



Faculty  
of Science

Palacký University  
Olomouc

# **NEUROTRANSMITERY I.**

***Prof. RNDr. Zdeněk DVOŘÁK, DrSc., Ph.D.***  
*Katedra buněčné biologie a genetiky*

**Buněčná biologie II. (KBB/BB2)**

# DEFINICE POJMŮ

## NEUROTRANSMISE

- základní proces přenosu vzruchu v synapsi centrálního a periferního nervového systému

## NEUROTRANSMITER

- chemický mediátor uvolňovaný z pre-synaptického zakončení
- rychlá excitační/inhibiční odpověď post-synaptického neuronu

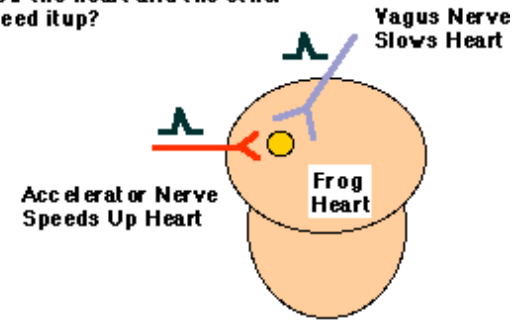
## NEUROMODULÁTOR

- uvolňován neurony
- pomalé pre-synaptické a post-synaptické odpovědi
- modulace účinku neurotransmiterů

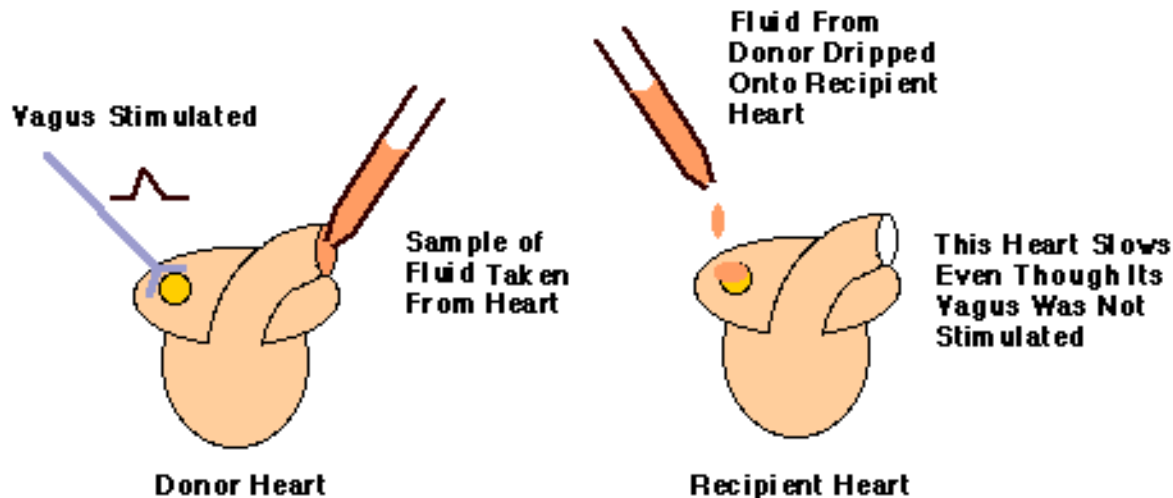
# Otto Loewi a žabí srdce

- Otto Loewi (1873-1961): Německý farmakolog; považován za „otce neurověd“
- v roce 1903 si kladl otázku, proč elektrická stimulace jednoho srdečního nervu („accelerator“) zrychluje srdce, ale stimulace jiného nervu („vagus“) jej zpomaluje, a to přes to, že aplikované elektrické impulsy byly identické

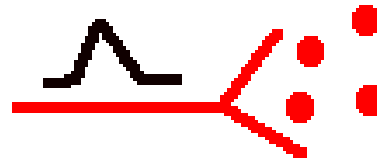
Electrical Impulses Almost Identical: Why does one nerve slow the heart and the other speed it up?



- Na Velikonoční neděli roku 1921 měl Loewi zvláštní sen, ve kterém se mu zjevil způsob jak otestovat hypotézu. Probudil se a napsal několik poznámek, ale další den ráno nebyl schopen přechíst své čmáranice!
- Naštěstí se mu jeho sen opakoval následující noc a on okamžitě vstal a provedl experiment. Vyřízl dvě žabí srdce s intaktními nervy. Srdce zavěsil na mechanické zařízení, které zaznamenávalo tlukot srdcí. Pak elektricky stimuloval vagový nerv jednoho srdce (donora). Donorovo srdce se dle očekávání okamžitě zpomalilo. Následně byl odebrán pipetou vzorek z kapaliny obklopující donorovo srdce a byl kápnut na druhé srdce (recipient). Recipientovo srdce se zpomalilo i přesto, že nebyl elektricky stimulován vagový nerv. Látky uvolněné z donorova srdce postačovaly k zpomalení druhého srdce.

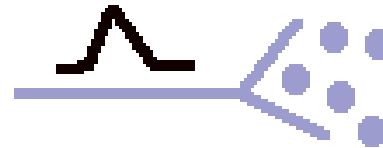


# Otto Loewi a žabí srdce



Loewi's Hypothesis:

When stimulated  
accelerator nerve  
releases chemical  
which speeds up  
heart rate



When stimulated  
vagus nerve  
releases chemical  
which slows down  
heart rate

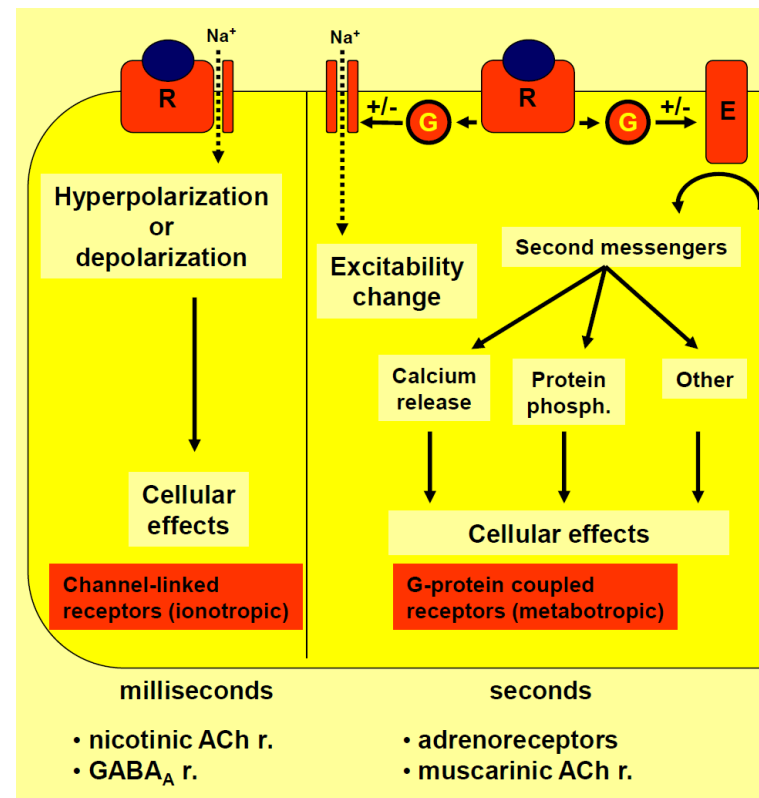
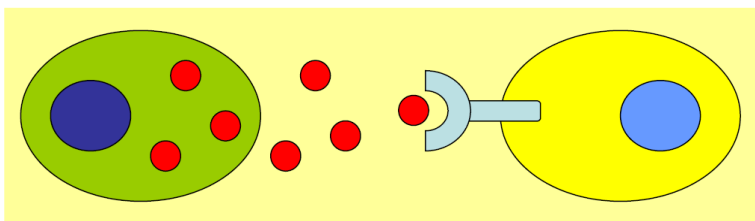
↓ acetylcholin vs. ↑ noradrenalin  
*Vagusstoff* x *Acceleransstoff*

- Loewi navrhl, že dva druhy nervů uvolňují dvě různé látky a jejich zakončení jsou těmito látkami stimulována. Látka z vagového nervu zpomalovala srdce a látka z acceleratorového jej zrychlovala
- Nobelova cena za fyziologii a medicínu 1936
- Noční „vytažení“ z postele na Velikonoční pondělí 1921, aby provedl žabí experiment, se opakovalo nedobrovolně dne 11.3.1938 když nacistické Německo obsadilo Rakousko, a Loewi byl zatčen.

