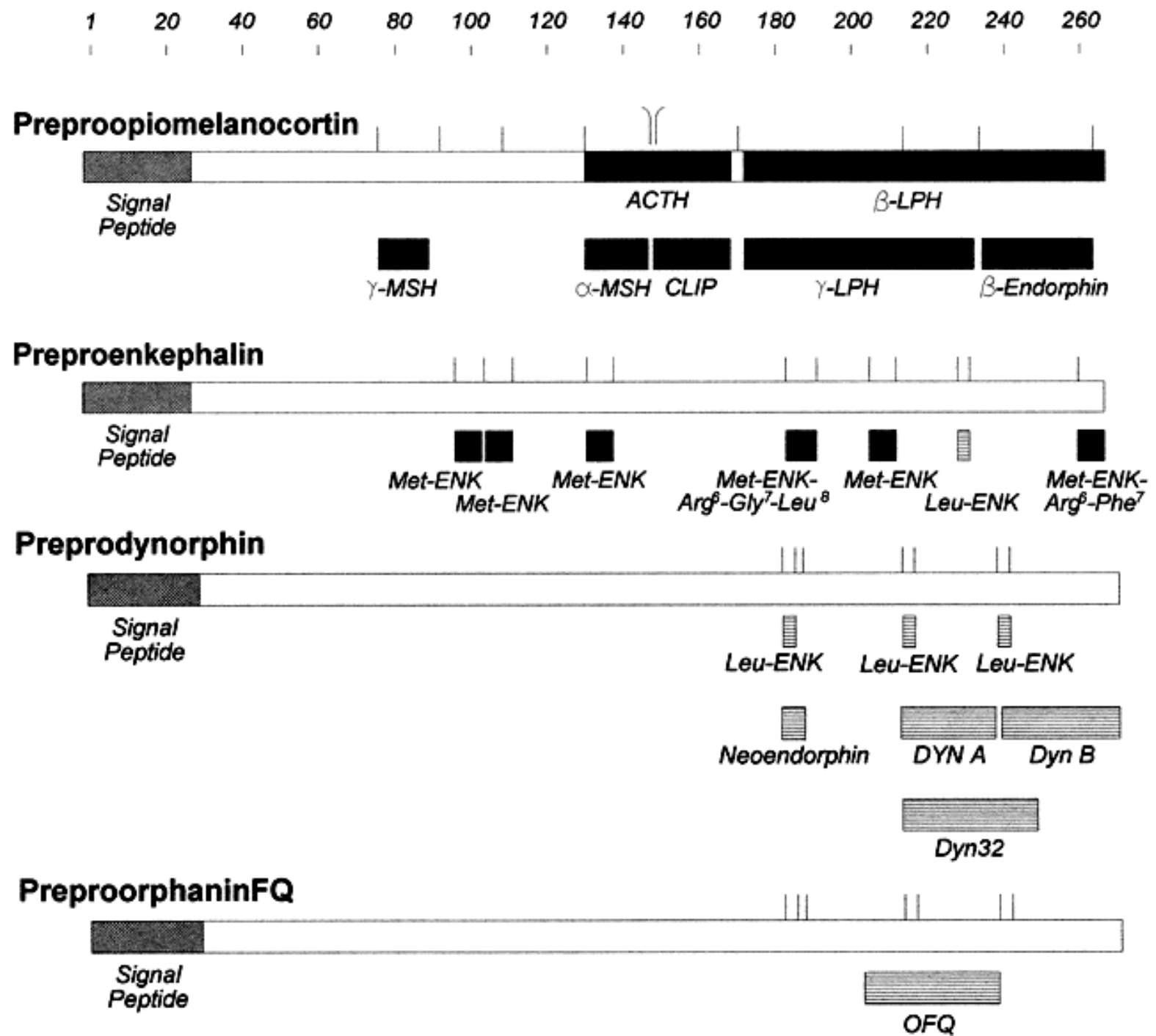


Endogenní opioidní peptidy

- Endorfiny
- Enkefaliny
- Dynorfiny
- Endomorfiny

Opioid motif

Tyr-Gly-Gly-Phe-(Met/Leu)

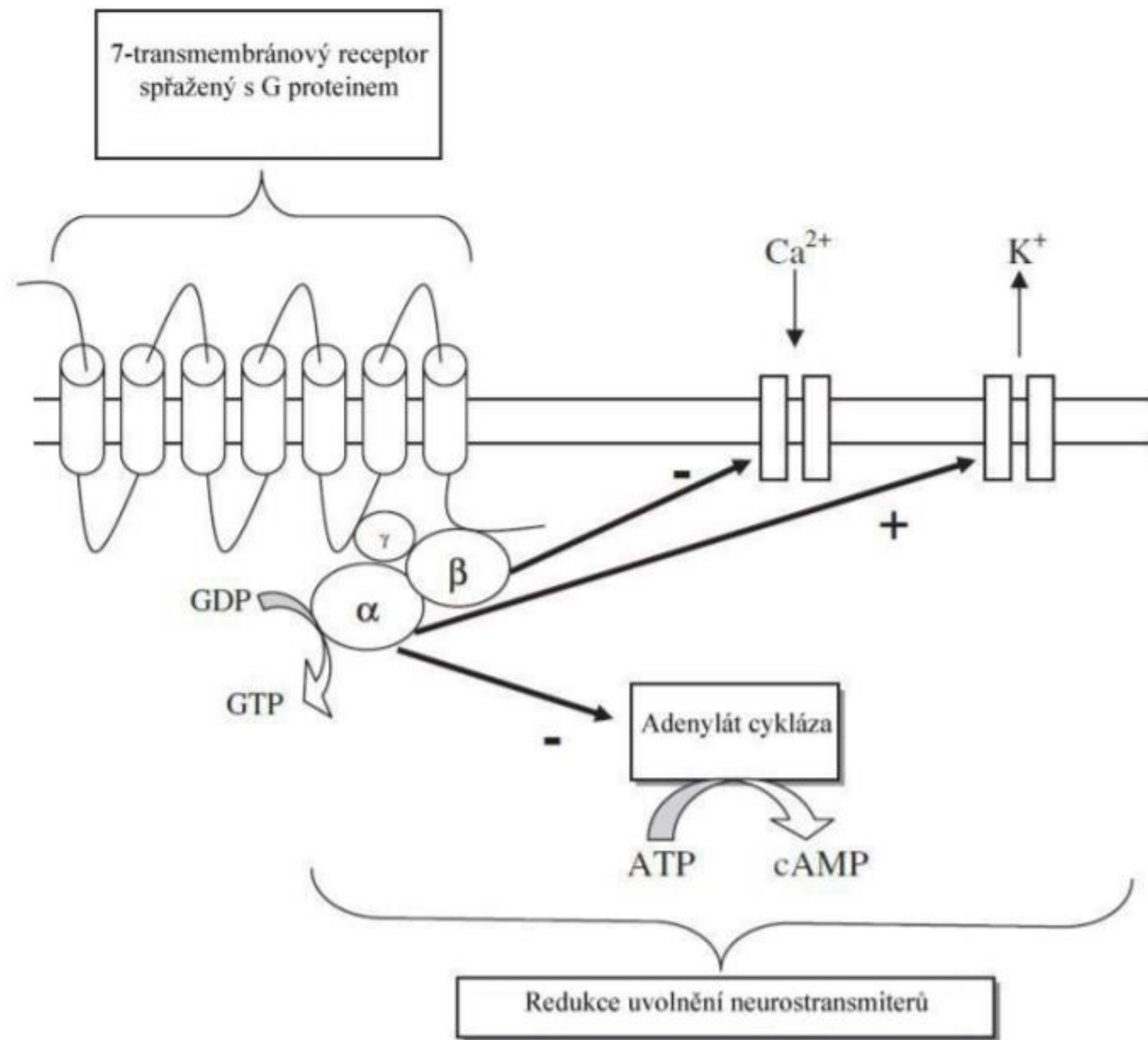


Opioidní receptory

- DOR – δ opioidní receptor
- MOR – μ opioidní receptor
- KOR – κ opioidní receptor
- NOR – N/OFQ opioidní receptor

Receptor	CNS Location	Response on activation
μ	Brain (laminae III and IV of the cortex, thalamus, periaqueductal gray), spinal cord (substantia gelatinosa)	μ_1 -supraspinal analgesia, physical dependence; μ_2 -Respiratory depression, miosis, euphoria, reduced gastrointestinal motility, physical dependence
κ	Brain (hypothalamus, peri-aqueductal gray, claustrum), spinal cord (substantia gelatinosa)	Spinal analgesia, sedation, miosis, inhibition of antidiuretic hormone release
δ	Brain (pontine nucleus, amygdala, olfactory bulbs, deep cortex)	Analgesia, euphoria, physical dependence

