

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Neurotransmisní systémy

Bakalářská práce

2023

Tomáš Kubašta

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Neurotransmission systems

Bachelor thesis

2023

Tomáš Kubašta

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Tomáš Kubašta**
Osobní číslo: **C20186**
Studijní program: **B0512A130006 Analýza biologických materiálů**
Téma práce: **Neurotransmisní systémy**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši na téma neurotransmisní systémy.
2. V úvodu rozdělit neurotransmisní systémy, uvést přehled neurotransmiterů.
3. U každého systému krátce popsat receptory.
4. Uvést klinické korelace.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Práci s názvem Neurotransmisní systémy jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019. Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30.8.2022

Tomáš Kubašta v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěl poděkovat Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za její odborné vedení, čas a trpělivost při zpracování mé bakalářské práce. Zároveň bych chtěl poděkovat mé rodině a přátelům za jejich podporu po celou dobu mého studia.

ANOTACE

Neurotransmitter je látka, která vyvolá specifickou odezvu po jeho uvolnění neuronem. Tato bakalářská práce se věnuje jejich rozdělení, působením na cílové receptory a vlivem nejen na centrální nervovou soustavu.

KLÍČOVÁ SLOVA

neurotransmitter, glutamát, GABA, cholin, katecholaminy, glycin, histamin, puriny, peptidy, kanabinoidy, serotonin

TITLE

Neurotransmission systems

ANNOTATION

A neurotransmitter is a substance that causes a specific response it's released by a neuron. This bachelor's thesis is devoted to their distribution, effect on target receptors and influence not only the central nervous system.

KEYWORDS

neurotransmitter, glutamate, GABA, choline, catecholamines, glycine, histamine, purines, peptides, cannabinoids, serotonin

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1. Schéma biosyntézy 2-arachidonoyl glycerolu.....	20
Obrázek 2. Schéma syntézy acetylcholinu za pomoci enzymu acetylcholintransferasy.	23
Obrázek 3. Cholinergní dráha	25
Obrázek 4. Syntéza glutamátu z glutaminu za pomoci enzymu glutaminasy.....	31
Obrázek 5. Struktury molekul.	35
Obrázek 6. Transmembránová struktura $\alpha 1$ lidského glycinového receptoru.....	38
Obrázek 7. Schéma metabolismu aminokyseliny histidinu	42
Obrázek 8. Schéma syntézy dopaminu, noradrenalinu a adrenalinu	46
Obrázek 9. Schéma mezolimbicko-mezokortikálního dopaminergního okruhu.....	47
Obrázek 10. Schéma rozkladu prekursoru proopiomelanokortinu	54
Obrázek 11. Metabolická přeměna a odbourání adenosinu za vzniku kyseliny močové	58
Obrázek 12 Metabolické dráhy tryptofanu.	65

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Rozdělení serotonergních receptorů.....	72
Tabulka 2. Rozdělení shrnující umístění typů serotonergních receptorů	72

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

2-AG	2-arachidonoyl glycerol
3-HAA	kyselina 3-hydroxyanthranilová (3-hydroxyanthranilic acid)
3-HK	3- hydroxykynurenin
5-HIAA	kyselina 5-hydroxyindoloctová (5-hydroxyindolacetic acid)
5-HT	5-hydroxytryptamin
5-HTP	5-hydroxytryptofan
AAAD	dekarboxylasa aromatických aminokyselin (aromatic-L-amino-acid decarboxylase)
ACTH	adrenokortikotropní hormon (adrenocorticotropic hormone)
AD	Alzheimerova choroba (Alzheimer's disease)
ADO	adenosin
AEA	A-arachidonoyl-ethanolamin
AChE	acetylcholinesterasa (acetylcholinesterase)
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolpropionová kyselina (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)
AR	adrenergní receptory
ArAT	aminotransferasa aromatických aminokyselin (aromatic-amino-acid transaminase)
A β	amyloid β
BBB	hematoencefalická bariéra (blood-brain barrier)
BChE	butyrylcholinesterasa
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát (cyclic adenosine monophosphate)
CeA	centrální jádro amygdaly
cGMP	cyklický guanosinmonofosfát (cyclic guanosine monophosphate)
COX1-2	cyklooxygenasa-1/2
CPE	karboxypeptidasa-E (carboxypeptidase E)
CRF	kortikotropin uvolňující faktor (corticotropin releasing factor)
CRH	kortikotropin (corticotropin releasing hormone)
DA	dopamin
DAG	diacylglycerol
DAGL	diacylglycerol lipasa
DAT	dopaminový transportér

DOPA	dihydroxyfenylalanin (3,4-dihydroxyphenylalanine)
EAAT	transportéry excitačních aminokyselin (excitatory amino acids transporters)
FAAH	hydrolasa mastných kyselin (fatty acid amide hydrolase)
GABA	γ -aminomáselná kyselina (γ -aminobutyric acid)
GAD	dekarboxylasa kyseliny glutamové (glutamate decarboxylase)
GIT	gastrointestinální trakt
GlyR	glycinový receptor
GlyT	glycinový transportér
GPCR	receptory spřažené s G-proteinem (G-protein coupled receptors)
GUO	guanosin
HCNP	hipokampální cholinergní neurostimulační peptid (hippocampal cholinergic neurostimulating peptide)
HDC	histidindekarboxylasa (histidine decarboxylase)
HPA	osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny
HR	histidinový receptor (histidine receptor)
ChAT	cholinacetyltransferasa (choline acetyltransferase)
IA	isomáselná kyselina (isobutyric acid)
IAA	kyselina indol-3-octová (indolacetic acid)
IAAld	indolacetaldehyd
IAld	indolaldehyd
IBP	intracelulární vazebný partner (intracellular binding partner)
ICC	intersticiální buňky Cajal (interstitial cells of Cajal)
IL-6	interleukin-6
IP3	inositol-3-fosfát (inositol triphosphate)
IPA	indol-3-propionová kyselina (indol-3-propionic acid)
IPYA	indol-3-pyrohroznová kyselina (indol-3-pyruvic acid)
JNK	N-terminální kinasa
KA	kainová kyselina
KAT	kynureninaminotransferasa
LC	locus coeruleus
MAGL	lipasa monoacylglycerolů (monoacylglycerol lipase)
mAChR	muskarinový acetylcholinový receptor

MAO A/B	monoaminoxidasa A/B
mGluR	metabotropní glutamátový receptor
MOP-r	opioidní receptor (μ -opioid receptor)
MSH	hormon stimulující melanocyty (melanocyte-stimulating hormone)
MT1	melaninový receptor
NAcc	nucleus accumbens
nAChR	nikotinový acetylcholinový receptor
NE	norepinefrin
NMDA	N-methyl-D-asparagová kyselina (N-methyl-D-aspartic acid)
PAK	proteinkinasa A
PC	prohormonová konvertasa (prohormone convertase)
PD	Parkinsonova choroba (Parkinson's disease)
PIP2	fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate)
PKC	proteinkinasa C
PLC	fosfolipasa C (phospholipase C)
POMC	propiomelanokortin (propiomelanocortin)
QA	chinolinová kyselina (quinolinic acid)
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
SNS	synaptický nervový systém
TDO	tryptofan-2,3-dioxygenasa
TH	tyrosinhydroxylasa
THC	Δ 9-tetrahydrokanabinol (Δ -9-tetrahydrocannabinol)
t-MH	tele-methylhistamin
t-MIAA	kyselina methylimidazolactová (methylimidazolacetic acid)
TMN	tuberomamiliární jádro hypotalamu (tuberomammillary nucleus)
TNF- α	faktor nádorové nekrózy (tumor necrosis factor)
TPH	tryptofan
VB6	vitamin B6
VMAT	vezikulární monoaminový transportér (vesicular monoamine transporter)
VStr	ventrální striata
VTA	ventrální tegmentální oblast (ventral tegmental area)
XA	xanturenát

OBSAH

Úvod.....	16
1 Endogenní kanabinoidy.....	17
1.1 Nejdůležitější zástupci	18
1.2 Využití endokanabinoidů k navození analgezie	21
1.3 Tetrahydrokanabinol a kanabimimetika.....	22
2 Cholinergní systém	23
2.1 Produkce acetylcholinu v CNS.....	24
2.2 Cholinergní regulace bdění a spánku	26
2.3 Vliv cholinu na imunitní systém	26
2.4 Role cholinergního systému v neurodegenerativních onemocněních.....	28
2.4.1 Alzheimerova choroba.....	28
2.4.2 Parkinsonova choroba.....	29
3 GABAergní systém.....	30
3.1 GABAergní receptory	30
4 Glutamátergní systém	32
4.1 Glutamátergní receptory.....	33
4.2 Role glutamátergní neurotransmise v patologii Alzheimerovy choroby	34
5 Glycinový systém	36
5.1 Glycinový receptor.....	36
5.2 Glycinové transportéry	37
5.3 Role a funkce glycinergního systému	38
6 Histaminergní systém.....	39
6.1 Syntéza histaminu	39
6.2 Histaminergní receptory	40
6.3 Další role histaminergního systému.....	41
7 Katecholaminy.....	43

7.1 Dopaminergní systém.....	43
7.1.1 Funkce dopaminergního systému.....	43
7.1.2 Syntéza dopaminu	45
7.1.3 Anatomie dopaminergního systému.....	46
7.1.4 Role dopaminu v mechanismu závislosti	46
7.2 Noradrenergní systém	48
7.2.1 Funkce noradrenergního systému.....	48
7.2.2 Role noradrenergního systému v patologii deprese	48
7.2.3 Stavba a funkce noradrenergního systému	49
7.2.4 Neuromelanin.....	50
8 Peptidy.....	51
8.1 Vznik předních zástupců neurotransmisních peptidů a jejich funkce.....	51
8.2 Melanokortiny.....	51
8.2.1 Funkce melanokortinů	53
8.3 β -endorfiny	53
9 Purinergní systém	55
9.1 Adenosinové receptory.....	55
9.2 Agonisté adrenergních receptorů	56
9.3 Endogenní autakoidní adenosin	57
9.4 Kyselina močová.....	57
9.5 Role adrenergního systému v patologických stavech	58
10 Serotonergní systém.....	60
10.1 Hlavní funkce serotonergního systému	60
10.2 Melatonin.....	62
10.3 Prolaktin.....	63
10.4 Metabolismus serotoninu.....	63
10.5 Stavba serotonergního systému.....	67

10.5.1 5HT receptory	69
10.5.2 Vazoreaktivita	72
10.6 Onemocnění spjatá s absencí serotoninu	73
10.6.1 Deprese	73
10.6.2 Schizofrenie	74
10.6.3 Alzheimerova choroba.....	75
10.6.4 Migréna.....	75
10.7 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	76
Závěr.....	77
Použitá literatura.....	78

ÚVOD

Je známo, že lidský mozek patří mezi nejsložitější struktury našeho vesmíru. Jeho popis a pochopení mechanismů jeho fungování jsou tedy logicky značně složité a přesahují rámec práce jako je bakalářská. Přesto je cílem této práce alespoň vyzdvižení a popis základních biochemických struktur a mechanismů, které nazýváme neurotransmisní systémy.

Neurotransmisní systémy se dělí do několika kategorií, podle jejich zprostředkovatele, neurotransmiteru, místa působení a úlohy, přesto je mechanismus jejich působení velmi podobný, a sice kontakt či reakce dané neurotransmisní molekuly s jejím cílovým receptorem s následně vyvolanou reakcí.

V této bakalářské práci je popsáno deset základních systémů, počínaje endogenními kanabinoidy a konče serotoninergním systémem, z nichž právě poslednímu je na základě výběru, věnována nejdelší kapitola.

V každé kapitole je zmíněna základní charakteristika systému jako takového, popsána syntéza klíčového neurotransmiteru a následně rozebrán mechanismus jeho působení, respektive princip kontaktu s příslušným receptorem. Zároveň jsou i uvedeny výsledné důsledky těchto reakcí, ať už se jedná o správné a žádoucí projevy či patologické stavy, které třeba i dnes vyvolávají otázky.

1 Endogenní kanabinoidy

Endogenní kanabinoidy realizují své funkce prostřednictvím kanabinoidních receptorů, mezi jejichž nejdůležitější typy patří ty s označením CB1 a CB2.

CB1 receptory se nejvíce koncentrují v oblastech centrálního nervového systému, které jsou kritické pro regulaci a zpracování motorických funkcí, kognitivních funkcí, ale motivace. V souladu s těmito fakty bylo prokázáno, že mutace genu pro CB1 receptor narušuje kontrolu pohybu a vede i k funkční reorganizaci bazálních ganglií. Ta jsou funkční oblastí předního mozku, která hraje ústřední roli v senzomotorických a motivačních aspektech chování (Giuffrida, 2000).

Receptory CB1 jsou hojně exprimovány na nižších hladinách v glutamátergických neuronech a jsou obohaceny o cholecystokinin, což je hormon mimo jiné účastnící se řízení příjmu potravy. Receptory CB1 najdeme zejména ve středních, trnitých neuronech v dorzálním i ventrálním striatu. Co se CB2 receptorů týče, je zajímavé, že indukce jejich exprese je až 100krát zvýšená poraněním tkáně nebo během zánětu (Lu, 2016).

Je známo, že existuje několik provázaností kanabinoidního systému s několika dalšími neurotransmisními drahami (Giuffrida, 2000).

Přestože doposud chybí přímé důkazy, je pozorována interakce mezi endogenními kanabinoidy a GABA-ergním systémem. Zejména pak exogenně podávané kanabinoidy mohou přenos GABA modulovat. Mají totiž schopnost inhibovat uvolňování GABA ze striatálních a hipokampálních zakončení. Dále pak CB1 receptory ve striatálních buňkách ukazují, že opioidy a endokanabinoidní receptory mohou interagovat také ve striatu (Giuffrida, 2000).

Kanabinoidní systém rovněž zasahuje do dopaminergní aktivity v bazálních gangliích, kde hraje roli modulátoru. Ukázalo se, že elektricky evokované uvolňování dopaminu ve striatu krys způsobuje právě aktivace kanabinoidních receptorů a dále potancuje neuroleptiky indukované kataleptické stavy. A je zajímavé, že motorické chování zprostředkované kanabinoidy může být ovlivněno dopaminovými manipulacemi, což opět naznačuje vzájemné propojení těchto dvou systémů (Giuffrida, 2000).

Dále existují důkazy, že endokanabinoidy mohou ovlivňovat rychlost spouštění serotoninových (5-HT) neuronů nebo vyvolat změny v hladinách těchto receptorů (Nocheva, 2021). Aktivace 5-HT receptorů způsobí otevření K^+ a uzavření Ca^{2+} kanálů prostřednictvím

negativní zpětné vazby na adenylátcyklastu. A zároveň se ukazuje, že mnoho účinků kanabinoidů je zprostředkováno změnami hladin serotoninu nebo dopaminu. Nutno zmínit, že serotonin je tradičně spojován s poruchami nálady, motorickou kontrolou, a dokonce i potenciálně život ohrožujícími stavy. Byl také prokázán vliv serotoninu na kontrolu bolesti (Nocheva, 2021).

1.1 Nejdůležitější zástupci

Jako endogenní kanabinoidy, či též endokanabinoidy jsou definovány takové sloučeniny, které se vyznačují schopností vázat se na kanabinoidní receptory a tím je funkčně aktivovat. Doposud bylo popsáno minimálně pět endokanabinoidů. Prvním z nich anandamid.

Anandamid, systematickým názvem (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-N-(2-hydroxyethyl)ikosa-5,8,11,14-tetraenamid či A-arachidonoyl-ethanolamin (AEA), byl popsán na konci roku 1992 a jedná se o amid kyseliny arachidonové. Spolu s ním byly následně z mozku izolovány i další polynenasycené ethanolaminy vyznačující se kompatibilitou s kanabinoidními receptory, jako homolinolenylethanolamid či dokosatetraenylethanolamid. Oba zmíněné jsou rovněž strukturně odvozené od arachidonové kyseliny (Bisogno, 2008).

Endogenní kanabinoidy jsou nedílnou součástí endogenních systémů v mozku, které řídí především vnímání bolesti, a kromě stresu jsou aktivovány i mnohými dalšími škodlivými podněty (Atwal, 2020).

Vedle AEA je dalším významným neurotransmiterem 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) (viz obr. 1) a spolu s AEA patří mezi nejvíce studované látky této skupiny. Oba jsou biosyntetizovány v případě potřeby štěpením jejich membránových, lipidových prekurzorů A-arachidonoyl-fosfatidylethanolaminu (A-ArPE) a 1-acyl-2-arachidonoylglycerolu (DAG) prostřednictvím A-acylfosfatidylethanolamin-selektivní fosfolipasy a D diacylglycerol lipasu (DAGL) (Lu, 2016).

Fakt, že jsou jak AEA, tak 2-AG syntetizovány teprve v případě potřeby a že nejsou skladovány v intracelulárních kompartmentech, je od ostatních neurotransmiterů a neuropeptidů poněkud odlišuje. Jejich tvorba, uvolnění z postsynaptického neuronu a následná aktivace kanabinoidního receptoru (CB1 či CB2) jsou iniciovány zvýšením koncentrace intracelulárního Ca^{2+} v důsledku neurální depolarizace nebo stimulace matabotropních receptorů spřažených s G proteiny (Bisogno, 2008). Inhibice je poté

zprostředkována adenylátcyklasami. Aktivita CB1 či CB2 má tak mnoho důsledků na fyziologii buňky, a to včetně synaptické funkce, buněčné motility nebo genové transkripce (Lu, 2016).

Důležitý je fakt, že kanabinoidní receptory mají vysokou míru zastoupení v částech mozku, jako jsou prefrontální kortex, bazální ganglia, hippocampus či cingulární kortex. A nutno zmínit, že právě v těchto oblastech se kanabinoidní receptory podílejí na vzniku schizofrenních symptomů (Leweke, 1999).

AEA, jak již bylo naznačeno výše, je biosyntetizován cestou závislou na fosfolipidech. Ta se skládá ze dvou kroků enzymatických reakcí. První krok je zodpovědný za vznik glycerofosfo-N-arachidonylethanolaminu (ArPE) přenosem mastného acylového řetězce z polohy 1 glycerofosfolipidů na amino-skupinu fosfatidylethanolaminu. Tento proces však může být katalyzován i dosud neidentifikovanou, membránově vázanou a na Ca^{2+} závislou N-acyltransferasou. Druhý krok poté zahrnuje hydrolýzu NAPE-selektivní fosfolipasou D za vzniku AEA (Bisogno, 2008).

Studie navíc prokázala, že po odstranění Ca^{2+} iontů z intracelulárních prostor došlo k zastavení syntézy AEA i 2-AG, čímž se dokázala jeho nutná role ve fungování systému (Placzek, 2008).

2-AG a DAG jsou naproti tomu vyrobené hydrolýzou fosfoinositolbis-fosfátu (PIP₂) katalyzovanou enzymem PIP₂-selektivní fosfolipasou C a kyseliny fosfatidové (PA) katalyzovanou fosfohydrolasou. DAG je poté převeden na 2-AG prostřednictvím selektivní DAG lipasy (Bisogno, 2008), viz reakční schéma na obr. 1.

K následné deaktivaci AEA a 2-AG dochází prostřednictvím intracelulárních, hydrolyzačních enzymů, především pak hydrolasou mastných kyselin (FAAH) a lipasou monoacylglycerolů (MAGL). Tento enzym patří mezi nejstarší a nejlépe charakterizované enzymy podílející se na degradaci jak AEA, tak 2-AG (Bisogno, 2008).

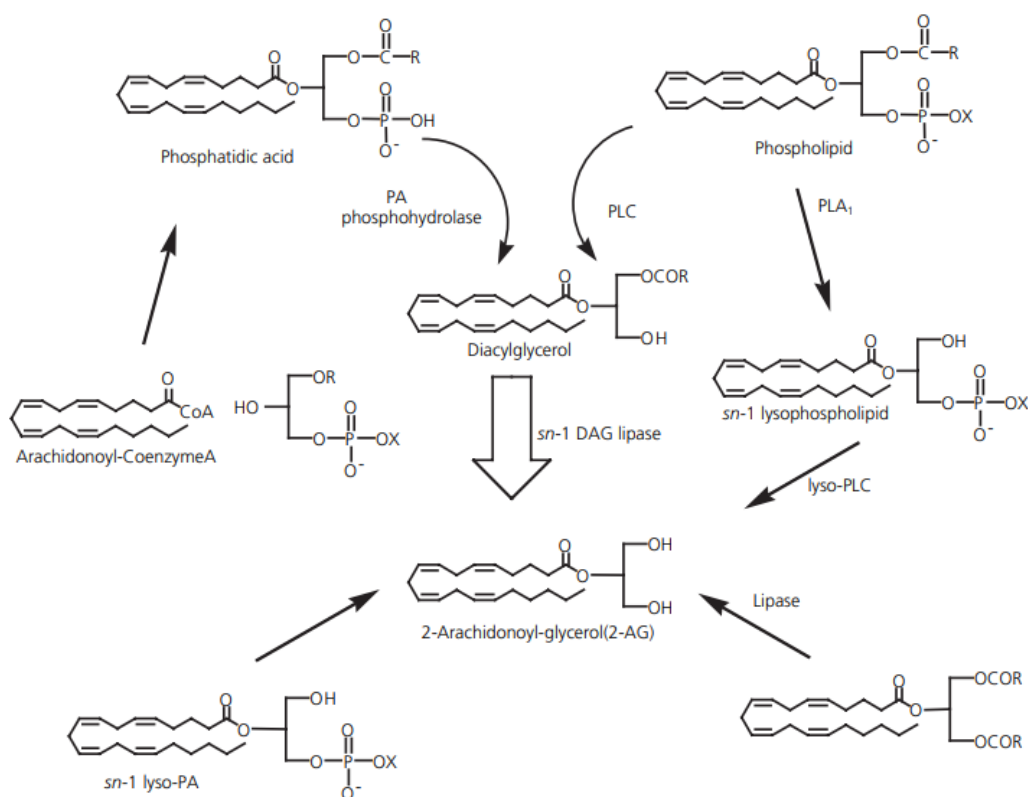
Celý proces rozkladu endokanabinoidů začíná transportem přes plazmatickou membránu, po němž následuje enzymaticky zprostředkovaná hydrolýza na kyselinu arachidonovou a ethanolamin či glycerol (Bisogno, 2008).

Druhá cesta degradace anandamidu zahrnuje oxidaci cyklooxygenasou-2 (COX-2) za vzniku prostamidů. Tyto mají odlišné biologické účinky, které jsou nezávislé na kanabinoidních receptorech, a které mají významnou roli v terapii nitrooční hypertenze.

Ve strukturách kyseliny arachidonové a anandamidu jsou rozdíly dostatečné na to, aby umožnily vývoj inhibitorů COX-2, které jsou schopné anandamid oxidovat, aniž by došlo k ovlivnění tvorby prostaglandinů. COX-2 je kromě toho přiměřeně selektivní pro anandamid ve srovnání s jinými acylethanolamidy (Bisogno, 2008).

Inhibicí FAAH může být přesunut metabolismus anandamidu na jednu z těchto alternativních drah a tím změnit buněčné funkce, které mohou být nezávislé na zapojení kanabinoidního receptoru. (Lu, 2016). V souvislosti s FAAH byl navíc nedávno zjištěn potvrzující fakt, a sice že mutace příslušného genu je spojena s necitlivostí na bolest (Bisogno, 2008).

Vedle výše zmíněných pak svou roli hraje i Δ^9 -tetrahydrokanabinol (THC). Tato látka, extrahovaná z rostliny *Cannabis sativa*, patří k nejreprezentativnějším složkám ze směsi terapeutických látek, které nesou souhrnné označení kanabinoidy. Látka THC našla své uplatnění v mnohých medicínálních disciplínách. Působí totiž jako agonista na specifických, s G-proteinem spřažených, kanabinoidních receptorech zejména podtypů CB1 a CB2 (Bisogno, 2008).



