

# Neuropřenašeče, chování a paměť



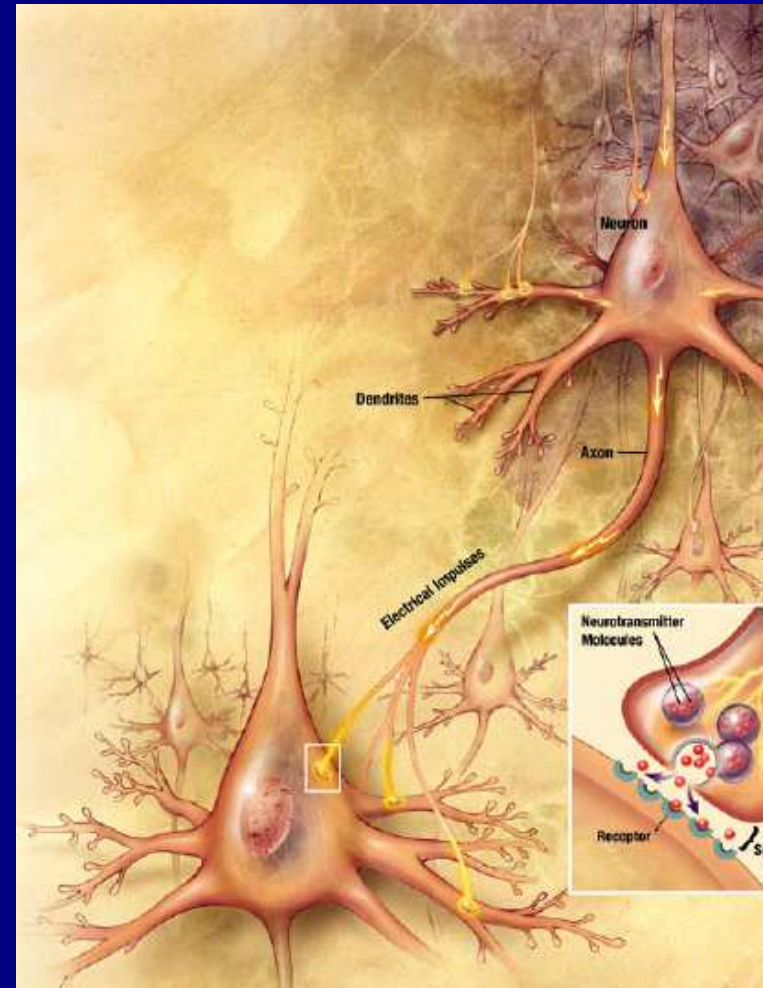
## Co se dozvíme?

Definice neuropřenašeče

Receptory

Mechanismy působení a účinku  
vybraných neuropřenašečů

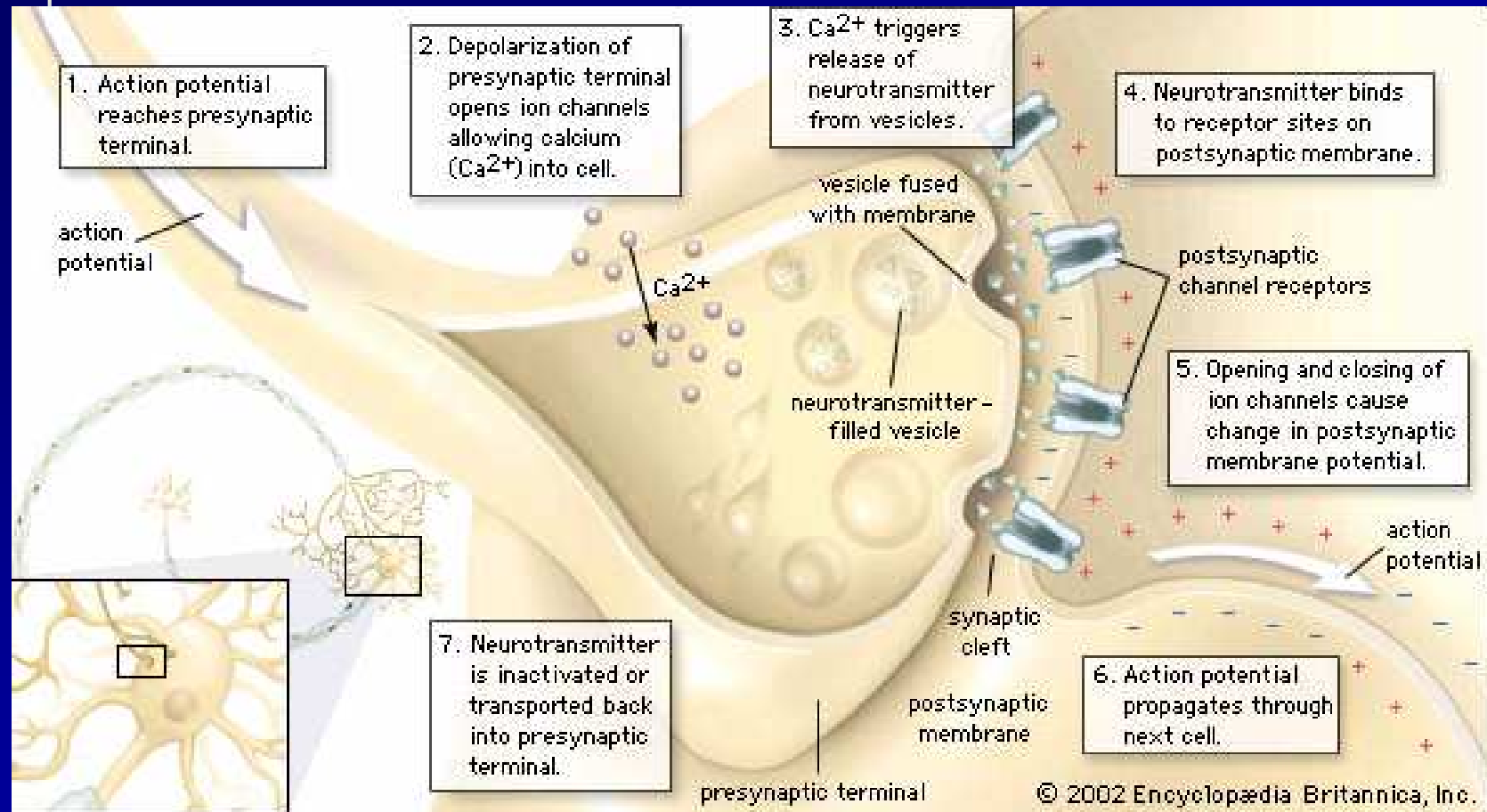
Behaviorální efekty a role  
neuropřenašečů



# Neuropřenašeče

- Neurotransmittery, (neuro)mediátory
- Zprostředkovávají chemickou komunikaci mezi neuronem a další buňkou
- Zpravidla mezi jednotlivými neurony, ale jsou i další možnosti (např. nervosvalové spojení)
- Podílejí se na přenosu signálu a zpracování informace v CNS, ale i na periférii, ve vegetativním NS.
- Představují jednu z možností, jak ovlivnit fungování CNS, např. terapeuticky nebo drogou
- Váží se na specifické receptory (presynaptické, postsynaptické)
- Chemicky poměrně heterogenní, řadí se do několika skupin (biogenní aminy, aminokyseliny, peptidy)

# Neuropřenašeče



# Neuropřenašeče - kritéria

Výzkumníci stanovili kritéria, která musí substance splňovat aby byla považována za neuropřenašeč

- V presynaptické části jsou uloženy prekurzory a/nebo syntetizující enzymy neuropřenašeče
- Samotný neuropřenašeč je uskladněn v presynaptickém elementu
- Je dostupný v dostatečném množství na to, aby aktivoval postsynaptický neuron
- Exogenní aplikace neuropřenašeče musí vyvolat stejný efekt jako dráždění presynaptické terminály
- Musí být přítomny specifické postsynaptické receptory, které průkazně váží neurotransmitter
- Přítomnost biochemického mechanismu inaktivace, degradace, vychytávání - ukončení akce neuropřenašeče.

# Neuropřenašeče

- Glutamát (Glu), aspartát
- GABA
- Acetylcholin (Ach)
- Dopamin (DA)
- Noradrenalin (NE)
- Serotonin (5-HT)
- Glycin (Glyc)
- Adenosin, ATP, GTP
- Endogenní opioidy - váží se na opioidní receptory
- Anandamid - endogenní agonista kanabinoidních receptorů
  
- ...další (peptidy, apod. CRH, Substance P, somatostatin, vasopresin, cholecystokinin)
  
- ... některé spíše modulační funkci, ale splňují kritéria neuropřenašeče
- NO, CO (plynné neuropřenašeče, málo prozkoumány)
  
- -Neuromodulátory ovlivňují funkce CNS nepřímo, někdy mohou difundovat i na delší vzdálenosti.
- Hranice mezi neuropřenašečem a neuromodulátorem mohou být neostré

# Receptory- ionotropní, metabotropní

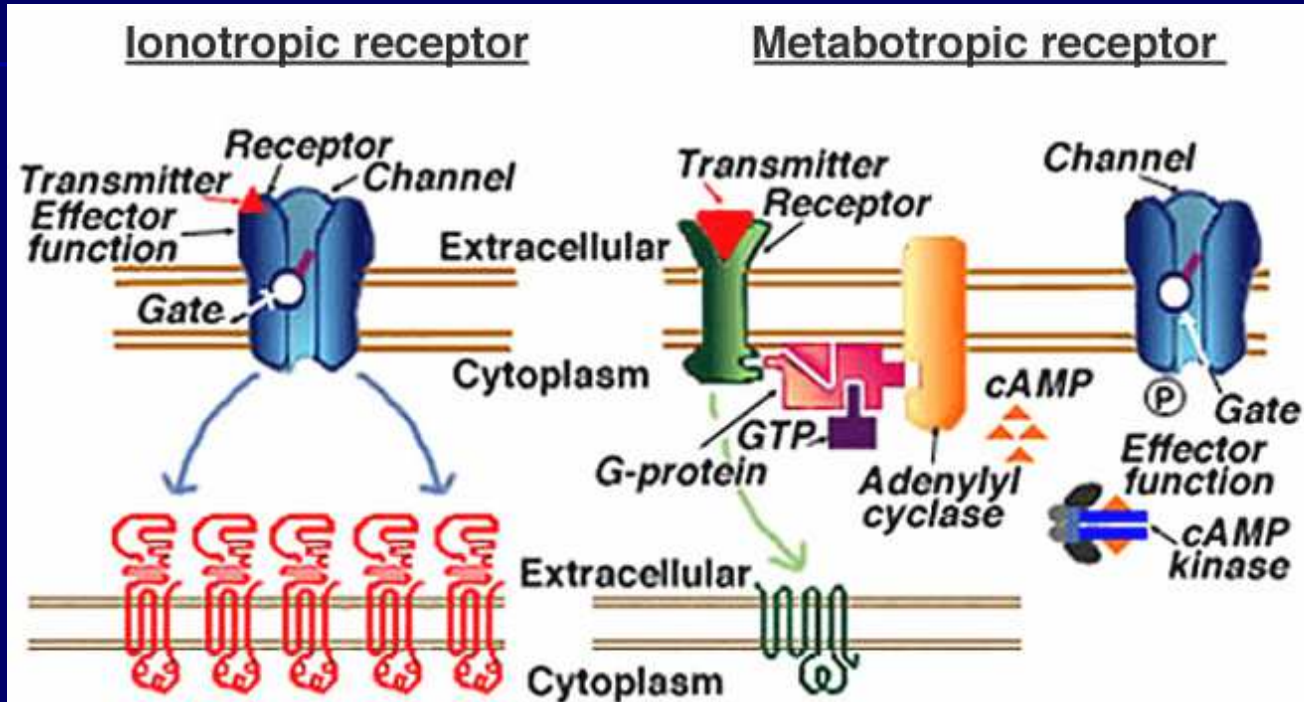


Fig. 5a. Ionotropic receptors and their associated ion channels form one complex (top). Each iGluR is formed from the co-assembly of multiple (4-5) subunits (From Kandel et al., 1991).

Fig. 5b. Metabotropic receptors are coupled to their associated ion channels by a second messenger cascade (top). Each mGluR is composed of one polypeptide, which is coupled to a G-protein (from Kandel et al., 1991).

