

Nervová tkáň

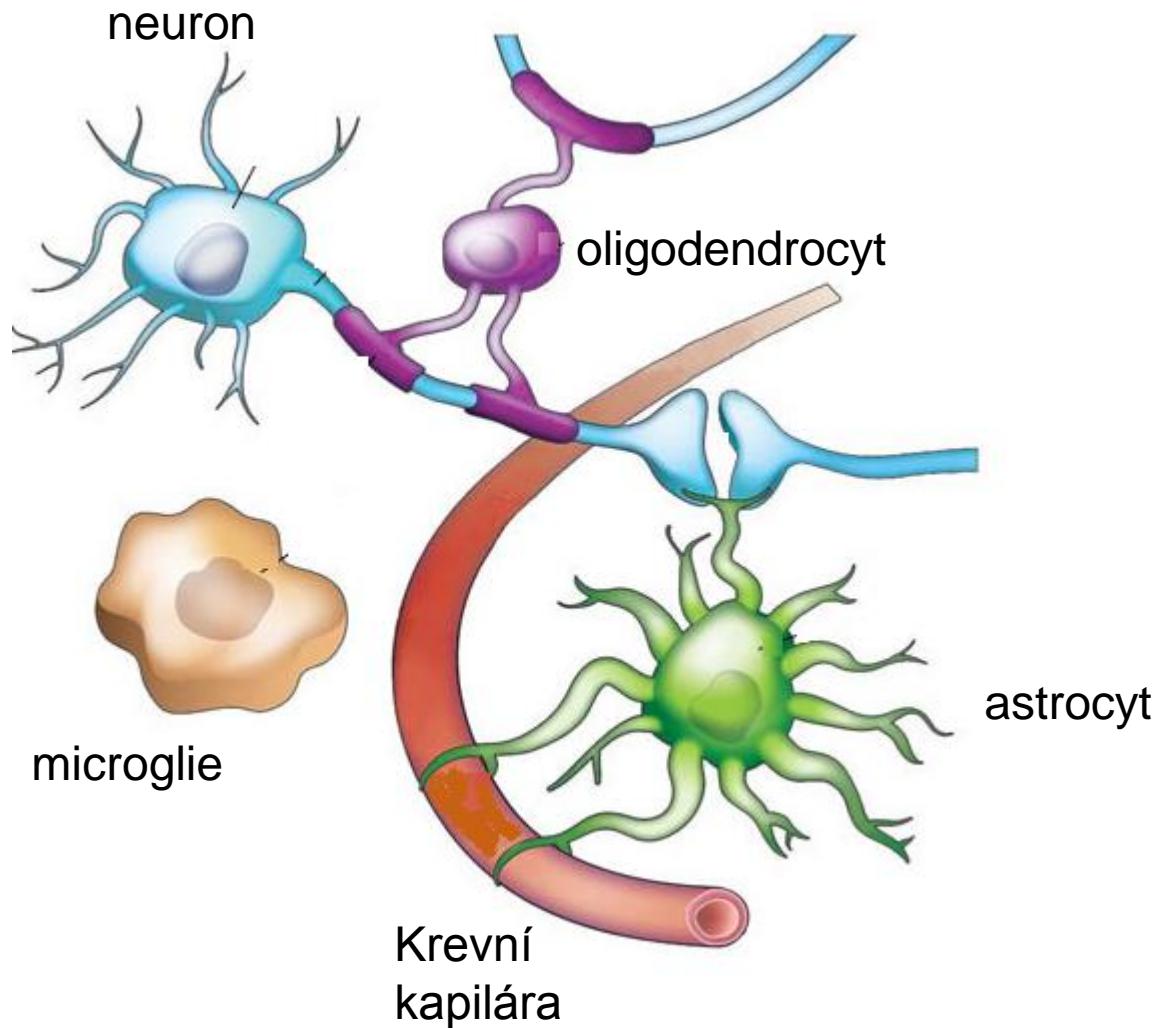
Přenos nervového signálu.

Biochemie-12-2-regulace-nervova bunka

Nervová tkáň

- ~ 2,4% hmotnosti dospělých, 83% v mozku
- velká spotřeba energie
- Spotřeba 20% O₂ z celkového
- většina energie se využije na udržování potenciálu na plasmové membráně (Na⁺ - K⁺)-ATPasou
- obsah speciálních komplexních lipidů
- značný obrat proteinů
- typy buněk:
CNS - neurony, astrocyty, oligodendrocyty, ependymální buňky, mikroglie
PNS – neurony, Schwanovy buňky, satelitní buňky

Types of the cells



Cévní endotel v mozkové tkáni

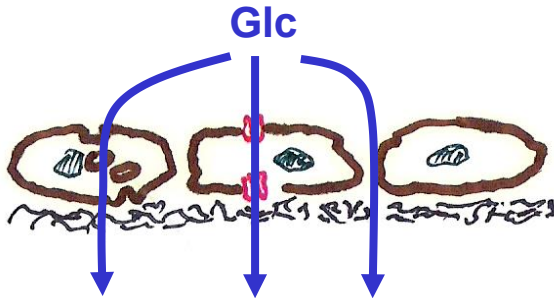
Hematoencefalická bariéra

brání volnému průniku substrátů z kapilár do mozkových buněk

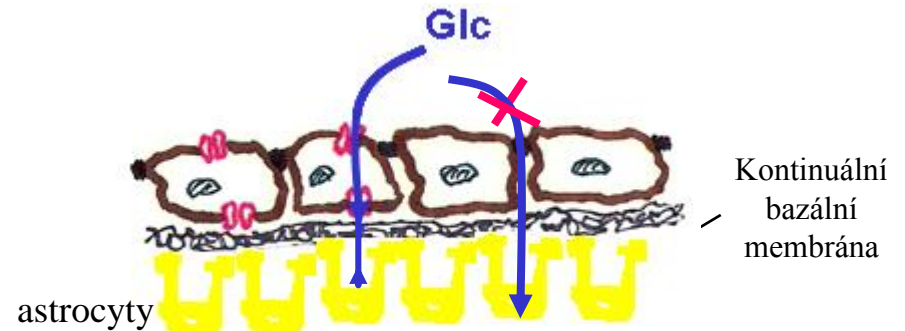
Všechny hydrofilní substráty musí mít transportní systémy

Volně prostupují pouze voda a malé lipofilní molekuly

Kapilární stěna v periferních tkáních



Kapilární stěna v CNS



- volná difuze intercelulárními prostory
- trans-pinocytóza (transendotelový transport)
- glukosové transportéry GLUT3

- četné tight junctions omezují difuzi
- trans-pinocytóza neprobíhá
- bazální membrána je hutnější
- GLUT3 mají nižší transportní kapacitu
- ochranná funkce astrocytů

Aktivní ochranná funkce endotelu

Endotelové buňky jsou vybaveny enzymy, které jsou schopny metabolizovat xenobiotika (léky, toxické látky)

Membránové P-glykoproteiny – aktivně pumpují hydrofobní látky, které vstoupily do endotelu, zpět do krve (ABC-transportéry)

Transport glukosy

Glukosové transportéry

- Membrány endotelových buněk – GLUT 1
- Membrána neuronu – GLUT 3
- Gliové buňky: GLUT1

- Rychlost transportu je limitována K_M u GLUT1
- Při poklesu hladiny glukosy v krvi pod 3 mmol/l je transport nedostačující, nastávají příznaky hypoglykemie

Transport dalších molekul z krve

Specifické transportní systémy

- Monokarboxylové kyseliny (laktát, acetát, pyruvát, ketolátky)
- Aminokyseliny- několik transportních systémů
- Esenciální AK (fenylalanin, leucin, tyrosin, isoleucin, valin, tryptofan, methionin, histidin) – rychlý transport (jsou nezbytné pro proteosyntézu a prekursory neurotransmiterů)
- Neesenciální AK– transport je přísně limitován, jsou syntetizovány v mozku
- Vitaminy – specifické přenašeče
 - Některé proteiny (insulin, transferrin, IGF ad.) přechází přes endotel receptorově zprostředkovanou endocytosou

Produkce energie v mozku

- metabolismus glukosy (~ 100 g glukosy /den)
- utilizace ketolátek (stoupá při hladovění, až 50% energie)
- citrátový cyklus
- aerobní metabolismus - spotřeba 20% přijímaného kyslíku

Lipidy v mozku

- Mastné kyseliny ani další lipidy vč.cholesterolu nemohou přecházet přes endotel v mozku
- Mozek permanentně syntetizuje všechny tyto lipidy
- Pouze esenciální mastné kyseliny (linolová a linolenová) mají přenašeče
- Zvláštní význam má syntéza MK s dlouhým řetězcem potřebná pro strukturu myelinu
- DHA-dokosaheptaenová /22:6(n-3)/ je hlavní MK v mozku
- Pro odbourání dlouhých MK jsou důležité peroxisomy

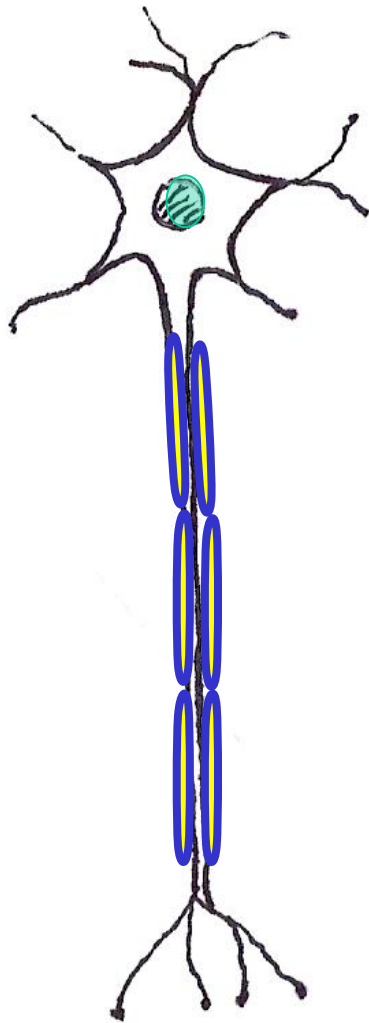
Insulin a mozek

Insulinové receptory byly identifikovány v hypotalamu, hipokampu, amygdale, v plexus choriodeus i v dalších strukturách.

