

MUNI
MED

Neuron a synapse

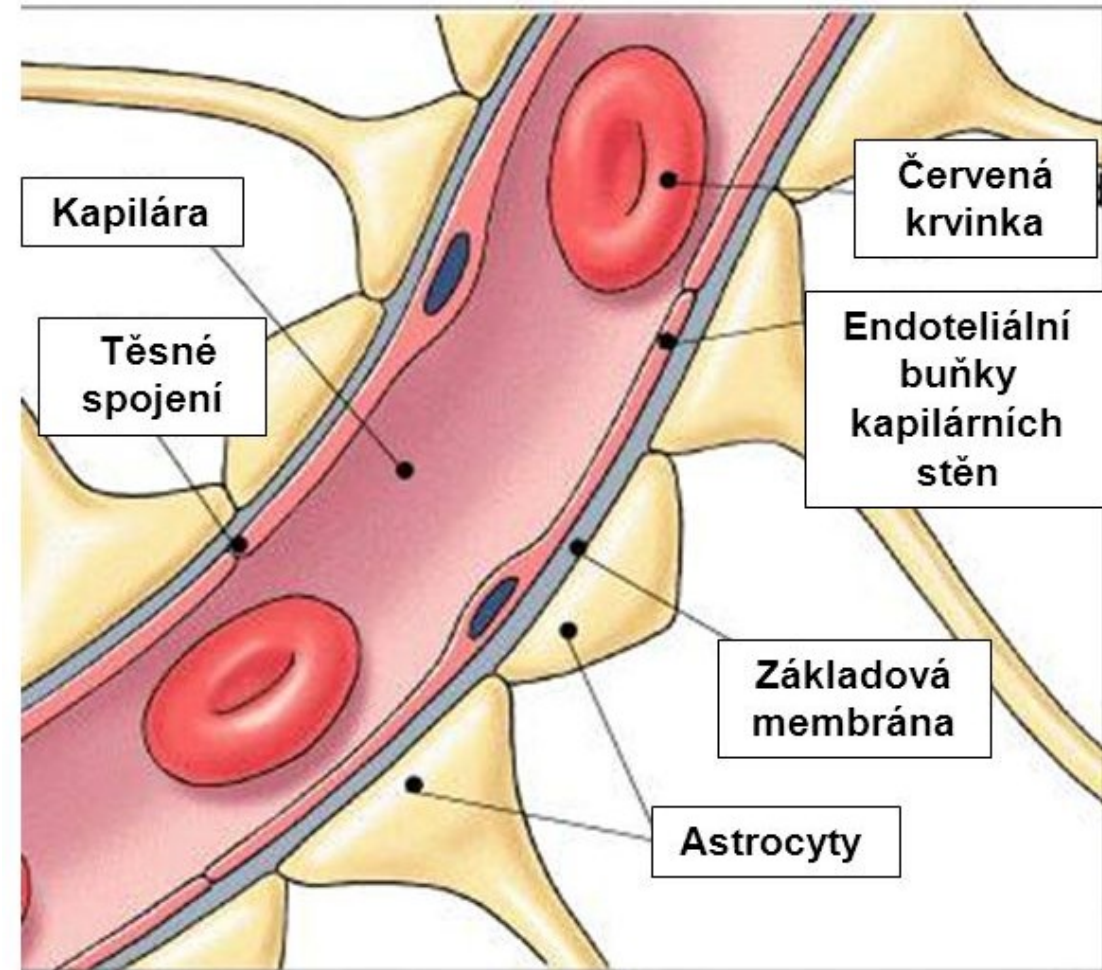
Seminář z fyziologie
(podzim 2024)



Audiovizuální obsah prezentovaný během on-line semináře (vč. testových otázek) je autorským dílem vytvořeným zaměstnanci Masarykovy univerzity. Jakékoliv další šíření tohoto obsahu nebo jeho části bez svolení Masarykovy univerzity je v rozporu se zákonem.

Hematoencefalická bariéra

- Bariéra mezi krví a nervovou tkání CNS
 - Velice těsné spojení mezi buňkami kapilár, bez fenestrací („děr“), s velmi omezenou možností transportu látek stěnou kapiláry prostou difuzí a endocytózou
 - Cévy jsou obalené výběžky astrocytů (neuroglie), které zprostředkovávají kontakt mezi kapilárou a neuronem
 - **Omezuje průchod většiny látek** stěnou cévy – **ochrana CNS před patogeny**
 - Buňky cév obsahují hodně enzymů rozkládajících xenobiotika (jedy i léky) – **špatně prochází jedy (ochrana), ale i léky (omezené možnosti terapie)**
- Prostup látek
 - Volně prochází
 - Plyny - **O₂**, **CO₂**, N₂O
 - Malé molekuly rozpustné v tucích – **alkohol**, kofein, nikotin
 - Prochází jen pomocí specifických přenašečů
 - Glukóza**, aminokyseliny
 - Neprochází – velké molekuly (bílkoviny, lipidy) – jediným **zdrojem energie pro mozkové buňky je glukóza** (během hladovění také ketolátky), lipidy neprojdou

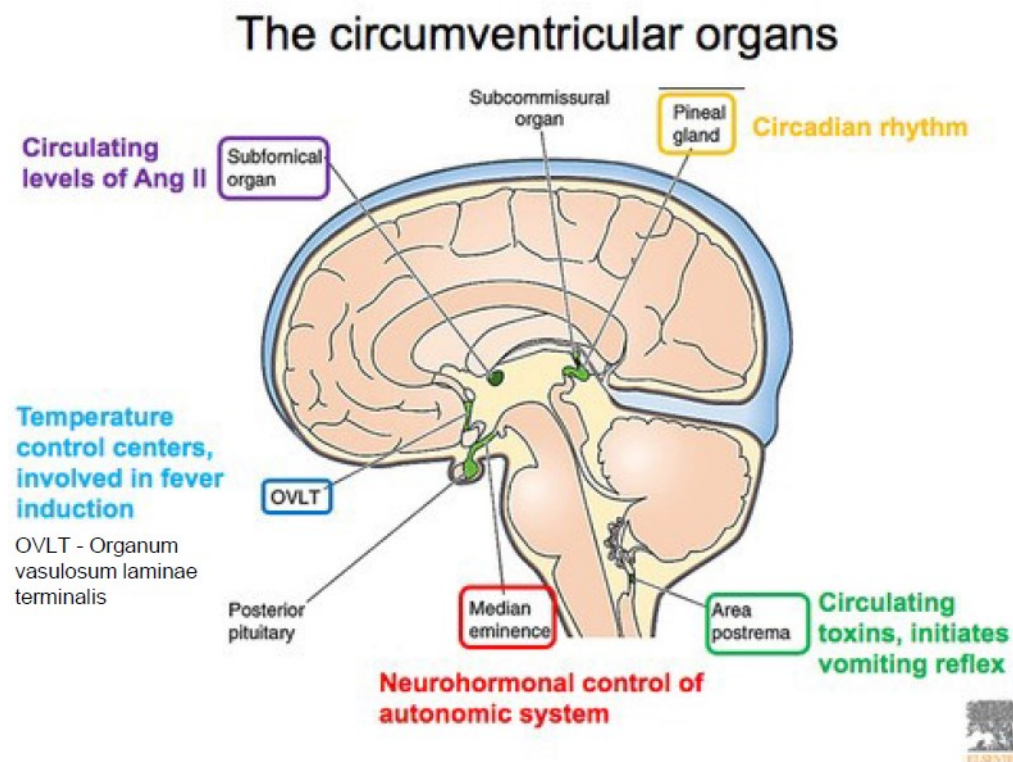


http://images.slideplayer.cz/8/2020577/slides/slide_12.jpg

Při patologických stavech (zánět, úrazy) je bariéra **propustnější** – prochází buňky imunitního systému, ale taky je větší vstup bílkovin a vody → **riziko otoku mozku**

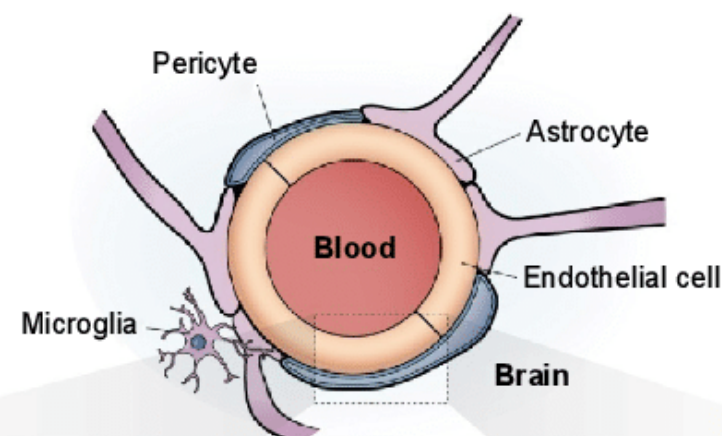
Hematoencefalická bariéra

Těsné spoje mezi endotelovými buňkami
Mozkomíšní mok – Tvorba, Resorpce

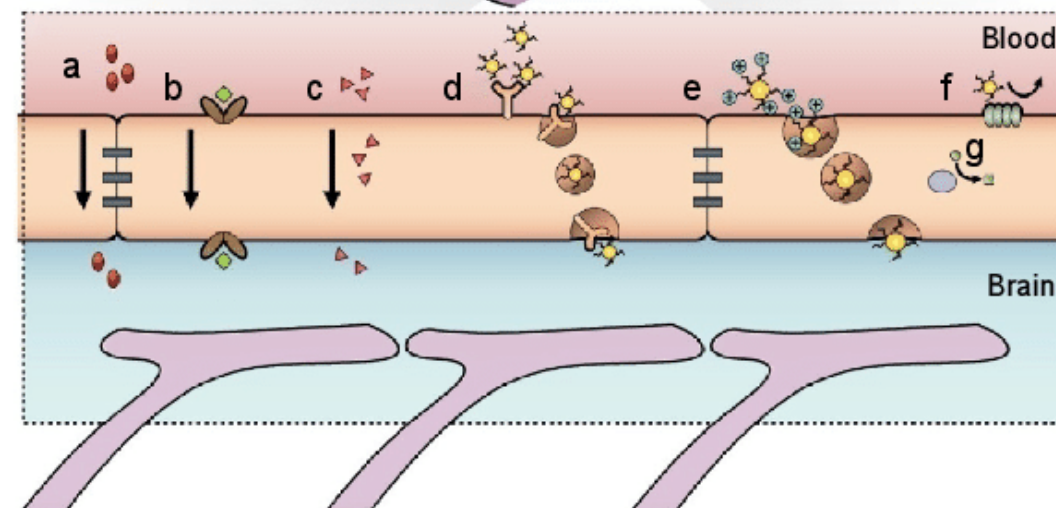


http://www.neuros.org/index.php?option=com_photos&view=photos&oid=hafizbilal

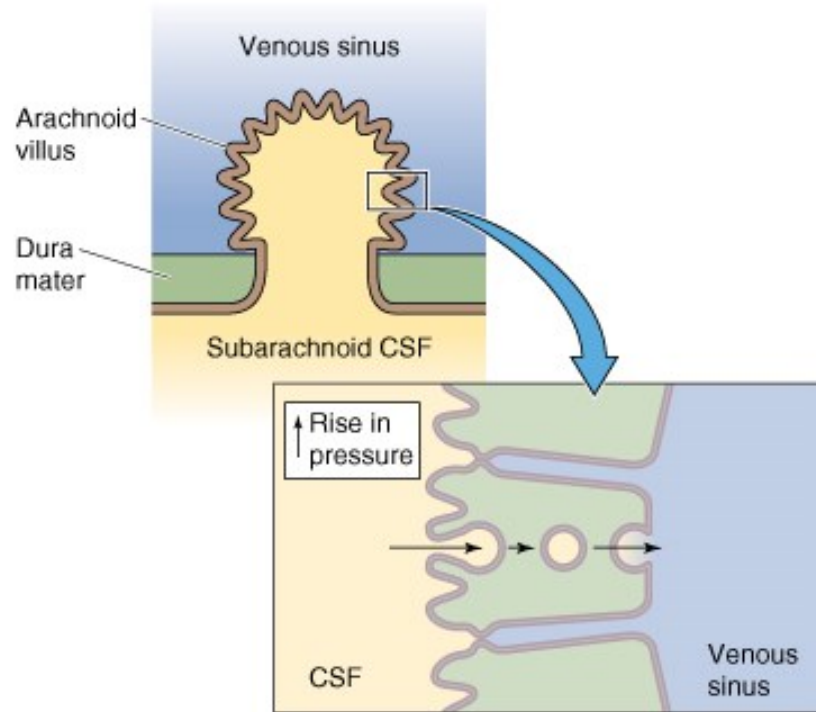
A



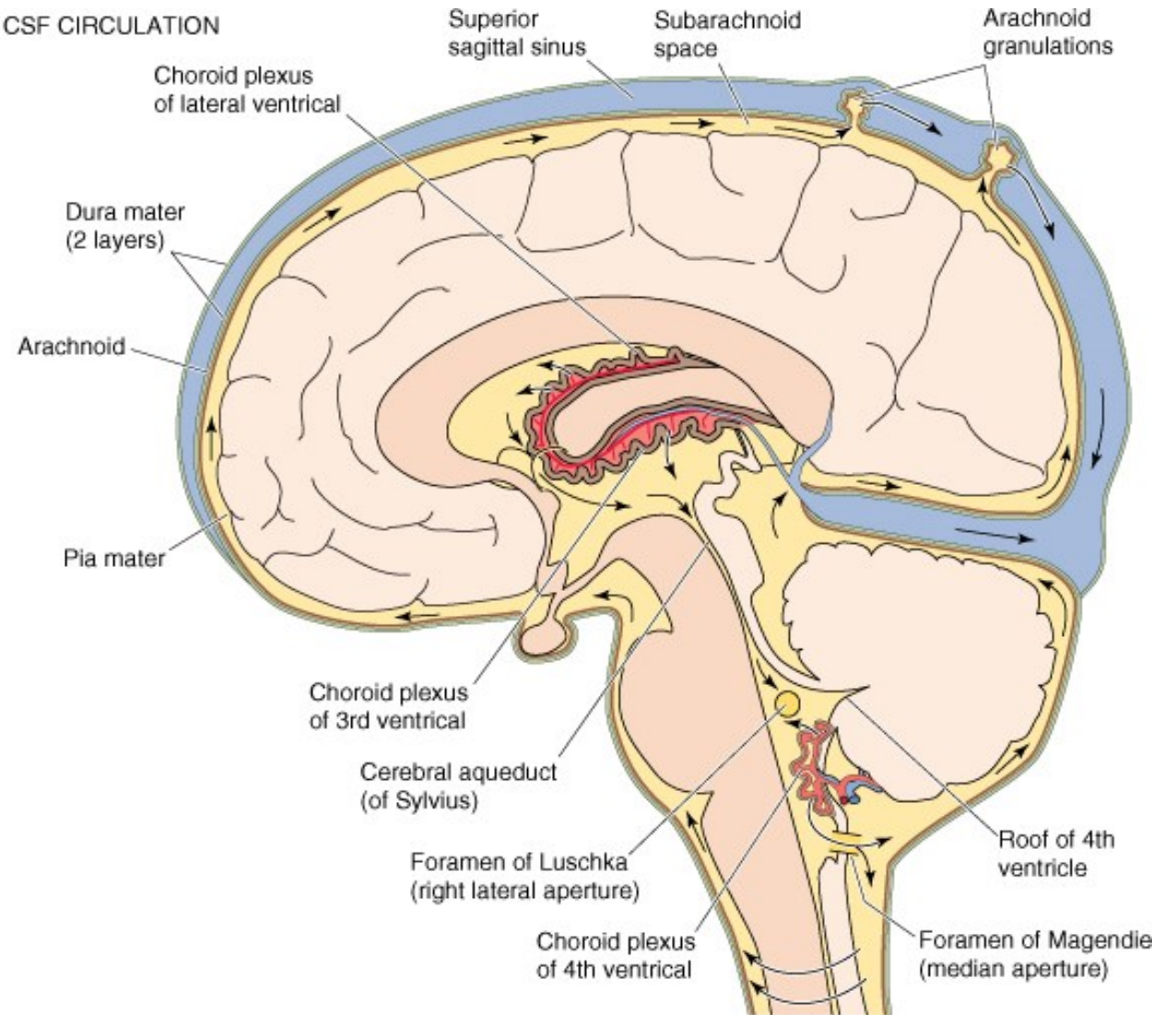
B



A MECHANISM OF CSF ABSORPTION



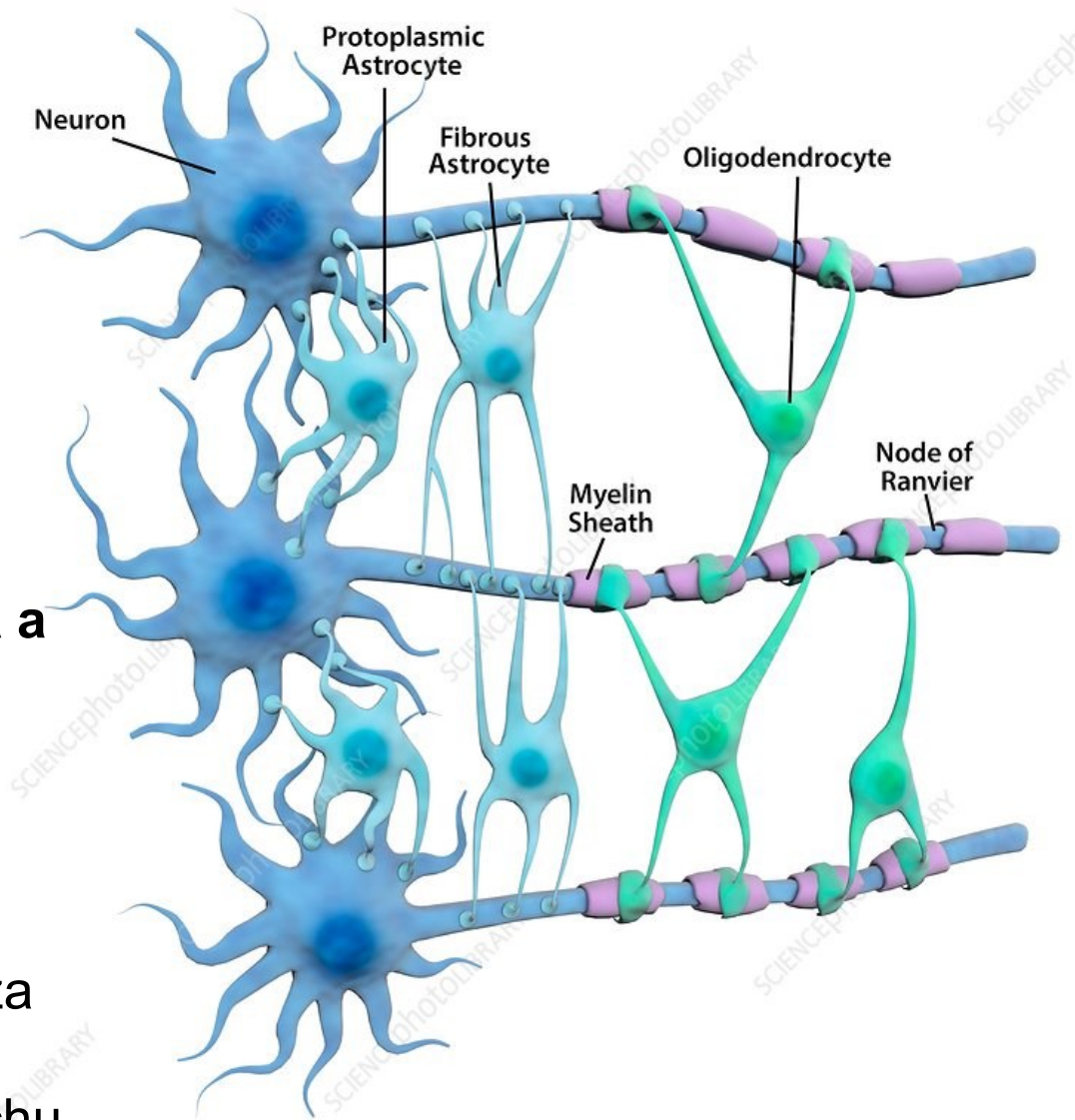
B CSF CIRCULATION



© Elsevier Ltd. Boron & Boulpaep: Medical Physiology, Updated Edition www.studentconsult.com

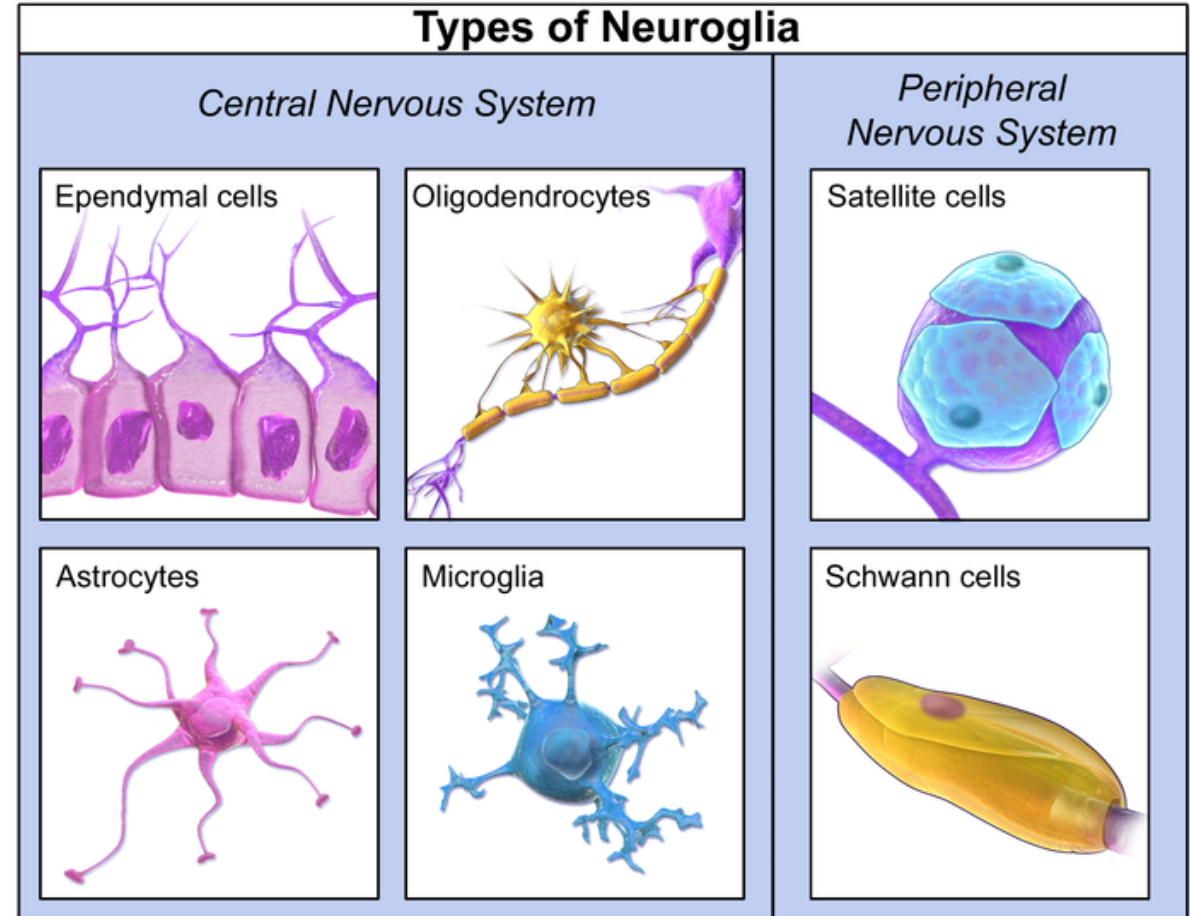
Neurogliové buňky

- Neurony jsou citlivé na výkyvy ve stálosti vnitřního prostředí (hladiny iontů, pH, O₂, CO₂, glukózy...)
- **Péče o neurony** – neuroglie jsou „chůvy a ošetřovatelky“ neuronů
 - **metabolická, ochranná, imunitní, homeostatická a oporná funkce** (CNS nemá pojivové tkáně)
 - zajištění co nejpríznivějšího prostředí
 - Výživa a odvádění metabolitů (neurony mají vysokou energetickou spotřebu, vyžadují hodně ATP – vysoká spotřeba O₂ a glukózy)
 - Ochrana před choroboplodnými látkami – fagocytóza
 - Tvorba myelinové pochvy
 - Odstranění neuromediátoru – podíl na vedení vzruchu



