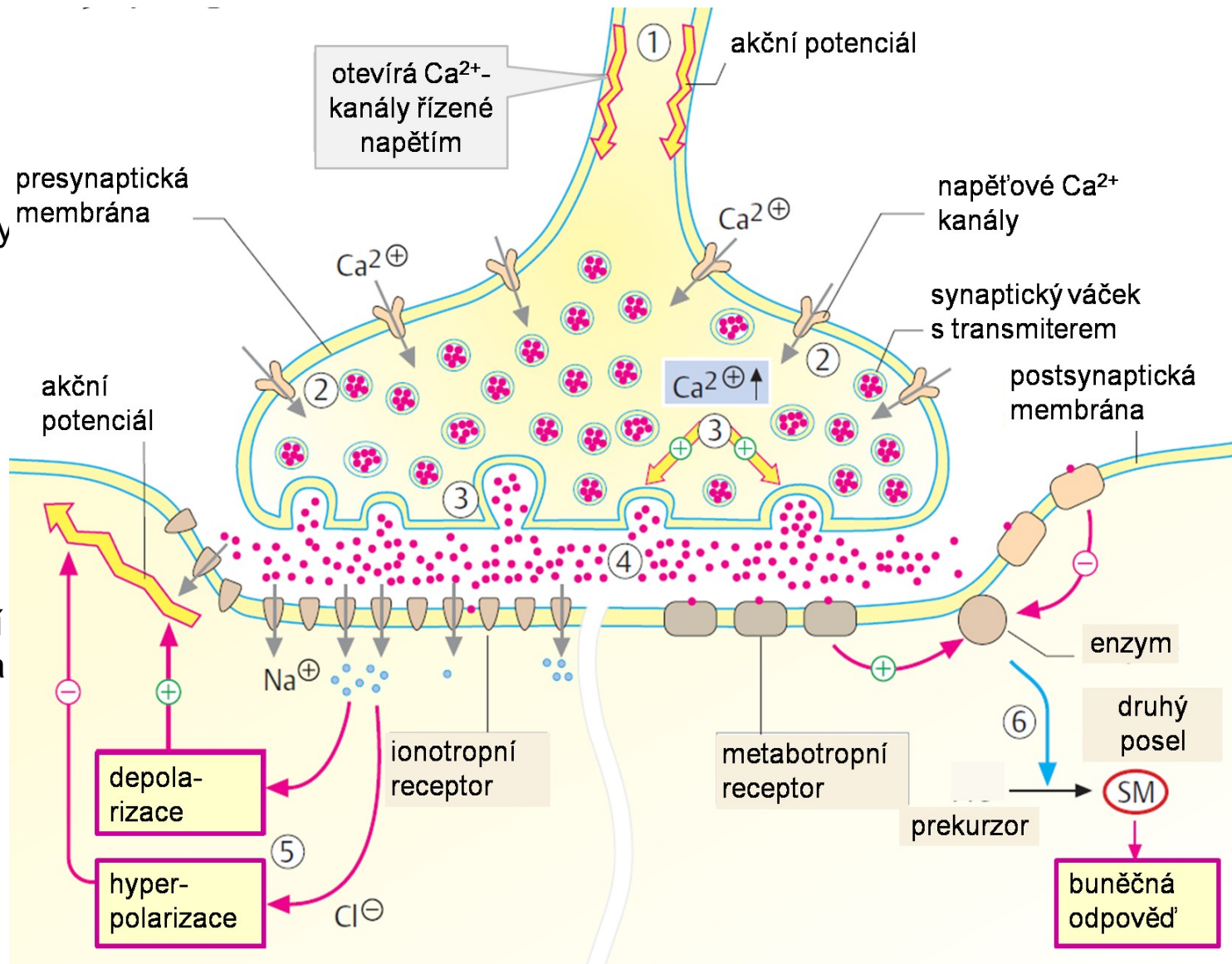


**Biochemie nervového
systému, vidění a smyslů.
Metabolizmus oka.
Mitochondriální nemoci.**

Synapse – přenos vzruchu II.

- ① akční potenciál na presynaptickou membránu
- ② otevření napětím řízených Ca^{2+} -kanálů
- ③ uvolněné Ca^{2+} ionty vyvolají exocytózu neurotransmiteru
- ④ vyloučení neurotransmiteru
! každý neuron vylučuje **pouze jeden druh NT**
- ⑤ depolarizace membrány → vyvolání akčního potenciálu na povrchu post-synaptické b.
- ⑥ zcela odlišný účinek vykazují metabotropní receptory – interakce s G-proteiny



