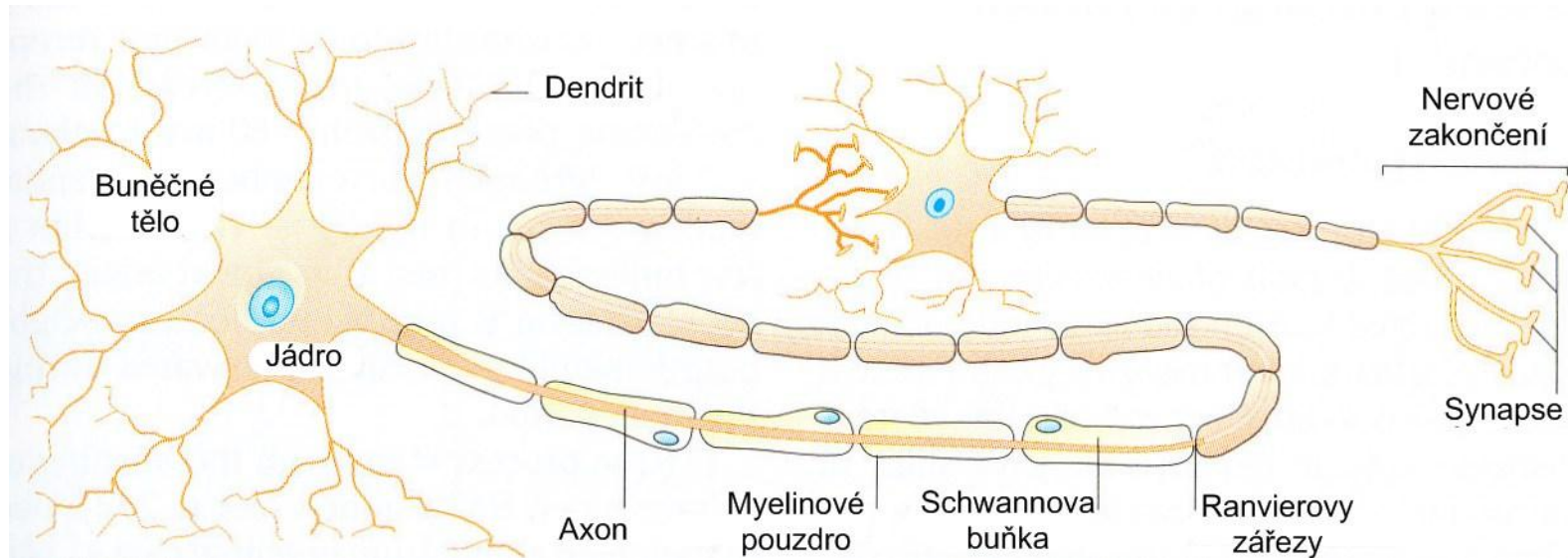


Biochemie nervového systému

Alice Skoumalová

Nervová tkáň



1. Neurony (buněčné tělo, axony, dendrity, synapse)

- Přenos signálu
- Neurotransmitery, receptory
- Diferencované buňky, malá kapacita dělení, apoptóza

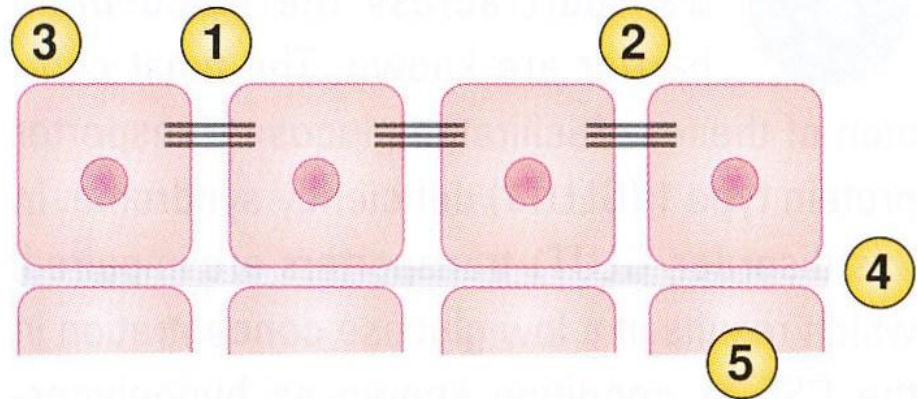
2. Gliové buňky

- Astrocyty (fagocytóza, laktát, regulace složení ECT)
- Oligodentocyty (myelin v centrálním nervovém systému)
- Schwannovy buňky (myelin v periferním nervovém systému)
- Mikroglie (obránná úloha)
- Ependymální buňky (tvorba CSF, regenerace neuronů)

Hematoencefalická bariéra

Struktura HEB:

1. Těsné spoje
2. Úzké mezibuněčné prostory
3. Chybění pinocytosy
4. Nepřerušovaná basální membrána
5. Astrocyty



Transport přes HEB:

A. Živiny

Glukóza (GLUT-1, GLUT-3)

Laktát, acetát, pyruvát, ketolátky (specifické transportéry)

B. Aminokyseliny a vitaminy

Phe, Leu, Tyr, Ile, Val, Trp, Met, His (transportér pro Ak)

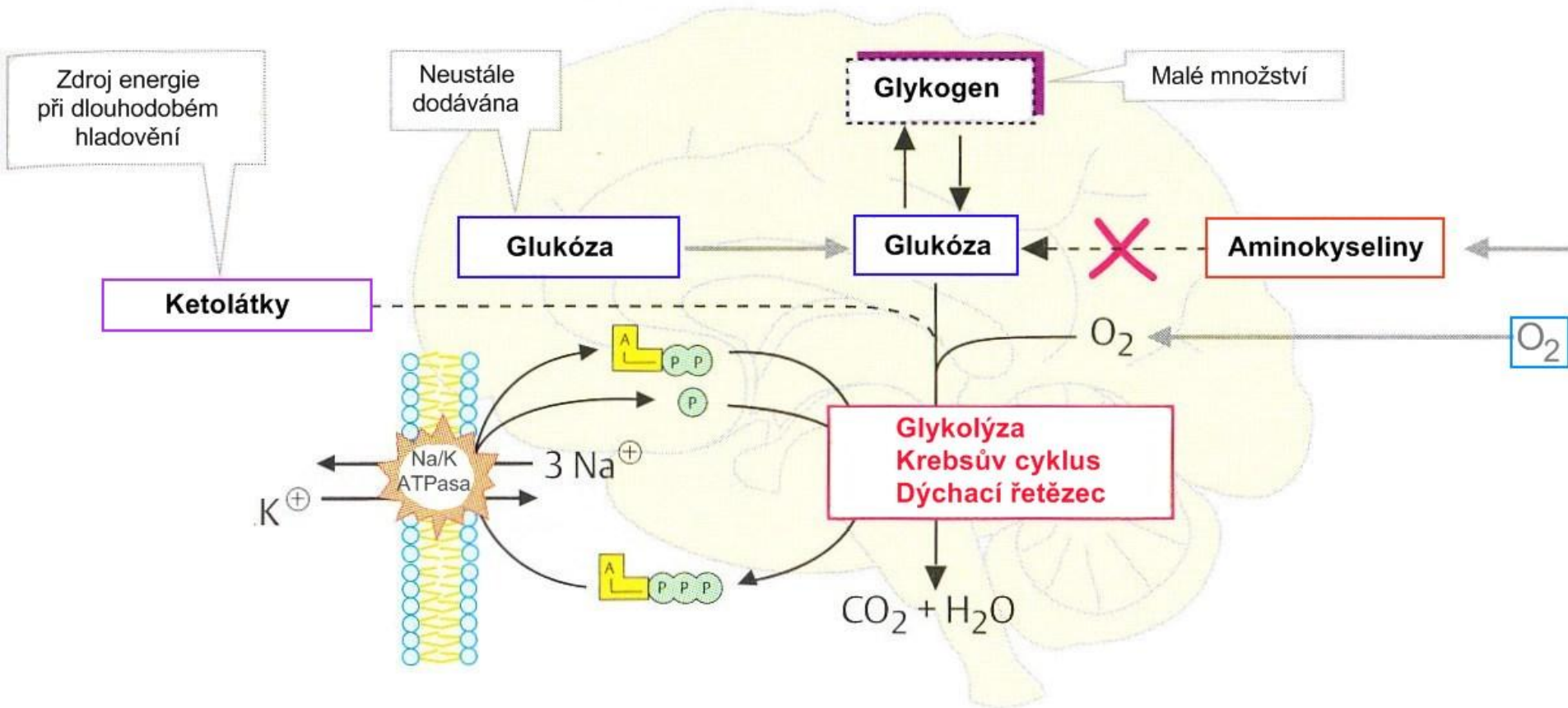
Ala, Gly, Pro, GABA (omezení vstupu do CNS)

Vitaminy (transportéry)

C. Receptory zprostředkovaná transcytosa

Insulin, transferin, IL-GF

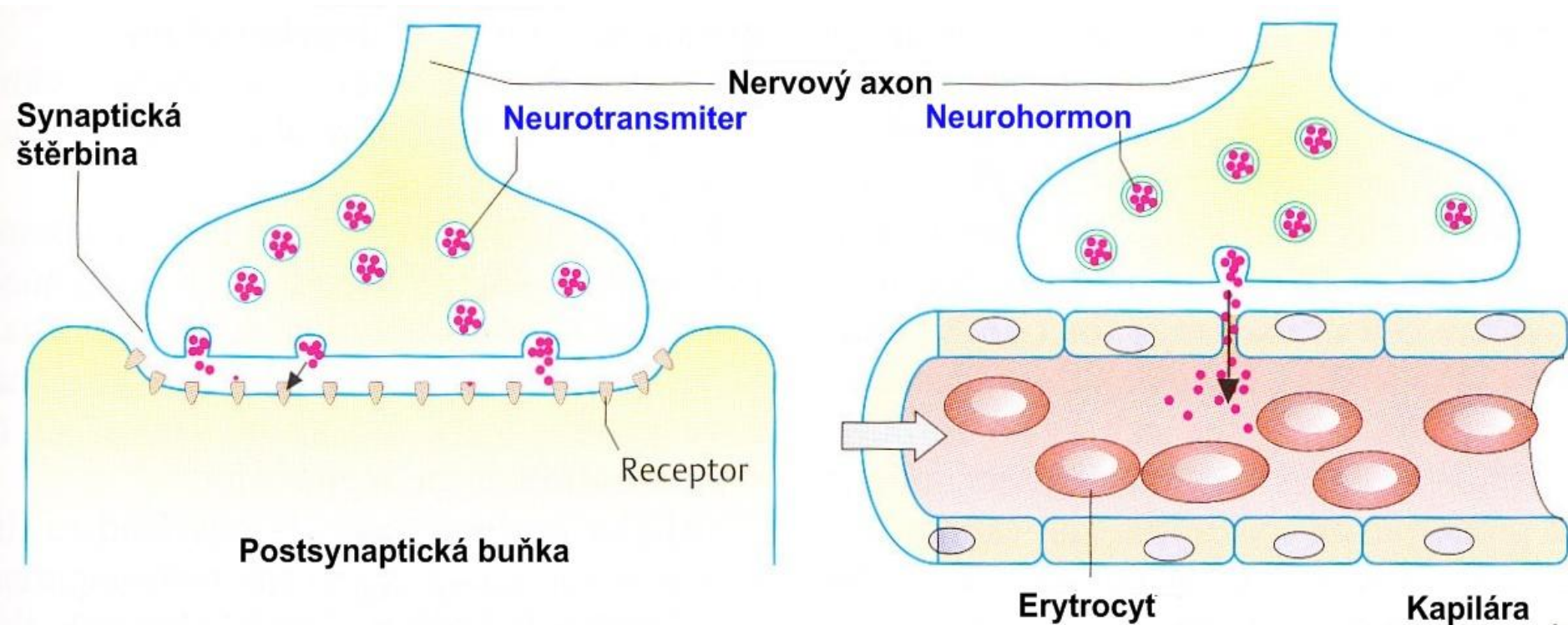
Energetický metabolismus v mozku



Mozek:

