

# *Synaptický přenos*

*2. ročník - magisterské studium LF UK*



---

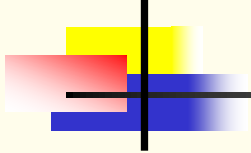
*Ladislav Vyklický Jr.*

Fyziologický ústav AV ČR, Praha

<http://www.biomed.cas.cz/d331/index.html>

# Komunikace/přenos signálu u kvasinek a v mozku

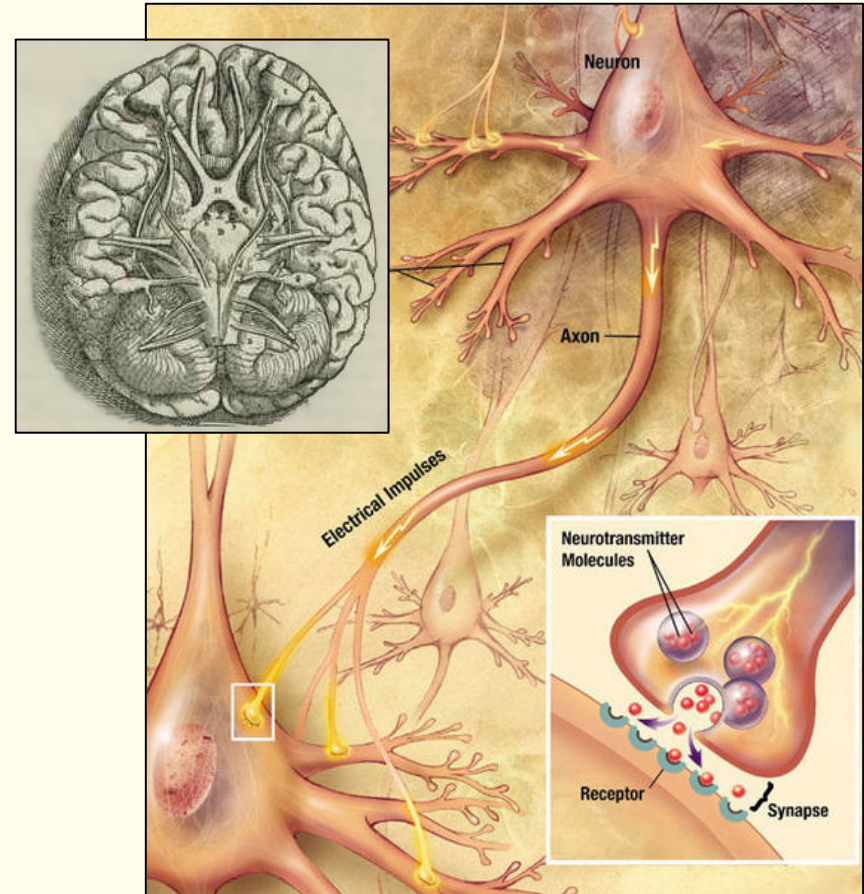
(...pomocí uvolňovaného amoniaku - ten je signálem „tady jsem já - jdi jinam“  
... neuropřenašečů)



Kolonie kvasinek



Mozek



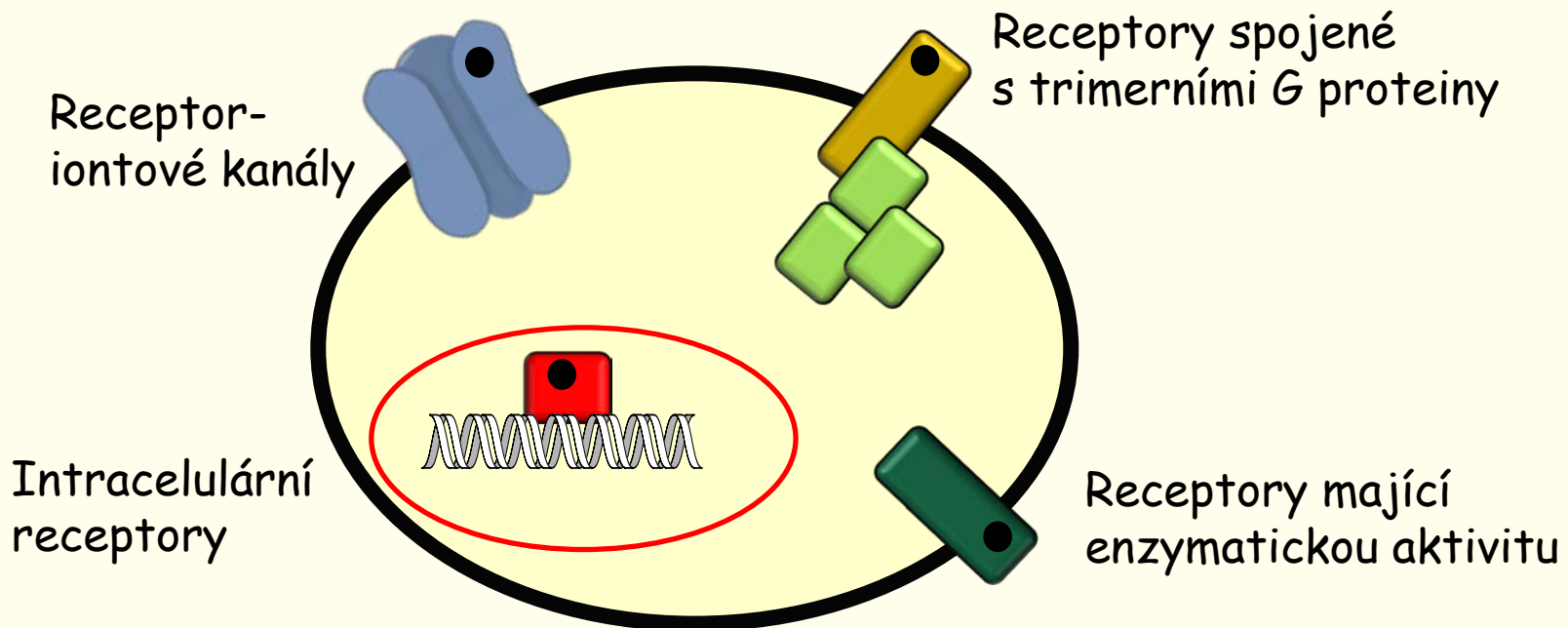
# Chemická signalizace



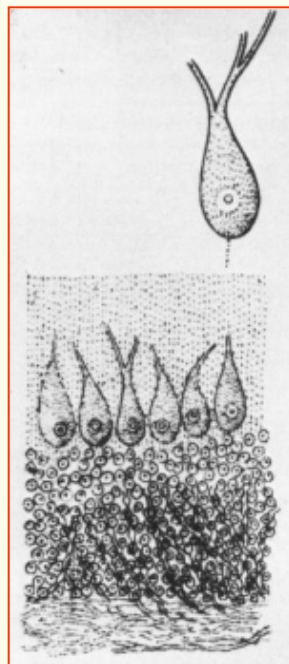
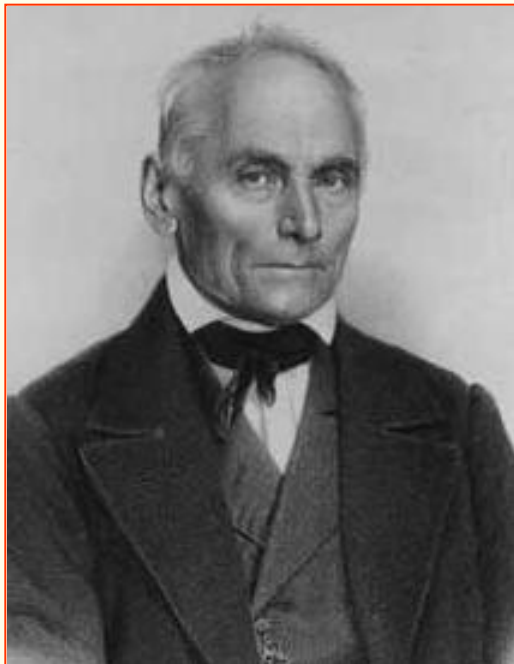
U vícebuněčných organismů vznikla potřeba koordinovat aktivitu jednotlivých buněk a tkání - to se děje pomocí *chemické signalizace*.

Signály - externí (odoranty) interní (hormony, růstové faktory, ionty, neuropřenašeče) - slouží jako chemické signální molekuly spojující sousední nebo vzdálené buňky.

I vnější signály, které nejsou chemické např. světlo nebo teplo jsou v organismu převáděny na chemický signál.

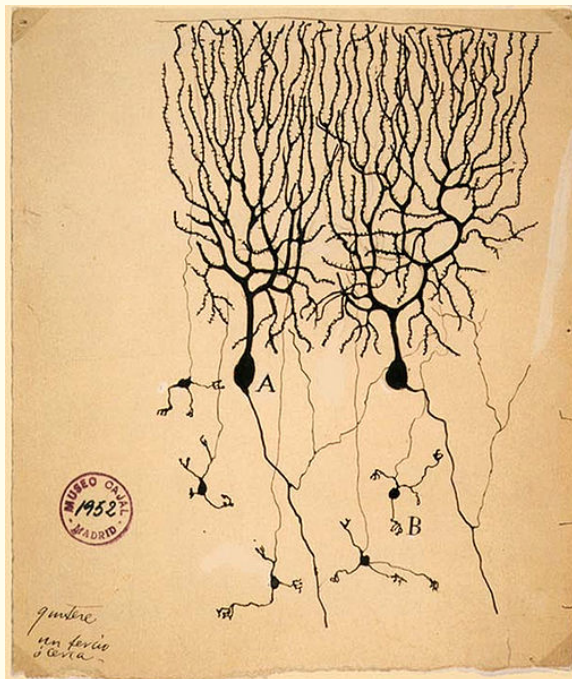
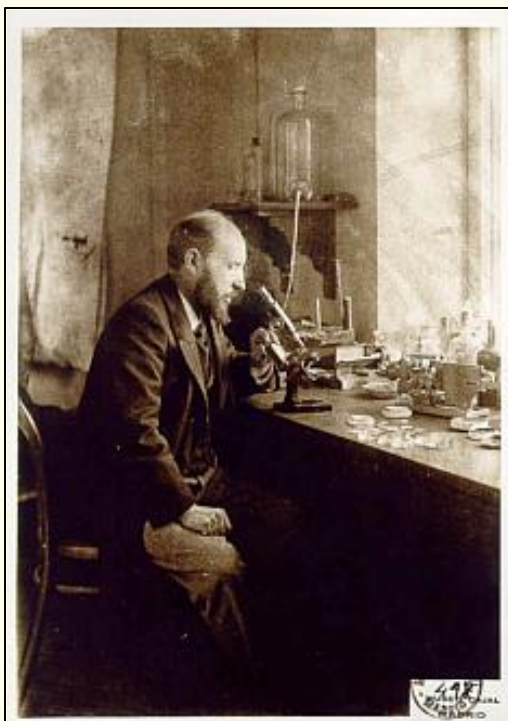


Jan E. Purkyně  
1787-1869



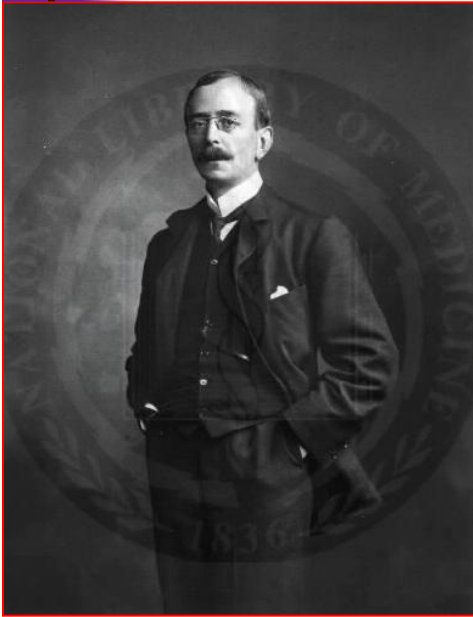
Mozek člověka je tvořen  
~50,000,000,000  
neuronů

Ramon y Cajal  
1852-1934





# Chemická synapse

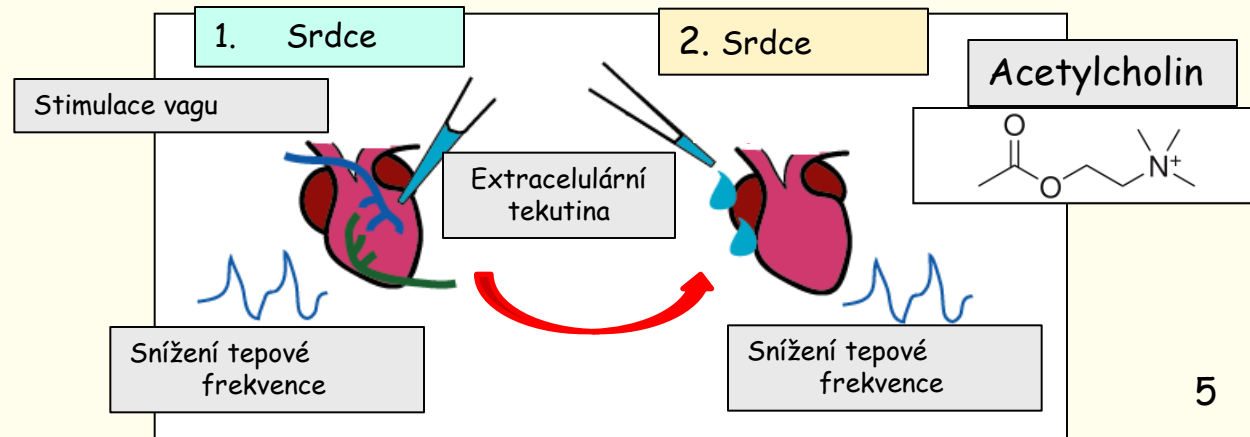


Označení „synapse“ pochází od **Charlese Scotta Sherringtona** (1857 - 1952) v roce 1932 mu byla udělena Nobelova cena za fyziologii a medicinu.

*Neurony dospělého člověka vytvářejí mezi sebou  $10^{14}$  až  $5 \times 10^{14}$  (100-500 trillion) synaptických kontaktů*



1921 **Otto Loewi** (1873-1961)





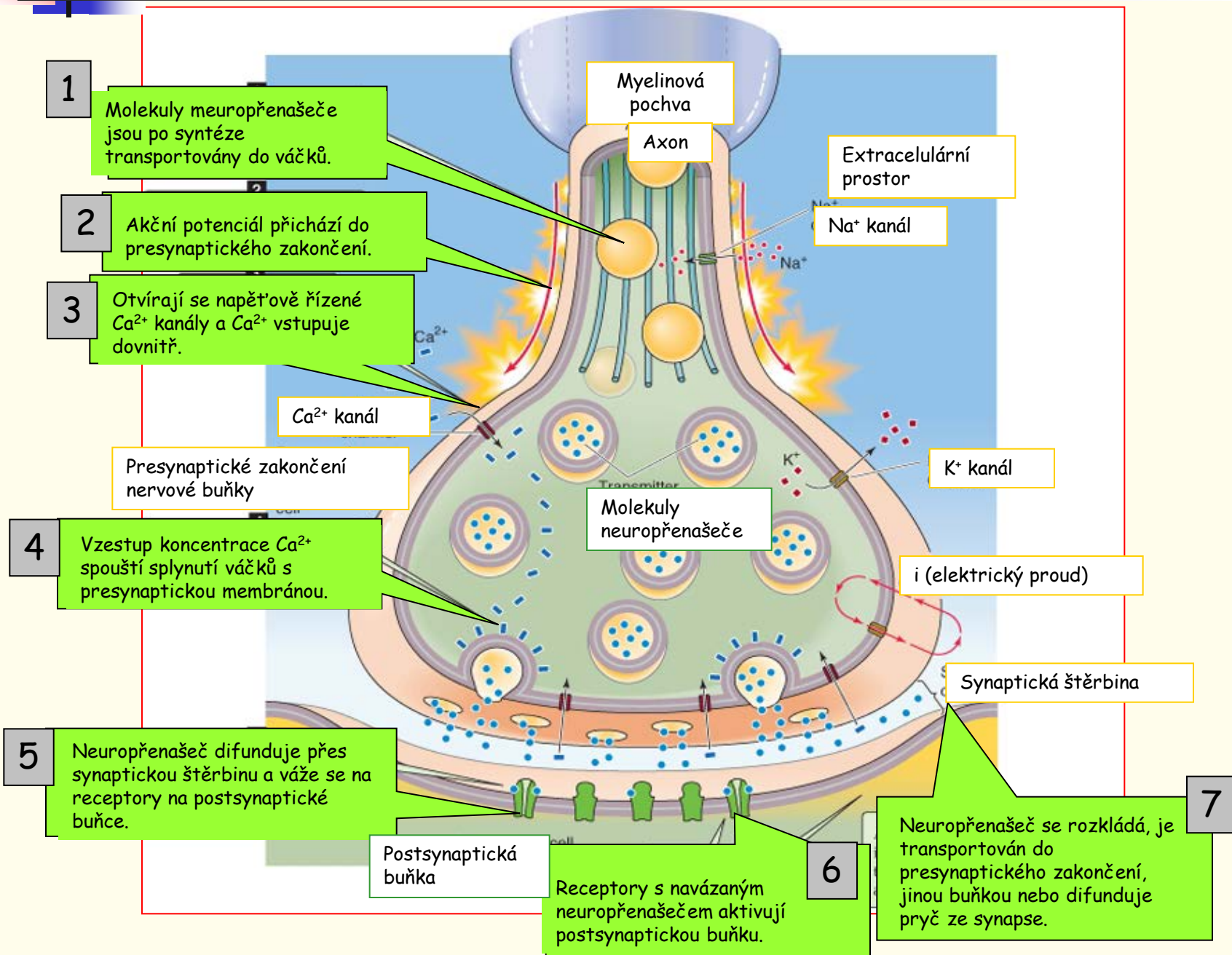
## *Definice neuropřenašeče*

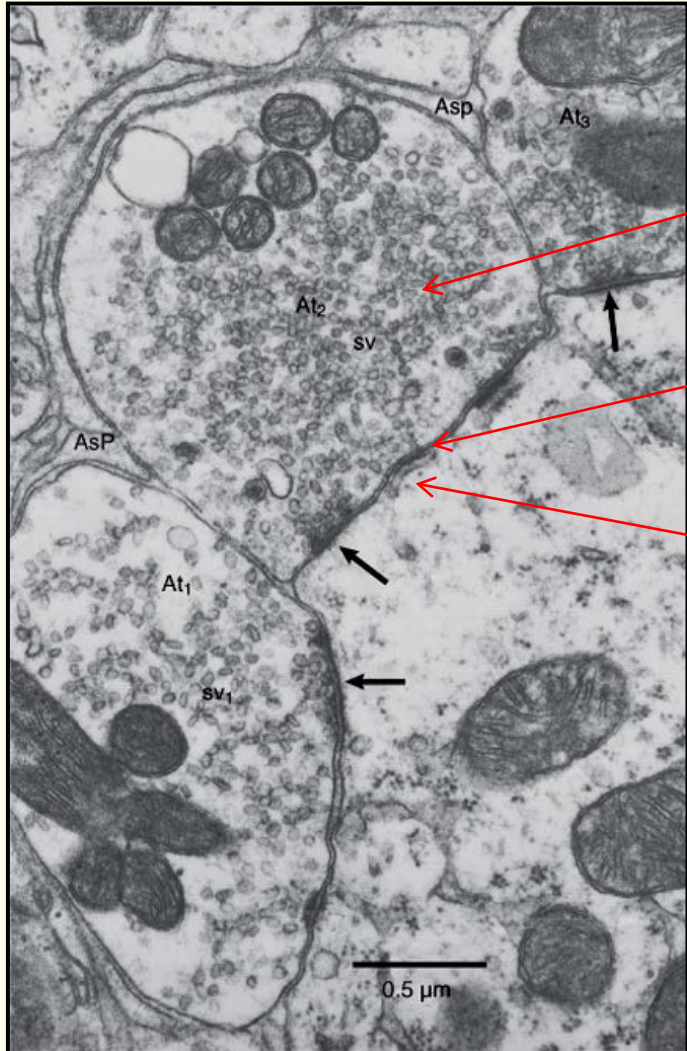
---

*Aby látka mohla být považována za neuropřenašeč musí splňovat následující kritéria (Paton 1958) :*

1. Presynaptický neuron musí obsahovat předpokládanou látku a být schopen ji uvolnit
2. Látka musí být uvolněna po stimulaci presynaptického axonu
3. Aplikace látky na postsynaptický neuron vyvolává stejný účinek jako má přirozený neuropřenašeč
4. Působení látky na postsynaptický neuron musí být farmakologicky ovlivněno stejně jako působení neuropřenašeče
5. V blízkosti synapse musí být přítomen „enzym“, který neuropřenašeč odstraní nebo rozloží

# Chemická synapse

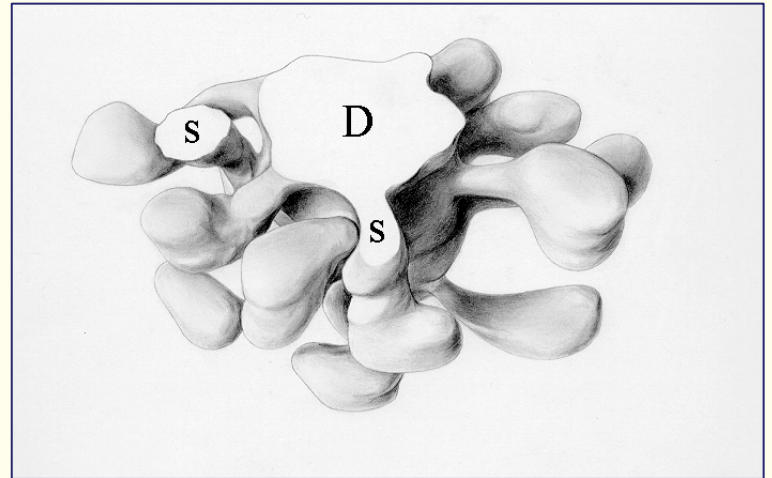
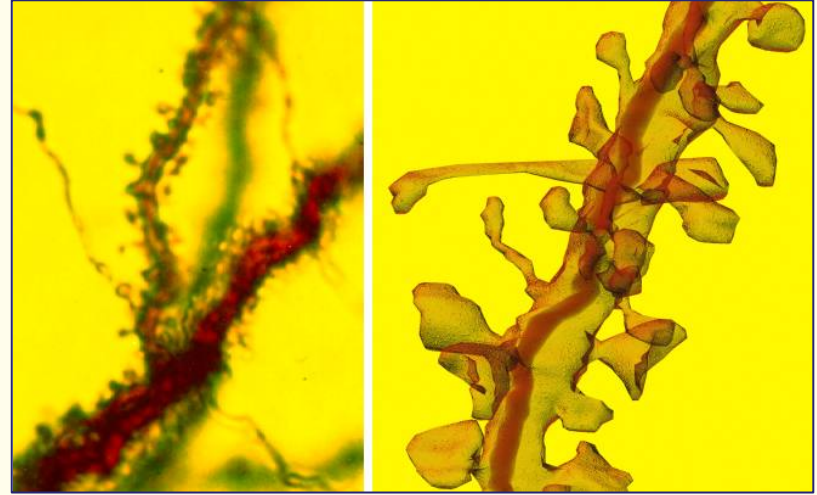




Synaptické  
váčky

Synaptická  
štěrbina

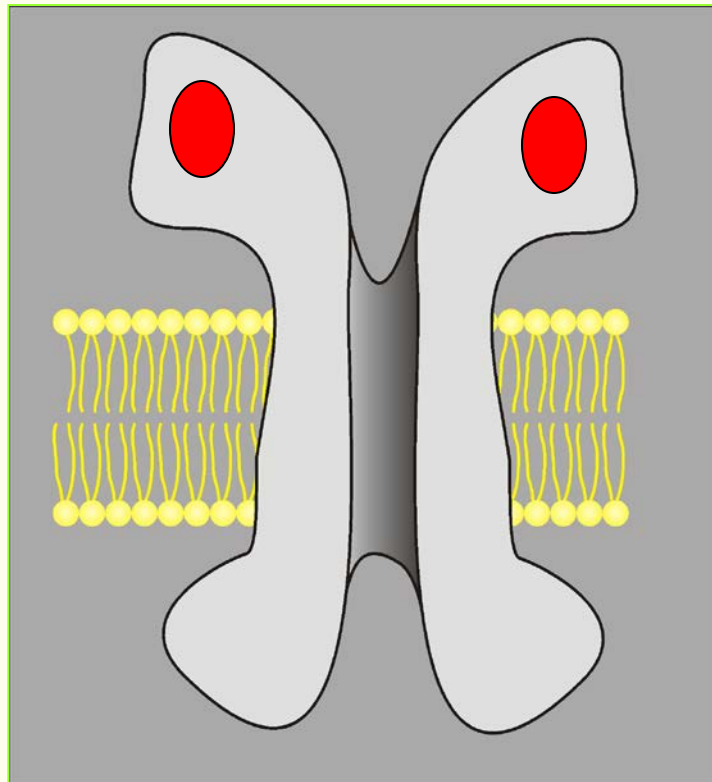
Postsynaptická  
densita



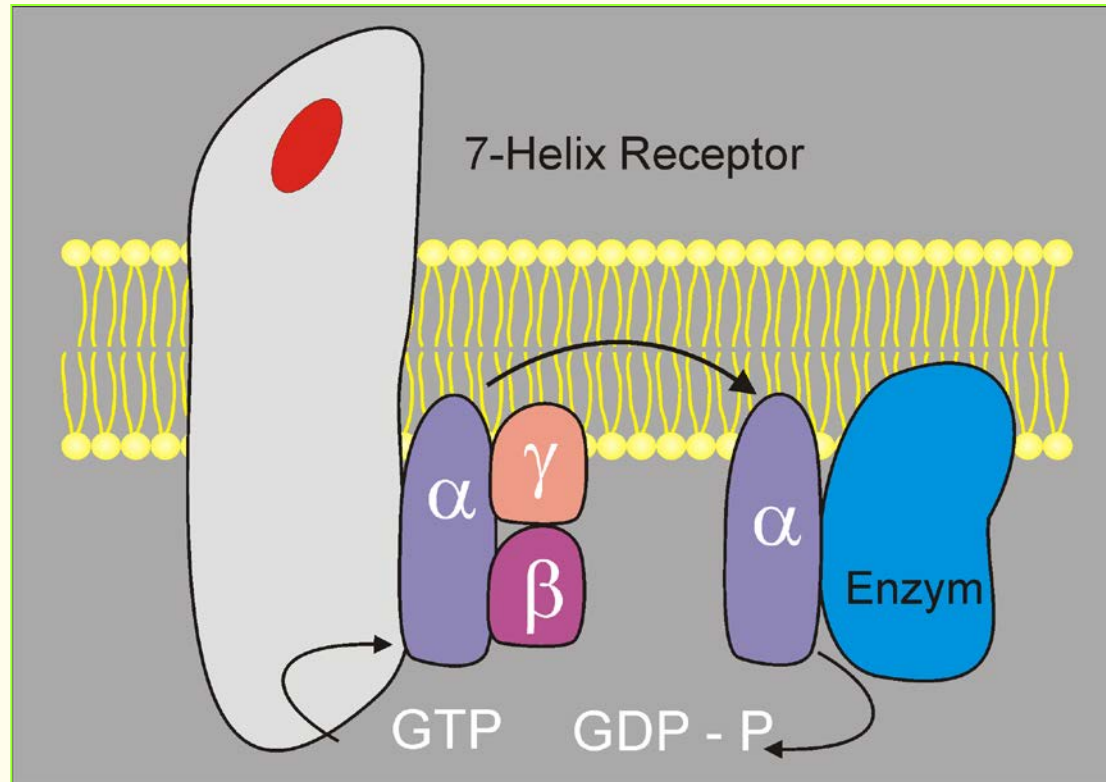


# Receptory pro neuropřenašeče

*Iontropní receptory*



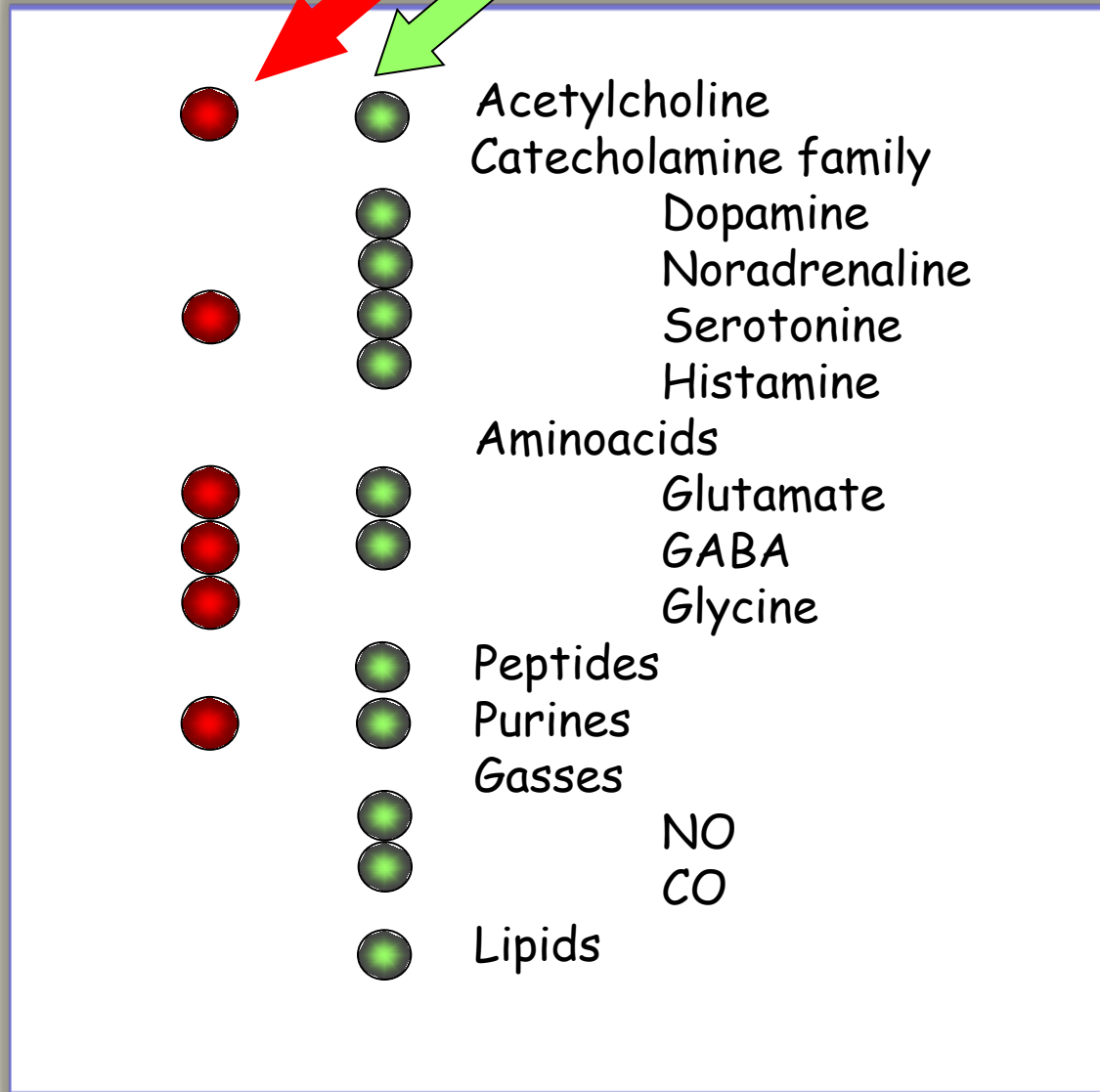
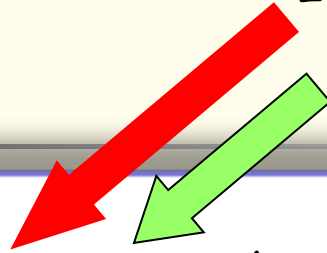
*Metabotropní receptory*





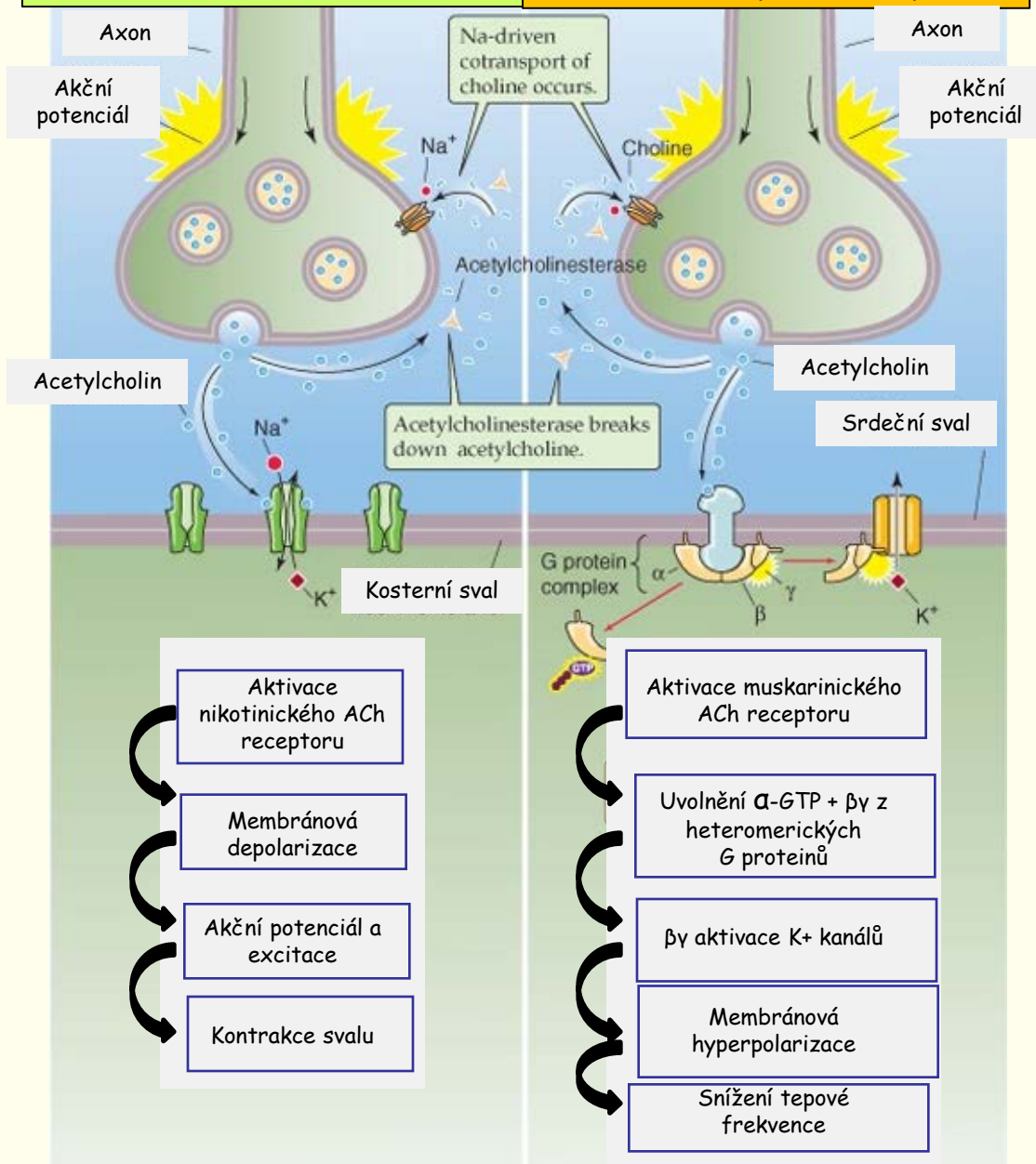
*Iontropic receptors*

*Metabotropic receptors*



## *Ionotropní receptor*

## *Metabotropní receptor*

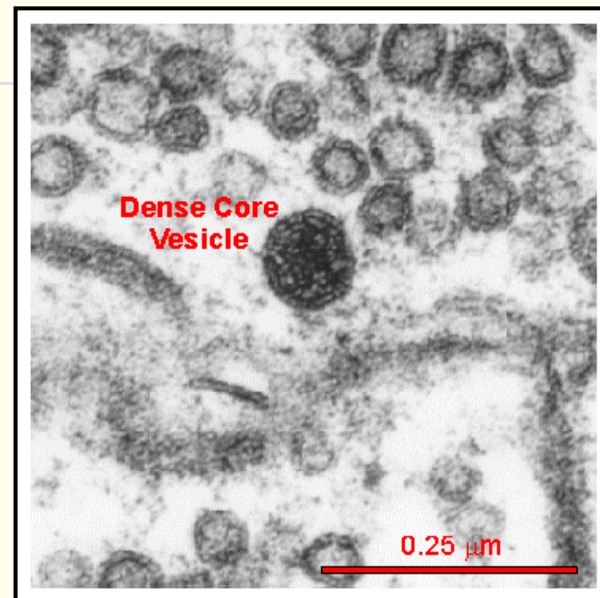
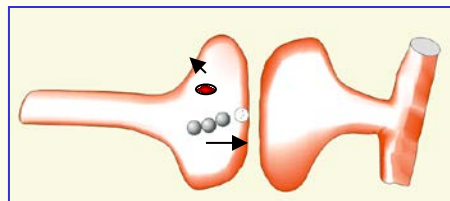
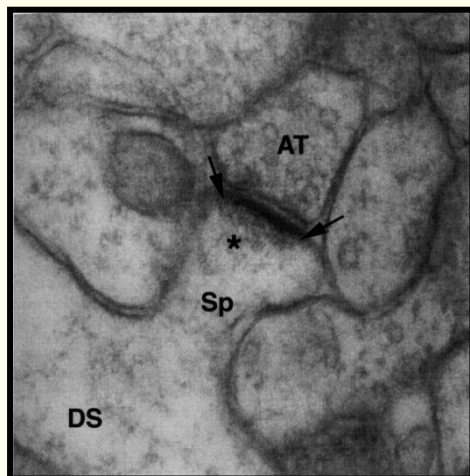


# Neuropřenašeče

<i>Skupina</i>	<i>Jméno</i>	<i>Zkratka</i>	<i>Metabotropní R</i>	<i>Ionotropní R</i>
Amino kyselina	Glutamát	Glu	Glutamátový R	NMDA R, Kainátový R, AMPA R
Amino kyselina	Kyselina gama amino máselná	GABA	GABAB R	GABAA R
Amino kyselina	Glycin	Gly	-	Glycinový R
Monoamin (Phe/Tyr)	Dopamin	DA	Dopaminový R	-
Monoamin (Phe/Tyr)	Noradrenalin	NA	Adrenergní R	-
Monoamin (Trp)	Serotonin (5-hydroxytryptamin)	5-HT	Serotoninový R, mimo 5-HT3	5-HT3
Monoamin (His)	Histamin	H	Histaminový R	-
Další	Anandamid	AEA	Kanabinoidní R	-
Další	Adenosine trifosfát	ATP	P2Y12 R	P2X R
Další	Acetylcholin	Ach	Muskarinický R	Nicotinický R
Plyn	Oxid dusný	NO	Guanylyl cykláza	-
Plyn	Oxid uhelnatý	CO	-	K <sup>+</sup> kanály



# Neuropřenašeče - peptidy



...aktivují pouze metabotropní receptory

Skupina	Přenašeč	Metabotropní R	Funkce
Hypofyzeal	Vasopressin	Vasopresin R	Agrese, deprese
Hypofyzeal	Oxytocin	Oxytocin R	Stres, úzkost, mateřské chování, agrese, víra, důvěra, párové chování, láska
Opioid	Corticotropin	Corticotropine R	CNS
Opioid	Dynorphin	delta OP1	Analgezie, antidepressivní účinky, drogová závislost, kokainová závislost
Opioid	Endorphin	kapa OP2	Analgezie, sedativní účinky, miosa, hlavní receptor kde působí morfium
Opioid	Enkephalin	mu OP3	Analgezie, fyzická závislost, deprese dýchání, euforie
Tachykinin	Neurokinin A	NK 2	PNS
Tachykinin	Neurokinin B	NK 3	Vývoj mozku
Tachykinin	Substance P	NK 1	Zvracení, nocicepce
	Bombesin	Neuromedin R	CNS
	Gastrin releasing peptide	-	Stres, cirkadiální rytmus, PNS
	N-Acetylaspartylglutamate	mGluR3	Nocicepce
	Neuropeptide Y	Neuropeptide Y	Chut' k jídlu, cirkadiální rytmy, úzkost
	Cholecystokinin	Cholecystokinin R	Regulace nocicepce, úzkosti, paměti, hladu
	Vasoactive intestinal peptide	VIP R	Cirkadiální rytmy
	Somatostatin	Somatostatin R	GIT

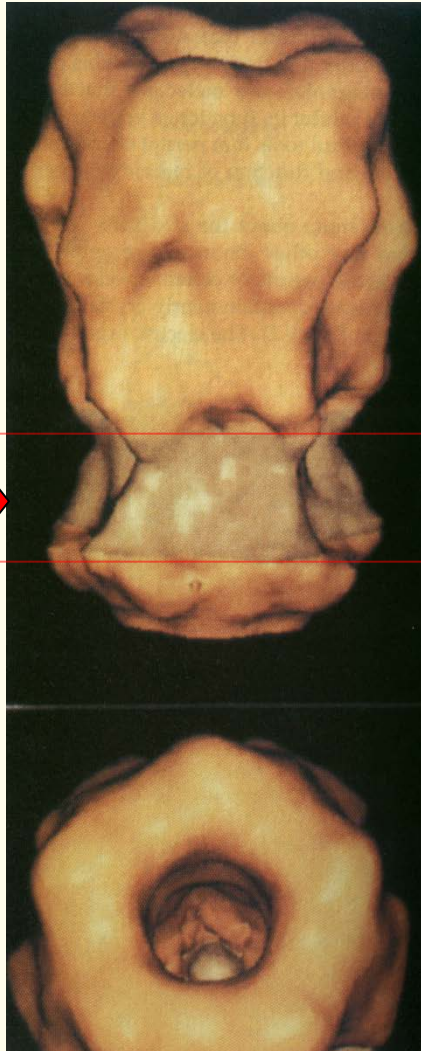


# *Neuropřenašeče a jejich receptory*

---

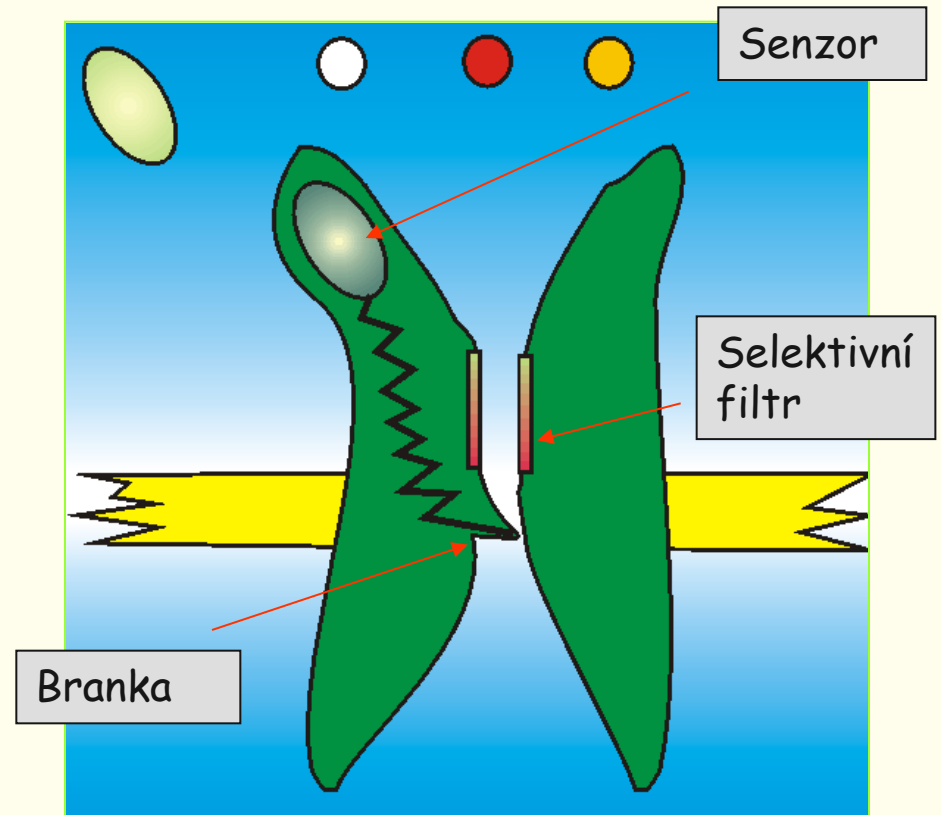
# Struktura iontového kanálu

*Iontové kanály* jsou proteinové struktury tvořící póry, které umožňují tok iontů přes plazmatickou membránu



Membrána

3-D rekonstrukce molekuly ACh receptoru



Senzor

Selektivní filtr

Branka

Neuropřenašeči aktivované iontové kanály jsou obvykle oligomerní komplexy, které se skládají z několika podjednotek.

