

Kapitoly z fyziologie živočichů a člověka

pro II ročník odborné biologie PrF UK

(poznámky k některým, zatím ne ke všem tématům přednášky)

Prof. RNDr. František Vyskočil, DrSc.

Praha 2004

Text je určen pro potřebu studentů-biologů, toužících po jistém poznání, či alespoň po představě, jak složitě lze popisovat to nejsložitější z hmotného vesmíru, živočišný organismus.

Doporučená literatura:

Silbernagl, Despopoulos: Atlas fyziologie člověka (1993, 2004) a Atlas patofyziologie člověka (2001)

Trojan et al., Lékařská fyziologie (2004),

Eckert: Animal Physiology (2003)

Vodrážka Z. Fyzikální chemie pro biologické vědy 1982, či analog. učebnice

Carola et al. Human Anatomy and Physiology (1992),

Čihák: Anatomie člověka (2000),

Schmidt: Memorix Fyziologie (1993)

Zigmond et al. Fundamental Neuroscience (2001),

Nicholls, Martin, Kuffler: From Neuron to Brain (2002),

Dylevský a spol.: Funkční anatomie člověka (2000),

Koukolík: Lidský mozek (2002),

Brožek et al. Poznámky k přednáškám a fyziologie (2000),

Vokurka a Hugo: Praktický slovník medicíny (2000)

Rokyta, Šťastný: Sruktura a funkce lidského těla (2002)

Starší **Janský, Novotný**: Fyziologie živočichů a člověka (1981)

Tento text, zatížený občasným opakováním faktů i celých věcných oddílů je určen k průběžnému doplňování a proto nejsou někdy číslovány ani kapitoly a oddíly, ani obrázky a tabulky. Čtenář si může některé části stáhnout z internetové adresy (cesta:

<http://www2.biomed.cas.cz/d331/index.html> nebo www.biomed.cas, Fyziologický ústav, oddělení buněčné neurofyziologie, osoby, Vyskočil, učební texty) a upravit dle svých potřeb, rozšiřovat obsah podle vlastního poznání, nakukovat do něj v časech tísně, či z něj naopak udělat basic outline; není chráněn copyrihtem, neboť je sám eklektickou kompilací.

Některé internetové zdroje:

Vyhledávače: Copernic 2001 basic, zdarma z webu:

<http://www.copernic.com>

<http://www.google.com>

<http://www.medline.com>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>

<http://www.medscape.com> (vstup do Medline, AIDSline apod.)

Psychologie a behaviorální vědy

<http://www.vuw.ac.nz/library/databases/alpha-psyclit.html>

Web of Science: <http://wos.mimas.ac.uk>

<http://www.info.sciencedirect.com/>

Neurovědy <http://wos.neuroguide.com>

<http://rana.usc.edu:8376/aguazzel/links.html>

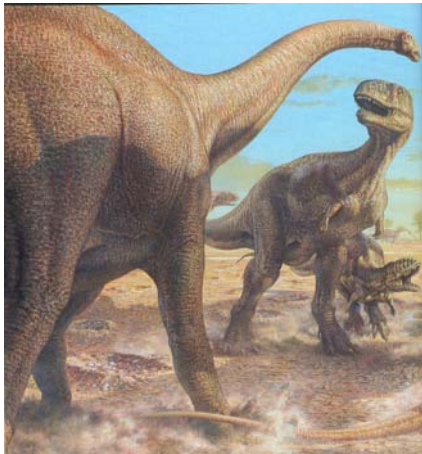
Atlas mozku: <http://www.med.harvard.edu/research3.htm>

Atlas magnetické resonance: <http://www.gg.caltech.edu/AANLIB/home.htm>

Srovnávací anatomie obratlovčích mozků <http://brainmuseum.org/>

1. 1. Úvod

Fyziologie je integrální věda o činnosti, výkonech a funkcích živých hetrotrofních organismů a člověka. Studuje mechanismy, umožňující činnost jednotlivých buněk, orgánových soustav i celých organismů a způsoby, jak jsou tyto činnosti řízeny a vzájemně propojeny ve funkční celky. Zkoumá také vliv faktorů vnějšího prostředí na životní funkce a způsoby adaptace organismů na změny parametrů a faktorů vnějšího prostředí. Fyziologové poskytují základní a dnes často velmi podrobné informace pro lékaře, veterináře, ekology a také s nimi ve výzkumu spolupracují. Mimo **fyziologii člověka** a dalších domácích zvířat (pro lékaře a veterináře) jsou součástí obecné fyziologie: **evoluční a vývojová fyziologie, fyziologie buňky a environmentální fyziologie** (adaptace, aklimatizace a aklimace v laboratoři)



Všichni živočišové existují v trojrozměrném prostoru, jehož jsou součástí. Země se chvěla, když po ní kráčel před 110 miliony let šedesátitunový a osmnáctimetrový *Stauroposeidon* („zemí třesoucí“, „hřmící“ ještěr, nalezený v Oklahomě, příbuzný býložravého brachyosaura), největší zatím známý živočich s krčními obratli okolo metru, pod nohy se mu pletl jemně ochmýřený právě vylíhlý *Tyrannosaurus* a další menší ještěři z Čínského naleziště Jeholu, nelétaví, asi teplokrevní a údajně místy opeření (aféra s *Archaeoraptorem*, majícím prý cosi jako peří na koncích ocasu –pygostyle- a koncích předních končetin. Šlo o podvrh čínských rolníků, kteří výhodně prodali umělý slepenec běžného *cofuciosornise* a kompletně opeřeného *dromeosaura*, ale ze ziskovosti prodali i „negativ“ původní zkameněliny a tím to prasklo). Tyto zprávy, ale především tisíce

dalších pozorování v přírodě a laboratoři nás nutí k zamyšlení nad fyziologií živočišných těl, orgánů a buněk, ale i nad věrohodností vědy. Stále se ptáme, jak a proč žijeme, jak jsou naše organismy uspořádány a jaké zákony musíme poznat a dodržovat, abychom nezemřeli (předčasně).

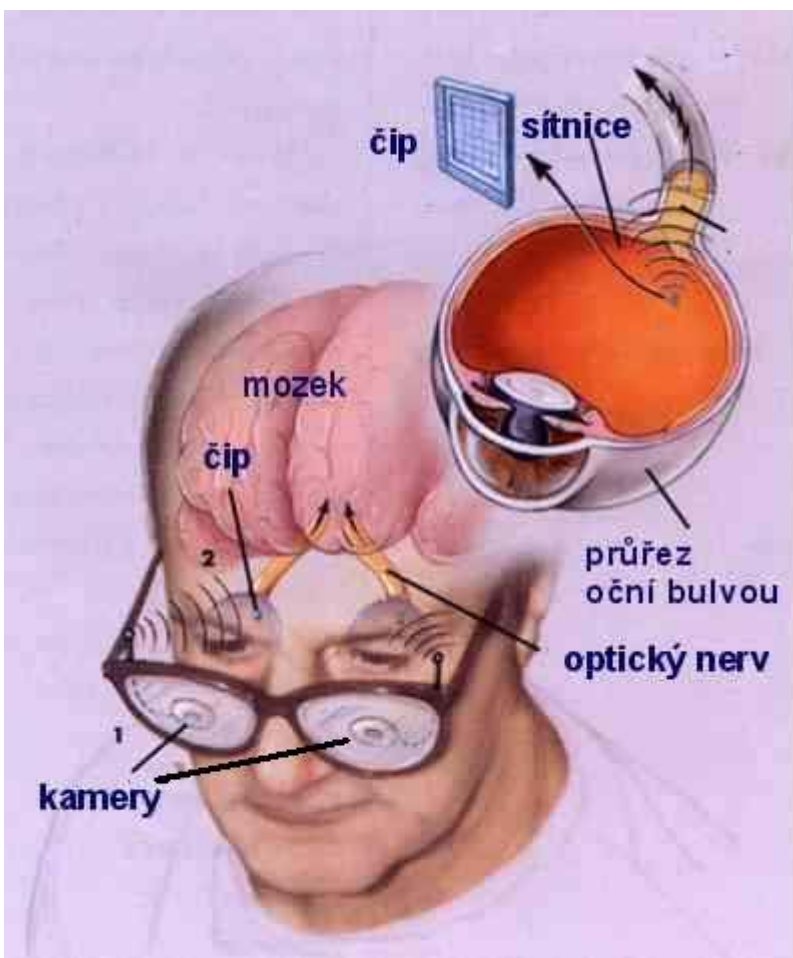
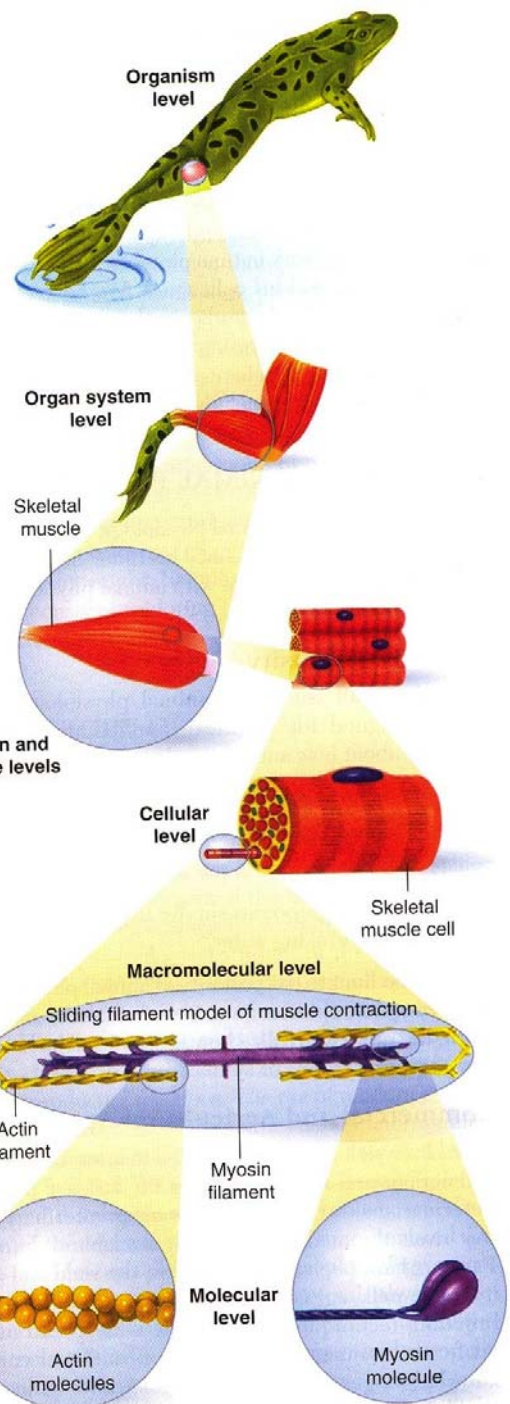
Tyto otázky tu byly odedávna. Lidé se pozorovali navzájem a všimli si i vnějšího a vnitřního uspořádání divokých a domestikovaných zvířat. Z praktických důvodů ochrany svého zdraví a zdraví domácích zvířat se zabývali **funkcí orgánů**, kterou zpočátku jen tušili a od 16. století víceméně systematicky studovali pomocí pitvy, pozorování a pokusu, který udržuje konstantní všechny parametry a mění vědomě pouze jeden. Dnes jsme dosáhli jako druh 6.5 miliard jedinců. Kdybychom si lehli v řadě na zem, při průměrné délce těla 1,5 m bychom vytvořili hada o délce 10 milionů km, což je dvěstěpadesátinásobná délka zemského obvodu (40 tis. km). Kdybychom si lehli na sebe, při průměrné dorsoventrální délce těla 30 cm, byl by to sloupec asi dva miliony km, což je 5x víc než vzdálenost Země – Měsíc (asi 400 tis. km). Při průměrných 50 kg hmotnosti lidstvo váží 325 mil. tun. Sloni dnes váží asi 300 tis. tun, plejtvák obrovský asi 160 mil. tun. Jsme osídleni asi 200–450 kvadriliony bakterií a kdybychom šlapali na rotopedu, výkon by byl dvaapůlkrát větší než výkon Temelína. I proto je nutné znát, jak funguje každý orgán a jaké fyzikální, chemické a biologické zákony řídí životní běh člověka i jeho živočišných souputníků.

Fyziologie je věda o tom, jak fyzikální, chemické a biologické zákony řídí životní běh člověka i jeho živočišných souputníků a jaký je vztah mezi stavbou a funkcí. Sbírá data pro potvrzení nebo popření určité hypotézy, vyslovené o studovaném jevu na základě předchozích údajů. Cílem je fungující teorie, vysvětlující fyziologické jevy. V laboratoři či pozorovacím prostoru nemají místo metafyzické a neměřitelné faktory, ani subjektivní, zaujatý přístup, který by zohledňoval jen ty skupiny údajů, které se zdají hypotézu badatele podpořit. Do metodologické výbavy bezesporu stále patří **Occamova (okemova) břitva**, princip úspornosti při vytváření hypotéz a teorií, poprvé vyslovený francouzským theologem a filosofem Durandem de Saint-Pourçain a používaným **Williamem Occamem** (či Ockhamem). Byl to angl. scholastik, františkán, asi 1285 - 1349 (?); papež Jan XXII. jej označil za kacíře, po čtyřletém procesu mu útočiště poskytl císař Ludvík Bavorský, jehož pak podporoval v zápase s papežstvím. Onovil nominalismus, jehož byl významným představitelem. Realitu mají podle něj pouze jednotlivé věci. Jeho žáci přispěli k rozvoji přírodních věd. Occam se zabýval především logikou. **Occamova břitva** říká, že při výkladu

je třeba vystačit s co nejmenším množstvím prvků, nadbytečné pojmy a vlastnosti, které neslouží k rozlišení jsoucna, je třeba „odříznout“, tj. nebrat v úvahu. (barva očí neurčuje, kdo je či není jedinec druhu *Homo sapiens L.*). Je to i princip hospodárnosti, z teorie je třeba odstranit všechny prvky, které nelze pozorováním ověřit.

Princip dánského srovnávacího fyziologa **Augusta Krogha** (kolem 1900) říká, že pro experimentální testování nějaké hypotézy je třeba použít nejvhodnější (největší, nejpřístupnější, početně dostatečný) experimentální materiál či objekt. Např. ryby mají malá srdce a málo krve. Je třeba vybrat pro studium fyziologie oběhu rybu s co největším srdcem, např. kalifornského „mořského havrana“ *Hemirhamphus intermedius*, který ho má velké. Drápatka *Xenopus* se nehodí pro studium nervosvalového podráždění, protože se bez poškození těžko oddělují neporušené svaly s nervem (zde je lepší rod *Rana*), ale její oocyty slouží jako inkubátor pro expresi cizích genů pro nějakou bílkovinu, po injekci patřičné mRNA. Metamorfózu pulců je lepší studovat na brazilském paradoxním pulci *Pseudis paradoxus*, větším než tenisák. Drátky-elektrody byly zavedeny nejprve do „obřího“ nervového vlákna olivně.

Jiným důležitým principem je věrohodnost poznatku ve srovnání s tzv. **kontrolou**, skupinou parametrů, neovlivněných laboratorním či terénním pokusem. Variabilita kontrol i experimentální skupiny je posuzována statistickými metodami, nejčastěji průměrem, směrodatnou odchylkou a standardní chybou, jde-li o Gaussovu distribuci měřeného znaku. Praktický význam znalostí fyziologie ilustruje možnost nahradit přímé zrakové vjemy mikrokamerami v brýlích, které přenesou digitálně obraz



na počítačový čip implantovaný v oku, který bude dráždit zbylé úseky poškozené sítnice nebo přímo zrakový nerv. Plasticita týlních vizuálních center v mozku si „navykne“ tyto podněty vnímat jako obraz.

Fyziologie používá ke zkoumání funkcí různé látky a farmaka, které často inhibují nějaký článek v řetězu reakcí a systém buď nefunguje (princip ulomeného kolečka) nebo se hromadí produkt před blokovanou reakcí a dá se stanovit. **Farmakologie** a toxikologie se od ní liší tím, že studuje interakci a působení látek na živé systémy za účelem léčebným a

diagnostickým (princip jak nejlépe ulomit či spravit kolečko autíčka). Někdy se daří vysvětlit i paradoxní pozorování (**hormese** je jev, kdy je nějaká látka účinná i při velmi malých, leč reálných koncentracích, kdežto homeopatie tvrdí, že účinku je dosaženo v nereálně nízkých koncentracích). Fyziologie stojí v pozadí největších úspěchů v biomedicině, např. smyslových implantátů

1.2. Exkurs historický.

Známe celou plejádu osob, často lékařů a přírodovědců, posunujících naše poznání. Někteří mají vztah k Čechám.

Hippokrates (459-377 př.n.l.), žil v Athénách, odlišil 4 temperamenty a míchání tělesných šťáv. Vztah k Čechám neměl.

Aristoteles (384-322 př.n.l.), řecký systematický zoolog, botanik a chabý „fyziolog“, zvýraznil úlohu srdce (3 komory u člověka!) a výživy.

Ruphos z Říma (okolo r. 0) popsal chiasma očních nervů

Galenos z Pergamu (129-201), dobrý sportovní a vojenský lékař (gladiátoři), mj. Napsal knihu o užitečnosti různých částí lidského těla. Studoval orgány opic, prasat, medvědů, snad i člověka aj., které terminologicky definoval (např. m. cremaster, epiphysis), volské oko (přechod ze sítnice do optického nervu). Omyly - pneuma, které se dostává do těla vdechem a koluje žilami.

Arab Avicenna (980-1037) napsal „Kánon lékařství“, náboženský zákaz pitev. Záchrana děl Galena aj.

Leonardo da Vinci- výtvarník a makroanatom koně a člověka (15-16 stol.)

Theofrastus Bombastus Paracelsus z Hohenheimu (1493-1541), nelákán anatomii, zájem o olovo, železo aj., zavedl chemii do lékáren a nemocnic, neklidná povaha, učil se i od cikánů, katů a pastevců, usadil se v Basileji. Heslo: pozorování, zkušenost, pokus.

Andreas Vesal z Padovy, (16. stol.), perfektní anatom, pitval popravené a zvířata. „De humani corporis fabrica libri septem“. Nenašel kost v srdci, nastříkával mozkové komory tuhnoucím roztokem. Při pitvě čerstvě zemřelé dámy začalo její srdce bít, málem byl za to popraven.

Ve Vratislavi narozený Jan Jesenius (Jesenský), chirurg a anatom v Německu a Praze, první veřejná pitva v Praze (r.1600), lékař Rudolfa II, rektor UK, neopatrný politik ve prospěch UK, sťat r. 1621 s vůdci českého stavovského povstání povstání.

Za 30leté války (1618-48) z Landškrouna pocházející lysý Marcus Marci z Kronlandu experimentoval s tvrdostí lebky, filosof a fyzik, užil kyvadla k měření času.

Denis Papin [-en], fr. přírodovědec a vynálezce, 1647 1714 postavil jeden z prvních parních strojů, sestrojil Papinův hrnec (tlakový hrnec) a zdůvodnil, proč na horách nelze uvařit hrách, proč vysychají slzy, proč se hromadí v plicích a hlavě voda (bolesti hlavy, halucinace).

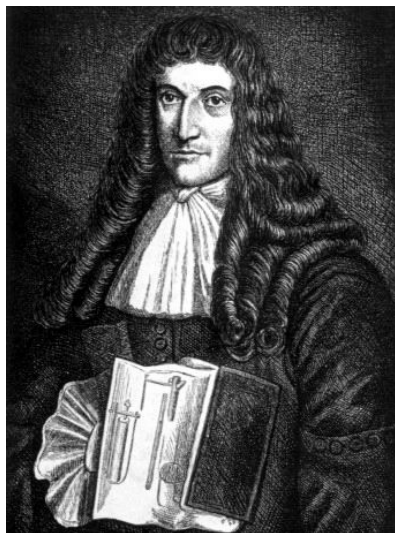
Je účinnost jeho hrnce v horách stejná, jako v dolách? Snižuje se nebo zvyšuje počet erytrocytů?

Jan Křtitel Boháč (1724-1768) profesor přírodopisu UK, hvězdný zjev 7leté války, nepřizívoval se lékařskou praxí, pochopil exokrinní funkci žláz, používal elektrické výboje při obrnách po mozkovém iktu. Na exkursi u Klatov zmokl a umřel na pneumonii. (Sedmiletá válka 1756–63, válečný konflikt mezi Pruskem a Velkou Británií a Hannoverskem a koalici Rakouska, Francie, Ruska, Švédska, který znovu řešil bohaté Slezsko (slezské války), zároveň však koloniální poměry Americe a Asii. Bývá někdy historiky označován za první opravdu světovou válku).

Wiliam Harvey (1578-1657) popsal krevní oběhy, ale i „omne vivum ex ovo“.

Marcello Malpighi objevil kapiláry aj. (1628-93).

John Mayow, 1640-1679, pův. právník, fyziologie dýchání, předjímal o sto let před Prieslym a Lavoisierem kyslík (spiritus nitroaerus) ve vzduchu pro dýchání a hoření.



Papin Denis [-en], fr. přírodovědec a vynálezce, 1647-1714 postavil jeden z prvních parních strojů, sestrojil Papinův hrnec (tlakový hrnec) a zdůvodnil, proč na horách nelze uvařit hrách, proč vysychají slzy proč se hromadí v plicích a hlavě voda (bolesti hlavy, halucinace).

19-20. století: Claude Bernard, Johann Müller (různé podněty na různé receptory), Procháska, Purkyně a další, Polák Kazimier Funk (vitaminy 1911), Charles Brown-Séquard [braun-sékar] 1817-1894 Paříž. Zabýval se vnitřní sekrecí (inkrece) a orgánovou terapií. Brown-Séquardův syndrom: po přerušení poloviny míchy dojde ke zvýšení citlivosti na bolest a na teplotu na protilehlé straně poranění a také může dojít k srdečním arytmiím. Omlazoval se extraktem z morčecích varlat (endokrinologie), Kanadčané Banting a Best (insulin).

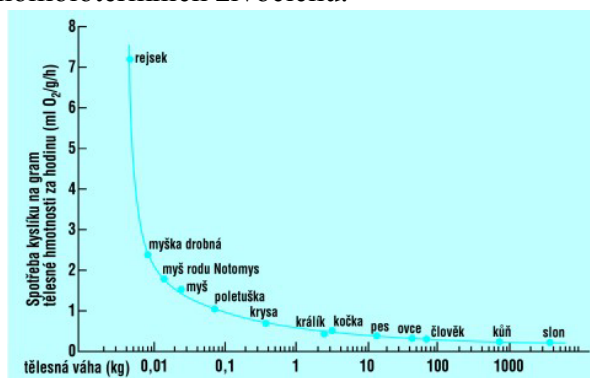
V 20. století v regionu ČR působili a působí znamenití fyziologové, někteří z nich i kvalitní lidé:



např. Vilém Laufberger (1890-1986, metamorfóza neotenického axolotla, ferritin, viděl leč nerozpoznal mitochondrie, spaciokardiografie), Eduard Babák (1873-1926, Brno, Praha, dýchací pohyby), E. Gutmann (1913-1979, trofický vliv nervu na sval), zakladatel živočišné fyziologie na UK Karel Wenig (1906-1970 luciferázy dešťovek), Václav Kubišta (1925, glycerofosfátový zkrat v buňkách hmyzu) Jozef Zachar (1924, vápníkové kanály a elektrofyziologie na modelu raka), Jan Bureš (1924, elektrofyziologie paměti, šířící se korová deprese), Helena Illnerová (obr.) absolventka PřF UK Praha, cirkadiální rytmy, předsedkyně Akademie věd České republiky.

2. Příčiny dějů v živých organismech

Organismy jsou odděleny od okolí strukturami, které jsou bariérou mezi dvěma kvalitativně i kvantitativně odlišnými prostředími - vnějším neživým a vnitřním živým. Kvalitativně se liší živá hmota tím, že se skládá maximálně z 27 chemických prvků, z nichž v průměru 99% hmotnosti buněk tvoří C, O, H, N. Prvky, kterých je v organismu méně než jedno promile, se nazývají stopové (Se, Co, F, J, Fe, Mn, Si, Zn). Kyslík je také nejrozšířenějším prvkem na Zemi (47,3 hmotnostních % v zemské kůře, víc, než všech prvků ostatních). Je hlavním akceptorem elektronů při dýchání. Obrázek ukazuje basální metabolismus, vyjádřený spotřebou kyslíku u malých a velkých homoiotermních živočichů.



2.1. Působení sil

V organismu všechny děje probíhají v důsledku působení sil. Fyzika hovoří o čtyřech základních silách a ve 20. století probíhá snaha o jejich sjednocení. Optimální „nastavení“ těchto sil umožňuje existenci vesmíru, tvorbu prvků a jejich sloučenin, existenci života.

1. **Gravitační interakce** je velmi slabá síla. Na úrovni atomů je to velmi slabá síla. Její účinky jsou

ale velmi patrné u velkých objektů, planet, hvězd a galaxií.

2. **Elektromagnetická interakce** je hlavní přitažlivá síla působící mezi protony a elektrony. Umožňuje vytváření molekul. Jedním jejím projevem je blesk (vzestupný proud, Země minus, oblaka plus). Kdyby byla o pouhých dvě procenta slabší, existoval by pouze vodík. Naopak, její nepatrné zvýšení by znemožnilo existenci H, a topili bychom se místo ve vodě ve zlatě nebo olovu.

3. **Silná interakce** - síla, která v atomovém jádře k sobě váže protony a neutrony. Říkáme jí také síla iontová (coulombická).