Většina inzulinových receptorů lokalizována na neuronech, zatímco gliální buňky mají receptorů jen málo.

Inzulín se v mozku účastní regulace energetické bilance organismu (interakce inzulinu s dalšími faktory, např. leptin, serotonin ad.)

Neuron



Dendrity

s receptory pro neurotransmitery jiných neuronů

Perikaryon - metabolické centrum, velmi bohaté na proteosyntetický aparát, mimořádně citlivé na přísun dikyslíku

Axon

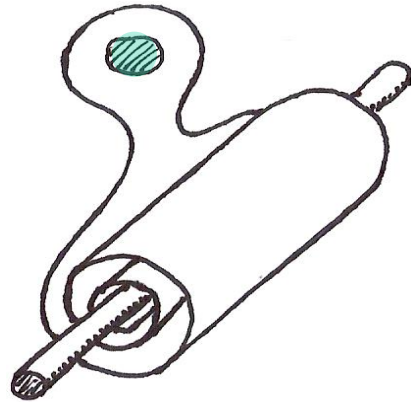
- primární aktivní transport Na^+ a K^+ axolemmou a napětím ovládané iontové kanál umožňují **vznik a vedení akčního potenciálu**
- anterográdní (kinesin) a retrográdní (dynein) **axonální transport** proteinů, mitochondrií a synaptických váčků usnadňuje výměny mezi tělem buňky a vzdáleným zakončením neuronu.

Myelin vytváří pochvy většiny axonů, oddělení Ranvierovými zářezy zrychluje vedení nervového vzruchu (saltatorní vedení).

Synaptická zakončení

– neurotransmitery jsou exocytózou vylučovány do synaptické štěrbiny.

Myelin

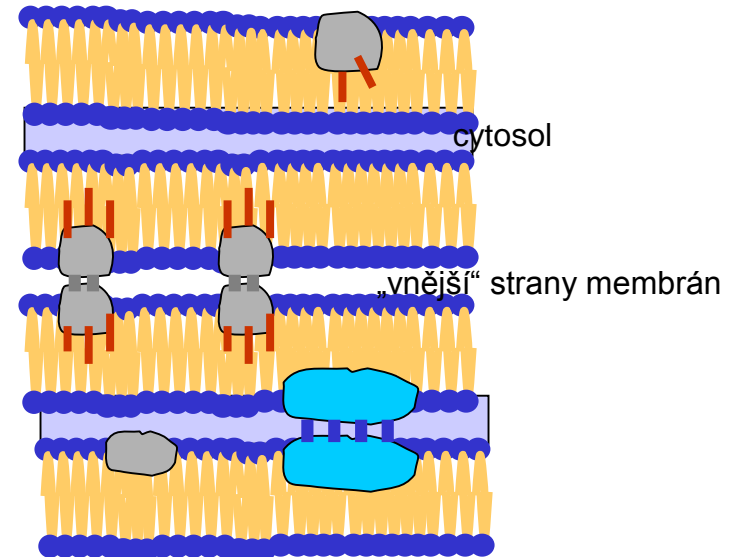


Myelinové pochvy
oligodendroglie (CNS) nebo Schwannovy b.
(periferie)

Myelinové membrány cca 80 % lipidů
(16% cerebrozidy, 30% cholesterolu).

Hlavními strukturními proteiny jsou

- proteolipidový protein (PLP),
- bazický protein myelinu
(encefalitogen),
- proteiny s větší hmotností
(zv. Wolfgramovy proteiny).



Poškození myelinu

- **Demyelinizační choroby** - postižení myelinu při relativně zachovalém axonu.
- poruchy oligodendrocytu nebo postižení myelinové pochvy.
- **Roztroušená skleróza** (návratná nebo chronicky progradující demyelinizace).
Příčina není dosud plně objasněna; autoimunitní proces
→ demyelinizace bílé hmoty mozku a multifokální zánět
→ poškození vedení nervového vzruchu (zpočátku alespoň částečná obnova vedení)

Při elektroforéze proteinů v mozkomíšním moku –
přítomnost oligoklonálních imunoglobulinů

Biochemie 13-2 regulace nervové
buněk

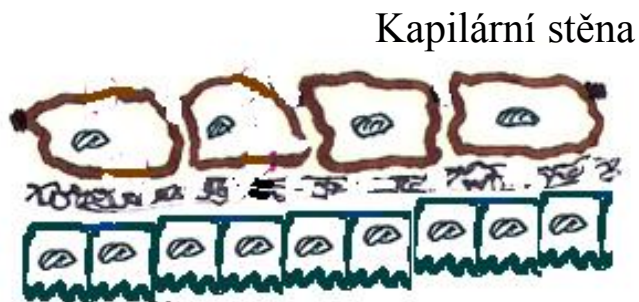
Mozkomíšní mok

Transcelulární tekutina

Vyplňuje intracerebrální- intraventrikulární prostor (20%) a extracerebrální- subarachnoideální (80%)

Vzniká ultrafiltrací plazmy přes endotel fenestrovanych kapilár chorioidálního plexu (hematolikvorová bariéra), sekrecí z chorioidálního plexu a přestupem intersticiální tekutiny mozkové tkáně.

Chrání mozek a míchu před mechanickým poškozením, zajišťuje látkovou výměnu, vyrovnává změny osmolality, pH, koncentrace iontů, odsun odpadních produktů ad.



Kapilární stěna

Epitel plexus
choirideus

Hematolikvorová bariéra – tvořena epitelem chorioidálního plexu

Větší prostupnost ve srovnání s hematoencefalickou bariérou

nie-12-2-regulace, nervova
bunke
Difuze, usnadněná difuze, aktivní transport

Základní vyšetření mozkomíšního moku

Posouzení vzhledu (barva, zákal)

Stanovení celkové bílkoviny, glukosy, laktátu

Spektrofotometrie likvoru (zjištění přítomnosti oxyhemoglobinu, bilirubinu, methemoglobinu)

Cytologické vyšetření

Isoelektrická fokusace

Přítomnost oligoklonálních proužků (indikuje, že v CNS jsou produkovány imunoglobuliny)

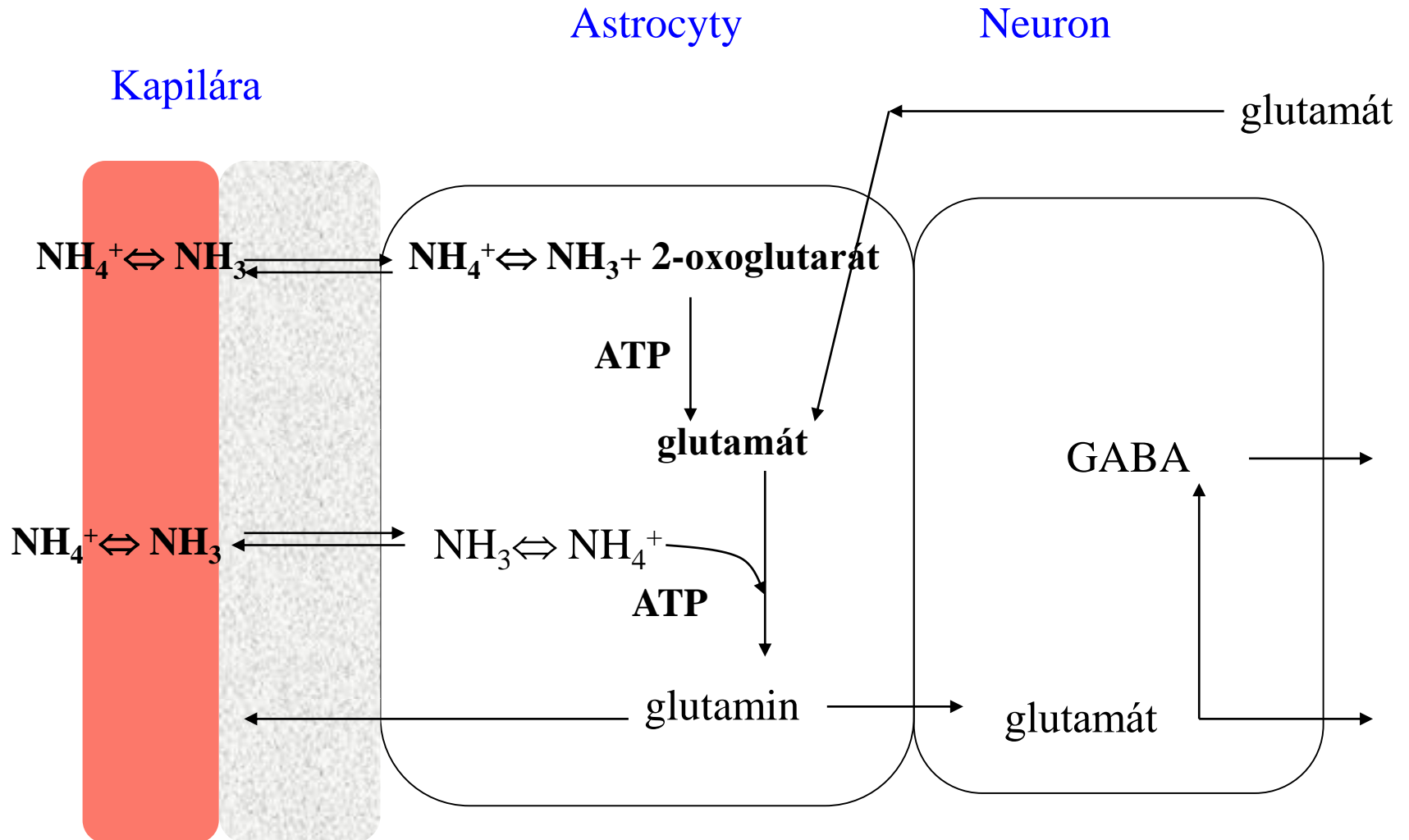
Astrocyty

- Propojeny gap junction - syncitium
- podpora migrace neuronů, růstu axonů
- **syntetizují a odbourávají glykogen**
- Glykogen je zde metabolizován na laktát a poskytován neuronům, kde proběhne aerobní metabolismus
- uptake a metabolismus neurotransmiterů (např. GABA, glutamát)
- vychytávání a odstraňování zbytků odumřelých neuronů
- **udržují homeostázu extracelulárního prostředí**
(Na^+/K^+ -pumpa, K^+ -„uptake“, $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ kotransport.)
- **Sekrece neurotransmiterů** (NO, VIP /vasoaktivní intestinální peptid/ PGE_2)

