

Neuropřenašeče, chování a paměť



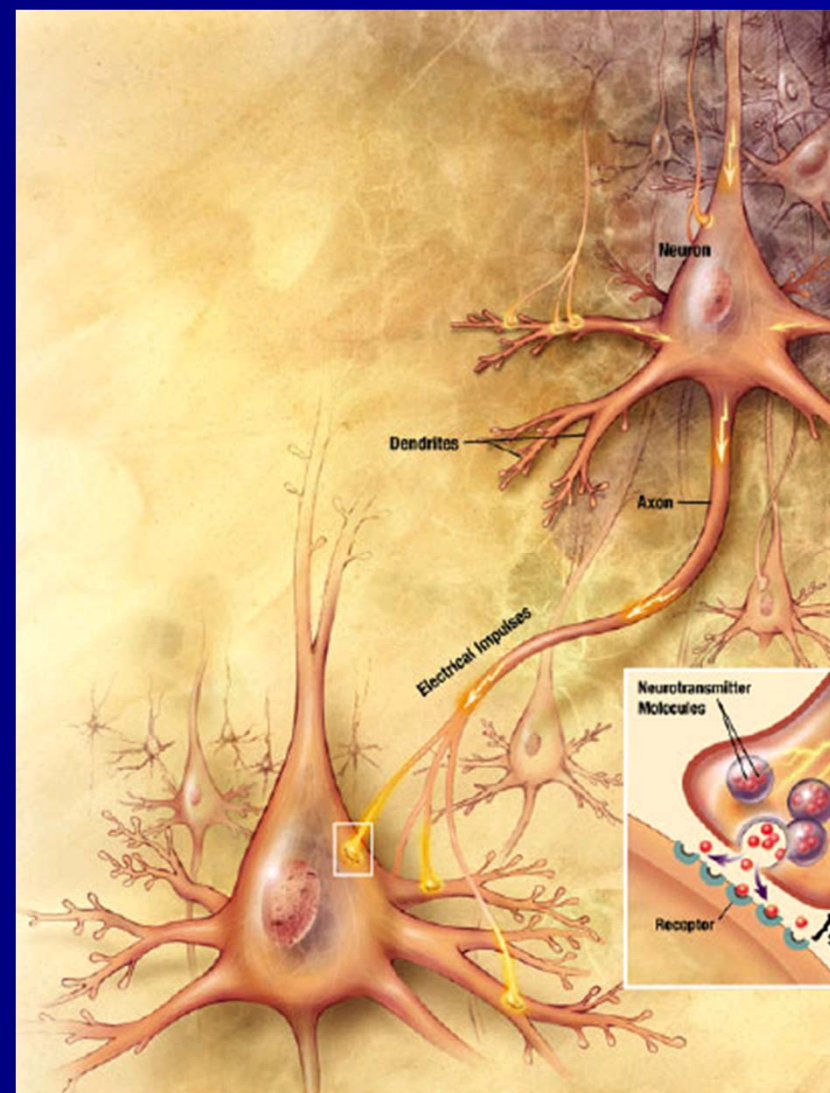
Co se dozvíme?

Definice neuropřenašeče

Receptory

Mechanismy působení a účinku
vybraných neuropřenašečů

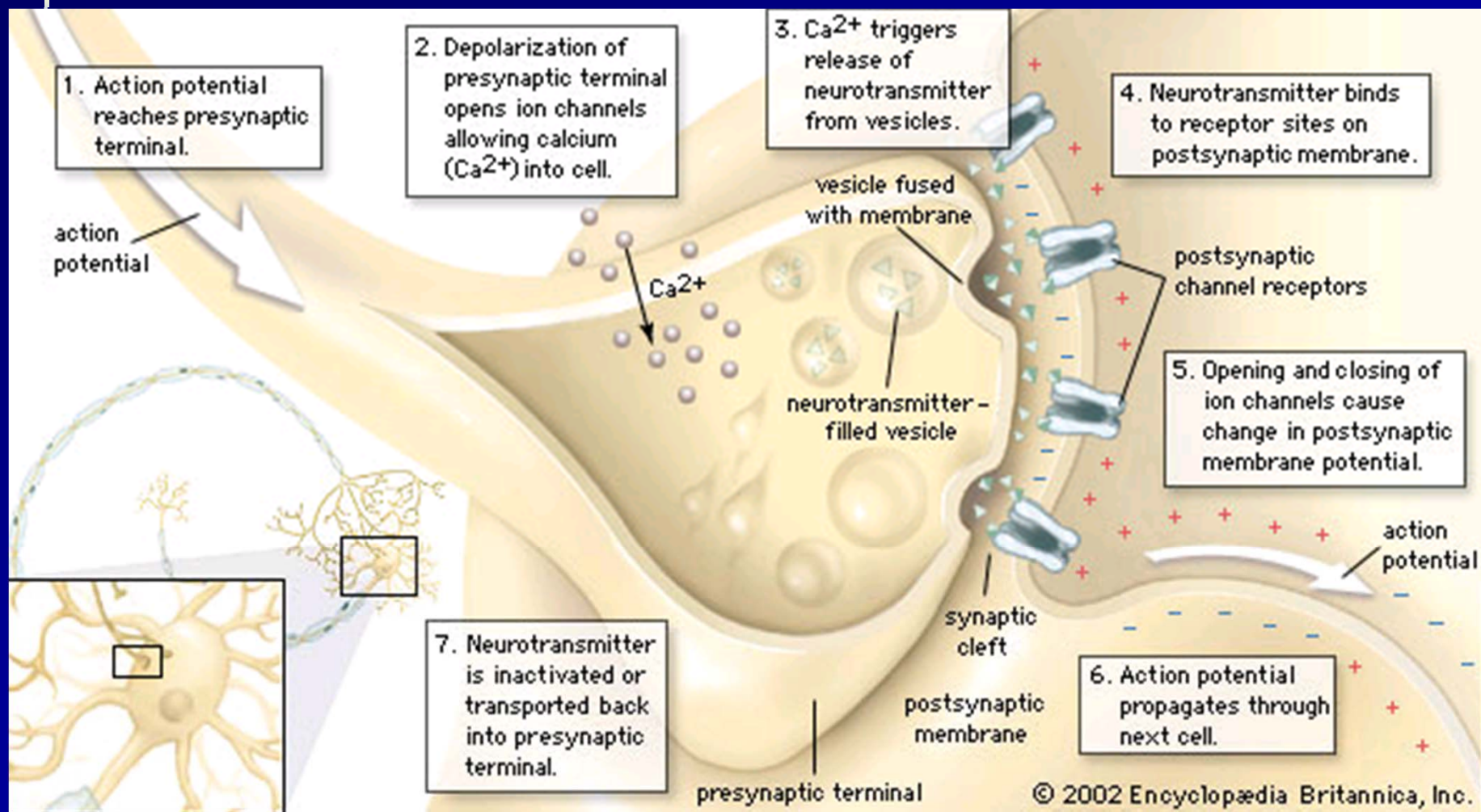
Behaviorální efekty a role
neuropřenašečů



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 funkce, 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

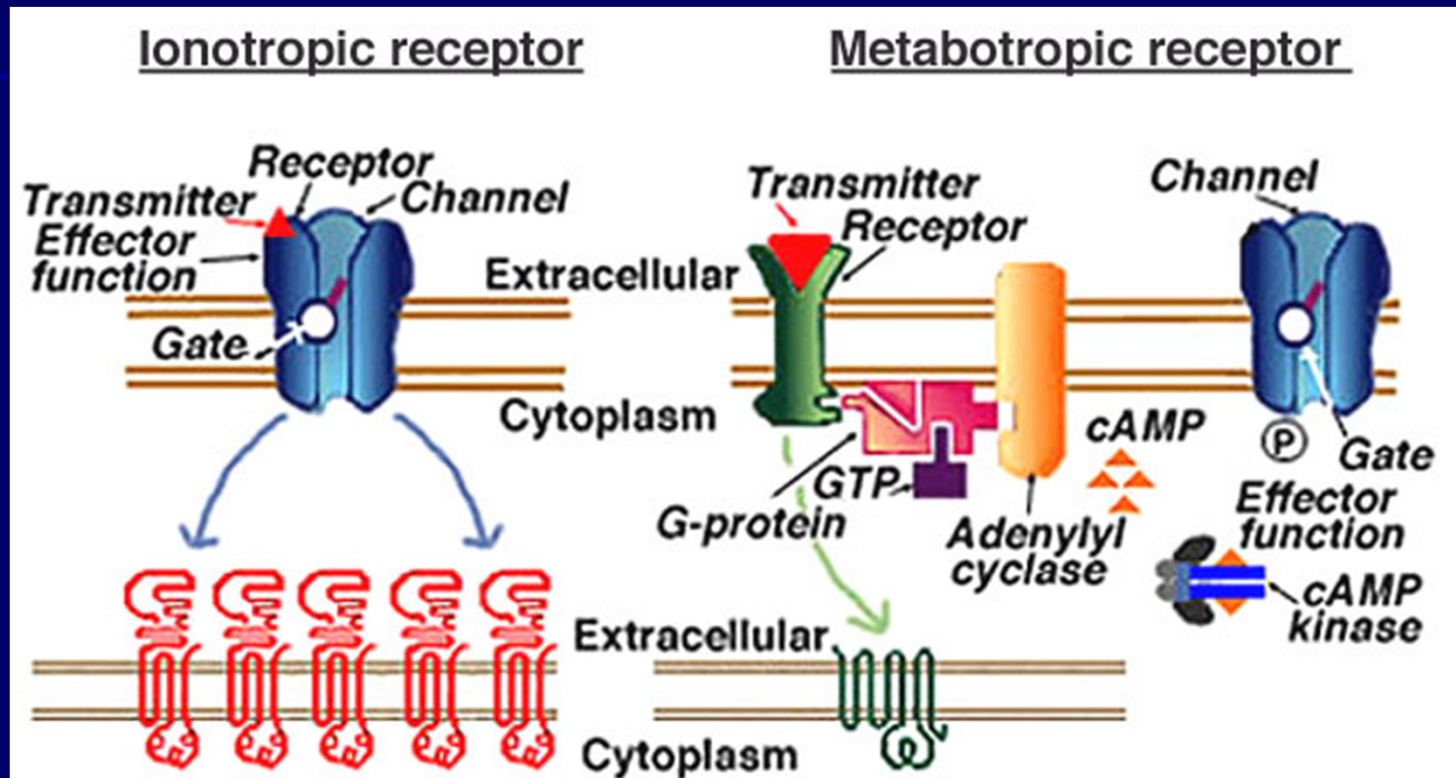


Fig. 5a. Ionotropic receptors and their associated ion channels form one complex (top). Each iGluR is formed from the co-assembly of multiple (4-5) subunits (From Kandel et al., 1991).

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

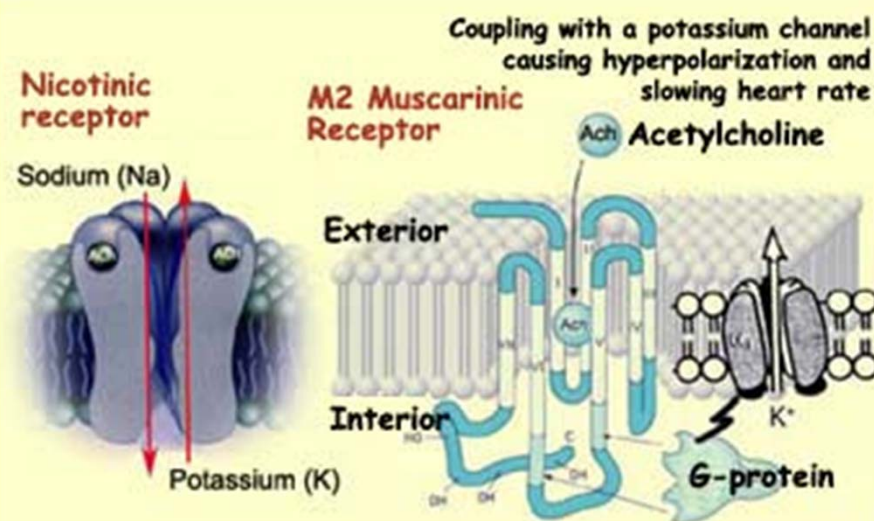
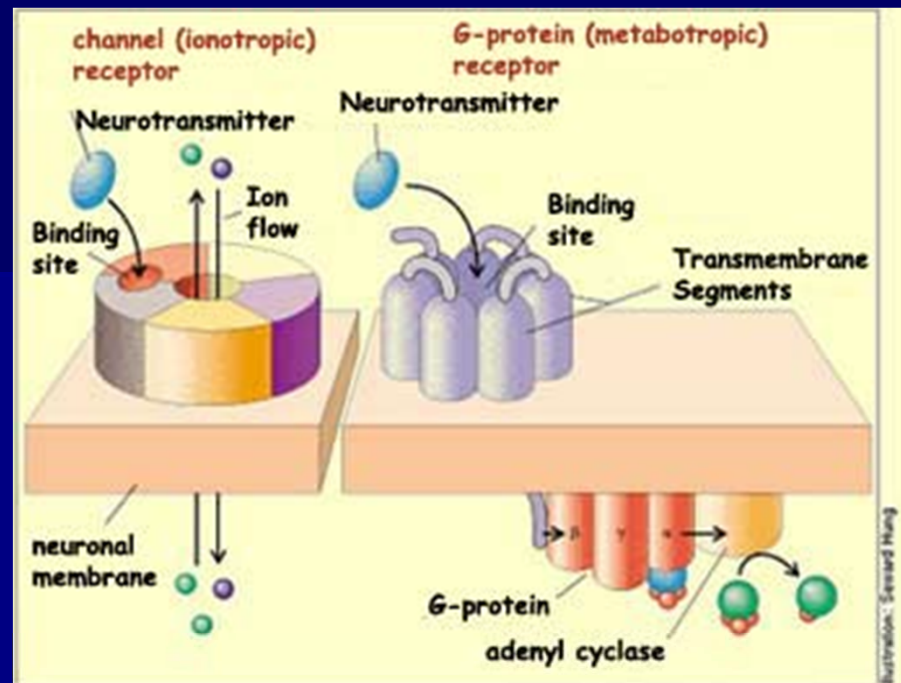
Součástí proteinové struktury receptoru je iontový kanál