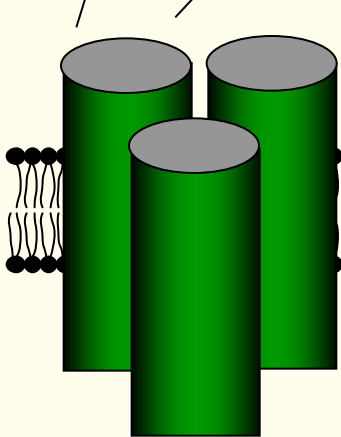
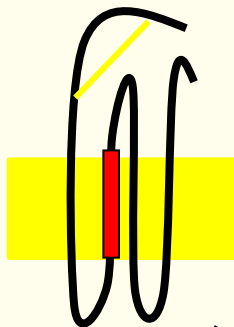
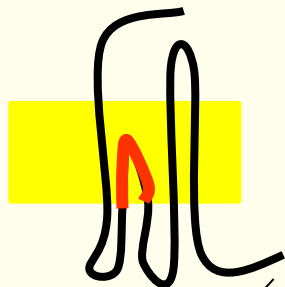
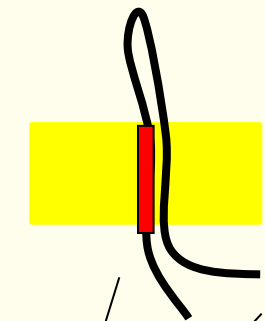
ATP - IK

Glutamátové receptory

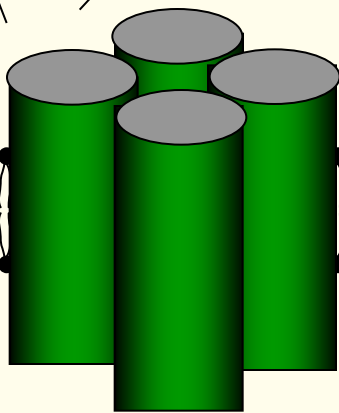
Cis - loop receptory

GABA  
Glycin  
Acetylcholin  
Serotonin

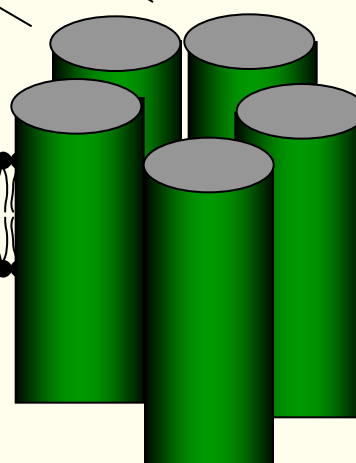
Konexonové kanály



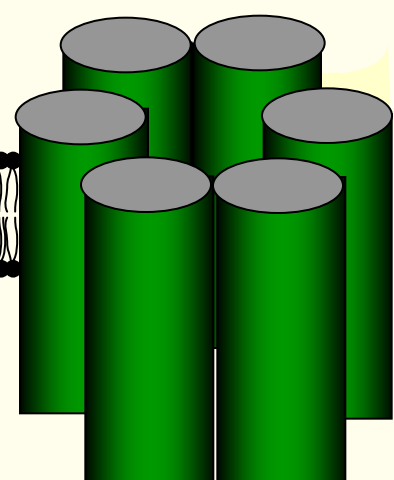
Trimer



Tetramer



Pentamer



Hexamer

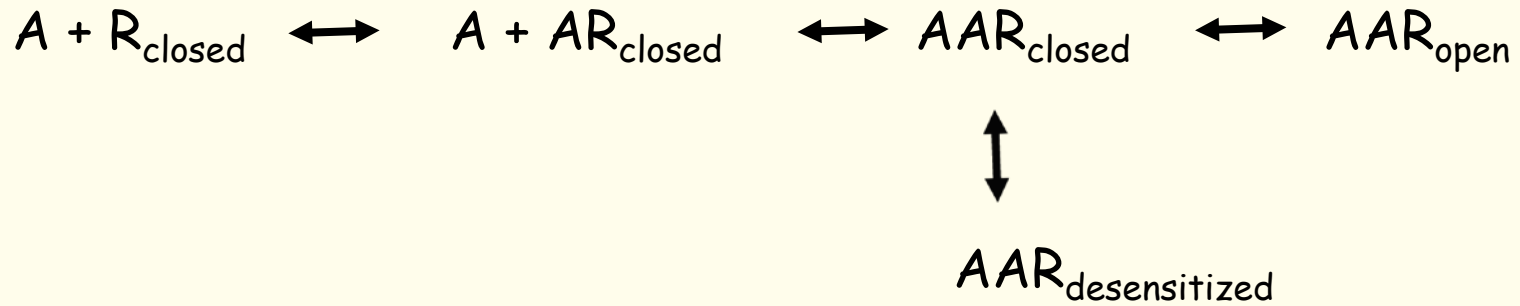




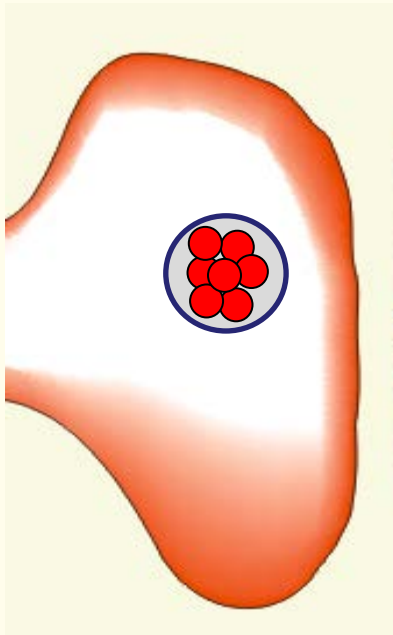
*Základní principy aktivace  
iontových kanálů neuropřenašečem*

---

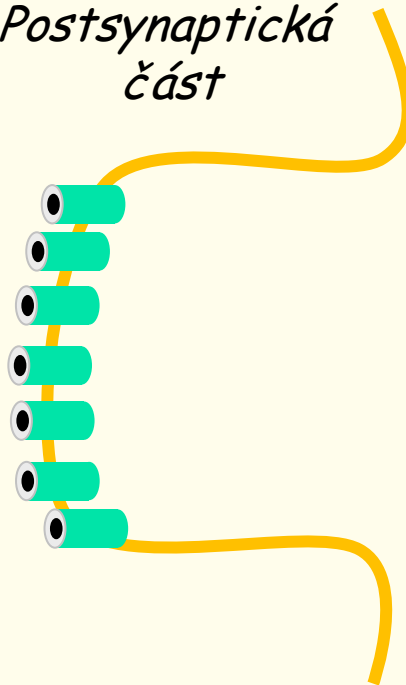
# Co určuje dobu trvání postsynaptoických potenciálů?



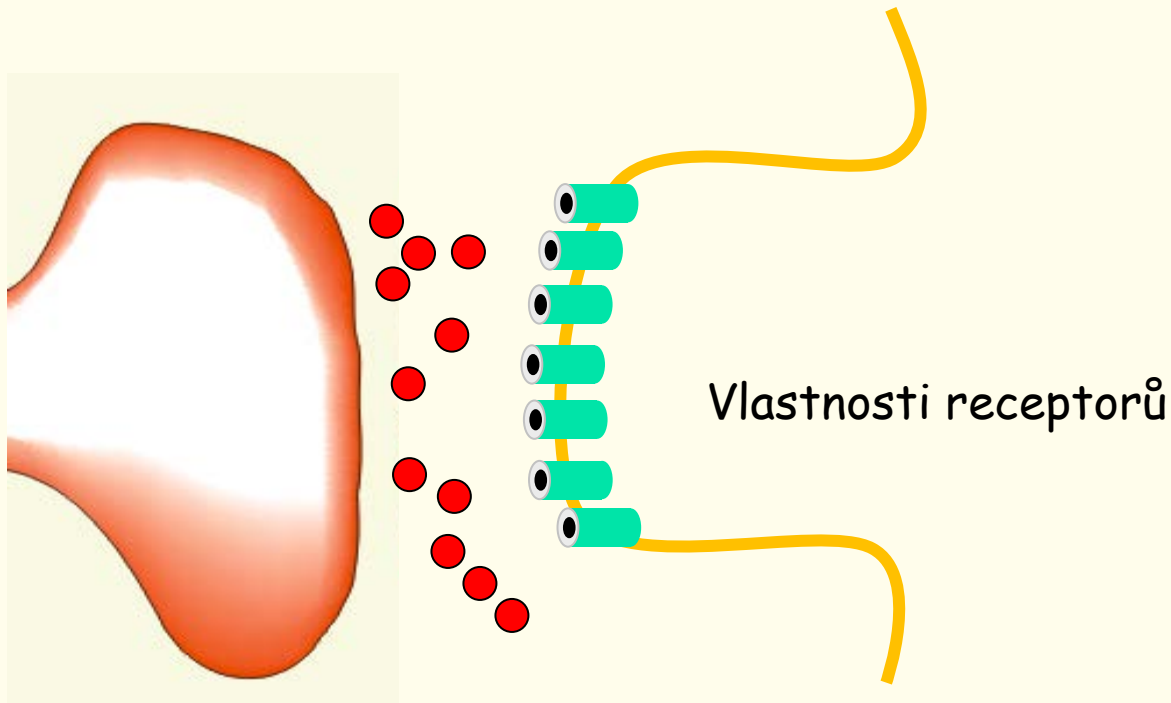
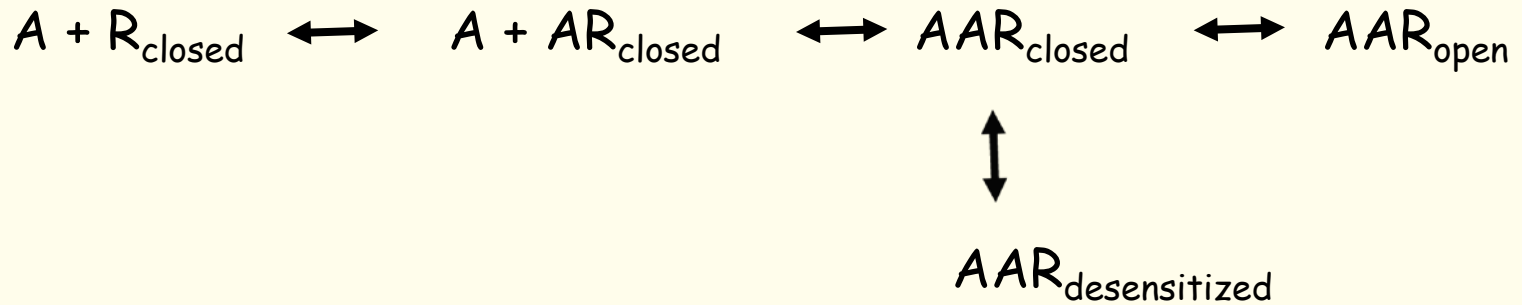
Presynaptická terminála



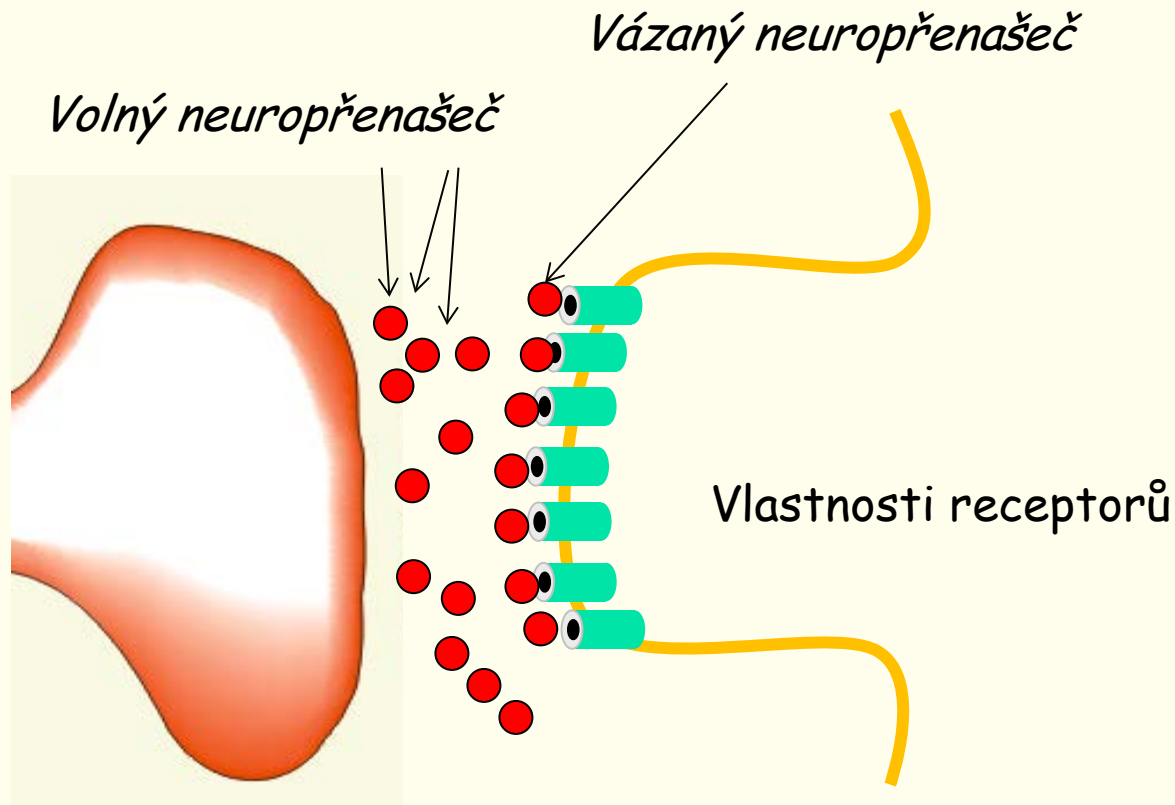
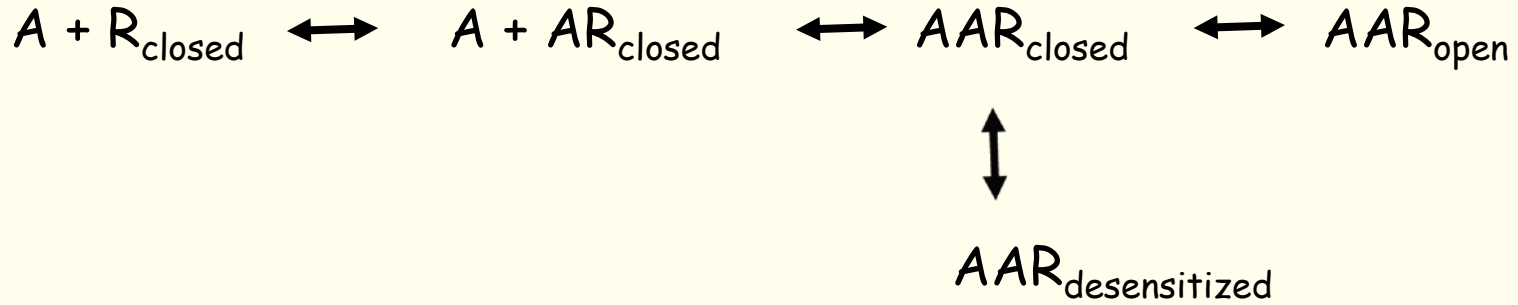
Postsynaptická část



# Co určuje dobu trvání postsynaptoických potenciálů?

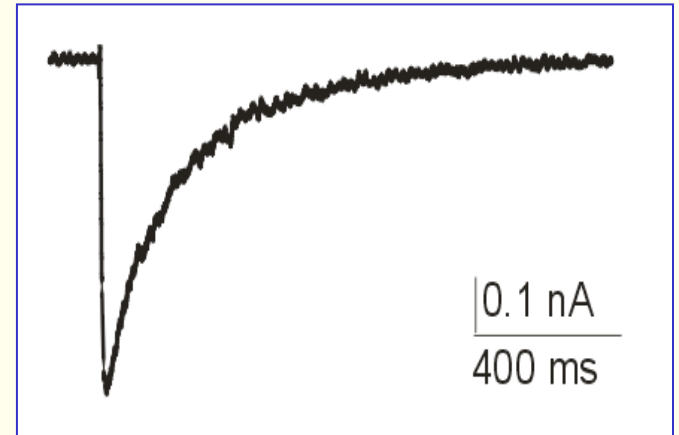
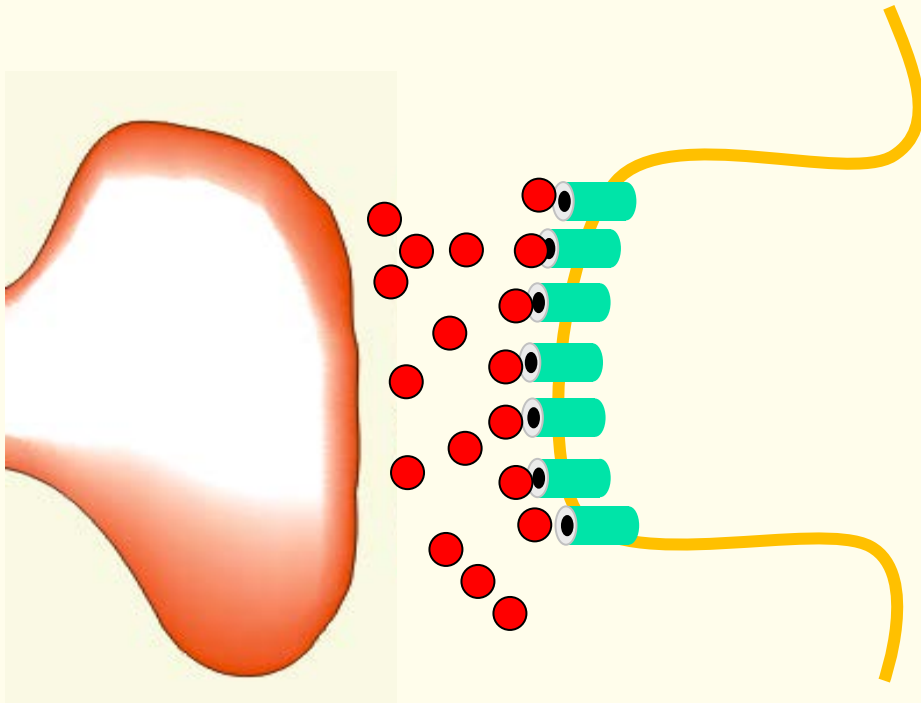
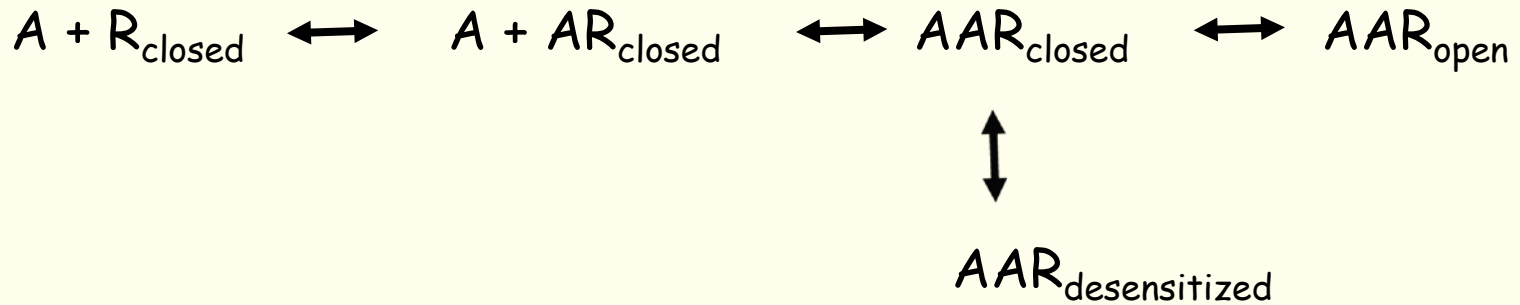


# Co určuje dobu trvání postsynaptoických potenciálů?

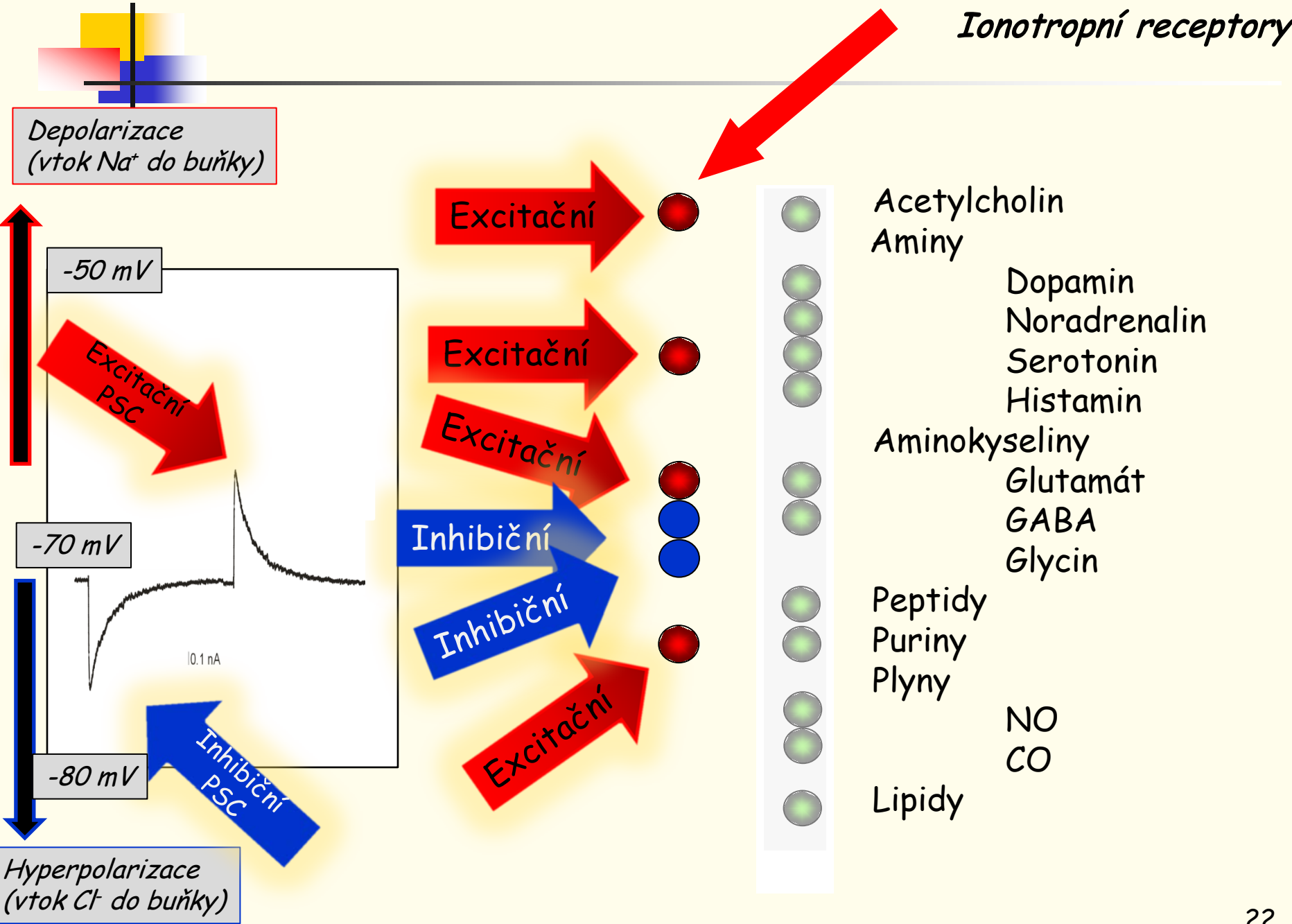




# Co určuje dobu trvání postsynaptoických potenciálů?

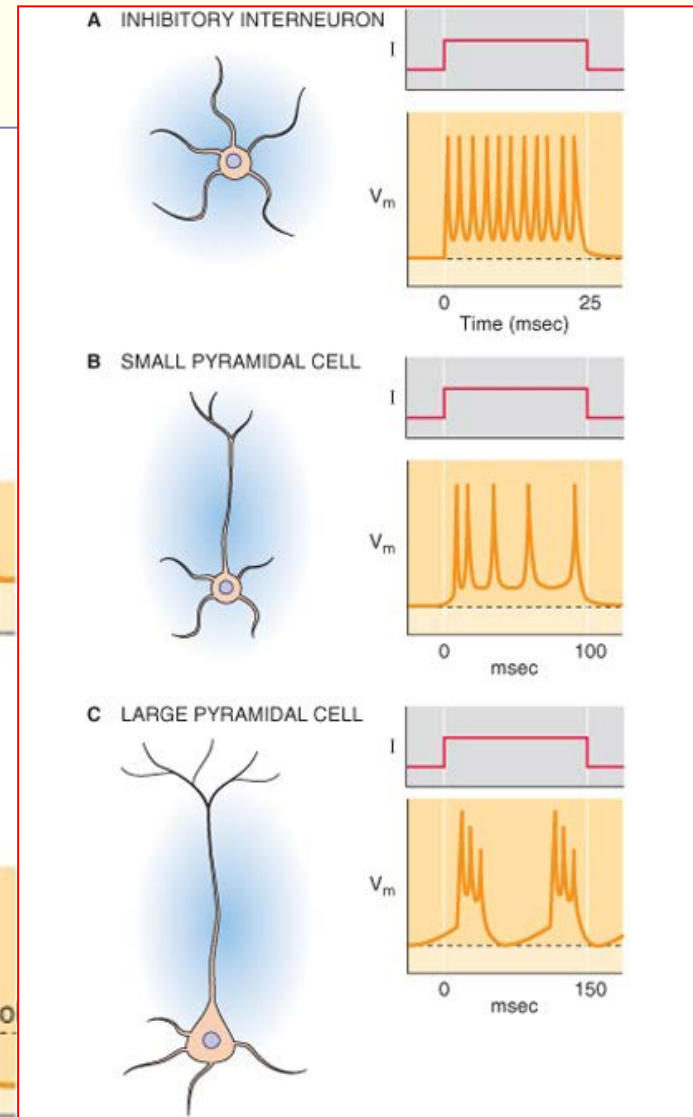
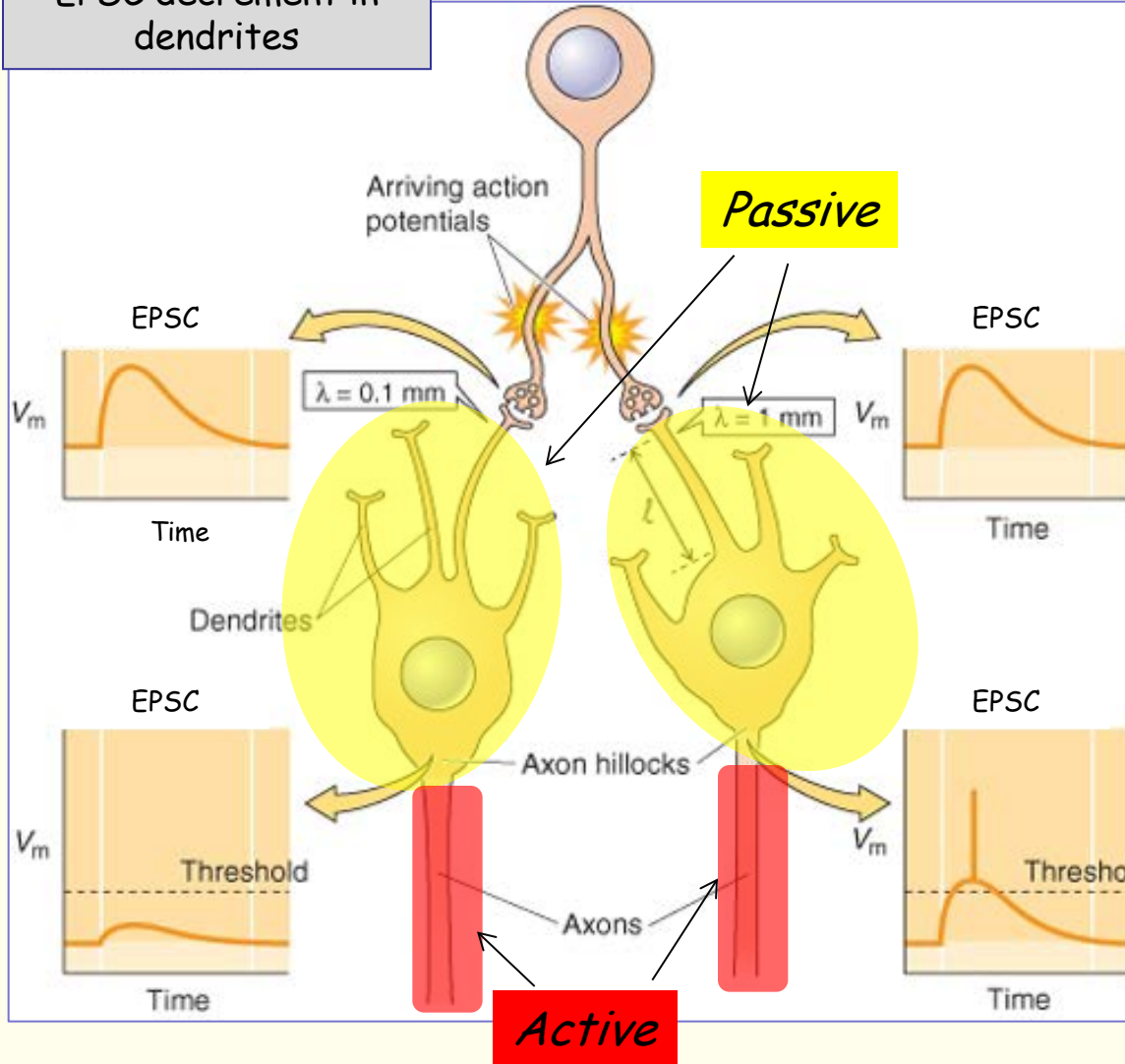


# Ionotropní receptory



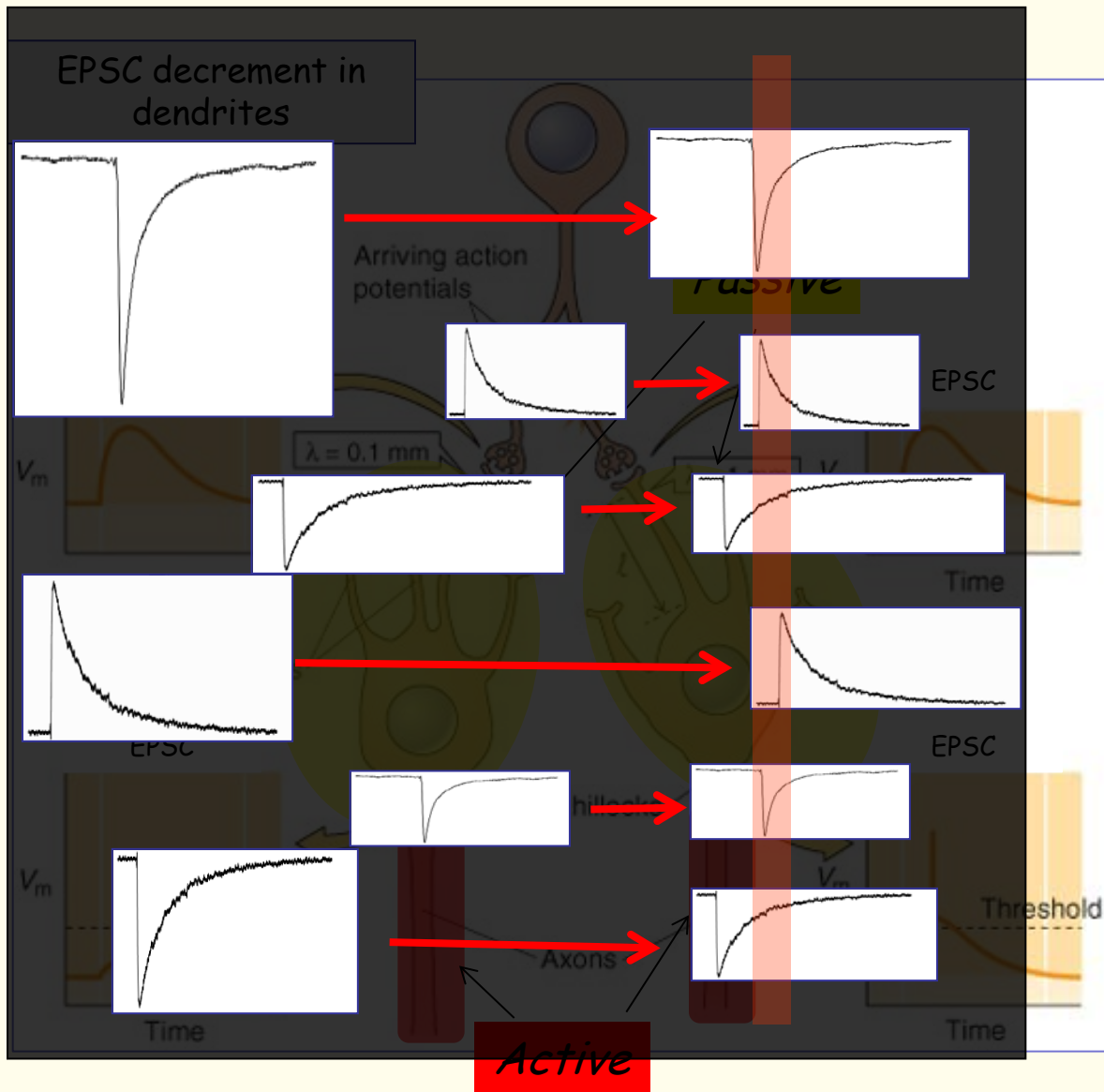
# Kabelové vlastnosti

EPSC decrement in dendrites

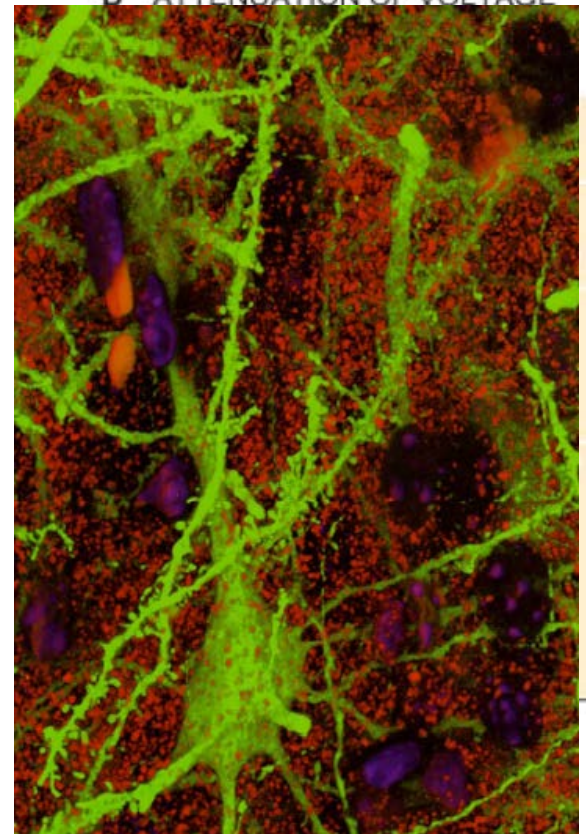




# Kabelové vlastnosti

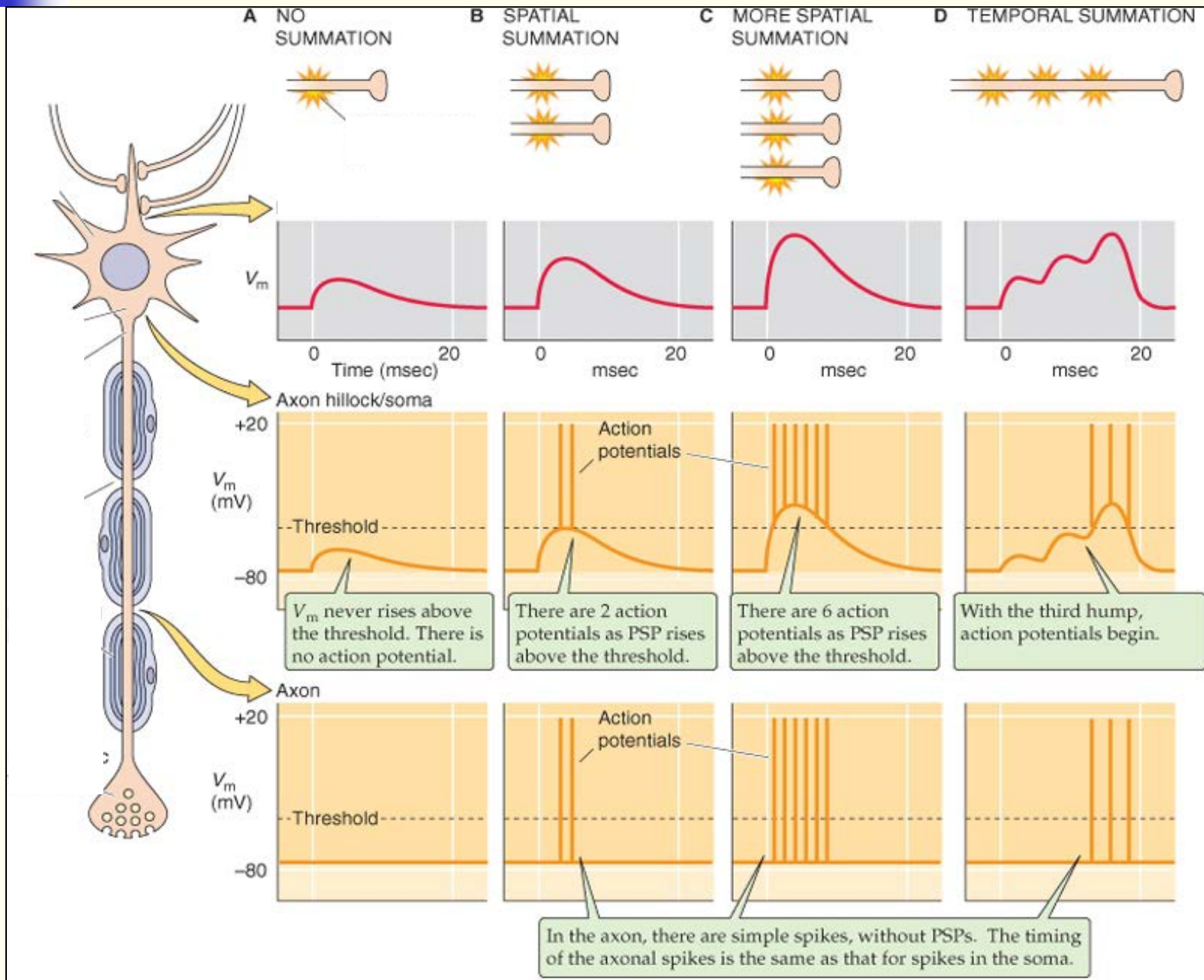


1000 - 10 000 synaptic contacts on a neuron





# Summation of postsynaptic currents

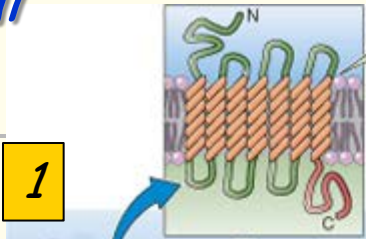




# Metebotropní receptory

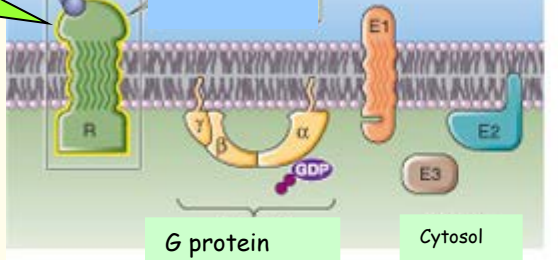
Navázáním ligandu se receptor aktivuje.

