

Neuropřenašeče **(Neurobiologie chování a paměti)**

Eduard Kelemen

Národní ústav duševního zdraví, Klecany
Fyziologický ústav AVČR, Praha

Neuropřenašeče

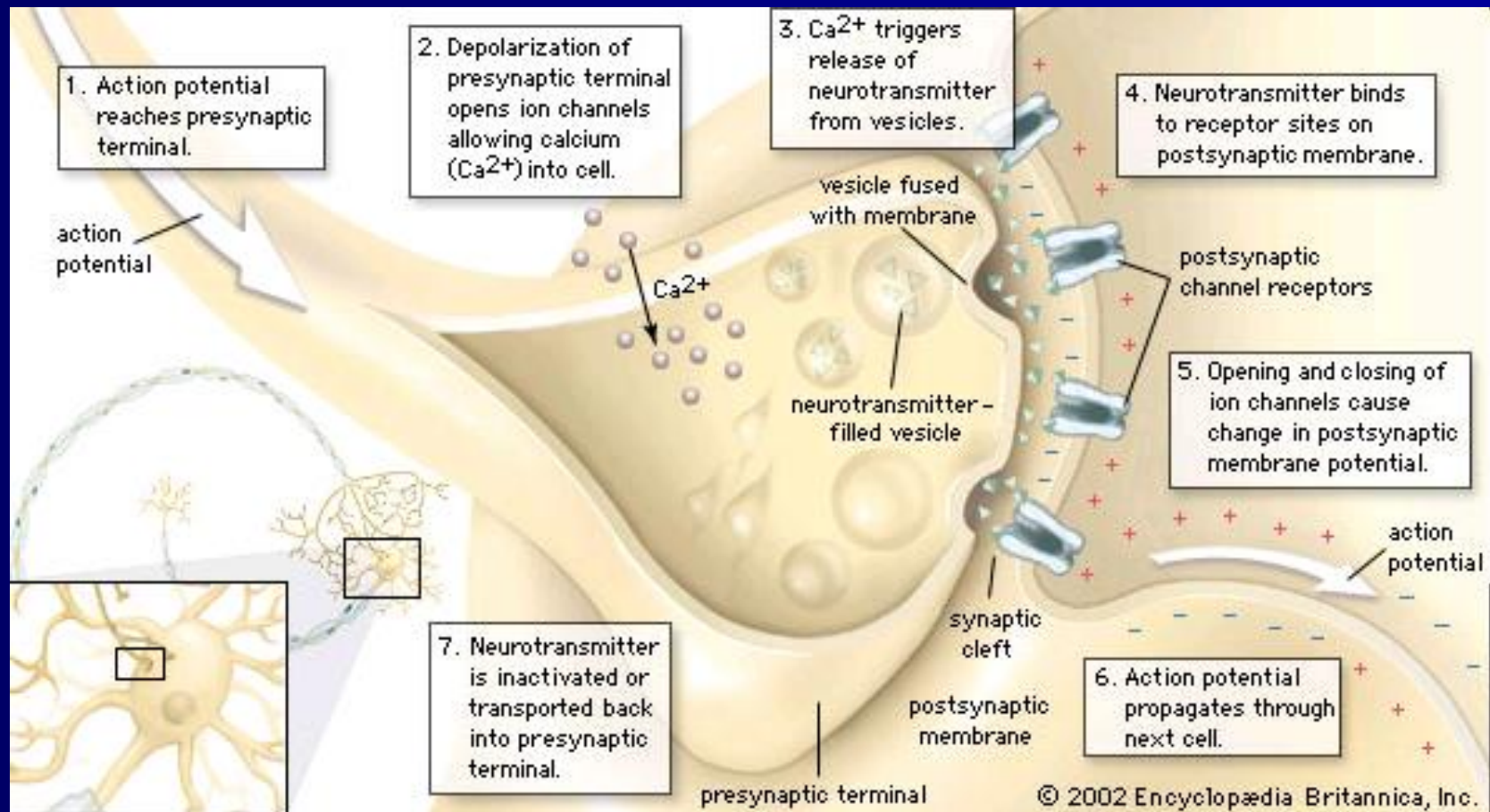
- Neurotransmittery, (neuro)mediátory
- Zprostředkovávají chemickou komunikaci mezi neuronem a další buňkou
- Zpravidla mezi jednotlivými neurony, ale jsou i další možnosti (např nervosvalové spojení)
- Podílejí se na přenosu signálu a zpracování informace v CNS, ale i na periférii, ve vegetativním NS.
- 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 - kritéria

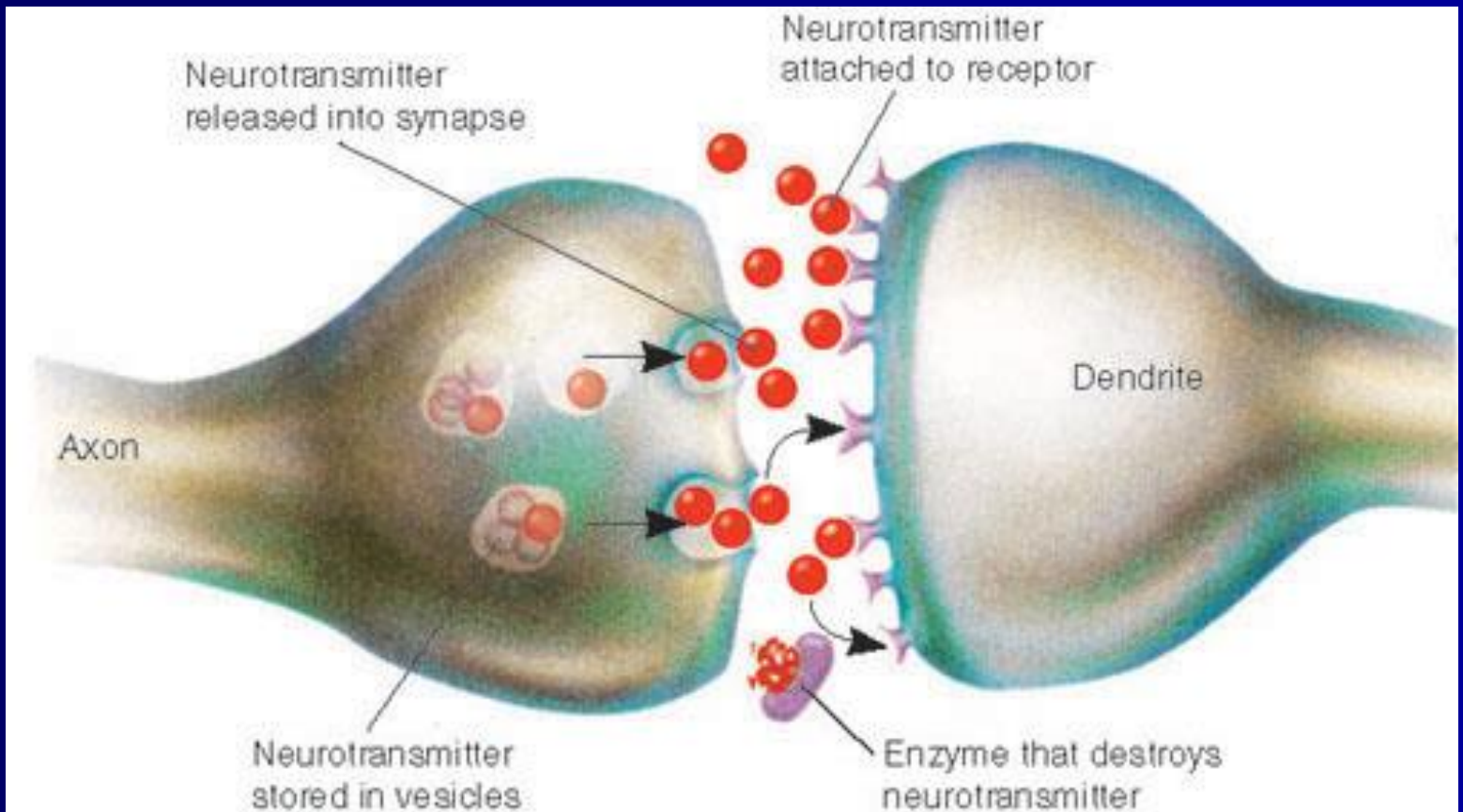
Kritéria, která musí substance splňovat aby byla považována za neuropřenašeč

- 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, vylučování - ukončení akce neuropřenašeče.