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

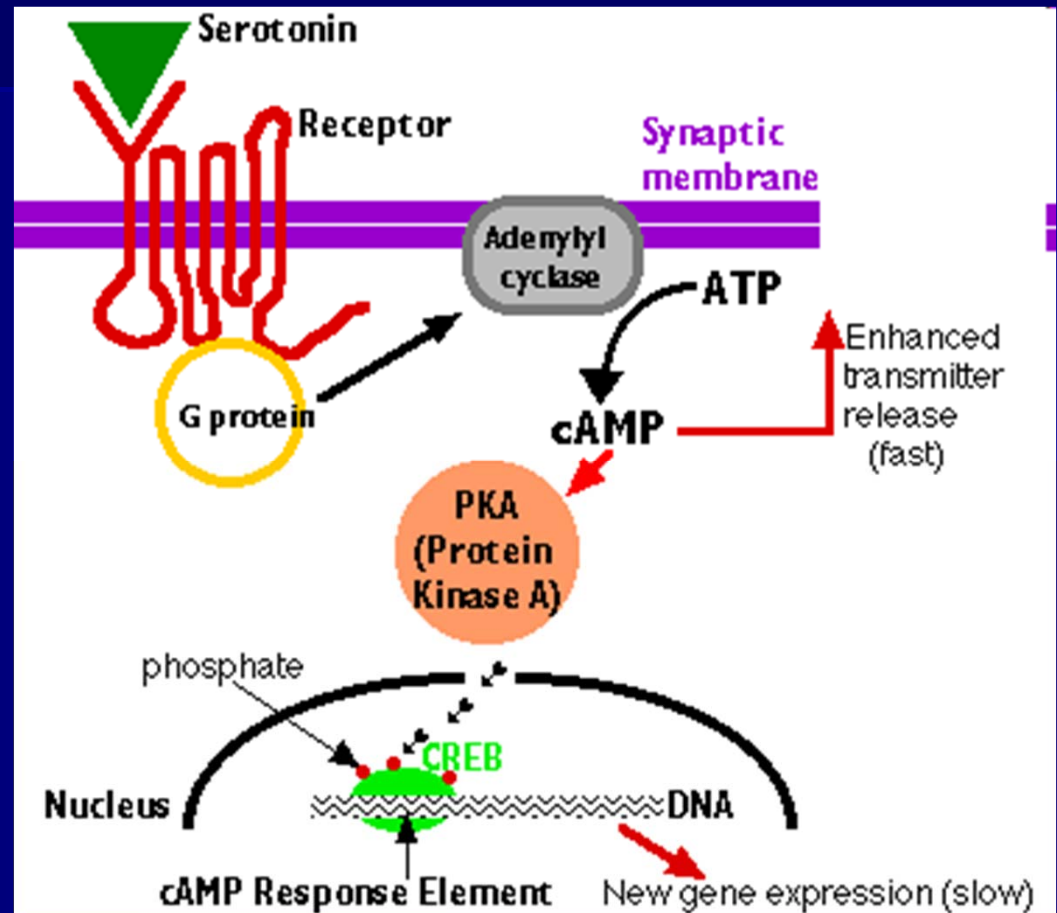
Označovány též jako receptory spřažené s *G*-proteinem (angl. *G*-protein coupled receptors; GPCR)

Vazba ligandu vyvolá aktivaci signálních kaskád zprostředkovanou *G*-proteinem

Aktivace adenylylcyklázy - tvorba cAMP (duhý posel)

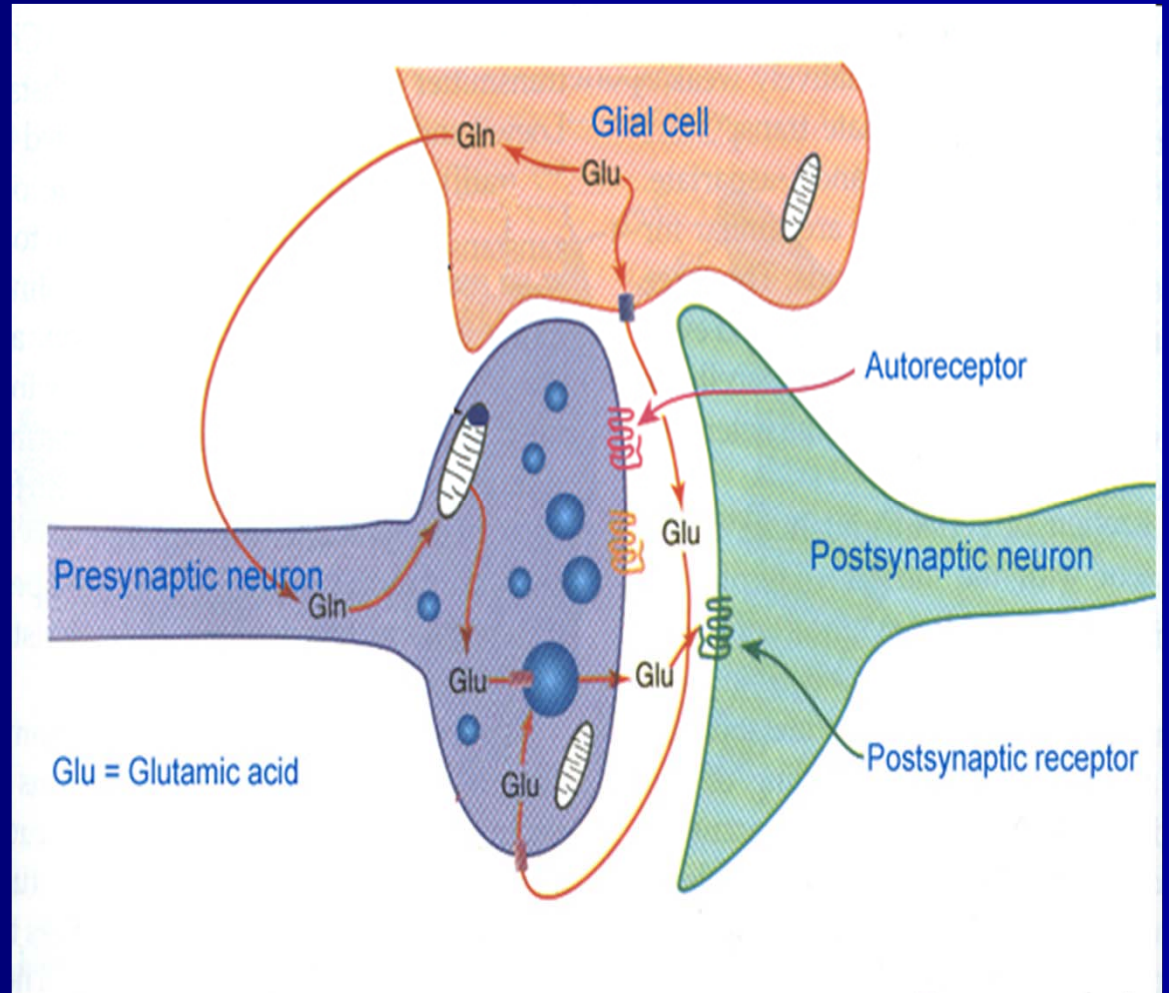
Aktivace fosfolipázy *C* - štěpí fosfolipidy na DAG a IP3 - druzí poslové

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

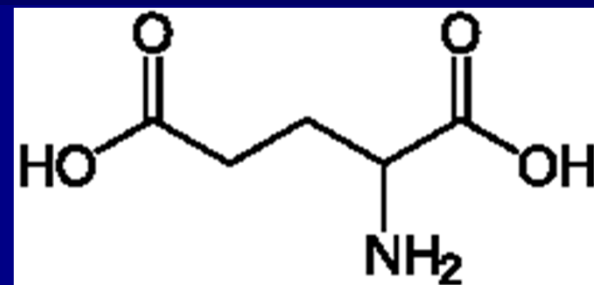
- Agonista - vyvolá odpověď stejnou jako endogenní ligand, změni aktivitu receptoru a buňky
 - Plný, parciální, inverzní agonista (druhý má sníženou účinnost, třetí vyvolává opačnou fyziologickou odpověď než plný agonista)
 - Antagonista - váže se, ale nevyvolá odpověď receptoru
 - Kompetitivní - váže 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

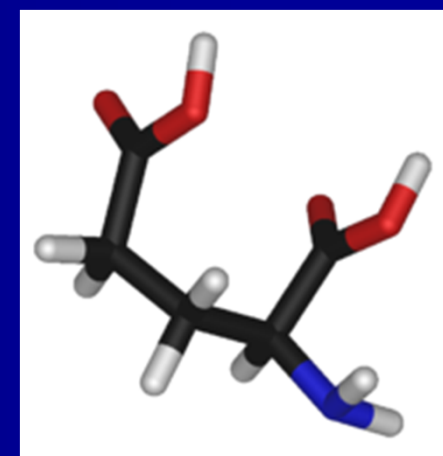
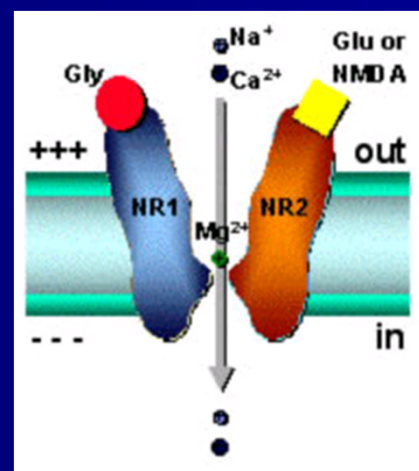
- Chemická klasifikace nízkomolekulárních NP
 - Acetylcholin (Ach)
 - Biogenní aminy (katecholaminy, monoaminy: noradrenalin, adrenalin, dopamin, serotonin, histamin)
 - Aminokyseliny (GABA, glutamát, aspartát, glycin)
 - Puriny (Adenosin, ATP, GTP)
 - a dalšípeptidy (již několik desítek)
- Základní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