Obrázek 1. Schéma biosyntézy 2-arachidonoyl glycerolu.

PA-fosfatidová kyselina; PLC-fosfolipasa A1; DAG-diacylglycerol. Převzato z (Bisogno, 2008).

1.2 Využití endokanabinoidů k navození analgezie

Je známo, že endokanabinoidy mají svou úlohu ve fyziologických procesech, jako je bolest, nevolnost, reprodukce imunitní reakce či dokonce rakovina (Placzek, 2008).

Po objasnění principu fungování endokanabinoidního systému tak začalo být zřejmé, že sloučeniny, jež jsou schopné modulovat metabolismus endokanabinoidů, by mohly být použity jako terapeutická činidla pro léčbu onemocnění vyznačující se bolestivými symptomy. Je známo, že analgezií vyvolávají ta léčiva, která blokují degradaci endogenních kanabinoidů prostřednictvím enzymů, jako je výše zmíněné FAAH a MAGL (Atwal, 2020). Je však zajímavé, že tu dříve existoval předpoklad existence dvou odlišných paralelních, opioidních a kanabinoidních systémů, které mohly zprostředkovávat stresem indukovanou analgezií (Bisogno, 2008).

Vedle látek chovajících se jako inhibitory FAAH a MAGL byly popsány i takové, jež lze použít i jako nepřímé agonisty či nepřímé antagonisty. Různé stupně selektivity a účinnosti vůči jiným proteinům endokanabinoidního systému vykazují inhibitory buněčného vychytávání endokanabinoidů. Ty pak mohou být klasifikovány do dvou tříd odvozených od jejich chemické struktury (Bisogno, 2008).

První třída pak zahrnuje deriváty mastných kyselin s dlouhým řetězcem, jakými jsou amidy kyseliny arachidonové či olejové a amidy obsahující ve své molekule aromatickou skupinu (Bisogno, 2008).

Jedním z nejdůležitějších je první objevený endokanabinoid-2-arachidonyl glyceryl ether, charakteristický etherovou vazbou či N-arachidonoyldopamin, jež je silným agonistou vaniloidních receptorů. Tyto receptory mají svůj význam zejména ve zprostředkování akutní bolesti. Dalším neméně významným kanabinoidem je O-arachidonoyl ethanolamin. Jde o esterový derivát ethanolaminu a kyseliny arachidonové, který se vyznačuje stejnou molekulovou hmotností jako anandamid. Na rozdíl o něj má však opačnou orientaci polárního ethanolaminu. Na základě této vlastnosti byl pojmenován virodhamin. Název je odvozený ze sanskrtského slova virodha, což znamená opozice (Bisogno, 2008).

Ke kanabimimetickým sloučeninám, které kanabinoidní receptory neaktivují, patří A-acylethanolaminy. K nim řadíme zejména palmitoylethanolamid. Ten uplatňuje svou analgetickou a protizánětlivou odpověď nezávisle na výše uvedených receptorech (Bisogno, 2008).

Je důležité zmínit, že pro vyvolání analgetického účinku endogenními kanabinoidy je nezbytné dosažení jejich dostatečné hladiny, přičemž vyplavovány jsou při mnohých formách stresu (Atwal, 2020).

Funkční přesah nad rámec analgetických účinků kanabinoidního systému lze popsat na oleylethanolamidu. Ten moduluje tělesnou hmotnost a metabolismus lipidů aktivací receptoru PPAR- α a excituje periferní vagové, senzorycké nervy prostřednictvím vaniloidního receptoru typu I. V kontextu metabolismu příjmu potravy lze zmínit dalšího ze zástupců, a sice stearylethanolamid. Tento je bioaktivním amidem, který je schopný aktivovat vazebná místa, která nejsou spojená s G-proteinem, a právě u něhož byl popsán anorektický účinek spojený se snížením exprese jaterní stearyl-CoA desaturasy-1 (Bisogno, 2008).

1.3 Tetrahydrokanabinol a kanabimimetika

Δ -9-tetrahydrokanabinol (Δ 9-THC), jak již bylo uvedeno výše, je primární psychoaktivní složkou marihuany a jde tedy o přirozeně se vyskytující kanabinoid rostlinného původu. Δ 9-THC má široké spektrum farmakologických účinků, jak na centrální nervovou soustavu, tak na soustavu periferní. Disponuje rovněž výhodami, díky kterým je používán k léčbě glaukomu, spasticity a bolesti. Jeho příznivé účinky jsou ale omezovány těmi vedlejšími, psychotropními, jako jsou změny kognitivních funkcí a paměti či pocit euforie (Placzek, 2008).

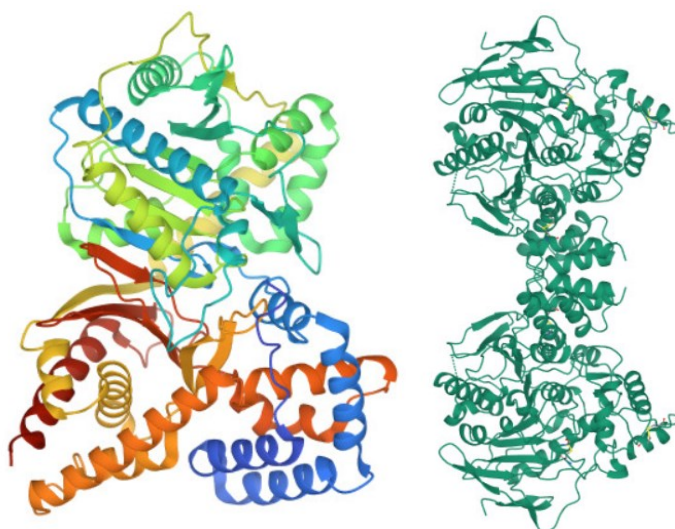
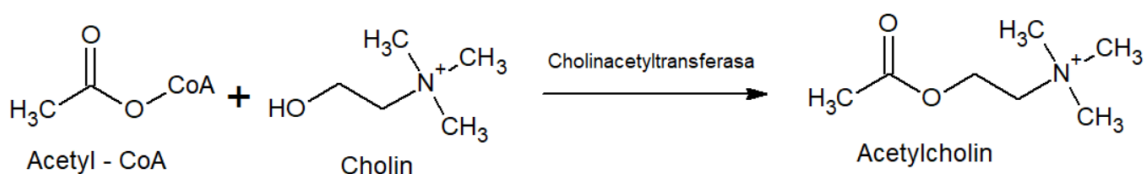
Obecně lze říci, že THC a anandamid jsou agonisté s nízkou účinností. Předpokládané a pozorované interakce THC s kanabinoidními receptory jsou potenciálně složité a zaslouží si další pozornost (Lu, 2016).

Naproti tomu kanabimimetika, coby syntetické látky agonisticky působící na CB receptory, představují zajímavý nástroj pro zkoumání psychomotorického chování. Mají totiž zdokumentovanou schopnost ovlivňovat nejen kognitivní a motorické výkony, ale i útlum hyperaktivity. Obzvláště pak u motorických funkcí je podávání kanabinoidů skutečně doprovázeno hlubokými účinky (Giuffrida, 2000).

2 Cholinergní systém

Na začátek je důležité zmínit, že pod pojem cholinergní systém spadá nejen dobře známý neurotransmitter acetylcholin (ACh), ale i systém syntetizující enzymy, transportéry, receptory a enzymy pro jeho degradaci (Reale, 2021). Cholinergní dráha je znázorněna na obr. 2.

ACh, který je znám nejvíce pravděpodobně díky jeho spojitosti s Alzheimerovou chorobou, o které bude psáno později, je prvním identifikovaným neurotransmiterem. Dnes je již známo, že je syntetizován v cytoplazmě z cholinu a acetylkoenzymu A. Tuto jedнокrokovou reakci katalyzuje enzym cholinacetyltransferasa (ChAT) (viz obr. 2). Vytvořený neurotransmitter je vychytáván vezikulárním acetylcholinovým přenašečem do synaptických váčků, jež jsou umístěné v axonových zakončeních a odkud je posléze uvolňován do synaptické šterbiny po depolarizaci zprostředkované zvýšením hladiny intracelulárních Ca^{2+} iontů (Reale, 2021).



Obrázek 2. Schéma syntézy acetylcholinu za pomoci enzymu acetylcholintransferasy.

Níže zleva pak modely enzymů ChAT a AChE. Dostupné z (RCSB PDB, 2005) a (RCSB PDB, 1999).

V synaptické štěrbině přítomný ACh je poté během několika milisekund podroben hydrolyze acetylcholinesterasou (AChE) či butyrylcholinesterasou (BChE) za vzniku cholinu a acetátu. Cholin je následně vysoko afinitním přenašečem recyklován. Naproti tomu je BChE považována za nespecifickou cholinesterasu či pseudocholinesterasu. Jde totiž o hydrolasu serinovou, která katalyzuje hydrolyzu esterů cholinu. Tento enzym je exprimován v různých populacích neuronů a zdá se, že se podílí na některých aspektech vývoje nervového systému. Coby primární úloha AChE je ale především ukončení neuronálního přenosu a signalizace mezi synapsemi za účelem zabránění rozptýlení ACh a aktivace blízkých receptorů. Tedy interakce AChE s ACh, jeho rozklad a inaktivace představují kontrolní mechanismus množství tohoto substrátu na synapsi (Reale, 2021).

AChE je schopná hydrolyzovat 5000 molekul ACh za sekundu. To znamená, že chronická nadprodukce enzymu změní rovnováhu ACh, což vyvolá sekundární, zpětnovazebné reakce v nervovém systému (Reale, 2021).

ACh je po svém uvolnění schopen krátké vaznosti na dva typy receptorů: ionotropní skupinu nikotinových receptorů (nAChR) a metabotropní rodinu muskarinových receptorů (mAChR). V CNS jsou tyto dva typy přítomny jak na neuronech, tak na gliových buňkách, díky nimž manifestují různé fyziologické účinky. Ty zahrnují zejména motorickou kontrolu, regulaci teploty, paměť a plasticitu synapse (Reale, 2021).

Muskarinové receptory, jež jsou rozděleny do pěti podtypů (M1–M2) jsou receptory spřažené s G-proteiny. M2 a M4 jsou pak receptory inhibičními, zatímco M1, M3 a M5 jsou receptory excitačními. Těchto pět typů je stimulováno muskarinem a poté vykazují buď excitační nebo inhibiční účinky. Liší se ale podle typu buněk, kde jsou tyto receptory exprimovány (Reale, 2021).

Bylo identifikováno několik podtypů nAChR s odlišnými anatomickými, fyziologickými a farmakologickými charakteristikami, a přestože jsou tyto receptory přítomny v neuromuskulárních spojeních, autonomních gangliích a CNS, podjednotkové struktury těchto receptorů se od sebe navzájem liší. Dnes je již známo, že nikotinové receptory se skládají hlavně z $\alpha 4$ - $\beta 2$ nebo homomerních podjednotek $\alpha 7$ a dalších neurotransmisních systémů (Tizabi, 2020).

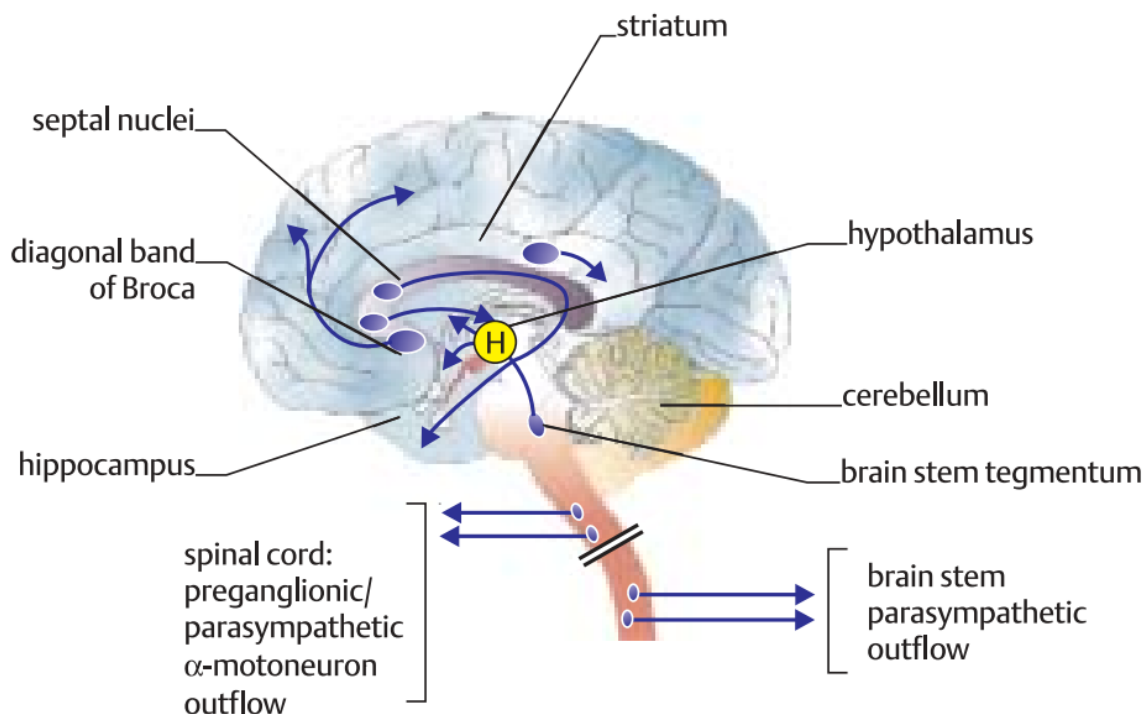
2.1 Produkce acetylcholinu v CNS

Za hlavní zdroj cholinergních drah v centrálním nervovém systému jsou považovány neurony habenula (Lee, 2019).

Cholinergní neurony habenula jsou obecně schopné uvolňovat dva druhy neurotransmiterů, a sice glutamát a acetylcholin. Vykazují rovněž i kardiostimulační aktivitu pod kontrolou cirkadiálních rytmů a abstinčních příznaků nikotinu. Downregulace signalizace v habenula, a to včetně snížení exprese genů, které souvisejí s cholinergní signalizací, pak prokázala na zvířecím modelu deprese a u obětí sebevražd závažné depresivní poruchy (Lee, 2019).

Co se procesů učení a paměti týče, důležitou roli zastává cholinergní, eferentní síť z mediálního septálního jádra vedoucí do hipokampu (viz obr. 3). Je totiž známo, že hipokampus hraje klíčovou roli při formování paměti, ale předpokládá se také, že se podílí na úzkosti a depresi. V jádrech mediálního septa indukuje tzv. hipokampální cholinergní neurostimulační peptid (HCNP) prostřednictvím zvýšení hladin ChAT syntézu ACh (Madokoro, 2019).

Specifické doménové anatomické sítě jsou inervovány vzestupnými neurotransmisními systémy. Kromě diskutované cholinergní to jsou pak síť noradrenergní a serotonergní. Ty široce vyčnívají do subkortikálních a kortikálních oblastí a zdá se, že jejich vzájemná interakce je kritická pro výkon (O'Sullivan, 2022).



Obrázek 3. Cholinergní dráha se žlutě znázorněnou ústřední strukturou hypothalamu. Převzato a upraveno z (Greenstein, 2000).

2.2 Cholinergní regulace bdění a spánku

Jak již bylo uvedeno dříve, AChE je enzym schopný rozkladu uvolněného acetylcholinu. Je ale důležité zmínit, že změny aktivity AChE často doprovází změny cholinergní neuronální sítě vyvolané vedlejším spánkem. A právě tyto změny jsou pozorovány v REM regulačních cholinergních oblastech mozku, což ukazuje na změněný obrat acetylcholinu v těchto oblastech jako důsledek změn spánku (Mu, 2019).

Jedním z nejdůležitějších molekulárních substrátů pro regulaci spánku, který mimo jiné přímo moduluje cholinergní aktivitu, je adenosin (ADO), o němž bude řečeno v následujících kapitolách (Mu, 2019).

Cholinergní neurony v bazálním předním laloku jsou hlavními producenty okolního adenosinu a aktivací adenosinových receptorů snižuje aktivaci akčního potenciálu bazálních cholinergních neuronů předního mozku tím, že sníží dráždivost vnitřní membrány, a také do nich sníží excitační synaptický vstup (Mu, 2019).

Nahromadění bazálního adenosinu předním mozkiem a následné snížení bazálního, cholinergního výdeje předním mozkiem přispívá ke zvýšenému spánku po delším bdění, a i přes nalezené důkazy, jež poukazují na to, že adenosin-cholinergní interakce v bazálním, předním mozku nemusí být nezbytná pro účinek adenosinu navozujícího spánek (Mu, 2019).

Je zajímavé, že bazální, cholinergní systém předního mozku podporuje nejen celkovou bdělost, ale přesně a rychle i reaguje na posilující signály spojené s odměnou, což naznačuje, že bazální, přední mozek může být nedílnou součástí okruhu probuzení odměny (Mu, 2019).

2.3 Vliv cholinu na imunitní systém

Dnes je již známo, že expresí muskarinových i nikotinových receptorů ACh, je cholinergní systém využíván mnohými imunitními buňkami. Zejména pak lymfocyty a tymocyty. Hlavním zdrojem ACh jsou především T-buňky (Reale, 2021).

Tento v krvi přítomný ACh pravděpodobně funguje jako lokální signální molekula, ale kromě toho může regulovat základní životní funkce, podílet se na proliferaci, diferenciaci, organizaci cytoskeletu či mezibuněčném kontaktu. Důležitou úlohu rovněž zprostředkovává prostřednictvím zánětlivých buněk, na něž má také své účinky,

protože moduluje jejich aktivitu přes autokrinní a parakrinní smyčky vazbou na výše zmíněný $\alpha 7$ nikotinový receptor (Reale, 2021).

ACh je v lidských mononukleárních buňkách syntetizován z acetylkoenzymu A a cholinu. Jeho hladina je regulována mechanismem pozitivní zpětné vazby prostřednictvím transkripce AChE. A jsou to právě lidské T-lymfocyty, které mají na rozdíl od B-lymfocytů vysoce degradující enzymy AChE a BChE (Reale, 2021).

U prvního z výše zmíněných byla prokázána přítomnost v lidských lymfocytech v podobě homogenní formy vázané na membránu a byla pozorována jeho zvýšená aktivita jako časná reakce na různé stimuly (Reale, 2021).

Je nutné zmínit, že AChE sdílí s BChE identicky přibližně 54% shodu aminokyselinové sekvence. BChE hraje větší roli v krvi než v nervovém systému, jelikož její konverze ACh je proto oproti AChE pomalejší (Reale, 2021).

B-lymfocyty v kostní dřeni reagují na ACh produkovaný cholinergními nervovými zakončeními. Přežití těchto buněk během diferenciaci zároveň posiluje exprese nikotinových receptorů. Ta ale zároveň inhibuje jejich přechod do zralého stavu a tím i proliferaci (Reale, 2021).

U T-lymfocytů byla navíc objevena cytotoxicita prostřednictvím muskarinového, cholinergního systému, která byla posílena inhibičními účinky nikotinu na diferenciaci a odpovědi T-buněk. Terapeutický přínos nikotinu je sice omezený, kvůli obtížným, vedlejším účinkům, nicméně nikotin ovlivňující nAChR je aktivnější než ACh v inhibici nadprodukce protizánětlivých cytokinů makrofágy (Reale, 2021).

Zánět regulující neurony, které uvolňují neuropeptidy a neurotransmitery, podporují diferenciaci T-regulačních buněk. Ty jsou navíc aktivovány periferně a vykazují aktivovaný paměťový fenotyp, což naznačuje, že jsou tyto buňky aktivovány periferně a poté reaktivovány v CNS. Je navíc známo, že se podílejí na komplexních mozkových procesech včetně prostorového učení, paměti, emočního chování a reakce na stres (Reale, 2021).

CD4+ skupina T-lymfocytů, které rekrutují do mozkových blan a vylučují interleukin-4, převádí makrofágy a mikroglie na protizánětlivý fenotyp M2 a indukují produkci neurotrofického faktoru odvozeného z astrocytů mozku, což vede nejen ke zlepšení paměti, ale i prostorového učení (Reale, 2021).

V důsledku toho jsou aktivace T buněk a zvýšené hladiny zánětlivých cytokinů TNF- α , IL-6 a chemokinů CXCL8 v CNS detekovány u mnoha neurodegenerativních poruch (Reale, 2021). Příklady těch nejdůležitějších, a sice choroba Alzheimerova a Parkinsonova, budou popsány níže.

Cytokiny, stejné jako ty cirkulující v krvi, mohou procházet neporušenou hematoencefalickou bariérou (BBB) a komunikovat v rámci CNS, anebo se snadno šířit do krve a mozkového parenchymu. V mozku mohou tyto látky aktivovat endoteliální buňky a následně aktivovat sousední perivaskulární makrofágy, které následně komunikují s mikroglie (Reale, 2021).

Na regulaci produkce periferních protizánětlivých cytokinů, které mohou pronikat do mozku a modifikovat fungování neuronů mají vliv hladiny enzymu AChE. Hydrolýzou ACh prostřednictvím AChE snižuje jeho hladiny a následně aktivuje receptory $\alpha 7$ nAChR a protizánětlivou cestu (Reale, 2021).

2.4 Role cholinergního systému v neurodegenerativních onemocněních

Tzv. „cholinergní hypotéza“ předpokládá, že tato narušená cholinergní funkce má v neurodegenerativních procesech strategický význam. Předchozí studie ve skutečnosti ukázaly, že dysfunkce cholinergního systému způsobená deregulovanou syntézou nebo hydrolýzou ACh je doprovázená změnou odpovědi cholinergních receptorů, jak nikotinového, tak muskarinového typu, přičemž hrají v nástupu a progresi neurodegenerativních onemocnění strategickou roli (Reale, 2021).

2.4.1 Alzheimerova choroba

Demence Alzheimerovy choroby s pozdním nástupem je klinicky charakterizována progresivní ztrátou paměti a dalších kognitivních funkcí. Na rozdíl od časných autozomálně dominantních forem Alzheimerovy choroby, které jsou přímo spojeny s abnormalitami amyloidních kaskád patofyziologických dějů, která vede k pozdnímu nástupu Alzheimerovy choroby, není dosud plně objasněna (Hampel, 2018).

Jde o neurodegenerativní onemocnění, jehož hlavním neuropatologickým znakem jsou neuritické, amyloidní plaky odvozené z chybně poskládaných fragmentů amyloidu β ($A\beta$). Ty agregují za vzniku oligomerů, fibril a nerozpustných plaků. Neurofibrilární klubka pak pocházejí z degenerovaných, hyperfosforylovaných usazenin filament, jež jsou výsledkem agregace mikrotubulárního proteinu tau (Reale, 2021).

Kognitivní poruchy jsou poté výsledkem ovlivnění cholinergní synapse. ACh má tedy důležitou roli v kognitivních procesech a cholinergní systém je potenciálně důležitým faktorem u mnoha forem demence, a to včetně AD. V ní jsou transkripce a aktivita ChAT snižovány v souladu s progresí demence. ChAT je mimo jiné považována za jediný enzym

zodpovědný za biosyntézu acetylcholinu, a proto je často používán jako marker cholinergních neuronů (Lee, 2019). AChE poté interaguje s peptidem A β a stimuluje se tvorba amyloidních fibril.

Nejčastější formou léčby pacientů s AD je pak podání inhibitorů AChE (Reale, 2021).

2.4.2 Parkinsonova choroba

Parkinsonova nemoc (PD) je komplexní a multisystémová porucha. Vzniklý neurozánět pak přispívá k progresi onemocnění ztrátou dopaminergních neuronů (DA) v substantia nigra mozku, ale také ztrátě cholinergních neuronů. Jejím výsledkem je snížení ChAT a prokázané cholinergní deficiency, které vedou k rozvoji kognitivních poruch a rovněž poruch pozornosti, coby symptomů PD (Reale, 2021).