# OBJEVY DALŠÍCH NEUROTRANSMITERŮ

- 1921 → ACETYLCHOLIN: Otto Loewi; Nobelova cena 1936 (+ H. Dale)
- 1946 → NOREPINEFRIN: Ulf von Euler; Nobelova cena 1970 (+ J. Axelrod, B. Katz)
- 1950 → DOPAMIN: Arvid Carlsson; Nobelova cena 2000 (+ E. Kandel, P. Greengard)
- 1950 → GABA: Eugene Roberts
- 1994 → GLUTAMÁT: Peter Usherwood

## MEZIBUNĚČNÁ SIGNALIZACE NEUROTRANSMITERY



## CENTRÁLNÍ NERVOVÝ SYSTÉM (CNS)

- mozek a mícha
- integrativní a řídicí centra

## PERIFERNÍ NERVOVÝ SYSTÉM (PNS)

- hlavové a míšní nervy
- komunikace mezi CNS a zbytkem těla

Enteric  
Nervous  
System

## SENZORICKÁ ČÁST (AFFERENTNÍ)

- dostředivá vlákna
- somatická a viscerální nervová vlákna
- vede signál z receptorů do CNS

## MOTORICKÁ ČÁST (EFFERENTNÍ)

- odstředivá vlákna
- motorická nervová vlákna
- vede signál z CNS do svalů a žláz

## SYMPATIKUS

- mobilizace v době aktivity (fight+flight)
- adrenergní s.(nor-Epi)

## PARASYMPATIKUS

- skladování energie v době klidu
- cholinergní s. (ACh)

## AUTONOMNÍ NERVOVÝ SYSTÉM (ANS)

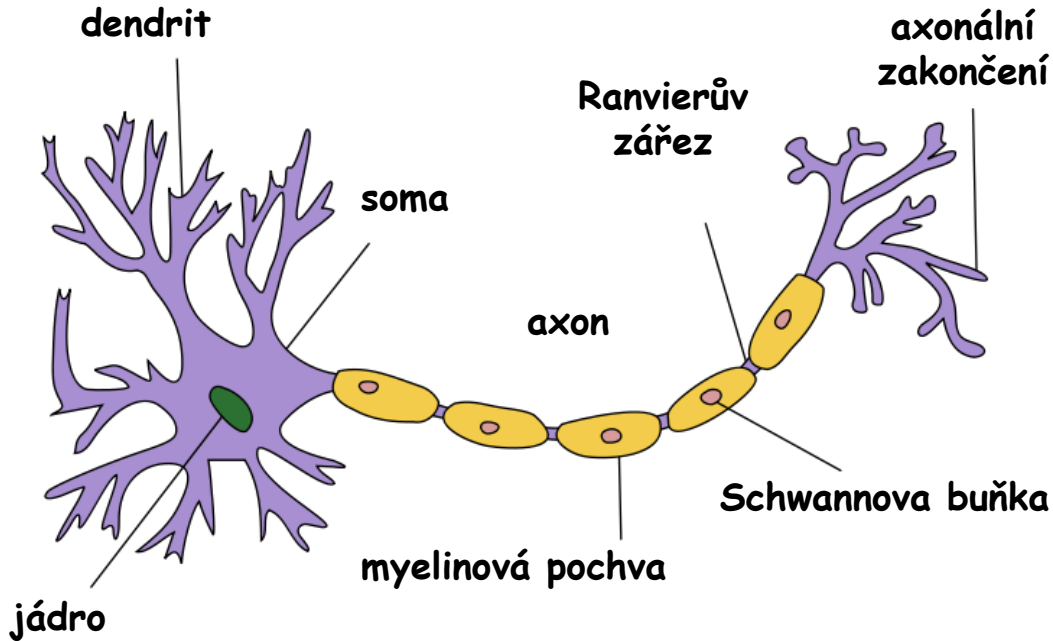
- viscerální pohyb
- neovládáme vůlí
- impulsy z CNS do srdečních svalů, hladkých svalů a žláz

## SOMATICKÝ NERVOVÝ SYSTÉM

- somatický pohyb
- ovládáme vůlí
- impulsy z CNS do kosterních svalů

# NERVOVÁ BUŇKA - NEURON

<http://en.wikipedia.org/wiki/Neuron>

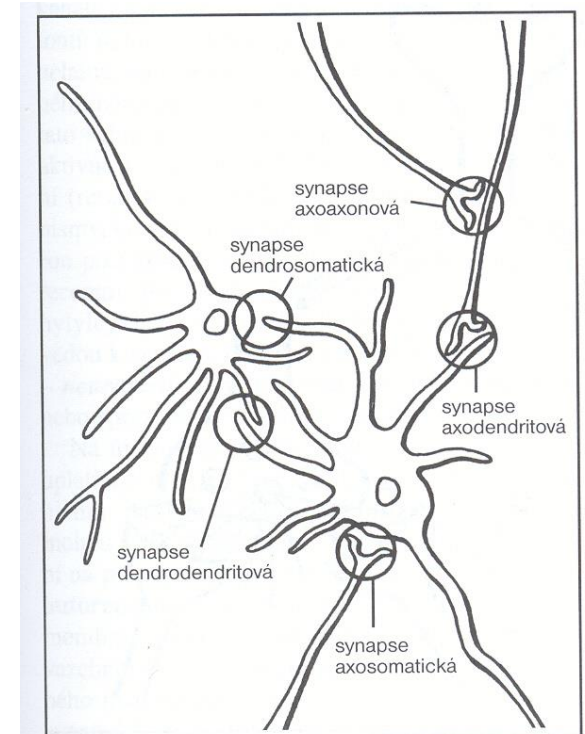


## Neuronová doktrína

- neuron je základní strukturní a funkční jednotkou nervového systému
- Santiago Ramón y Cajal - 19.století