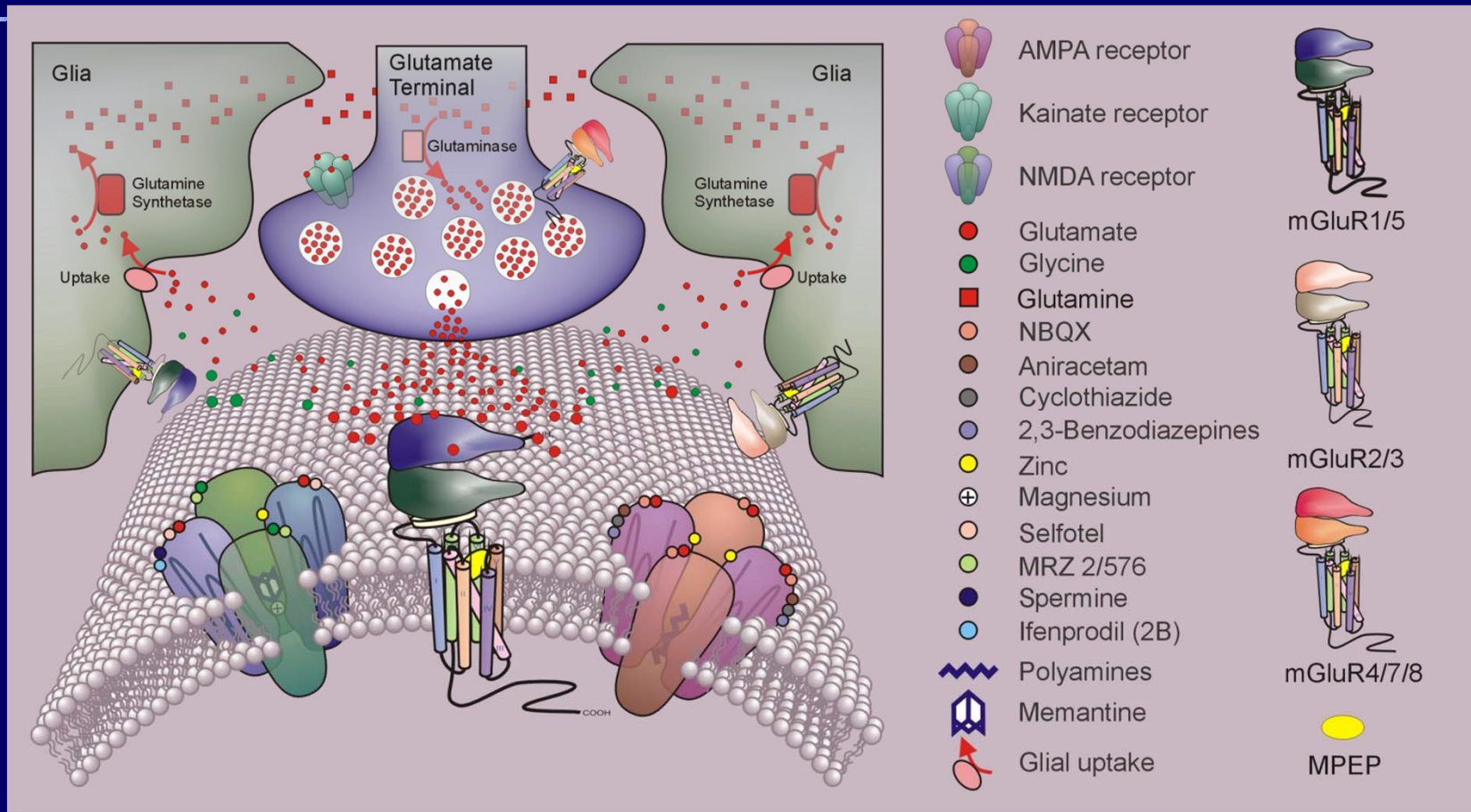


Glutamát



NMDA receptor

Fyziologie glutamátu



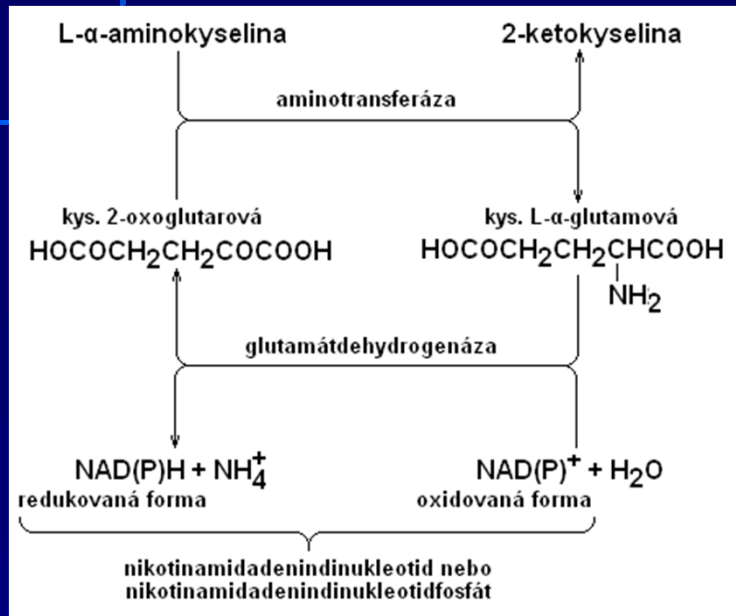
Glutamát

Poměrně běžný meziprodukt metabolismu aminokyselin

Obsahuje chirální jádro- D, L - stereoizomery

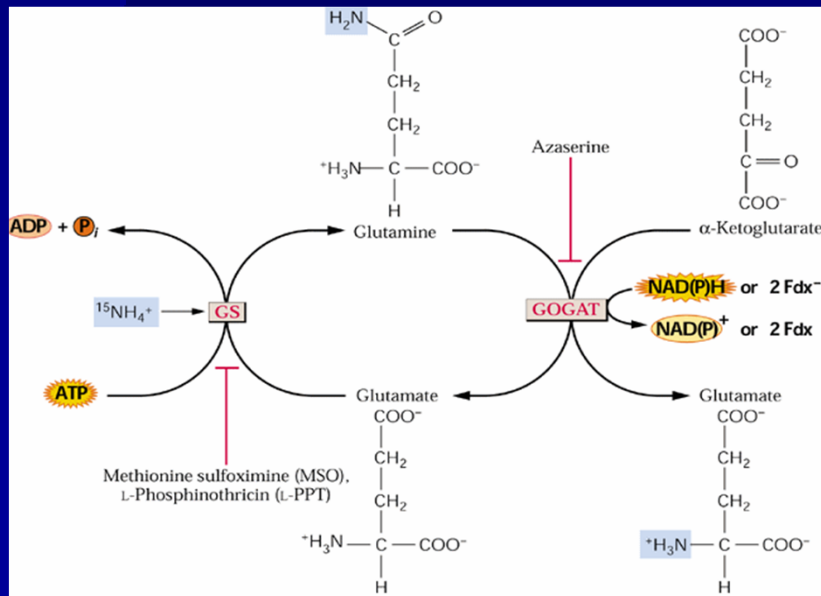
Kyselá aminokyselina - 2 COOH skupiny

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

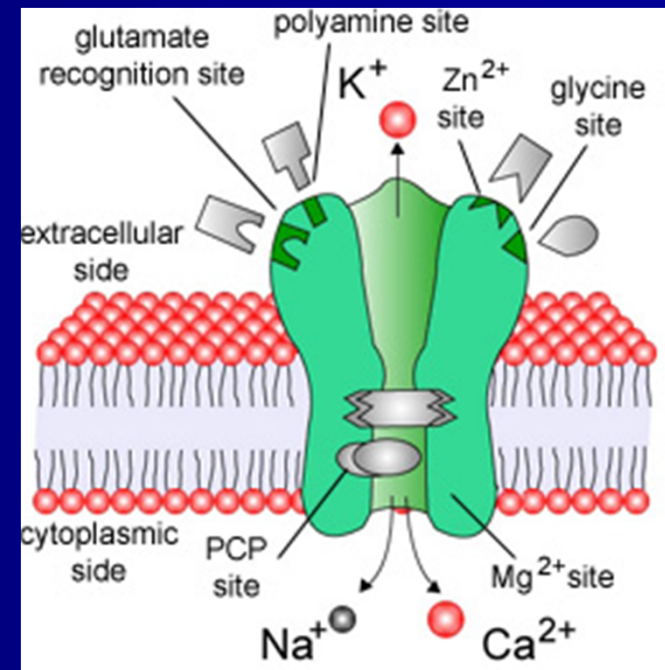
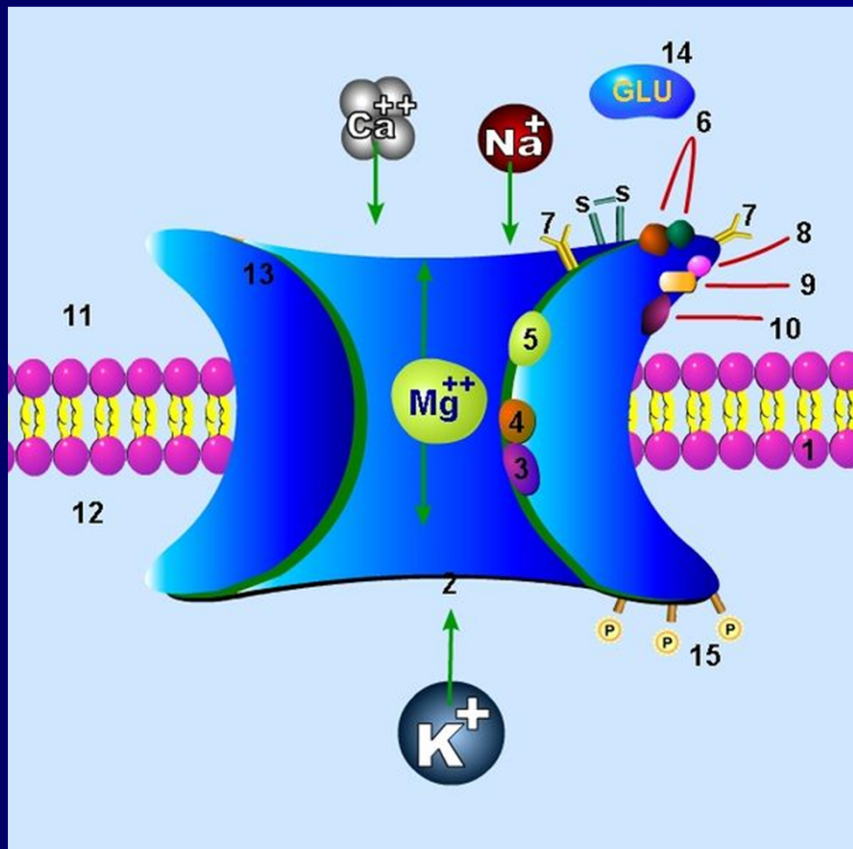