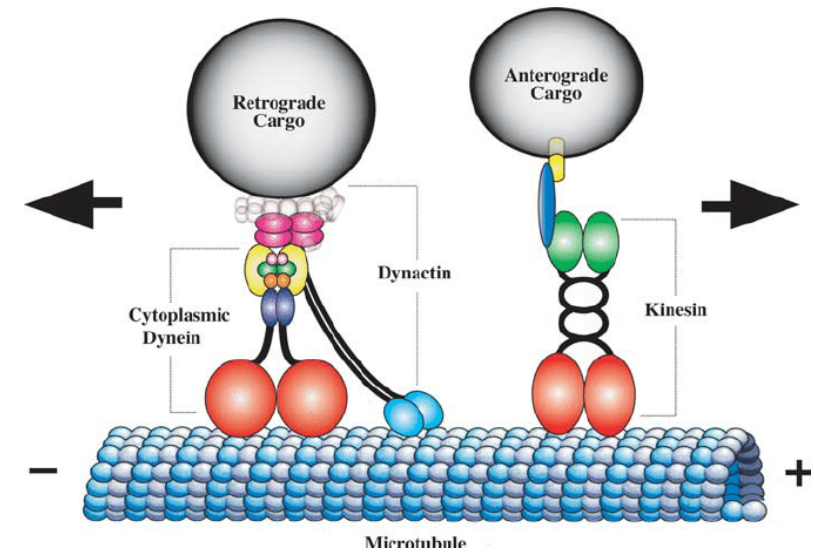
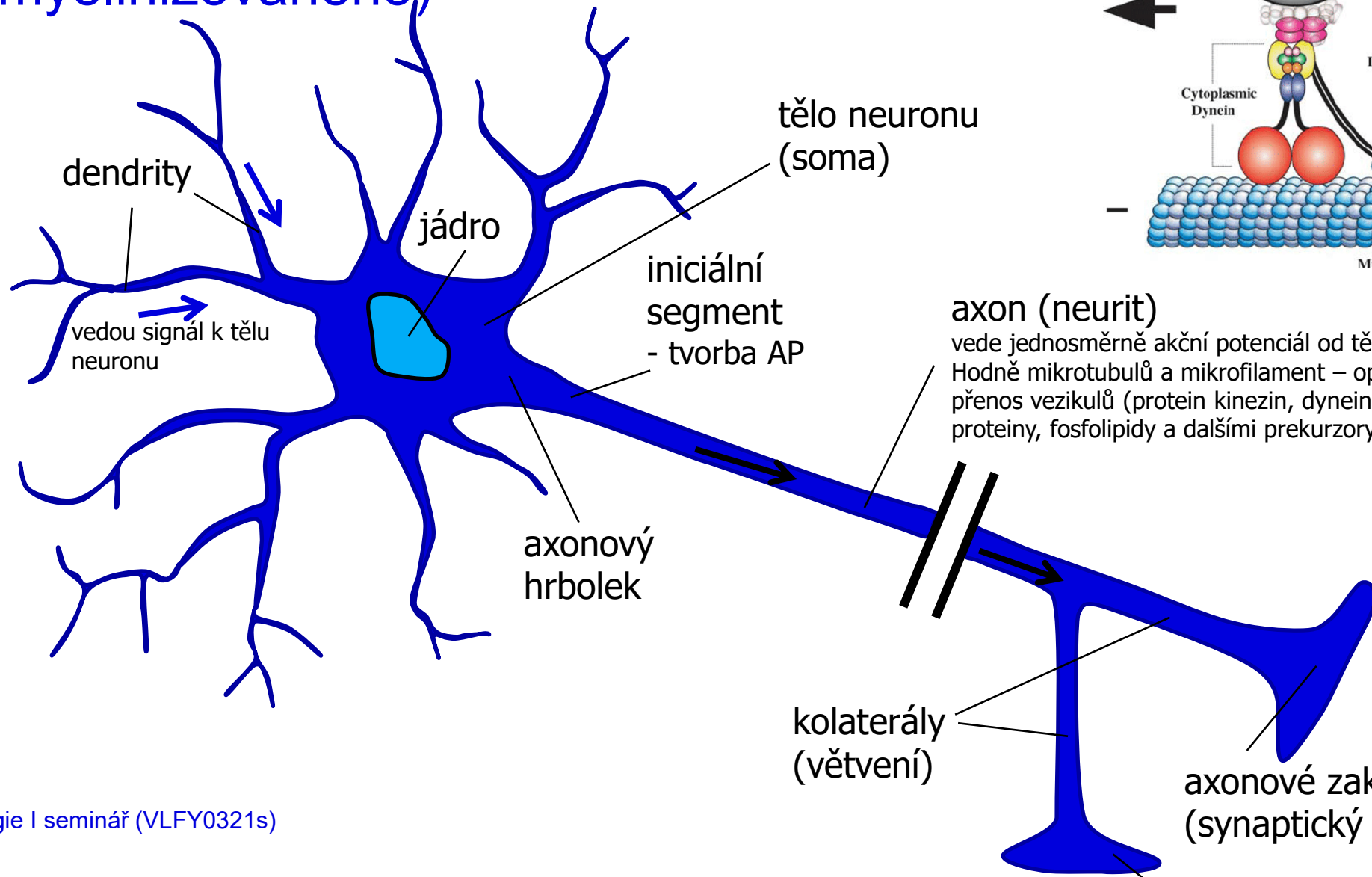
Neurogliové buňky

- **Astrocyty:** přesun látek z krve, opora neuronu, podpora met glukózy, udržují kalcémii, metabolismus mediátorů
- **Oligodendrocyty:** tvorba myelinu v mozku a míše
- **Schwanova bunika** – tvorba myelinu na periferních nervech
- **Mikroglie:** fagocytoza bakterií a odpadu
- **Bunky ependymu:** kubický/cilindrický tvar, často řasinky, výstelka mozkových dutin



Stavba neuronu

(nemyelinizovaného)



axon (neurit)

vede jednosměrně akční potenciál od těla neuronu k synapsi
Hodně mikrotubulů a mikrofilament – opora i obousměrný přenos vezikulů (protein kinezin, dynein) s neuromediátory, proteiny, fosfolipidy a dalšími prekurzory

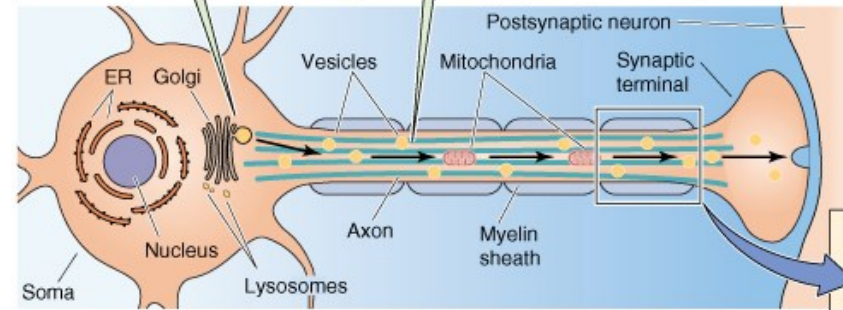
Axon

- vede jednosměrně akční potenciál od těla neuronu k synapsi
- Hodně mikrotubulů a mikrofilament
 - opora i obousměrný přenos vezikulů (protein kinezin k synapsi, dynein k tělu) s neuromediátory, proteiny, fosfolipidy a dalšími prekurzory

A ANTEROGRADÉ MOVEMENT

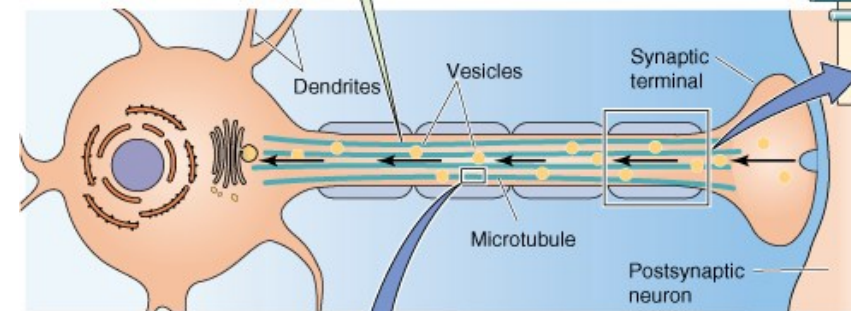
Proteins synthesized in the "secretory pathway" are packaged by budding off in membrane-enclosed vesicles from the Golgi.

The vesicles and mitochondria are carried down the axon on microtubule "tracks" by kinesin motors that are energized by ATP.

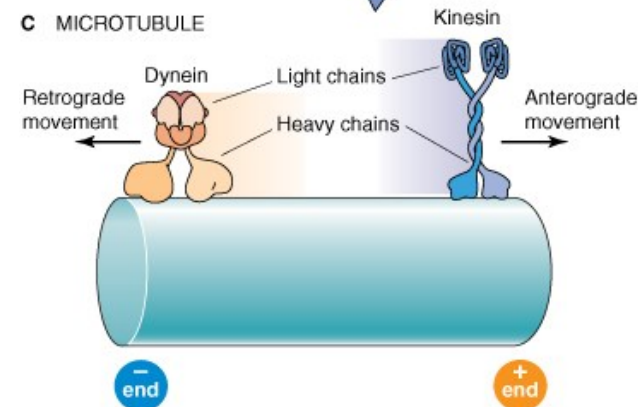


B RETROGRADÉ MOVEMENT

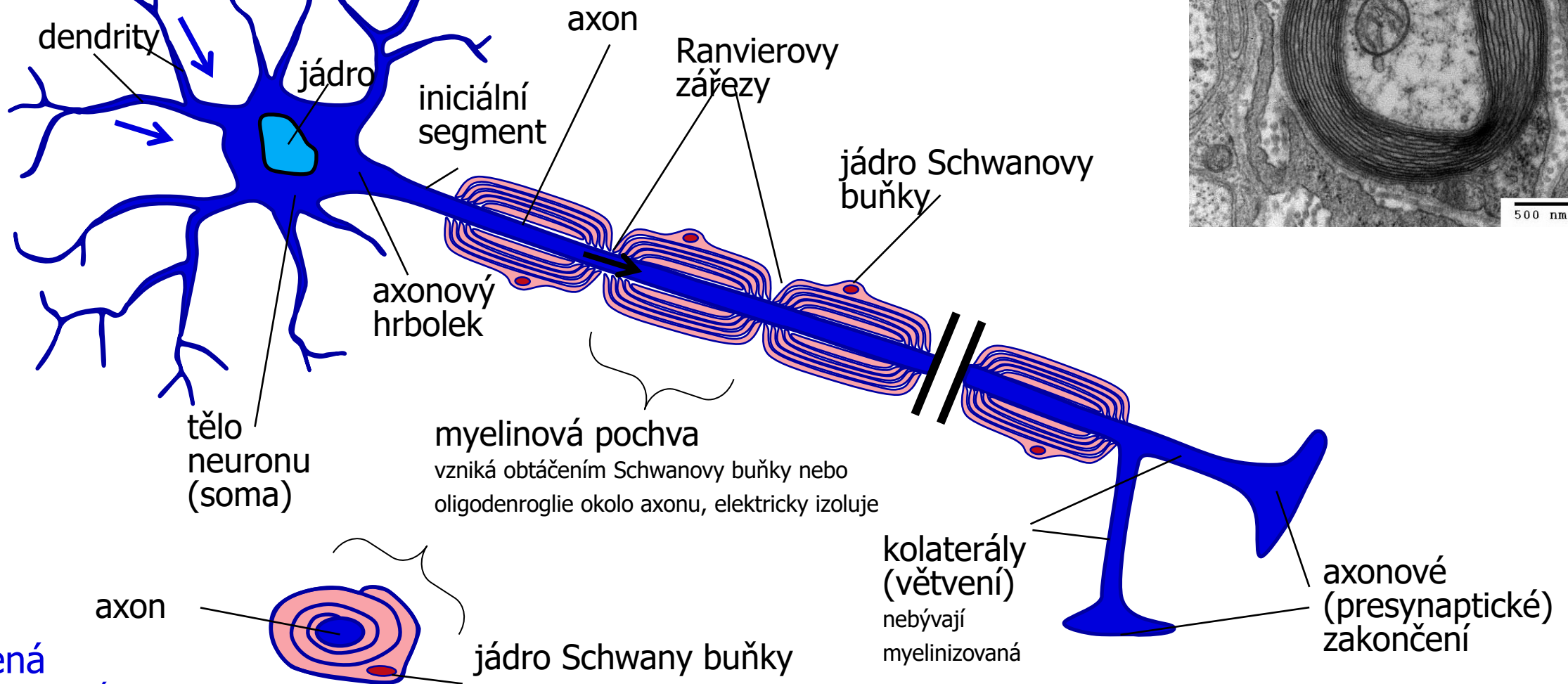
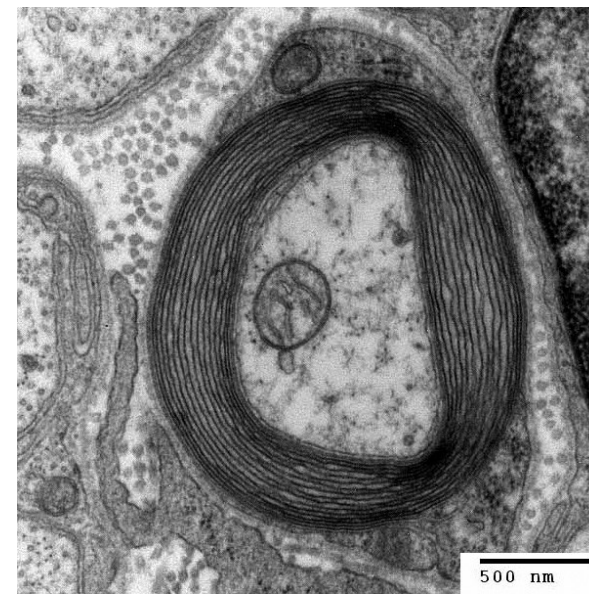
Vesicles now move in reverse, carried by dynein motors, which also split ATP and move along microtubule "tracks."



C MICROTUBULE



Stavba myelinizovaného neuronu



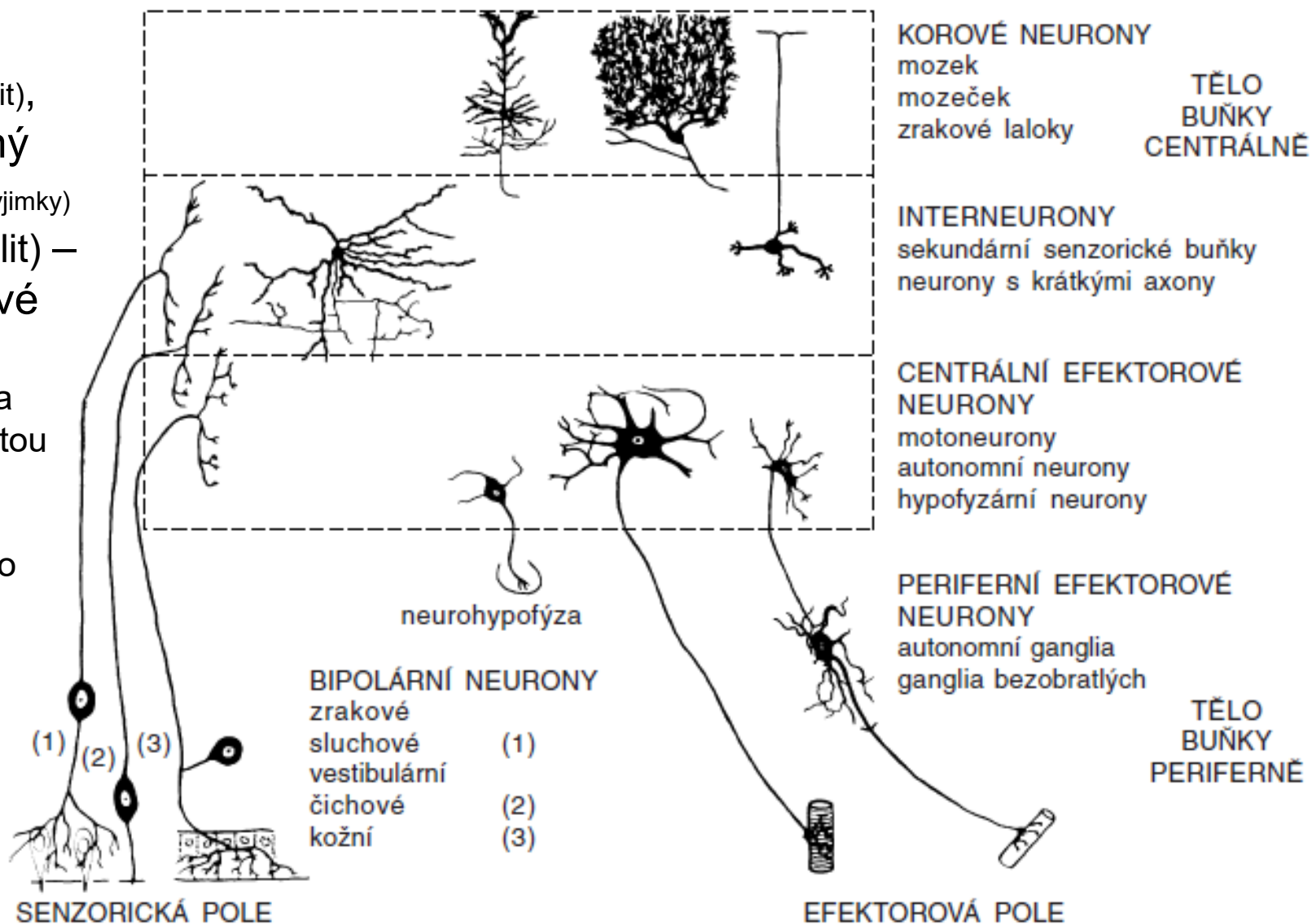
Roztroušená skleróza: imunitní systém ničí myelinové pochvy vlastních neuronů

řez Schwanovou buňkou
buňka je nezbytná pro regeneraci tohoto typu vlákna

Myelinizace – Schwanova buňka na periferii, oligodendroglie v mozku a míše

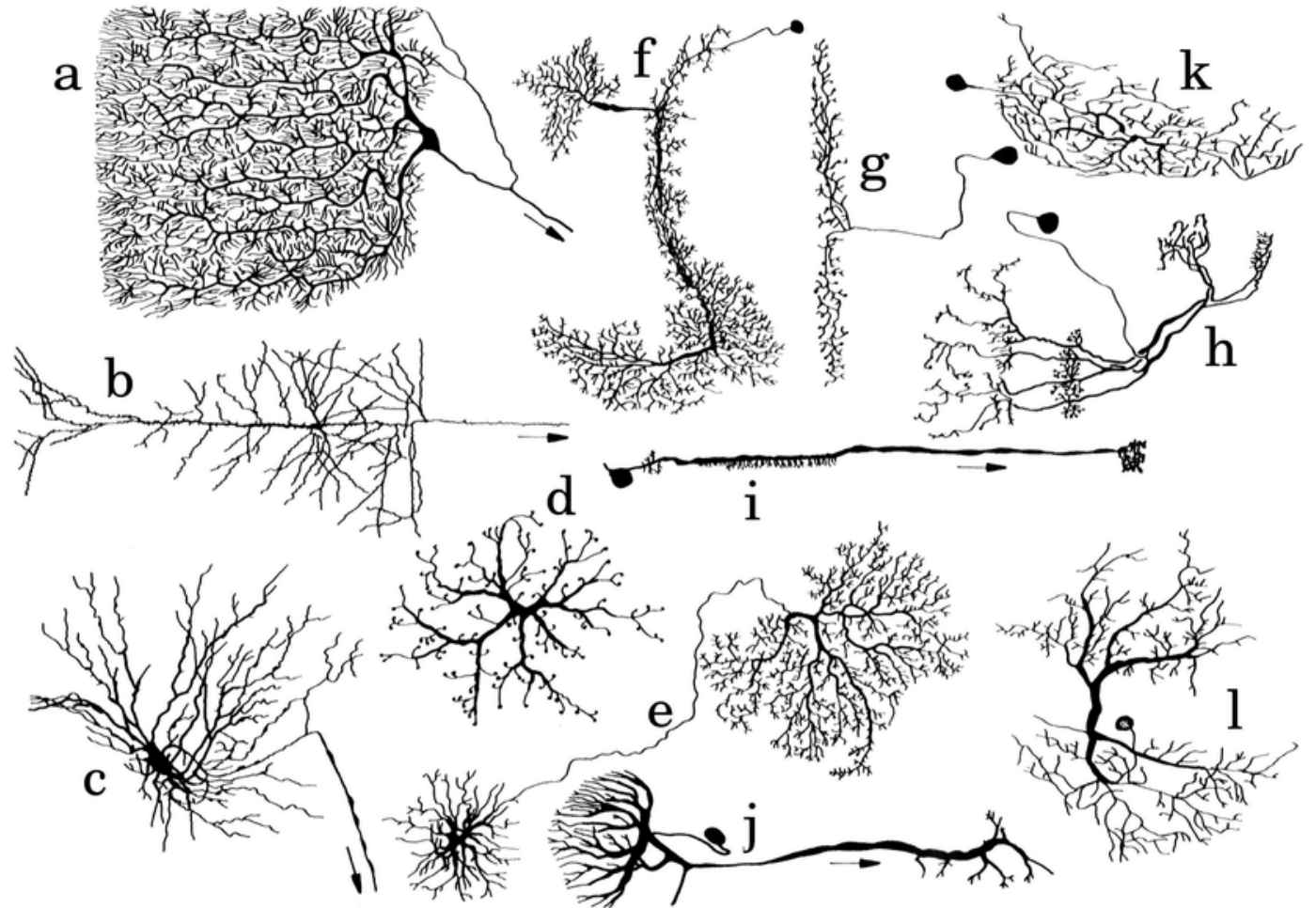
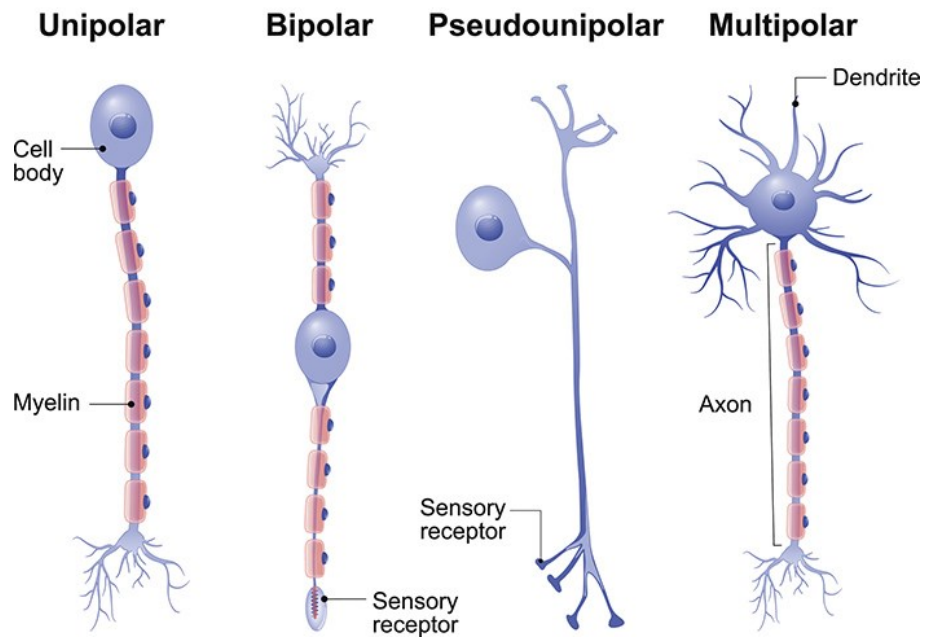
Vlastnosti a typy neuronů

- Stavba neuronu je dána jeho funkcí (neurony mozkové kůry jsou bohatě větvené, sensorické neurony mohou být bez dendritů)
- Axon je vždy jeden (ale může se větvit), počet dendritů může být libovolný
- Neurony se (až na velmi vzácné specifické výjimky) neobnovují (nejsou schopny se dělit) – mohou však regenerovat axonové výběžky
 - dorůstání nervových výběžků a tvorba nových spojů mezi neurony je podstatou nervové plasticity – schopnosti učení
 - nebo můžeme postupně získat zpět schopnost pohybu končetiny přišité po amputaci



Typy neuronů

– Podle morfologie



https://www.researchgate.net/profile/Frido_Erler/publication/44230306/figure/fig1/AS:689998105948160@1541519776038/Anatomical-diversity-of-neuronal-cells-a-Purkinje-neuron-from-human-b-pyramidal-neuron.ppm

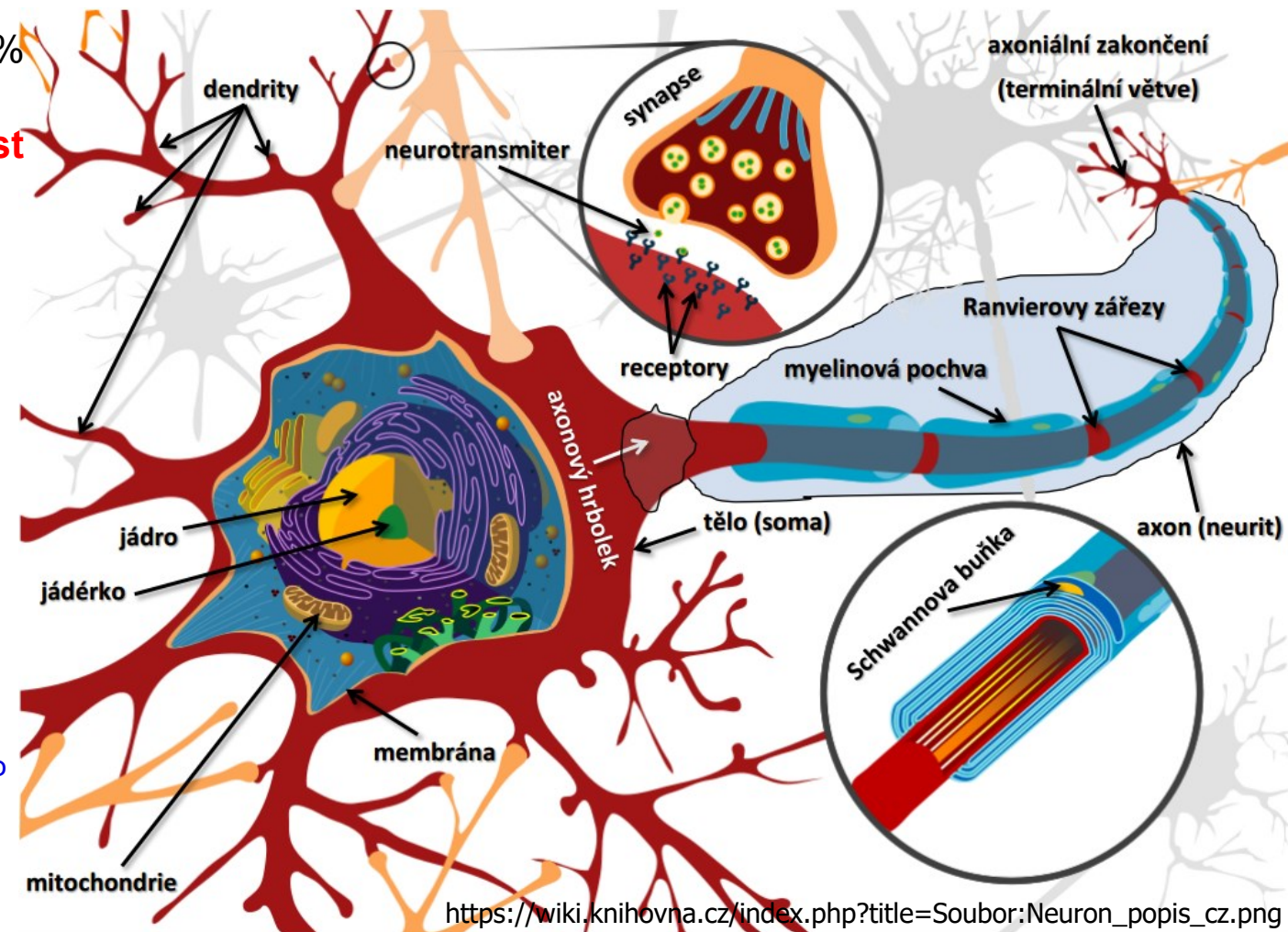
<https://qbi.uq.edu.au/files/27928/types-of-neurons-QBI.jpg>

Vlastnosti neuronu

Neurony mají obrovskou spotřebu energie (pro tvorbu akčního napětí, syntézu látek a jejich transport)