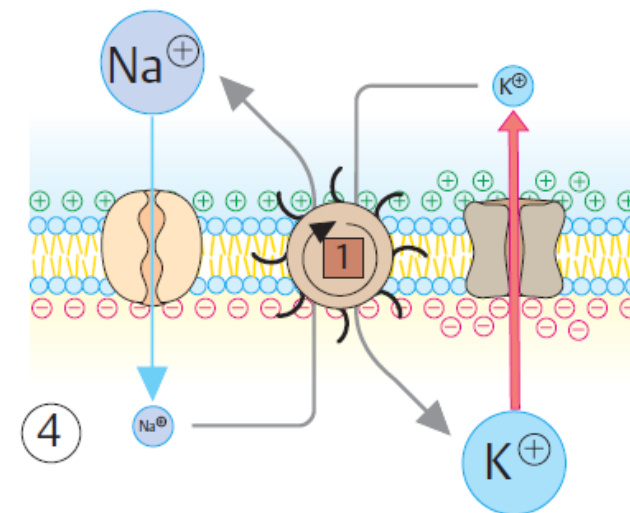
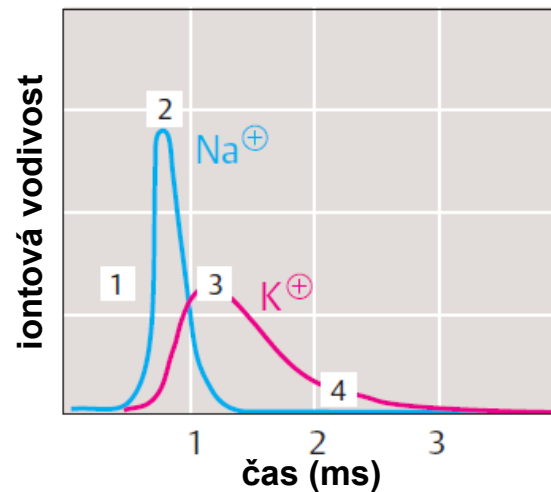
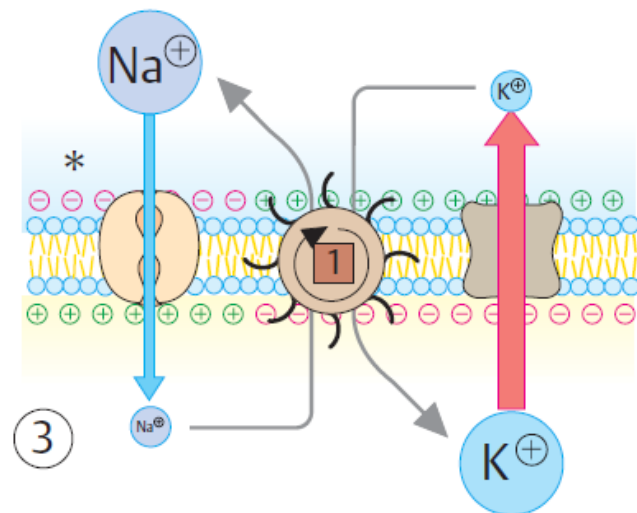
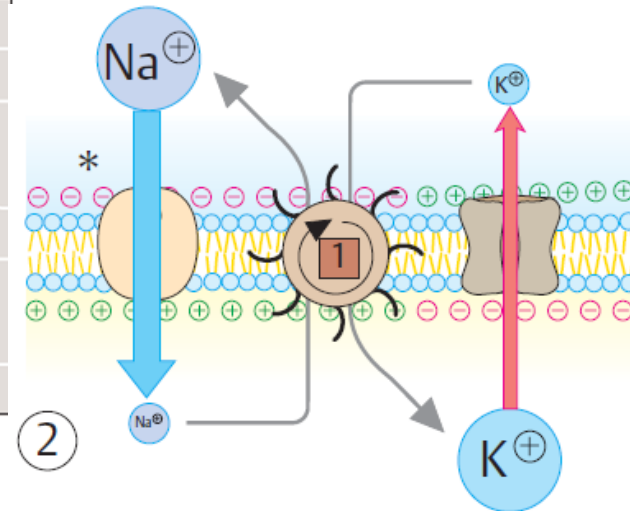
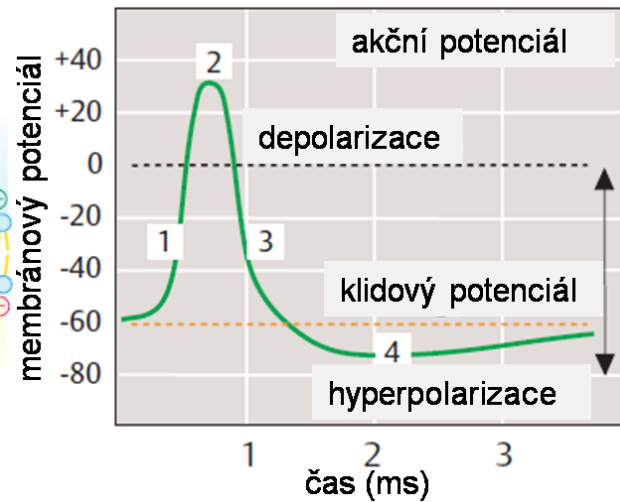
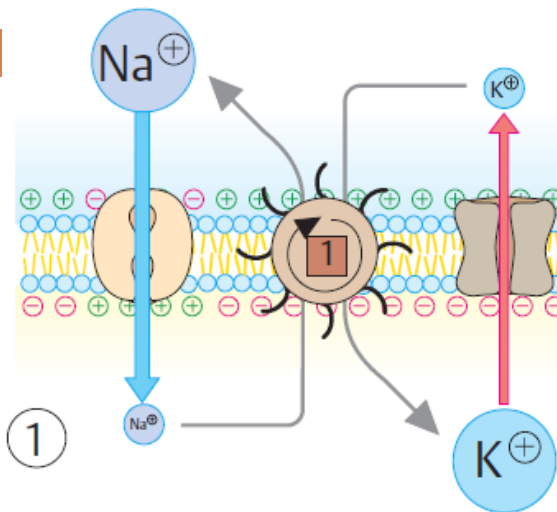
Přenos vzruchu

- **3 typy neuronů dle funkce:**
 - ▣ Aferentní - transportují impulsy z periferií do CNS (senzorické)
 - ▣ Eferentní - vedou impulsy z CNS do svalů a žláz (motorické)
 - ▣ Interneurony - převážně v CNS, spojují neurony s neurony

Akční potenciál

- = tvorba a přenos nervového vzruchu
- nervový vzruch – elektrický signál, který je tvořen tokem iontů přes plazmatickou membránu neuronu
- membránový potenciál
 - ▣ uvnitř buňky – vysoká konc. K^+ (nízká konc. Na^+)
- Na^+/K^+ -ATPáza – tzv. sodíková pumpa vyžadující ATP
 - ▣ iniciace vzruchu – důležitá úloha – pasivní průchod K^+ plazmat. membránou

Akční potenciál



* změna náboje membrány

Neurotransmitery

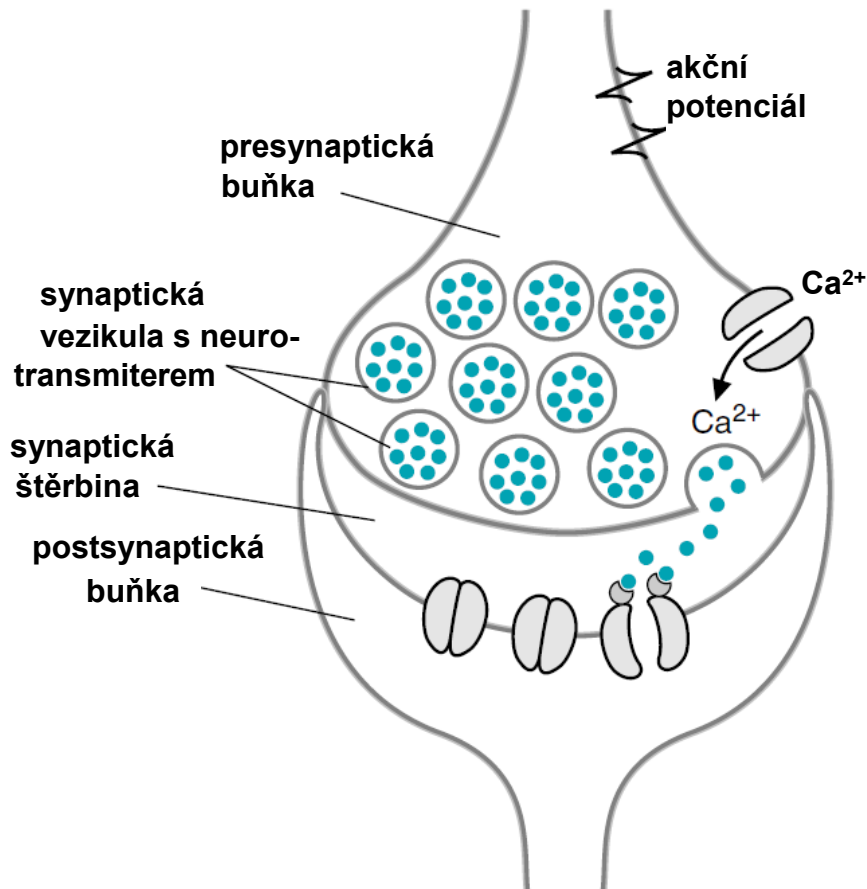
„small nitrogen-containing molecules“

- glutamát
- GABA
- glycin
- acetylcholin
- dopamin
- noradrenalin
- serotonin
- histamin
- adrenalin
- aspartát