# Iontropní receptory

Označovány také jako ligandem řízené iontové kanály

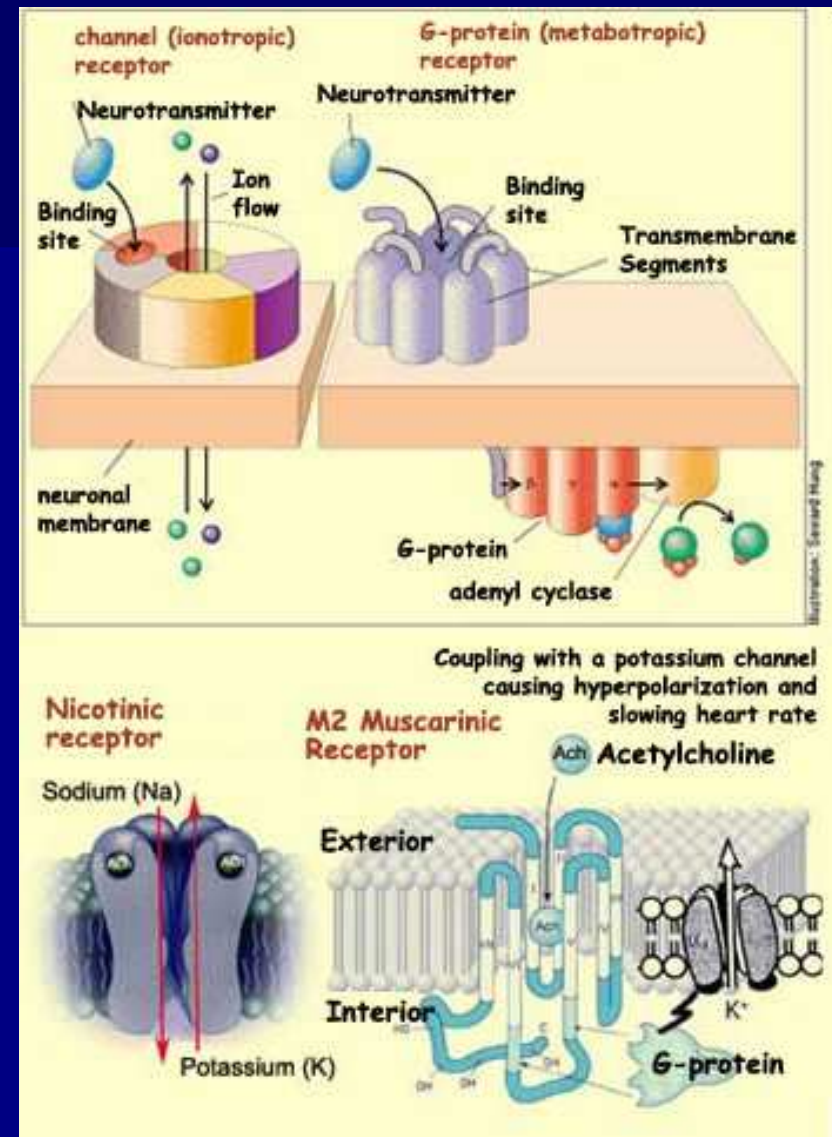
Součástí proteinové struktury receptoru je iontový kanál

Zpravidla jsou do jisté míry selektivní pro ionty (např nAChR kationtový kanál; GABA-A receptor - chloridový kanál)

Trimery (ATP), tetramery (Glu), pentamery (Ach)

Vazba ligandu vyvolá konformační změnu, která vede k otevření iontového kanálu

Různá vazebná místa - pro endogenní i exogenní substance



# Metabotropní receptory

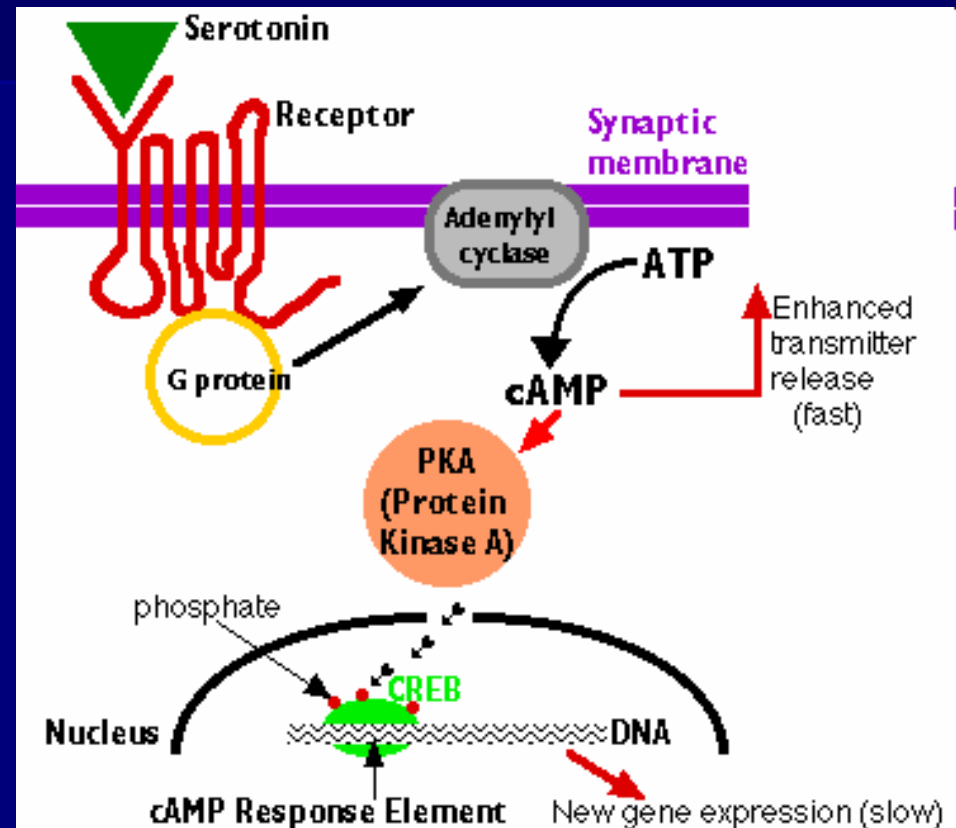
Označovány též jako receptory spřažené s G-proteiny (angl. G-protein coupled receptors; GPCR)

Vazba ligandu vyvolá aktivaci signálních kaskád zprostředkovanou G-proteinem

Aktivace adenylcyklázy - tvorba cAMP (duhý posel)

Aktivace fosfolipázy C - štěpí fosfolipidy na DAG a IP3 - druhí poslové

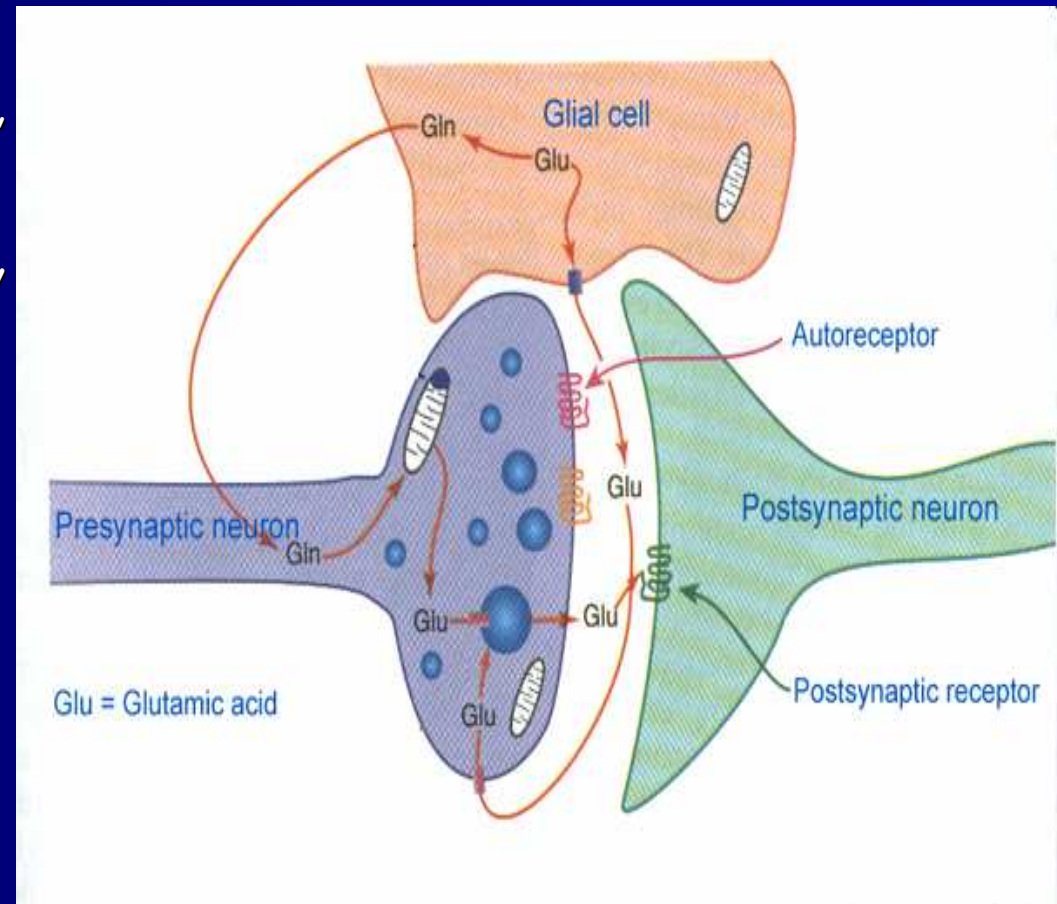
Může dojít k nepřímému ovlivnění oddělených iontových kanálů, ale spektrum účinků je velmi široké, až změna genové exprese





# Receptory - lokalizace na synapsi

- **Postsynaptické receptory** - na postsynaptické membráně, zprostředkují odpověď cílové buňky (nervové, či jiné efektorové) na signál z buňky presynaptické
- **Presynaptické receptory (autoreceptory)** - zpětné působení na presynaptické zakončení, regulace výlevu neuropřenašeče (např muskarinové Ach receptory na nervosvalové synapsi)



# Obecná klasifikace látek vážících se na receptory

- Agonista - vyvolá odpověď stejnou jako endogenní ligand, změni aktivitu receptoru a buňky
  - Plný, parciální, inverzní agonista (druhý má sníženou účinnost, třetí vyvolává opačnou fyziologickou odpověď než plný agonista)
- Antagonista - váže se, ale nevyvolá odpověď receptoru
  - Kompetitivní - váže se na stejné místo jako agonista, soutěží s ním, pokud jsou přítomni oba
  - Nonkompetitivní (non-competitive)- na jiné vazebné místo (allosterický antagonist) (např. MK-801 - NMDA receptory)
    - Kompetitivní a nonkompetitivní antagonisté mohou vyvolávat odlišnou fyziologickou odpověď, pokud jsou např. podány bdělému zvířeti

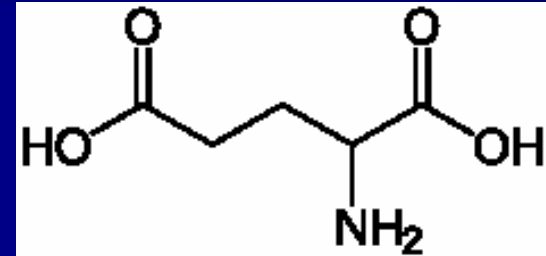
Alosterické modulátory - pozitivní modulace např. BZD na GABA-A receptoru, nepřímo zvyšuje odpověď na agonistu

# Jednotlivé neupřenašeče

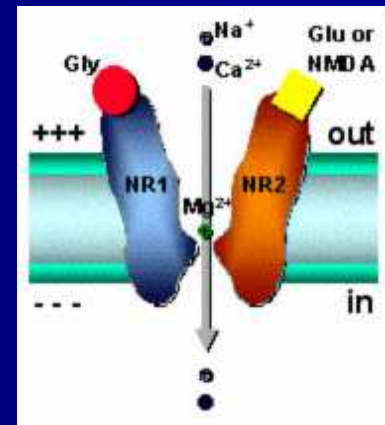
- Chemická klasifikace nízkomolekulárních NP
  - Acetylcholin (Ach)
  - Biogenní aminy (katecholaminy, monoaminy: noradrenalin, adrenalin, dopamin, serotonin, histamin)
  - Aminokyseliny (GABA, glutamát, aspartát, glycin)
  - Puriny (Adenosin, ATP, GTP)
    - a další .....peptidy (již několik desítek)
- Základní funkční klasifikace
  - Excitační (Glu, Ach)
  - Inhibiční (GABA, glycin)

# Glutamát

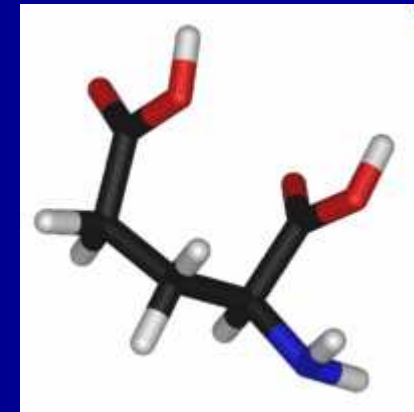
- Hlavní *excitační neuropřenašeč* v mozku savců
  - Aspartát v menší míře
- Glutamát údajně tvoří polovinu všech synapsí.
- Udává se, že téměř každý neuron je inervován zakončením obsahujícím glutamát
- Působí na AMPA, kainátové a NMDA receptory -ionotropní a metabotropní Glu receptory