- ✓ vysoké nároky na spotřebu ATP (20% O_2 , 60% glukózy)
- ✓ energie pro aktivní transporty
- ✓ aerobní glykolýza (lipidy neprocházejí HEB, aminokyseliny v omezeném množství)
- ✓ ketolátky oxidovány během hladovění

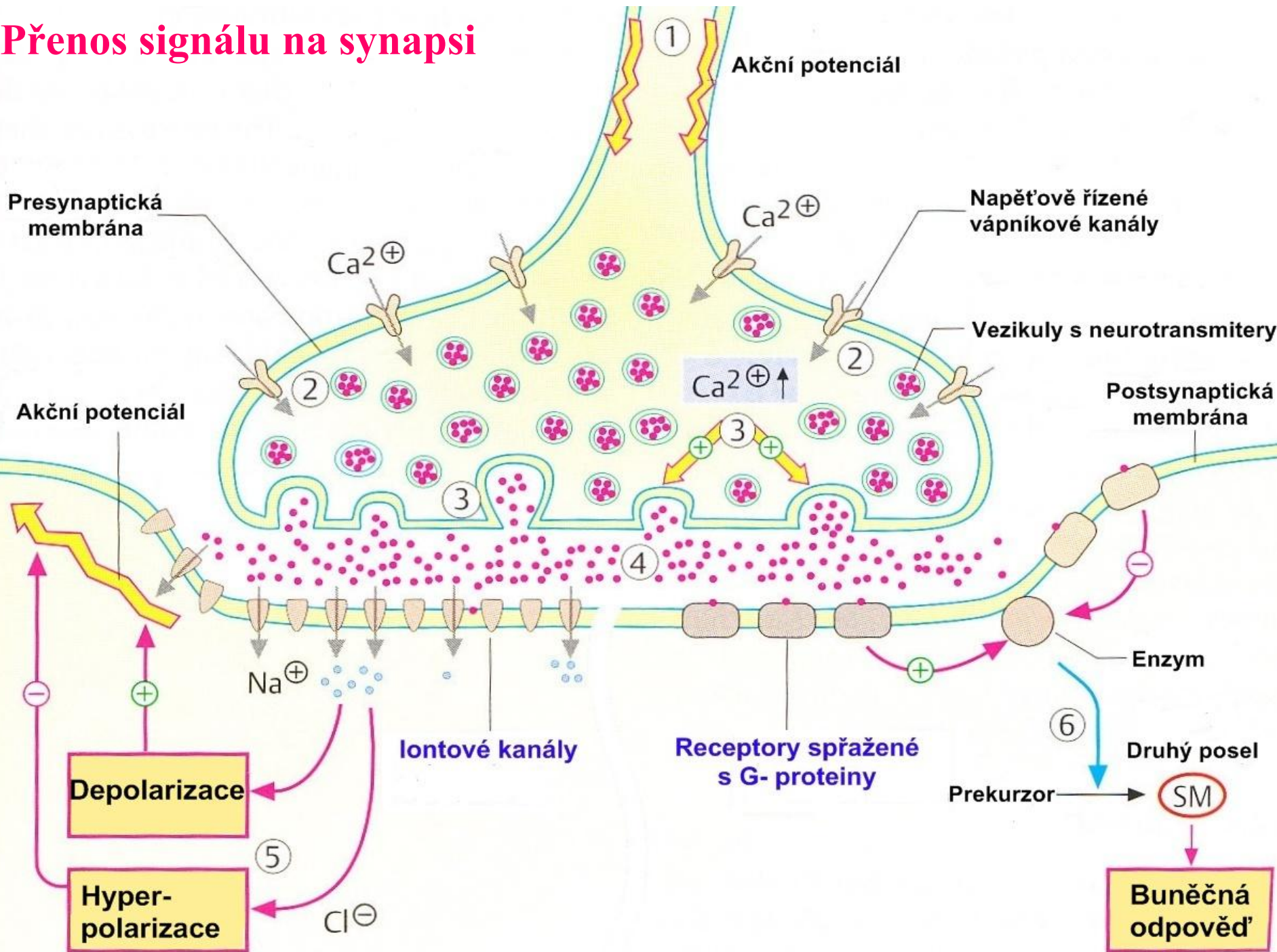
Neurotransmitery x Neurohormony

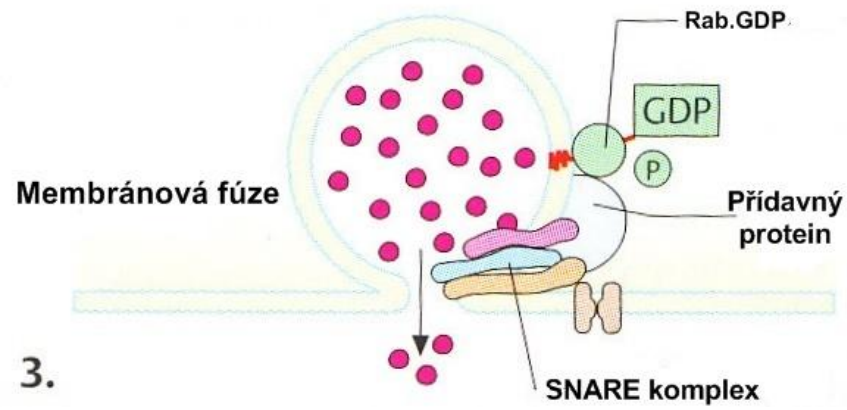
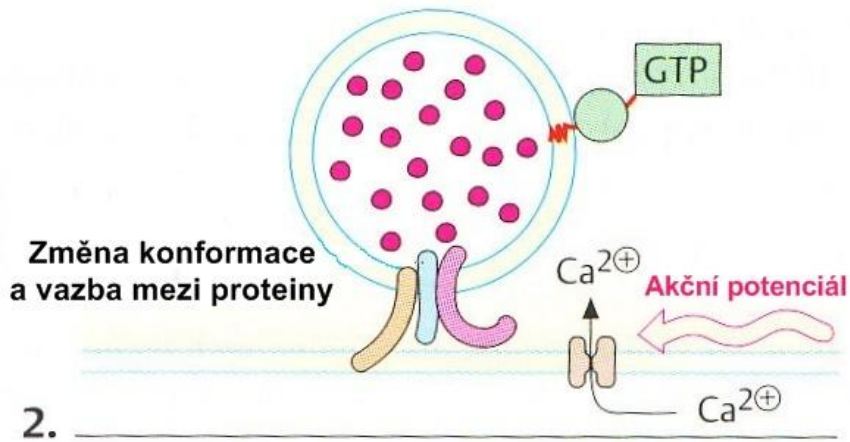
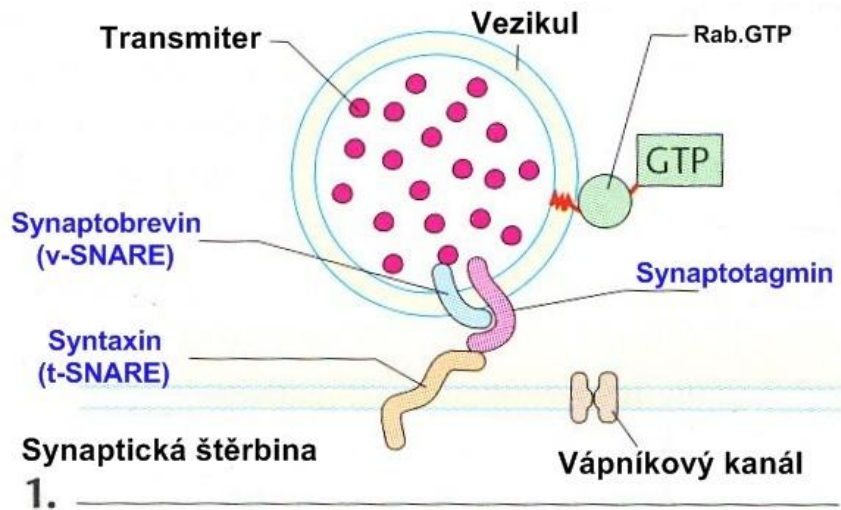


- uvolňovány do synaptické štěrby
- excitují okolní neurony či svalové buňky
- krátká životnost

- uvolňovány do krve
- působí na vzdálené buňky
- delší životnost

Přenos signálu na synapsi



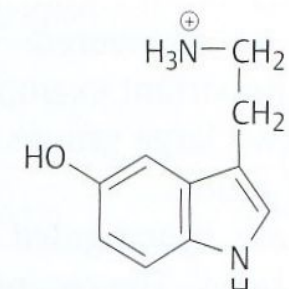


Exocytóza

- proces vylučování látek (např. hormonů, neurotransmiterů)
- komplex proteinů
- fúze vezikulů obsahujících sekreční látky s membránou