1



Receptor (R) se skládá ze sedmi transmembránových částí.

Extracelulární prostor

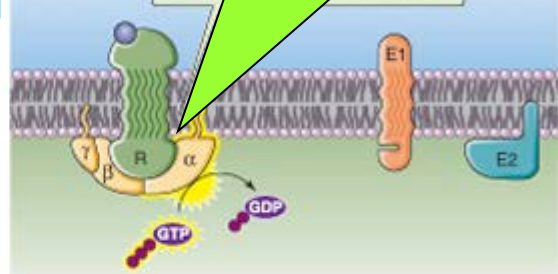


G protein

Cytosol

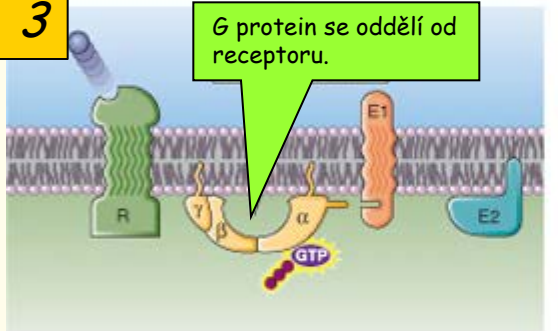
2

Interakce receptoru s G proteinem vyvolá konformační změnu a výměnu GDP které je nahrazeno GTP.



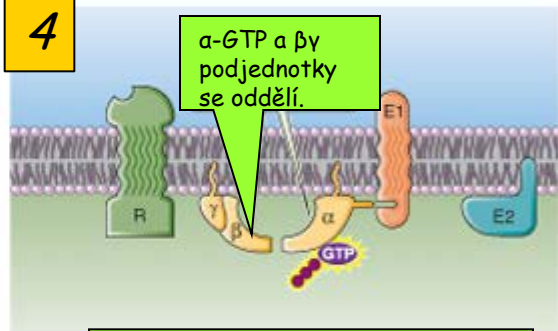
3

G protein se oddělí od receptoru.



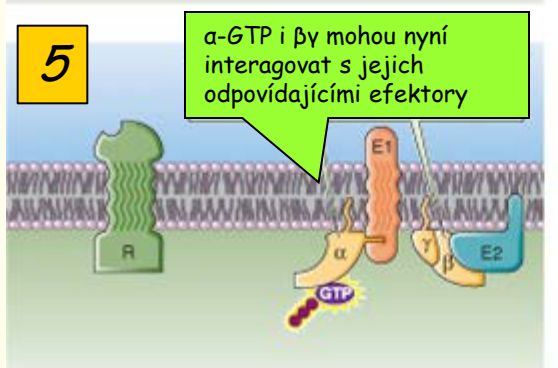
4

$\alpha$ -GTP a  $\beta\gamma$  podjednotky se oddělí.



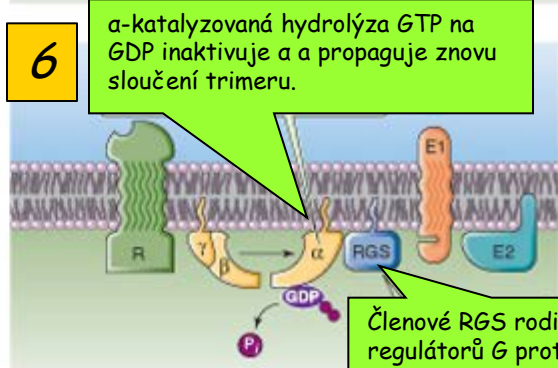
5

$\alpha$ -GTP i  $\beta\gamma$  mohou nyní interagovat s jejich odpovídajícími efektory



6

$\alpha$ -katalyzovaná hydrolýza GTP na GDP inaktivuje a a propagueje znovu sloučení trimeru.



Členové RGS rodiny regulátorů G proteinu stimuluji hydrolýzu GTP s některými, ale ne všemi podjednotkami  $\alpha$ .

# Mnoho $\alpha$ ... mnoho $\beta$ ... mnoho $\gamma$

Typ	Efekt
$G_s$	
$\alpha_s$	↑ cAMP
$\alpha_{s(s)}$	↑ cAMP
$\alpha_{s(l)}$	↑ cAMP
$\alpha_{olf}$	↑ cAMP
$G_{i/o}$	
$\alpha_{i1}$	↓ cAMP
$\alpha_{i2}$	↓ cAMP
$\alpha_{i3}$	↓ cAMP
$\alpha_{O1A}$	↓ cAMP
$\alpha_{O1B}$	↓ cAMP
$\alpha_{t1}$	↓ cAMP
$\alpha_{t2}$	↓ cAMP
$\alpha_g$	↓ cAMP
$\alpha_z$	↓ cAMP
$G_{q/11}$	
$\alpha_q$	↑ PLC
$\alpha_{11}$	↑ PLC
$\alpha_{14}$	↑ PLC
$\alpha_{15}$	↑ PLC
$\alpha_{16}$	↑ PLC

*$G_s$  proteiny aktivují adenylát cyklázu*

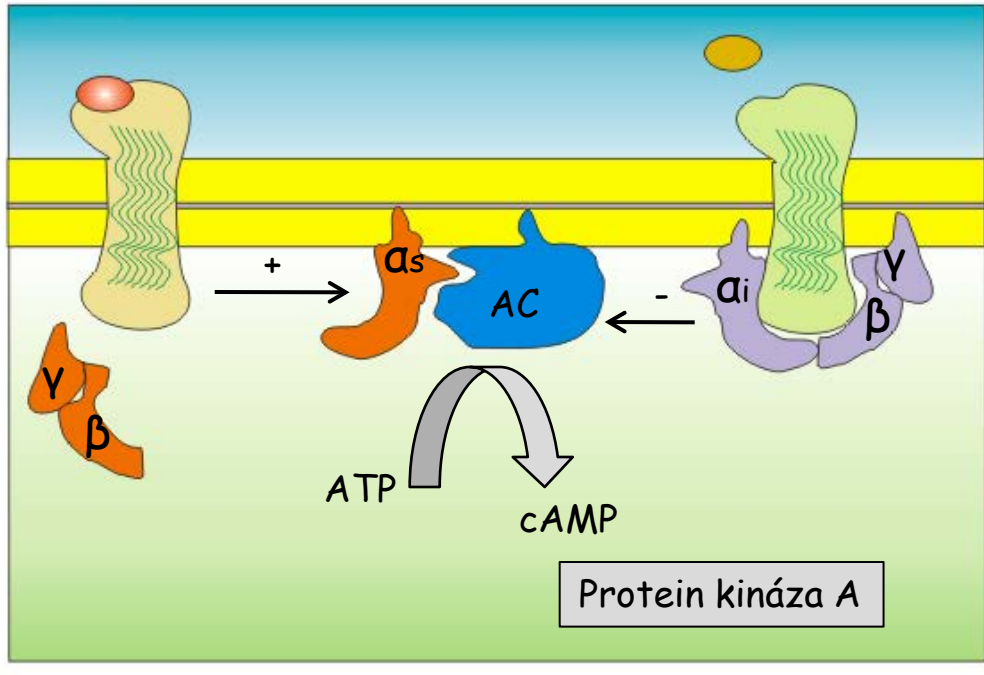
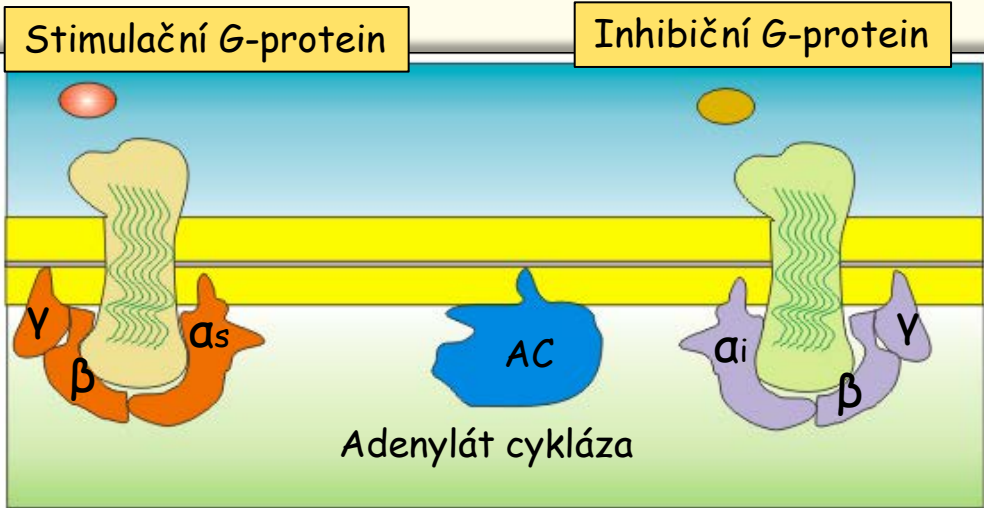
*$G_{i/o}$  proteiny inhibují adenylát cyklázu*

*$G_{q/11}$  proteiny aktivují fosfolipázu*

# Gs proteiny aktivují adenylát cyklázu (Gi - inhibují)

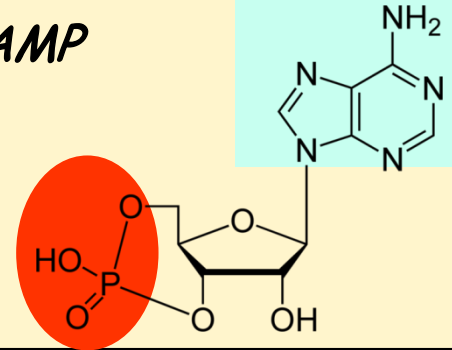
Extracelulární prostor

Intracelulární prostor

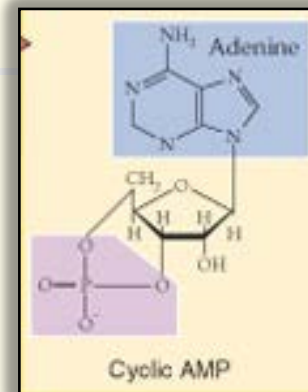


Adenosine

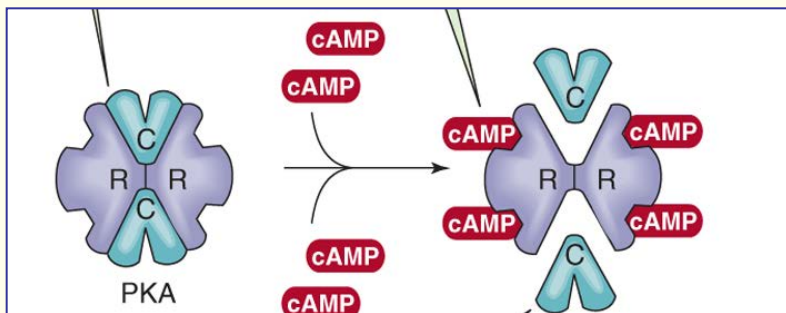
cAMP



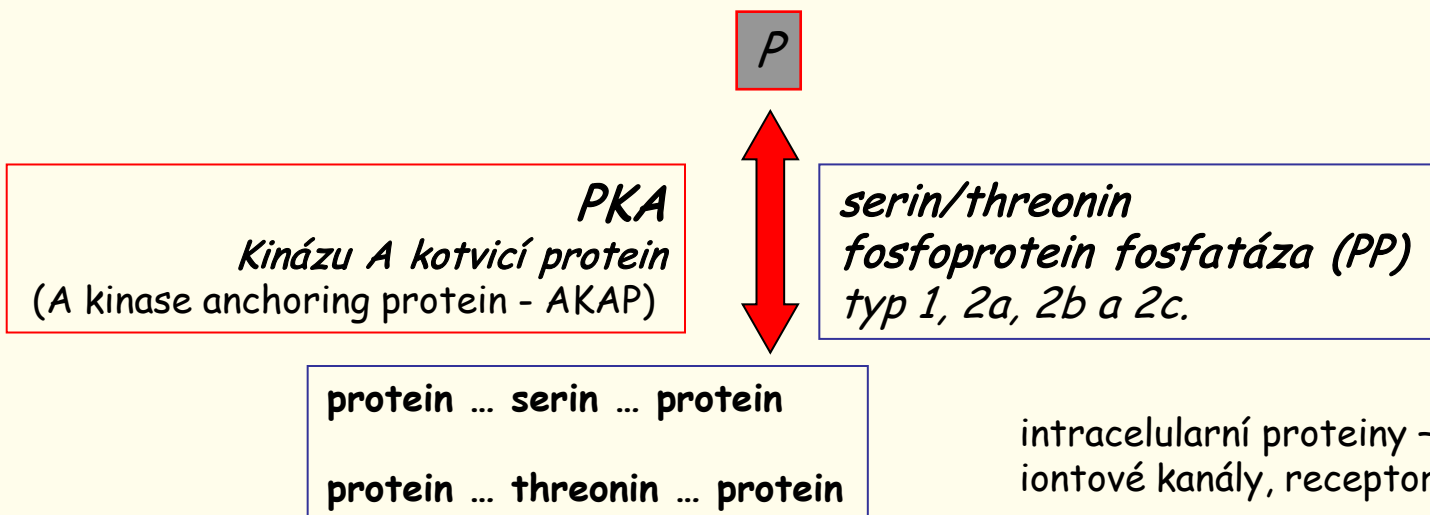
# cAMP a fosforylace/defosforylace



## cAMP- závislá protein kináza A (PKA)



Stimulace metabotropních receptorů vede k přibližně **pětinásobnému zvýšení** intracelulární koncentrace cAMP a to asi během **5 sekund**. Tento vzestup je jen dočasný - cAMP je enzymaticky rozložen na AMP **cAMP fosfodiesterázou**.



# *GPCR - Gs a Gi (metabotropní receptory cAMP)*

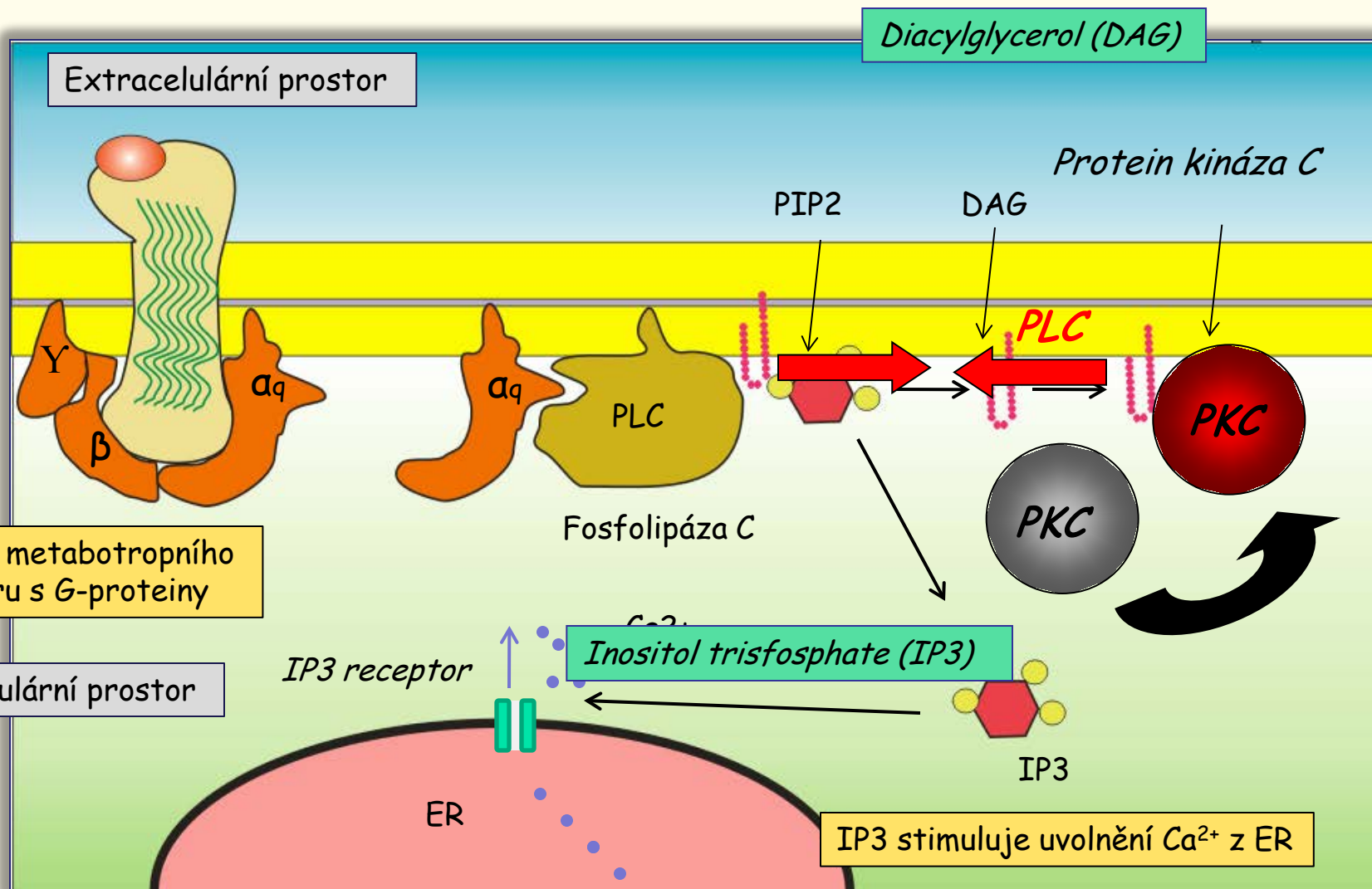
*Přenašeše a hormony, které účinkují prostřednictvím aktivace Gs (zvýšení koncentrace cAMP)*

*adenosin, epinephrin, norepinephrin, dopamin, histamin, prostaglandiny, serotonin, ACTH, antidiuretic hormone = vasopresin, calcitonin, CRH, FSH, glucagone, oxytocine, secretine, VIP, Thyreotropin-releasing hormone (TRH), TSH*

*Přenašeše a hormony, které účinkují prostřednictvím aktivace Gi (snížení cAMP)*

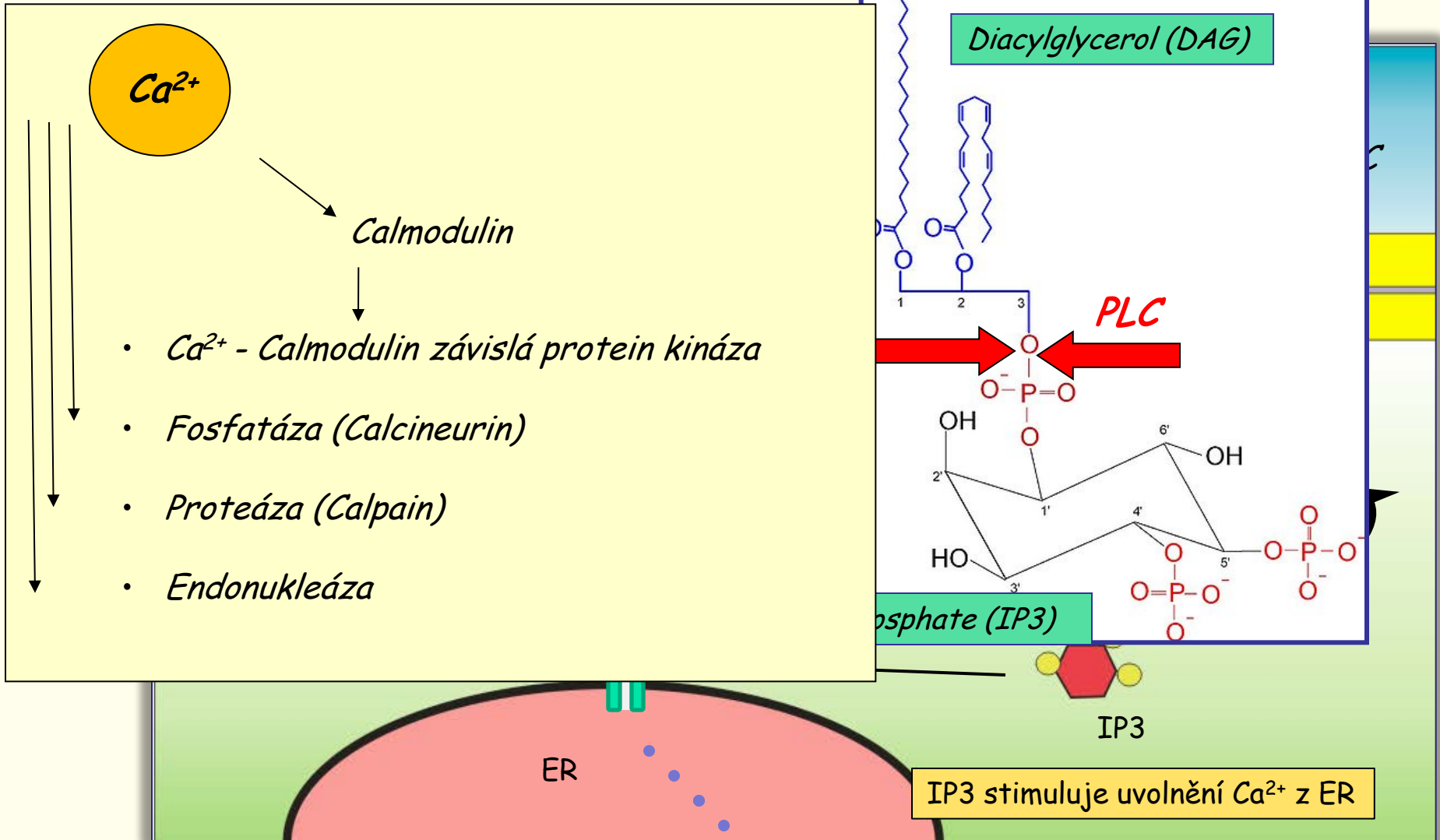
*Acetylcholin, adenosin, epinephrin, norepinephrin, dopamin, GABA, glutamát, neuropeptid Y, opioidy, serotonin, Angiotensine, melatonine, Growth hormone inhibitory hormone (somatostatine)*

# Gq proteiny aktivují fosfolipázu





# Gq proteiny aktivují fosfolipázu

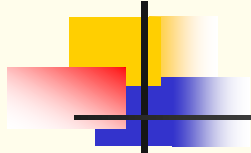


## *GPCR - Gq (metabotropní receptory ... aktivace PKC)*

*Přenašeše a hormony, které účinkují prostřednictvím aktivace IP3 a DAG*

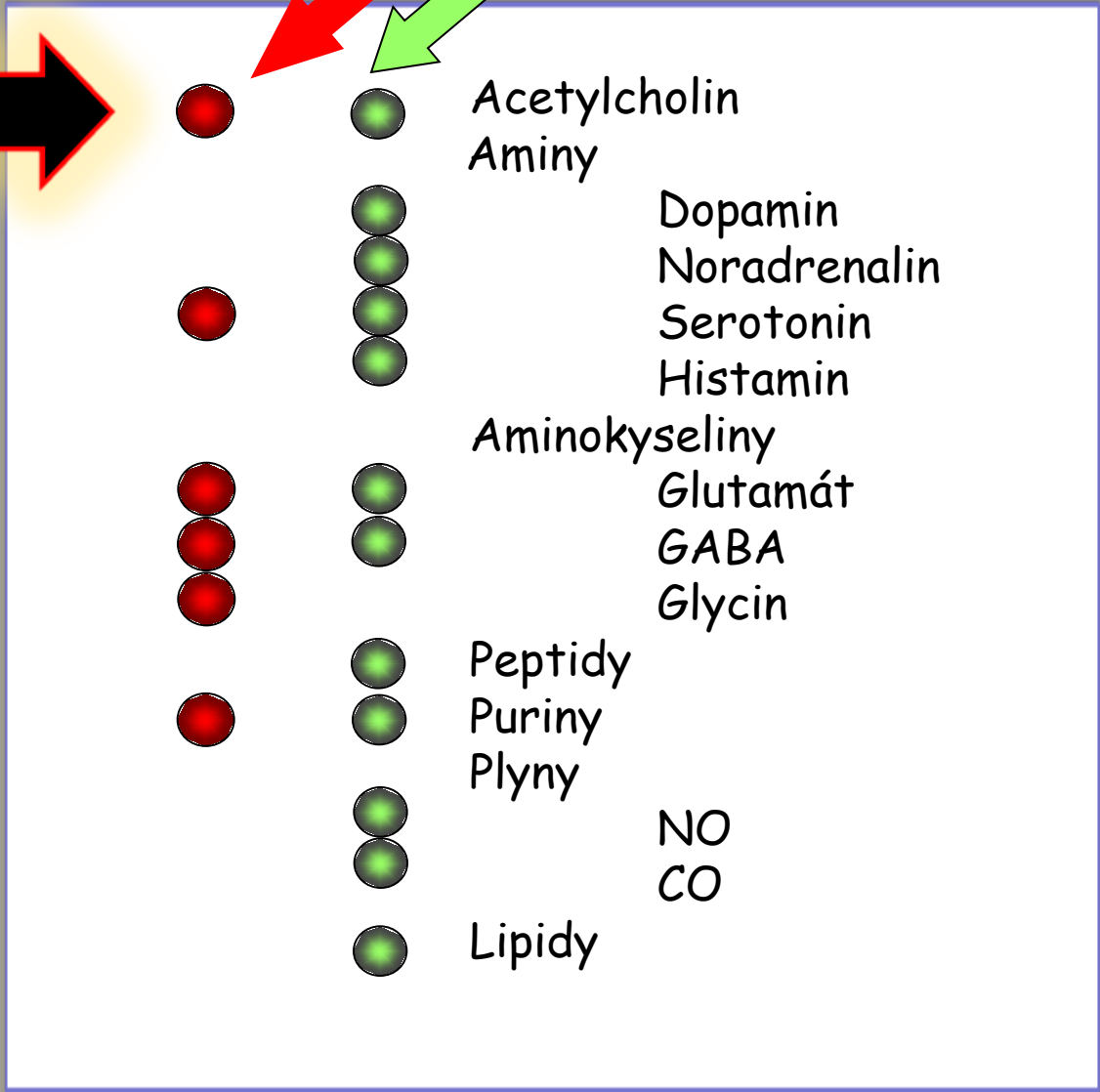
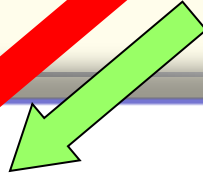
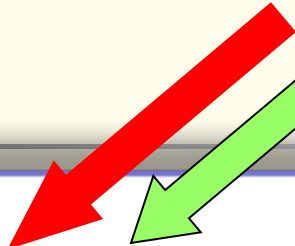
*acetylcholin, epinephrin, norepinephrin, bradykinin, endotelin, glutamát, histamin, leukotrien, prostaglandiny, serotonin, tachykinin, thromboxan A2.*

*antidiuretický hormón = vasopresin, cholecystokinin, gastrine, neurotensine, oxytocine, Thyreotropin-releasing hormone (TRH), TSH*

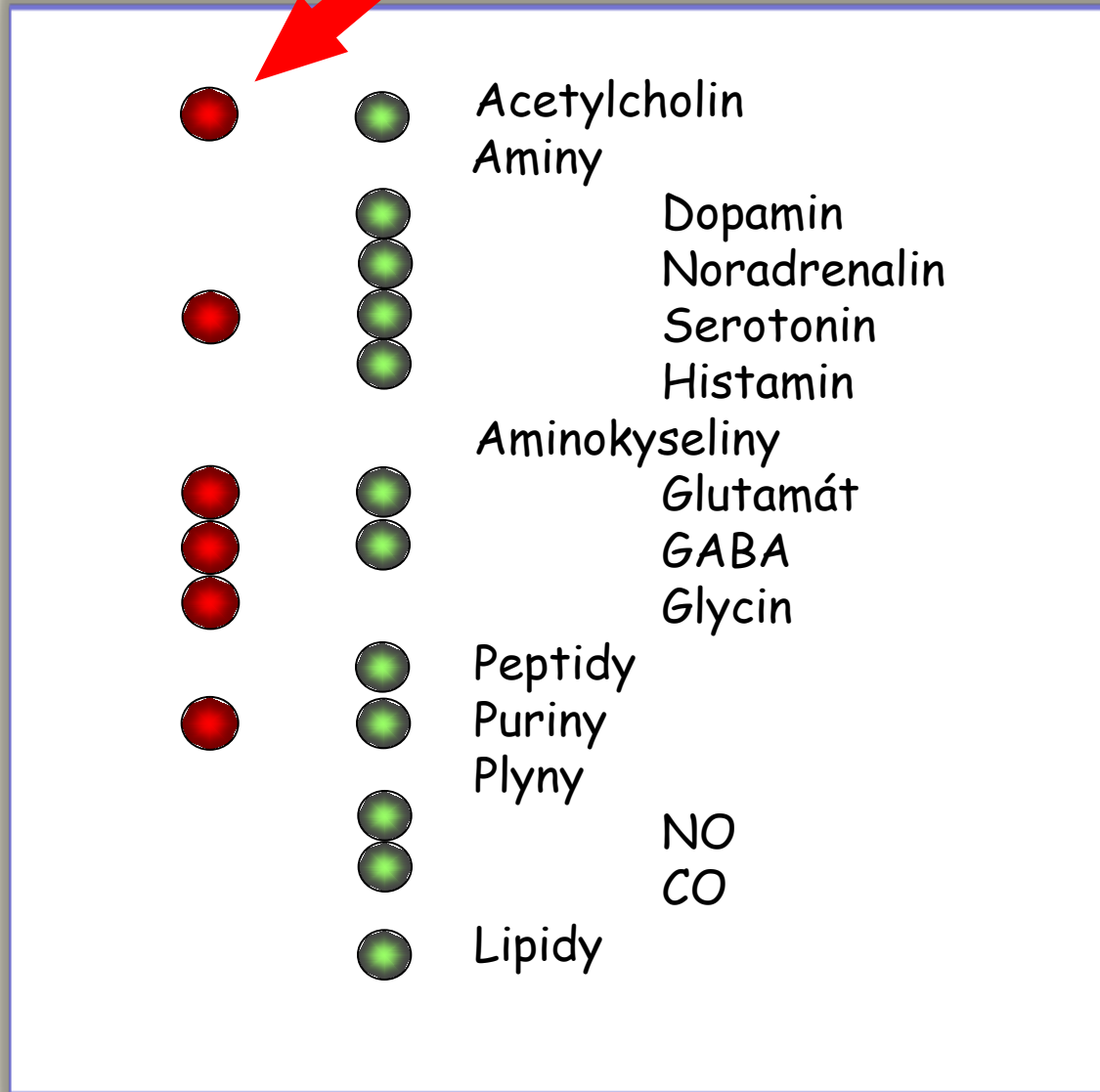
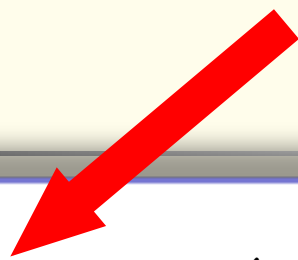
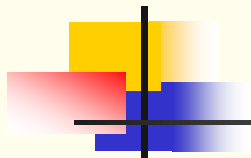


*Ionotropní receptory*

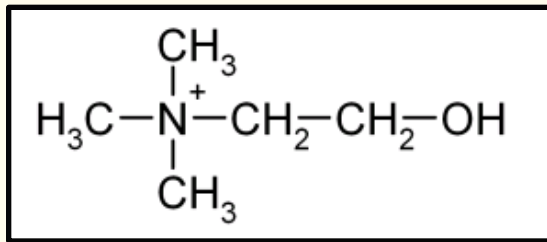
*Metabotropní receptory*



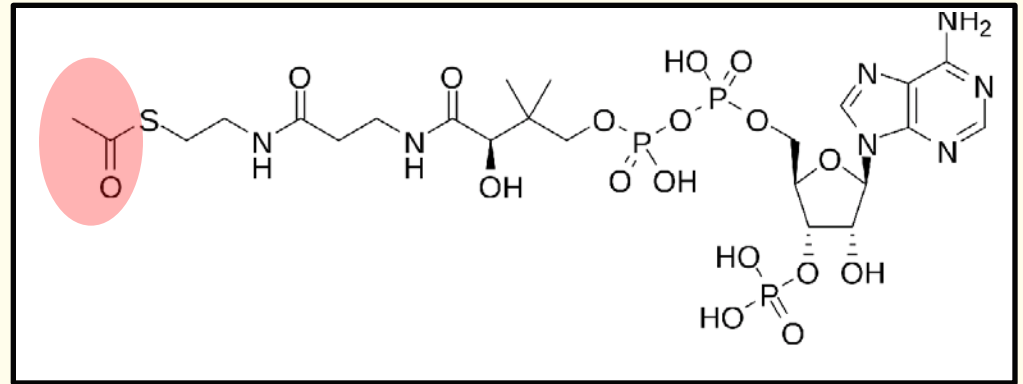
*Ionotropní receptory*



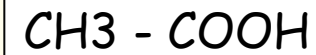
Acetylcholin (ACh) objeven v roce 1914 *Henry H. Dalem*  
 ... jeho úlohu neuropřenašeče popsal *Otto Loewi*  
 ... v roce 1936 dostali oba NC



