

Zdeněk Fišar a kol.

Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie

2., přepracované a doplněné vydání



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.



Copyright © Grada Publishing, a.s.



Vydání této publikace podpořila společnost Lundbeck.

Autorský kolektiv:

doc. MUDr. Roman Jirák, CSc.

as. RNDr. Petr Bob, Ph.D.

prof. MUDr. Hana Papežová, CSc.

RNDr. Zdeněk Fišar, CSc. et al.

VYBRANÉ KAPITOLY Z BIOLOGICKÉ PSYCHIATRIE
2., přepracované a doplněné vydání

Podpořeno výzkumným záměrem MSM0021620849.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, 170 00 Praha 7

tel.: +420 220 386 401, fax: +420 220 386 400

www.grada.cz

jako svou 3692. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Drahůše Mašková

Sazba a zlom Milan Vokál

Počet stran 384

Vydání 1., 2009

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

© Grada Publishing, a.s., 2009

Obrázek na obálce © profimedia.cz

ISBN 978-80-247-2737-0 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6759-8 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

OBSAH

ÚVOD	13
<i>Zdeněk Fišar</i>	
1. ZÁKLADY NEUROBIOLOGIE A NEUROCHEMIE	17
<i>Zdeněk Fišar</i>	
1.1 Neurony	17
1.2 Glie	20
1.3 Membrány	22
1.3.1 Struktura a funkce	22
1.3.2 Složení biomembrán	24
1.3.3 Membránový transport	27
1.3.4 Receptory	29
1.3.4.1 Regulace	29
1.3.4.2 Adaptace	30
1.3.4.3 Inhibice	32
1.3.4.4 Struktura	33
1.3.4.5 Charakteristiky	35
1.3.4.6 Molekulární evoluce receptorů	35
1.3.5 Membránové přenašeče	36
1.3.6 Dynamika buněčných membrán	41
1.3.7 Membránové lipidy a přenos signálu	43
1.3.8 Membránový potenciál	46
1.4 Cytoskelet	48
1.5 Akční potenciál	49
1.5.1 Šíření nervového impulsu	51
1.5.2 Iontové kanály při šíření akčních potenciálů	52
1.5.3 Napětově řízené iontové kanály	54
1.5.4 Struktura a funkce napětově řízených iontových kanálů	56
1.6 Mitochondrie	57
1.6.1 Glykolýza	58
1.6.2 Citrátový cyklus	58
1.6.3 Dýchací řetězec a oxidační fosforylace	59
1.6.4 Monoaminoxidázy	60
1.7 Synapse	61
1.7.1 Typy synapsí	63
1.7.2 Synaptické váčky	64
1.7.3 Funkce chemické synapse	66
1.7.4 Postsynaptický potenciál	68

1.7.5	Synaptická facilitace a deprese	70
1.7.6	Synaptická potenciace	72
1.8	Plasticita neuronů	74
	Použitá a doporučená literatura	75
2.	NEUROTRANSMITERY A RŮSTOVÉ FAKTORY	77
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
2.1	Klasifikace neurotransmiterů	78
2.2	Acetylcholin	80
2.3	Monoaminy	81
2.3.1	Katecholaminy	82
2.3.2	Indolaminy	83
2.3.3	Jiné monoaminy	86
2.4	Aminokyseliny	87
2.4.1	Kyselina glutamová a asparagová	87
2.4.2	GABA a glycin	89
2.5	Puriny	90
2.6	Neuropeptidy	91
2.7	Oxid dusnatý	93
2.8	Růstové faktory	96
	Použitá a doporučená literatura	98
3.	RECEPTORY PRO NEUROTRANSMITERY	99
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
3.1	Efektorové systémy	99
3.2	Farmakologická klasifikace receptorů	102
3.2.1	Acetylcholinové receptory	104
3.2.2	Monoaminové receptory	105
3.2.2.1	Dopaminové receptory	105
3.2.2.2	Adrenergní receptory	105
3.2.2.3	Serotoninové receptory	106
3.2.3	Aminokyselinové receptory	108
3.2.4	Peptidové receptory	109
	Použitá a doporučená literatura	110
4.	NITROBUNĚČNÝ PŘENOS SIGNÁLU	111
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
4.1	G proteiny	111
4.1.1	Heterotrimerní G proteiny	111
4.1.2	Malé G proteiny	113
4.1.3	Aktivace heterotrimerních G proteinů	113
4.1.4	Modulace funkce G proteinů	115
4.2	Signální cesty	117
4.2.1	Adenylátcyklázová cesta	117
4.2.2	Guanylátcyklázová cesta	119
4.2.3	Fosfoinozitolidová cesta	120

4.2.4	Tyrozinkinázová cesta	122
4.2.5	Wnt cesta	123
4.2.6	Glykogensyntázakináza-3	125
4.2.7	Kalcium	126
4.3	Fosforylace mozkových proteinů	127
4.3.1	Proteinkinázy závislé na cyklických nukleotidech	129
4.3.2	Proteinkinázy závislé na kalcium a kalmodulinu ($\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$)	129
4.3.3	Proteinkinázy závislé na Ca^{2+} a fosfolipidu (PKC)	129
4.4	Zpětné vazby v přenosu signálu	130
4.4.1	Presynaptické receptory	132
4.4.2	Křížové propojení na postsynaptické úrovni	133
	Použitá a doporučená literatura	135
5.	PSYCHOFARMAKA A JINÉ PSYCHOAKTIVNÍ LÁTKY	137
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
5.1	Klasifikace psychofarmak	137
5.2	Interakce s membránami	138
5.2.1	Interakce antidepresiv s lipidovými membránami	139
5.2.2	Lokalizace antidepresiv v membráně	143
5.3	Možné působení psychofarmak	146
5.4	Antipsychotika	148
5.4.1	Klasifikace	148
5.4.1.1	Konvenční antipsychotika	148
5.4.1.2	Atypická antipsychotika	149
5.4.2	Mechanismy účinku	151
5.4.3	Nežádoucí účinky	152
5.5	Antidepresiva	153
5.5.1	Klasifikace	154
5.5.2	Primární a následné (dlouhodobé) biochemické účinky	155
5.5.2.1	Primární účinky	155
5.5.2.2	Dlouhodobé účinky	156
5.5.2.3	Nitrobuněčné účinky	157
5.5.2.4	Blokátory α_2 -adrenoceptorů	159
5.5.2.5	Inhibitory monoaminoxidázy	159
5.5.2.6	Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	160
5.5.2.7	Agonisté 5-HT _{1A} receptorů	162
5.5.3	Nežádoucí účinky	162
5.5.4	Neurotrofní účinky antidepresiv	163
5.5.5	Neurotrofní a neuroprotektivní účinky stabilizátorů nálady	165
5.5.6	Regulátory plasticity neuronů	168
5.6	Anxiolytika	170
5.7	Hypnotika	171
5.8	Kognitiva a nootropika	172
5.9	Zneužívané psychoaktivní látky	172
5.9.1	Kanabinoidy	175
5.9.1.1	Fytokanabinoidy	176

5.9.1.2	Endokanabinoidy	178
5.9.1.3	Syntetické kanabinoidy	179
5.9.1.4	Mechanismy působení	179
5.9.1.5	Kanabinoidy a závislosti	181
5.9.1.6	Kanabinoidy a psychotické poruchy	182
5.9.1.7	Kanabinoidy a poruchy nálady	183
5.9.1.8	Terapeutické účinky kanabinoidů	184
5.9.1.9	Souhrn	185
5.9.2	Psychostimulancia	186
5.9.3	Opioidy	187
5.9.4	Halucinogeny	188
5.9.5	Alkohol	189
5.9.6	Nikotin	189
5.9.7	Kofein	190
	Použitá a doporučená literatura	191
6.	LABORATORNÍ METODY V PSYCHIATRII	193
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
6.1	Koncentrace psychofarmak	195
6.2	Hladiny neurotransmiterů a jejich metabolitů	196
6.3	Neuroendokrinní parametry	197
6.4	Enzymy podílející se na syntéze a metabolismu neurotransmiterů	197
6.5	Vlastnosti receptorových systémů	198
6.6	Zpětné vychytávání neurotransmiterů	198
	Použitá a doporučená literatura	199
7.	STRES	201
	<i>Petr Bob</i>	
7.1	Psychobiologické mechanismy stresové odpovědi	201
	Použitá a doporučená literatura	204
7.2	Stres a epileptiformní aktivita	205
7.2.1	Stres, senzitivace a kindling	205
7.2.2	Epileptická aktivita či epileptiformní?	206
7.2.3	Kognitivní a afektivní symptomy podobající se temporální epilepsii	207
	Použitá a doporučená literatura	210
7.3	Stres, psychiatrická onemocnění a poruchy imunitního systému	211
	Použitá a doporučená literatura	212
8.	SCHIZOFRENIE	215
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
8.1	Základní pojmy	215
8.1.1	Výskyt	215
8.1.2	Příznaky	217
8.1.3	Léčba	220
8.2	Neuroanatomické změny	220
8.3	Biologické markery a rizikové faktory	221

8.4	Biologické modely	224
8.4.1	Environmentální modely	224
8.4.1.1	Psychosociální model	224
8.4.1.2	Ostatní environmentální modely	224
8.4.2	Genetické modely	225
8.4.2.1	Monogenové modely	226
8.4.2.2	Model výrazné různorodosti	226
8.4.2.3	Multifaktorový-polygenový model s prahovým efektem	226
8.4.2.4	Směšené nebo kombinované modely	226
8.4.2.5	Kontinuální model	227
8.4.3	Neurovývojová hypotéza	228
8.4.3.1	Vývoj mozku	229
8.4.3.2	Mechanismy zpožděného nástupu onemocnění	230
8.4.3.3	Vývojová neuropatologie	230
8.4.4	Neurochemické hypotézy	232
8.4.4.1	Dopaminová hypotéza	233
8.4.4.2	Jiné monoaminergní hypotézy	235
8.4.4.3	GABAergní hypotéza	236
8.4.4.4	Glutamátergní hypotéza	236
8.4.4.5	Neuropeptidové hypotézy	237
8.4.4.6	Revidovaná dopaminová hypotéza	237
8.4.4.7	Působení antipsychotik a halucinogenů	240
8.4.4.8	Transmetylační hypotézy	242
8.4.4.9	Membránové hypotézy	242
8.4.4.10	Aktivita MAO	243
8.4.5	Jiné biologické modely	243
8.4.5.1	Dyskonekční hypotéza	244
8.4.5.2	Hypotéza mitochondriální dysfunkce	244
	Použitá a doporučená literatura	246
9.	PORUCHY NÁLADY	249
	<i>Zdeněk Fišar</i>	
9.1	Základní pojmy	249
9.1.1	Výskyt	249
9.1.2	Klasifikace	250
9.1.3	Rizikové faktory	252
9.1.4	Průběh a léčba deprese	253
9.1.5	Úzkost a deprese	254
9.2	Základní biologické přístupy	256
9.2.1	Genetika	259
9.2.2	Stres a poruchy nálady	260
9.2.3	Chronobiologie	263
9.2.4	Neuroendokrinologie	263
9.2.5	Neuroimunologie	265
9.2.5.1	Imunitní odezva při depresi	265
9.2.5.2	Deprese při imunitní odezvě	265

9.2.6	Neurochemie	268
9.2.7	Membránový přenašeč pro serotonin	270
9.2.8	Biologické markery	272
9.3	Vývoj neurochemických hypotéz	277
9.3.1	Neurotransmitterové hypotézy	279
9.3.2	Receptorové hypotézy	280
9.3.2.1	Katecholaminové	281
9.3.2.2	Serotoninové a serotoninové-noradrenalinové	283
9.3.2.3	Další receptorové hypotézy	285
9.3.3	Membránové, transportní a jiné hypotézy	286
9.3.4	Postreceptorové hypotézy	289
9.3.5	Neurotrofní a neurogenní hypotézy	290
9.3.6	Hypotéza mitochondriální dysfunkce	292
9.3.7	Zdokonalená monoaminová teorie	293
9.4	Shrnutí	294
	Použitá a doporučená literatura	295