Synapse



Synapse



Ionotropní a metabotropní receptory

- Ionotropní
 - spojeny s iontovým kanálem
 - přímo ovlivňují membránový potenciál
 - mění hladinu vápníku
- Metabotropní
 - Ovlivňují neuron prostřednictvím G-proteinů a druhých poslů
 - Pomalejší působení

Ionotropic a metabotropic receptory

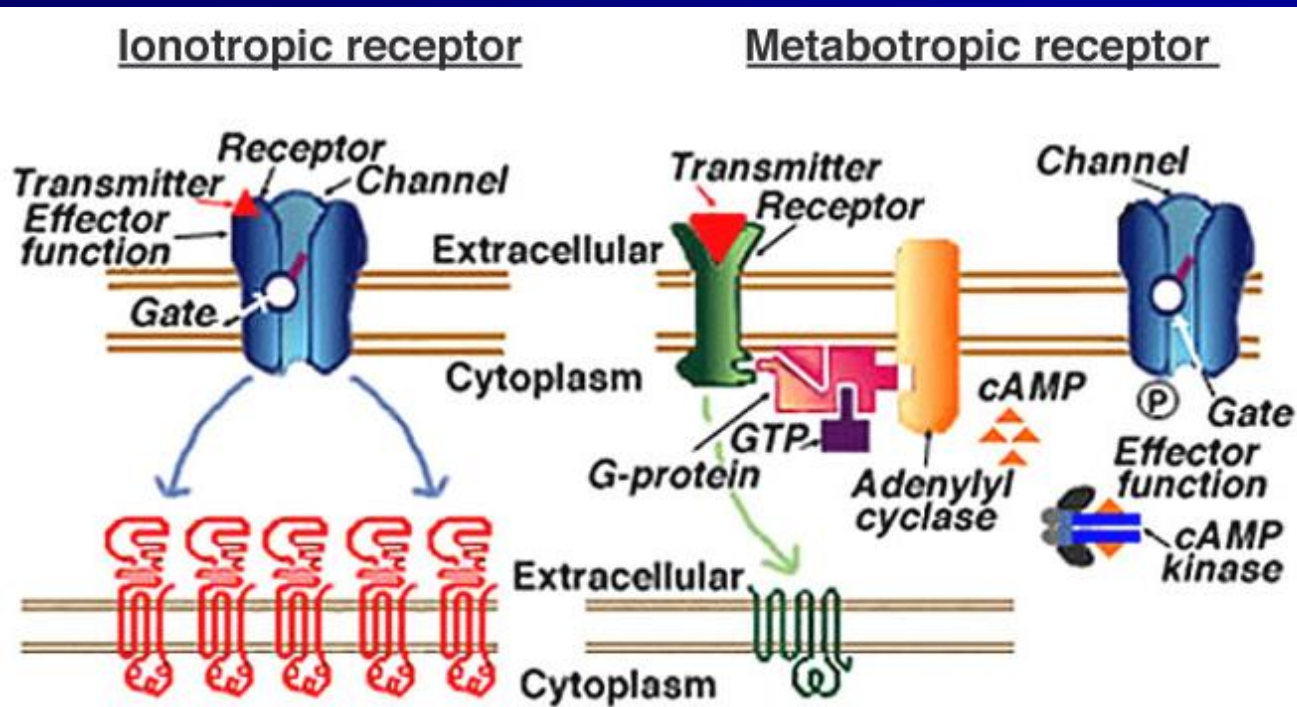


Fig. 5a. Ionotropic receptors and their associated ion channels form one complex (top). Each iGluR is formed from the co-assembly of multiple (4-5) subunits (From Kandel et al., 1991).

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

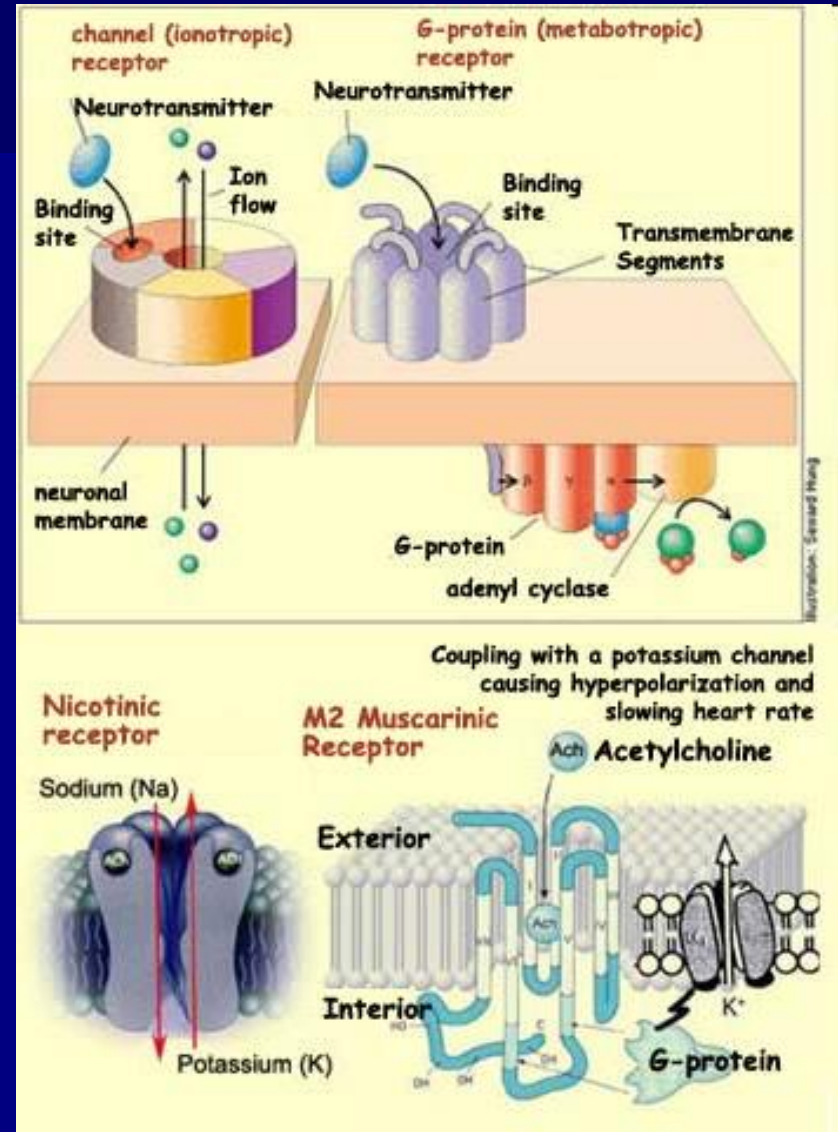
Součástí proteinové struktury receptoru je iontový kanál

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

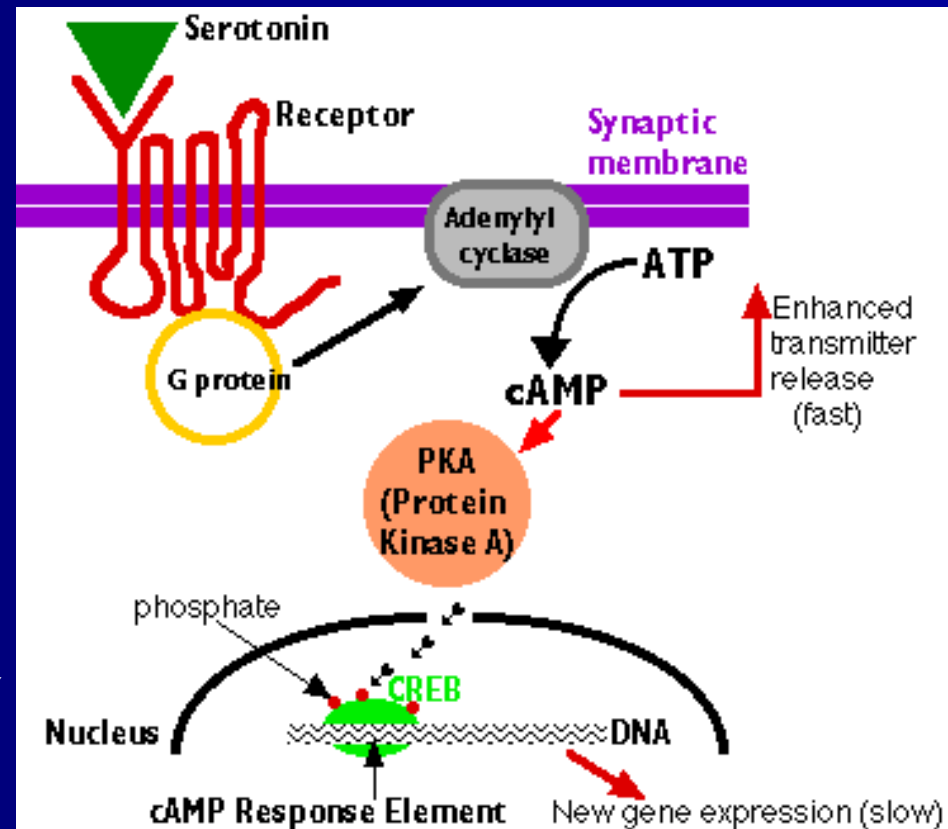
Označovány též jako receptory
spřažené s G-proteiny (angl. G-
protein coupled receptors; GPCR)