Obecně lze říci, že v průběhu PD byl pozorován rozvoj, jak imunitního zánětu, jež je charakterizován aktivací gliových buněk, tak infiltrací periferních, imunitních buněk, ukládáním imunitních komplexů a produkcí a uvolňováním mnoha protizánětlivých cytokinů a chemokinů. Tato zjištění pak naznačují, že PD má významný zánětlivý příspěvek, který by mohl souviset s cholinergním systémem (Reale, 2021).

3 GABAergní systém

Hlavním neurotransmiterem GABAergního systému, a tedy i hlavním inhibičním neurotransmiterem v mozku obratlovců je kyselina γ -aminomáselná (GABA). Její inhibiční účinek je zprostředkován prostřednictvím ionotropních GABA_A a matabotropních GABA_B receptorů. Tyto receptory jsou zodpovědné především za rychlé, neuronální inhibice v centrálním nervovém systému savců a jsou také cílem obecných anestetik, benzodiazepinů, barbiturátů i neurosteroidů (Benkherouf, 2019).

3.1 GABAergní receptory

Receptory GABA_A jsou tvořeny pentamerními komplexy podjednotek membránového napětí a patří do skupiny ligandem řízených iontových kanálů. (Benkherouf, 2019). Těchto pět receptor tvořících podjednotek je uspořádáno pseudosymetricky kolem centrálního, iontového kanálu. Dosud bylo identifikováno 19 podjednotek a jsou rozděleny do různých tříd na základě jejich sekvenční podobnosti. Díky tomu existuje šest α -podjednotek, tři β -podjednotky, tři γ -podjednotky, a dále pak jediné podjednotky δ , ϵ , θ a π (Irwin, 2022).

Nejrozšířenější a všudypřítomný typ, který tvoří přibližně 30 % GABA_A receptorů se skládá z dvou α 1, dvou β 2 a jedné γ 2 podjednotky. GABA_A receptory mohou být rozděleny do tří strukturních domén, a sice extracelulární, transmembránovou a doménu intracelulární (Irwin, 2022).

Normální funkce mozku vyžaduje, aby se inhibiční GABAergní systémy přizpůsobily celé řadě různých stavů aktivit a v případě nedostatku GABA může dojít k záchvatům, proto je poptávka po syntéze GABA neurotransmiteru zvýšena (Brown, 2010).

GABAergní neurotransmise je výjimečná v tom, že polarita jejího působení velmi závisí na iontech Cl⁻. Zatímco většina zralých neuronů v CNS vytlačuje Cl⁻, k návratu do nezralého stavu dochází z hlediska iontů Cl⁻ po poranění, záchvatech, poranění míchy, mozku, ale i dalších patologických stavech (Menzikov, 2021).

Neurony samotné ovšem nejsou schopny čisté produkce glutamátu, který je bezprostředním, metabolickým prekurzorem GABA, ovšem jako náhrada za glutamát může sloužit glutamin, který koluje mezi astrocyty a neurony, a který může být na glutamát přeměněn, (viz schéma na obr. 4.). A jsou to právě glutamát s glutaminem, kteří hrají klíčovou roli ve spojení poptávky po GABA související s aktivitou a rychlostí její syntézy

4 Glutamátergní systém

Účinky glutamátu na CNS jsou známy již 75 let, avšak teprve v roce 1984 došlo k uznání jeho plnění kritérií neurotransmiteru. Byl nalezen v mnoha intracelulárních kompartmentech, a proto se nejdříve spekulovalo o jeho metabolických funkcích v CNS (Niciu, 2012).

Extracelulární hladiny glutamátu, jak je již dnes známo, jsou navzdory jeho všudypřítomné povaze přísně regulovány, což mu umožňuje fungovat jako hlavní excitační neurotransmiter v CNS savců. Ona přísná kontrola glutamátergní neurotransmise je energeticky nákladný proces, který vyžaduje mnoho regulačních procesů a rovněž vysokou úroveň spotřeby kyslíku a glukosy (Niciu, 2012).

Tak jako všechny aminokyseliny má i glutamát C-konec a N-konec, přičemž C-konec a uhlíková kostra pocházejí z glukosy, která prochází hematoencefalickou bariérou a astrocyty. Následně je intracelulárně rozložena na kyselinu pyrohroznovou v cytosolu, přičemž pyruvát poté vstupuje do cyklu kyseliny trikarboxylové, ve kterém vzniká α -ketoglutarát. Ten je dále transaminován, aby přijal aminoskupinu od donorní aminokyseliny s rozvětveným řetězcem, např. leucin, izoleucin či valin (Niciu, 2012).

Je důležité poznamenat, že kromě své role neurotransmiteru slouží glutamát také jako metabolický prekurzor GABA a jako složka různých derivátů na bázi aminokyselin, např. antioxidantu glutathionu (Niciu, 2012).

Zvýšené hladiny extracelulárního glutamátu, které jsou důsledkem dysregulované excitační neurotransmise, a zejména pak zvýšené hladiny extrasynaptického glutamátu, vedou k poškození buněk. K odstranění extracelulárního glutamátu proto musí dojít v milisekundovém, časovém měřítku (Niciu, 2012).

Glutamát je v cytosolu přeměňován za spotřeby ATP na glutamin glutaminsyntetasou, což je enzym specifický pro astrocyty a oligodendrocyty. Po výměně glutaminu glutaminovými transportéry, je v neuronech glutamin přeměněn na glutamát mitochondriálním fosfát-specifickým enzymem a následně přebalen do synaptických váčků. Tato přeměna je nazývána „glutaminovými cyklem“ (Niciu, 2012).

Obecně existují dvě cesty produkce neurálního glutamátu. Tou první je opětovná produkce glutamátu z glukosy a derivátů aminokyselin prostřednictvím energetického metabolismu a tou druhou je recyklace glutamátu z glutaminu prostřednictvím zpětného

vychytávání glutamátu za pomoci enzymu glutaminasy a aktivity přenašečů glutaminu (Niciu, 2012).

Glutamát je aktivně odstraňován ze synaptické štěrby a transportován do cytosolu proti jeho koncentračnímu gradientu prostřednictvím excitačních, aminokyselinových transportérů (EAAT) (Niciu, 2012).

4.1 Glutamátergní receptory

Dosud bylo identifikováno pět takových vysoce afinitních transportérů (EAAT1-5), přičemž EAAT1 je hojně detekován v neokortexu a cerebellu, ale zdá se, že je omezen jen na astrocyty. EAAT2 je naproti tomu hlavním přenašečem glutamátu v předním mozku a je exprimován většinou v astrocytech. EAAT3 je neuron-specifický a obohacený o GABAergní presynaptická nervová zakončení. EAAT4 byl detekován pouze v dendritech cerebrálních Purkyňových neuronů a konečně EAAT5 je specifický pro sítnici (Niciu, 2012).

Glutamátové receptory lze rozdělit do dvou širokých kategorií: ionotropní a metabotropní receptory. První skupinu tvoří iontové kanály, které přenášejí kationty Ca^{2+} a Na^+ . K otevření kanálu dochází při konformačních změnách způsobených reakcí na vazbu agonisty. Metabotropní receptory jsou na druhé straně aktivovány nebo inhibovány pomocí systému druhého posla prostřednictvím interakcí s příbuznými G-proteiny. Tyto receptory jsou lokalizovány primárně na perisynaptických a extrasynaptických neuronech a gliových buňkách a modulují synaptickou aktivitu a plasticitu (Niciu, 2012).

Do dnes byly identifikovány tři třídy ionotropních, glutamátových receptorů, které byly pojmenovány na základě agonistické selektivity: N-methyl-D-aspartát (NMDA), kyselina α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionová kyselina (AMPA) a kainát (KA) (viz obr. 5). Ke glutamátu mají nejvyšší afinitu NMDA receptory, u nichž byly identifikovány tři rodiny podjednotek: NR1, NR2A a NR3A-B (Niciu, 2012).

N-methyl-D-aspartátové a dopaminové receptory a jejich interakce řídí neuvěřitelnou rozmanitost funkcí v neporušeném mozku, a pokud jsou abnormální, jsou tyto interakce základem a přispívají k mnoha chorobným stavům (VanDongen, 2008).

Zajímavé je, že NMDA receptory neblokuje dvojmocný Zn^{2+} , zatímco jako blokátor na napětí závislých kanálů působí extracelulární Mg^{2+} ionty. Zn^{2+} je místo toho důležitým alosterickým modulátorem některých glutamátových receptorů a je uvolňován společně

s glutamátem ve vybraných synaptických vezikulech. Dalším kritickým, endogenním, alosterickým modulátorem glutamátových receptorů jsou pak ionty H^+ (Niciu, 2012).

Jak již bylo zmíněno výše, metabotropní, glutamátové receptory uplatňují své účinky prostřednictvím náboru a aktivace intracelulárních trimerních G-proteinů a signálních, transdukčních drah. A tak jako všechny receptory spřažené s G-proteinem, i metabotropní, glutamátové receptory tvoří sedm transmembránových doménových receptorů s extracelulárním N-koncem a intracelulárním C-koncem. Stejně jako AMPA receptory mají obzvláště velký N-konec (Yeung, 2021).

Metabotropní třída receptorů je rozdělena do tří funkčně odlišných skupin. Skupina I je spojena s fosfolipasou C, zatímco skupiny II a III jsou spojeny s adenylátcyklasou. Tyto podtypy receptorů jsou lokalizovány v dendritech postsynaptických buněk, astrocytech a oligodendrocytech a také na gliových buňkách (Yeung, 2021).

Metabotropní glutamátové receptory skupiny I sestávají z mGluR1 a mGluR5 a své následné účinky vyvolávají dvěma mechanismy. Tím prvním je, jak již bylo zmíněno výše, cesta působením fosfolipasou C pomocí inositol-1,4,5-trifosfátu (IP3) uvolněním Ca^{2+} z intracelulárních zásob. Druhý mechanismus zahrnuje diacylglycerol (DAG) stimulující proteinkinasu C (Niciu, 2012).

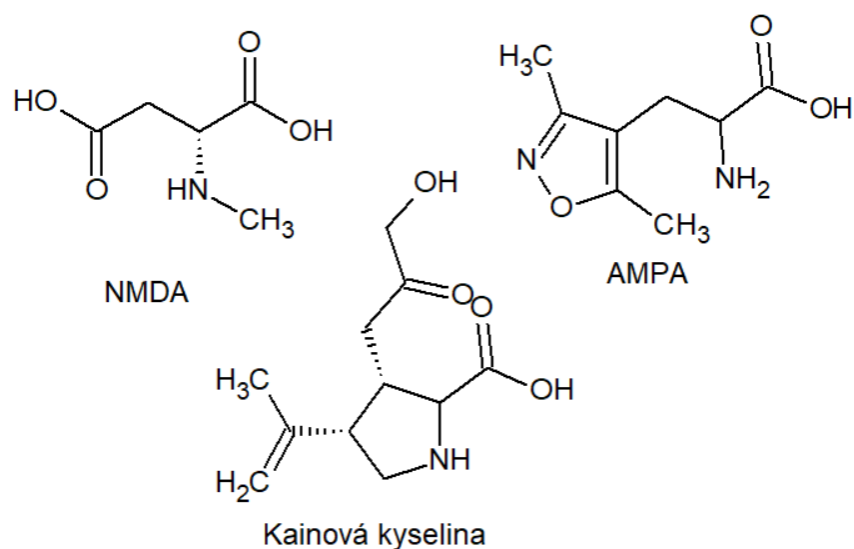
Metabotropní receptory skupiny II zahrnují mGluR2 a mGluR3. Skupina III pak zahrnuje mGluR4-8. Ty jsou navázány na inhibiční G-proteiny, které snižují intracelulární cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) prostřednictvím inhibice dráhy adenylátcyklasy či proteinkinasy A (Niciu, 2012).

4.2 Role glutamátergní neurotransmise v patologii Alzheimerovy choroby

Je zajímavé, že dysfunkce glutamátergní neurotransmise u AD, která je zprostředkována řadou mechanismů, včetně vazby $A\beta$ na glutamátové receptory, vede k nadměrné aktivaci těchto receptorů a internalizaci glutamátových transportérů vedoucí k akumulaci glutamátu v synaptických a extrasynaptických oblastech. Dosud ovšem v lidském mozku s AD nebyly prozkoumány změny glutamátergní signalizace, které by přispívaly nebo byly výsledkem tohoto procesu (Yeung, 2021).

Další zajímavostí je fakt, že nedávné studie s psychostimulancii naznačily vyvolání selektivních účinků na různé glutamátergní vstupy v nucleus accumbens (NAcc) po expozici

drog. Tyto struktury přijímají hlavní vstupy z hipokampálního, ventrálního subikula. NAcc totiž vyžaduje hipokampální stimulaci pro depolarizaci a přechod do aktivovaného stavu. Informace z hipokampu se podílejí mimo jiné na zprostředkování chování a hledání drog (Kircher, 2019).



Obrázek 5. Struktury molekul N-methyl-D-asparagové kyseliny (NMDA), 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl) propanové kyseliny (AMPA) a 2-karboxy-3-karboxymethyl-4-isopropenylpyrrolidinu (převzato a upraveno z (Chekan, 2019)).

5 Glycinový systém

Vedle GABA, které byla věnována dřívější kapitola, existuje i druhý inhibiční neurotransmitter, který moduluje excitační signály v CNS, a sice glycin.

Některé oblasti mozku, jako jsou například hypotalamus či kortex, využívají jako hlavní inhibiční okruhy ty GABAergní, zatímco jiné, ku příkladu sítnice, mícha, jádra mozkového kmene, mozeček či čichový bulbus a hippocampus, primárně spoléhají jak na GABAergní, tak na glycinergní přenos, což umožňuje modulace zpracování signálu. Společným rysem inhibičních okruhů v hippokampu či cerebellum a kortexu je zacílení inhibičních synapsí na specifické subcelulární kompartmenty postsynaptické buňky (Gamlin, 2018).

Jak GABA, tak glycin mohou být také společně uvolňovány z axonového zakončení jednotlivého interneuronu, což jim umožňuje širší dynamický rozsah inhibiční modulace, než jaký by mohl být poskytnut působením jednoho typu neurotransmiteru (Gamlin, 2018).

5.1 Glycinový receptor

Glycinový receptor (GlyR) (na obr. 6, str. 38) byl první neurotransmiterový receptor izolovaný z CNS savců. (Dresbach, 2008). A jak GABAergní, tak GlyR sestávají z heteropentamerních chloridových kanálů ovládaných ligandem s velkou rozmanitostí ve složení podjednotek, přičemž většina glycinových receptorů je složena z α -podjednotek spolu s jedním typem β -podjednotky a proteinem nazývaným gephyrin. (Gamlin, 2018). Každá z podjednotek obsahuje velkou extracelulární N-koncovou doménu vázající ligand následovanou čtyřmi spirálovitými transmembránovými segmenty (Dresbach, 2008) (viz obr. 6).

Aktivace GlyR v CNS u dospělých vede ke zvýšené chloridové vodivosti postsynaptické buňky, což má za následek hyperpolarizaci a inhibici postsynaptického neuronu. Inhibiční glycinergní přenos v míše a mozkovém kmeni je kritický pro zpracování motorických a smyslových informací, které řídí činnosti, jako jsou pohyb, vidění, poslech či senzibilizace bolesti (Dresbach, 2008).

Pocit bolesti je přenášen aferentními vlákny spojujícími periferní tkáň s centrálním nervovým systémem a signál pocitu bolesti vedoucí do mozku je regulován glycinergními interneurony v dorzální míše prostřednictvím GlyR obsahující podjednotku $\alpha 3$ na míšních synapsích (Benito-Munoz, 2021).

Mezi další složky, které moduluji aktivitu GlyR, pak patří zinek, alkohol, anestetika, antikonvulziva či kokain (Dresbach, 2008).

Poté, co dojde k fúzi a uvolnění neurotransmiteru je glycin odstraněn ze synaptické štěrbině dvěma typy glycinových transportérů (GlyT). Tyto patří do rodiny Na^+/Cl^- dependentních neurotransmiterových transportérů. GlyT rozlišujeme dva typy nesoucí označení GlyT1 a GlyT2, přičemž aminokyselinové sekvence sdílí z 50 % (Dresbach, 2008).

5.2 Glycinové transportéry

Transportér GlyT1 je hojně exprimován nejen v CNS a játrech, ale lze jej nalézt i v oblastech mozku, o kterých je známo, že postrádají glycinergní přenos jako je například diencephalon, čichový bulbus nebo kortex. Důležité je také zmínit, že exprese GlyT1 je pozorována převážně v gliových buňkách a je úzce spojena s glutamátergními drahami, a navíc se ukázalo, že ztráta GlyT vede ke zvýšení koncentrace glycinu v synaptické štěrbině v důsledku zhoršeného zpětného vychytávání (Dresbach, 2008).

Předpokládá se, že GlyT1 transportuje se stechiometrií $2\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ glycin, což umožňuje obousměrný transport, který je uplatněn v regulaci koncentrace glycinu v synaptické štěrbině. Exprese GlyT1 v astrocytech v blízkosti synaptického spojení a synaptická lokalizace v glutamátergních neuronech naznačují jeho roli coby modulátoru koncentrací glycinu v extracelulárním prostoru. A vzhledem k tomu, že glycin je také nezbytným koagonistou pro glutamátergní N-methyl-D-aspartátové receptory na glutamátergních synapsích, vede snížení GlyT1 ke zvýšení excitačních postsynaptických potenciálů na NMDA receptorech (Dresbach, 2008).

GlyT2, který je naproti tomu exprimován výhradně v presynaptických, glycinergních neuronech v oblastech jako cerebellum, mozkový kmen či mícha, vychytává glycin spolu s 3 Na^+ ionty a 1 Cl^- iontem a generuje strmější gradienty koncentrace glycinu. Dále dodává GlyT2 neurotransmiter do presynaptického terminálu pro doplňování synaptických váčků, což usnadňuje recyklaci synaptického glycinu (Dresbach, 2008). Lokální inhibice GlyT2 navíc může zvýšit hladiny extracelulárního glycinu a zvýšit glycinergní přenos v dorzální míše, který účinně tlumí přenos bolesti. Je tedy důležité poznamenat, že GlyT2 je potenciálním cílem pro kontrolu stavů chronické bolesti u lidí (Benito-Munoz, 2021).

5.3 Role a funkce glycinergního systému

Glycinergní systém dále značně ovlivňuje vznik a tvorbu nových synapsí a presynaptické zrání inhibičních neuronů zahrnuje nejen změny typu transmiteru a vlastnosti uvolňování, ale i postsynaptické změny zahrnující složení receptorových podjednotek. Například zpočátku glycinové receptory typicky obsahují podjednotku $\alpha 2$, ale po vyžrání okruhu obsahují podjednotku $\alpha 1$. Tyto změny exprese totiž propůjčují kinetiku pomalejší odezvy, zatímco ve zralosti zprostředkovávají kinetiku odezvy rychlejší (Gamlin, 2018).

Vzhledem k tomu, že stejné synaptické molekuly mohou být použity jak pro tvorbu, tak pro udržování inhibičních okruhů, může pochopení mechanismů zapojených do vývoje synapsí poskytnout pohled na molekulární dráhy, které také udržují synapse ve zralém stavu (Gamlin, 2018).



Obrázek 6. Transmembránová struktura $\alpha 1$ lidského glycinového receptoru.

Převzato ze (Sauguet, 2015).

6 Histaminergní systém

Na začátek je důležité zmínit, že histamin je důležitý tkáňový hormon (Conrad, 2020). U savců vzniká z aminokyseliny histidinu, který je zprvu přenesen do neuronů přenašečem L-aminokyseliny a poté je z něj histamin syntetizován prostřednictvím katalýzy oxidativní dekarboxylace enzymem histidindekarboxylasou. Následně je vezikulárním monoaminovým transportérem vychytáván do úložiště vezikul a když se poté dostaví akční potenciál, je histamin z vezikul uvolněn. V nepřítomnosti systému vychytávání histaminu s vysokou afinitou je ovšem většina uvolněného histaminu methylována histamin N-methyltransferasou (HNMT), jež je postsynapticky lokalizována na neaktivní tele-methylhistamin (t-MH). Dále následuje katalyzovaná oxidační deaminace monoaminoxidasami B (MAO-B) na kyselinu methylimidazoloctovou. Ovšem vzhledem ke své nízké aktivitě v mozku za fyziologických podmínek, je histamin katabolizován především v periferních tkáních enzymem diaminoxidasou (DAO). V případě inhibice aktivity HNMT je histamin metabolizován DAO na imidazolacetaldehyd (viz reakční schéma na obr. 7, str. 42) (Cheng, 2021).

Kromě histaminergních neuronů je pak mozkový histamin produkován v žírných buňkách, především v pia mater, thalamu a hypotalamu a rychlost jeho syntézy, uvolňování a metabolismus v žírných buňkách je mnohem pomalejší než v histaminergních neuronech (Cheng, 2021).

6.1 Syntéza histaminu

V mozku jsou histaminergní neurony koncentrovány především v tzv. tuberomamiliárním jádru hypotalamu (TMN). Tyto neurony se objevují pozdě a ve vývoji savců dozrávají pomalu. Histamin syntetizovaný neurony TMN je uložen ve váčcích a uvolňován z varikozit axonů. V lidském mozku je asi 64 000 histaminergních neuronů a většina z nich má velké soma (asi 20–30 μm v průměru) a dva až tři relativně velké mnohovětvené dendrity, které se často vzájemně překrývají a posílají vlákna do téměř všech oblastí, včetně mozkové kůry a míchy. Uvádí se, že podskupina TMN histaminergních neuronů také obsahuje GABA a exprimuje dekarboxylasu kyseliny glutamové. Je zajímavé, že rychlost spouštění histaminergních neuronů je vyšší během bdělosti než během spánku, což je důsledkem právě inhibičních GABAergních vstupů z ventrolaterální preoptické oblasti (Cheng, 2021).

6.2 Histaminergní receptory

Primárně je histamin detekován lidskými buňkami prostřednictvím histaminových receptorů, které nesou označení H1R až H4R. Všechny tyto struktury patří do třídy tzv. A receptorů spřažených s G-proteiny. Po navázání histaminu dojde k přechodu receptoru z inaktivní do aktivní formy, což umožňuje navázání na intracelulární vazebné partnery (IBP) (Mizuguchi, 2021).

Každý histaminový receptor se váže na specifickou podskupinu IBP včetně několika typů G-proteinů a arestinů, jež se účastní mnoha různých drah. Tento proces následně vede k různým změnám v chování buňky a okolní tkáně (Mizuguchi, 2021).

Receptor H1R je široce distribuován v centrálním nervovém systému, zejména pak v oblastech mozku, o nichž je známo, že regulují stavy vzrušení, spánek-bdění, jako je thalamus, mozková kůra, cholinergní jádra či locus coeruleus (Conrad, 2020). H1R je exprimován i v epitelu dýchacích cest, endotelu a účastní se alergie, včetně alergické rýmy, atopické dermatitidy, anafylaxe a astmatu (Mizuguchi, 2021).

Receptor H1R je kódován jediným strukturálním genem na dlouhém raménku chromozomu 3 a intracelulárně je spojen s proteiny Gq/11. Následně stimuluje fosfolipasu C (PLC), což má za následek aktivaci neuronů a astrocytů. Aktivovaná PLC poté katalyzuje hydrolýzu fosfatidylinositol-4,5-bifosfátu (PIP2) na dva různé posly, kterými jsou IP3 a DAG (Conrad, 2020).

IP3 vyvolává uvolňování uloženého Ca^{2+} z intracelulárních zásob do cytoplasmy a DAG zprostředkovává aktivaci proteinkinasy C (PKC). Aktivace H1R navíc vede k produkci cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) a oxidu dusnatého (NO) a zvyšuje aktivitu fosfolipasy A2 (PLA2), která indukuje tvorbu kyseliny arachidonové (Cheng, 2021). Receptor H1R je proto, jak již bylo uvedeno výše, zvláště důležitý pro zánětlivé a alergické reakce (Conrad, 2020).