Metabolismus NH_3 v mozku

- glutamát vyloučený neuronem do synaptické štěrbiny je vychytáván astrocytem a recyklován ve formě glutaminu
- NH_3 přechází hematoencefalickou bariérou
- při nadměrné koncentraci NH_3 v krvi je NH_3 astrocyty inkorporován do Glu a Gln (glutamátdehydrogenasa, glutaminsyntetasa).
- → deplece ATP, zastavení Krebsova cyklu (deplece 2-oxoglutarátu) a hromadění Gln a Glu v astrocytu.
- nadbytek Glu vede k poruše transportu tohoto transmiteru ze synaptické štěrbiny a (a potenciálně i k poškození neuronů excitotoxickými účinky Glu).
- nadbytek Gln, kterého se astrocyt nemůže efektivně zbavovat (například do krve), vede k poruše osmotické regulace astrocytu, zvýšenému příjmu vody z okolí a k jeho otoku. To vede k edému mozku.

Metabolismus NH_3 v mozku

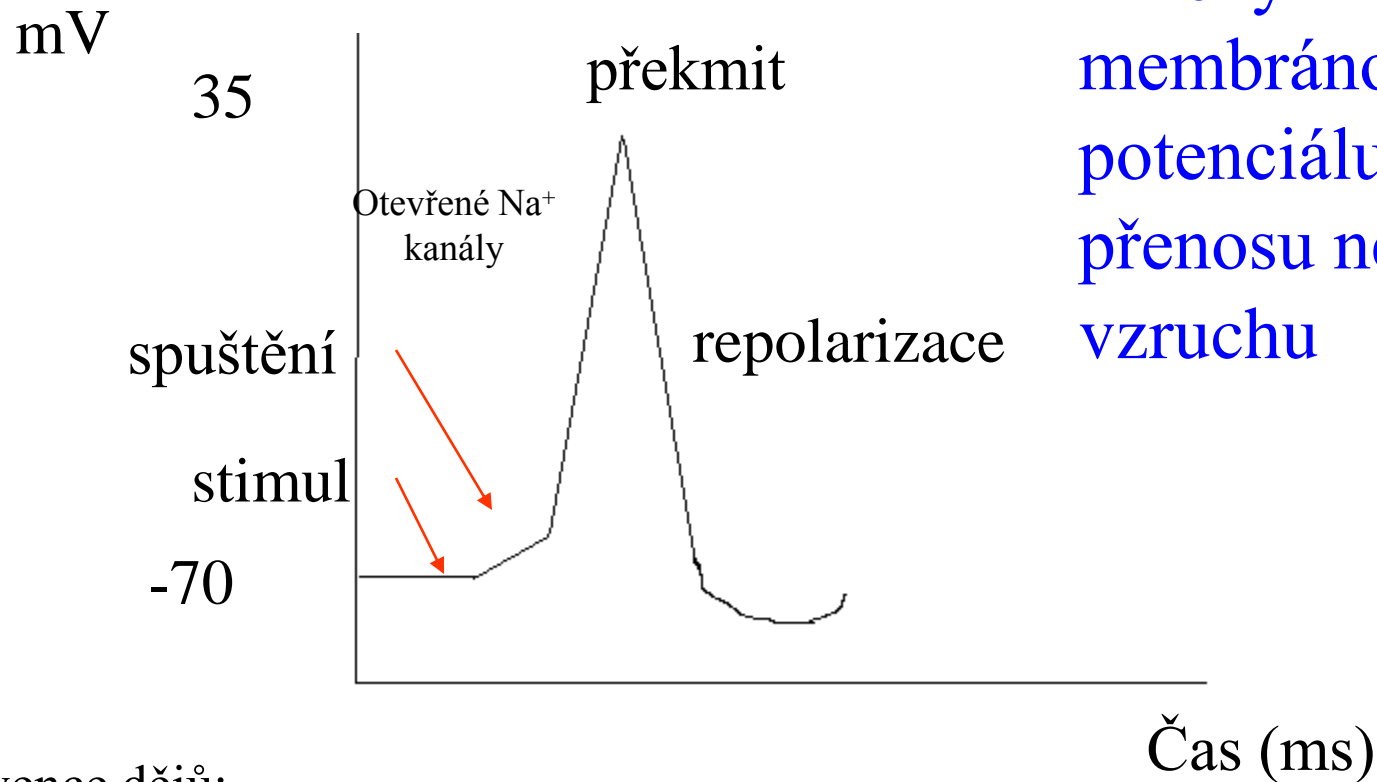


Iontová podstata excitace a vedení nervového vzruchu

- nervové a svalové buňky jsou elektricky **vzrušivé**
 - membrána nervové buňky v klidu má negativní membránový potenciál (≈ -70 mV) (unikání K^+ z buňky leakage channels, nerovnoměrné rozdělení K^+ a Na^+ udržované Na/K ATPasou)
 - podrážděním vzrušivých buněk se vodivost pro ionty Na^+ a K^+ zvýší
 - je-li podnět dostatečně silný (20-30 mV), vznikne akční potenciál
-
- **Kanály v membráně nervové buňky:**
 - **ligandem (neurotransmitterem) ovládaný kanál pro Na^+/K^+**
 - **napětím ovládané kanály pro Na^+** a s nepatrným zpožděním
 - **napětím ovládané kanály pro K^+** , poněkud méně prostupné.

Vznik akčního potenciálu

- **ligandem (neurotransmitterem) ovládaný kanál pro Na^+/K^+** obvykle vyvolává nervový vzruch v membráně dendritů, šíří jej
- – **napětím ovládané kanály pro Na^+** a s nepatrným zpožděním
- – **napětím ovládané kanály pro K^+** , poněkud méně prostupné.
- Vtok Na^+ zvenčí do nitra buňky vyvolá **depolarizaci, hrotový potenciál**, únik K^+ v opačném směru **repolarizaci a refrakterní fázi**. Původní (klidové) rozložení iontů na membráně obnovuje opět **Na^+, K^+ -ATPáza**.

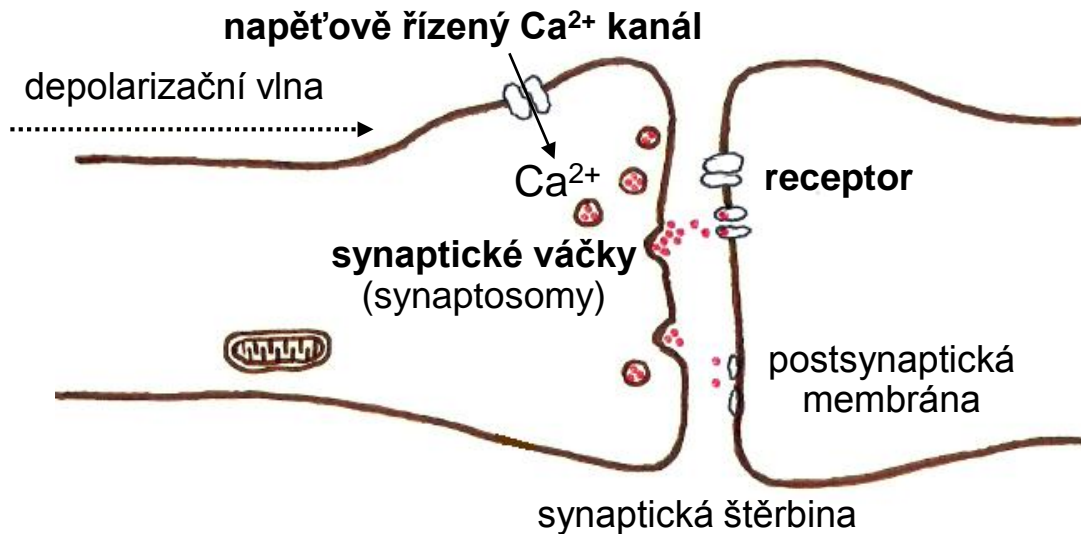


Sekvence dějů:

- podráždění vyvolá depolarizaci (stimul)
- pokud depolarizace dosáhne „prahové hodnoty“ otevírají se kanály pro influx Na^+ iontů, potenciál se mění ke kladným hodnotám
- to vyvolá otevření K^+ kanálů, Na^+ kanály se zavřou, draslík proudí dovnitř, nastává repolarizace
- elektrický impuls se šíří membránou

Synapse – obecné schéma

Neurotransmitery - **chemické signály**, umožňují převod nervového vzruchu mezi neurony nebo mezi neuronem a cílovou buňkou



- **Neurotransmitter** se váže přímo k iontovému kanálu (ionotropní receptor) → elektrický signál (neuron – neuron)
- Neurotransmitter se váže k receptoru, který generuje druhého posla (**metabotropní receptor**) → chemický signál (např. hladký sval)

Neurotransmitery

Známo více než 30 různých neurotransmiterů (**aminokyseliny**, **biogenní aminy** vzniklé jejich přeměnou, nebo nepříliš velké **peptidy**).