CNS-Central nervous system



Funkce	Typ receptoru	Anatomie
Regulace chuti, příjem potravy	μ, δ, κ	Ventrální tegmentální oblast
Kardiovaskulární regulace	μ, δ, κ	Nucleus tractus solitarius
Rovnováha tekutin	κ diuréza μ antidiuréza	Hypothalamus a střevo (κ)
Endokrinní odpovědi		Hypothalamus
<i>Stimulační efekt</i>		
Růstový hormon	δ	
ACTH	μ, κ	
Prolactin	μ, κ	
<i>Inhibiční efekt</i>		
Luteinizační hormon	μ, δ	
Vasopressin	κ	(také nucleus tractus solitarius)
Oxytocin	μ, κ	
Inhibice bolesti	μ, δ	Supraspinální, spinální
	δ	medulární retikulární formace
	κ	spinální
Respirace	μ, δ mohou způsobovat respirační depresi	Mozkový kmen
Lokomoce	μ zvyšuje aktivitu	A9, A10 DA systém
	κ sedace	A10 DA systém
Termoregulace	μ může způsobit hypotermii	Hypothalamus
	δ může způsobit hypertermii	

Endorfiny

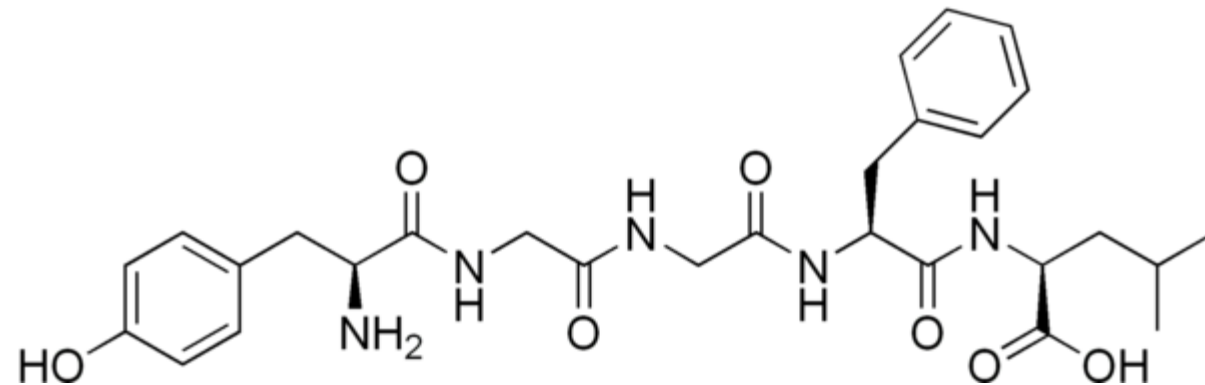
μ / δ

- Alfa, **beta**, gama a delta
- Hypofýza/hypothalamus a jinde
- Namáhavé cvičení/fyzická aktivita, bolest, orgasmus
- Analgezie a pocity „pohody“
- Mobilizace imunitního systému?
- Tvorba emočních vazeb
- Příjem potravy
- *Stejný účinek při bolesti ale jiný při stresu*

Enkefaliny

μ / δ

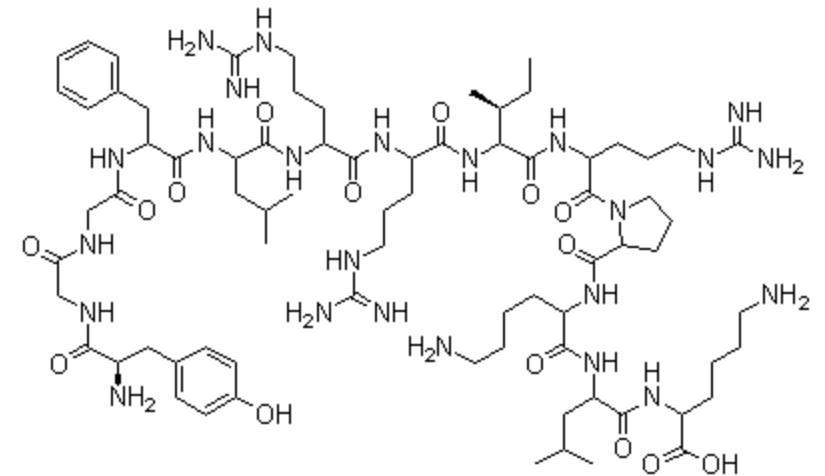
- Met-/Leu-
- Místa CNS související s vnímáním bolesti, chováním, motorickou kontrolou a neuroendokrinními funkcemi
- T buňky, makrofágy, žírné buňky
- Vzrušení, fyzická námaha, sexuální aktivita, strach



Dynorfiny

μ / κ

- A a B
- Periaqueduktální šedá hmota, prodloužená mícha
- Části míchy podílející se na přenosu bolesti
- Hypothalamus, hipokampus, mesencephalon
- Mechanická a termální hyperalgezie

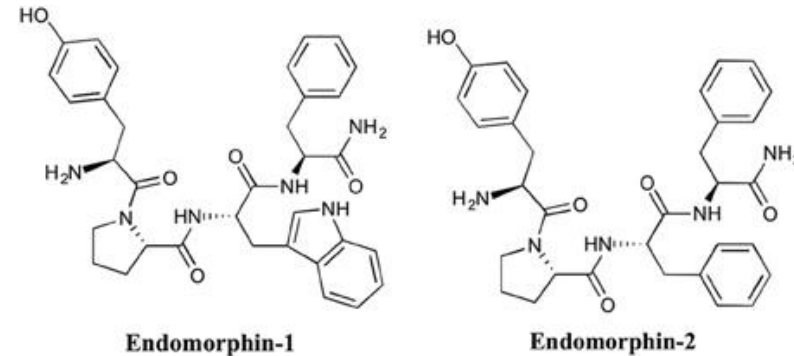


H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-OH

Endomorfiny

μ

- 1 a 2
- Heterogenní distribuce v CNS
- Antinocicepční funkce
- Vazodilace zprostředkovaná NO