Upregulace exprese genu H1R byla také pozorována u pacientů s alergickou rýmou a vazba H1R v nosní sliznici se zvýšila během rozvoje nosních alergií. Tato zjištění naznačují, že gen H1R je gen citlivý na alergii, tj. úroveň jeho exprese ovlivňuje závažnost symptomů, a sloučeniny, které se zaměřují na dráhu exprese genu H1R, by mohly být užitečné pro vývoj nových účinných antialergických léků (Mizuguchi, 2021).

Histaminergní H2R receptor je exprimován hlavně v několika oblastech mozku včetně bazálních ganglií, hippocampu a amygdaly či mozkové kůry. Gen pro H2R je lokalizován na chromozomu 5 a obsahuje 8 exonů. Je rovněž navázán na G-proteiny s následnou stimulací adenylátcyklasy, což vede ke zvýšení produkce intracelulárního cAMP. Zvýšení cAMP aktivuje proteinkinasu A (PAK), která následně fosforyluje své cílové proteiny v cytosolu, buněčné membráně nebo se translokuje do jádra, a následně aktivuje vazácký prvek odpovědi na cAMP. Aktivace H2R rovněž inhibuje PLA2 a uvolňování kyseliny arachidonové, což může vysvětlit, proč mají H1R a H2R v mnoha tkáních opačné fyziologické reakce (Cheng, 2021).

H2R navíc sehrává hlavní roli v regulaci gastrointestinální motility, střevní a zejména pak žaludeční sekrece kyseliny. Z těchto důvodů se antagonisté H2R využívají při léčbě gastroezofageálního refluxu nebo peptidického vředu. Receptor H2R je dále exprimován buňkami myokardu a nedávné studie naznačují, že jeho antagonisté mohou snižovat riziko srdečního selhání (Conrad, 2020).

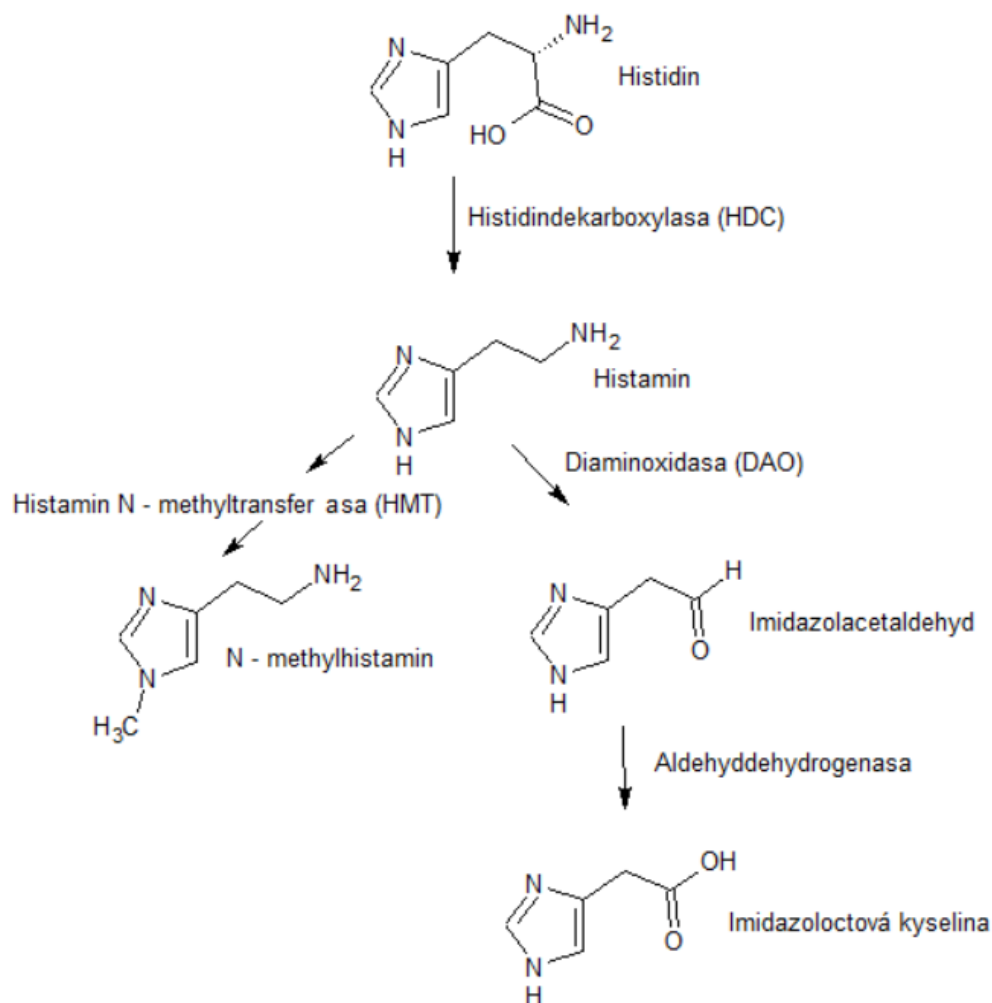
Co se receptoru H3R týče, je tento široce distribuován v CNS, ovšem v periferních tkáních jen málo. Studie odhalily vysoké hladiny H3R mRNA v kortexu, hippocampu a caudatus nucleus a jako presynaptický autoreceptor na histaminergních neuronech zprostředkovává zpětnovazební inhibici, uvolňování a syntézu histaminu. H3R se také distribuuje na presynaptické membráně nehistaminergních neuronů a reguluje uvolňování dalších neurotransmiterů, jako jsou dopamin, glutamát, GABA či acetylcholin (Cheng, 2021).

A konečně H4R je přítomný v mikroglíích, ovšem jejich funkce je stále nejasná. V současnosti proto stále probíhá jejich výzkum, který se zaměřuje především na jejich roli v zánětlivém procesu zprostředkovaném histaminem. Aktivací H4R se zvyšuje akumulace a množství Ca^{2+} a dochází k aktivaci kinas (Cheng, 2021).

6.3 Další role histaminergního systému

Dále se silně předpokládá, že histaminový systém hraje zásadní roli při modulaci chování při spánku a bdění prostřednictvím H1R či H3R. Histaminergní neurony TMN jsou aktivní pouze během bdělosti a jejich činnost souvisí s vysokou úrovní bdělosti. Naproti tomu přestávají být aktivní a poté zůstávají v klidu během pomalého spánku a spánku s rychlým pohybem očí (Cheng, 2021).

Pozdější rozsáhlé výzkumy odhalily, že kromě výše uvedených zprostředkovává histamin v mozku i různé vyšší funkce, a to včetně vzrušení, poznávání a krmení. Rovněž se ukázalo, že abnormality v histaminergním nervovém systému úzce souvisí s neuropsychiatrickými poruchami, včetně narkolepsie, schizofrenie, Alzheimerovi choroby, Touretteovy či Parkinsonovy choroby (Cheng, 2021).



Obrázek 7. Schéma metabolismu aminokyseliny histidinu zahrnující i vznik a dvě cesty přeměny histaminu. Převzato a upraveno z (Siegel, 1999).

7 Katecholaminy

Zásadním aspektem duševního zdraví člověka je zpracování odměny a trestu, které se odráží ve změnách systému odměn u několika psychiatrických poruch, jakými jsou závislost, gamblerství, poruchy příjmu potravy či deprese. Nutno zmínit, že nejrozšířenějším paradigmatem pro studium zpracování odměn a trestů je úloha zpoždění peněžních pobídek. Stěžejní region pro zpracování odměn v CNS jsou ventrální striata včetně nucleus accumbens (Shi, 2019).

7.1 Dopaminergní systém

Dopamin, jež se vyznačuje mimo jiné i neuroprotektivními účinky, které mohou být zprostředkované jak receptory, tak bez jejich pomoci, je schopen rychlé obnovy působením okolních antioxidantů, jako je glutathion nebo askorbát. Při absenci okolních antioxidantů tvoří chinony neurotoxické semichinony, což jsou volné radikály. Protože mitochondrie hrají klíčovou roli v syntéze a sekreci klasických neurotransmiterů, a protože katecholaminy a serotonin mohou působit jako antioxidanty a lapače volných radikálů, mohou mitochondrie také řídit redoxní procesy. Katecholaminy obecně rovněž mohou inhibovat tvorbu volných radikálů chelatací různých kovů, tj. mohou vyrovnávat redoxní potenciál tvorbou komplexu (Bokkon, 2011).

7.1.1 Funkce dopaminergního systému

Nedávno bylo prokázáno, že neurotransmitter dopamin a 5-HT mohou reverzibilně regulovat mitochondriální motilitu a distribuci v kultivovaných hipokampálních neuronech. Zjistilo se, že dopamin má čistý inhibiční účinek na mitochondriální pohyb. Protože však mitochondrie mohou fungovat jako metabolické a redoxní uzly, distribuce mitochondrií představuje rozložení nejen zdrojů energie, ale také metabolických a redoxních procesů. Dopamin a 5-HT tedy určují distribuci mitochondrií v neuronech a také vzorce generování ATP, vzorce volných radikálů, časoprostorové vzorce různých buněčných signálů, potenciály neuronových membrán a mnoho dalších parametrů (Bokkon, 2011).

Při zpracování odměny a trestu pomocí kódování specifických podmínek hraje klíčovou roli dopamin. Výzkum behaviorálních reakcí na zvířatech prokázal, že odměňující a averzivní podněty jsou zprostředkované různými neurálními projekcemi z ventrální tegmentální oblasti (VTA) do ventrálního striata (VStr) (Hahn, 2021). VTA, coby kritická část mesencefalického dopaminového systému, se podílí téměř na všech odměňujících

účincích drogové závislosti a je považována za klíčovou oblast mozku zapojenou do rozvoje a udržování závislosti (Shi, 2019).

Je rovněž zajímavé, že coby psychologické vlastnosti, dopamin řídí nejen otevřenost k novým zkušenostem, ale jeho vyšší hladiny posilují citlivost na stresující podněty a zároveň tak modifikuje i míru jimi vyvolaných reakcí (Vágnerová, 2010).

Ovšem klíčovou oblastí mozku zapojenou do rozvoje, a především udržování závislosti je mesencefalický dopaminový systém. Mesencefalické dopaminergní neurony jsou primárně distribuovány ve VTA. Změny ve VTA neuronech tedy pravděpodobně odrážejí účinky drog na dopaminergní systém. Studie ukázaly, že poškození dopaminergních neuronů bylo možné jasně pozorovat během dlouhodobé expozice morfinu mezencefalických dopaminových systémech, o nichž se předpokládá, že jsou spojeny s přetrvávajícími chutěmi a recidivami u závislých (Shi, 2019).

Zásadní roli v mnoha aspektech neuronální fyziologie hraje tyrosinhydroxylasa (TH) a faktor 1 spřažený s jaderným receptorem (Nurr1), coby transkripční faktory, které se podílí na vývoji fyziologické funkce mesencefalických, dopaminergních neuronů (Yang, 2020).

A zatímco je TH enzym omezující rychlost syntézy dopaminu, podílí se na neurotransmisi, určování identity přenašeče dopaminu a přežití dopaminergních neuronů, je Nurr1 osiřelým členem superrodiny nukleárních receptorů transkripčních faktorů a je nejen kritický pro diferenciaci, migraci, zralost a přežití dopaminergních neuronů v mezimozku, ale je i částečně zapojen do nedopaminergních neuronů a je dokonce nezbytný pro transkripci sad genů účastnících se metabolismu dopaminergních neuronů (Mizuguchi, 2021).

Dalším kritickým transkripčním faktorem pro dopaminergní neurony je Pitx3. Gen, který Pitx3 kóduje je exprimován výhradně v mesencefalických, dopaminergních neuronech a aktivuje transkripci genů přímo zapojených do přežití a udržování těchto neuronů (Mizuguchi, 2021).

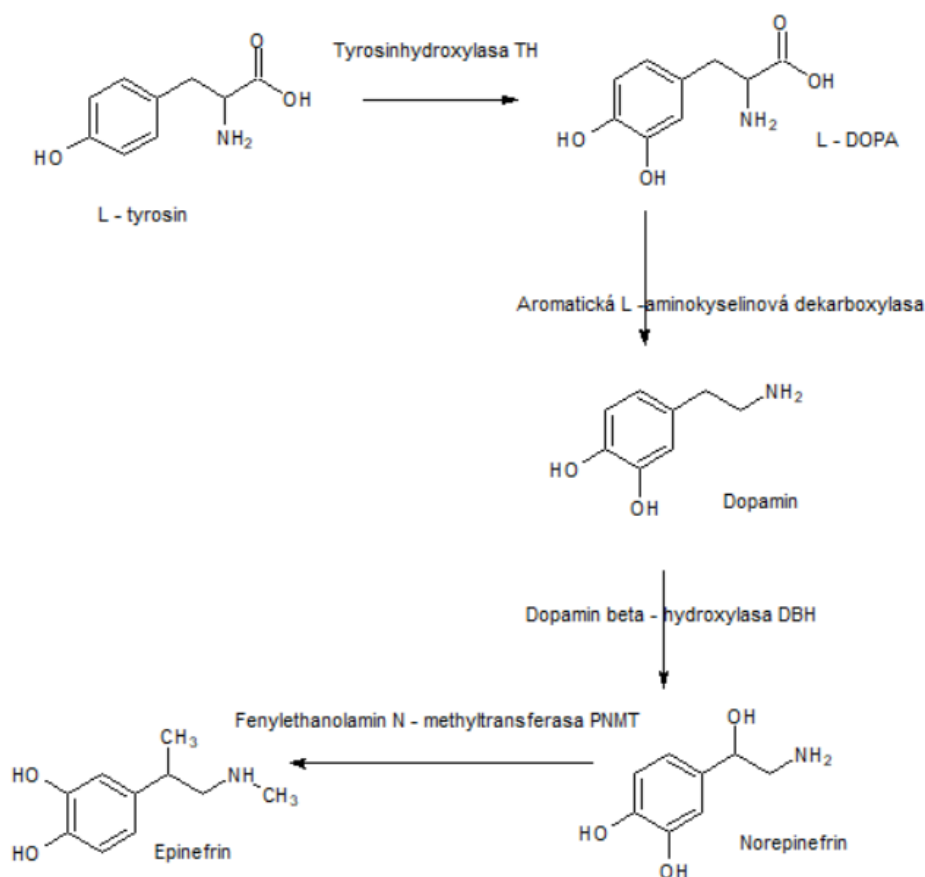
Změny v expresi TH tedy mohou přímo odrážet změny v dopaminergních neuronech. Vazebná místa pro Nurr1 a Pitx3 byla identifikována v promotorové oblasti genu; regulují tak TH a podporují udržování dopaminergních neuronů během dospělosti. Data naznačují, že Nurr1 a Pitx3 jsou kritickými regulačními faktory pro dopaminergní neurony (Shi, 2019).

V kontextu zpracování odměny a neurotransmíse dopaminu je důležitým aspektem popsán rozdíl mezi pohlavími. Řada různých testovacích schémat totiž ukázala, že ženy jsou citlivější na hrozby a tresty, a tak se snaží minimalizovat rizika a vyhýbat se škodám. Muži naproti tomu mají tendence volit vyšší odměny v podobě peněz, postavení a soutěžního úspěchu bez ohledu na možná rizika. Farmakologická blokáda dopaminových D2 a D3 receptorů však tyto preference posouvá, a tím odstraňuje rozdíly mezi pohlavími v prosociální volbě, tedy aby muži i ženy vykazovaly podobnou preferenci pro sobecké odměny. A tak tato zjištění ukazují, že rozdíly mezi pohlavími v chování odměňování jsou v podstatě řízeny neurotransmisí dopaminu (Hahn, 2021).

Jak již bylo zmíněno v předchozích kapitolách, protože většina neurotransmiterů nemůže projít hematoencefalickou bariérou, jsou syntetizovány v mozku prostřednictvím prekurzorových molekul. V případě dopaminu je tímto prekurzorem aminokyselina L-tyrosin (Yang, 2020).

7.1.2 Syntéza dopaminu

L-tyrosin je přeměněn na L-3,4-dihydroxyfenylalanin (DOPA) prostřednictvím enzymu TH a poté dekarboxylasou aromatických L-aminokyselin (AAAD) (viz obr. 8). Důležité je, že tyto enzymy podléhají rychle působícím regulačním mechanismům. Jak aktivita tyrozinhydroxylasy, tak AAAD se zvyšují s neuronálním spalováním, aby se znovu naplnily synaptické vezikuly znovusyntetizovaným neurotransmiterem po stimulem indukovaném uvolnění dopaminu. Dále jsou pak regulovány aktivací nebo blokací dopaminových receptorů (Yang, 2020).



Obrázek 8. Schéma syntézy dopaminu, noradrenalinu a adrenalinu z aminokyseliny L-tyrosinu. Převzato z (Adam, 1993).

7.1.3 Anatomie dopaminergního systému

Výstup dopaminu ze substantia nigra zona compacta má mnoho důležitých účinků na chování jako je umožnění pohybu, vytváření návyků, usnadnění učení a účast na behaviorální odměně. Kromě toho je výstup dopaminu z VTA (viz obr. 9, str. 47) klíčový při zprostředkování odměňujících aspektů zneužívání drog. Vzhledem k významu neurotransmise dopaminu na chování má jasnou důležitost lepší pochopení toho, jak je regulována dopaminová neuronální excitabilita. Jedním z důležitých regulátorů excitability je D2 autoreceptor, který je exprimován na somatech a dendritech dopaminových neuronů (Yang, 2020).

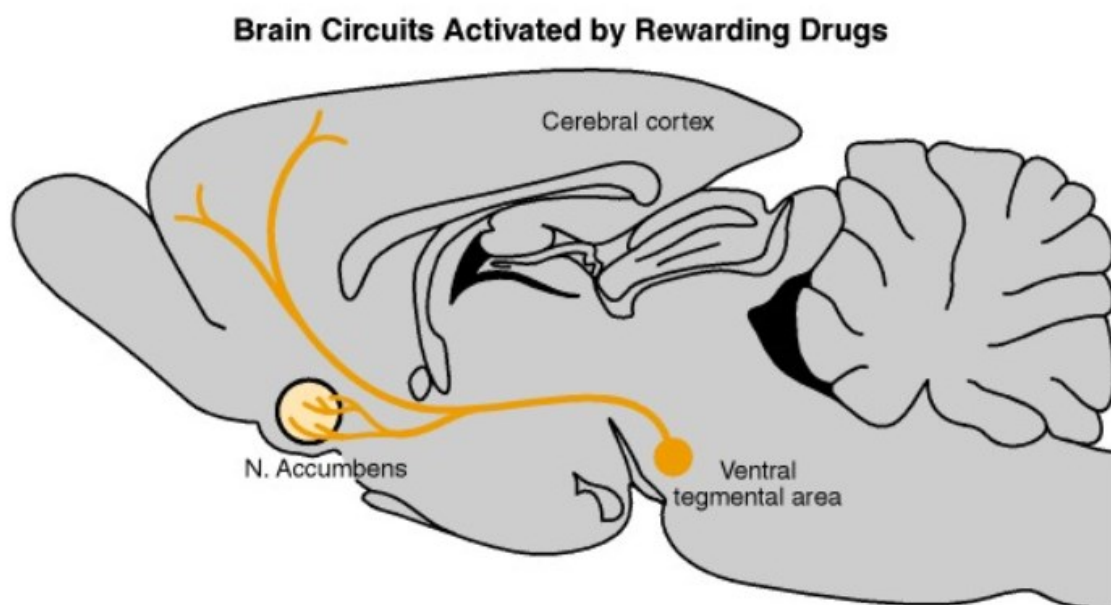
7.1.4 Role dopaminu v mechanismu závislosti

Desenzibilizace autoreceptoru dopaminu D2 tak může usnadnit další produkci dopaminu a je považována za mechanismus, který přispívá k behaviorální senzibilizaci vůči zneužívaným drogám (Yang, 2020).

Je důležité zmínit, že kromě již výše zmíněného mechanismu vzniku dopaminu, může tento neurotransmitter získat přístup do intracelulárního prostoru tím, že je vychytáván vysokokapacitními transportéry s nízkou afinitou. Jedním z takových přenašečů je plazmatický membránový monoaminový přenašeč (PMAT), u kterého bylo prokázáno, že translokuje dopamin do intracelulárního prostoru (Brodnik, 2020).

Vedle PMAT však existuje i tzv. dopaminový transportér (DAT). Jednou z látek schopných cílit na tuto strukturu je kokain. Objevující se důkazy naznačují, že rozdíly v potenci kokainu jsou spojeny s několika příznaky poruchy užívání kokainu. Navzdory těmto důkazům nervové procesy, které řídí potenci kokainu *in vivo* zůstávají nejasné. Zjistilo se, že chemogenetická manipulace dopaminových neuronů produkovala rychlou, obousměrnou modulaci účinnosti kokainu na DAT v nucleus accumbens (Brodnik, 2020).

Dopaminergní signalizace je, jakž již bylo rovněž uvedeno dříve, regulována receptory spřaženými s G-proteiny, a proto bylo několik z nich navrženo jako potenciální terapeutické cíle pro léčbu poruchy užívání kokainu (Brodnik, 2020).



Obrázek 9. Schéma mezolimbicko-mezokortikálního dopaminergního okruhu. Převzato z (Siegel, 1999).

7.2 Noradrenergí systém

Coby jedním z aktivátorů osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) a sympatického nervového systému (SNS) je akutní stres. Ten má za následek rychlé uvolňování noradrenalinu (norepinefrinu) a adrenalinu (epinefrinu) (Chae, 2021).

7.2.1 Funkce noradrenergího systému

Určité důkazy ukazují, že uvolňování noradrenalinu v amygdale může modulovat zpracování emočních výrazů tváří a rovněž existuje mnoho důkazů o interaktivních účincích noradrenalinu a glukokortikoidů v rámci zlepšení emocionální paměti. Pravděpodobně kvůli noradrenalinem indukované aktivaci amygdaly. Noradrenergí stimulace zvyšuje aktivaci amygdaly u strašných tváří. Strach a smutek byly spojeny především s aktivací subkortikálních oblastí včetně amygdaly, které jsou zvláště citlivé na stres (Chae, 2021).

7.2.2 Role noradrenergího systému v patologii deprese

Funkce noradrenergího systému byla různě pokládána za reakci na stres. Jednou z patologických poruch týkajících se noradrenergího systému je deprese. A ačkoli je deprese komplexní a heterogenní poruchou, má společný symptom chování, kterým je ztráta zájmu nebo potěšení v prakticky všech činnostech. To je klinicky viděno jako všudypřítomná anhedonie, únava při minimální námaze. Časné důkazy o tom, že noradrenergí systém může mít behaviorálně tlumivý účinek, pocházejí ze studií ukazujících, že nízké, ale ne vysoké dávky intracerebrálního norepinefrinu (NE) mohou vyvolat behaviorální vzrušení či motorickou stimulaci u neaktivních hlodavců (Stone, 2011). Norepinefrin mimo jiné snižuje aktivaci kaspasy a produkci reaktivních forem kyslíku, tzv. volných radikálů (ROS) v cholinergních neuronech (Bokkon, 2011).

Pokud deprese a behaviorální inhibice sdílejí společný neurobiologický substrát, dalo by se předpokládat, že noradrenergí léze by měly mít významné chronické antidepresivní účinky. Bylo prokázáno, že exogenní NE a noradrenergí systém mají silné protizáchvatové vlastnosti, které jsou zprostředkovány především $\alpha 1$ -adrenoceptory v oblastech předního mozku. Nedostatkem výše uvedeného výzkumu je, že se mu dosud nepodařilo zjistit role a buněčné lokalizace jednotlivých subtypů $\alpha 1$ -adrenoceptorů zapojených do těchto funkcí (Stone, 2011).