Cholin



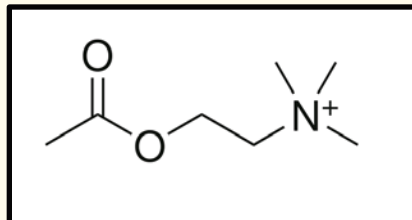
Acetyl-CoA



Acetát

*Cholin acetyltransferáza*

*Acetylcholinesteráza*



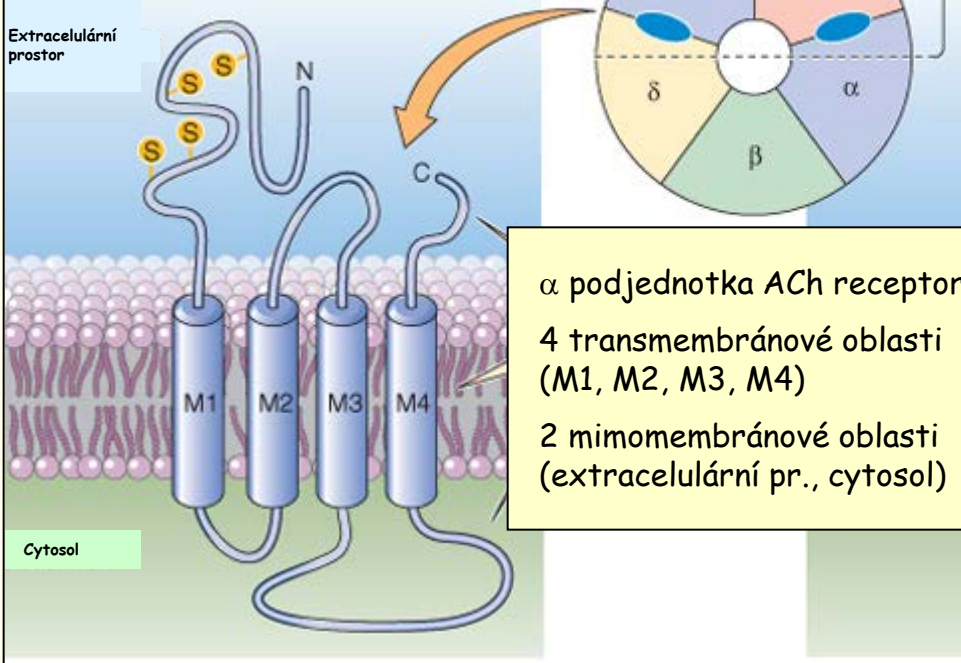
Acetylcholin

„Vagusstoff“

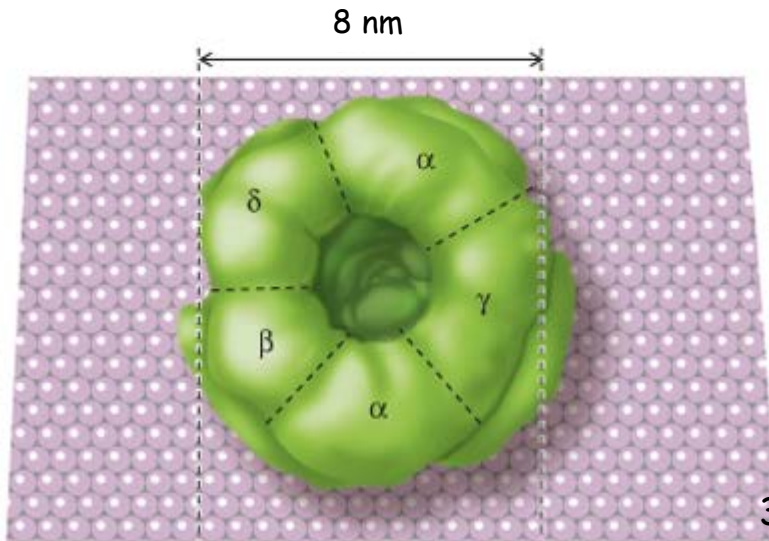
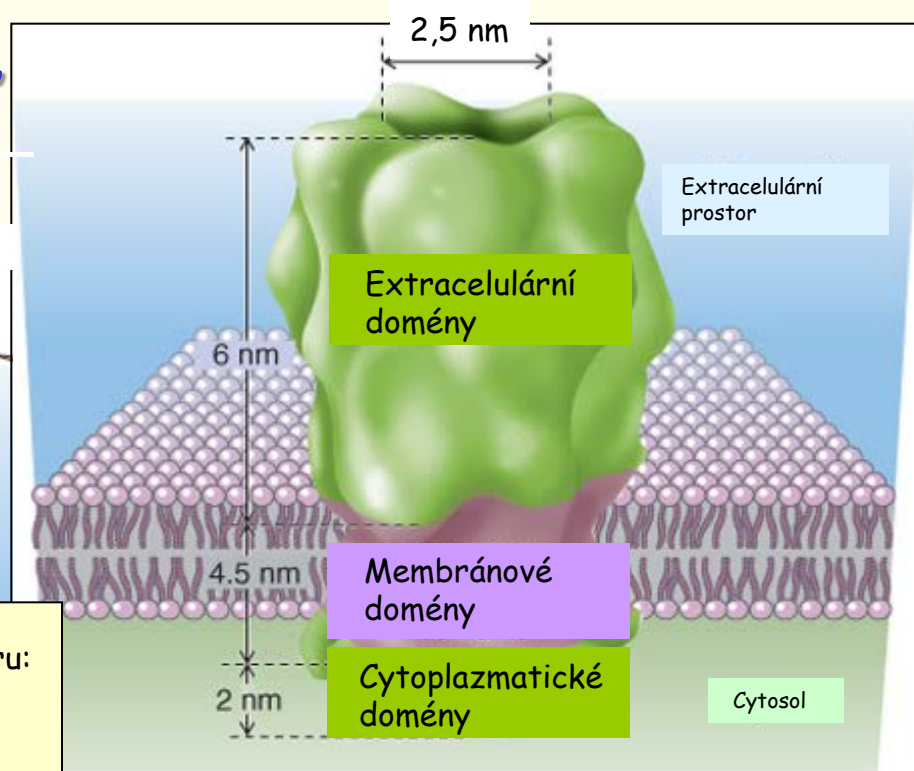
# Nikotinický ACh receptor

ACh RECEPTOR -  
POHLED SHORA

ACh RECEPTOR -  
PODJEDNOTKOVÉ SLOŽENÍ



$\alpha$  podjednotka ACh receptoru:  
4 transmembránové oblasti  
(M1, M2, M3, M4)  
2 mimomembránové oblasti  
(extracelulární pr., cytosol)





# Nikotinický Ach receptor

17 nACh podjednotek

$(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$  Autonomní ganglia

$(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$  CNS

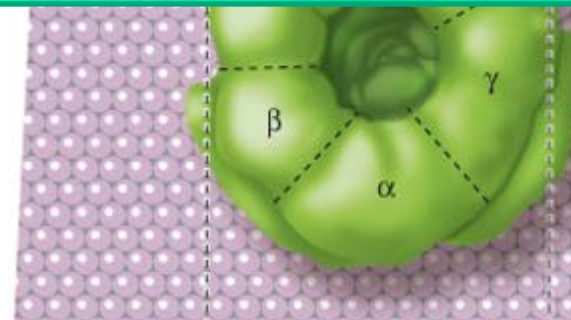
$(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$

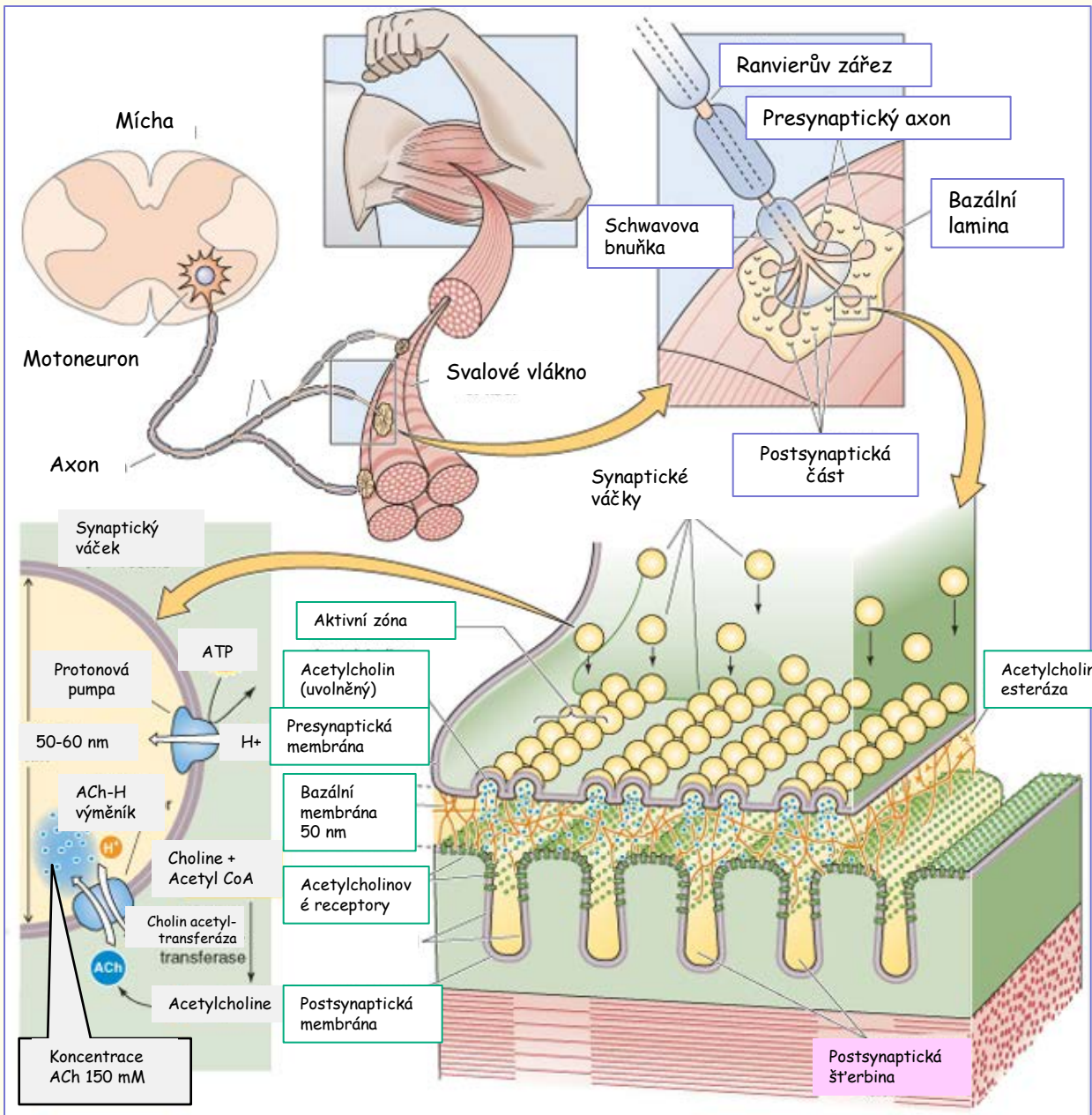
$(\alpha 7)_5$

		Nervový typ			Svalový typ
I	II	III			IV
		1	2	3	
$\alpha 9, \alpha 10$	$\alpha 7, \alpha 8$	$\alpha 2, \alpha 3, \alpha 4, \alpha 6$	$\beta 2, \beta 4$	$\beta 3, \alpha 5$	$\alpha 1, \beta 1, \delta, \gamma, \epsilon$

$(\alpha 1)_2\beta 1\delta\epsilon$

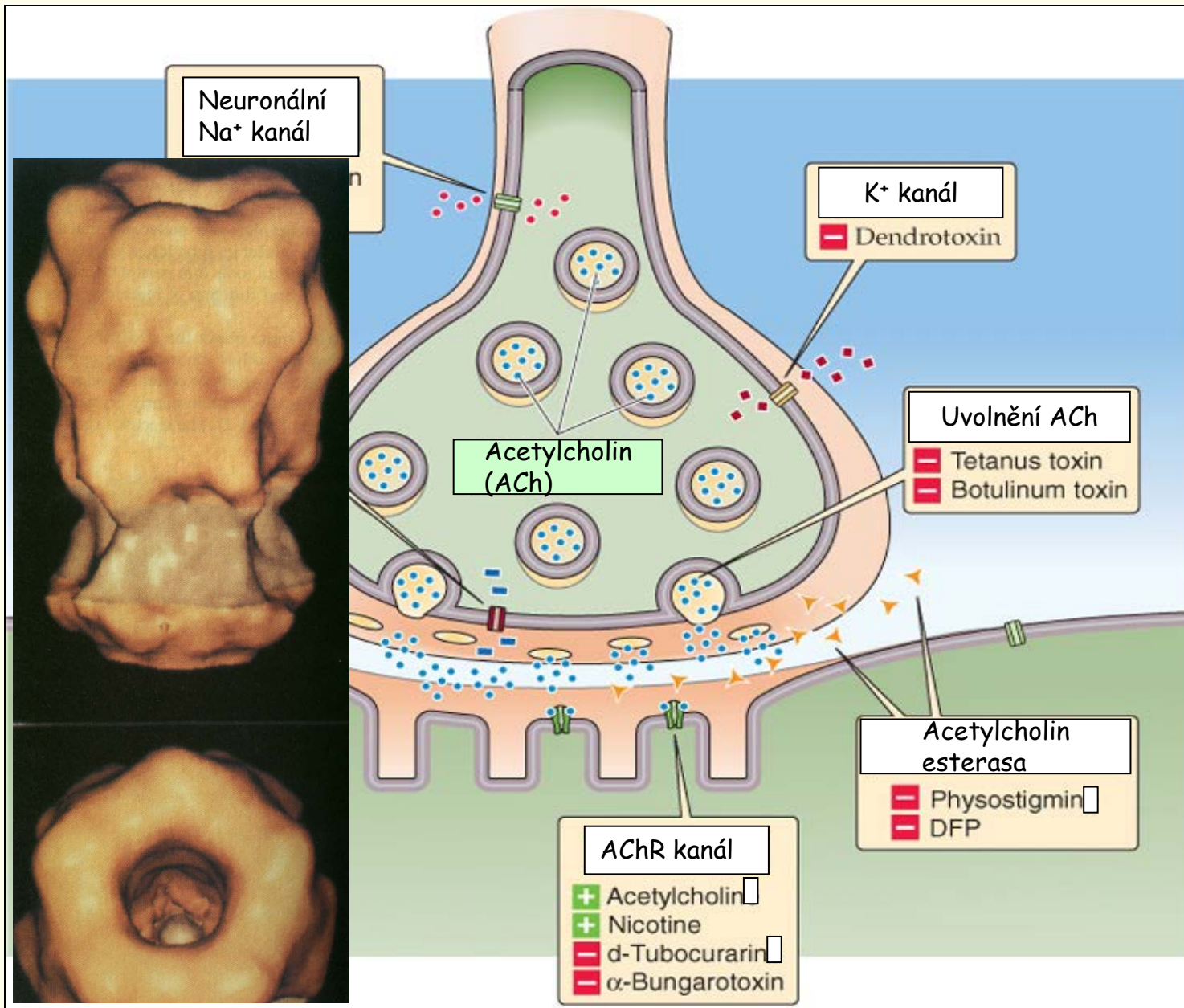
$(\alpha 1)_2\beta 1\delta\gamma$





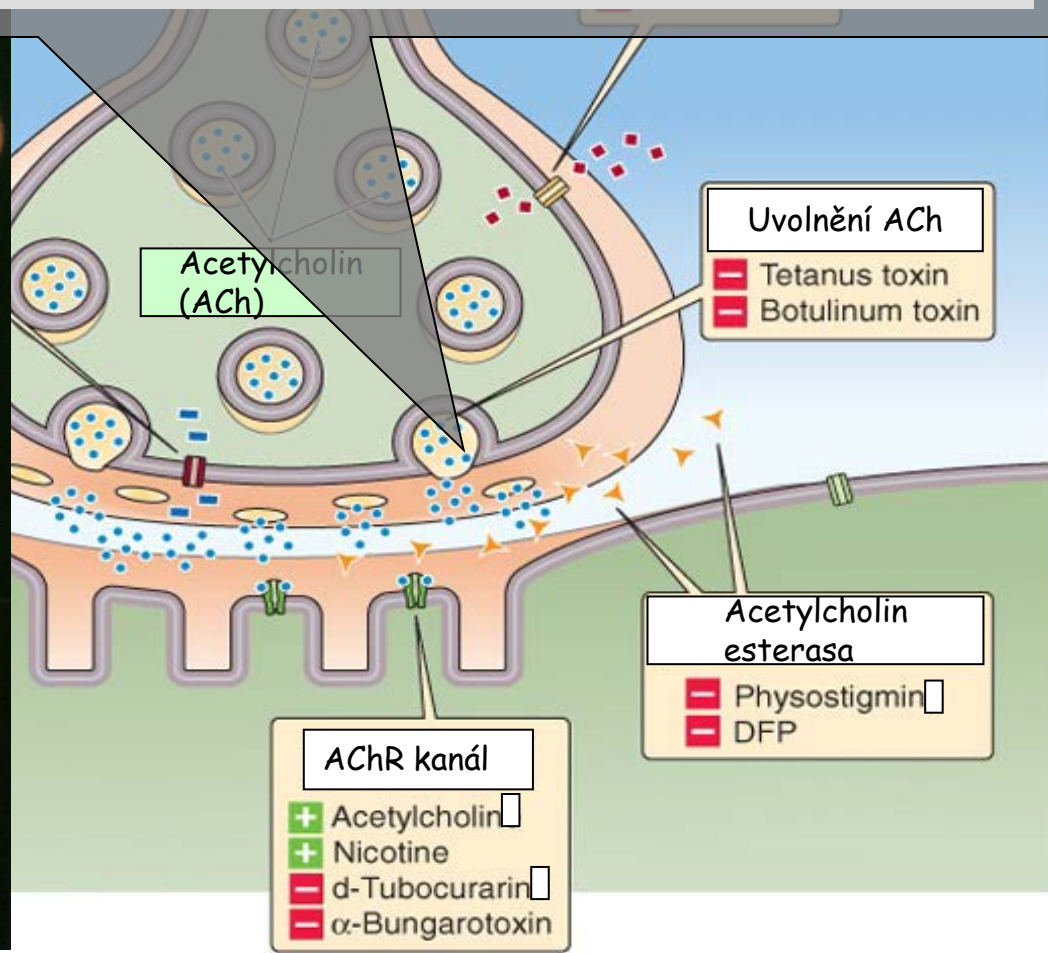
60 váčků se uvolní při EPSC -  
každý váček obsahuje  
10<sup>4</sup> molekul ACh

1.5-4.0 x 10<sup>7</sup> Ach receptorů

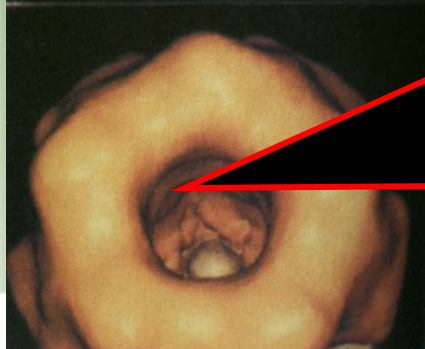
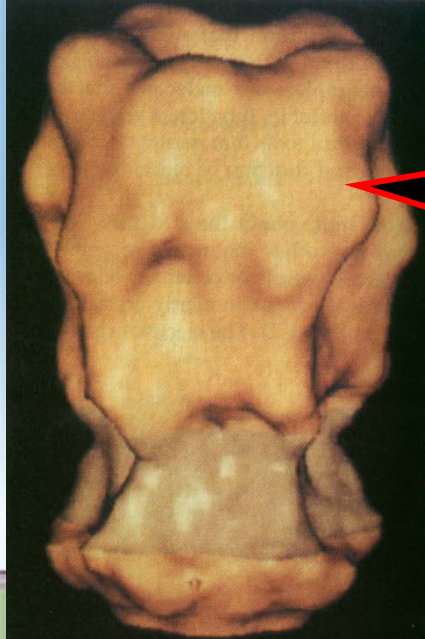




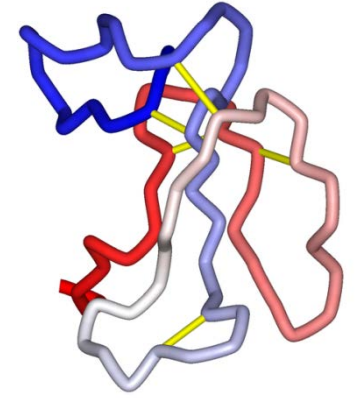
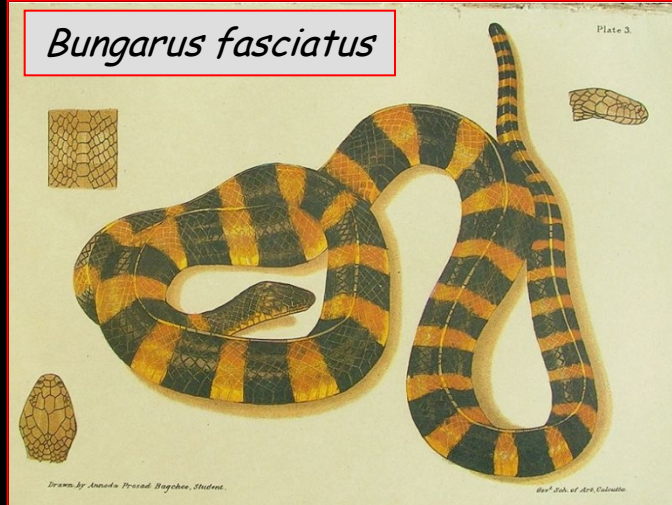
*Botulotoxin (klobásový jed) je produkován bakterií Clostridium botulinum. Je to možná absolutně nejučinnější jed - 100 g by stačilo k vyhubení celého lidstva. BT - brání presynaptickým vesikulům, aby splynuly s membránou a uvolnily ACh.*



Neuronální  
Na<sup>+</sup> kanál



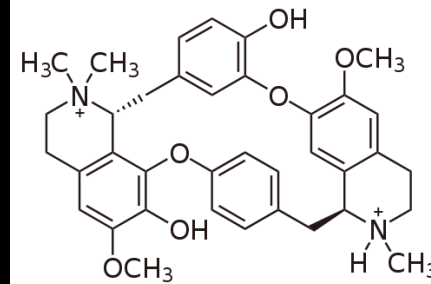
*Bungarus fasciatus*



Alfa-Bungarotoxin

Acetylcholin  
(ACh)

Tetanus toxin  
Botulinum toxin

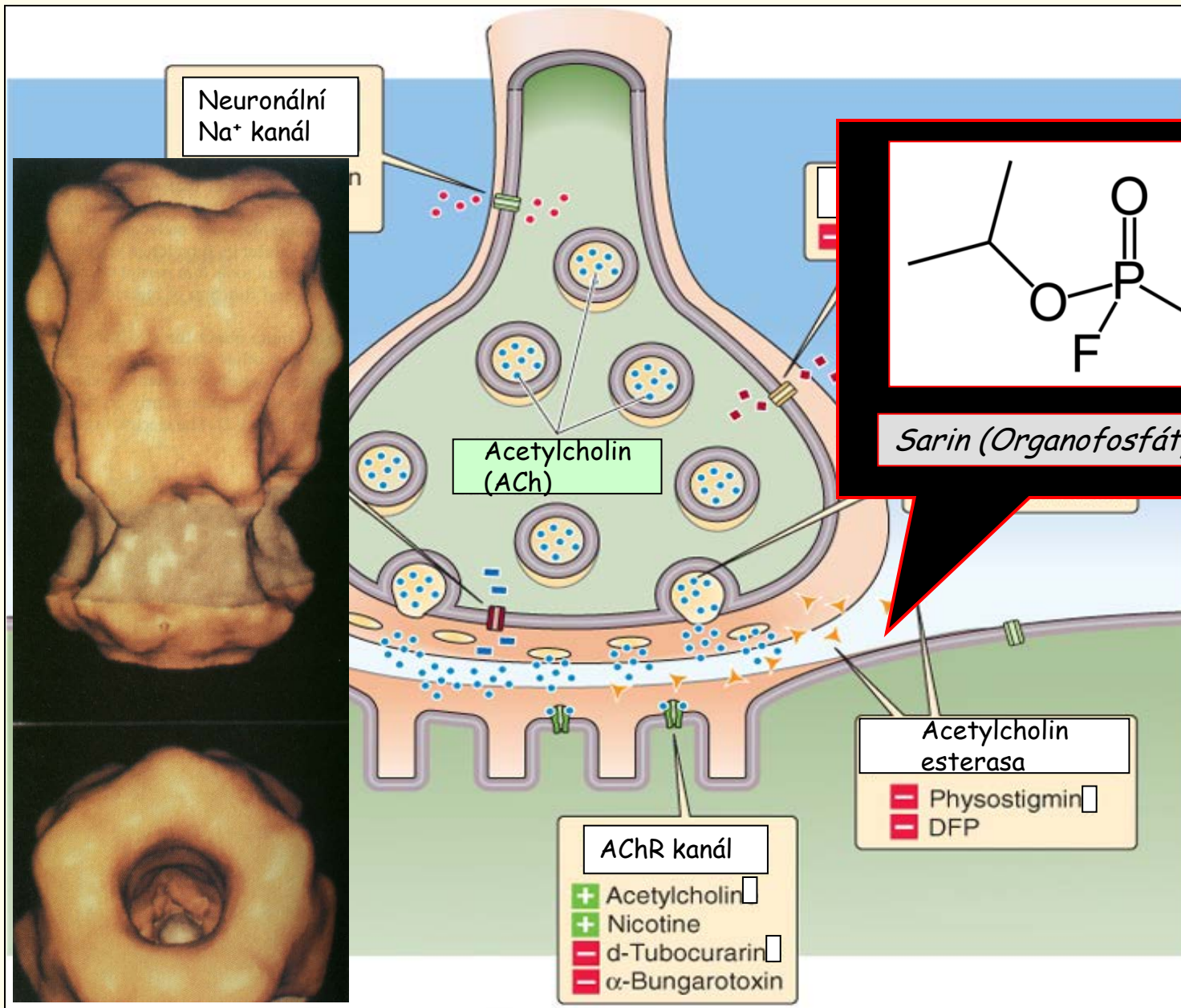


Tubocurarin

*Strychnos Toxicifera*

d-Tubocurarin  
α-Bungarotoxin

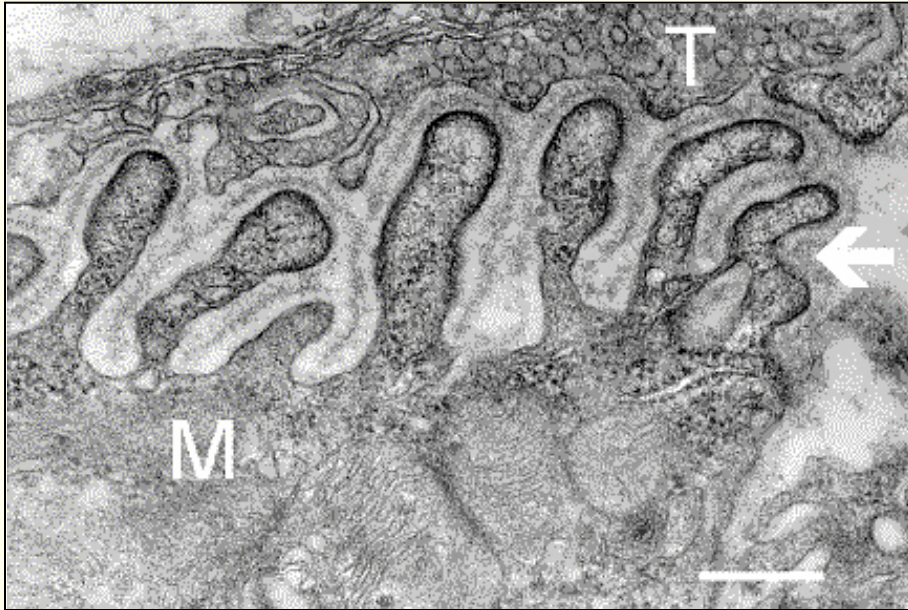




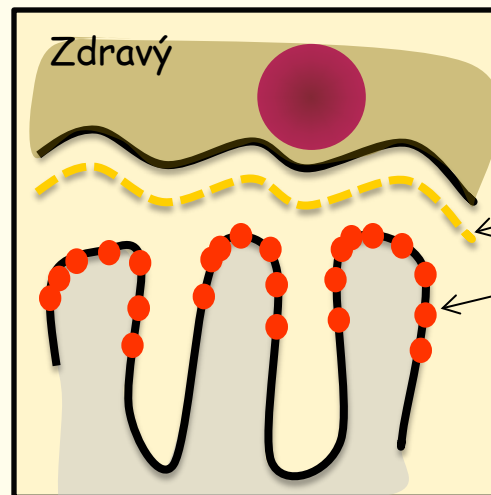
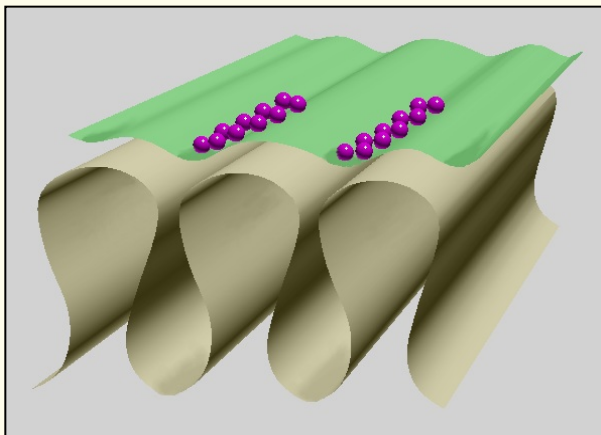




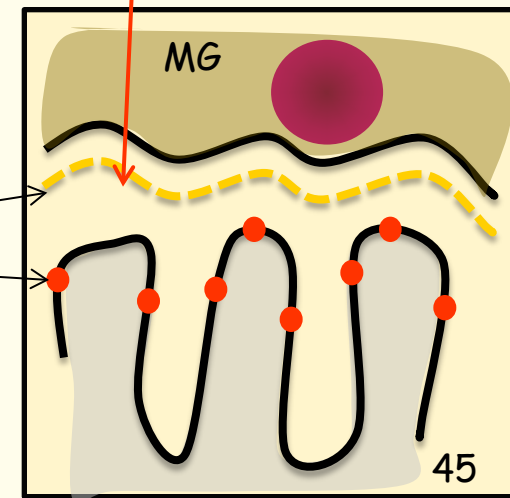
# Myasthenia gravis

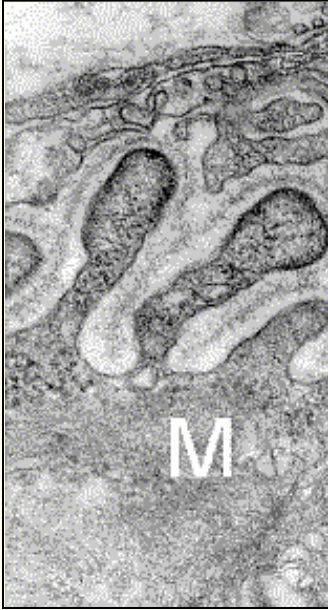


Ptosis

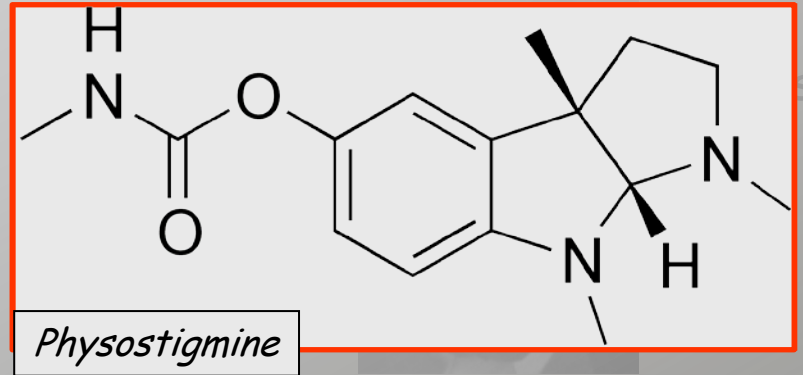


Ach E  
Ach R

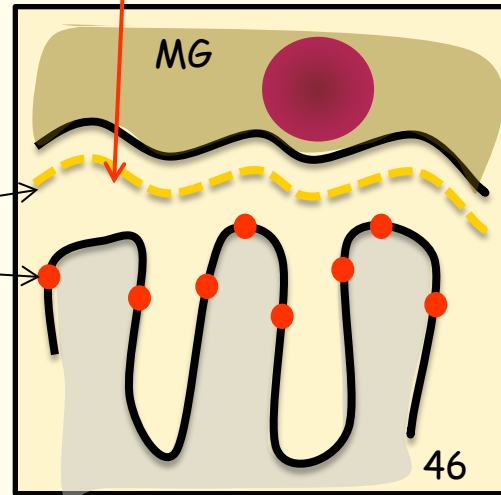
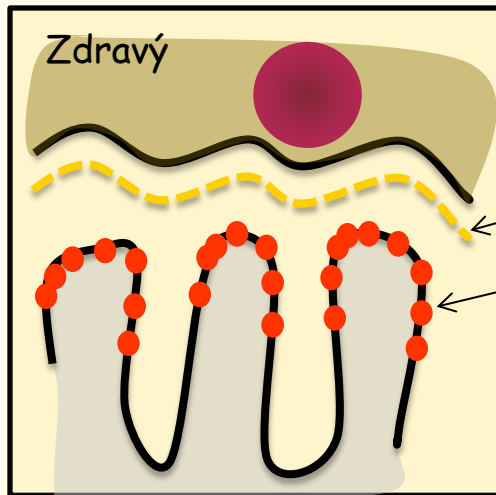
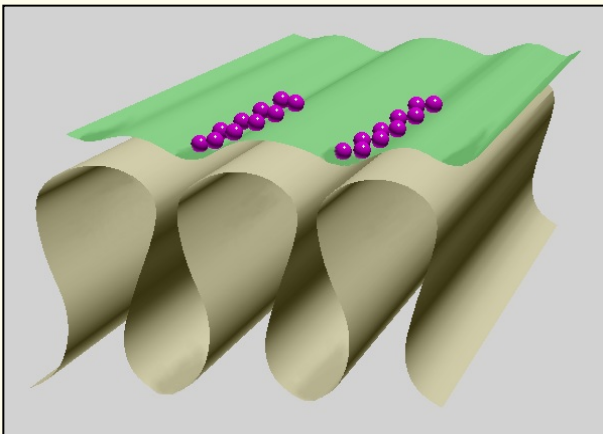




*Physostigma venenosum*



*Physostigmine*



# Muskarinické Ach receptory

Typ	G-protein	Funkce
M1	Gq (Gi) (Gs): Slow EPSP.	EPSP v autonomních gangliích sekrece sliných žláz a žaludku v CNS (paměť?)
M2	Gi ↑ K <sup>+</sup> vodivost ↓ Ca <sup>2+</sup> vodivost	zpomaluje srdeční činnost snižuje kontraktilní sílu srdce  v CNS
M3	Gq	kontrakce hladkého svalstva zvyšuje sekreci žláz - slinných a žaludku v CNS akomodace oka vasodilatace zvracení
M4	Gi ↑ K <sup>+</sup> vodivost ↓ Ca <sup>2+</sup> vodivost	zvýšená lokomoce v CNS
M5	Gq	v CNS

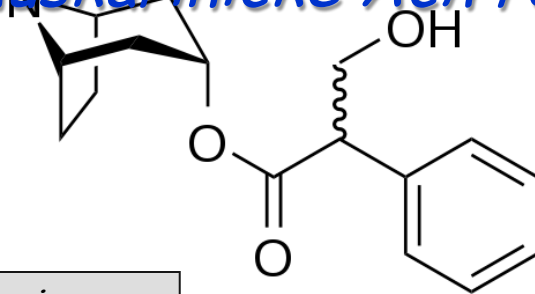


# Muskarinické Ach receptory

Typ

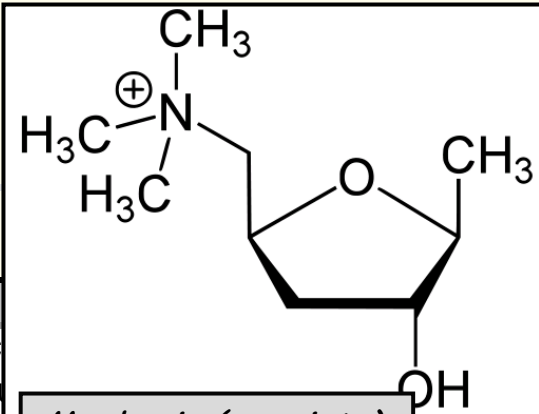
M1

Atropin  
(antagonista)



Funkce

omních ganglií  
ch žláz a žaludku  
(?)