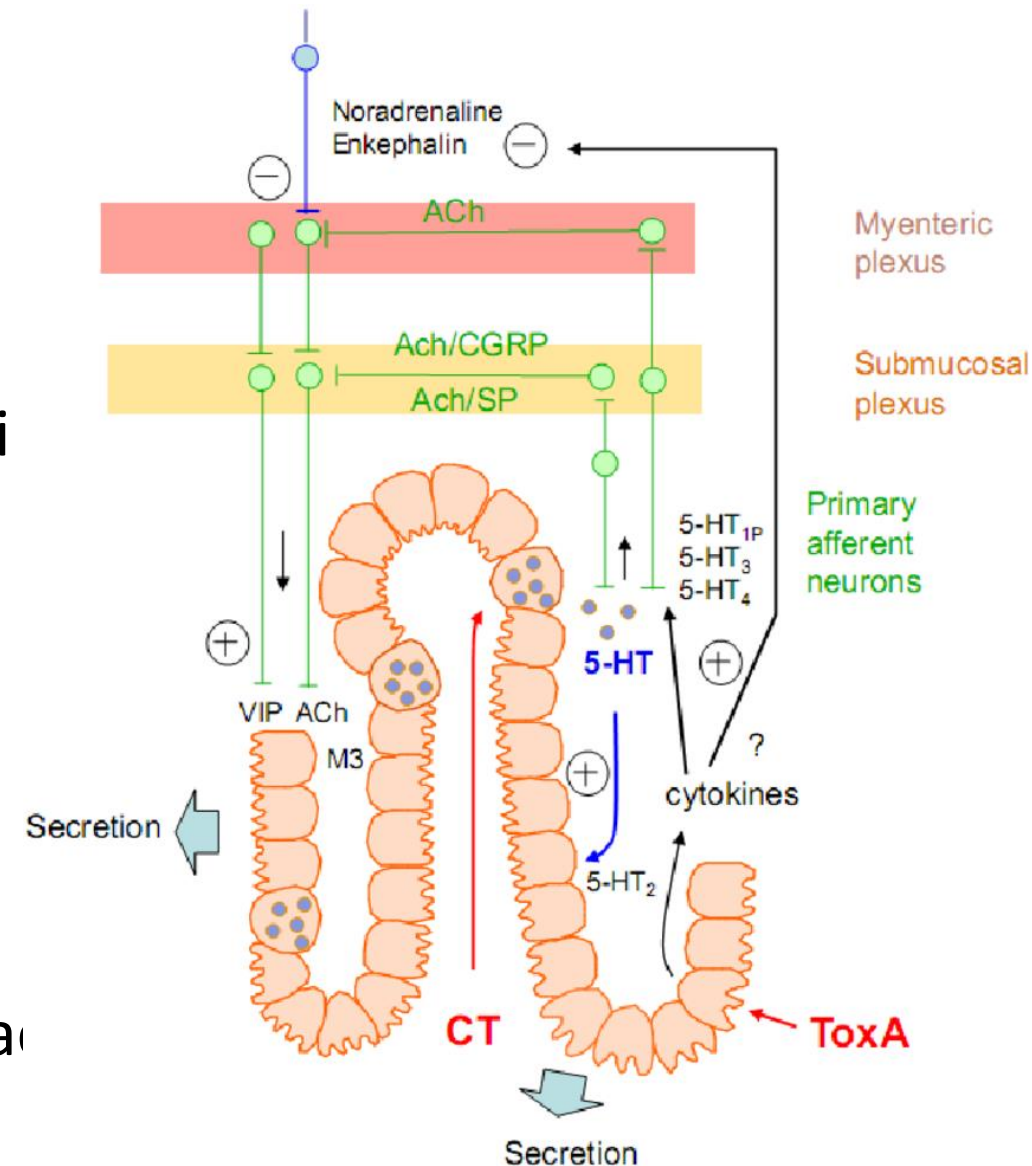
Nociceptin/orfanin FQ

NOP

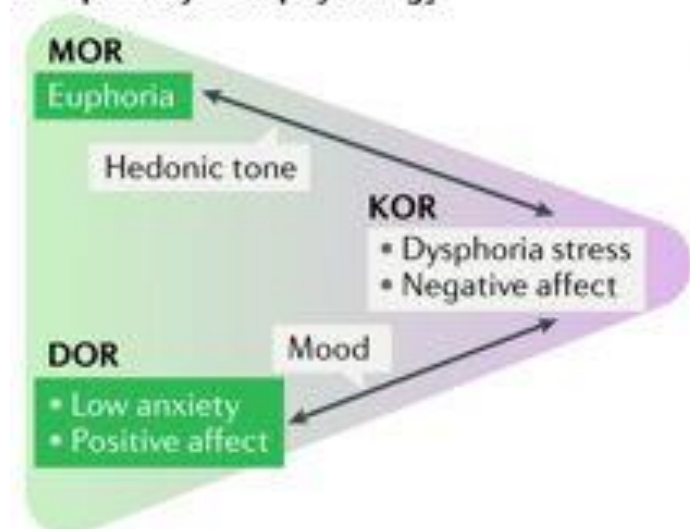
- Hipokampus, mozková kůra, mícha
- Spouští hyperalgesii a allodynii obrácením opioidy indukované analgesie
- Chování, drogová závislost
- Kardiovaskulár – hypotenze/bradykardie

Fyziologické funkce EOS

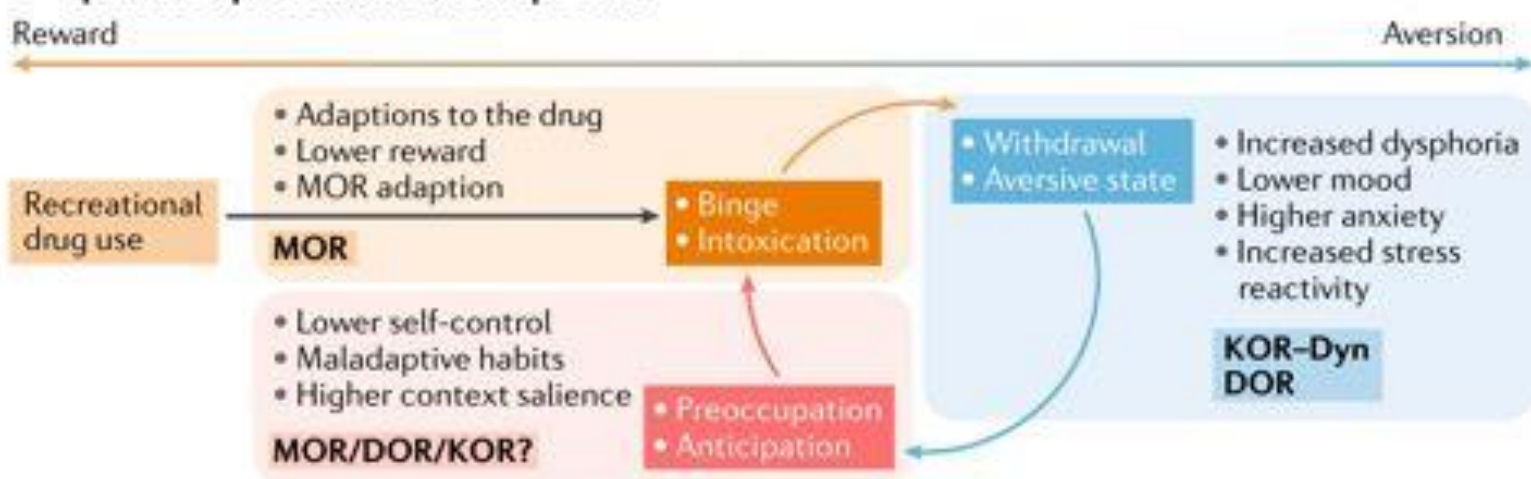
- Stres – vazba β -endorfinu a ACTH = spojitost obou systémů
- (+) příjem potravy, vliv na „chutnost“ potravin
- (-)/(+) příjem tekutin v závislosti na koncentraci
- GIT – inhibice uvolnění neurotransmiterů – obstipace/snížení motility
- Renální funkce (-) – inhibice diurézy (μ), (-)-resorpce vody (κ)
- Paměť
- Emoce, nálada (+) až euforický účinek
- Sexuální chování – spíše (-), (-) socio-sexuální interakce ALE zvyšují sexuální vzrušení a motivaci
- Porod?



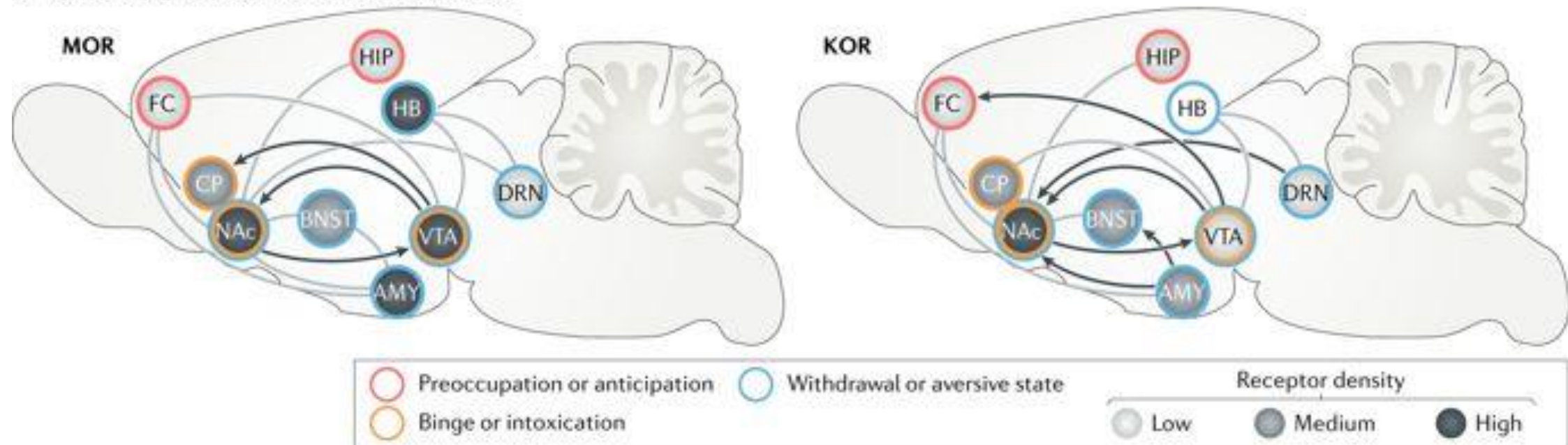
a Opioid system physiology



b Opioid receptors in the disease process



c Opioid receptor function in addiction circuits



Fyziologické funkce EOS

- Respirace

- Potlačení aktivity respiračních neuronů – bradypnoe?
- Respirace ve stresových podmínkách, protektivní funkce při hypoxii a hyperkapnii