Příklady:

v centrálním nervovém systému

inhibiční **GABA** (minim. 50 % všech synapsí)
glycin (převažuje v míše)

excitační **glutamát** (více než 10 %)
acetylcholin (kolem 10 %)

dopamin (kolem 1 %, ve striatu 15 %)

serotonin

histamin

aspartát

noradrenalin

(méně než 1 %, v hypotalamu 5 %)

adenosin

neuromodulační **endorfiny** a **enkefaliny**,
endozepiny, delta-spánek navozující peptid
ad.

v periferní části systému

– eferentní neurony

excitační **acetylcholin**
noradrenalin

– aferentní primární senzorické

excitační glutamát
(A β vlákna, hmatová)

substance P (peptid)
(C a A δ vlákna, nociceptivní)

Membránové receptory neurotransmiterů

Ionotropní receptory - ligandem řízené iontové kanály (ROC), např.

excitační **acetylcholinový nikotinový** - kanál pro Na^+/K^+ ,
glutamátový (CNS, některé aferentní sensorické neurony)
- kanál pro $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}$,
inhibiční **receptor GABA_A** (CNS) - kanál pro Cl^-

Metabotropní receptory aktivující G-proteiny, např.

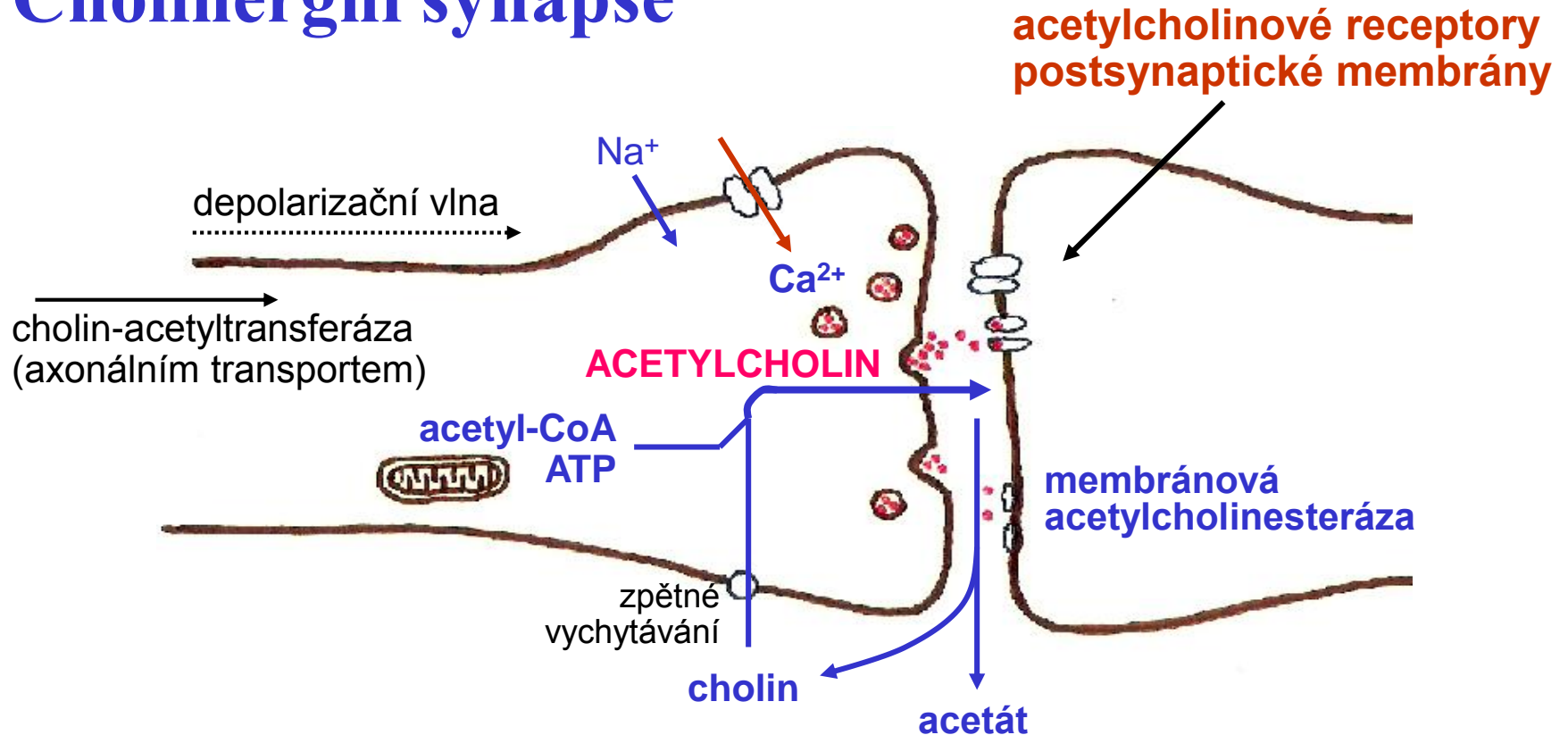
protein G_s **adrenergní β_1 a β_2 , receptor GABA_B, dopaminový D_1 ,**
protein G_i **adrenergní α_2 , dopaminový D_3 ,**
acetylcholinový muskarinový M_2 (otvírá též K^+ kanál),
protein G_q **acetylcholinový muskarinový M_1 , adrenergní α_1 .**

Receptory hlavních neurotransmitterů

Acetylcholinové receptory

Receptor	Nikotinový	Muskarinové	
		M ₁ , M ₃	M ₂
Mechanismus účinku	Iontový kanál	G _q	G _i
Druhý posel		DG + IP ₃	cAMP
Výskyt	<ul style="list-style-type: none"> • neurony autonomních ganglií, • nervosvalová ploténka, • chromafinní buňky dřeně nadledvin 	<ul style="list-style-type: none"> • mozek, • hladký sval, • žlazové buňky 	<ul style="list-style-type: none"> • myokard, • mozek
Blok receptoru	tubokurarin	atropin	

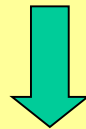
Cholinergní synapse



V nervosvalové ploténce jeden nervový vzruch uvolní přibližně 300 váčků, v jednom je asi 40 000 molekul acetylcholinu; koncentrace acetylcholinu v synaptické šterbině vzrůstá až 10 000x. Mediátor je rychle hydrolyzován acetylcholinesterázou.

Myastenia gravis

- T- a B-lymfocyty produkují protilátky proti acetylcholinovým receptorům v kosterním svalu
- Protilátky se vážou na receptor (komplex receptor-protilátka)
- Následuje endocytóza a degradace v lysosomech

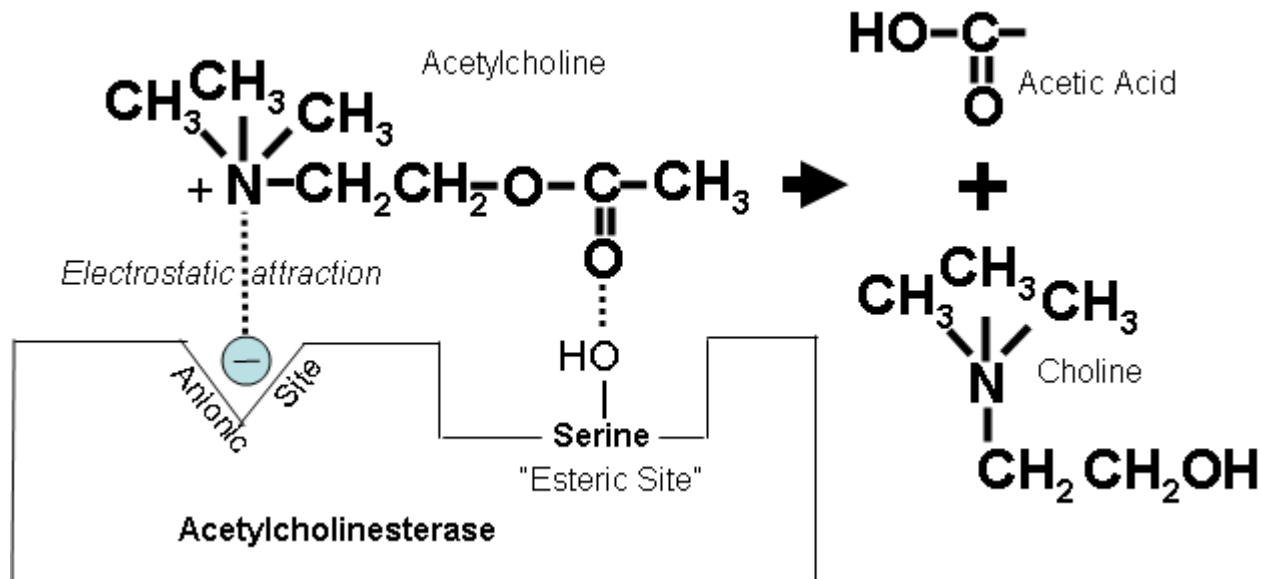


Funkčnost receptorů reagovat s acetylcholinem je snížena → svalová slabost

Podávání inhibitorů acetylcholinesterasy

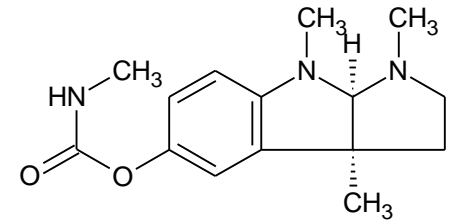
Acetylcholinesterasa

- Hydrolýza acetylcholinu na acetát a cholin
- Je serinovou hydrolázou



Inhibitory acetylcholinesterasy

- a) reverzibilní: karbamáty (*fyzostigmin*, *rivastigmin*, *neostigmin*)
- b) ireverzibilní: organofosfáty (diisopropylfluorofosfát, soman, sarin)