Nejzřejmějším mechanismem, kterým by noradrenergí aktivita mohla inhibovat behaviorální aktivaci, je inhibice synaptického přenosu aferentů na výstupní neurony v oblastech mozku, které zprostředkovávají organizaci a provádění motorických programů.

V souladu s tímto mechanismem bylo zjištěno, že noradrenergní aktivita inhibuje základní rychlosti neuronových výbojů ve výstupních neuronech v širokém rozsahu struktur předního mozku včetně hippocampu. Bylo zjištěno, že inhibiční změny jsou nejčastěji zprostředkovány β -adrenoceptory (Stone, 2011).

Obecně se předpokládalo, že druhý účinek je způsoben vyčerpáním katecholaminů v oblastech noradrenergní projekce v předním mozku. Galaninová hypotéza však naznačuje, že nečinnost je výsledkem ztráty NE v locus coeruleus (LC) způsobující hyperaktivitu tohoto jádra v důsledku snížené stimulace inhibičního $\alpha 1$ - a $\alpha 2$ -receptoru, s následným vysokým uvolňováním galaninu ve strukturách předního mozku (Stone, 2011).

7.2.3 Stavba a funkce noradrenergního systému

Ventrální noradrenergní svazek přenáší aferentace z laterálních tegmentálních noradrenergních jader (A1 a A2) do neuronů obsahujících kortikotropin uvolňující faktor (CRF) v stresových jádrech paraventriculárního hypotalamu a centrální jádro amygdaly (CeA) a může aktivovat tyto neurony stimulací $\alpha 1$ - nebo β -adrenoceptory (Stone, 2011).

Noradrenergní aferentní buňky mohou také kontaktovat neurony obsahující CRF v řadě dalších struktur předního mozku. Neurony CeA obsahující CRF komunikují s širokou škálou struktur předního mozku. Vysoké hustoty receptorů CRFR1 se nacházejí na pyramidálních buňkách v celém neo- a paleokortexu a hippocampu, oblastech zapojených do organizace či aktivace motorické aktivity. Zatímco přesné behaviorální funkce různých receptorů CRF v oblastech předního mozku stále nejsou zcela pochopeny, je nicméně možné, že CRFR1 přenáší ventrální noradrenergní $\alpha 1$ -adrenergní signál k inhibici probíhající behaviorální aktivity prostřednictvím inhibice excitační glutamatergické neurotransmise v těchto oblastech (Stone, 2011).

Je také známo, že adrenoceptory inhibují glutamatergní neurotransmisi v pyramidálních neuronech předního mozku, ačkoli v některých oblastech byly pozorovány excitační účinky. Presynaptické $\alpha 2$ -receptory, případně umístěné na dopaminergních zakončeních, v prefrontálním kortexu mohou mít také inhibiční účinek ve spojení s D2 dopaminergní neurotransmisí (Stone, 2011).

Bylo také dokázáno, že β -adrenoceptory inhibují excitační neurotransmisi v pyramidálních neuronech předního mozku, že jednou z funkcí centrálního noradrenergního systému je inhibice behaviorálních aktivit během stresových podmínek a že tato funkce může souviset s jejím zapojením do depresivního onemocnění. Zdá se,

že k tomuto behaviorálnímu účinku dochází v důsledku inhibice neurální aktivity ve výstupních neuronech v oblastech předního mozku během období zvýšené noradrenergí aktivity a může být zprostředkován neurotransmisí na galaninu, CRF nebo samotných adrenergických receptorech (Stone, 2011).

DA je nejlépe známý pro signalizaci neočekávané a předvídání nadcházející odměny. Zneužívání stimulantů může ohrozit funkci NA okruhů podporujících vzrušení a vést k dysmotivačnímu syndromu. Je známo, že chronické užívání stimulantů je spojeno s neurotoxitou, potenciálně prostřednictvím excitotoxicity, dysfunkce mitochondriálního a endoplazmatického retikula, oxidativního stresu a neurozánětu. Mnoho z těchto neurotoxicích procesů se také podílí na neurodegenerativních změnách, jako je Parkinsonova a Alzheimerova choroba, přičemž studie naznačují nejčasnější projev v NA systému, který lze kvantifikovat zobrazením neuromelaninu (Wang, 2021).

7.2.4 Neuromelanin

Neuromelanin je identifikován v neuronech obsahujících monoaminy a vzniká polymerací 4,5-dihydroxyindolových monomerů prostřednictvím enzymatických procesů, které zahrnují monoaminoxidasu. Neuromelanin chelatuje kovy a chrání před oxidačním stresem. Důležité je, že buněčný stres je evidentní během stárnutí u neurotypických populací, přičemž kontrast LC neuromelaninu se zvyšuje až do šesté dekády života, kdy se kompenzační proces začíná rozpadat, a poté klesá. NMS LC tedy nejen naznačuje neurotoxitu, ale také odráží ochranný mechanismus pro funkční kompenzaci, jak je pozorováno během zdravého stárnutí (Wang, 2021).

8 Peptidy

8.1 Vznik předních zástupců neurotransmisních peptidů a jejich funkce

Nejdůležitějšími zástupci neurotransmisních peptidů jsou β -endorfin, melanocyty stimulující hormon a adrenokortikotropní hormon (ACTH). β -Endorfin a další produkty štěpení jsou produkovány vícestupňovým zpracováním POMC primárně zahrnujícím prohormonové konvertasy (PC) 1 a 2 (viz obr. 10 na str. 54). PC-1 štěpí POMC na biosyntetický intermediát adrenokortikotropního hormonu a β -lipotropní hormon. PC-2 štěpí β -lipotropní hormon na β -endorfin a γ -lipotropní hormon. Karboxypeptidasa-E (CPE) se také podílí na zpracování POMC a na odstraňování C-koncových bazických zbytků (arginin/lysin), které zbyly po štěpení PC (Pilozzi, 2020).

Melanokortiny jsou rodinou peptidových hormonů, zahrnující hormon stimulující melanocyty a ACTH, vytvořených rovněž ze společného prekurzoru, molekuly propiomelanokortinu (POMC) (viz schéma na obr.10 na str. 54) (Sudarkina, 2021).

Mimo úlohy prekurzoru slouží POMC i jako cílová molekula ethanolu. Konkrétně v hypotalamu mění alkohol úroveň genové exprese po jeho chronické konzumaci nebo po delším vysazení. Protože aktivace opioidního receptoru (MOP-r) β -endorfinem (kódovaným POMC) je obohacující a moduluje uvolňování dopaminu a zároveň může alkoholem indukované uvolňování β -endorfinu hrát roli v posilujících účincích ethanolu, jeho motivačním chování a konzumaci (Zhou, 2019).

8.2 Melanokortiny

Co se ovšem melanokortinů týče, zahrnují skupinu hormonů stimulujících melanocyty (α -, β - a γ -MSH) a ACTH. Zejména α -MSH, jehož aminokyselinová sekvence se zcela shoduje s místem aminokyselin ACTH, vykazuje znatelné protizánětlivé, neurogení a neuroprotektivní účinky (Sudarkina, 2021).

Neuroprotektivní účinky melanokortinů u akutních a chronických neurodegenerativních stavů se projevují prostřednictvím antagonismu excitotoxických, zánětlivých a apoptotických reakcí, které jsou hlavními škodlivými mechanismy spojenými s ischemií, a také prostřednictvím neurogeních účinků (Sudarkina, 2021).

Bylo prokázáno, že melanokortinový systém také hraje důležitou roli při kontrole krmení a tělesné hmotnosti. Tento systém zahrnuje dvě neuronové populace v arcuate

nucleus hypotalamu: neurony exprimující POMC a neurony exprimující protein/neuropeptid-Y související s agouti jakož i peptidy uvolňované těmito neurony (Zhou, 2019).

POMC je propeptid, který je posttranslačně zpracován za účelem produkce hormonů stimulujících melanocyty (α -, β -, a γ -MSH). α -, β -, a γ -MSH jsou agonisté centrálně exprimovaných melanokortinových receptorů, melanokortinových-3 a melanokortinových-4 receptorů (MC3/4Rs), zatímco AgRP je inverzní agonista k MC3/4Rs (Zhou, 2019).

Zajímavé je, že například anorektické peptidy jako jsou inzulin a leptin snižují aktivitu dopaminových neuronů a krmení, ačkoli α -MSH zvyšuje uvolňování dopaminu. MC3R jsou receptory spřažené s G-proteinem, které jsou schopné aktivovat adenylátcyklasu, následně cAMP a proteinkinasu A (PAK) (West, 2019).

Další experimenty však ukázaly, že MC3R je spojen s jinými G-proteiny a může aktivovat jiné signální dráhy. Například aktivace MC3R v buňkách HEK293 také aktivuje mitogenem aktivovanou proteinkinasu (MAPK) prostřednictvím signální dráhy Gi protein-fosfoinositid 3-kinasy (West, 2019).

Bez hormonálních a toxických vedlejších účinků zvyšuje melanokortin rychlost a rozsah obnovy neurologických funkcí a snižuje závažnost neurologických deficitů proteinových produktů několika genů, které jsou cílem neuroprotektivního působení α -MSH v subkortikálních strukturách mozku, které obsahovaly ohnisko ischemického poškození. Tyto proteiny zahrnují matricovou metaloproteinasu 9, která se aktivuje během zánětu a může sloužit jako prognostický indikátor závažnosti mrtvice. N-terminální kinasy (JNK), jejichž aktivace se podílí na zánětu a apoptóze. JNK patří do rodiny MAPK, které reagují na stres, včetně stresu způsobeného reaktivními formami kyslíku, excitotoxicitou a zánětlivými cytokiny. Výzkum zjistil, že stresové podněty způsobují rychlou a dlouhodobou aktivaci JNK zapojených do smrti ischemických buněk a neurozánětu, zatímco jejich inhibice po experimentální ischemii způsobuje výrazný neuroprotektivní účinek. (Sudarkina, 2021).

Dalšími zástupci neurotransmisních peptidů jsou β -endorfiny, které působí v celém těle. V mozku jsou považovány za neurotransmitery i neuromodulátory, protože mají schopnost vyvolat stabilnější a déletrvající účinky na vzdálenější cíle než typické neurotransmitery. β -Endorfiny vykazují pozoruhodně vysoký stupeň odolnosti vůči degradaci v mozku. Jsou produkovány především předním lalokem hypofýzy

a v proopiomelanokortinových buňkách primárně lokalizovaných v hypotalamu (Pilozzi, 2020).

V mozku se peptid a další příbuzné proteiny nejvíce vyskytují v hypotalamu, thalamu-středním mozku, amygdale, hippocampu a mozkovém kmeni. Ačkoli primárním zdrojem periferního β -endorfinu je hypofýza, β -endorfiny, POMC a PC 1 a 2 byly identifikovány v kůži, stejně jako buňky imunitního systému (Pilozzi, 2020).

8.2.1 Funkce melanokortinů

Existuje několik forem endorfinů, ačkoli β -endorfin(1–31) je jediná forma se silným analgetickým účinkem, jiné, více neaktivní formy jsou kratší, jako je β -endorfin(1–27); zejména β -endorfin(1–31) je primární forma nacházející se v přední hypofýze a v oblastech mozku, jako je hypotalamus, střední mozek a amygdala, zatímco kratší formy jsou častější ve středních oblastech hypofýzy a mozku, jako je hippocampus, colliculae a mozkový kmen. Typické protilátky proti β -endorfinu rozpoznávají 1–31, 1–26, 1–27 a acetylované formy. Ve studiích na zvířatech *in vivo* byl β -endorfin (1-27) zvláště popsán jako antagonist β -endorfinu (1-31), ačkoli to bylo vyvráceno v novějších studiích *in vivo* a *in vitro*, což naznačuje, že kratší formy β -endorfinu jsou úplnými agonisty a studie naznačující antagonistickou aktivitu byly poněkud chybné (Pilozzi, 2020).

8.3 β -endorfiny

β -endorfiny jsou součástí systému agonistů opioidních receptorů. Rodina endorfinů zahrnuje β -endorfin, α -neendorfin, enkefaliny a dynorfiny. β -endorfiny mají analgetický účinek, který je silnější než morfin a působí primárně na rodinu opioidních receptorů, což jsou stejně jako dva další opioidní receptory, δ a κ , receptory spojené s G-proteinem. Peptid je typicky uvolňován do periferie v reakci na bolestivou nebo stresující událost, kde inhibuje somatosenzorická vlákna se zaměřením na nociceptory. Je třeba poznamenat, že zatímco β -endorfin má nejvyšší afinitu k μ receptoru, působí také na jiné opioidní receptory, zejména δ opioidní receptor. Jiní agonisté opioidních receptorů, jako jsou enkefaliny a endomorfiny, mohou také aktivovat μ -receptory, takže veškerá aktivita μ -receptorů nemůže být nutně přisuzována β -endorfinu (Pilozzi, 2020).

Je třeba také poznamenat, že endorfiny jsou peptidy, které byly izolovány v mozku a imunitní tkáni, které vykazují nejvyšší afinitu k opioidnímu receptoru, ale protože dosud nebyl identifikován žádný prekurzor, není jasné, zda jsou skutečně endogenní. β -endorfiny souvisí s osou hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA). Osa HPA, která řídí širokou škálu

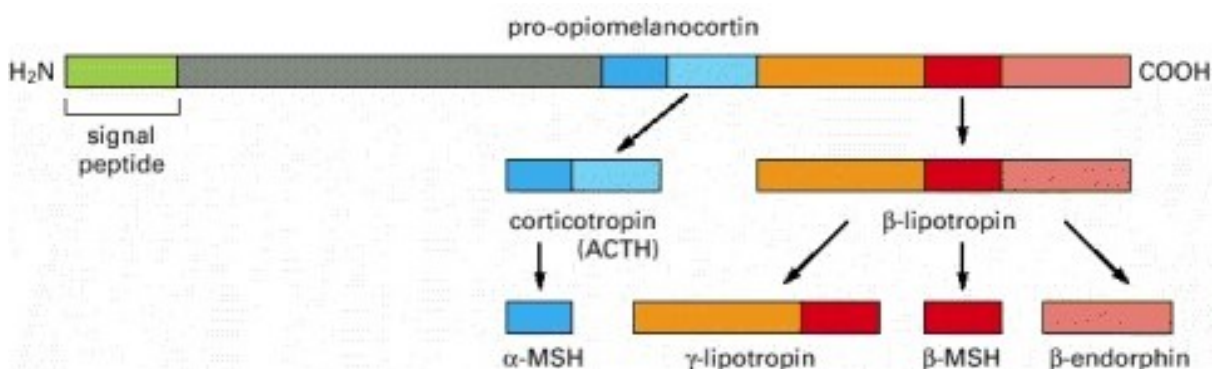
funkcí, včetně metabolických a imunitních reakcí, je silně zapojen do reakce těla na stres, přičemž stres je definován jako vnímání hrozby, skutečné nebo domnělé, pro něčí pohodu nebo homeostatický stav (Pilozzi, 2020).

8.4 Adrenokortikotropní hormon

HPA je nejprve stimulována, když stresová událost vyvolá produkci hormonu uvolňujícího kortikotropin (CRH). To vede k současnému uvolňování adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a β -endorfinů, které jsou, jak již bylo výše uvedeno, produkovány štěpením POMC a jsou ukládány a uvolňovány společně v sekrečních váčcích. Vzhledem k tomu, že počáteční štěpení generuje prekurzor β -endorfinu, β -lipotropní hormon (LPH), který vyžaduje další zpracování k vytvoření β -endorfinu, nemusí být nutně přítomny v poměru 1:1. Účinky HPA mohou být spojeny s různými druhy chování, včetně cvičení, užívání drog, sexuálního chování atd. (Pilozzi, 2020).

ACTH je produkován buňkami, jež jsou soustředěny v centrální třetině, ve střední části a v postranních křídlech přední hypofýzy a představují 10 až 20 % buněk. ACTH je peptid rovněž odvozený z velké molekuly zvané proopiomelanokortin, také prekurzoru hormonu stimulujícího melanocyty a β -endorfinů. Pozitivní regulaci hypotalamu zajišťuje především CRF a další neurotransmitery, jako je acetylcholin, serotonin, opiáty, vazopresin, adrenalin, noradrenalin, vazoaktivní střevní polypeptid a angiotensin II (Tella, 2002).

Za inhibici a uvolňování ACTH je zodpovědný pravděpodobně plazmatický kortizol ACTH působí tak, že stimuluje střední vrstvu nadledvin, zona fasciculata, k produkci kortizolu, který působí při metabolismu tuků, bílkovin a sacharidů a působí také protizánětlivě (Tella, 2002).



Obrázek 10. Schéma rozkladu prekurzoru proopiomelanokortinu na sekundární produkt ACTH s následnou přeměnou na β -endorfin, γ -lipotropin, α -MSH a β -MSH. Převzato z (Alberts, 2002).

9 Purinerní systém

Purinový nukleosidový adenosin byl identifikován v roce 1929 a v témže roce byla identifikována fyziologická aktivita adeninových sloučenin v srdci savců. Hypotéza, že adenosin-5'-trifosfát (ATP) a příbuzné nukleotidy mohou fungovat jako neurotransmitery, byla postulována v 70. letech 20. století. Nyní se zjistilo, že ATP a adenosin mohou ovlivňovat celou řadu fyziologických funkcí, včetně neurotransmise a neuromodulace (Bartoli, 2020).

V posledních dvou desetiletích bylo prokázáno, že puriny na bázi guaninu (GBP), zejména guanosin (GUO), vykazují extracelulární účinky prostřednictvím domnělých membránových receptorů ovlivňujících několik buněčných procesů, včetně růstu neuronů, diferenciace a přežití. Tyto GUO účinky mohou být zprostředkovány prostřednictvím domnělých receptorů spřažených s G-proteinem (GPCR) (Frinchi, 2020).

Kromě výše uvedených údajů, které ukazují existenci domnělého neznámého GPCR pro GBP, další nálezy naznačovaly, že GUO může signalizovat prostřednictvím adenosinového (ADO) receptoru (AR) (Frinchi, 2020).

9.1 Adenosinové receptory

Účinky adenosinu mohou dále nastat prostřednictvím interakce s různými adenosinovými receptory (AR): A1, A2A, A2Ba A3ARs. Jde o rodinu receptorů spřažených s G-proteinem (GPCR) a nesou typickou strukturu membránových receptorů charakterizovaných sedmi transmembránovými doménami. AR jsou schopny zahájit odlišné signální transdukční dráhy díky jejich vazbě na různé G-proteiny. Za normálních podmínek má adenosin vyšší afinitu k A1ARs a A2AARs, ale během patologického stavu, je schopen aktivovat i A2BARs a A3ARs (Pasquini, 2022).

Purinerní receptory byly rozdělené do dvou rodin, receptory P1 a P2, aktivované adenosinem a ATP. Extracelulární hladiny adenosinu a ATP jsou určeny rovnováhou mezi metabolickým působením ektonukleotidas a uvolňováním z buněk. Difosfohydrolasa-1, převádí ATP a adenosin-difosfát (ADP) na adenosin-monofosfát (AMP) (Bartoli, 2020).

Rodina ARs zahrnuje, jak již bylo zmíněno, čtyři podtypy receptorů. A1R a A2AR jsou hlavní podtypy AR exprimované v mozku, přičemž A1Rs široce distribuované v kůře, hippocampu a mozečku, zatímco A2ARs většinou exprimované ve striatu a čichovém bulbu. Naproti tomu A2BR a A3R jsou slabě exprimovány v mozku (Frinchi, 2020).

V neuronech oba A1R a A2AR jsou vysoce lokalizovány do synaptických oblastí, kde modulují uvolňování neurotransmiterů, jako je glutamát, acetylcholin, serotonin a GABA (Frinchi, 2020).

A2AAR v mozku se podílejí na kontrole dobrovolných pohybů a na motivačních, emocionálních a kognitivních procesech. V mozku lokalizované A1AR byly nalezeny v pre- a postsynaptických neuronech. V prvním případě brání uvolňování glutamátu, dopaminu, serotoninu a acetylcholinu. Na postsynaptické úrovni A1AR zhoršují neuronovou signalizaci prostřednictvím hyperpolarizující neuronové membrány a snižují excitabilitu prostřednictvím modulace draslíkových kanálů. A1AR mohou tvořit heteromery s A2AARs a s dopaminem D1 receptory podporují samoadaptivní změny regulující neurální plasticitu (Pasquini, 2022).

9.2 Agonisté adrenergických receptorů

Benzodiazepiny, které působí zvýšením inhibiční GABAergní neurotransmise, se v současnosti používají jako léčba úzkosti. Avšak jiné neurotransmitery, jako je ADO, mohou zprostředkovat anxiogenní a anxiolytické působení. Tyto anxiolytické účinky vyvolané léčbou GUO korelují hlavně s inhibicí uvolňování glutamátu, jež je zase zprostředkována zvýšením extracelulárního uvolňování ADO a zapojení A1R nebo A2AR. Zatímco účinky GUO na chování zvířat byly z velké části prokázány, existence GUO receptorů v mozku je stále otevřenou otázkou (Frinchi, 2020).

Nedávno byla navržena představa, že AR se zdají být zapojeny do patofyziologie poruch nálady (Frinchi, 2020).

Zejména selektivní aktivace A1R vyvolává anxiolytické chování. Anxiolytické účinky vyvolává pozitivní alosterická modulace A1R. Souhrnně mohou současné údaje naznačovat, že anxiolytický účinek zprostředkovaný GUO může být blokován aktivací AR a že GUO, pravděpodobně s nízkou afinitou, může se vázat na AR alosterickým způsobem a může působit jako negativní modulátor nebo jako agonista AR, spouštějící alternativní dráhy k těm, které podporuje ADO. Sledováním vazby nehydrolyzovatelného značeného GTP v mozkových membránách potkana bylo také prokázáno, že GUO je schopen aktivovat domnělý dosud neidentifikovaný GPCR (Frinchi, 2020).

9.3 Endogenní autakoidní adenosin

Endogenní autakoidní adenosin se nachází ve všech savčích tkáních, kde hraje důležitou roli: je hlavní složkou ATP a reguluje řadu fyziologických funkcí, ale má také klíčovou roli v mnoha patologiích, jako je rakovina a další. V CNS řídí adenosin neuronální excitabilitu, synaptickou plasticitu a degeneraci neuronů. Podílí se dokonce na modulaci astrocytárních a mikrogliaálních buněk. Hlavním mechanismem produkce adenosinu je defosforylace adeninových nukleotidů (ATP, ADP a AMP). Fyziologicky je část ATP defosforylována na adenosin (Pasquini, 2022).

V případě buněčného stresu, jako je poranění, hypoxie, neurodegenerace, neurozáněť nebo excitotoxicita, je rychlost produkce adenosinu zvýšena. Adeninové nukleotidy jsou častěji uvolňovány extracelulárně. Zde jsou ektoenzymy umístěné na buněčné membráně zvané ekto-5'-nukleotidasa a ektonukleosidtrifosfátfosfohydrolasa je defosforylují na adenosin. Extracelulární adenosin je poté degradován na inosin enzymem adenosindeaminasu (ADA). U lidí může být adenosin dále degradován na kyselinu močovou (viz obr. 11) nebo může být znovu vychytáván v buňkách specifickými nukleosidovými transportéry (ENT1 a ENT2) a opět fosforylován na ATP (Pasquini, 2022).

9.4 Kyselina močová

Kyselina močová je konečným produktem endogenního metabolismu purinů. Její produkce a metabolismus jsou složité procesy zahrnující různé faktory, které regulují produkci v játrech, stejně jako renální a střevní vylučování této sloučeniny. Kyselina močová má antioxidační efekty, které tvoří více než polovinu aktivity zachycující volné radikály. Nízké hladiny kyseliny močové v CNS tak mohou narušit antioxidační kapacitu buněk (Bartoli, 2020).

Kyselina močová může být užitečným biomarkerem purinergního systému, protože centrální a periferní hladiny mohou korelovat. Zvýšená aktivita adenosinu na A2A receptory může být spojena se sníženým obratem adenosinu a nižšími hladinami kyseliny močové (Bartoli, 2020).