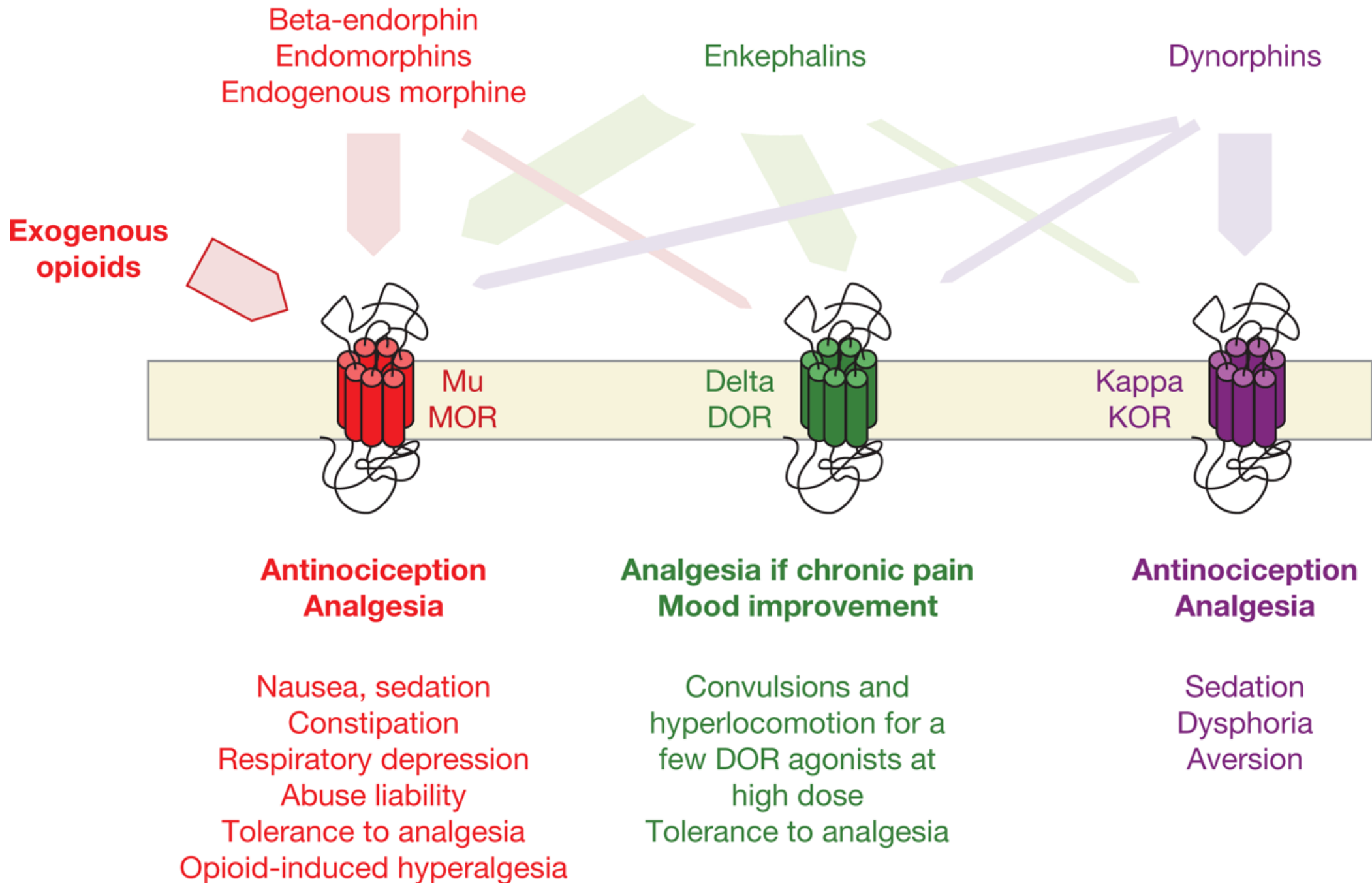
- Kardiovaskulární funkce

- Všeobecně inhibiční
- Snižují TF a TK ALE záleží na situaci!

- Imunitní funkce

- Duální účinek v závislosti na řadě faktorů
- Možná protekce před nádorovými onemocněními?

Endogenous opioids

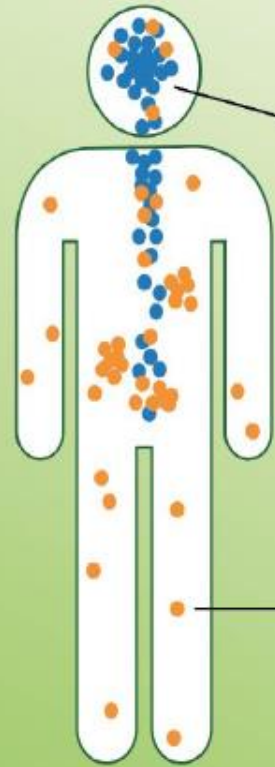


Endokanabinoidní systém

The Human Endocannabinoid System

The endocannabinoid system (ECS) consists of cannabinoid receptors, endocannabinoids and their metabolic enzymes. Two major cannabinoid receptors, CB1 and CB2, and two main endocannabinoids, anandamide (AEA) and 2-arachidonoyl-glycerol (2-AG), have been identified. Human endocannabinoids and plant cannabinoids, such as THC and CBD, bind to cannabinoid receptors with great specificity, much like a lock and key. Activation of the cannabinoid receptors inhibits the release of neurotransmitters. The ECS plays a key role in homeostasis and regulates many physiological processes such as inflammation and pain perception, immunity, neuropathy and metabolism.

Cannabinoid receptors are widely distributed throughout the human body



Receptors

CB1 receptors are mainly located in the brain and central nervous system but are also found in other tissues.

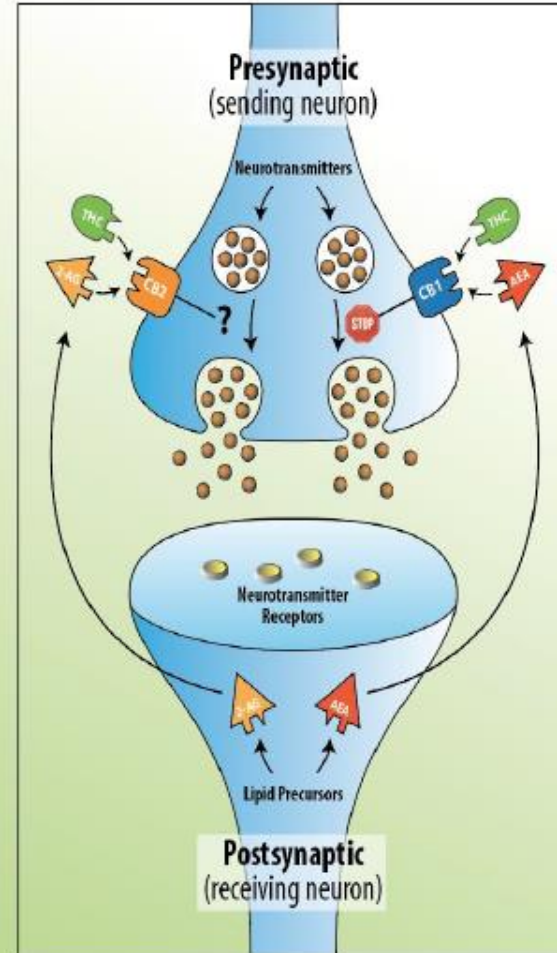


Ligands



CB2 receptors are most densely found in immunological tissues and modulate cell fate.

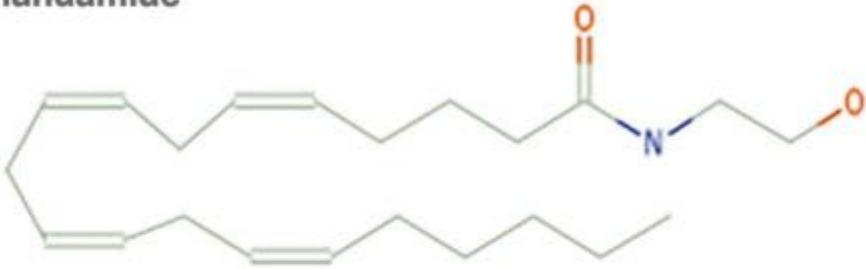
AEA binds to the CB1 receptor with greater affinity than CB2 whereas 2-AG binds both receptors with equal affinity. THC binds the CB1 receptor with greater affinity than the CB2 receptor and it has been suggested that binding effects of THC mimic AEA. CBD has low affinity for both receptors but interacts at low concentrations. It has been proposed that binding effects of CBD are mimetic to 2-AG.