Uskladněn v synaptických váčcích, po výlevu interaguje s glutamátovými receptory

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

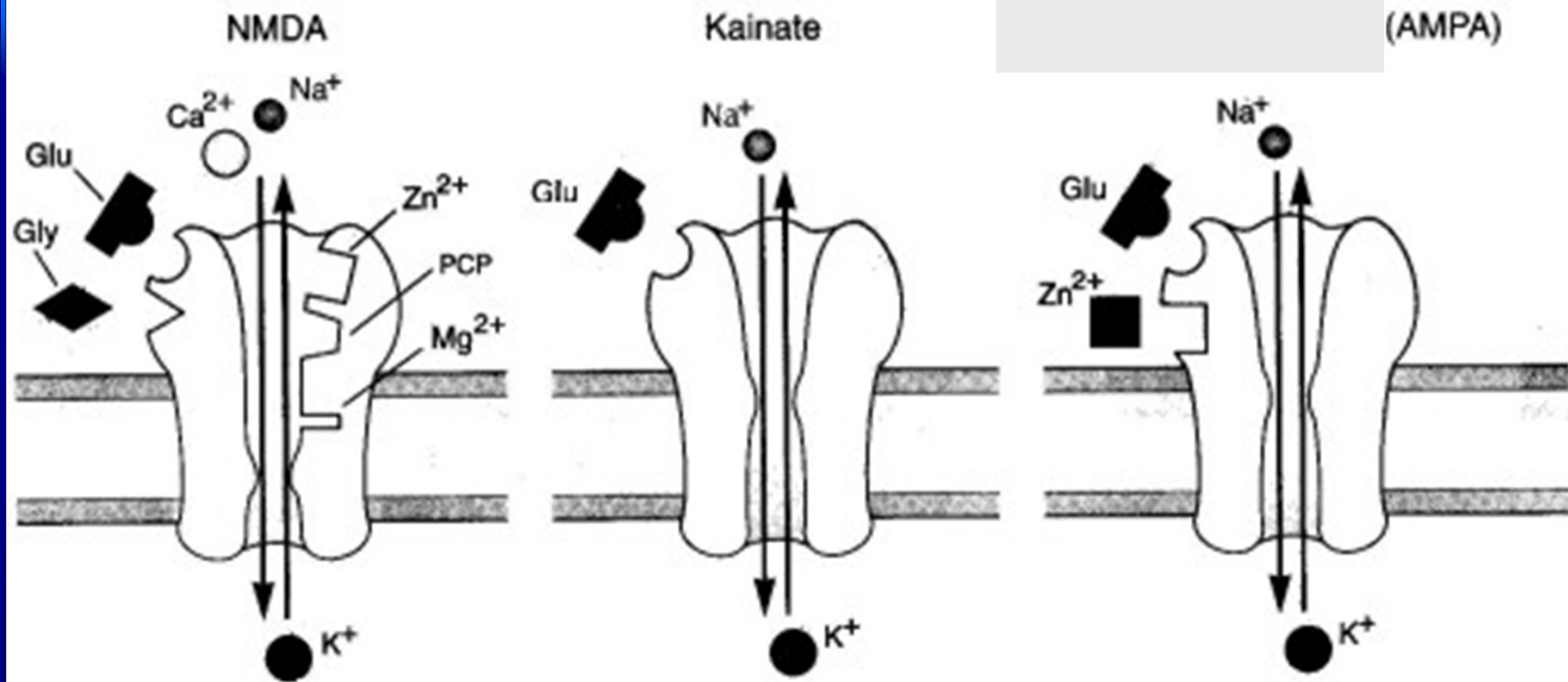


NMDA receptor - ionotropní



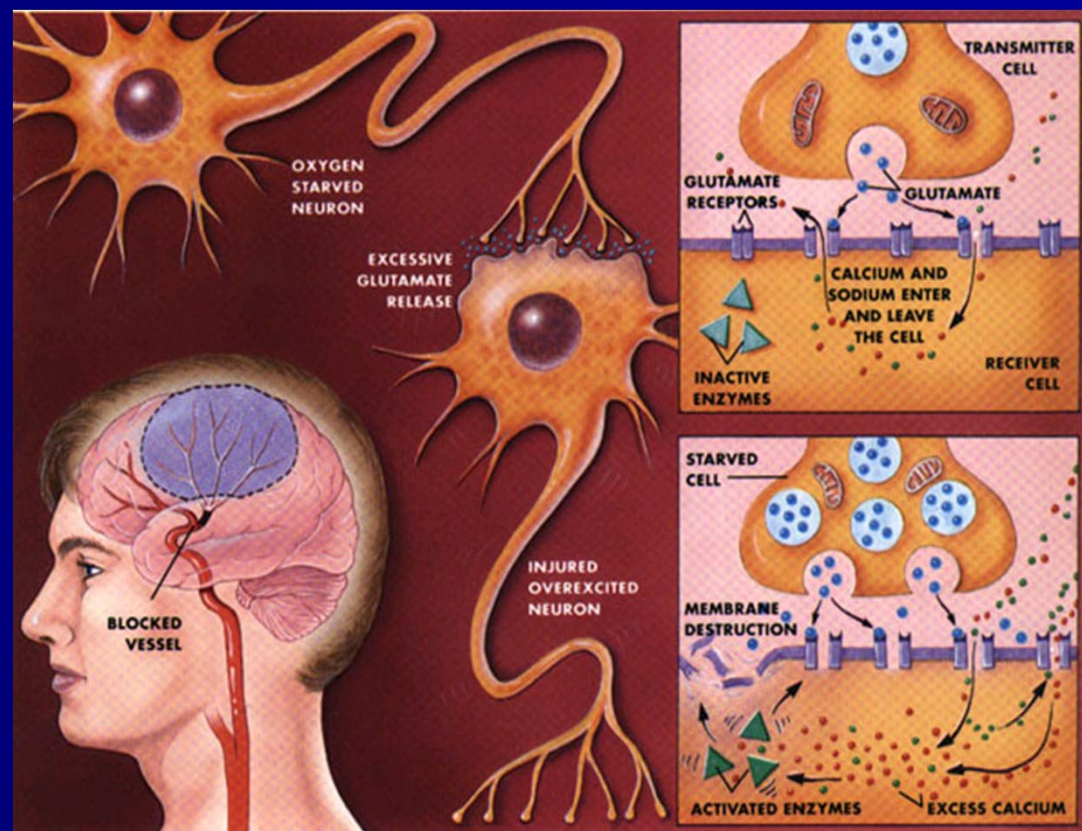
Další ionotropní receptory pro glutamát

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 vyvolá 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.

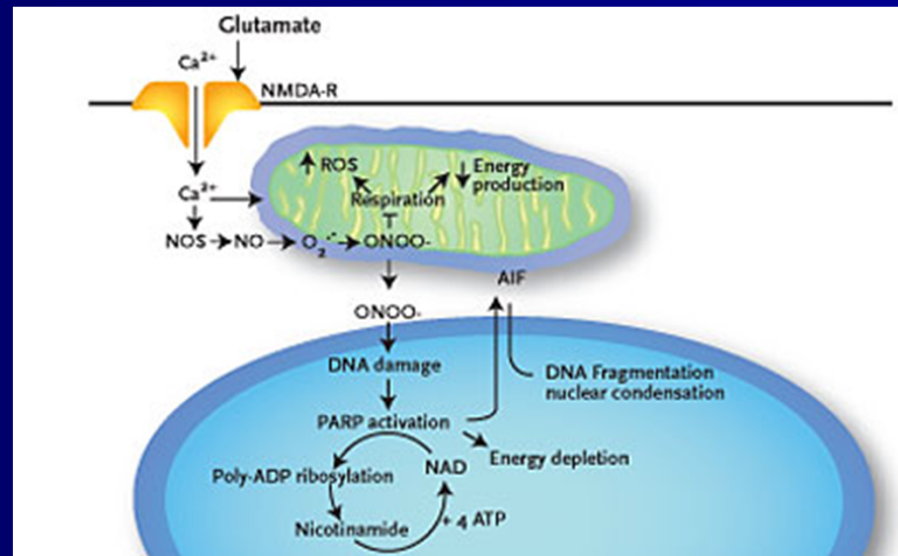
Excitotoxiny jako NMDA and kainát, které se vážou na tyto receptory, stejně jako vysoké extracelulární hladiny glutamátu, mohou způsobit excitotoxicitu prostřednictvím zvýšení intracelulární koncentrace vápníku.

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.

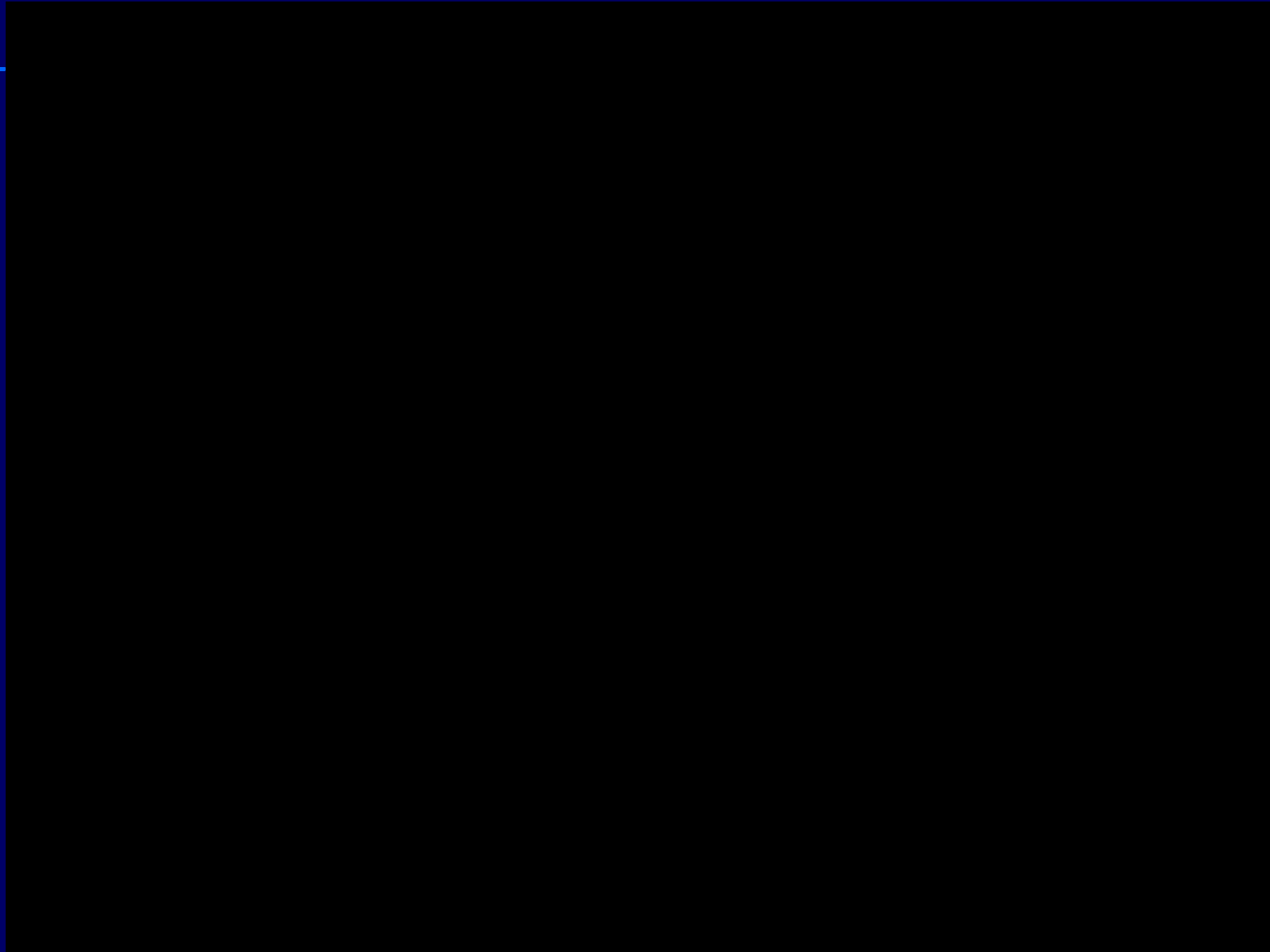
Poškození mitochondrií vysokými hladinami Ca^{2+}

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* - *MEMANTIN*



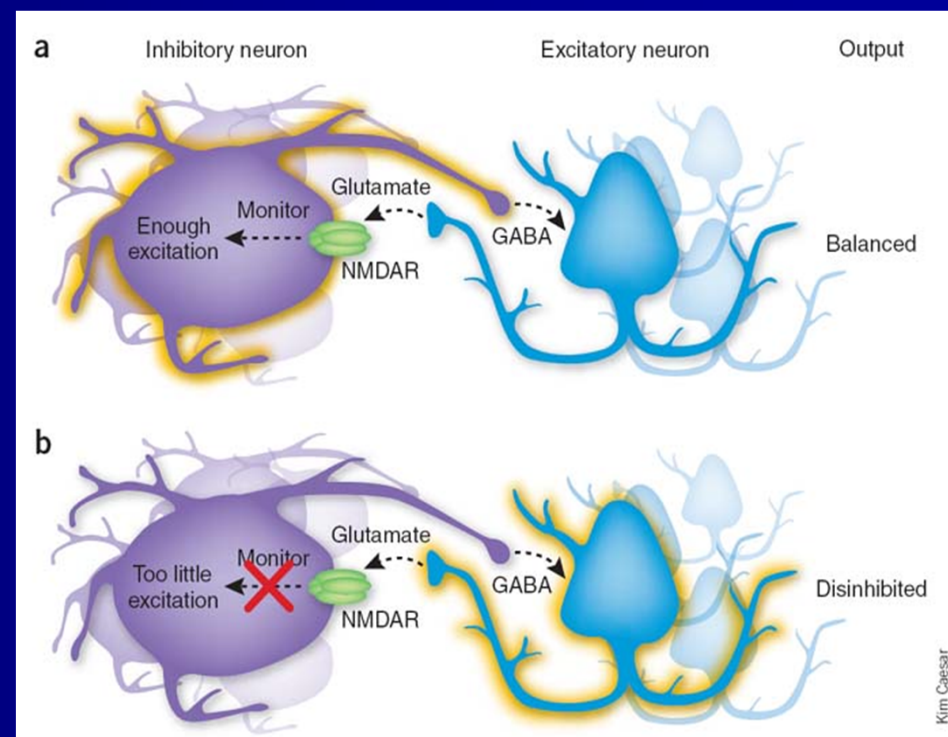
Excitotoxicita



Glutamát a schizofrenie

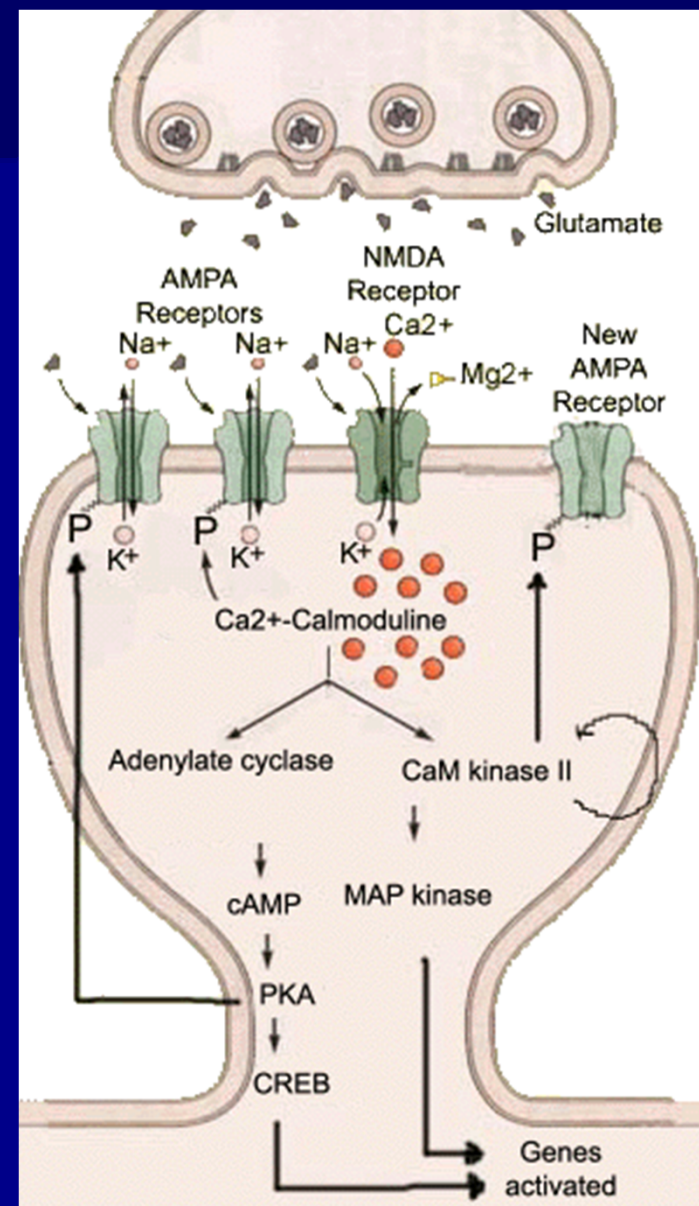
- Naopak, snížená funkce glutamatergního neuropřenaševého systému je dnes pokládána za jeden z možných faktorů patogeneze schizofrenie (tzv. glutamatergní hypotéza schizofrenie)