4. **Slabá interakce** je síla, která řídí rozpad radioaktivních prvků a účinnou termonuákleární činnost slunce.

Působení posledních sil, dvou, slabé a silné interakce, je omezeno jen na vnitřek atomů a přímo se v makrosvětě neuplatňuje. V něm se uplatňují dvě další síly - **elektromagnetismus a gravitace**. O jejich ideálním nastavení vzhledem k existenci života na slunci svědčí jeden příklad za mnohé:

Kdyby elektromagnetická interakce (která je 10^{40} x silnější než síla gravitační) byla pouze o řád větší, vedlo by to k poklesu gravitace, hvězdy by byly menší a gravitační tlak v jejich nitru by nedokázal zvýšit teplotu tak vysoko, aby mohlo docházet k jaderným fúzím (dva vodíky na helium plus energie) a Slunce by nemohlo svítit. Ale i slabá interakce nepřímo podmiňuje existenci života, závislého na hvězdách, podobných Slunci. Je 10^6 x slabší než interakce silná a její velikost umožňuje ideální rychlost termojaderné fúze ve Slunci a dodávku energie na Zemi. Kromě toho slabá interakce hraje úlohu při explozích supernov, které jsou zřejmě nutné pro tvorbu a rozptyl většiny prvků (a samozřejmě všech biogenních) mimo He a H. Jak konstatuje John Polkinghorne, „kdyby se hodnota těchto jaderných sil jen nepatrně lišila od hodnoty, kterou skutečně mají, hvězdy by nebyly schopné produkovat ty prvky, jimiž jsme všichni -vy i já- tvořeni“.

Elektromagnetická síla se v živých organismech projevuje jako **slabé** nekovalentní interakce mezi atomy a molekulami, konkrétně síly **iontové (coulombické), Van der Waalsovy, vodíkové (můstky) a hydrofobní efekty**.

(Johannes Diderik van der Waals, nizozemský fyzik, 1837-1923 Amsterdam; objevil zákony, podle kterých se molekuly plynu vzájemně přitahují, a zformuloval stavovou rovnici pro (reálné) plyny (van der Waalsova rovnice), která zahrnuje vzájemné přitažlivé síly mezi molekulami stejně jako objem molekul. Zatímco obecná stavová rovnice pro ideální plyn má tvar: $p \cdot V = n \cdot R \cdot T$, kde p je tlak, V je objem, n je počet molů plynu, R je molární plynová konstanta a T je absolutní teplota (v kelvinech), má van der Waalsova rovnice tvar: $(p + a/V^2) \cdot (V - b) = n \cdot R \cdot T$. Člen a/V^2 je korekční člen pro zvýšený tlak díky vzájemnému odpuzování molekul, b je korekční člen pro vlastní objem molekul. 1910 získal Nobelovu cenu za fyziku).

Tyto typy vazeb mají blízko k vodě jako dipólu, kyslík přitahuje víc sdílené elektrony vodíků a proto nese lokální částečný náboj δ záporný

2.1.1. Síla

Jak síla gravitační, tak elektromagnetická působí **na vzdálenost**. Relativní pohyb a umístění jednoho tělesa ovlivňuje na dálku pohyb a umístění tělesa jiného a to bez přímého resp. mechanického kontaktu, který známe z denní praxe - typu „maminka táhne kočárek“. Opět je vhodné připomenout ideální gravitační vztahy mezi hmotnostmi Slunce a Země, rychlostí její rotace kolem nakloněné osy a téměř kruhovou dráhou oběhu kolem Slunce pro existenci nám známé formy života. D. L. Block (*Our Universe: Accident or Design?*) konstatuje, že „kdyby Země ležela jen o 5 % blíže ke Slunci, už asi před 4 miliardami let by nastal nekontrolovatelný skleníkový efekt a oteplení. Na druhé straně, kdyby Země ležela jen o 1 % dále od Slunce, nastalo by asi před 2 miliardami let nekontrolovatelné zalednění [celé planety]“.

2.1.2. Skalární pole ϕ

Lze ho charakterizovat **jen čísly** v dané matematické soustavě, např. teplota, tlak, potenciál (skalár nemá směr). Matematické vyjádření pole může být pro studenty biologie neobvyklé, ale umožňuje ve svém důsledku přesný popis a studium fyziologických dějů.

Derivace skalárního pole vymezuje např. **plochu o stejném potenciálu** (viz níže), jestliže je tato derivace rovna nule. Derivace skalárního pole podle pravoúhlých souřadnic je vlastně mírou změny pole se změnou umístění, pozice uvažovaného bodu. Změnu z bodu (x, y, z) do bodu $(x+dx, y+dy, z+dz)$ lze popsat

$$d\phi = \left(\frac{\delta\phi}{\delta x}\right)dx + \left(\frac{\delta\phi}{\delta y}\right)dy + \left(\frac{\delta\phi}{\delta z}\right)dz \quad (1)$$

Příklad - sejdem o patro níž (vyjdeme výš). Tvar rovnice (1) připomíná úplný diferenciál funkce. Definice úplného (totálního) diferenciálu: Jestliže funkce $f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ je funkcí několika nezávisle proměnných veličin (např. **teploty T, tlaku p a chemické proměnné n**) x_1, x_2, \dots, x_n , je její totální diferenciál definován na základě parciálních derivací $(\delta f / \delta x_i)_{i=1,2,\dots,n}$ a diferenciálů nezávisle proměnných dx_1, dx_2, \dots, dx_n takto:

$$df = \left(\frac{\delta f}{\delta x_i}\right)dx_i \quad (2)$$

$$\delta x_i \quad i=1,2,\dots,n$$

i = např. 3 koordináty v našem trojrozměrném prostoru

2.1.3. Potenciál

Jestliže bude přemístění popsáno v rovnici 1 z jednoho bodu do druhého takové, že $d\varphi$ budou rovna nule, jde o pohyb po ploše, jejíž diferenciální rovnice je

$$\left(\frac{\delta\varphi}{\delta x}\right)dx + \left(\frac{\delta\varphi}{\delta y}\right)dy + \left(\frac{\delta\varphi}{\delta z}\right)dz = 0 \quad (3)$$

Takové plochy definují, vymezují potenciál v daném poli. Jistým přiblížením je, když chodíme sem tam v jednom patře.

→

Při derivaci jakéhokoliv potenciálu získáme **sílu** F_{x1} ve směru x_1 , kterým derivujeme. Tento vektor, tuto sílu, nazýváme **gradient potenciálu**. **Gradient potenciálu umožňuje konat práci**, tj. působit silou po určité dráze, v určitém směru. Příklad – gradient koncentrací nějaké chemikálie mezi dvěma místy umožňuje difuzi. Jde též o energii, protože energie je všechno, z čeho lze získat práci nebo v co se práce mění. Gradient potenciálu si znázorníme na mechanickém potenciálu, čili na jednom typu mechanické energie.

Mechanický potenciál (potenciální energie: např. polohová - kniha na stole, elastická – stlačená pružina, tlaková – sifonová bombička či gravitační). Potenciální energie polohová (U) nějakého tělesa o tíze G v tíhovém poli zemském se rovná součinu tíhy G a výšky h , do které bylo dopraveno. Nezávisí na tvaru dráhy, pouze na zvýšení h : $U=Gh = m.g.h$.

(tíhová síla G síla, kt. vyvolává na podložku hmota v tíhovém poli gravitace tělesa (Země, Měsíc), resp. síla, kt. uděluje v tomto poli hmotě tíhové zrychlení. $T. s.$ je také na Zemi mírně závislá na poloze. Podle I. Newtona je $t. s. = \text{hmotnost} \times \text{místní tíhové zrychlení}$ ($G = m.g$). Jako normální tíhové zrychlení (volný pád) na povrchu Země považujeme $g_n = 9,80665 \text{ m.s}^{-2}$ – mezinárodně uznáváno. – V obchodě a hosp. se nesprávně zaměňuje $t. s.$ za hmotnost a $t. s.$ a obě veličiny se udávají v g n. kg ; v tech. se dříve pro $t. s.$ používala jed. kp (kilopond) ($1 kp = t. s. \text{ hmoty o hmotnosti } 1 \text{ kg}$ při normálním tíhovém zrychlení). Podle nového zák. o mírách a jed. je povolena od 1. 1. 1980 pouze jed. N (newton). $1 N = 1 \text{ kg.m.s}^{-2}$; $1 \text{ kg } 9,806 \text{ N}$.

Jestliže proměnné x_1, x_2, x_3 v rovnici 2) jsou pravouhlé prostorové koordináty (např. délka, šířka a výška), parciální derivace potenciální energie podle těchto souřadnic určují sílu v daném směru té či oné souřadnice. Tato síla je vektor, a je definována jako **gradient potenciálu**.

$$\vec{F}_{x1} = \left(\frac{\delta U}{\delta x_i}\right) \quad i=1,2,3 \quad (4)$$

Termodynamický potenciál. Jde o potenciál, který je funkcí teploty, tlaku a chemického složení.

Lze ho definovat ve formě **Gibbsovy volné energie** (G , jinak též označované jako volná entalpie). (J. Willard Gibbs, 1878)

$$G = H - TS,$$

kde H =entalpie, T =teplota, S =entropie

(*entalpie* je termodynamická stavová veličina jednoznačně charakterizující při izobarickém ději změnu stavu soustavy. $H=U+pV$, kde U je nyní vnitřní energie, p tlak a V = objem termodynamické soustavy. Neboli teplo, dodávané soustavě při izobarickém ději se spotřebuje na zvýšení její entalpie. *Entropii* lze charakterizovat jako přeměnu různých forem energie do formy tepla, jde o míru chaosu, neuspořádanosti. Při nevratných samovolných dějích přechází systém ze stavu méně pravděpodobného do pravděpodobnějšího, přičemž $e.$ vzrůstá. Při vratném ději je entropie přímo úměrná dQ , tj. tepla, přijatému soustavou a nepřímo úměrná vlastní termodynamické teplotě soustavy. Nízká $e.$ znamená vysokou uspořádanost systému a

naopak. V živých systémech je e. mírou degradace energie z koncentrované formy v rozptýlenou, podle 2. termodynamického zákona).

Připomeňme, že 1. termodynamický zákon říká, že energie ve vesmíru nikdy nevzniká ani se neztrácí, pouze převádí z jedné formy (např. chemická energie ve dřevu) na jinou (tepelnou při hoření a mechanickou při pohonu parního stroje). 2. termodynamický zákon říká, že všechna energie vesmíru se postupně změní v teplo („tepelná smrt vesmíru“) a organizované struktury s vyšší energií se rozpadnou na nízkoenergetické neuspořádané složky. Mírou neuspořádanosti je právě entropie, která se v uzavřeném systému stále roste a množství užitečně využitelné energie, třeba na práci, stále klesá

Termodynamický potenciál je tedy funkcí tří proměnných $G(T,p,n)$, kde p =tlak a n =chemické složení.

Nejčastěji je tlak a teplota konstantní. Za těchto podmínek konstantního tlaku a teploty každá samovolná změna v soustavě probíhá tak, že soustava přechází ze stavu o vyšší G_1 do stavu o nižší G_2 . Při chemických reakcích je rozdíl mezi G_1 a G_2 (ΔG) hnací silou, určující směr a rychlost reakce:

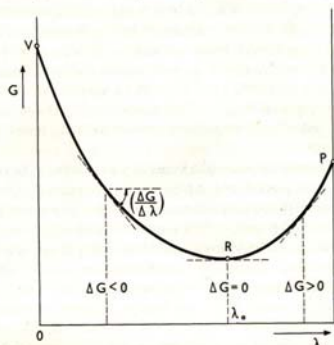
$$\Delta G = G \text{ produktů} - G \text{ reaktantů}$$

Vztah mezi koncentrací a volnou energií G látky A. Pro reakci $A+B \rightleftharpoons C+D$ platí obecně (vychází z rovnice ideálního plynu $pV=nRT$, kde n je počet molekul plynu), že změna volné energie ΔG při různých daných či zvolených koncentracích reaktantů je dána standardní volnou energií té které reakce ΔG° a dalším členem, (kde R je plynová konstanta) s logaritmem poměru koncentrací (aktivit) konečných a výchozích produktů.

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]} \quad (5)$$

jediné proměnné a tou je rozsah reakce λ . Grafickým obrazem této závislosti G na λ je charakteristická křivka s minimem, uvedená na obr. 5.2.

Mezi body V a P této křivky, které odpovídají mezím rozsahům reakce (v bodě V jsou v systému přítomné jen výchozí látky a v bodě P jsou v systému jen konečné produkty), existuje široký obor složení, jimž přísluší nižší hodnoty Gibbsovy energie, než odpovídá 100% přeměně reaktantů na produkty. Minimum křivky (její bod R) odpovídá nejstabilnějšímu stavu systému, tj. stavu rovnováhy (kterému přísluší



5.2 Závislost Gibbsovy energie G na pokročilosti reakce (reakčním obratu) λ . Reakční obrat λ_* odpovídá rovnovážnému stavu.

stupeň reakce λ_*). Jeho polohu určuje hodnota ΔG° , která je dána rozdílem Gibbsovy energií konečných a výchozích látek v čistém stavu. Oproti tomu „hnací silou“ reakce, která se snaží uvést systém do stavu rovnováhy s minimální hodnotou G , je velikost ΔG . Rozsahu reakce v rozmezí 0 až λ_* odpovídá $\Delta G < 0$, jak je zřejmé z části křivky V – R na obr. 5.2. Většího obratu reakce než λ_* nemůžeme už samovolným dějem dosáhnout: pro oblast $\lambda > \lambda_*$ (část křivky R – P) je $\Delta G > 0$. Jestliže vytvoříme složení reakční směsi, které odpovídá této oblasti, bude proto naopak probíhat obrácený děj, tj. rozpad produktů na výchozí látky, dokud se nevytvoří složení odpovídající rovnovážné směsi (bod R).

Jestliže koncentrace A,B,C,D budou rovnovážné, ΔG je nulové („nic se neděje“) má upravená rovnice (5) tvar **van't Hoffovy reakční isotermy**, který udává velikost standardní volné Gibbsovy energie slučování v závislosti na rovnovážné konstantě **k** (nebo **K**)

$$\Delta G^\circ = - RT \ln k \quad (\text{nebo } 2.3 \log k)$$

(k =rovnovážná konstanta reakce, tj. $k' = [C][D]/[A][B]$, kdy koncentrace či lépe aktivity látek vstupujících a produktů určíme změřením)

Ještě připomeňme, že znaménko u ΔG° (dané tím, jestli je k větší či menší než 1) určuje, kterým směrem reakce probíhá, nebo zda je v rovnováze. Většinou při samovolné reakci volná energie klesá, tj. ΔG je negativní. Ale samotná hodnota standardní volné energie ΔG° může být nulová, kladná či záporná. Když $\ln k$ je nula, ΔG° je záporné a reakce běží zleva doprava (reakce je exergonická, tj. může konat práci), když $k > 1$, reakce běží zprava doleva, protože ΔG° je kladné

(reakce je endergonická a musí být poháněna dodanou volnou energií, třeba zahřáním). ΔG° je nulové, když $k = 1$ (což vše vyplývá z pravidel logaritmování zlomku).

Příklad 1. Jak lze např. vypočítat rovnovážnou konstantu pro reakci při 25 °C, katalysovanou kreatinfosfokinázou ve svalech a srdci, kdy fosfokreatin předává makroergní fosfát na ADP za tvorby tolik potřebného ATP)?



Standardní volná energie hydrolýzy fosfátu z Cr-P (na Cr a Pi) je $\Delta G^{\circ} -43.1$ [kJ.mol⁻¹], hydrolýzy ATP (na ADP a Pi) je $\Delta G^{\circ} -30.5$ [kJ.mol⁻¹]. Změna volné energie bude podle zásady $\Delta G = G$ produktů – G reaktantů : $-43.1 - (-30,5) = -12,6$ [kJ.mol⁻¹], za předpokladu, že ADP a CR jsou zde energeticky nezajímavé . Podle van't Hoffovy isotermy je vztah mezi složením systému v rovnováze daným rovnovážnou konstantou k (někdy se jí říká standardní afinita) a změnou volné energie: $\Delta G^{\circ} = -RT \ln k$. Převedeme na tvar, kde je nalevo hledaná veličina, tj. rovnovážná konstanta: $\ln k = -\Delta G^{\circ} / -RT$ a dosadíme konkrétní čísla a jednotky:

$$R=8,314 \text{ [J.mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}], \quad T(\text{eplota } 25 \text{ oC v kelvinech})= 298 \text{ K.}$$

$$\frac{-12,6 \text{ [kJ.mol}^{-1}]}{-12,6 \text{ [kJ.mol}^{-1}]}$$

$$\text{Pak } \ln k = \frac{-12,6 \text{ [kJ.mol}^{-1}]}{-(8,314 \text{ [J.mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}] \times 298 \text{ [K]})} = 5,086$$

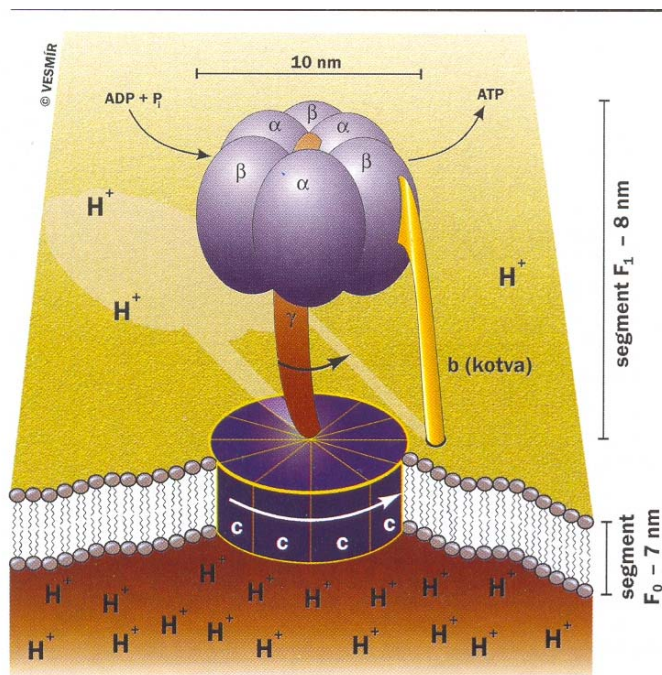
$$\ln k = \frac{-12,6 \text{ [kJ.mol}^{-1}]}{-2,473 \text{ [kJ.mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}]} = 5,086$$

a odlogaritmováním (na kalkulačce dáme příkaz *inv.* a *ln*,) vyjde $k = 161,68$. Jinými slovy, dokud ATP nebude 160x víc, než Cr-P v daném svalovém vlákne či zkumavce, poběží reakce směrem k tvorbě ATP, za předpokladu dostatku ADP. V klidu se ATP tvoří oxidativní fosforylací (a jistěže i glykolýzou) a při jeho 160násobném přebytku se reakce obrací a tvoří se zásoba Cr-P.

Jiným pěkným příkladem zpětného běhu reakcí je protonová membránová pumpa. Tato H⁺-ATP syntáza (a současně FoF1-ATPáza) je přítomná u archebakterií, eubakterií, mitochondrií a chloroplastů. Segmentem Fo (statorem ze tří

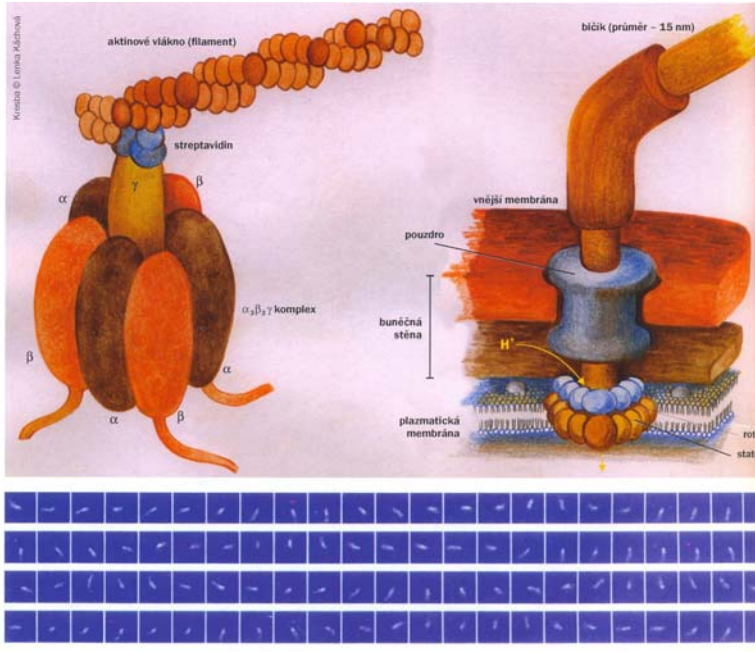
hydrofobních podjednotek integrálně umístěných v membráně, citlivým na oligomycin, proto je značen Fo) proudí protony a roztácejí protein γ podjednotky F1 kde je rotační pohyb spřažen se syntézou ATP (ze získem 1 ATP na 3 prošlé protony). Běží to i obráceně- nadbytek reakčního produktu ATP roztočí motor opačným a systém se změní na protonovou pumpu. Podjednotka b kotví celý komplex Fo v membráně, aby také nerotoval. Je třeba zdůraznit, že **rozdíl elektrochemických potenciálů protonů H⁺** (druhotně i jiných iontů) je vedle **ATP jedním ze dvou**

universálních „akumulátorů“, využitelných pro nejružnější formy práce-transportu živin, zesílení signálů, k termogenezi (rozpřahovače oxidativní fosforylace, jako je dinitrofenol, nebo rozpřahovací „uncoupling“ protein v hnědotukových buňkách novorozenců a hibernantů způsobují, že při roztočení protonové turbíny proudem protonů nevzniká ATP, ale energie se mění na teplo) a také ke kruhovému pohonu řasinek u bakterií (u ciliat a výstelek je jiný pádlovací mechanismus –druhý přímý motorek **dynein. V intracelulárním transportu partikulí a váčků třebas ortográdně (k periferii) podél nervu je třetí, myosinu podobný **kinesin**.**



Jak se podařilo prokázat otáčení molekulárního rotoru? H. Noji a spol. (Nature 386, 299, 1997) rotační hypotézu experimentálně dokázali.

Podjednotku Fo přilepili k podkladu a k proteinu připevnili pomocí streptavidinu velmi dlouhé rameno z aktinu (2,4 μm - v tomto směru není schéma v měřítku). Tim se celý komplex „zviditelní“ a dal se pozorovat optickým mikroskopem. Přidání ATP způsobilo rotaci ramene (viz časově seřazené snímky dole, interval 133 ms). Schéma bakteriálního bičíku je vpravo. Stator a rotor jsou v plazmatické membráně (kde je lokalizována i protonová baterie) a bičík je ještě upevněn v buněčné stěně v jakémsi „ložisku“.



Bičík může být až stokrát delší (70 μm) než samotný motor, bakteriální buňka má rozměry kolem 1 μm. Na jednu otočku proteče motorem 256 protonů.

Od termodynamického potenciálu přejdeme k chemickému potenciálu.

Totální diferenciál Gibbsovy energie $G = G(T, p, n_i)$ je podle rovnice (2)

$$dG = \left(\frac{\delta G}{\delta T} \right)_{p, n_i} dT + \left(\frac{\delta G}{\delta p} \right)_{T, n_i} dp + \sum \left(\frac{\delta G}{\delta n_i} \right)_{T, p, n_j} dn_i \quad (6)$$

(i je počet nezávisle proměnných, pořadové číslo, j je uvažovaná chemická látka). Když je p a T konstantní, derivace konstanty je nula. Pro zbylý třetí člen $\delta G / \delta n_i$ při T, p, n_j zavedl Gibbs termín chemický potenciál μ . Tato veličina vyjadřuje, jak by se změnila Gibbsova volná energie se změnou látkového složení, jmenovitě s koncentrací jedné z látek v reakci (i) tak, aby přitom T, p, n_j zůstaly konstantní. (Diferenciál **funkce** $y = f(x)$ v bodě a se značí df nebo dy a je roven $f'(a) \cdot h$, kde h je přírůstek proměnné x , neboli d , zde přírůstek teploty, tlaku anebo množství látky. Při označení $h = dx$ je derivace funkce f rovna **podílu** obou d .)

Elektrochemický potenciál je chemický potenciál iontů, tj. elektricky nabitých částic. Situace je podobná jako u chemického potenciálu, ale často složitější, protože EP vzniká také v důsledku osmotické a elektrické práce, spojené s přenosem j -tého iontu j prostředí I do prostředí II. Obě prostředí jsou odděleny nějakým rozhraním. V nejjednodušším případě, např. rozpouštění krystalu NaCl ve vodě, jsou “rozhraním” pro pohyb iontů různé pohyblivosti Na^+ a Cl^- z koncentrovanějšího prostředí u krystalu do čisté vody.

Na rozhraní se ustaví elektrochemický potenciál μ_i , jehož velikost je určena dvěma členy. První, logaritmický je odvozen z difusní (osmotické) práce, druhý představuje práci elektrickou, přesun určitého množství nábojů z jednoho do druhého prostředí.

$$\Delta \mu_i = RT \ln \frac{J_{II}}{J_I} + nF \Delta \Psi \quad (7)$$

Kde F = Faradayův náboj (asi 96 000 Coulombů), n (nebo někdy z) je valence iontu (např. $n=+1$ pro K^+ a -1 pro Cl^- a $\Delta\Psi$ je rozdíl elektrických potenciálů ve voltech).