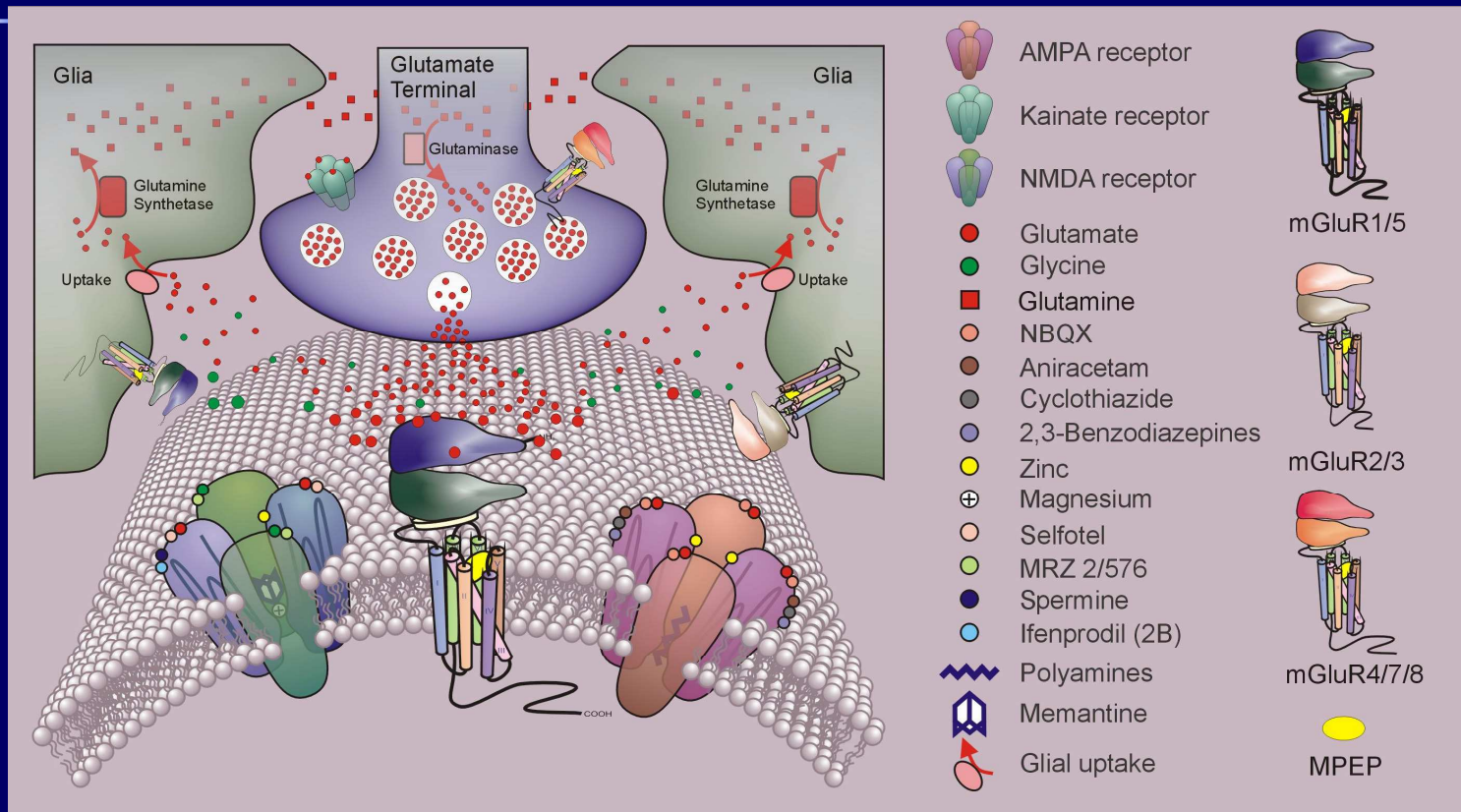
Glutamát



NMDA receptor



# Fyziologie glutamátu



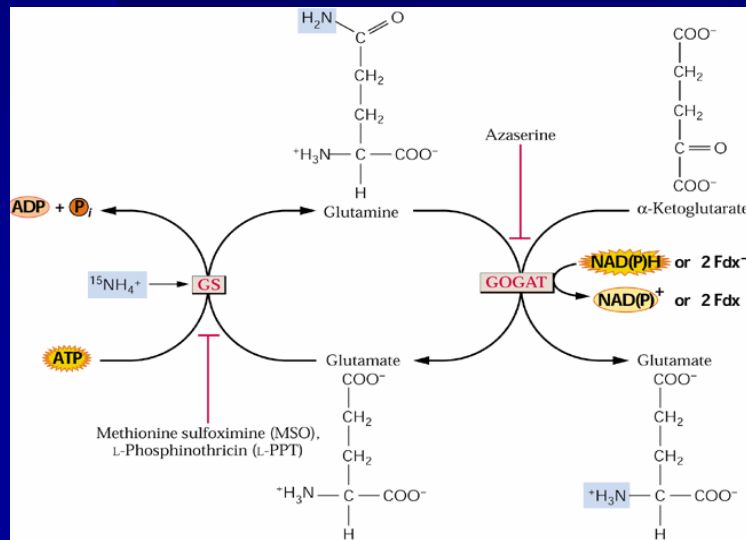
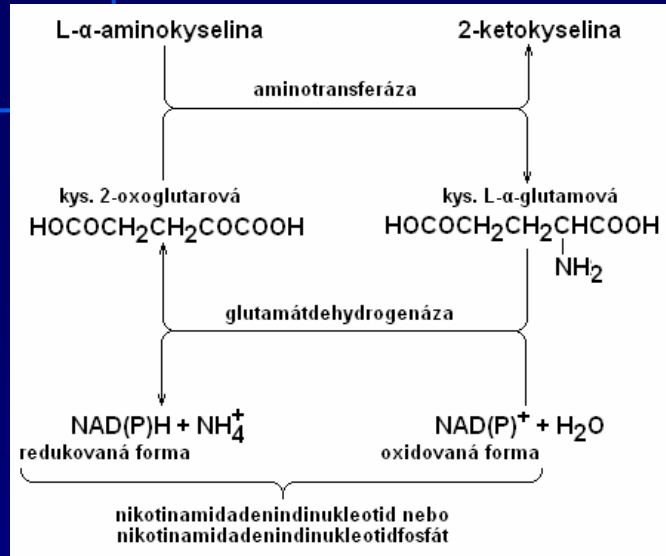
# Glutamát

Poměrně běžný meziprodukt metabolismu aminokyselin

Obsahuje chirální jádro- D, L - stereoizomery

Kyselá aminokyselina - 2 COOH skupiny

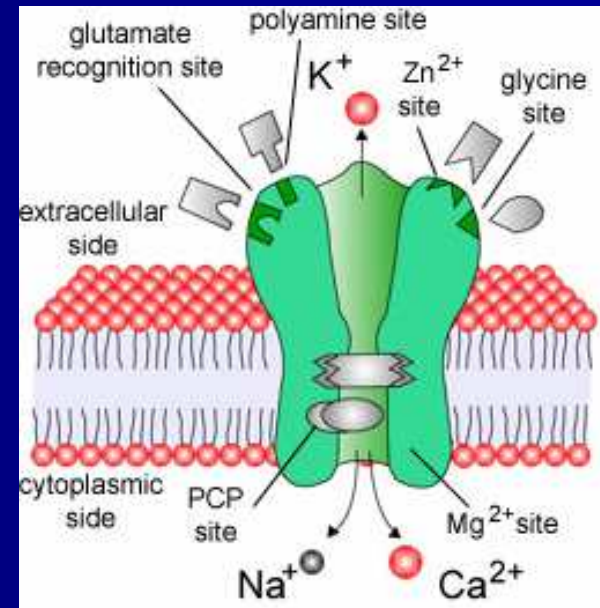
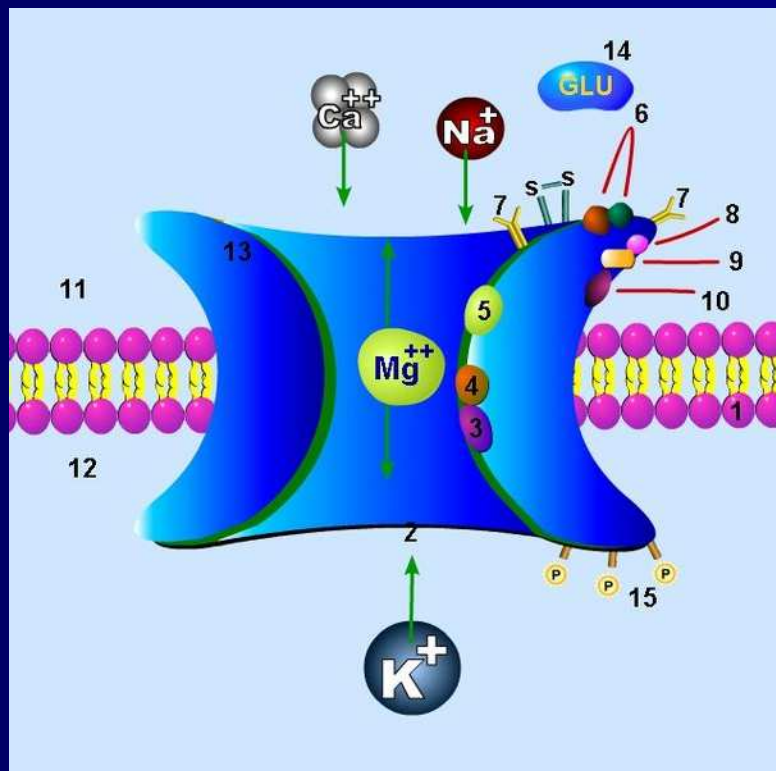
Vzniká transaminací  $\alpha$ -ketoglutarátu, s nímž je v rovnováze; prostřednictvím zpětné dehydrogenace (glutamátdehydrogenázou) na  $\alpha$ -ketoglutarát - tato reakce produkuje protony a amoniak a uplatňuje se v metabolismu výdeje přebytečného dusíku



Uskladněn v synaptických váčcích, po výlevu interaguje s glutamátovými receptory

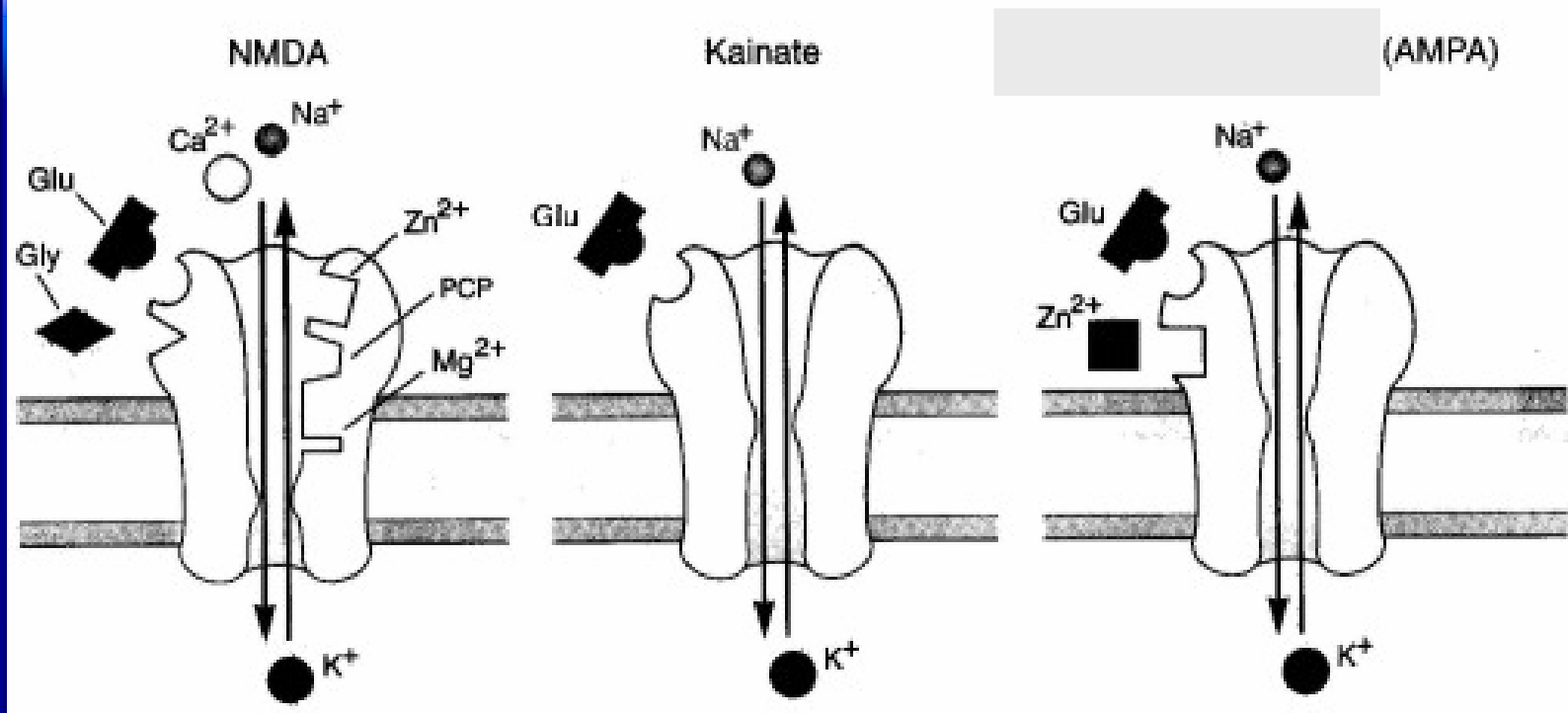
Synaptická akce ukončena pumpami, jež jsou zodpovědné za reuptake glu; tzv. transportéry excitačních aminokyselin (EAAT) - udržují nízkou extracelulární hladinu glu.