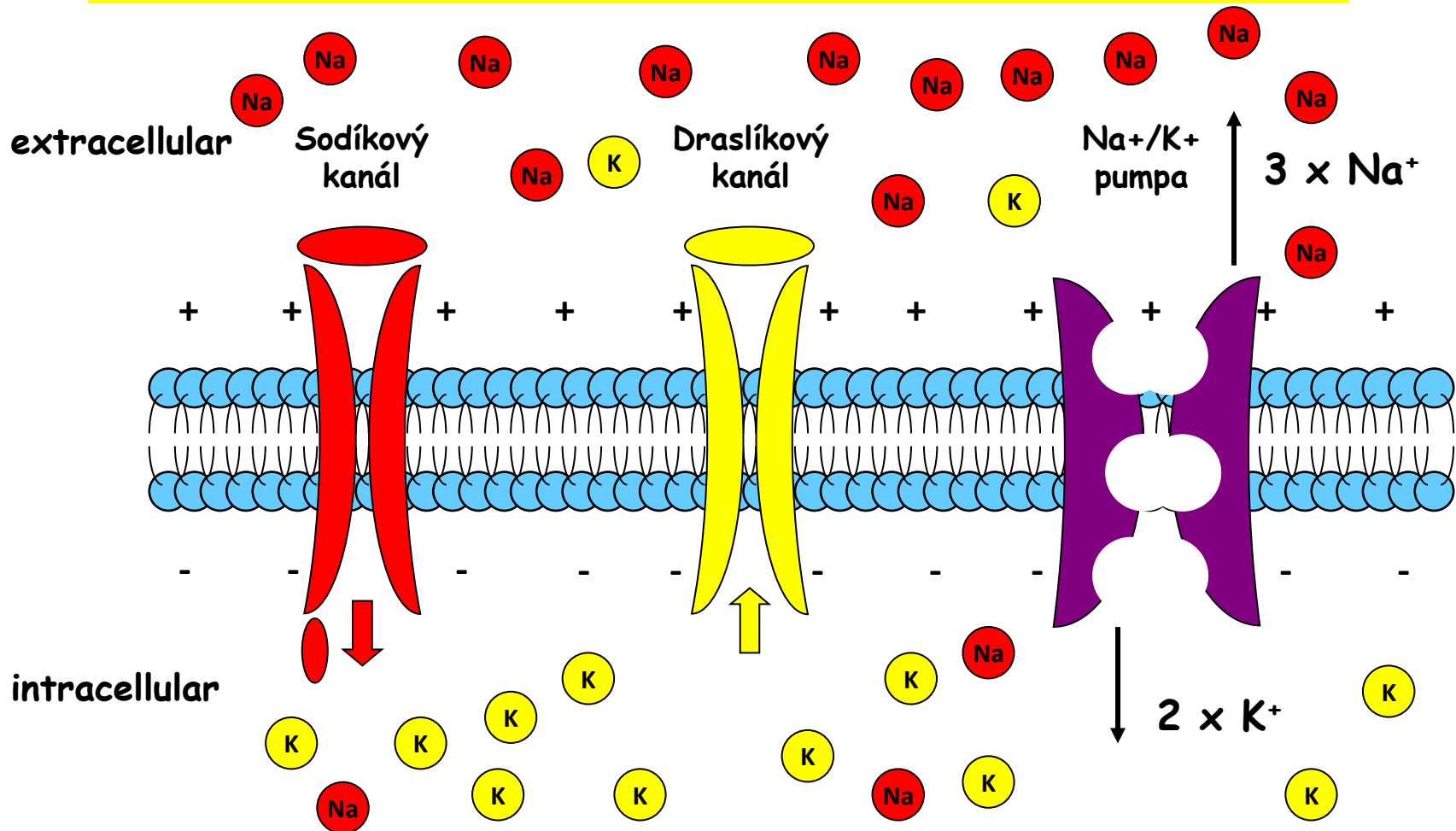
# NERVOVÉ SYNAPSE

- Dendrit / Axon / Soma
- AA, DD, DS, AD, AS



Obr. 7.1. Druhy nervových synapsí

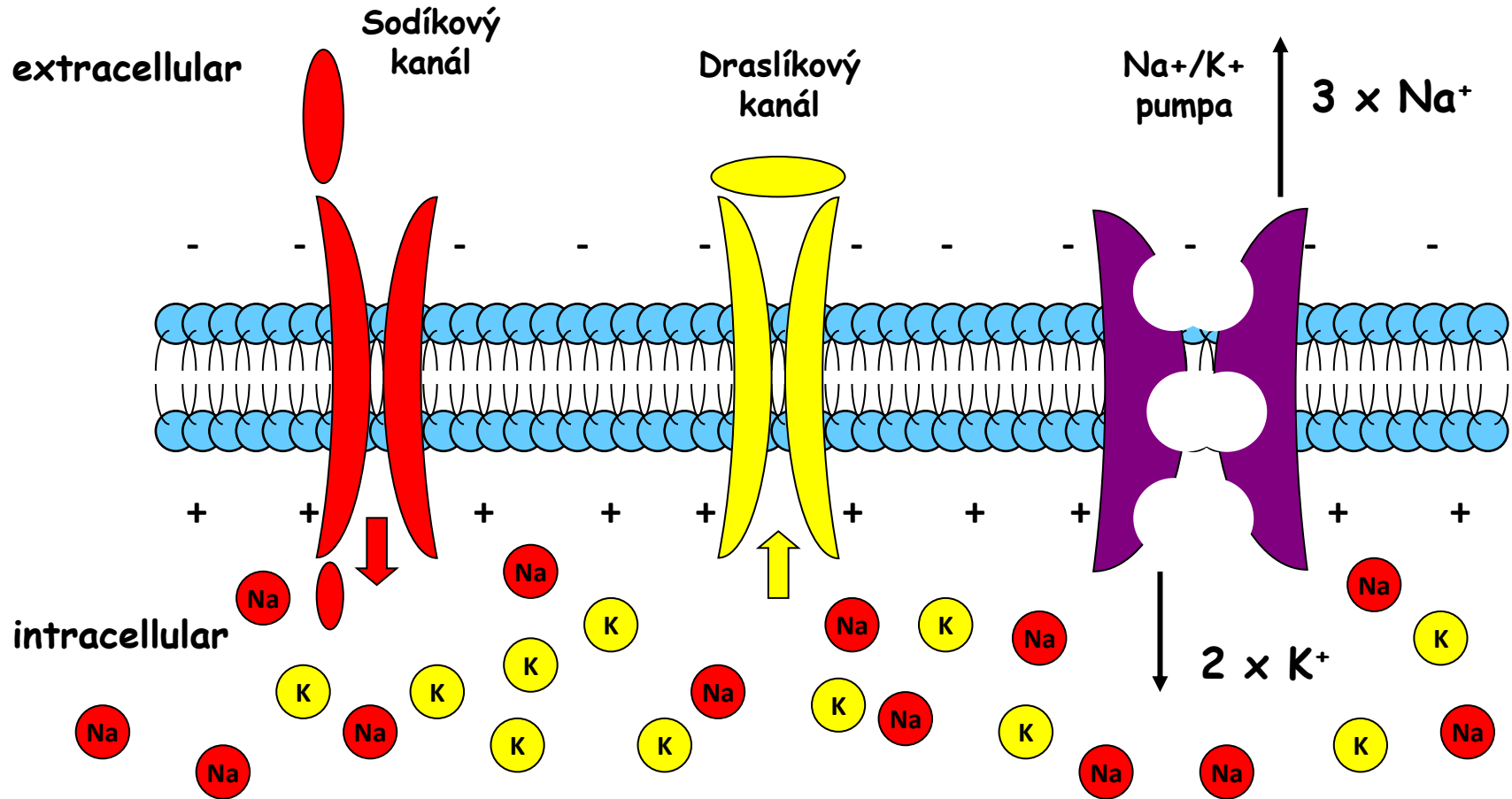
# Akční potenciál - „klidový potenciál (-70 mV)



- Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pampa transportuje 3 x Na<sup>+</sup> vně buňky a 2 x K<sup>+</sup> dovnitř buňky
- sodíkový i draslíkový kanál jsou zavřené
- převažuje kladný náboj vně buňky
- za klidového stavu se ustaví tzv. KLIDOVÝ POTENCIÁL (- 70 mV)
- prvním krokem je DEPOLARIZACE → intracelulární prostor se stane pozitivně nabitým