10. DEMENCE 297

Roman Jiráček

10.1	Úvod	297
10.2	Atroficko-degenerativní demence	298
10.2.1	Alzheimerova choroba	299
10.2.1.1	Další patogenetické řetězce, podílející se na neurodegeneraci u Alzheimerovy choroby	303
10.2.1.2	Genetické faktory Alzheimerovy choroby	303
10.2.2	Možnosti biologického ovlivnění Alzheimerovy choroby	305
10.2.2.1	Acetylcholinergní systém	305
10.2.2.2	Látky blokující NMDA glutamatergní receptor	307
10.2.2.3	Neuronový metabolismus	307
10.2.2.4	Volné kyslíkové radikály	307
10.2.2.5	Zánětlivé reakce	308
10.2.2.6	Hladiny MAO-B	308
10.2.2.7	Nervové růstové faktory	309
10.2.2.8	Další metody	309
10.2.2.9	Perspektivní metody, v současnosti ověřované	310
10.2.3	Demence při Parkinsonově chorobě	311
10.2.4	Difúzní choroba s Lewyho tělísky	312
10.2.5	Progresivní supranukleární obrna (syndrom Steelův-Richardsonův-Olszewskiho)	313
10.2.6	Frontotemporální demence (Pickova choroba a další formy)	314
10.2.7	Huntingtonova chorea	315
10.3	Symptomatické (sekundární) demence	316
10.3.1	Vaskulární demence	316
10.3.1.1	Rizikové faktory vzniku vaskulární demence	317
10.3.1.2	Farmakoterapie	319

10.3.2	Ostatní symptomatické demence	320
10.3.2.1	Demence infekční etiologie	320
10.3.2.2	Demence prionové etiologie	322
10.3.2.3	Metabolické demence	325
10.3.2.4	Posttraumatické demence	333
10.3.2.5	Demence při nitrolebních tumorech	333
10.3.2.6	Demence na podkladě hydrocefalu s normálním tlakem likvoru	335
10.3.2.7	Ostatní symptomatické demence	335
	Použitá a doporučená literatura	336
11.	PORUCHY PŘÍJMU POTRAVY	339
	<i>Hana Papežová</i>	
11.1	Definice	339
11.2	Strukturální a funkční změny v mozku a regulace chuti a potravinového chování	340
11.2.1	Zobrazovací metody	342
11.2.2	Neuropsychologické a neurofyzilogické poznatky a hladovění	343
11.3	Význam stresu	344
11.4	Neuropeptidy, neurotransmitery a další regulační mechanismy	345
11.4.1	Neuropeptidy	345
11.4.2	Neurotransmitery	346
11.4.3	Role dalších hormonů a cytokinů	347
11.5	Nové biologické paradigma a farmakoterapie	347
11.6	Zvířecí modely a hypotézy vzniku poruch příjmu potravy	349
11.6.1	Genetické zvířecí modely	349
11.6.2	Vývojový model	349
	Použitá a doporučená literatura	351
12.	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	353
	SEZNAM OBRÁZKŮ	361
	SEZNAM TABULEK	365
	REJSTŘÍK	369

ÚVOD

Zdeněk Fišar

Biologická psychiatrie se zabývá duševními poruchami a poruchami chování z hlediska přírodovědeckého, tzn. hledá, zkoumá a vysvětluje jejich příčiny, důsledky a možnosti léčby na základě pozorování změn fyzikálních a chemických procesů v organismech. Změny těchto měřitelných parametrů jsou přitom vztahovány k jistým teoretickým průměrům, chápaným jako určitá „norma“.

Jako věda se biologická psychiatrie snaží postihnout obecné principy a zákony související s duševními poruchami, tj. poznat příčiny a určit následky a možnosti léčby. Podobně jako v jiných oborech jsou na základě získaných poznatků formulovány hypotézy, jejichž ověřováním lze dospět k teoriím a zákonům. Platnost poznatků získaných v psychiatrickém výzkumu je však pro určitou osobu pouze pravděpodobnostní. Je to dáno osobním náhledem na většinu skutečností týkajících se duševního stavu, kdy nemůže být důsledně využívána logika.

Východiskem biologické psychiatrie je předpoklad, že lidská mysl je spojena s lidským tělem do té míry, že duševní poruchy jsou provázeny nebo vyvolávány biochemickými změnami. Přesněji – prvním východiskem je předpoklad jednoty mysli a těla tak, že myšlenky či pocity jsou jedním projevem a biochemické procesy jiným projevem stejné události v mozku. Druhým východiskem je kauzální pojetí všech přírodních procesů, včetně lidské mysli, tj. předpoklad, že vše (tedy i myšlenky, city a pocity) má svou příčinu. Tato kauzalita přitom není jednoduchá, ale zahrnuje jak vlivy vnitřního prostředí (genetické, endokrinní, imunologické, biochemické a další), tak vlivy vnějšího prostředí, neboť jejich provázanost je zřejmá. Z této komplexnosti vyplývá, že následek určité příčiny nemusí být zcela jednoznačný, ale pouze pravděpodobný.

Metody biologické psychiatrie vycházejí především z metod biochemických, biofyzikálních, neurofyzilogických, molekulárně biologických, genetických a v neposlední řadě také zobrazovacích metod mozku. Základní metodologický problém spočívá ve skutečnosti, že v oblasti myšlení nemáme dostatečně citlivé měřicí metody. Dosud známé biochemické děje v centrální nervové soustavě (CNS) neumíme vztáhnout dostatečně přesně a selektivně ani k symptomům duševních poruch, ani k mechanismům jejich vzniku a léčby. Je to dáno složitostí funkce mozku, kdy i jeho „normální“ funkce zahrnují více či méně zjevné (a trvající po kratší či delší dobu) odchylky z rovnováhy, podobně jako u duševních poruch. Další pokrok v tomto směru si lze představit pouze přes hlubší pochopení normálních funkcí mozku.

Problém praktického využití poznatků biologické psychiatrie spočívá v tom, že současné pojetí vědy je neosobní, zatímco duševní porucha je záležitost zcela osobní. Vystává tedy otázka, do jaké míry lze vědecké poznatky z této oblasti prakticky uplatnit. Zřejmě lze očekávat pouze statisticky potvrzenou úspěšnost léčby vycháze-

jící z poznatků o biochemických procesech v mozku. Je to dáno přístupem biologické psychiatrie, která využívá různé axiomy, zákony a pojmy logiky a vědy, vytvořené pro popis skutečnosti z důvodu neschopnosti pochopit ji takovou, jaká je. Tyto modely (matematické, fyzikální a jiné zákony) lze totiž pochopit snáze. Důsledkem tohoto zjednodušení je např. i již zmíněná „statistická“ platnost vědeckých poznatků pro individuální lidskou mysl.

Významná je skutečnost, že lidská mysl je značně nelogická, tj. nerespektuje vždy kauzalitu. Každý dělá, vědomě či nevědomě, řadu nelogických věcí a spoustě idejí věříme, i když nejsou logické nebo pro ně nemáme dostatek informací. Je to jeden z důvodů, proč nikdy nelze říci, že jeden druhého plně chápe. V případě duševních poruch je to zvláště patrné, protože pocity a zážitky jsou při nich obvykle nesdělitelné. Z toho vyplývají potíže s objektivním a dostatečně podrobným klinickým hodnocením stavu nemocných a možností jeho srovnání s různými měřitelnými biologickými parametry. Je potom otázkou, zda dalšími zvyšováními počtu a přesnosti měřených parametrů bude možné nahradit přesnější klinické hodnocení. K lepším výsledkům by mohla přispět změna orientace od pokusů o nalezení biologických a biochemických charakteristik platných pro širokou skupinu nemocných s jednotnou diagnózou k dlouhodobému pozorování jednotlivců, a tedy k určování relativních změn těchto parametrů u jednotlivých osob v průběhu vývoje onemocnění a jeho léčby.

Není dosud jasné, co je primární příčinou vzniku většiny duševních poruch a jaké jsou molekulární mechanismy vedoucí k terapeutickým účinkům používaných léčiv. Ze zřejmých etických důvodů jsou přitom studovány hlavně modelové systémy. Základní postup tohoto výzkumu spočívá v navrhování hypotéz a v jejich experimentálním ověřování. Při formulaci a ověřování hypotéz o molekulárních mechanismech provázejících vznik nebo léčbu duševních poruch vycházejí autoři hlavně z pozorování mechanismů účinků látek s psychotropními účinky. Dosavadní pozorování svědčí o tom, že při duševních poruchách je v určitých oblastech mozku porušen normální přenos nervového signálu, a to zvláště v oblasti chemických synapsí. Nové poznatky lze proto očekávat hlavně od dalšího studia synaptické transmise a neuromodulace.

Předložená práce je úvodem do biologické psychiatrie především z hlediska biochemického, resp. neurochemického. V prvních kapitolách jsou shrnuty základní poznatky o neuronech, synapsích, neurotransmiterech, růstových faktorech a receptorových systémech, uplatňujících se při přenosu nervového signálu (Z. Fišar). Následuje kapitola, v níž jsou shrnuty poznatky o mechanismech působení různých psychotropních látek, především psychofarmak (Z. Fišar). Po výkladu mechanismů účinků stresu na mozkové funkce (P. Bob) jsou zařazeny kapitoly věnující se mechanismům vzniku a léčby vybraných duševních poruch: schizofrenie (Z. Fišar), poruchy nálady (Z. Fišar), demence (R. Jiráček) a poruchy příjmu potravy (H. Papežová). Na konci každé kapitoly je uvedena citovaná a doporučená literatura; jedná se většinou o publikace souhrnného charakteru, uvádějící odkazy na další práce. Při omezení počtu citovaných prací jsme vycházeli z charakteru předložené knihy a ze skutečnosti, že v současné době není obtížné získat z knihovních databází podrobný přehled literatury vztahující se k vybranému tématu.

Budeme čtenářům vděční za jakékoli připomínky k obsahu práce nebo za její rozšíření o další kapitoly tak, aby zahrnovala co nejúplněji problematiku studovanou v biologické psychiatrii, a to včetně doporučení pro praxi.

Praha, září 2008

Zdeněk Fišar

1. ZÁKLADY NEUROBIOLOGIE A NEUROCHEMIE

Zdeněk Fišar

Výchozím předpokladem při studiu molekulárních mechanismů vzniku a léčby duševních poruch je narušení rovnováhy v procesech souvisejících s přenosem nervového signálu. Je zřejmé, že pokrok v této oblasti výzkumu je do značné míry vázán na získání nových poznatků o normální funkci mozku. Lidský mozek je ale extrémně složitý systém, tvořený zhruba 100 miliardami neuronů, z nichž každý je napojen až na tisíce dalších neuronů.

Cílem této kapitoly je podat stručný přehled o buněčných a molekulárních vlastnostech neuronů, který má sloužit čtenářům pouze pro zopakování nebo pro získání základní orientace v dalším textu. Další kapitoly jsou věnovány mezibuněčnému a nitro-buněčnému přenosu signálu, tj. funkcím, pro které jsou neurony specializovány.

1.1 NEURONY

Nervové buňky (neurony) jsou biochemicky i anatomicky specializované buňky, schopné přenosu signálu a synaptického kontaktu s jinými neurony; vedou informaci uvnitř CNS a do zbytku těla nebo z něj. Kromě mnoha druhů nervových buněk jsou v mozku také různé typy **gliových buněk** (viz kapitolu 1.2), což jsou malé buňky funkčně spojené s neurony. Stálost vnitřního prostředí CNS udržuje **hematoencefalická bariéra** – zajišťuje regulaci přísunu metabolitů do CNS a odsun zplodin látkové přeměny; významný je především transport glukózy, aminokyselin a iontů.