Muskarin (agonista)

M2

deční činnost  
aktilní sílu srdce

M3

dkého svalstva  
eci žláz - slinných a žaludku

M4

moce

M5

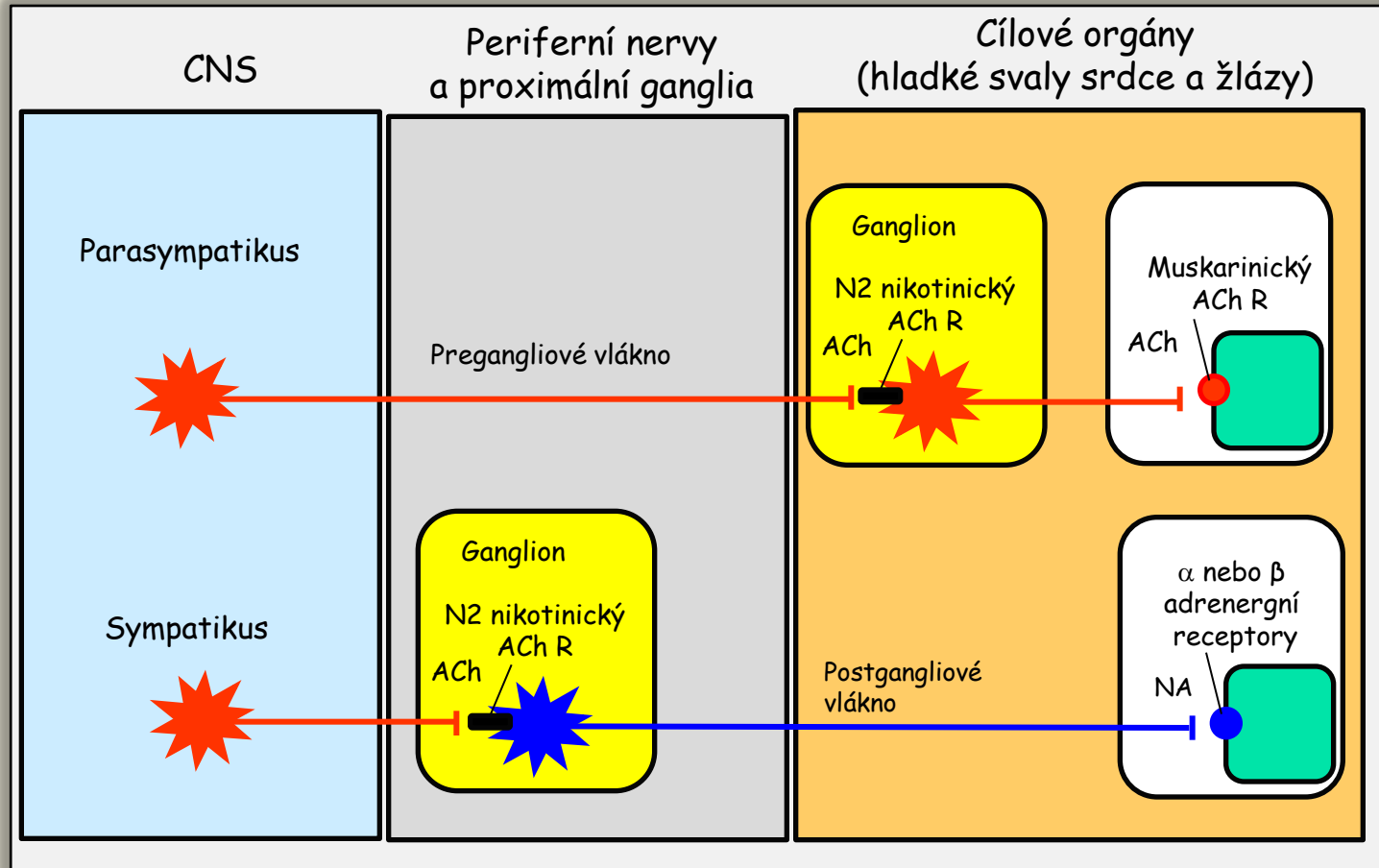


*Atropa belladonna*  
(Pulík zlamocný)

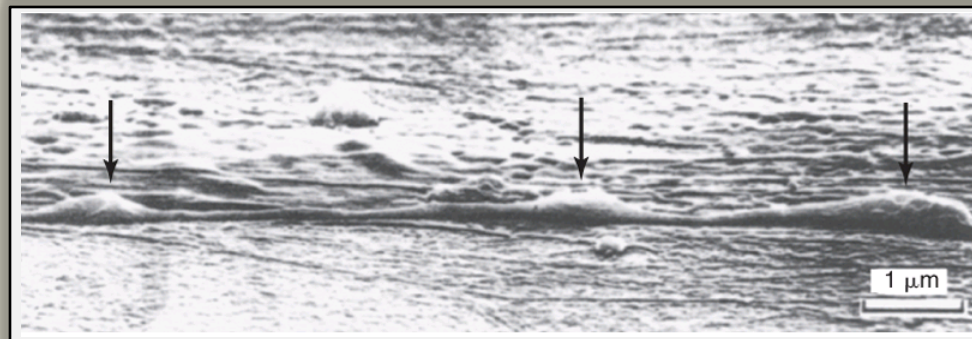


*Amanita muscaria*

# Autonomní nervový systém

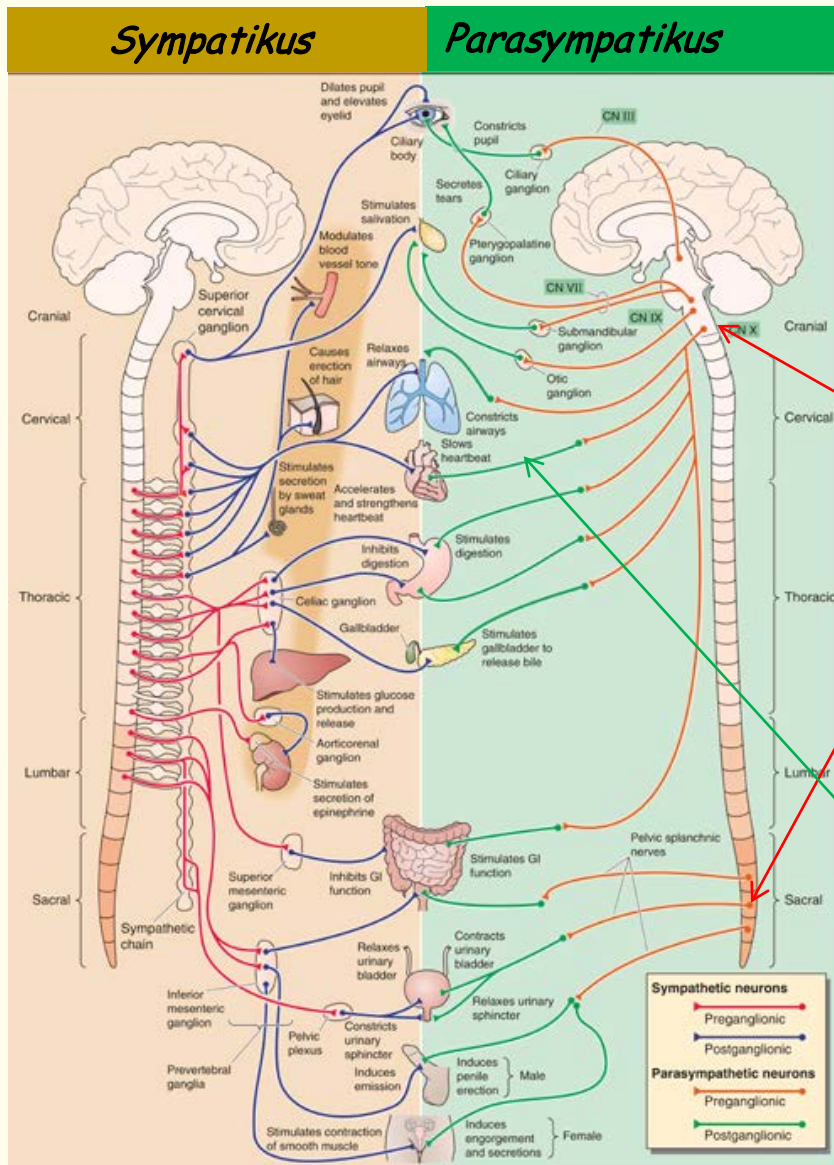


Synapse „en passant”





# PNS - parasympatikus



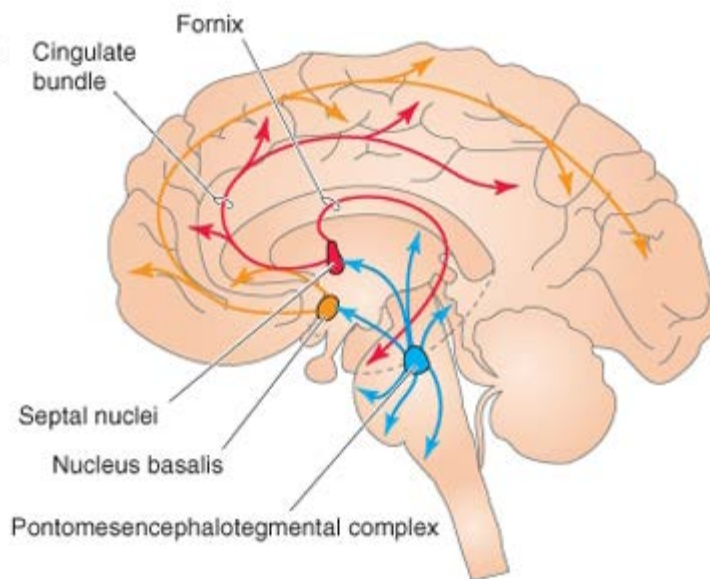
**Parasympatikus** - Acetylcholin je neuropřenašečem jak pregangliových tak postgangliových neuronů. Nervy, které uvolňují acetylcholin jsou cholinergní. (Odpočívát a trávit)

Pregangliové neurony  
Mozkový kmen a mícha (S2-S4)

Postgangliové neurony  
Zpravidla ganglia blízko cílové tkáně

# Cholinergní přenos v CNS

## Acetylcholin



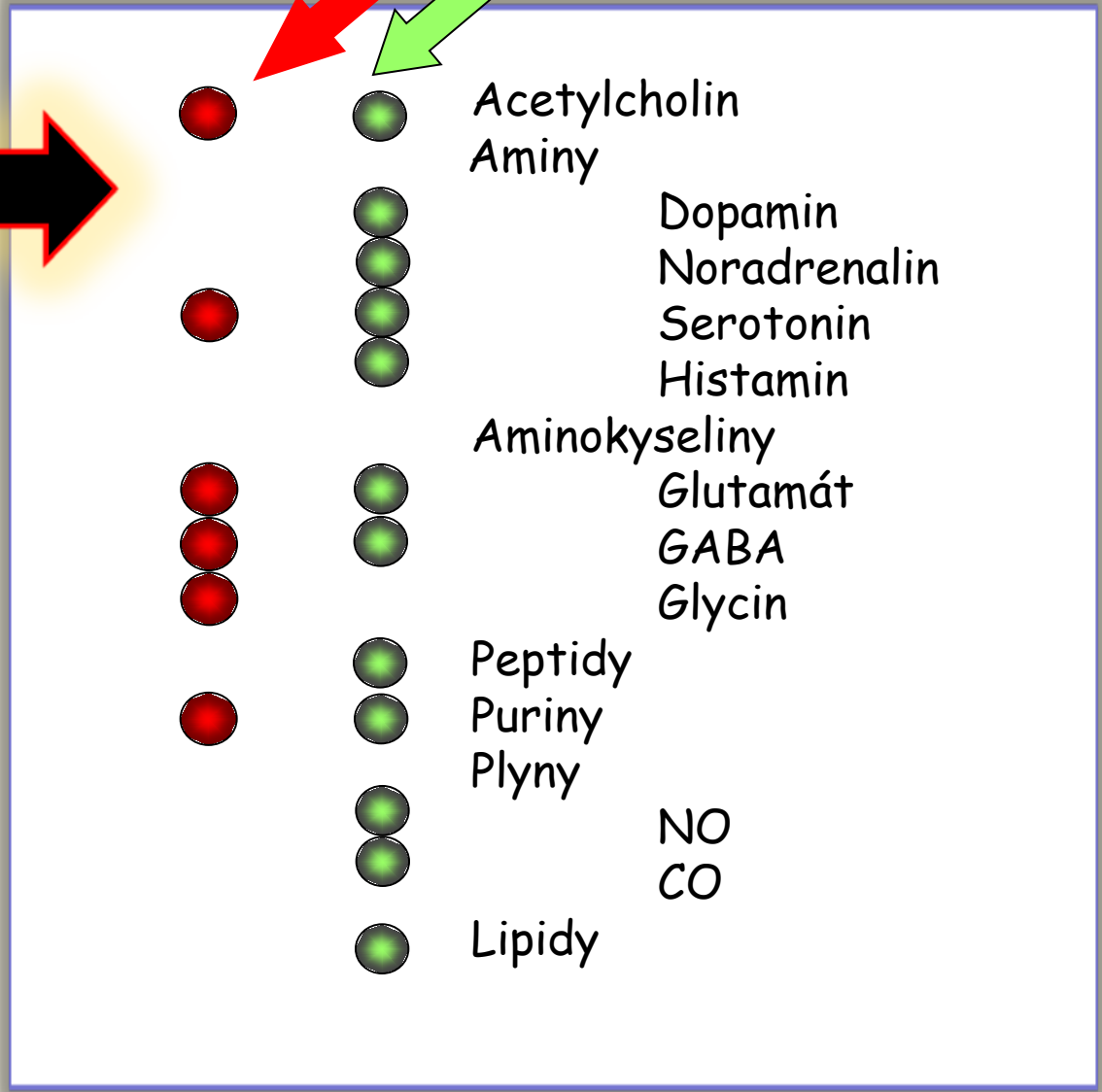
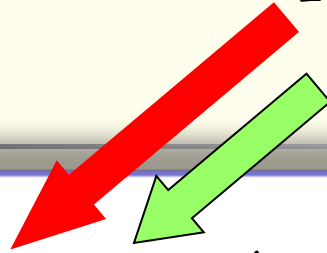
Nervová plasticita - paměť  
Probouzení  
Pozornost

Alzheimerova choroba  
(inhibitory cholinesterázy)



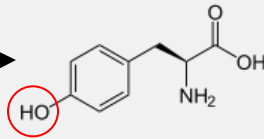
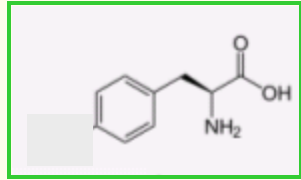
*Ionotropní receptory*

*Metabotropní receptory*



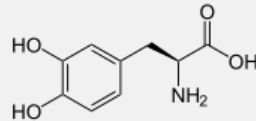
Fenylalaninhydroxyláza (játtra)

Fenylalanin



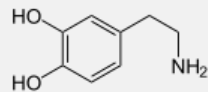
Tyrosin

Tyrosinhydroxyláza



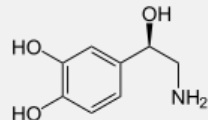
Dihydroxyfenylalanin  
DOPA

Dopadekarboxyláza



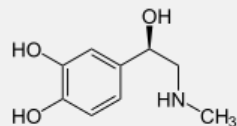
Dopamin

Dopaminhydroxyláza



Noradrenalin

Fenylethanolaminmethyltransferáza



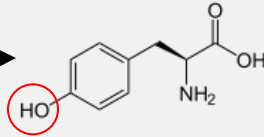
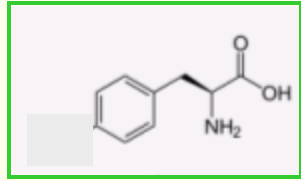
Adrenalin

CNS

Sympatikus

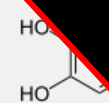
Fenylalaninhydroxyláza (játra)

Fenylalanin



Tyrozín

Tyrozínhydroxyláza

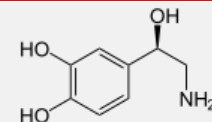


Dihydroxyfenylalanin  
DOPA

### *Fenylpyruvátová oligofrenie (fenylketonurie)*

Autosomálně recesivní onemocnění, které je charakterizováno

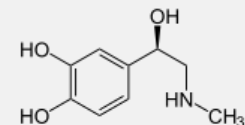
- poruchou vývoje mozku
- poškození mozkové tkáně
- oligofrenii
- a křečemi



Noradrenalin

Sympatikus

Fenylethanolaminmethyltransferáza

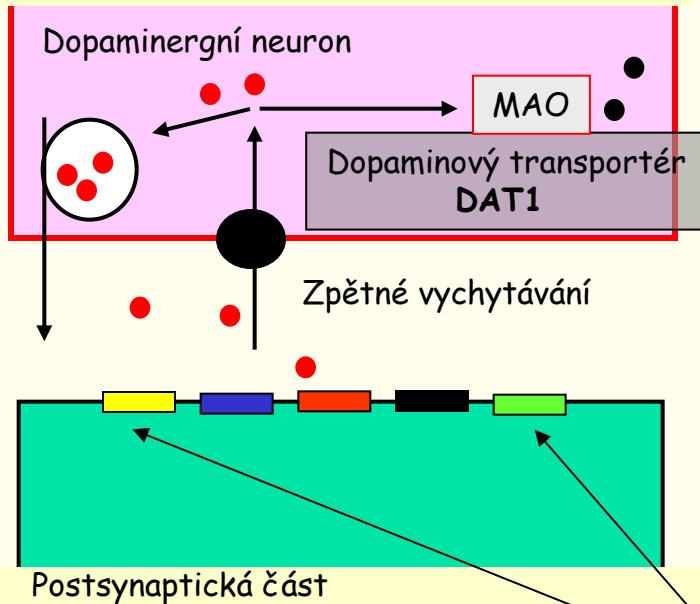


Adrenalin

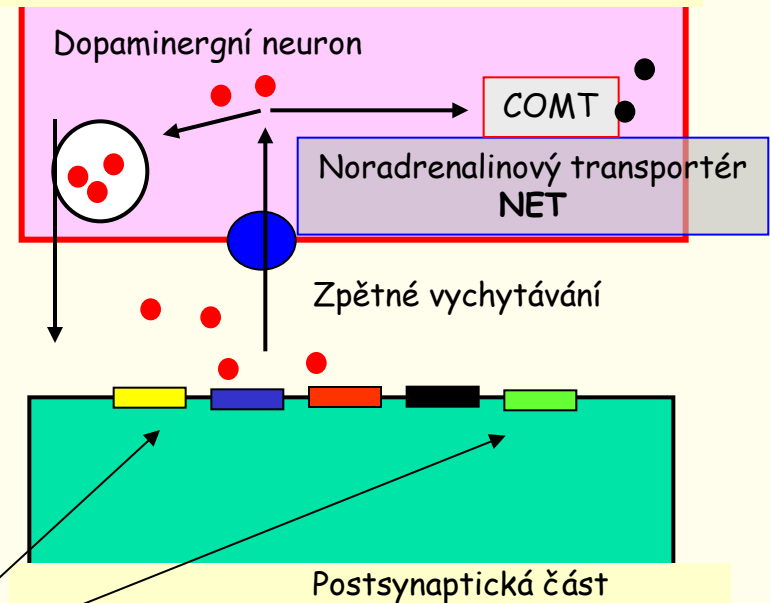


# Dopaminergní synapse v CNS

## MozeK, striatum, bazální ganglia

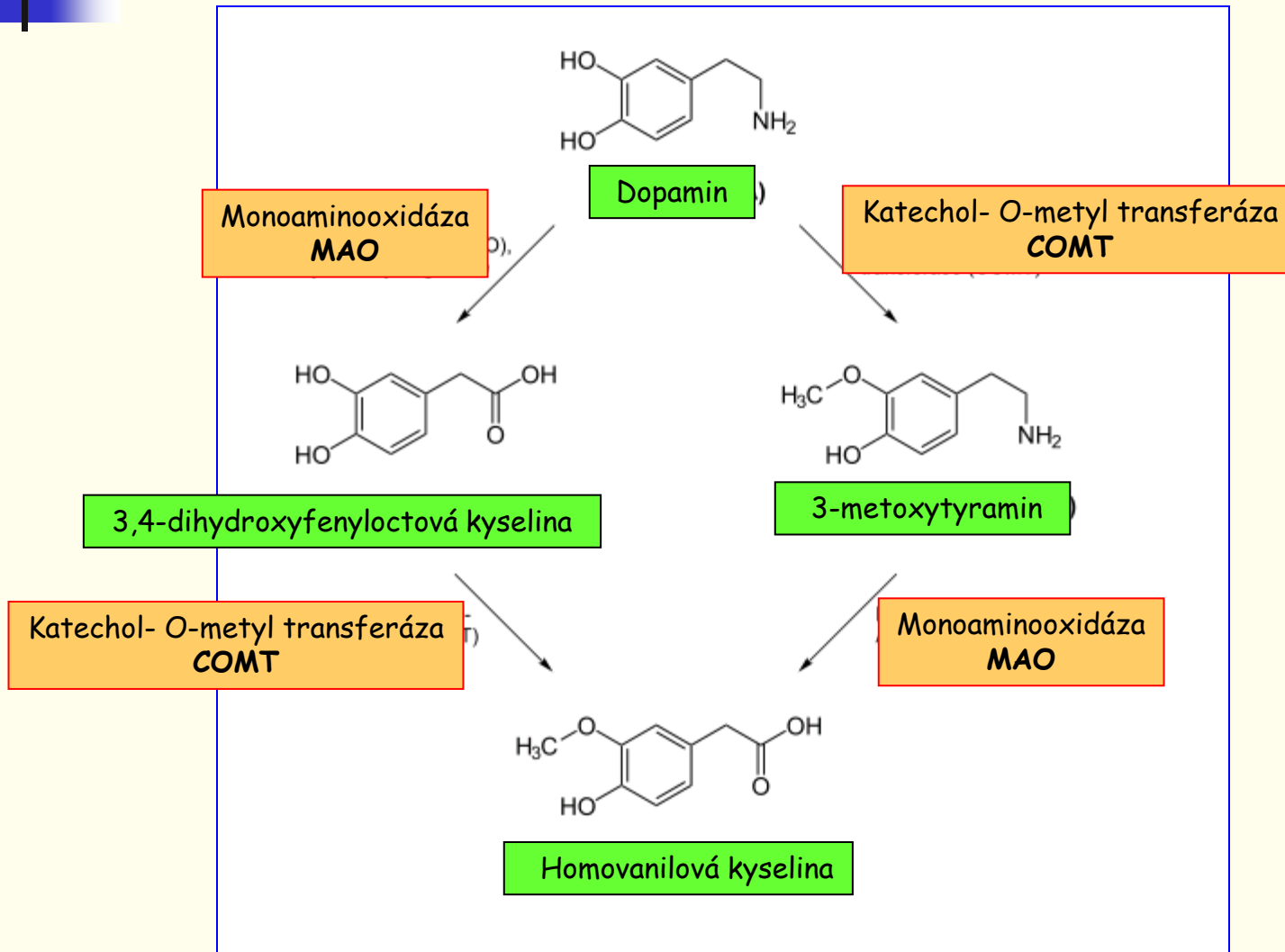


## Prefrontální kůra



D1	G $\alpha$ s
D2	G $\alpha$ i
D3	G $\alpha$ i
D4	G $\alpha$ i
D5	G $\alpha$ s

# Odbourávání dopaminu



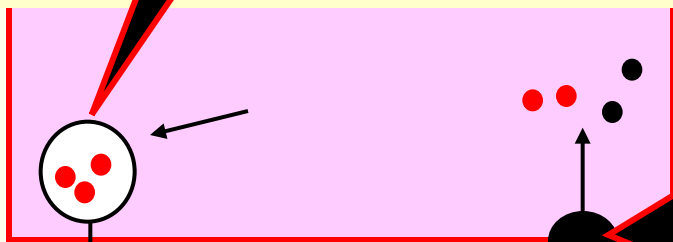
Parkinson

Dihydroxyfenylalanin  
DOPA

- Schizofrenie - Drogová závislost

Léčba Parkinsonovy choroby

Dopaminergní neuron

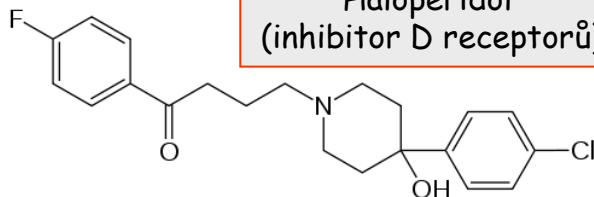


Zpětné vychytávání

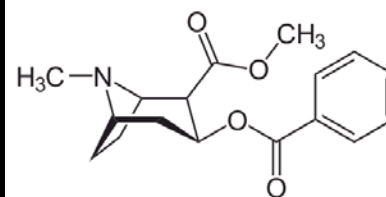
Postsynaptická část

Léčba schizofrenie  
D4 je 4x zvýšen

Haloperidol  
(inhibitor D receptorů)



Kokain  
(inhibitor dopaminového a  
noradrenalinového transportéru)



*Erythroxylum coca*

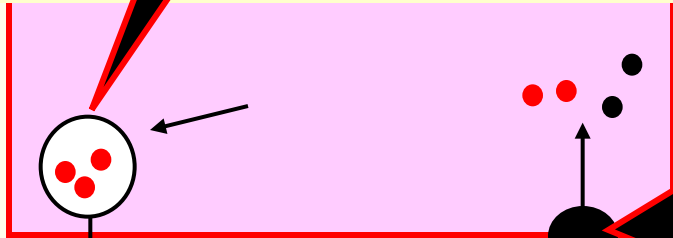
Parkinson

Dihydroxyfenylalanin  
DOPA

- Schizofrenie -

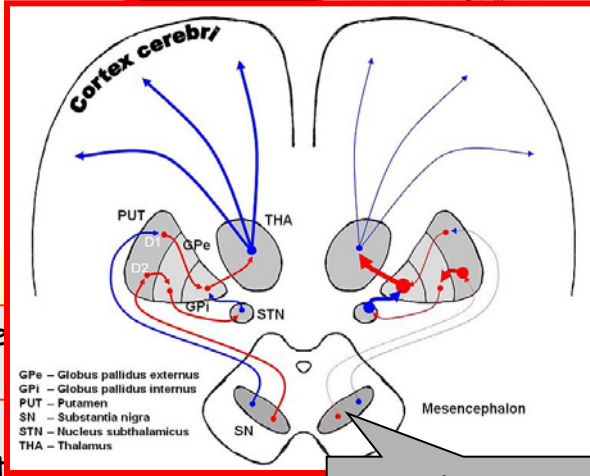
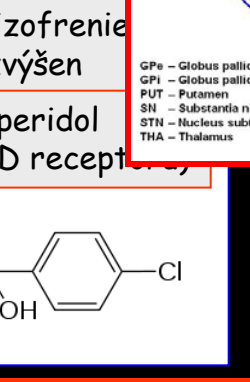
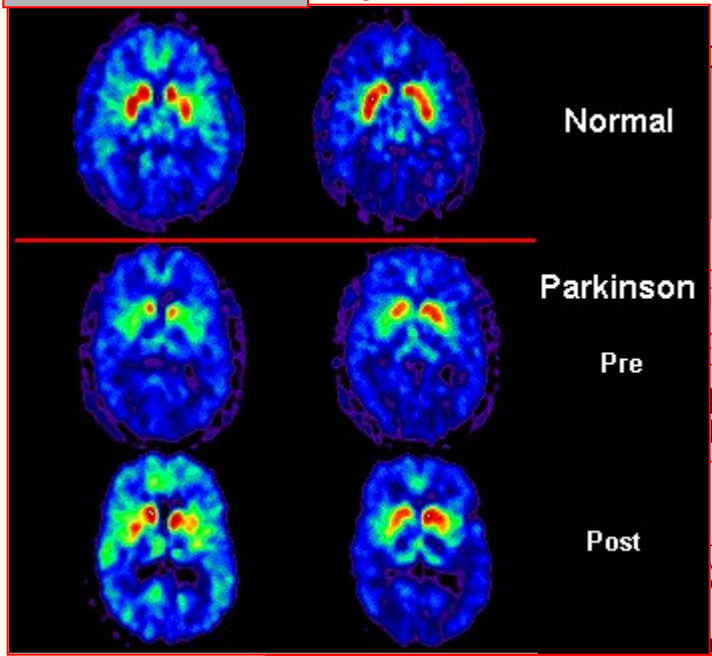
Léčba Parkinsonovy choroby

Dopaminergní neuron



PET - obraz

Zpětné vychytávání



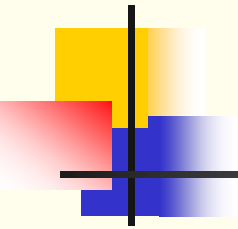
GPe - Globus pallidus externus  
GPI - Globus pallidus internus  
PUT - Putamen  
SN - Substantia nigra  
STN - Nucleus subthalamicus  
THA - Thalamus



Substantia nigra

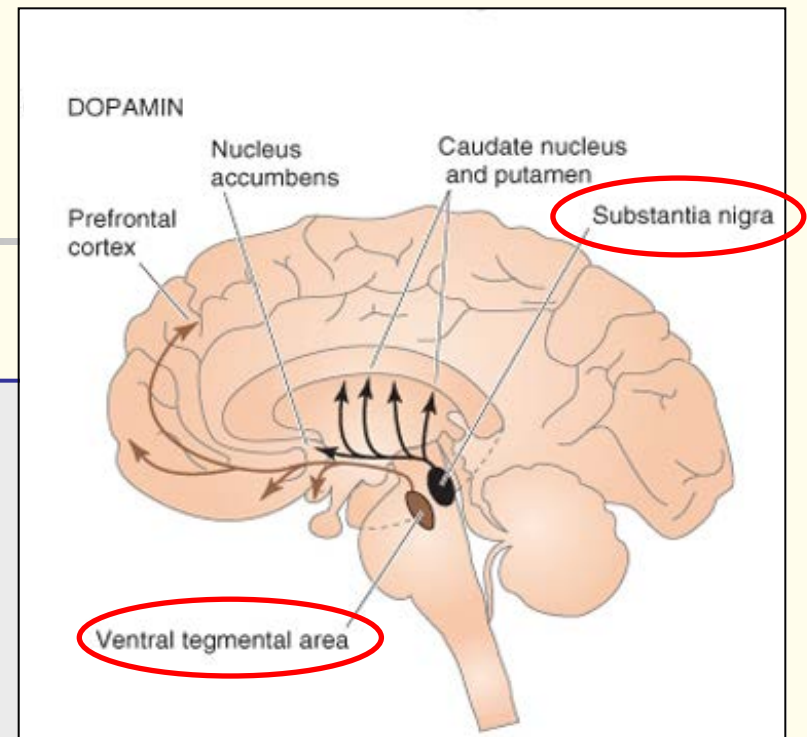
Erythroxylum coca





## Dopaminové receptory

- Kontrola pohybu
- Paměť, pozornost, motivace
- Spánek a probouzení
- Kontrola zvracení a nauzea
- Systém potěšení, agrese, adikce
- Chování „pátrání po odměně“
- Anhedonie - neschopnost pociťovat potěšení
- Schizofrenie
- Bipolární poruchy
- Kontrola příjmu potravy
- Poruchy sexuálního chování
- Sociální úzkost
- Bolest
- ADHD attention-deficit hyperactivity disorder
- Parkinsonova choroba

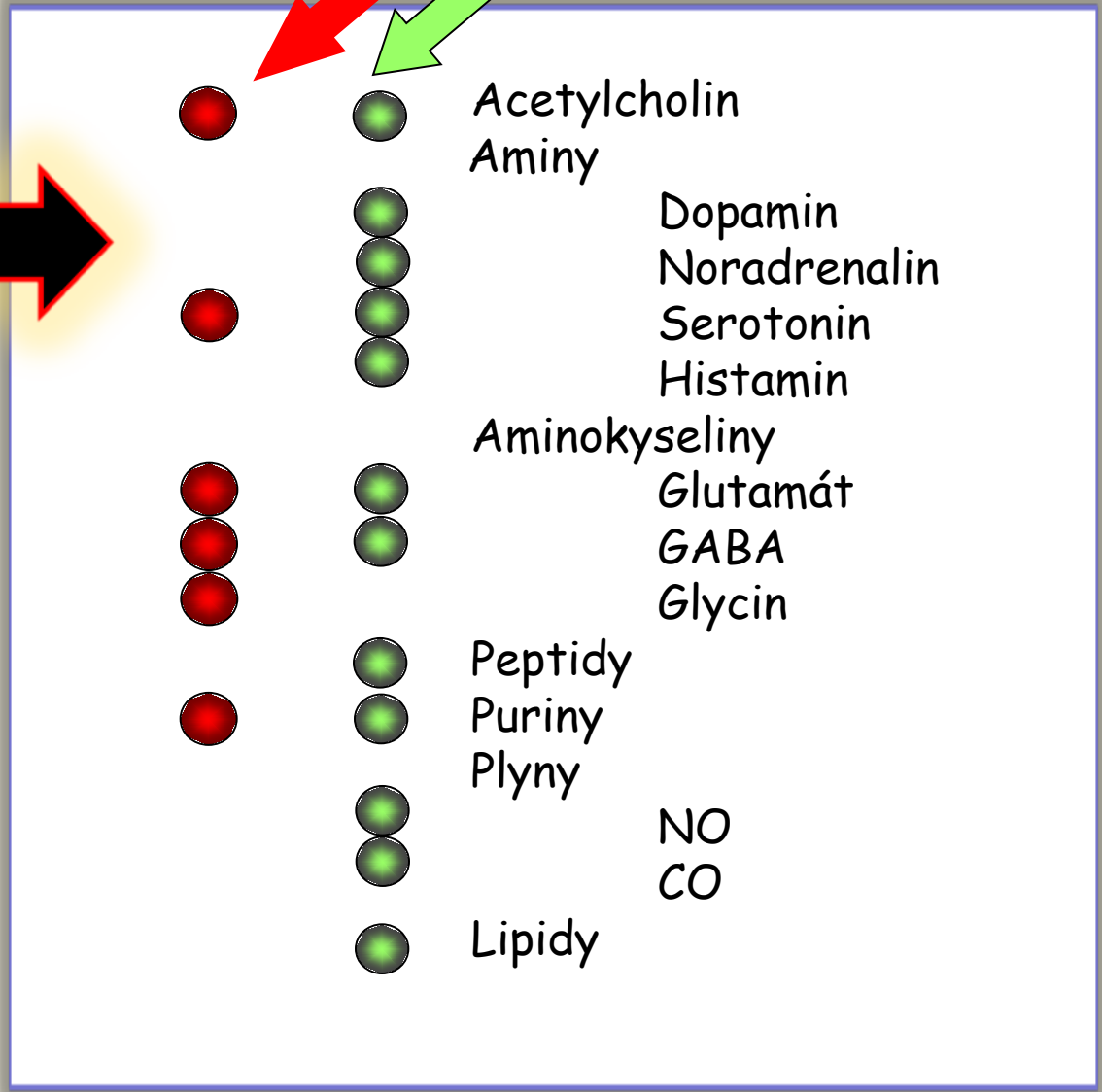
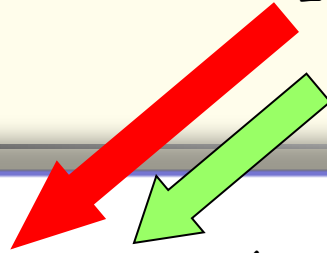






*Ionotropní receptory*

*Metabotropní receptory*

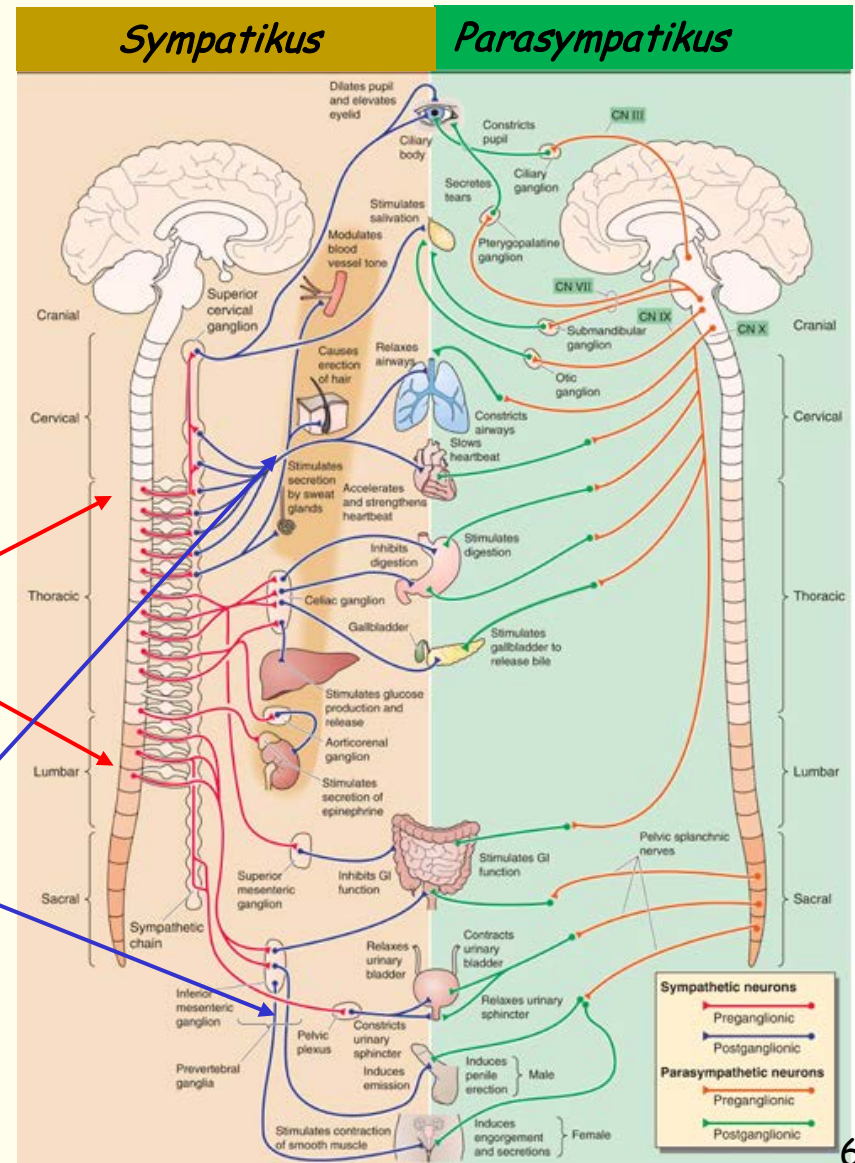


# PNS - Sympatikus - Noradrenalin

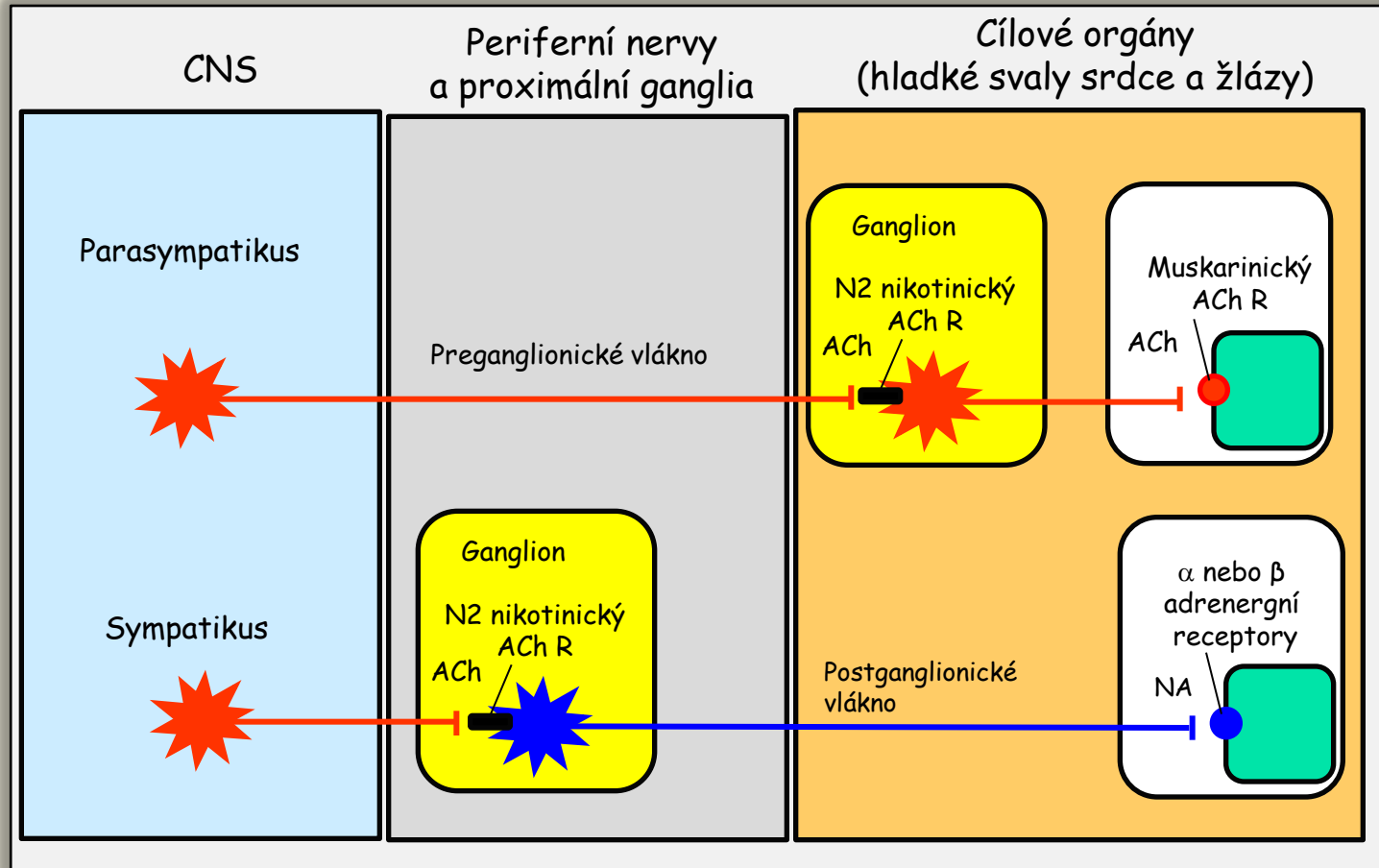
**Sympatikus** - Acetylcholin je neuropřenašečem na preganglionických neuronech. Na postganglionických neuronech je to noradrenalin (norepinefrin). Nervy, které uvolňují noradrenalin jsou označovány adrenergní. (Lov a obrana)

Pregangliové neurony  
Intermediolateral část míchy (T1-L3)

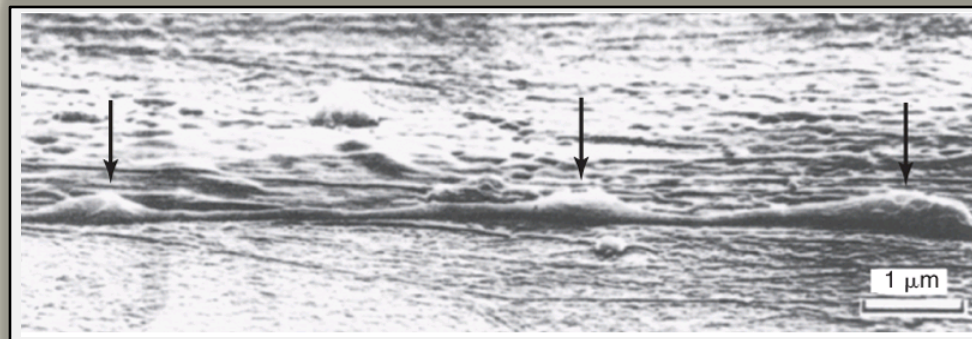
Prevertebrální a paravertebrální ganglia



# Autonomní nervový systém

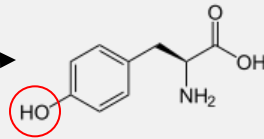


Synapse „en passant”



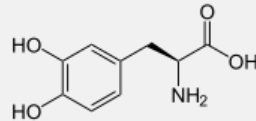
Fenylalaninhydroxyláza (játra)