Jak bude popsán rovnovážný stav, za kterého je ustaven klidový membránový potenciál? Za rovnováhy je $\Delta\mu_i$ rovno nule (k žádné změně nedochází). Pak převedením členu elektrické práce nalevo a zpět napravo nF do čitatele, získáme **Nernstovu rovnici**.

$$\Delta\Psi = - \frac{RT}{nF} \ln \frac{[j]_{II}}{[j]_{I}} \quad (8)$$

Za prostředí I a II můžeme dát o (vně, outside the cell) a i (inside the cell)

Z výše zmíněných mechanismů je pasivní difúze pro vznik MP tím nejvýznamnějším. Je třeba zde připomenout, že na MP se podílejí ještě dva méně elektrogenně významné procesy - povrchový náboj molekul a iontů na každé straně membrány a činnost aktivního transportu nabitých molekul a iontů, jestliže je tento transport elektrogenní (např. Na^+ -K ATPáza, čili sodnodraselná pumpa).

Síla, působící na mol solutu (rozpuštěné látky) difundujícího mezi dvěma místy o nestejném chemickém potenciálu je přímo úměrná potenciálnímu rozdílu (rozdílu chemického potenciálu dané látky, vlastně rozdílu koncentrací látky $[j]$ na obou stranách polopropustné membrány) a nepřímo úměrná vzdálenosti x mezi místy počátku a konce difúze, tj. tloušťce membrány.

Difúzní tok je dán **Fickovým zákonem**

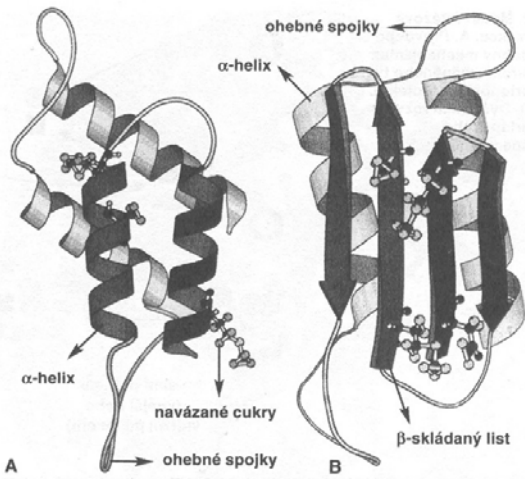
$$J_j = D_j \frac{d[j]}{dx} \quad 1)$$

kde J_j je molární tok na jednotkovou plochu, který nás zajímá a D_j je difúzní koeficient roztoku j v membráně. Takový difúzní koeficient je souhrnou absolutní teploty (T), poloměrem difundujících molekul (pomaleji opouští fotbalový stadion bambulatí strejdové než štíhlé mažoretky), viskozitou prostředí, třebas membrány η (éta) a v případě tukovité membrány i rozdělovacím koeficientem mezi lipidy a vodou a všudypřítomnou obecnou plynovou konstantou ($R=8,35 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$). Jestliže se k prosté difúzi přiřadí ještě gradient elektrochemického potenciálu, dostáváme **Nernst-Planckovu rovnici**

$$J_j = D_j \left[\frac{d[j]}{dx} + \frac{z_j F [j]}{RT} \frac{d\Psi}{dx} \right] \quad 2)$$

Po ustavení klidového membránového potenciálu je tok elektrogenního iontu nulový. Pro nulový tok ($J_j = 0$), kdy se po určité době difúze iontů do a ven z buňky přesun iontů iontovými kanály zastaví, přechází rovnice 2) v rovnici **Nernstovu**

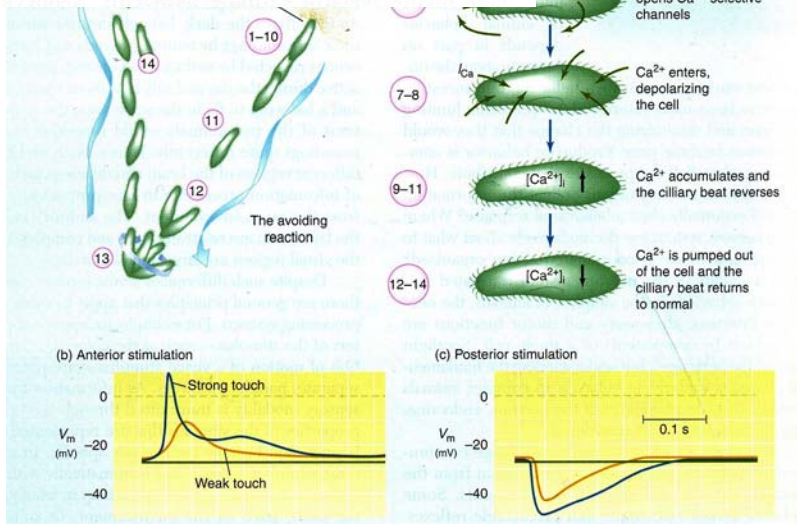
$$\Delta\Psi = - \frac{RT}{z_j F} \ln \frac{[j]^o}{[j]^i} \quad 3)$$



Její stručné odvození jde od působení sil, přes definici pole (především skalárního termodynamického potenciálu. Běžnější vyjádření Nernstovy rovnice viz níže.

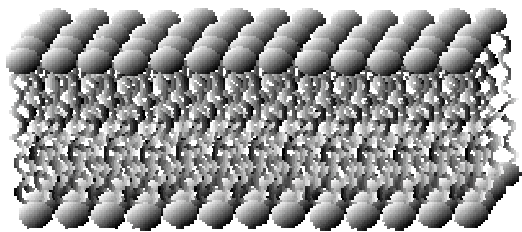
Nernstova rovnice umožňuje popsat **velikost klidového potenciálu** na membráně jako funkci rozdílu koncentrací iontů, pro něž je v daný okamžik

1. Protein PrP A. Normální buněčná forma PrP^C s velkým podílem α-šroubovice. B. Prionová forma PrP^{Sc} se zvýšenou mírou konformace β-skládaného listu. Podle S. B. Prusiner, 1996



membrána propustná. Klidový potenciál je významnou startovací hladinou, od níž se odvíjí vznik všech elektrických změn jako jsou vzruchy, synaptické a smyslové generátorové potenciály a to jak u specializovaných tkání mnohobuněčných organismů, tak na membránách jednobuněčných. Pěkným příkladem změny chování při změně klidového potenciálu je **Paramecium sp.** Když narazí treпка na překážku, podráždí se mechanicky řízené iontové kanály v přední části tělčka, které jsou propustné pro vápenaté ionty.

Protože uvnitř je náboj záporný a vápníku (jako skoro ve všech buňkách) málo, řádově 10^{-7} M/l, teče kladně nabitý vápník dovnitř, otočí se na chvíli vnitřek na plus, **depolarizuje** se membrána a klidový potenciál je na chvíli uvnitř buňky plus (podobně je to při akčním potenciálu na nervu či svalu, jen dovnitř teče Na^+). Zvýšený intracelulární vápník otočí směr "pádlování" brv trepyky, ta se dá na ústup. Po chvíli je vápník vypumpován ven a zpětný chod brv se zase změni na normální. Naopak, postrčení trepyky zezadu aktivuje kanály draslíkové, zvýší se propustnost pro kraslík, kterého je uvnitř hodně, klidový potenciál se hyperpolarizuje a urychlí se pádlování vpřed.



BUNĚČNÉ MEMBRÁNY

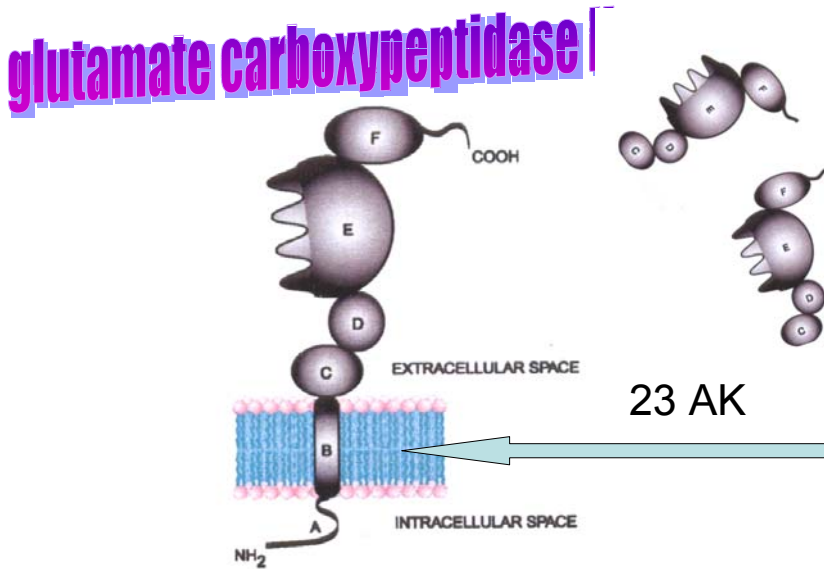
Plazmatická membrána ohraničuje tělo buňky, zajišťuje tak celistvost buňky, chrání jí, podílí se na zachování jejího tvaru a udržování nitrobuněčného prostředí. Ovlivňuje i složení mimobuněčné tekutiny.

V elektronovém **mikroskopu** - charakteristický obraz dvojité konturované membrány se světlým středem. Tato třílamelární struktura, široká **7-8 nm** (0,007-0,008 μm) (první elektronmikroskopické snímky Robertson 1956), je **dvojvrstva** lipidů, orientovaných nepolárními konci k sobě (světlá mezivrstva v elektronmikroskopickém obrazu). Na ní jsou 2 vrstvy proteinů (tmavé linie). Základ tedy tvoří **lipidy**, především fosfatidylcholin. Hydrofilní části lipidů ("**polární hlavičky**") jsou orientovány vně. Na hlavičky se váží dva glykolipidy a oligosacharidy. Hydrofobní části lipidů - **dva hydrokarbonové řetězce** orientované dovnitř (**olejová fáze**).

Řada proteinů nemá k membráně žádný poměr a jsou jen v cytosolu. Příkladem mohou být priony, vyvolávající nemoc kuru u kanibalů mozku, skrapie-svědivku ovcí, Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc (transmisivní spongiformní encefalopatii, TSE) a nemoc šílených krav. Jejich primární struktura je stejná, ale priony mají víc úseku s beta skládaným listem a to je činí odolnými proti proteázám, čili

terciální struktura je jiná. Hovoří se dnes i o roli prionů ve vytváření paměťových stop. Jakýsi dominový efekt, kterým se mohou normální proteiny měnit v priony by se mohl uplatnit tak, že co se „naučí“ jedna synapse u Aplysie, přenesou se intracelulárně do sousedního zakončení, kde vzniká víc prionů, aniž bylo zakončení trénováno (E. Kandel 2004).

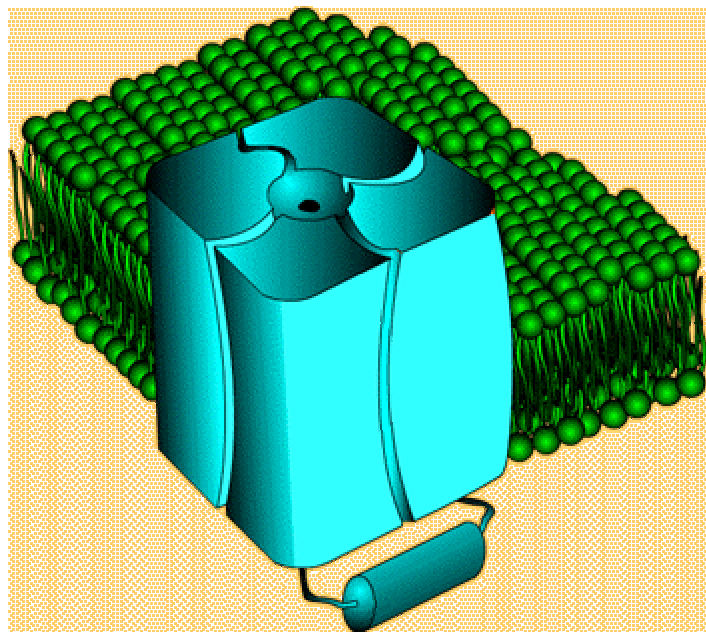
Proteiny (25-75% hmotnosti membrány) jsou do lipidové vrstvy zanořeny. Jsou orientovány hydrofilními konci vně. Hydrofobní části jsou uvnitř lipidové části. Proteiny tvoří iontové kanály, receptory a zajišťují sprzęžený a aktivní transport látek přes membránu (enzymy).



Příklad integrálního proteinu s jednou transmembránovou doménou o 23 aminokyselinách. GCPII (především forma zvaná NAALADáza přítomná v c.n.s.) štěpí v synaptické štěrbině a v okolí glie N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamát (nefunkční dipeptid) na funkční glutamát. Jeho inhibice vede k protekci ischemického poškození a membránové zakotvení v lipidech není funkčně významné. Zkrácené (truncated) formy v extracelulárním prostoru jsou stále funkční a mohou sloužit i jako markery prostatického karcinomu v krvi (PSMA), přestože se neví, proč.

NEUTRAL							
Strongly Hydrophobic				Weakly Hydrophobic			
Isoleucine (Ile, I) <chem>CC(C)C(C)C(N)C(=O)O</chem> 4.5	Valine (Val, V) <chem>CC(C)C(N)C(=O)O</chem> 4.2	Leucine (Leu, L) <chem>CC(C)C(C)C(N)C(=O)O</chem> 3.8	Phenylalanine (Phe, F) <chem>CC1=CC=CC=C1C(N)C(=O)O</chem> 2.8	Cysteine (Cys, C) <chem>SCC(N)C(=O)O</chem> 2.5	Methionine (Met, M) <chem>CSCC(N)C(=O)O</chem> 1.9	Alanine (Ala, A) <chem>CC(N)C(=O)O</chem> 1.8	
Weakly Hydrophilic				Strongly Hydrophilic			
Glycine (Gly, G) <chem>CC(N)C(=O)O</chem> -0.4	Threonine (Thr, T) <chem>CC(O)C(N)C(=O)O</chem> -0.7	Serine (Ser, S) <chem>CC(O)C(N)C(=O)O</chem> -0.8	Tryptophan (Trp, W) <chem>C1=CC=C2C(=C1)C=CN2C(N)C(=O)O</chem> -0.9	Tyrosine (Tyr, Y) <chem>CC1=CC=C(O)C=C1C(N)C(=O)O</chem> -1.3	Proline (Pro, P) <chem>C1CCN1C(=O)O</chem> -1.6	Glutamine (Gln, Q) <chem>CCC(N)C(=O)O</chem> -3.5	Asparagine (Asn, N) <chem>CC(N)C(=O)O</chem> -3.5
ACIDIC		BASIC					
Aspartic acid (Asp, D) <chem>CC(=O)C(N)C(=O)O</chem> -3.5	Glutamic acid (Glu, E) <chem>CCC(=O)C(N)C(=O)O</chem> -3.5	Histidine (His, H) <chem>C1=CN=C(N1)C(N)C(=O)O</chem> -3.2	Lysine (Lys, K) <chem>CCCC(N)C(=O)O</chem> -3.9	Arginine (Arg, R) <chem>CCC(N)C(=O)O</chem> -4.5			

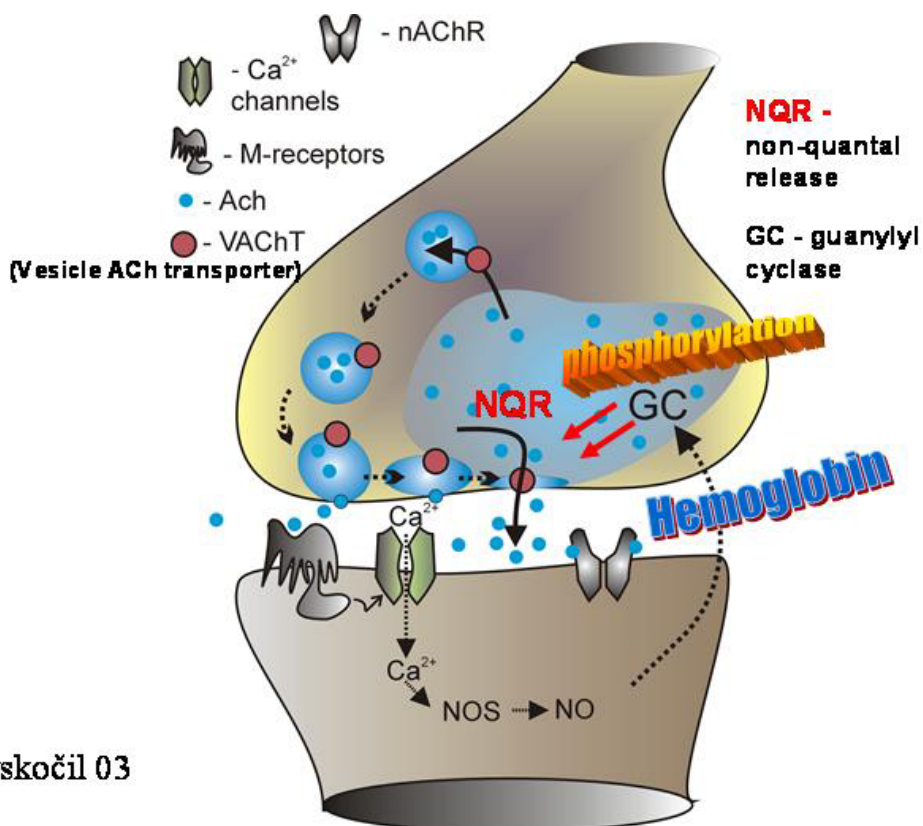
Které aminokyseliny v alfa helixu membránových bílkovin se účastní interakce s lipidy? Jsou to ty, které mají silné hydrofobní, čiže lipofilní skupiny I,V,L,F,C,M,A. Méně se účastní slabě hydrofilní aminokyseliny a prakticky chybí aminokyseliny, nesoucí na bočních řetězcích ionizované skupiny (kyselé karboxylové D, E, nebo kvarterní aminové (K a R) nebo histidin(H).



Model tekuté mozaiky: tekutá vrstva lipidů, do níž jsou mozaikovitě zabudovány proteiny, integrální (prostupující a spojující dvě vodné fáze) a periferní (neprostupující). V membráně jsou proteiny *integrální* (spojují vnitřek s vnějškem) – pumpy a iontové kanály, a *periferní* (zakotvené). Dvě velké skupiny *integrálních proteinů*: **transportéry**, jako např. membránové pumpy či výměníky, iontové kanály a **receptory**, buď ionotropní, otevírající cestu iontům po změně elektrického rozdílu potenciálu na membráně či vazbě ligandu, nebo metabotropní, charakterizované sedmi transmembránovými průniky a spojené s G-proteiny a fosforylačními-defosforylačními

kaskádami. Příklad – jeden z desítek kanálů pro K^+ .

Zjednodušená ukázka synaptického kontaktu a několika receptorů, kanálů a transportérů, zajišťujících funkci synapse:



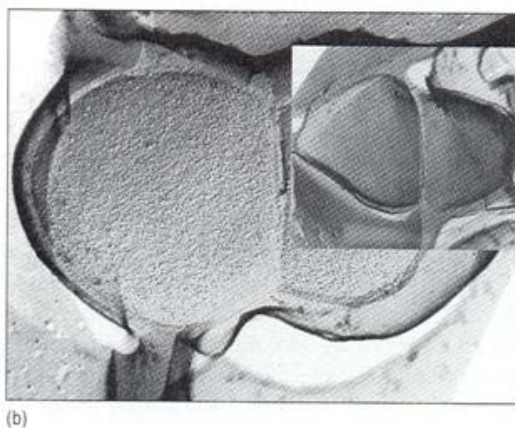
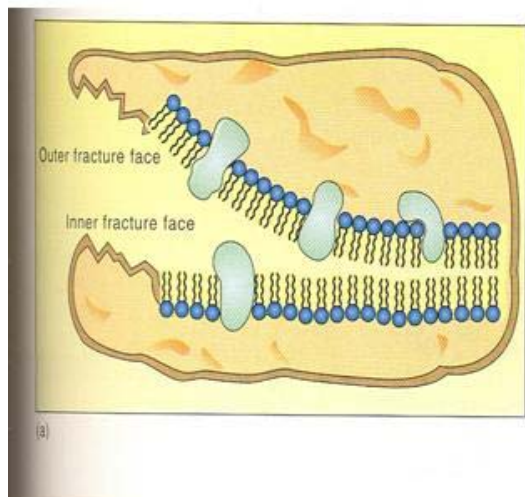
NO=oxid dusnatý,

Vyskočil 03

NOS=NO syntáza v cytosolu, nAChR- nikotinový acetylcholinem řízený receptor-kanál, příklad membránového ionotropního ligandem spouštěného kanálu, vápníkový kanálek jako příklad napětím řízeného (depolarizací otevíraného) ionotropního kanálu, VACHT = v membráně synaptického měchýřku lokalizovaný acetylcholinový (ACh) transportér jako příklad protisměrného

přesunu (antiportu) protonů z měchýřku a ACh do měchýřku, M-receptor = tzv. muskarinový acetylcholinový receptor, příklad membránového metabotropního serpentního (7) receptoru, který po navázání Ach reaguje s G-proteiny (trojčetnými-trimerickými komplexy, na alfa podjednotce je navázán GDP, vymění se za GTP působením receptoru, alfa podjednotka s GTP je účinná v závislosti na typu buď při inhibici nebo aktivaci fosforylačních kaskád).

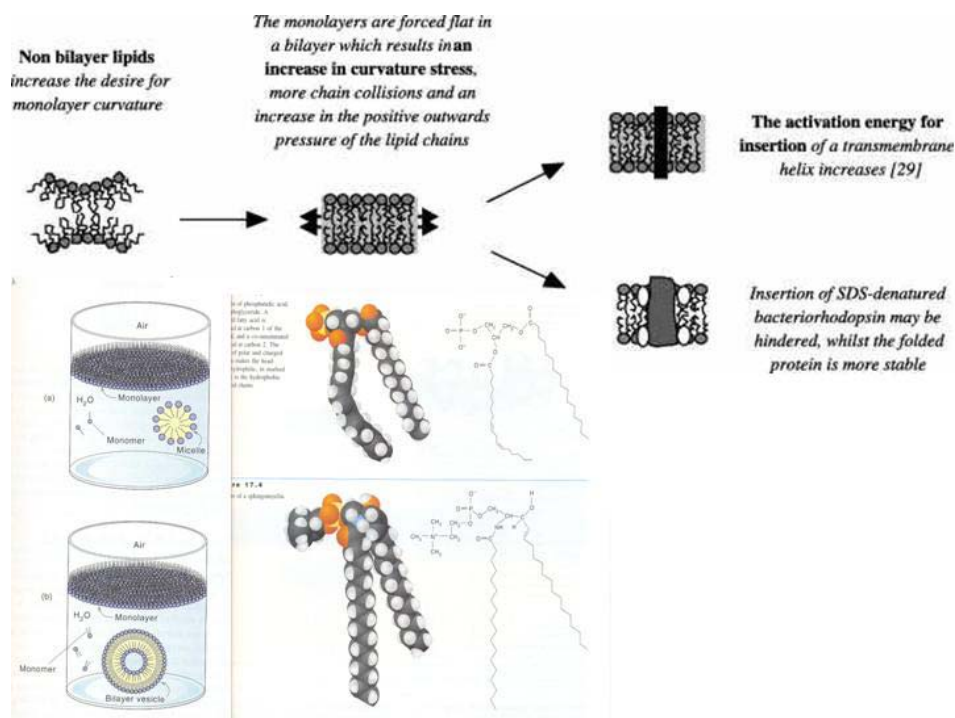
Periferní proteiny se lehce izolují. Jsou navázané na vnější list dvojvrstvy (některé enzymy), nebo navázané na vnitřní intracelulární list dvojvrstvy, buď „kotvou“ dlouhé mastné kyseliny- palmitové či myristové (v případě G-proteinů), nebo teminální proteinovou sekvencí z „lipofilních“ aminokyselin na konci bílkovinné molekuly (řada enzymů vnitřní mitochondriální membrány). Metoda freeze-etching (zmrazení a rozdělení tkáně) ukazuje oddělené listy dvojvrstvy.



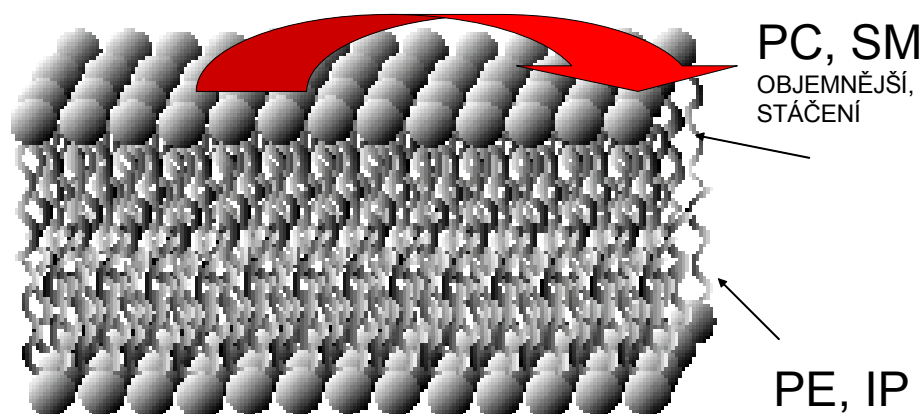
Jednotlivé složky membrány se stále pohybují, obnovují a mění. Membrány se spontánně také vychylují, vlní a kmitají, přičemž může docházet k přechodným disrupcím, „pórům“. U umělých lipidických váčků (liposomů) vzniká a zaniká za sekundu až 10^5 /mikrometr² pórů.