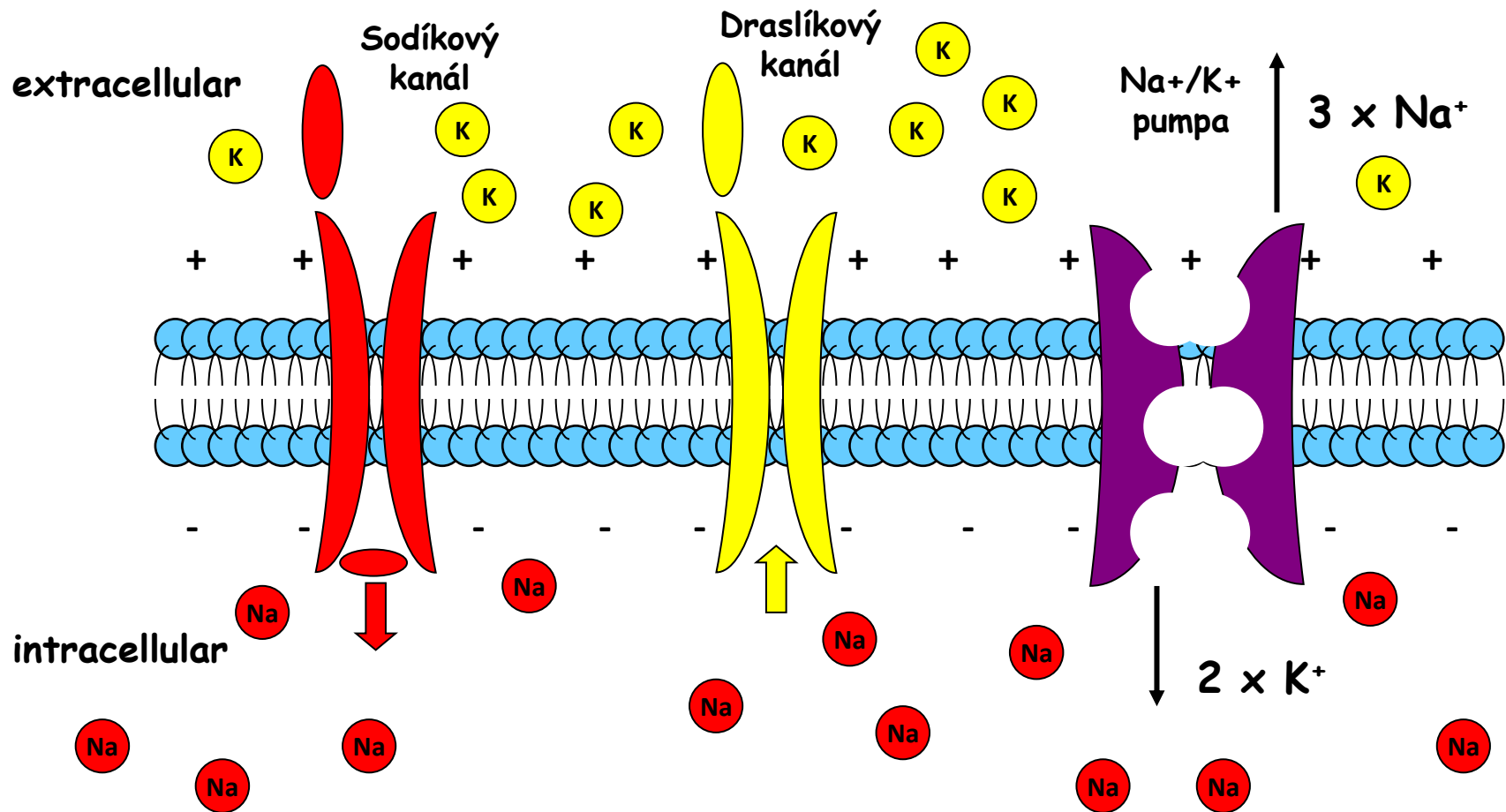


# Akční potenciál: „depolarizace“ (+ 30 mV)



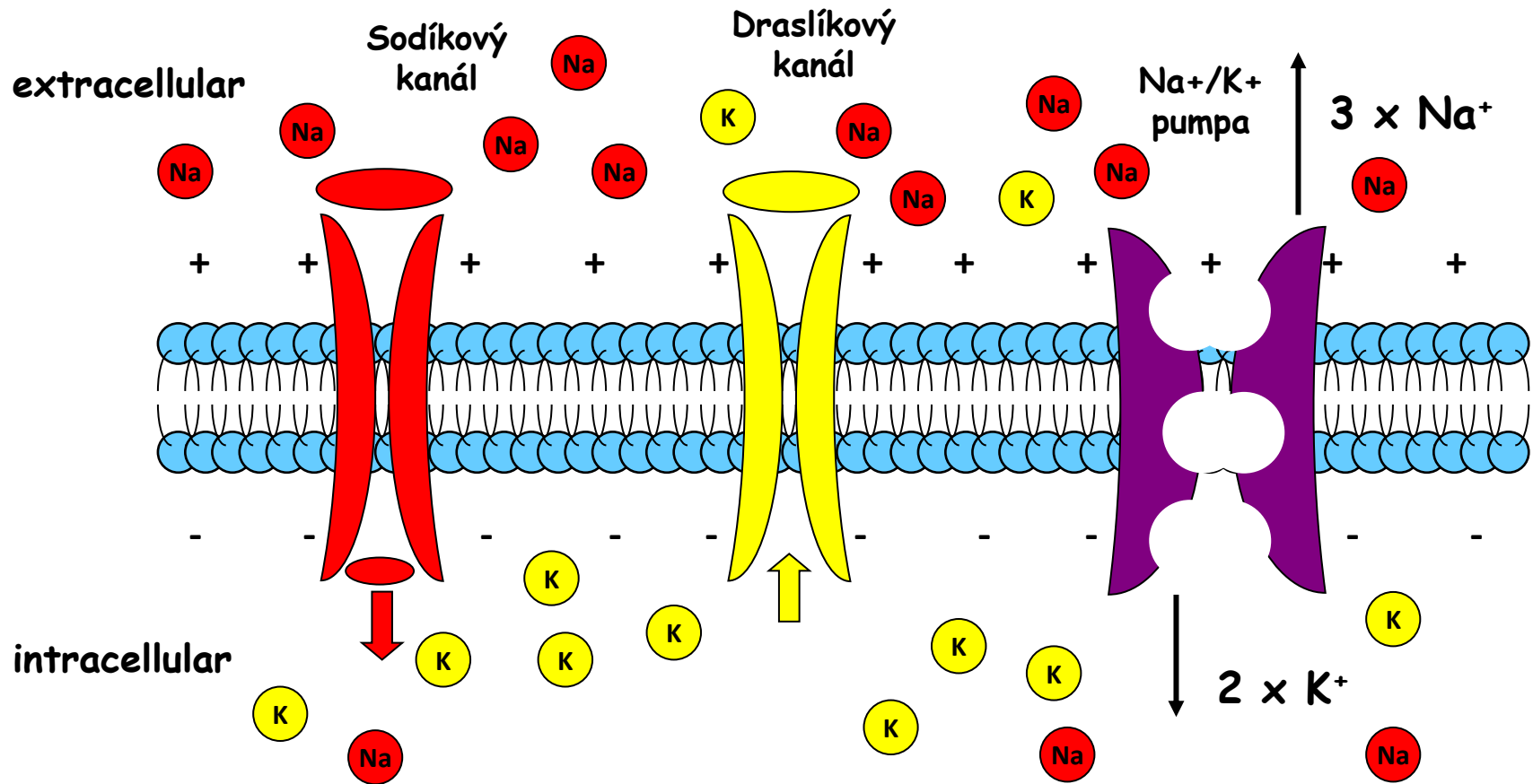
- sodíkový kanál je otevřený a draslíkový je uzavřený
- kladné ionty  $\text{Na}^+$  jsou transportovány do cytosolu
- změna polarita membrány (+ 30 mV) - DEPOLARIZACE
- dochází k depolarizaci diskrétní oblasti buněčné membrány
- kladný náboj uvnitř buňky (+ 30 mV)