ENDOCANNABINOIDS

cannabis-like cannabinoids manufactured internally by the body

Anandamide



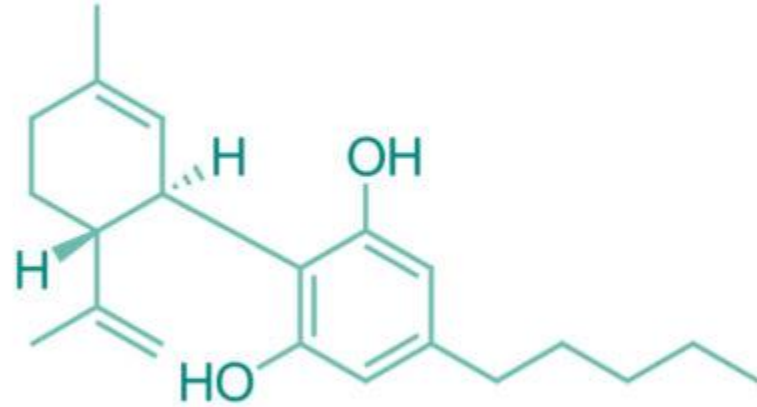
2-Arachidonoylglycerol (2-AG)



PHYTOCANNABINOIDS

cannabinoids found in cannabis plant and agricultural hemp

Cannabidiol (CBD)



CUREPHARMACEUTICAL.COM

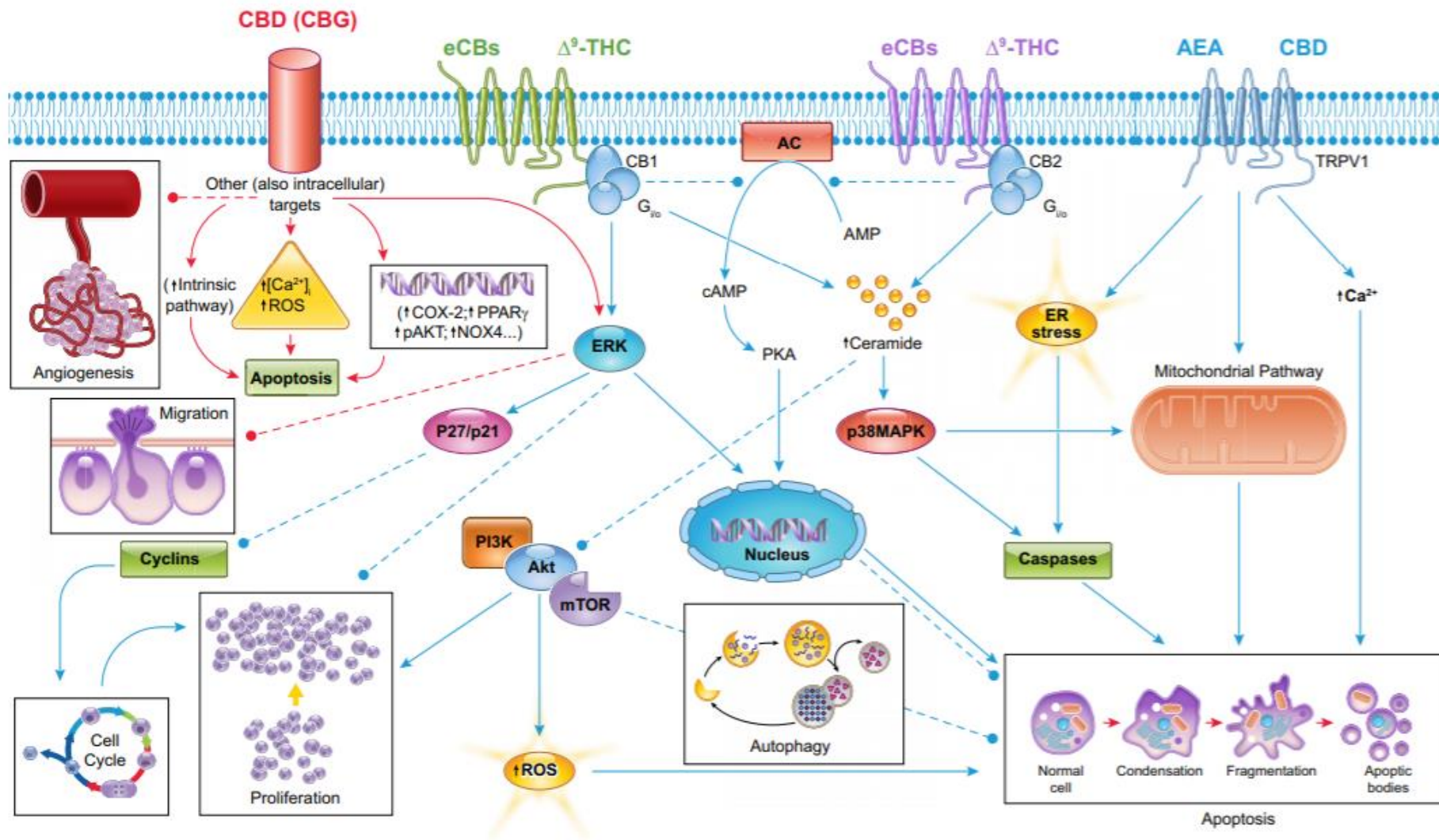


FIGURE 1. Schematic representation of the main signaling pathways through which (endo)cannabinoids impact proliferation, apoptosis, migration, and angiogenesis in cancer. Blue arrows indicate pathways initiated by cannabinoid/vanilloid receptor-mediated mechanisms, and red arrows indicate non-cannabinoid/vanilloid receptor-mediated mechanisms. Continuous lines indicate stimulation, and dotted lines indicate inhibition. AC, adenylyl cyclase; CBD, cannabidiol; CBG, cannabigerol; eCBs, endocannabinoids; ER, endoplasmic reticulum; Δ⁹-THC, Δ⁹-tetrahydrocannabinol; PKA, protein kinase A; AKT, protein kinase B; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; ERK, extracellular regulated kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; ROS, reactive oxygen species; p27/p21, cyclin-dependent kinase inhibitor proteins.

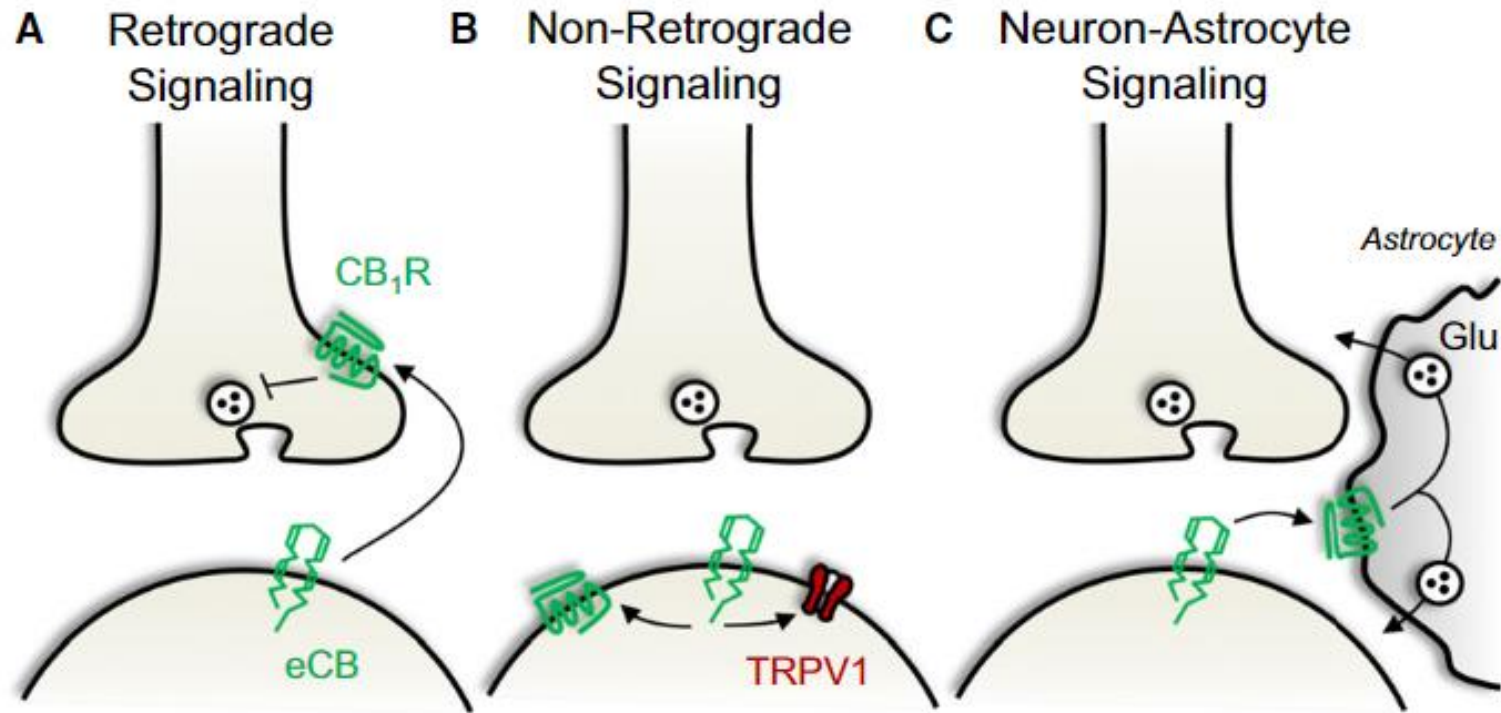


Figure 1. Endocannabinoid Signaling at the Synapse

(A) Retrograde endocannabinoid (eCB) signaling. eCBs are mobilized from postsynaptic neurons and target presynaptic cannabinoid type 1 receptors (CB₁Rs) to suppress neurotransmitter release.