Plášť membrány - síť oligosacharidů, glukolipidů a glykoproteinů, spojených s membránovými komponenty kovalentními vazbami. Vlivem působení Na^+ , K^+ a Ca^+ na dlouhé oligosacharidy dochází ke změnám v plášti i membráně.

Formování dvojvrstvy je energeticky opatrný proces. Fosfolipidy mají v roztoku problém tvořit micely díky objemné hlavičce glycerofosfátových derivátů, ale i tvorba dvojvrstvy není optimální řešení ani po vnoření proteinů.



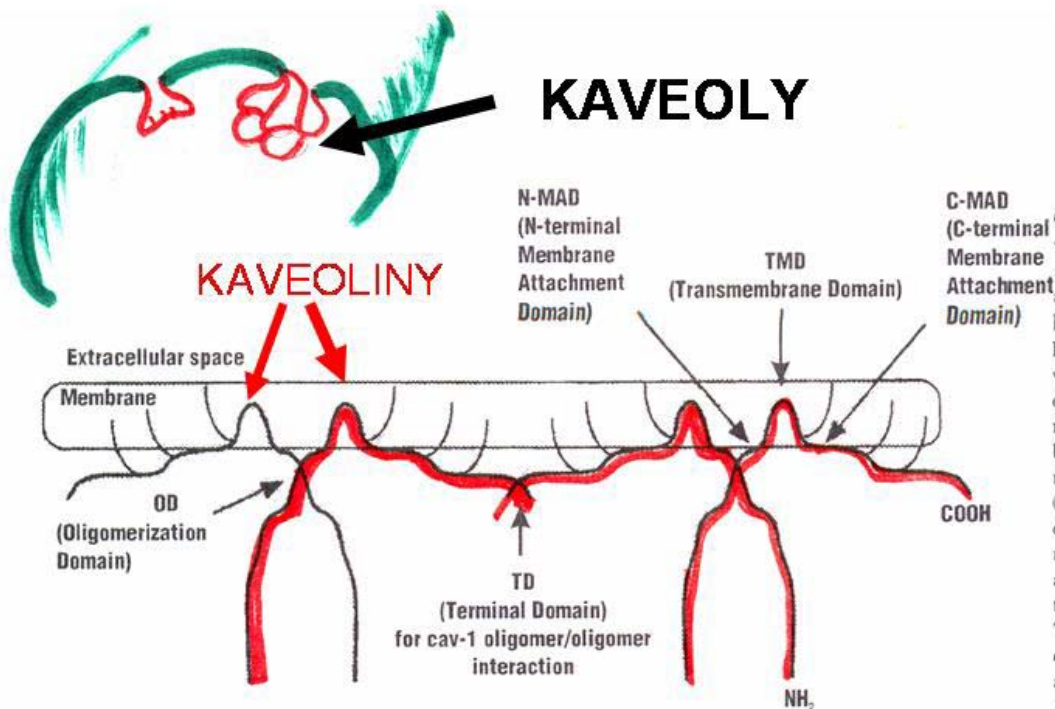
MEMBRÁNOVÁ ASYMETRIE



LATERÁLNÍ TLAK, POVRCHOVÝ NÁBOJ, USPOŘÁDÁNÍ (ORDER PARAMETER) ROTAČNĚ-RELAXAČNÍ ČAS, TEPLOTA, CHOLESTEROL). Poměrně obtížně lipidy přeskakují (flip-flop) mezi vrstvami-enzym flipáza.

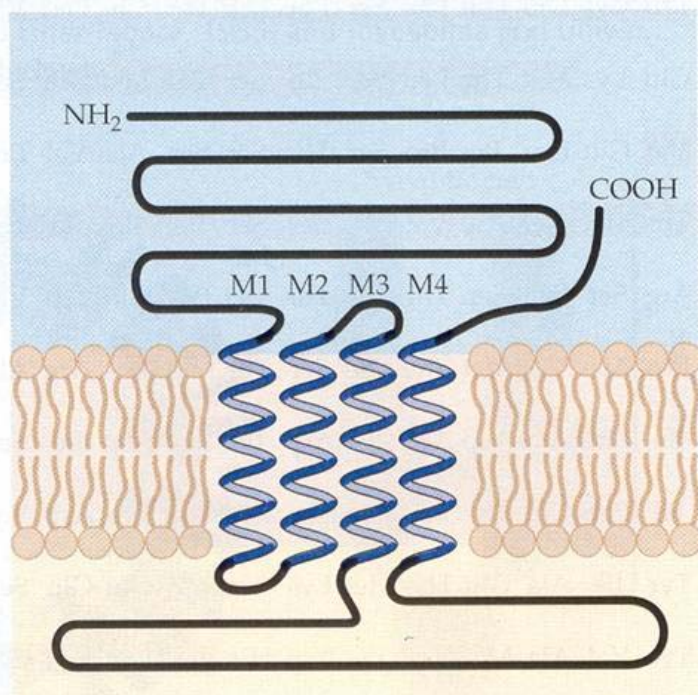
Membránová asymetrie je jak příčná, tak podélná. Příčná asymetrie spočívá v tom, že vnitřní list obsahuje často fosfatidylethanolamin a inositolové lipidy. Vnější list je bohatý na fosfatidylcholin a sfingomyelin je celkově méně elektronegativní než list vnitřní a to zřejmě přispívá několika milivolty k přirozené příčné polaritě, kdy je vnitřek záporný. Příčná asymetrie také podporuje tvarování a stáčení membrány, protože fosfolipidy vnějšího listu mají objemnější hydrofilní skupiny. Platí to i při spontánní tvorbě liposomů ze směsi fosfolipidů. Tako asymetrie také ovlivňuje některé vlastnosti kanálů. Např. jeden typ ATP/dependentního, dovnitř usměrňujícího K-kanálu KATP má zvýšenou dobu otevření a sníženou inhibici ATP v přítomnosti fosfoinositol 4, 5-bisfosfátu (IP2) a fosfatidylinositol 4 monofosfátu (IP), který je regulován složitým setem fosfolipáz, fosfolipid fosfatáz a kináz, které jsou zase samy regulovány signálními kaskádami, jako jsou G-proteiny spojené s receptory aj.

Podélná asymetrie lipidů v membráně je častý jev.



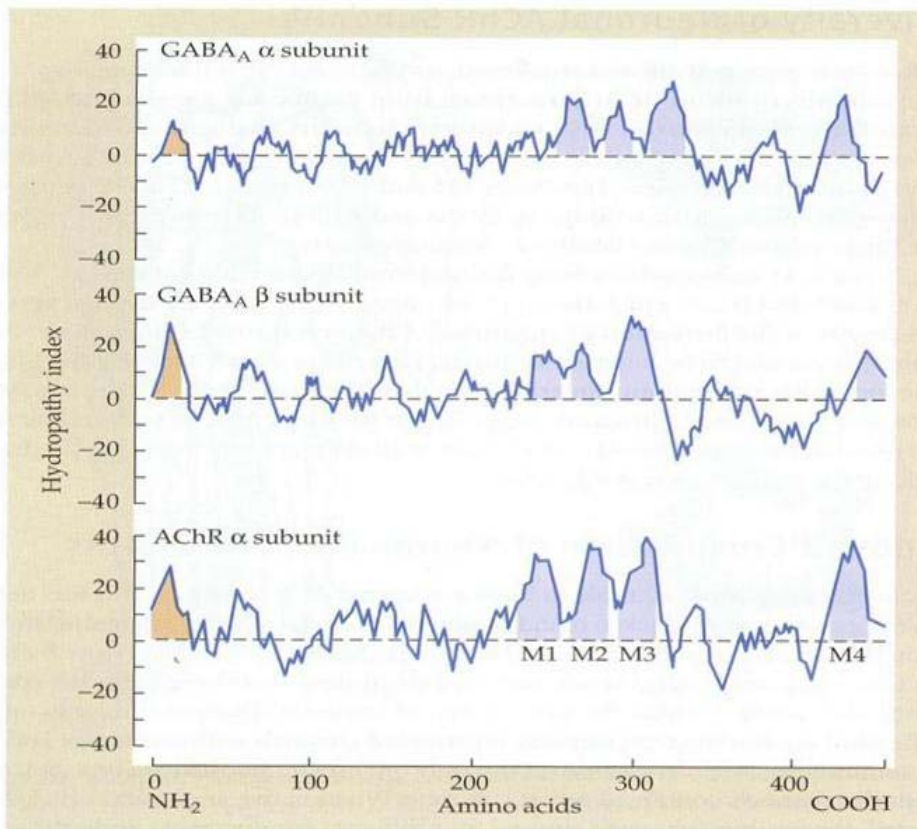
Příkladem mohou být kaveoly, dávno známé invaginace plasmatické membrány, bohaté na sfingolipidy a cholesterol. To určuje jejich nerozpustnost v neiontových detergentech (Triton X-100) a jejich nízká hustota v srovnání s jinými fosfolipidy umožňuje jejich izolaci v sacharóзовé gradientní centrifugaci. Jedině kaveoly obsahují některé ze 3 hlavních typů oligomerně se spřahující (14-16 monomerů) **bílkoviny kalveolinu**, která má významnou úlohu při endocytóze, vniku (transcytóze) proteinů bez účasti klatrinem potáhnutých jamek (transport prostřednictvím klatrinem nepotáhnutých kaveol). Přes kaveoly se uskutečňuje např. vazba a vnik cholera toxinů (vliv na G-proteiny) a tetanotoxinů (inhibice výlevu měchýřků s neuropřenašeči). Kaveoliny jsou významné jako proteinová lešení (scaffolding proteins), váží se na jiné proteiny ze signálních kaskád a řídí správné pořadí interakcí a brání zkřížené interakci mezi různými signálními cestami. Bez cholesterolu (např. inkubací buněk s cholesterol oxidázou) kaveolin opouští kaveoly a ty zanikají. Přidání cholesterolu k mediu restauruje původní stav. Také transport nově syntetizovaného cholesterolu je sprostředkován kaveolinem, který k němu má vysokou afinitu. V kaveolách jsou preferenčně lokalizované receptorové tyrosin kinázy, receptory spřažené s G-proteiny, endotelová NO syntáza. Tvrdí se, že kaveoliny nejsou dominantní v c.n.s., ale jejich význam při synaptické

modulaci je nesporný.



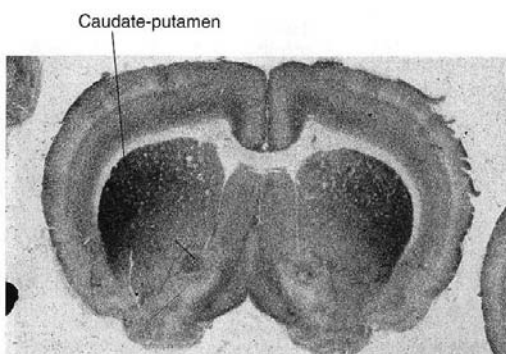
Která část dlouhého polypeptidického řetězce bude umístěna v membráně a kolik průniků membránou lze očekávat? Jsou to ty, které mají silné hydrofobní, čiže lipofilní skupiny I, V, L, F, C, M, A. Méně se účastní slabě hydrofilní aminokyseliny a prakticky chybí aminokyseliny, nesoucí na bočních řetězcích ionizované skupiny (kyselé karboxylové D, E, nebo kvarterní aminové (K a R) nebo histidin(H). Lze to kvalifikovaně odhadnout podle **indexu hydropatie**. Každému aminokyselinovému úseku [kolem 20 aminokyselin, tj. přibližně 3 nm (30 Å, 1,5 Å na jednu aminokyselinu) na tloušťku hydrokarbonové dvojvrstvy membrány] lze přidělit buď kladné hodnoty, obsahuje-li hodně hydrofobních aminokyselinových zbytků (např. isoleucin I, valin V, leucin L, fenylalanin F), nebo záporné (hydrofilní jako jsou disociované karboxylové skupiny

glutamátu E či aspartátu D či histidin H, lysin K a arginin R).



NĚKTERÉ DNES POPULÁRNÍ METODY VÝZKUMU VE FYZIOLOGII

Radioisotopy umožňují sledovat v těle a v buňkách pohyb a umístění mnoha látek, např. aminokyselin, radioaktivně značených hormonů, metabolitů aj. Řada proteinů se snadno **joduje** radioaktivním jodem, měkkým zářičem a dá se použít jako značka. Vzorky tkání se rozpustí v louhu a měří automaticky buď v Geigerových počítacích nebo v scintilačních roztocích (isotopové záření v nich vyvolává světelné minizáblesky). Silné zářiče (isotopy fosforu) ohrožují zdraví, přechází se na fluorescenci apod. **Autoradiografie** – po aplikaci isotopu se tkáň fixuje, nařeže na plátky a tyse položí na fotografickou emulsi, která černá pod zářičem.



Zobrazovací metody

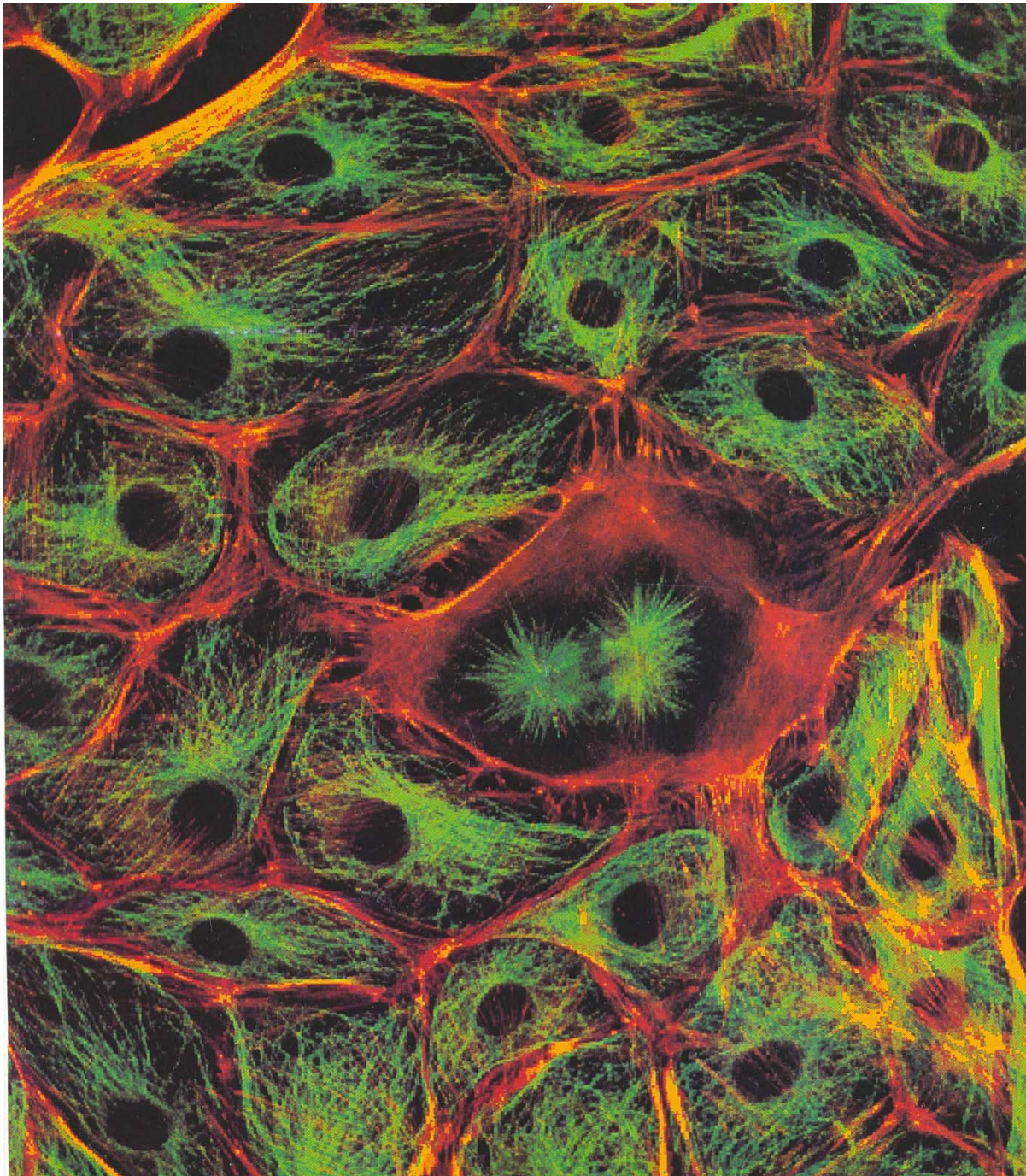
Figure 2-1 Autoradiographs reveal biochemical and structural details that cannot be seen with traditional techniques for tissue fixation and staining. This autoradiograph shows a frontal section through the rat brain after cannabinoid receptors have been bound by a radiolabeled synthetic cannabinoid (closely resembling the active agent in marijuana). The most radioactive areas (that is, the areas with the most cannabinoid receptors) have most heavily exposed the photographic film on which the brain slice was laid, and show up primarily as dark areas in the striatum (caudate-putamen), which mediates motor functions. [Courtesy of Miles Herkenham, NIMH.]

Molekulárně.biologické metody

Jednak se molekulární biologie používá pro určení struktury nějaké funkčně významné bílkoviny a jejího genu (což je skoro totéž), třebaš iontového kanálu, enzymu aj. Někdy se najde bílkovina a neví se hned, k čemu slouží. Tak byl objeven např. na membráně erythrocytů akvaporin pro vodu (Nobelova cena 2003). Dále pro posouzení funkce některé aminokyseliny. Např. u nervové $\alpha 7$ podjednotky mutace jednoho GLU⁻ v horním kruhu selektivního filtru na slabě kladný glutamin změnila selektivitu exprimovaného kanálu z kationscitivního na Cl⁻ selektivní.

Fluorescenční měření

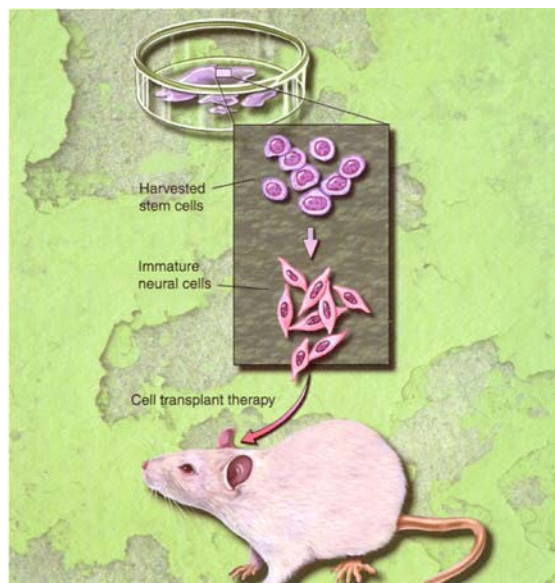
Jde o metodu, nabývající stále většího významu. Používá se fluorescenčních sond, které reagují na změnu ve svém okolí změnou svých optických vlastností : absorpční či emisní vlnové délky nebo intesity, extinkčního koeficientu, polarizace, dohasínání anizotropie, dohasínání fluorescence a kvantového výtěžku. Podle toho, na kterou vlastnost zkoumaného objektu reagují, dělíme fluorescenční sondy na ty, určené pro zjišťování polarity, určení viskosity (parametrů fluidity membrán), na MP a na sondy pro určování koncentrace iontů. Lze měřit aktivity prakticky všech elektrogenních ionů vč. pH, ale největší význam má pro studium intracelulárního vápníku. Metoda je založena na aplikaci fluorescenčních barev do nitra nebo okolí buněk . Tyto barvy (např.



derivát vápníkového chelátoru EGTA zvaný FURA-2, INDO nebo FLUO-3) mohou být

aplikovány ve formě esterů, které pronikají membránou (acetoxymethyl ester FURA-2AM), jsou intracelulárními esterázami hydrolyzovány a sonda samotná je uzavřena v buňce. Navázání volného vápníku na tyto sondy změní absorpční spektrum (obr...) a zvýší intenzitu excitačního spektra. Při použití konfokálního mikroskopu lze sledovat i kompartmentalizaci vápníku v blízkosti membrány, v jádře atd.

Molekulárně-biologické a genetické metody



Počítačová (výpočetní) tomografie (CT) vychází v podstatě z principu tomografického rtg přístroje. Rovnoběžně s dlouhou osou pacientova těla se na kruhovém rámu pohybuje zdroj záření, který se v každé zvolené (nastavené) rovině 18krát otočí a prozáří pod jiným úhlem těla. Na kruhovém rámu jsou velmi citlivé detektory, které při každém pulzu změní prošlou intenzitu záření a zaznamenají rozdíly dané různým stupněm jeho pohlcení tkáněmi. Citlivost detektorů je tak vysoká, že zaznamenávají i nepatrné rozdíly v "hustotě" tkání a orgánů a počítač po zhodnocení obrovského množství naměřených údajů, ke kterým přiřadí zvolenou stupnici barev, rekonstruuje obraz obvykle horizontálních řezů tělem. Je možné volit i jiný sklon řezů.

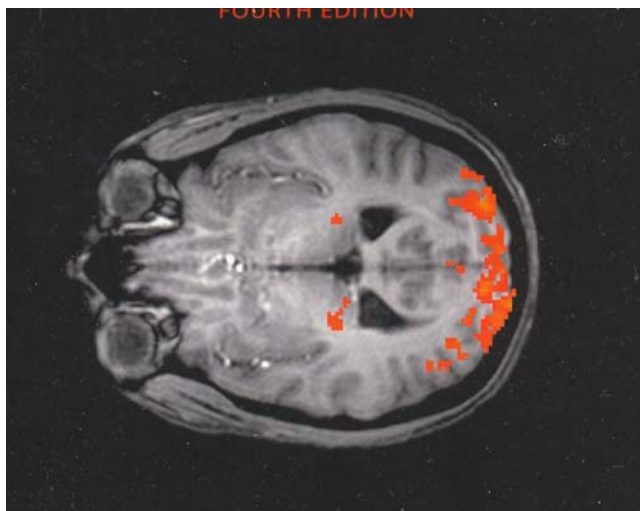
CT nejen představuje dokonalou a pro pacienta velmi nenáročnou vyšetřovací metodu, ale dovoluje zobrazení měkkých tkání (játra, mozek, slinivka břišní), jejichž vyšetření bylo buď zcela nemožné, nebo vyžadovalo použití kontrastních technik, které nejsou pro pacienta bez nebezpečí.

Rozlišovací schopnost běžného CT-vyšetření je asi 1-2 mm. Špičková zařízení, která dnes mohou tělo objíždět spirálovitě, dosahují u některých typů vyšetření rozlišení až 0,25 mm! Prozatímni vrcholchol možností CT představuje trojrozměrný obraz vyšetřovaného útvaru, který v konečné podobě generuje počítač.

Magnetická (nukleární) rezonance (MR, NMR)

MR je zobrazovací metoda vysoké rozlišovací schopnosti, která nemá žádné známé nežádoucí účinky. Při MR klidovém či **funkčním (fMR)** vyšetření se hlava nebo tělo ukládají do silného magnetického pole (1-5 Tesla) jehož působením se dipóly vodíkových protonů prostorově orientují souběžně s vektorem pole. Atomová jádra rotují v silném magnetickém poli s frekvencí, která závisí na síle magnetického pole. Jejich energie může být zvýšena, když absorbují radiové vlny se **stejnou** frekvencí (rezonance). Když se po radiovém impulsu vracejí jádra na předchozí energetickou hladinu, jsou emitovány relaxační radiové vlny. MR byla objevena v Kazani, Rusko, za 2. sv. války. Nobelova cena za fyziku 1952 a za její využití v lékařství 2003 (dvoudimensionální projekce struktur - Paul Lauterbur, USA a Peter Mansfield, Anglie za rychlou matematickou analýzu signálů) Ročně se provádí kolem 70 milionů vyšetření, aniž jsou pacienti zatěžováni radioaktivním či rentgenovým zářením. Jak bylo řečeno, Přidatné radiofrekvenční pulsy definované frekvence navodí kmitání (rezonanci) extra- i intracelulárních vodíkových iontů. Po ukončení radiofrekvenčního pulsu nastává tzv. relaxační fáze, kdy se protony vracejí do původního stavu. Při relaxaci vysílají atomová **jádra** radiové vlny, které přístroj registruje. Protože různé tkáně mají odlišné chemické složení, a tedy i koncentraci vodíkových iontů a dalších prvků, uvolňují různě velká kvanta energie (např. hutné tkáně s těsnými protonovými vazbami, jako je třeba kost, generují nízký signál, a naopak "řidké" tekutiny mají signál vysoký). Proces relaxace je dán reakcí protonů se sousedními jádry (T1

relaxační čas, spin-mřížka) a vzájemnou interakcí mezi protony (T2 relaxační čas, spin-spin). Propočet regionálních relaxačních časů pak slouží k rekonstrukci obrazu v kterékoli anatomické rovině (např. axiální, sagitální, koronární) a lze parametry nastavit pro nejlepší zobrazení. Vodou bohaté tkáně svítí nejvíc, CT obrazy světle zobrazují naopak hutné tkáně (kost).



Proto má MR (oproti CT, která kvůli kostním artefaktům z báze zobrazuje infratentoriální struktury poněkud hůře), přednost v diagnostice kmenových lézí a jiných abnormalit v zadní jámě lební.