- Obsahují mnoho mitochondrií pro tvorbu ATP
- I mírný pokles ve zdroji kyslíku a glukózy vede ke ztrátě funkčnosti neuronů
 - **Nedostatek kyslíku vede k odumírání neuronu už za 3-5 minut** (mozek v klidu spotřebuje cca 25% kyslíku z celkové spotřeb těla)
 - **Pokles hladiny cukru pod 3,3 mmol/l začíná vést k poruše vědomí**
- Neuron obsahuje velké množství mitochondrií pro tvorbu ATP
 - obrovská spotřeba energie pro tvorbu akčního napětí, syntézu látek a jejich transport
- má velké jádro
 - velká proteosyntéza
- a velký Golgiho aparát
 - úprava látek (včetně neuromediátorů)

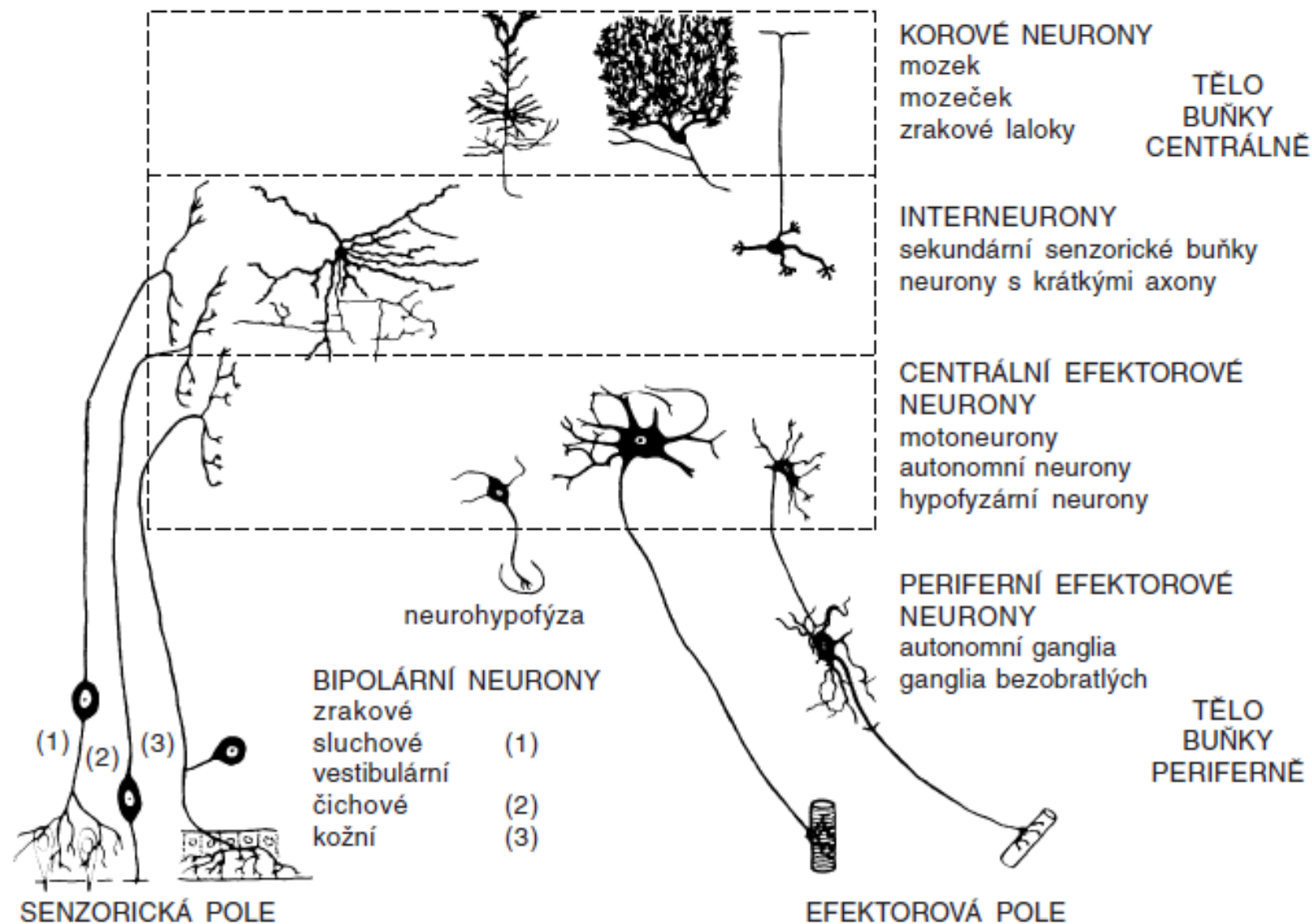
Zajímavost: Na hypoxii jsou víc citlivější buňky mozkové kůry (evolučně mladší), než buňky mozkového kmene (evolučně starší a odolnější). Proto po hypoxii způsobené například zástavou oběhu utrpí nejdřív kognitivní funkce.



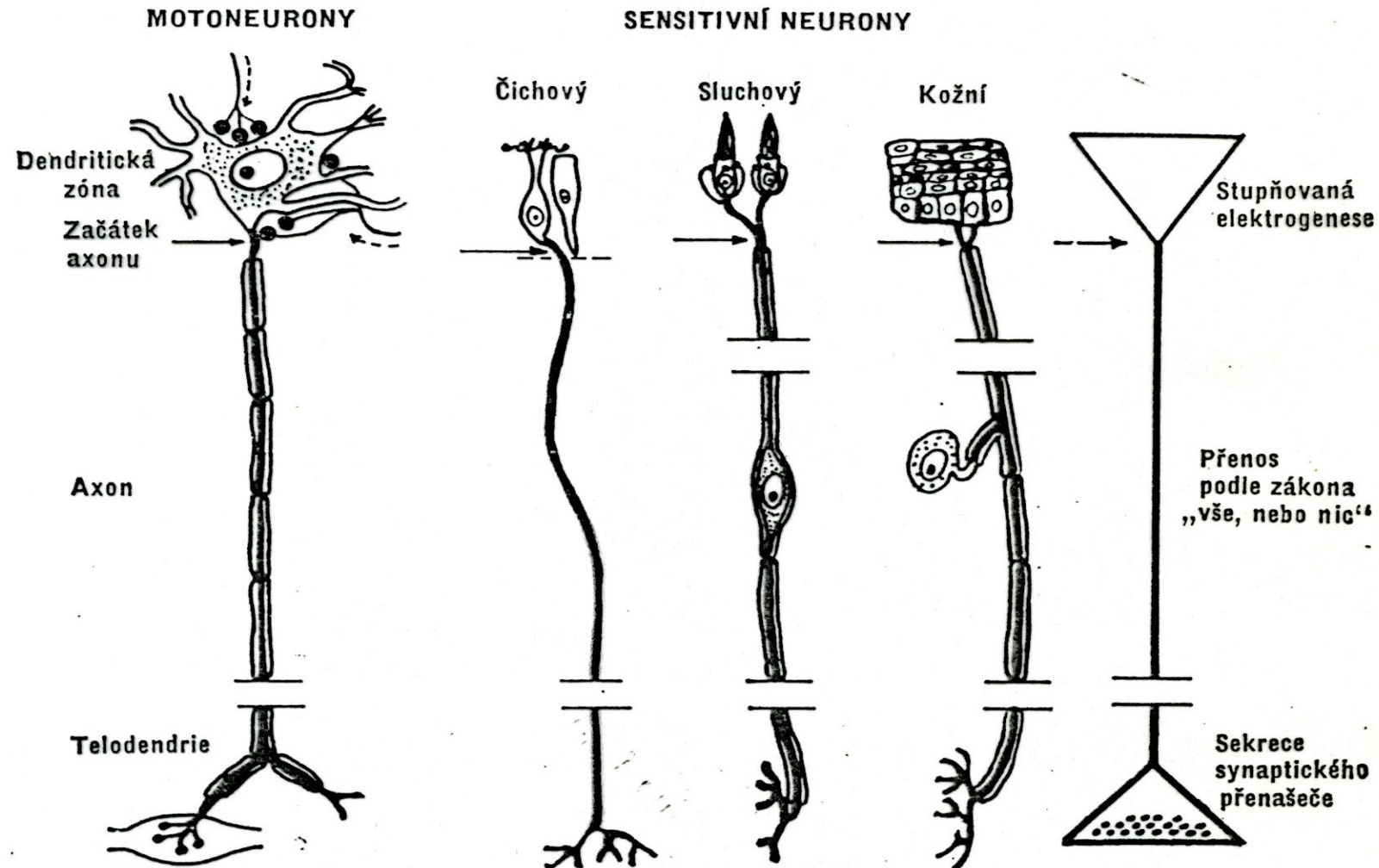
Typy neuronů

- Podle funkce
 - Aferentní (senzorické)
 - Eferentní (motorické)
 - Interneurony

Typy neuronů



Typy neuronů



Elektrické jevy na neuronu

- Neuron je excitabilní buňka –
díky specifickým napěťově vrátkovaným iontovým kanálům je schopna generovat a vést akční napětí

Elektrické jevy na neuronu

- Klidové membránové napětí
- Místní odpověď membránového napětí
 - Postsynaptický potenciál -Excitační (EPSP), Inhibiční (IPSP)
 - Receptorový potenciál
 - Ploténkový potenciál
- Akční napětí

Klidové membránové napětí

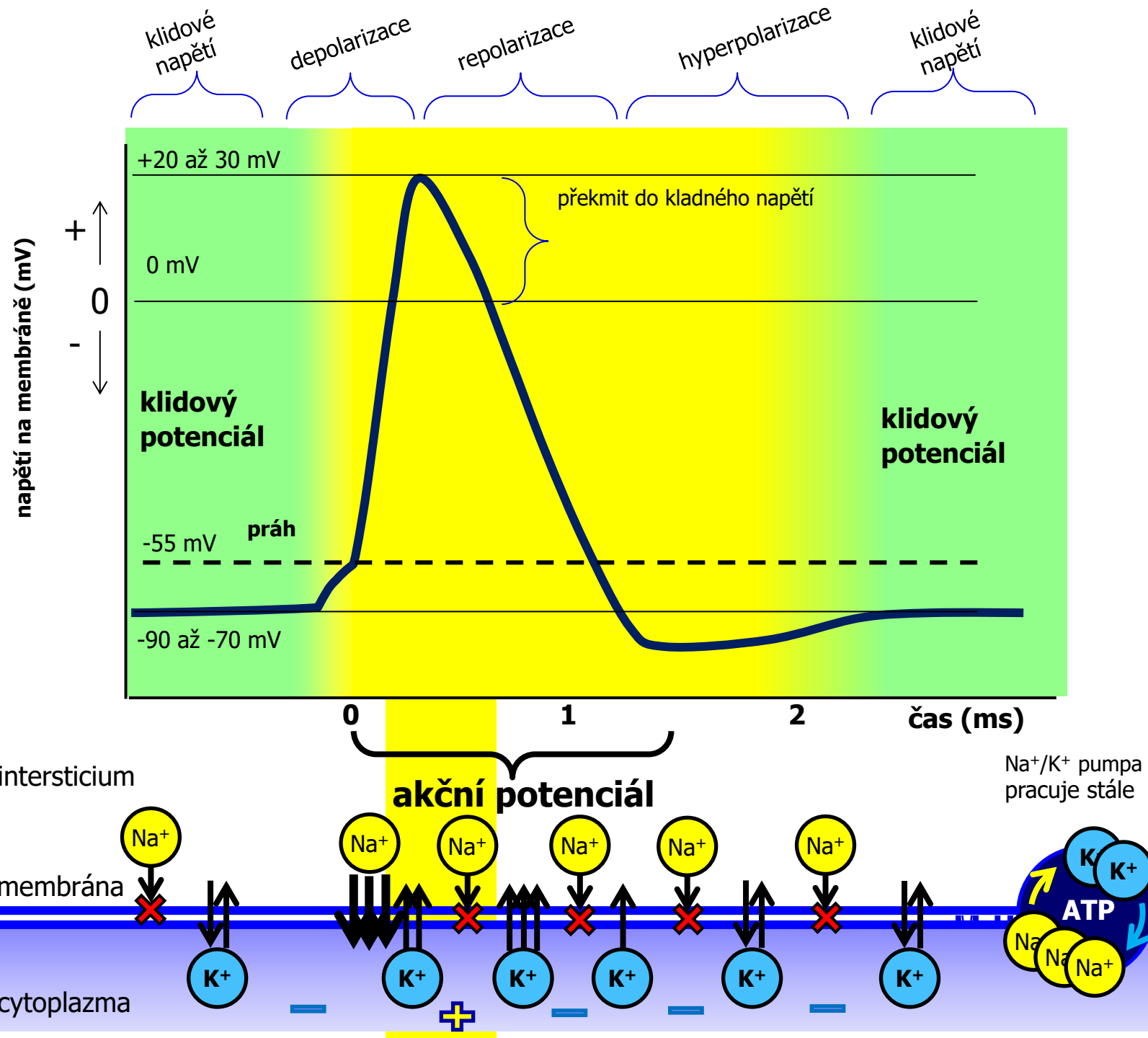
- na membráně buňky za klidových podmínek - uvnitř buňky je záporný náboj, na povrchu buňky je kladný náboj
- **mimo buňku** (extracelulárně) je **větší koncentrace Na⁺**, membrána je **pro Na⁺ nepropustná**
→ Na⁺ „chce“ vstoupit do buňky na základě elektrického i chemického (koncentračního) gradientu
- **v buňce je větší koncentrace K⁺** (intracelulární iont), kanály pro K⁺ v membráně jsou otevřené, **pohyb K⁺ je dán elektrochemickou rovnovahou** (K⁺ je elektricky tažen do buňky, ale koncentračním gradientem z buňky)
- po celý čas pracuje **Na/K-ATPáza**, který za spotřeby ATP vyhazuje 3 Na⁺ z buňky a 2 K⁺ do buňky – klíčová pro udržení klidového napětí

Akční napětí

- dojde k dostatečné kladné výchylce napětí na membráně
- je překročena **prahová hodnota** membránového napětí (cca -55 mV)
- **Otevřou se** napětově vrátkované **sodíkové kanály**
- *Zákon vše nebo nic*

Depolarizace:

- **Na⁺ vstupuje** velice rychle do **buňky** na základě svého elektrochemického gradientu napětí membrány se překmitne do kladných hodnot (uvnitř +, venku -)
- Konec depolarizace: Na⁺ kanály se inaktivují kladným napětím na membráně



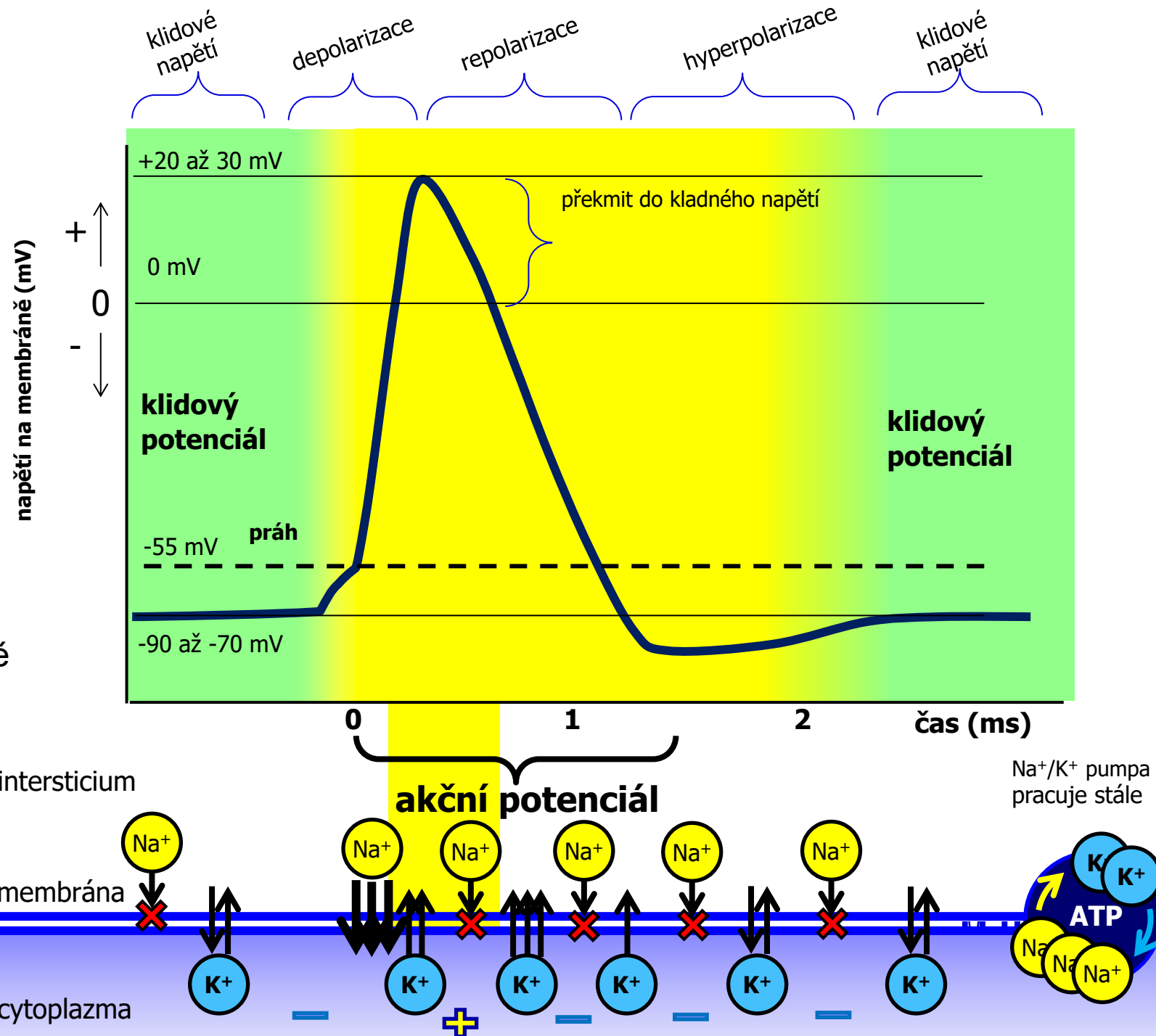
Akční napětí

Repolarizace:

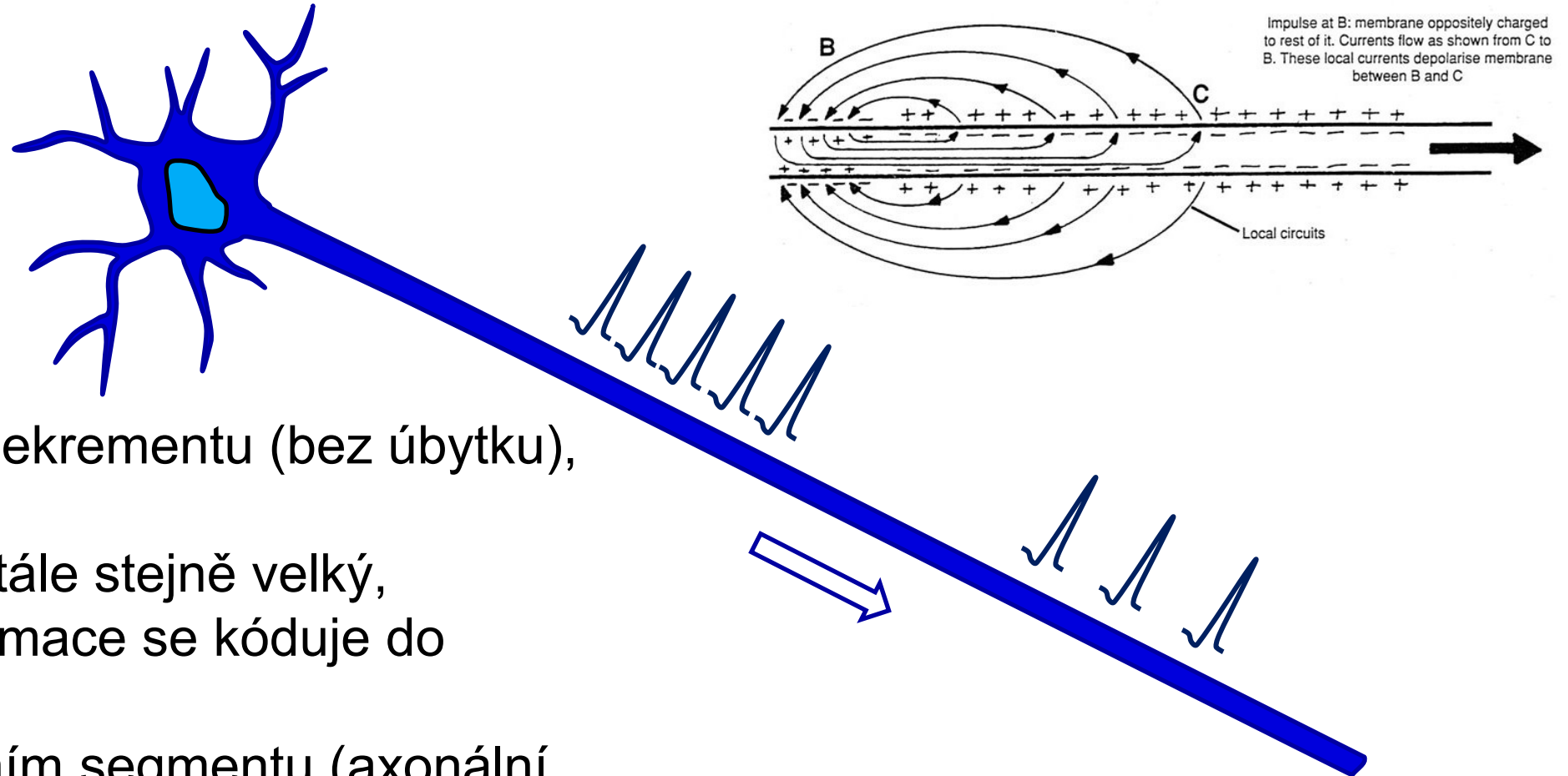
- Na⁺ kanály jsou inaktivované, kladný náboj v buňce vyžene **K⁺ z buňky ven** po elektrochemickém gradientu
- Napětí buňky se vrací zpět k záporným hodnotám
- Zároveň **Na/K-ATPáza** navrácí rozložení iontů do původní rovnováhy

Hyperpolarizace – napětí na membráně přechodně klesne k zápornějším hodnotám

Svodná a lokální anestezie – blokátory sodíkových kanálů (např. bupivacain u epiduralu nebo mezokain při lokální anestezii). Nedochozí k přenosu vzruchu nervovým vláknem. Lze tak např. operovat končetinu jen po vpíchnutí anestetika do nervu bez nutnosti použít celkovou anestezii.