- Dopaminergní hypotéza
- Pro tuto teorii svědčí
- Nálezy post-mortem u pacientů, které naznačují sníženou funkci Glu, ale i např. změny podjednotek
- 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 patrně 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

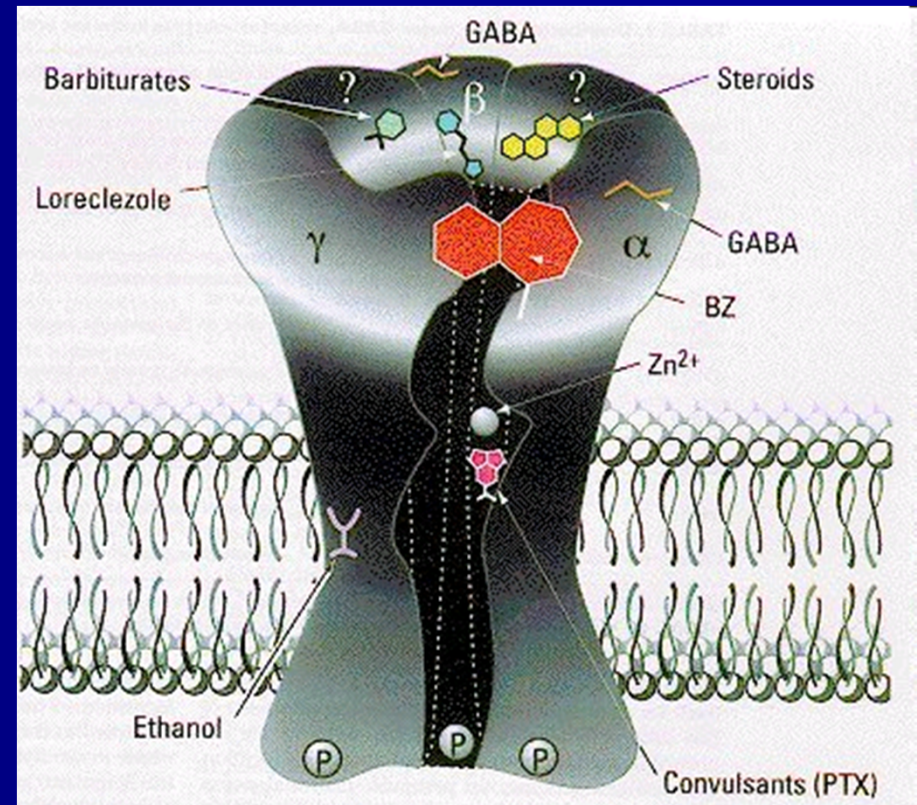


Kyselina gama-aminomáselná - GABA

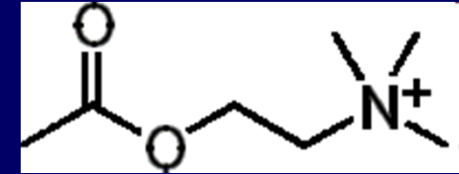
- Hlavní inhibiční neuropřenašeč v CNS, v mozkovém kmeni, míše a retině jeho úlohu hraje **glycin**, **Udržuje rovnováhu inhibice s excitací, podílí se rovněž na regulaci svalového tonu.**
- Synetizována z glutamátu prostřednictvím glutamátdekarboxylázy (vyžaduje pyridoxalfosfát jako kofaktor).
- Zajímavostí je, že u hmyzu působí GABA jako excitační 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
- Váže se na specifické GABA receptory
 - **GABA_A** - 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_B** - metabotropní, spřažené s G-proteiny
 - agonista - baclofen (klinicky užíván pro léčbu spasmů, byla testována i jeho potenciální antikonvulzivní a antiepileptická aktivita), antagonisté - zpravidla nemají křečový účinek, potenciální kognitivní *enhancery*
 - **GABA_C** - ionotropní, ale necitlivé k baklofenu, bikukulinu a pikrotoxinu, především retina, méně CNS
 - Dosti podobné GABA_A 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_A receptorů vede k epileptickým záchvatům, snížené funkce GABA_A receptorů se patrně účastní patogeneze epilepsie
- Positivní allosterické modulátory - barbituráty, benzodiazepiny - anxiolytika, sedativa, hypnotika, myorelaxancia - terapeutické využití x tolerance, návyk
- Lokální injekce GABA_A 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_B antagonisté - potenciální využití k vylepšení kognitivních funkcí (SGS742 v klinických testech)



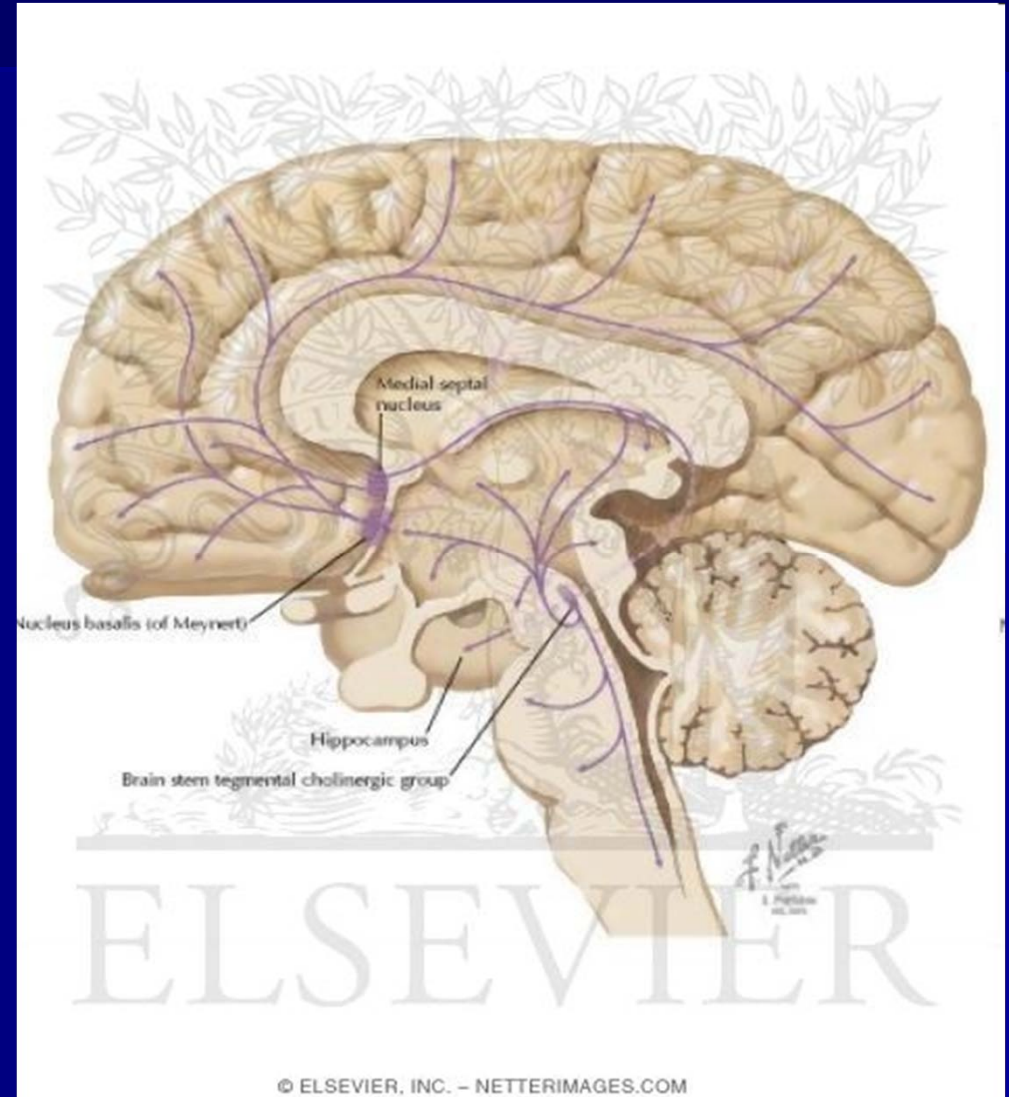
Acetylcholin



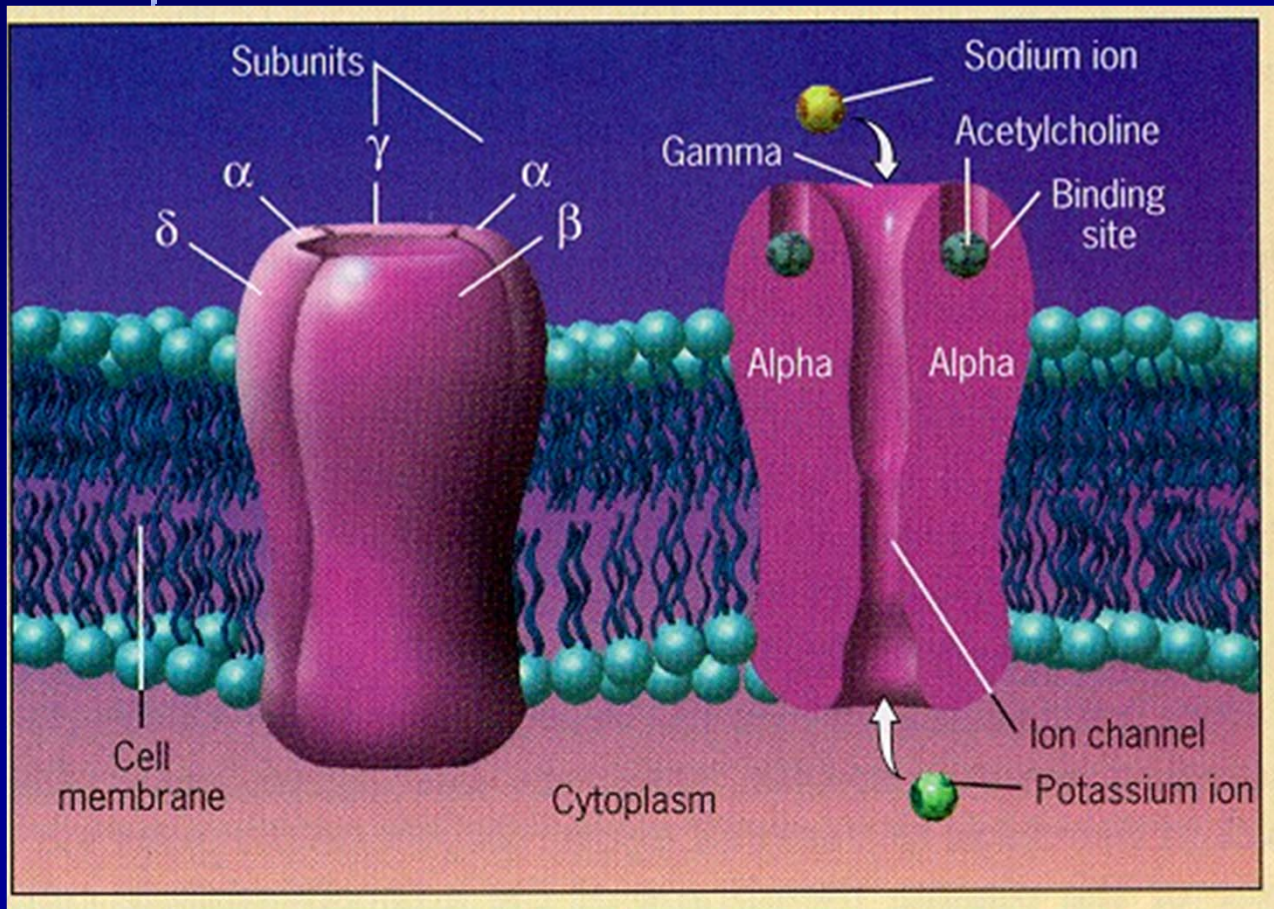
- **První popsáný neuropřenašeč** (Henry Dale - 1914, potvrzen Otto Loewim)
- Vyskytuje se jak v CNS tak na periférii, např. nervosvalové spojení... a parasymptická zakončení.
- V CNS se Ach účastní synaptické plasticity a rovněž procesů pozornosti, učení a paměti.
- Acetylcholin zvyšuje amplitudu synaptických 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

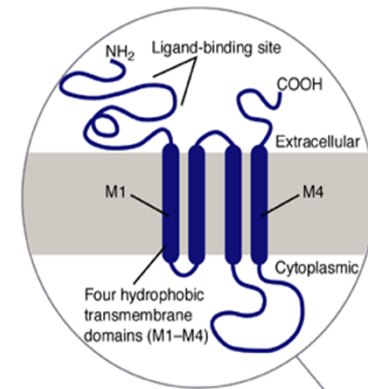
- *Pontomesencephalotegmentální komplex* působí především prostřednictvím M1 receptorů v mozgovém kmeni, hlubokých jádrech mozečku, jádrech mostu, locus coeruleus, nc. raphe atd.
- Projikuje také do thalamu, tekta, bazálních ganglií a bází předního mozku
- Bazální Meynertovo jádro (*nucleus basalis Meynerti*)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