Obrázek 11. Metabolická přeměna a odbourání adenosinu za vzniku kyseliny močové, coby konečného metabolitu a antioxidantu zároveň. Převzato z (Bartoli, 2020).

9.5 Role adrenergního systému v patologických stavech

Všechny druhy depresivních poruch sdílejí společné charakteristiky, jako je smutek, bezútešnost nebo podrážděná nálada, po nichž následují somatické a kognitivní změny, které vážně ovlivňují život jednotlivce. Neurobiologický základ deprese je stále neefektivně charakterizován, i když hypotéza nedostatku norepinefrinu a serotoninu je nejvíce uznávána; nové výzkumy však ukázaly, že za tuto poruchu mohou být zodpovědné různé intracelulární dráhy zapojené do neuroplasticity. Dokonce i adenosinergní systém se zdá být zapojen do úzkosti, stimulací AR nebo inhibicí ADA, což zvyšuje hladiny adenosinu, která vede k depresivnímu chování. Na druhou stranu adenosin vykazuje antidepresivní účinky. Spánková deprivace, která zvyšuje hladiny adenosinu a upreguluje A1AR by mohly být alternativní strategií léčby pacientů rezistentních na léky (Pasquini, 2022).

Presynaptické receptory A1 inhibují uvolňování neurotransmiterů, včetně glutamátu, dopaminu, serotoninu a acetylcholinu, zatímco postsynaptické receptory snižují neuronální signalizaci hyperpolarizací a excitabilitou prostřednictvím regulace draslíkových kanálů. Receptory A2A mohou umožňovat adaptivní reakce při regulaci synaptické plasticity (Bartoli, 2020).

Bylo ukázáno, že zvýšená neuronální exprese A1 receptorů vedla k výrazné akutní a chronické odolnosti vůči depresivnímu chování, zatímco myši s knockoutovaným receptorem A1 vykazovaly zvýšené depresivní chování a odolnost vůči léčbě antidepresivy. Genetická delece receptorů A2A může navíc zabránit chronickým stresem vyvolaným behaviorálním, neurochemickým a elektrofyziologickým změnám v hippocampu (Bartoli, 2020).

Purinergní systém může zejména hrát roli v patofyziologii závažné depresivní poruchy, při ovlivňování neurotransmiterových systémů a hormonálních drah HPA. Složky

purinergní signalizace a souvisejícího metabolismu adenosinu se mohou podílet na depresivních poruchách (Bartoli, 2020).

Antidepresivní účinky selektivních antagonistů A2A mohou být spojeny s relevantními interakcemi s dopaminergním přenosem (Bartoli, 2020).

Možná role purinergního systému a zejména receptorů adenosinu a P1 při depresi je odvozena především ze studií o asociaci mezi spotřebami xantinů a souvisejícími změnami nálady. Receptory P1 jsou antagonizovány methylxantiny a jejich deriváty, včetně kofeinu (1,3,7-trimethylxantin), což je neselektivní antagonist receptorů A1 a A2A. Mírné dávky kofeinu mohou zlepšit úzkostné a depresivní příznaky, zatímco nadměrné dávky mohou vyvolat úzkostné, povzbuzující a „mánie“ podobné příznaky. Metaanalýza založená na 11 observačních studiích prokázala ochranný efekt kofeinu na depresi, s příslušným rizikem klesajícím o 8 % za každý přírůstek příjmu šálku kávy/den (Bartoli, 2020).

Bylo zjištěno, že AR v neuronech předního mozku souvisí se zvýšeným chováním podobným depresi a anhedonií, což je jedna z hlavních charakteristik deprese. Ve skutečnosti jsou tyto symptomy podmíněny léčbou kofeinem, selektivními A2A antagonisty AR nebo genetickou delecí A2AAR v neuronech předního mozku (Bartoli, 2020).

Zlatý standard terapie představují selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a benzodiazepiny; nicméně dlouhodobé užívání může vést k různým nepříznivým účinkům. Podíl adenosinu na úzkosti byl nejprve zvýrazněn konzumací kávy. Ačkoli je dobře známo, že zvýšený příjem kofeinu může vyvolat úzkost, je také známo, že důsledky spotřeby kofeinu závisí na množství a zvycích pití kávy, náchylnosti subjektu k úzkosti a přítomnosti doprovodných stresových stavů a souvisejících změn v HPA. Naopak, adenosin nebo molekuly zvyšující adenosin, například inhibitor ENT1 nebo u myši s knock-outem ENT1, produkují špatnou úroveň úzkosti (Bartoli, 2020).

Porucha autistického spektra je termín používaný k popisu heterogenní skupiny neurovývojových poruch charakterizovaných deficitem sociální komunikace a opakujícím se stereotypním chováním. Současné farmakologické terapeutické možnosti pro ASD zahrnují psychostimulancia, atypická antipsychotika, stabilizátory nálady, inhibitory cholinesterasy, agonisty α -2 adrenergních receptorů, antidepresiva a antagonisty NMDA receptorů (Bartoli, 2020).

10 Serotoninergní systém

10.1 Hlavní funkce serotoninergního systému

Serotonin, jež je chemicky biogenní amin, je syntetizován v enterochromafinních buňkách difúzního systému v zažívacím traktu, CNS (zvláště v raphe nucleii) a trombocytech. Jako neurotransmitter ovšem hraje serotonin roli v několika procesech neurálního vývoje a neurální plasticity, včetně neurogeneze, neurální diferenciaci, myelinizace axonů a tvorby a remodelace synapsí. Je také klíčovým neuromodulátorem v několika procesech emocí a poznání, včetně úzkosti a sociálního chování (Lew, 2020). Serotonin se také uplatňuje v regulaci nálady, ovlivňování četných kognitivních funkcí a jako významný regulátor příjmu potravy (Brunerová, 2013).

Serotonergní systém je jedním z nejrozšířenějších a také jedním z prvních, který se vyvinul v savčím embryu. Většina neuronů se nachází ve středním a dorzálním raphe nucleii. První poskytuje vlákna hlavně kortexu a druhý hippocampu. Serotonergní systém inervuje téměř všechny oblasti mozku, zatímco serotonin je přítomen i v neserotonergních buňkách, kde působí jako vývojový signál. Uvádí se, že serotonin ovlivňuje neurogenezi a/nebo odstranění neuronů, diferenciaci neuronů, synaptogenezi atd. Serotonergní systém mimo jiné moduluje aktivitu GABAergních interneuronů (Zafeiriou, 2009).

Jako neurotransmitter 5-HT nejen reguluje mnoho důležitých fyziologických procesů, jako je tělesná teplota, spánek, chuť k jídlu, bolest a motorická aktivita, ale také moduluje vyšší mozkové funkce, včetně kognice a emočního chování. Vysoká hustota 5-HTergních projekcí v hipokampu a prefrontálním kortexu podtrhuje anatomické a neurochemické spojení 5-HTergního systému s oblastmi mozku, které jsou nejčastěji spojovány s učením a pamětí. Zatímco 5-HTergní systém v hippocampu je zapojen do různých paměťových procesů, prostorové navigace, rozhodování a sociálních vztahů, v prefrontálním kortexu hraje 5-HT hlavní roli v pracovní paměti, pozornosti a rozhodování (Strac, 2016).

Neuromodulační působení 5-HT na kognitivní funkce ve fyziologických i patologických stavech do značné míry závisí na působení enzymů, transportérů a specifických nebo serotonergních subtypů exprimovaných receptorů (5-HTR) a jejich lokalizaci, které regulují lokální 5-HT koncentrace a neurotransmise. Kromě toho může být část role 5-HT v neurobiologii učení a paměti přičítána komplexním interakcím mezi 5-HTergním systémem a dalšími neurotransmitery, jako je acetylcholin, dopamin, GABA a glutamát. Preklinické a klinické studie naznačují, že aktivita 5-HTergního systému je

spojena s krátkodobou a dlouhodobou pamětí a kognitivní výkonností, během stárnutí a také u mnoha psychiatrických (schizofrenie, deprese, alkoholismus) a neurologických poruch. Uvolněním 5-HT v cílových oblastech a jeho působením prostřednictvím alespoň 14 různých pre- a postsynaptických receptorů 5-HTR je dosaženo různých 5-HTergických funkcí (Strac, 2016).

A ačkoli je 5-HT tradičně považován za neurotransmitter, který funguje v CNS k regulaci nálady, chuti k jídlu, spánku a homeostázy, 95 % serotoninu syntetizovaného v těle je produkováno v gastrointestinálním traktu (Suarez-Trujillo, 2016).

Periferní serotonin má systémovou i parakrinní-autokrinní funkci, ale protože serotonin nemůže procházet hematoencefalickou bariérou, jsou centrální a periferní serotonergní systémy funkčně odděleny. Podobně jako jeho úloha v CNS, periferní serotonin reguluje homeostatické procesy, včetně energetické homeostázy (Suarez-Trujillo, 2016).

Je zajímavé, že zatímco centrální serotonin snižuje příjem energie tím, že snižuje chuť k jídlu a zvyšuje výdej energie, periferní serotonin má zdánlivě opačnou roli s čistým účinkem úspory energie (Suarez-Trujillo, 2016).

Bylo identifikováno čtrnáct serotoninových receptorů (5-HTR), které jsou rozděleny do sedmi rodin (5-HTR1 až 5-HTR7) podle signalizačního mechanismu. Rozmanitost 5-HTR poskytuje různé účinky serotoninu na cílové buňky, například v gastrointestinálním traktu stimulace 5-HTR1 vede k relaxaci hladkého svalstva, zatímco vazba 5-HTR2, 5-HTR3 a 5-HTR4 vede ke kontrakcím hladkého svalstva (Suarez-Trujillo, 2016).

Ve střevě enterochromafinní buňky (EC) vylučují serotonin v reakci na potravu ve střevním lumen a stimulují střevo. Přebytek vylučovaného serotoninu je vylučován krevními destičkami v žilách odvodňujících střevo a skladován. Serotonin získaný ze střeva také podporuje glukoneogenezi a potlačuje vylučování glukosy v játrech prostřednictvím aktivace 5-HTR2B na hepatocytech, což ukazuje, že serotonin získaný ze střeva reguluje metabolismus glukosy v játrech (Suarez-Trujillo, 2016).

Změny hladin serotoninu a signalizace také regulují kostní hmotu. U lidí se ukázalo, že zvýšené hladiny serotoninu v krvi jsou významným negativním prediktorem nízké hustoty kostí. Serotonin může být také syntetizován, i když ve velmi nízkých hladinách, v kostních buňkách a jeho působení na kostní buňky je zprostředkováno třemi různými receptory. Prostřednictvím 5-HTR1B receptorů 5-HT negativně reguluje kostní hmotu,

zatímco to dělá pozitivně prostřednictvím 5- HTR2B receptorů a 5-HTR2C receptorů (Suarez-Trujillo, 2016).

Serotonin je také syntetizován v tukové a mléčné tkáni. V bílé tukové tkáni serotonin zvyšuje ukládání energie a adipogenezi v 5-HTR2A a inhibuje adaptivní termogenezi v hnědé tukové tkáni prostřednictvím 5-HTR3. Produkce serotoninu se během těhotenství dramaticky zvyšuje. Hladiny cirkulujícího 5-HT jsou spojeny s transportem vápníku během laktace. 5-HT má parakrinní-autokrinní funkce, které jsou zvláště důležité pro udržení laktační homeostázy. Časné studie role 5-HT v mléčné žláze ukázaly, že funguje jako inhibitor laktace. Zjistilo se, že nedostatek 5-HTR typu 7 končí narušením funkce a morfologie mléčné žlázy. Účinek 5-HT tedy nesouvisí pouze se syntézou mléčného proteinu, ale také s integritou epitelu (Suarez-Trujillo, 2016).

Vazba serotoninu na 5-HTR7 zvyšuje hladiny cAMP. Vysoké hladiny cAMP vedou ke snížení hladin aktivované PKA (fosforylovaná-PKA, pPKA) a aktivaci P38 prostřednictvím fosforylace (pP38) (Suarez-Trujillo, 2016).

Mezi cirkadiánním načasováním a metabolickými systémy existuje reciproční regulace, což je evidentní ve skutečnosti, že cirkulující hladiny metabolitů, jako je glukosa, mastné kyseliny, NAD^+/NADH a AMP/ATP , jsou schopny regulovat hodinový molekulární mechanismus. K tomuto zprostředkování dochází částečně prostřednictvím výstupů do paraventriculárních jader hypotalamu. Neuroendokrinní neurony PVN vylučují neurotransmitery a neuropeptidy, které jsou transportovány přes hypofýzový portálový systém do hypofýzy, a odtud hormonální sekrece hypofýzy aktivuje sekundární žlázové orgány, jako jsou nadledviny a štítná žláza a pohlavní žlázy (Suarez-Trujillo, 2016).

Jak je uvedeno výše, oba systémy, serotoninergní i cirkadiánní, jsou přítomny v mozku, kde fungují jako základní regulační sítě homeostatických procesů. Tyto hlavní regulační systémy jsou značně propletené, s neuronovými spojeními a expresí klíčových genetických prvků pro signalizaci serotoninu v hodinových neuronech a expresi klíčových hodinových genů v serotoninergních neuronech (Suarez-Trujillo, 2016).

10.2 Melatonin

Melatonin funguje jako biochemický převodník fotoperiodické informace do všech buněk v těle. A protože je to molekula lipofilní, může pronikat mozkomíšním mokem a dostat se do dorzálních raphe nuclei, kde se váže na melatoninový receptor 1 (MT1) a ovlivňuje aktivitu serotoninových neuronů. Homeostatické informace vyměňované mezi

systemy zahrnují serotonergní systém, který vysílá lokomotorickou aktivitu a informace o hladovění/krmení do SCN a dočasné informace do serotonergního systému (Suarez-Trujillo, 2016).

10.3 Prolaktin

Prolaktin (PRL) je silný laktogen a stimuluje procesy pro adaptaci na laktaci a fotoperiodu. PRL reguluje serotonergní a cirkadiánní systémy v mléčné žláze a funguje tak, že stimuluje syntézu 5-HT. Dalším pravděpodobným způsobem, jak cirkadiánní a serotonergní systémy interagují za účelem systémové regulace laktace a v rámci mléčné žlázy, jsou homeostatické-homeorhetické procesy zprostředkované PRL (Suarez-Trujillo, 2016).

10.4 Metabolismus serotoninu

Serotonin je syntetizován ve dvou krocích, přičemž společným prekurzorem je esenciální aminokyselina tryptofan (TPH) (Brunerová, 2013). TPH se nachází především v bílkovinných potravinách, jako je mléko, tuňák, krůta, oves, sýr, ořechy a semena. Dostupnost TPH je tedy do značné míry závislá na příjmu potravy. Hladinu TPH v oběhu ovlivňuje několik faktorů, včetně kulturních a geografických dietních postupů, stresu a fyzické aktivity (Roth, 2021).

Naprostá většina TPH je absorbována v tenkém střevě. Jakmile je TPH v periferní cirkulaci, je vázán z 80–90 % na albumin a zbytek je volně solubilizován. TPH vstupuje do centrálního nervového systému prostřednictvím přenašeče aminokyselin typu L (LAT1/Lat1), který je zodpovědný za přesun velkých neutrálních aminokyselin přes hematoencefalickou bariéru. Tento antiportní proteinový komplex je silně exprimován v procesech astrocytárních buněk, které zahrnují BBB. Neabsorbovaný TPH v tenkém střevě také slouží jako metabolický substrát pro mikroby v tlustém střevě. Serotoninová cesta TPH slouží jako jediný substrát pro syntézu serotoninu, který se vyskytuje především v distálním gastrointestinálním traktu (90 %) a v menší míře v centrálním nervovém systému (10 %) (Roth, 2021).

V prvním kroku dochází k hydroxylaci za pomoci enzymu tryptofanhydroxylasy, jež je klíčovým enzymem syntézy. Druhý krok poté zahrnuje dekarboxylaci (Brunerová, 2013).

Některé střevní organismy, jako je *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* a *Enterococcus*, exprimují tryptofansyntasu, která katalyzuje biosyntézu TPH ze serinu a indol-3-glycerol-fosfátu. Tento enzym dále exprimuje i několik patogenních bakterií, jako jsou *Chlamydia trachomatis*, ovšem příčina prevalence bakterií exprimujících TPH syntasu v lidském mikrobiomu je stále do značné míry neprozkoumaná (Roth, 2021).

Je zajímavé, že zvýšený příjem sacharidů vede ke zvýšené sekreci inzulínu, což vede ke změně spektra aminokyselin přes hematoencefalickou bariéru ve prospěch aminokyseliny tryptofanu na úkor rozvětvených aminokyselin (Brunerová, 2013).

Vyšší množství tryptofanu tak vede ke zvýšené aktivitě tryptofanhydroxylasy, což má za následek vyšší produkci serotoninu, jež působí nejen antidepresivně, ale i antianxiózně. Aktivace okruhů odměn konkrétními podněty, jako jsou například jídlo, alkohol či sex, vede k chování zaměřenému na opakování kontaktu s nimi (Brunerová, 2013).

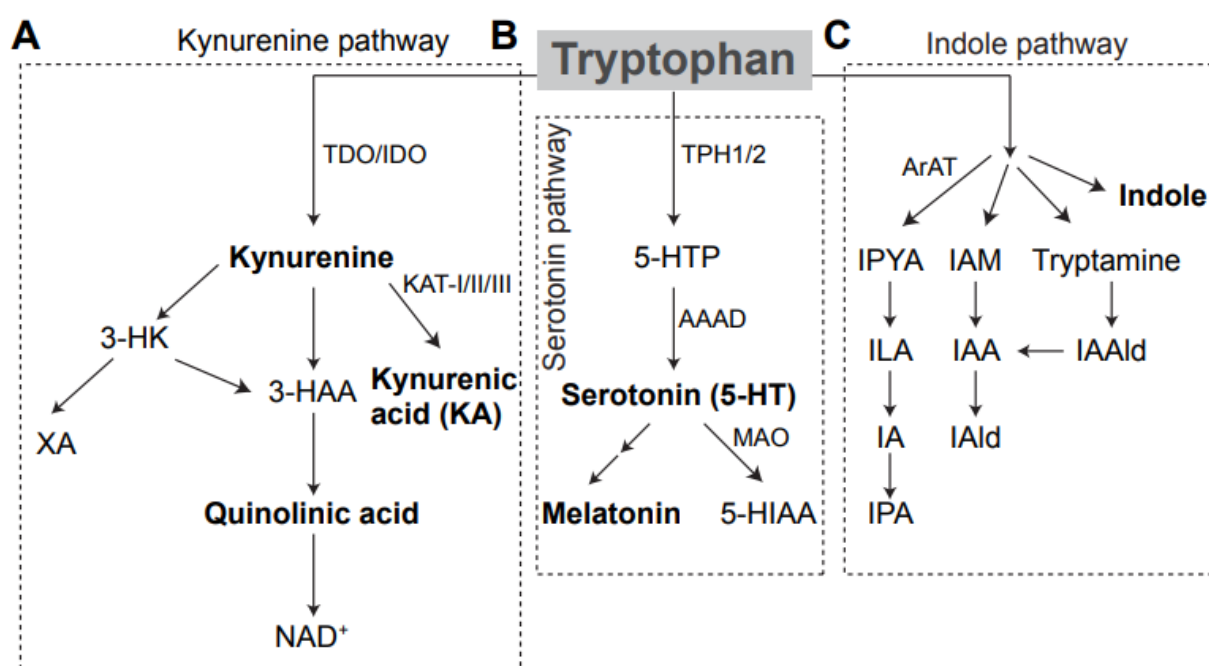
Je důležité zmínit, že klíčovou roli v přeměně nejen serotoninu, ale i dopaminu, norepinefrinu či adrenalinu v mozku, hraje enzym monoaminoxidasa (MAO). Oxidační deaminace monoaminů mitochondriálními MAO je doprovázena redukcí molekulárního kyslíku na H_2O_2 . Reaktivní druhy jsou generovány mitochondriálními monoaminoxidasami během přirozeného metabolismu serotoninu, norepinefrinu, adrenalinu a dopaminu. Protože oxidativní deaminace monoaminů mitochondriálními MAO je regulovaný proces, reaktivní částice generované během oxidativní deaminace mohou také sloužit jako základní signální molekuly v buňkách (Bokkon, 2011).

Je zajímavé, že lidé, kteří mají sníženou kontrolu nad svými emocemi a chováním, mají nízkou hladinu MAO. Jsou tedy nadměrně nabuzeni, což se projevuje i jejich potřebou vyhledávat intenzivní zážitky (Vágnerová, 2010).

Buněčné vychytávání serotoninu pro degradaci MAO probíhá prostřednictvím selektivního transportéru zpětného vychytávání serotoninu (SERT), který exprimují všechny střevní epitelální buňky, což umožňuje vysoce účinné zpětné vychytávání krátce po sekreci EC. Krevní destičky cirkulující v husté kapilární síti lamina propria vychytávají zbývající serotonin prostřednictvím SERT. Důležité je, že krevní destičky slouží jako systémový rezervoár serotoninu a mohou jej dodávat do vzdálené periferní tkáně (Roth, 2021).

Serotonin spolu s katecholaminy a jejich metabolickými produkty mohou být buď neurotoxické, nebo neuroprotektivní. Základní složkou pro antioxidační účinek katecholaminů je právě katecholová struktura. Katecholaminy mohou inhibovat tvorbu volných radikálů chelatací různých kovů; tj. mohou vyrovnávat redoxní potenciál tvorbou komplexu. Také serotonin a jeho prekurzor mají skvělé antioxidační vlastnosti v mozku. Ve vysokých dávkách pak indukují apoptózu, ale jako antioxidanty zabraňují neurotoxicitě zprostředkované volnými radikály, aniž by byly spojeny s receptory (Bokkon, 2011).

Metabolismus tryptofanu u hostitelů probíhá prostřednictvím kynureninové dráhy nebo serotoninové dráhy za vzniku bioaktivních metabolitů, jak znázorňuje obr. 12.



Obrázek 12 Metabolické dráhy tryptofanu. Převzato z (Roth, 2021).

AAAD = dekarboxylasa aromatických aminokyselin, ArAT = aminotransferasa aromatických aminokyselin, 3-HAA = kyselina 3-hydroxyanthranilová, 5-HIAA = kyselina 5-hydroxyindolactová, 3-HK = 3-hydroxykynurenin, 5-HT = 5-hydroxytryptamin, 5-HTP = 5-hydroxytryptofan, IA = anholocyklická kyselina, IAA = kyselina indol-3-actová.

(A) 90 % degradace kynureninové dráhy probíhá v játrech prostřednictvím tryptofan-2,3-dioxygenasy (TDO) konverze TPH na kynurenin. Zbývající degradace kynureninu probíhá v mozku, gastrointestinálním traktu a játrech. Kynurenin je metabolizován na kyselinu kynurenovou pomocí enzymu kynureninaminotransferasy (KAT). Může být také metabolizován na kyselinu chinolinovou, která se pak přemění na NAD^+ . Alternativně je kynurenin přeměněn na 3-HK a následně na xanturenát (XA) (Roth, 2021).

(B) V serotoninové dráze je TPH přeměněn na 5-HTP pomocí TPH1 v enterochromafinních buňkách nebo TPH2 ve střevních nebo centrálních neuronech. 5-HTP je dekarboxylován za vzniku serotoninu. Serotonin může být dále metabolizován za vzniku melatoninu nebo degradován MAO na 5-HIAA, který je vylučován močí (Roth, 2021).