Fenylalanin



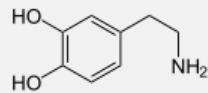
Tyrozín

Tyrozínhydroxyláza



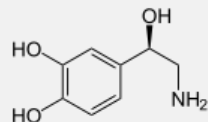
Dihydroxyfenylalanin  
DOPA

Dopadekarboxyláza



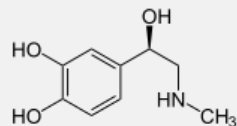
Dopamin

Dopaminhydroxyláza



Noradrenalin

Fenylethanolaminmethyltransferáza

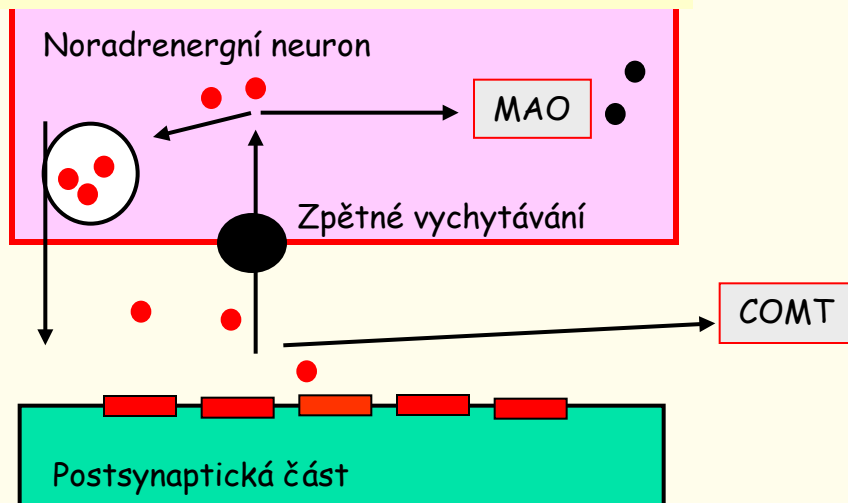


Adrenalin

CNS

Sympatikus

# PNS - Sympatikus - Noradrenalin



Receptor	Mechanismus	Efekt
$\alpha_1$ : $G_{\alpha_q}$	aktivace fosfolipázy C (PLC), $\uparrow$ IP <sub>3</sub> a $\uparrow$ Ca	Vasoconstrukce Snížená motilita střeva
$\alpha_2$ : $G_{\alpha_i}$	inhibice adenylát cyklázy, $\downarrow$ cAMP	Inhibice uvolňování inzulínu Kotrakce sfinkterů Snížené uvolňování neuropřenašečů
$\beta_1$ : $G_{\alpha_s}$	stimulace adenylát cyklázy, $\uparrow$ cAMP	Zvýšení tepové frekvence Zvýšení lipolýzy
$\beta_2$ : $G_{\alpha_s}$	stimulace adenylát cyklázy, $\uparrow$ cAMP	Relaxace hladkého svalstva
$\beta_3$ : $G_{\alpha_s}$	stimulace adenylát cyklázy, $\uparrow$ cAMP	Zvýšení lipolýzy

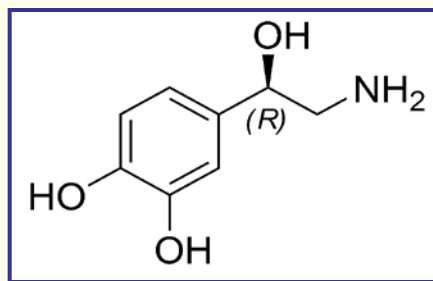


# PNS - Sympatikus - odbourávání noradrenalinu

Játra, ledviny, hl. sval, glie,  
v postsynaptických neuronech

Katechol- O-metyl transferáza  
**COMT**

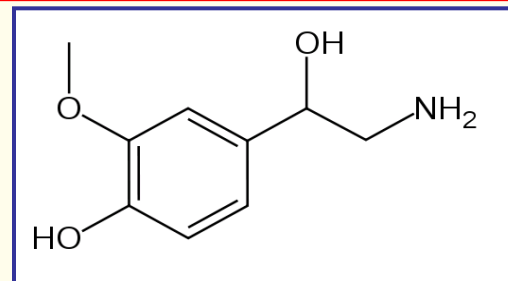
Noradrenalin



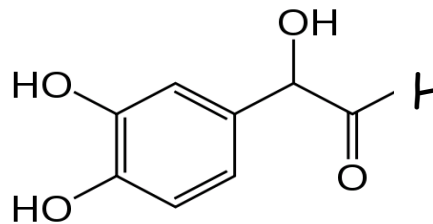
Monoaminoxidáza  
**MAO**

Povrch mitochondrií - v neuronech  
(nervová zakončení)

Normetanefrin (3-metoxynoradrenalin)



**MAO**

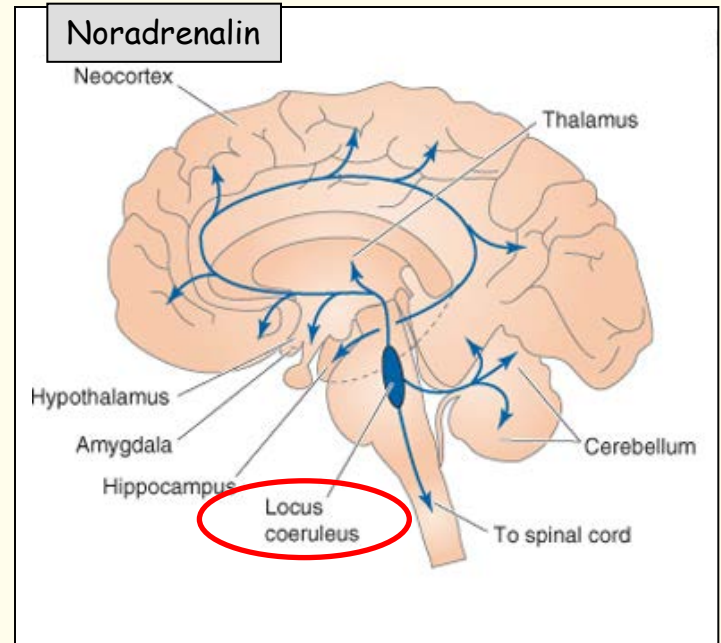
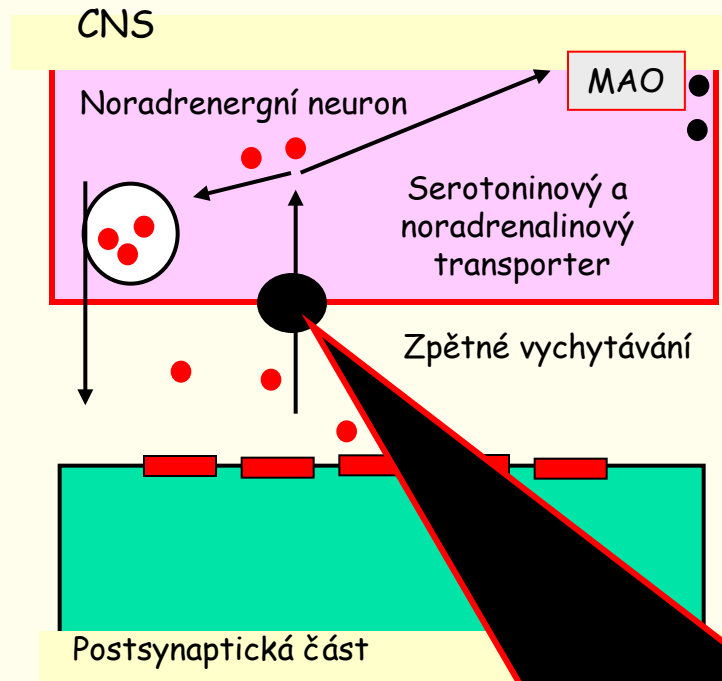


**COMT**

Aldehyd 3,4-dihydroxymandlové kyseliny

# Noradrenalin - CNS

Deprese, poruchy nálady, úzkost, poruchy pozornosti ADHD



## *Antidepresiva*

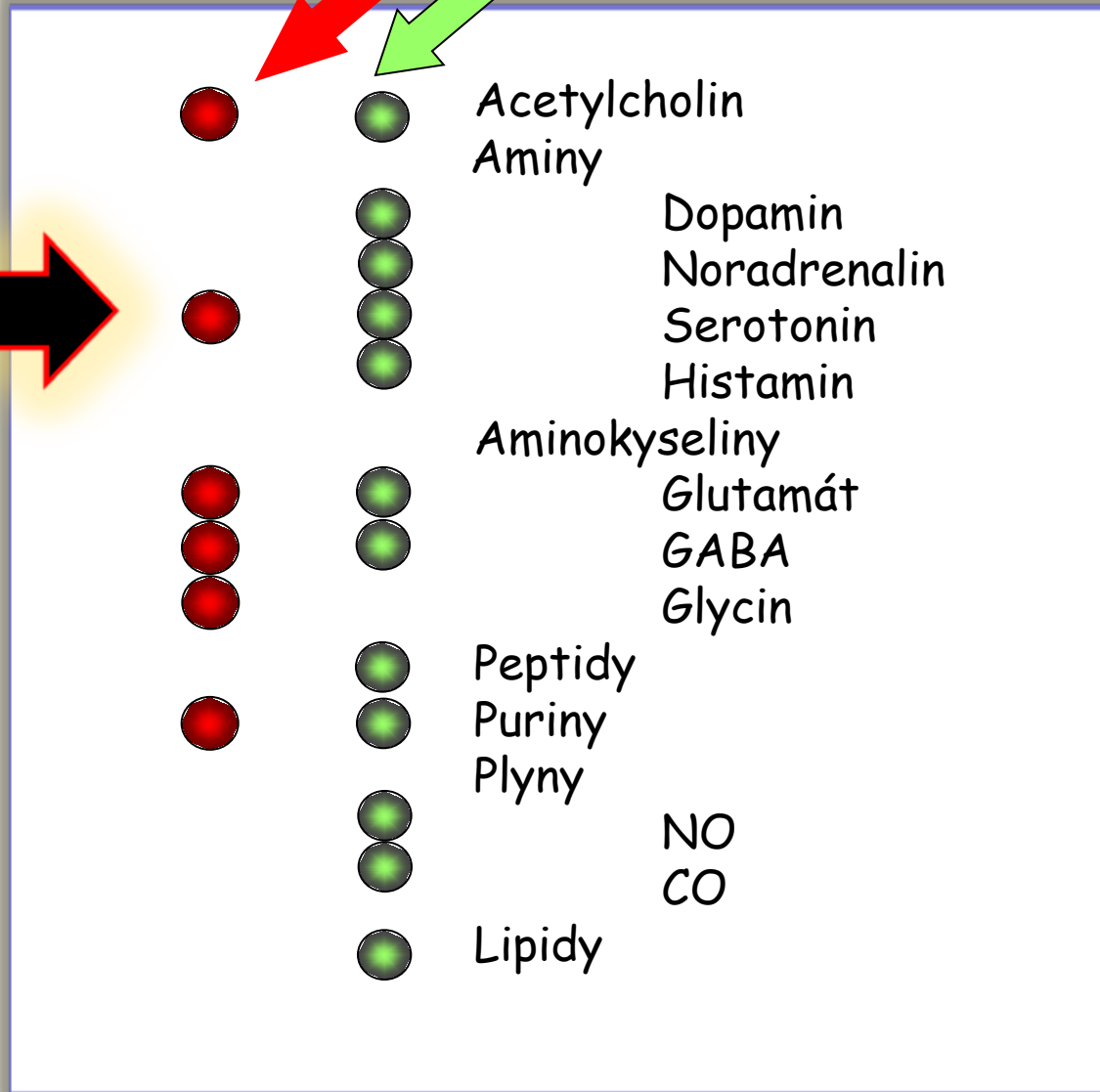
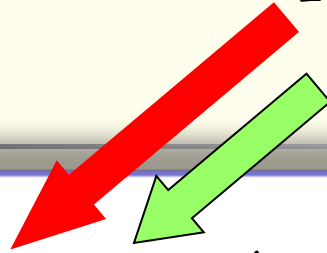
(Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors - SNRIs)

Inhibují zpětné vychytávání noradrenalinu, který může déle účinkovat na postsynaptickém neuronu



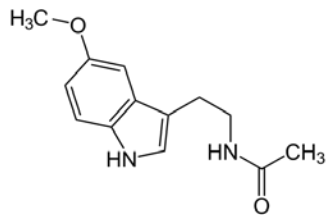
*Ionotropní receptory*

*Metabotropní receptory*

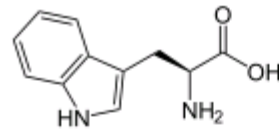


# Biosyntéza a metabolismus serotoninu

V epifýze

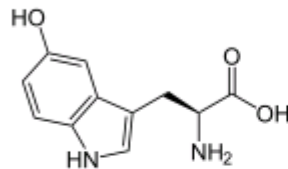


Melatonin



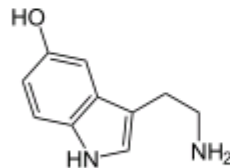
Tryptofan

Tryptofanhydroxyláza



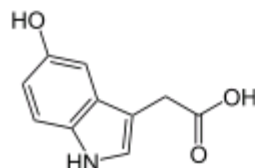
5-hydroxytryptofan

5-hydroxytryptofandekarboxyláza

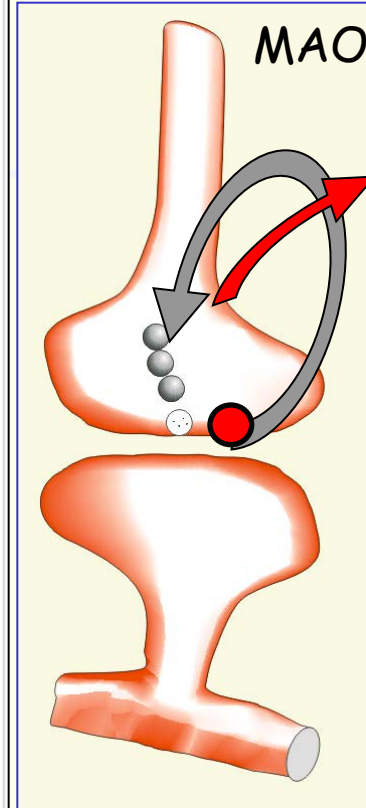


Serotonin (5-HT)

Monoaminoxidáza (MAO)



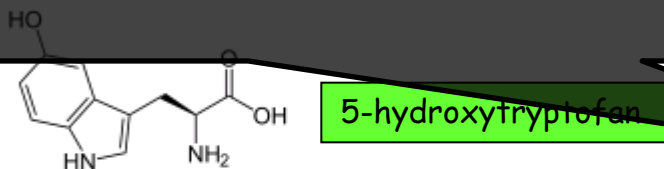
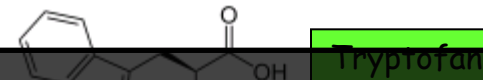
5-hydroxyindolactová kyselina



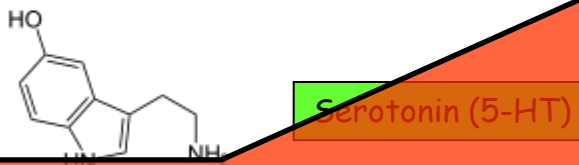
# Biosyntéza a metabolismus

Uvolňuje serotonin ze synaptických váček

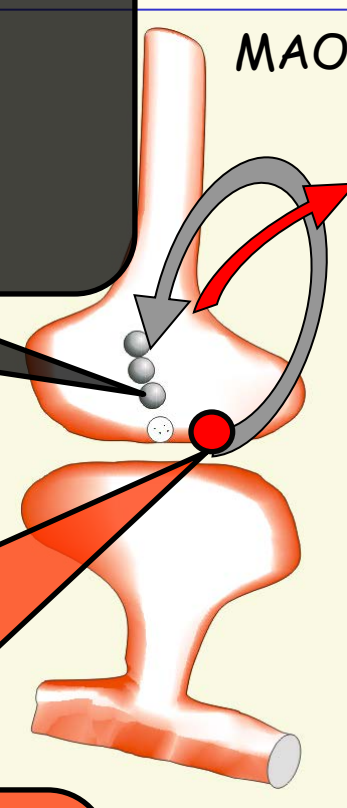
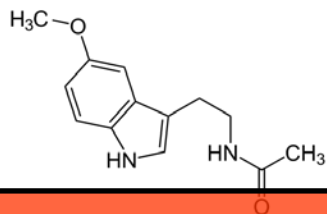
Extáze (ecstasy - MDMA - 3,4-methylenedioxyamfetamin) je nejtypičtějším zástupcem skupiny tzv. tanečních drog (původně vyvinut jako prostředek k hubnutí na základě potlačení chuti k jídlu)



5-hydroxytryptofandekarboxyláza

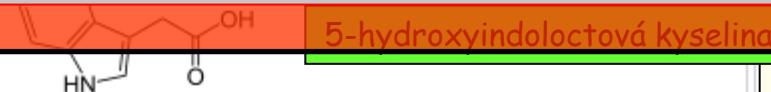


V epifýze



Serotoninový transporter (SERT) polymorfismus tohoto genu může hrát roli v: náhlé smrti novorozenců, agresivním chování u některých degenerativních chorob (AD), postraumatickém stresu, citlivosti k depresi.

Selektivní serotonin reuptake inhibitory (SSRI) se užívají u psychiatrických onemocnění a to především u obsedantně kompulsivní poruchy.





# Serotoninové receptory

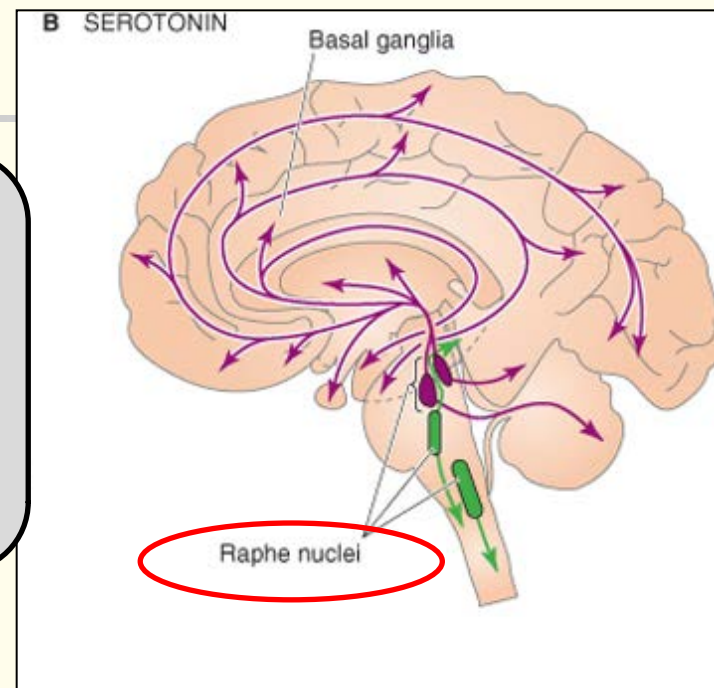
5-HT<sub>3</sub> jsou ionotropní receptory - složené z pěti podjednotek HT3A - HT3E - jsou excitační.

*CNS* - úzkost

*PNS* - nocicepce (C vlákna)

## 5-HT receptor

Typ	Iono/Metabotropní	Mechanismus	Účinek
5-HT1	G <sub>i</sub>	Snižuje hladinu cAMP	Inhibitory
5-HT2	G <sub>q</sub>	Zvyšuje IP <sub>3</sub> and DAG.	Excitační
5-HT3	Ligand-gated Na <sup>+</sup> and K <sup>+</sup> kanál.	Depolarizace	Excitační
5-HT4	G <sub>s</sub>	Zvyšuje hladinu cAMP	Excitační
5-HT5	G <sub>i</sub>	Snižuje hladinu cAMP	Inhibiční
5-HT6	G <sub>s</sub>	Zvyšuje hladinu cAMP	Excitační
5-HT7	G <sub>s</sub>	Zvyšuje hladinu cAMP	Excitační



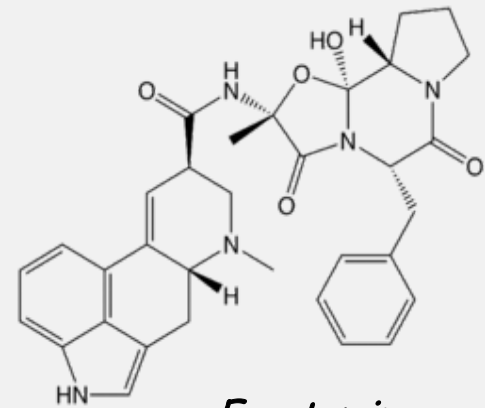
# Podtypy matabotropních serotoninových receptorů

Receptor	Distribution	Funkce
5-HT1A	CNS, cévy	<b>závislost</b> , agrese, <b>úzkost</b> , chuť k jídlu, krevní tlak, kardiovaskulární sys. emesis, <b>paměť</b> , <b>nálada</b> , nausea, nocicce, erekce penisu, mydriáza, dýchání, <b>sexuální chování</b> , <b>spánek</b> , sociální chování, termoregulace <b>vasokonstrikce</b>
5-HT1B	CNS, cévy	<b>závislost</b> , agrese, <b>úzkost</b> , <b>učení</b> , lokomoce, <b>paměť</b> , nálada, erekce penisu <b>sexuální chování</b> , <b>vasokonstrikce</b>
5-HT1D	CNS, cévy	<b>úzkost</b> , lokomoce, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT1E	CNS, cévy	
5-HT1F	CNS, cévy	<b>vasokonstrikce</b>
5-HT2A	CNS, cévy, trombocyty GI tract, PNS, hl svaly	<b>závislost</b> , úzkost, chuť k jídlu, <b>učení</b> , představitost, paměť, nálada, <b>sexuální chování</b> , spánek, termoregulace, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT2B	CNS, cévy, trombocyty GI tract, PNS, hl svaly	<b>úzkost</b> , chuť k jídlu, činnost kardiovaskulárního systému, <b>spánek</b> <b>vasokonstrikce</b>
5-HT2C	CNS, cévy, trombocyty GI tract, PNS, hl svaly	<b>závislost</b> , úzkost, chuť k jídlu, lokomoce, nálada, erekce penisu <b>sexuální chování</b> , <b>spánek</b> , termoregulace, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT3	CNS, GI Tract, PNS	<b>závislost</b> , úzkost, emesis, <b>učení</b> , paměť, nausea
5-HT4	CNS, GI Tract, PNS	<b>úzkost</b> , chuť k jídlu, kontrakce GIT, <b>učení</b> , paměť, nálada, dýchání
5-HT5A	CNS	lokomoce, <b>spánek</b>
5-HT6	CNS	<b>úzkost</b> , <b>učení</b> , paměť, nálada
5-HT7	CNS, GI Tract, PNS	<b>úzkost</b> , <b>paměť</b> , nálada, dýchání, <b>spánek</b> , termoregulace, <b>vasokonstrikce</b>

# Podtypy matabotro



Námel (houba)



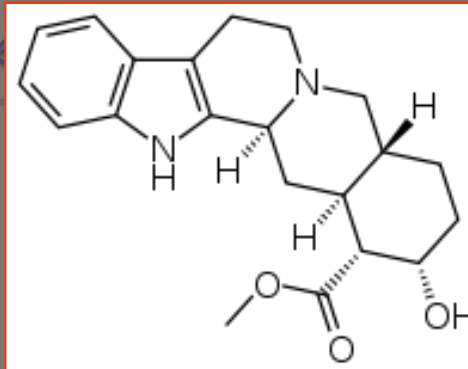
Ergotamin

Agonista  
5-HT1A, 1B, 1D, rec.  
Migréna, zástava krvácení

Receptor	Distribution	
5-HT1A	CNS, cévy	závislost, agrese, emesis, paměť, rýchlá dýchání, sexuální <b>vasokonstrikce</b>
5-HT1B	CNS, cévy	závislost, agrese, sexuální chování, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT1D	CNS, cévy	úzkost, lokomoce, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT1E	CNS, cévy	
5-HT1F	CNS, cévy	<b>vasokonstrikce</b>
5-HT2A	CNS, cévy, trombocyty GI tract, PNS, hl svaly	závislost, úzkost, chuť k jídlu, učení, představitivost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT2B	CNS, cévy, trombocyty GI tract, PNS, hl svaly	úzkost, chuť k jídlu, činnost kardiovaskulárního systému, spánek, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT2C	CNS, cévy, trombocyty GI tract, PNS, hl svaly	závislost, úzkost, chuť k jídlu, učení, představitivost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT3	CNS, GI Tract, PNS	závislost, úzkost, chuť k jídlu, učení, představitivost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT4	CNS, GI Tract, PNS	úzkost, chuť k jídlu, učení, představitivost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT5A	CNS, GI Tract, PNS	úzkost, chuť k jídlu, učení, představitivost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT6	CNS, GI Tract, PNS	úzkost, chuť k jídlu, učení, představitivost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT7	CNS, GI Tract, PNS	úzkost, chuť k jídlu, učení, představitivost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, <b>vasokonstrikce</b>

Antagonisté 5HT6 5HT7  
Antipsychotika (schizofrenie) a antidepressiva (deprese).

# Metabotropní serotoninové receptory



Yohimbin - **antagonista** adrenergích, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2B a D2 a **agonista** 5-HT1A.



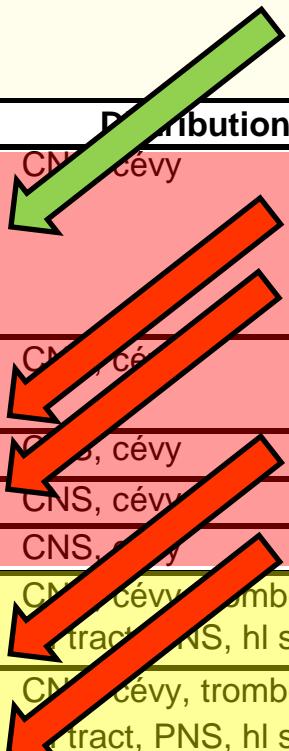
## Afrodisiaka

Yohimbin je hlavním alkaloidem kůry afrického stromu **bujarníku** - (*Pausinystalia yohimbe*).

Hlavním účinkem yohimbinu je rozšíření cévního systému v oblasti pánve. To následně přináší intenzivní prokrvení penisu.

Yohimbin však bude mít také jisté účinky centrální

Receptor	Distribution
5-HT1A	CNS, cévy
5-HT1B	CNS, cévy
5-HT1D	CNS, cévy
5-HT1E	CNS, cévy
5-HT1F	CNS, cévy
5-HT2A	CNS, cévy, trombocyty, GI tract, PNS, hl svaly
5-HT2B	CNS, cévy, trombocyty, GI tract, PNS, hl svaly
5-HT2C	CNS, cévy, trombocyty, GI tract, PNS, hl svaly
5-HT3	CNS, GI Tract, PNS
5-HT4	CNS, GI Tract, PNS
5-HT5A	CNS
5-HT6	CNS
5-HT7	CNS, GI Tract, PNS



# Matabotropní serotoninové receptory

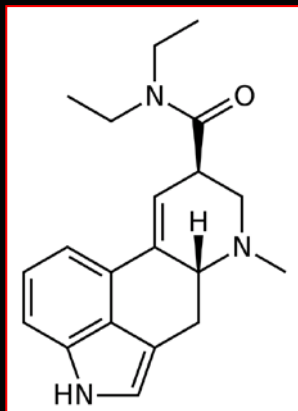
Receptor	Distribution	Funkce
5-HT1A	CNS, cévy	<b>závislost</b> , agrese, <b>úzkost</b> , chuť k jídlu, krevní tlak, kardiovaskulární sys. emesis, <b>paměť</b> , <b>nálada</b> , nausea, nocice, erekce penisu, mydriáza, dýchání, <b>sexuální chování</b> , <b>spánek</b> , sociální chování, termoregulace <b>vasokonstrikce</b>
5-HT1B	CNS, cévy	<b>závislost</b> , agrese, <b>úzkost</b> , <b>učení</b> , lokomoce, <b>paměť</b> , nálada, erekce penisu <b>sexuální chování</b> , <b>vasokonstrikce</b>
5-HT1D	CNS, cévy	<b>úzkost</b> , lokomoce, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT1E	CNS, cévy	
5-HT1F	CNS, cévy	<b>vasokonstrikce</b>
5-HT2A	CNS, cévy, trombocyty GI tract, PNS, hl svaly	<b>závislost</b> , <b>úzkost</b> , chuť k jídlu, <b>učení</b> , představitost, paměť, nálada, <b>sexuální chování</b> , <b>spánek</b> , termoregulace, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT2B	CNS, cévy, trombocyty GI tract, PNS, hl svaly	<b>úzkost</b> , chuť k jídlu, činnost kardiovaskulárního systému, <b>spánek</b> <b>vasokonstrikce</b>
5-HT2C	CNS, cévy, trombocyty GI tract, PNS, hl svaly	<b>závislost</b> , <b>úzkost</b> , chuť k jídlu, lokomoce, nálada, erekce penisu <b>sexuální chování</b> , <b>spánek</b> , termoregulace, <b>vasokonstrikce</b>
5-HT3	CNS, GI Tract, PNS	<b>závislost</b> , <b>úzkost</b> , emesis, <b>učení</b> , paměť, nausea
5-HT4	CNS, GI Tract, PNS	<b>úzkost</b> , chuť k jídlu, kontrakce GIT, <b>učení</b> , paměť, nálada, dýchání
5-HT5A	CNS	lokomoce, <b>spánek</b>
5-HT6	CNS	<b>úzkost</b> , <b>učení</b> , paměť, nálada
5-HT7	CNS, GI Tract, PNS	<b>úzkost</b> , <b>paměť</b> , nálada, dýchání, <b>spánek</b> , termoregulace, <b>vasokonstrikce</b>



# Matabotropní serotoninové receptory

Receptor	Distribuce	úzkost
5-HT1A	CNS, cévy	závislost, emese, dýchání, vazodilatace
5-HT1B	CNS, cévy	závislost, sexuální
5-HT1D	CNS, cévy	úzkost
5-HT1E	CNS, cévy	
5-HT1F	CNS, cévy	vazodilatace
5-HT2A	CNS, cévy, trombocyty, GI tract, PNS, hl svaly	závislost, nálad
5-HT2B	CNS, cévy, trombocyty, GI tract, PNS, hl svaly	úzkost, vazodilatace
5-HT2C	CNS, cévy, trombocyty, GI tract, PNS, hl svaly	závislost, sexuální
5-HT3	CNS, cévy, PNS	závislost
5-HT4	CNS, GI tract, PNS	úzkost
5-HT5A	CNS	lokomotor
5-HT6	CNS	úzkost
5-HT7	CNS, GI Tract, PNS	úzkost, panika, náuda, úžehání, spánek, termoregulace, vazodilatace

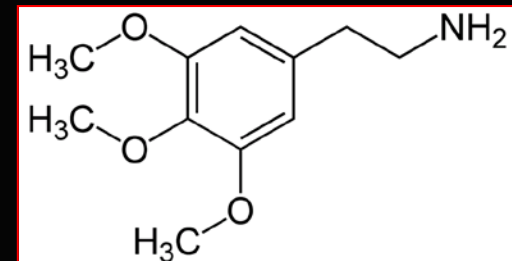
## AGONISTÉ



LSD  
(Lysergic acid diethylamide)  
Albert Hofmann 1938



*Lophophora williamsii*

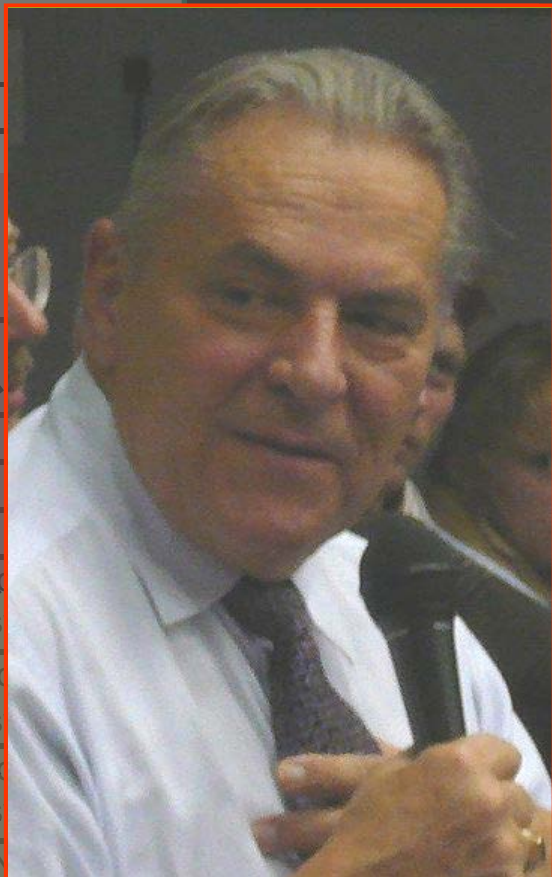


Mescaline

# Matabotropní serotoninové receptory

## AGONISTÉ

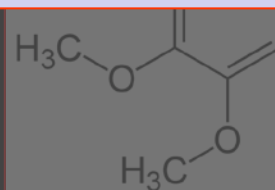
Receptor	Distribuce
5-HT1A	CNS, cévy
5-HT1B	CNS, cévy
5-HT1D	CNS, cévy
5-HT1E	CNS, cévy
5-HT1F	CNS, cévy
5-HT2A	CNS, cévy, trochlear nucleus, GI tract, PNS
5-HT2B	CNS, cévy, trombocyt, GI tract, PNS
5-HT2C	CNS, cévy, trochlear nucleus, GI tract, PNS
5-HT3	CNS, GI tract, PNS
5-HT4	CNS, GI tract, PNS
5-HT5A	CNS
5-HT6	CNS
5-HT7	CNS, GI Tract, PNS



LSD

*Stanislav Grof* \*1931 Praha

Studoval vliv LSD na psychiku mimo jiné s ohledem na tzv. pre- a perinatální psychologii. Zjistil, že podobné stavy jako ty, které vyvolává LSD lze navodit i jistým typem dýchání - „holotropní dýchání“ „holotropní vědomí“.

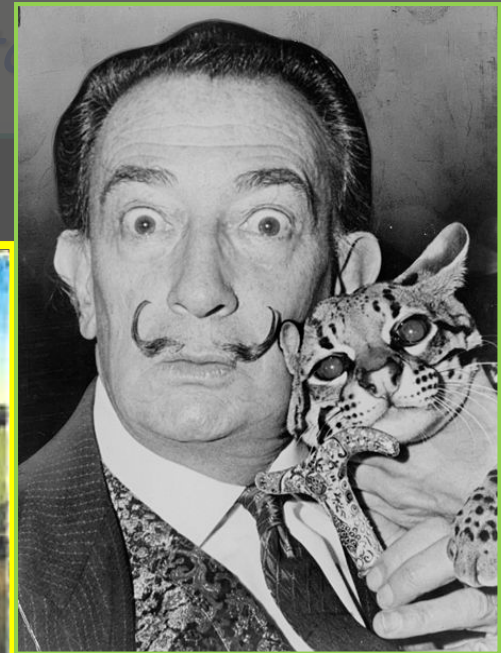


Mescaline

*Lophophora williamsii*

# Matabotropní serotoninové recept

AGONISTÉ



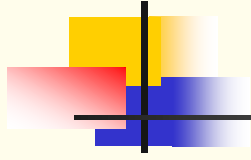
*Salvador Dalí*

*Přetrvávání paměti*

5-HT7

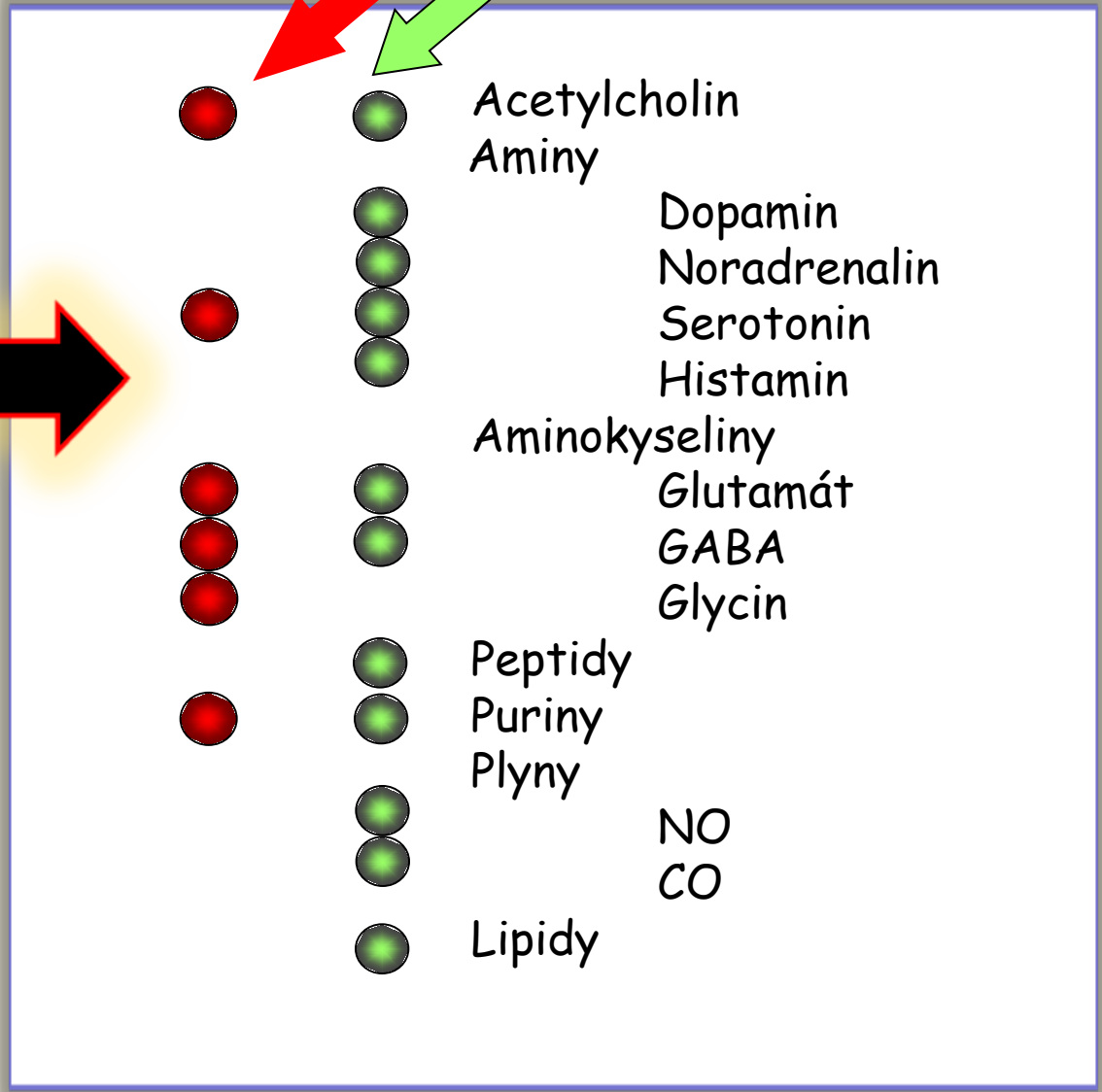
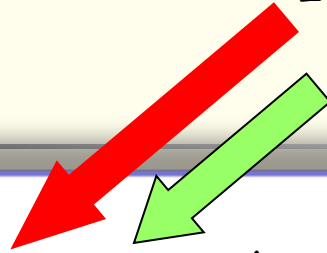
CNS, GI Tract, PNS

úzkost, paměť, náuda, úžasná, španěl, termoregace, **vasokonstrikce**



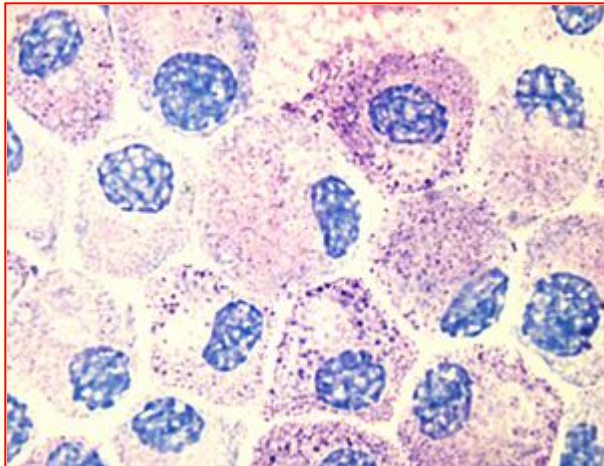
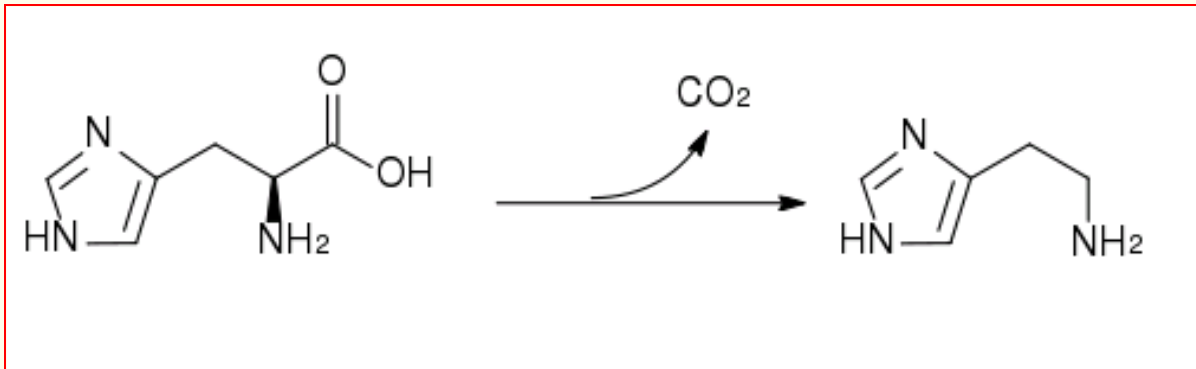
*Ionotropní receptory*

*Metabotropní receptory*



*Histidin*

*Histamin*



**Žírné buňky** (mastocyt) jsou schopné ze svých vnitrobuněčných váčků uvolňovat heparin a histamin - význam pro alergické reakce.