Vazba ligandu vyvolá aktivaci
signálních kaskád
zprostředkovanou G-proteinem

Aktivace adenylcyklázy – tvorba
cAMP (duhý posel)

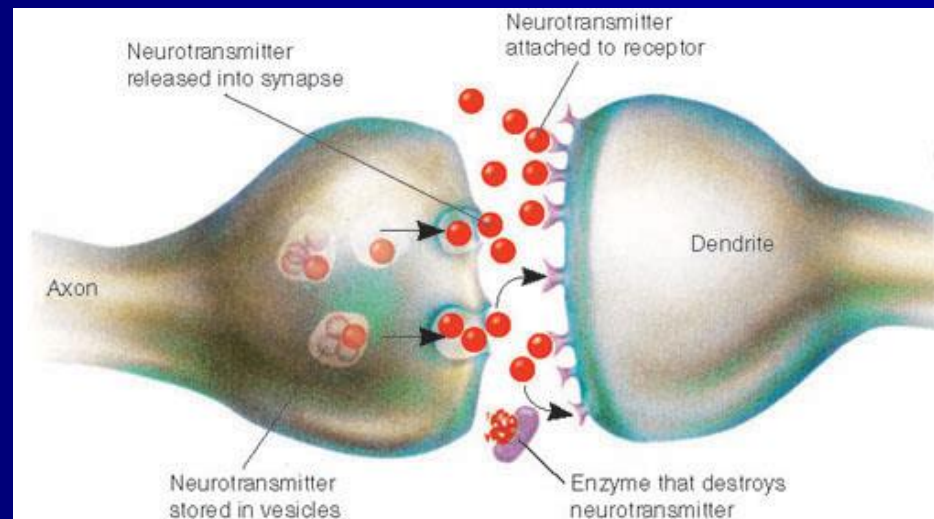
Aktivace fosfolipázy C – štěpí
fosfolipidy na DAG a IP3 – druzí
poslové

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

Hlavní neuropřenašeče

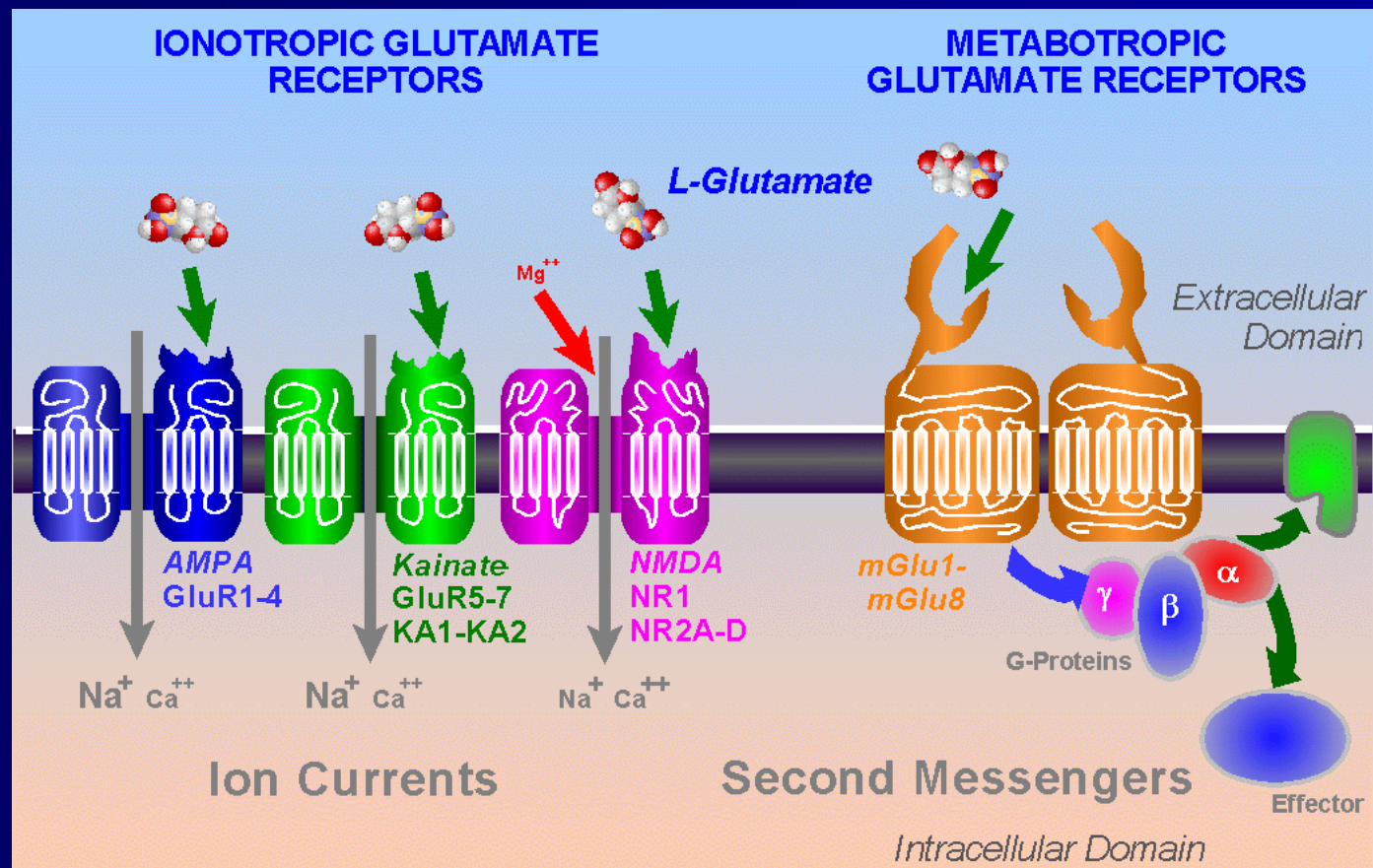
- Glutamát
- GABA - kyselina gama-aminomáselná
- Acetylcholin
- Dopamin
- Serotonin
- Noradrenalin