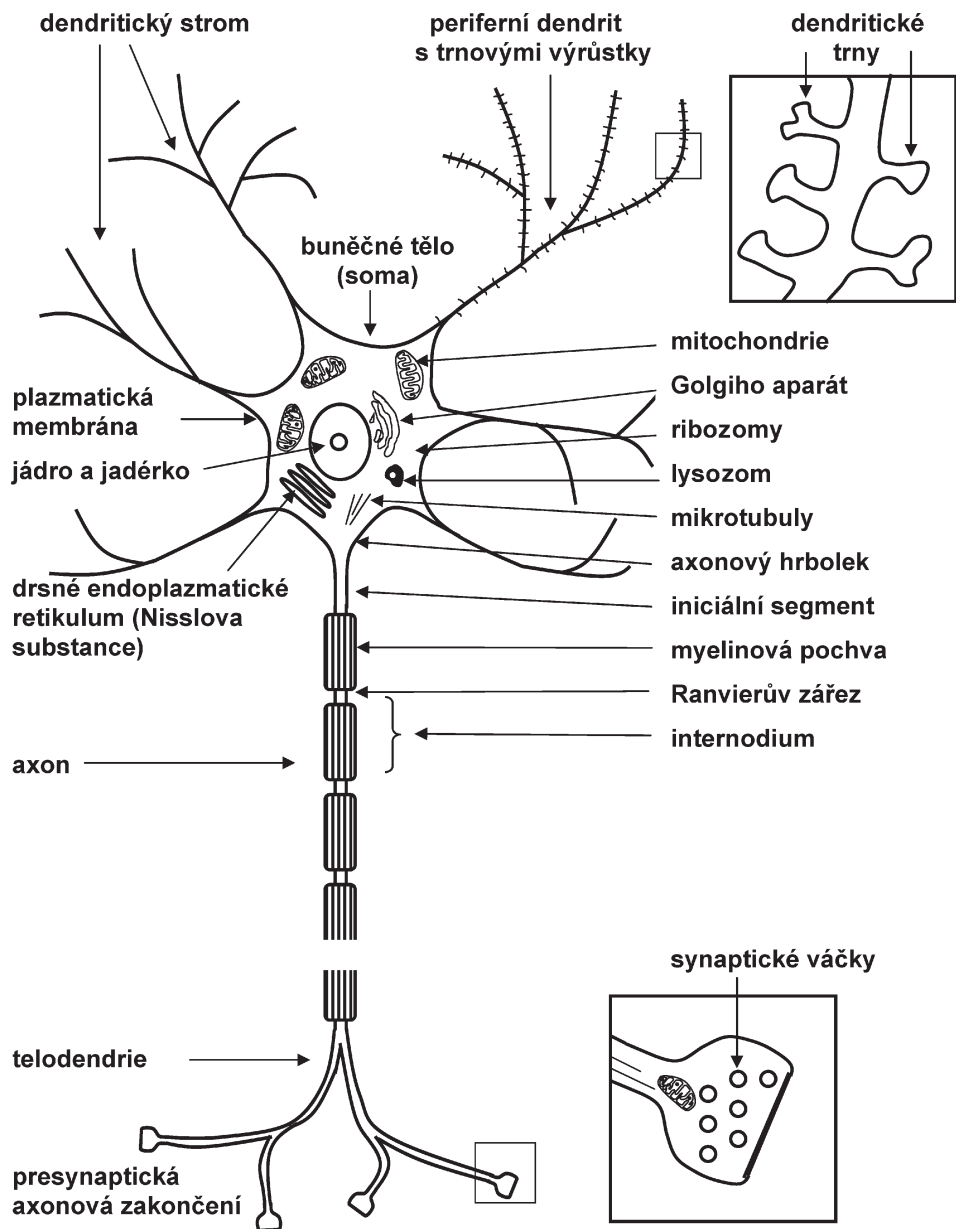
Neurony lze rozdělit podle směru vedení na **aferentní** (přívodní) **neurony**, které vedou signál od senzorových receptorů do CNS, a **eferentní** (odvodní) **neurony**, které vedou signál z CNS k efektorům. Podle funkce rozlišujeme neurony motorické, senzitivní a senzorické. **Senzorické receptory** jsou specializovaná nervová zakončení, často kombinovaná s jinými buňkami a vytvářející smyslové orgány. Jako **efektory** jsou označovány hlavně příčné pruhované a hladké svaly. **Interneurony** jsou spojovací neurony s krátkými vlákny; nacházejí se celé v CNS, jsou nejpočetnější a mohou působit na jiné neurony přes postsynaptickou inhibici či excitaci, přes presynaptickou inhibici nebo přes mechanismy, které zvyšují citlivost cílových neuronů k jiným synaptickým vstupům.

Dle funkční klasifikace neuronů podle jejich působení na další neurony se rozlišují **excitační, inhibiční a modulační neurony**. Primárním excitačním neurotransmiterem je často glutamát, inhibičními neurotransmitery jsou především kyselina γ -amino-

máselná (GABA) a glycin, na neuromodulaci se podílejí serotonin, dopamin, acetylcholin, histamin a další.

Neurony obsahují podobné buněčné složky jako jiné buňky, tj. **plazmatickou membránu, jádro, jadérko, jadernou membránu, neuroplazmu a organely** (mitochondrie, hladké endoplazmatické retikulum, ribozomy, drsné endoplazmatické retikulum, Golgiho aparát, lysozomy atd.). **Neuronové buněčné tělo (soma)** kontroluje růst a metabolismus. Kromě běžných buněčných složek mají neurony morfologicky a funkčně odlišné oblasti, které se specializují na přenos signálu: axon, dendrity a synapse. Důležitou složku neuronů tvoří **cytoskelet** – heterogenní síť vláknitých struktur, kterou tvoří navzájem interagující a propojené sítě z mikrotubulů, neurofilament a mikrofilament. Jedná se o vysoce dynamický systém napojený na další buněčné struktury, především na membránu. Vzhledem k velké spotřebě energie nutné pro udržování transmembránových iontových gradientů a pro zajištění plasticity buňky jsou neurony zvláště bohaté na **mitochondrie**. Polyribozomy lokalizované na drsném endoplazmatickém retikulu poblíž jádra tvoří **Nisslovu substanci**, která produkuje specifické neuronové proteiny. Struktura a funkce neuronů a jejich organel je známa z buněčné biologie; pro neurony je specifická existence Nisslovy substance a vyšší hustota mitochondrií (obr. 1.1).

- **Axon (neurit)** je tenký výběžek z neuronového těla k cílovým buňkám dlouhý mikrometry až metry. Může se větvit, ale obvykle až v oblasti svého zakončení. Membrána axonu je specializovaná na rychlý přenos elektrického signálu – **akčního potenciálu**. Z buněčného těla vychází axon z oblasti kuželovitého zesílení, označované jako **axonový hrbolek**. První oddíl axonu se nazývá **iniciální segment**. **Presynaptické axonové zakončení** je specializovaná struktura na konci axonu, která ukládá a uvolňuje transitory aktivující cílové buňky; obsahuje především mitochondrie a synaptické váčky (měchýřky) s neurotransmitery.
- **Dendrity** jsou výběžky (obvykle z buněčného těla), které přijímají signály od jiných nervových buněk; synaptický vstup na dendritech kontroluje elektrickou aktivitu neuronu. Dendrity jsou silnější a kratší než axon, často hodně větvené, takže vytvářejí **dendritický strom**. Na dendritech některých neuronů lze pozorovat malé zesílené výběžky – **dendritické trny**, které jsou místem vstupu, a někdy také výstupu, informace do/z buňky.
- **Synapse** je místo kontaktu mezi nervovými buňkami, kde je přenášen signál. Chemická synapse je tvořena **presynaptickou částí, synaptickou štěrbinou a postsynaptickou částí**. Odezva na neurotransmitter uvolněný z části presynaptické může vzniknout jak v části postsynaptické (transdukce signálu), tak presynaptické (zpětná vazba). Při přímé synaptické transmissi je působení neurotransmiteru omezeno na synaptickou štěrbinu a jeden presynaptický neuron přímo mění stav určitého postsynaptického neuronu. Při neuromodulaci mohou transitory uvolněné z malé skupiny neuronů difundovat na větší vzdálenost, a působit tak na větší množství neuronů.



Obr. 1.1 *Struktura neuronu*

Poznámky:

- U některých typů neuronů může být buněčné tělo lokalizováno uvnitř axonu nebo k němu může být připojeno ze strany. Některé neurony nemají axony.
- Pojmenování „axon“ by se správně mělo používat pouze pro neurity obalené gliovou pochvou, v literatuře je však obvyklé použití tohoto označení pro holé i obalené neurity.

1.2 GLIE

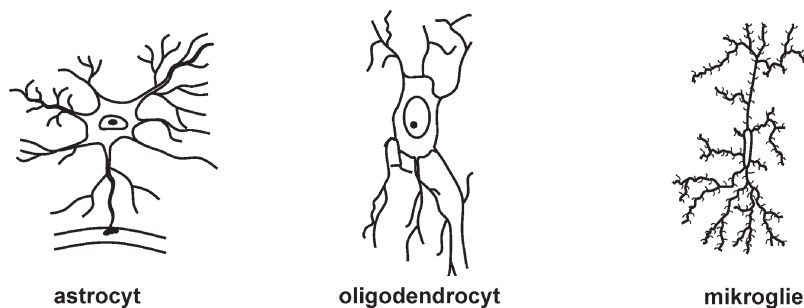
Počet **gliových buněk (neuroglií, glií)** v lidském mozku převyšuje počet neuronů 10krát až 50krát a tvoří více než polovinu objemu CNS; nejsou elektricky excitovatelné, a tudíž neprodukují akční potenciály. Glie poskytují neuronům podporu a ochranu tím, že je obklopují, a udržují tak jejich prostorové uspořádání, dodávají neuronům živiny a kyslík, izolují je od sebe a podílejí se na likvidaci patogenů. Hlavní typy gliových buněk jsou mikroglie, astrocyty (též označovány jako astroglie, makroglie), oligodendrocyty (též oligodendroglie) a ependymové buňky (fylogeneticky i ontogeneticky nejstarší glie) – obr. 1.2.

Mikroglie jsou nejmenší gliové buňky v CNS, kde nemají žádnou přednostní lokalizaci. Díky vysoké pohyblivosti a schopnosti fagocytovat slouží jako úklidové buňky. **Astrocyty** často přicházejí do styku jak s neurony, tak s vlásečnicemi; lze je rozdělit na vláknité (fibrózní), vyskytující se hlavně v bílé hmotě, a protoplazmatické, lokalizované zvláště v šedé hmotě. Pro astrocyty je typická existence mnoha výběžků z buňčného těla. Jednotlivé astrocyty jsou propojeny přes těsná spojení („gap junction“). **Oligodendrocyty** tvoří kolem axonů v CNS myelinovou pochvu; v periferním nervovém systému mají tuto úlohu **Schwannovy buňky**, které jsou další třídou gliových buněk. Myelinová pochva umožňuje rychlejší vedení impulsů axonem. Hlavní úloha myelinové pochvy spočívá v elektrické izolaci jednotlivých částí axonu, tj. v izolaci axoplazmy od mimobuněčné tekutiny.