H1 receptory jsou aktivovány histaminem, který je uvolňován z neuronů, které mají těla v hypotalamu - Řídí spánek - frekvence AP v bdělém stavu je ↑ - ve spánku se frekvence AP ↓ až zastavuje.

H1 antagonisté antihistaminika - vyvolávají ospalost

## Histaminové receptory

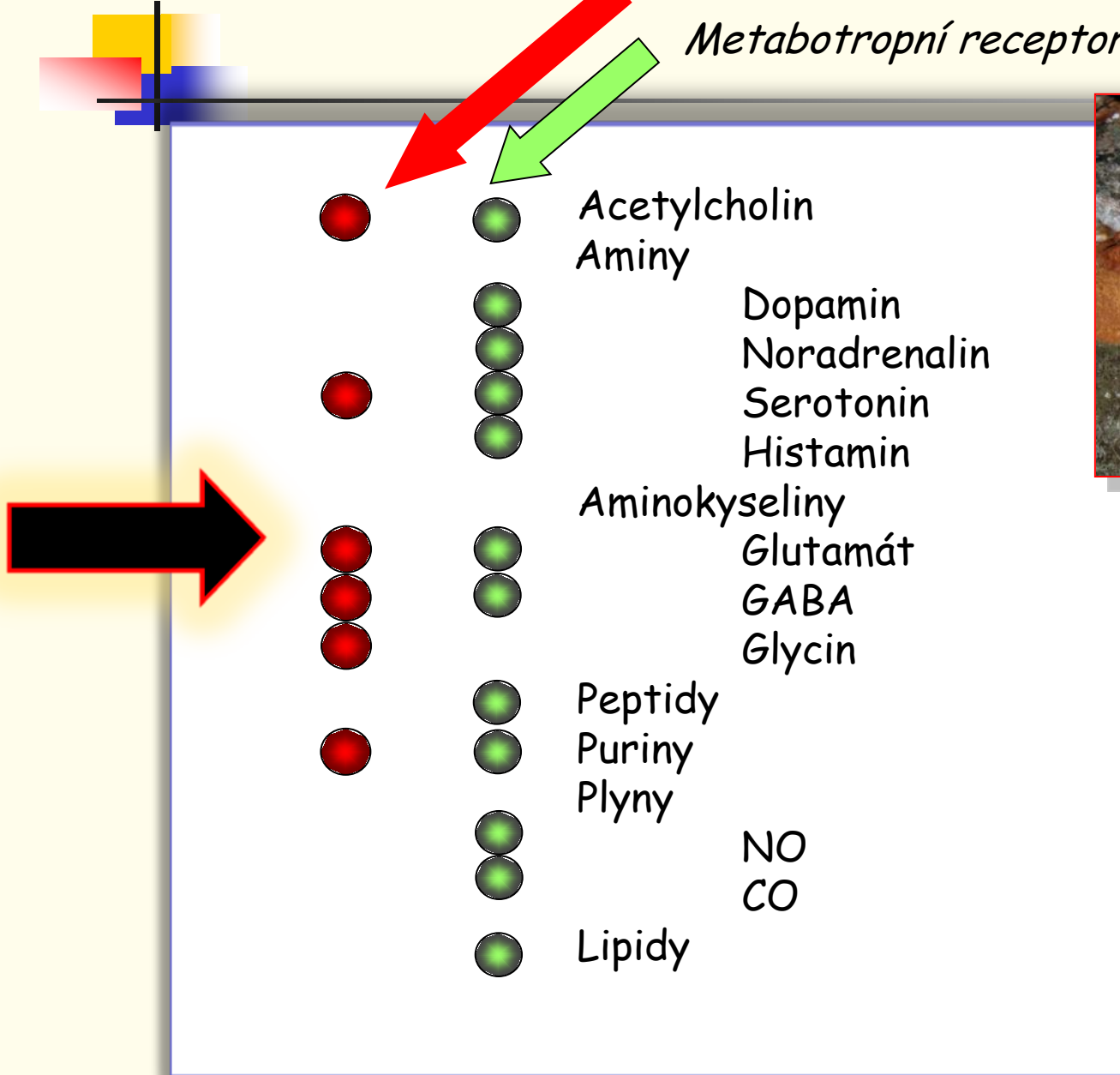
Receptor	Mechanismus	Funkce
H1	Gq	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrakce ilea</li> <li>• Ovlivňuje cirkadální rytmus</li> <li>• Systemová vasodilatace</li> <li>• Bronchokonstrikce (astma)</li> </ul>
H2	Gs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zrychluje srdeční činnost</li> <li>• Stimuluje sekreci HCl v žaludku</li> <li>• Relaxace hladké svaloviny</li> <li>• Inhibuje syntézu protilátek a proliferaci T-buněk</li> </ul>
H3	Gi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropřenašeč v CNS</li> <li>• Presynaptické autoreceptory</li> </ul>
H4	Gi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotaxe žírných buněk</li> </ul>

H3 receptor presynaptickými mechanizmy snižuje uvolňování dopaminu GABA Ach, noradrenalinu a serotoninu.

H3 receptor je cílem léků na léčbu poruch spánku a bolesti dále pak obezity, schizofrenie a ADHD

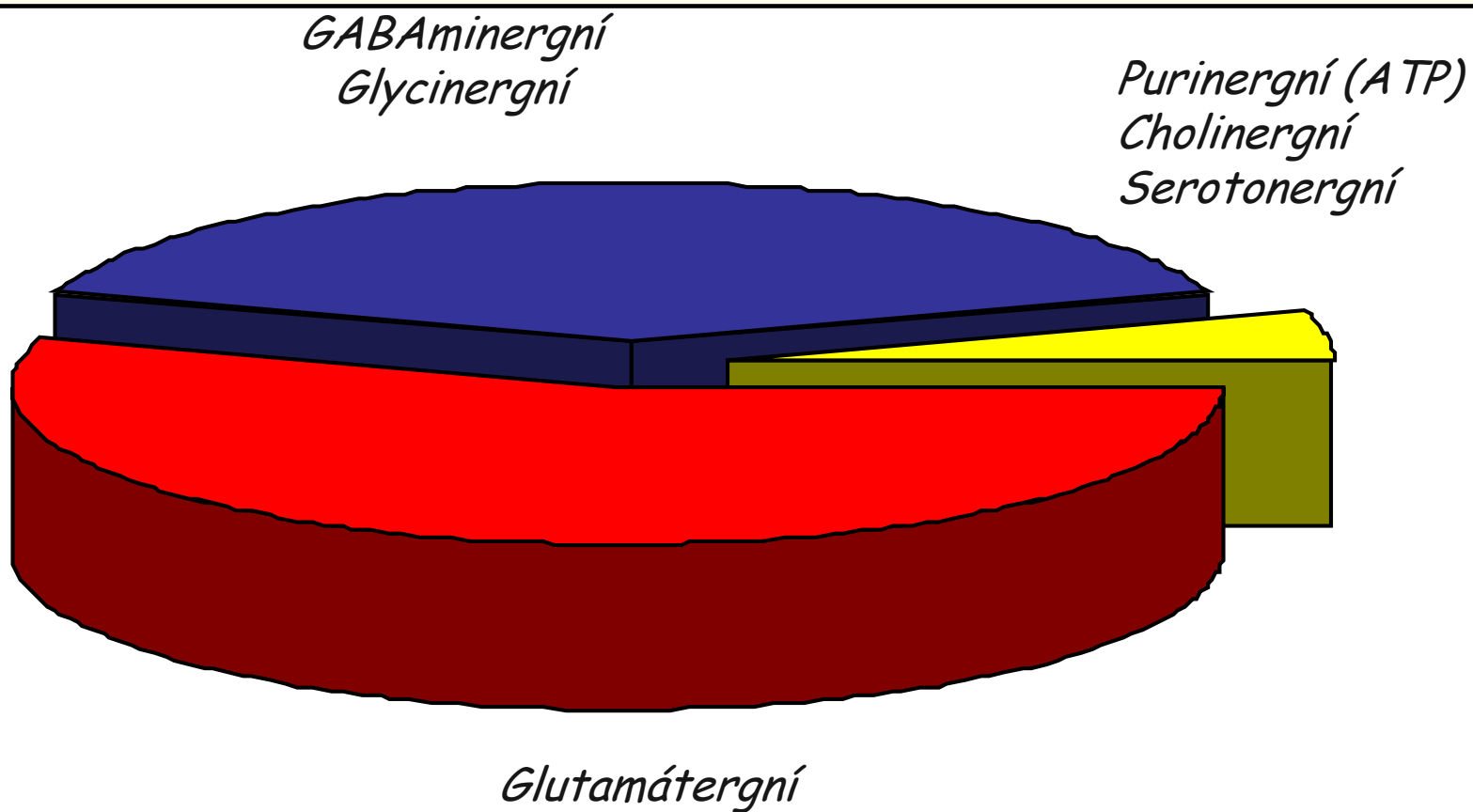
*Ionotropní receptory*

*Metabotropní receptory*

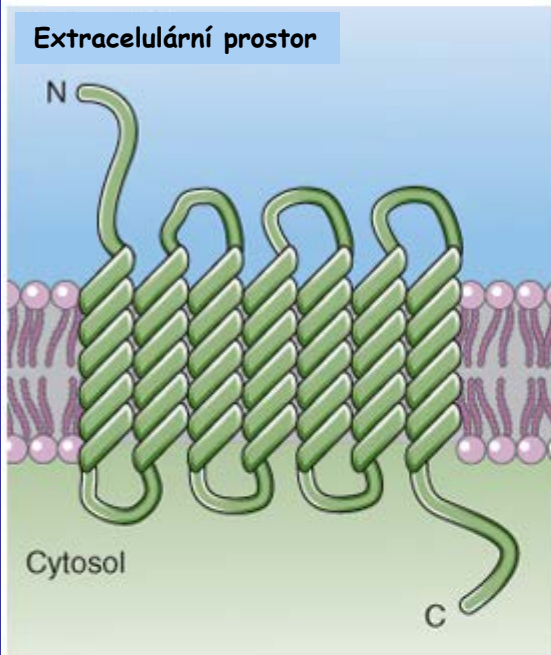


*Lišaj smrtihlav*

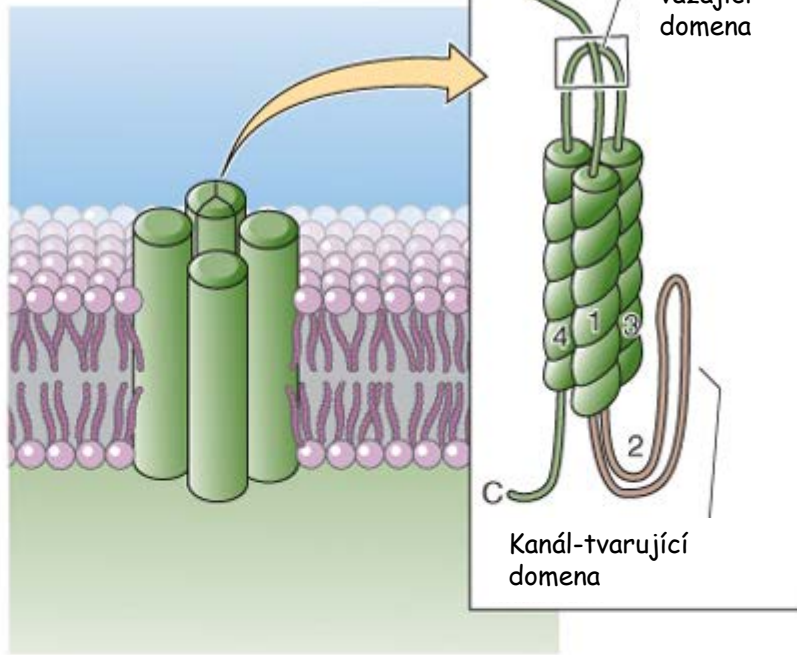
# Zastoupení jednotlivých druhů synapsí v CNS



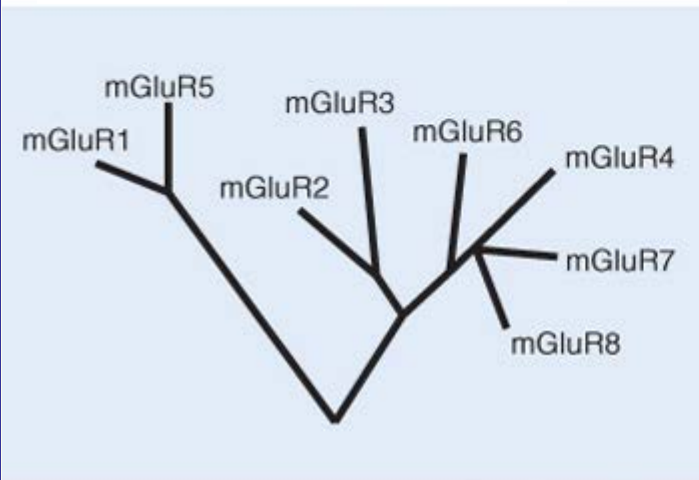
**A METABOTROPNÍ GLUTAMÁTOVÉ RECEPTORY**



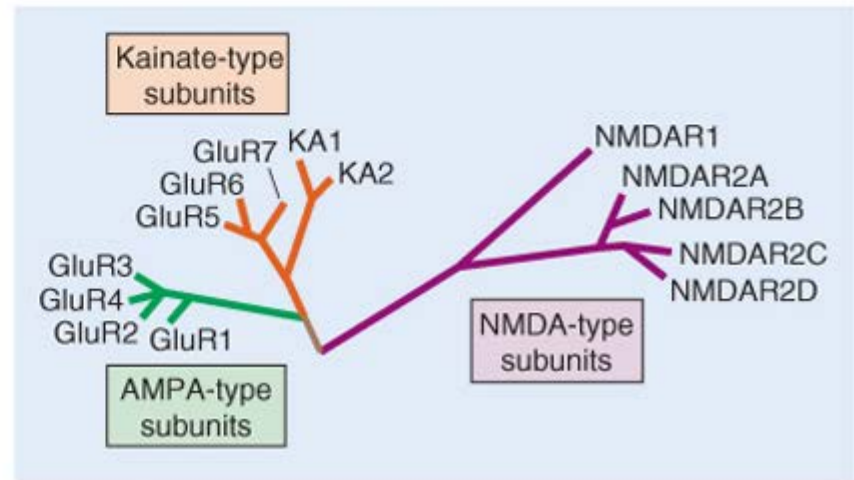
**C IONOTROPNÍ GLUTAMÁTOVÉ RECEPTORY**



**B RODOKMEN METABOTROPNÍCH GLUTAMÁTOVÝCH RECEPTORŮ**

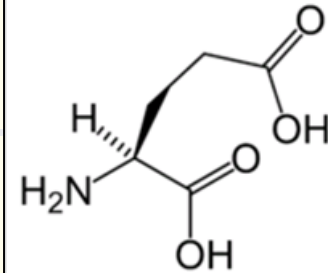


**D RODOKMEN IONOTROPNÍCH GLUTAMÁTOVÝCH RECEPTORŮ**

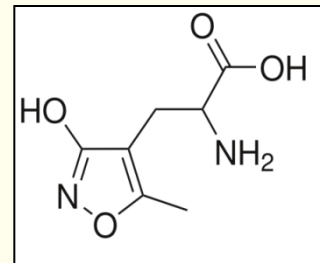


# Ionotropní glutamátové receptory

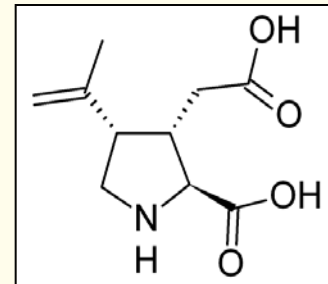
Kys. glutamová



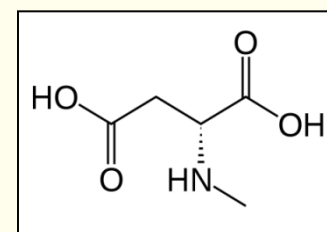
Receptor	Subunit
AMPA	GluR1
	GluR2
	GluR3
	GluR4
Kainate	GluR5
	GluR6
	GluR7
NMDA	KA-1
	KA-2
	NR1
	NR2A
	NR2B
	NR2C
	NR2D
NR3A	
NR3B	



AMPA  
( $\alpha$ -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate)



Kainát



NMDA  
N-methyl-D-aspartát

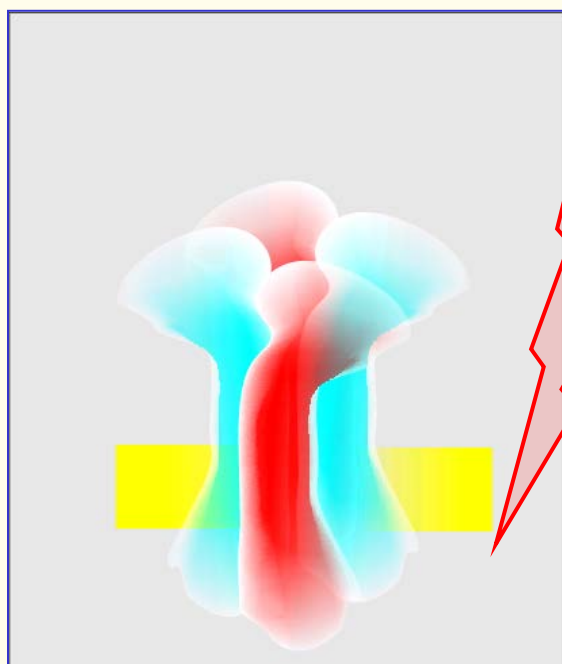
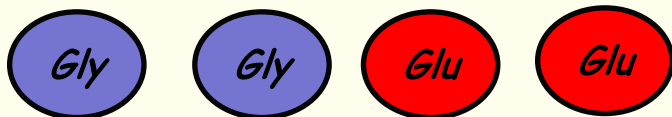


## Metabotropní glutamátové receptory

Skupina	Receptor	Gen	Efekt
1	mGluR1	GRM1	Vzestup $[Ca^{2+}]_i$
	mGluR5	GRM5	Aktivace $K^+$ kanálů;
2	mGluR2	GRM2	Inhibice adenylát cyklázy
	mGluR3	GRM3	
3	mGluR4	GRM4	Aktivace $Ca^{2+}$ kanálů
	mGluR6	GRM6	
	mGluR7	GRM7	
	mGluR8	GRM8	

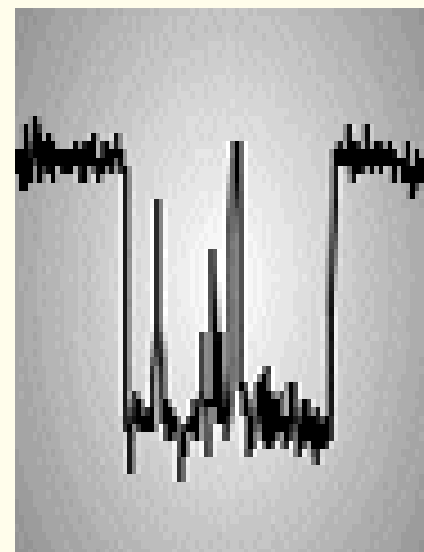
**Umami** je vedle čtyř základních (lidských) chutí (sladká, hořká, slaná a kyselá) pátou chutí. Název je odvozený z japonštiny (*umai*, česky *chutný*, *delikátní*). Specifický chuťový receptor pro umami taste-mGluR4 byl objeven v roce 2000 a vnímá v jídle obsaženou aminokyselinu glutamovou.

# Aktivace NMDA receptoru



Depolarizace

1 pA  
( $10^{-12}$  A)



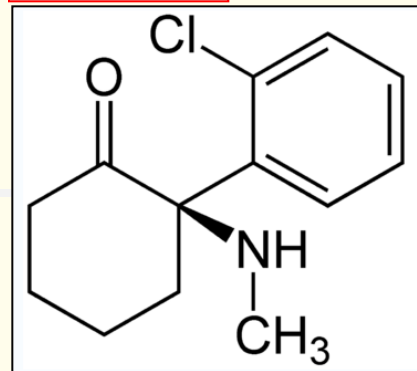
Zavřený stav

Otevřený stav

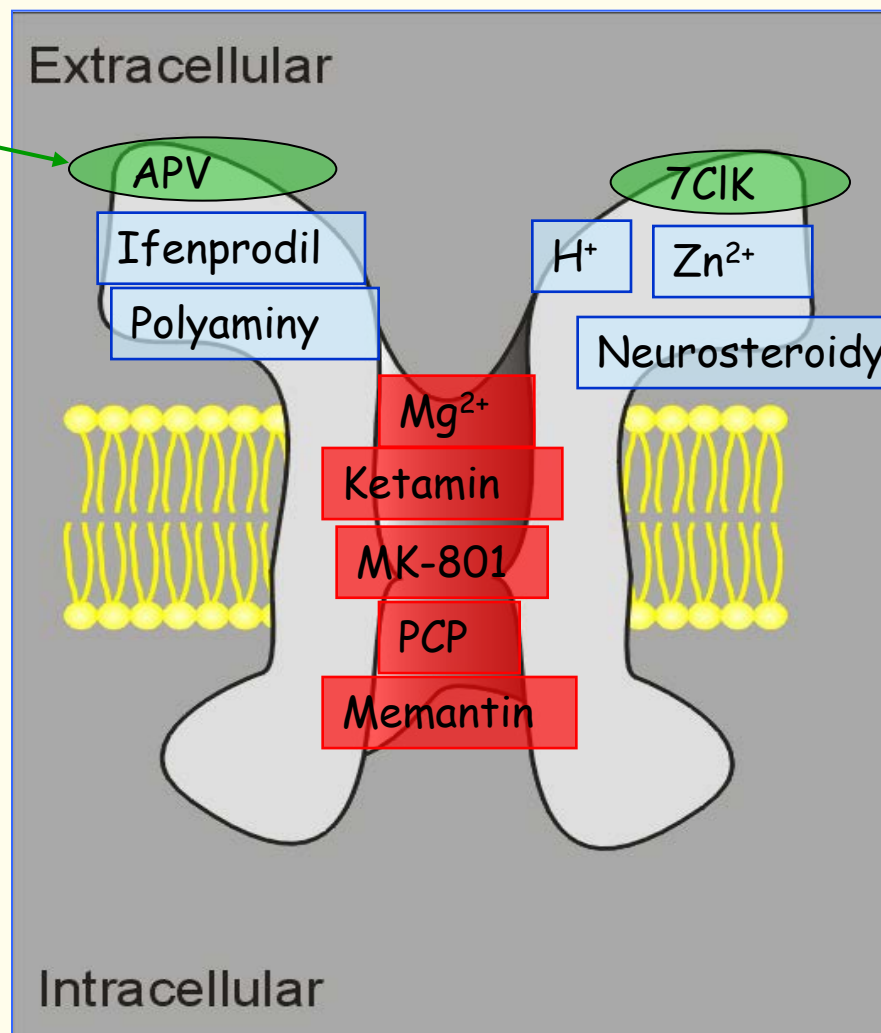
$\uparrow [Ca^{2+}]_i$

# Farmakologie NMDA receptoru

Ketamin



Agonista  
Glutamát  
NMDA  
Koagonista  
Glycin

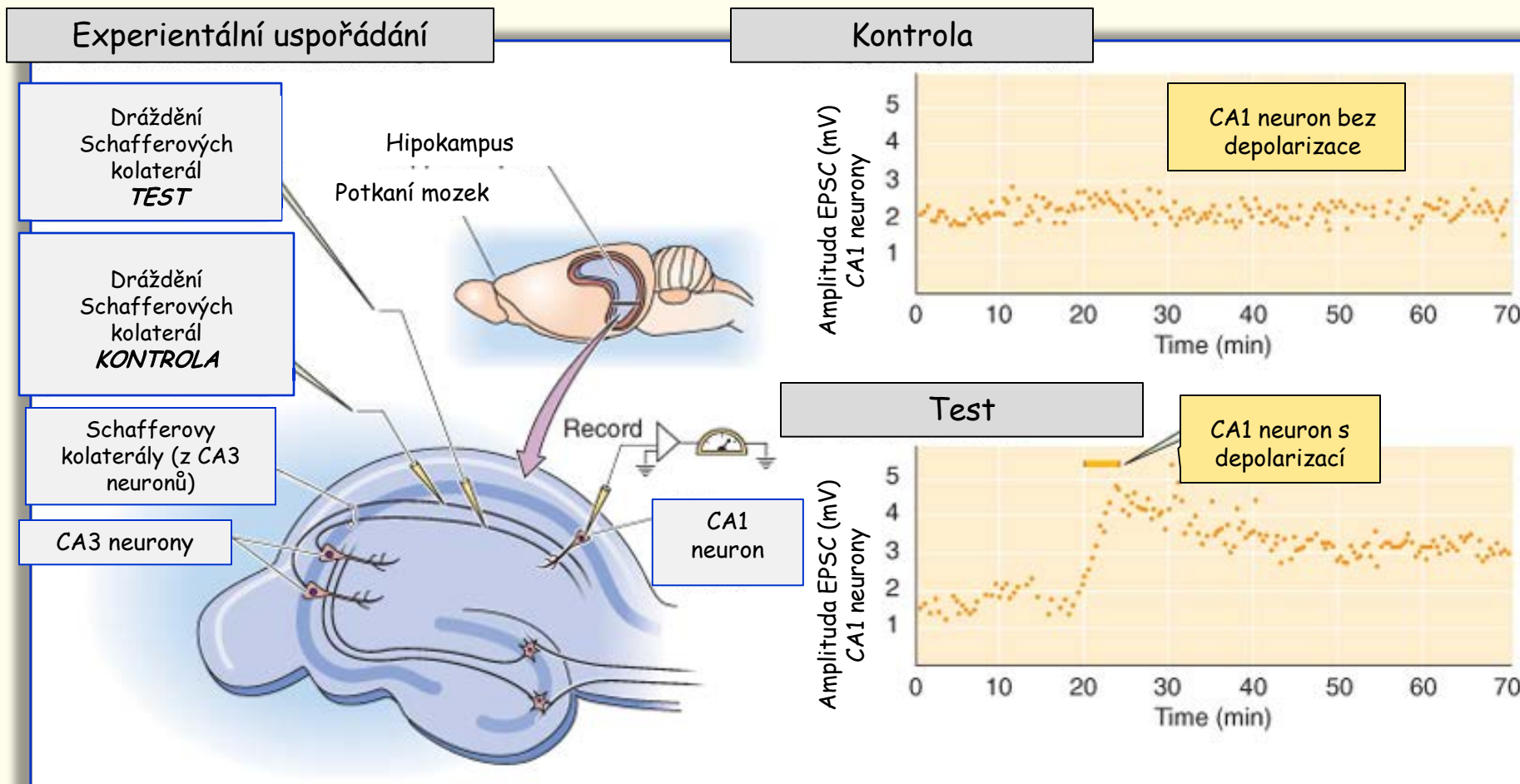


Kompetitivní antagonistista

Nekompetitivní antagonistista

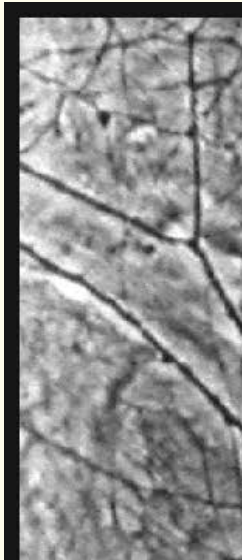
Nekompetitivní antagonistista - blokátor iontového kanálu  
Napětově závislý inhibitor  
Use-dependent inhibitor

# Dlouhodobá potenciace synaptického přenosu LTP

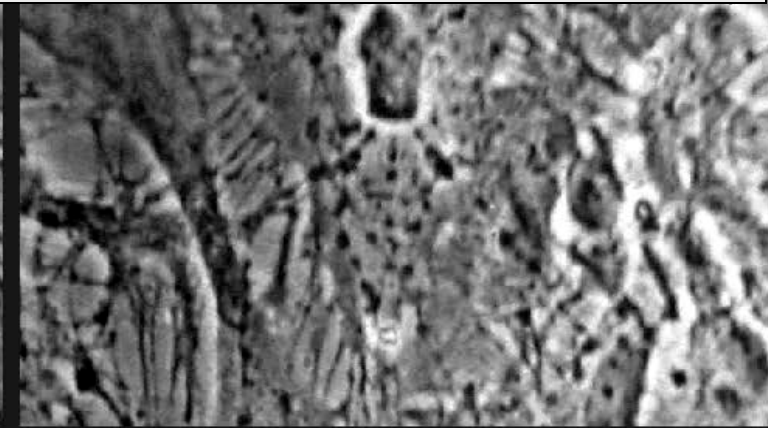
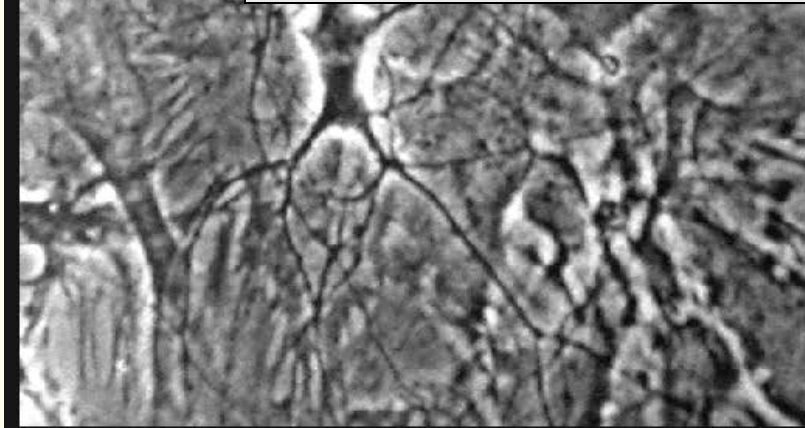
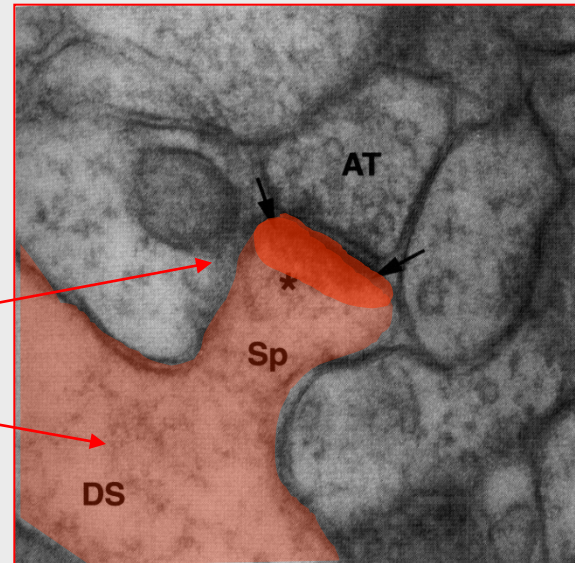


# Excitotoxicita

Syndrom „čínské restaurace“



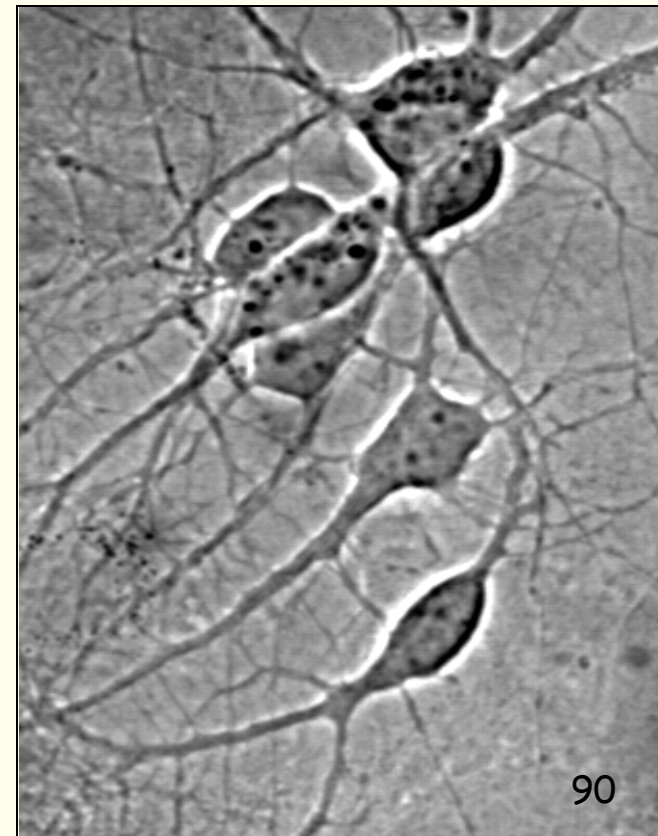
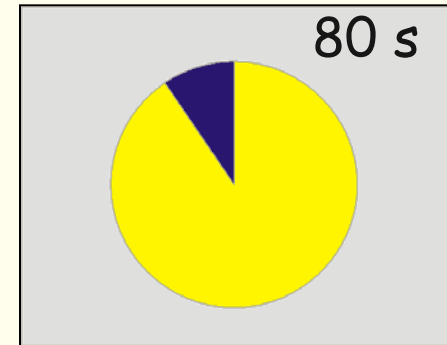
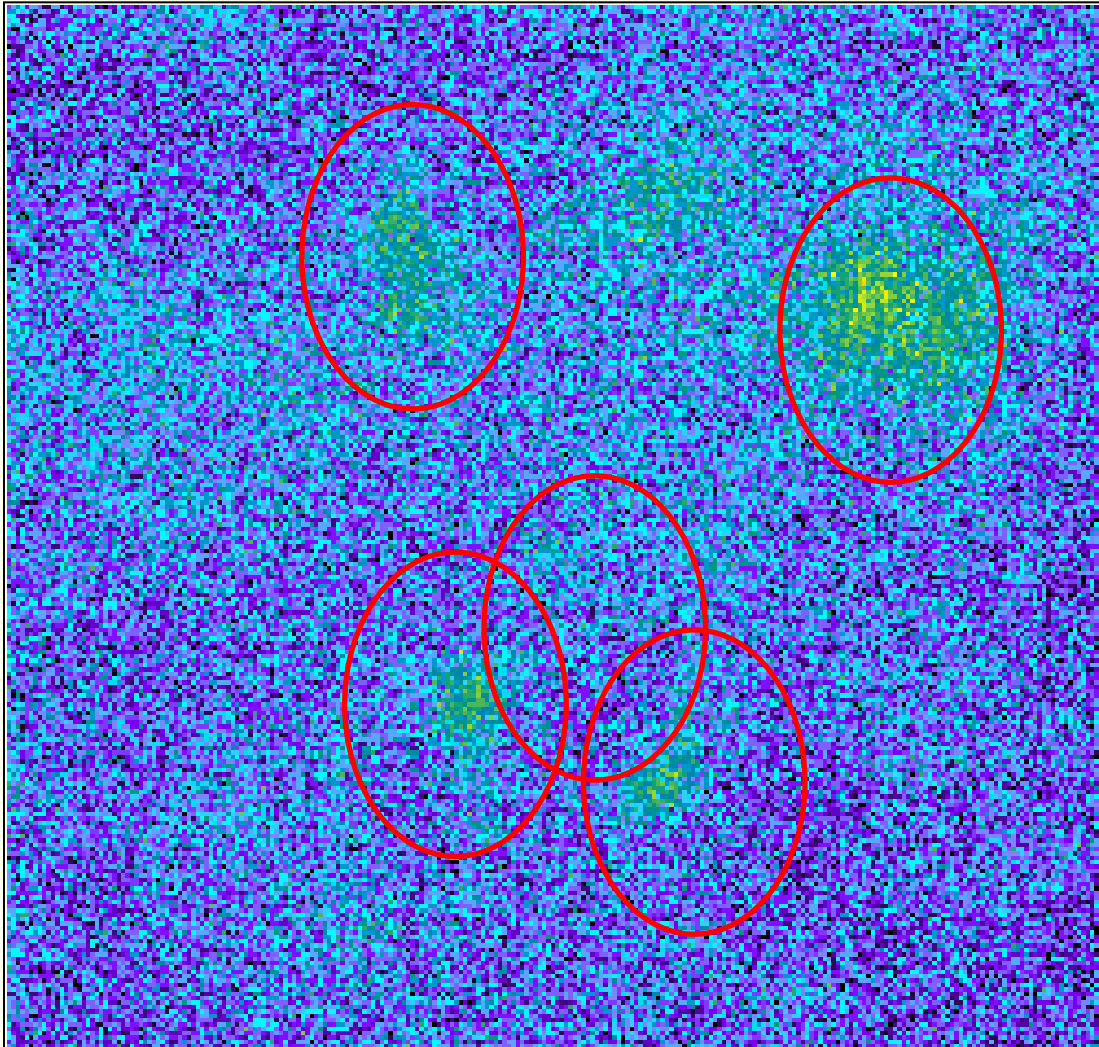
Synaptické receptory  
Mimosynaptické receptory



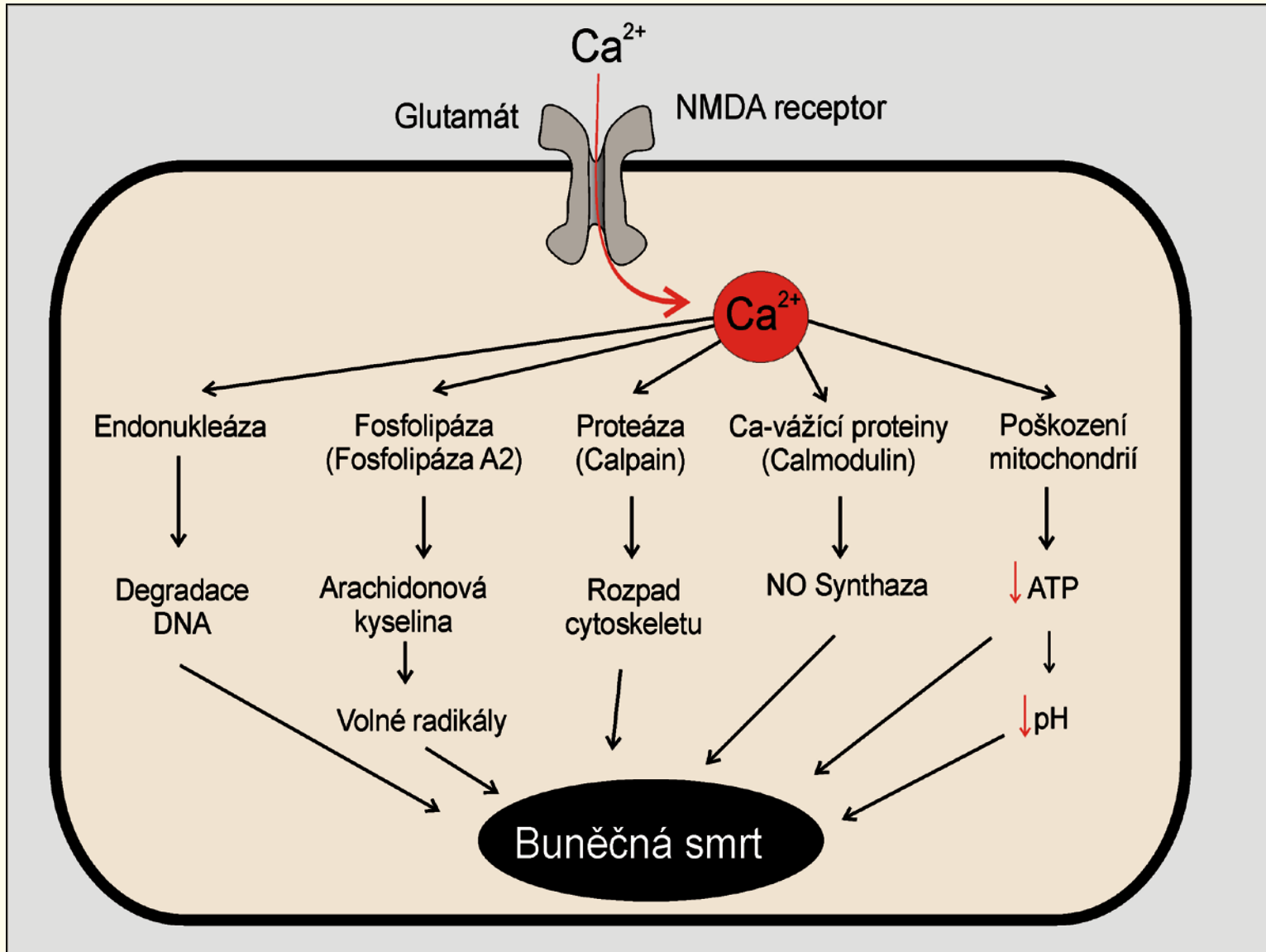


# Vliv glutamátu na intracelulární koncentraci $Ca^{2+}$

100  $\mu$ M glutamátu na 2s



# Mechanismus buněčné smrti





## *"Glutamátergní" teorie vzniku:*

---

### *Výrazná neurodegenerace*

- *Alzheimerova choroba*
- *Důsledky mozkové příhody*
- *Traumatické poškození mozku*
- *Parkinsonova choroba*
- *Tarditivní dyskinezie*
- *Huntingtonova choroba*
- *Amyotrofická laterální skleróza*
- *Olivopontocerebellar degenerace*
- *AIDS*
- *Alergická encefalomyelitida*