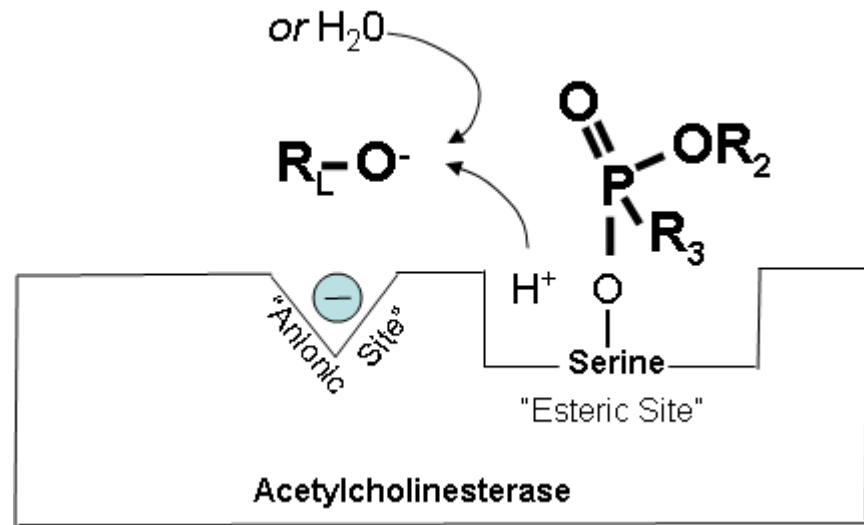
fyzostigmin

Vazba toxických organofosfátů na cholinesterasu probíhá ve dvou fázích:

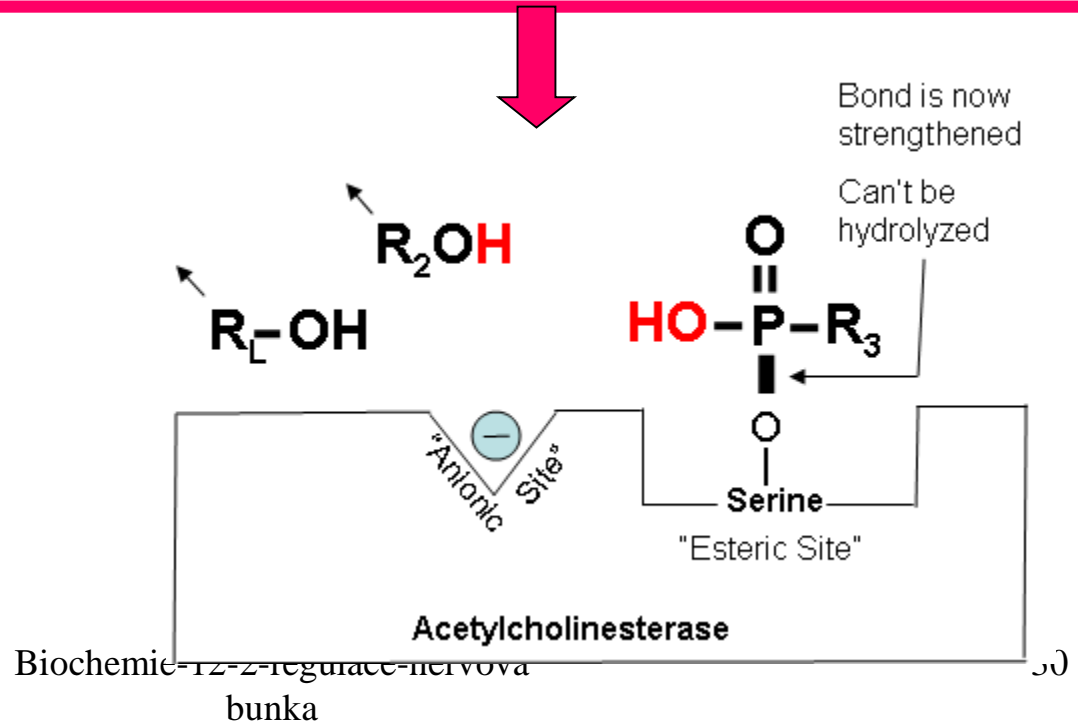
reversibilní (lze ji ovlivnit reaktivátory)

ireverzibilní - vznik kovalentní vazby mezi organofosfátem a enzymem

Vratná fáze vazby organofosfátu

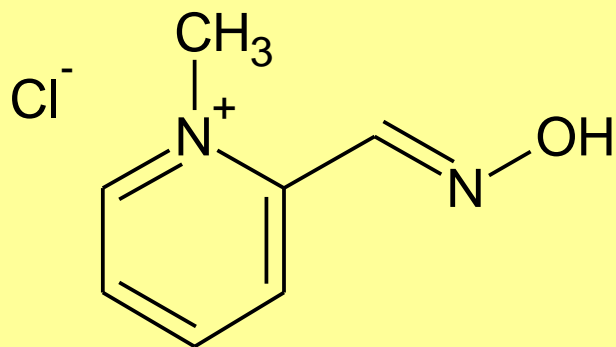


Nevratná fáze vazby organofosfátu

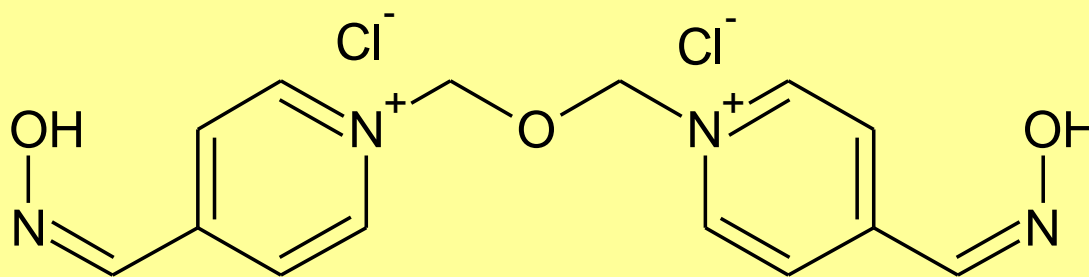


Reaktivátory acetylcholinesterasy

oximy s pyridinovým heterocyklem

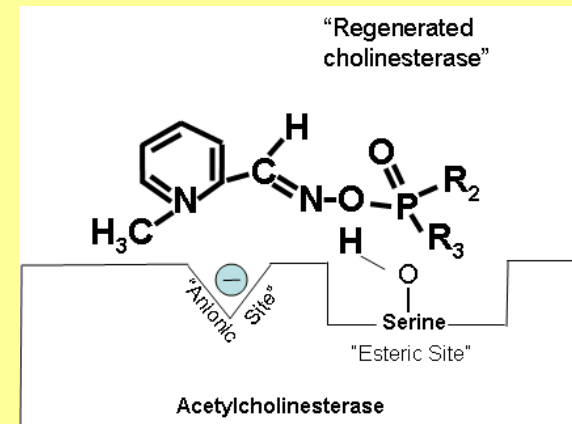
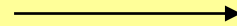
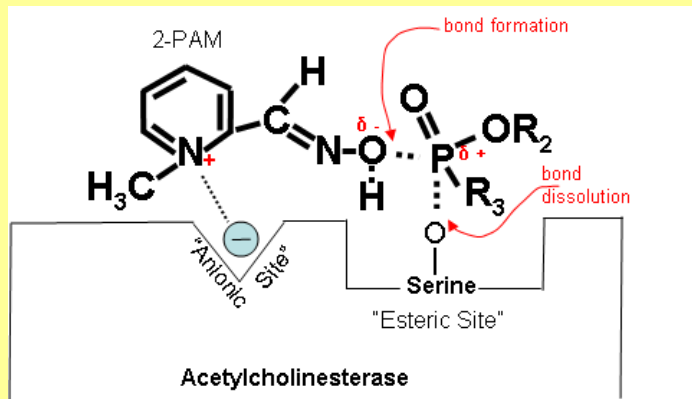