# Akční potenciál: „repolarizace“ (- 75 mV)



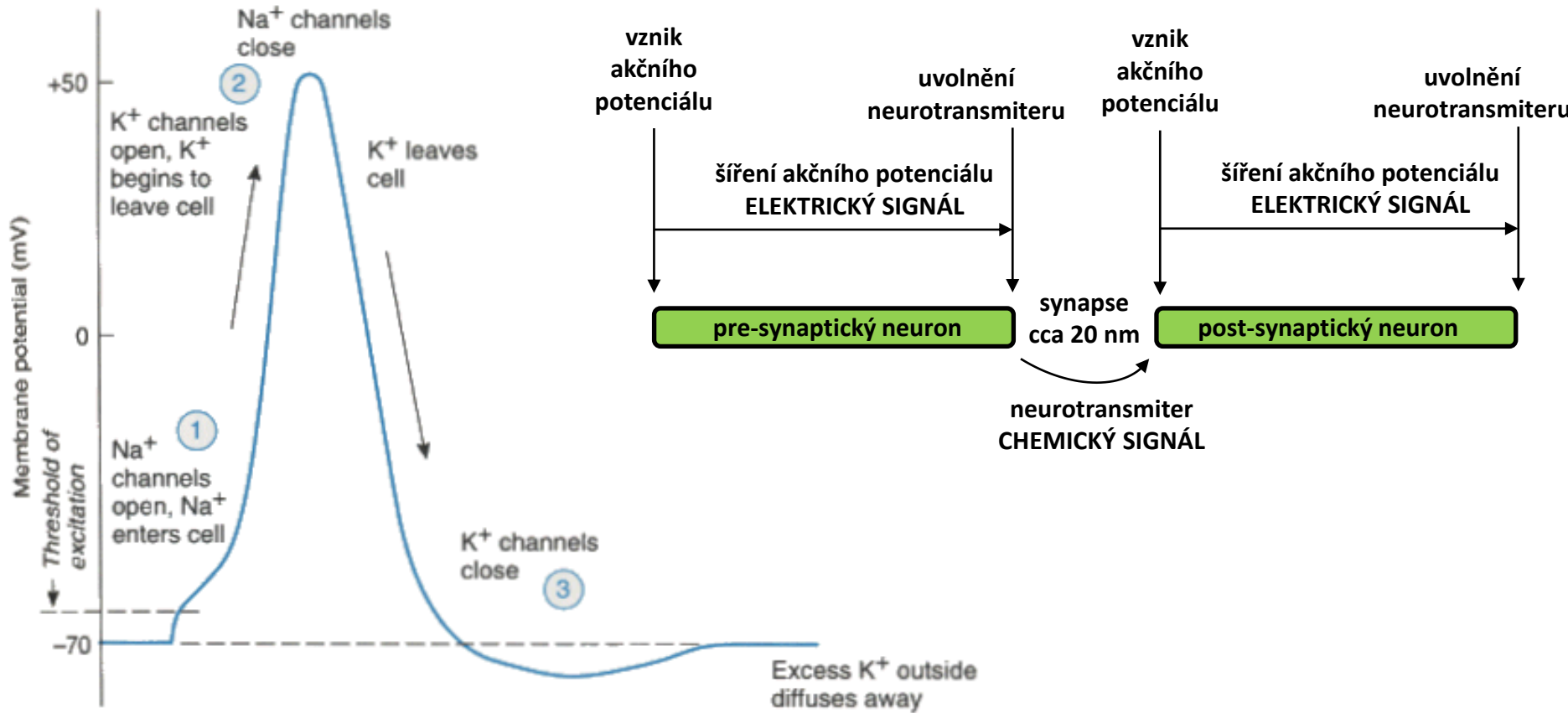
- sodíkový kanál je uzavřený a draslíkový kanál je otevřený
- kladné ionty K<sup>+</sup> jsou transportovány vně buňky
- změní se polarita membrány (- 75 mV) - REPOLARIZACE
- dochází k repolarizaci diskrétní oblasti buněčné membrány
- distribuce K<sup>+</sup> a Na<sup>+</sup> je opačná než v klidovém stavu!!

# Znovuustavení „klidového potenciálu“ (- 70 mV)



- sodíkový kanál i draslíkový kanál jsou uzavřené
- Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pumpa a difuze znovuustaví distribuci Na<sup>+</sup> (vně) a K<sup>+</sup> (uvnitř)
- ustaví se klidový potenciál (- 70 mV)

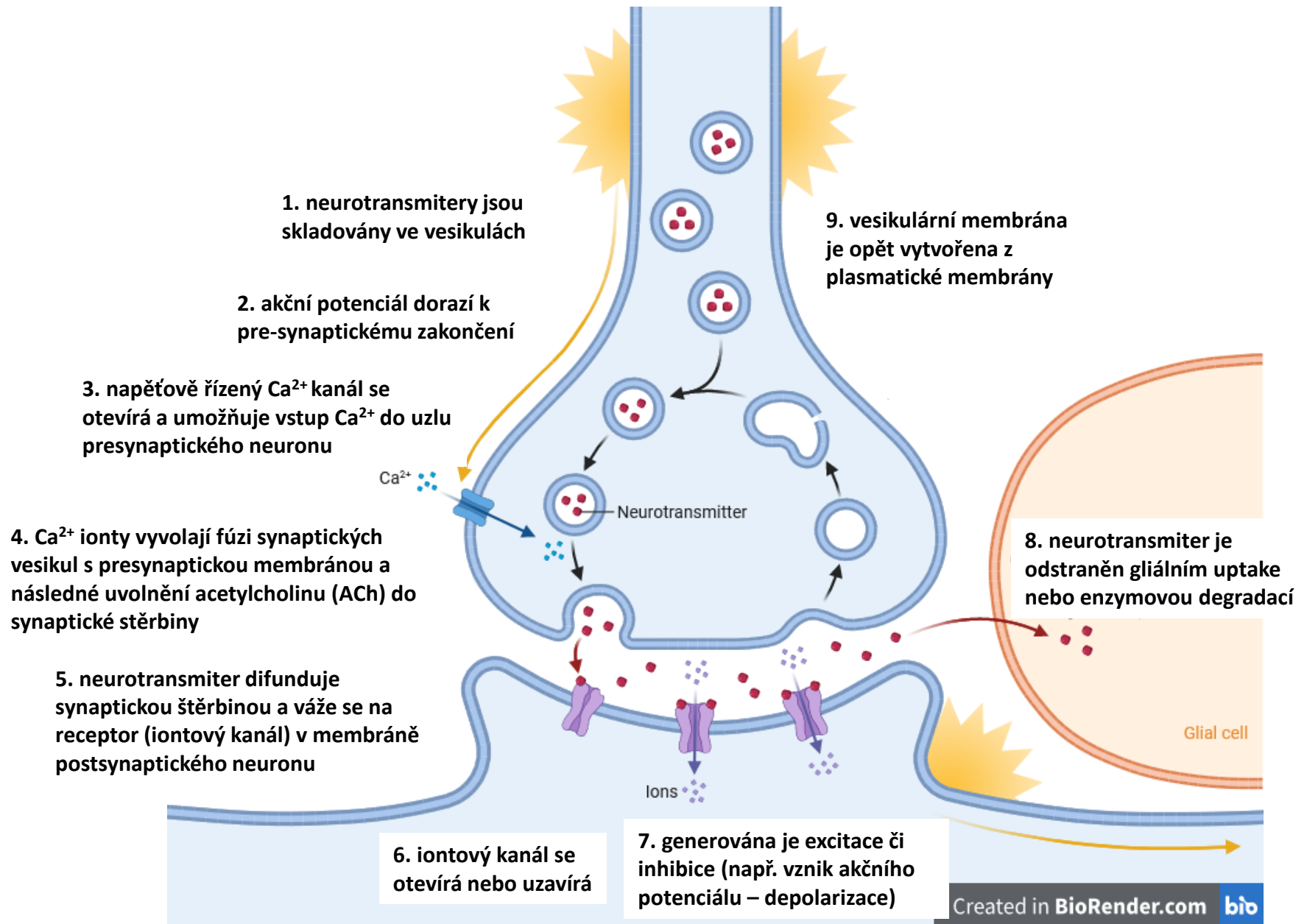
# Akční potenciál - šíření nervového vzruchu