1. Klidový stav
2. Influx Ca²⁺ a konformační změny proteinů
3. Membránová fúze

Botulotoxin: poškozuje komponenty exocytózy v synapsích

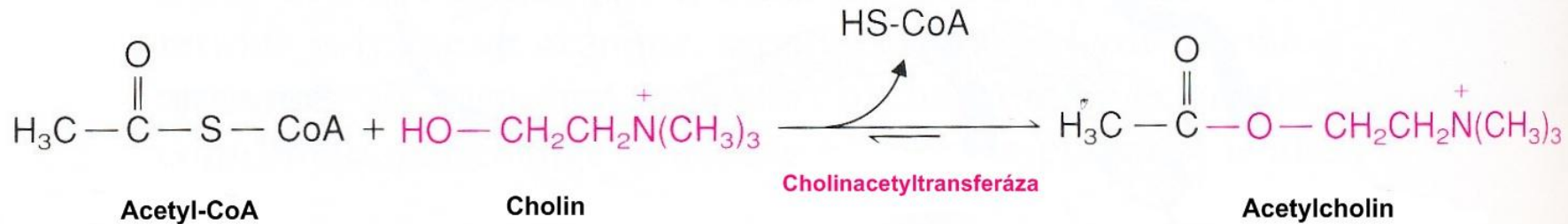
Acetylcholin	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}^+}}-\text{CH}_3$
Aminokyseliny	<p>Glutamát</p> <p>Glycin</p> <p>Dopa</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{COO}^- \end{array}$ <p>Glutamate</p> </div> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2 \end{array}$ <p>Glycine</p> </div> </div>
Biogenní aminy	<p>γ-Aminomáselná kyselina (GABA)</p> <p>Dopa</p> <p>Dopamin</p> <p>Noradrenalin</p> <p>Adrenalin</p> <p>Serotonin</p> <p>Histamin</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COO}^- \end{array}$ <p>GABA</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Serotonin</p> </div> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{Imidazole ring} \end{array}$ <p>Histamine</p> </div> </div>
Peptidy	<p>β-Endorfin</p> <p>Enkefaliny</p> <p>Thyroliberin</p> <p>Gonadoliberin</p> <p>Substance P</p> <p>Somatostatin</p> <p>Angiotensin II</p> <p>Cholecystokinin</p>
Purinové deriváty	<p>ATP, ADP, AMP</p> <p>Adenosin</p>

Metabolismus acetylcholinu

- transmitter parasympatiku, sympatiku, nervosvalové ploténky, učení, paměť

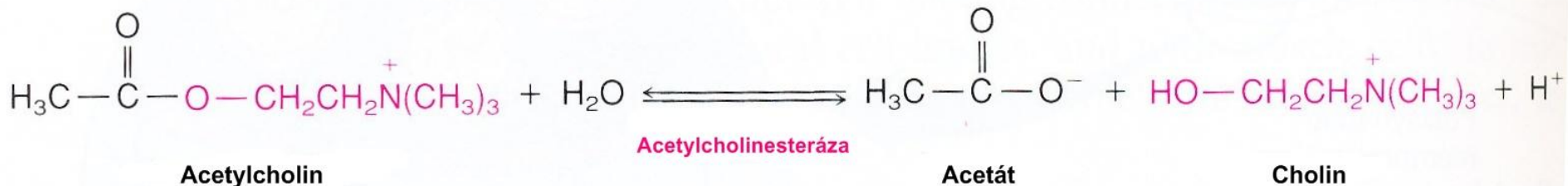
1. Syntéza acetylcholinu

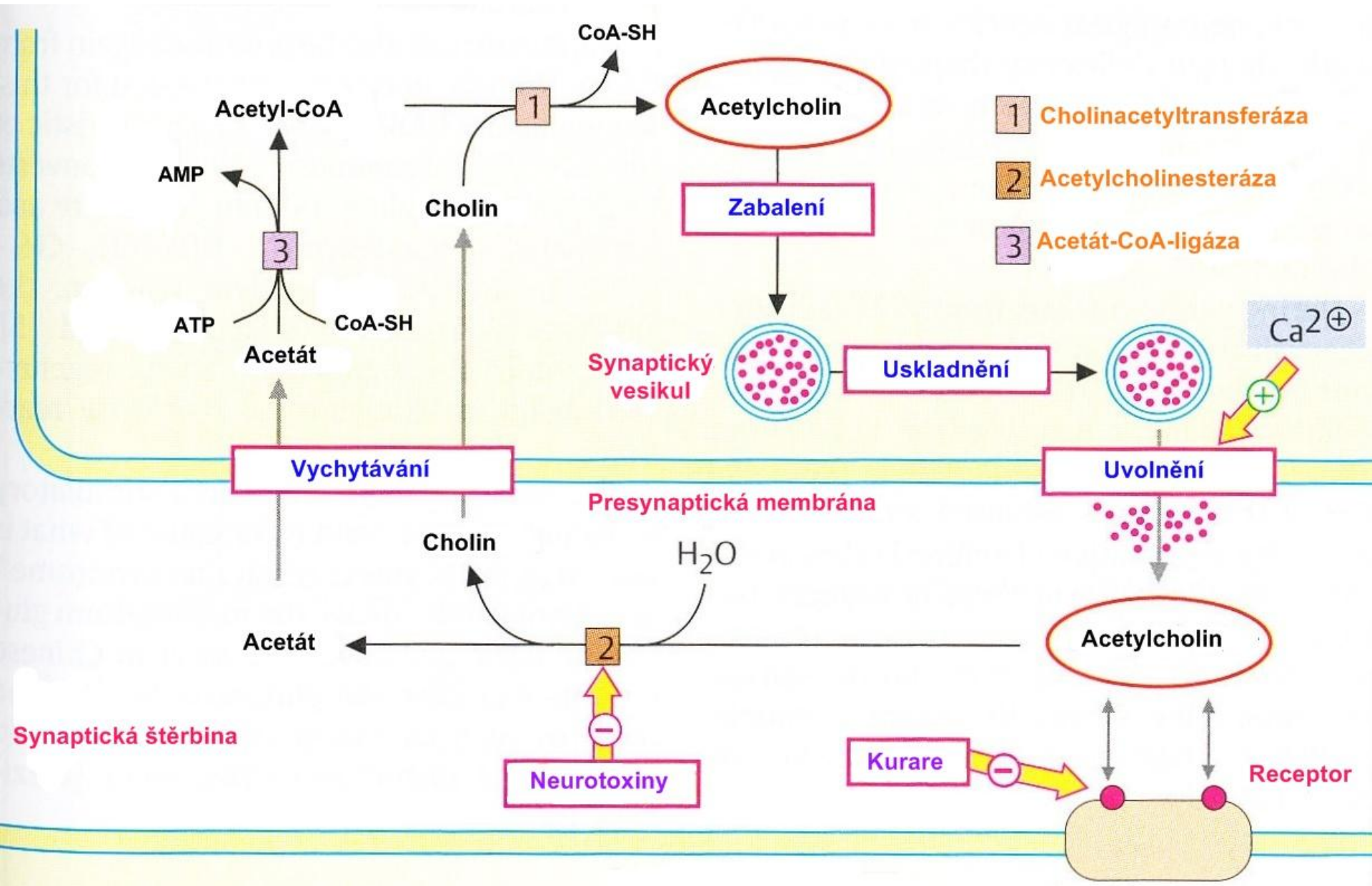
- v neuronech



2. Hydrolýza acetylcholinu

- v synaptické šterbině (obnovení klidového potenciálu na postsynaptické membráně)





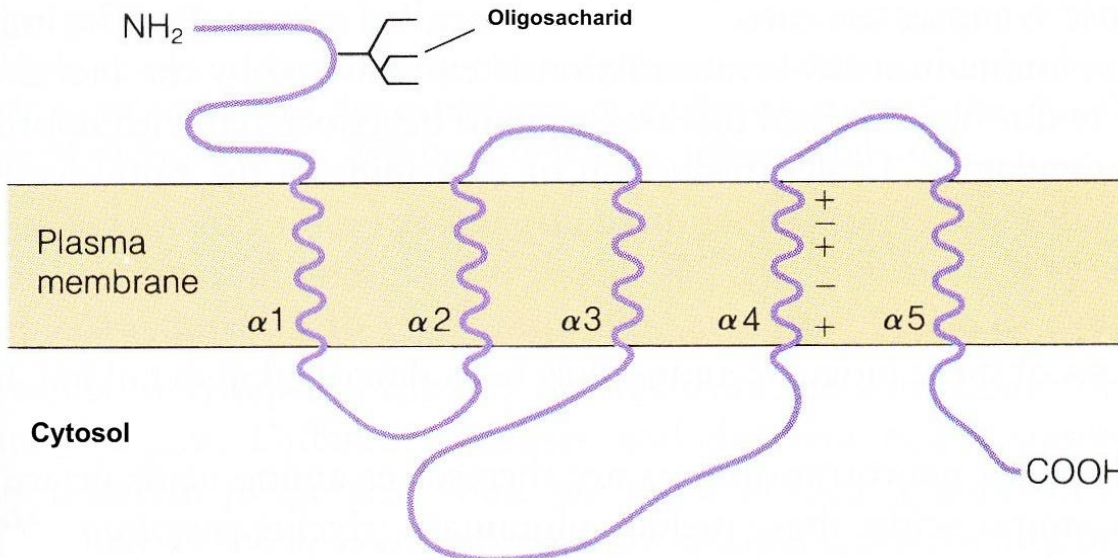
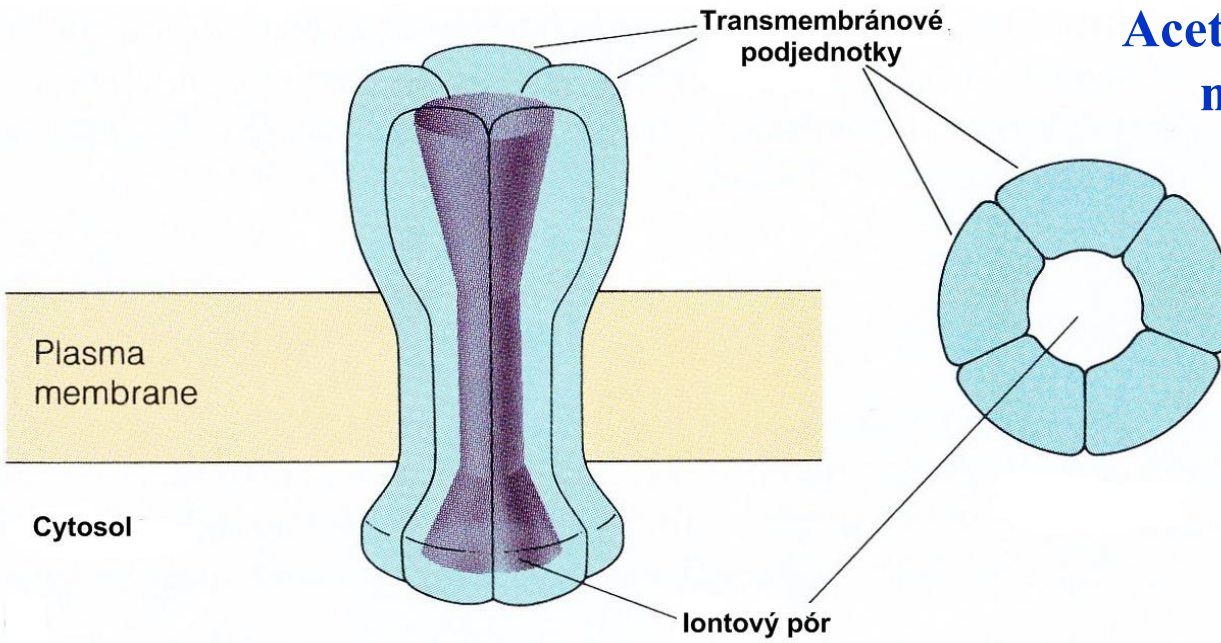
Cholinergní synapse