Glutamát

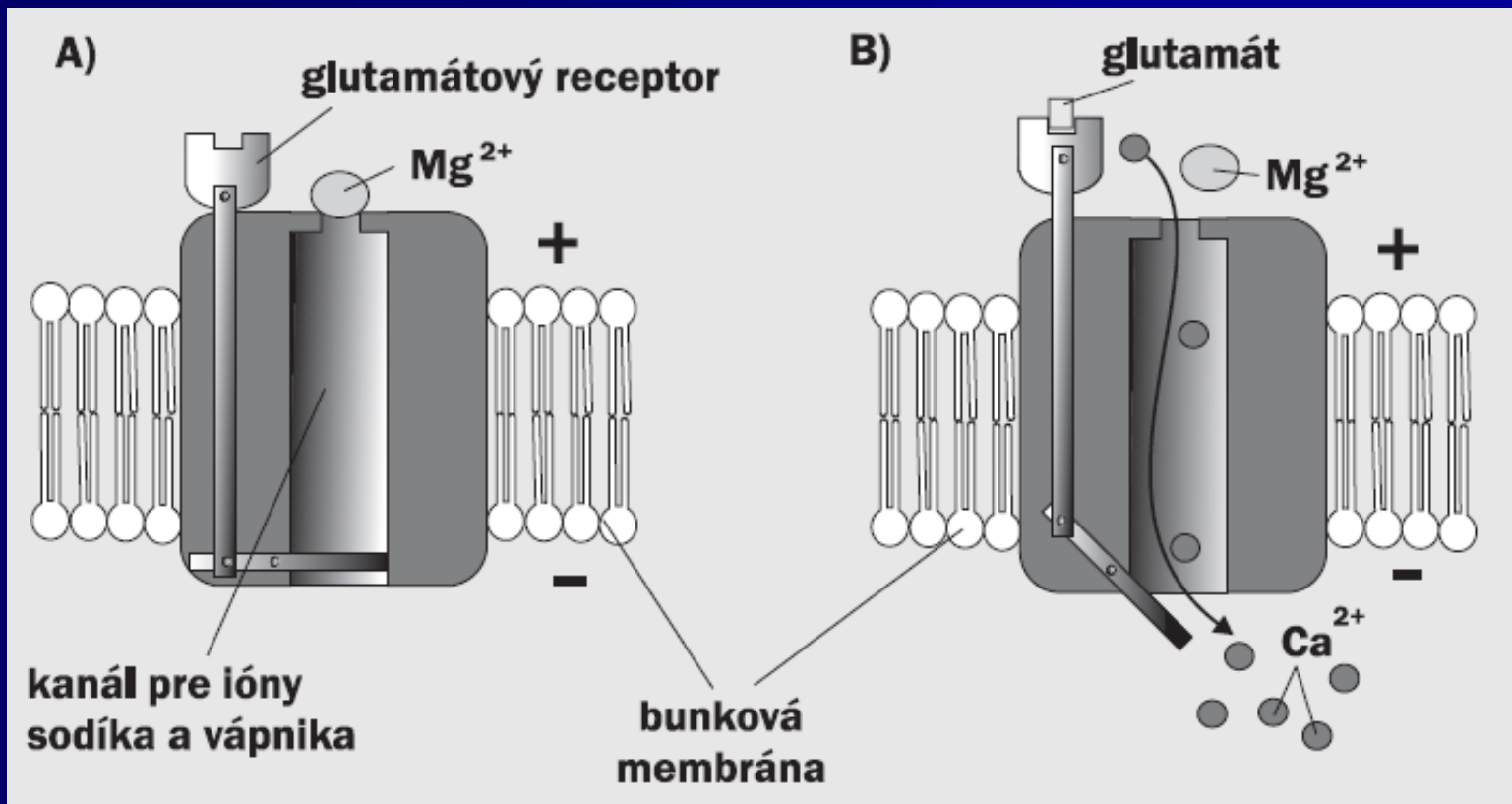
- Hlavní excitační neuropřenašeč
- Role při synaptické plasticitě
- Role u schizofrenie

Glutamát

- typy receptorů

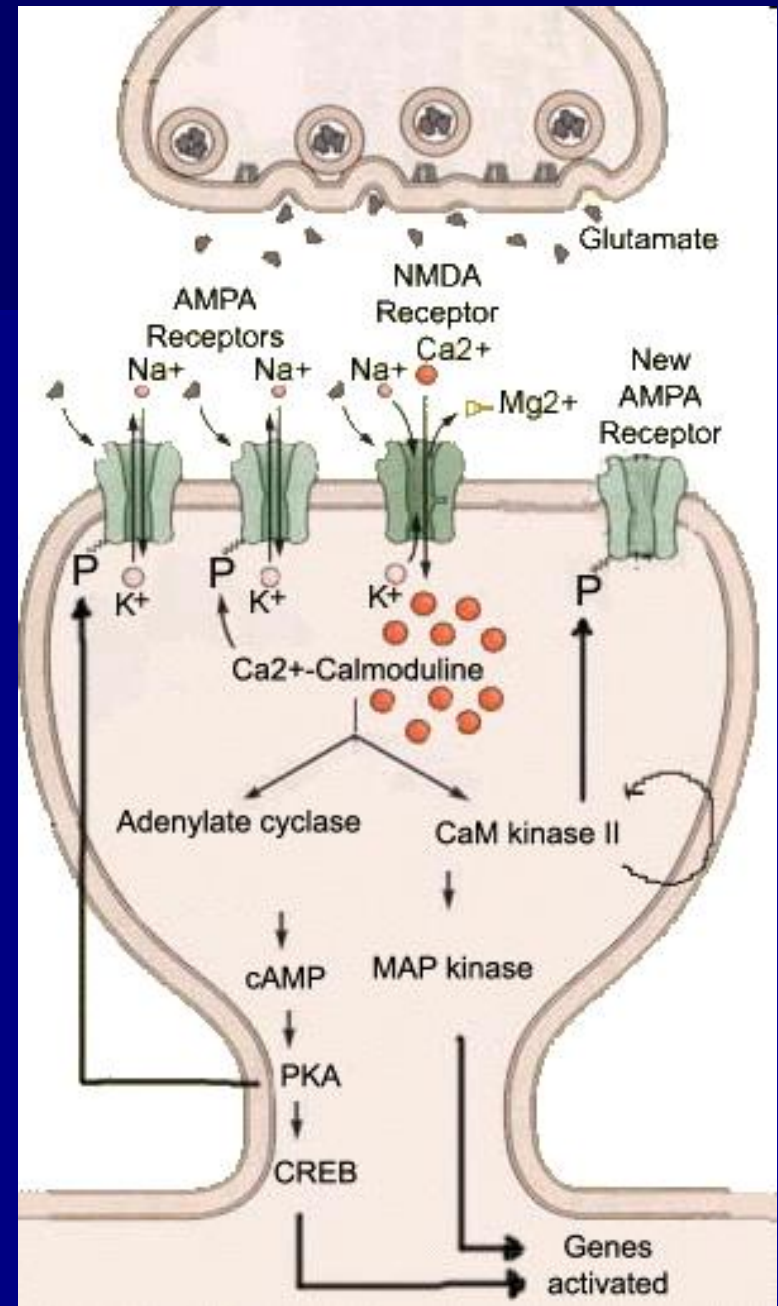


Glutamát – synaptická plasticita – NMDA receptor



Glutamát

NMDA receptor a synaptická plasticita



Glutamátová hypotéza schizofrenie

- Antagonisté NMDA receptorů (ketamin, fencyklidin) způsobují psychotické příznaky
- U zvířecích modelů způsobují tyto látky kognitivní deficity a diskoordinaci neuronální aktivity

GABA – kyselina gama-aminomáselná

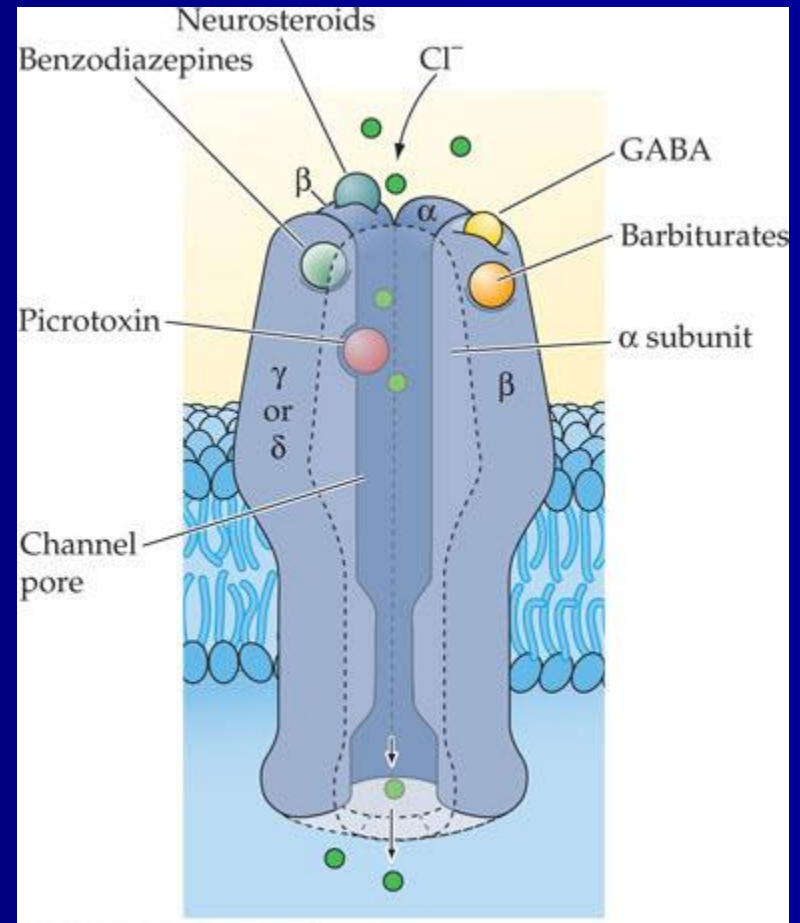
- Hlavní inhibiční neuropřenašeč v CNS
- Udržuje rovnováhu inhibice s excitací, podílí se rovněž na regulaci svalového tonu.