### *Další*

- *Epilepsie*
- *Anxieta*
- *Deprese*
- *Schizofrenie*
- *Chronická bolest*
- *Léková závislost*

# Glutamát a patogenéza demence u Alzheimerovy choroby

... patologie >  
chronické zvýšení extracelulární koncentrace glutamátu

Neurodegenerace (ztráta neuronů a synapsí - především ACh)

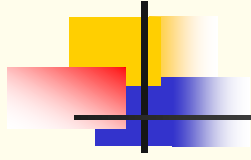
- rozsah poškození
- anatomická struktura - hipokampus, nucleus basalis Meynerti, amygdala, mozková kůra

Nadměrná aktivace  
NMDA receptorů

Alzheimerova  
choroba

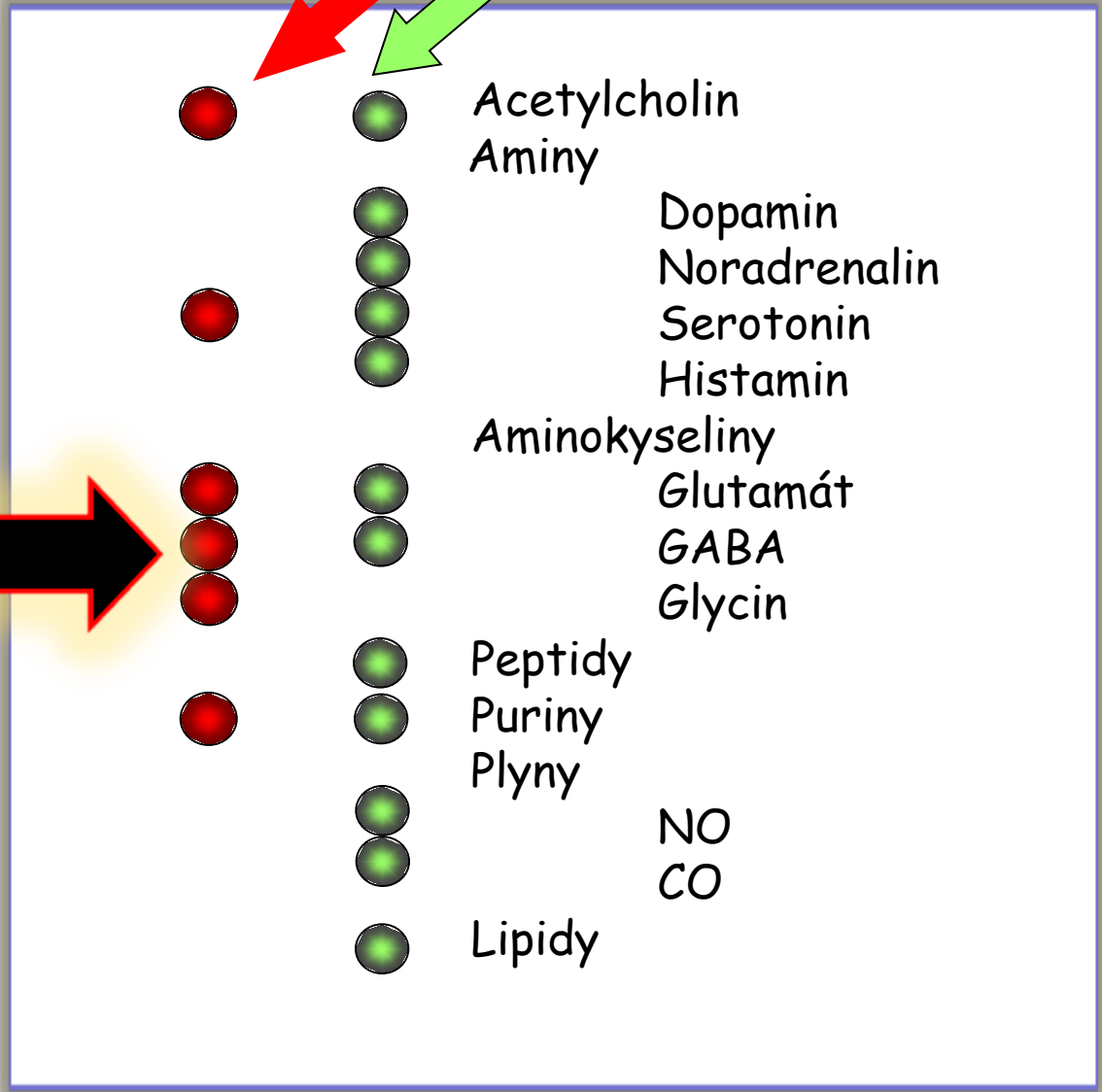
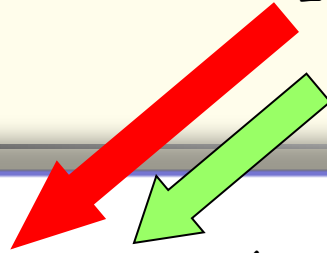
Změněná funkce neuronů  
(především glutamatergických synapsí)





*Ionotropní receptory*

*Metabotropní receptory*

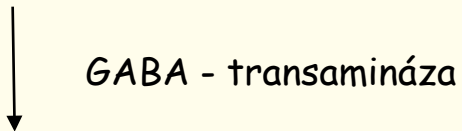
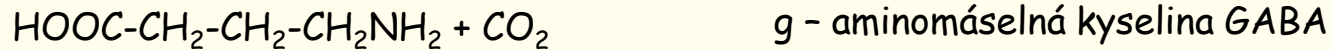
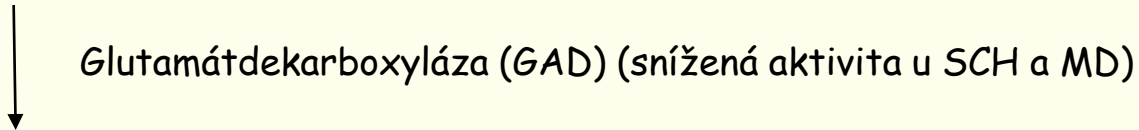
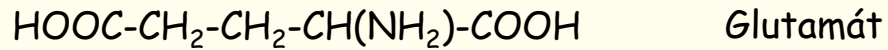






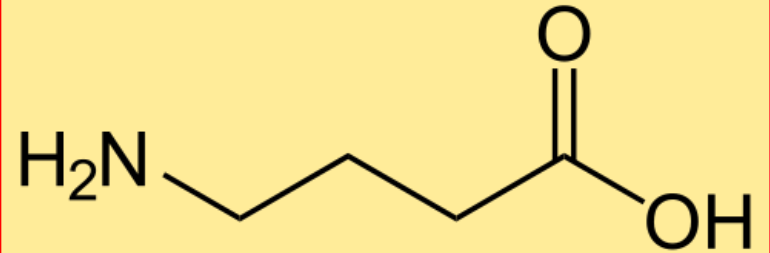
# Metabolismus GABA

---





# *GABA receptor*



$GABA_A$  receptory - ionotropní receptory

$GABA_B$  receptory - metabotropní receptory

- $GABA_{B1}$
- $GABA_{B2}$

Snižují aktivitu adenylát cyklázy  
(snižují  $Ca^{2+}$  vodivost a zvyšují  $K^+$ )

- Některé účinky alkoholu jsou zprostředkovány  $GABA_B$  receptory
- Bolest
- Vývoj CNS

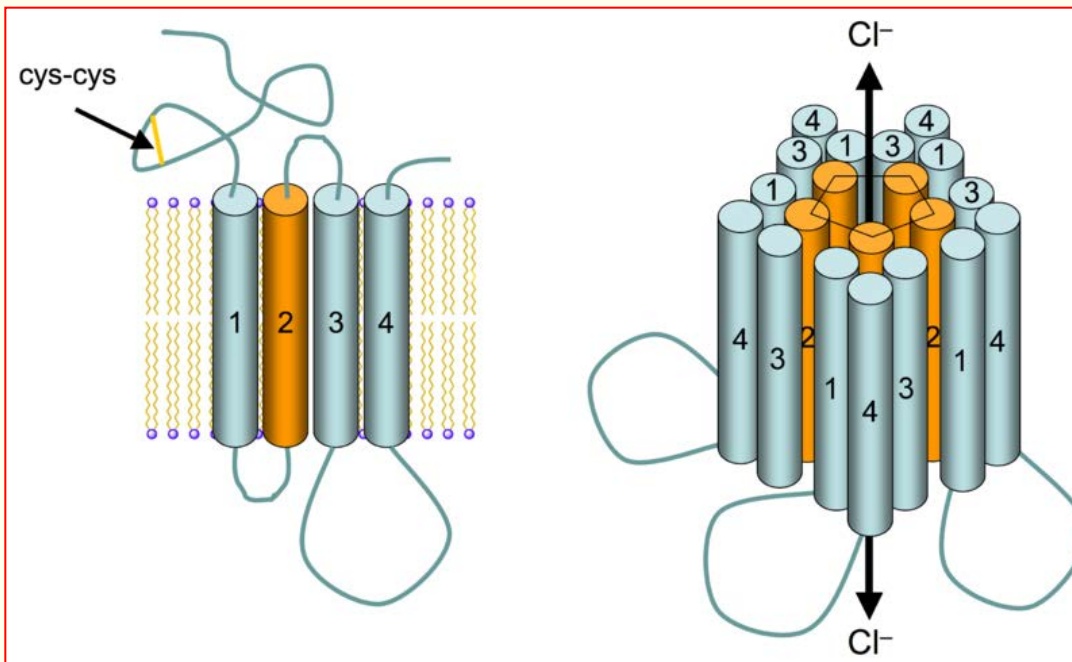
# Iontropni $GABA_A$ receptory

$\alpha$  (alfa) podjednotka (6)  $GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6$   
 $\beta$  (beta) podjednotka (3)  $GABRB1, GABRB2, GABRB3$   
 $\gamma$  (gama) podjednotka (3)  $GABRG1, GABRG2, GABRG3$   
 $\delta$  (delta) podjednotka (3)  $GABRD$   
 $\epsilon$  (epsilon) podjednotka  $GABRE$   
 $\pi$  (pi) podjednotka  $GABRP$   
 $\theta$  (theta) podjednotka  $GABRQ$

19 podjednotek

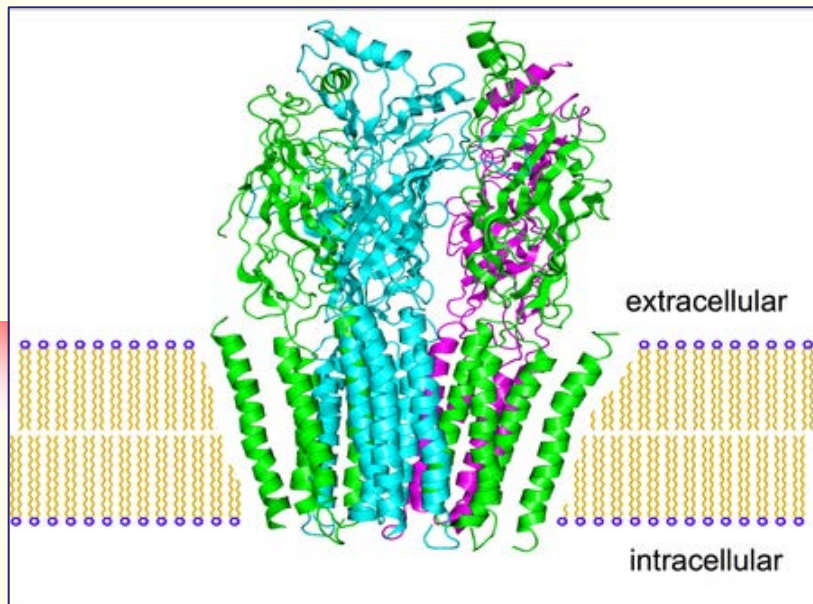
$\rho$  (rho) podjednotka

$GABRR1, GABRR2, GABRR3$  (ty se však nespojují s  $GABRA - Q$  podjednotkami, ale homooligomerizují se navzájem a vytvářejí  $GABA_{A-\rho}$  receptory (dříve  $GABA_C$  receptory) - Vyskytují se v sítnici.



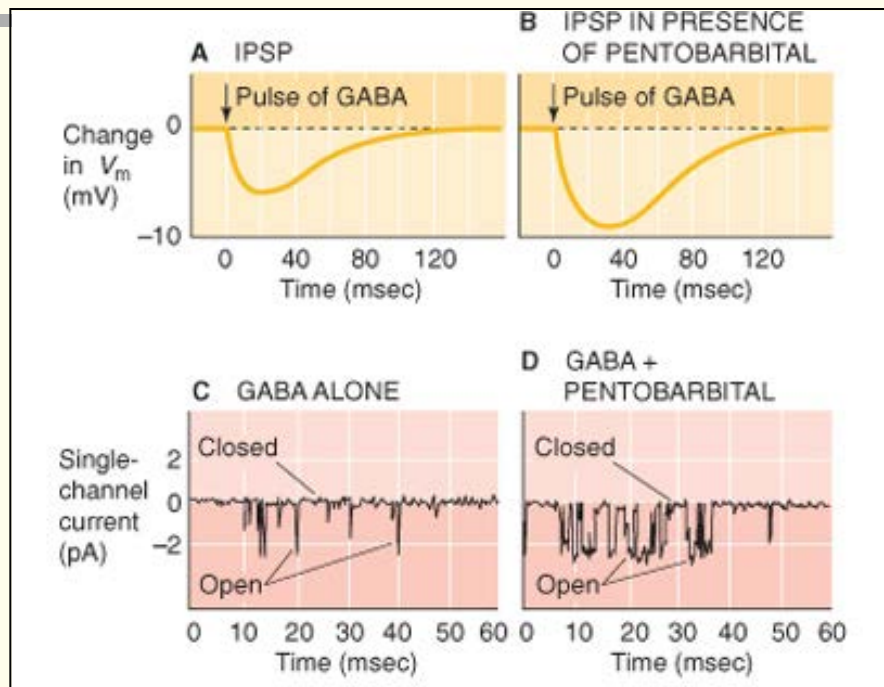
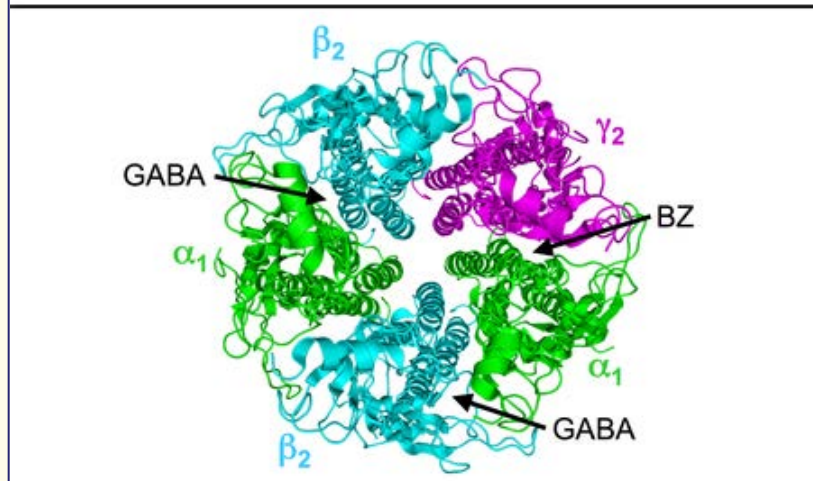
# Iontropni GABA<sub>A</sub> receptory

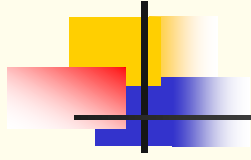
GABA<sub>A</sub> receptory jsou tvořeny pěti podjednotkami - vždy obsahují α a β podjednotky - nejčastější podjednotkové složení je α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>γ



Barbituráty  
Diazepam (Valium)  
Ethanol  
Inhalační anestetika

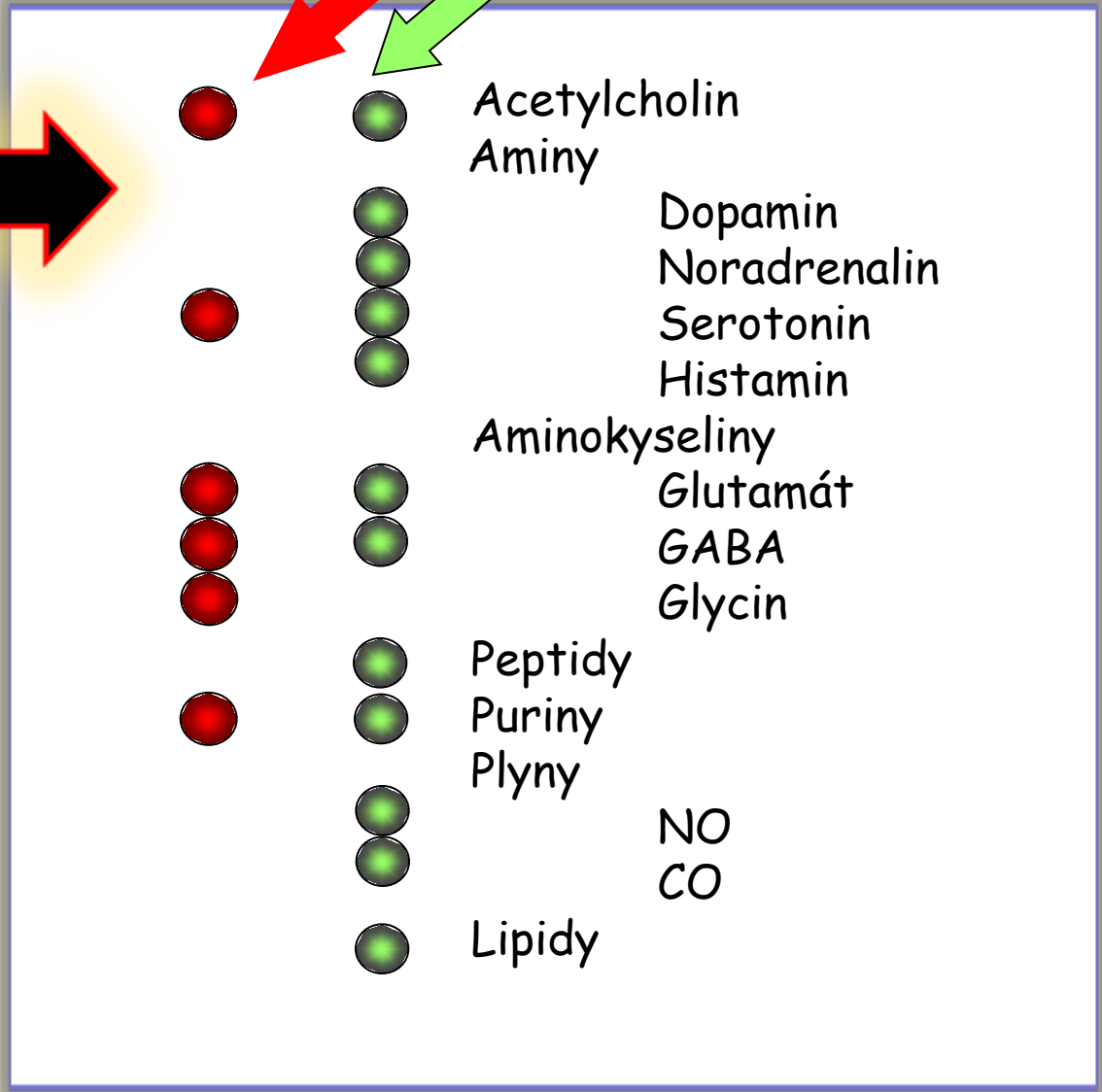
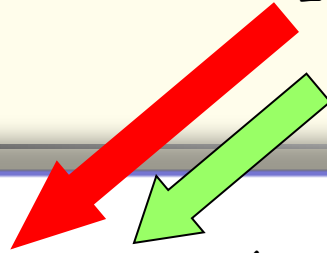
(vliv anxiolytický, hypnotický)





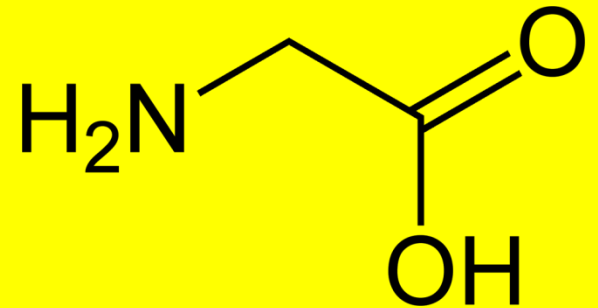
*Ionotropní receptory*

*Metabotropní receptory*





## *Iontropní glycinový receptor*



Glycinový receptor se skládá z pěti podjednotek

$\alpha$ -podjednotka ( $\alpha_{1-4}$ )      *GLRA1, GLRA2, GLRA3, GLRA4*  
(váže glycin)

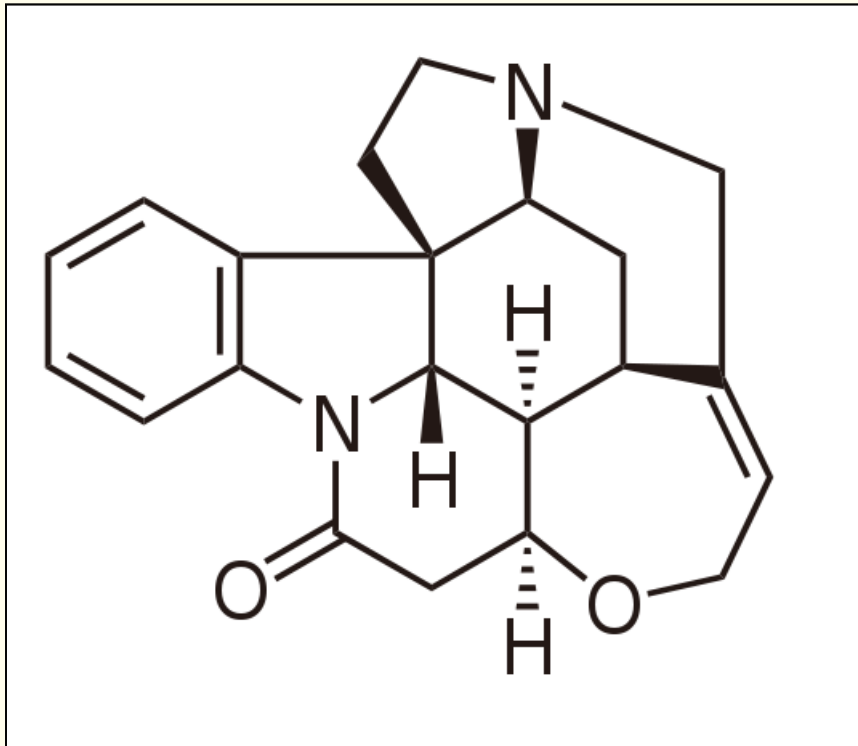
$\beta$ -podjednotka      (*GLRB*)

*Iontový kanál je propustný pro Cl<sup>-</sup>*

*Tento typ receptoru je exprimován především v míše*

*Existují jak čisté glycinergní synapse tak smíšené glycinergní a GABAergní*

# Farmakologie glycinového receptoru

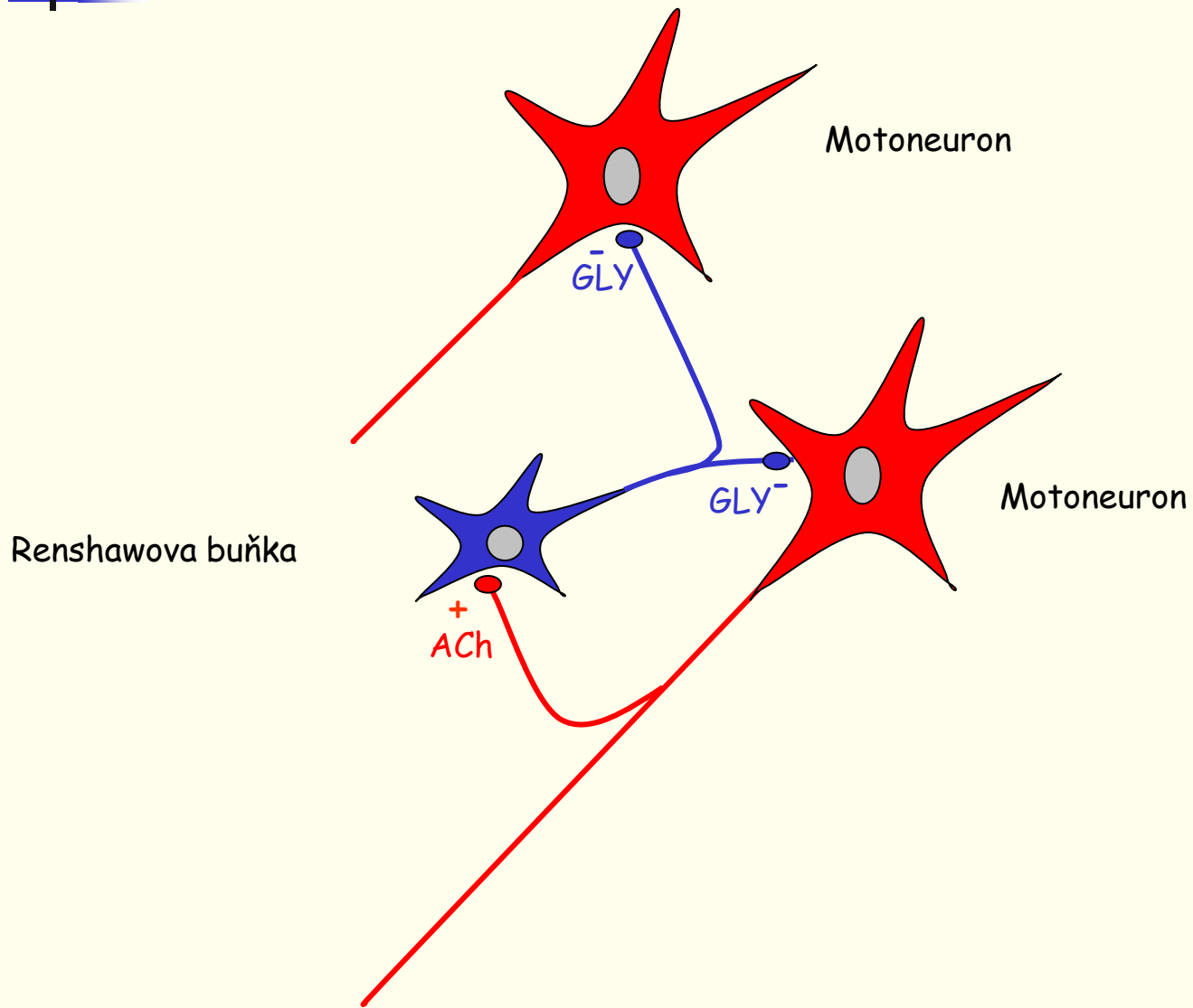


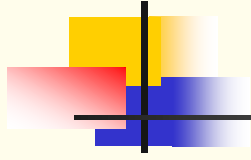
*Strychnin*



*Strychnos nux-vomica L*

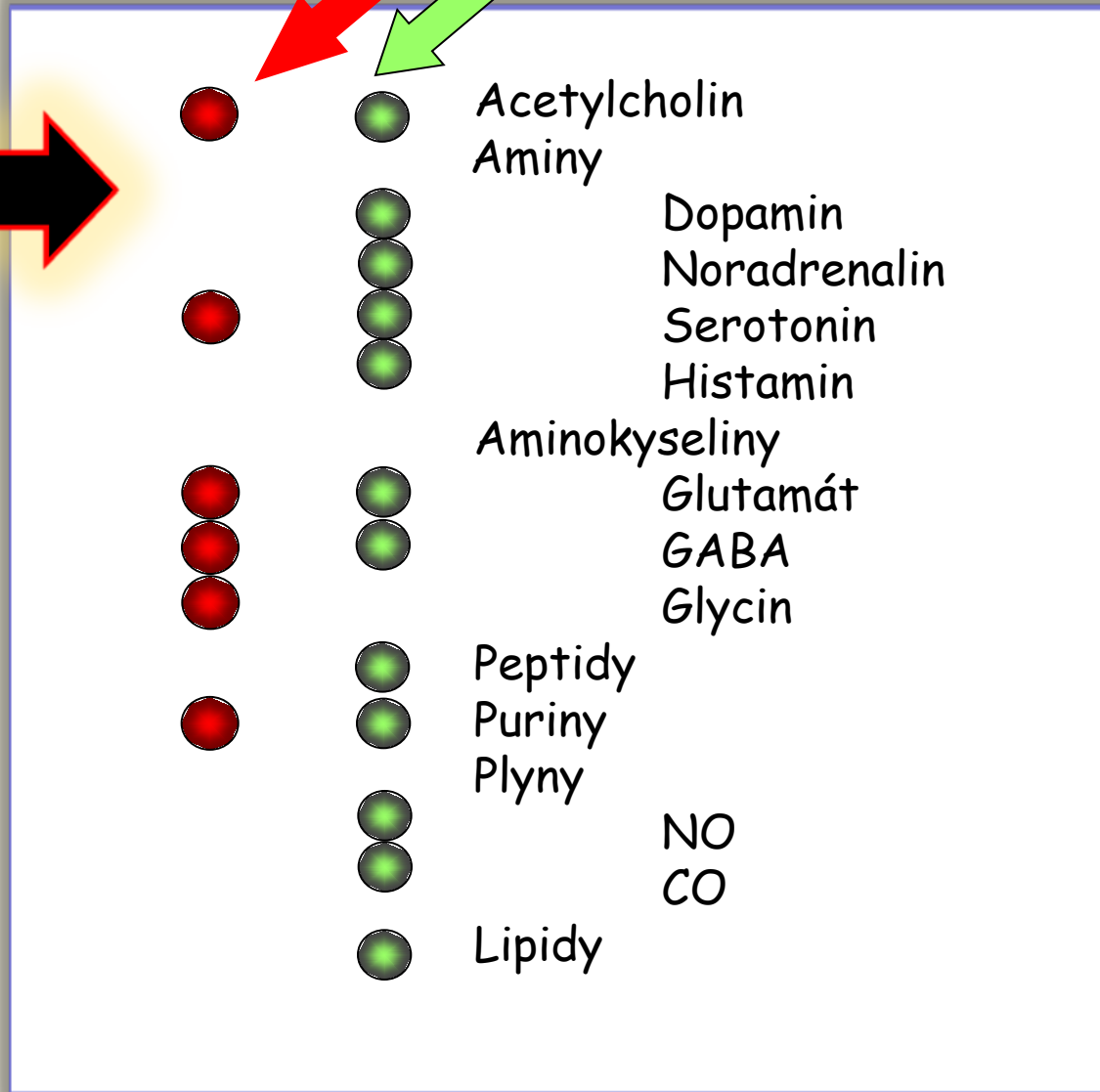
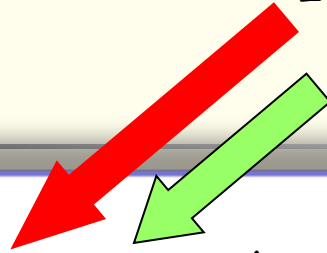
# Vznik křečí po srtrychninu





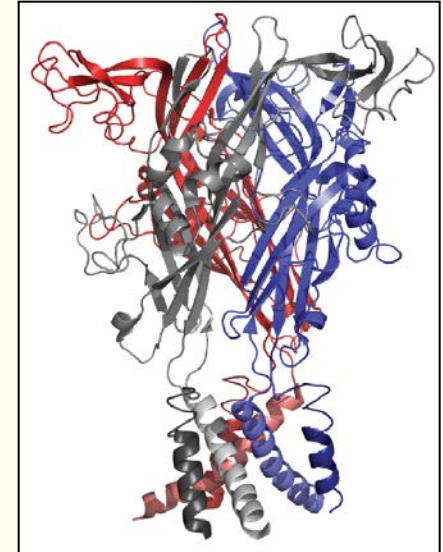
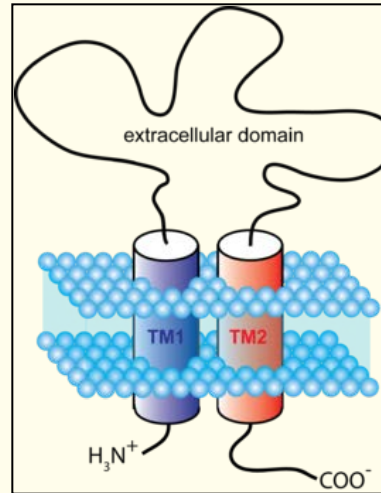
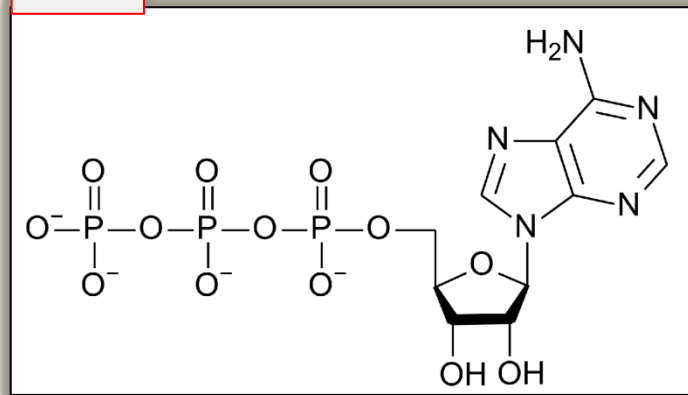
*Ionotropní receptory*

*Metabotropní receptory*



# Purinergní receptory

ATP



## Purinergní receptory

### *Ionotropní receptory -*

(P2X1 - P2X7)

hetero nebo homotrimery; kanál je propustný pro Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>

CNS i PNS

moduluje srdeční činnost, tonus hladkých svalových vláken cév, nocicepce)

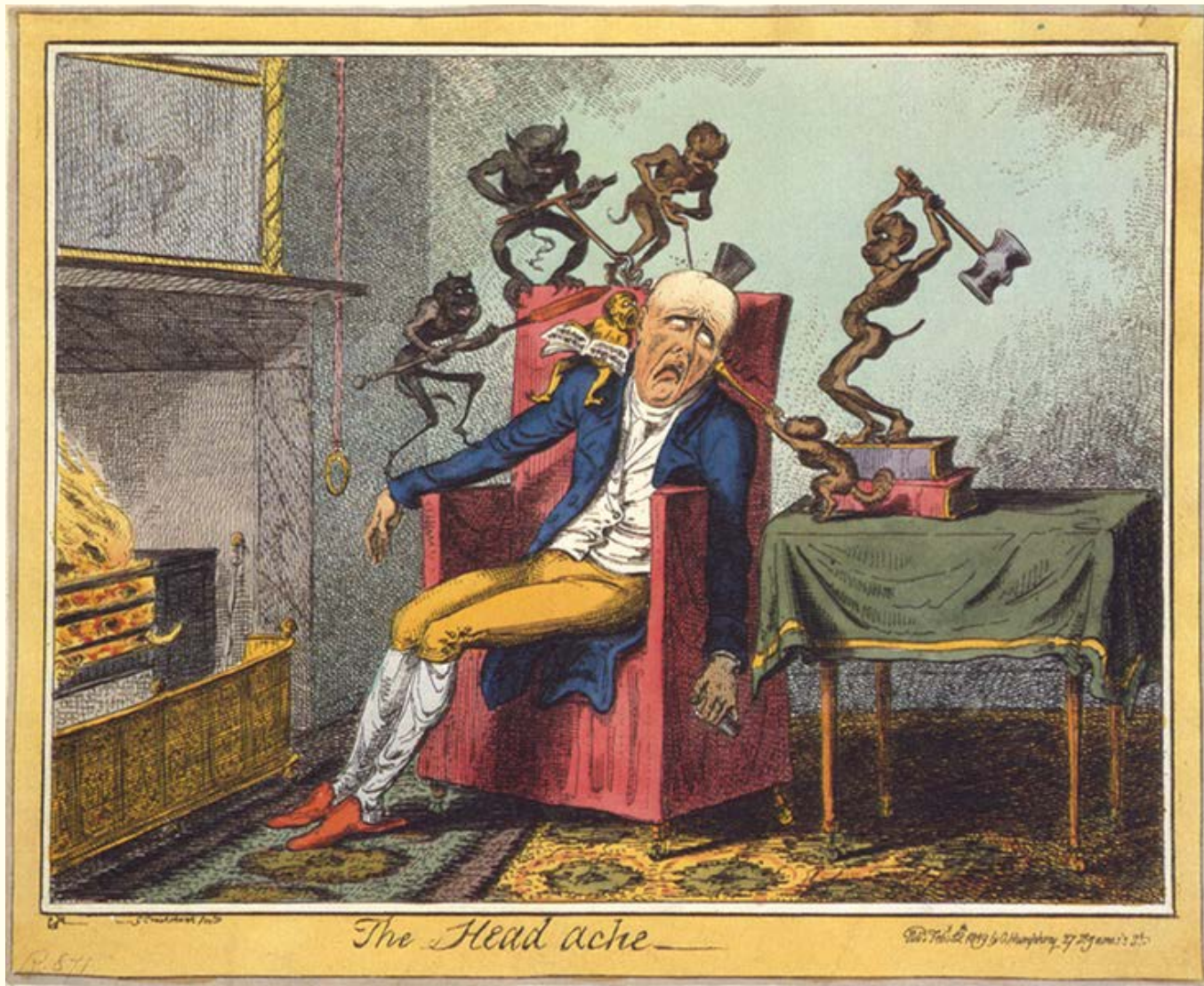
### *Metabotropní receptory -*

(P2Y1 -P2Y15; jen některé u člověka, ↑Ca<sup>2+</sup> nebo ↑↓cAMP

CNS? PNS pravděpodobně společně s noradrenalinem)



# Děkuji za pozornost



... a jestli máte pocit, že byste rádi  
studovali iontové kanály - tak vám  
pomůžeme.

[vyklicky@biomed.cas.cz](mailto:vyklicky@biomed.cas.cz)



Bohužel, Vaše Alzheimerova choroba pokročila natolik,  
že zapomínáte zavírat glutamátové kanály !!!