## přenos nervového vzruchu

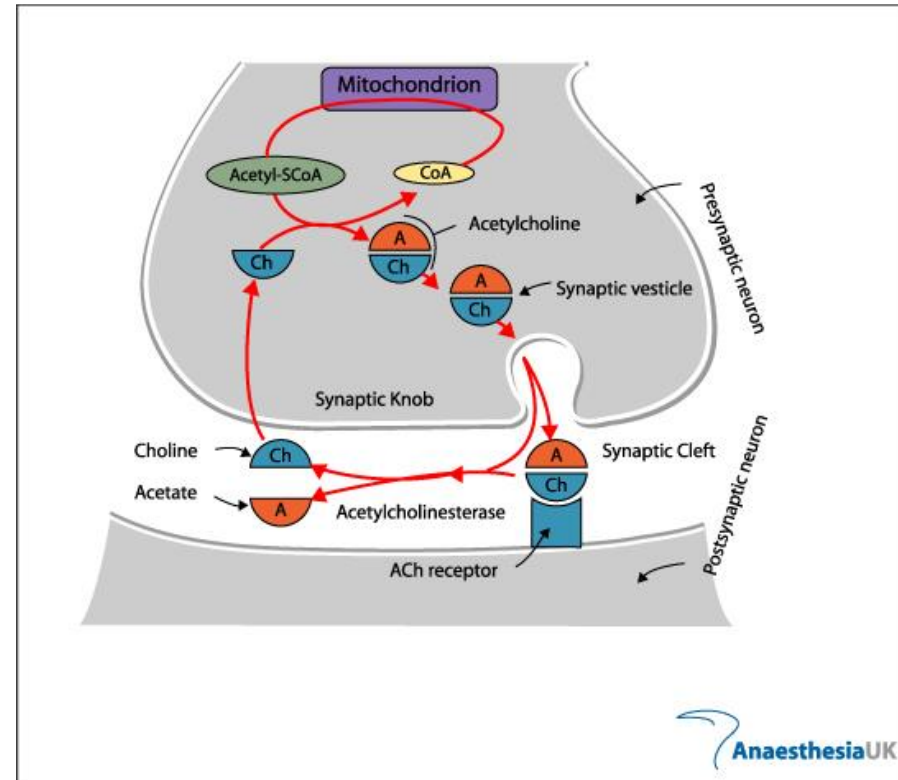
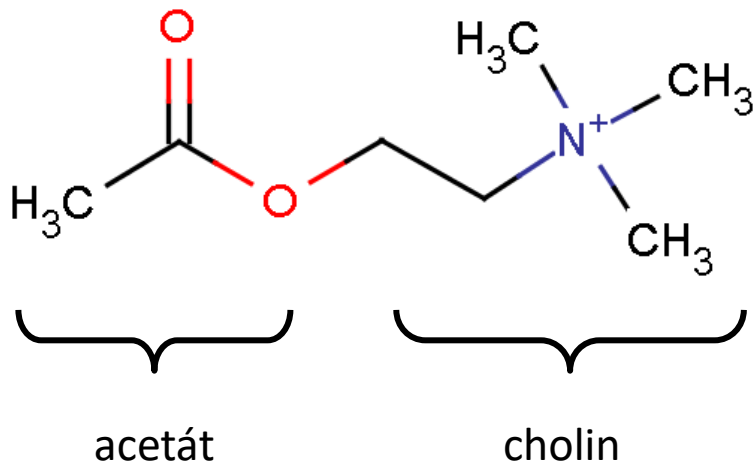
- na povrchu neuronu - axonem, soma (od synapse k synapsi) - akční potenciál **ELEKTRICKÝ SIGNÁL**
- mezi dvěma neuronům - v synaptickém spojení - neurotransmitery **CHEMICKÝ SIGNÁL**

# PŘENOS SIGNÁLU V SYNAPSI



# CHOLINERGNÍ SYSTÉM - PARASYMPATIKUS

- neurotransmiterem je ACETYLCHOLIN
- přítomen v centrálním (CNS) i periferním nervovém systému (PNS)
- přenos signálu v PNS - neurosvalová spojení mezi neurony a všemi typy svalů (srdeční, hladký, kosterní) - zodpovědný za svalovou kontrakci
- abnormality v cholinergní transmisi se podílejí na neurodegenerativních onemocněních, jako jsou demence a Parkinsonova nemoc

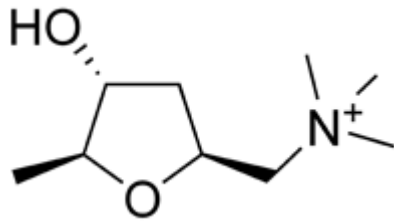


[www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=228](http://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=228)

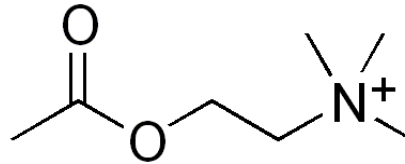
- inaktivace ACh v synaptické šterbině - enzymatické štěpení na cholin a acetát
- velmi rychlá reakce, cca 14.000 molekul ACh za vteřinu
- katalyzuje ACETYLCHOLINESTERASA

# CHOLINERGNÍ RECEPTORY

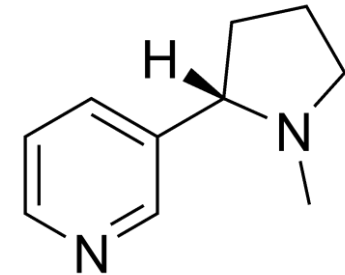
- na základě afinity rozdílných agonistů a antagonistů se dělí na NIKOTINOVÉ a MUSKARINOVÉ ACh receptory



muskarin



acetylcholin



nikotin

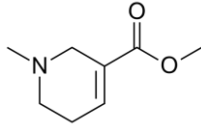
nikotinové	Neuronální	vegetativní ganglia	trimetafan	} antagonisté
	Muskulární (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> )	neuro svalová ploténka	tubokurarin	
muskarinové	M1 Aktivace PLC	nervové buňky	atropin pirenzepin	
	M2 Otevření K <sup>+</sup> kanálu Inhibice AC	srdce	atropin	
	M3 Aktivace PLC	hladké svaly, žlázy	atropin	

# PARASYMPATOMIMETIKA

- imitují stimulaci parasympatiku
- bradykardie, hypotenze, bronchokonstrikce, zvracení, pocení, průjem, stimulace žláz
- miosa (zúžení očních zornic; *m. sphincter pupillae*)
- indikace - pooperační atonie močového měchýře a střeva, glaukom
- antidotum - atropin

## PŘÍMÁ PARASYMPTOMIMETIKA

- agonisté muskarinových AChR
- karchol, pilokarpin



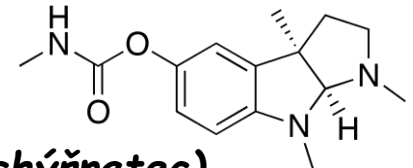
## Arekolin

- *Areca Catechu* (Betelové ořechy)
- „betelové sousto“ - pinang (ind.)
- podpoří tvorbu slin, pocení, osvěžuje, chrání před parazity
- JV Asie - žvýkání - zdravotní rizika - zničené zuby, rakovina



## NEPŘÍMÁ PARASYMPATOMIMETIKA

- inhibitory acetylcholinesterasy
- reverzibilní (fyzostigmin, neostigmin, takrin)
- ireverzibilní (insekticidy, bojové chemické látky - sarin, soman)



## Fysostigmin

- *Physostigma venenosum* (puchýřnatec)
- semena kalabarového bobu („boby božího soudu“)
- letální intoxikace = průkaz viny



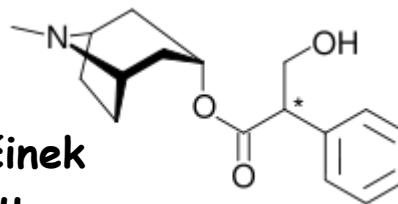


# PARASYMPATOLYTIKA

- specifictí antagonisté muskarinových AChR
- útlum sekrece potních a slinných žláz, útlum sekrece nosního hlenu v hltanu a průduškách, sekrece slz, snížení vlivu vagu na srdce, snížení tonu střev a močového měchýře, broncholytický účinek
- mydriasa (rozšíření zornic; *m. sphincter pupillae*)

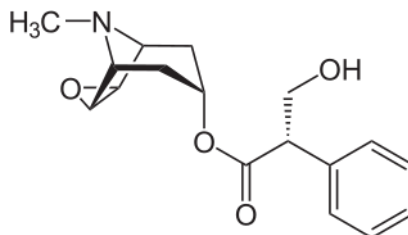
## ATROPIN (*ruřík, blín, durman*)

- blokuje všechny subtypy M-AChR
- vyvolává všeobecný parasympatolytický účinek
- neumožňuje cílené ovlivnění jednoho orgánu