GABA receptory

- 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 spazmů, 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 agonisté

- Barbituráty
 - Kdysi léky na spaní
 - Dnes anestetika při operacích
- Benzodiazepiny
 - Diazepam (Valium)
 - Léčba úzkosti
 - Léčba nespavosti



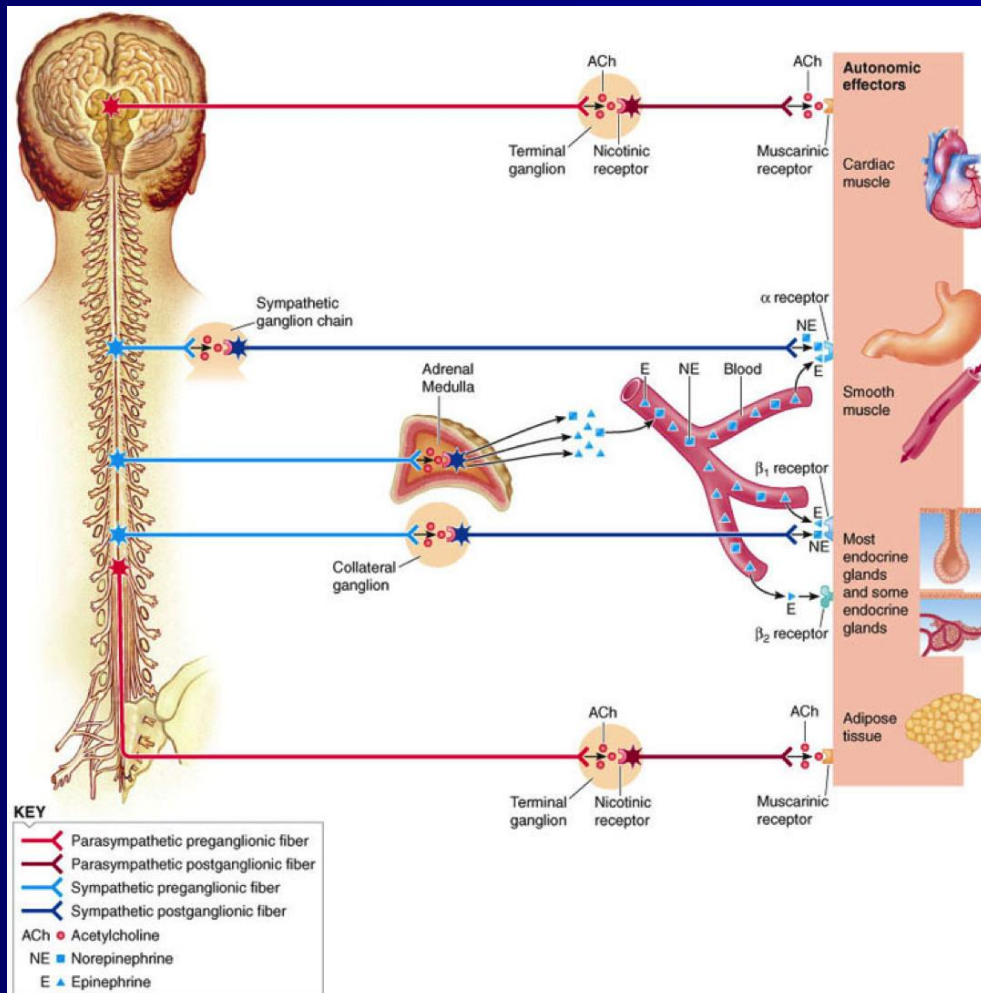
GABA a chování

- 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 GABAergní neurotransmise 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“

Acetylcholin

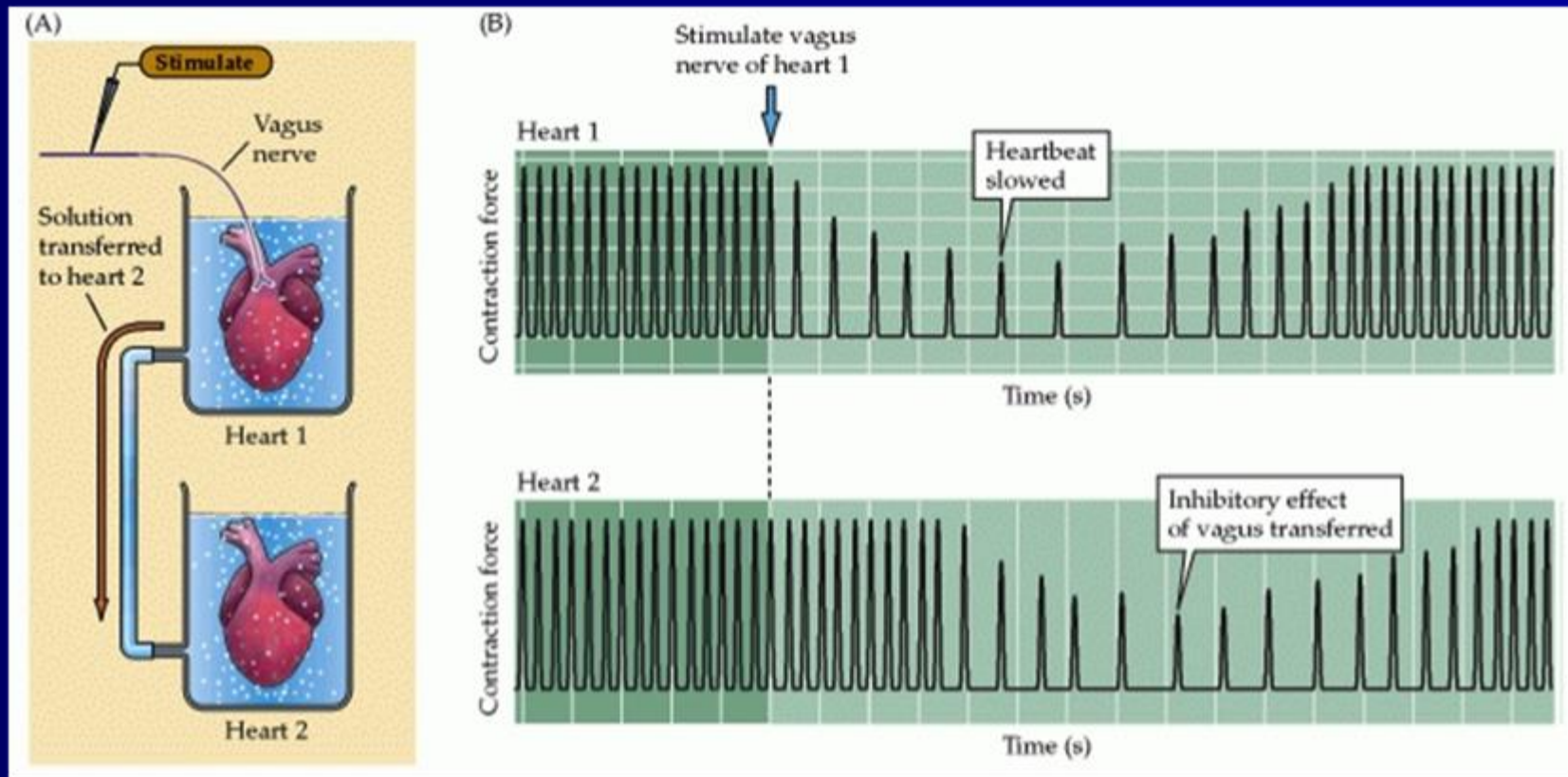
- Role acetylcholinu v periferní nervové soustavě
- Objev acetylcholinu
- Acetylcholin v mozku