# NMDA receptor - ionotropní



# Další ionotropní receptory pro glutamát

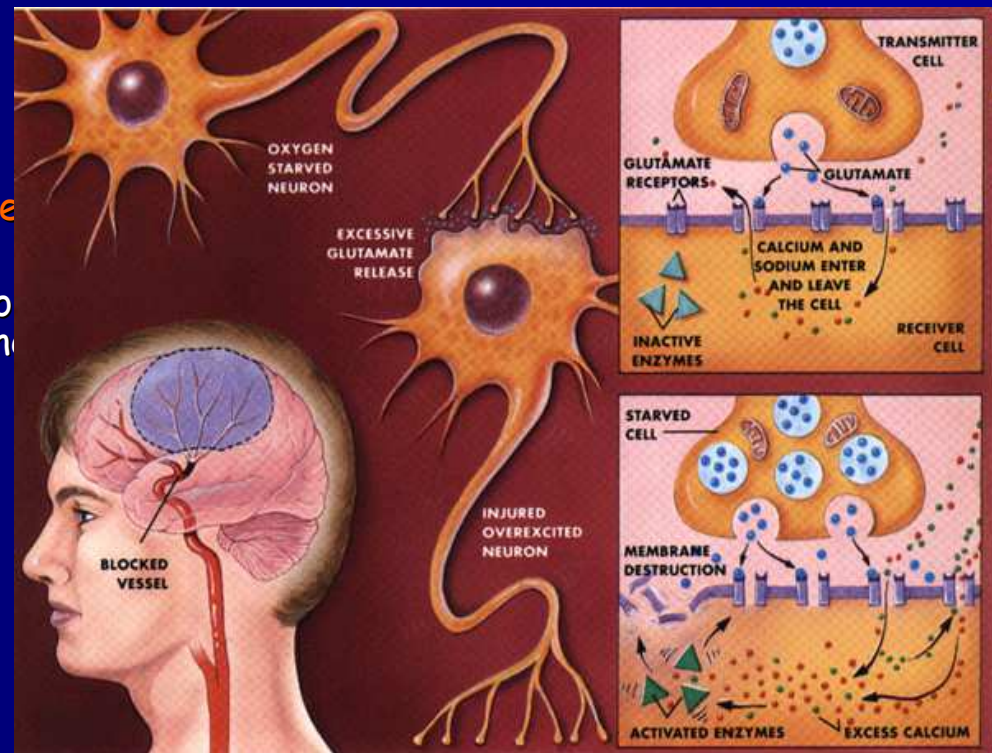
## A Directly gated receptors





# Glutamát

- *Glutamát se výrazně podílí na zpracování informací v CNS*
- *Má excitační účinky, zřejmě se uplatňuje při patogenezi epilepsie*
- Exogenní aplikace glutamátu vyvolává depolarizaci až záchvaty (podobně jako agonistů, např. NMDA)
- Excitotoxicita



# Excitotoxicita

Popsána poprvé v roce 1954 badatelem *Hayashim* po přímé aplikaci glutamátu do CNS vedoucí k epileptickým záchvatům u zvířat.

Patologický proces, při němž dochází k poškození nervových buněk glutamátem a podobnými látkami. K tomuto stavu dochází při nadměrné aktivaci NMDA a non-NMDA glutamátových receptorů.

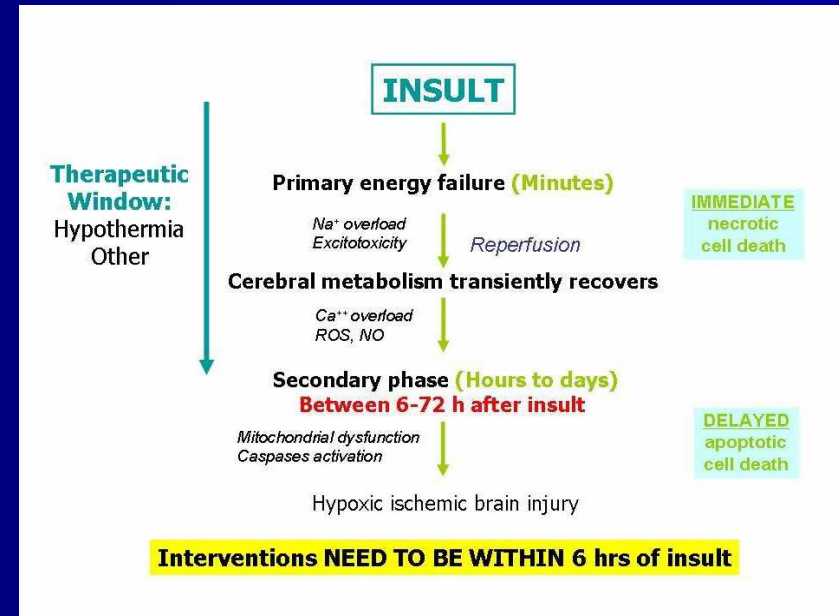
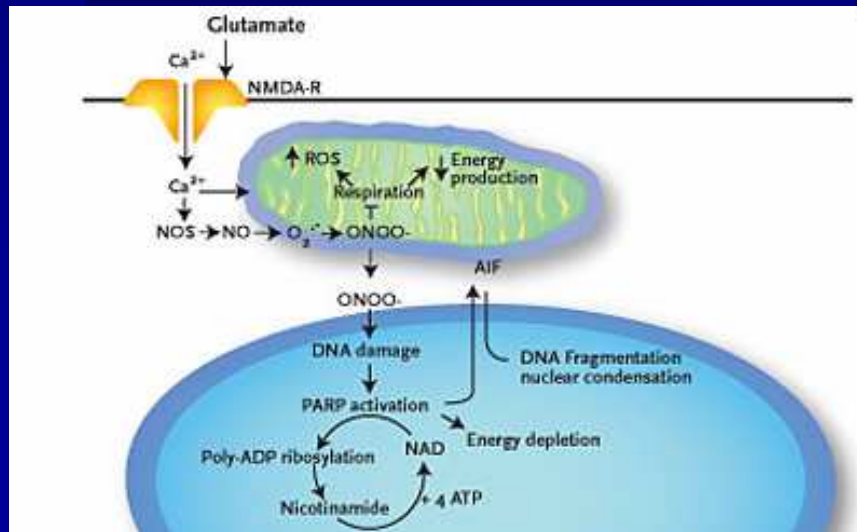
Excitotoxiny jako NMDA a kainát, které se vážou na tyto receptory, stejně jako vysoké extracelulární hladiny glutamátu, mohou způsobit excitotoxicitu prostřednictvím zvýšení intracelulární koncentrace vápníku.

Vtok  $Ca^{2+}$  aktivuje řadu enzymů včetně fosfolipáz, endonukláz a proteáz (jako např. kalpainu). Tyto enzymy následně spustí degradaci buněčných struktur (membrán, DNA, cytoskeletu), která může vyústit až v **buněčnou smrt**.

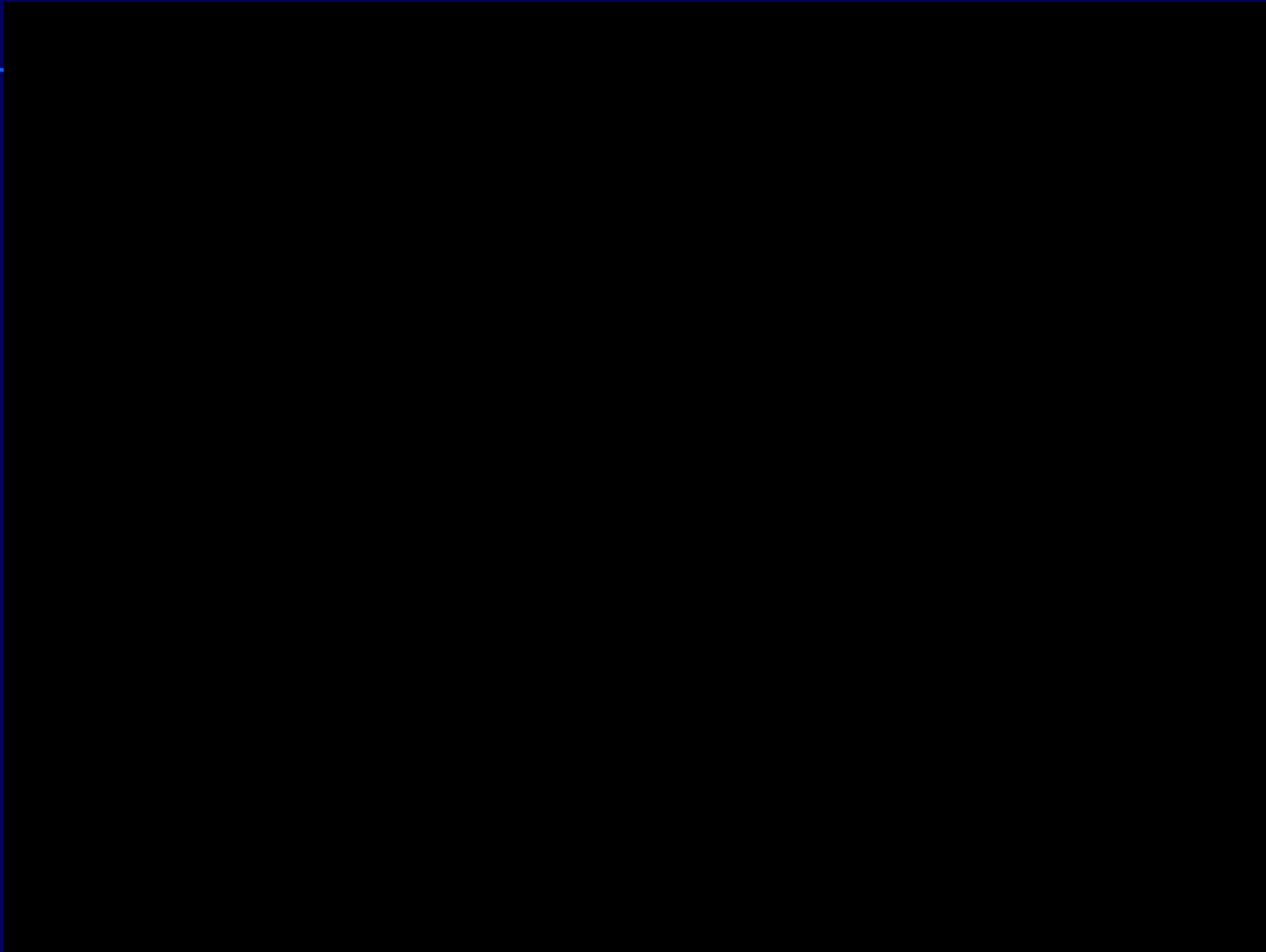
Poškození mitochondrií vysokými hladinami  $Ca^{2+}$

Zvýšení exprese transkripčních faktorů pro-apoptotických genů a down-regulace anti-apoptotických transkripčních faktorů.

Excitotoxicita se patrně účastní patofyziologických mechanismů řady chorob a patol. stavů, např. mozkové mrtvice, traumatického poškození mozku a míchy, *status epilepticus*, *neurodegenerative diseases*