(B) Nonretrograde eCB signaling. eCBs produced in postsynaptic neurons activate postsynaptic CB₁Rs or transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels.

(C) Neuron-astrocyte eCB signaling. eCBs released from postsynaptic neurons stimulate astrocytic CB₁Rs, thereby triggering gliotransmission. Glu, glutamate.

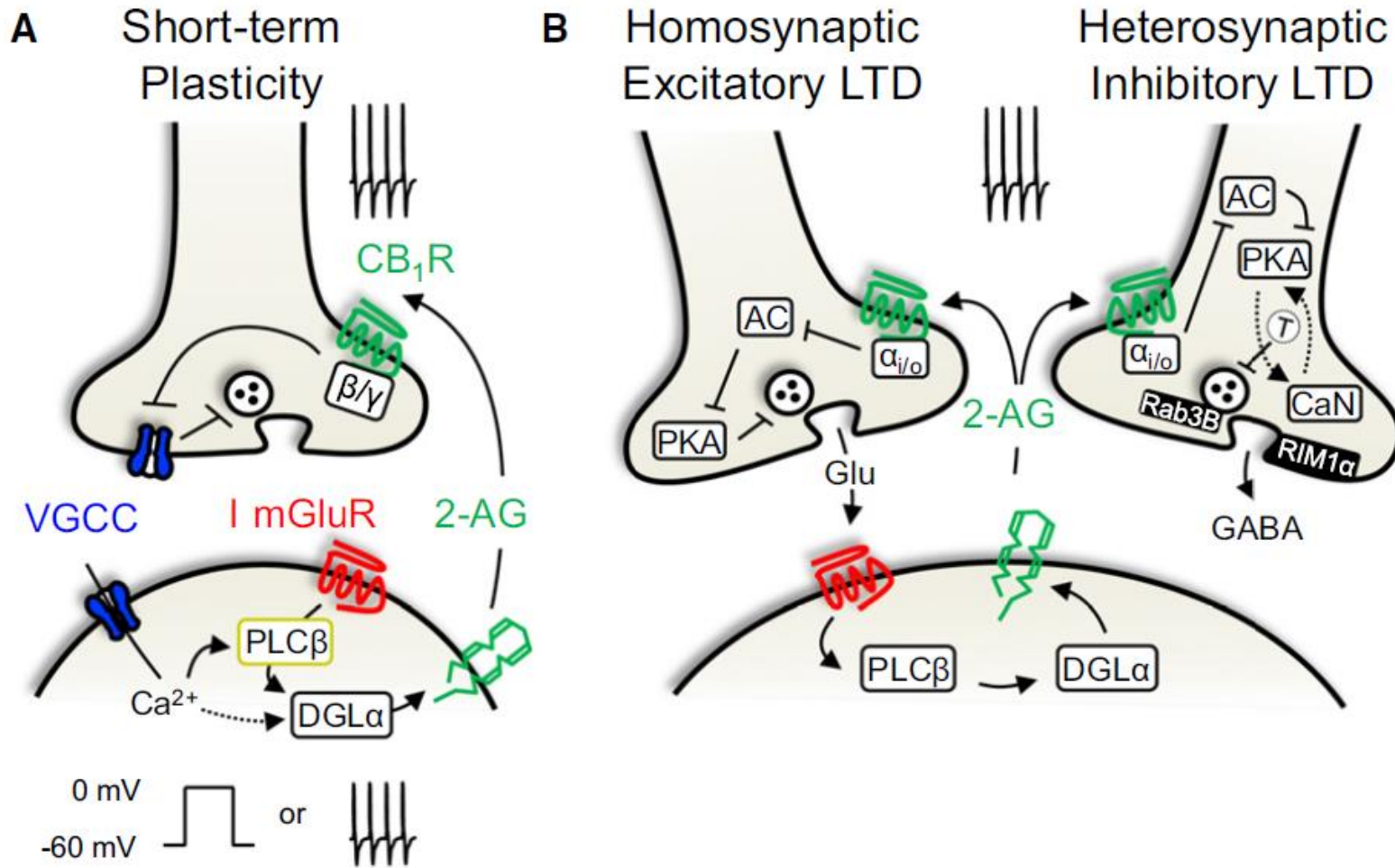


Figure 2. Molecular Mechanisms Underlying Endocannabinoid-Mediated Short- and Long-Term Synaptic Plasticity

(A) Short-term depression. Postsynaptic activity triggers Ca^{2+} influx via voltage-gated Ca^{2+} channels (VGCCs). Other Ca^{2+} sources, like NMDARs and internal stores, may contribute. Ca^{2+} promotes diacylglycerol lipase ($\text{DGL}\alpha$)-mediated eCB production by an unknown mechanism. Presynaptic activity can also lead to eCB mobilization by activating postsynaptic group I metabotropic glutamate receptors (I mGluRs). Phospholipase- $\text{C}\beta$ ($\text{PLC}\beta$) can now act as a coincidence detector integrating pre- and postsynaptic activity. $\text{DGL}\alpha$ promotes 2-arachidonoylglycerol (2-AG) release, which retrogradely targets presynaptic CB_1Rs , and the $\beta\gamma$ subunits probably couple to presynaptic VGCCs to reduce neurotransmitter release.

(B) eCB-mediated excitatory long-term depression (LTD) and inhibitory LTD (iLTD). Patterned presynaptic stimulation releases glutamate (Glu), which activates postsynaptic mGluRs coupled to $\text{PLC}\beta$ and $\text{DGL}\alpha$. 2-AG homosynaptically targets CB_1Rs localized to excitatory terminals and heterosynaptically engages CB_1Rs at inhibitory terminals. A $G_{\alpha i/o}$ -dependent reduction in adenylyl cyclase (AC) and protein kinase A (PKA) activity suppresses transmitter release. At inhibitory synapses, decreased PKA activity, in conjunction with activation of the Ca^{2+} -sensitive phosphatase calcineurin (CaN), shifts the phosphorylation status of an unidentified presynaptic target (T) required for iLTD. The active zone protein $\text{RIM1}\alpha$ and the vesicle-associated protein Rab3B are also necessary for iLTD. Induction of eCB-LTD may require presynaptic Ca^{2+} rise through VGCCs, NMDARs, or internal stores (not shown). Dashed lines indicate putative pathways.

At inhibitory synapses, decreased PKA activity, in conjunction with activation of the Ca^{2+} -sensitive phosphatase calcineurin (CaN), shifts the phosphorylation status of an unidentified presynaptic target (T) required for iLTD. The active zone protein $\text{RIM1}\alpha$ and the vesicle-associated protein Rab3B are also necessary for iLTD. Induction of eCB-LTD may require presynaptic Ca^{2+} rise through VGCCs, NMDARs, or internal stores (not shown). Dashed lines indicate putative pathways.