pralidoxim



obidoxim

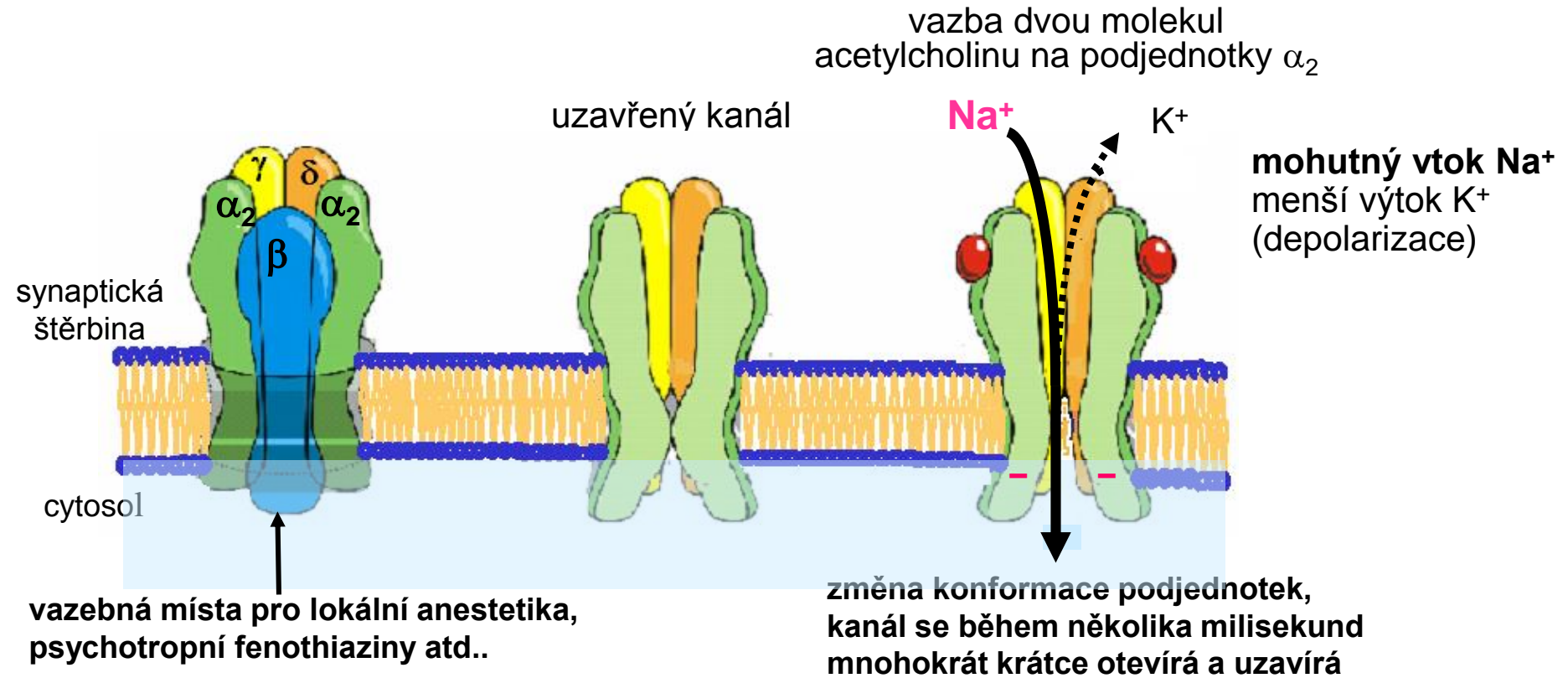
Jak reaktivátory fungují



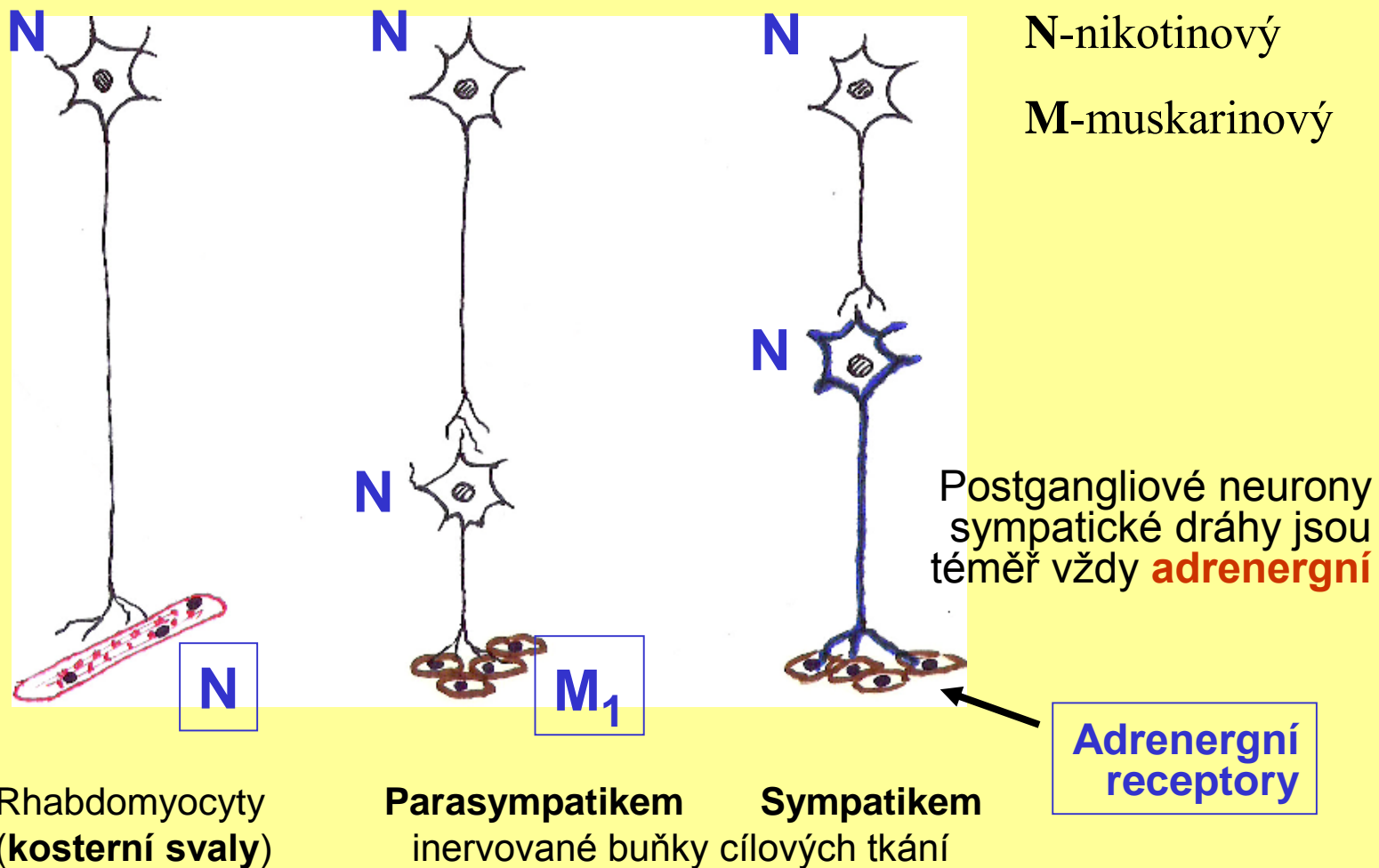
Regenerace acetylcholinesterasy

Acetylcholinový nikotinový receptor nikotinového typu

(např. v nervosvalové ploténce - **Na⁺/K⁺ionofor**: asymetrický pentamer čtyř typů homologních podjednotek penetrujících membránou.



Acetylcholinové (cholinergní) receptory v periferních eferentních neuronech



Působky reagující s acetylcholinovým receptorem nikotinového typu

D-Tubokurarin - kompetitivní antagonist acetylcholinu, zabraňuje otevření ionoforu (depolarizace nenastává) → paralýza kosterních svalů
pankuronium, vekuronium ad. – myorelaxancia při déle trvajících operacích

Sukcinylcholin - agonista, váže se déle než acetylcholin a depolarizuje. Pře-trávající depolarizace vede ke ztrátě elektrické dráždivosti membrány. Krátkodobé myrelaxans.

Botulotoxin – proteinový komplex z Clostridium botulinum. Inhibuje uvolnění acetylcholinu z nervového zakončení.

Nikotin - váže se na receptory v periferním, vegetativním nervovém systému, který řídí vnitřní orgány. Zde vyvolává zvýšenou aktivitu trávicího traktu: vzestup produkce slin a trávících šťáv a vzestup aktivity hladké svaloviny. Stoupá také produkce potu a může dojít ke stažení zornice

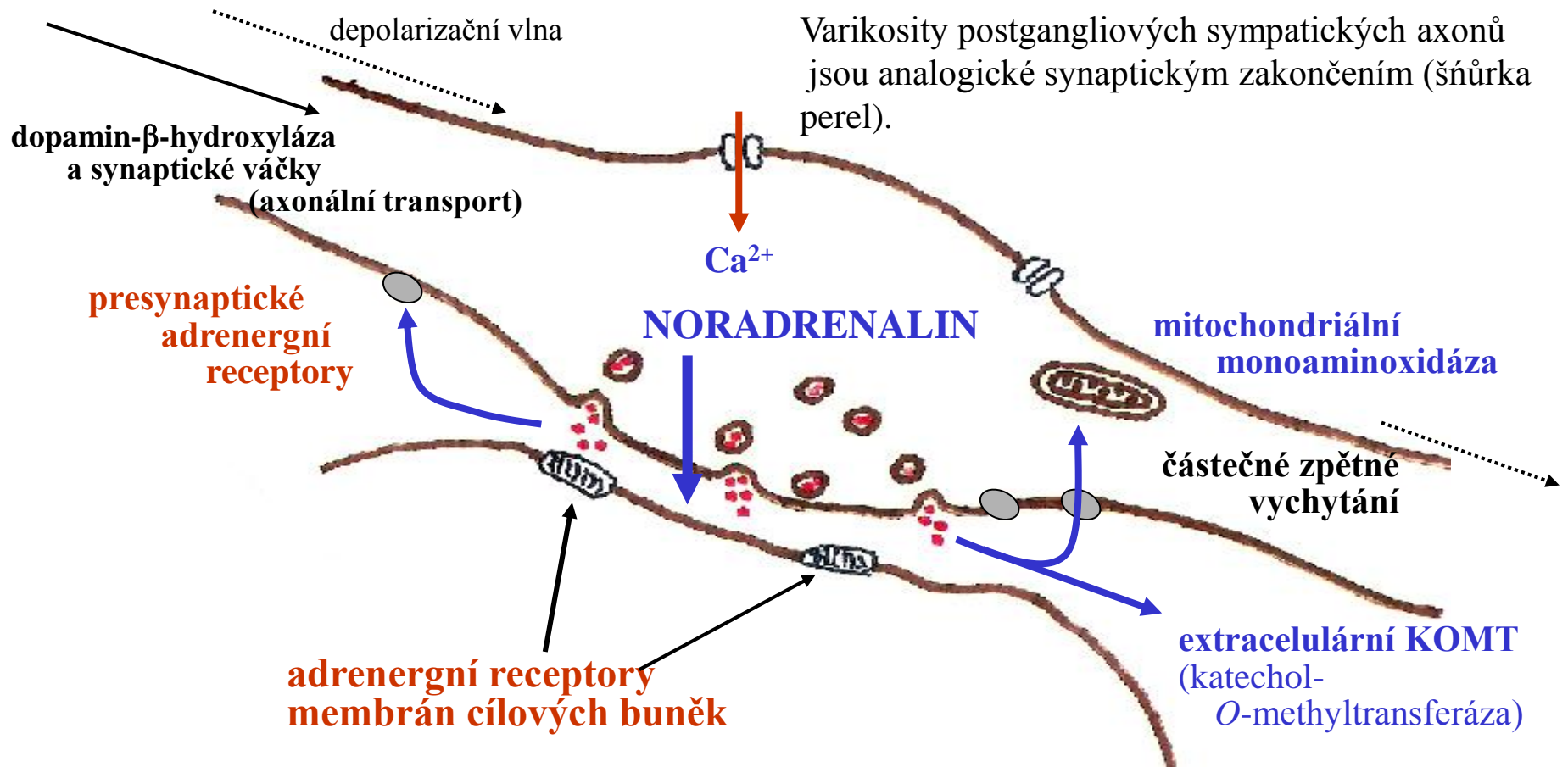
Muskarinové cholinergní receptory

Typ	Princip účinku	Výskyt
M ₁	G _q	ve vegetativních gangliích, CNS, b.exokrinních žláz
M ₂	G _i	v srdci, otevírá K ⁺ -kanály
M ₃	G _q	v hladkém svalu
M ₄	G _i	CNS
M ₅	G _q	CNS

Alkaloid **atropin** je na muskarinových receptorech antagonistou, brání vazbě acetylcholinu.