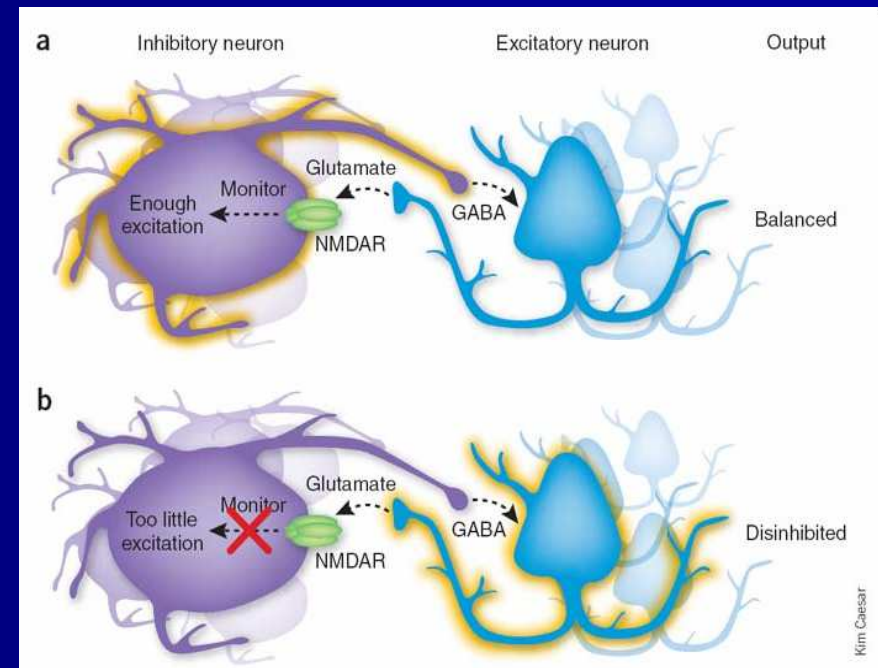


# Excitotoxicita



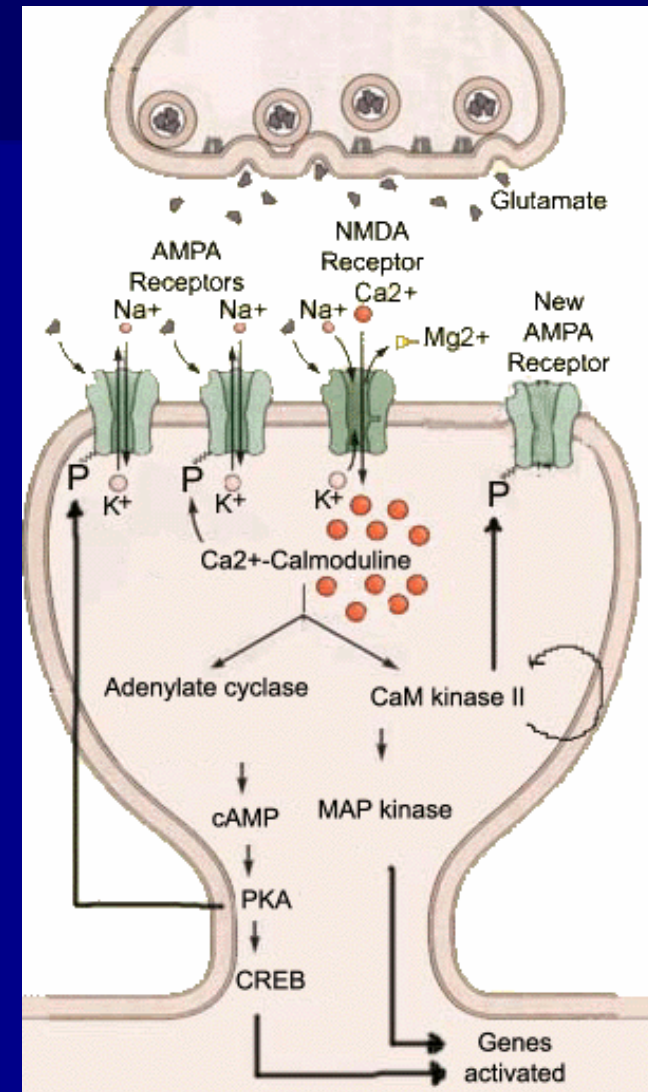
# Glutamát a schizofrenie

- Naopak, snížená funkce glutamatergního neuropřenaševého systému je dnes pokládána za jeden z možných faktorů patogeneze schizofrenie (tzv. glutamatergní hypotéza schizofrenie)
  - Dopaminerní hypotéza
  - Pro tuto teorii svědčí
  - Nález post-mortem u pacientů, které naznačují sníženou funkci Glu
  - Aplikace nonkompetitivních antagonistů NMDA receptorů (PCP, Ket, MK-801) vyvolává u zvířat i lidí stavy do jisté míry podobné psychóze (animální modely). U psychotických pacientů tyto látky způsobí výrazné zhoršení onemocnění.
  - Produkce a testování mutančních myší se zásahy do glutamatergního systému



# Glutamát a LTP

- *Glutamátergní LTP je podkladem změn v chování navozených zkušeností, tedy paměti.*
- AMPA receptory jsou zodpovědné za bazální hladinu excitace a rychlý synaptický přenos
- NMDA receptory se uplatňují především při plasticitě (jako např. LTP) a patologických stavech, neboť při klidovém membránovém potenciálu jsou blokovány hořčíkovým iontem
- Zvýšení koncentrace vápníku v důsledku aktivace NMDA receptorů může vést ke spuštění signálních kaskád, které se účastní neuroplastických změn

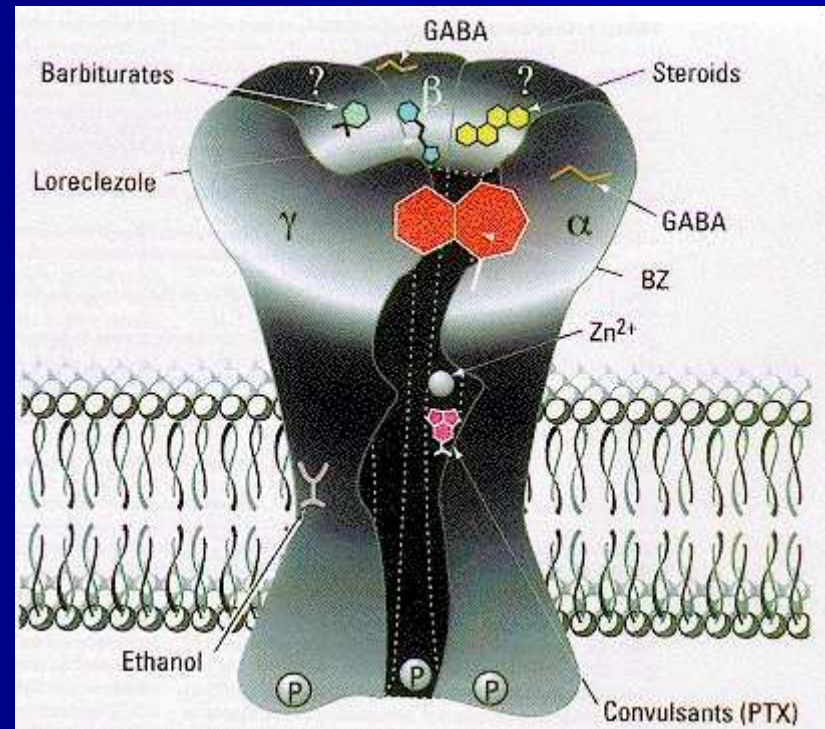


# Kyselina gama-aminomáselná - GABA

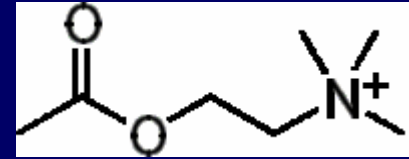
- Hlavní inhibiční neuropřenašeč v CNS, v mozkovém kmeni, míše a retině jeho úlohu hraje **glycin**
- **Udržuje rovnováhu inhibice s excitací, podílí se rovněž na regulaci svalového tonu.**
- Syntetizována z glutamátu prostřednictvím glutamátdekarboxylázy (vyžaduje pyridoxalfosfát jako kofaktor.
- Zajímavostí je, že u hmyzu působí GABA jako excitální neuropřenašeč a stimuluje činnostu určitých žláz
- Podobně může depolarizačně působit u obratlovců v ontogenezi
  - V případě GABA-A receptoru, jenž je ligandem řízeným chloridovým kanálem, je jeho účinek určen transmembránovým gradientem chloridových iontů, pokud skrze receptor proudí chlorid do buňky, dochází k hyperpolarizaci, pokud membránový potenciál odpovídá rovnovážnému potenciálu pro chlorid, dochází ke stabilizaci membrány snížením elektrického odporu buněčné membrány
- Váže se na specifické GABA receptory
  - **GABA<sub>A</sub>** - ionotropní, difúzně v CNS, především na inhibičních interneuronech
    - Antagonista - bikukulin, pikrotoxin - křečové jedy (využití v modelování epileptických fenoménů)
    - Agonista - muscimol.
    - Vazebná místa pro BZD, EtOH, neurosteroidy
  - **GABA<sub>B</sub>** - metabotropní, spřažené s G-proteiny
    - agonista - baclofen (klinicky užíván pro léčbu spazmů, byla testována i jeho potenciální antikonvulzivní a antiepileptická aktivita)
    - antagonisté - zpravidla nemají křečový účinek, potenciální kognitivní *enhancery*
  - **GABA<sub>C</sub>** - ionotropní, ale necitlivé k baklofenu, bikukulinu a pikrotoxinu, především retina, méně CNS
    - Dosti podobné GABA<sub>A</sub> receptorům

# GABA a chování

- Behaviorální účinky agonistů GABA receptorů - celkové snížení aktivity, poškození paměťové výkonnosti, ale často obtížně odlišitelné od celkové deprese organismu
- Antagonismus GABA<sub>A</sub> receptorů vede k epileptickým záchvatům, snížené funkce GABAeršní neurotransmise se patrně účastní patogeneze epilepsie
- Positivní allosterické modulátory - barbituráty, benzodiazepiny - anxiolytika, sedativa, hypnotika, myorelaxancia - terapeutické využití x tolerance, návyk
- Lokální injekce GABA<sub>A</sub> agonisty muscimolu (působí halucinogenně) např. do hipokampu se experimentálně používá jako inaktivace (alternativně k TTX), dojde k tak velké inhibici, že struktura je prakticky „vypnuta“
- GABA<sub>B</sub> antagonisté - potenciální využití k vylepšení kognitivních funkcí (SGS742 v klinických testech)



# Acetylcholin

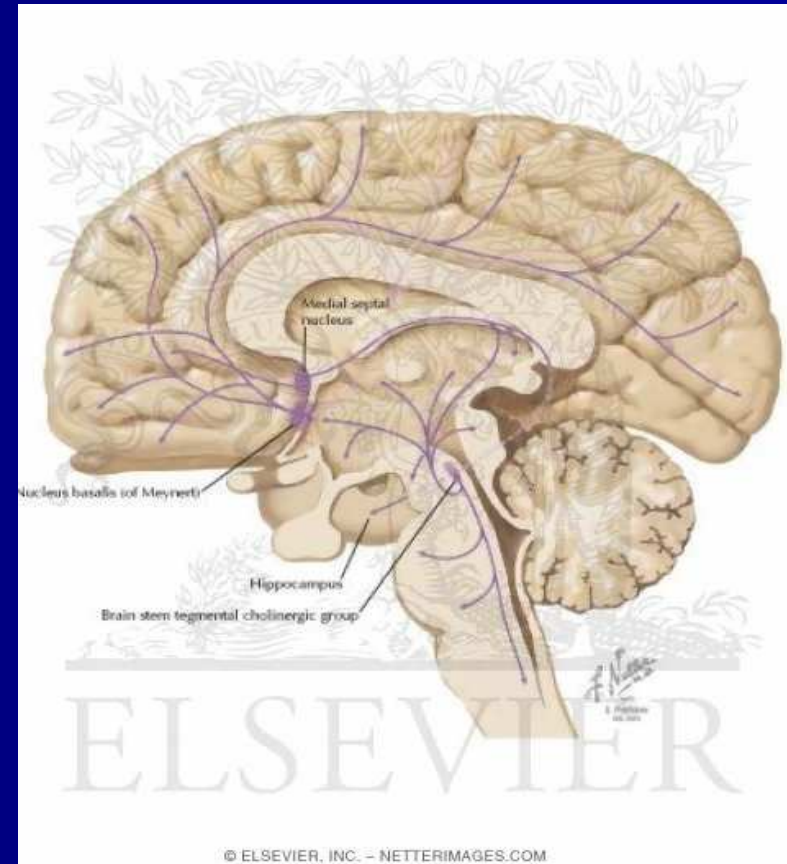


- **První popsáný neuropřenašeč** (Henry Dale - 1914, potvrzen Otto Loewim)
- Vyskytuje se jak v CNS tak na periférii, např. nervosvalové spojení... a parasymptická zakončení.
- V CNS se Ach účastní synaptické plasticity a rovněž procesů pozornosti, učení a paměti.
- Acetylcholin zvyšuje amplitudu synaptických potenciálů po indukci LTP v mnoha oblastech mozku (gyrus dentatus, CA1, piriformní kůra a neokortex)
  - Pravděpodobně prostřednictvím zvýšení NMDA aktivace nebo potlačením neurálních adaptačních mechanismů
- Syntetizován z cholinu a acetylkoenzymu A, cholin-*o*-acetyltransferázou
- **Působí na nikotinové (nAChR) a muskarinové (mAChR) receptory**
- Nikotinové receptory - ionotropní, excitační
  - Agonista - nikotin, karbachol, antagonist - tubokurarin
- Muskarinové receptory - metabotropní
  - Agonista - muscarin, antagonisté - atropin a skopolamin
- Acetylcholin degradován acetylcholinesterázou - inhibitory AchE - např: organofosfáty: insekticidy, nervové jedy