Acetylcholin v autonomní nervové soustavě

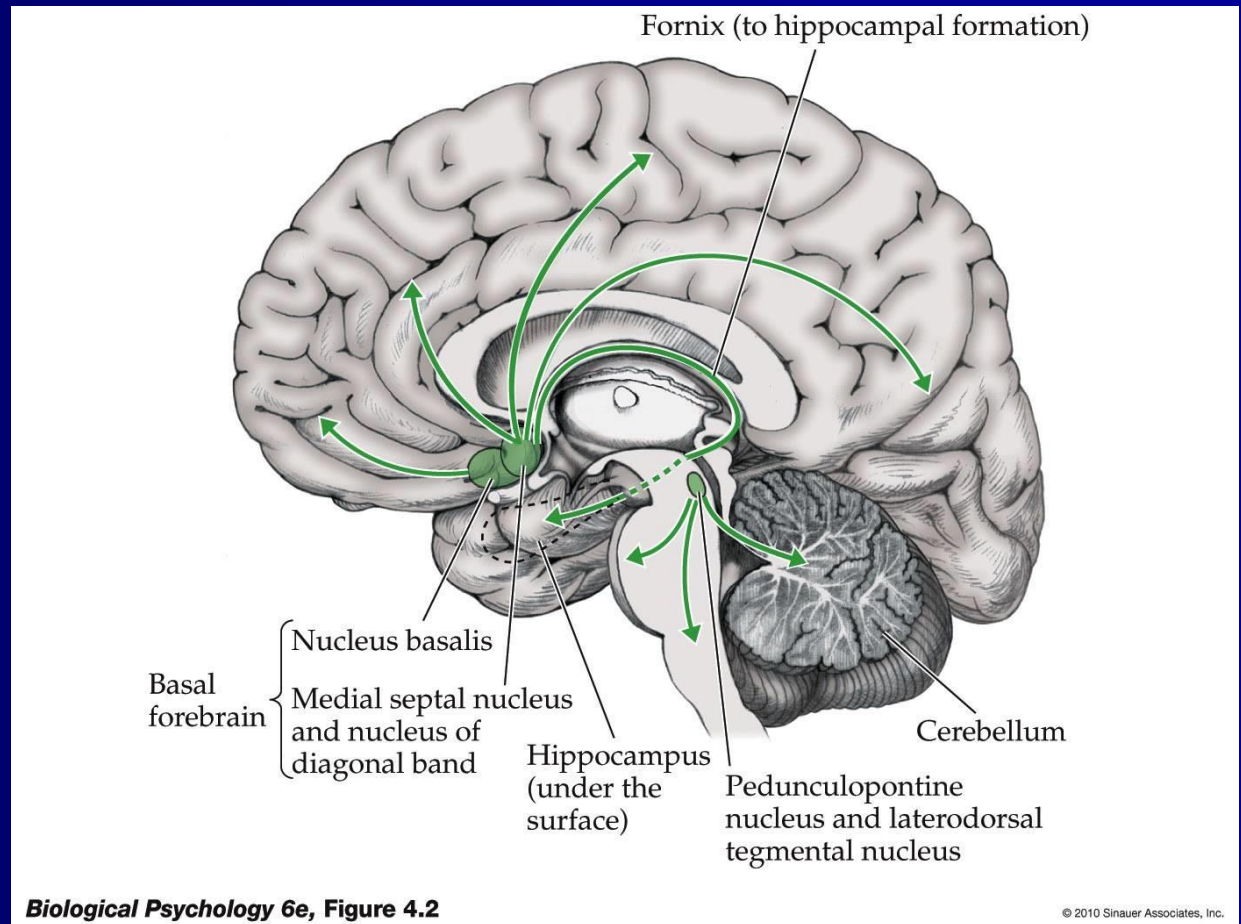


Objev acetylcholinu

- 1921 Otto Loewi



Acetylcholin v mozku



Acetylcholinové receptory

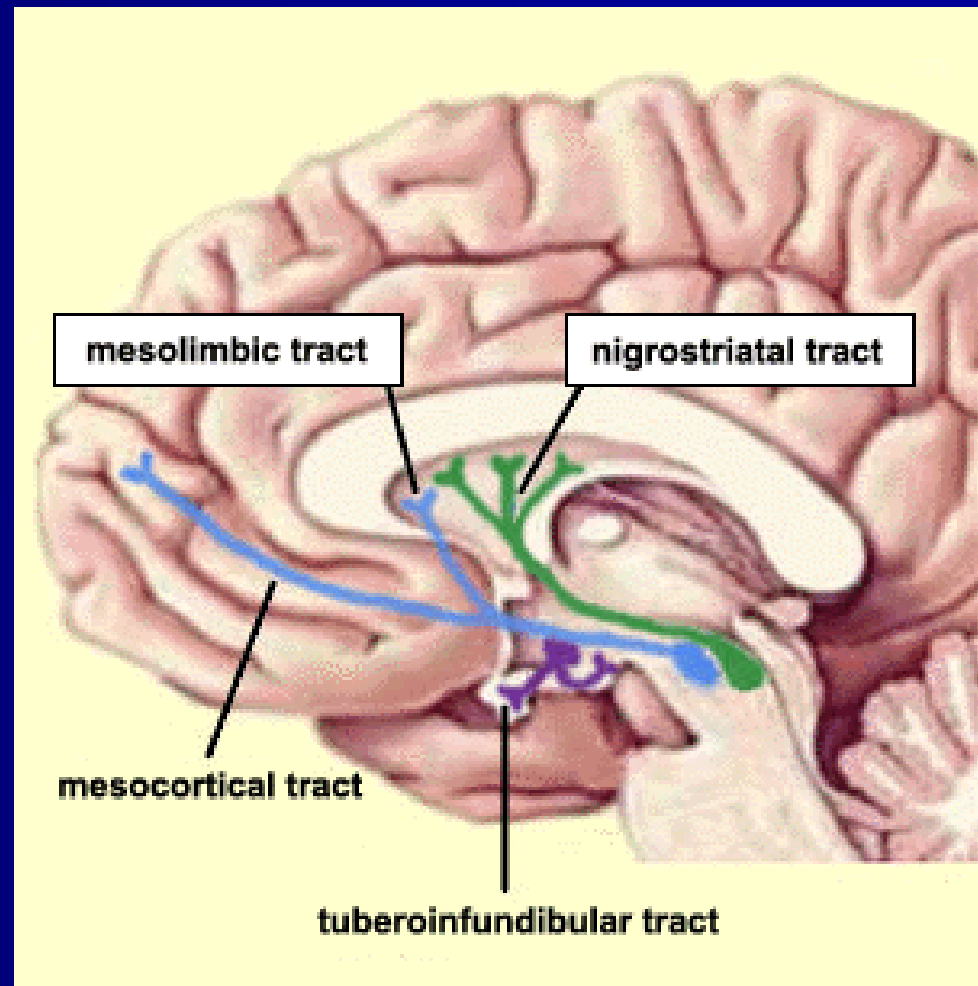
- Působí na nikotinové (nAChR) a muskarinové (mAChR) receptory
- Nikotinové receptory – ionotropní, excitační
 - Agonista – nikotin, karbachol, antagonistá - tubokurarin
- Muskarinové receptory – metabotropní
 - Agonista – muscarin, antagonisté – atropin a skopolamin
- Acetylcholin degradován acetylcholinesterázou – inhibitory AchE – např: organofosfáty: insekticidy, nervové jedy

Acetylcholinové receptory

- Antagonisté mAChR – atropin, skopolamin
- 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