Adrenergní synapse

Neurotransmitterem naprosté většiny postgangliových sympatických neuronů je **noradrenalin**. Na některých nervech může působit i adrenalin.



Syntéza a uchovávání katecholaminů

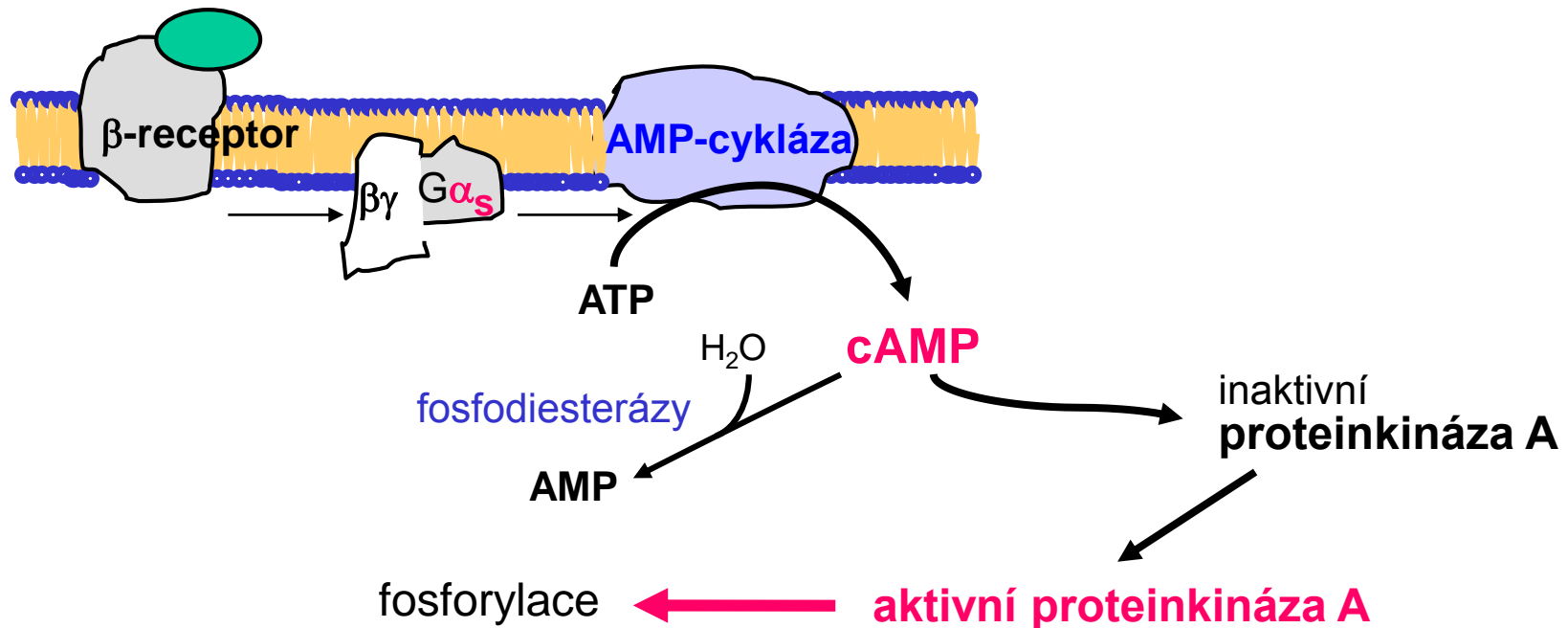
- Syntéza dopaminu probíhá v cytoplazmě
- Dopamin je pak transportován do váčků (ATP-dependentní proces, proti konc. spádu).
- Konečná hydroxylace na noradrenalin probíhá ve váčcích.

Adrenergní receptory

Receptor	α_1	α_2	β_1	β_2
G-protein	Gq	Gi	Gs	
Druhý posel	DG + IP ₃	cAMP ↓	cAMP ↑	
Příklady výskytu	<ul style="list-style-type: none"> • hladké svalstvo GIT (sfinktery) a cév kůže (kontrakce) 	<ul style="list-style-type: none"> • adrenergní a cholinergní nervové zakončení (inhibice uvolnění přenašeče) • pankreas (inhibice exokrinní sekrece) • trombocyty (agregace) 	<ul style="list-style-type: none"> • myokard (zvýšení síly a frekvence stahů) 	<ul style="list-style-type: none"> • hladké svalstvo dělohy, bronchů (relaxace) • hladké svalstvo GIT (peristaltika) • pankreas (aktivace exokrinní sekrece)

β -Adrenergní receptory

noradrenalin / adrenalin



Typické projevy stimulace receptorů

β_1 – tachykardie, inotropní účinek na myokard,

β_2 – bronchodilatace, vazodilatace v oblasti bronchiálního kmene,

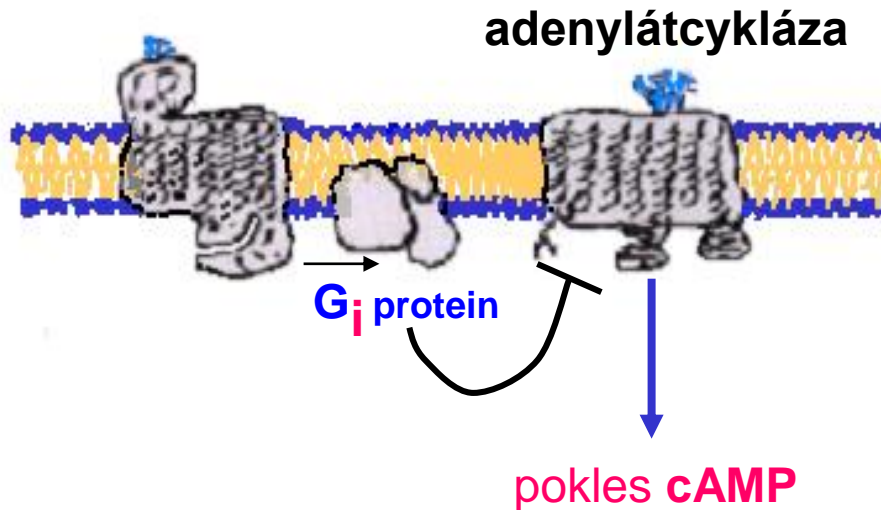
β_3 – termogeneze, mobilizace tukových rezerv.

Biochemie-12-2-regulace-nervova

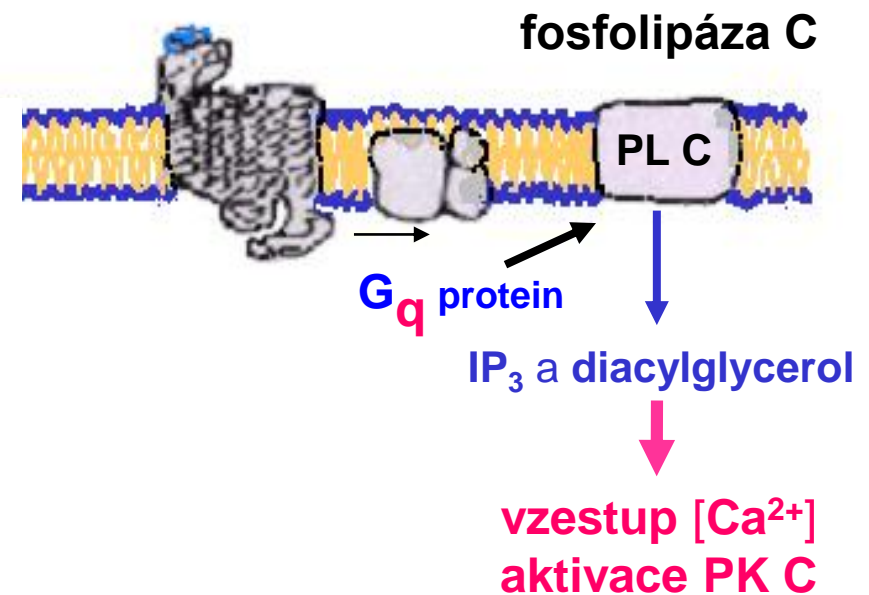
bunka

Adrenergní receptory α_2 a α_1

α_2 -receptory



α_1 -receptory



Typické projevy adrenergní

α_2 -stimulace:

snížení exokrinní sekrece

α_1 -stimulace:

vazokonstrikce

bronchokonstrikce

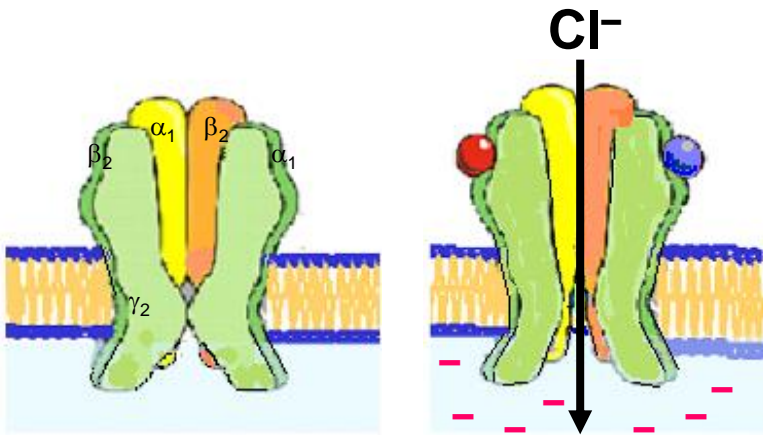
snížená motilita GIT

Inhibiční GABA_A receptor

ligandem řízený **chloridový ionofor** (ROC)