PET-positronová emisní tomografie

Metabolický obrat energetického mozkového substrátu (glukózy) je zjišťován pomocí glukózového analogu (deoxyglukózy) značeného pozitronovým zářičem ^{18}F či ^{11}C . Fluorovaná deoxyglukóza (^{18}F FDG) vstupuje do buňky, je fosforylována na ^{18}F FDG-6-fosfát a dále zůstává

deponována v buňce, neboť nejde o glykolytický substrát.

MEZIBUNĚČNÉ KONTAKTY

S trochou nadsázky lze říci, že fyziologie je věda o kontaktu buněk, což se děje přes membrány, proto si kontakty připomeneme.

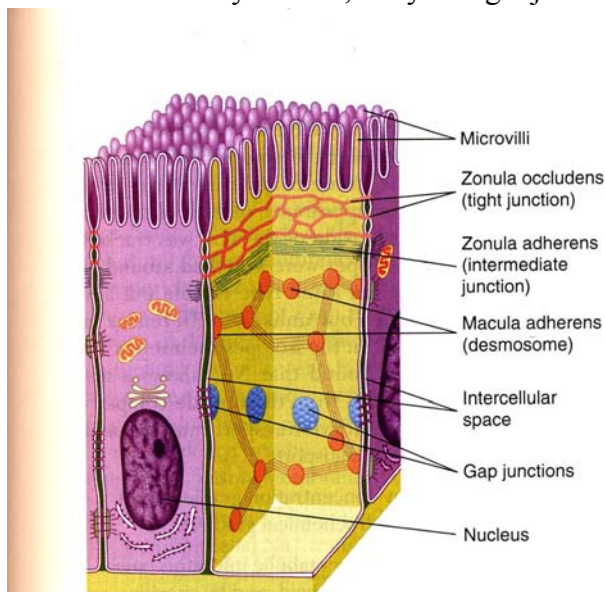


Figure 4-34 Adjacent epithelial cells such as those that line the mammalian small intestine are connected by tight junctions, as well as by other types of intercellular junctions. The membranes and associated structures are drawn disproportionately large in this diagram.

O kontaktu rozhoduje počet vrstev jednotlivého kontaktu, šířka mezibuněčného prostoru a jeho symetrie. Je několik typů:

A. Zonula occludens, těsné spojení bodové nebo plošné, často pásovitě obepíná buňku. Dvě skupiny -

1. **"gap junctions"** (těsné skulinové spojení, častý typ v ontogenesi) na vzdálenost 2-3 nm bez úplného uzavření štěrbin (menší plocha). Těsné skulinové spojení (gap junction) umožňuje propojit sousední buňky velkými kanálky (konexiny).

2. **"tight junctions"** (pravé těsné spojení).

B. Zonula adhaerens, zpevňující kontakt. Volnější přiblížení obou membrán.

C. Macula adhaerens, desmosom - nejsložitější diskoidní útvar. Intercelulární prostor 40-50 nm.

Intracelulární membrány mají základní strukturu velmi podobnou membráně plazmatické.

TRANSPORT LÁTEK PŘES MEMBRÁNU

Prostá difúze. Látky **rozpustné v tucích** (lipofilní, hydrofóbní) pronikají volně **lipidovou dvouvrstvou** bez transportních makromolekul a exogenní (léky) a látky endogenní (lipofilní hormony). Dále prostou difúzí pronikají membránou některé **malé neutrální molekuly** O_2 , CO_2 , někdy H_2O , i když v poslední době byly popsány specifické proteinové kanálky pro plyny (CO_2) a samozřejmě pro vodu- akvaporiny. Též procházejí radikály typu oxidu dusnatého NO , který je

významný při relaxaci cév, při imunitních reakcích a v mozku jako retrográdní neuromodulátor a parakrinní plynný „hormón“.

Poznámka o plynech. Mohou plyny procházet biologickými membránami pomocí specifických kanálů?

Před více než deseti lety byl učiněn významný objev, týkající se vzniku a působení oxidu dusnatého na životní procesy. Tento krátce žijící volný radikál rozšiřuje cévní řečiště, účastní se zřejmě činnosti paměti a mnoha dalších fyziologických procesů.

Dosud se běžně biologové domnívali, že různé plynné látky, včetně oxidu dusnatého mohou procházet přes buněčné obaly, membrány, volnou difuzí, jako ve vodném prostředí. Považujeme za samozřejmost, že jiné důležité látky, rozpuštěné v tělesných tekutinách, především malé anorganické ionty, jako je draslík, sodík, vápník nebo chlorid, procházejí membránami pomocí zvláštních bílkovinných trubiček. Tyto trubičky tzv. iontové kanály jsou otvírány nebo zavírány buď elektrickým napětím, nebo chemickými látkami, neuropřenašeči a hormóny. Také se mohou otevírat mechanicky při vnímání zvuku, tlaku nebo jiných fyzikálních podnětů. Dokonce jsou i známy kanály pro vodu, tzv. akvaporiny. Zatím vše bez zvláštního překvapení. Ale pokud jde o plyny, které buď v těle vznikají nebo jsou vdechovány, platilo dosud dogma, že pro ně nejsou žádné kanály zapotřebí. Angličtí vědci ze Sheffieldské univerzity prokázali zřejmě poprvé, že propustnost buněčných membrán pro plyny u živočišných tkání také závisí na přítomnosti specifických plyných kanálů.

Pro výzkum si vybrali izolované sekreční žlázy ze žaludku, které vylučují kyselinu solnou a vytvářejí v žaludku kyselost až 0,7 pH. Kyselé prostředí je nutné pro aktivaci silných rozkladných enzymů, především pepsinu pro štěpení bílkovin. Výstelka sekrečních žlázek obsahuje zvláštní buňky, jejichž horní (apikální) část by neměla být propustná pro neutralizační plyny, jako je oxid uhličitý nebo amoniak. Ukázalo se, že tato část buněčné membrány skutečně tyto plyny nepropouští, což lze měřit pomocí miniaturních pH-metrů na té straně, kde je vysoká kyselost. Co si v apikální membráně chybí, možná právě specifické kanály pro CO₂, nebo možná kanálky pro vodu (akvaporiny), v níž může být plyn rozpuštěn a tak pronikat do buňky. Jedna z možností byla, že tyto žaludeční buňky mají vypnutý genetický kód pro „plynové“ kanály, přítomné v jiných buňkách.

Jak to ale dokázat? Dvojice badatelů Cooper a Boron se rozhodla studovat membránovou propustnost k oxidu uhličitému tam, kde lze tvorbu proteinů dobře vyvolat jakoby na zakázku. Nejčastěji se používají nezralá žabí vajíčka (oocyty) žaby drápatky rodu *Xenopus*. Jako měřítko průchodnosti membrány si zvolili kyselost, která by se měla zvyšovat uvnitř vaječných buněk po přidání slabé kyseliny uhličitě do fyziologického roztoku (tj. sodovky, či lépe syčené minerálky). Nejprve sledovali, zda vyvolaná tvorba - genetická exprese - proteinů pro některý ze známých typů iontových kanálů může zvyšovat nebo snižovat kyselost v buňkách, což je, jak jsme již uvedli, míra vstupu oxidu uhličitého. Vyzkoušeli geny pro mnoho kanálů, ale teprve když geneticky přinutili oocyty produkovat akvaporin 1, kyselost uvnitř oocytů vzrostla. Akvaporin 1 se tedy ukázal být propustný nejenom pro vodu, ale i pro CO₂! To ve svém důsledku sice vedlo nakonec k prasknutí a zničení vaječných buněk během pokusu v „sodovce“, ale současně to demonstrovalo, jak fyziologicky důležité tyto kanály mohou být. Proniká CO₂ do oocytů jako uhličitý anion, nebo jde o samostatnou cestu pro tu část CO₂, která je pouze rozpuštěna? A tady pomohla fyziologům molekulární genetika. Umožnila doktoru Cooperovi a jeho spolupracovníkům pozměnit aminokyselinové složení akvaporinu 1 tak, aby byla odstraněna buď propustnost pro vodu nebo oxid uhličitý. Jedna z tzv. bodových mutací v primárním řetězci akvaporinové bílkoviny, konkrétně záměna 189té aminokyseliny cysteinu za serin učinila tento kanál nepropustným pro vodu. Překvapivě byl ale stále schopný propouštět plyn-oxid uhličitý.

Tento pokus tedy pomohl odstranit námitku proti specifčnosti tohoto kanálu: není divu, že přes vodní sloupeček v akvaporinovém kanálku může vcházet i oxid uhličitý, který je ve vodě rozpustný. Možná, že jde o difuzi uhličitý aniontu vodou naplněným kanálem. Zřejmě je to ale jinak, protože i kanál, který je uzavřen pro vodu, může stále propouštět CO₂.

To může být snad zajímavé teoreticky, ale pro nás jako běžné konsumenty kyslíku a vypouštěče oxidu uhličitého to není důležité. Omyl. Naše červené krvinky, které přenášejí jednak kyslík ke tkáním a opačným směrem vynášejí oxid uhličitý do plic, se nato dívají evidentně jinak. U nich je možné zcela inhibovat tzv. uhličitý transportéry pomocí derivátu stilbenu označovaného jako DIDS. Ukázalo se, že přidáním tohoto inhibitoru odstraňuje z 90% průchodnost membrány červenýchrvinek pro oxid uhličitý. Zasažen byl zřejmě opět kanál pro vodu, akvaporin 1. A tak značná část oxidu uhličitého prochází membránou našich červenýchrvinek právě tímto kanálem.

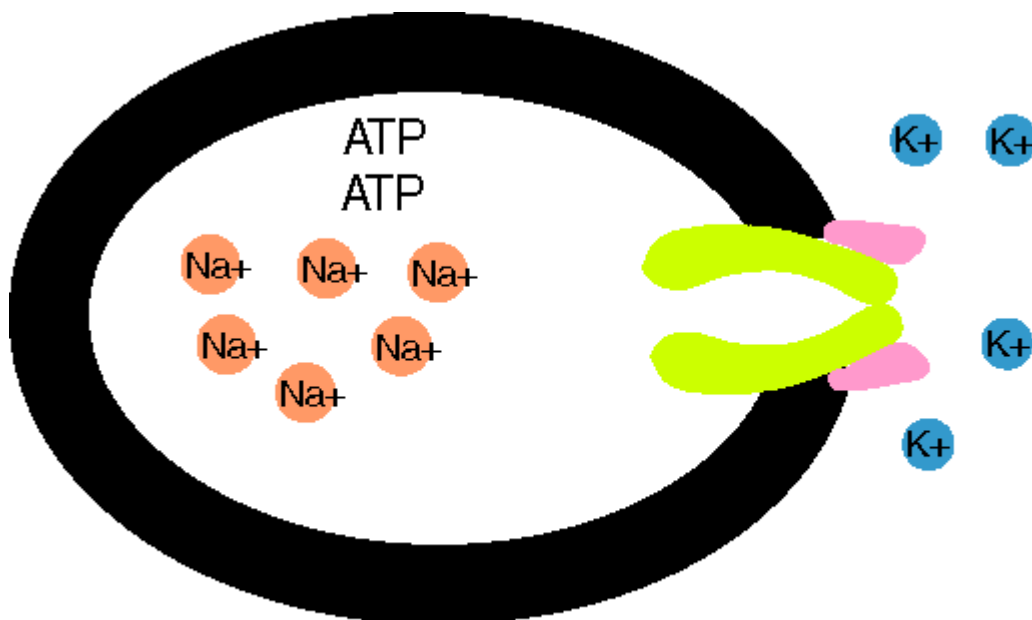
Je ale pozoruhodné, že podobné iontové kanály pro plyny byly nalezeny i v membránách bakterií, které pohlcují vzdušný dusík v kořenových hlízách luštěnin a dávají ho k dispozici pro další metabolické využití. Do těchto bakterií se naopak nesmí dostat vzdušný kyslík. Ten by blokoval enzym nitrogenázu, která je pro fixaci dusíku nezbytná. Jinými slovy, membrána těchto bakterií *nemůže* být volně propustná pro všechny plyny, ba naopak - není volně propustná pro žádný plyn!. Dusík a amoniak, které mají být lapeny, zřejmě procházejí přes bakteriální membránu opět specifickými kanály. Ty mají v tomto případě všechny rysy jiného „vodního“ kanálu nazývaného nodulin 26.

Takže - minimálně dva z rozhodujících procesů na nichž závisí náš život, konkrétně přenos plynů v červených krvinkách a fixace vzdušného dusíku pro stavbu všeho živého nejsou jen jednoduché difusní procesy. Spíše jde o další z mnoha pečlivě vyladěných membránových systémů, které rozmetávají mýtus o samovolném vzniku buněčné membrány kolem koacervátů jako pouhé jednoduché fyzikálně-chemické fázové bariéry.

Prostup iontovými kanály. Ionty a voda prostupují přes membránu bílkovinnými kanálky, otvíranými napětím, chemickým ligandem, G-proteiny nebo fyzikálními vlivy (fotony, mechanicky aj.). Někdy se velikost transportu přes membránu reguluje syntézou a zvýšením **počtu transportních bílkovin**

AKTIVNÍ TRANSPORT

Probíhá **proti** elektrochemickému gradientu, což vyžaduje **přísun energie**. Všude přítomná $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP-áza (**sodnodraselná pumpa**) přispívá ke klidovému rozložení K^+ a Na^+ iontů po obou stranách membrány. Již na počátku tohoto století bylo ukázáno, že srdeční a svalové buňky, na nichž vznikají akční potenciály v důsledku přesunu sodíku a draslíku, ztrácejí postupně část svého intracelulárního draslíku a ten je nahrazen sodíkem. V padesátých letech byl demonstrován transportní mechanismus, který tuto funkční „únavu“ odstraňuje a především prof. Skou (Nobelova cena 1997) vytvořil koncepci sodné pumpy, tj. systému schopného přenášet současně Na^+ a K^+ přes buněčnou membránu za využití energie intracelulárního ATP. Transportuje Na^+ mimo buňku a K^+ do buňky. Energetická spotřeba vysoká, až **1/3 energie** buňky. Tento „dobíječ buněčného akumulátoru“ je membránový protein s ATPázovou aktivitou, má dvě podjednotky, větší α (100 kD) a menší (regulační, 38 kD) β . Vyskytuje se ve formě heterotetradimeru (2 α a 2 β). **1 molekula ATP** hydrolyzována na **1 molekulu ADP**. Získaná energie umožňuje transport 3 Na^+ iontů **ven** a současně 2 K^+ iontů **dovnitř** buňky. Má tedy **elektrogenní efekt** (činí klidový KMP asi o **10 mV negativnějším**). Přesouvá poměrně pomalu **150-600 iontů Na^+** a trochu méně K^+ iontů (o kolik?) a **za sekundu** přes μm^2 membrány. Z vnější strany je inhibovatelná ouabainem (gamma strofantidinem) a dalšími srdečními glykosidy (digitoxin z náprstníku) a o vnitřní ATP vazebné místo kompetuje vanad (ve formě vanadičnanu).



Jinými aktivními systémy jsou např: **$\text{Mg}^{2+} - \text{ATPáza}$** v mitochondriích, **$\text{Ca}^{2+} - \text{ATPáza}$** ve svalových vláknech, stěvních a jiných epitelech. **$\text{H}^+ - \text{ATPáza}$** v buňkách žaludeční sliznice.

SPŘAŽENÝ TRANSPORT

Je sám o sobě **pasivní**, ale je spřažen s jiným energii spotřebovávajícím systémem. Týmž směrem je označován jako **symport**, opačným směrem jako **antiport**.

SYMPORT Na^+ , GLUKÓZY A AMINOKYSELIN

Transportní protein přenáší molekulu cukru do buňky. energii poskytuje **koncentrační a potenciálový gradient sodíku**, . S jedním Na^+ - jedna molekula glukózy, v poměru 1:1.

Známe pět různých symportních mechanismů pro jednotlivé aminokyseliny, z nichž některé jsou závislé a jiné nezávislé na gradientu Na^+ .

ANTIORT

Příkladem je Ca^{2+} a Na^- **antiport**. Energie pro přenos jednoho Ca^{2+} ven je dodána transportem tří Na^+ dovnitř. Energii dodává na jiném místě membrány vznikající **koncentrační a elektrický gradient Na^+** .

ENDOCYTÓZA A EXOCYTÓZA

Řada látek nemůže pronikat ani lipidovou dvouvrstvou, ani transportními proteiny (proteiny, cholesterol a neuropřenašeče). Prostupují uzavřeny do **transportních vezikulů (měchýřků, váčků)**.

EXOCYTÓZA. Transportní vezikly přicházejí do kontaktu s plasmatickou povrchovou membránou - **vzájemně splnou lipidové složky** obou membrán, "**otevře**" se měchýřek do extracelulárního prostoru a vyteče obsah, např. hormon nebo neuropřenašeč (acetylcholin, glutamát, GABA aj.).

ENDOCYTÓZA. Při obráceném procesu - **endocytoze**, se plasmatická membrána **vchlipuje** do buňky a vtahuje extracelulární tekutinu a některé makromolekuly. Vchlipování se účastní pomocná, chaperonová molekula **klatrinu**, která pokrývá svými hranatými ploškami vchlipený měchýřek a provází ho dále. Není-li klatrin, účastní se v některých membránových doménách (kaveolách) vchlipování membrány **kaveolin**. **Exocytóza a endocytóza** potvrzují, že membrána je dynamická organela, jsou známé i její „vlnité“ pohyby a samozřejmě i stupeň její tekutosti, fluidity.

FLUIDITA. Fluidita čiže tekutost membrány je vágní pojem. Přesnější je její charakterizace alespoň dvěma biofyzikálními parametry - stupněm uspořádanosti (order parametr) a rotačně-relaxačním časem nějaké fluorescenční sondy, snadnost jejíhož pohybu v membráně se měří spektrofluorimetricky. Je jasné, že se bílkoviny v membráně mohou pohybovat: v její **rovině** pomocí difuze [mikrometry (μm) za minutu], **rotují** kolem některé ze svých os (milisekundy), rázně mění koformaci (na dobu řádově v ms, příkladem je otevření iontových kanálů), části polypeptidových molekul (segmenty) v membráně se „chvějí“ v řádu ns až ps (nano- až pikosekund).

KLIDOVÝ MEMBRÁNOVÝ POTENCIÁL (KMP)

Membránový potenciál je základní fyzikální parametr naprosté většiny živých buněk, snad jej lze ztotožnit s biblickým duchem života (hebr. ruah), který po smrti opouští tělo a vrací se k Tvůrci v souladu s 2. termodynamickým zákonem. Nejde o duši (hebr. nefěš, ř. psyché), která je z biblického hlediska smrtelná a je vlastně ekvivalentní pojmu život (člověk je duše, 1. Mojžíšova 2:7 aj). Je podmíněn 1. **odlišnou prostupností (permeabilitou)** plasmatické membrány pro jednotlivé ionty, t.j. otevřenými iontovými kanály pro některé ionty (K^+ , Cl^-) a zavřenými pro jiné (Na^+ , Ca^{2+}) 2. **koncentračními rozdíly** iontů na obou stranách a 3. v malé míře i **aktivními** přenašečovými systémy, pumpami, jestliže jsou **elektrogenní**.

Princip vzniku KMP je tento: K^+ ionty (aktivně akumulovány v buňkách Na,K-ATPázou), difundují podle svého koncentračního gradientu ven, zatímco nedifuzibilní komplementární anionty (A^- , např. ATP, GTP, isethionát, kreatinfosfát, aminokyseliny aj.) zůstávají uvnitř buněk. Vzniká malý potenciálový rozdíl, způsobený malým nadbytkem kationtů vně buňky (+) a aniontů uvnitř buňky (-). Pohyb hlavního extracelulárního aniontu, Cl^- do buňky je omezen elektrickým gradientem (elektronegativita uvnitř buňky). KMP je -30 (u malých neuronů) až -90 (svalová vlákna) a závisí především na koncentračním gradientu K^+ a Cl^- a na vodivosti kanálů pro K^+ a Cl^- .

Z výše zmíněných mechanismů je pro vznik KMP nejdůležitější pasivní difúze. Na KMP se podílejí ještě dva méně elektrogenně významné procesy - povrchový náboj molekul a iontů na každé straně membrány a činnost aktivního transportu nabitých molekul a iontů, jestliže je tento transport elektrogenní (např. Na^+-K^+ ATPáza, čili sodnodraselná pumpa).

V klidu je u dráždivých buněk membrána dobře propustná pro draselné ionty, procházející hlavně jedním typem iontového draselného kanálu, který není příliš napětově závislý (dovnitř směřující usměrňovač, inward rectifier). Na klidovém membránovém potenciálu se účastní i ionty a kanály chloridové, což je typické pro kosterní svalové buňky a některé druhy centrálních neuronů.

Na modelové buňce (obr.1) je vidět, že uvnitř buňky je draslík, sodík, chloridy a celá řada objemných aniontů (A^-) jako jsou ATP, argininfosfát, kreatinfosfát, isethionát, peptidy a aminokyseliny. Buňka je v roztoku s Na^+ , K^+ a Cl^- ionty. Uvnitř buňky jsou kladné náboje K^+ iontů v elektrické rovnováze se zápornými náboji A^- a Cl^- . Je to proto, že extracelulární i intracelulární

prostředí musí být **elektricky neutrální**. Nemůže existovat např. roztok jen chloridových aniontů. Jejich záporné náboje musí být vyrovnány stejným množstvím kladných nábojů, např. Na^+ , K^+ nebo H^+ (=HCl). Dále, buňka musí být v osmotické rovnováze, jinak by voda tekla z místa své vyšší koncentrace do nižší (ředila by iontově silnější prostředí) a buňka by se buď smršťovala, nebo zvětšovala až do ustavení osmotické rovnováhy (ekvilibria). Té je obecně dosaženo, když jsou si rovny celkové koncentrace všech solutů (osmoticky aktivních rozpuštěných částic) na obou stranách membrány.

Nejprve popišme situaci, kdy je membrána propustná jen pro K^+ . Protože je nitrobuněčná koncentrace K^+ vysoká (100 - 150 mM, zde 117 mM) oproti 3 mM vně, mají K^+ ionty tendenci k difúznímu pohybu do místa nízké koncentrace, tj. ven z buňky. Jakmile se kladné K^+ ionty počnou pohybovat draslíkovými kanály ven, vzniká rozdíl nábojů mezi oběma stranami membrány, neboť komplementární A^- nemohou provázet z buňky unikající K^+ . Vnitřek buňky začíná být tedy záporný vzhledem k vnějšku. Tento vznikající potenciální rozdíl začne brzdit pohyb K^+ iontů ven na základě Coulombova zákona o přitažlivosti záporně nabitých částic či polí, až se K^+ přesun zastaví. Dochází k dynamickému rovnovážnému stavu, elektrochemické rovnováze pro draslík, kdy je vyrovnána difúzní síla ženucí K^+ z buňky po koncentračním spádu opačnou silou, rozdílem potenciálů, bránícím tomuto pohybu. Jak velký je membránový potenciál (přesněji rozdíl elektrických potenciálů na obou stranách membrány), který je zapotřebí pro vykompensování difúzního tlaku za daných koncentrací vně a uvnitř a pro ustavení rovnováhy? Potenciál, jenž se ustálí např. mezi dvěma různými koncentracemi K^+ na membráně propustné jen pro draslík se nazývá rovnovážný potenciál pro K^+ (označovaný jako E_K nebo někdy V_K) a je vyjádřen Nernstovou rovnicí, v níž jde o úměru logaritmickou vzhledem ke koncentračnímu rozdílu:

$$E_K = RT/zF \ln [\text{K}^+]_o/[\text{K}^+]_i \quad (1)$$

kde R = plynová konstanta (8,31 joulu/mol), F = Faradayův náboj (96 500 coulombů, což je elektrický náboj, který obsahuje 1 mol monovalentního iontu), T = stupně Kelvina, z = valence iontu, o nějž jde, s patřičným znaménkem (pro $\text{K}^+ = +1$, pro $\text{Cl}^- = -1$). Nernstova rovnice je zvláštní případ obecného Boltzmanova zákona, který udává vztah mezi molekulární koncentrací látky v určitém místě k potenciální energii molekuly (iontu) v tomto místě. Výraz RT/zF má rozměr voltů a při tzv. pokojové teplotě 20 °C (293 °K) se rovná 25 mV. Převedením logaritmu na dekadický (násobením 2,306) nabývá rovnice formy

$$E_K = (58 \text{ mV}) \log [\text{K}^+]_o/[\text{K}^+]_i \quad (2)$$

Při poměru koncentrací K^+ vně a uvnitř např. 10 : 1 (a kdy je $\log [\text{K}^+]_o/[\text{K}^+]_i$ rovno 1), je E_K 58 mV (vnitřek záporný). Pro savce a jejich fyziologickou teplotu 37 °C je E_K při poměru koncentrací draslíku 1 : 10 vyšší, ne 58, ale 61 mV. V našem modelu (obr. 1) je poměr koncentrací 1 : 30, což vede k hodnotě $58 \log (1/30) = -85$ mV. Rovnovážný potenciál lze také jinak charakterizovat jako potenciál, při němž neteče pasivně iontovými kanály žádný proud - ani z buňky, ani do buňky. Někdy se také označuje jako potenciál reversní ($E_K = E_{\text{rev}}$) protože na jeho úrovni se mění směr proudu přes membránu; v případě draslíku teče K^+ proud ven při kladnějších hodnotách MP než je E_K a dovnitř, jestliže buňku uměle „hyperpolarizujeme“ na zápornější potenciál, než je E_K . Rovnovážný potenciál lze vypočítat pro každý elektrogenní ion za situace, kdy by byla membrána pro tento ion ideálně propustná (t.j. pohyblivost iontu v otevřeném kanálu by byla stejná jako ve vodě).