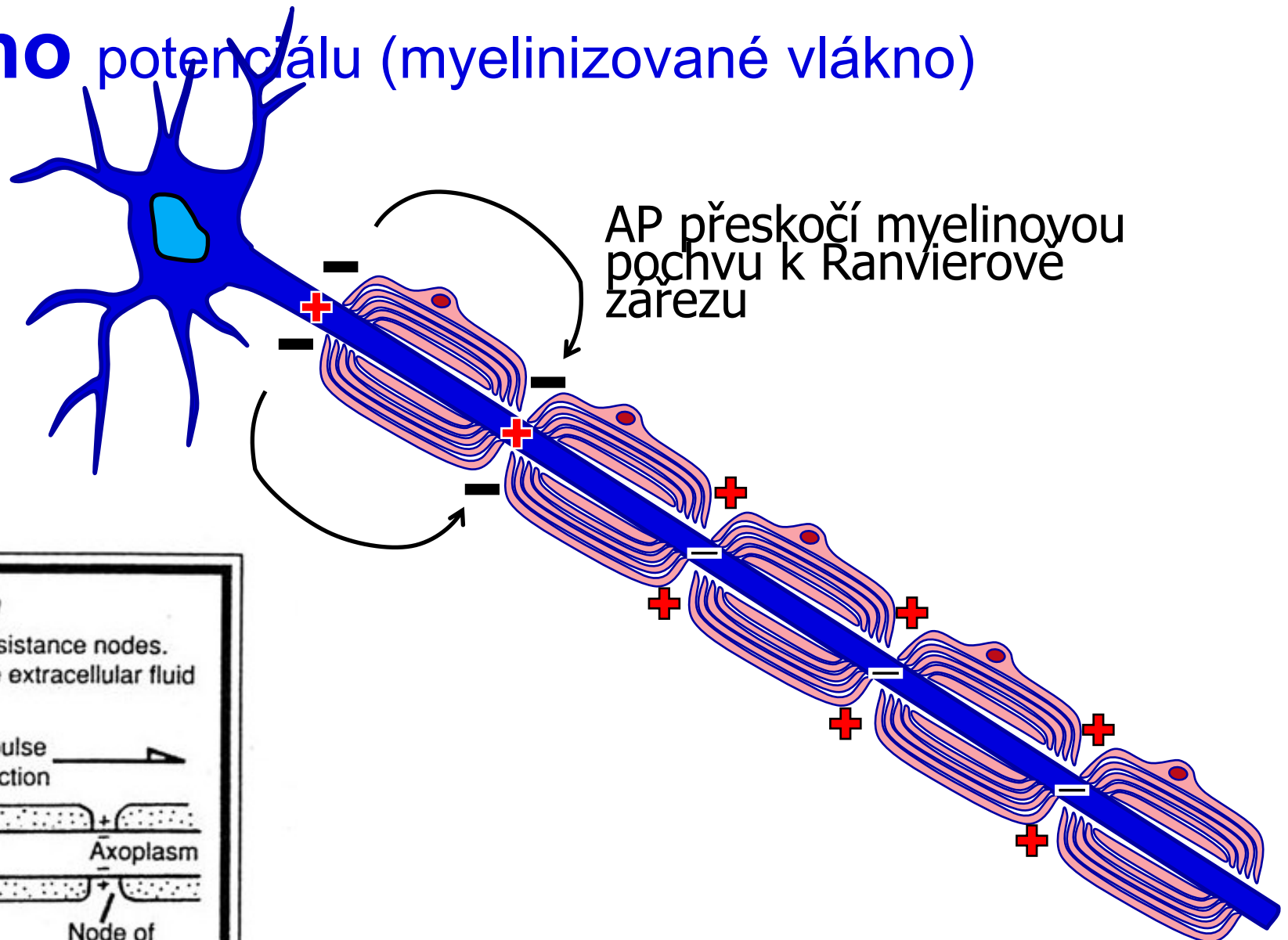
Šíření akčního potenciálu (nemyelinizované vlákno)



- AP se šíří bez dekrementu (bez úbytku), ortodromně
- Protože je AP stále stejně velký, přenášená informace se kóduje do frekvence AP
- Vzniká v iniciálním segmentu (axonální hrbolek)

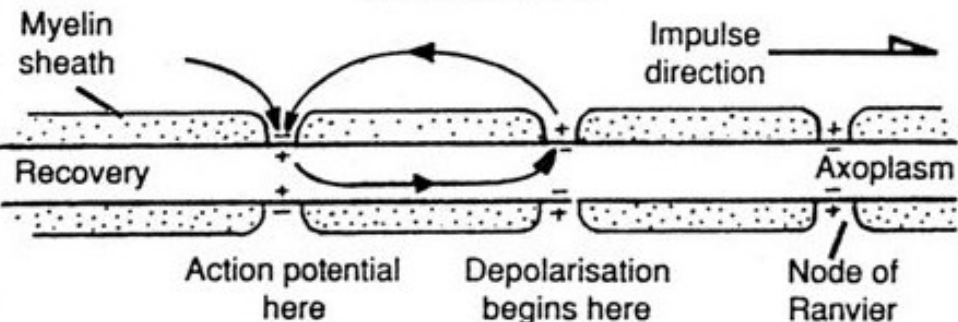
Šíření akčního potenciálu (myelinizované vlákno)

- Saltatorní vedení
- Rychlejší


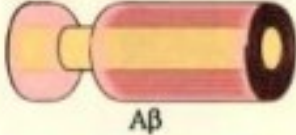
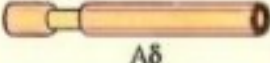
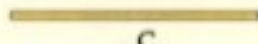


Saltatory conduction

The local circuits are completed via the low resistance nodes. Myelin is high resistance. The cytoplasm and the extracellular fluid are low resistance



Rychlost šíření akčního napětí

Sensory function	Receptor type	Afferent axon type ^a	Axon diameter	Conduction velocity
Proprioception	Muscle spindle	 Ia, II	13–20 μm	80–120 m/s
Touch	Merkel, Meissner, Pacinian, and Ruffini cells	 A β	6–12 μm	35–75 m/s
Pain, temperature	Free nerve endings	 A δ	1–5 μm	5–30 m/s
Pain, temperature, itch	Free nerve endings	 C	0.2–1.5 μm	0.5–2 m/s

Rychlost vedení vzruchu roste s vyšším odporem na membráně (u silnější myelinizace) a s větším průměrem axonu (snížený odpor proudu v podélném směru)

Nerve impulse

unmyelinated neuron

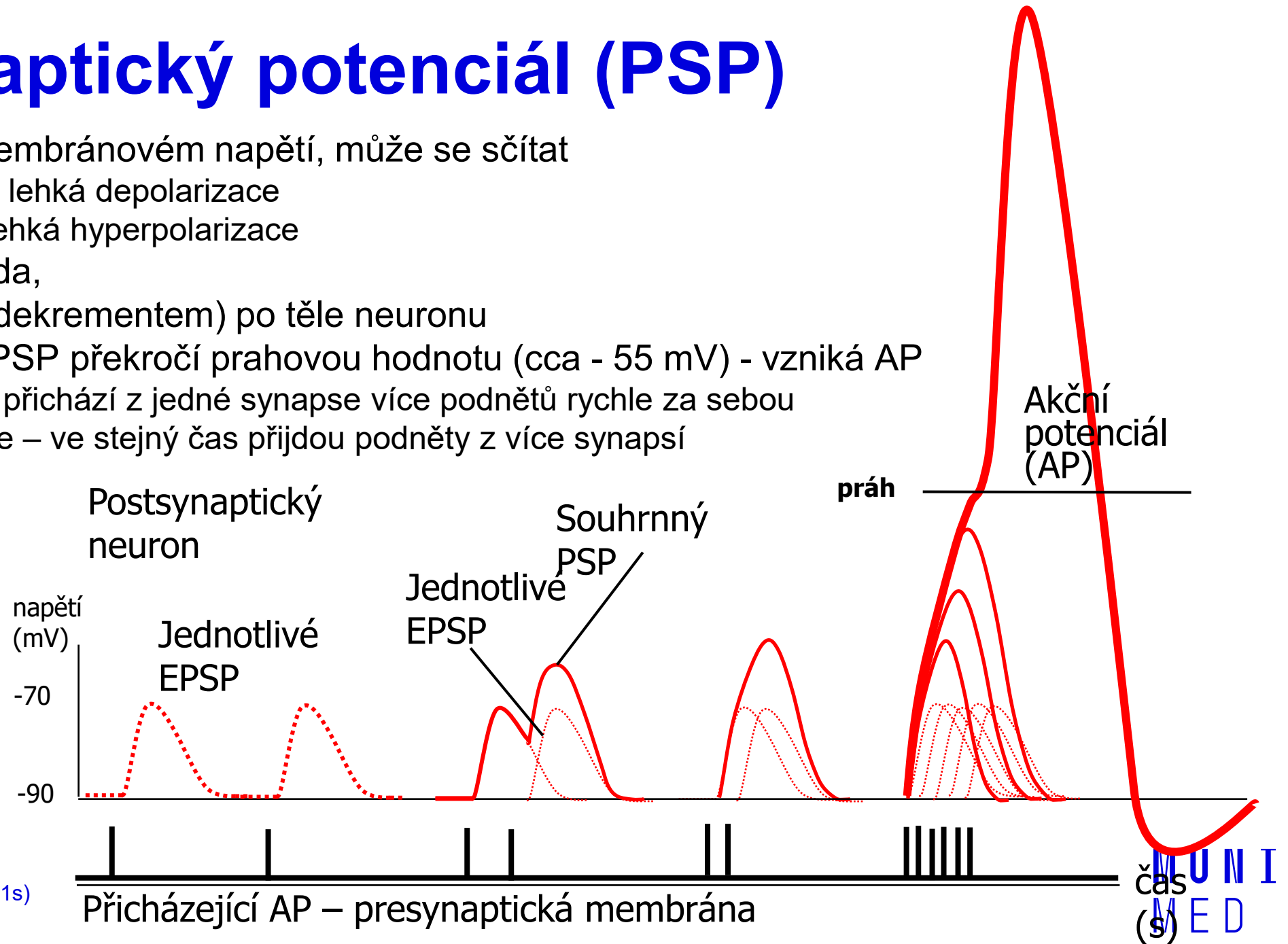


myelinated neuron



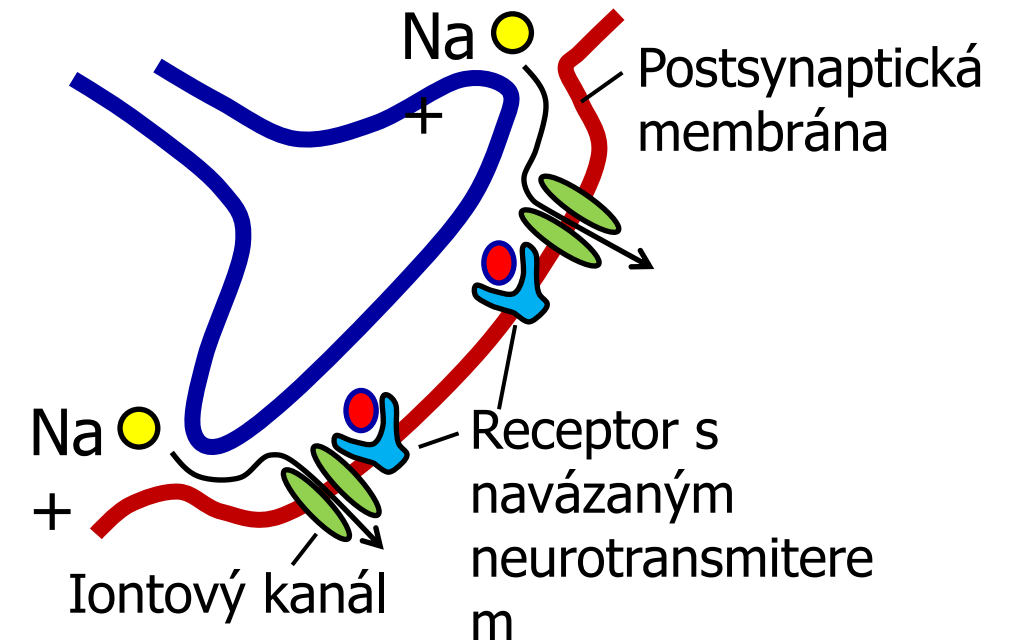
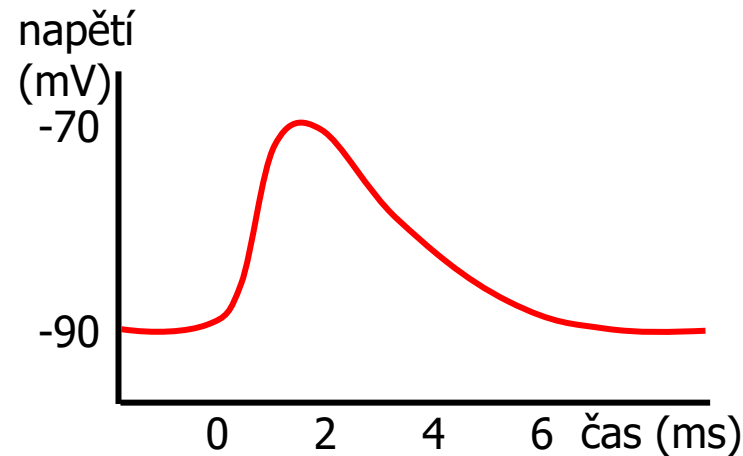
Postsynaptický potenciál (PSP)

- Malá výchylka v membránovém napětí, může se sčítat
 - Excitační - EPSP, lehká depolarizace
 - Inhibiční – IPSP, lehká hyperpolarizace
- Proměnná amplituda, šíří se s ubytkem (dekrementem) po těle neuronu
- Pokud součtový EPSP překročí prahovou hodnotu (cca - 55 mV) - vzniká AP
 - Časová sumace – přichází z jedné synapse více podnětů rychle za sebou
 - Prostorová sumace – ve stejný čas přijdou podněty z více synapsí



Excitační PSP

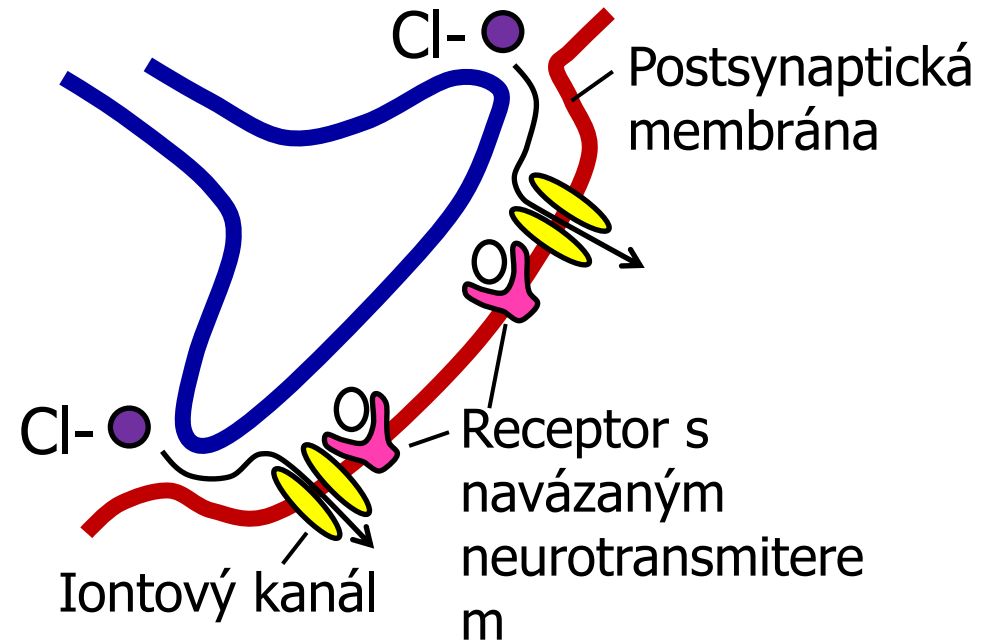
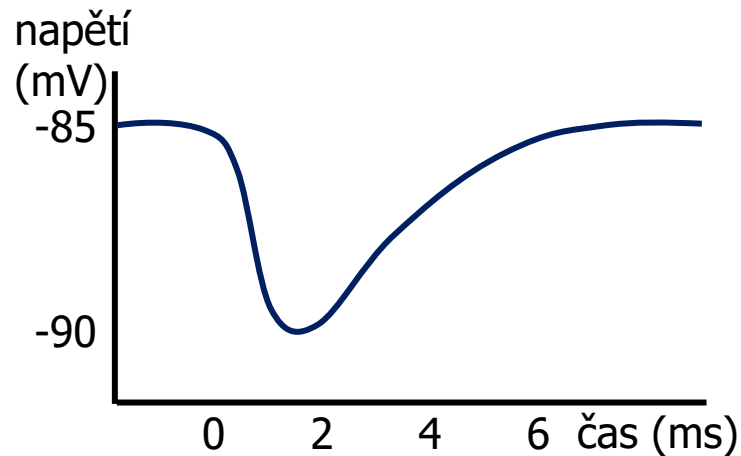
- Postsynaptický potenciál vyvolávající depolarizaci buňky (ale mnohem slabší než je AP)
- Vstup kationtů do buňky (např. Na^+ , nikotinový, glutamátový receptor)



Jeden typ neurotransmiteru se váže na jeden typ receptoru a otvírá jeden typ iontových kanálů
Např. acetylcholin navázaný na nikotinový receptor způsobí otevření kanálu pro Na^+ a vstup Na^+ do buňky

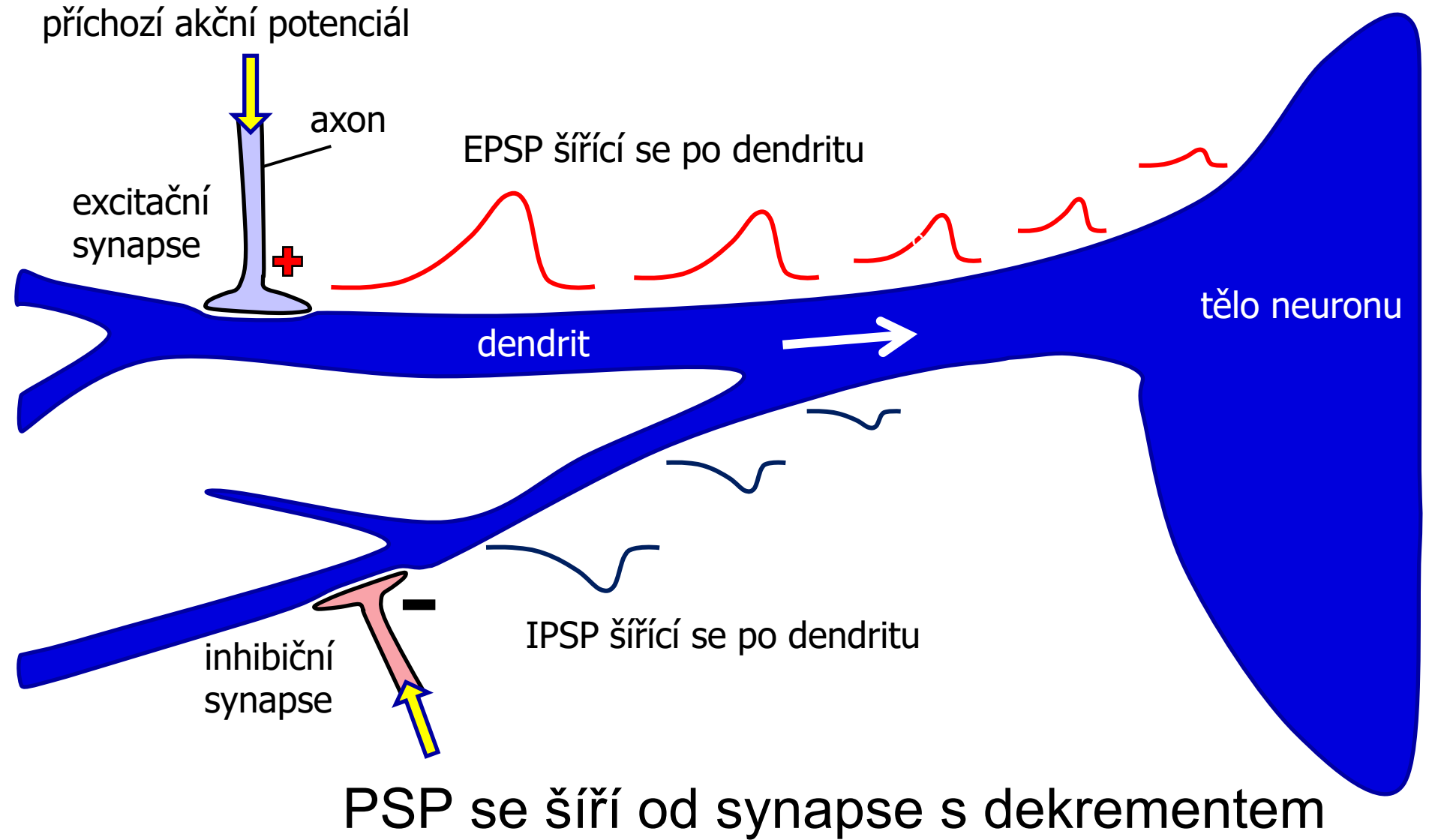
Inhibiční PSP

- Postsynaptický potenciál vyvolávající hyperpolarizaci buňky
- Vstup aniontů do buňky (např. Cl^- , glycinový, GABA receptor) nebo výstup kationtů z buňky (K^+ , muskarinový receptor)

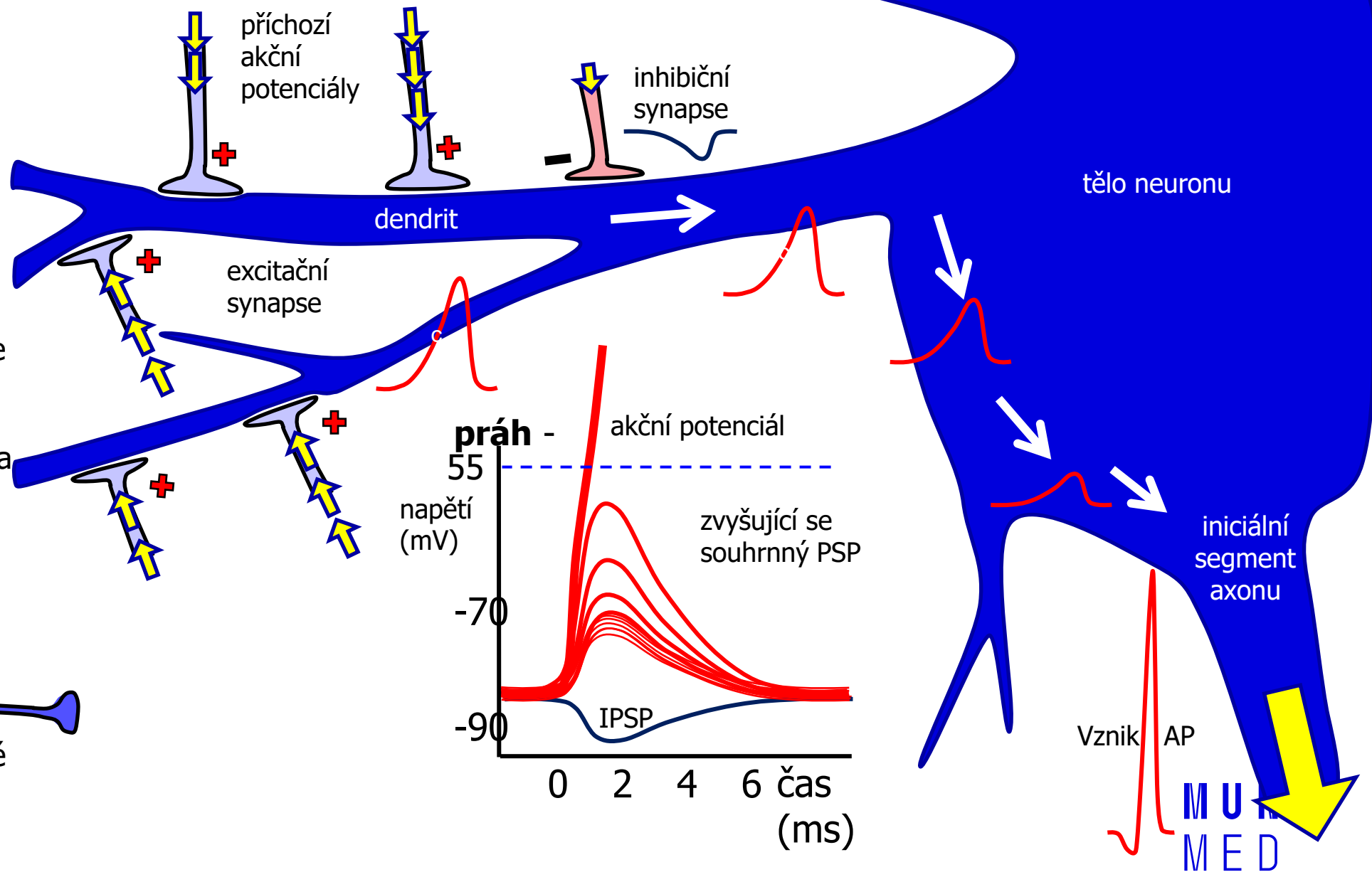


Jeden typ neurotransmiteru se váže na jeden typ receptoru a otvírá jeden typ iontových kanálů
Např. GABA navázaná na GABA_A způsobí otevření kanálu pro Cl^- a vstup Cl^- do buňky

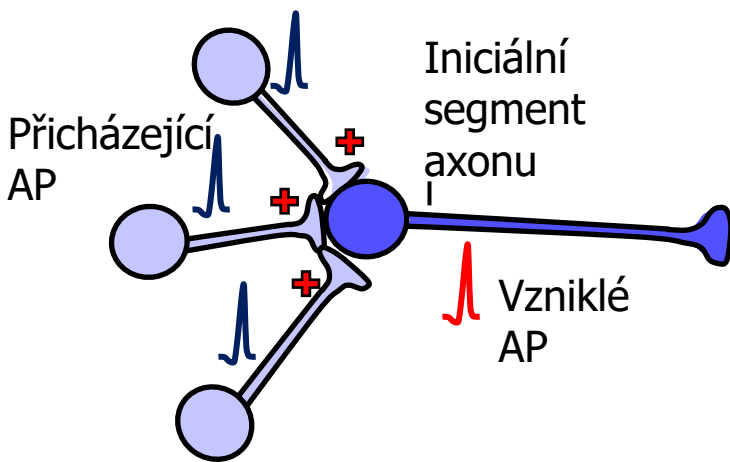
Šíření PSP



Sčítání PSP



Čím více je na neuronu excitačních synapsí, na které ve stejný čas přišel AP, tím více vzniklo EPSP a tím snadněji je dosaženo prahu pro vznik AP na postsynaptickém neuronu



Synapse

– Podle lokalizace

- Axo-dendritická
 - Axo-somatická
 - Axo-axonální
 - Dendro-axonální
 - Dendro-somatická
 - Dendro-dendritická
-
- Nervosvalová ploténka

– Podle struktury

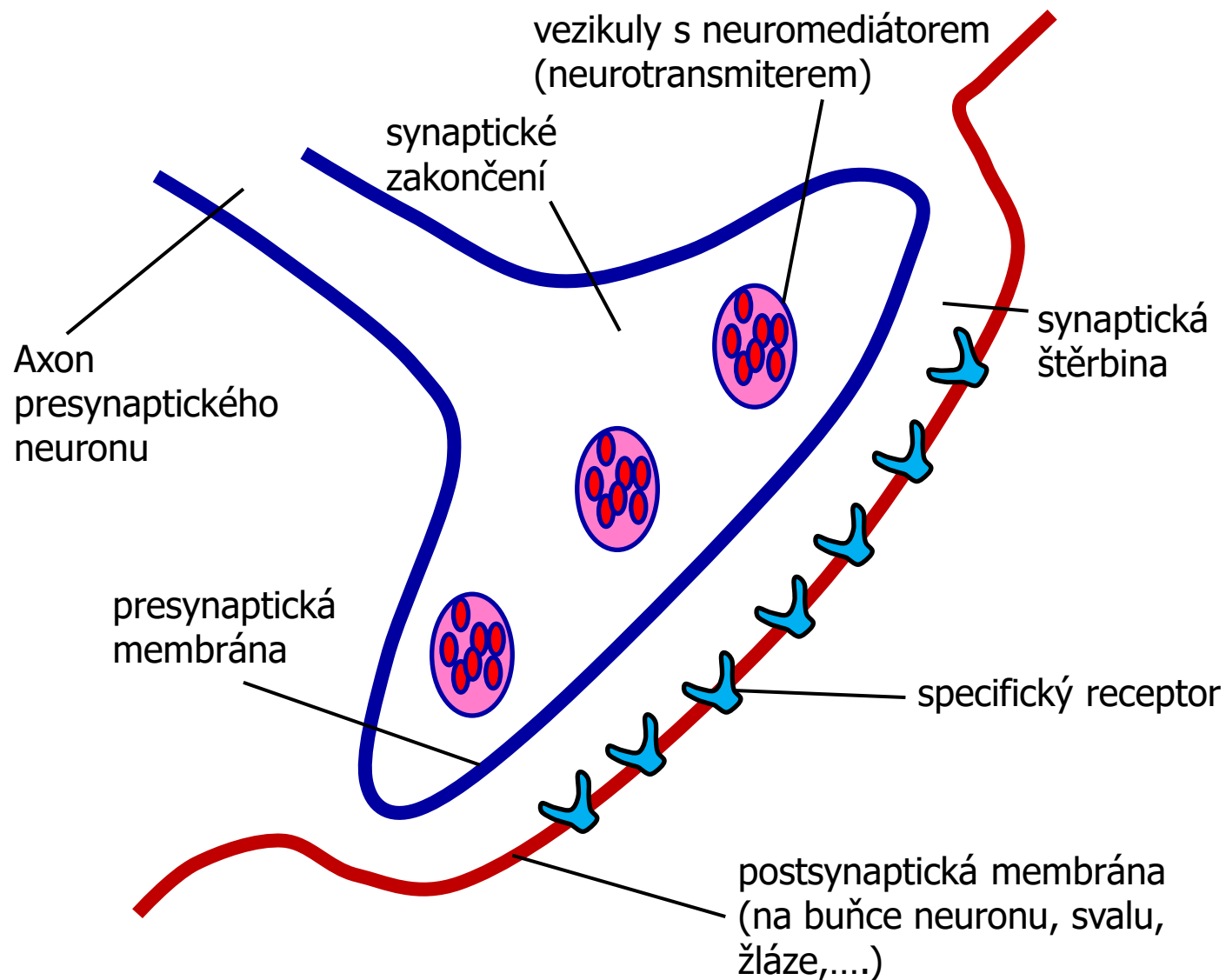
- Elektrická
- Chemická

– Podle funkce

- Excitační
- Inhibiční
- Modulační

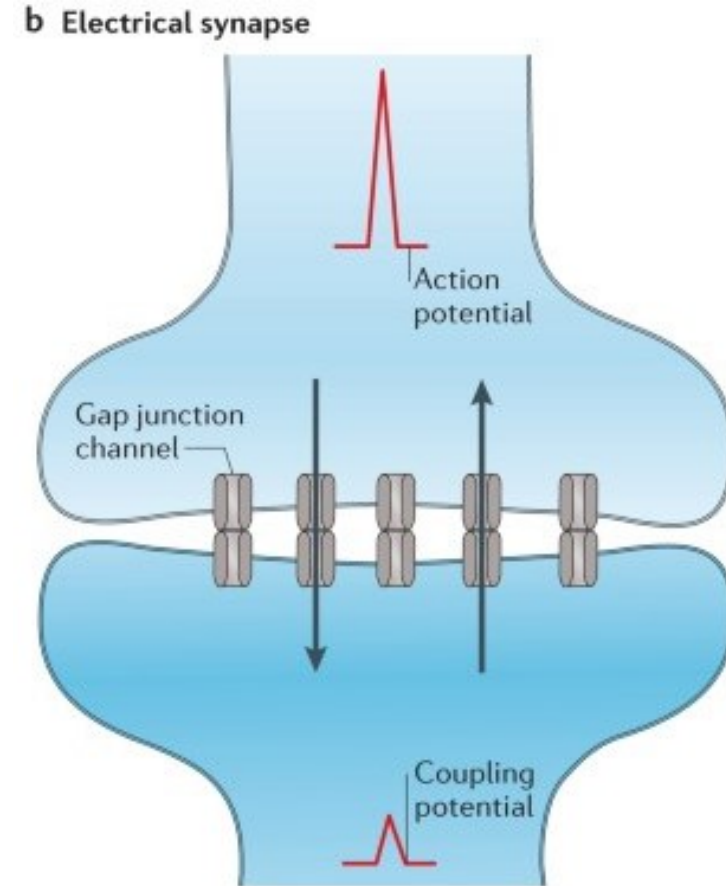
Synapse

- Spojení mezi neurony nebo neuronem a kosterním svalem (nervosvalová ploténka)
- Elektrická synapse – neurony jsou přímo spojené kanály a vzruch rovnou přejde z jednoho na druhý – je jich málo, evolučně starší
- **Chemická synapse** (na obrázku) – vzruch je přenášen ze synaptického zakončení jednoho neuronu na další pomocí neuromediátoru (neurotransmiteru) evolučně mladší, častější