(C) Ve střevních mikrobech je tryptofan metabolizován na indol a deriváty indolu. Mikroby exprimují různé enzymy, které využívají TPH. Konverze TPH na IPA nastává nejprve prostřednictvím dekarboxylasy aromatických aminokyselin na indol-3-pyrohroznovou kyselinu (IPYA), která je poté převedena na IAA a IA před konverzí na IPA. Prostřednictvím jiných enzymů degradujících tryptofan mohou mikroby vytvářet konečné metabolické produkty indolaldehyd (IAld) a indolacetaldehyd (IAAld). IAAld, který se tvoří z tryptaminu, lze také převést na IAA a následně na IAld. Mikroby mohou také převádět TPH přímo na indol (Roth, 2021).

Kynurenin je hlavním bioaktivním produktem katabolismu TPH. Prochází BBB aktivním transportem přes velké neutrální aminokyselinové přenašeče, kde může být přeměněn na kynurenovou kyselinu (KA) a chinolinovou kyselinu (QA), a tím uplatnit své následné účinky na nervovou signalizaci (Roth, 2021).

Metabolity kynureninu, včetně KA, QA a kyseliny anthranilové mohou ze systémové cirkulace volně difundovat přes hematoencefalickou bariéru. Kynureninaminotransferasy (KAT), přítomné v buňkách monocytární linie, katalyzují konverzi kynureninu na KA. Astrocyty přednostně metabolizují kynurenin prostřednictvím KA ramene dráhy, protože jim chybí kynurenin 3-hydroxylasa, která katalyzuje krok omezující rychlost v QA rameni degradace kynureninu. Mimo jiné kromě své role v antagonismu NMDA receptorů, KA potenciálně antagonizuje centrální a periferní nikotinové α -7 receptory (nACh7Rs) (Roth, 2021).

QA a její metabolity kyselina 3-hydroxyanthranilová (3-HAA) a 3-hydroxykynurenin (3-HK) vykazují tolerogenní vlastnosti domněle tím, že blokují aktivaci a proliferaci B, T a NK buněk. Imunitní stimulace makrofágů a mikroglíi produkujících metabolické enzymy QA dále zvyšuje metabolické dráhy QA. Kynurenin sám o sobě může aktivovat receptory pro aryl-uhlovodíky v tlustém střevě (AHR), a tím vyladit epiteliální imunitní regulaci (Roth, 2021).

Jak již bylo zmíněné výše, TPH může být dále oxidován cestou degradace kynureninu. V souladu s tím se přibližně 90 % TPH degradovaného tímto způsobem vyskytuje v játrech, kde tryptofan 2,3-dioxygenasa (TDO) provádí počáteční krok omezující rychlost. Zbývající TPH je zpočátku degradován touto cestou v mozku, GI traktu a játrech indolamin-2,3-dioxygenasou (IDO) (Roth, 2021).

Kynurenin je dále katabolizován na dva neuroaktivní zánětlivé mediátory, KA a QA. Centrální kynureninové katabolity jsou produkovány lokálně a v menší míře procházejí hematoencefalickou bariérou. V mozku působí na neuronální NMDA receptory, glutamátém aktivované postsynaptické receptory vápníkových iontů, které jsou důležité při učení a paměti a nadměrně aktivované při neuronální excitotoxicitě (Roth, 2021).

KA působí jako antagonist NMDA receptoru na glycinovém vazebném místě a je obecně považován za neuroprotektivní faktor ve fyziologických koncentracích, zatímco QA, produkován primárně v mikrogliích, působí jako slabý agonista a je neurotoxický. QA je dále katabolizována na niacin a NAD^+ , které jsou aktivní v dalších kritických buněčných metabolických procesech (Roth, 2021).

10.5 Stavba serotoninergního systému

Centrální serotoninergní neuronální buněčná těla sídlí v několika funkčně a anatomicky odlišných jádrech překlenujících rostrálně-kaudální osu mozkového kmene, souhrnně označovaných jako raphe nuclei (Roth, 2021). Serotoninergní nuclei raphe projikují descendentně nejen do mozečku, ale i středního mozku a prodloužené míchy. Ascendentně pak do thalamu, hipokampu, striata, amygdaly, hypothalamu (Brunerová, 2013).

Dorzální raphe, coby hlavní zdroj serotoninergních vláken předního mozku, jsou složena z B6 a B7 subnukleí a vyčnívá do struktur, včetně bazálních ganglií, septa a amygdaly. Aktivita hřbetního raphe byla spojena s různými způsoby chování, včetně úzkosti, prostorové paměti, hledání odměny a zvýšené trpělivosti (Luchetti, 2020).

Na rozdíl od čistě excitační nebo inhibiční role serotonin působí jako neuromodulátor s pestrými účinky na cílové buňky. Signalizace probíhá jak kanonickým synaptickým přenosem, tak objemovým přenosem, kde neurotransmitter difunduje za synaptickou šterbinu a může modulovat blízké dendrity, což přidává další vrstvu složitosti k pochopení fyziologie serotoninu ve funkčních obvodech mozku. Hojnost serotoninových receptorů v limbickém systému tedy ilustruje hlavní roli serotoninu při regulaci nálady, kognice, bolesti, spánku a neuroendokrinních mechanismů. Serotoninové receptory na velkých intrakraniálních

cévách zprostředkovávají intrakraniální vazokonstrikci (Roth, 2021), o které bude psáno v následujících podkapitolách.

Serotoninové receptory se dělí do 7 rodin (5HT1–7) a celkem 18 podskupin. Většinou jsou pak spřažené s G-proteiny (Brunerová, 2013).

Hipokampus, základní struktura pro prostorové a časové učení, přijímá heterogenní serotonergní vstupy. Vlákna pocházejí hlavně ze středního raphe, kde je známo, že tvoří synapse na různých typech interneuronů v hipokampálním okruhu. Ve skutečnosti, zatímco existující důkazy poukazují na roli středních raphe-hipokampálních serotonergních projekcí v paměti, vlastnosti těchto vstupů a jejich funkční role zůstávají nejasné (Luchetti, 2020).

Amygdala se skládá z několika jader, která lze od sebe odlišit na základě histologických kritérií a studie indikátorů a lézí na zvířecích modelech naznačují, že strukturní heterogenita těchto jader odpovídá funkčním rozdílům. Zejména čtyři jádra, laterální, bazální, akcesorní bazální a centrální jádra, se významně podílejí na dvou odlišných, ale překrývajících se smyčkách zpracování. Předpokládá se, že laterální, bazální a přídatná bazální jádra se podílejí na kognitivním zpracování vzhledem k významné obousměrné konektivitě s asociačními oblastmi ve frontálních a temporálních lalocích. Naproti tomu centrální jádro je kritické pro autonomní smyčku zpracování v amygdale, ale přijímá těžké projekce do amygdaly a slouží jako hlavní výstupní jádro amygdaly do mozkového kmene a hypotalamu (Lew, 2020).

Klíčovou složkou serotonergní funkce v mozku je transportér serotoninu, který se podílí na zpětném vychytávání serotoninu zpět do presynaptického zakončení. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že mateřská funkce SERT má hluboký vliv na neurální vývoj u potomků. Studie na zvířatech navíc zjistily významné souvislosti mezi expresí SERT a chováním (Lew, 2020).

Důležitou zajímavost představují intersticiální buňky Cajal (ICC), jež jsou široce distribuované „kardiostimulátory“, a které regulují spontánní rytmickou motilitu střev. Serotonin podporuje přežití sítě ICC v procesu závislém na 5-HT_{2B} receptoru a stimuluje nervová zakončení vazu v horní části GI traktu exprimující 5-HT₃ receptor. Infuze lumenální glukosy způsobuje uvolňování serotoninu z EC, které stimuluje vagový reflexní oblouk, který zpomaluje vyprazdňování žaludku a aktivuje pankreatickou sekreci inzulínu.

Luminální lipidové infuze podporují sytost a antagonismus 5-HT₃ přispívá k většímu příjmu potravy lidmi (Roth, 2021).

10.5.1 5HT receptory

Serotonergní systém má více než tucet podtypů serotoninových receptorů. Základ klasifikace těchto podtypů receptorů závisí na řadě kritérií, včetně genetických, převodníku, ke kterému jsou receptory připojeny, a farmakologických vlastností. Existence několika podtypů receptorů pro jeden vysílač umožňuje velkou rozmanitost signalizace, takže stejný neurotransmitter může mít velmi odlišné účinky na různé neurony a na různé části stejného neuronu (Mann, 1999).

Ačkoli jsou 5-HTR rozšířeny v CNS a v menší míře v některých periferních orgánech, prefrontální kortex a hippocampus jsou dva hlavní cíle 5-HTergických neuronů a exprimují téměř všechny 5-HTR. Aktivace různých podtypů 5-HTR prostřednictvím působení odlišných neuronových sítí v rámci oblastí mozku nebo dokonce v rámci stejné lokální synapse mohou mít opačné výsledky. Protože jak agonisté, tak antagonisté 5-HTR specificky ovlivňují kognitivní procesy, ukázal se 5-HTR jako atraktivní potenciální lékový cíl pro léčbu kognitivních deficitů. (Strac, 2016).

Zapojení autoreceptorů 5-HTR do kognitivní výkonnosti bylo podtrženo jejich důležitou rolí v regulaci aktivity celého 5-HTergického systému. Autoreceptory 5-HTR, umístěné na soma 5-HTergických neuronů, jsou klíčovými složkami negativní zpětné vazby, která inhibuje neuronální signalizaci a uvolňování 5-HT. 5-HTR heteroreceptory lokalizované na postsynaptických 5-HTergních a non-5-HTergních neuronech, zejména na těch v limbickém systému, se podílejí na kontrole kognitivních funkcí, nálady a emočních stavů. Navíc aktivace 5-HTR zvyšuje uvolňování dopaminu v mediálním prefrontálním kortexu, striatu a hippocampu (Strac, 2016).

Prvním typem presynaptických autoreceptorů pro serotonin jsou 5HT_{1A} (viz tabulky 1 a 2, str. 72) somatodendritické receptory diskutované dříve. 5-HTR typu 1A, pravděpodobně nejvíce prozkoumaná třída 5-HT receptorů, jsou vysoce hojné v kortikálních a limbických oblastech mozku, které souvisí s kognitivními funkcemi (viz tabulky 1 a 2, str. 72) (Strac, 2016). 5-HT_{1A} receptory existují jako autoreceptory na soma a dendritech serotonergních neuronů. Snížená funkce 5-HT_{1A} autoreceptorů by vedla ke zvýšenému přenosu serotoninu; zatímco snížená funkce na cílových neuronech by vedla ke snížení

5-HT_{1A}- zprostředkované účinky neurotransmiser. To vedlo k řadě hypotéz s ohledem na působení antidepresiv a léků účinných u obsedantně-kompulzivní poruchy (Mann, 1999).

5-HT_{1D} (viz tabulky 1 a 2, str. 72) receptory fungují jako autoreceptory jak na úrovni nervových zakončení, tak jako autoreceptory na soma serotoninových neuronů. 5-HT_{1D} antagonisté jsou další třídou potenciálních augmentátorů antidepresivního účinku (Mann, 1999).

5HT_{1B/D} (viz tabulky 1 a 2, str. 72) receptor se také nazývá terminální autoreceptor. V případě koncového autoreceptoru 5HT_{1B/D} způsobuje obsazení tohoto receptoru 5HT blokádu uvolňování 5HT. Na druhé straně léky, které blokují autoreceptor 5HT_{1B/D}, mohou podporovat uvolňování 5HT, což by hypoteticky mohlo vést k antidepresivním účinkům. Spojení 5HT_{1B/D} antagonismu/částečného agonismu s antidepresivním působením těchto látek, i když je pravděpodobné, zůstává neprokázané (Morrissette, 2014).

5-HTR typu 2A (viz tabulky 1 a 2, str. 72) se nacházejí většinou v různých částech kůry, bazálních gangliích a o něco méně v hipokampu, kde zvyšují uvolňování dopaminu, glutamátu a GABA a inhibují uvolňování noradrenalinu (Strac, 2016). Editace RNA produkuje alespoň 14 funkčně odlišných isoform 5-HTR, z nichž kterákoli by mohla být potenciálním cílem pro zlepšené terapeutické profily a profily vedlejších účinků. Navíc zanedbatelná přítomnost 5-HTR v srdečních a vaskulárních tkáních činí tyto receptory ideálními cíli pro léčbu mozkových poruch kvůli jejich omezeným periferním vedlejším účinkům (Strac, 2016).

5HT_{2C} (viz tabulky 1 a 2, str. 72) receptory regulují uvolňování dopaminu i norepinefrinu. Vstup serotoninu do 5HT_{2C} receptorů na inhibičních GABA interneuronech normálně vede k inhibici NE a DA v prefrontálním kortexu. Blokováním 5HT_{2C} receptorů na GABA interneuronech v mozkovém kmeni a prefrontálním kortexu je dezinhibováno uvolňování NE a DA (Morrissette, 2014).

5HT₃ (viz tabulky 1 a 2, str. 72) receptory jsou postsynaptické a regulují inhibiční GABA interneurony v různých oblastech mozku, které zase regulují uvolňování řady neurotransmiterů, od samotného serotoninu po acetylcholin, noradrenalin, dopamin a histamin. Serotonin působící na receptory 5HT₃ snižuje uvolňování těchto neurotransmiterů, takže blokování receptorů 5HT₃ způsobuje dezinhibici těchto stejných neurotransmiterů a tím zvyšuje jejich uvolňování (Morrissette, 2014).

5-HT₃ (viz tabulky 1 a 2, str. 72) podskupina receptorů, původně identifikovaná jako „M“ receptory, se nachází v mnoha periferních tkáních (Mann, 1999). Na rozdíl od všech ostatních 5-HTR, 5-HTR typu 3 jsou kanály řízené ligandem, které regulují permeabilitu pro sodík, draslík a vápenaté ionty v CNS a periferním nervovém systému. Tyto receptory indukují rychlou depolarizaci membrány a následně uvolňování 5-HT, acetylcholinu, dopaminu, GABA a peptidů. Umístění 5-HTR na presynaptických neuronech v kortikálních oblastech, amygdale a striatu a na postsynaptických neuronech v hipokampu naznačuje potenciální roli v kognitivních funkcích (Strac, 2016).

Předběžné studie nespojily tuto populaci receptorů s poruchami nálady nebo sebevražedným chováním. Snížená serotonergní funkce souvisí se syndromem velké depresivní poruchy, a navíc se složkami psychopatologie. Metody pro charakterizaci serotonergní funkce a její měření jsou většinou omezeny na mozkomíšní mok, neuroendokrinní provokační testy, testy týkající se proteinu krevních destiček a serotoninového proteinu a funkční zobrazení mozku serotonergního systému (Mann, 1999).

5-HTR₄ (viz tabulky 1 a 2, str. 72) byly nalezeny v různých oblastech mozku, jako je hypotalamus, hippocampus, nucleus accumbens, ventrální pallidum, amygdala, bazální ganglia, čichové bulby, frontální kortex a substantia nigra. Tyto receptory jsou jasně vysoce exprimovány v mozkových strukturách zapojených do paměťových procesů, včetně buněčných těl a nervových zakončení GABA neuronů v limbickém systému, stejně jako cholinergních neuronů v kortexu, kde modulují uvolňování acetylcholinu. Kromě acetylcholinu zvyšuje aktivace 5-HTR uvolňování dopaminu a 5-HT. 5-HTR se také účastní exprese genů, které regulují synaptickou plasticitu. Agonisté 5-HTR, podávané akutně, zlepšily výkonnost v testech učení a paměti a zvrátily kognitivní deficity související s věkem nebo farmakologicky vyvolané (Strac, 2016). Navíc se zdá, že 5-HT₃ a 5-HT₄ receptory zprostředkovávají střevní motilitu, protože antagonismus těchto receptorů má za následek sníženou motilitu u lidí a zvířecích modelů (Roth, 2021).

5-HTR₅ (viz tabulky 1 a 2, str. 72) jsou exprimovány v různých oblastech mozku, jako je mozková kůra, hippocampus, nucleus accumbens, amygdala a hypotalamus. Studie prokázaly, že blokování a stimulace 5-HTR může zhoršit a usnadnit krátkodobou a dlouhodobou paměť (Strac, 2016).

5-HTR6 (viz tabulky 1 a 2) se nacházejí na postsynaptických 5-HT neuronech v bazálních gangliích, kortexu a limbického systému a na cholinergních a GABAergních neuronech ve striatu. Preklinické studie 5-HTR naznačují jejich roli v regulaci učení a paměti, pravděpodobně zprostředkovanou stimulací glutamatergního a cholinergního přenosu (Strac, 2016).

5-HTR7 (viz tabulky 1 a 2) jsou nejnověji objevenými 5-HTR. Nacházejí se většinou v hipokampu, hypothalamu a thalamu, o něco méně v kortexu, stejně jako v amygdala a dorzální raphe nucleus. Přestože jsou 5-HTR spojeny s kognitivními procesy závislými na hippocampu, jejich role v paměti a kognitivních funkcích je stále nejasná, zejména kvůli nedostatku selektivních agonistů a antagonistů (Strac, 2016).

Receptor rodina	Podtyp	Rozdělení	Mechanismus	Buněčná odezva
5-HT ₁	1A, 1B, 1D, 1E, 1F	CNS, krevní cévy	Adenylátcykláza	Inhibiční
5-HT ₂	2A, 2B, 2C	CNS, PNS, krevní destičky, krevní cévy, hladká svalovina	Fosfolipáza C	Vzrušující
5-HT ₃	3A, 3B	CNS, PNS; GI trakt	Ligandem řízený iontový kanál	Vzrušující
5-HT ₄		CNS, PNS	Adenylátcykláza	Vzrušující
5-HT ₅		CNS	Adenylátcykláza	Inhibiční
5-HT ₆		CNS	Adenylátcykláza	Vzrušující
5-HT ₇		CNS, GI trakt, krevní cévy	Adenylátcykláza	Vzrušující

Tabulka 1. Rozdělení serotonergních receptorů, jejich mechanismus působení a způsob buněčné odezvy. Převzato a upraveno z (Suarez-Trujillo, 2016).

Receptor rodina	Distribuce v mozku
5-HT ₁	Hypofýza, rostrální raphe nuclei, hippocampus, prefrontální kortex cerebellum, bazální ganglia, amygdala, globus pallidus, putamen, caudate nucleus
5-HT ₂	Mozková kůra, bazální ganglia, amygdala, choroidální plexus, hypothalamus, hippocampus, caudate nucleus, putamen, globus pallidus, substantia nigra
5-HT ₃	Postrema, osamělý trakt, limbický systém, hippocampus, mozková kůra
5-HT ₄	Prefrontální kortex, caudate nucleus, putamen, globus pallidus, hippocampus, substantia nigra
5-HT ₅	Mozková kůra, amygdala, mozeček, hypothalamus, hippocampus
5-HT ₆	Gyrus dentatus, hippocampus, olfactorius tuberculum, nucleus accumbens, amygdala, cerebellum
5-HT ₇	Thalamus

Tabulka 2. Rozdělení shrnující umístění typů serotonergních receptorů. Převzato z (Suarez-Trujillo, 2016).

10.5.2 Vazoreaktivita

Serotonin je hlavním regulátorem vazoreaktivity, který vyvolává různé odpovědi na základě cílové vaskulatury. Modely *in vivo* ukazují, že serotonin přímo indukuje vazokonstrikci ve velkých tepnách a žilách a zesiluje kontraktální účinek jiných vazokonstriktorů, jako je angiotensin II a histamin. Má vazodilatační účinek v arteriolách prostřednictvím uvolňování oxidu dusnatého aktivovaného 5-HT₁ receptorem a relaxace hladkého svalstva cév (Roth, 2021).

Centrální serotonergní neurony dále ovlivňují vazomotorický tonus prostřednictvím aktivace receptorů 5-HT₁ a 5-HT₂. Krevní destičky kromě skladování a transportu serotoninu exprimují serotoninové receptory, které, když jsou stimulovány, podporují agregaci krevních destiček. Několik imunitních buněk exprimuje serotoninové receptory, včetně B a T lymfocytů, monocytů, makrofágů a dendritických buněk, což naznačuje imunomodulační roli serotoninu (Roth, 2021).

10.6 Onemocnění spjatá s absencí serotoninu

Během procesu stárnutí dochází k poklesu mozkových funkcí. Snížená synaptická plasticita, uvolňování vysílačů a dostupnost receptorů v CNS mohou ovlivnit kognitivní a behaviorální výkon. Porucha cholinergního přenosu byla spojena s věkem souvisejícím narušením pozornosti a ukládání a vyhledávání paměti, zatímco dysregulace serotoninu může přispívat ke zvýšené prevalenci symptomů deprese u starších osob. Pokud jde o stárnutí, účinky serotonergních a cholinergních výzev na konektivitu mozku jsou zvláště důležité, protože sloučeniny působící na tyto systémy se používají k léčbě deprese a demence (Klaassens, 2018).

Četné studie prokázaly, že atypické sociální chování, které doprovází řadu neurologických poruch souvisí s abnormalitami v amygdale, o níž bylo mnohokrát hovořeno již dříve. Jde o limbickou strukturu nacházející se v mediálním, temporálním laloku, která je kriticky zapojena do sociálního chování a emocí. Vztah mezi strukturou a funkcí amygdaly a chováním však zůstává stále nejasný (Lew, 2020).

Serotonergní signalizace hraje klíčovou roli v patogenezi několika neurologických a psychiatrických poruch. Během posledních 30 let různé studie serotonergního systému posílily jeho roli v těžké depresi a identifikovaly další souvislosti se sebevražedným chováním, impulzivní agresí, poruchami příjmu potravy, obsedantně-kompulzivní poruchou, úzkostnými poruchami a alkoholismem (Mann, 1999). Léky, které podporují centrální dostupnost serotoninu, zejména selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory MAO (MAOI) a tricyklická antidepresiva (TCA), způsobily revoluci v léčbě těchto poruch (Roth, 2021).

10.6.1 Deprese

Tato hypotéza navrhl, že náchylnost k depresi nebo mánii souvisí se sníženou serotonergní aktivitou, kterou lze připsat buď menšímu uvolňování serotoninu,

nebo menšímu počtu serotoninových receptorů nebo zhoršené transdukci signálu zprostředkovaného receptorem serotoninu (Mann, 1999).

Je zajímavé, že s rostoucím porozuměním konstituce střevního mikrobiomu v různých chorobných procesech se ukázala jeho zásadní role ve vzniku a klinickém fenotypu těchto poruch. Kromě toho několik probiotik prokázalo účinnost při snižování úzkosti a deprese u zvířecích modelů a lidí. Suplementace TPH snižuje úzkost, možná tím, že poskytuje adekvátní substrát pro konverzi na serotonin; nicméně to zůstává kontroverzní. Nadměrná TPH se vyskytuje u GF myši ve spojení s úzkostným chováním, což naznačuje složitější patofyziologii úzkosti a deprese, než je způsobeno pouze nedostatkem TPH (Roth, 2021).

10.6.2 Schizofrenie

Toto onemocnění je charakterizováno deficitem serotoninu a norepinefrinu. Funkční interakce mezi centrálním serotoninovým a dopaminovým systémem byly dobře zdokumentovány. Změny v rovnováze serotoninu a dopaminu v mozku se podílejí na etiologii schizofrenie. Četné studie prokázaly, že 5-HT receptory mohou modulovat dopaminergní funkce. Modulační účinek serotoninu na uvolňování dopaminu ze striata je však kontroverzní. Serotoninovou hypotézu podporuje také známý halucinogenní účinek agonistů 5-HT receptorů, jako je dietylamid kyseliny lysergové, halucinogenní deriváty fenetylaminu a tryptaminu (Bokkon, 2011).

Mitochondriální dysfunkce byla také navržena jako příčina schizofrenie, včetně dysfunkce mechanismů oxidativní fosforylace, mitochondriální hypoplazie a změněné genové exprese související s mitochondriemi. Existují také určité důkazy o nepravdělném buněčném metabolismu a oxidační procesy v prefrontálním kortexu u schizofrenie, zahrnující zvýšenou potřebu glukosy a/nebo buněčnou hypoxii (Bokkon, 2011).