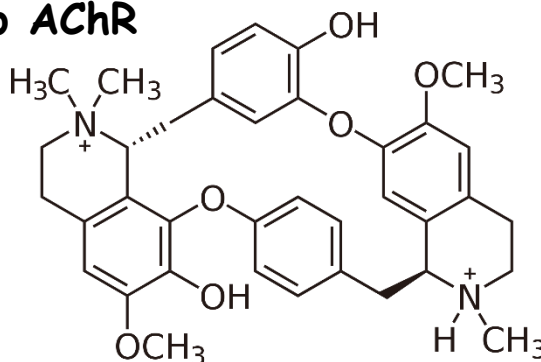
## SKOPOLAMIN

- periferně účinkuje jako atropin
- centrální účinek tlumivý
- profylaxe kinetos

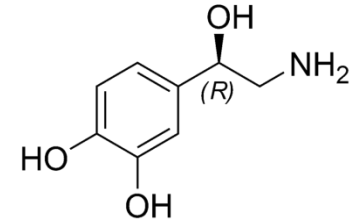


## TUBOCURARIN

- *Strychnos toxifera* (kulčiba jedodárná)
- kompetitivní antagonistá nikotinového AChR
- paralýza svalového pohybu, udušení
- indiáni - šířový jed (kurare)



# ADRENERGNÍ SYSTÉM SYMPATIKUS

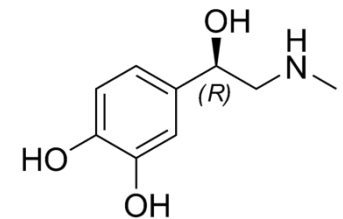


## NOREPINEFRIN (noradrenalin)

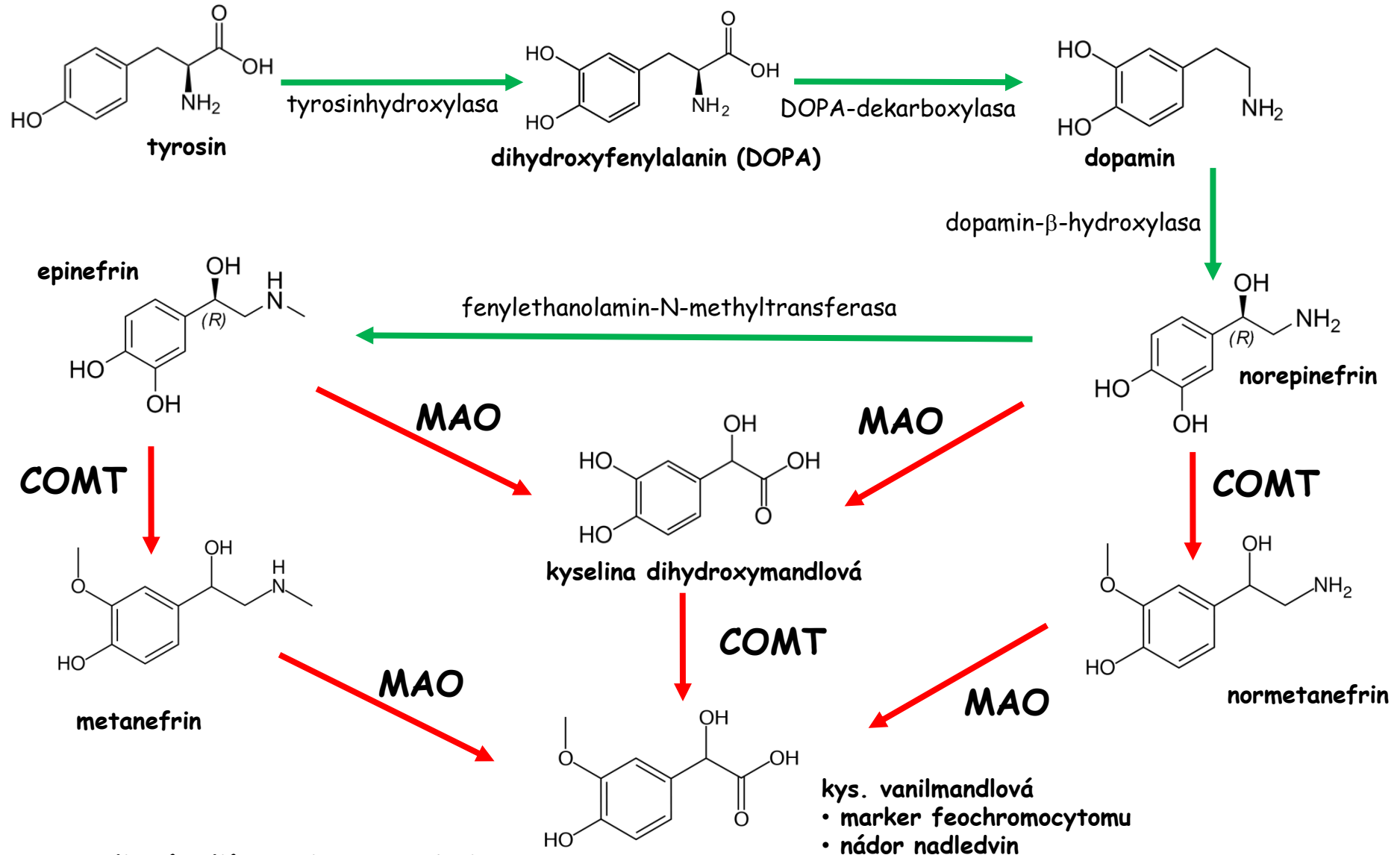
- neurotransmitter
- uložen ve varikozitách sympatických nervových vláken; dřeň nadledvin
- uvolněn akčním potenciálem; inhibují presynaptické  $\alpha_2$ -receptory
- prekurzor Epinefrinu
- vysoké koncentrace v CNS (hypotalamus, vegetativní centra mozku kmene)
- lokálně ohraničená účinnost - okamžité změny orgánových funkcí
- kontrakce *m. dilatator pupillae* - mydriasa při snížení intenzity světla
- zvýšení tepové frekvence - kompenzace snížení tlaku krve následkem vazodilatace
- vazokonstrikce kožních cév - snížení tepelných ztrát při nízké teplotě okolí

## EPINEFRIN (adrenalin)

- hormon; dřeň nadledvin; humorální přenašeč distribuovaný krví - systémové účinky
- uvolněn depolarizací preganglionických sympatických neuronů acetylcholinem
- zvýšení výkonnosti organismu (FIGHT - FRIGHT - FLIGHT)
- zvýšení krevního tlaku, dilatace bronchů, zbystrění vědomí
- účinky na CNS - motorický neklid, tremor
- zvýšení katabolismu - glykogenolýza, lipolýza, glukoneogeneze
- útlum nedůležitých činností - např. střevní činnosti