Elektrická synapse

- Evolučně starší
- U člověka minoritní
- Difuzně rozšířena v CNS
- Gap junctions
- Může být obousměrná
- Rychlá



Nature Reviews | Neuroscience

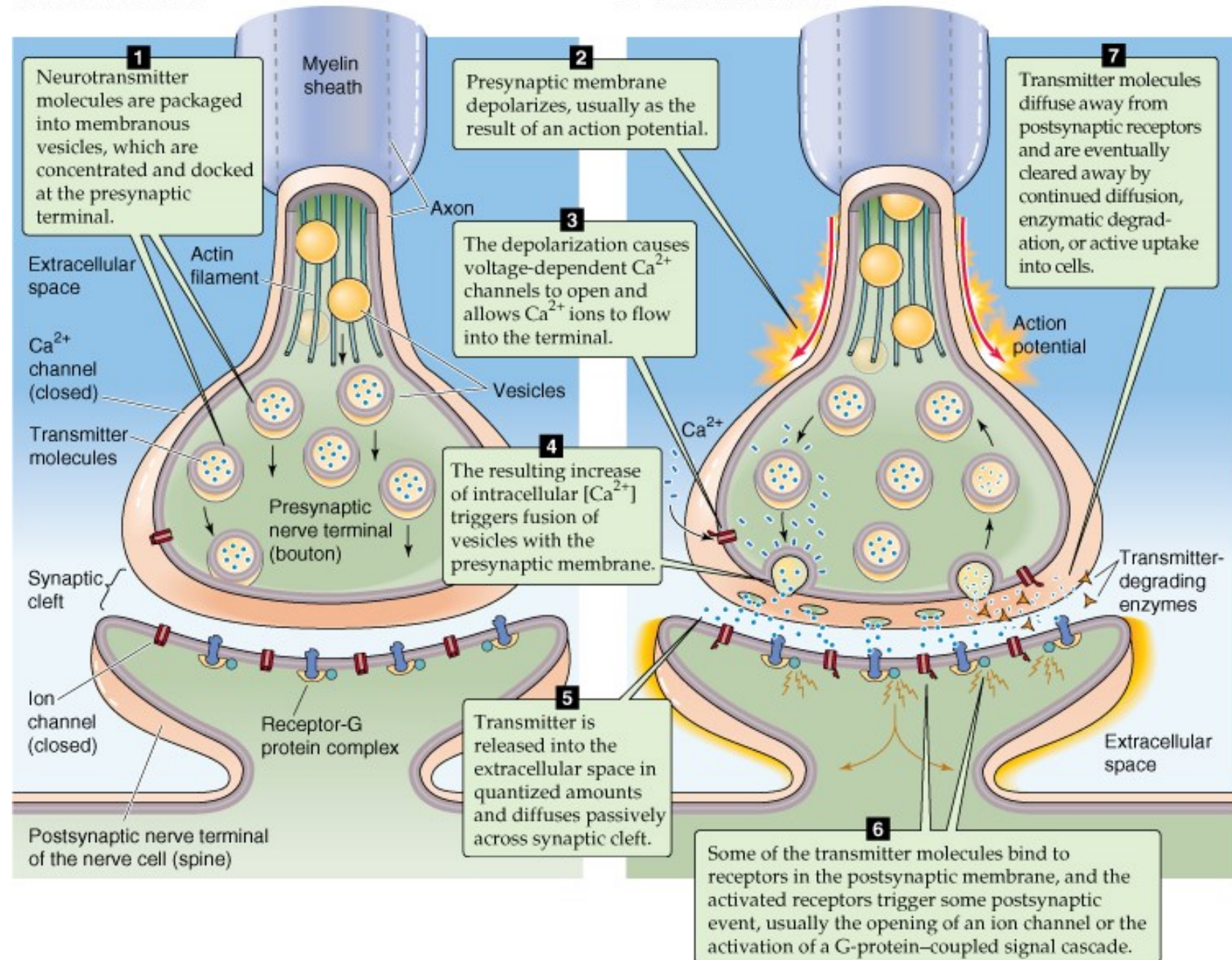
https://media.springernature.com/lw685/springer-static/image/art%3A10.1038%2Fnrn3708/MediaObjects/41583_2014_Article_BFnrn3708_Fig1_HTML.jpg

Synapse (chemická)

- Konverze elektrického signálu na chemický a ten zase na elektrický/jiný
- Evolučně mladší
- Početnější
- Jednosměrné
- Komplexnější, pomalejší
- Speciální případ parakrinie (i autokrinie)
 - integrace nervové a humorální regulace
- Neurotransmitter

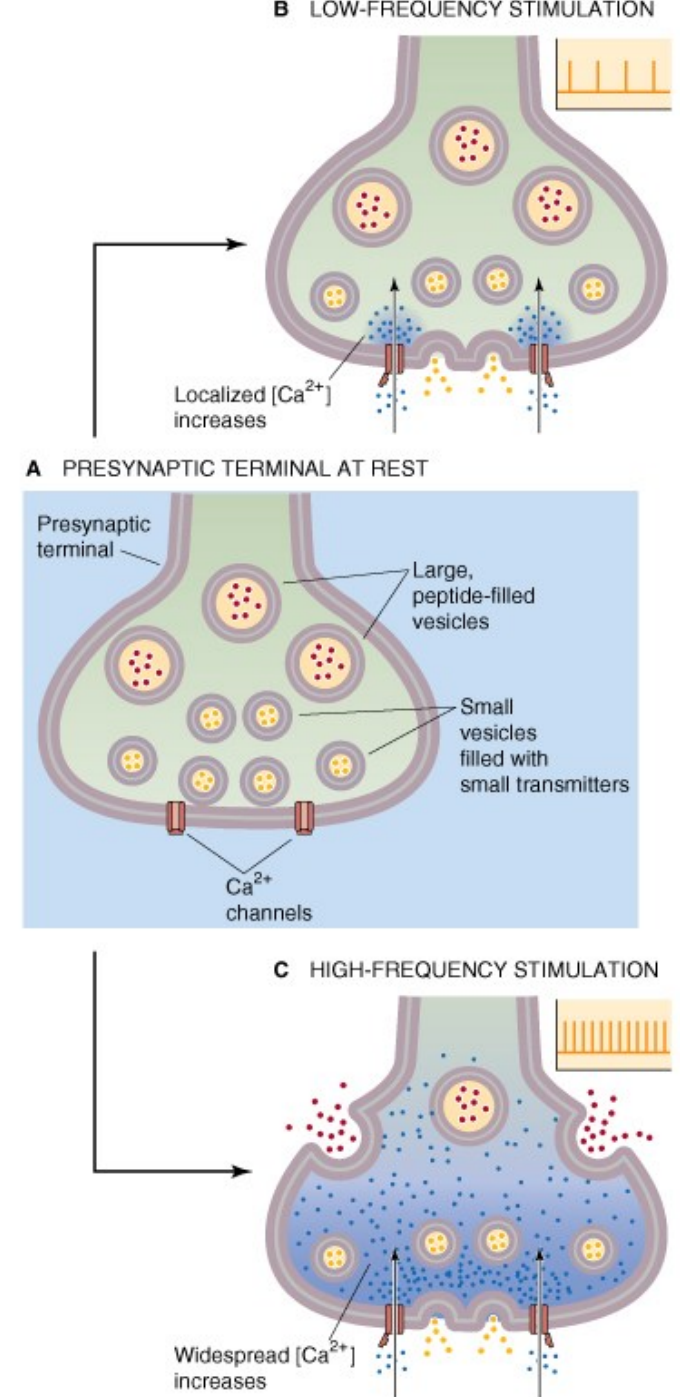
A RESTING STATE

B ACTIVATED STATE

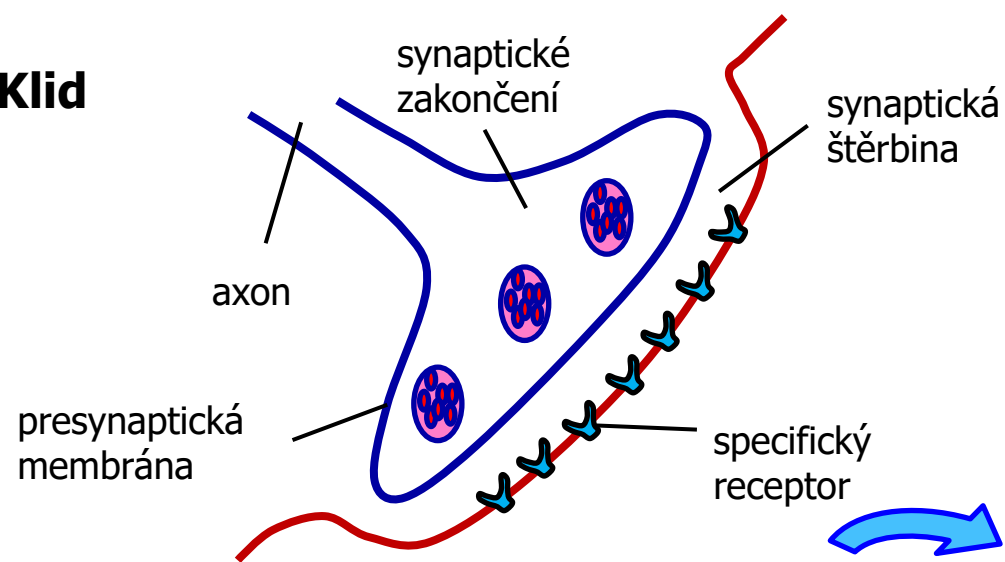


Synaptická facilitace

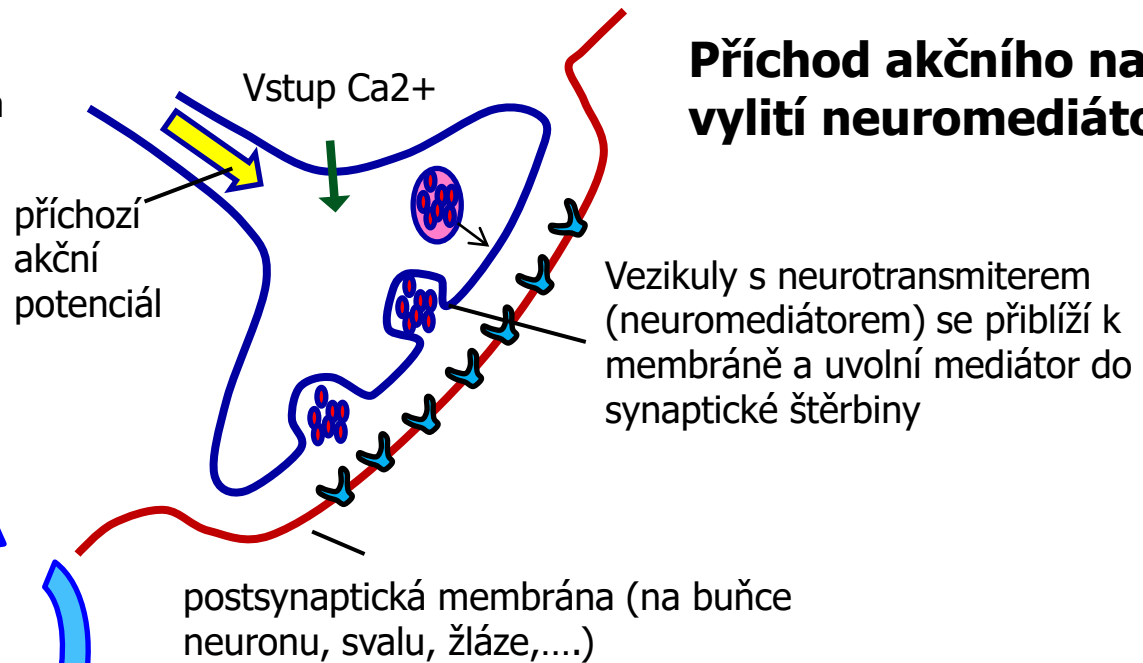
- Synaptická facilitace (potenciace) – přijde na synaptické zakončení po AP rychle další salva AP, nedochází k úplnému poklesu Ca. Další AP tedy snadněji uvolní neurotransmitter



Klid



Příchod akčního napětí a vylití neuromediátoru

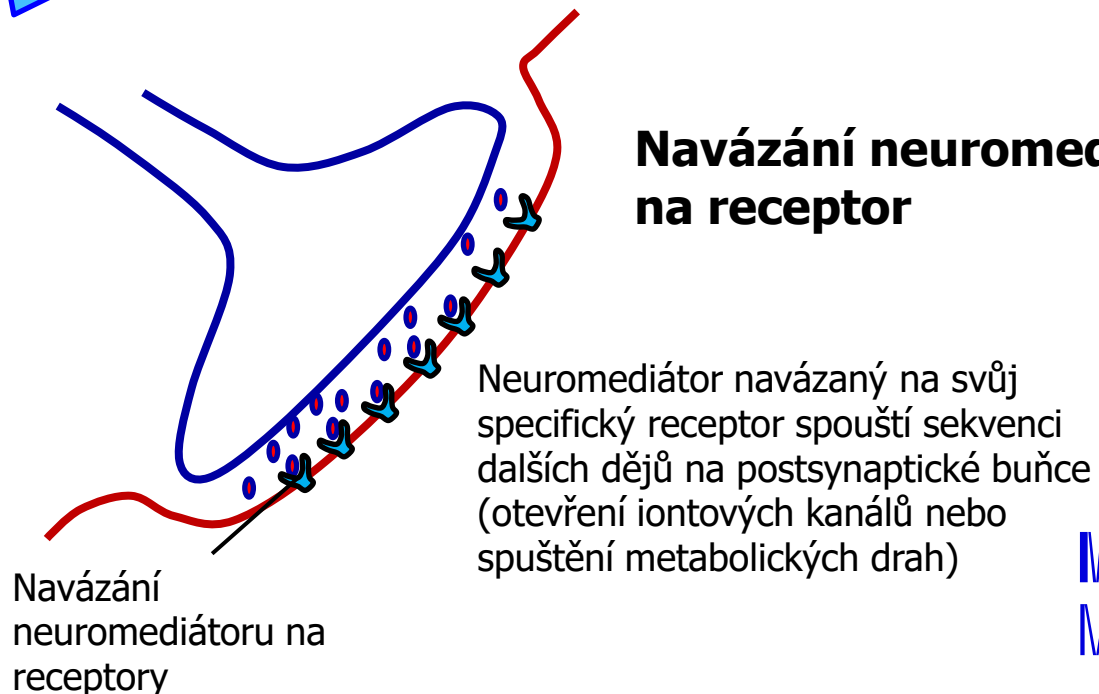


Vezikuly s neurotransmiterem (neuromediátorem) se přiblíží k membráně a uvolní mediátor do synaptické štěrby

postsynaptická membrána (na buňce neuronu, svalu, žláze,...)

vyklízení mediátoru zpět do synaptického zakončení

Navázání neuromediátoru na receptor



Neuromediátor navázaný na svůj specifický receptor spouští sekvenci dalších dějů na postsynaptické buňce (otevření iontových kanálů nebo spuštění metabolických drah)

Navázání neuromediátoru na receptory

Neuromediátor je následně po svém vylití velice rychle „uklizen“ ze synaptické štěrby různými způsoby (štěpení nebo zpětné vstřebání)

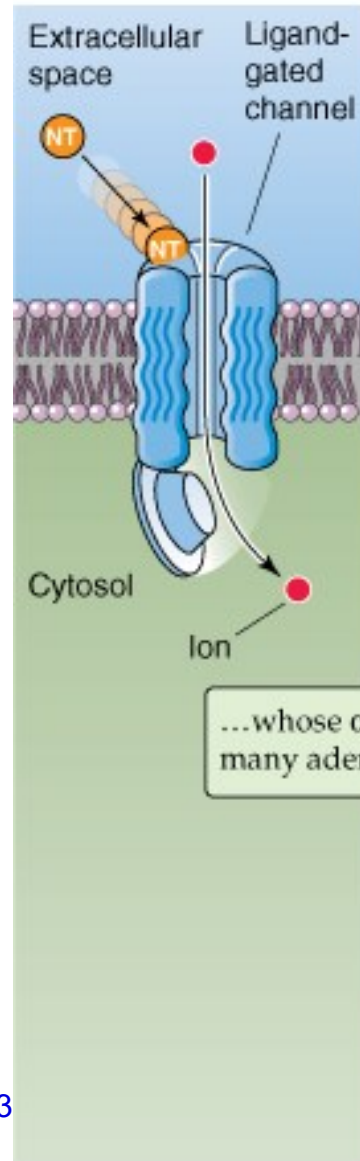
Vyklízení neuromediátoru – ukončení přenosu

deaktivace mediátoru a jeho rozklad enzymy

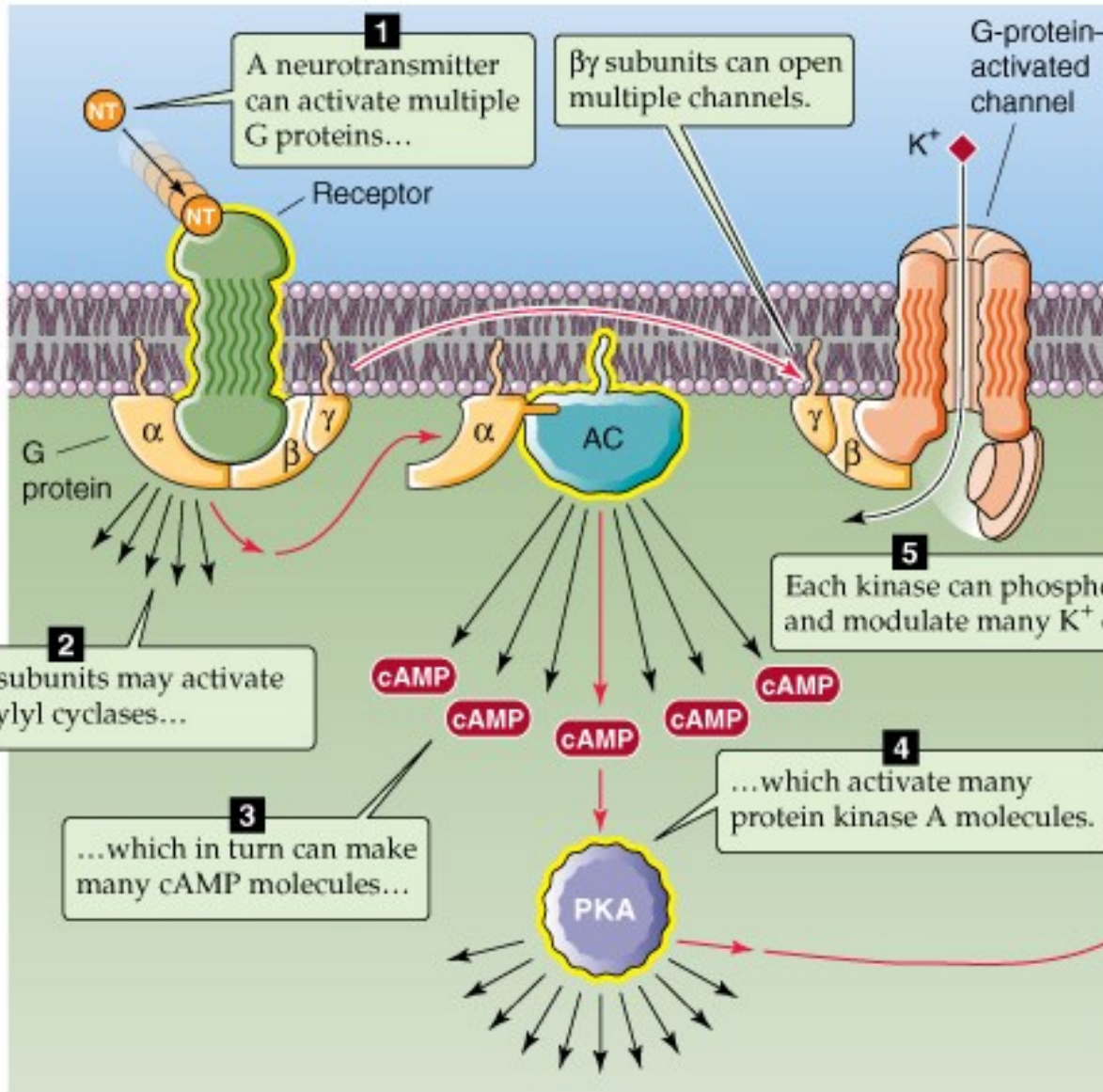
Cesty otevření kanálů na synapsi

- Ligandem vrátkované
- Přes G-protein
- Proteinkinázou

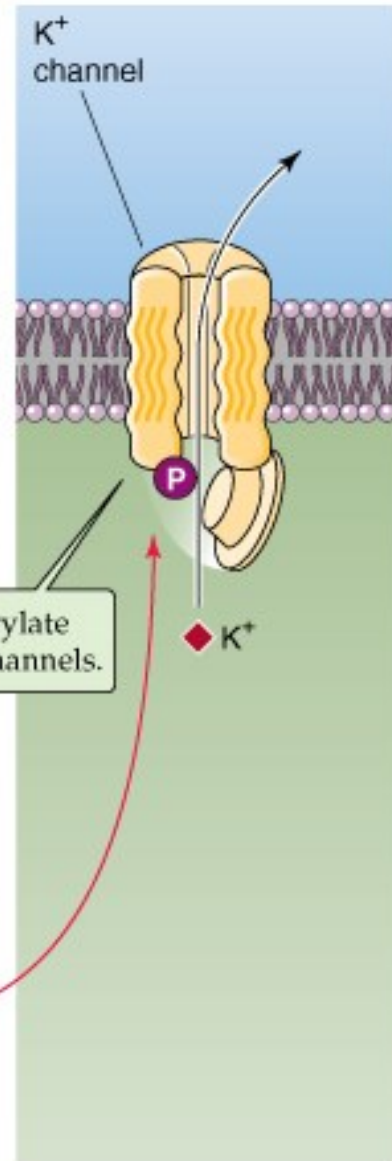
A LIGAND-GATED CHANNEL



B AMPLIFICATION BY A MEMBRANE-DELIMITED PATHWAY



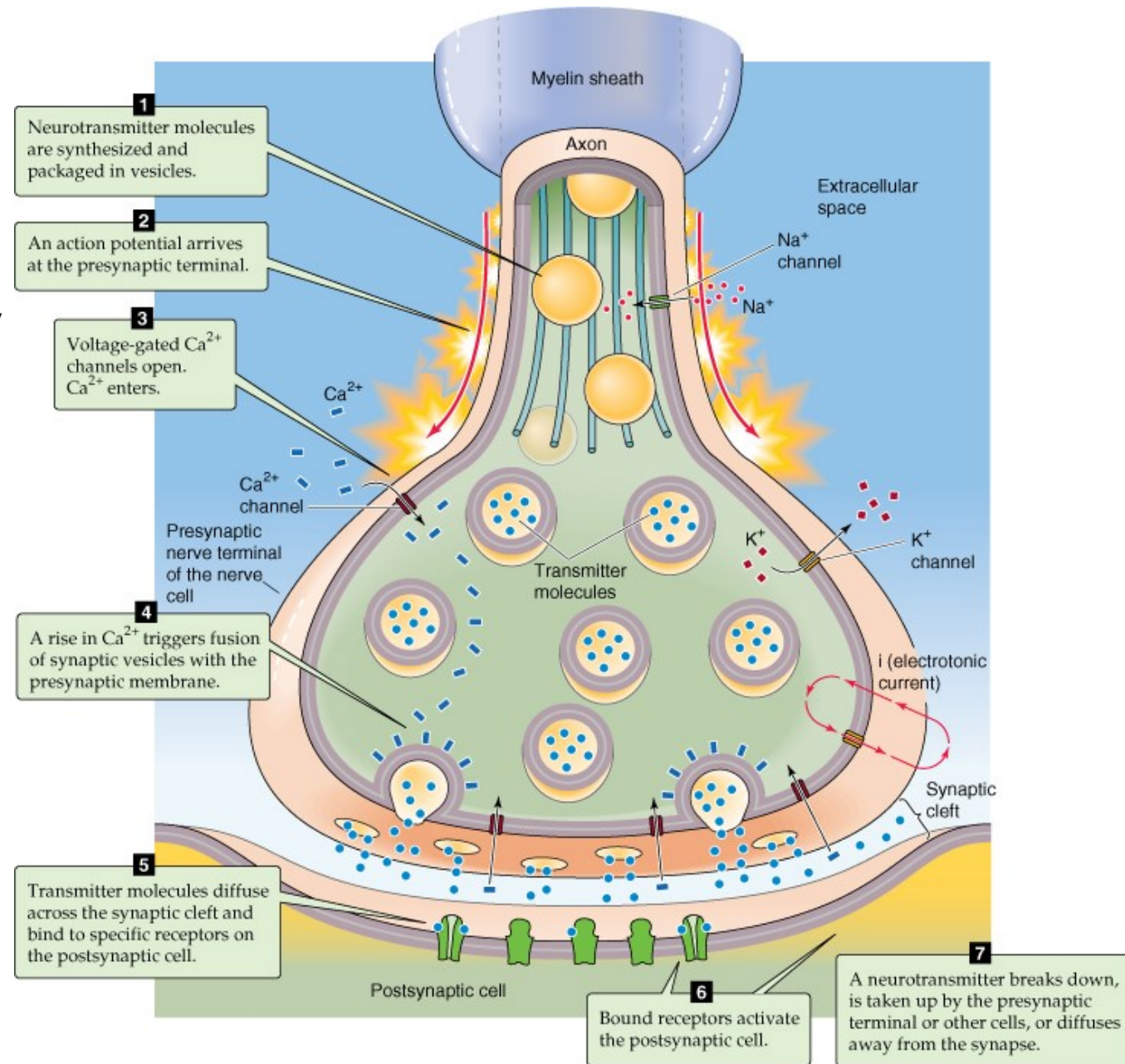
C AMPLIFICATION BY A SIGNALLING CASCADE



Synapse (chemická)