Tvorba myelinové pochvy je nejlépe poznána úloha glií. Jejich další funkce spočívají v podpoře migrace neuronů a růstu axonů, účasti na uptake a metabolismu neurotransmiterů, příjmu a pufrování iontů z mimobuněčného prostředí, vychytávání a odstraňování zbytků odumřelých neuronů. Další možné poslání glií spočívá v oddělování skupin neuronů a jejich elektrické izolaci, v podpoře tvorby a udržování struktury neuronů, vyživování neuronů a snad i v držení informací a paměti. Ukázalo se, že glie se mohou účastnit i přenosu signálu v mozku. Např. astrocyty mají receptory pro některé neurotransmitery a po jejich aktivaci dochází ke změnám koncentrace Ca^{2+} v cytosolu, které se mohou přenášet na další astrocyty i na okolní neurony. Glie jsou aktivními účastníky synaptické transmise, neboť vychytávají některé neurotransmitery ze synaptické štěrbiny a mohou uvolňovat adenosintrifosfát (ATP) a snad i neurotransmitery. Oproti neuronům jsou glie schopny mitózy.

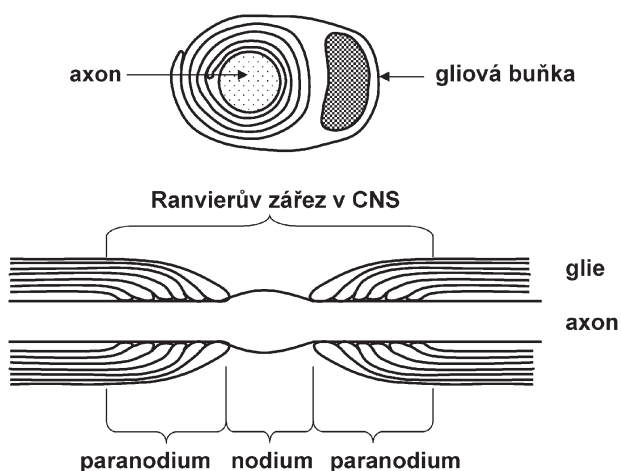
Myelinová pochva vzniká kolem mnoha axonů v savčím nervovém systému tím, že výběžek oligodendrocytu nebo Schwannovy buňky spirálovitě obalí axon mnoha vrstvami (10–150) své membrány bohaté na lipidy (obsah lipidů 79 %), přičemž je vytlačena cytoplazma z prostoru mezi dvěma vrstvami membrány (obr. 1.3). Oligodendrocyty mohou vysílat výběžky a tvořit myelinovou pochvu i na více blízkých axonech v CNS. Jedna Schwannova buňka může zaujmout až 1 mm délky axonu v periferním nervovém systému. Několikamikrometrová přerušeni v myelinové pochvě mezi vedlejšími gliovými buňkami se nazývají **Ranvierovy zářezy**. **Internodium** je oblast pokrytá gliovou buňkou mezi dvěma Ranvierovými zářezy. Elektrický proud může snadno protékat přes axonovou plazmatickou membránu pouze v místě Ranvierových zářezů, což zvyšuje rychlost přenosu akčního potenciálu podél axonu. Kromě izolační funkce byly popsány i další interakce mezi Schwannovými buňkami a neurony, které vedou např. k ovlivnění proliferace Schwannových buněk

nebo diferenciaci neuronů. Některé neurony mají pouze tenkou gliovou pochvu (bez specializovaných myelinových vrstev) a vedou impulsy mnohem pomaleji.



Obr. 1.2 Gliové buňky v CNS

Podle: Levitan, I. B., Kaczmarek, L. K.: The Neuron. Cell and Molecular Biology. 3rd Ed. Oxford, Oxford Univ. Press 2002.



Obr. 1.3 Myelinová pochva v CNS

Podle: Němeček, S. et al.: Neurobiologie. Praha, Avicenum 1972.

Levitan, I. B., Kaczmarek, L. K.: The Neuron. Cell and Molecular Biology. 3rd Ed. Oxford, Oxford Univ. Press 2002.

1.3 MEMBRÁNY

Mnoho základních buněčných procesů, včetně zpracování informací souvisejících s nitrobuněčným nebo mezibuněčným přenosem signálu, se odehrává v plazmatických membránách nebo jiných membránových strukturách. V této kapitole jsou uvedeny pouze základní informace o stavbě a vlastnostech membrán s ohledem na jejich funkci při šíření nervového signálu.

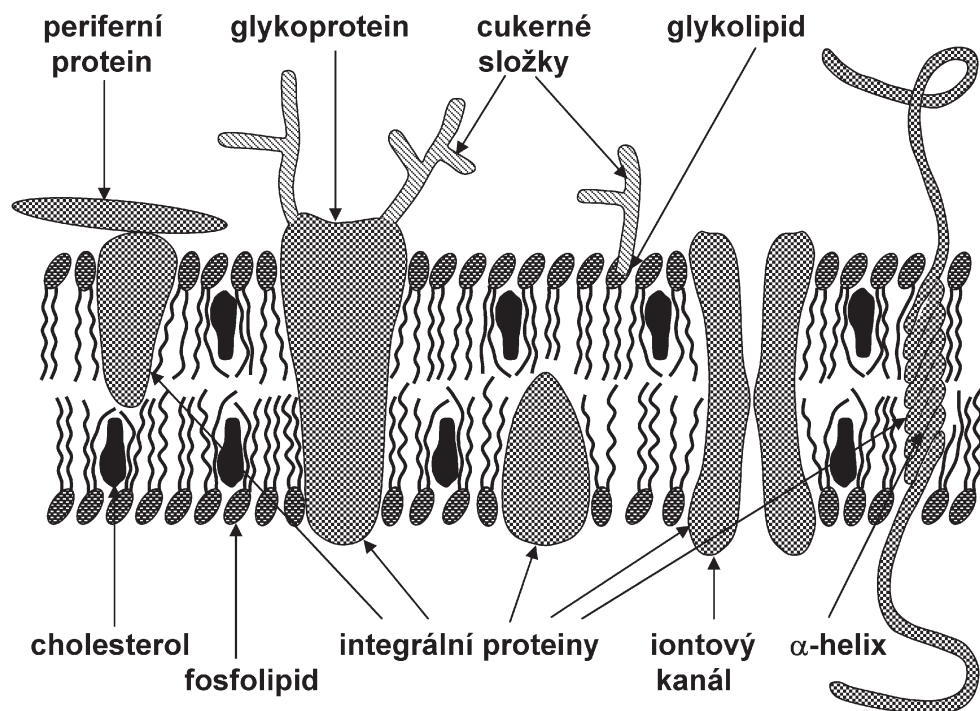
1.3.1 STRUKTURA A FUNKCE

Biomembrány jsou tenké vrstvy oddělující buňku nebo její části od okolního prostředí. Jsou tvořeny vhodně uspořádanými lipidy a proteiny s malým množstvím vázaných cukrů. Jejich funkce spočívá v aktivní regulaci složení nitrobuněčného prostředí. Plazmatická membrána ohraničuje celou buňku, další membrány vymezují řadu organel eukaryot (jádro, mitochondrie, endoplazmatické retikulum, Golgiho aparát, synaptické váčky atd.).

Buněčné membrány jsou tvořeny především lipidy, steroly, proteiny, glykolipidy a glykoproteiny. Mají jednotný organizační princip, tj. uspořádání většiny membránových lipidů do dvojné vrstvy (o tloušťce kolem 6 nm) s více či méně zanořenými proteiny (obr. 1.4). Poměr lipidů, proteinů a cukrů (vázaných v glykolipidech a glykoproteinech) se u různých membrán velmi liší. Lipidy tvoří 24 % (ve vnitřní membráně mitochondrií) až 79 % (v myelinové pochvě), proteiny 18–76 % a cukry 2–10 % z celkové hmotnosti membránových molekul. Lipidová část membrán je směsí především fosfolipidů, glykolipidů, sfingomyelinu, kardiolipinu a cholesterolu, přičemž zastoupení těchto složek je v různých membránách velmi odlišné.

Značná část buněčných proteinů se vyskytuje pouze v membránách. Membránové proteiny zajišťují řadu specifických procesů spojených s transportními a rozpoznávacími funkcemi membrán (pumpy, nosiče, iontové kanály, receptory, enzymy apod.). Podle spojení s membránou se tyto proteiny rozdělují na **integrální** (vážou se k membráně poměrně silně hydrofobními vazbami; jsou zanořeny do dvojné vrstvy nebo ji překlenují) a **periferní** (vážou se k povrchu membrán slaběji, obvykle iontovými nebo vodíkovými vazbami k integrálním proteinům; často jsou v membráně uchyceny pomocí glykosylfosfatidylinozitolové kotvy). Integrální proteiny jsou amfifilní, neboť části vystavené vodnímu prostředí jsou polární, zatímco části uvnitř membrány jsou na svém povrchu hydrofobní. Není znám protein, který by byl v membráně zcela ukryt, a nebyl tedy v interakci s vodným prostředím vně či uvnitř buňky. Základními atributy biomembrán jsou:

- propustnost a řízený transmembránový transport látek;
- dynamika membránových molekul;
- elektrické vlastnosti.



Obr. 1.4 Model buněčné membrány

Strukturním základem biomembrán, určujícím jejich **dynamické vlastnosti**, je dvojná vrstva tvořená glycerofosfolipidy a sfingolipidy. Představy o těchto vlastnostech membrán vycházejí ze známého, stále upřesňovaného Singerova a Nicolsonova **modelu tekuté mozaiky** z roku 1972. Tento model popisuje heterogenitu membrán, uspořádání a tekutý stav většiny lipidů za fyziologických podmínek a translační a rotační pohyblivost membránových molekul.

Heterogenita v rovině horizontální se projevuje nerovnoměrným rozdělením jak membránových proteinů (např. tvorbou shluků), tak lipidů. Výrazná je i asymetrie v rovině vertikální, kterou se rozumí především různé vlastnosti proteinů nebo jejich částí na vnějším a vnitřním povrchu membrány a různé zastoupení tříd lipidů v povrchové a vnitřní části lipidové dvojné vrstvy. Bylo potvrzeno, že lokalizace většiny negativně nabitých fosfolipidů na vnitřním povrchu membrány souvisí s jejich úlohou v přenosu signálu a ve funkci řady membránových enzymů. Glykolipidy a cukerné složky glykoproteinů se nacházejí pouze na vnější straně membrány.

Tekutým stavem membrány se rozumí stav uspořádanosti molekul fosfolipidů do dvojné vrstvy tak, že jejich polární části jsou orientovány vně a hydrofobní zbytky mastných kyselin dovnitř, přičemž je ale umožněn rotační a translační pohyb těchto molekul. Teplota, při níž dochází k přechodu membrány nebo její části ze stavu gelového do stavu fluidního, se nazývá **teplota fázového přechodu**.

Základní fyzikální vlastnosti buněčných membrán – **model tekuté mozaiky**:

- Strukturní základ membrány je tvořen lipidovou dvojnou vrstvou, v níž jsou zakotveny integrální a periferní proteiny.
- Existuje heterogenita lipidového složení v rovině horizontální i vertikální; cholesterol je lokalizován mezi řetězci mastných kyselin.
- Za fyziologických podmínek je lipidová dvojná vrstva v „tekutém“ stavu.
- Translační a rotační pohyblivost membránových molekul umožňuje specifické procesy v membráně, např. transmembránový přenos signálu.

Model tekuté mozaiky byl doplněn o existenci **nedvojvrstevných struktur** v membránách a o výskyt **mikrodomén** („raftů“) s odlišným zastoupením cholesterolu a určitých fosfolipidů. Rafty mimo jiné umožňují vhodné uspořádání signálních komplexů nezbytných pro aktivaci přenosových kaskád (např. koncentrace neurotransmiterových receptorů v přesných místech neuronální membrány).

Integrální proteiny jsou v lipidové dvojně vrstvě „rozpuštěny“ prostřednictvím hydrofobních a elektrostatických interakcí a vodíkových vazeb. Specifické interakce lipid – protein jsou umožněny nejen vazebnými vlastnostmi proteinů, ale i polárními hlavičkami lipidů, zbytky nenasyčených mastných kyselin v molekulách lipidů a asymetrií lipidové dvojně vrstvy (na vnější straně jsou lokalizovány především fosfatidylcholin, sfingomyelin, galaktocerebrosid; na vnitřní straně hlavně fosfatidyletanolamin, fosfatidylserin, fosfatidylinozitol).