Druhý hlavní elektrogenní ion Cl^- prochází naproti tomu z extracelulárního prostoru do buňky, ale protože je nabit opačně, přispívá k téže standardní polarizaci membrány, kdy je minus uvnitř. Také pro chloridové anionty je možno napsat Nernstovu rovnici

$$E_{\text{Cl}} = RT/zF \ln [\text{Cl}^-]_o/[\text{Cl}^-]_i \quad (3)$$

a protože z je záporné, $E_{\text{Cl}} = -58 \log [\text{Cl}^-]_o/[\text{Cl}^-]_i$ neboli díky pravidlům logaritmování $E_{\text{Cl}} = +58 \log [\text{Cl}^-]_i/[\text{Cl}^-]_o$. Při srovnatelně stejně vysokých propustnostech klidové membrány pro Cl^- a K^+ platí v ekvilibriu rovnost příspěvku obou iontů:

$$RT/zF \ln [K^+]_o/[K^+]_i = - RT/zF \ln [Cl^-]_o/[Cl^-]_i \quad (4)$$

Po zjednodušení dostáváme vztah známý jako Gibbsova - Donnanova rovnováha

$$[K^+]_o \cdot [Cl^-]_o = [K^+]_i \cdot [Cl^-]_i \quad (5)$$

Jinými slovy, pro elektroneutralitu musí být celkové množství kationtů na jedné straně rovno celkovému množství aniontů na téže straně. Celkové množství difuzibilních aniontů v prostředí obsahujícím nedifuzibilní anionty je nižší a množství difuzibilních kationtů vyšší než extracelulárně. Osmotický tlak je na straně obsahující proteinové anionty nepatrně vyšší.

Účast jednotlivých iontů na výsledném klidovém membránovém potenciálu (E_m) je dána nejen poměrem koncentrací, ale poměrem jejich propustností, což vyjadřuje komplexní Goldman-Hodgkin-Katzova rovnice, kde jsou zavzaty poměrné propustnosti P vztažené k $P_K=1$.

$$E_m = 58 \log \frac{P_{Na} [Na^+]_o + P_K [K^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_{Na} [Na^+]_i + P_K [K^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o} \quad (6)$$

Např. pro obří vlákna sepie je $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0,01 : 0,5$. Je zřejmé, že klidová propustnost pro Na^+ je zpravidla stokrát nižší než pro K^+ (jen nepatrný počet Na kanálů se v klidu náhodně otevírá). Pro Cl^- je propustnost vlákna sepie asi poloviční.

U mnoha typů nervových buněk je E_{Cl} (rovnovážný potenciál pro chloridy) negativnější než klidový membránový potenciál MP a otevření dalších chloridových kanálů působením GABA nebo glycinu membránu hyperpolarizuje, což vede ke vzniku inhibičního postsynaptického potenciálu (IPSP), který působí inhibičně (viz dále). Je-li $E_{Cl} = KMP$, pak GABA a glycin KMP nehyperpolarizují, ale stabilizují a tím snižují účinnost případných depolarizačních excitačních synaptických proudů.

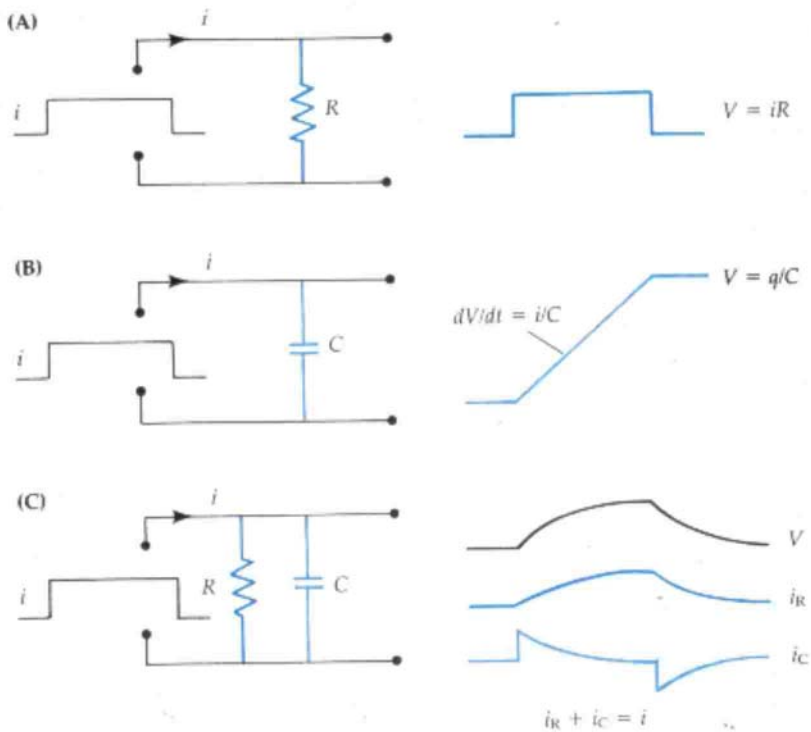
KABELOVÉ VLASTNOSTI BIOLOGICKÝCH VODIČŮ

S jistým zjednodušením lze říci, že nervový systém je schopen pouze dvou typů elektrických signálů:

1. **LOKÁLNÍ POTENCIÁLY NEBO PROUDY**, které mohou být gradované, stupňované, ale šířící se s úbytkem. Fyziologicky k nim patří **generátorové nebo receptorové potenciály** na sensorických zakončeních. Těmi reagují příslušná zakončení na sílu podnětu a všechny možné druhy energie (mechanická při ohnutí lokte či vlásku v Cortiho orgánu nebo tepelná se mění na elektrickou, kterou kabely uvnitř nás mohou přenášet. Na synapsích je lokálním potenciálem či proudem **(post)synaptický potenciál** (proud), stupňovaný podle počtu vyloučených kvant neuropřenašečů. Je inhibiční (hyperpolarizuje po několik ms postsynaptickou membránu hlavně otevíráním Cl kanálů) nebo aktivační (depolarizuje otevíráním Na kanálů, ebo společných $Na-K$ kanálů)
2. **AKČNÍ POTENCIÁLY**, impulsy, aktivně se udržující otevíráním Na (u nižších živočichů často i Ca) kanálů.

Lokální potenciály lze přirovnat k Morseovým značkám, přenášené v 19. století podvodními kabely mezi Evropou a Amerikou v 19. století: Byly zkreslené díky kapacitě tsíciokolometrových kabelů, která část náboje signálu vázala a snižovaly se, protože velikost, amplituda značky klesala se vzdáleností v důsledku špatné izolace. Přesně stejné principy pokažení platí pro kabely uvnitř nás, axony a dlouhá svalová vlákna. Víme, že kapacita kondensátoru je tím větší, čím je dielektrikum mezi dvěma vodiči užší a dielektricky kvalitnější (nevodivé). Vodiči v našem případě jsou intracelulární a extracelulární tekutina a dielektrikem (isolační vrstvou) je cca 7 nm tenká buněčná membrána.

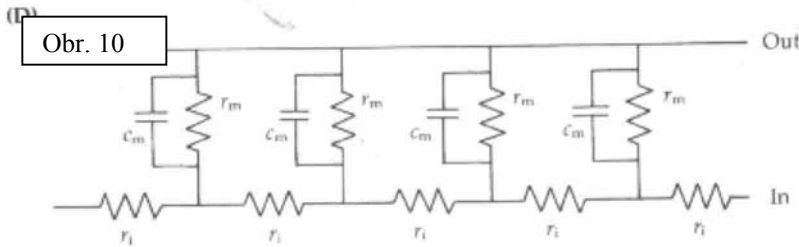
S určitou rychlostí, jejímž vyjádřením je tzv. **časová konstanta τ** , se při aplikaci pravouhlého pulsu tento kondensátor **v určitém místě** nabíjí. Proto se napěťová forma pulsu mění z pravouhlé na postupně rostoucí po zapnutí pulsu a klesající po jeho vypnutí. Toto nabíjení buněčného



kondensátoru zkresluje (zpomaluje a zmenšuje) velmi rychlé pulsy, jakými jsou akční a často i synaptické potenciály. Proto je τ dobré znát pro konkrétní studovaný neuron či jinou dráždivou buňku. Tot' první parametr pasivních vlastností biologických vodičů.

Parametr druhý, prostorová konstanta **lambda** λ udává, kam až může dospět pasivně, bez zesílení, signál **podél axonu** či svalového vlákna. Vždy dochází k poklesu až vymizení a proto hovoříme o šíření signálu s úbytkem, dekrementem. Prostě část proudu postupně uniká z vnitřku axonu membránou ven a stále méně se ho tedy šíří vnitřkem axonu dále.

Důvodem je špatná isolační schopnost membrány: Iontové kanály v membráně by měly být v klidu všechny zavřené a lipidická dvojvrstva by měla dobře izolovat. Ale jednak jsou otevřeny různé kanály pro K a Cl (určují selektivní propustnost a klidový membránový potenciál, bez nich by nebyl) a nadto se spontánně otevírají



Obr. 10

kanály řízené napětím (Na, K, Cl, Ca) a kanály pro neuropřenašeče (receptory) a to i bez přítomnosti těchto neuropřenašečů-ligandů. Lipidová dvojvrstva, ve které jsou bíkoviny zanořeny, také projevuje díky své fluiditě občas tendenci k zvýšené propustnosti pro vodu a ionty, nehledě už na přítomnost samotných kanálů pro vodu, akvaporinů. Všechny tyto faktory působí ono nežádoucí leč nutné snížení elektrické isolační schopnosti membrány. Proto podél axonu napěťová odpověď membrány na aplikovaný (pochopitelně podprahový) proudový puls klesá se vzdáleností tím více, čím je odpor membrány v klidu menší. Také záleží na vnitřním odporu axonu a jeho průměru, jak snadno se proudový puls může pasivně šířit podél vodiče. Vodiče o velkém průměru, jako obří axony sepií (1 mm), kladou podélně proudu odpor mnohem menší a proto ho relativně více zůstává uvnitř a méně utíká membránou do okolí. Ve svém důsledku to vede i k urychlení vedení. Druhou cestou zlepšení a v důsledku toho i urychlení vedení (a to z řekněme 0,5 m/s až na pověstných 100 m/s je vznik dokonalejší izolace. Ta je zlepšena navinutím mnoha vrstev membrány gliové buňky (oligodendrocytů v CNS a Schwannovy buňky v periférii) do tvaru myelinových pochev mezi holými Ranvierovými zářezy. Proud neuniká tlustým myelinem ven a je nucen „přeskočit“ poměrně nezeslaben do dalšího, často až 1-2 mm vzdáleného Ranvierova zářezu, kde je zesílen otevřením Na kanálů a vznikem akčního potenciálu, respektive proudu (zesílení, šíření bez úbytku čili dekrementu). Vraťme se ale k pasivním kabelovým vlastnostem a odvodme si ony dvě základní konstanty.

1. Časová konstanta τ (nabíjení buněčného kondensátoru)

Výchozí budiž Ohmův zákon, kdy napětí U (řekněme tlak vody v potrubí) roste, když roste proud (I , nebo i) a také roste, když je mu do cesty postaven větší odpor R (tenčí hadičkou teče menší proud vody) a naopak, jak říkal Švejk strážmistrovovi Flanderkovi v Putimi.

Napětí klesá, je-li sucho a vodovodem teče méně proudu, nebo klade-li vodič (potrubí) menší odpor (je-li průměr potrubí zvětšen, jako jsou obří nervová vlákna u bezobratlých, sepie, koryšů aj.).

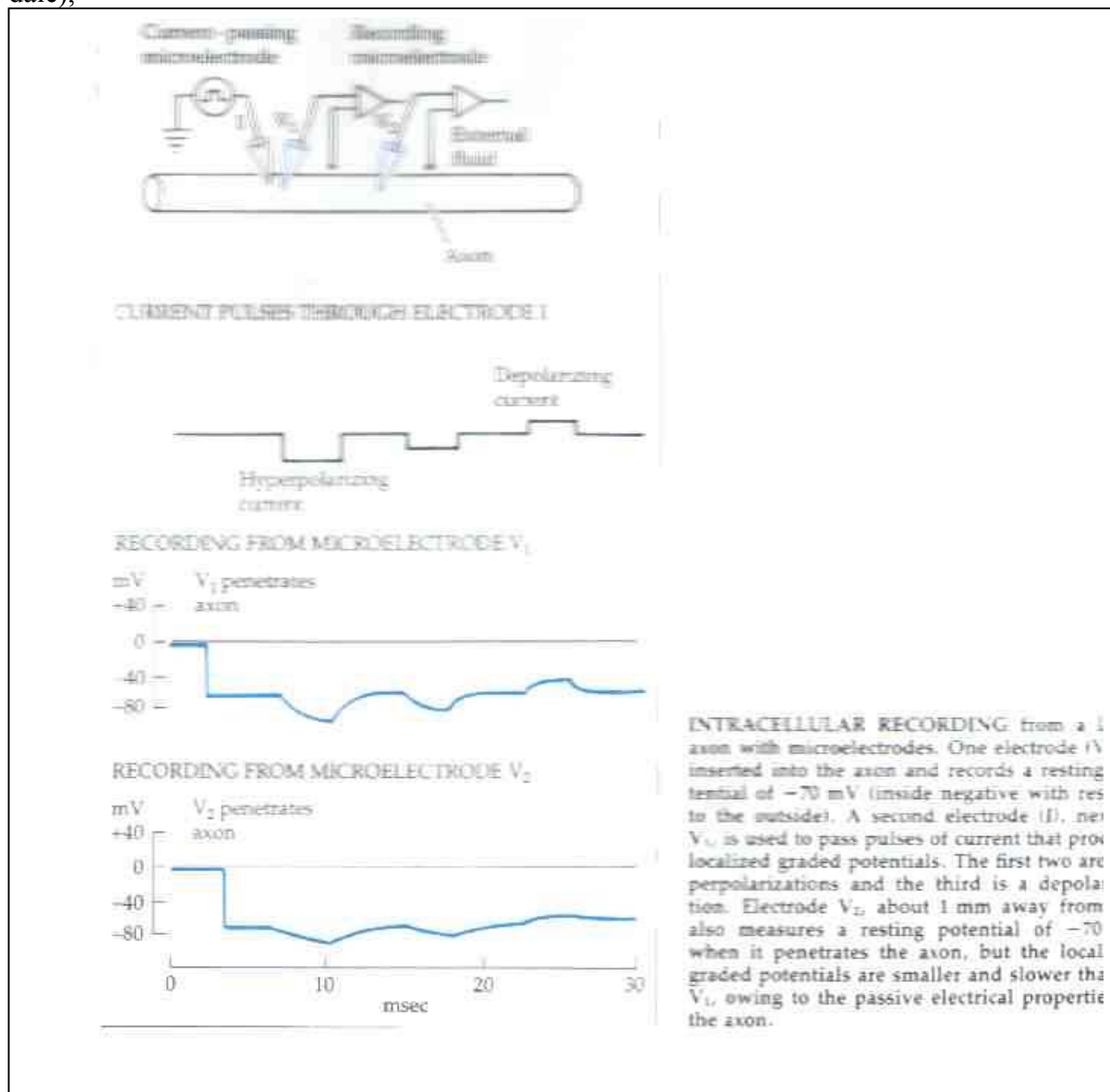
$$V = I \cdot R$$

Kdyby byla membrána jen ohmickým odporem, pak by platila varianta A z obr. 10. Představme si, že jsme do buňky pod mikroskopem pomocí mikromanipulátoru zavedli (jaksi se bráníme pojmu zapíchlí, ale je skoro přesnější) dvě skleněné mikroelektrody těsně ($< 5 \mu\text{m}$) vedle sebe do vlákna. Jednou aplikujeme proudový puls o známé hodnotě v ampérech, řekněme 10 mA a druhou snímací elektrodou v tomtéž místě změříme napěťový puls.

Proudový puls i (aplikovaný jako obdélník zleva) by vyvolal tvarově nezakreslenou odpověď V přes membránový odpor R (obdélník vpravo) a platilo by jednoduše, že

$$V=iR.$$

Protože známe velikost aplikovaného proudu, můžeme zjistit odpor, zde zvaný **vstupní odpor R_i** . Je-li např. proudový puls $1 \mu\text{A}$ ($1 \times 10^{-6} \text{ A}$) a vzniklé napětí odečtené na osciloskopu nebo vyhodnocovacím programem, (např. pCLAMP od Axon Instruments) je 10 mV ($1 \times 10^{-2} \text{ V}$) pak $R_i = V/I = 1 \times 10^4 \Omega$, neboli jeden kiloohm. (Předběhneme a konstatujeme, že jestli budeme na kabelu podobné buňce -jako je svalové či nervové vlákno- postupně přepichovat snímací elektrodu dál od proudově aplikační elektrody, velikost této pasivní napěťové odpovědi bude exponenciálně klesat, právě díky nikoliv nekonečně velkému odporu membrány, protože část proudu vyteče z vodiče přes tento odpor. Exponentou poklesu je druhá veličina pasivního šíření prostorová konstanta λ , viz dále),



Obr . 10.

Nyní k průběhu pulsu. Pravoúhlo nebo napěťovou odpověď nečekáme, neboť tenká membrána je dielektrikum a chová se jako kondensátor,

t.je schopna vázat určitý náboj a měnit ho (nabíjet se či vybíjet) při aplikaci elektrického pulsu. Proto puls nastupuje i končí oblou křivkou, exponenciálou.

Druhým konstatováním proto budiž, že membrána je kondensátor. Kapacita buněčného kondensátoru C (angl. capacitor) je definována jako množství elektrického náboje Q (v koulombech) nahromaděného v čase na deskách kondensátoru (z obou stran membrány), když je spojíme se dvěma póly nějakého zdroje proudu. Vzniká přitom kapacitní proud

$$I_c = dQ/dt$$

Kdyby byla membrána jenom (nekonečně velký) kondensátor, pak by platil případ B z obr. a po celou dobu trvání pravoúhlého proudového pulsu by rostlo napětí na membráně, tak, jak by přijímala náboj. Napětí (V) by rostlo s rychlostí, danou vztahem

$$\frac{dV}{dt} = \frac{i}{C_m} \quad \text{neboli} \quad i = C_m \frac{dV}{dt}$$

Skutečností ale je, že membrána ve svém náhradním elektrickém schématu má paralelně zapojen jak kapacitu, tak odpor (případ C na obr.). To znamená, že proudový puls sice nabíjí kondensátor rychlostí i/C , ale současně určitá jeho část teče přes odpor. Tím se nabíjení kondensátoru částečně zkratuje a rychlost nabíjení se zpomaluje. Nakonec, při delším pulsu, teče proud už jen přes odpor a výsledná velikost napěťové odpovědi (pravý puls V na obr., část C) je dána jen odporem podle známého ohmického $V = iR$. Při vypnutí pulsu se kondensátor postupně vybíjí, stejnou rychlostí, jako se nabíjí. Je pochopitelné, že tato rychlost už nezávisí jen na kapacitě, jako v případě B, ale i na R a že obě veličiny se podílejí na **exponenciálním** nabíjení a vybíjení za toku proudů kapacitního (i_c) a ohmického přes odpor (i_r), jak vyplývá z následujících vztahů, elektrotechnikům jistě bližších než biologům:

Proud je vlastně pohyb náboje Q v čase t a ampér je definován jako koulomb za sekundu

$$I = dQ/dt$$

Celkový proud je součtem proudu ohmického přes odpor a kapacitního proudu: $i(t) = i_r + i_c$

$$* i_r = V_m / R_m$$

$$* i_c = C_m \cdot (dV_m/dt)$$

$$* i(t) = V_m/R_m + C_m \cdot (dV_m/dt)$$

$$V_m = i(t) \cdot R_m (1 - e^{-t/\tau})$$

$$\tau = r_m \cdot C_m$$

Jinými slovy (či symboly):

$$V = iR (1 - e^{-t/\tau})$$

Kde t je doba od počátku pulsu a exponenciální konstanta τ je produktem oněch dvou veličin na membráně, odporu a kapacity a nazývá se časová konstanta τ exponenciálního nabíjení daného vodiče.

$$\tau = R \cdot C$$

Je to doba, za kterou po aplikaci pravoúhlého proudu přes membránu dosáhne velikosti $(1-1/e)$ výsledného potenciálového pulsu, prakticky asi 63%. Při vypnutí platí totéž, V klesá exponenciálně se stejnou rychlostí a tedy i časovou konstantou.

Na předchozím obr. (C) jsou vidět ještě další důsledky této situace. Právě jako roste exponenciálně voltáž, musí exponenciálně růst i ohmický proud přes odpor (i_R). Tento proud na počátku začíná z nuly a exponenciálně roste až ke konečné hodnotě i . Opačně je tomu u kapacitního proudu i_C . Ten začíná na svém maximu i a exponenciálně klesá. Po vypnutí pulsu se kondensátor vybíjí přes odpor a chvíli teče stejný kapacitní proud leč opačného znaménka, který exponenciálně klesá k nule.

Příklad 21: Máme zavedeny 2 skleněné mikroelektrody do kulovitého neuronu. Jednou aplikujeme pravoúhlý proudový puls o velikosti 1 mikroampéru, druhou snímáme. Jaký je vstupní odpor celé membrány R , když na osciloskopu odečteme napěťovou odpověď 10 mV?

Jaká je kapacita C membrány ve faradech, je-li τ (časová konstanta) = 5 ms?

Příklad 21 – řešení : Máme zavedeny 2 skleněné mikroelektrody do kulovitého neuronu. Jednou aplikujeme pravoúhlý proudový puls o velikosti 1 mikroampéru, druhou snímáme. Jaký je vstupní odpor celé membrány R , když na osciloskopu odečteme napěťovou odpověď 10 mV? Ohmův zákon (v jednotkách): $A = V / \text{Ohmy}$, Výpočet: $10^{-6} \text{ A} = 10^{-2} \text{ V} / \Omega$.

$$R = 10^4 \Omega$$

Jaká je kapacita C membrány ve faradech, je-li τ (časová konstanta) = 5 ms?

$$\tau = RC ; 5 \text{ms} = 10^4 \Omega \times C$$

$$C = 5 \times 10^{-3} \times 10^{-4} = 5 \times 10^{-7} \text{ F}$$

Toto vše platí pro neuron se zanedbatelnými výběžky, či svalovou buňku ideálně **kulatou**, čiže sférickou. Lze je mít v tkáňové kultuře buď volně se vznášející v roztoku, nebo po aplikaci cytoskeletálních jedů (konkavanalin), kdy svalové vlákno, myotuba, se změní v kuličku (myoball). Ale pro kabelové vodiče je náhradní schéma složitější a obě veličiny, jak membránový odpor tak kapacita, jsou distribuovány podél vlákna, jak ukazuje obr., část D. Pak je nutné znát kapacitu vztaženou na délku (c_m jako F/cm) a na plochu (C_m jako F/cm²), viz dále.

Kapacita se pak vypočte složitěji: $c_m = 2\pi a C_m$, kde a je poloměr vodiče. Časová konstanta je pak dána

$$\tau = r_m C_m$$

Mimo tento parametr τ je pasivní chování vodiče dáno přímo měřeným **vstupním odporem R_i** a prostorovou konstantou λ (viz dále), popisující úbytek v prostoru podél vlákna proudového signálu jeho únikem přes membránu.

Časové konstanty τ jsou u nervů a svalů řádově 1 – 20 ms

Vraťme se ještě ke kapacitě membrány. Jaká je specifická kapacita a jaký náboj Q (a počet iontů) může na sebe vázat?

Kapacita je rovna

$$C = Q/V$$

Má tedy rozměr koulomby [C] na volt což jsou farady [F]. Čím větší je plocha membrány (vlastně plocha desek kondensátoru), tím je také kapacita větší. Proto lze hovořit i o kapacitě vztažené na jednotku plochy (řekněme čtvereční centimetr) a pro různé buňky lze vyčíslit **specifickou** kapacitu jejich membrány C_m , podobně jako např. specifický odpor. Řádově mají nervové membrány kapacitu (pojmout náboj) 1 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$.

Naopak lze říci, že **množství náboje** (Q v koulombech C na cm^2) uschovaného na membráně je určeno velikostí kapacity a nabíjecí voltáží

$$Q = C \cdot V$$

Opět typický příklad: Když má buňka klidový membránový potenciál 80 mV (vnitřek záporný, zde nepodstatné), pak množství náboje Q odděleného membránou o kapacitě $C=1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ bude $Q=(1 \times 10^{-6}) \text{ F}/\text{cm}^2 \cdot (80 \times 10^{-3}) \text{ V} = 80 \times 10^{-9} (\text{C}/\text{V} \times \text{V})/\text{cm}^2$ čiže $8 \times 10^{-8} \text{ C}/\text{cm}^2$.
 Chceme-li vědět, kolika **molům** jednomocných iontů se to rovná, použijeme faktu, že existuje cosi jako Faradayův náboj, známý nám již z Nernstovy rovnice. Je to počet koulombů elektrického náboje v jednom molu monovalentního kationtu, $F=96\,400$.