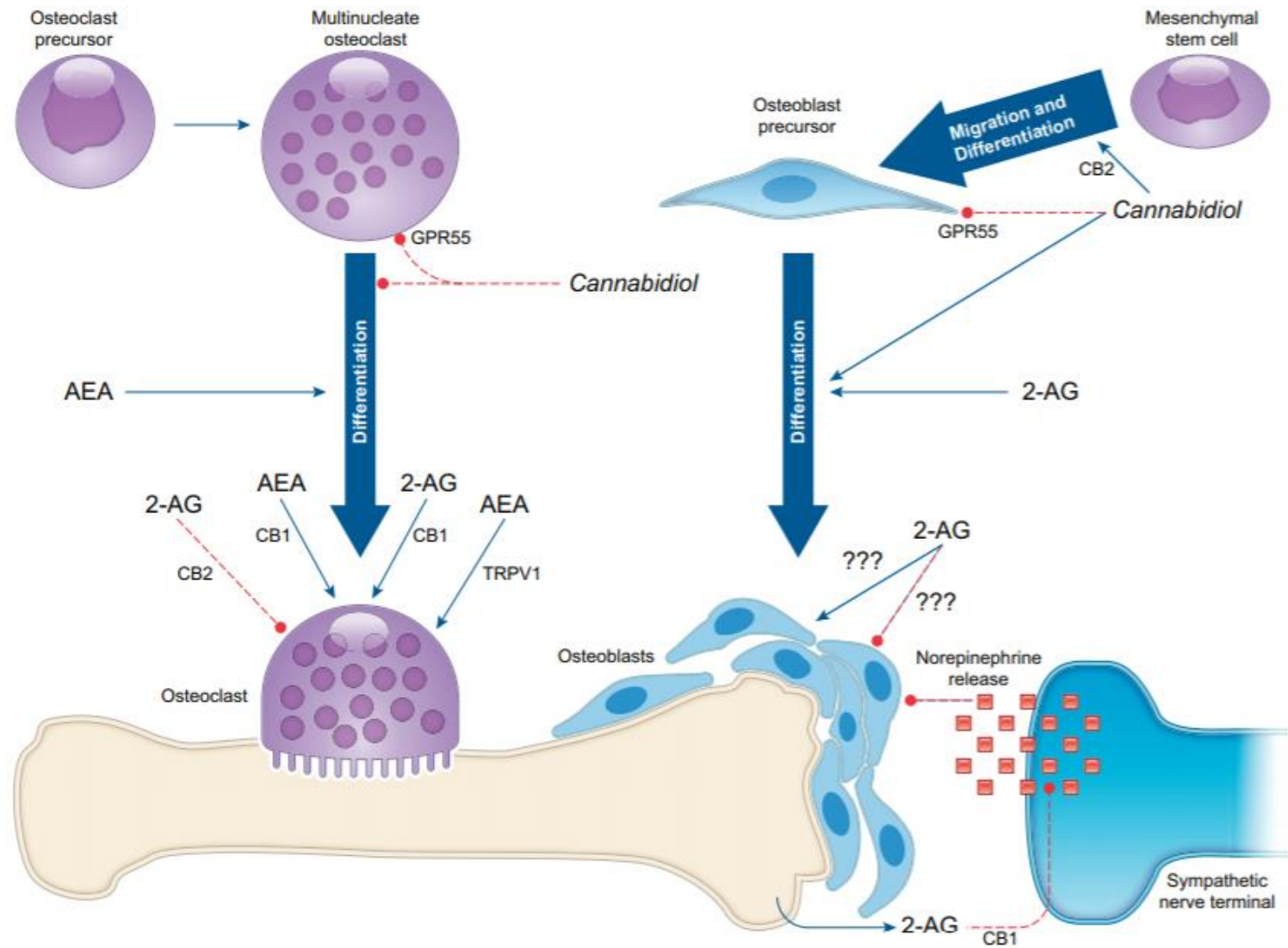


FIGURE 3. Endocannabinoid and phytocannabinoid modulation of bone formation and resorption. Blue arrows indicate stimulation, and red blunted arrows indicate inhibition. The molecular targets through which anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG) seem to modulate osteoblast and osteoclast differentiation and activity are shown. Cannabidiol was suggested to inhibit osteoclast and stimulate osteoblast differentiation by blocking GPR55.

Fyziologie endokrinního systému

(dle Borona)

- Systémy komunikace a koordinace
- Chemická signalizace se děje endokrinně, parakrinně nebo autokrinně
- Endokrinní žlázy
- Parakrinní faktory (působky)
- Hormony mohou být peptidy, deriváty aminokyselin nebo metabolity cholesterolu
- Hormony mohou cirkulovat volné nebo vázané na proteiny
- Immunometody umožňují precizní stanovení cirkulujících hormonů
- Účinek hormonů může být synergický (komplementární) nebo antagonistický
- Endokrinní regulace se děje zpětnovazebným mechanismem
- Endokrinní regulace může zahrnovat hierarchické stupně kontroly

- Adenohypofýza reguluje reprodukci, růst, energetický metabolismus a stresovou odpověď
- Neurohypofýza reguluje vodní bilanci a kontrakce uteru
- Specializované buňky produkují, skladují a sekretují peptidické hormony
- Peptidické hormony se váží na povrchové buněčné receptory a aktivují systémy přenosu signálu (cAMP, PLC, PLA2, GC, rTK, TKaR)
- Některé hormony jsou odvozeny od tyrosinu a tryptofanu
- Hormony odvozené od AMK s výjimkou hormonů štítné žlázy působí prostřednictvím povrchových receptorů
- Cholesterol je prekurzor pro syntézu steroidních hormonů
- Steroidní hormony působí přes cytosolové/jaderné receptory a regulují genovou expresi

- Hormony štítné žlázy se váží na jaderné receptory a regulují metabolismus
- Steroidní hormony i hormony štítné žlázy mají i negenomické účinky
- Růstový hormon je sekretován somatotrofními buňkami adenohypofýzy a je hlavním endokrinním regulátorem růstu
- RH je rodinou hormonů s překrývajícími se účinky
- Somatotrofní buňky sekretují RH v pulzech
- Sekrece RH je pod přímou kontrolou somatostatinu a somatoliberinu
- RH a IGF-1 zpětnovazebně ovlivňují sekreci RH
- Krátkodobý účinek RH je antiinzulínový (diabetogenní)
- Dlouhodobý účinek je RH je zprostředkován IGF-1
- IGF-1 je hlavním mediátorem zprostředkujícím růstové účinky GH
- IGF-2 působí méně závisle na RH
- Rychlost růstu kopíruje plasmatické hladiny IGF-1 s výjimkou časných a pozdních životních stádií

- Hormony štítné žlázy, steroidní hormony a inzulín rovněž ovlivňují růst
- Muskuloskeletální systém odpovídá na růstové stimuly osy GHRH-RH-IGF-1
- T4 a T3 jsou syntetizovány iodinací tyrosinových zbytků thyreoglobulinu a jsou skladovány ve formě molekul thyreoglobulinu ve folikulech
- Folikulární buňky přijímají iodidovaný thyreoglobulin, hydrolyzují jej a uvolňují T3 a T4 do krve
- Periferní tkáně deiodinují T4 na T3
- Hormony štítné žlázy působí přes jaderné receptory
- Hormony štítné žlázy mají rovněž negenomické účinky
- Hormony štítné žlázy zvyšují BMR
- Hormony štítné žlázy jsou esenciální pro normální růst a vývoj
- TRH z hypothalamu stimuluje thyreotropní buňky adenohypofýzy k sekreci TSH, který stimuluje syntézu T4 a T3

- T3 zpětněvazebně inhibuje sekreci TSH
- Kortizol je primární glukokortikoid
- Zona fasciculata konvertuje cholesterol na kortizol
- Kortizol se váže na cytosolický receptor, který je translokován do jádra a ovlivňuje genovou expresi
- Kortikoliberin hypothalamu stimuluje adenohypofýzu k sekreci ACTH, který stimuluje sekreci kortizolu
- Kortizol vykazuje negativní zpětněvazebný efekt na CRH a ACTH
- Stres stimuluje sekreci kortizolu prostřednictvím vyšších CNS center
- Mineralokortikoid aldosteron je primárním regulátorem ECV a Na
- Buňky zona glomerulosa syntetizují aldosteron z cholesterolu přes progesteron
- Aldosteron stimuluje Na⁺ reabsorpci a K⁺ exkreci
- Angiotenzin II, K⁺ a ACTH stimuluje sekreci aldosteronu

- Aldosteron vykazuje nepřímou negativní zpětnou vazbu na osu renin-angiotenzin zvýšením efektivního cirkulačního objemu a snížením plasmatické koncentrace K;
- Dřeň nadledvin spojuje endokrinní systém a sympatický nervový systém
- Pouze chromafinní buňky dřeně mají enzym pro syntézu adrenalinu
- Katecholaminy se váží na alfa a beta adrenergní receptory na buněčných membránách a působí prostřednictvím heterotrimerních G proteinů
- Osa CNS-adrenalin zajišťuje integrovanou kontrolu mnoha funkcí (cvičení, hypoglykémie)
- Langherhansovy ostrůvky jsou endokrinní i parakrinní tkání
- Inzulin doplňuje energetické zásoby ve svalech, játrech a tukové tkáni
- Beta buňky syntetizují a sekretují inzulin
- Glukóza je hlavním regulátorem sekrece inzulinu
- Metabolismus Glu (Gal, Man) v beta buňkách ovlivňuje sekreci inzulinu