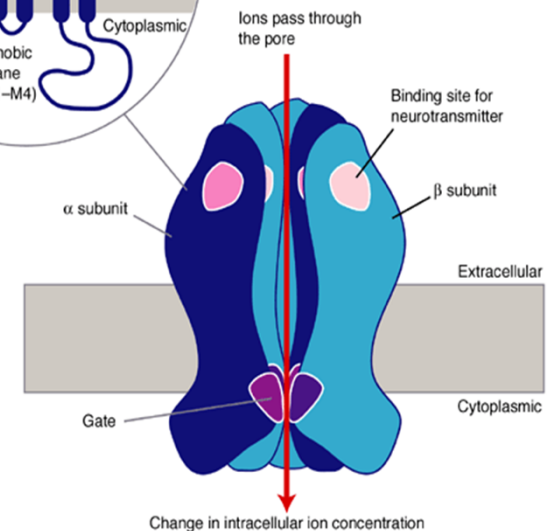
Nikotinový acetylcholinový receptor



a One subunit of nAChR



b Cross-section of five assembled subunits (2x α + 3x β) 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)

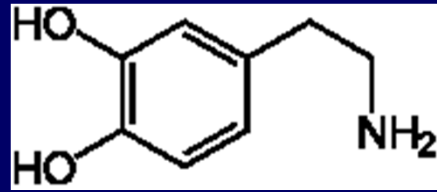
Acetylcholin II

- 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 - svolová slabost, únava, snížená schopnost pohybu

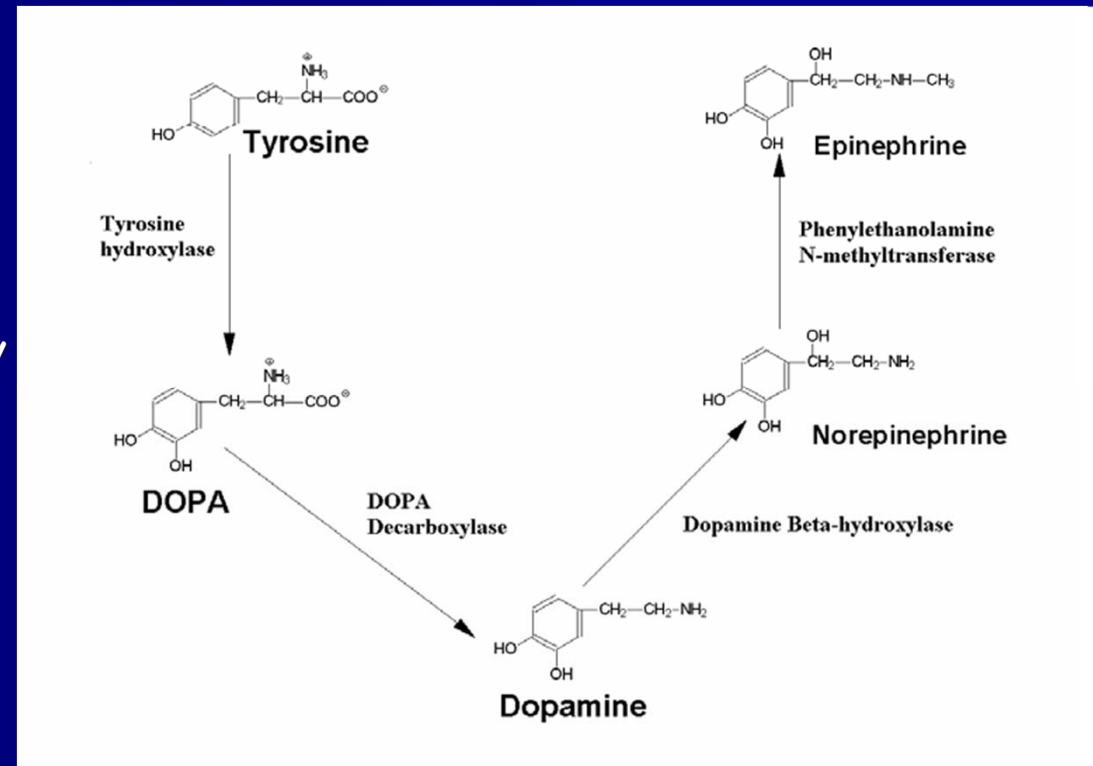
Acetylcholin – mozkové struktury

- *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 se serotonergními drahami), poškození kognitivních funkcí. - ASI VŠAK NE PŘÍČINA, AVŠAK ČASTÝ CÍL LÉČBY - donepezil, rivastigmin
- *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 2 typů
- D1-like receptory
 - D1, D5 rec.
- D2-like receptory
 - D2, D3, D4
- Je zároveň prekurzorem noradrenalinu a adrenalinu

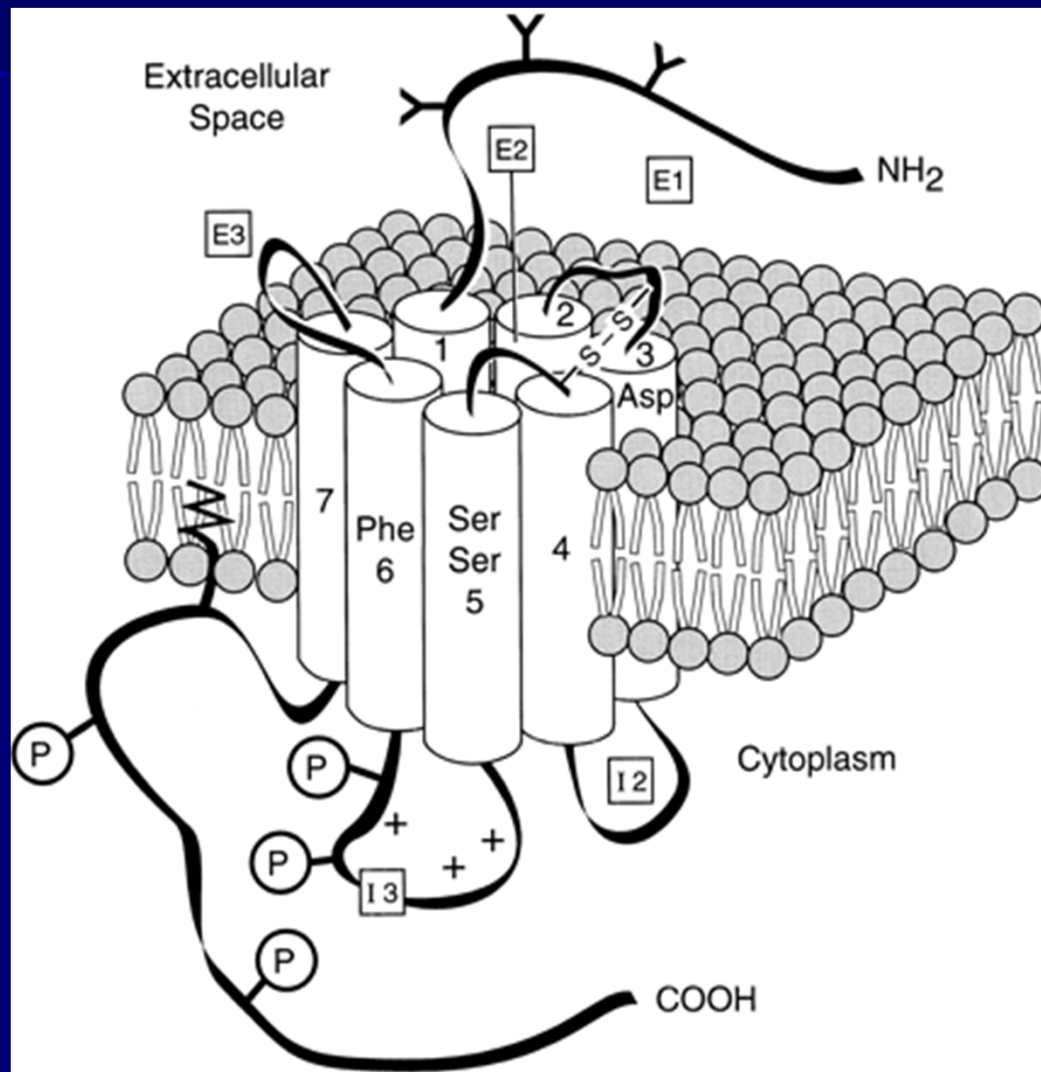


Dopaminový D1 receptor

Metabotropní receptor

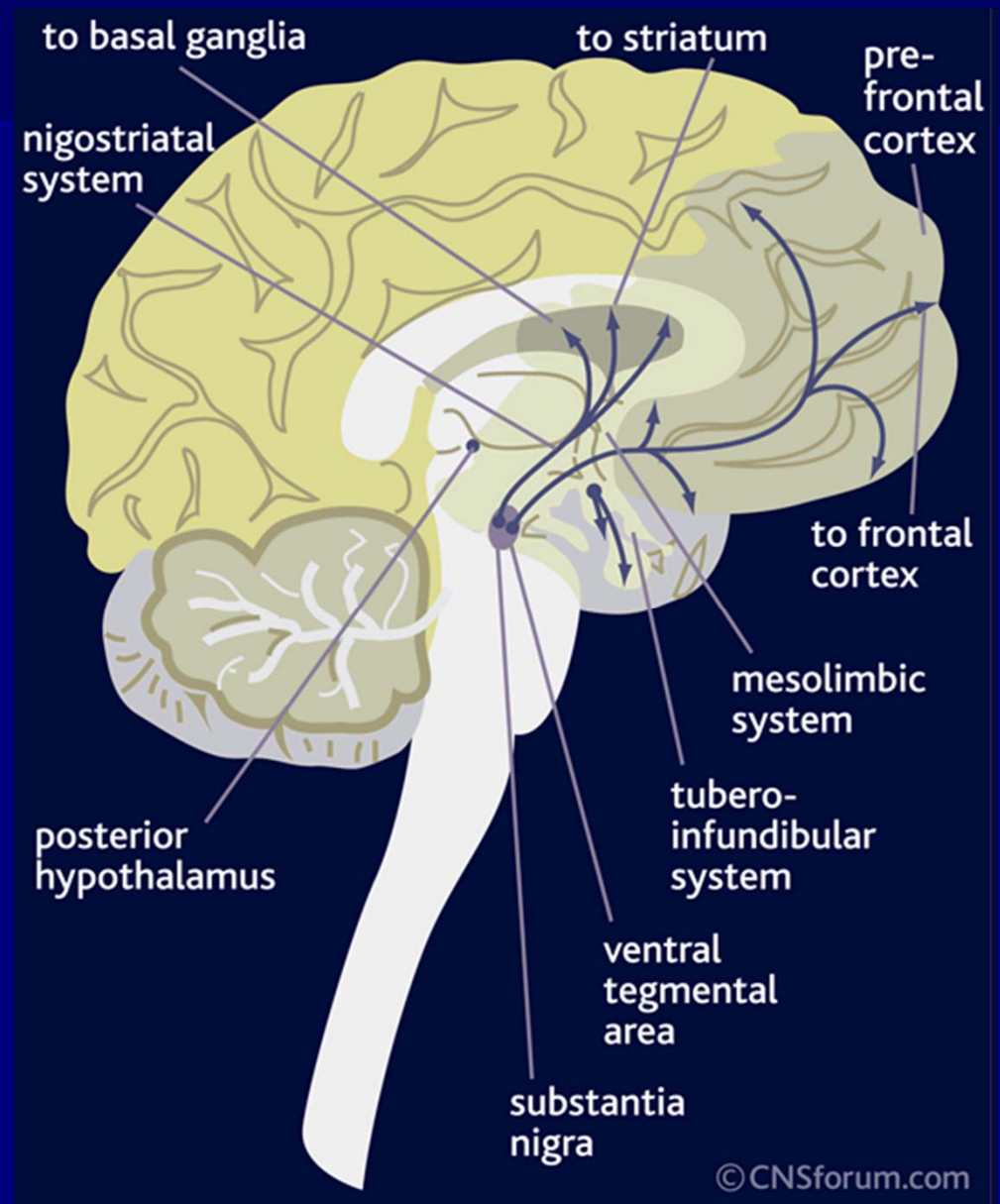
Transmembránové
helikální segmenty

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)**

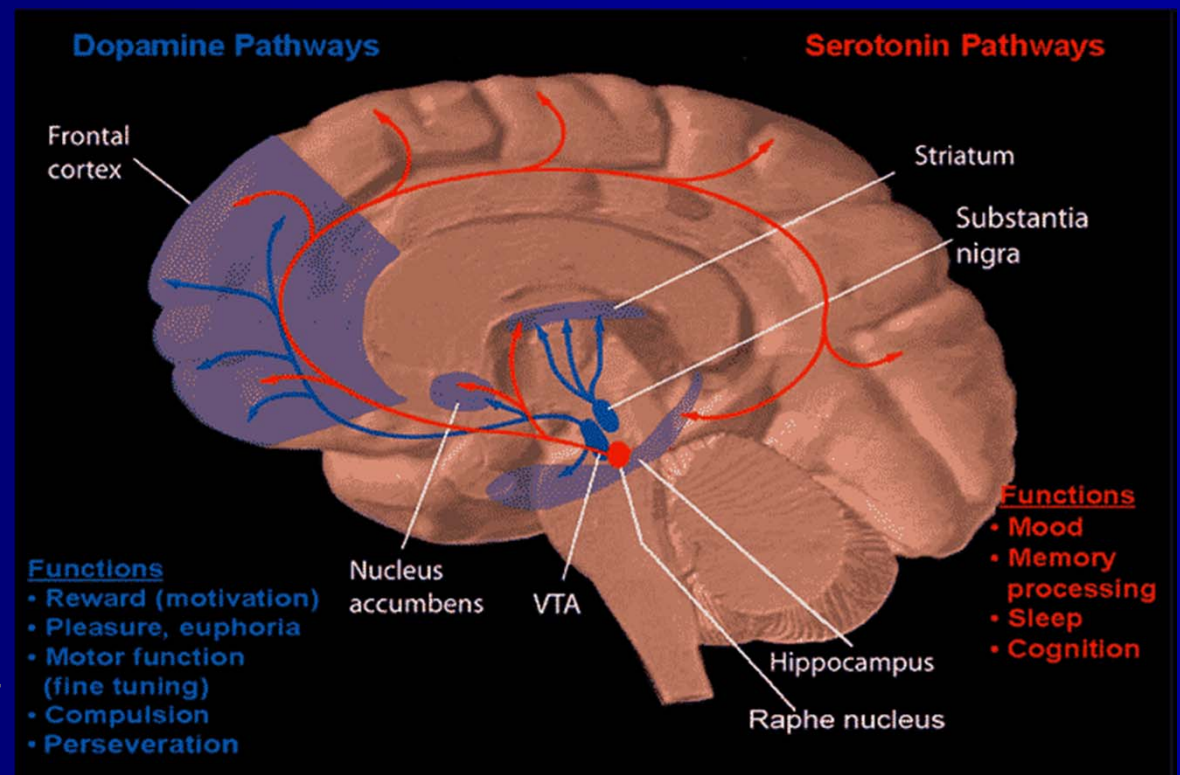
Zjednodušeně:

Nigrostriatální systém –
regulace motoriky (dysfunkce u PD)

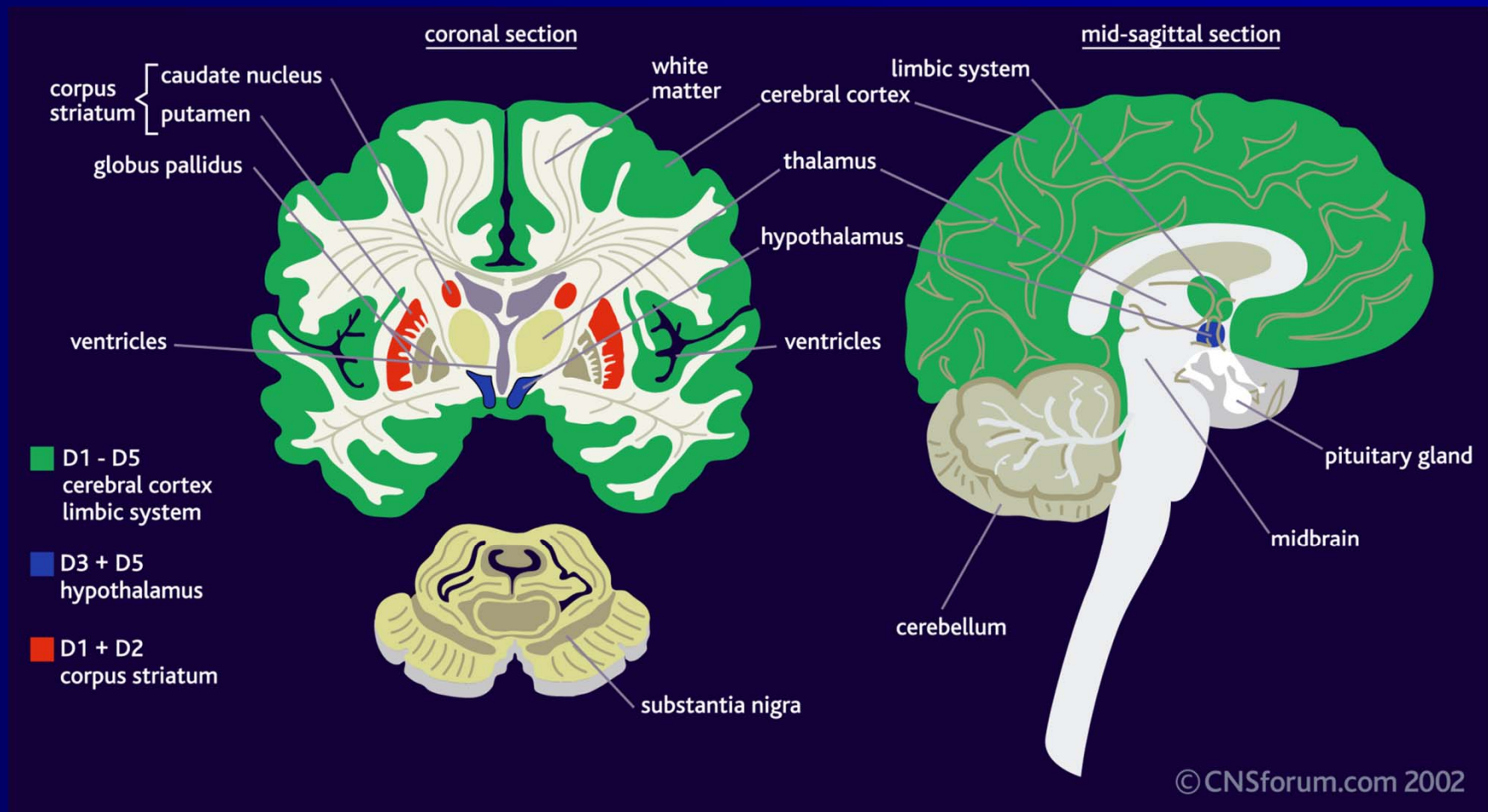
Mesolimbický systém –
motivace a odměna
(dysfunkce např. u závislosti)

Mesokortikální systém –
kognitivní funkce

Tuberoinfundibulární systém –
regulace sekrece prolaktinu



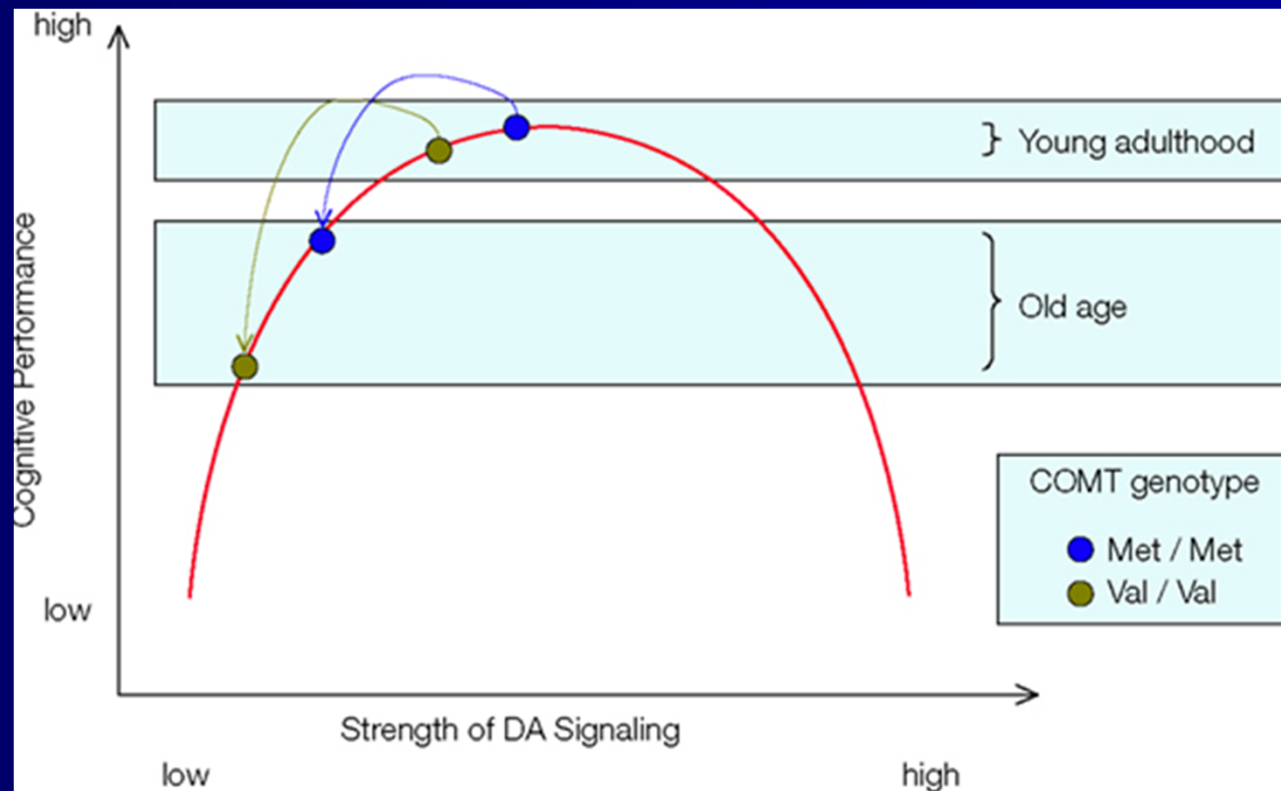
Distribuce dopaminových receptorů v mozku



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 vyladuje 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.
- Abnormální funkce dopaminergního systému přítomna i u jiných onemocnění, např. obsedantně-kompulzivní porucha

D1-like vs D2-like potenciace

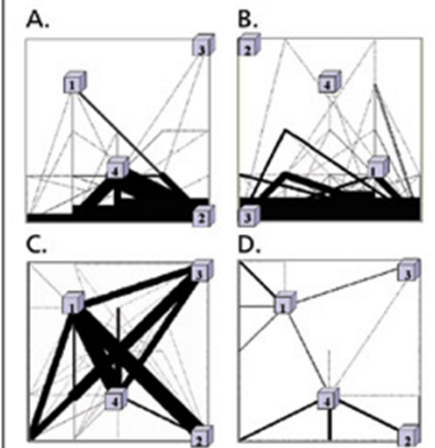
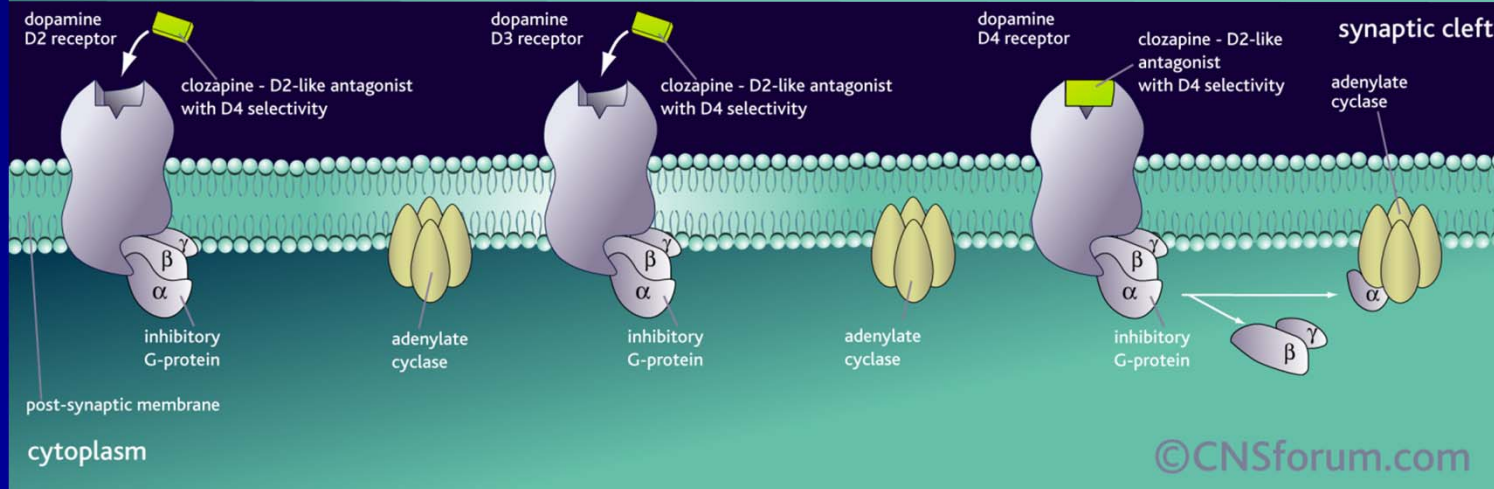
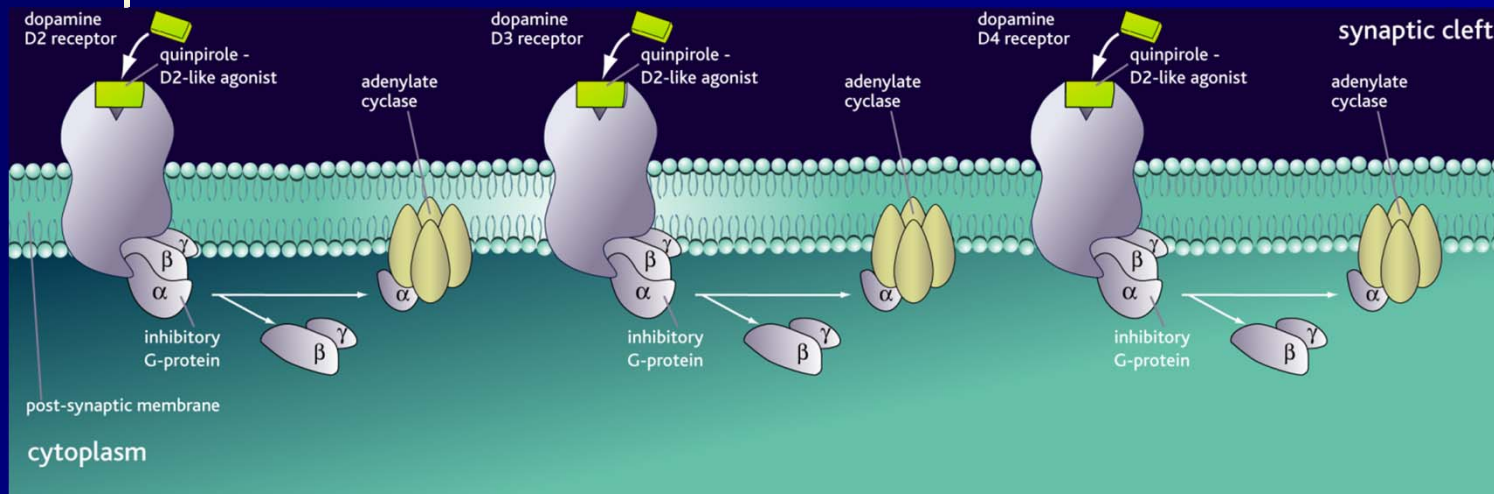