1.3.2 SLOŽENÍ BIOMEMBRÁN

Lipidová část membrán je směsí fosfolipidů, glykolipidů, sfingomyelinu, kardiolipinu a cholesterolu, přičemž zastoupení těchto složek je v různých membránách velmi odlišné. Hlavními lipidovými složkami buněčných membrán jsou **glycerofosfolipidy**, jejichž základem je *sn*-glycerol-3-fosfát esterifikovaný na uhlících C₍₁₎ (*sn*-1) a C₍₂₎ (*sn*-2) mastnými kyselinami a na fosforylové skupině další skupinou. Nejběžněji se vyskytující glycerofosfolipidy jsou fosfatidylcholin (lecitin), fosfatidyletanolamin, fosfatidylserin, fosfatidylinozitol, fosfatidylglycerol, difosfatidylglycerol (kardiolipin) a kyselina fosfatidová. Podstatnou složkou některých biomembrán jsou **sfingolipidy** odvozené ze sfingosinu, resp. z jeho N-acyl-derivátů, ceramidů. Nejčastější sfingolipidy jsou sfingomyeliny (sfingofosfolipidy), cerebrosidy (jednoduché sfingoglykolipidy, které nemají fosfátovou skupinu a obvykle ani náboj; v mozkových buňkách se hojně vyskytují galaktocerebrosidy) a gangliosidy (sfingoglykolipidy, které obsahují alespoň jeden zbytek kyseliny sialové; tvoří asi 6 % mozkových lipidů a jsou lokalizovány v povrchové vrstvě membrány, kde mají receptorovou funkci).

Biosyntéza membránových lipidů probíhá v membránách; potřebné enzymy jsou většinou integrální proteiny. V eukaryontních buňkách jsou lipidy syntetizovány na cytoplazmatické straně endoplazmatického retikula, odkud jsou transportovány k jiným membránám. Byly popsány různé rychlosti obnovy pro různé části molekul mozkových fosfolipidů; např. biologické poločasy u lecitinové frakce jsou pro glycerol 2,9 dnů, pro cholin 11,7 dnů a pro fosfátovou skupinu (P_i) 18,6 dnů.

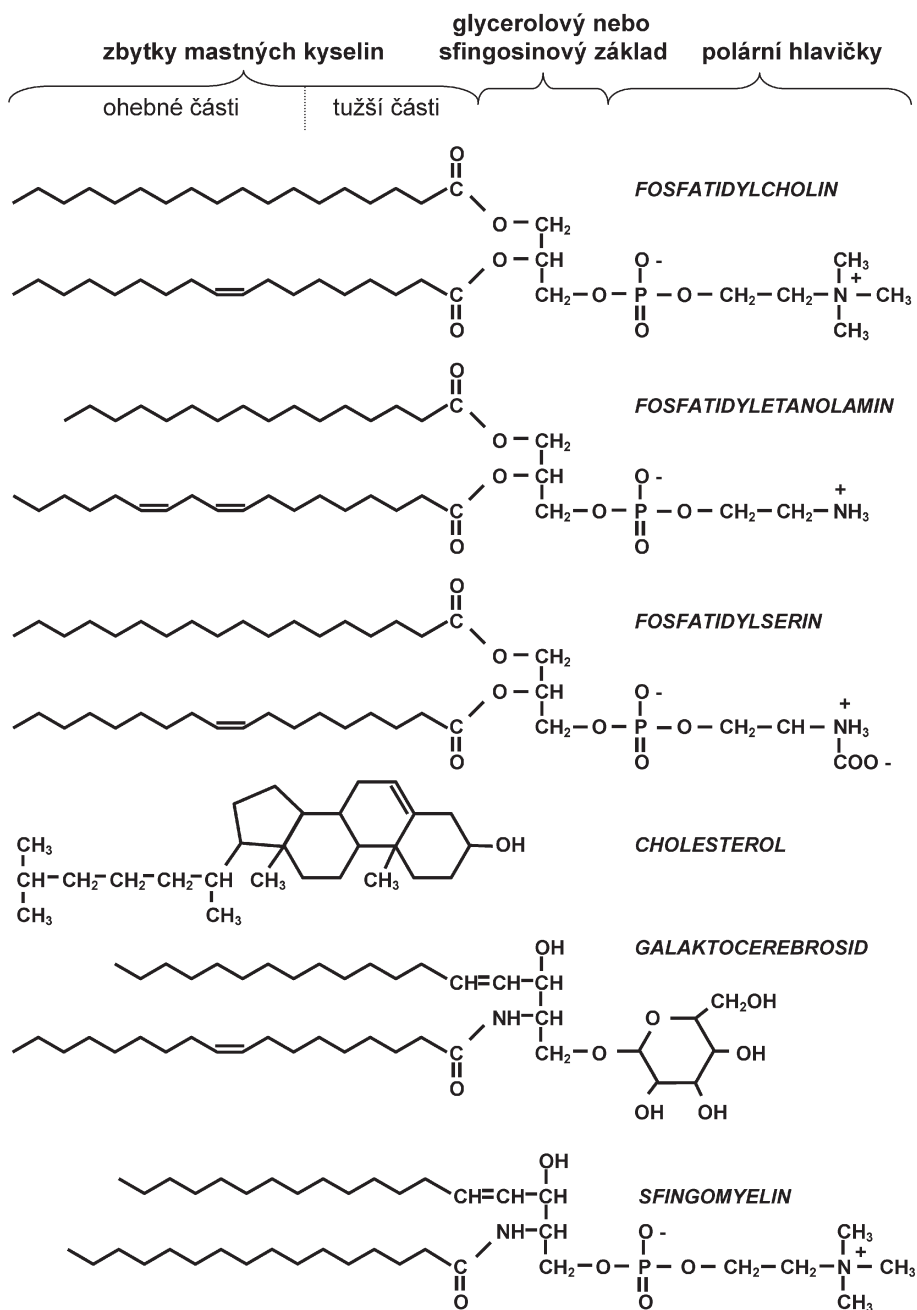
Významnou složkou živočišných membrán je **cholesterol**, který se vyskytuje hlavně v plazmatických membránách, méně v membránách organel. Nemá náboj, ale díky hydroxylové skupině je slabě amfifilní. Významně ovlivňuje strukturu a fyzikální vlastnosti lipidových dvojných vrstev. Oproti jiným tkáním je mozek na cholesterol velmi bohatý. Cholesterol je přenášen krevní plazmou v lipoproteinech: chylomikronech, lipoproteinech s velmi nízkou hustotou (VLDL), lipoproteinech se střední hustotou (IDL), lipoproteinech s nízkou hustotou (LDL) a lipoproteinech s vysokou hustotou (HDL). Podle lipidové hypotézy jsou vyšší koncentrace cholesterolu v plazmě, resp. vyšší koncentrace LDL a nižší koncentrace HDL, spojeny s kardiovaskulárními onemocněními. Většina cholesterolu je syntetizována v těle, část pochází z potravy. Veškerý cholesterol v mozku je však syntetizován endogenně, neboť lipoproteiny neprocházejí hematoencefalickou bariérou. V mozku je cholesterol transportován v lipoproteinových částicích (vytvářených hlavně gliemi), obsahujících apolipoprotein E. Cholesterol je z mozku odstraňován ve formě 24-hydroxycholesterolu. Apolipoprotein E a cholesterol jsou zahrnuti ve tvorbě amyloidních plaků při Alzheimerově nemoci.

Cholesterol je hlavní membránový aktivní sterol, který může významně ovlivňovat buněčný růst a aktivitu membránových proteinů (receptorů, přenašečů, iontových kanálů apod.) jak přímými interakcemi, tak i nepřímo, přes změny struktury a fyzikálních vlastností lipidových dvojných vrstev. Přímý vliv cholesterolu je umožněn vysoce specifickými molekulárními interakcemi, kdy dochází k těsné vazbě k různým transmembránovým iontovým kanálům, enzymům a receptorům, tj. ke stabilizaci makromolekul v definovaných konformacích, vztažených k jejich biologické aktivitě. V mozku je neesterifikovaný cholesterol přítomen ve vysokých koncentracích v plazmatických membránách neuronů a glií. Jeho obrat má důležitou úlohu při opravě a přetváření neuronů.

Membránové lipidy tvoří jen strukturní základ membrány, ale jsou také substráty fosfolipáz, modulátory funkce řady membránových proteinů a podílejí se na biosyntéze jiných biologicky aktivních molekul, např. druhých posílů, volných mastných kyselin nebo endogenních kanabinoidů. Transportní mechanismy zahrnující receptory, iontové kanály, enzymy, přenašeče a pumpy jsou často regulovány membránovými lipidy a cholesterolem, samotnými i uspořádanými do lipidové dvojné vrstvy. Celkově lze říci, že úloha membránových lipidů a mastných kyselin v buněčných funkcích není zdaleka poznána. Rovněž existence a úloha hustotních fluktuací nebo oblastí s nenáhodným lipidovým složením (mikrodomén, raftů) je teprve studována.

Polární hlavičky membránových lipidů jsou obvykle tvořeny záporně nabitou fosfatovou skupinou s navázanými kladnými, zápornými, zwiterionickými nebo nenabitými skupinami. Specifické ovlivnění funkcí membránových proteinů těmito polárními hlavičkami lze vysvětlit na základě elektrostatických interakcí, jejichž specifita je dána prostorovým rozložením náboje jak na povrchu proteinu, tak v polárních hlavičkách interagujících lipidů. Obtížnější je vysvětlení vysoké variability v délce a nasycenosti acylových řetězců, protože pro udržení struktury, uspořádanosti a určité fluidity lipidové dvojné vrstvy není tato různorodost nezbytná. Pravděpodobným vysvětlením je možnost přizpůsobení se tvaru acylových řetězců hydrofobnímu povrchu membránových proteinů („hydrophobic matching“), což umožňuje specificky

ovlivňovat vlastnosti proteinů. Proteiny vázající fosfolipidy jsou důležitou složkou přenosu buněčných signálů, přenosu molekul a metabolismu.



Obr. 1.5 Struktura membránových lipidů

U živočichů se v lipidech často vyskytují zbytky mastných kyselin se 16 a 18 uhlíkovými atomy, především z kyseliny palmitové (16:0), stearové (18:0), olejové (18:1, n-9) a linolové (18:2, n-6), ale důležité pro funkci a přenos signálu v buňce mohou být i méně četné mastné kyseliny s 20–24 atomy uhlíku. Nasycené a mononenasycené mastné kyseliny mohou být syntetizovány v těle „de novo“, avšak esenciální polyneenasycené mastné kyseliny (PUFA) jsou syntetizovány z potravních prekurzorů, linolové kyseliny pro n-6 skupinu a α -linolenové kyseliny (18:3) pro n-3 skupinu mastných kyselin. V neuronech se vyskytují především arachidonová kyselina (20:4, n-6) a dokosaheptaenová kyselina (22:6, n-3) vázané v pozici *sn*-2 glycerolového základu fosfolipidů. Arachidonát je uvolňován hydrolýzou fosfolipázou A₂ nebo kombinovaným působením fosfolipázy C a diglyceridlipázy. Většina arachidonátu je inkorporována ve fosfatidylcholinu, fosfatidylinozitolu a fosfatidyletanolaminu. V mozku tvoří arachidonát až 10 % z celkových mastných kyselin.