Neuropeptidy

- obecně malé peptidy, které jsou syntetizovány v CNS
 - ▣ endorfiny
 - ▣ růstové hormony a TSH („thyroid-stimulating hormone“)

Osud neurotransmiterů



- **biosyntéza NT** – v cytoplazmě presynaptických nervových zakončení (AMK + E)
- **akční potenciál** – v pre-synaptickém neuronu - vylučování obsahu váčků do synapt. štěrbiny exocytózou (Ca²⁺)
- **účinek** – NT se váže na specifické receptory na postsynaptické membráně
- **rychlé ukončení účinku** – NT je degradován nebo zpětně vychytáván presynaptickými buňkami nebo gliovými buňkami či enzymaticky inaktivován v synapt. štěrbíně

Excitační AMK

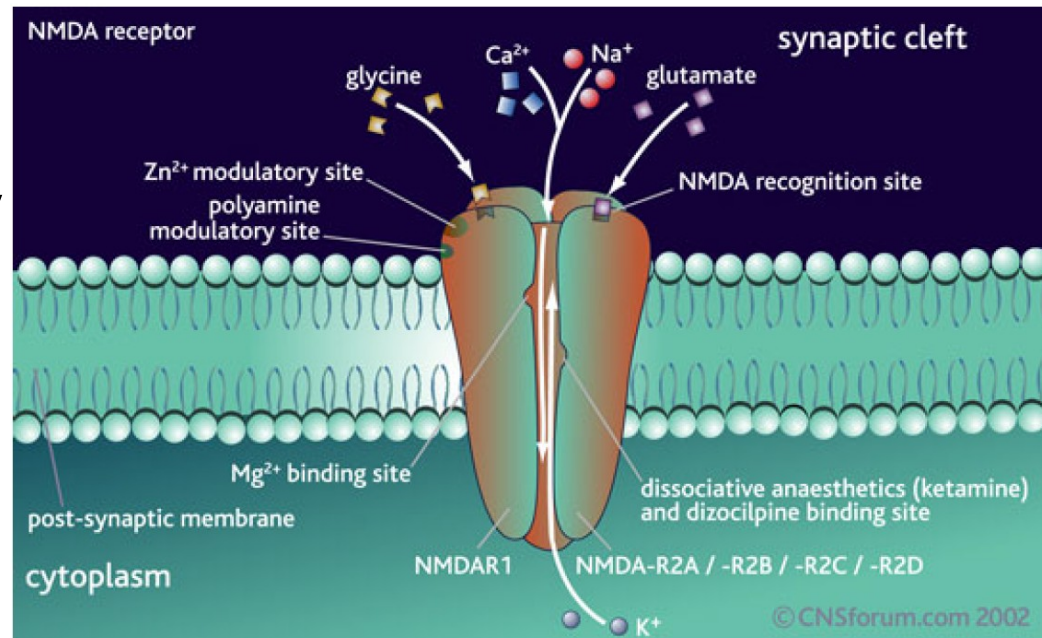
receptory pro excitační AMK:

□ **ionotropní** – podtypy dle selektivních agonistů:

- **NMDA** – (N-metyl-D-asparagová kys.)
- **AMPA** – (amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazolpropionová kys.)
- **KA receptory** – (kainátové receptory, kainová kys.)

□ **metabotropní**

- stimulace fosfolipázy C
- inhibice adenylátcyklázy a regulace specifických Ca^{2+} a K^{+} kanálů



Glutamátová synapse

- glutamát - excitační neurotransmitter
- syntetizován přímo v neuronech z prekurzorových molekul
 - glutamin – tvořen gliovými buňkami



vychytáván neurony a přeměněn na glutamát

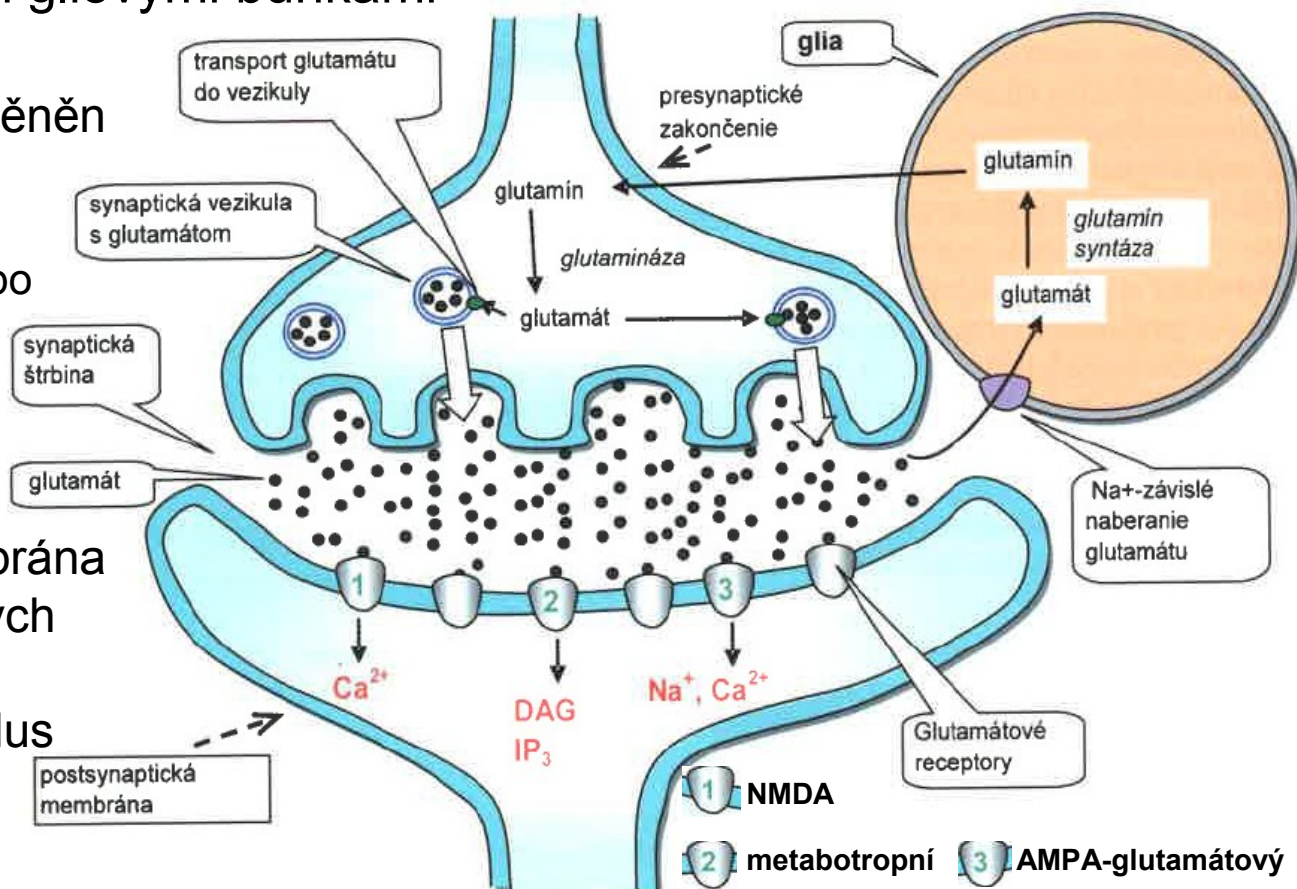
takto tvořeno 80 % glutamátu (alternativa – syntéza z Glc nebo 2-oxoglutarátu)