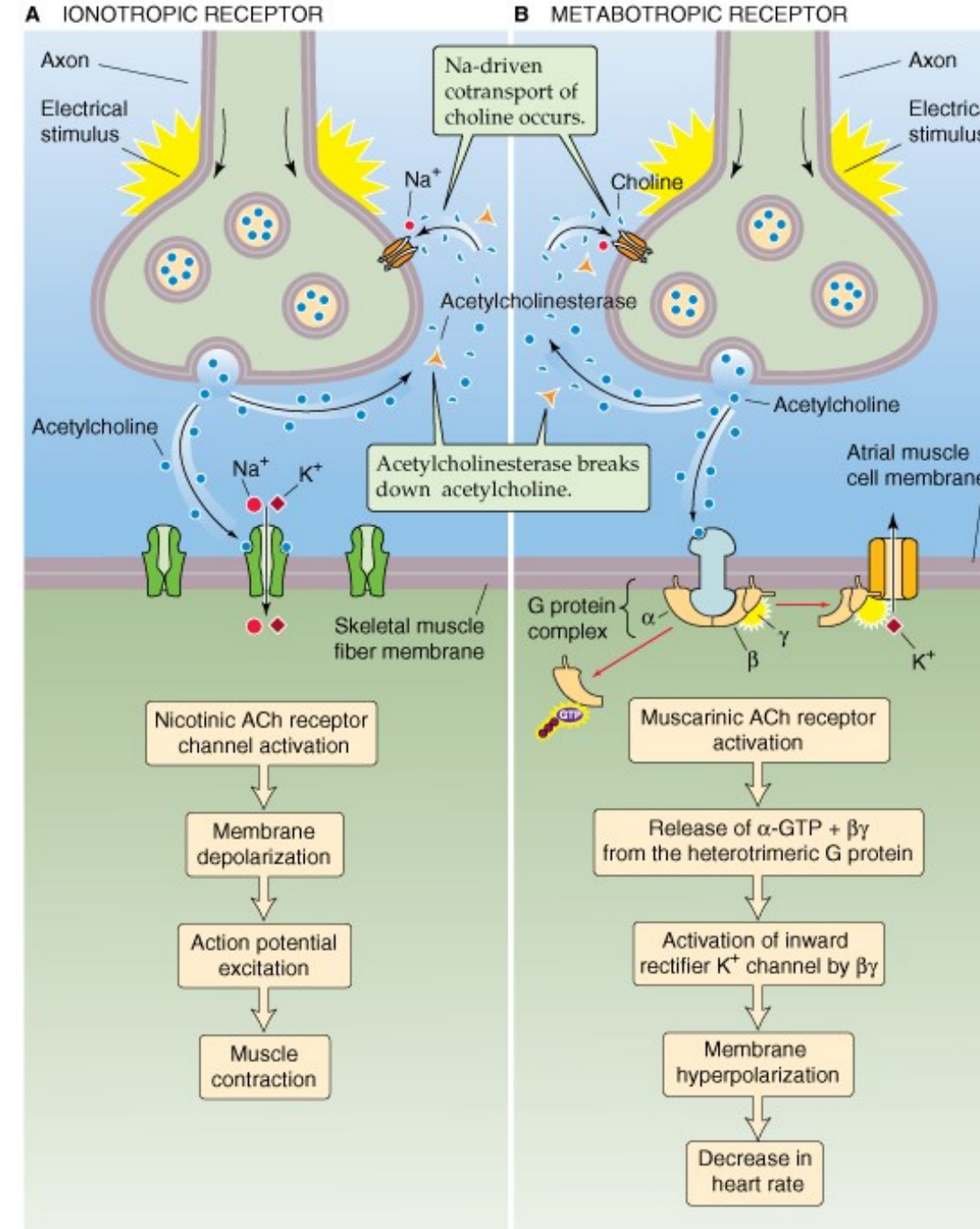
- Pomalejší
- Šance pro modulaci přenosu
 - Snadnost vylití mediátoru
 - Koncentrace mediátoru a rychlost odbourání v synaptické šterbině
 - Počet receptorů na postsynaptické šterbině, afinita k mediátoru, schopnost vyvolat odpověď
 - Neromodulační ko-transmitery
 - Autoreceptory na presynaptickém neuronu ovlivňující vylučování transmiteru
 - Další modulační synapse ovlivňující membránové napětí

Exocytóza neurotransmiteru: Vzruch akční potenciál šířící se po axonu dosáhne presynaptického útvaru, čímž dochází k jeho depolarizaci. Depolarizace způsobí otevření napětově řízených Ca^{2+} kanálů v presynaptické membráně a influx Ca^{2+} do buňky. Vápenaté ionty uvolňují vazbu mezi proteiny cytoskeletu buňky a synaptickými váčky. Váčky jsou pomocí transportních proteinů ve své membráně (synaptobrevin, synaptotagmin) přesunovány do aktivní zóny. V aktivní zóně dochází ke splynutí transportních proteinů s proteiny na membráně neuronu (syntaxin, neurotaxin) a vzniká tzv. SNARE komplex. Obsah váčků je exocytózou uvolněn do synaptické šterbiny (mediátor se uvolňuje v kvantech), probíhá vazba mediátoru na receptor postsynaptické membrány, čímž se v ní otevírají iontové kanály a dochází ke vzniku postsynaptických potenciálů. (Wiki)

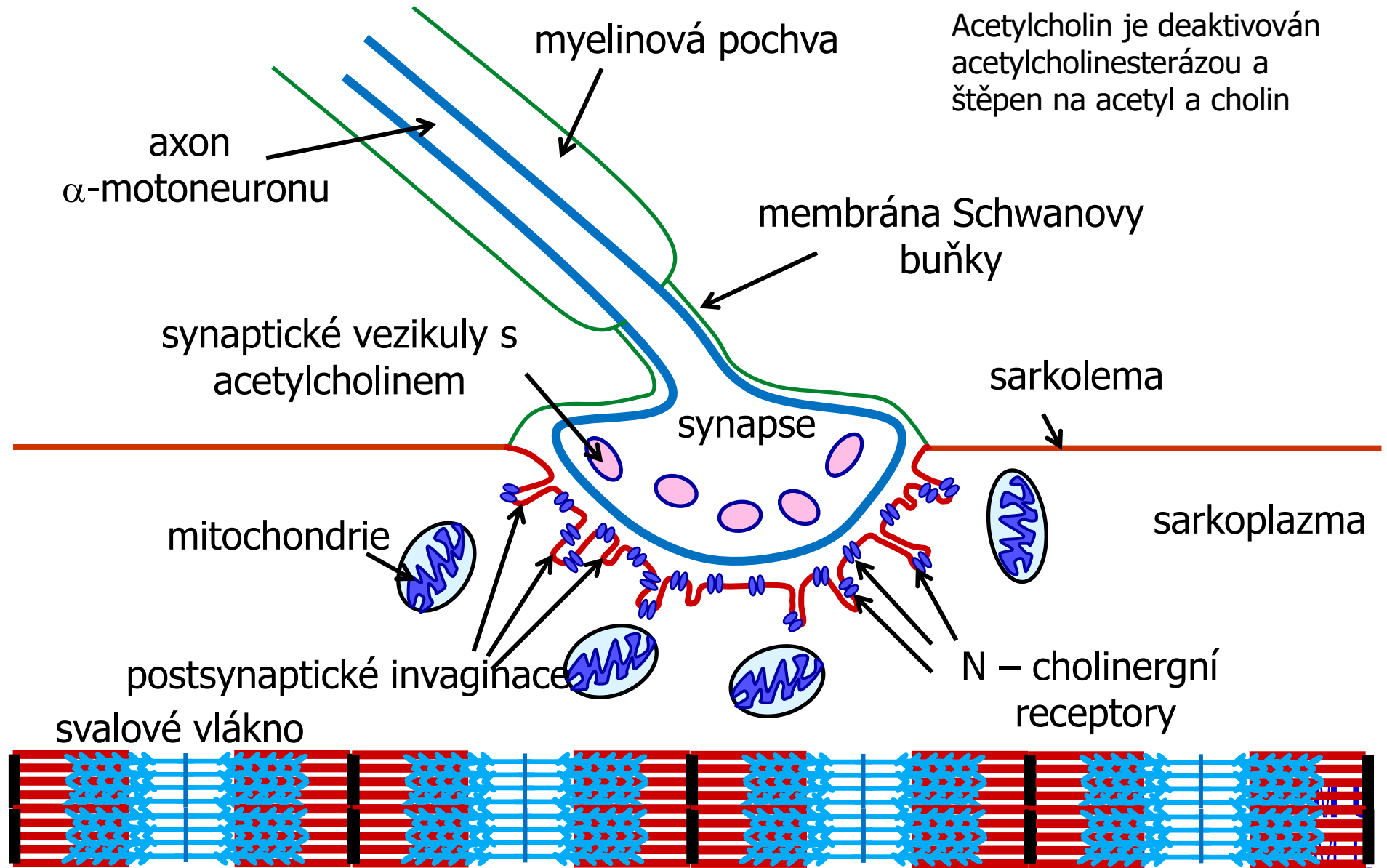


Ionotropní a metabotropní receptory

- Glutamát a acetylcholin mají oba typy
- Ionotropní – rychlý (ms), depolarizační, např. nikotinový receptor (otevření Na kanálu)
- Další ionotropní (serotonin)
- Metabotropní – pomalejší (s-min), spřažené s G proteinem, např. muskarinový receptor (otevření K, hyperpolarizace)
- Hyperpolarizační – glycin, GABA (Cl⁻)
- Glutamát NMDA receptor – vstup Ca



Nervosvalová ploténka



Drogy/jedy/léky a receptory

- Mnohé látky mající podobný tvar molekuly jako naše přirozené neuromediátory se mohou vázat na jejich specifické receptory... a buď je stimulovat (agonista) nebo blokovat (antagonista)
- Velká část receptorů a jejich účinků na organismus byla popsána a pojmenována díky drogám (opioidní, nikotinové, kanabinoidní, muskarinové receptory)
- Znalost receptorů a jejich účinků je důležitou součástí farmakodynamiky



https://www.gymberoun.cz/uploads/web_files/dud/dud2013/cincibuchpecka/Opium.html



<https://en-academic.com/dic.nsf/enwiki/46948>



<https://www.hmetro.com.my/rencana/2021/11/781332/dah-tiba-masa-halalkan-kanabis-ketum-untuk-perubatan-pakar>

https://cs.m.wikipedia.org/wiki/Soubor:Amanita_muscaria_3_vliegenzwammen_op_rij.jpg



Drogy/jedy/léky a receptory

– Opioidní receptory (*Papaver somniferum*)

- Vnitřní opioidy (neuromediátory) – endorfiny, enkefaliny... modulace přenosu vzruchu
- Látky vázající se na receptory – morfin, heroin, sufentanyl, fentanyl,....
- Rychle se adaptující receptory – snižuje se počet receptorů na synaptické membráně a citlivost receptoru k mediátoru/droze
 - k dosažení stejného účinku je třeba vyšší dávka – podstata rychlého vzniku závislosti

– Muskarinové receptory (muchomůrka *Amanita muscaria*)

- Receptory parasymptického nervového systému

– Nikotin (*Nicotiana tabakum*)

- Váže se na nikotinové receptory v mozku v sympatických i parasymptických gangliích, stimuluje sympatickou i parasymptickou aktivitu

– Atropin (*Atropa belladonna*)

- Blokuje muskarinové receptory – inhibice aktivity parasymptického systému
- Léčba bradykardie, rozkapání zornic v oftalmologii, útlum slinění (při endoskopii)
- Antiditum muskarinu, neostigminu, organofosfátů

– Ketamin

- Antagonista NMDA receptorů – analgetikum, anestetikum, halucinogen

– Kyselina lysergová a ergometrin (*Paličkovice nachová* - námel)

- LSD se váže na serotoninové receptory (ale je to složitější) - halucinogen
- Metylergometrin – kontrakce hladké svaloviny dělohy
 - zástava poporodního krvácení, vyšší dávky mají neurologické důsledky



<https://studmed.uio.no/journalwiki/index.php?title=Fil:Mioseandreas.jpg>



<https://www.diastyl.cz/rulik-jako-lek-i-obavana-droga-pravdy/>



<https://www.monacoonatureencyclopedia.com/atropa-belladonna/?lang=en>



<https://www.cojeco.cz/palickovice>



Nervosvalová aktivita a drogy/jedy/léky

aneb co vás nezabije, to dostane šanci příště

– Botulotoxin (*Clostridium botulinum*, klobásový jed)

- inhibice vylíčení acetylcholinu na nervosvalové ploténce – nedochází ke kontrakci svalů – ochablost, udušení

– Tetrodotoxin –

- blokátor Na⁺ kanálů
- kompletní paralýza všech svalů, udušení (ryba fugu – adrenalinová gastronomie)

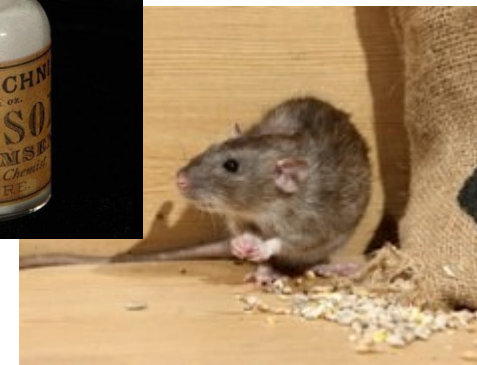
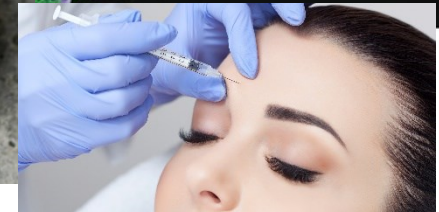
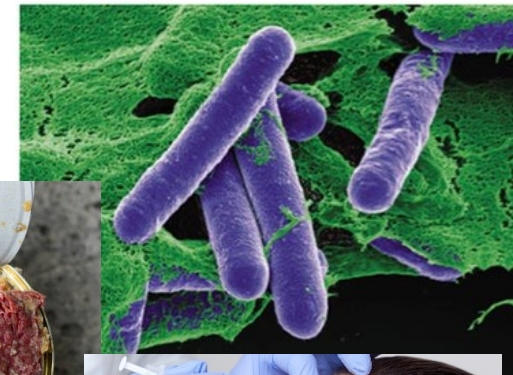
– Kurare (*Strychnos toxifera*, šípový jed)

- blokuje nikotinové receptory na nervosvalové ploténce – svalová ochablost
- Léčba tetanu a otravy strychninem
- Deriváty – **rocuronium**, **cisatracúriumbesilát** (nimbex) nedepolarizující myorelaxancia, dlouhodobě působící, při řízené ventilaci

Nedepolarizující neuromuskulární blokátor – antidotum neostigmin

– Strychnin (*Strychnos nux vomica*, křečový jed)

- Jako inhibitor glycinového receptoru blokuje retardéry synaptického přenosu zadních kořenů míšního kmenu, umožňuje rozsáhlé rozšíření podráždění, používá se na otravy a podpory chuti k jídlu



https://www.agstepanska.cz/cs/site/n_predmety/ag_bi_ch_ze/biche_studentske_prace/ch_prace_bartova.pdf

<https://www.alamy.de/das-bundel-von-volle-pralle-alte-blechdosen-krankte-essen-garbage-image228392850.html?imageid=91D019EA-94C6-4566-B356-4950AE7521F7&p=184586&pn=1&searchId=f19203ac310c358a460375a8ec4af14c&searchtype=0>

<https://cs.wikipedia.org/wiki/Kurare>

<https://www.priznaky-projevy.cz/otravy/672-tetrodotoxin-otrava-tetrodotoxinem-rybou-fuga-piznaky-projevy-symptomy>

<https://www.slevomat.cz/akce/1477562-botox-pro-vyhylzeni-vrasek-na-cele-i-okolo-oci>

https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Clostridium_botulinum_Neurotoxins

Nervosvalová aktivita a drogy/jedy/léky

aneb co vás nezabije, to dostane šanci příště

– Inhibitory acetylcholinesterázy (AChE) -

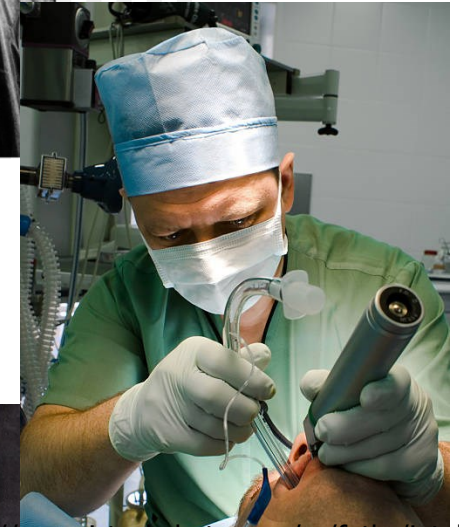
- Organofosfáty – bojové látky (sarin, novičok), pesticidy - akumulace acetylcholinu v nervosvalové ploténce vede k trvalé kontrakci svalů - udušení
- Terapie myastenia gravis - onemocnění, kdy jsou autoimunitně ničené receptory v nervosvalové ploténce (lek piridostigmin, neostigmin)
- Terapie onemocnění, kdy se tvoří málo Ach (různé druhy demence) – rivastigmin
- Ukončení účinku nedepolarizujících myorelaxancií (rocuronia) – např. ukončení řízené ventilace na konci operace
- Terapie otravy atropinem – a atropin je terapií otravy AChE

– Depolarizující myorelaxancia (sukcinylcholin) – krátkodobě působící

- Váže se na Ach receptor, ale není rozkládán AChE. Vyvolávají dlouhodobější depolarizaci membrány, po které následuje opožděná repolarizace, která brání kontrakčním účinkům Ach. Výsledkem jejich působení je přechodná aktivace svalu, po které následuje svalová paralýza.

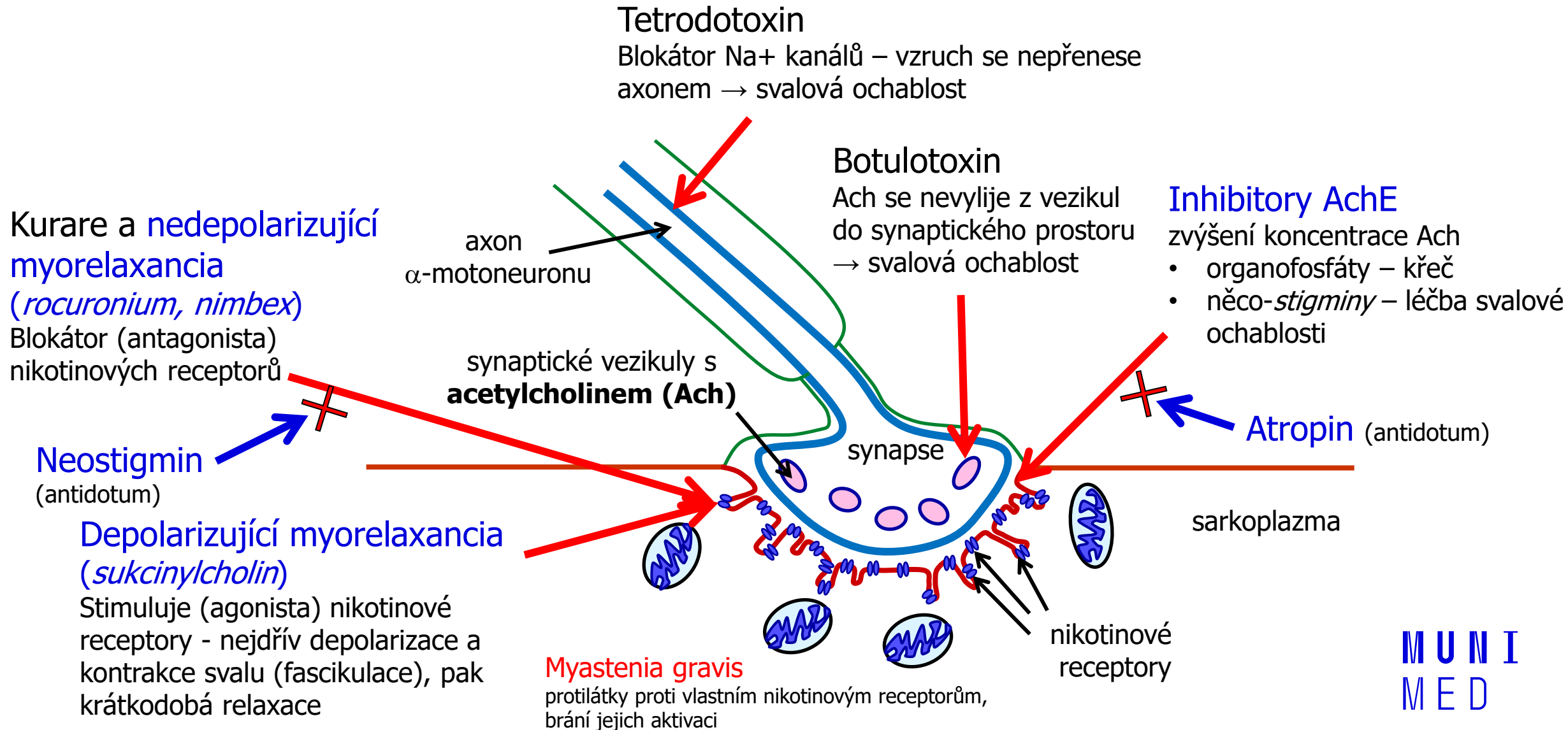
– Tetanus (Clostridium tetani) – inhibice uvolňování inhibičních neurotransmiterů (GABA, glycin) na neuronu

- selhání inhibice motorických reflexů na stimulaci senzorů – hyperreaktivita svalů, tetanické kontrakce



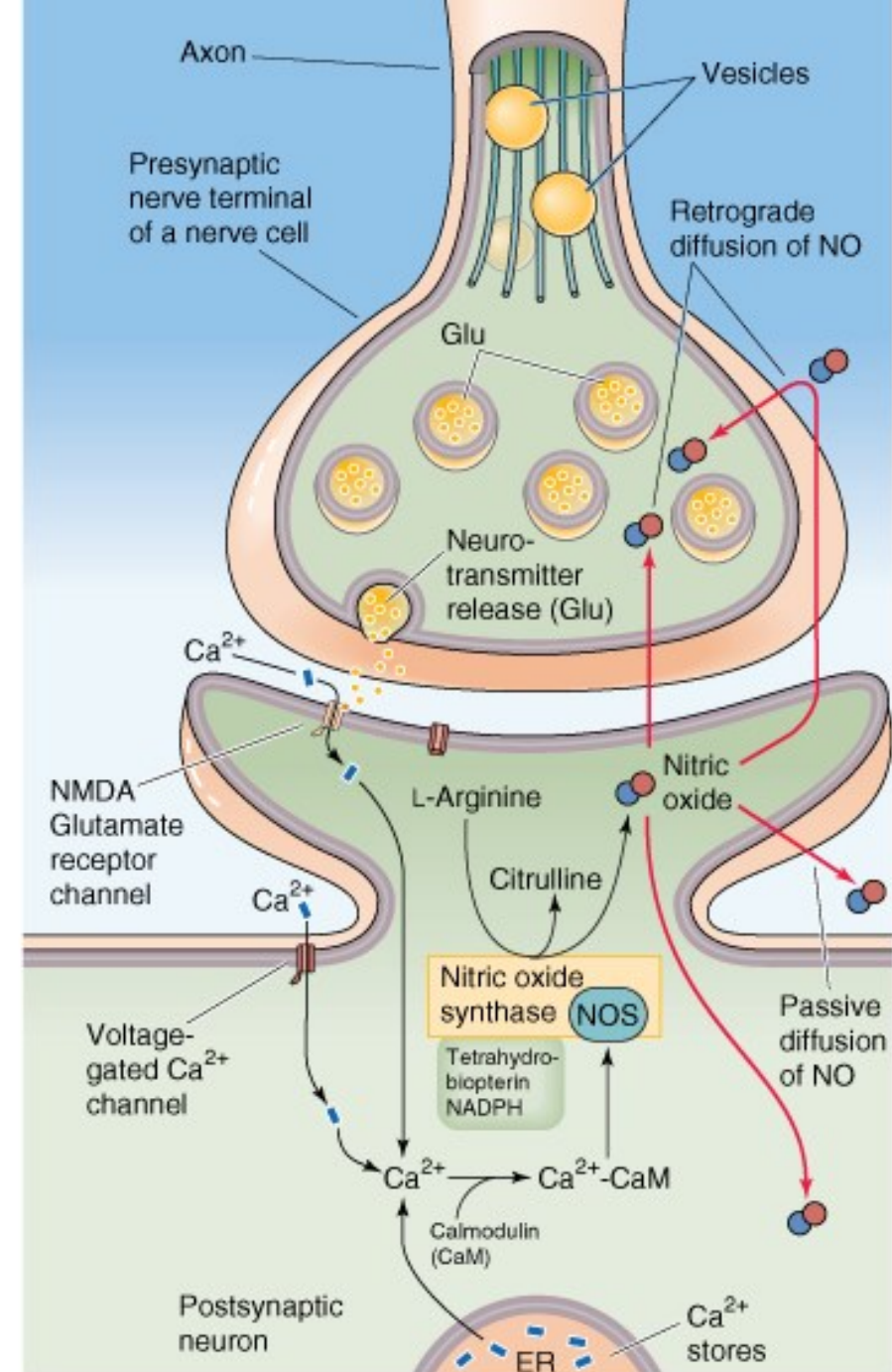
<https://www.istockphoto.com/cs/fotky/intubace>

Drogy/jedy/léky a místa účinku na nervosvalové ploténce



Glutamát

– Metabotropní synapse



Neurotransmise

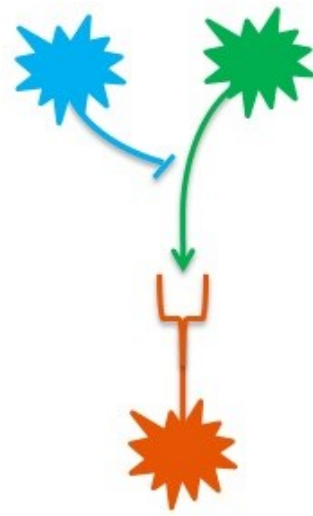
- Přenos informace
- Specifická – jen na dané synapsi
- Receptory - ionotropní
- Krátkodobá
 - Změny MP (IPSP, EPSP)

Neuromodulace

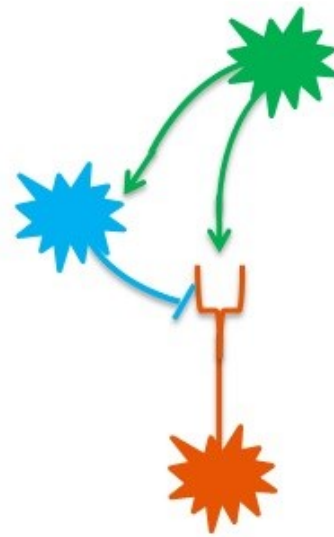
- Regulační funkce – jak snadno bude informace přenesena
- Difuzní – ovlivní celé neuronové oblasti
- Receptory – pomalé G-proteiny
- Dlouhodobá
 - Modulace aktivity synapsí apod.