Úloha cholesterolu, fosfolipidů a PUFA je již dlouho diskutována v některých biochemických hypotézách afektivních poruch, které vycházejí z předpokladu, že pro správný vývoj a funkci mozkových struktur je nezbytný normální neuronální lipidový metabolismus. Mechanismy působení n-3 a n-6 nenasycených mastných kyselin při normální nebo patologické funkci neuronální aktivity nejsou dostatečně známy, ale je zřejmé, že dokosaheptaenová kyselina je hlavní n-3 mastná kyselina v mozku a že eikosapentaenová kyselina (20:5, n-3) má významnou úlohu jako protizánětlivý prekurzor. Kyselina arachidonová je u lidí prekurzorem prostaglandinů, prostacyklinů, tromboxanů a leukotrienů. Obecně mohou být nenasycené mastné kyseliny spojeny s mnoha aspekty funkce neuronů, včetně neurotransmise, fluidity membrán, regulace receptorů, přenašečů a iontových kanálů a genové exprese.

1.3.3 MEMBRÁNOVÝ TRANSPORT

Lipidové dvojné vrstvy jsou málo propustné pro ionty a polární molekuly. Procesy spojené s přenosem molekul přes membránu jsou dvojího typu:

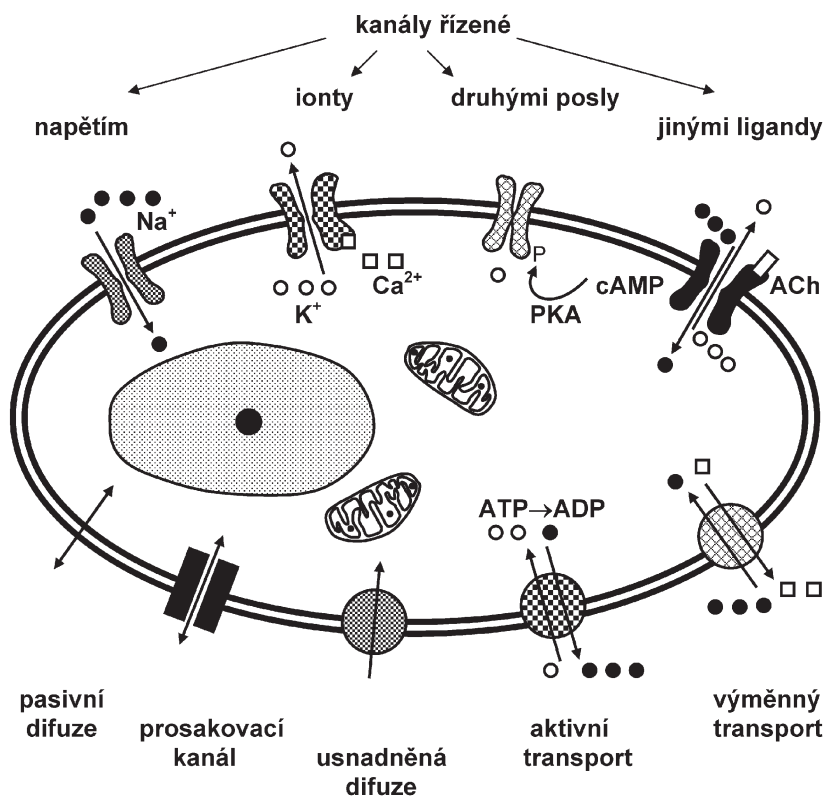
- nespecifická permeace – lze ji charakterizovat parametry prosté difuze; s rostoucí rozpustností v lipidech je **pasivní difuze** látek přes membránu rychlejší;
- zprostředkovaný transport.

Na zprostředkovaném transportu látek se obvykle podílejí membránové proteiny (přenašeče, transportéry), někdy také pinocytóza nebo exocytóza. Tento transport může být jednak pasivní (tzv. **usnadněná difuze**), při němž jsou specifické molekuly přenášeny ve směru svého koncentračního gradientu, jednak **aktivní**, při němž dochází k pohybu určitých molekul proti jejich koncentračnímu gradientu. Pro přenos nervového vzruchu jsou zvláště důležité **ionofory**, které mění propustnost membrány pro různé ionty. Ionofory jsou dvojího typu:

- **přenašeče** – vážou určitý iont na jedné straně membrány a uvolňují jej na straně druhé;

- **iontové kanály** – specializované proteinové komplexy překlenující membránu a obsahující hydrofilní póry, jimiž mohou ionty difundovat ve směru svých elektrochemických gradientů.

Hlavní kritéria pro klasifikaci iontových kanálů jsou vodivost, iontová selektivita, řízení (tj. způsob jejich otevírání a zavírání) a citlivost na blokátory a modulátory vlastností kanálů. Pro studium vlastností těchto membránových proteinů se používá metoda **terčíkového zámku** („patch clamp“), umožňující měření proudu procházejícího jednotlivými iontovými kanály. Proud procházející jedním iontovým kanálem je typicky 1–20 pA, což odpovídá přenosu $0,6\text{--}12 \cdot 10^7$ iontů za sekundu. Tato rychlost přenosu odpovídá tomu, že ionty přes pór difundují. Aktivní transport iontů zprostředkovaný přenašečem je většinou mnohem pomalejší ($10^2\text{--}10^4$ iontů za sekundu).



Obr. 1.6 Přenos látek přes membrány

PKA – proteinkináza typu A, cAMP – cyklický adenosinmonofosfát, ACh – acetylcholin, ATP – adenosintrifosfát, ADP – adenosindifosfát

Vodivost iontových kanálů se pohybuje obvykle v rozsahu 5–400 pS (S – siemens, $[\Omega^{-1}]$). Vyskytují se kanály propouštějící buď kationty, anionty, nebo obojí, ale existují i kanály **selektivní** pro jednotlivé ionty (sodíkový, draslíkový, vápníkový, chlorový).

Některé kanály jsou stále otevřené, zatímco jiné jsou řízené. **Prosakovací** („leakage“) **kanály** jsou tvořeny transmembránovými proteiny a umožňují difuzi polárních molekul (např. vody). **Řízené kanály** se vyskytují v otevřeném nebo zavřeném stavu, přičemž dynamická rovnováha těchto stavů může být ovlivněna změnami membránového potenciálu u **napětově řízených kanálů** nebo vazbou ligandu u **ligandem řízených kanálů** (ligandem může být např. neurotransmitter, hormon, nitrobuněčné Ca^{2+} , cyklický adenosinmonofosfát – cAMP –, G protein) nebo také fyzikálními vlivy (např. teplotou).

1.3.4 RECEPTORY

Receptor je makromolekula specializovaná na přenos informace. Lze jej definovat jako specifické vazebné místo s funkčními vztahy. Funkčními vztahy se při synaptickém přenosu nervového signálu rozumí procesy vyvolané vazbou neurotransmiteru nebo jeho agonisty, které vedou ke změně propustnosti synaptické membrány pro určité ionty nebo k jiným specifickým změnám vlastností cílových buněk, jako je regulace obecného metabolického stavu, syntézy, ukládání a uvolňování neurotransmiterů, senzibility receptorů, organizace a struktury cytoskeletu, genové exprese apod.

Receptorový komplex obvykle zahrnuje:

- **rozpoznávací místo**, ke kterému se specificky váže látka, na niž je receptor citlivý;
- **transdukční prvek**, který převádí signál o navázání aktivující látky;
- **efektorový systém**, který zajišťuje buněčnou odezvu.

Receptory jsou dynamické systémy, které se mohou přizpůsobovat vnějším podmínkám, a vyrovnávat tak např. změny v dostupnosti neurotransmiterů; může být regulován jak počet receptorů, tak jejich vlastnosti. Neurotransmitterové receptory buď obsahují interní iontový kanál, nebo se jedná o receptorový komplex zahrnující kromě proteinu se **specifickým vazebným místem i transdukční prvek** (obvykle G protein) a **efektorový systém** (iontový kanál, adenylátcykláza, fosfolipáza C), který zajišťuje buněčnou odezvu.

Pro určitý neurotransmitter existuje obvykle více podtypů receptorů, které mohou nebo nemusejí mít stejný nebo podobný transdukční prvek a efektorový systém. Na synapsích se mohou vyskytovat postsynaptické i presynaptické receptory, což umožňuje zpětnovazebné a křížové ovlivňování přenosu signálu. Více informací o vlastnostech, klasifikaci a funkci receptorů umožňujících synaptický přenos signálu je uvedeno v kapitole 3.

1.3.4.1 Regulace

Receptory jsou dynamické systémy, které se mohou přizpůsobovat, a vyrovnávat tak např. změny v dostupnosti neurotransmiterů. Rozlišují se dva typy regulace receptorů:

- **Regulace změnou počtu receptorů**, kdy dochází v odezvě na dlouhodobou fyziologickou stimulaci ke snížení (downregulaci) či zvýšení (upregulaci) hustoty

receptorových vazebných míst pro agonisty. Může docházet také k relativně rychlejšímu zanořování receptorů do cytoplazmy (sekvestraci). Snížení počtu receptorů může být také důsledkem snížení poločasu jejich života nebo změny exprese příslušných genů.

- **Regulace vlastností receptorů**, kdy dochází ke změně odezvy na stimulaci receptoru. Úlohu zde mohou hrát také vzájemné vztahy mezi různými receptorovými systémy.

Většinou je rozlišování těchto dvou typů regulace umělé; např. **desenzibilizace** receptoru může být způsobena oběma mechanismy. Desenzibilizací se rozumí časně (během minut) snížení odezvy na interakci agonisty s receptorovým vazebným místem. **Homologní desenzibilizace** vzniká obvykle při kontinuálním vystavení receptoru jeho transmitteru nebo jiné látce specificky s ním interagující. Fosforylace receptorů potom vede k jejich odpojení z přenosového systému a odstranění z buněčného povrchu; dochází tedy ke ztrátě odpovědi pouze na určitý ligand. **Heterologní desenzibilizace** může vzniknout při interakci aktivních látek se systémem druhých poslů. Funkce receptorů je v tomto případě regulována jejich fosforylací, ale nedochází ke snížení jejich počtu a dochází ke ztrátě odpovědi na více ligandů.

Mechanismy desenzibilizace:

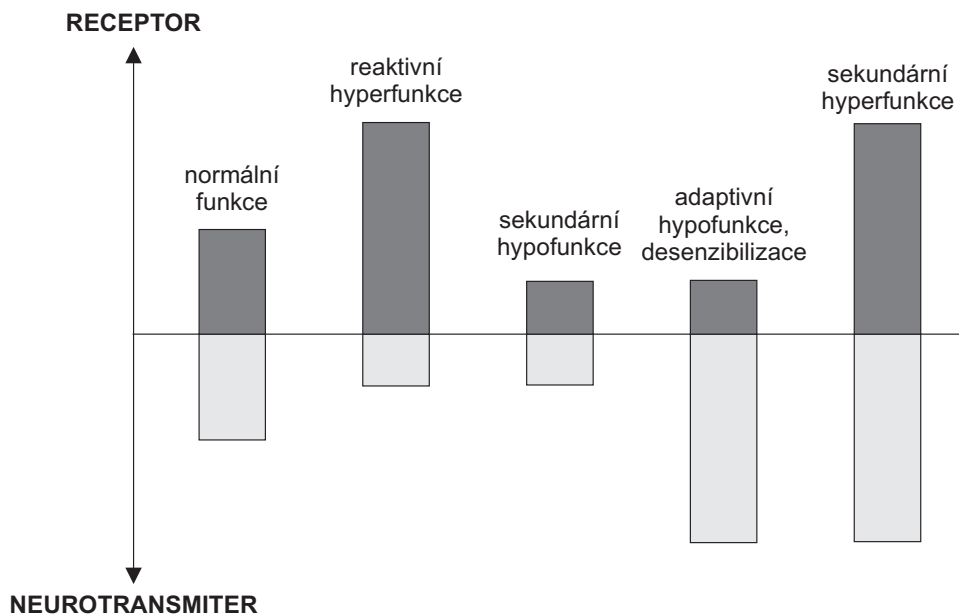
- změny ve spojení podjednotek aktivních molekul (fosforylací, ribozylací, změnou membránových lipidů, interakcí arrestinů s receptory atd.);
- tvorba poslů, kteří aktivují látky působící inhibičně na receptor;
- tvorba receptorových shluků nebo jejich rozptylování (zprostředkováno cytoskeletem);
- internalizace receptorů (endocytózou).