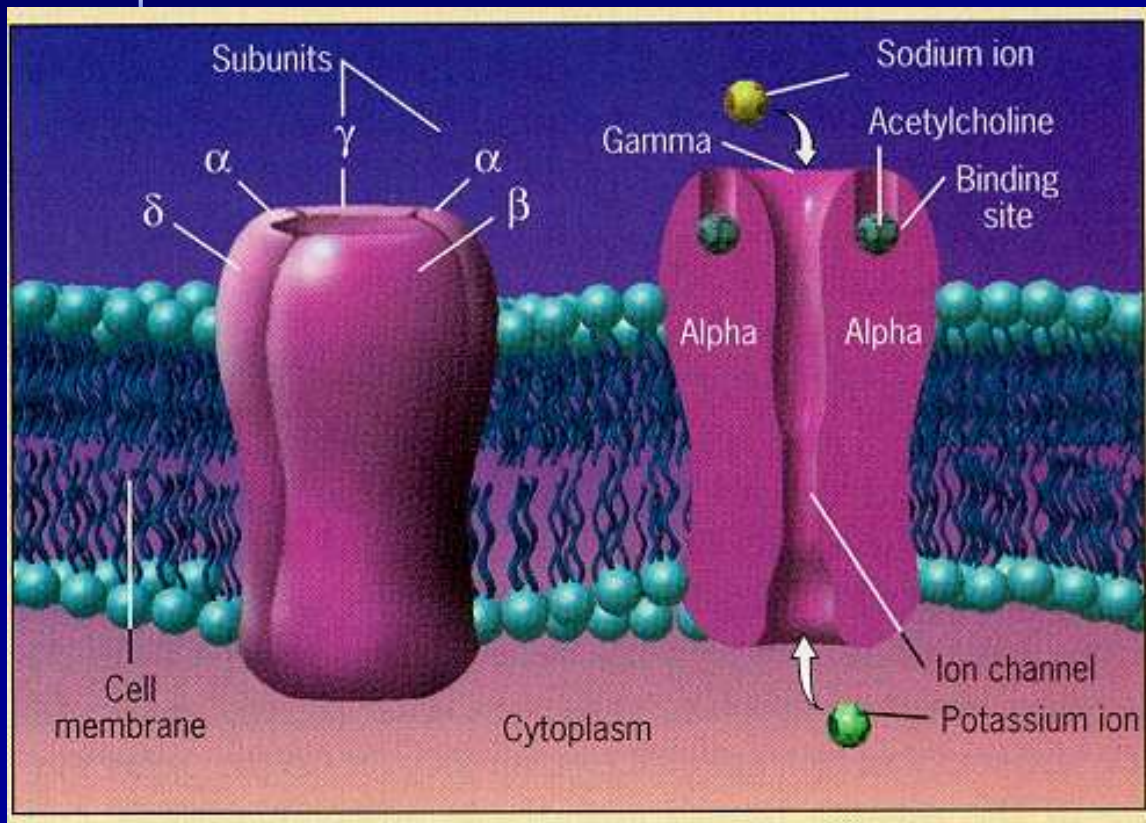


# Hlavní cholinergní dráhy

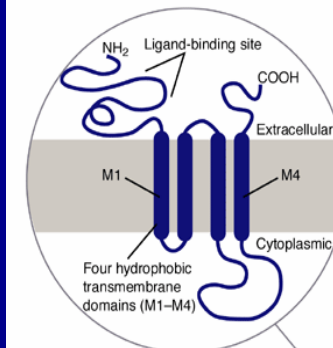
- *Pontomesencephalotegmentální komplex* působí především prostřednictvím M1 receptorů v mozkovém kmeni, hlubokých jádrech mozečku, jádrech mostu, locus coeruleus, nc. raphe atd.
- Projikuje také do thalamu, tekta, bazálních ganglií a bazí předního mozku
- Bazální Meynertovo jádro (*nucleus basalis Meynerti*) působí především na M1 receptory v neokortexu.
- Jádra mediálního septa účinkují především přes M1 receptory v hipokampu a neokortexu.



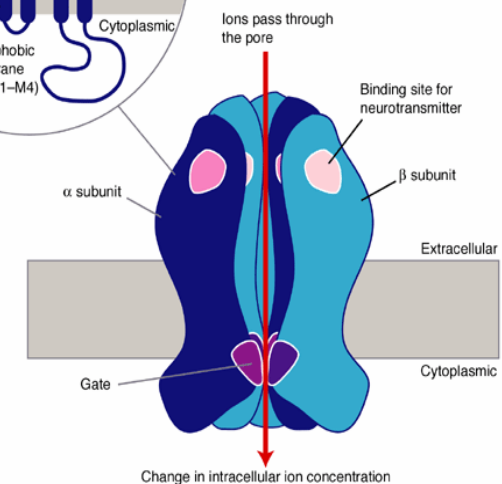
# Nikotinový acetylcholinový receptor



a One subunit of nAChR



b Cross-section of five assembled subunits (2 $\alpha$  + 3 $\beta$ ) of nAChR



Structure of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)  
Expert Reviews in Molecular Medicine © 1999 Cambridge University Press

Poprvé izolován a klonován z elektrického orgánu rejnoka (modifikovaná nervoalová synapse)

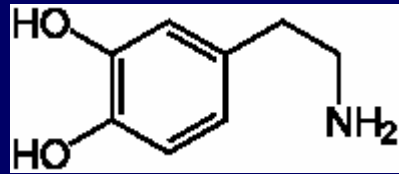
# Acetylcholin II

- Antagonisté mAChR - atropin, skopolamin - deliriogeny
- Atropin lokálně užíván k rozšíření zornic
- Botulotoxin (BTX) inhibuje výlev Ach, enzymatický jed, stačí velmi malé dávky, někdy využíván terapeuticky při spasmech a křečích
- Blokátory AchE - např. sarin, či insekticidní organofosfáty - dochází často ke smrti udušením - neschopnost relaxovat bránici
- Nervosvalové spojení (nAChR) - modelová chemická synapse - dobře prozkoumaná (viz. přednášky prof. Vyskočila)
- Agonistů AchR se užívá terapeuticky při léčbě myasthenie gravis a AD
  - Myasthenia - Autoimunitní choroba, tělo si vytváří protilátky proti acetylcholinovým receptorům - svalová slabost, únava, snížená schopnost pohybu

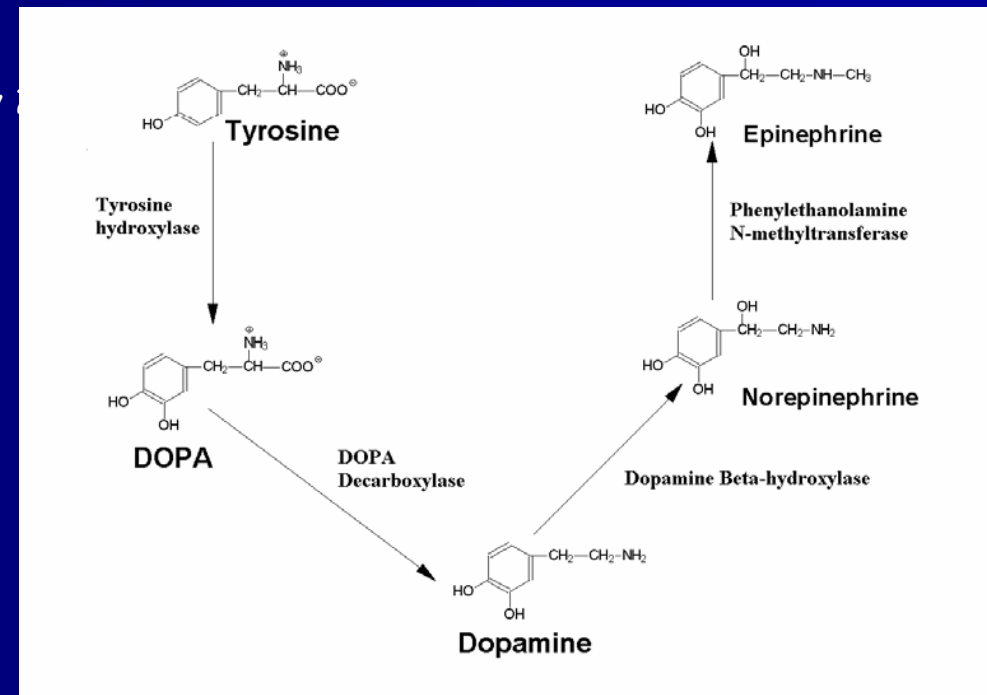
# Acetylcholin - mozkové struktury

- Komplex *pontomesencefalotegmentálních jader* - M1 receptory v mozkovém kmeni.
- Nucleus basalis Meynerti - inervuje především neokortex, pomocí muskarinových receptorů - *cholinergic basal forebrain*
- Jádra mediálního septa - inervují především hipokampus a neokortex
- Pro prostorovou paměť u zvířat je klíčová především inervace hipokampu ze septálních jader
- Při Alzheimerově nemoci dochází k degeneraci neuronů bazálního cholinergního systému (společně ze serotonergními drahami), poškození kognitivních funkcí.
- Aplikace antagonistů acetylcholinových receptorů, poškozuje pozornost, paměť, často dochází i ke změně motoriky, proto se často používá stereotaktická aplikace antagonistů
- Nikotin (agonista nAChR), zvyšuje vigilitu, pozornost, i kognitivní funkce (v některých experimentálních uspořádáních)

# Dopamin



- Jako neuropřenašeč objeven Arvidem Carlssonem v padesátých letech (Nobelova cena 2000)
- Chemicky patří ke katecholaminům
- Syntetizován z tyrozinu
- Působí na postsynaptické receptory 3 typů
- D1-like receptory
  - D1, D5 rec.
- D2-like receptory
  - D2, D3, D4
- Je zároveň prekurzorem noradrenalinu a adrenalinu

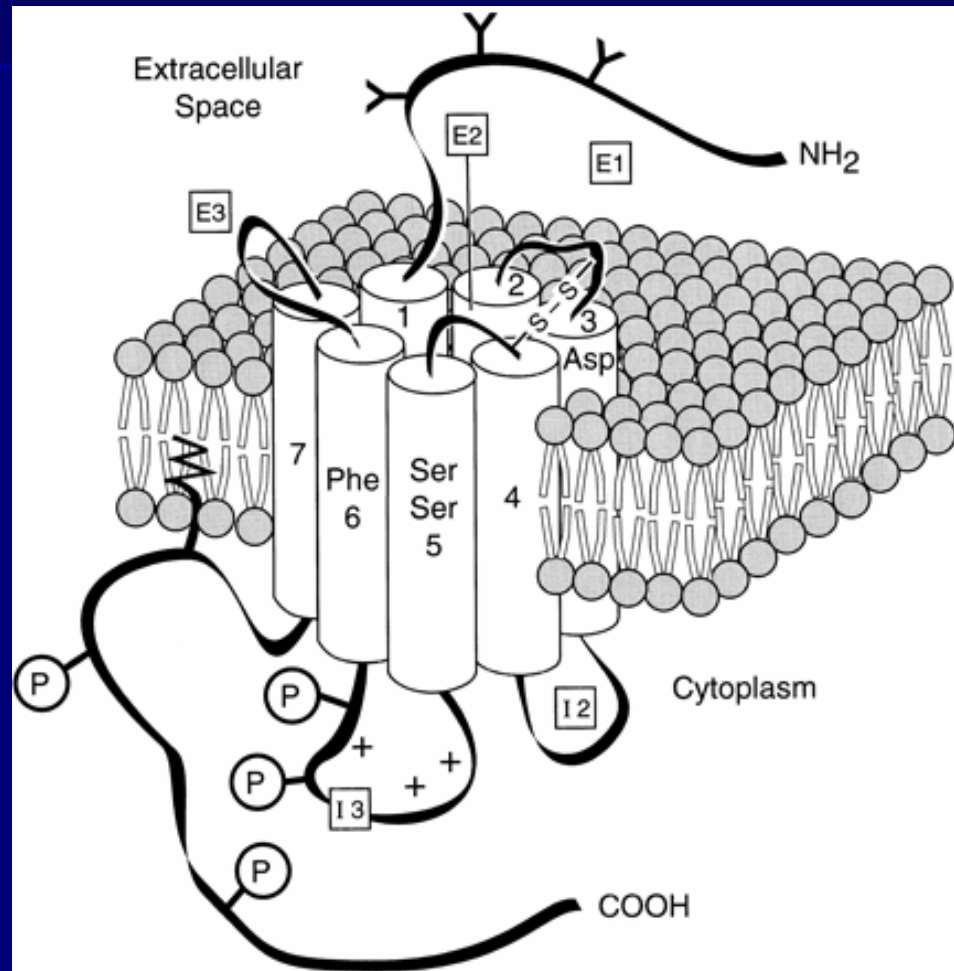


# Dopaminový D1 receptor

Metabotropní receptor

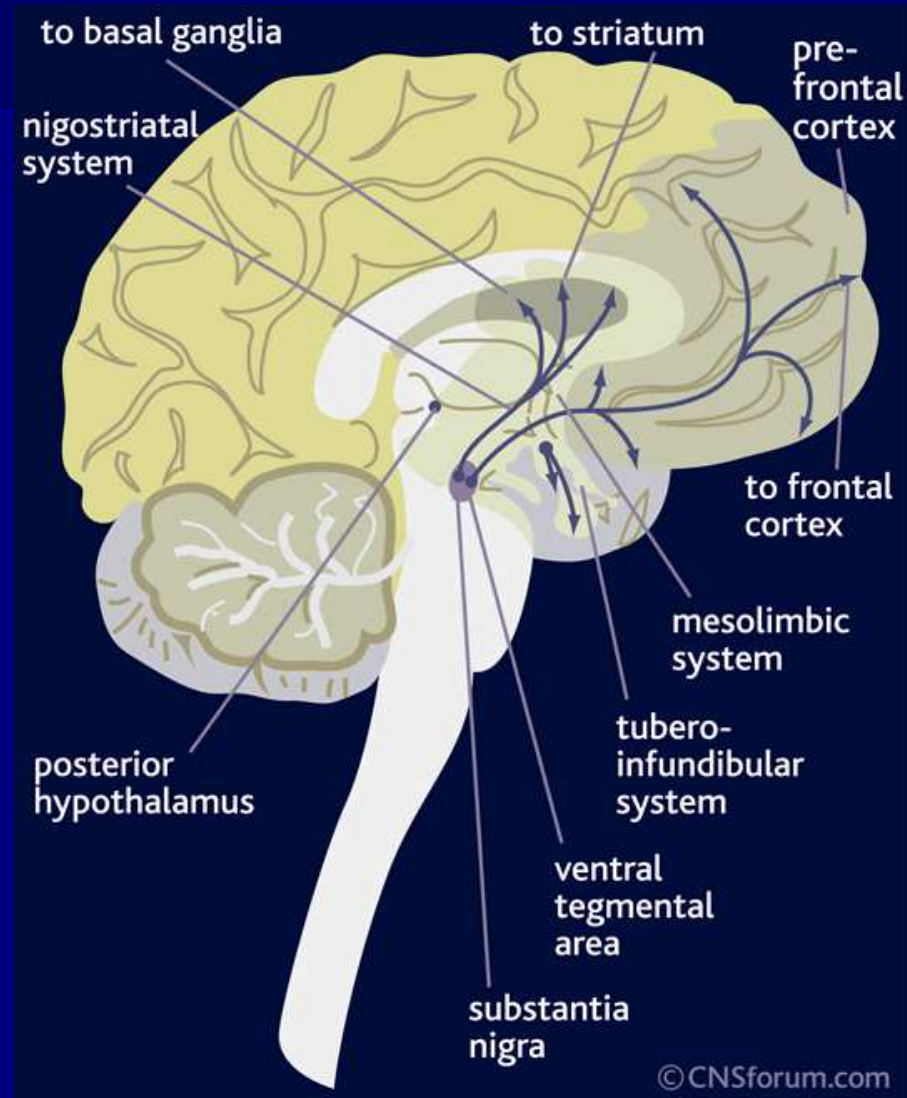
Transmembránové  
helikální segmenty

Intracelulárně  
vazebná místa pro  
fosorylaci



# Dopamin -struktury a dráhy

- Nigrostriatální systém - ze SN do striata (nc. caudatus, putamen)
- Mesolimbický systém (z VTA do nc. accumbens, ale i amygdaly, hipokampu)
- Mesokortikální systém - z VTA do prefrontální kůry, ale i dalších korových oblastí.
- Tuberoinfundibulární systém - menší okruh v hypotalamu