uskladnění – vezikuly

odstranění – vysokoafinitní

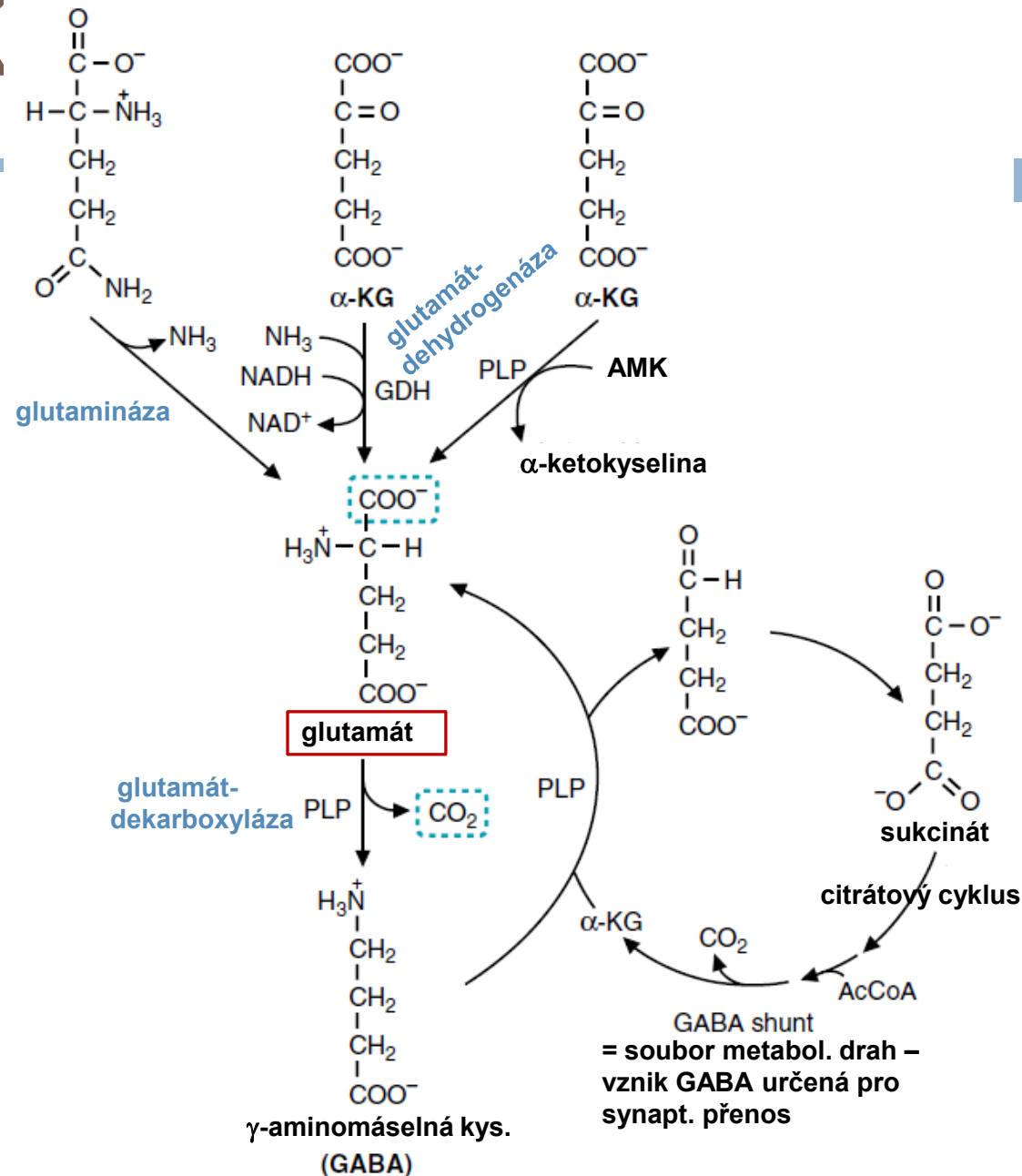
transportéry pro excitační AMK – presynaptická membrána a membrány okolních gliových buněk