Receptory	nikotinový	muskarinový
Mechanismus účinku	iontový kanál	G proteiny: G _P G _I
Výskyt	neurony autonomních ganglií, nervosvalová ploténka, chromafinní buňky dřeně nadledvin	mozek, myokard, hladký sval, mozek žlázové buňky
Blok receptoru	tubokurarin	atropin

Acetylcholinový receptor nikotinového typu

Transmembránový protein

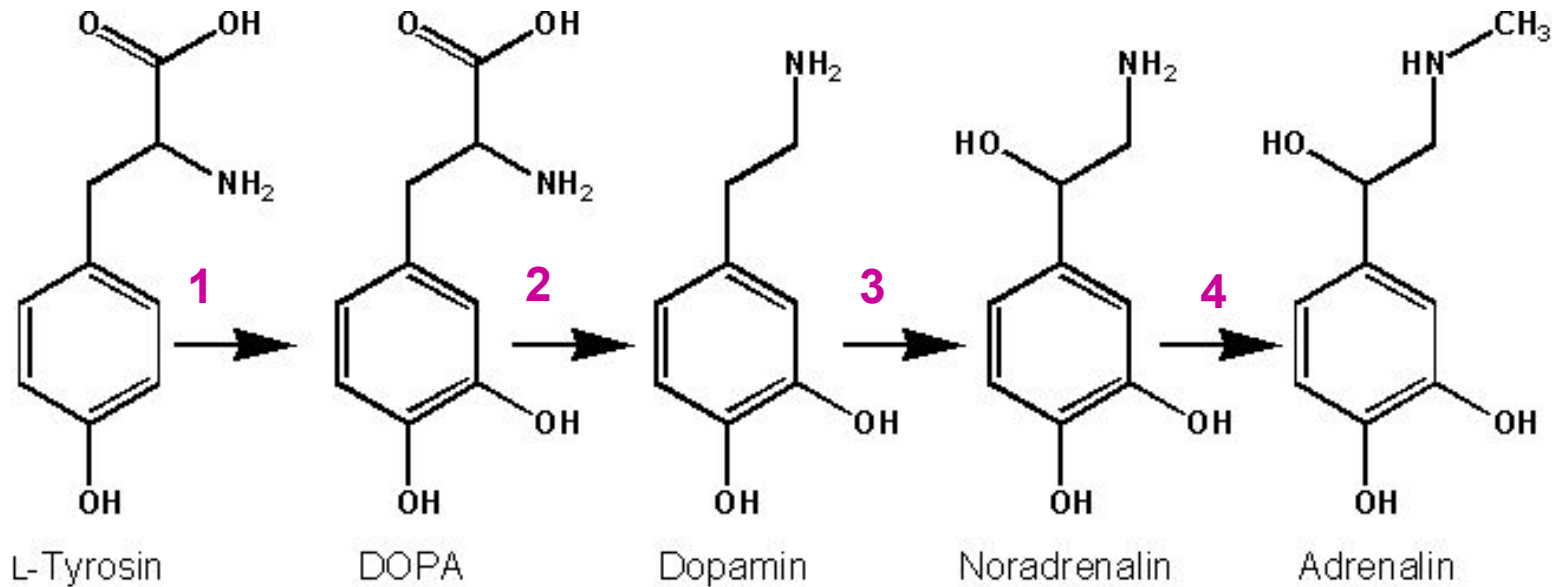
- 5 podjednotek
- iontový pór



Struktura podjednotek

- 5 α -helixů

Metabolismus katecholaminů

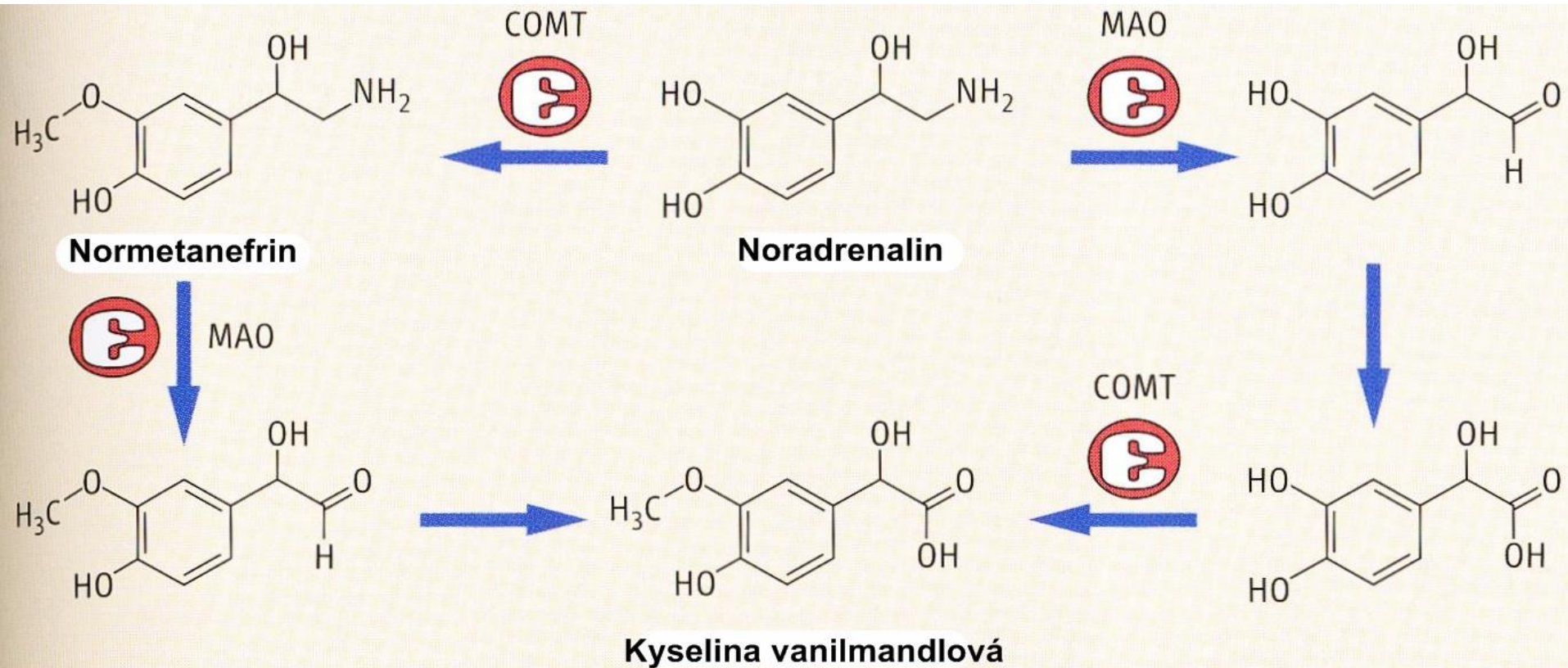


1. Hydroxylace aromatického kruhu: ***Tyrosinhydroxylasa*** (tetrahydrobiopterin)
2. Dekarboxylace DOPY: ***DOPA dekarboxylasa***
3. Hydroxylace dopaminu: ***Dopamin β -hydroxylasa*** (askorbát)
4. N-methylace noradrenalinu: ***Fenyletanolamin N-metyltransferasa*** (S-adenosylmethionin)

Noradrenalin

- Hlavní transmitter sympatiku
- Úloha v CNS: Bdělost, pozornost

Degradace katecholaminů



Klinický význam:

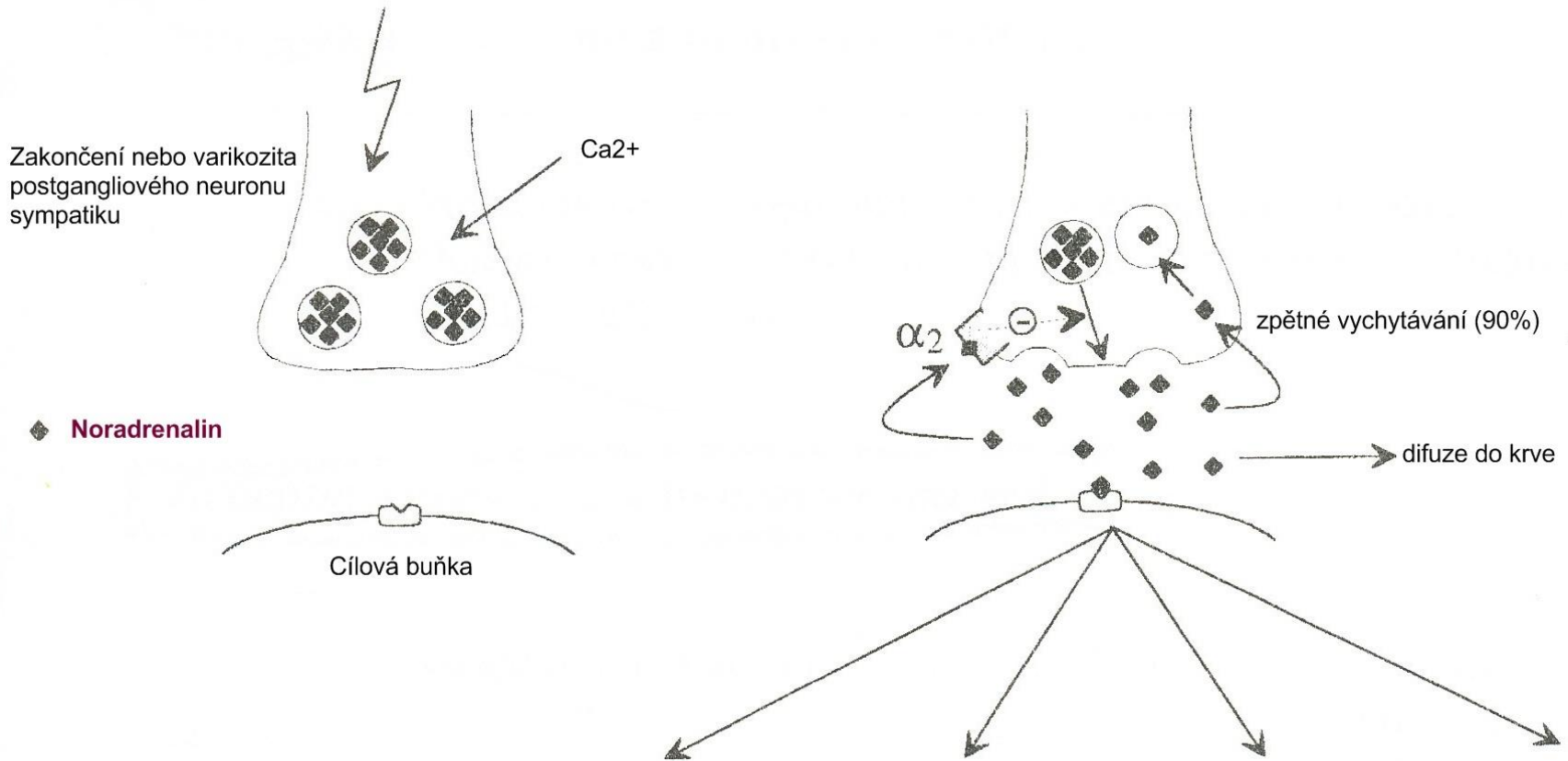
Feochromocytom: hypertenze

metanefriny a kyselina vanilmandlová v moči

Antidepresiva: inhibitory MAO

SSRI (inhibitory zpětné reabsorpce serotoninu)