# Dopamin - behaviorální efekty

- Dopamin se účastní mnoha funkcí v CNS, reguluje motoriku, systém motivace a odměny, kognitivní funkce, inhibuje sekreci prolaktinu, v menší míře i afektivní systém (emocionalitu a náladu)

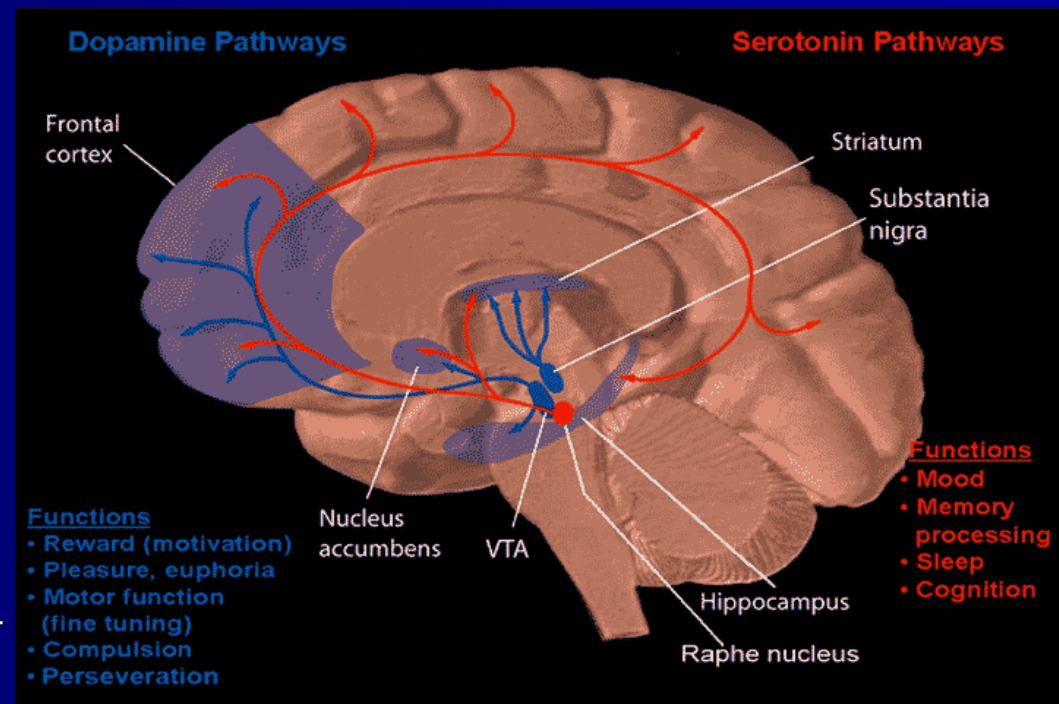
Zjednodušeně:

**Nigrostriatální systém** –  
regulace motoriky (dysfunkce u PD)

**Mesolimbický systém** –  
motivace a odměna  
(dysfunkce např. u závislosti)

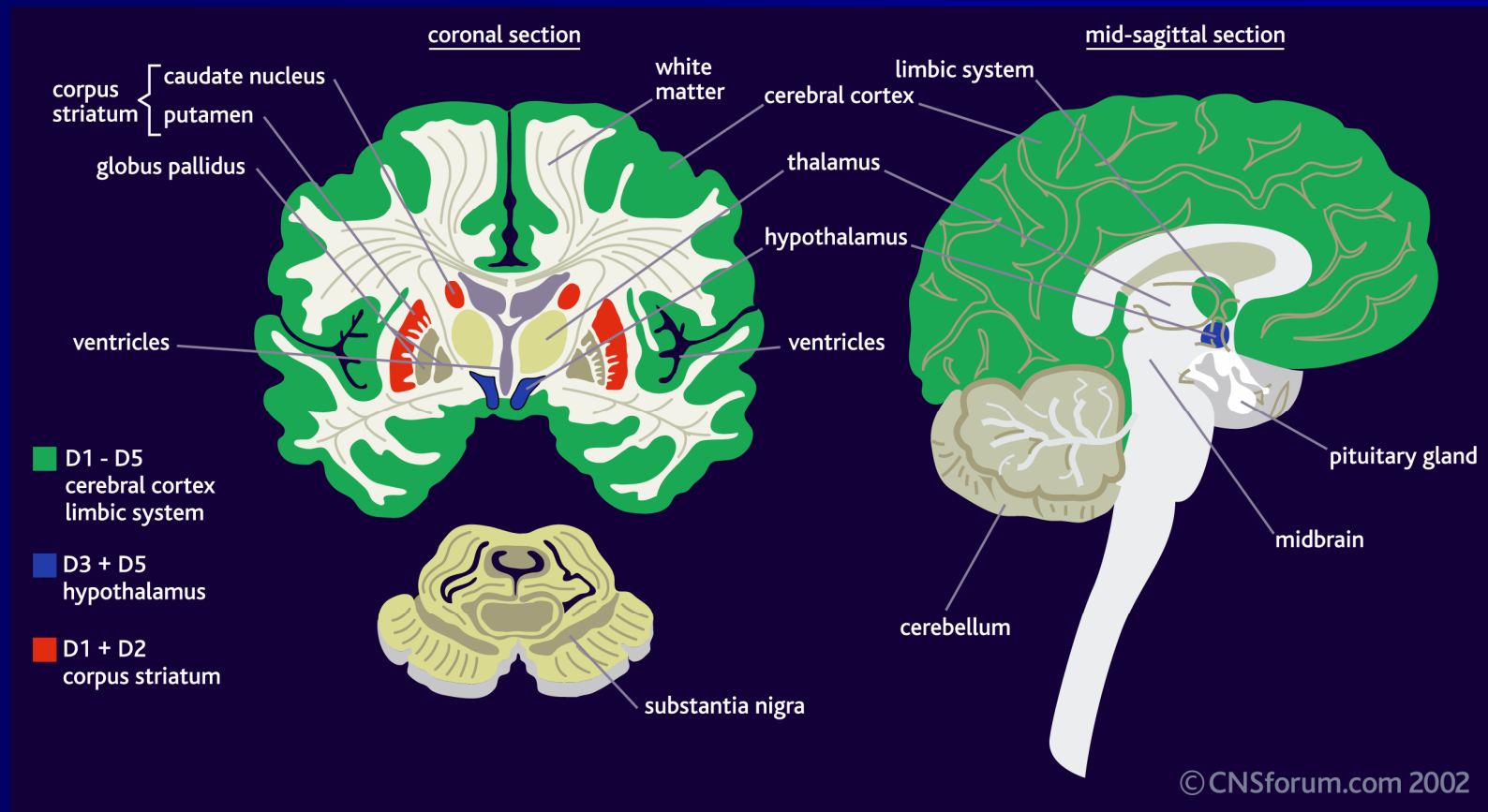
**Mesokortikální systém** –  
kognitivní funkce

**Tuberoinfundibulární systém** –  
regulace sekrece prolaktinu





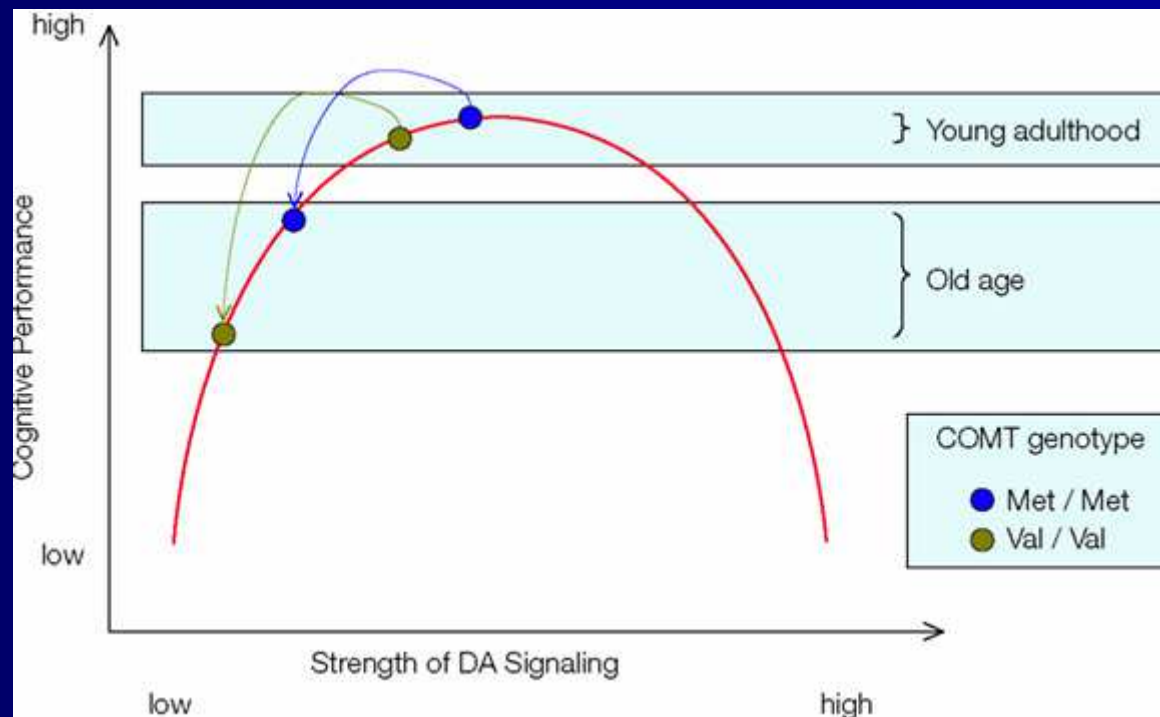
# Distribuce dopaminových receptorů v mozku



# Dopamin a chování

- Dopaminergní neurony v mesolimbickém systému fázicky reagují na prezentaci odměny, náhlý výlev dopaminu patrně funguje jako signál pro systémy řídící behaviorální akce, že dané chování vede k odměně.
- Problematika návykových látek - také způsobují výlev dopaminu, avšak v mnohem větší míře než přirozená odměna (až několikanásobně), signál navíc nedesenzitizuje
- Dopaminergní systém v prefrontální kůře se výrazně účastní vyšších kognitivních funkcí, zejména D1 receptory - existuje určité úzké rozmezí dopaminového signálu, které vylad'uje kognitivní funkce v PFC - pokud aplikujeme do PFC antagonisty anebo vyšší koncentrace agonistů, dojde k poškození kognice
- Rovněž dopaminergní D2-like receptory ve ventrálním hipokampu se účastní modulace prostorového chování
- D1 receptory v dorzálním hipokampu regulují perzistenci paměťové stopy

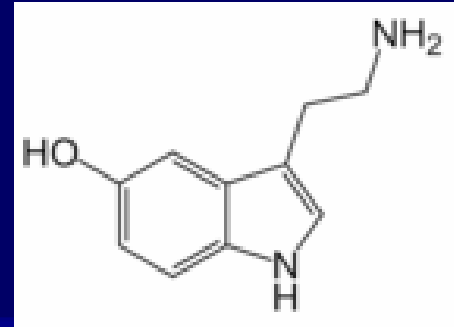
# Optimální vyladění D1 neurotransmíse a kognitivních funkcí v PFC