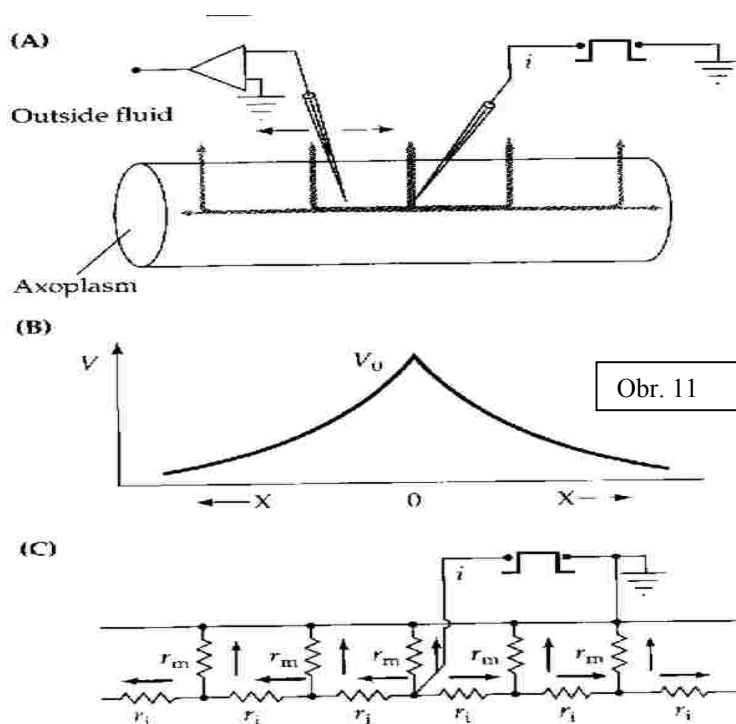
$9,6 \times 10^4 \text{ C} \dots\dots\dots 1 \text{ M}$
 $8 \times 10^{-8} \text{ C} \dots\dots\dots x \text{ M}$
 $x = \text{cca } 8,3 \times 10^{-12} \text{ M}/\text{cm}^2$

A protože v 1 M je 6×10^{23} částic (Avogadrovo číslo) čiže zde iontů, lze vypočítat i jejich **počet vázaný k cm^2 membrány**:

X iontů $\dots\dots\dots 8,3 \times 10^{-12} \text{ M}$
 6×10^{23} iontů $\dots\dots\dots 1 \text{ M}$
 $(8,3 \times 10^{-12}) \times (6 \times 10^{23}) = 49,8 \times 10^{11}$, čili asi **5×10^{11}** iontů na cm^2 membrány

Leč i **prostší způsob** lze použít pro počet iontů vázaných k cm^2 membrány-kondensátoru: Víme-li, kolik je náboj Q jednoho elektronu (který v roztoku přebývá aniontům a chybí naopak kationtům), pak pouhým dělením náboje na membráně ($8 \times 10^{-8} \text{ C}/\text{cm}^2$) tímto jednotkovým nábojem elektronu ($e=1,602 \times 10^{-12} \text{ C}$) získáme počet iontů: **5×10^{11}**

Kabelové vlastnosti neuronu: délková nebo také prostorová konstanta λ



Obr. 11

λ je vzdálenost od místa aplikace proudu, kde poklesne napěťová elektrotonická odpověď na $1/e$, tj. na 0,37 –tinu odpovědi v místě aplikace (V_0). Evidentně záleží na 3 parametrech: odporu vnějšího roztoku r_o , odporu membrány r_m a odporu uvnitř axonu či svalového vlákna r_i . Platí, že λ bude delší, když bude menší únik proudu přes membránu ven. ven, t.j. čím větší bude r_m (ať už zmenšením plochy, nebo vyšším specif. odporem-méně kanálů) a čím menší odpor proudu bude klást vnitřek axonu r_i a okolí r_o .

$$\lambda^2 = r_m / (r_o + r_i), \quad r_o \text{ zanedbáváme } (= 0), \text{ takže}$$

$$\lambda^2 = \frac{r_m}{r_i}$$

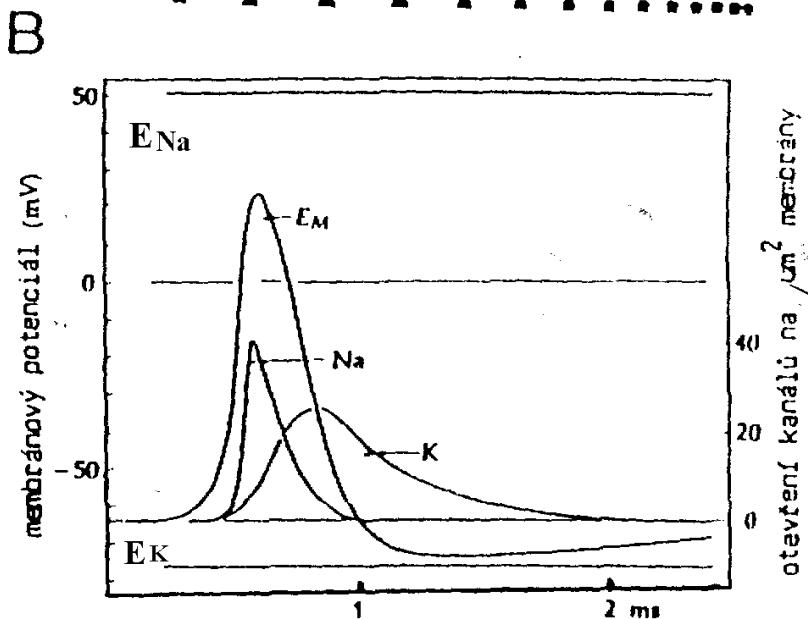
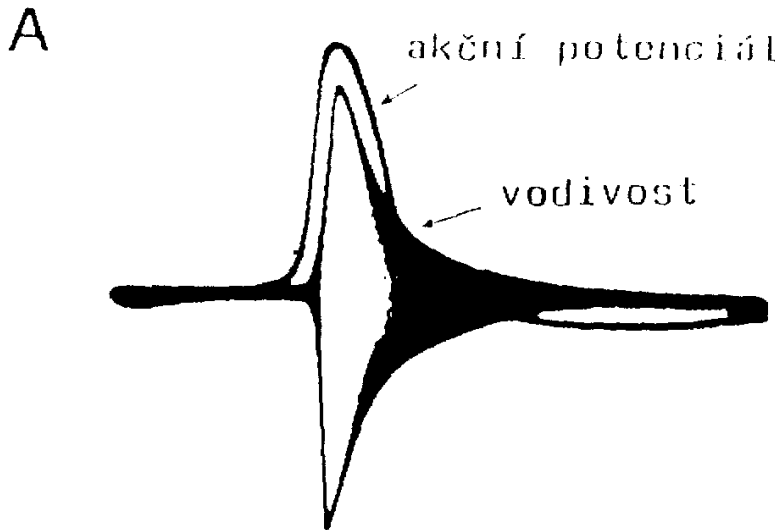
$r_m = R_m / 2\pi a$ kde a je průměr axonu, R_m – specif. odpor membrány (od 1 do 5 $m\Omega cm$, podle počtu klidových K a Cl kanálů).

$r_i = R_i / \pi a^2$ R_i je specifický odpor vnitřku axonu (asi 100 Ωcm)

Dvě strategie zrychlení vedení axonem: snížení r_i zvýšením a (sepie, lambda až 13 mm), nebo zvýšení R_m – myelinem jako mnohem lepším izolantem. V mezinodové oblasti jsou jen nečetné draslíkové kanály, v Ranvierových nodech pochopitelně převládají kanály pro sodné ionty.

AKČNÍ POTENCIÁL

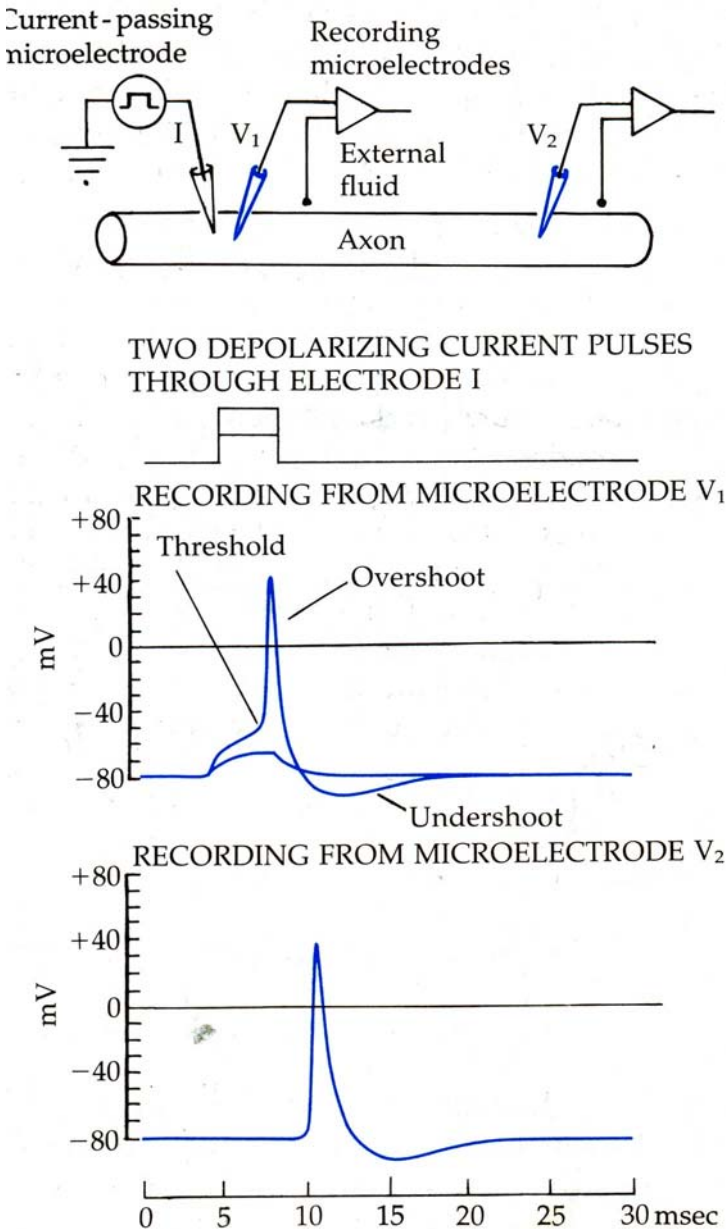
Akční potenciál (AP, vzruch, impuls) je velký, krátký a neměnný signál ("vše nebo nic"), který se šíří podél nervu a dlouhých svalových vláken bez snížení amplitudy.



Opět si připomeneme obr. 2. i s textem.

A - Roku 1939, asi 10 let před formulací iontové hypotézy akčních potenciálů Hodgkinem, Huxleyem a Katzem, ukázali Cole a Curtis, že akční potenciál vzniká v důsledku zvýšené iontové vodivosti. Obrázek z jejich průkopnického experimentu představuje vlnu akčního potenciálu, v jejímž průběhu vzrůstá vodivost membrány obřího axonu sépie. Křivka vznikla rozvážením Wheastonova můstku při vysokofrekvenční sinusovce aplikované přes membránu. Časové značky = ms. 2B. Hodgkin, Huxley a Katz rozdělili celkovou změnu vodivosti, zaznamenanou Colem a Curtisem, do oddělených komponent, které připsali otevření Na^+ a K^+ kanálů. Je patrné, že vlna akčního potenciálu mění původně záporný vnitřek buňky (zde asi -64 mV) na kladný (asi $+25 \text{ mV}$), což je způsobeno otevřením kanálu pro Na^+ . Pravá stupnice udává počet otevřených kanálů na jednotku plochy membrány. Všimněme si časového posunu zvýšené propustnosti pro Na^+ a K^+ a následné hyperpolarizace (negativního následného potenciálu).

Akční potenciál vzniká postupným otevřením nejprve Na^+ (někdy Ca^{2+}) a posléze K^+ iontových kanálů, jestliže je klidový membránový potenciál náhle snížen zhruba o 15 mV (řekněme z -70 mV na -55 mV).



Při této prahové depolarizaci (obr. 12) se otvírají napětově citlivé Na^+ kanály. Sodík vtéká po koncentračním spádu do buňky a snižuje negativní náboj vnitřku. Na vrcholu vlny se polarita uvnitř buňky otáčí na $+20$ či $+30 \text{ mV}$ (hodnota se blíží rovnovážnému potenciálu $E_{\text{Na}} = +50 \text{ mV}$). Tomuto obrácení polarity se také říká přestřelení-overshoot (obr. 12). Akční potenciál je krátkodobý (1-3 ms) a regenerativní-depolarizace otvírá další Na^+ kanály v sousední oblasti, čímž se vlna šíří. Trvání akčního potenciálu je určeno a) spontánní inaktivací, tj. uzavřením Na^+ kanálů a b) otevřením napětím řízených K^+ kanálů, které mají tendenci membránu repolarizovat. Po ukončení vlny akčního potenciálu se klidový membránový potenciál dočasně hyperpolarizuje v důsledku přetrvávající zvýšené propustnosti pro K^+ (obr. 6), což znamená, že po několik dalších milisekund je toto místo membrány nedráždivé (refrakterní fáze). Jakmile vznikne akční potenciál - jakožto vlna opačné polarity, než je v klidu -, vznikají mezi tímto místem a sousedními úseky membrány lokální proudy.

Tyto lokální proudy vybíjejí a depolarizují sousední úsek, což opět vede k otevření Na^+ kanálů, vtoku Na^+ a zvratu polarity tohoto úseku. Tak se akční potenciál šíří podél vlákna. Rychlost vedení akčního potenciálu se zvýší z $0,5$ (u vláken nemyelinizovaných) až na 100 m/s , buď když má vnitřek axonu **větší průměr** a lokální

proudy zasahují do větší vzdálenosti (což je případ "obřích", v průměru milimetrových vláken bezobratlých, např. sépie a raka), nebo když lokální proudy u myelinizovaných nervových vláken vybíjejí a depolarizují membránu v sousedním Ranvierově zářezu, vzdáleném až 1 mm. Akční potenciál se zde šíří **přeskokem, saltatorně**.

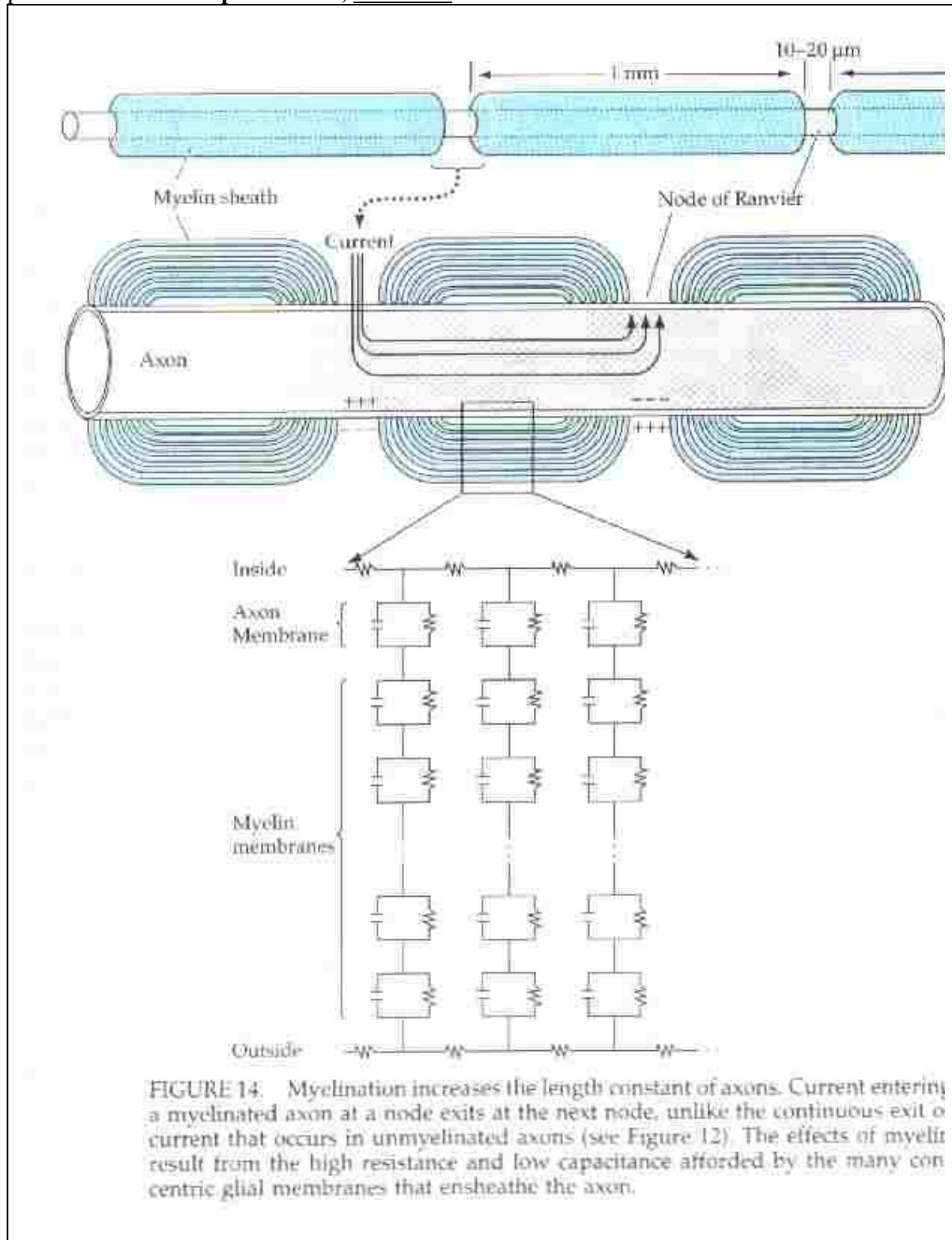


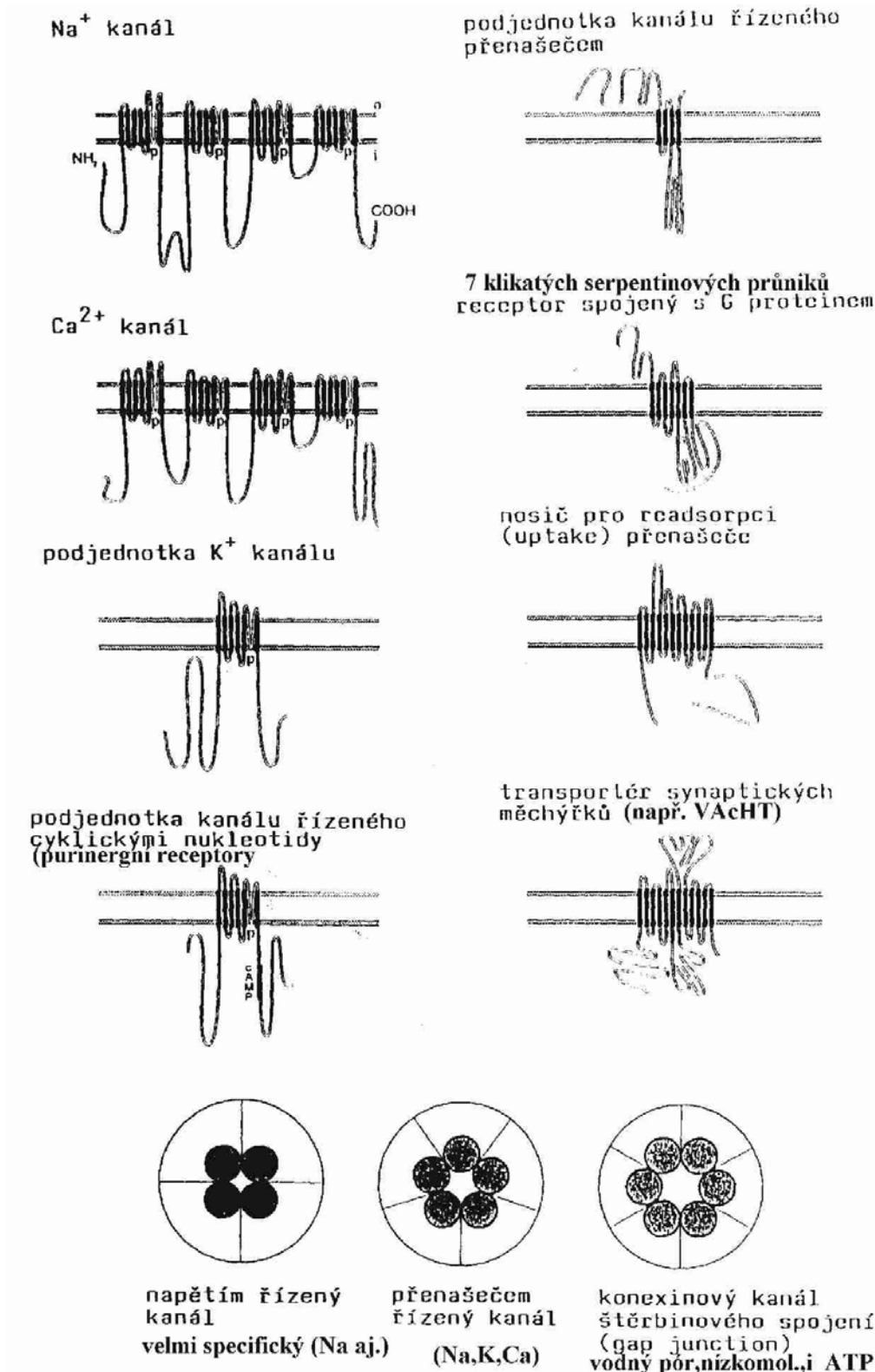
FIGURE 14. Myelination increases the length constant of axons. Current entering a myelinated axon at a node exits at the next node, unlike the continuous exit of current that occurs in unmyelinated axons (see Figure 12). The effects of myelination result from the high resistance and low capacitance afforded by the many concentric glial membranes that ensheath the axon.

obr. 13.

Iontová hypotéza

byla rozšířena a namnoho dalších axonů a na jiné části neuronu, jako je tělo nebo presynaptická zakončení, kde byly nalezeny další kanály,

řídící se stejnými zákony. Např. nervová zakončení a těla neuronů obsahují nejméně 2 typy napětím řízených Ca^{2+} kanálů a celou paletu K kanálů. Jak bude ukázáno dále, otevření Ca^{2+} kanálů v zakončeních při depolarizaci akčního potenciálu je zodpovědné za vtok Ca^{2+} nezbytného pro uvolnění neuroprénašeče ze synaptických měchýřků (exocytózu). Nadto byly kanály a iontové pumpy podobné nervovým nalezeny i ve svalových a srdečních buňkách a vlastně téměř ve všech buňkách a buněčných organelách. Biofyzikální metody (mikroelektrodová měření a analýza membránových proudů a šumů), analytický přístup a celkový koncepční rámec autorů iontové hypotézy byly natolik přesné, že jejich pokračovatelé (Armstrong, Hille, Stevens, Numa, Neher, Sakmann aj.) měli dobrý základ pro následující molekulární analýzu nervové signalizace.



Obr. 6. Struktura některých bílkovin, které řídí iontové kanály a synaptické procesy. Schéma ukazuje transmembránovou topologii některých iontových kanálů, neuropřenašečových receptorů a transportérů. Jestliže pro Na⁺ a Ca²⁺ každá znázorněná podjednotka tvoří iontový kanál, v případě K⁺ a neuropřenašečových kanálů vytvářejí funkční pór 4 (nebo 5, ACh receptor) identických nebo velmi podobných podjednotek (homo- nebo heterooligomerní komplex). o - vnější strana, i - vnitřní strana. Dole: schematické usřádání 4, 5 nebo 6 podjednotek (příp. jedné s několika transmembránovými průniky), které tvoří postupně větší póry. Tetramerem obvykle prochází 1 ion s vysokou selektivitou a pentamer vede např. Na⁺, K⁺ a Ca²⁺ (nikotinový ACh a NMDA receptor). Nejméně specifický je hexamer, tvořený podjednotkami se

4 transmembránovými průniky (konexiny). U štěrbinových spojení na elektrických synapsích (rak), mezi svalovými buňkami srdce (syncytium), beta-buňkami pankreatu a mezi některými neurony procházejí hexamerovými kanály nejen malé kationty a anionty, ale i řada druhých posílů a intermediálních metabolitů. Nikoliv však bílkoviny a nukleové kyseliny.