Adrenergní synapse



Receptor	α ₁	α ₂	β ₁	β ₂
Mechanismus účinku	G _P	G _I	G _S	G _S
Příklady výskytu	hl. svalstvo GIT (sfinktery) a cév kůže	pankreas	myokard	hl. svalovina bronchů, GIT (peristaltika)

Metabolismus serotoninu

Syntéza

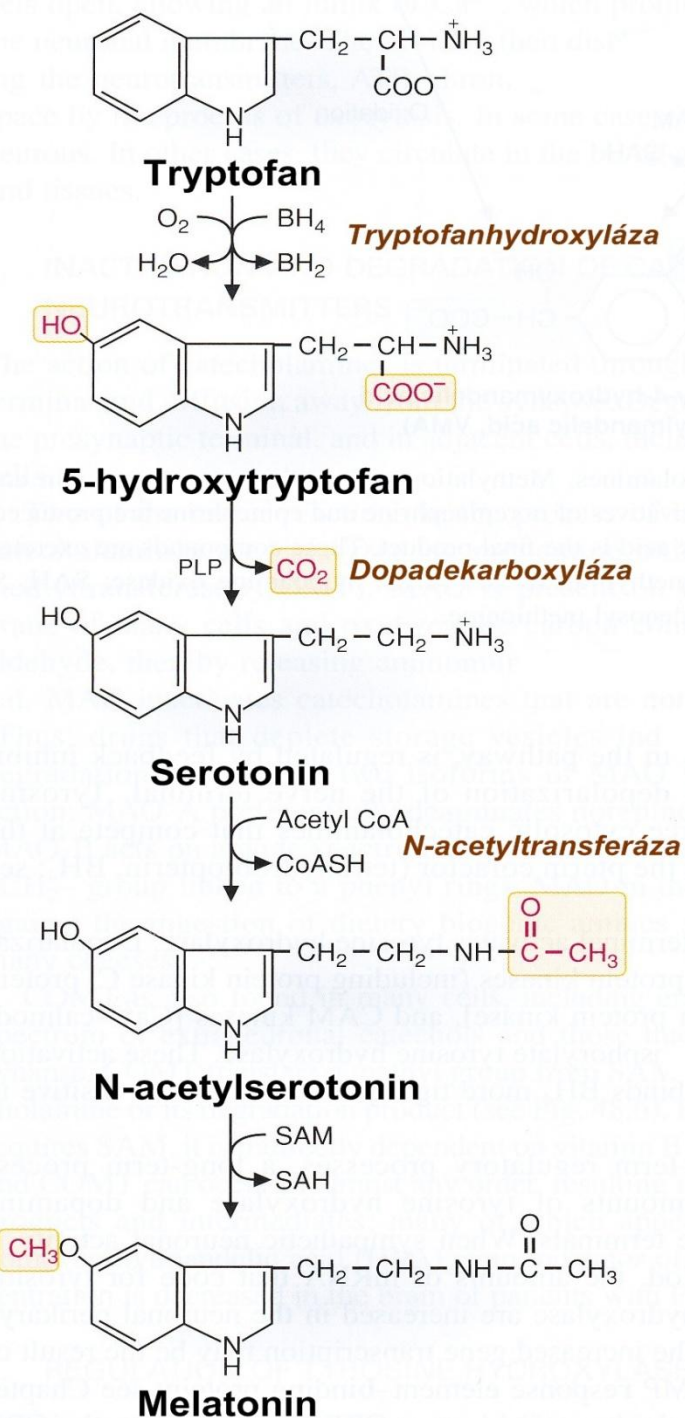
- Tryptofanhydroxylasa (tetrahydrobiopterin)
- DOPA dekarboxylasa

Degradace

- MAO

Úloha serotoninu:

- Kontrola nálady a apetitu
- Vegetativní chování
- Vasokonstrikce
- Zvýšená mobilita intestinálního traktu



Metabolismus melatoninu

- Hormon vyskytující se ve všech organismech (jedna z fylogeneticky nejstarších signálních molekul)
- Důležitý antioxidant (jeho prvotní funkce)

Melatonin ovlivňuje nejrůznější fyziologické funkce:

Regulace cirkadiálního rytmu, spavost, kontrola rytmu spánků/bdění, regulace krevního tlaku, imunitní funkce, retinální funkce, vychytávání volných radikálů, kontrola růstu tumorů, ochrana kostí, regulace sekrece bikarbonátů v GIT

Syntéza primárně v epifýze (i v dalších tkáních)

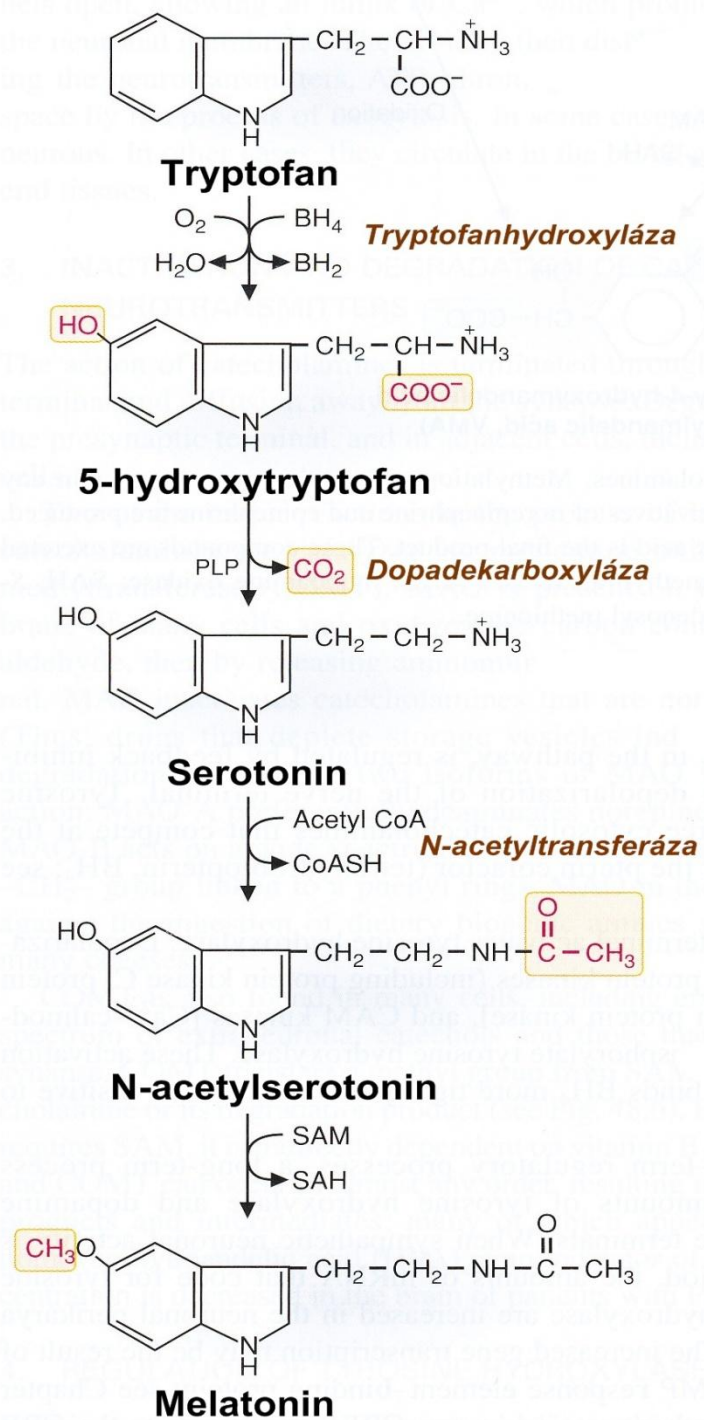
Sekrece je synchronizována s cyklem den/noc (noční maximum)

Exogenní podávání

Poruchy spánkového rytmu, nespavost, nádory, neurodegenerativní choroby, choroby imunitního systému, oxidační poškození

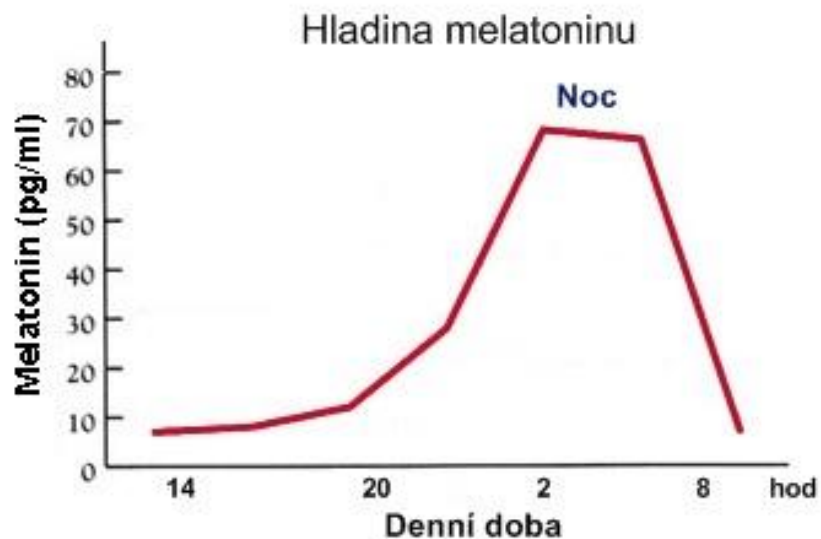
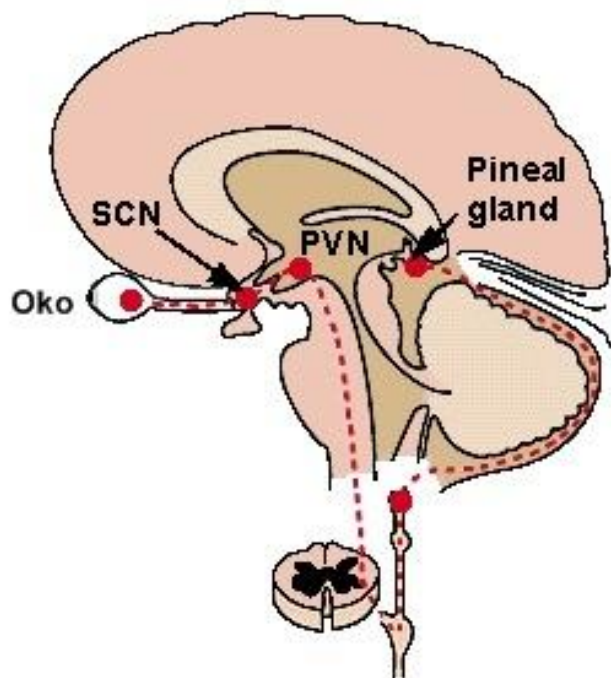
Syntéza melatoninu