# Dopamin - patofyziologie

- Degenerace dopaminergních neuronů v substantia nigra - Parkinsonova nemoc - neschopnost provádět hladké koordinované pohyby, rigidita, tremor
- Role dopaminu v patogenezi závislostí  
- více např. MUDr. T. Páleníček (Neurobiologie závislostí, 3. LF)
- Dysfunkce dopaminového systému u schizofrenie - v mesolimbickém systému hyperaktivita D2, souvisí s pozitivními příznaky (halucinace, bludy), mnoho antipsychotik blokuje D2 receptory.
- Nadměrná blokáda D2 receptorů však vede k extrapyramidovým příznakům - ztuhlost apod.
- Dopaminová hypotéza schizofrenie - dnes konfrontována s glutamatergí hypotézou.
- Nadměrná funkce dopaminergního systému přítomna i u jiných onemocnění, např. obsedantně -kompulzivní porucha

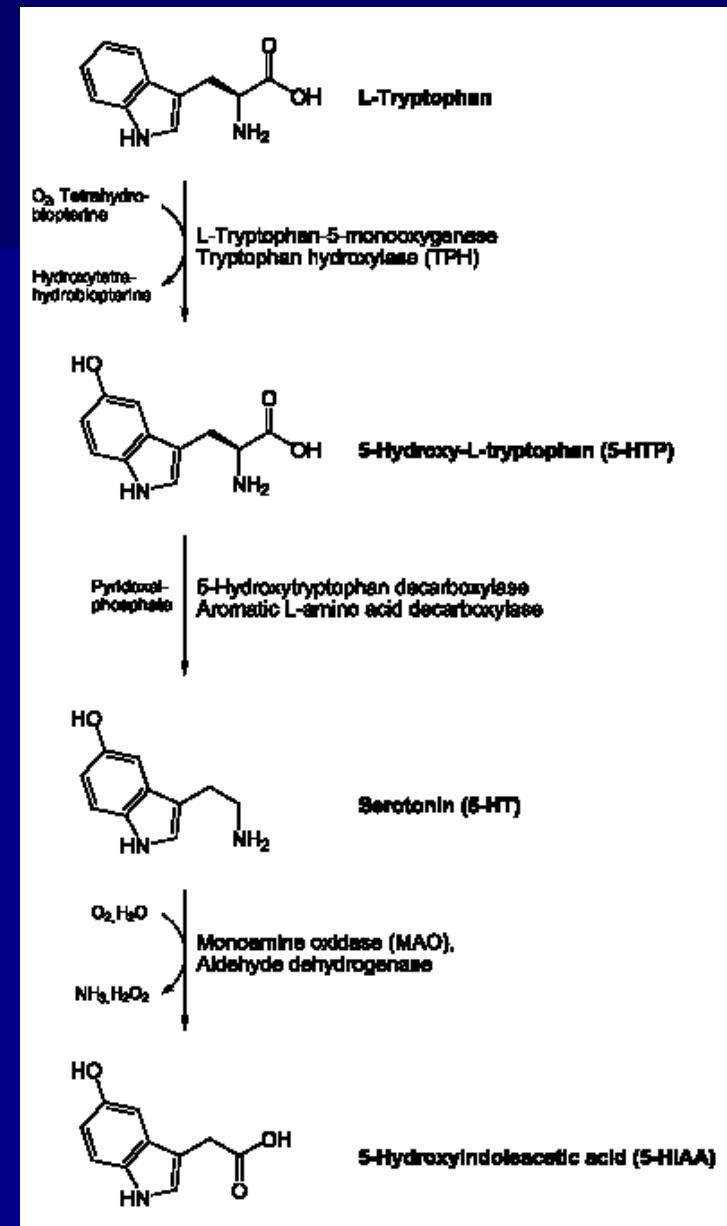
# Serotonin - 5-HT



- Chemicky patří mezi indolaminy, odlišná struktura od katecholaminů.
- Neurony uvolňující serotonin jsou lokalizovány především v rafeálních jádrech v mozkovém kmeni (nc. raphe) a difúzně inervují mnoho oblastí mozku (včetně neokortexu, hipokampu, apod.)
- Kaudální rapheální jádro inervuje především cerebellum, a spinální míchu
- Rostrální dorzální rapheální jádra inervují
  - Thalamus
  - Striatum
  - Hypothalamus
  - Amygdala
  - Nucleus accumbens
  - Neocortex
  - Cingulate gyrus
  - Cingulum
  - Hipokampus

# Serotonin

- Syntetizován z aromatické aminokyseliny tryptofanu (tryptofanová deplece - výzkumný nástroj)
- Působí na receptory mnoha tříd
- Účastní se modulace afektivních funkcí (emocionality, nálady), agrese, krmení a hladu, tělesné teploty, spánku, sexuality ale patrně moduluje i kognitivní funkce



# Serotonin - receptor

- 5-HT1 *Gi/Go* coupled decreasing cellular levels of cAMP
  - 5-HT2 *Gq/G11* coupled increasing cellular levels of IP3 and DAG
  - 5-HT3 ligand-gated Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> cation channel
  - 5-HT4 *Gs* coupled increasing cellular levels of cAMP
  - 5-HT5A *G* protein coupled
  - 5-HT7 *Gs* coupled increasing cellular levels of cAMP
- Mnoho léků působí na 5-HT systém, např. antidepressiva, anxiolytika, antiemetika, antipsychotika, antimigrenika

Halucinogeny - psilocin, DMT, meskalin, LSD - agonisté serotoninových (především 5-HT2) receptorů

- MDMA způsobuje release 5-HT ze synaptických váček.

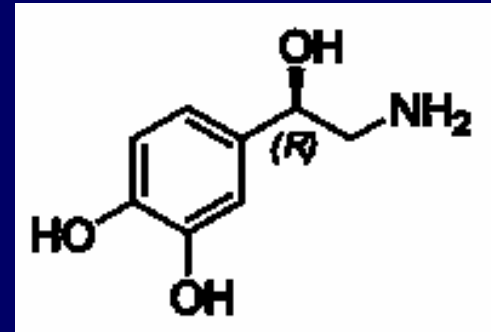
Antagonisté 5-HT 2A/2C receptorů (např. ritanserin) mohou mít příznivý účinek ke zmírnění kognitivních příznaků u psychotických onemocnění

# Serotonin - antidepresiva

- **IMAO** - blokují odbourávání serotoninu a tím zvyšují jeho koncentraci v presynaptických zakončeních a ve štěrbině- mají mnoho nežádoucích účinků
- **SSRI** -blokují zpětné vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbině, tím prodlužují jeho synaptickou aktivitu (dochází rovněž k desenzitizaci presynaptických 5-HT receptorů, která trvá delší dobu a je patrně příčinou latence nástupu antidepresivního účinku (2-4 týdny)
- **Tricyklická antidepresiva** blokují vychytávání serotoninu a noradrenalinu, rovněž mohou mít nežádoucí účinky
- Nedávno bylo prokázáno i **významné neurotrofické působení SSRI** antidepresiv - pozitivní vliv na tvorbu nových neuronů (neurogenezi) v některých oblastech mozku, především hipokampu



# Noradrenalin



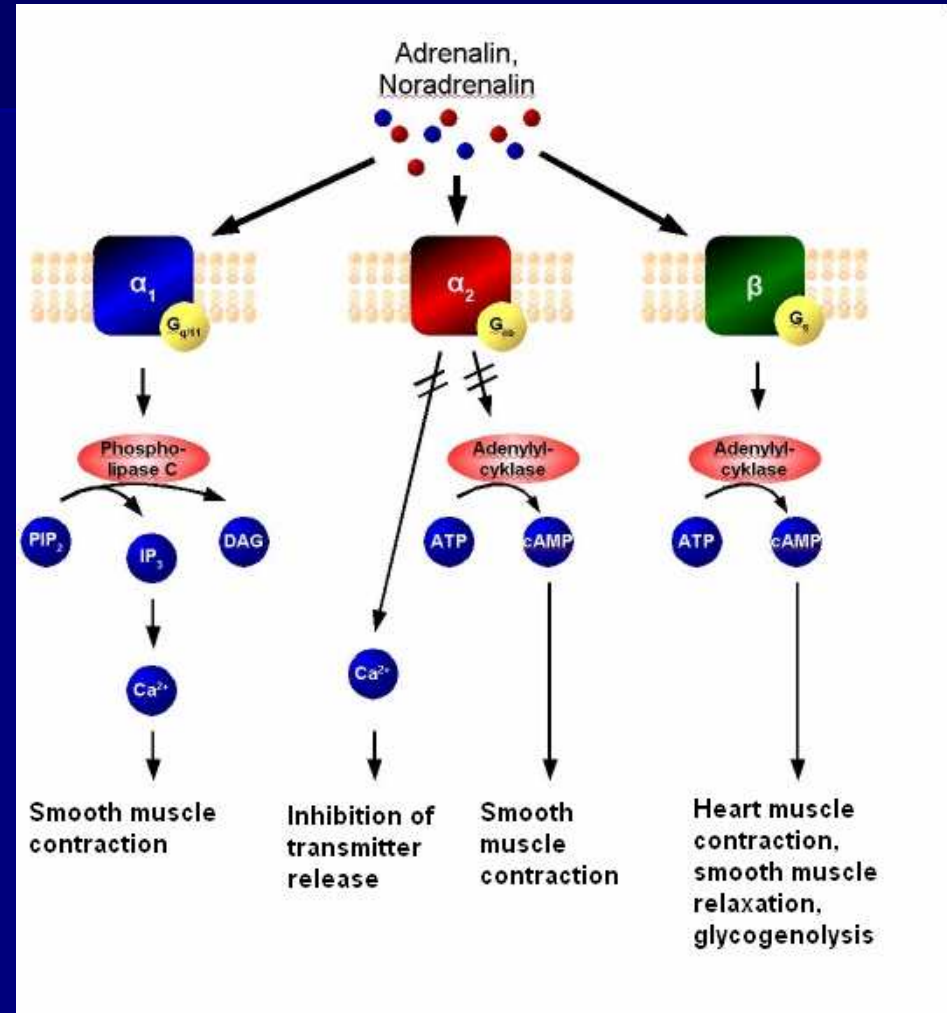
- Noradrenalin (*norepinephrine*) a v menší míře adrenalin se kromě mechanismů na periférii (sympatické nervstvo) a hormonální akce (v krevním oběhu) účastní i pochodů v CNS.
- Noradrenalin je syntetizován z dopaminu enzymem dopamin-betahydroxylázou)
- Hormonální akce noradrenalinu a adrenalinu - hormon rychlé stresové odpovědi (x kortikosteron) a zodpovědný za přípravu organismu na na odpověď typu „útěk nebo boj“
- Noradrenergní neurony jsou koncentrovány především v jádru mozku kmene zvaném *locus coeruleus*, odkud je inervován neokortex, limbický systém, alei hřbetní mícha

# Noradrenalin

- Noradrenalin - jeho uvolňování zvyšuje vigilitu a arousal (bdělost), rovněž hraje roli v pozornosti a také v systému motivace a odměny
- Noradrenalin - reguluje odpověď organismu na akutní stresory, a to působením jak v CNS, tak na periférii (srdeční akce, stahy svalstva, glykogenolýza, inhibice výdeje insulinu)
- Účastní se rovněž kognitivních funkcí - z části ovšem spíše modulačně.
- Má však klíčovou roli v konsolidaci paměťových stop (viz obecné aspekty paměti). V konsolidaci do dlouhodobé paměti hrají roli především beta-adrenoceptory (u strachově zbarvených paměťových stop), v menší míře i alfa receptory

# Noradrenalin - receptory

- $\alpha$  - adrenoceptory
  - $\alpha_1$  - především poststynapticky
  - $\alpha_2$  - více presynapticky, inhibiční autoreceptory
- $\beta$  -adrenoceptory
  - $\beta_1, \beta_2, \beta_3$
- Všechnu třídy mají ještě podtypy označované písmeny, které se liší afinitou k ligandům aj.



# Noradrenalin – behaviorální účinky a klinika

- Noradrenalin hraje důležitou úlohu v procesech bdělosti a pozornosti, ale částečně i v systému odměny.
- **Nedostatečná funkce adrenergního systému společně s dopaminergním je podkladem ADHD (attention-deficit/ hyperactivity disorder; dříve lehká mozková dysfunkce - „zlobivé“ děti...)**
  - Methylphenidát (ritalin), v U.S. také dextroamphetamin- zvyšují hladiny NA a DA
  - Atomoxetin - selektivně blokuje reuptake NA - menší návykový potenciál
- Svoji roli hraje také při depresi - některá antidepresiva (SNRI, tricyklicka) inhibují zpětné vychytávání NA ze synaptické štěrbině.... SNRI mají také vliv na dopamin



# Závěrečné poznámky

- Jednotlivé neuropřenašečové systémy se podílejí na řízení či regulaci procesů chování a učení
- Některé neuropřenašečové systémy se účastní přímo řízení kognitivních funkcí (Glu), některé ovlivňují více spíše související procesy (např. afektivní komponenty paměťových funkcí jsou výrazně modulovány serotoninem)
- Nečiní tak izolovaně, jsou propojeny složitým systémem vzájemných interakcí, a to jak prostřednictvím spojení mezi jednotlivými mozgovými strukturami, tak mezi neurony, tak i na intracelulární úrovni.
- Důsledek experimentálních manipulací na jednotlivých neuropřenašečích je u různých typů chování kvantitativně i kvalitativně odlišný.