Neuromodulátory

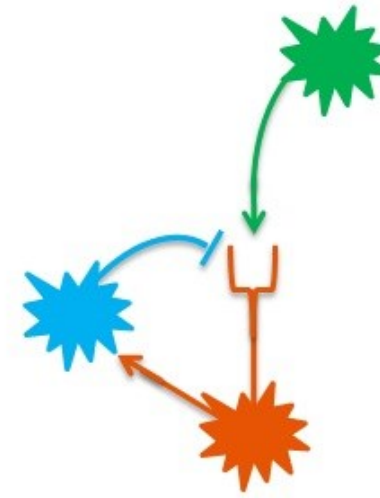
- Neuromodulátory jsou podskupinou neurotransmitterů a podobně jako ony se podílejí na regulaci nervové aktivity. Na rozdíl od neurotransmitterů, které se uvolňují na konkrétní synapsi (tedy mezi dvěma nervovými buňkami), neuromodulátory působí na větší oblast v mozku.
- Nejznámější skupinou neuromodulátorů jsou **endorfiny**, další příklady neuromodulátorů jsou **noradrenalin, dopamin, serotonin a acetylcholin**.
- Excitační transmittery: Acetylcholine, glutamát
 - Vyplavovány s neuromodulátory
 - acetylcholin se substancí P, VIP,
 - glutamát se substancí P, nebo enkefalinem



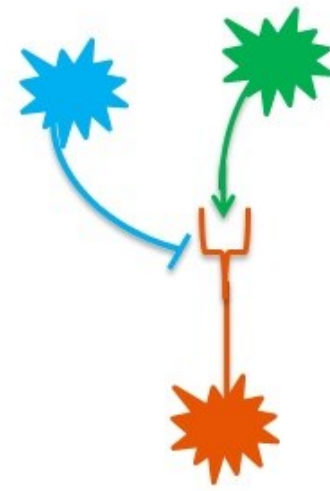
Presynaptická
axo-axonální
inhibice



Postsynaptická
aferentněkolaterální
autoinhibice

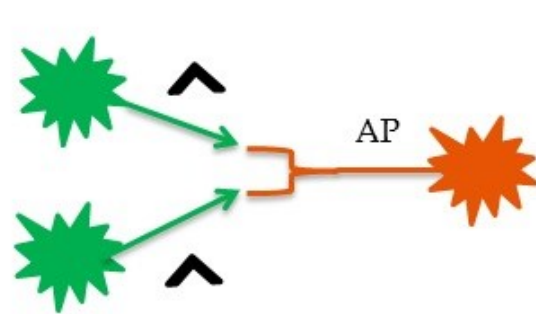


Postsynaptická
eferentněkolaterální
autoinhibice

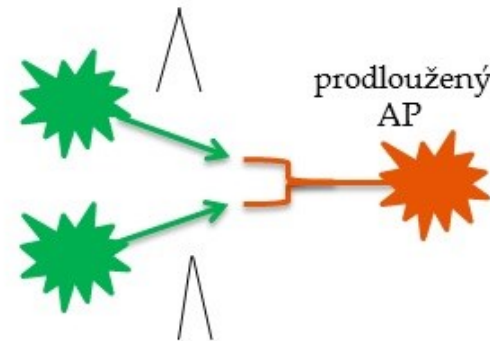


Postsynaptická
interneuronální
inhibice

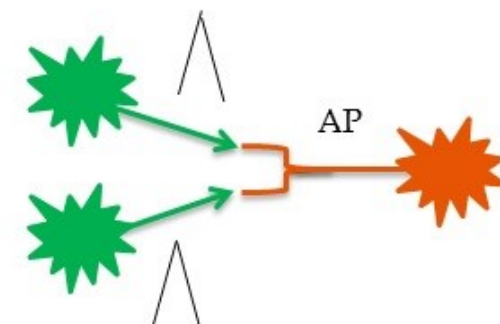
Neuromodulace



Podprahové podněty
(sumace)



Nadprahové podněty
(sumace)



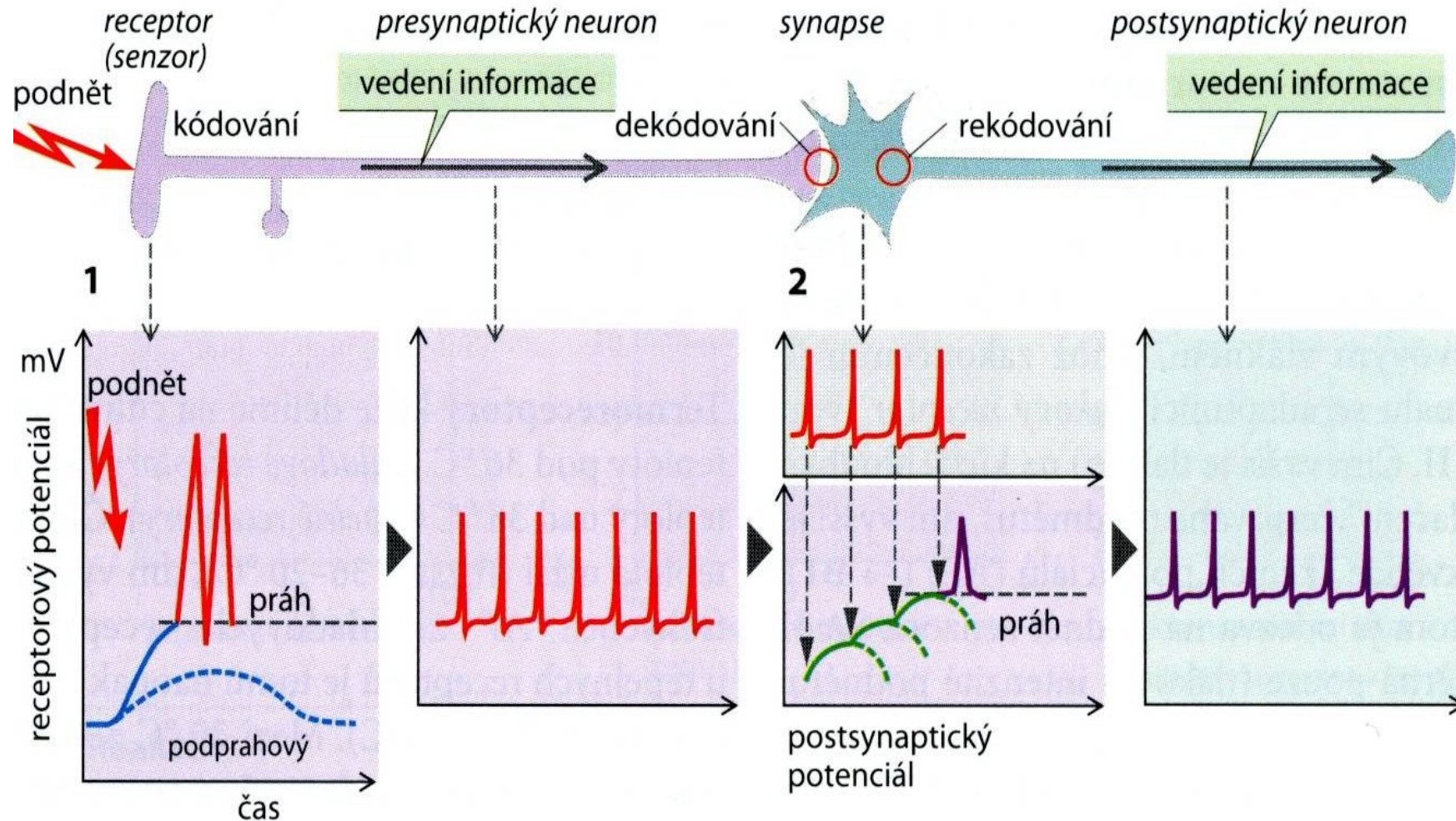
Okluze

Blokování synaptického přenosu

- Inaktivace kationtových kanálů – desenzitizace – působí i v přítomnosti neurotransmiteru
- Rychlé vyklizení neurotransmiteru ze synaptické štěrby
 - Rychlé enzymatické odbourání neurotransmiterů (acetylcholinesteráza)
 - Zpětné přijímání do presynaptického neuronu (noradrenalin)
 - Vyklizení neuroglií
- down-regulace receptorů (internalizace receptorů endocytózou)
- Vazba transmiteru na receptor (autoreceptor) presynaptické membrány – inhibice vylučování neurotransmitru (GABA přes GABA_B receptory, noradrenalin přes alfa₂ receptory)

Kódování informace

- Kódování - intenzita podnětu zaznamenaná receptorem je překódovaná do frekvence AP
- Dekódování - na synapsi je frekvence AP převedena do PSP
- Rekódování - pokud součet všech PSP překročí práh, vzniká AP



Převzato z: Atlas fyziologie člověka, S. Silbernagl

Neurotransmitery podle chemické struktury

- Syntéza většiny neurotransmiterů probíhá přímo v synaptickém zakončení. Výjimku představují peptidy, které se tvoří v těle neuronu.
- 1) Velké molekuly
 - Peptidy: beta-endorfin, leu-enkefalin či substance P
 - Endogenní kanabinoidy
- 2) Malé molekuly
 - Aminokyseliny: glutamát, aspartát či glycin
 - Deriváty aminokyselin: GABA, katecholaminy (noradrenalin a dopamin) a serotonin
 - Acetylcholin
 - Ostatní: puriny (ATP, ADP, adenosin) nebo plyny (NO)

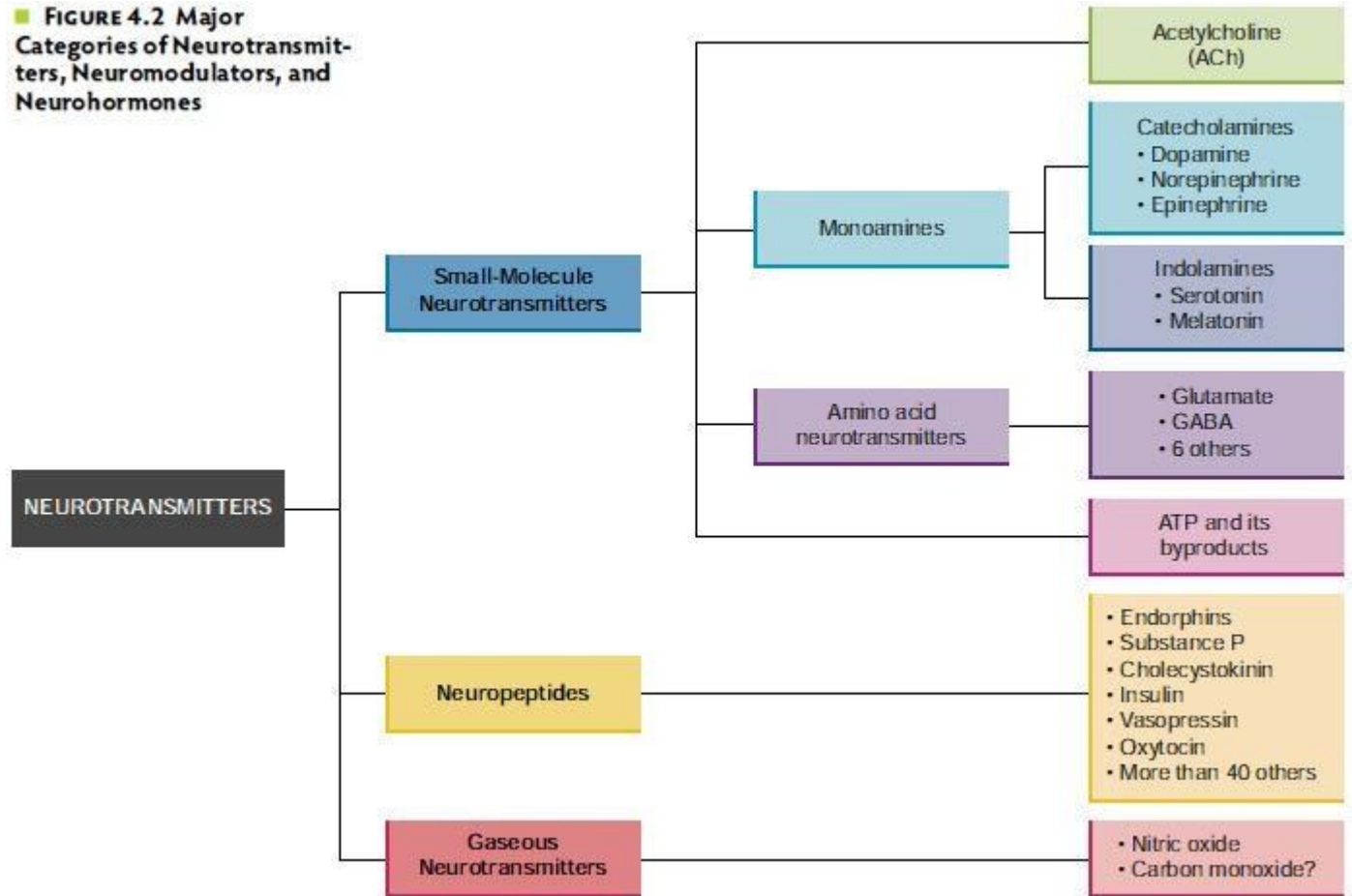
Rozdělení neurotransmíterů

– Dle chemické struktury

– Dle funkce

- Excitační
- Inhibiční
- Smíšené

■ FIGURE 4.2 Major Categories of Neurotransmitters, Neuromodulators, and Neurohormones



<https://classconnection.s3.amazonaws.com/108/flashcards/956108/jpg/bookpic421333407057201.jpg>

THE STRUCTURES OF NEUROTRANSMITTERS

STRUCTURE KEY: ● Carbon atom ○ Hydrogen atom ⊙ Oxygen atom ⊙ Nitrogen atom ⊙ Rest of molecule

ADRENALINE

Fight or flight neurotransmitter



Produced in stressful or exciting situations. Increases heart rate & blood flow, leading to a physical boost & heightened awareness.

NORADRENALINE

Concentration neurotransmitter



Affects attention & responding actions in the brain, & involved in fight or flight response. Contracts blood vessels, increasing blood flow.

DOPAMINE

Pleasure neurotransmitter



Feelings of pleasure, and also addiction, movement, and motivation. People repeat behaviours that lead to dopamine release.

SEROTONIN

Mood neurotransmitter



Contributes to well-being & happiness; helps sleep cycle & digestive system regulation. Affected by exercise & light exposure.

GABA

Calming neurotransmitter



Calms firing nerves in CNS. High levels improve focus; low levels cause anxiety. Also contributes to motor control & vision.

ACETYLCHOLINE

Learning neurotransmitter



Involved in thought, learning, & memory. Activates muscle action in the body. Also associated with attention and awakening.

GLUTAMATE

Memory neurotransmitter



Most common brain neurotransmitter. Involved in learning & memory, regulates development & creation of nerve contacts.

ENDORPHINS

Euphoria neurotransmitters



Released during exercise, excitement, & sex, producing well-being & euphoria, reducing pain. Biologically active section shown.



© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | Twitter: @compoundchem | Facebook: www.facebook.com/compoundchem
This graphic is shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.



<https://i0.wp.com/www.compoundchem.com/wp-content/uploads/2015/07/Chemical-Structures-of-Neurotransmitters-2015.png?ssl=1>

MUNI
MED

Glutaminergní systém

- **hlavní excitační neurotransmitter** v CNS, difuzně, nedá se proto hovořit o diskrétních centrech a jejich projekcích.
- Má nezastupitelnou úlohu v **tzv. synaptické plasticitě**, tedy zániku starých, nevyužitých synapsí, posílení jiných synapsí nebo vzniku úplně nových. Tyto změny, které z velké části zprostředkovává glutaminergní systém (ne ale výhradně), mohou v podstatě měnit interneuronální propojení v CNS z minuty na minutu.
- Má se za to, že právě synaptická plasticita je neurobiologický jev stojící za uchováváním vzpomínek a procesem učení.

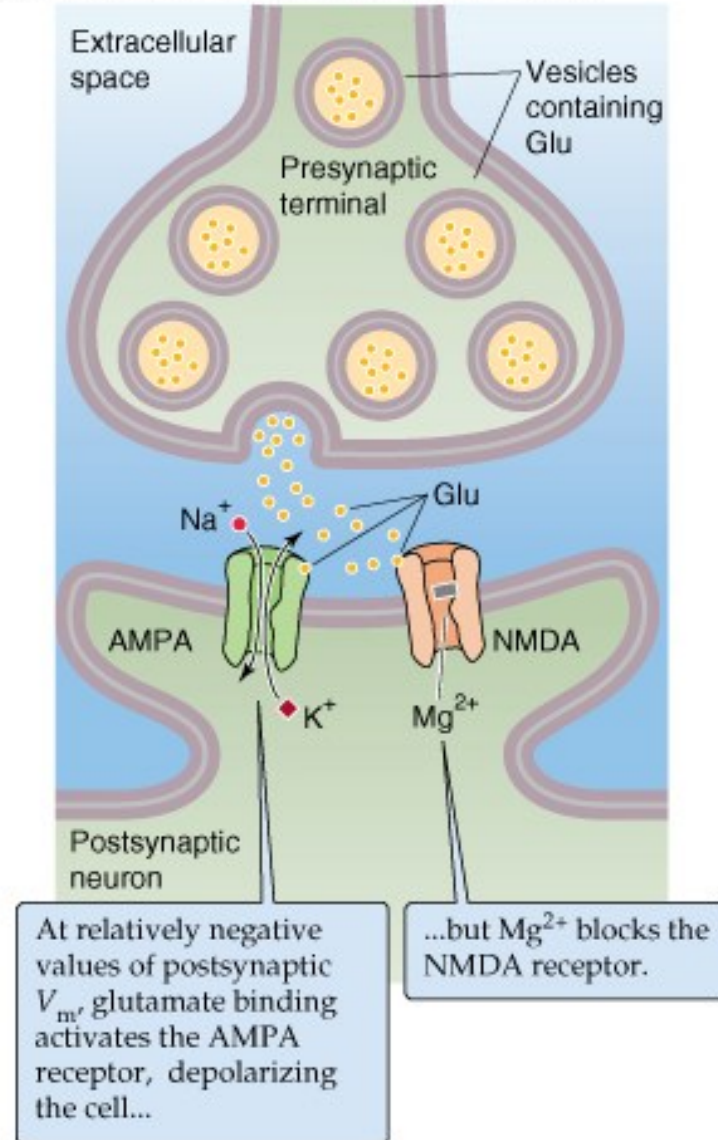
Glutaminergní systém

- Neprochází hematoencefalickou bariérou. Glutamin je syntetizován v astrocytech a z něho se v neuronech tvoří glutamát. Kooperace neuron-glie. Po uvolnění do synaptické štěrbině se vychytává astrocytem, mění na glutamin a vrací neuronu. Malá část je vstřebávána a zpátky neuronem.
- Receptory:
 - AMPA – ionotropní, influx Na a Ca, exflux K – depolarizace, rychlý
 - **NMDA – také ionotropní, depolarizační**, ale uzavřen nejen proteinovou doménou, která změnou své konformace ale i hořčnatým kationtem. Kanál se uvolní pouze tehdy, dojde-li k dostatečné depolarizaci membrány (přes AMPARs). **Stojí za influxem dostatečného množství kalcia na aktivaci kalcium-dependentních enzymů, které pak jsou schopny změnit vlastnosti postsynaptické denzity, hustotu receptorů na membráně apod. Jedná se tedy o jedny z hlavních faktorů podílejících se na synaptické plasticitě.**
 - Kainátergní receptory: funkčně shodné s AMPARs.
 - Metabotropní receptory (mGluR1-8) Existuje jich 8 typů. Nalézají se na presynaptických neuronech, jejichž aktivitu tlumí, nebo zvyšují obrát fosfatidylinositolu.