1.3.4.2 Adaptace

Přizpůsobení (adaptace) receptorů, zahrnující regulaci počtu receptorů, může vést k těmto jevům, které lze pochopit na základě zpětnovazebného působení v přenosových systémech a vlivem interakcí různých (níže uvedených) neurotransmiterových systémů:

- **Reaktivní (kompenzační) hyperfunkce** je vyrovnání nedostatečné buněčné odezvy způsobené sníženou dostupností neurotransmiteru (např. při depresivní poruše); projevuje se zvýšením počtu receptorů. Jedná se o základ hypersenzitivty, která může vzniknout, když se obnoví dostupnost neurotransmiteru při zvýšené hustotě receptorů (např. při přesmyku do manické epizody u bipolární afektivní poruchy).
- **Sekundární hypofunkce** je opačný jev, kdy při nedostatku určitého neurotransmiteru dojde k současnému snížení počtu odpovídajících receptorů (např. při Alzheimerově, Huntingtonově nebo Parkinsonově chorobě).

- **Adaptivní hypofunkce** vzniká při hyperaktivitě určitého neurotransmiteru, tj. při jeho nadměrném nebo častém uvolňování. Dochází k desenzibilizaci v důsledku snížení počtu receptorů i jejich schopnosti vyvolat odpověď na stimulaci.
- **Sekundární hyperfunkce** je jiný typ odezvy na nadbytek neurotransmiteru, kdy dochází ke zvýšení denzity receptorů. Byla pozorována experimentálně a zřejmě nastává v určitých fázích některých onemocnění (např. při schizofrenii může být zvýšení dopaminergní inervace doprovázeno současným zvýšením D2 receptorů) a při intoxikaci léky (např. amfetaminy).



Obr. 1.7 Přizpůsobení receptorů

Podle: Fišar, Z.: Biochemické hypotézy afektivních poruch. Praha, Galén 1998.

Poznámky:

- Některé receptory mají velmi krátký poločas existence, např. benzodiazepinové receptory jen několik hodin.
- Receptorové hypotézy duševních poruch předpokládají, že s onemocněním a jeho léčbou jsou spojeny změny v receptorech, hlavně monoaminových (jejich transdukčním prvkem je obvykle G protein a efektorový systém je adenylátcyklázový, guanylátcyklázový, fosfoinozitolový nebo se jedná o iontové kanály řízené aktivovanými G proteiny) a aminokyselinových.
- Desenzibilizace byla nejlépe prozkoumána u β -adrenergických receptorů, které jsou během několika minut působení agonisty fosforylovány kinázou β -adrenergických receptorů, což umožní navázání β -arrestinu k receptoru a ten se poté odpojí od G proteinu. Přenos signálu se tak zastaví a dochází k sekvestraci receptoru, tj. k jeho odloučení z buněčného povrchu do nitrobuněčných struktur. Dalšími způsoby regulace receptorů jsou transkripční, posttranskripční a posttranslační regulační mechanismy.

1.3.4.3 Inhibice

Interakce neurotransmiteru se specifickým receptorem nastává na jednom aktivním (specifickém), rozpoznávacím místě nebo i na více těchto místech a vede k aktivaci receptorového systému. Různá léčiva soutěží s neurotransmiterem o obsazení těchto rozpoznávacích míst (**kompetitivní látky**). Působení některých psychofarmak může být úplně nebo částečně identické jako u fyziologického ligandu; hovoříme o **úplných** nebo **částečných** (parciálních) **agonistech**. Podobně u inhibitorů mluvíme o **úplných** nebo **částečných** (parciálních) **antagonistech**. **Inverzní agonisté** vedou k opačnému efektu než plní agonisté. Nehledě ke kompetici vytvářejí některé látky ireverzibilní vazby se skupinami v rozpoznávacích místech – jsou označovány jako **blokátoři**. Látky, které se vážou k vazebným místům na receptorovém komplexu tak, že nedochází ke kompetici s neurotransmiterem, jsou označovány jako **nekompetitivní**. Konformační změny vyvolané vazbou nekompetitivních látek však mohou ovlivnit jak vazbu neurotransmiteru k receptoru, tak přenos signálu o jeho vazbě.

V mnoha případech jsou vazebná místa lokalizována v místech kontaktu proteino-
vého receptoru a fosfolipidové dvojné vrstvy a mohou být obsazována molekulami rozpustnými v lipidech. Změny ve fosfolipidové dvojné vrstvě (např. změny fluidity nebo změny fosfolipidového složení) proto mohou modifikovat aktivaci receptorového systému.

Poznámka:

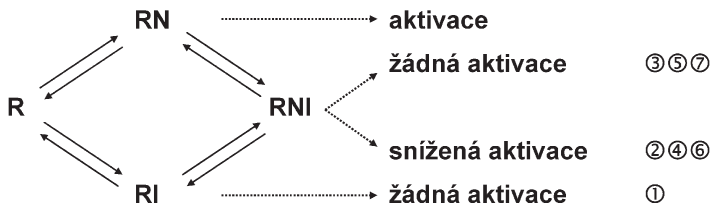
Např. na nikotinovém acetylcholinovém receptoru existují dvě kompetitivní místa na podjednotkách α , jedno nekompetitivní místo s vysokou afinitou uprostřed póru a dalších asi třicet nekompetitivních míst s nízkou afinitou v jiných oblastech receptoru.

Analogicky s enzymovou kinetikou lze reverzibilní inhibici nebo aktivaci receptorových systémů, vztaženou k rozpoznávacím místům pro neurotransmitery, rozdělit do řady typů (obr. 1.8, tab. 1.1). Ve skutečnosti je situace složitější, neboť přenos signálu je často vícestupňový proces a funkci receptorového systému mohou zpětně ovlivňovat procesy vyvolané jeho aktivací nebo aktivací jiného receptorového systému.

R – receptor

N – neurotransmitter

I – inhibitor

**Obr. 1.8** Schéma pro různé typy inhibice receptorového systému**Tab. 1.1** Typy inhibice receptoru

plně kompetitivní inhibice ①	inhibitor (úplný antagonist) se váže na totéž vazebné místo jako neurotransmitter, ale nedochází k aktivaci receptorového systému
parciálně kompetitivní inhibice ②	inhibitor (parciální antagonist) se váže na místo blízké vazebnému místu neurotransmiteru, čímž snižuje afinitu pro neurotransmitter
plně nekompetitivní inhibice ③	vazba inhibitoru neovlivňuje vazbu neurotransmiteru, ale znemožňuje aktivaci receptorového systému
parciálně nekompetitivní inhibice ④	vazba inhibitoru neovlivňuje vazbu neurotransmiteru, ale snižuje aktivaci receptorového systému
plně akompetitivní inhibice ⑤	teprve vazba neurotransmiteru umožní vazbu inhibitoru, který poté znemožní další aktivaci receptorového systému
parciálně akompetitivní inhibice ⑥	vazba neurotransmiteru umožňuje vazbu inhibitoru, ale i poté dochází k částečné aktivaci receptorového systému
smíšená inhibice ⑦	ovlivněna je afinita pro neurotransmitter i jeho schopnost aktivovat receptorový systém (např. akompetitivní inhibice)

1.3.4.4 Struktura

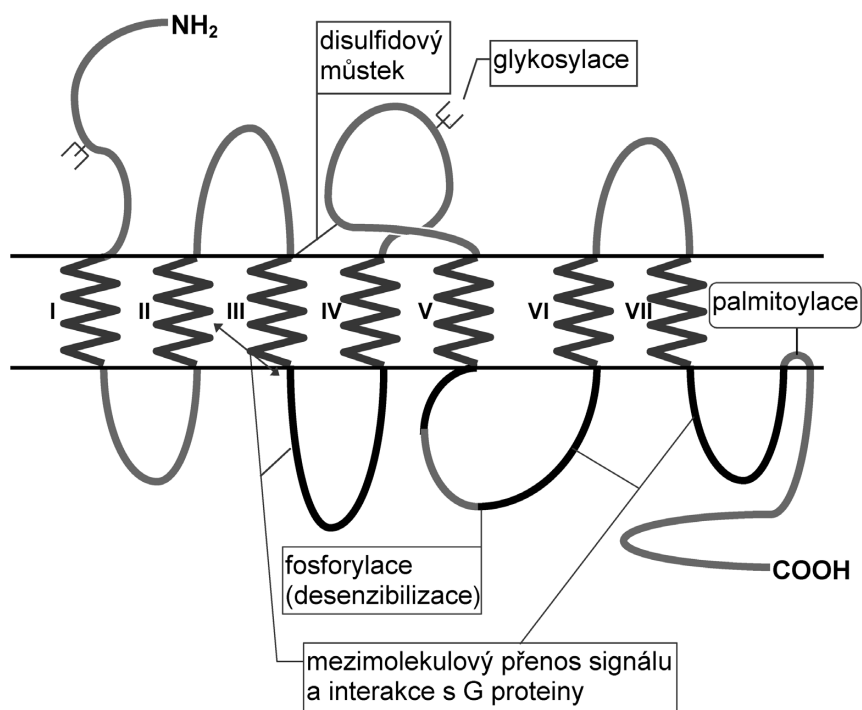
Vlastnosti receptorů obsahujících interní iontový kanál:

- obvykle mají pět podjednotek, každou se čtyřmi transmembránovými doménami;
- existuje variabilita těchto receptorů (v závislosti na složení z podjednotek), a tedy i selektivita (existují nevyřešené možnosti cílené terapie);
- jsou rychlé – odezva 10 μ s po navázání agonisty; některé jsou pomalejší, např. N-metyl-D-aspartátové (NMDA);
- excitační způsobují depolarizaci membrány (Na^+ dovnitř, K^+ ven);
- inhibiční způsobují stabilizaci membránového potenciálu (Cl^- dovnitř);

- asi 60 % receptorů v CNS působí přes excitační aminokyseliny (hlavní agonista je glutamát).

Vlastnosti receptorů spojených s G proteiny:

- mají dva typy vazebných míst:
 - pro navázání agonisty (malí agonisté, např. katecholaminy, se vážou uvnitř receptoru; peptidy a další na vnějším povrchu),
 - pro navázání G proteinu (vazebné místo je na cytoplazmaticky lokalizované části receptoru);
- fosforylace receptoru vede ke znemožnění jeho interakce s G proteinem;
- mají sedm transmembránových domén, receptory pro monoaminové a purinové neurotransmitery a pro většinu neuropeptidů patří do skupiny receptorů podobných rhodopsinu, poněkud odlišnou strukturu mají receptory pro excitační aminokyseliny (glutamátové metabotropní) a pro některé neuropeptidy;
- všechny peptidové transmitery působí přes G proteiny; většina patří do skupiny receptorů podobných rhodopsinu – pro některé z nich existují i nepeptidoví antagonisté a agonisté.



Obr. 1.9 Struktura receptorů spojených s G proteiny (podobných rodopsinu)

Podle: Schwartz, T. W., Hjorth, S. A.: TiPS Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement 1996.

1.3.4.5 Charakteristiky

V receptorových studiích je vazba ligandu k membránovým vazebným místům charakterizována zdánlivou **disociační konstantou**, K_d , a **vazebnou kapacitou**, $B_{\max}$. Disociační konstanta je základní veličina pro charakterizaci vztahu struktura – funkce při interakcích neurotransmiteru nebo léčiva se specifickým receptorem. Lze ji použít i pro charakterizaci interakcí léčivo-lipidové dvojné vrstvy, kdy je však poněkud odlišný způsob interpretace.