= glutamát-glutaminový cyklus



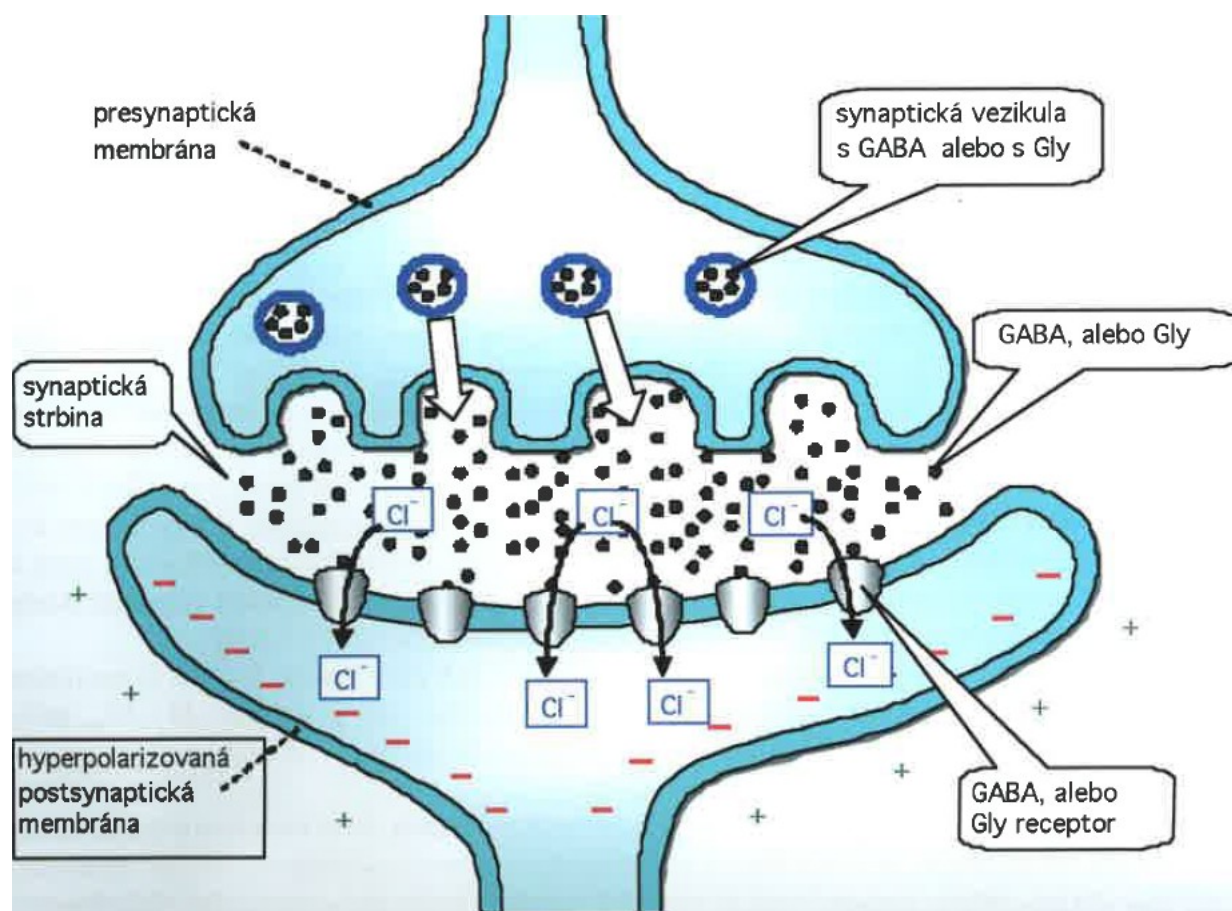
Inhibiční AMK

- GABA – hlavní inhibiční NT
- syntéza GABA – z glutamátu (prekurzor Glc, Pyr)
kofaktor – PLP (z vit. B₆)
→ nedostatek vit. B₆ – snížení koncentrace GABA v mozku → ztráta synaptické inhibice
- ! inhibičně působící GABA – syntetizována z látky, která jinde působí jako excitační transmitter



GABA-ergní synapse

- vytvořená GABA – plněna do váčků pomocí vezikulárního transportéru pro GABA
- po výlevu – GABA vychytávána ze synaptické štěrby (neurony n. přilehlé glie); transport vyžaduje přítomnost extracelulárního Na^+ a Cl^-

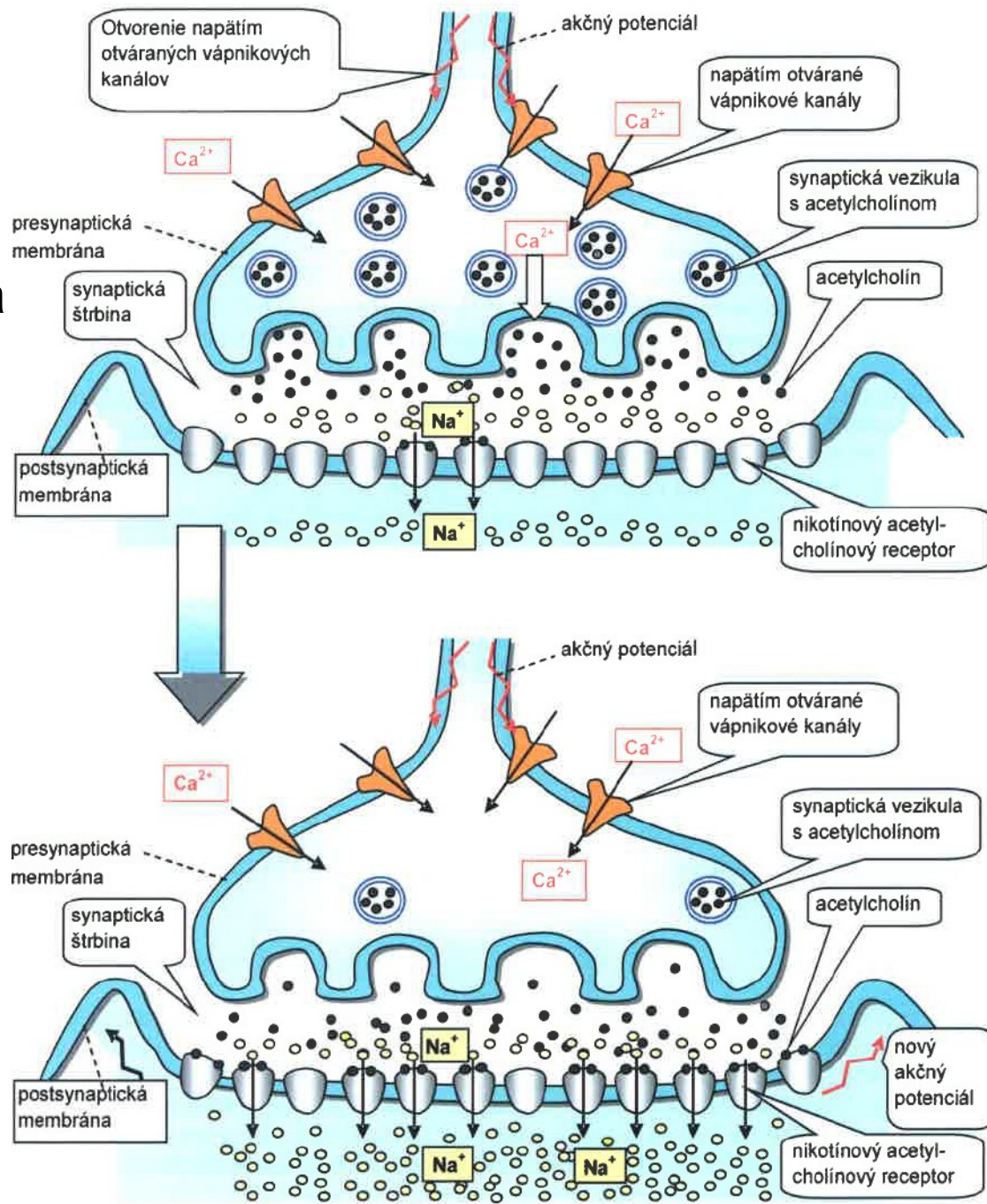


Acetylcholin

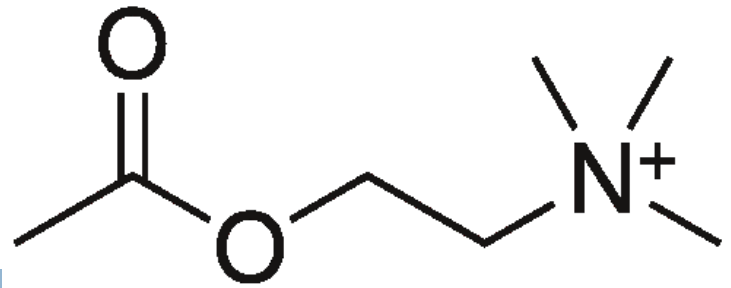
- první objevený NT
- syntetizován z acetylCoA a cholinu v presynaptickém zakončení (cytozolový *E*-cholinacetyl transferáza)
- cholin – z plazmy; transport závislý na Na^+ . Potřebný acetylCoA - z pyruvátu, přímo v nervové b. (glykolýza)

uskladnění – syntetizovaný acetylcholin – ve vezikulách

po vyplavení – rychlý rozklad na neaktivní metabolity (acetát a cholin; *E*-acetylcholinesteráza). Cholin se transportuje zpět do synaptického zakončení



Acetylcholin



- neurodegenerativní změny cholinergních neuronů – závažné patologické stavy
- cholinergní dráhy- především modulační vstupní cesty ke kortikálním a hippokampálním neuronům
- → farmaka blokující acetylcholinesterázu zlepšují výkon v paměťových a učebních úlohách a mohou částečně zmírnit následky lézí některých oblastí předního mozku
- **Alzheimerova ch.** – degenerace cholinergních neuronů v obl. bazálních jader předního mozku (= progresivní ztráta intelektu)