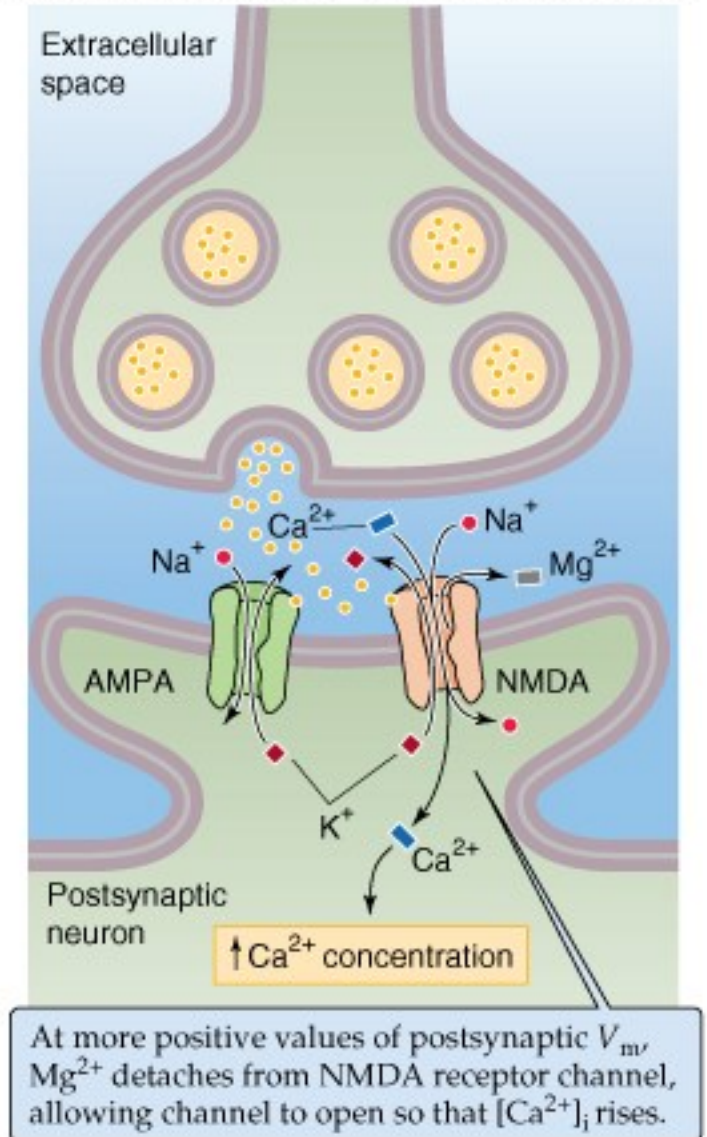
Glutaminergní synapse

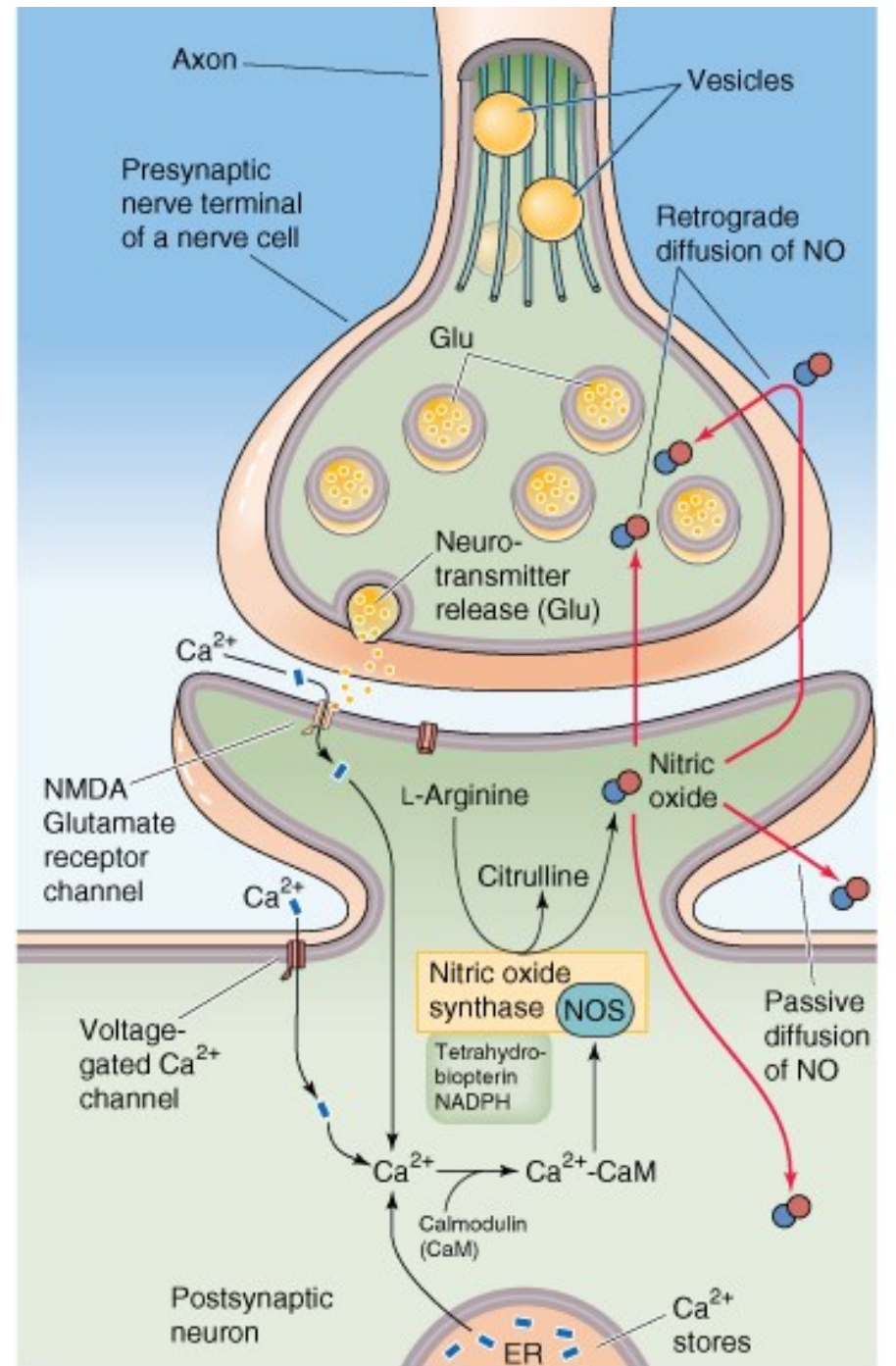
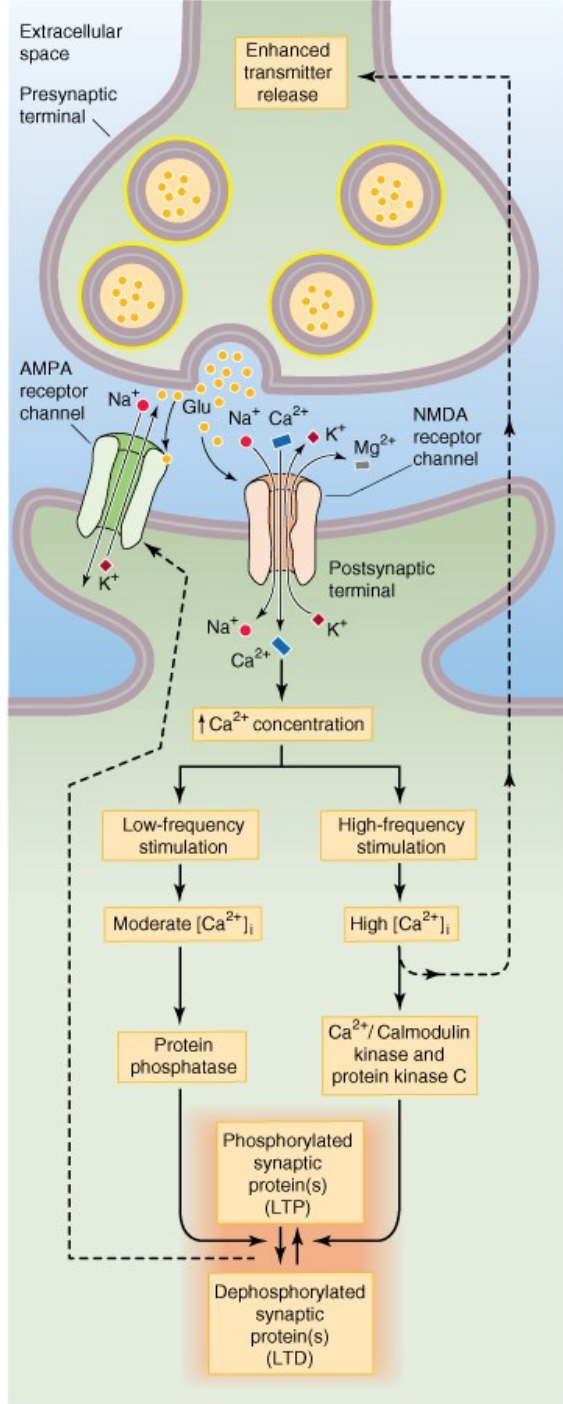
– AMPA, NMDA

B ONLY AMPA RECEPTOR CHANNEL OPEN



D AMPA AND NMDA RECEPTOR CHANNELS OPEN

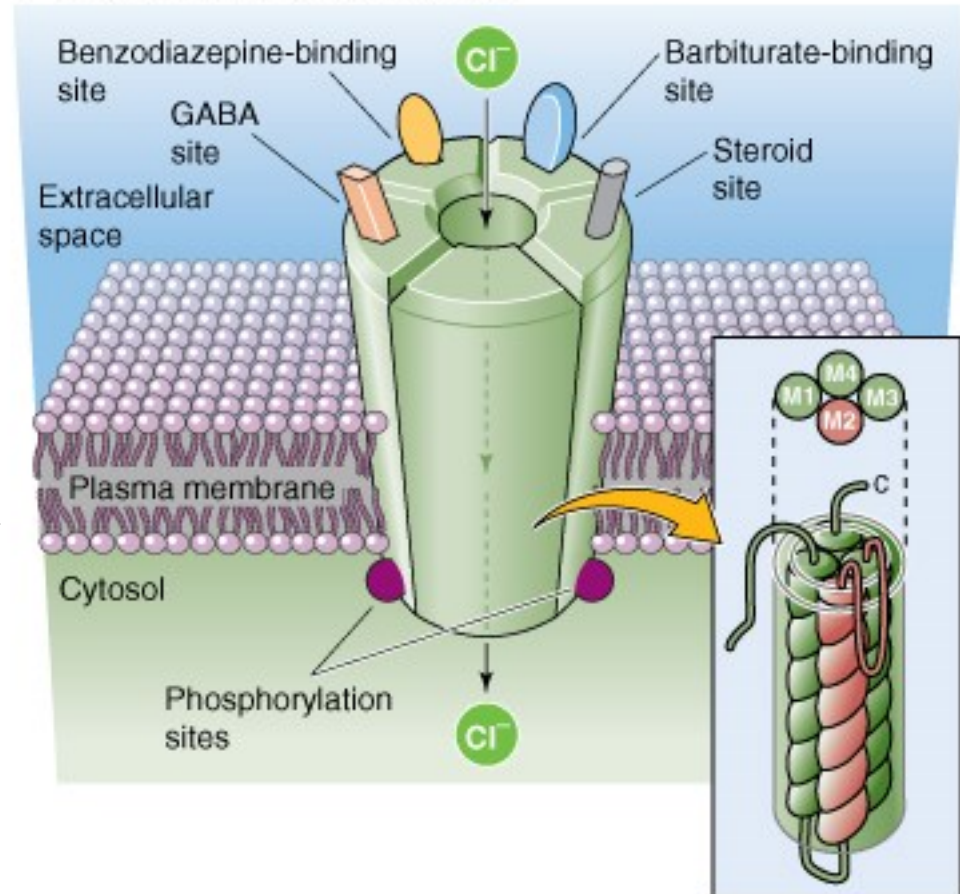




GABAergní systém

- **hlavním inhibičním** neurotransmitterem v CNS.
- Podobný cyklus a spolupráce s astrocytem jako glutamin
- Receptory:
 - **GABA-A** - Jedná se o ionotropní receptor - influx Cl^- a hyperpolarizace. Je součástí **receptorového komplexu**, který se skládá kromě GABA-A také z receptorů pro **benzodiazepiny, barbituráty, kortikosteroidy a alkohol**.

E GABA_A RECEPTOR CHANNEL



GABAergní systém

- **GABA-B. metabotropní receptor spřažený s Gi-proteinem**, který tlumí aktivitu adenylátcyklázy.
Snížení množství cAMP způsobí změny membránových proteinů (ve smyslu defosforylace/fosforylace) vedoucí k výraznému zvýšení propustnosti pro K⁺ (**hyperpolarizace membrány**), a naopak snížení aktivity kanálů pro Ca²⁺. Suma těchto změn v konečném důsledku **snižuje množství neurotransmiteru vyplaveného cílovým neuronem**. Na tento typ receptorů jsou bohaté různé oblasti kortexu, thalamus a mozeček.
- GABA_C (nověji GABA_A-rho receptor): podobně jako GABA-A, ale pomalejší, delší účinek a silnější

Cholinergní systém

- Je neurotransmiterem všech nervosvalových plotének obratlovců, všech presynaptických neuronů v autonomním nervovém systému, stejně jako všech postgangliových neuronů parasymptatiku. V CNS moduluje celou řadu kortikálních aktivit, zejména bdění, spánek a konsolidaci paměťových stop.
- Acetylcholin je ester cholinu a acetátu. Mozek získává téměř veškerý cholin z krve. Hlavním místem tvorby cholinu jsou játra. Ukončení cholinergní transmise zajišťuje acetylcholinesteráza (AChE), která je vázána na postsynaptické membráně.
- Receptory: **muskarinové a nikotinové**

Muskarinové receptory

- metabotropní receptory spřažené s G-proteinem, který řídí iontové kanály. Odpověď je relativně pomalá. Zatím bylo objeveno pět typů
 - **M1 receptory**, tzv. „neuronální“, se nacházejí ve velké denzitě v CNS, zejména pak v *hipokampální formaci a kůře*. Excitace prostřednictvím Gq-proteinu napojeného na signalizační kaskádu, jejímž konečným výsledkem je snížení permeability membrány pro K⁺. Má se za to, že *oblenění jejich funkce nebo snížení jejich denzity je jednou z příčin demence*.
 - **M2 receptory**, tzv. „kardiální“, jsou nejvíce exprimovány na kardiomyocytech, ale ve velkých denzitách je najdeme i v neuronálních tkáních. **Inhibice** prostřednictvím Gi-proteinu, který snižuje koncentrace cAMP *aktivuje kanály pro K⁺ (hyperpolarizace)*. Tímto mechanismem působí n. vagus *negativně chronotropně* na sinuatriální uzel a negativně dromotropně na atrioventrikulární uzel. V CNS se vyskytují na *presynaptických terminálech a jako autoreceptory* zpětnovazebně tlumí vyplavování acetylcholinu v kůře a hipokampální formaci.
 - **M3 receptory**, tzv. „žláz a hladkých svalů“, zprostředkují cholinergní *stimulaci sekrece žláz a kontrakci hladkého svalstva GIT* (a jiných orgánů). Spřaženy s Gq-proteinem a prostřednictvím fosfolipázy C (katalyzuje vznik IP₃ a DAG) zvýší intracelulární koncentraci kalcia. Přestože se v CNS vyskytují jen v malé denzitě, jsou schopny indukovat velmi silný emetický efekt.

Muskarinové receptory

- M4 receptory nejsou zatím zcela prozkoumány. Mechanismus jejich účinku je obdobný jako u M2 receptorů (Gi-protein snížením koncentrace cAMP aktivuje kanály pro K⁺). Nacházejí se zejména ve striátu, kde působí jako regulační autoreceptory cholinergních neuronů (stejný efekt mají M2 v hipokampu a jiných korových oblastech).
- M5 receptory jsou stejně jako M1 a M3 spřaženy s Gq-proteinem. Většina výzkumů M5 receptorů, které byly k dnešnímu dni provedeny, proběhla in vitro.
- Receptory M₃ jsou velmi intenzivně zkoumány kvůli své roli v **patogenezi diabetu 2. typu**. V CNS se nacházejí na strukturách, které odpovídají za **monitoring a udržení hladiny glykemie** (a tím i regulaci sekrece inzulinu), tedy v některých částech **hypotalamu a parasympatických jádrech kmene**. V pankreatu jsou ve velkých densitách exprimovány na **beta buňkách Langerhansových ostrůvků**. Toto je významné, neboť některá antipsychotika používaná pro léčbu schizofrenie blokují M₃ receptory a vedou tak dysregulaci glykemie. Tento jev významně predisponuje k T2DM.



Nikotinové receptory

- Jde o ionotropní receptory řízené ligandem (Na/K, někdy Ca).
- Typy: **muskulární typ** (NM receptor) přítomný na **nervosvalové ploténce** a neuronální typ (NN receptor), který nacházíme ve všech vegetativních gangliích.
- V **CNS** fungují nikotinové receptory typu NN jako heteroreceptory pro jiné systémy (GABAergní, serotoninergní, glutamatergní a dopaminergní). Propustné pro Ca^{2+} , zvyšují množství uvolněného neurotransmiteru.

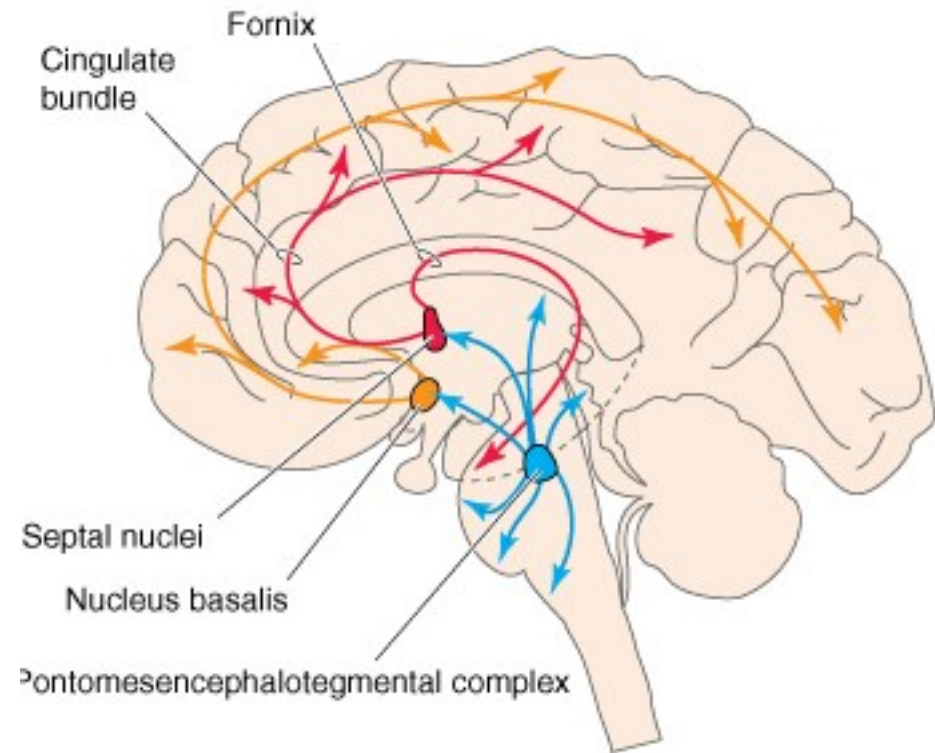
Pro lékařství mají velký význam **inhibitory acetylcholinesterázy**. Některé z nich jsou vysoce toxické látky, jiné mohou sloužit jako léčiva některých závažných onemocnění. Mezi velmi účinné inhibitory acetylcholinesterázy patří organofosfáty. Vazba je tak silná, že vydrží několik týdnů. Organofosfáty se nejčastěji využívají jako insekticidy, kdy mohou způsobovat náhodné otravy (symptomy jsou způsobeny nadbytkem acetylcholinu v synaptické štěrbině). Existují i vysoce toxické organofosfáty (nervově paralytické plyny), např. sarin, tabun či VX. **Inhibitory acetylcholinesterázy se využívají v léčbě takových onemocnění, jako je Alzheimerova choroba či myashenia gravis.**

Nikotinové receptory

- Cholinergní neurony se nacházejí zejména v nc. basalis Meynerti a jádrech septa. Tyto neurony projikují do kůry a hipokampální formace. Podílejí se na aktivaci některých korových oblastí a konsolidaci krátkodobé paměti. **Cholinergní neurony nc. basalis a středního septa jsou poškozeny při Alzheimerově chorobě.**

Další skupina cholinergních neuronů se nachází v tegmentu mozkového kmene a vysílají své axony do mozečku, hypotalamu a nižších oddílů CNS. Ovlivňují bdělost, spánkový cyklus a jsou významné pro iniciaci REM fáze spánku.

Ve striatu se nacházejí cholinergní interneurony, které jsou zapojeny do okruhu **bazálních ganglií** a podílejí se tak na **kontrole postoje, iniciaci pohybů a selekci žádaných pohybových vzorců.**



Katecholaminy

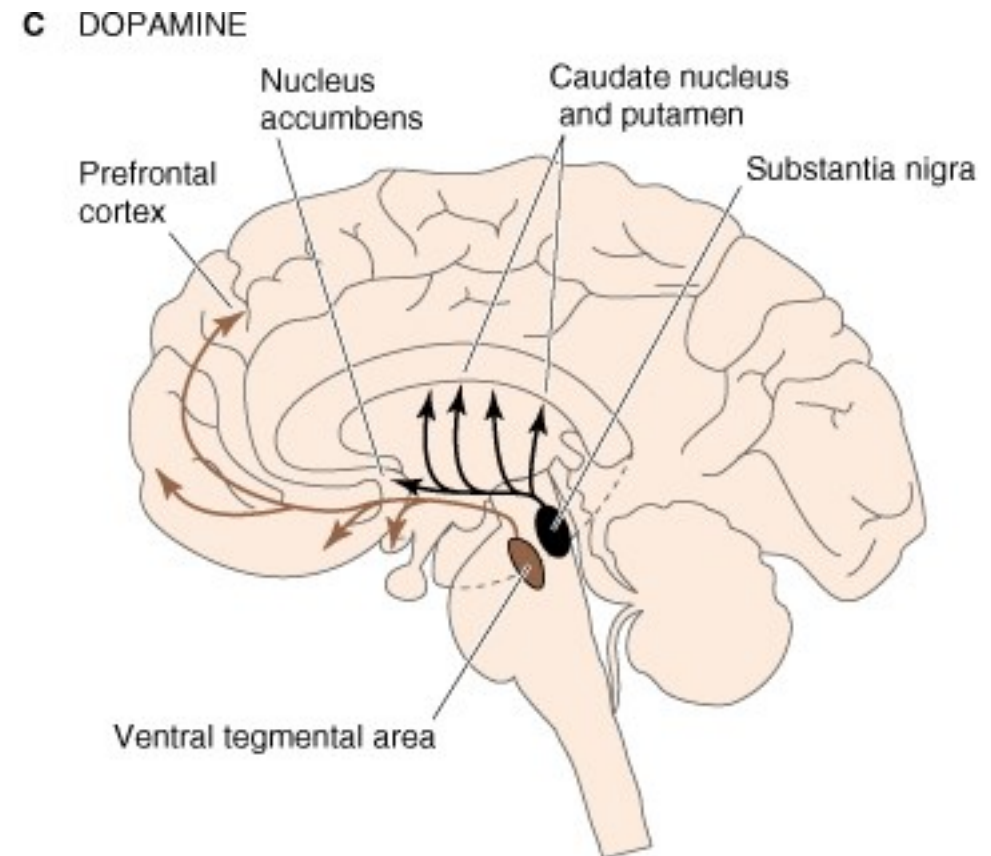
- adrenalin, noradrenalin a dopamin.
- Nasyntetizované katecholaminy nedovedou překročit hemotoencefalickou bariéru, a tvoří se přímo v buňkách CNS. **Parkinsonova choroba je doprovázena nedostatečnou tvorbou dopaminu v buňkách CNS.**
- Ukončení neurotransmise je podmíněno reuptakem katecholaminů a jejich následnou intracelulární inaktivací. Enzymy Katechol-o-methyl transferáza (COMT) a Monoaminoxidáza (MAO).
 - **Inhibitory MAO (IMAO, např. moklobemid a selegilin) se používají pro léčbu deprese či Parkinsonovy choroby.**
 - Degradanční produkt katecholaminů, **kyselina vanilmandlová**. Ta se vylučuje převážně močí, kde ji můžeme stanovit **k určení produkce katecholaminů v těle**. Nejčastěji se využívá při podezření na nádor dřeně nadledvin – **feochromocytom**.

Dopaminergní systém

- řízení motorických funkcí, iniciaci různých vzorců chování a při modulaci aktivity viscerálních funkcí.
- **pět dopaminových receptorů, tzv. D1-5, které jsou spřaženy s G-proteinem** ovlivňujícím aktivitu adenylátcyklázy. Dělí se do dvou skupin dle toho, zda adenylátcyklázu stimulují prostřednictvím GS (D1, D5), nebo inhibují prostřednictvím GI (D2, D3, D4).
 - Jednotlivé struktury CNS se liší denzitou a zastoupením jednotlivých receptorů. Např. motorické korové oblasti jsou bohaté na D2, na rozdíl od limbického systému, kde převládají receptory D3 a D4. Adrenalin a noradrenalin jsou parciální agonisté většiny dopaminových receptorů.

Dopaminergní systém

- Neurony dopaminergního systému se nacházejí v mezencefalu a hypotalamu. Funkčně rozlišujeme několik projekcí dopaminergního systému, které jsou některými autory považovány za diskrétní systémy.



Dopaminergní systém

– Nigrostriatální projekce

- Neurony ze **substantia nigra** pars compacta vysílají své axony převážně **do striata**, globus pallidus a putamen. **Jsou významné svým zapojením do okruhu bazálních ganglií. Podílejí se na plánování a exekuci korových aktivit, s nejsilnějším vlivem na motorickou kůru.**
- *Hypofunkce této projekce se projeví klidovým třesem, bradykinezí, svalovou ztuhlostí a posturálním deficitem. Na poškození dopaminergních neuronů v pars compacta se mohou podílet idiopatické degenerativní změny (**Parkinsonova choroba**) nebo aterosklerotické zúžení lumina cév (parkinsonismus).*

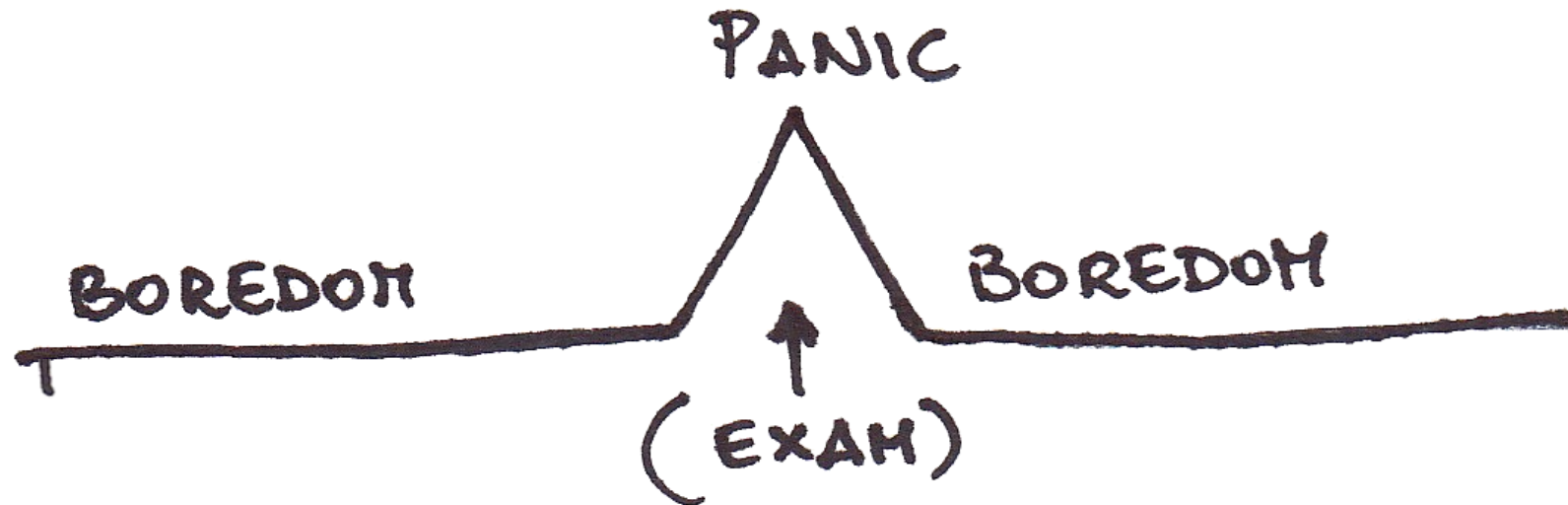
– Mezolimbické projekce

- Dopaminergní neurony z ventrálního tegmenta a mezencefalické retikulární formace vysílají mezolimbické projekce do nc. accumbens, amygdaly a hipokampu. *Podílejí se na motivaci, odměně a trestu, pudovém chování a vzniku závislostí.* Jejich zvýšená aktivita vede k exekuci stereotypních vzorců chování, opakujících se pohybů apod.

Dopaminergní systém

- Mezokortikální projekce
 - Některé neurony ventralního tegmenta a mezencefalické retikulární formace vysílají také projekce do prefrontální oblasti kůry. Ovlivňují *plánování a exekuci aktivit frontálního kortexu* (což se projeví např. udržením pozornosti) a přivádějí významné *podněty pro iniciaci chování*.
 - Mezolimbické a mezokortikální projekce spolu úzce souvisí a jsou **cílem** neuroleptik a antipsychotik **při farmakologické terapii** (např. **schizofrenie, obsedantně kompulzivní poruchy**, hyperaktivní poruchy pozornosti (**ADHD**) a Tourettova syndromu).
- Tuberoinfundibulární projekce - Tlumí sekreci prolaktinu.
- Intrahypotalamická projekce Podílí se na modulaci různých viscerálních funkcí.
- Klinická korelace: Dnes se má za to, že schizofrenie je alespoň zčásti vyvolána excesivní aktivitou mezolimbického systému a útlumem systému mezokortikálního.

DOTAZY



Zdroje

- Velký dík 3. Lékařské fakultě UK: <http://fblt.cz/skripta/regulacni-mechanismy-2-nervova-regulace/5-neurotransmisni-systemy/>
- Atlas fyziologie člověka, S. Silbernagl, A. Despopoulos
- Medical Physiology. W.F. Boron, E.L. Boulpaep