Epifýza
Retina
Lymfocyty
GIT
Kost
Krevní destičky
Kůže



Produkce melatoninu v epifýze vykazuje cirkadiánní rytmus:

- nízká hladina během dne, vysoká v noci



Retinohypothalamický trakt: regulace syntézy melatoninu v epifýze

Retina → Suprachiasmatické jádro → Mícha (intermediolaterální sloupec)

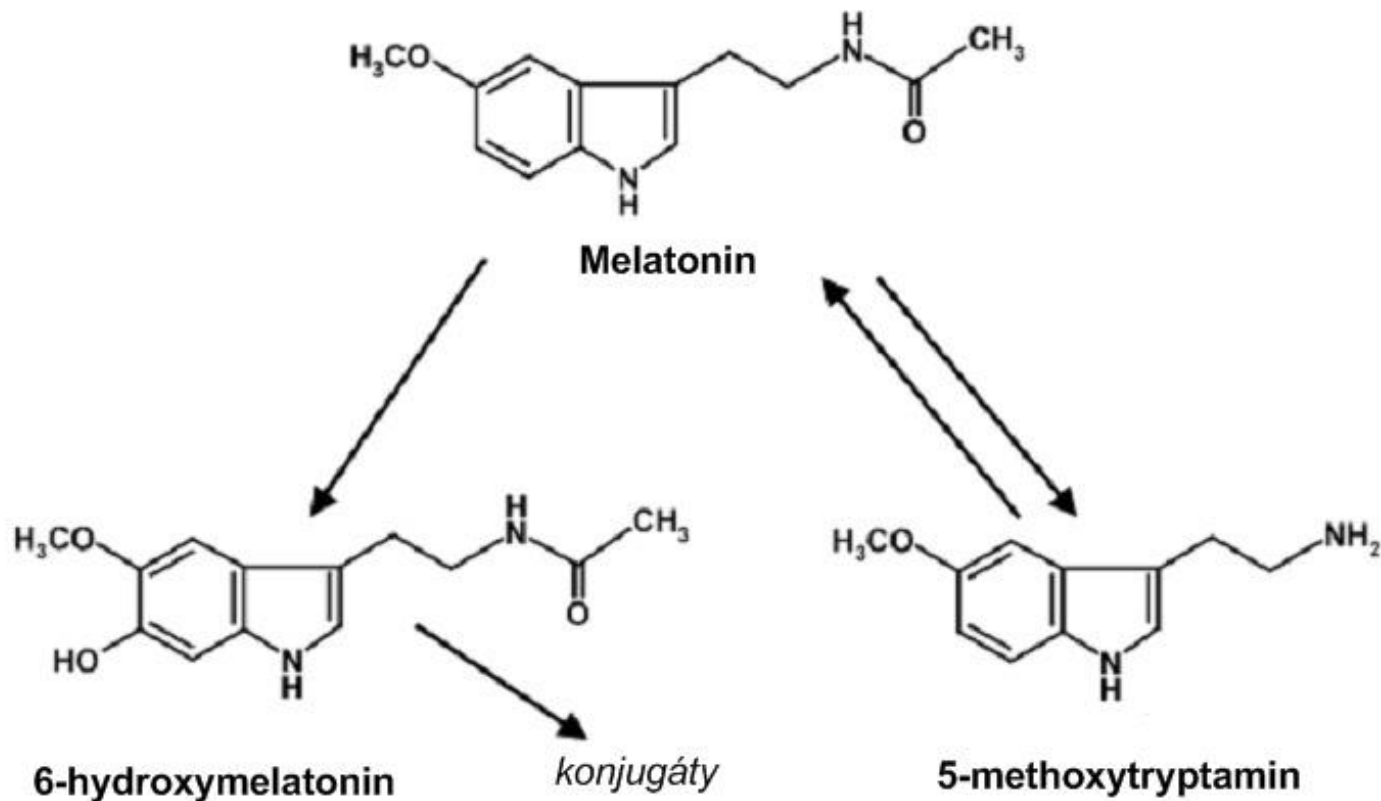
→ Horní cervikální ganglion → Epifýza

Degradace melatoninu:

□ Melatonin není skladován, ihned difunduje do krve a CSF

Játra: hydroxylace na 6-hydroxymelatonin (cytochrom P₄₅₀ momooxygenasy) a konjugace se sulfátem

Epifýza a retina: deacetylace (melatonin deacetylační enzymy)



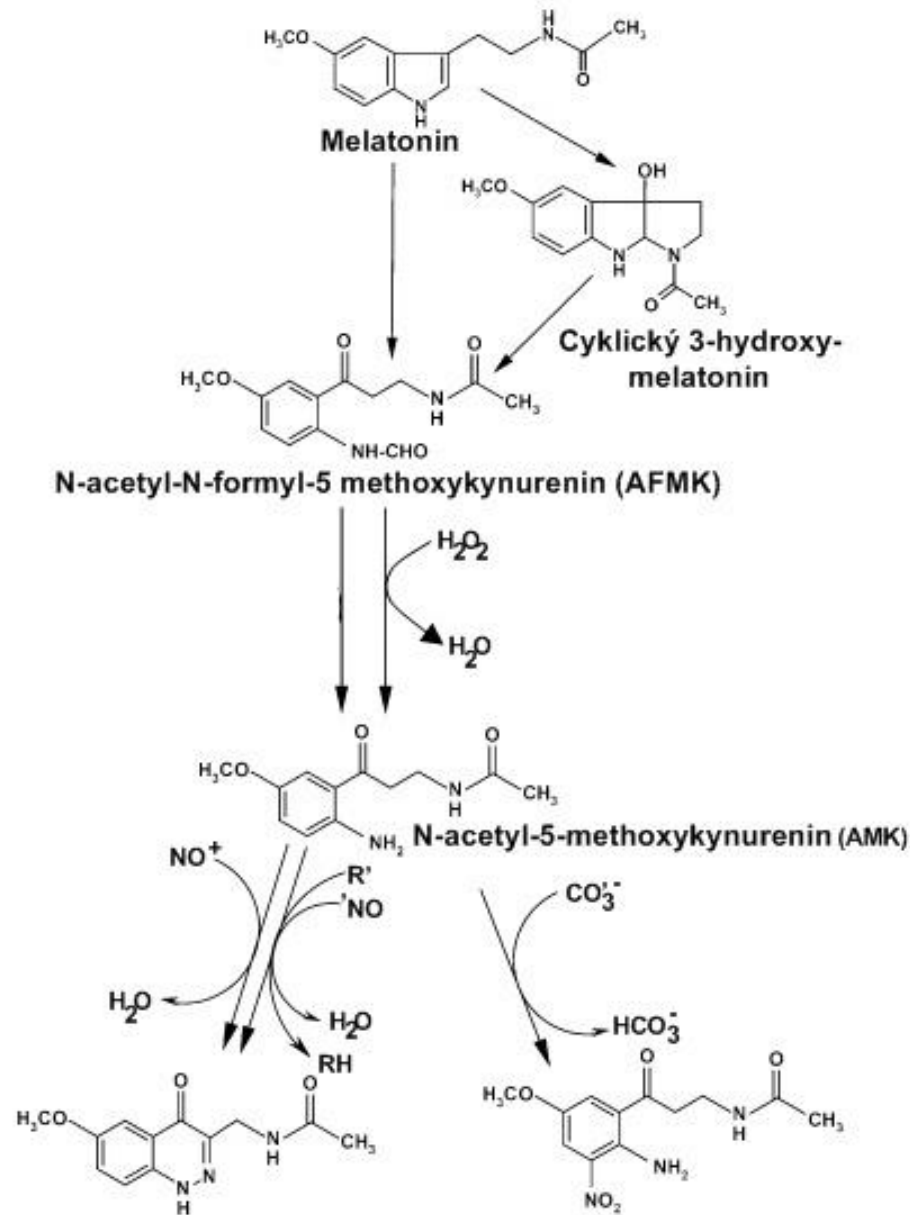
Melatonin může být metabolizován neenzymaticky:

Ve všech buňkách: konverze na 3-hydroxymelatonin (vychytávání OH•)