Nikotinové acetylcholinové receptory

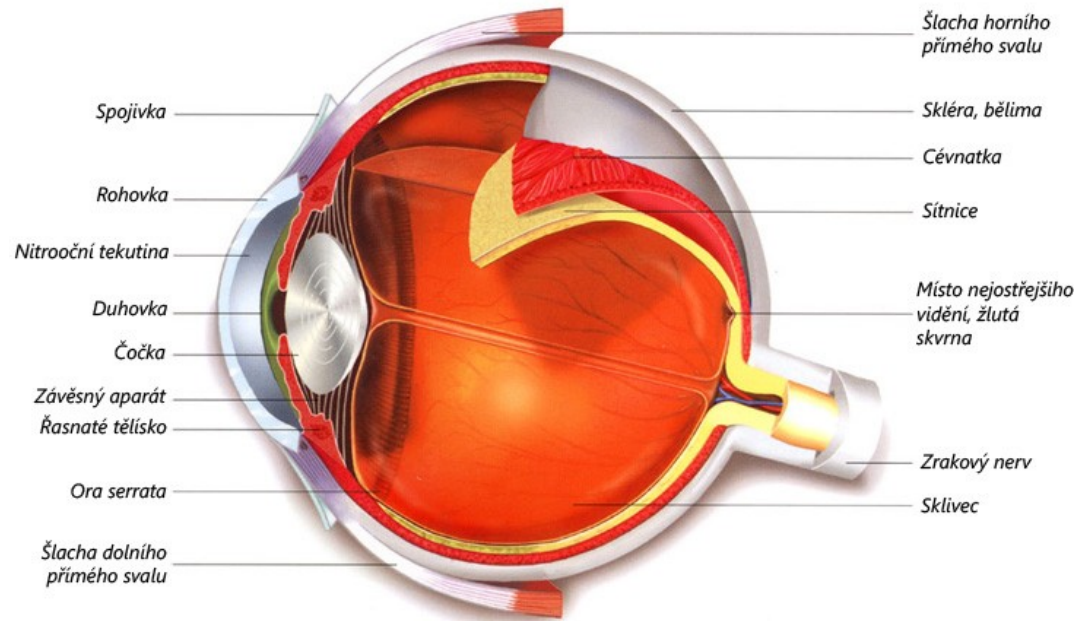
- nervosvalová spojení, autonomní ganglia, dřeň nadledvin i CNS
- ligandem ovládané napěťové kanály – aktivace vede ke vtoku Na^+ a Ca^{2+} do buňky → depolarizace
- typickou vlastností – desenzitizace (nezávislá na jiných proteinech; např. arestin)
 - ▣ rychlost desenzitizace – regulována fosforylací receptor. podj. pomocí proteinkináz A a C (popř. déledobá expozice ligandu)



Biochemie oka, vidění a smyslů

Zrak

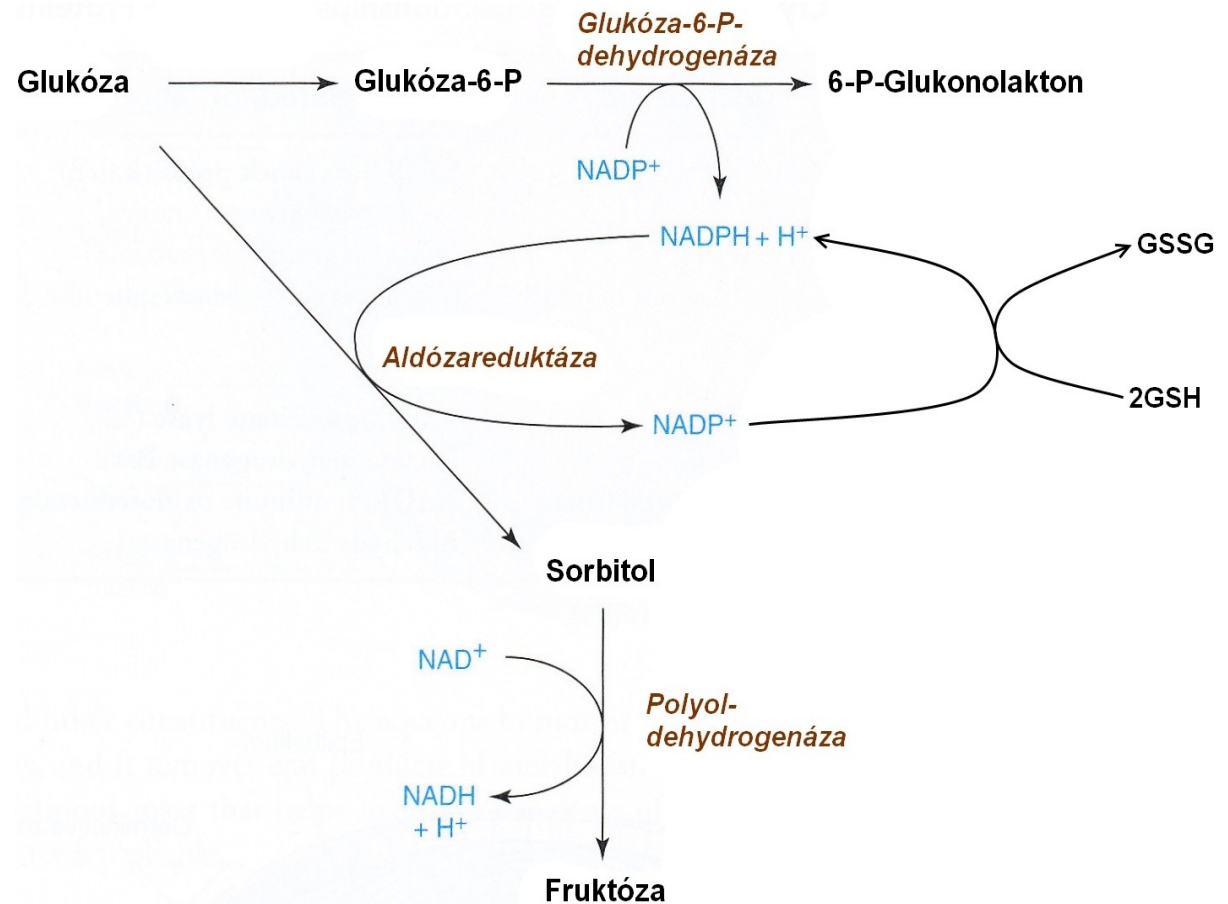
- vnímání světla ($\sim 400\text{-}750\text{ nm}$) a jeho různých barev → rozlišení kontrastu (černobílý/barevný) a tím i kontur; za pomoci pohybů oka + tvar oka
- obal oka – rohovka a bělima (skléra)
 - rohovka** – bezcévná, bezbarvá, hydratovaná, tvořena kolagenem a nutné nepřetržité zvlhčování
 - slzy – vyživují krycí b. rohovky a ochranná fce
- **duhovka** – regulace vstupu světla do oka
- **čočka** – vysoký obsah bílkovin (α -, β -, γ -krystalíny a jejich nerozpustné agregáty)
- **sítnice** – vlastní světločivá vrstva oka tvořená fotoreceptorovými b.
 - **tyčinky** – černobílé vidění (vnímavost pro slabé světlo)
 - **čípky** – barevné vidění