Vyšší afinita intramembránového vazebného místa může být způsobena jak vhodnější strukturou ligandu vzhledem k požadavkům vazebného místa, tak vyšší lokální koncentrací nebo vhodnější konformací a orientací ligandů v lipidové dvojné vrstvě. Pro výpočet parametrů saturovatelné specifické vazby k intramembránovým místům je tedy vhodnější použít koncentraci ligandu v dvojné vrstvě místo koncentrace volného ligandu. Spočtená efektivní disociační konstanta potom odpovídá zdánlivé disociační konstantě korigované na akumulaci ligandu. Vynásobením zdánlivé disociační konstanty hodnotou rozdělovacího koeficientu je ovšem provedena jen velmi hrubá korekce, neboť distribuce molekul v membráně je nerovnoměrná – v určitých oblastech lipidové dvojné vrstvy mohou vznikat mnohem vyšší koncentrace ligandu, než odpovídá průměrné hodnotě. Na druhou stranu nemusí být proteinová vazebná místa zanořena v dvojné vrstvě stejně hluboko, jako je lokalizována většina ligandu. Nesmíme však zapomenout, že uvedené korekce platí jen pro vazbu k intramembránovým místům, neboť pro vazebná místa na povrchu membrány (přístupná přímo z vodného prostředí) může mít akumulace ligandu v lipidové dvojné vrstvě opačný efekt a projevit se jako úbytek dostupného volného ligandu; disociační konstanta takových míst je potom nepřímě vztažena k rozdělovacímu koeficientu léčiva v membránách. Velký vliv na koncentraci molekul nesoucích náboj v bezprostřední blízkosti povrchu membrány má její povrchový náboj; vazebné parametry potom musejí být korigovány na elektrostatické vlastnosti membrán (kap. 5.2).

1.3.4.6 Molekulární evoluce receptorů

Variabilita receptorů je zřejmě způsobena jejich molekulární evolucí. Receptory spojené s G proteiny existují u živočichů od kvasinek po člověka. Na základě analýzy procenta aminokyselinové homologie mezi různými druhy byla určena rychlost molekulární evoluce těchto receptorů na 1 % za 10 milionů let. Protože tři hlavní třídy serotoninových (5-HT) receptorů (tj. 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₆) jsou identické z asi 24 %, lze odhadnout vznik prvotního 5-HT receptoru na dobu před 750 miliony lety, tedy pravděpodobně před evolucí muskarinových, dopaminových a adrenergických receptorových systémů. To znamená, že:

- mohou existovat další 5-HT podtypy s homologií < 25 % k dosud identifikovaným subtypům a může být těžké je odhalit s použitím technik založených na sledování homologie;
- může existovat řada podtypů 5-HT₆ receptorů (jsou staré kolem 750 milionů let);
- bezobratlí mohou mít stejnou multiplicitu 5-HT receptorů jako obratlovci a tyto receptory mohou být velmi odlišné od savčích systémů;
- muskarinové, dopaminergní a adrenergní receptory jsou mnohem více homologní s 5-HT₁ než s 5-HT₂ a 5-HT₆ – je tedy možné, že receptorové systémy pro další

biogenní aminy se vyvinuly po vzniku podtypů 5-HT₁, 5-HT₂ a 5-HT₆ a všechny mají původ v prvotním 5-HT receptoru.

1.3.5 MEMBRÁNOVÉ PŘENAŠEČE

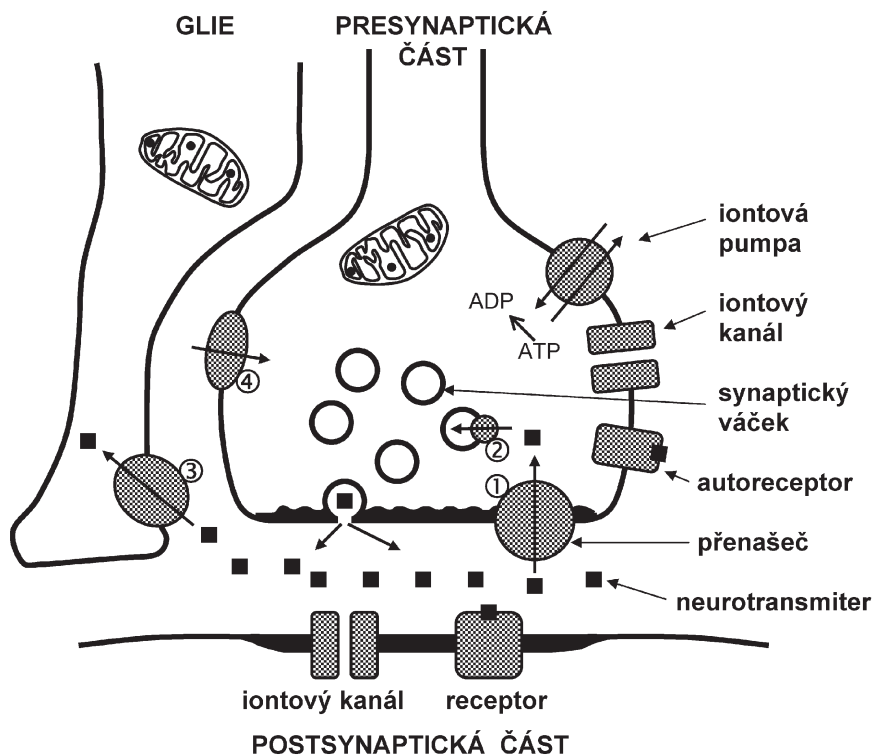
Membránové přenašeče (transportní proteiny, transportéry, bílkovinné nosiče, „carriers“) umožňují jednak **usnadněnou difuzi** (přenos ve směru chemického nebo elektrického gradientu), jednak **aktivní transport** (proti gradientu). Tyto proteiny mohou být **uniportní** (přenášejí jednu látku jedním směrem), **symportní** (přenášejí více látek jedním směrem) nebo **antiportní** (vyměňují jednu látku za jinou). Aktivní transport může být primární, pokud využívá volnou energii získanou obvykle hydrolýzou ATP, nebo sekundární, pokud využívá energii uloženou v gradientu elektrochemického potenciálu přes membránu.

K toku iontů přes membránu dochází nejen při aktivaci iontových kanálů, ale i v ustáleném stavu. Vyrovnání iontových gradientů by znamenalo buněčnou smrt, proto jsou průběžně obnovovány pomocí transportních proteinů, označovaných jako **iontové pumpy** (primární aktivní transport). Nejvýznamnější je sodno-draselná pumpa, resp. sodno-draselná ATPáza (Na⁺K⁺-ATPáza), která přenáší sodík vně a draslík dovnitř buňky. Energie získaná hydrolýzou jedné molekuly ATP umožňuje současný transport 3 iontů Na⁺ ven a 2 iontů K⁺ dovnitř buňky, čímž se udržují nebo obnovují základní iontové gradienty. Jedná se o elektrogenní pumpu, jejíž činnost způsobuje hyperpolarizaci membrány, a tedy do určité míry přispívá k nastavení klidového potenciálu.

Pro přenos signálu v CNS jsou důležité tyto přenašeče pro neurotransmitery (obr. 1.10):

- **Transportní proteiny závislé na Na⁺ a Cl⁻:** Uptake neurotransmiteru uskutečňovaný těmito přenašeči je závislý na kotransportu Na⁺ a Cl⁻. Jejich význam v neuronové aktivitě je odvozován hlavně z účinků některých psychotropních látek (antidepressiv, kokainu, amfetaminů) blokujících zpětný aktivní transport (reuptake) neurotransmiterů do presynaptických zakončení nebo usnadňujících jejich výdej. Tyto přenašeče tak ovlivňují dobu setrvání a koncentraci neurotransmiteru uvolněného do synaptické šterbiny. Jsou lokalizovány v plazmatické membráně a mají dvanáct transmembránových domén. Slouží k přenosu serotoninu (5-HT), noradrenalinu (NA), dopaminu (DA), GABA, prolinu, glycinu, taurinu, betainu, kreatinu.
- **Vezikulární transportní proteiny:** Umožňují akumulaci neurotransmiterů v synaptických váčcích závislou na pH. Působí na ně např. reserpin a tetrabenazin.
- **Transportní proteiny závislé na Na⁺:** Používají jako substráty glutamát a aspartát; nacházejí se hlavně v gliových buňkách. Mají šest až dvanáct transmembránových domén; selektivním inhibitorem je např. kainát.

- **Transportní proteiny regulované osmoticky** (osiřelé transportní proteiny, „orphan transporters“) se vyskytují v mozku i v periférii, ale jejich funkce není dostatečně známa.



- ① – transportní protein závislý na Na^+/Cl^-
- ② – vezikulární transportní protein
- ③ – transportní protein závislý na Na^+
- ④ – osmoticky regulovaný transportní protein

Obr. 1.10 Membránové přenašeče pro neurotransmitery

Podle: Caron, M. G.: TiPS Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement 1996.

Monoaminové neurotransmitery jsou z mimobuněčného prostoru odstraňovány transportními proteiny závislými na Na^+ a Cl^- , lokalizovanými v plazmatické membráně presynaptických zakončení. Je zřejmé, že tyto přenašeče určují trvání a velikost postsynaptické odezvy. Předpokládá se, že zpětné vychytávání (reuptake) neurotransmiterů má tři základní důsledky:

- koncentrace neurotransmiteru ve šterbině je snižována rychleji než při pouhé difuzi – to umožňuje lepší časové rozlišení následných dějů;

- účinky neurotransmiteru jsou omezeny na menší plochu, což dovoluje funkci anatomicky blízkých, chemicky identických, ale funkčně odlišných synapsí;
- neurotransmitter může být po přenosu do presynaptického zakončení znovu použit.

Předmětem studia jsou především transportní proteiny pro noradrenalin (NET), dopamin (DAT) a serotonin (SERT, 5-HTT), které se oproti ostatním přenašečům vyznačují vysokoafinní vazbou kokainu a amfetaminu, NET a SERT také vazbou tricyklických antidepresiv. SERT je inhibován také selektivními inhibitory reuptake serotoninu (SSRI), což jsou účinná antidepresiva. Inhibice reuptake neurotransmiteru vede k prodloužení doby jeho zvýšené mimobuněčné koncentrace a receptory mohou být aktivovány déle a na větší vzdálenost od synapse.

Tab. 1.2 *Důsledky reuptake neurotransmiteru*

Koncentrace neurotransmiteru ve štěrbině je snižována rychleji než při pouhé difuzi, což umožňuje lepší časové rozlišení následných dějů.
Účinky neurotransmiteru jsou omezeny na menší plochu, což dovoluje funkci anatomicky blízkých, chemicky identických, ale funkčně odlišných synapsí.
Neurotransmitter může být po přenosu do presynaptického zakončení znovu použit.

Tab. 1.3 *Membránové přenašeče pro neurotransmitery*

typ přenašeče	označení podtypu	ak
monoaminové přenašeče	NET (noradrenalinový přenašeč)	617
	SERT (serotoninový přenašeč)	630
	DAT (dopaminový přenašeč)	620
	VMAT-1 (vezikulární monoaminový přenašeč)	525
	VMAT-2 (vezikulární monoaminový přenašeč)	514
GABA přenašeče	GAT-1 (GABA přenašeč typu 1)	599
	GAT-2 (GABA přenašeč typu 2)	602
	GAT-3 (GABA přenašeč typu 3)	632
	BGT-1 (betainový přenašeč)	614
	VGAT (vezikulární GABA přenašeč)	525
glycinové přenašeče	GlyT-1 (glycinový přenašeč typu 1)	638
	GlyT-2 (glycinový přenašeč typu 2)	797
nukleosidové přenašeče	ENT1	456
	ENT2	456
	CNT1	650
	CNT2	658
	CNT3	691

Pokračování