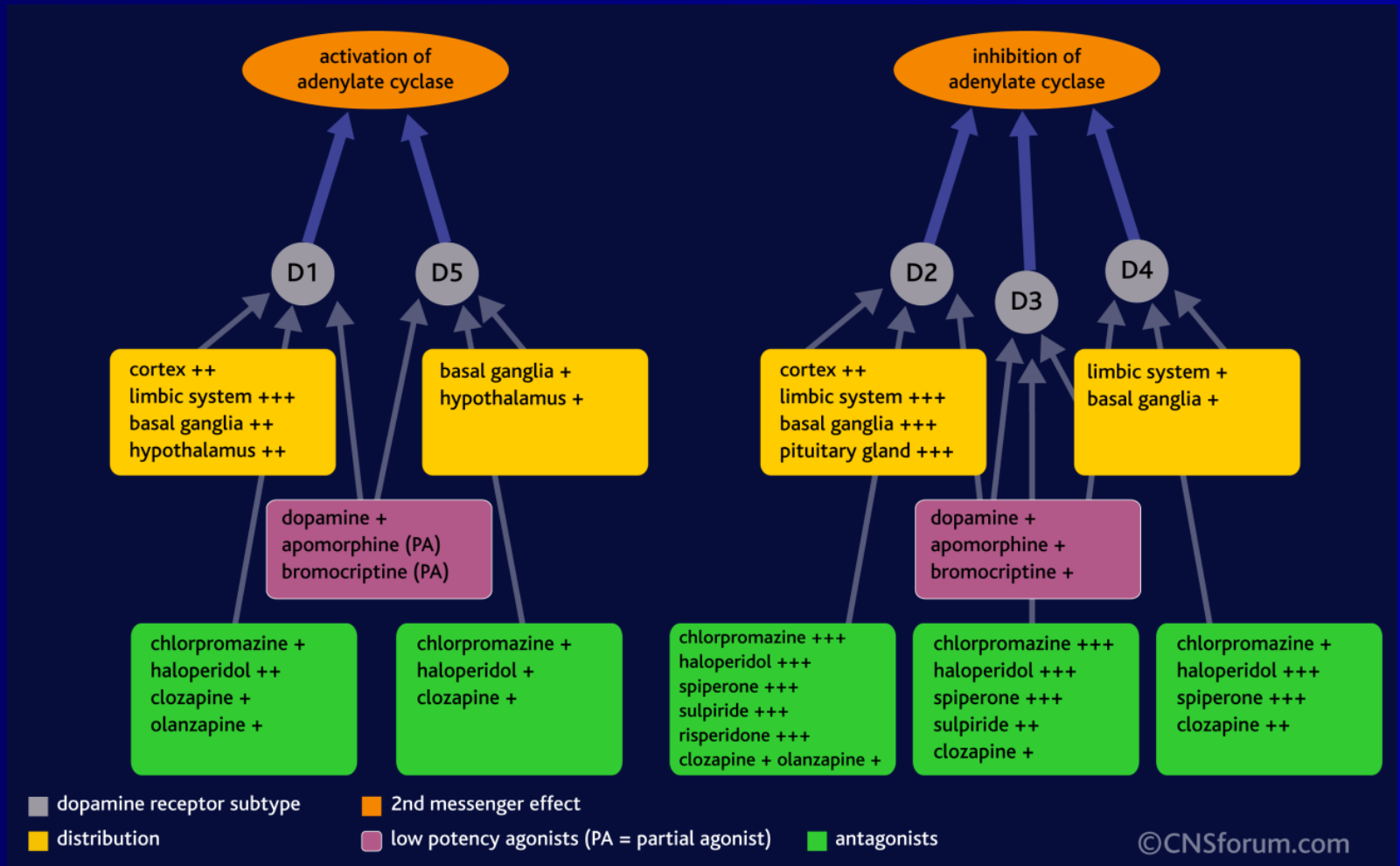
Dopamin – hlavní dráhy

- Nigrostriální 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

– typy receptorů



Dopamin

Nigrostriatální dráha

- Spojuje substancii nigra se striatem
- Motorická funkce
- Snížené uvolňování dopaminu při Parkinsonově nemoci

Dopamin

Mesolimbická dráha

- Spojuje ventralní tegmentální oblast s nucleus accumbens
- Dráha odměny
- Dysfunkce u závislostí

Dopamin

Mesolimbická dráha

- Dráha odměny - video

(<https://www.youtube.com/watch?v=-EvOIJp5KIY>)

Dopamin

Mesokortikální dráha

- Spojuje ventralní tegmentální oblast s kůrou, zejména s frontálními laloky
- Funkce při kognitivní kontrole, motivace, emoce
- Abnormální funkce u psychózy

Dopamin - Tuberoinfundibulární dráha

- Spojuje arcuatní jádro v hypotalamu s hypofýzou
- Regulace sekrece prolaktinu

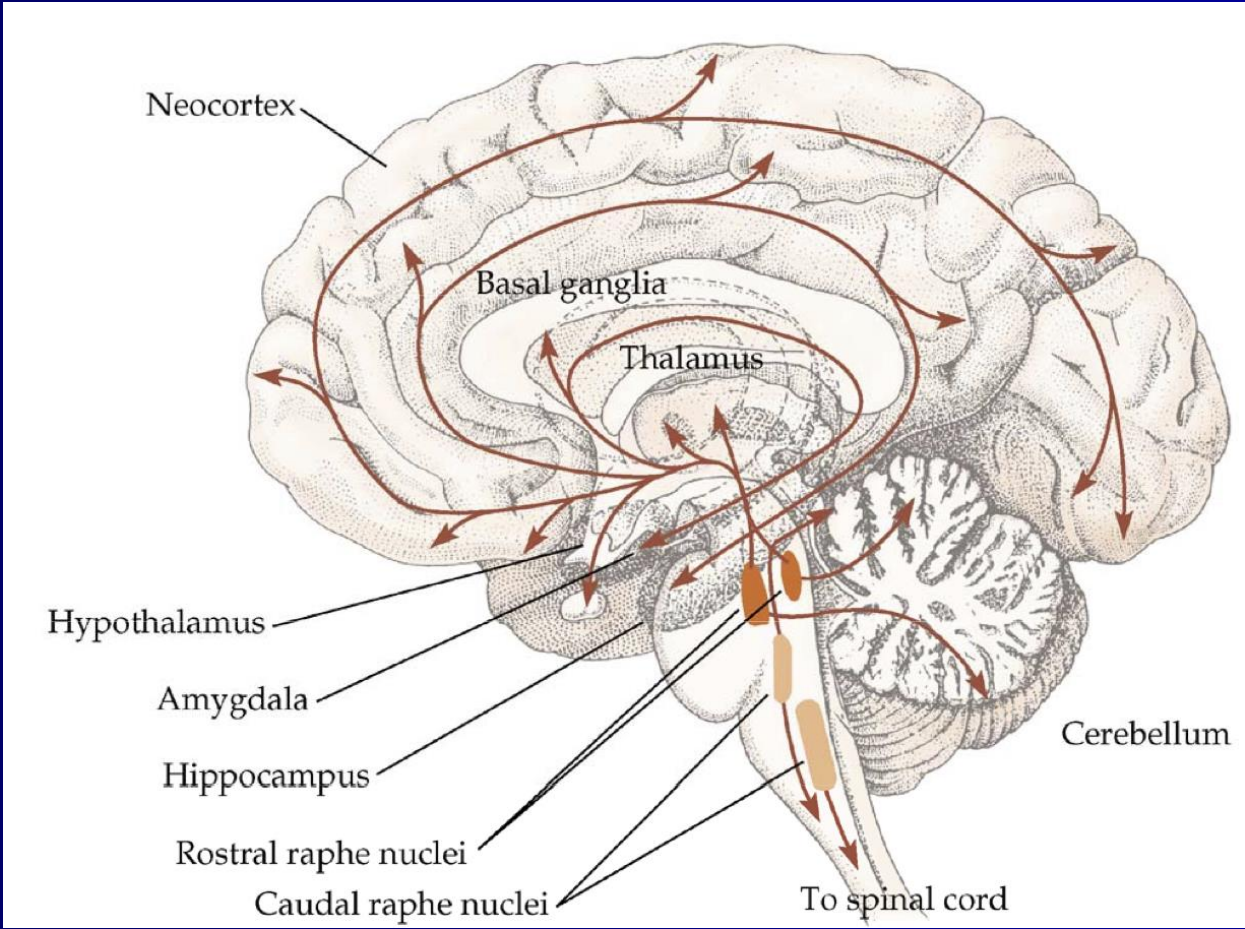
Dopamin a schizofrenie

- Hyperaktivita D2 receptorů v mezolimbické dráze souvisí s pozitivními příznaky schizofrenie (halucinace, bludy)
- Změny v mezokortikální dráze souvisejí s negativními příznaky schizofrenie

Dopaminová hypotéza schizofrenie

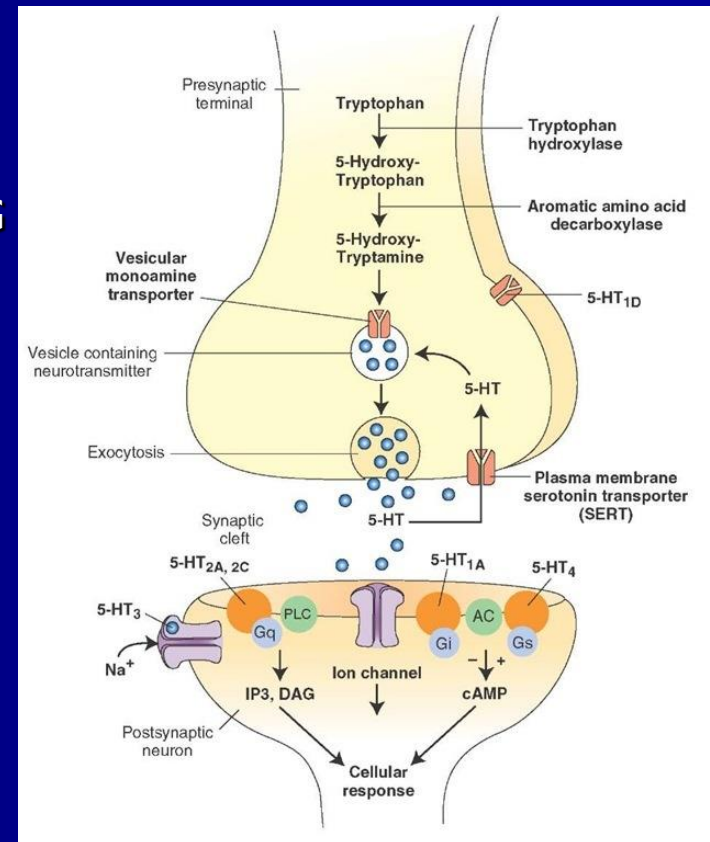
- Zvýšená aktivace D2 receptorů u schizofrenie
- Mnohá antipsychotika jsou antagonisty dopaminových receptorů
- Látky zvyšující hladinu dopaminu (amfetamin, kokain) způsobují psychotické příznaky