- Nervové a humorální faktory modulují sekreci inzulínu
- Inzulínový receptor je receptorový tyrosinkináza
- Vysoké hladiny inzulínu vedou k downregulaci inzulínových receptorů
- V játrech inzulín stimuluje konverzi Glu na glykogen nebo TAG
- Ve svalech inzulín zprostředkovává příjem Glu a její uchování ve formě glykogenu
- V adipocytech stimuluje inzulín uptake Glu a její konverzi na TAG
- Pankreatické alfa buňky sekretují glukagon jako odpověď na AMK
- Glukagon působící prostřednictvím cAMP zvyšuje syntézu Glu v játrech
- Glukagon zvyšuje oxidaci tuků v játrech, což může vést ke ketogenezi
- Somatostatin inhibuje sekreci RH, inzulínu a dalších hormonů
- GIT, ledviny a kosti regulují homeostázu vápníku a fosfátů
- Kortikální kost a trabekulární kost jsou dva hlavní typy kostí
- Extracelulární matrix představuje prostředí pro nukleaci krystalů hydroxyapatitu

- Remodelace kostní tkáně je závislá na souhře osteoblastů a osteoklastů
- Plasmatická hladina Ca^{2+} reguluje syntézu a sekreci PTH
- Hyperkalcémie inhibuje syntézu a sekreci PTH
- PTH receptor je spřažený s G proteinem a adenylátcyklázou a PLC
- V ledvinách PTH stimuluje reabsorpci Ca^{2+} , exkreci fosfátů a 1-hydroxylaci 25-OHD
- V kostech stimuluje PTH kostní formaci nebo resorpci
- Aktivní formou vitamínu D je jeho 1,25-dihydroxymetabolit
- Vitamin D přes působení v tenkém střevě a ledvinách zvyšuje kalcémii a stimuluje mineralizaci kostní tkáně
- Ca v potravě snižuje, zatímco fosfáty zvyšují, hladiny PTH a 1,25-D
- Kalcitonin inhibuje osteoklasty, ale jeho efekt je krátkodobý
- Pohlavní hormony stimulují kostní formaci, glukokortikoidy kostní resorpci

Cell-based model of coagulation

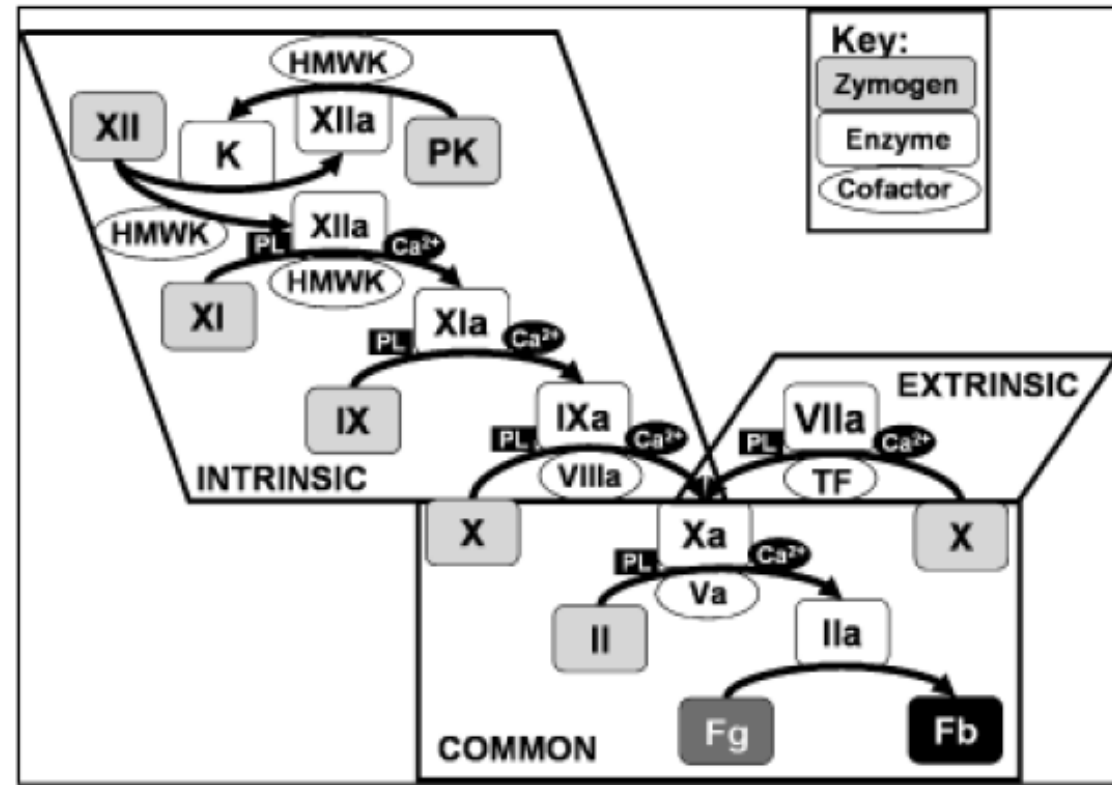
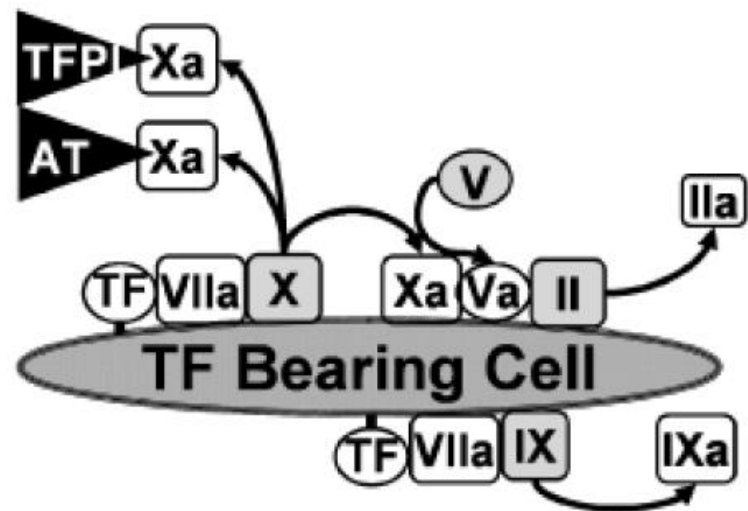
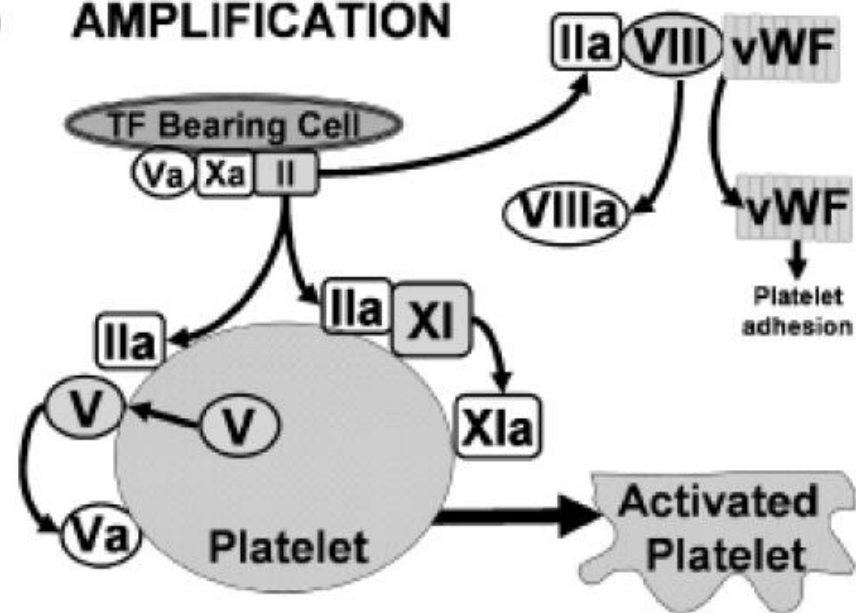


Figure 1: The cascade model of fibrin formation. This model divides the coagulation system into separate redundant pathways (extrinsic and intrinsic) either of which can result in generation of FXa. The common pathway results in generation of thrombin and subsequent cleavage of fibrinogen to fibrin. Many of the enzymes and enzymatic complexes require calcium (Ca^{2+}) and binding to active membrane surfaces (PL) for full activity. See Table 1 for abbreviations. For simplicity, feedback activation of procofactors to cofactors and the many inhibitors of the various enzymes have been omitted.

(a) INITIATION



(b) AMPLIFICATION



(c) PROPAGATION