Rohovka

- energie potřebná pro integritu rohovky - závislá na metabolismu glukózy
 - velké procento ATP – aerobní glykolýza (více než 70 % Glc – pentózový cyklus) ⇒ tzn., že přísun kyslíku je pro rohovku a její normální metabolismus rozhodující. To, že rohovka využívá atmosférický kyslík, bylo poprvé popsáno již v r. 1930 (Fischer)
 - hypoxie – kyslík se získává jen ze slz; metabolismus rohovky - anaerobní → vznik a akumulace laktátu. Syntéza glykogenu je inhibována a zásoby glykogenu se v epitelu snižují (např. kontaktní čočky)

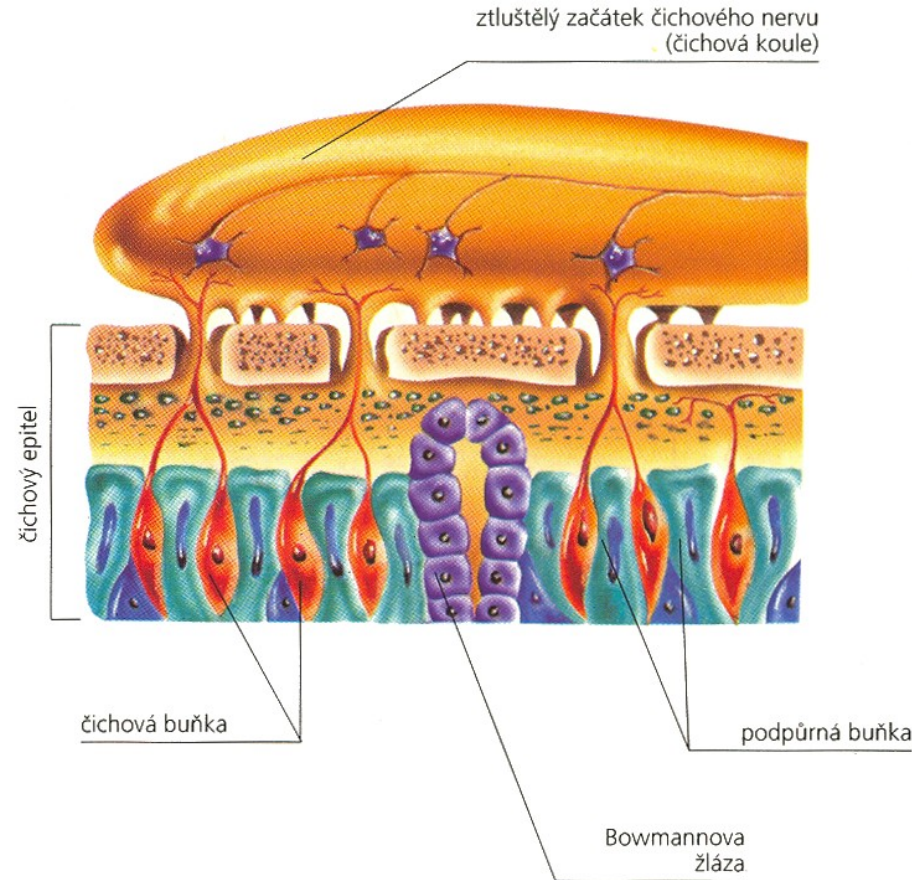
Rohovka



- ❑ **diabetická katarakta** – vzestup Glc → zvýšení konc. sorbitolu (\uparrow aktivita aldózareduktázy)
Kumulace sorbitolu = zvýšení osmolality v buňkách čočky → strukturní změny krystalínů (agregace/denaturace)

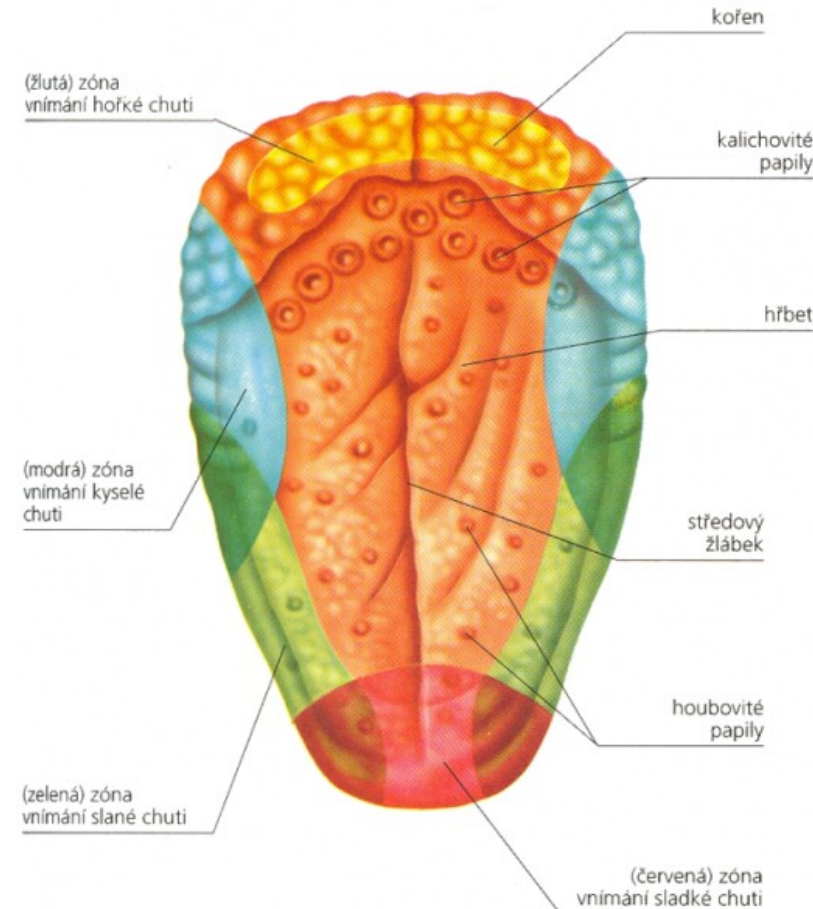
Čich

- čichové buňky – několik set různých homologních čichových receptorů (vidění – založeno pouze na 4 různých typech fotoreceptorů (3 čípky a 1 tyčinky))
- čichová epitelová buňka má pouze jeden specifický receptor a cítí pouze jeden nebo jen několik málo pachů
- čichově aktivní látky – odoranty; k ciliím receptorů se dostávají vrstvou hlenu, kde jsou tzv. OBP proteiny (Odorant binding proteins) a stávají se tak rozpustnými ve vodě
- rychlost transportu – velikostí molekuly komplexu ČAL s proteinem, viskozitou hlenu a mechanickými překážkami (spleť cilií) → čichový signál se tak zesiluje v úvodní fázi
- Transdukce – interakce odorantu se specifickým receptorem v ciliární membráně čichové b. → aktivace G_{olf} -proteinu, který stimuluje adenylátcyklázu a tvorbu cAMP. cAMP aktivuje proteinovou kinázu, která fosforyluje polypeptidy Na^+ -kanálu, a tím ho otevírá. Otevření Na^+ -kanálu způsobuje depolarizaci buněčné membrány → generace elektrického signálu, který je doveden až do mozku.
- čichové epitelové buňky na rozdíl od jiných smyslových buněk jsou schopny regenerace