Serotonin



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-HT_{5A}
 - G protein coupled
- 5-HT₇
 - Gs coupled
 - increasing cellular levels of cAMP



Serotonin - receptory

- Mnoho léků působí na 5-HT systém, např. antidepressiva, anxiolytika, antiemetika, antipsychotika, antimigrenika
- Halucinogeny - psilocin, DMT, meskalin, LSD - agonisté serotoninových (především 5-HT₂) receptorů

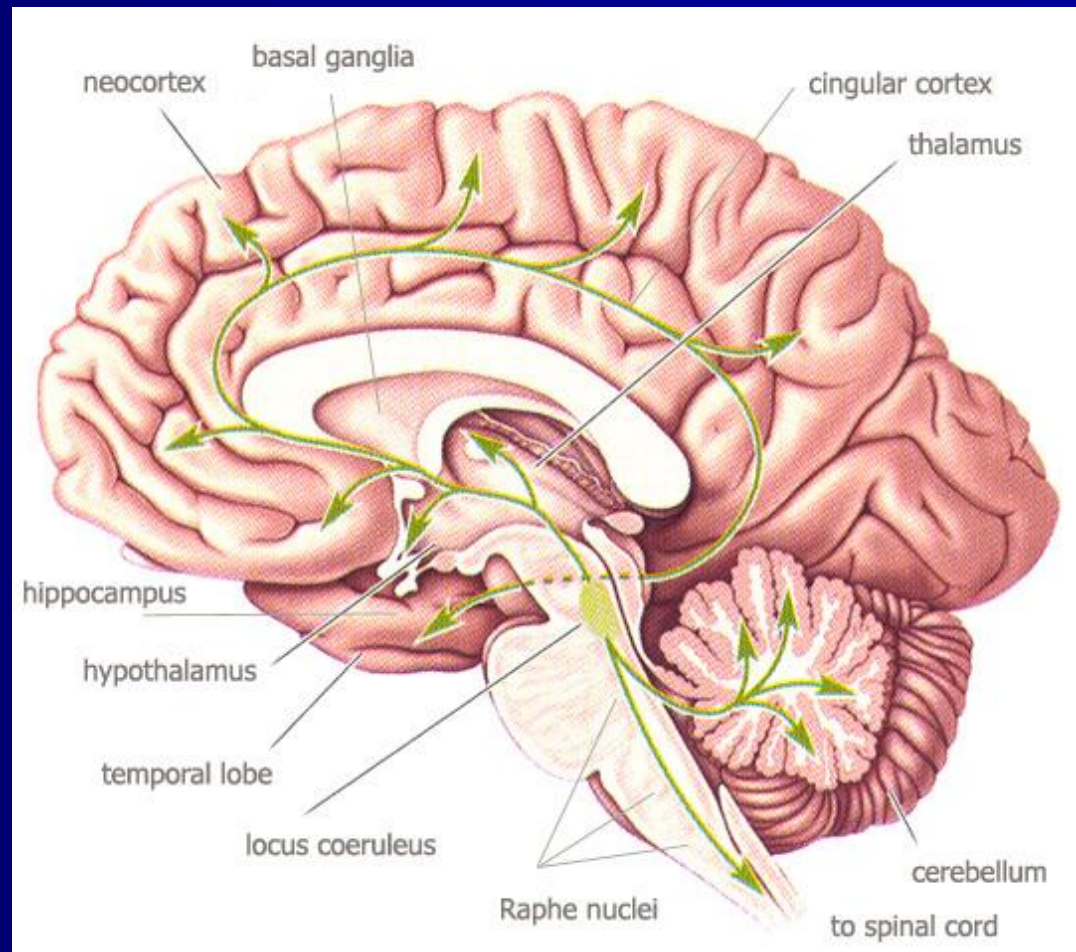
– MDMA způsobuje release 5-HT ze synaptických váček.

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

Serotonin a deprese

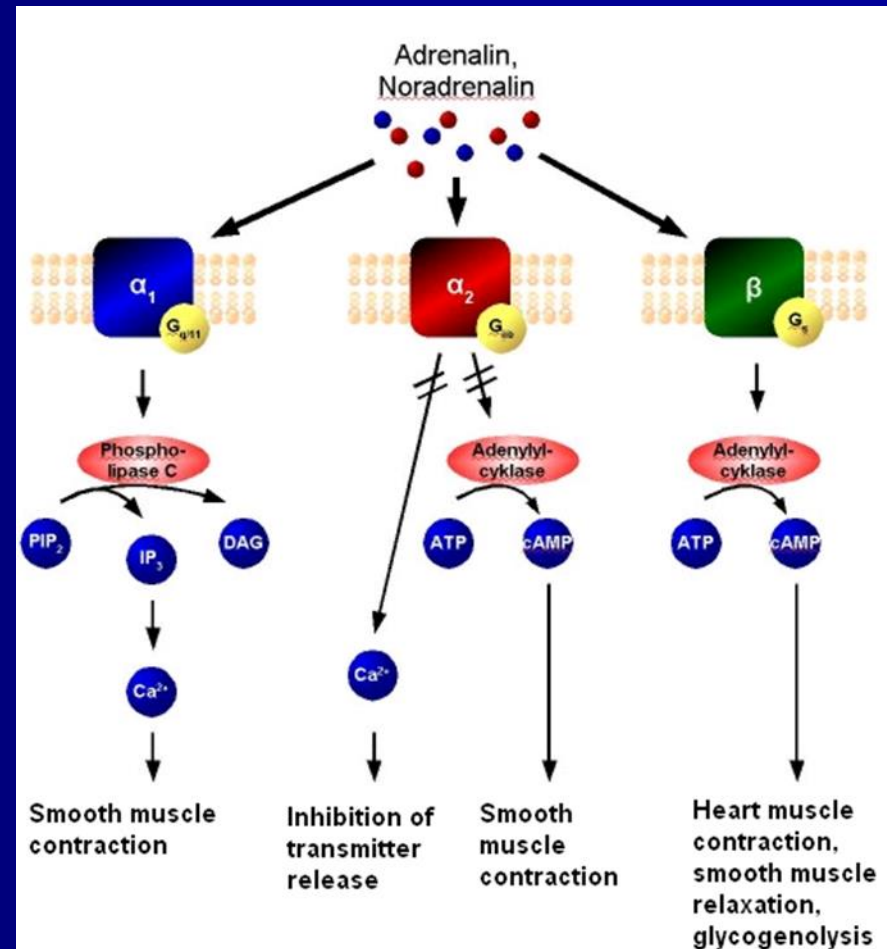
- Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)
– zpomalují rozkládání serotoninu
- Inhibitory selektivního vychytávání serotoninu (SSRI) – fluoxetine (Prozac)
- Tricyklická antidepresiva – blokují zpětné vychytávání serotoninu i noradrenalinu

Noradrenalin



Noradrenalin – typy receptorů

- α - adrenoceptory
 - α_1 - především poststýnapticky
 - α_2 - více presýnapticky, inhibiční autoreceptory
- β -adrenoceptory
 - $\beta_1, \beta_2, \beta_3$



Noradrenalin

Noradrenalin (*norepinephrine*) a v menší míře adrenalin se kromě mechanismů na periferii (sympatické nervstvo) a hormonální akce (v krevním oběhu) účastní i pochodů v CNS.

Hormonální akce noradrenalinu a adrenalinu – hormon rychlé stresové odpovědi (x kortikosteron) a zodpovědný za přípravu organismu 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 – 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 dopaminerním je podkladem ADHD (attention-deficit/ hyperactivity disorder; dříve lehká mozková dysfunkce – „zlobivé“ děti...)
- Svoji roli hraje také při depresi – některá antidepresiva (SNRI, tricyklika) inhibují zpětné vychytávání NA ze synaptické štěrbin.... SNRI mají také vliv na dopamin

Noradrenalin a konsolidace paměťových stop

- β -, ale i α - adrenoceptory hrají roli při zpracování informace získané učením
- Pokud jsou tyto receptory zablokovány v průběhu učení, nebo těsně po něm, nedochází k přesunu informace do dlouhodobé paměti (u některých typů úloh)

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.