# SYNTÉZA A INAKTIVACE KATECHOLAMINŮ

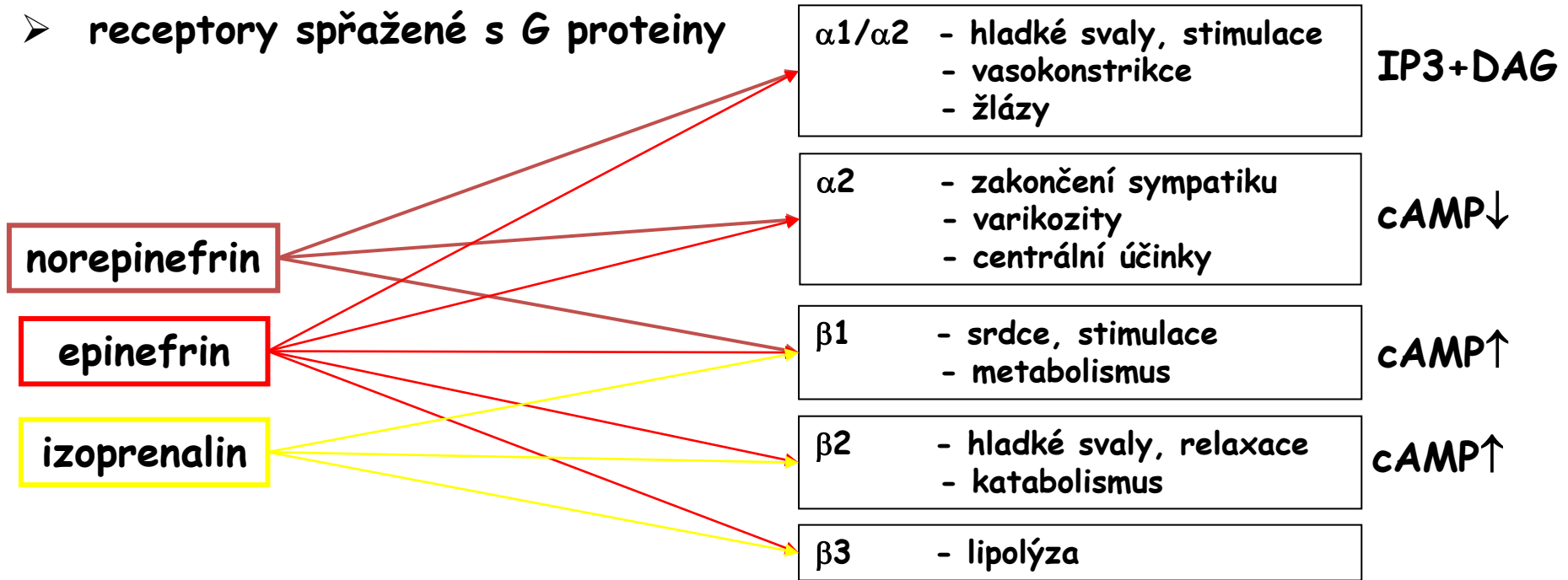


kys. vanilmandlová  
 • marker feochromocytomu  
 • nádor nadledvin

- zpětný příjem (re-uptake)
- methylace (COMT = catechol-O-methyltransferasa)
- oxidativní deaminace (MAO = monoaminoxidasa)

# ADRENERGNÍ RECEPTORY

➤ receptory spřažené s G proteiny



		$\alpha 2$	$\alpha 1$	$\beta 1$	$\beta 2$
AGONISTÉ	noradrenalin	[Red bar spanning $\alpha 2$ , $\alpha 1$ , $\beta 1$ , $\beta 2$ ]			
	adrenalin	[Red bar spanning $\alpha 2$ , $\alpha 1$ , $\beta 1$ , $\beta 2$ ]			
	izoprenalin			[Red bar spanning $\beta 1$ , $\beta 2$ ]	
	salbutamol				[Red bar under $\beta 2$ ]
	fenylefrin		[Red bar spanning $\alpha 1$ , $\beta 1$ ]		
	klonidin	[Red bar under $\alpha 2$ ]			
	oxymetazolin	[Red bar spanning $\alpha 2$ , $\alpha 1$ ]			
ANTAGONISTÉ	fentolamin	[Red bar spanning $\alpha 2$ , $\alpha 1$ ]			
	prazosin		[Red bar under $\alpha 1$ ]		
	doxazosin		[Red bar under $\alpha 1$ ]		
	atenolol			[Red bar under $\beta 1$ ]	
	propranolol			[Red bar spanning $\beta 1$ , $\beta 2$ ]	

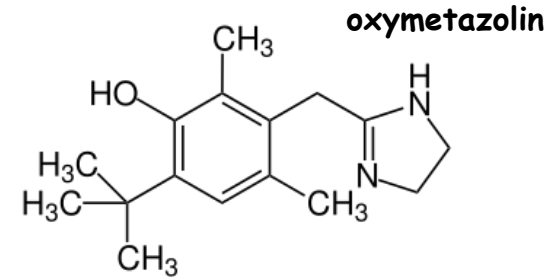
➤ selektivita agonistů a antagonistů k subtypům adrenergických receptorů

# SYMPATOMIMETIKA

## PŘÍMÁ SYMPATOMIMETIKA

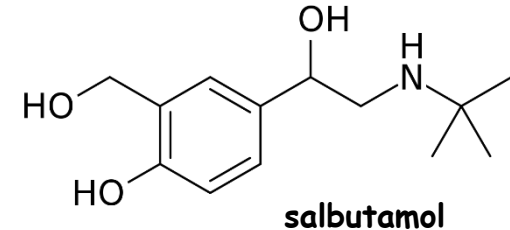
### $\alpha$ -sympatomimetika:

- agonisté  $\alpha$ -adrenergních receptorů
- vyvolávají vazokonstrikci
- systémové podání při hypotenzi (*etilefrin*)
- lokální užití k dekongesci sliznic (*nafazolin* = *Sanorin*; *oxymetazolin* = *Nasivin*)



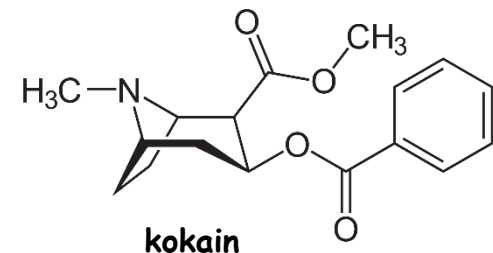
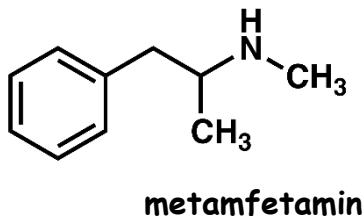
### $\beta$ -sympatomimetika:

- agonisté  $\beta$ -adrenergních receptorů
- vyvolávají relaxaci hladké svaloviny
- tokolytika - inhibice děložních stahů *Fenoterol*, *Ritodrin*
- inhalační užití - bronchodilatace u astmatiků (*Salbutamol* = *Ventolin*)



## NEPŘÍMÁ SYMPATOMIMETIKA

- pronikají dobře do CNS; stimulační a euforizující účinky, vyvolávají nutkové zneužívání
- amfetamin - inhibuje zpětný příjem nor-epi a zvyšuje jeho uvolňování
- kokain - presynapticky inhibuje zpětný příjem nor-epi



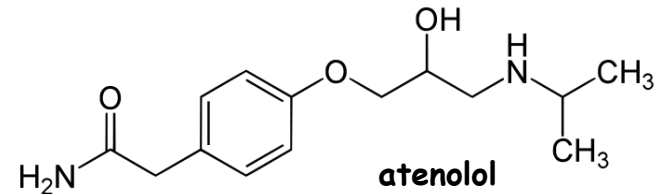
# SYMPATOLYTIKA

## $\alpha$ -sympatolytika

- antagonismus (blokáda)  $\alpha$ -adrenergních receptorů
- historicky problematické - první  $\alpha$ -sympatolytika byla nespecifická, ireversibilně inhibovala i  $\alpha_2$  receptory pre-synaptických neuronů a způsobovala nekontrolované uvolňování nor-Epi (např. *fenoxybenzamin*, *fentolamin*)
- dnes specifická  $\alpha_1$ -sympatolytika blokující post-synaptické  $\alpha_1$  receptory
- kombinovaná terapie komplikované hypertenze (*Terazosin*, *Doxazosin*)
- orgánově-specifická blokáda  $\alpha_{1A}$  receptoru - terapie benigní hyperplazie prostaty (*Tamsulosin*, *Alfuzosin*)

## $\beta$ -sympatolytika

- blokáda  $\beta_1$  i  $\beta_2$  receptorů
- léčba hypertenze, angina pectoris (*Atenolol*, *Propranolol*)
- glaukom (lokálně - *Timolol*)



## vliv sympatiku a parasympatiku na velikost očních zornic

	<i>PS-mim</i>	<i>PS-lyt</i>	<i>S-mim</i>	<i>S-lyt</i>
<i>m. sphincter pupillae</i>	<i>miosis</i>	<i>mydriasis</i>	-	-
<i>m. dilator pupillae</i>	-	-	<i>mydriasis</i>	<i>miosis</i>