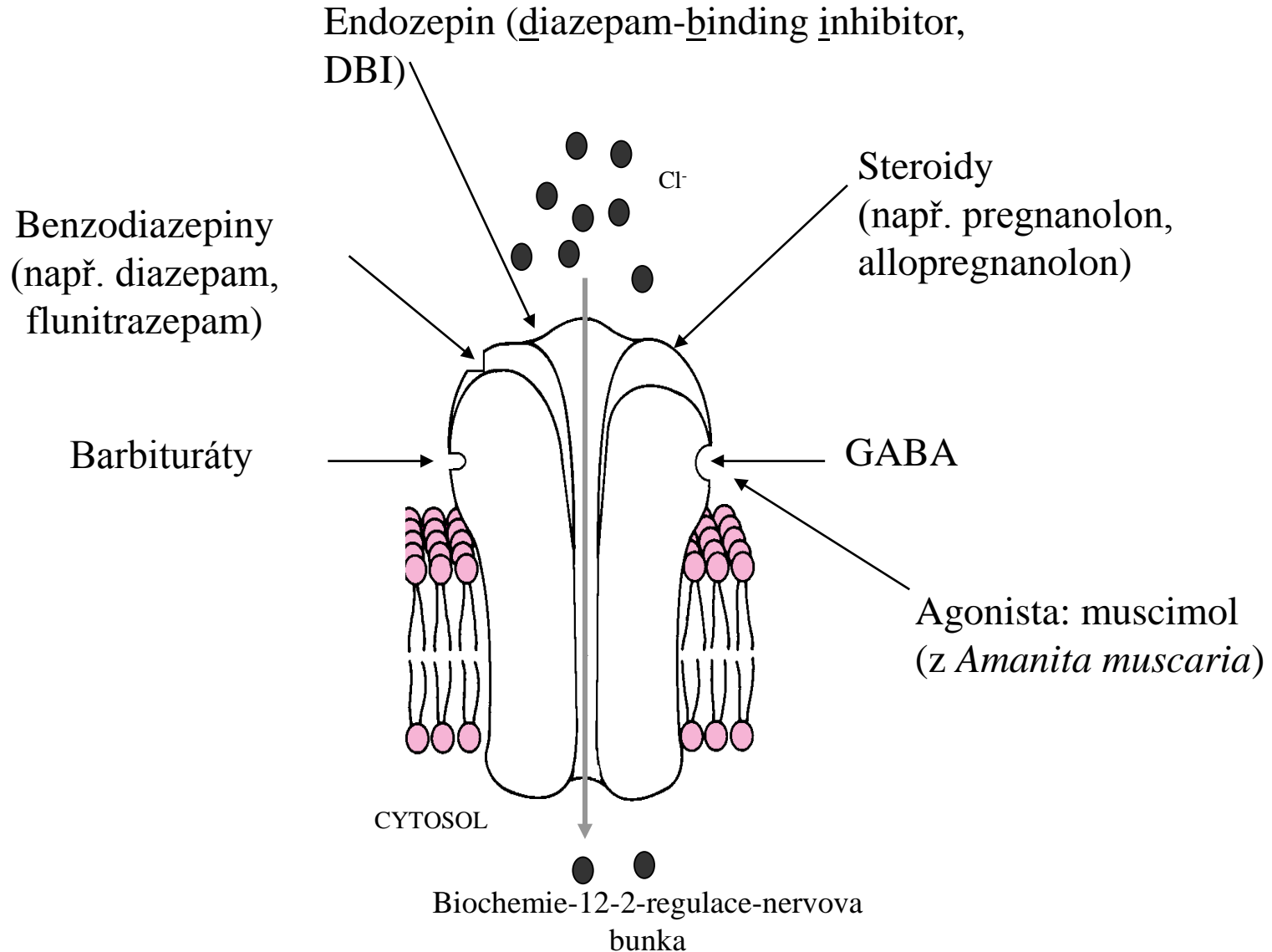
otevřít se interakcí s **γ -aminomáselnou kyselinou (GABA)**.

Vtok iontů Cl^- vyvolá **hyperpolarizaci** postsynaptické membrány, čímž znesnadní nebo znemožní vznik akčního potenciálu.



heteropentamer složený ze tří typů podjednotek

Další vazebná místa na GABA receptoru



Další vazebná místa na GABA receptoru

Více než jedenáct alosterických modulačních míst pro látky zesilující účín endogenní GABA (zklidnění, omezení úzkosti a myorelaxaci):

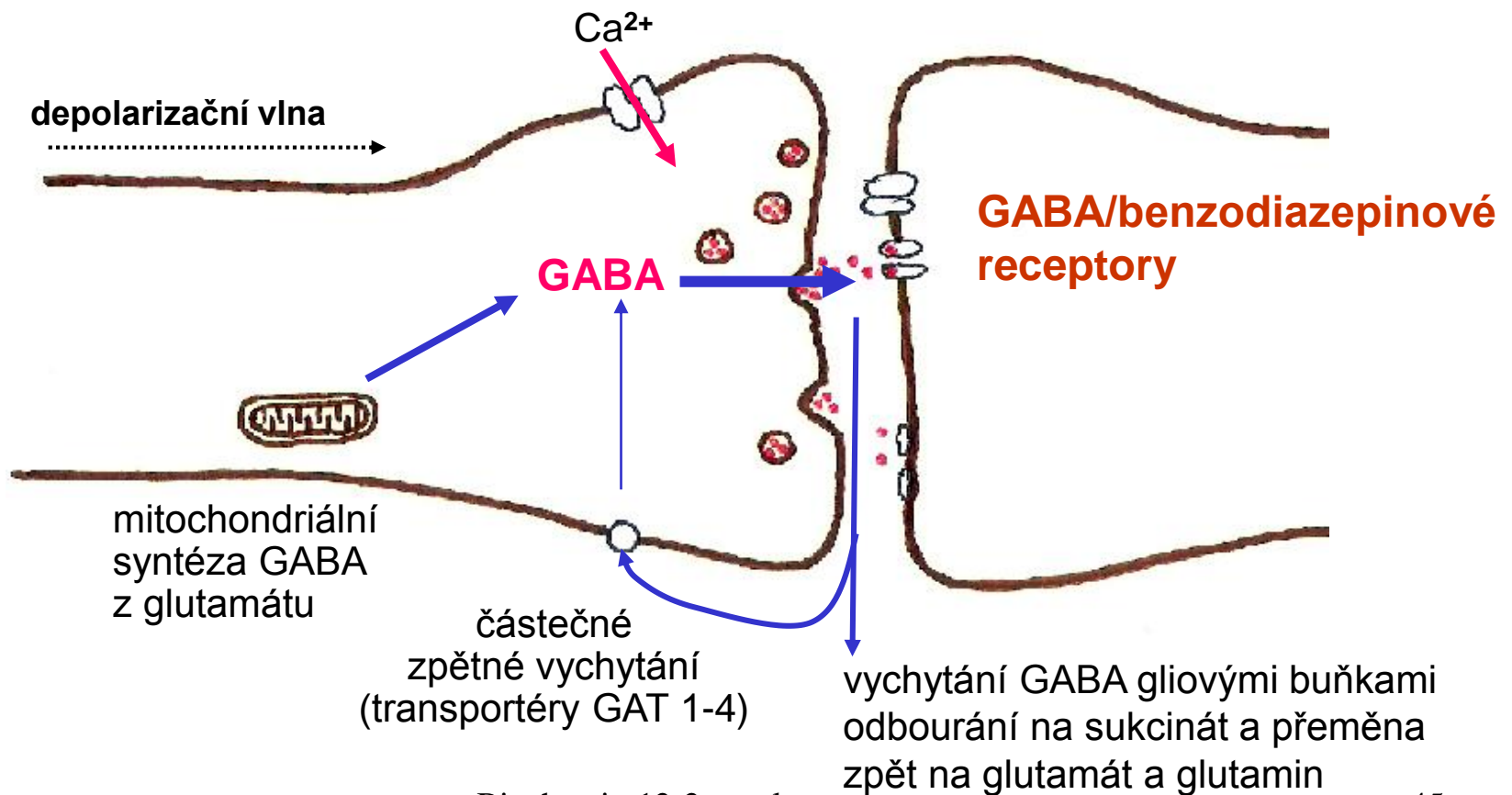
anestetika, ethanol a četná léčiva jako např. benzodiazepiny meprobramat a rovněž různé barbituráty.

Jiné ligandy naopak o benzodiazepinové vazebné místo kompetují nebo účinkují i jako antagonisté GABA (inverzní agonisté), ⇒ vyvolávají neklid a úzkost (např. endogenní peptidy zvané endozepiny).

Podobnou funkci jako GABA v mozku má v mozkovém kmenu a míše **glycin**. Inhibiční účinek glycinergních synapsí blokuje alkaloid strychnin, známý křečový jed.

Inhibiční gabaerní synapse

γ -Aminomáselná kyselina (GABA) je hlavním inhibičním neurotransmiterem v CNS. Gabaerní synapse představují kolem 60 % všech synapsí v mozku.



Receptory nejvýznamnějších neurotransmiterů

Iontové kanály (ROC)	Receptory kooperující s G-proteiny		
	G_s (vzestup cAMP)	G_i (pokles cAMP)	G_q (vzestup IP_3 /DG)
<u>Na^+/K^+</u> – acetylcholinový nikotinový	–	acetylcholinové muskarinové $M_{2,4}$	acetylcholinové muskarinové $M_{1,3,5}$
–	adrenergní $\beta_1, \beta_2, \beta_3$	adrenergní α_2	adrenergní α_1
<u>$Na^+/Ca^{2+}/K^+$</u> – glutamátové ionofory	–	glutamátové mGluR skupiny II a III	glutamátové mGluR skupiny I
–	dopaminové $D_{1,5}$	dopaminové $D_{3,4}$	dopaminové D_2
– serotoninový 5-HT ₃	serotoninové 5-HT _{4,6}	serotoninový 5-HT ₁	serotoninové 5-HT ₂
–	histaminový H_2	histaminové $H_{3,4}$	histaminový H_1
–	–	–	tachykininový NK ₁ pro substanci P
<u>Cl^-</u> – GABA _A – glycinový	GABA _B (metabotropní)	–	–