FIGURE. Paths of locomotion in representative individual rats under various treatments*

* Each rat was placed immediately after treatment in a 160x160 cm open field with no walls. Four small boxes (8x8x8 cm; Objects 1 and 2 were made of clear Plexiglas and Object 3 of black Plexiglas; Object 4 was a glass jar covered with a wire mesh) were located as shown, two in corners and two near the center of the open field. The open field was divided into 25 predefined places, (in four of which an object was present). Rat behavior was analyzed for the interval of 40-55 minutes after drug administration, by means of a custom-designed computer program that provided the number and duration of visits in each of the places, and the trajectories of locomotion between them. Each figure represents the area of the open field, with the lines representing the paths of locomotion. The thicker the line, the more often the rat traveled along the specific pathway.

A. Paths of a rat during the 10th injection of quinpirole. As shown, this rat traveled mainly between the two bottom objects/places and along the bottom edge of the open field.

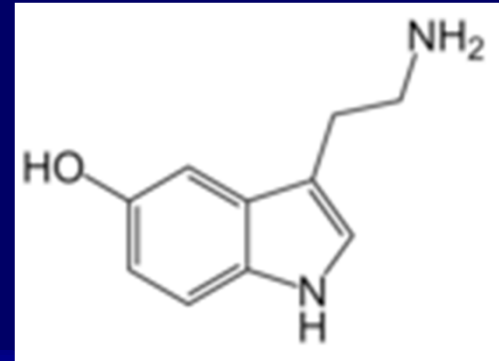
B. Paths of the same rat as shown in A, but this time during the 12th injection of quinpirole, when the arrangement of the 4 objects in the open field was rotated in space by 180°. As shown, the rat changed its paths of locomotion (compared to injection 10) and now traveled predominantly between the corner where the object used to be at injection 10 (bottom right), and the corner where an object is currently located (bottom left).

C. Paths of a rat under the 10th injections of quinpirole, but with concomitant treatment with clomipramine (daily injections of 10 mg/kg). As shown, this rat was not as confined to specific paths as the quinpirole rat shown in A and B).

D. Paths of a rat under the 10th injection of saline. Since locomotor activity in saline rats was low, paths are shown for the entire period of 55 minutes, and not for the interval 40-55 minutes as in A, B, and C.

Eilam D, Szechtman H. *CNS Spectr*. Vol 10, No 3, 2005.

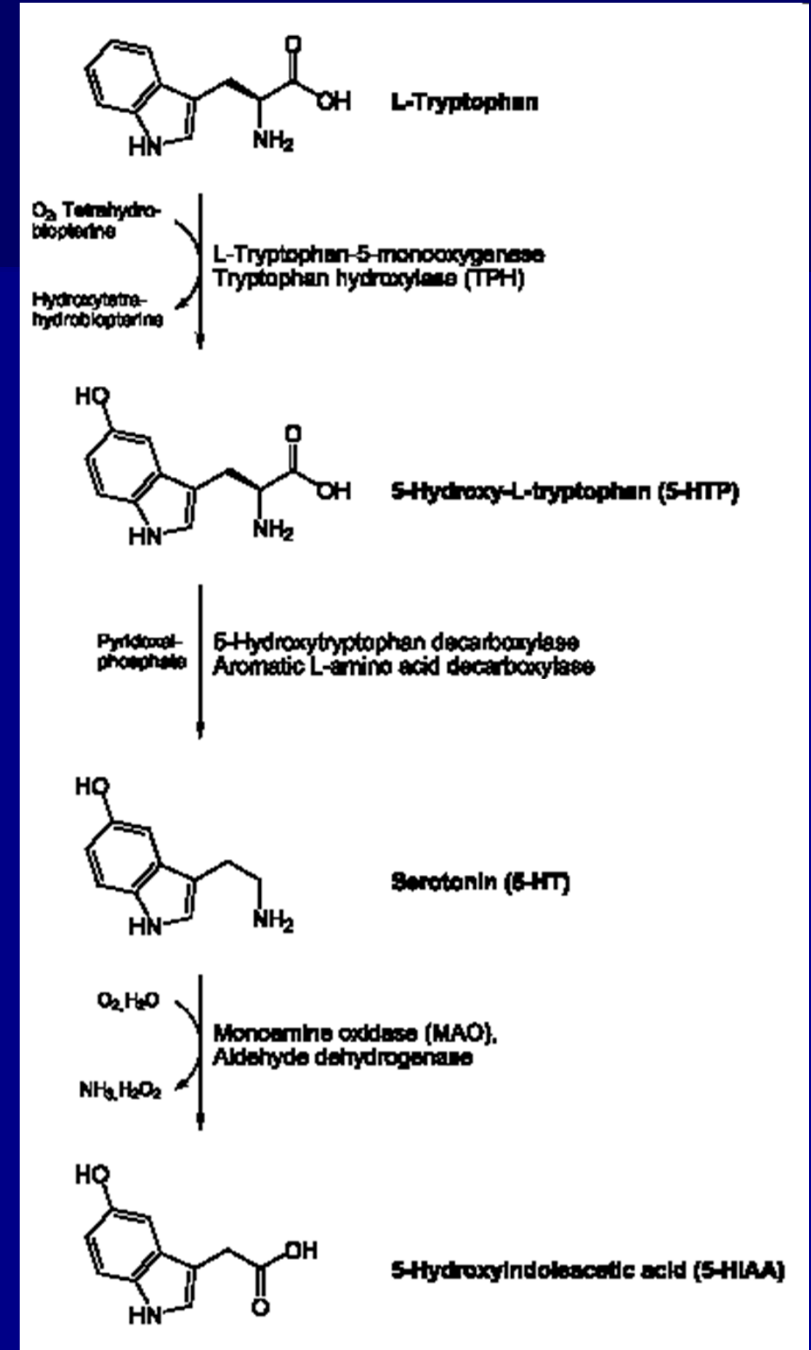
Serotonin - 5-HT



- 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 esenciální 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



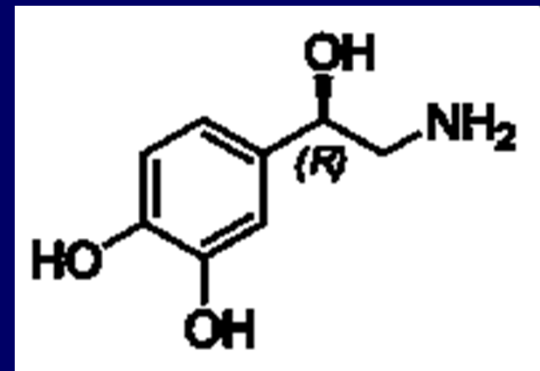
Serotonin - receptor

- 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⁺ and K⁺ 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 - antidepressiva

- **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 antidepressivního účinku (2-4 týdny)
- **Tricyklická antidepressiva** blokují vychytávání serotoninu a noradrenalinu, rovněž mohou mít nežádoucí účinky
- Nedávno bylo prokázáno i **významné neurotrofické působení SSRI** antidepressiv - pozitivní vliv na tvorbu nových neuronů (neurogenezi) v některých oblastech mozku, především hipokampu

Noradrenalin



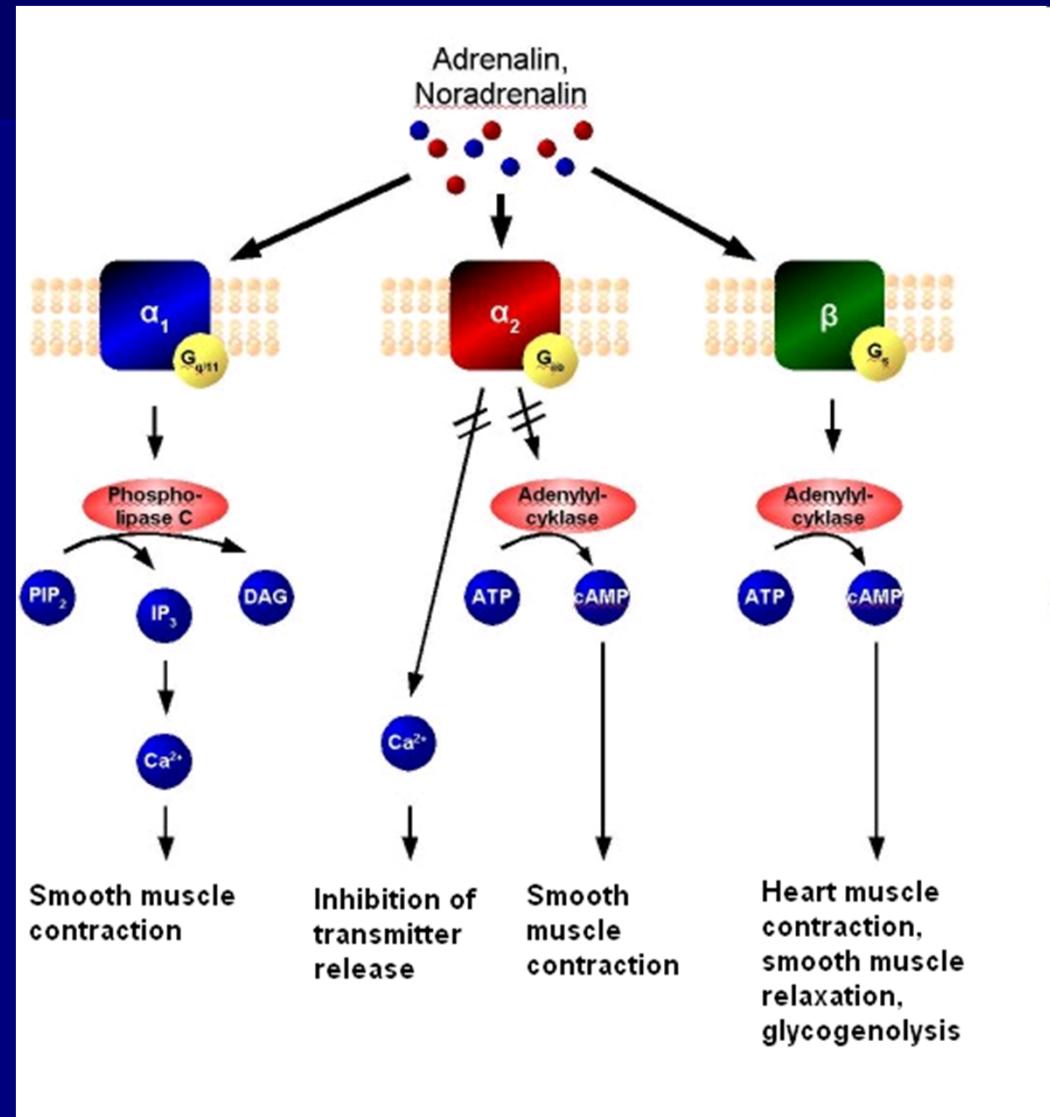
- Noradrenalin (*norepinephrine*) a v menší míře adrenalin se kromě mechanismů na periférii (sympatické nervstvo) a hormonální akce (v krevním oběhu) účastní i pochodů v CNS.
- Noradrenalin je syntetizován z dopaminu enzymem dopamin-betahydroxylázou)
- Hormonální akce noradrenalinu a adrenalinu - hormon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

Noradrenalin - receptory

- α - adrenoceptory
 - α_1 - především poststynapticky
 - α_2 - více presynapticky, inhibiční autoreceptory
- β -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, tricyklika) inhibují zpětné vychytávání NA ze synaptické štěrbin... 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 mozkovými strukturami, tak mezi neurony, tak i na intracelulární úrovni.

Důsledek experimentálních manipulací na jednotlivých neuropřenašečích je u různých typů chování kvantitativně i kvalitativně odlišný.