Chuť

- chuťové receptory – sdruženy v chuťových pohárcích umístěných v chuťových papílách
- chuťové vjemy vyvolávají pouze l. rozpustné ve vodě
- 4 kvality chuti
- slané a kyselé** l. – změna depolarizace na receptorech – průnik iontů přes plazmatickou m.
- hořké a sladké** l. – vnímání zprostředkováno aktivací G-proteinů
- Umami** – pátá chuť. Název odvozený z japonštiny (*umai* = *chutný, delikátní*). Specifický chuťový receptor - **umami taste-mGluR4** (objeven v roce 2000). → Vnímání kys. glutamové (glutamáty)
- kyselost l. – dána koncentrací H^+ iontů, které blokují výtok K^+ napětovým kanálem
- slanost = vyšší konc. Na^+ - pasivní vstup těchto iontů do buňky, odkud jsou pumpovány ATPázou ven
- sladko = cukry – aktivují membránový receptor → je stimulována adenylátcykláza → vzniklý cAMP blokuje K^+ kanál → depolarizace membrány
- hořké l. – specifický protein gustducin (G_{gust}), jehož α podjednotka aktivuje cAMP-fosfodiesterázu → snížení hladiny cGMP → uzavření Na^+ -kanálu a hyperpolarizace





Mitochondriální nemoci

Charakteristika chorob

- obecně - mitochondrie jsou energetickými centry a mutace Mt chromozomech způsobují defekty v těchto energetických cyklech ⇒ choroby se projevují v orgánech a orgánových soustavách s největšími nároky na energii
 - např. nervová soustava dokáže spotřebovat až 20 % celkové tělní produkce energie ve formě ATP; z tohoto důvodu patří mezi nejčastěji postižovaná místa organismu. Dalšími postižovanými orgány jsou svaly, srdce, játra a ledviny
- mitochondriální dysfunkce hraje významnou úlohu při těžším poškození buňky
- některé patologické stavy - výrazné zvětšení či zmenšení objemu Mt i jejich počtu (+ / -)
- tzv. megamitochondrie - nalézány u alkoholové choroby jater nebo u některých nutričních deficiencí

Charakteristika chorob

- genetická informace obsažena v Mt – náchylná k různým mutacím (obdobně jako jaderná DNA)
- Mt genom je vystaven účinkům mutagenů → vyvolání změn
- četnost výskytu mutací – v mtDNA průměrně 10 × vyšší než u nDNA

důvod vyššího výskytu mutací:

- v Mt méně opravných mechanismů
- hlavním úkolem Mt - oxidativní fosforylace, kdy se uvolňuje značné množství kyslíkových radikálů;
ALE: mtDNA není chráněna žádnými histony
- mtDNA prodělává mnohem více replikací, P výskytu chyb ↑

Charakteristika chorob

- mitochondrie – dědičnost pouze maternálně; (všechny děti, bez ohledu na pohlaví). Otec trpící nějakou Mt chorobou ji na své potomky nepřenesse.
- předvídatelnost Mt chorob velice malá (v mládí energet. efektivita biochem. procesů v Mt dostatečná)
- ⇒ důležitý podíl postižených a „zdravých“ Mt (určen Mt genotypem)
 - heteroplazie × homoplazie (mutace všech molekul mtDNA)
 - např. 20letý jedinec – 85 % poškozené mtDNA se může jevit zcela zdrav
× blízký příbuzný – 96% poškození Mt → nejzávažnější příznaky

Charakteristika chorob projevy dědičných defektů Mt

- delece nebo bodové mutace mtDNA – se nejčastěji projevují např. **mitochondriálními encefalomyopatiemi**
- klinicky heterogenní skupina chorob (ale mají společné morfologické abnormality v Mt způsobující různé poruchy Mt metabolismu:
 - ▣ transport substrátu z cytosolu do mitochondrií
 - ▣ utilizace substrátu
 - ▣ enzymy citrátového cyklu
 - ▣ spřažení fosforylace s transportem elektronů
 - ▣ enzymy elektronového transportního řetězce
- klinické projevy - neprospívání, psychomotorická retardace, známky encefalopatie, myopatie, hepatopatie, hypertrofické kardiomyopatie, atrofie zrakového nervu provázená slepotou
- laboratorní nález – velmi často laktátová acidóza pro defekty enzymové aktivity komplexu dýchacího řetězce, pyruvátdehydrogenázy a ATP-syntázy

Mt choroby - přehled

- Leberova dědičná optická neuropatie (LHON)
- Mitochondriální encefalomyopatie a příhody podobné záchvatům mrtvice (MELAS)
- Maternálně dědičná myopatie a kardiomyopatie
- a další

Leberova dědičná optická neuropatie (LHON)

- jedna z nejčastějších mitochondriálních nemocí způsobena bodovou mutací v mtDNA
- výskyt je vzácný, nejčastěji u mladistvých; prevalence cca 1 : 25 000
- příznaky a projev nemoci - poškození oka postupnou slepotou. Zpočátku – dočasné výpadky vidění (středu zorného pole a občasné výpadky barevného vidění); postupné zhoršování příznaků → slepota
- maternální dědičnost - ale je ovlivněna dominancí buněčného jádra. Neví se přesně jakým způsobem; vzhledem k tomu, že většina pacientů – muži \Rightarrow předpoklad původu v interakci mutací na mtDNA a mutacemi na jaderném chromozomu X.
 - ▣ stále vzrůstající počet mutací způsobuje postupné snižování efektivity oxidativní fosforylace. V důsledku tohoto ubývá buňkám očního nervu energie a ty poté začnou odumírat. Dosud se však nepodařilo objasnit, proč jsou takto postihovány pouze buňky očního nervu

Mitochondriální encefalomyopatie a příhody podobné záchvatům mrtvice (MELAS)

- v současné době nejčastěji se objevující onemocnění s příznaky encefalomyopatie
- postihuje děti v mladém věku
- projevy - malý vzrůst, záchvaty, často i zvracení a laktátová acidóza. Později křeče a poškození mozku, které je často způsobeno kalcifikací nervové tkáně, ischemií a jejím postupným odumíráním. Někdy se objeví i mozková mrtvice.
- postižená nervová tkáň – tvorba lézí, které lze sledovat pomocí magnetické rezonance
- další předpoklad - tato nemoc může zhruba v 1,5 % případů způsobovat diabetes mellitus.
 - ▣ pravděpodobně – Langerhansovy ostrůvky postupně přicházejí o zdroje energie a při jejím nedostatku přestávají tvořit inzulin