Konverze tryptofanu na serotonin může být narušena v patogenezi schizofrenie, protože TPH1 polymorfismy zvyšují náchylnost ke schizofrenii a suicidalitě. Dále nízké hladiny 5-HIAA v mozkomíšním moku byly spojeny se sebevražedností a agresivním chováním. Příčinnou roli mohou hrát také metabolity kynureninu, protože kortikální hladiny KA jsou u schizofrenních pacientů zvýšené. Studie na zvířecích modelech ukazují, že TPH potlačuje agresivní chování, pravděpodobně související se zvýšenou centrální dostupností serotoninu (Roth, 2021).

10.6.3 Alzheimerova choroba

V samostatné studii bylo zjištěno, že pacienti s AD mají významně snížený cirkulující tryptofan a zvýšené poměry kynureninu/TPH, což bylo zase spojeno s horší kognitivní výkonností a zvýšenými prozánětlivými cytokiny. Kromě toho hlavní pilíře lékařské terapie při oddálení progresu AD naznačují pravděpodobnou roli střevních mikrobů a metabolitů tryptofanu ve vývoji AD (Roth, 2021).

Dále bylo zjištěno, že inhibice enzymu syntetizujícího melatonin 5-hydroxyindol-O-methyltransferasy způsobuje tau fosforylaci a poruchy prostorové paměti, které byly zvráceny injekcí suplementace melatoninem po dobu 1 týdne. Tato zjištění naznačují, že melatonin může zlepšit symptomy AD zastavením hyperfosforylace tau proteinu (Roy, 2021).

Je důležité zmínit, že plaky $A\beta$ mohou narušit funkci glutamátergních neuronů a způsobit nadměrný příliv vápníku, což vede k nadměrné stimulaci a zbytečnému uvolňování AChE, což vede ke snížení hladin cholinacetyltransferasy a Ach. Předpokládá se, že melatonin zmírňuje narušení cholinergního systému u AD inhibicí vápníkem indukovaného uvolňování AChE, a tak účinně působí jako zesilovač acetylcholinu. Melatonin byl schopen snížit nadměrný příliv Ca^{2+} změnou aktivity napětově řízeného Ca^{2+} kanálu, čímž se inhibují účinky NMDA receptorů. I když tato zjištění ukazují, že melatonin má příznivé účinky na cholinergní a glutamátergní systémy (Roy, 2021).

10.6.4 Migréna

Migréna je velmi časté onemocnění hlavy, u kterého může hrát klíčovou roli střevní mikrobiom a metabolismus TPH. Migréna se často vyskytuje jako komorbidní stav s jinými poruchami, u kterých se dysfunkční metabolismus TPH a střevní metabolity mohou podílet na patogenezi onemocnění včetně úzkosti a deprese (Roth, 2021).

Zatímco studie pokračují ve skládání přesných mechanismů, které jsou základem patogeneze migrény, serotonin a peptid související s genem kalcitoninu významně ovlivňují aktivaci trigeminu, hypothalamu, thalamu a také meningeální vazodilataci. Dále se ukazuje, že funkční konektivita mozku je u jedinců s migrénou patologicky změněna (Roth, 2021).

Triptany, agonisté serotoninu, jsou terapeutická činidla první linie pro abortivní léčbu migrény. Bylo postulováno, že vazokonstrikční účinek serotoninového agonismu na meningeální cévy zprostředkovává terapeutický účinek těchto léků (Roth, 2021).

Sumatriptan, 5-HT_{1D} agonista, pravděpodobně aktivuje 5-HT_{1D} autoreceptory a serotonin nervových zakončení, snižuje uvolňování serotoninu, a to může vysvětlit jeho antimigrenózní účinek (Mann, 1999).

10.7 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) předznamenalou novou éru v léčbě deprese. Jejich lepší snášenlivost a snížená toxicita při předávkování ve srovnání s TCA a MAOI z nich udělaly lék první volby (Morrissette, 2014).

SSRI se také osvědčily v závislosti na jednotlivém léku u generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy, sociální úzkostné poruchy, obsedantně-kompulzivní poruchy, premenstruační dysforické poruchy, bulimie a posttraumatické stresové poruchy. Těchto šest selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu je fluoxetin, sertralin, paroxetin, citalopram, escitalopram, afluvoxamin (Morrissette, 2014).

SSRI zvyšují serotonin a norepinefrin v celém mozku a zvyšují dopamin specificky v prefrontálním kortexu. Toto zvýšení dopaminu v důležité oblasti mozku přidává další teoretickou výhodu farmakologii SSRI, jejich účinnosti v léčbě velké deprese (Morrissette, 2014).

Studie mimo jiné ukázaly, že SSRI mohou zeslabit nebo zvýšit práh pro únikové chování u zvířat (Tan, 2020).

Antipsychotika mají různé účinky na procesy neurotransmiterů, a protože mnoho neurotransmiterů (katecholaminy a serotonin) mají přímou vlastnost zachycovat volné radikály a redox modulace je základním systémem v regulaci NMDA receptorů, znamená to, že antipsychotika v podstatě ovlivňují redoxně vázanou neurotransmiterovou komunikaci (Bokkon, 2011).

Závěr

Tématem této práce jsou neurotransmisní systémy. Za účelem co možná nejlepšího shrnutí celé problematiky týkající se lidského mozku, je celá tato práce koncipovaná jako přehled nejdůležitějších, vybraných systémů, přičemž poslednímu z nich, serotonergnímu, je věnována nejdelší kapitola. A sice proto, že v rámci této práce, z důvodu výběru, představuje kapitola hlavní.

Práce začíná endogenními kanabinoidy a zahrnuje kapitoly věnující se vždy jednomu neurotransmisnímu systému, přičemž je vždy uvedena jeho úloha, funkce, syntéza, případně vznik příslušné funkční molekuly a popis její interakce s cílovým receptorem.

Jak již bylo zmíněno, serotonergní systém představuje v této práci hlavní kapitulu a stejně jako v těch předchozích jsou mu věnovány části k obeznámení s ním a popisu jeho interakcí s několika typy uvedených receptorů, z nichž každý plní svou, odlišnou funkci.

Serotonin je, ačkoliv se paradoxně jedná o molekulu jednoduché struktury, mimořádně důležitý neurotransmitter. Je syntetizován v enterochromafinních buňkách difúzního systému v zažívacím traktu. Z prostředí není získáván přímo, ale je syntetizován z esenciální aminokyseliny tryptofanu. V lidském organismu je poté tryptofan podroben několika reakcím, z nichž jedna vede právě k serotoninu, což je klíčová molekule.

Serotonin v organismu zastává mnoho nesmírně důležitých rolí, jakými jsou například neurální vývoj či procesy poznání. A ačkoliv je o něm již mnoho známo, jeho význam a role, ať už v procesech nezbytných pro život či těch patologických, zůstávají stále ještě do značné míry neobjasněny.

POUŽITÁ LITERATURA

Acetylcholinesteráza. In: RCSB PDB [online]. 1999 [cit. 2022-06-28]. Dostupné z: <https://www.rcsb.org/structure/1EEA>.

ADAM, MP., et al. Syntéza norepinefrinu z dopaminu nebo droxidopa. In: National Library of Medicine [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: GeneReviews, 1993 [cit. 2022-07-19]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1474/figure/dbh.F1/>.

ALBERTS, B., et al. Alternative processing pathways for the prohormone proopiomelanocortin. In: National Library of Medicine [online]. New York: Garland Science, 2002 [cit. 2022-07-20]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26892/figure/A2419/>.

ATWAL, N., et al. Endogenous cannabinoid modulation of restraint stress-induced analgesia in thermal nociception. *Journal of Neurochemistry* [online]. 01 2020n. 1., 2019-11-05, 01 2020(OCT 2019), 92-102 [cit. 2022-06-06]. Dostupné z: doi:10.1111/jnc.14884.

BARTOLI, F., et al. Purinergic Signaling and Related Biomarkers in Depression. *Brain Sciences* [online]. 2020, 10(3) [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:10.3390/brainsci10030160.

BENITO-MUNOZ, C., et al. Structural Determinants of the Neuronal Glycine Transporter 2 for the Selective Inhibitors ALX1393 and ORG25543. *ACS Chemical Neuroscience* [online]. 2021, 12(11) [cit. 2022-07-12]. Dostupné z: doi:10.1021/acchemneuro.0c00602.

BENKHEROUF, AY., et al. Extrasynaptic delta-GABA(A) receptors are high-affinity muscimol receptors. *Journal of Neurochemistry* [online]. 2019, 149(1) [cit. 2022-06-28]. Dostupné z: doi:10.1111/jnc.14646.

BISOGNO, T., et al. Endogenous cannabinoids: Structure and metabolism. *JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY* [online]. 2008, 05 2008, 1-9 [cit. 2022-06-06]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01676.x.

BOKKON, I., et al. Schizophrenia: Redox Regulation and Volume Neurotransmission. *Current neuropharmacology* [online]. 2011, 9(2), 289-300 [cit. 2022-07-24]. Dostupné z: doi:10.2174/157015911795596504.

BRODNIK, ZD., et al. Chemogenetic Manipulation of Dopamine Neurons Dictates Cocaine Potency at Distal Dopamine Transporters. *Journal of neuroscience* [online]. 2020, 40(45), 8767-8779 [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:10.1523/JNEUROSCI.0894-20.2020.

BROWN, MN., et al. Activity- and age-dependent modulation of GABAergic neurotransmission by System A-mediated glutamine uptake. *Journal of Neurochemistry* [online]. 2010, 114(3) [cit. 2022-06-29]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06823.x.

BRUNEROVÁ, L. Vliv centrální serotoninergní a dopaminergní aktivity na nutriční a metabolické parametry. Praha, 2013. Dizertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Interní klinika 3. LF UK a FNKV. Vedoucí práce Anděl, Michal..

- CASPARY, DM., et al. Inhibitory neurotransmission, plasticity and aging in the mammalian central auditory system. *Journal of Experimental Biology* [online]. 2008, 211(11) [cit. 2022-06-29]. Dostupné z: doi:10.1242/jeb.013581.
- CONRAD, M., et al. Agonist Binding and G Protein Coupling in Histamine H2 Receptor: A Molecular Dynamics Study. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, 21(18) [cit. 2022-07-13]. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21186693.
- DRESBACH, T., et al. Molecular architecture of glycinergic synapses. *Histochemistry and Cell Biology* [online]. 2008, 130(4), 617-633 [cit. 2022-07-12]. Dostupné z: doi:10.1007/s00418-008-0491-y.
- FRINCHI, M., et al. Guanosine-Mediated Anxiolytic-Like Effect: Interplay with Adenosine A1 and A2A Receptors. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, 21(23) [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:10.3390/ijms2123928.
- GAMLIN, CR., et al. Assembly and maintenance of GABAergic and Glycinergic circuits in the mammalian nervous system. *Neural Development* [online]. 2018, 13(12) [cit. 2022-07-12]. Dostupné z: doi:10.1186/s13064-018-0109-6.
- GAMLIN, CR., et al. Assembly and maintenance of GABAergic and Glycinergic circuits in the mammalian nervous system. *Neural Development* [online]. 2018, 13(12) [cit. 2022-07-12]. Dostupné z: doi:10.1186/s13064-018-0109-6.
- GIUFFRIDA, A., et al. Endogenous cannabinoid signaling and psychomotor disorders. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* [online]. APR 2000, 61, 63-70 [cit. 2022-06-16]. Dostupné z: doi:10.1016/S0090-6980(00)00055-1.
- GREENSTEIN, B., et al. *Color Atlas of Neuroscience* [online]. 2000. New York: Thieme, 2000, 449 s. [cit. 2022-06-27]. ISBN 3131081716. Dostupné z: <https://1lib.cz/book/502777/0a09ee>.
- HAHN, A., et al. Functional dynamics of dopamine synthesis during monetary reward and punishment processing. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* [online]. 2021, 11(41), 2973-2985 [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:10.1177/0271678X211019827.
- HAMPEL, H., et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *BRAIN* [online]. 2018, 141(7), 1917-1933 [cit. 2022-08-27]. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awy132.
- CHAE, WR., et al. Effects of glucocorticoid and noradrenergic activity on implicit and explicit facial emotion recognition in healthy young men. *Stress-The international Journal on the Biology Stress* [online]. 2021, 24(6), 1050-1056 [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:10.1080/10253890.2021.1908255.
- CHEKAN, JR., et al. Scalable Biosynthesis of the Seaweed Neurochemical, Kainic Acid. In: *Wiley Online Library* [online]. Weinheim: A Journal of the German Chemical Society, 2019 [cit. 2022-08-28]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201902910>.
- CHENG, L., et al. The Histaminergic System in Neuropsychiatric Disorders. *Biomolecules* [online]. 2021, 11(1345) [cit. 2022-07-13]. Dostupné z: doi:10.3390/biom11091345.

- INÁCIO TELLA JR., et al. ACTH pituitary adenomas: neurosurgical aspects. *Arquos de Neuro-Psiquiatria Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [online]. 2002, 60(1), 113-8 [cit. 2022-07-19]. Dostupné z: doi:10.1590/s0004-282x2002000100020.
- IRWIN, BWJ., et al. GABA receptor associated protein changes the electrostatic environment around the GABA type A receptor. *Proteins-Structure Function and Bioinformatics* [online]. 2022, 90(2), 476-484 [cit. 2022-06-28]. Dostupné z: doi:10.1002/prot.26241.
- KIRCHER, DM., et al. Ethanol Experience Enhances Glutamatergic Ventral Hippocampal Inputs to D1 Receptor-Expressing Medium Spiny Neurons in the Nucleus Accumbens Shell. *Journal of Neuroscience* [online]. 2019, 39(13), 2459-2469 [cit. 2022-07-07]. Dostupné z: doi:10.1523/JNEUROSCI.3051-18.2019.
- KLAASSENS, BL., et al. Serotonergic and cholinergic modulation of functional brain connectivity: A comparison between young and older adults. *Neuroimage* [online]. 2018, (169), 312-322 [cit. 2022-07-24]. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2017.12.035.
- LE, M., et al. Spinal microglial β -endorphin signaling mediates IL-10 and exenatide-induced inhibition of synaptic plasticity in neuropathic pain. *CNS Neuroscience and Therapeutics* [online]. 2021, 27(10) [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:10.1111/cns.13694.
- LEE, HW., et al. The Role of the Medial Habenula Cholinergic System in Addiction and Emotion-Associated Behaviors. *Frontiers in Psychiatry* [online]. FEB 28 2019, 2019(100), 1-8 [cit. 2022-06-25]. Dostupné z: doi:10.3389/fpsy.2019.00100.
- LEW, CH., et al. Serotonergic innervation of the amygdala is increased in autism spectrum disorder and decreased in Williams syndrome. *Molecular Autism* [online]. 2020, 1(12) [cit. 2022-07-24]. Dostupné z: doi:10.1186/s13229-019-0302-4.
- LEWEKE, FM., et al. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* [online]. 1999, 3.6.1999, 06/1999(1999) [cit. 2022-06-15]. Dostupné z: doi:10.1097/00001756-199906030-00008.
- LU, HC., et al. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry* [online]. 2016, 2016 [cit. 2022-06-15]. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopsych.2015.07.028.
- LUCHETTI, A., et al. Two Functionally Distinct Serotonergic Projections into Hippocampus. *Journal of Neuroscience* [online]. 2020, 40(25), 4936-4944 [cit. 2022-07-24]. Dostupné z: doi:10.1523/JNEUROSCI.2724-19.2020.
- MADOKORO, Y., et al. Reduced Cholinergic Activity in the Hippocampus of Hippocampal Cholinergic Neurostimulating Peptide Precursor Protein Knockout Mice. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2019, 2019(5367) [cit. 2022-06-25]. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20215367.
- MANN, JJ., et al. Role of the Serotonergic System in the Pathogenesis of Major Depression and Suicidal Behavior. *Neuropsychopharmacology* [online]. 1999, 21(2), S99-S105 [cit. 2022-07-25]. Dostupné z: doi:10.1016/S0893-133X(99)00040-8.

- MENZIKOV, SA., et al. Intricacies of GABA A Receptor Function: The Critical Role of the β 3 Subunit in Norm and Pathology. *International journal of molecular sciences* [online]. 2021, 22 [cit. 2022-06-28]. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22031457.
- MIZUGUCHI, H., et al. Signaling Pathway of Histamine H1 Receptor-Mediated Histamine H1 Receptor Gene Upregulation Induced by Histamine in U-373 MG Cells. *Current Issues in Molecular Biology* [online]. 2021, 43(3), 1243-1254 [cit. 2022-07-13]. Dostupné z: doi:10.3390/cimb43030088.
- MORRISSETTE, DA., et al. Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder. *CNS Spectrums* [online]. 2014, 19, 57-68 [cit. 2022-07-24]. Dostupné z: doi:10.1017/S1092852914000613.
- MU, P., et al. Cholinergic system in sleep regulation of emotion and motivation. *Pharmacological Research* [online]. 2019, 2019-05-20(143), 113-118 [cit. 2022-06-25]. Dostupné z: doi:10.1016/j.phrs.2019.03.013.
- NICIU, MJ., et al. Overview of Glutamatergic Neurotransmission in the Nervous System. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* [online]. 2012, 100(4), 656-664 [cit. 2022-07-07]. Dostupné z: doi:10.1016/j.pbb.2011.08.008.
- NOCHEVA, H., et al. Interactions between the cannabinoid and the serotonergic systems in modulation of pain perception. *Pharmacia* [online]. 2021, 2021, 109-115 [cit. 2022-06-16]. Dostupné z: doi:10.3897/pharmacia.68.e49219.
- O'SULLIVAN, OJ., et al. Cholinergic and hippocampal systems facilitate cross-domain cognitive recovery after stroke. *Brain* [online]. 2022, 145(5), 1698-1710 [cit. 2022-06-27]. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awac070.
- PASQUINI, S., et al. Adenosine Receptors in Neuropsychiatric Disorders: Fine Regulators of Neurotransmission and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2022, 23(3) [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:doi:10.3390/ijms23031219.
- PILOZZI, A., et al. Roles of β -Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. [online]. 2020, 22(1) [cit. 2022-07-19]. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22010338.
- PLACZEK, EA., et al. Mechanisms for recycling and biosynthesis of endogenous cannabinoids anandamide and 2-arachidonylglycerol. *Journal of Neurochemistry* [online]. 2008, 107(4), 987-1000 [cit. 2022-06-16]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05659.x.
- REALE, M., et al. Cholinergic Modulation of the Immune System in Neuroinflammatory Diseases. *Diseases* [online]. 2021, 2021-07-08(29) [cit. 2022-06-18]. Dostupné z: doi:10.3390/diseases9020029.
- ROTH, W., et al. Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2021, 22(6) [cit. 2022-07-25]. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22062973.

ROY, J., et al. Regulation of Melatonin and Neurotransmission in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2021, 22(13) [cit. 2022-07-24]. Dostupné z: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000671067600001>.

SAUGUET, L., et al. 4X5T: Transmembránová struktura alfa 1 glycinového receptoru fúzovaná s extracelulární doménou GLIC. In: RCSB PDB [online]. 2015 [cit. 2022-07-13]. Dostupné z: <https://www.rcsb.org/structure/4X5T>.

SHI, WB., et al. Dysregulation of Dopaminergic Regulatory Factors TH, Nurr1, and Pitx3 in the Ventral Tegmental Area Associated with Neuronal Injury Induced by Chronic Morphine Dependence. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2019, 20(2) [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20020250.

SIEGEL, GJ., et al. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition. In: National Library of Medicine [online]. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999 [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28165/figure/A3847/>.

SIEGEL, GJ., et al. Histamine: A Messenger Molecule Within and Outside of the Nervous System. In: National Library of Medicine [online]. Rockville: American Society for Neurochemistry., 1999 [cit. 2022-08-18]. Dostupné z: <https://aspoonofhistamine.com/histaminova-intolerance-hit/co-je-histamin/metabolismus-histaminu/>.

STONE, EA., et al. The Role of the Central Noradrenergic System in Behavioral Inhibition. *Brain Research Reviews* [online]. 2011, 67(1-2), 193-208 [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:10.1016/j.brainresrev.2011.02.002

STRAC, DS., et al. The serotonergic systém and cognitive function. The serotonergic systém and cognitive. *Translational Neuroscience* [online]. 2016, 7(1), 35-49 [cit. 2022-07-24]. Dostupné z: doi:10.1515/tnsci-2016-0007.

Strukturální pohledy a funkční důsledky cholinacetyltransferázy. In: RCSB PDB [online]. 2005 [cit. 2022-06-28]. Dostupné z: <https://www.rcsb.org/structure/1T1U>.

SUAREZ-TRUJILLO, A., et al. Serotonergic and Circadian Systems: Driving Mammary Gland Development and Function. *Frontiers in Physiology* [online]. 2016, 7(301) [cit. 2022-07-25]. Dostupné z: doi:10.3389/fphys.2016.00301.

SUDARKINA, OY., et al. Brain Protein Expression Profile Confirms the Protective Effect of the ACTH(4–7)PGP Peptide (Semax) in a Rat Model of Cerebral Ischemia–Reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2021, 12(6179) [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22126179.

TAN, SZK., et al. Serotonergic treatment normalizes midbrain dopaminergic neuron increase after periaqueductal gray stimulation-induced anticipatory fear in a rat model. *Brain Structure and Function* [online]. 2020, 225(7), 1957-1966 [cit. 2022-07-25]. Dostupné z: doi:10.1007/s00429-020-02102-w.

TIZABI, Y., et al. Nicotine and the nicotinic cholinergic system in COVID-19. *The FEBS Journal* [online]. 2020, 287(17), 3656-3663 [cit. 2022-06-27]. Dostupné z: doi:10.1111/febs.15521.

VÁGNEROVÁ, Marie. Neuroaktivní látky a jejich vliv na osobnost. In: VÁGNEROVÁ, Marie. *Psychologie osobnosti*. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2010, s. 59-63. ISBN 978-80-246-1832-6.

VANDONGEN, AM. *Biology of the NMDA Receptor* [online]. Boca Raton: CRC Press, 2008 [cit. 2022-08-28]. ISBN 9780429144844. Dostupné z: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9781420044157/biology-nmda-receptor-antonijs-vandongen>.

WALKER, MC., et al. The many roles of glutamate in metabolism. In: *National Library of Medicine* [online]. Rockville Pike: *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2016 [cit. 2022-08-28]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jimb/article/43/2-3/419/5995761>.

WANG, WY., et al. Noradrenergic correlates of chronic cocaine craving: neuromelanin and functional brain imaging. *Neuropsychopharmacology* [online]. 2021, 4(46), 851-859 [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:10.1038/s41386-020-00937-9

WEST, KS., et al. Alpha-melanocyte stimulating hormone increases the activity of melanocortin-3 receptor-expressing neurons in the ventral tegmental area. *Journal of Physiology-London* [online]. 2019, 597(12), 3217-3232 [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:10.1113/JP277193.

YANG, W., et al. Dopamine evokes a trace amine receptor-dependent inward current that is regulated by AMP kinase in substantia nigra dopamine neurons. *Neuroscience* [online]. 2020, (427), 77-91 [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroscience.2019.11.044.

YEUNG, JHY., et al. Glutamatergic receptor expression changes in the Alzheimer's disease hippocampus and entorhinal cortex. *Brain Pathology* [online]. 2021, 31(6) [cit. 2022-07-07]. Dostupné z: doi:10.1111/bpa.13005.

ZAFEIRIOU, DI., et al. The Serotonergic System: Its Role in Pathogenesis and Early Developmental Treatment of Autism. *Current Neuropharmacology* [online]. 2009, 7(2), 150–157 [cit. 2022-07-25]. Dostupné z: doi:10.2174/157015909788848848.

ZHOU, Y., et al. Nuclear transcriptional changes in hypothalamus of Pomc enhancer knockout mice after excessive alcohol drinking. *Genes Brain and Behavior* [online]. 2019, 18(8) [cit. 2022-07-18]. Dostupné z: doi:10.1111/gbb.12600.