V mozku: kynureninová dráha

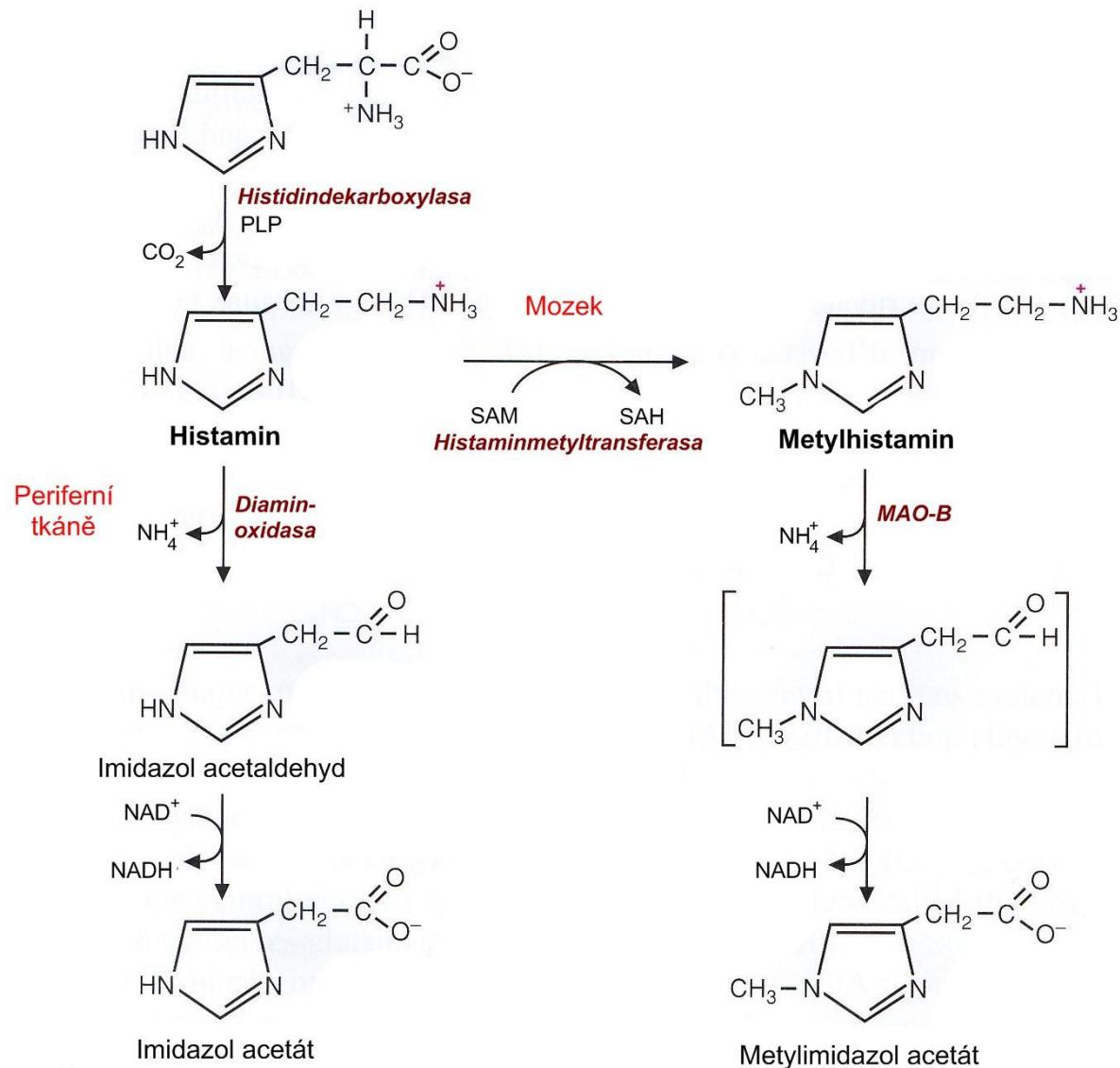
Kynureninové deriváty- antioxidační a protizánětlivé vlastnosti

1. N-acetyl-N-formyl-5-methoxykynurenin (AFMK)
2. N-acetyl-5-methoxykynurenin (AMK)



Metabolismus histaminu

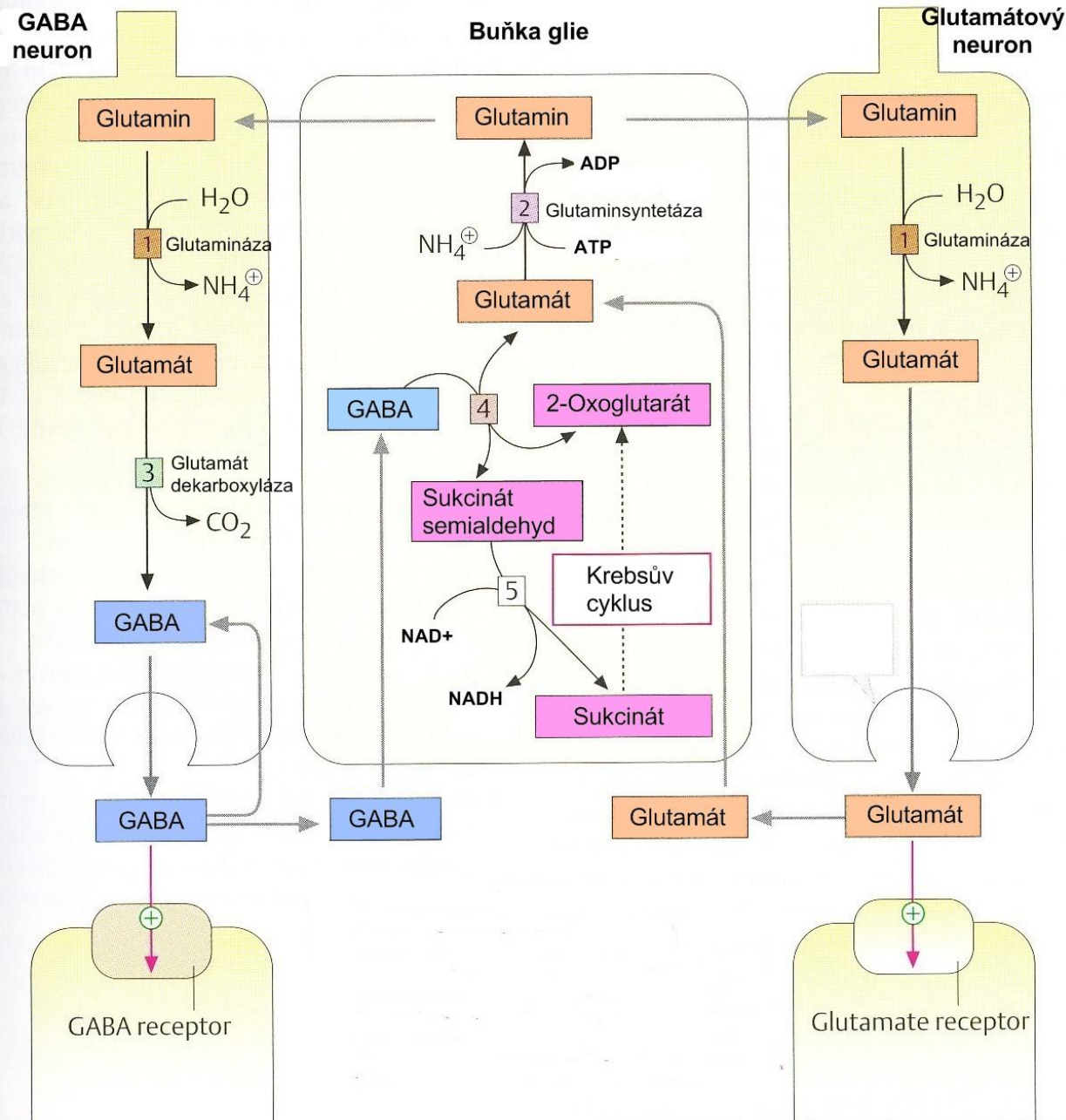
V mozku produkován (mastocyty, neurony-hypothalamus)
Skladován v sekrečních granulách
Specifické receptory
Vychytáván astrocyty (degradace)



Úloha v CNS:

- Kontrola uvolňování hormonů hypofýzy
- Bdělost
- Příjem potravy

Metabolismus GABA a glutamátu



2 typy neuronů

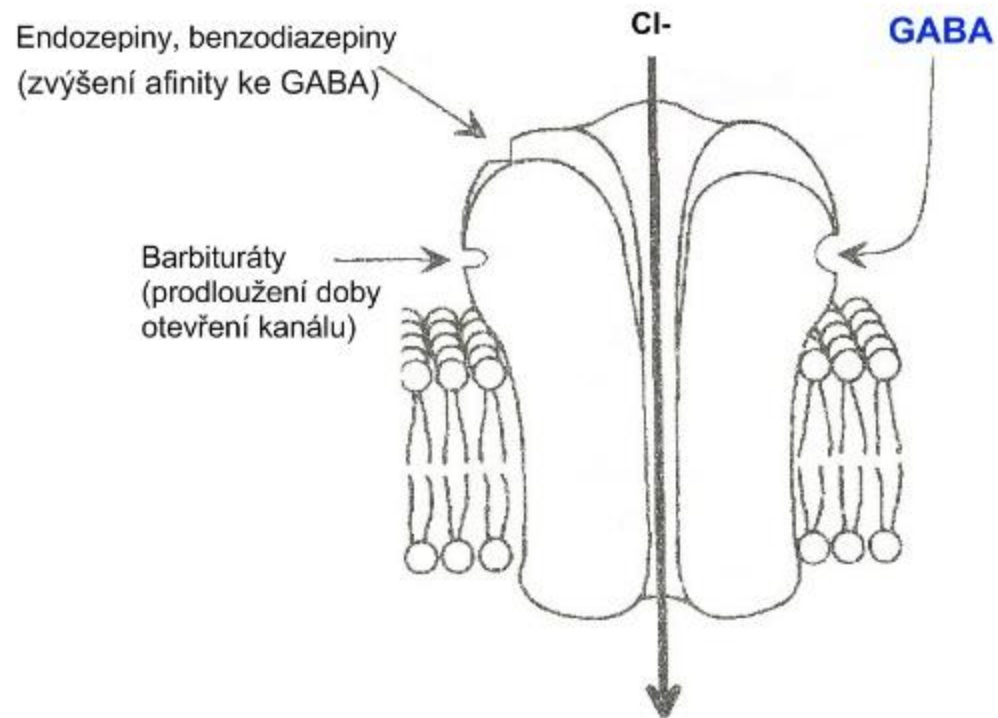
-syntéza GABA a glutamátu

-zpětná reabsorpce

Klinika: syndrom čínské restaurace; glutamátová excitotoxicita

GABA_A-receptor

- mozek, mícha



Vazba GABA na receptor

↓
hyperpolarizace

↓
pokles dráždivosti

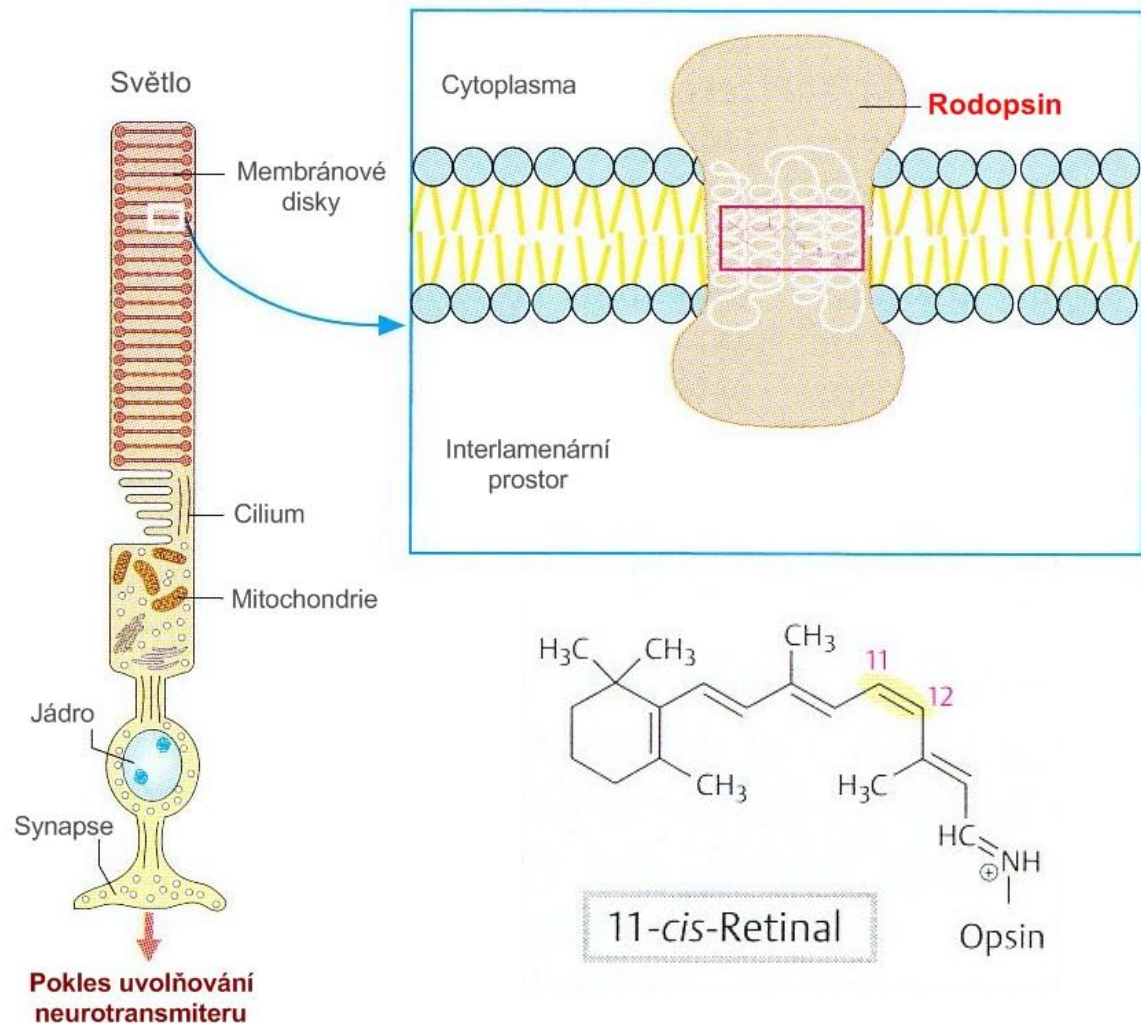
Přehled typů receptorů

Iontové kanály:

Spřažené s G-proteiny:

Receptor	Transmitter	Ionty	Efekt	Receptor	Transmitter	Efekt
Acetylcholin (nikotinový)	Acetylcholin	Na ⁺	+	Acetylcholin (muskarinový)	Acetylcholin	[Ca ²⁺]↑ [cAMP]↓
5HT ₃	Serotonin	Na ⁺	+	5HT ₁ 5HT ₂ 5HT ₄	Serotonin Serotonin Serotonin	[Ca ²⁺]↑ [cAMP]↑ [cAMP]↓
GABA _a	GABA	Cl ⁻	-	α ₁ α ₂ β ₁ , β ₂ , β ₃	Noradrenalin Noradrenalin Noradrenalin	[Ca ²⁺]↑ [cAMP]↑ [cAMP]↓
Glycin	Glycin	Cl ⁻	-	D ₁ , D ₅ D ₂ , D ₃ , D ₄	Dopamin Dopamin	[cAMP]↑ [cAMP]↓
AMPA NMDA Kainat	Glutamát Glutamát Glutamát	Na ⁺ , K ⁺ Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ Na ⁺ , K ⁺	+	δ, κ, μ	Opioidy	[cAMP]↓

Vidění



Dva typy fotoreceptorů (tyčinky, čípky)

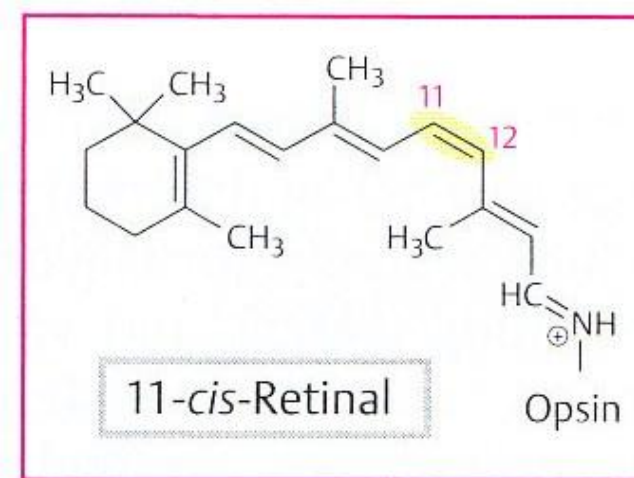
Rodopsin (chromoprotein):

- součástí membránových disků světločivých buněk
- 7 transmembránových α -helixů
- retinal (aldehyd) + opsin (Schiffova base)

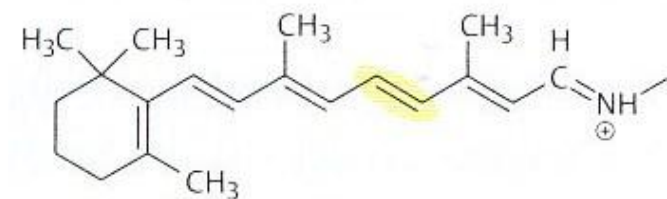
Cis-trans izomerizace retinalu

Proces vidění:

- cis-trans izomerizace retinalu navozená světlem
- konformační změna rodopsinu
- transducin (G-protein) aktivuje enzym štěpící cGMP
- hyperpolarizace a snížené uvolňování glutamátu



Dvojná vazba mezi
C-11 a C-12
je izomerizována
z cis na trans světlem



all-trans-Retinal

Signální kaskáda vidění

Tma:

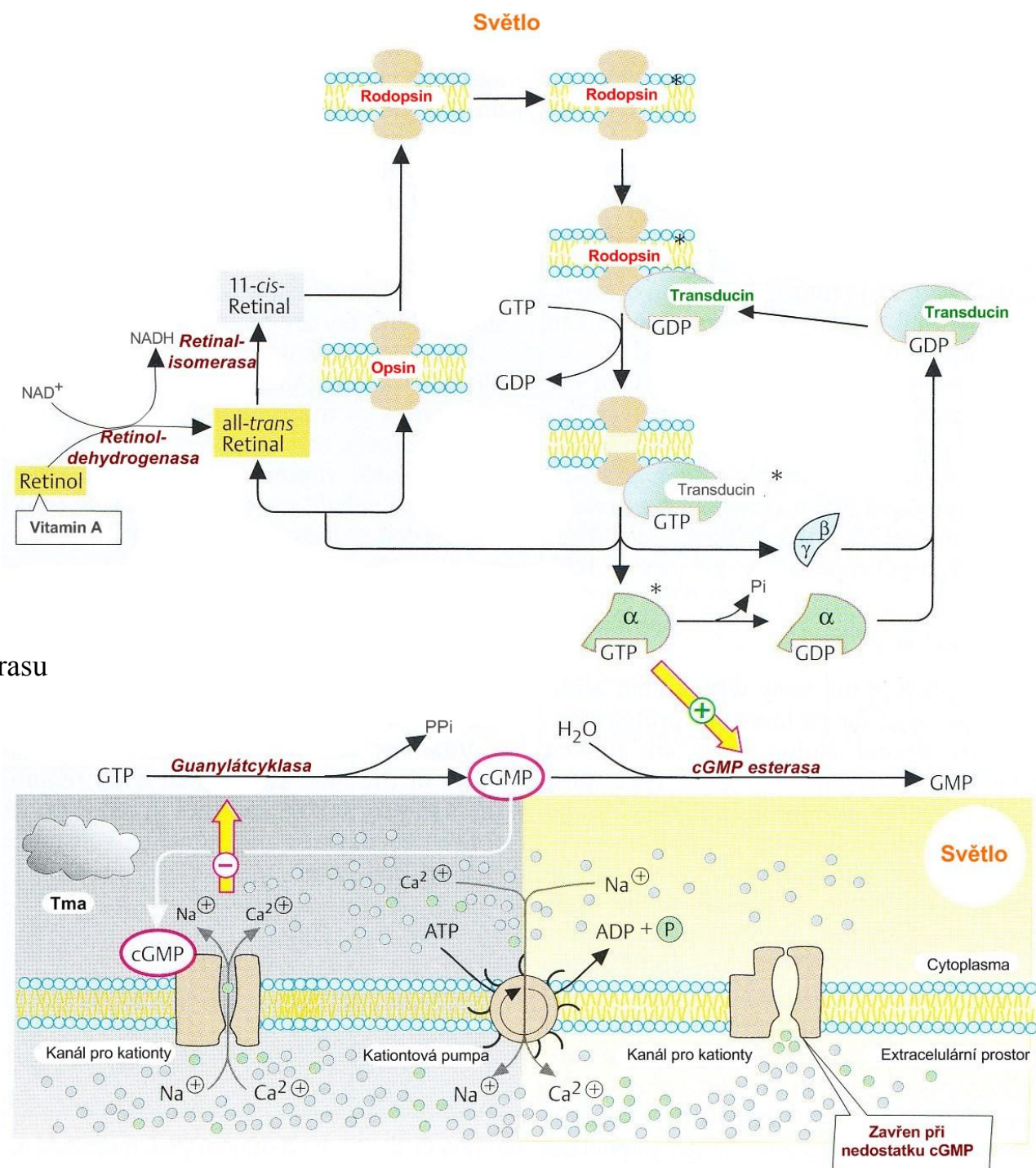
- Vysoká koncentrace cGMP (70 μ M)
- Otevření iontového kanálu
- Influx kationtů
- Depolarizace
- Uvolnění glutamátu

Světlo:

- Rodopsin \rightarrow aktivace transducinu
- α -podjednotka aktivuje cGMP fosfodiesterasu
- Snížené množství cGMP
- Zavření kanálů
- Hyperpolarizace
- Snížené uvolňování glutamátu

Regenerace

- Inaktivace cGMP esterase
- Aktivace guanylátcyklasy
- Retinalisomerasa



Souhrn

- Energetický metabolismus mozku
- Přenos signálu na synapsích
- Neurotransmitery (dělení, receptory, degradace)
- Biochemie vidění

Schémata použitá v prezentaci:

- Marks' Basic Medical Biochemistry, A Clinical Approach, third edition, 2009 (M. Lieberman, A.D. Marks)
- Color Atlas of Biochemistry (J. Koolman, K.H. Roehm)