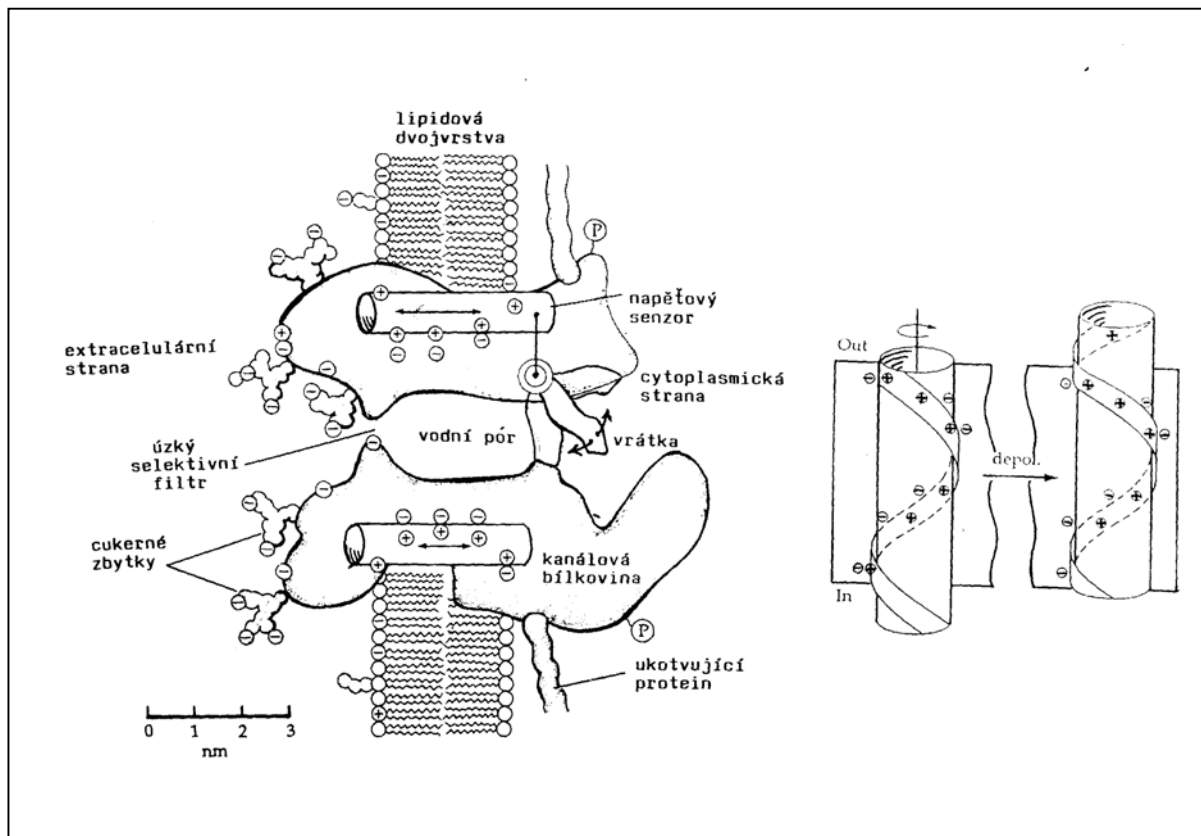
MOLEKULÁRNÍ PODSTATA DRÁŽDIVOSTI-NAPĚTÍM ŘÍZENÉ IONTOVÉ KANÁLY

Vodivost otevřených iontových kanálů neboli jejich "výkon" je určován strukturou kanálu, polaritou iontů, jejich koncentrací, velikostí a hydratací (obr. 4). Iontové kanály dobře rozlišují mezi anionty a kationty.

Tato selektivita je určena nejen velikostí kanálu (obr.4), ale hlavně nábojem v hrdle iontového kanálu, tj. volnými částmi aminokyselin transmembránové P smyčky (u napětím řízených kanálů), nebo tzv. M2 transmembránového průniku (u ligandem řízených kanálů, viz dále), které tvoří stěny kanálu. Negativní náboj stěny kationtového kanálu mohou tvořit např. karboxylové zbytky aspartátu a glutamátu, kdežto pozitivní náboj nesou zbytky argininu, lysinu a histidinu. Skutečný gradient iontů kolem ústí iontového kanálu ovlivňují i **negativní náboje lipidů** membránové dvojvrstvy (povrchový potenciál - desítky mV), ale jen na vzdálenosti kratší než 1 nm, což je často méně než protruze kanálových proteinů nad membránu (obr. 9). Při průchodu iontů otevřeným kanálem se molekuly vody v obalu nahrazují skupinami aminokyselin P smyčky nebo M2 průniku. Rychlostní konstanty této výměny jsou většinou okolo 1 ns (Na^+ , K^+) nebo pro obtížněji průchodné ionty 0,1 - 100 μs (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+}), což určuje mj. rychlost nástupní hrany pravouhlého proudového pulsu, charakteristického pro otevřený iontový kanál.

Některé ionty, např. Mg^{2+} , mohou být v nejužším úseku kanálu zachyceny takovou elektrostatickou silou, že kanál prakticky blokuje. Silné negativní náboje kanálu jsou příčinou nelinearity (rektifikace) závislosti membránových proudů na napětí (klidový membránový potenciál), kdy proud snadněji vychází z buňky než do buňky, příp. naopak. Platí i obecné Fickovy difuzní zákony (1855) a od nich odvozené vztahy (Einstein), kdy je rychlost difúze iontů dána koncentračním spádem a "viskozitou" či "třením" v roztoku. Lze určit např. difuzní koeficient $D = \lambda^2/2$, kde λ je dráha a t je čas náhodného pohybu částice jedním směrem. Střední dráha, kterou iont projde za jednotku času je $r^2 = 2Dt$ v jednorozměrném případě. Např. jeden ion K^+ urazí dráhu 1 μm za 380 μs (D pro K^+ = 1,9, pro Na^+ = 1,3, pro Cl^- = $2,0 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$). Ve skutečnosti ale ionty kanálem "přeskakují" přes bariéry tvořené náboji stěny póru, jejichž energetický profil lze znázornit vlnovkou ("energetický tobogan"). Některé další vlastnosti iontových kanálů budou demonstrovány na jednotlivých typech. Základní funkční typy iontových kanálů jsou **ionotropní řízené napětím, ligandem, G-proteiny a mechanicky a metabotropní**, napojené na G-proteiny a působící přes dnes již trochu obsolentně (zastarale) zvané druhé posly; - cAMP, Ca^{2+} , IP3 aj. Co je důležité, jde o fosforylační a defosforylační kaskády. Na rozdíl od ionotropních se vesměs aktivují pomaleji, ale zato mají schopnost zesilovat vliv signální molekuly na několika místech metabolických kaskád.

Napětím řízené kanály. Na^+ kanály (vodivost 17 pS, kladný rovnovážný potenciál +50 mV) se skládají z 1 velké alfa-podjednotky (260 K) a z 2 menších β_1 a β_2 (36 a 33 K). Obr. 5 ukazuje pravděpodobné uspořádání podjednotek a 3 základní stavy kanálu. Alfa-podjednotka je dlouhý polypeptid (2 000 aminokyselin) se čtyřmi téměř identickými doménami (obr. 6). Každá doména má 6 membránových průníků S1-S6 (o nichž se domníváme, že jde o hydrofobní úseky bílkovinné šroubovice) a P smyčku. Oblast S4 a P smyčka mají mimořádný význam pro činnost kanálu: S4 obsahuje pozitivní náboje (na každé třetí aminokyselině, což je většinou arginin), které fungují jako senzor při změnách elektrického pole (obr. 7, kluzně šroubovicový model prof. Catteralla) a otevírají kanál. Každý pozitivní náboj segmentu S4 je v klidu stabilizován negativním nábojem sousední části helixu. Při depolarizaci vede snížení negativního náboje (neboli zvýšení pozitivního náboje) uvnitř buňky k šroubovitému pohybu pozitivních nábojů oblasti S4. Pohyb se zastaví, když pozitivní náboje v S4 jsou opět v protipoloze s následujícími sousedními negativními náboji a kanál je stabilizován v nové konformaci. Pohyb nábojů této oblasti je měřitelný jako slabounký vrátkovací proud, známý od 60. let (Keynes).



Obr. 15. Vlevo - Schéma napětím řízeného kanálu. Nejdůležitějšími funkčními doménami jsou selektivní filtr

a vrátka (snad části P smyčky, obr. 6) a napěťový senzor (S4). Vpravo - Kluzně šroubový model, vysvětlující úlohu segmentu S4 napěťových kanálů pro jejich otevření. Segment je znázorněn jako transmembránová šroubovice s řadou pozitivních nábojů, tvořených opakujícími se zbytky zásadité aminokyseliny argininu (každá třetí v pořadí), což je typické pro Na, Ca a K kanál. Při depolarizaci (depol.) se uvolní síla membránového elektrického pole, která stabilizovala šroubovici v poloze nalevo. Šroubovice se vysune ven jako uvolněná pružina přibližně o 0,5 nm, přičemž se otočí o 60° tak, že se kladné náboje posunou vzhledem k sousedním záporným nábojům o 1 místo ven z buňky. Dojde tím k poklesu kladného náboje uvnitř (In) a alostericky se zřejmě změní konfigurace nábojů, příp. velikost vlastního póru, což umožní průnik daného iontu. K otevření kanálu je zapotřebí aktivace všech čtyř oblastí S4 v podjednotce (nebo podjednotkách - K kanál), které tvoří pór.

P smyčka se nachází v membráně mezi oblastmi S5 a S6 a její pravděpodobně antiparalelní pruhy ve tvaru vlásky přispívají v každé ze 4 domén k formování vlastního kanálu. Domény na obr. 6 je třeba si představit stočené do kroužku. Obr. 7 také ukazuje pracovní představu napětím řízeného iontového kanálu. Jednotlivé funkční části jsou nyní konkretizovány přímo na aminokyselinové úseky podjednotek. Jejich změny (site-directed mutagenesis) ovlivní příslušnou činnost kanálů. Pomocí komplementární cDNA byly nalezeny minimálně 3 podtypy Na^+ kanálů v mozku a svalích. Liší se 3 % aminokyselinové sekvence, rychlostí inaktivace (která vlastně podmiňuje maximální frekvenci impulsů) a citlivostí k toxinům. Například μ -konotoxin (mořští měkkýši) blokuje Na^+ kanály na svalové membráně, a nikoliv na nervových axonech.

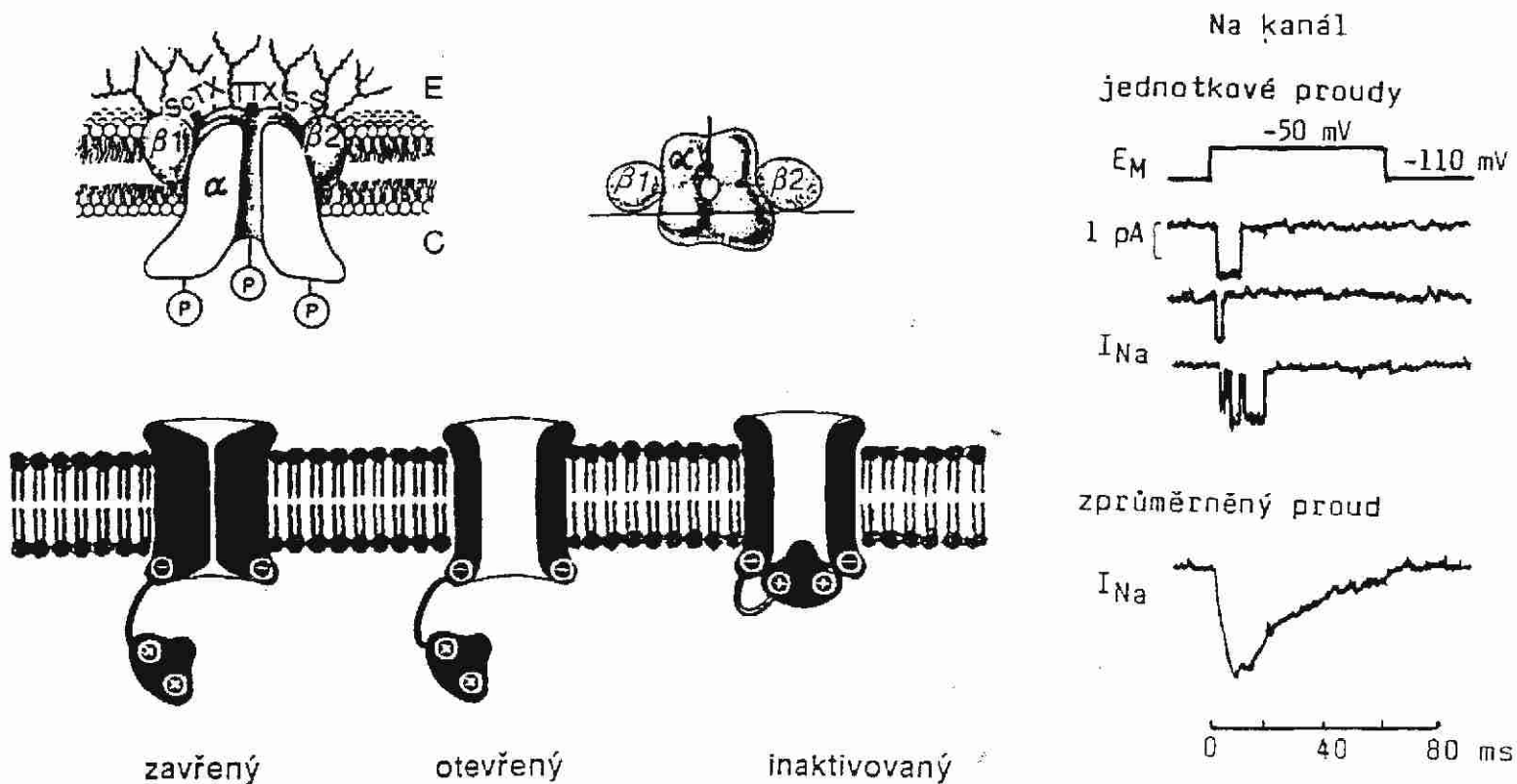
Základní Na^+ proudy:

$I_{\text{Na,t}}$ = transient, přechodné. Rychle se aktivující a inaktivující. Význam = základ akčních potenciálů (AP).

$I_{\text{Na,p}}$ = persistent, dlouho otevřené, jsou podstatou trvalejší depolarizace a firing (pálení, salvy AP).

Obecně lze Na^+ kanály blokovat řadou toxinů a lokálními anestetiky. Mechanismy jejich působení jsou různé: Tetrodotoxin (TTX, objeven v játrech a gonádách ryby fugu, *Tetraodon sp.*) a saxitoxin blokuje velmi specificky ústí kanálů (jejich molekula má guanylylovou hlavičku, stericky blízkou hydratovanému Na^+ iontu, kterou reversibilně ucpou ústí Na^+ kanálu) lipofilní alkaloidy typu veratrinu, akonitinu, batrachotoxinu (kůže tropických žab) a grayanotoxinu působí ze strany

lipidové dvojvrstvy a permanentně otevírají kanál stejně jako toxiny mořských sasenek (*Anemonia* a *Anthopleura*) a škorpiónů. Ty se váží asi do blízkosti oblasti S4. „Nafukovací“ ryba fugu, je jedovatá druhotně. Stejně jako celá řada dalších mořských živočichů (plžů, mlžů hlavonožců), hromadí tetrodotoxin z pozřených bakterií (především rod *Vibrio*, druh *V. alginolyticus*). Fugu je vynikající pochoutkou, v Japonsku ale ročně umírá několik desítek lidí na otravu tetrodotoxinem. Jíst rybu se doporučuje velmi pomalu, první příznaky brnění končetin značí nevhodnou přípravu a moment, kdy je třeba myslet na poslední chvíle člověka – jde už o ohrožení života. Tetrodotoxin je stabilní látka (proto se spíše ukládá než metabolizuje v tělech živočichů) a je smrtelný u člověka v dávce 10 µg/kg tělesné hmotnosti. Ploutvenky (*Chaetognatha*) a chobotnice *Hapalochlaena maculosa* si bakterie chovají v hlavové části a využívají tetrodotoxin při lovu kořisti. Podle citlivosti k TTX lze ještě Na⁺ kanály klasifikovat na TTX citlivé (v dospělých kosterních svalech, většina typů neuronů v CNS), které jsou plně blokovány 1x10⁻⁶ M TTX, a TTX relativně necitlivé kanály -



embryonální, postdenervační a na membránách pseudounipolárních T-neuronů v spinálních gangliích (určitě u buněk, zapojených do vedení bolesti).

Na příkladu Na⁺ kanálu lze demonstrovat tři základní stavy napětím ovládaných kanálů (obr. 16). Obrázek také ukazuje, jak snížení klidového membránového potenciálu na prahovou hodnotu zvyšuje pravděpodobnost pravoúhlých otevření jednotlivých Na⁺ kanálů, které při zprůměrnění dávají hladkou křivku celkového Na⁺ proudu.

Ca²⁺ kanály regulují řadu intracelulárních pochodů včetně sekrece neuropřenašeče a hormonů a aktivace stahu svalu. Velmi nízká klidová koncentrace Ca²⁺ (10⁻⁷ uvnitř buněk) se zvyšuje buď uvolněním Ca²⁺ z intracelulárních kompartmentů (mitochondrie, endoplasmické retikulum, bílkovinné nosiče) např. kaskádou některých metabotropních receptorů přes G proteiny, aktivaci fosfolipázy C, vzniku DAG a IP₃, kteřížto druzí poslově uvolňují Ca²⁺ z retikula a dalších zdrojů, nebo otevřením napětově senzitivních Ca²⁺ kanálů či některých méně specifických, ligandem aktivovaných kanálů (ACh receptor nikotinového typu v mozku, tvořený pěti $\alpha 7$ podjednotkami,

který je ještě více prostupný pro Ca^{2+} Ca^{2+} kanály substituovat Na^+ nebo spolupřispívat ke vzniku akčního potenciálu.

V neuronech existují 3 základní typy:

1) LVA (low voltage activated), LT (low threshold, nízkoprahový) čili T (transient, přechodný) typ, který vzniká při nevelké depolarizaci buněk s vysokým (hodně negativním) klidovým membránovým potenciálem. Vodivost 8-9 pS. Je základem pacemakerové, rytmus určující aktivity akčního potenciálu v mozku a srdci. Rychle se inaktivuje (desítky ms).

2) HVA (high voltage activated) typ, aktivovaný výrazným poklesem klidového membránového potenciálu. Má 3 podtypy: 2a) L (long), 20-25 pS. Aktivuje se silnou depolarizací neuronů s nízkým klidovým membránovým potenciálem, především na jejich tělech a bázi výběžků. Málo se inaktivuje, počet je značný u srdečních buněk, kde nese plató akčního potenciálu, v neuronech zastoupen řídce. Jeho porucha je podstatou svalové dysgeneze. 2b) N (neuronový), 13 pS. Vlastnosti zhruba mezi typy T a L. Blokován omega-konotoxinem. Častý na synaptických zakončeních, zřejmě vede k uvolňování neuropřenašeče. Jeho porucha vyvolává **autoimunitní Lambert-Eatonův myasthenický syndrom**. Během desetin sekundy se inaktivuje. Na rozdíl od L-typu, který má 3 podjednotky, má jich omega-typ 5, s rozhodujícím funkčním významem alfa-podjednotky (asi 220 KD). Komplikovaná je vodivost různých podtypů Ca^{2+} kanálů pro jiné divalentní kationty (Co^{2+} , Cd^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Mg^{2+}) a La^{3+} , které většinou blokují. Sr^{2+} a Ba^{2+} naopak někdy procházejí lépe než Ca^{2+} . Organické blokátory HVA typů, především **dihydropyridiny** (DHP) jako je nitrendipin a nifendipin, slouží pro prevenci a léčení infarktů myokardu. Některé deriváty dlouhodobě aktivují (Bay K 8644). Někdy se HVA kanály označují jako **DHP receptory** a lze je izolovat např. z transversálních tubulů kosterních svalů. **Fenylalkylaminy** (verapamil, D-600, diltiazem aj.) jsou méně specifické Ca^{2+} blokátory a působí i na Na^+ a K^+ kanály. 2c) Jde o P-typ (v Purkyňových buňkách a nervových zakončeních sépie), citlivý na Ftx toxin pavouků sklípkanů. Málo prozkoumaný.

K^+ kanály a Cl kanály mají negativní rovnovážný potenciál, a proto většinou tlumí excitaci. Při jejich otevření je klidový membránový potenciál oddalován od prahu podráždění (snižuje se depolarizační účinek otevření Na^+ nebo Ca^{2+} kanálů) nebo je „stabilizován“, jestliže je E_{Cl} stejný jako klidový membránový potenciál. Draselné ionty jsou hlavní nitrobuněčné kladně nabitě ionty. Proto mají snahu opouštět cytoplasmu, jsou hnány rozdílem jejich elektrochemického potenciálu vně a uvnitř buňky. Při svém sice nepatrném, leč elektricky významném úniku těmito selektivními kanály, vynášejí draselné kationty svůj kladný náboj mimo buňku. Tak vzniká buněčný membránový potenciál o velikosti zhruba jedné desetiny voltu - základ veškeré elektrické signalizace v rostlinných a živočišných systémech. Podobně Cl jsou hlavním extracelulárním aniontem a mají tendenci difundovat podél svého elektrochemického potenciálu dovnitř buňky, vnášet minus náboje a přispívat tak k přirozené polarizaci membrány podobně, jako K^+ .

Cl kanály se otevírají jednak změnou napětí, jednak **chemicky** (GABA, glycin). Oba typy ovlivňují transport vody a solí formou kotransportu a antiportu v epitelových buňkách (aquaporiny, tetramerní kanály pro vodu) nebo paracelulárně, mezi buňkami. Jsou velmi variabilní, pokud jde o jejich vodivost a dobu otevření. K^+ kanály udržují klidový membránový potenciál, zkracují akční potenciál, ukončují opakovanou aktivitu a řídí její frekvenci. Jsou většinou **napětově závislé** a každá buňka má většinou některý z následujících typů:

1) Neinaktivující se K^+ kanály (I_{K} nebo I_{S}) jsou na úrovni klidových membránových potenciálů otevřeny málo, při depolarizaci jsou prakticky stále otevřeny. Vodivost od několika pS do 150 pS slouží pro vyrovnávání klidových membránových potenciálů při intenzivní depolarizaci. Fyziologicky významný typ je **řízený ATP** (K^+ -ATP). Otevírá se v nepřítomnosti ATP a zavírá ATP (mM). Dočasně hyperpolarizuje buňku při nedostatku energie (anoxie) a přímo řídí vylučování **inzulínu** v beta-buňkách pankreatu. Jeden typ (M-kanál) v sympatických gangliích je zavírán muskarinovým působením ACh.

2) Inaktivující se K^+ kanály mají několik typů, které regulují salvy akčního potenciálu a vedou k následné hyperpolarizaci.

a) *Pozdní usměrňovače* (delayed rectifiers) se blokují tetraethylamoniem (TEA) a jsou typické pro buňky s nízkým klidovým membránovým potenciálem. Při depolarizaci reagují opožděně.

b) K^+ kanály rychlého přechodného proudu z buňky (I_A) (fast transient outward current). Tyto tzv. A kanály se rychle aktivují depolarizací lehce hyperpolarizovaných buněk během 10 ms a inaktivují se během 1 s. Snáze blokovány 4-aminopyridinem než TEA.

c) *Vápníkem stimulované K^+ kanály* (K_{Ca}) s vysokou vodivostí 100-200 pS jsou fyziologicky velmi významné v řadě typů buněk (objevy na erytrocytech). Aktivují se kombinací depolarizace a zvýšeného intracelulárního Ca^{2+} . Hrají roli při vzniku a ukončení sérií akčního potenciálu, kdy roste v neuronech Ca^{2+} , a otevřením těchto kanálů stoupá klidový membránový potenciál nad práh pro Na^+ kanály. Způsobují pomalou následnou hyperpolarizaci po sérii akčních potenciálů. Mají několik podtypů:

Apamin-senzitivní (10-14 pS) se blokují tímto toxinem včelího jedu (10^{-8} M). Vyskytují se během ontogeneze mozku, v nezralých myoblastech, které se spontánně kontrahují, a po denervaci. U pacientů se Steinertovou chorobou (hereditární myotonická dystrofie), kteří nemohou snadno uvolnit svalové stahy, zřejmě přetrvávají apamin-senzitivní K_{Ca} kanály, přestože jsou svaly inervovány. Dále známe K_{Ca}

vysokovodivostní (až 250 pS), citlivé na TEA a charybdotoxin.

d) *Dovnitř usměrňující draslíkové kanály* (I_{fIR} = fast inward rectifying current) vytvářejí zřejmě **klidový membránový potenciál** tím, že umožňují tok K^+ ven z buňky; na rozdíl od předchozích se otevírají při negativních hodnotách klidového membránového potenciálu. Při klidovém membránovém potenciálu negativnějším než E_K prochází naopak K^+ do buňky.

Vysoká variabilita K^+ kanálů je dána možností kombinovat při tvorbě tetramerického kanálu několik typů podjednotek, řízených různými skupinami genů, velmi podobných u drosofilů a savců (např. Shaker, Shab nebo Shav). Podjednotky K^+ kanálů jsou formálně velmi podobné úsekům Na^+ a Ca^{2+} kanálů (obr. 6).

Draslíkové kanály s dvěma póry (2P-K)

Je zřejmé, že většinu iontových propustí-iontových kanálů, jimiž jsou vybaveny prakticky všechny buněčné membrány, tvoří jenom jediný kanálek, kterým procházejí příslušné ionty. Mezi nejvíce různorodé iontové kanály patří kanály pro ionty draselné patří mezi nejvíce různorodé.

Během minulých tří let byla objevena nová superrodina draslíkových kanálů, které mají dva póry, což je (s výjimkou akvaporinu pro vodu) naprostá rarita. Tento typ se připojil jako třetí ke dvěma již dobře charakterizovaným skupinám draslíkových kanálů a to ke kanálům řízených napětím (K_V) a dovnitř usměrňujícím draslíkovým kanálům (inward rectifiers- K_{IR}).

Nová, třetí rodina kanálů pro draslík je charakterizována tím, že každý kanál má dvě podjednotky (je tedy dimerem), na rozdíl od ostatních skupin, kde je membránový pór tvořen čtyřmi nezávisle geneticky produkovanými jednotkami (tetramery). Pro strukturální labužníky dodejme, že každá podjednotka tohoto dvoupórového draslíkového kanálu má čtyři „stehy“, jimiž prošívá buněčnou membránu (transmembránové domény) oproti šesti, které jsou předpokládány u K_V , nebo dvou u K_{IR} kanálu.

Jaké jsou základní funkční charakteristiky těchto kanálů, z nichž každý vypadá trochu jako lovecký dalekohled? Na rozdíl od jiných draslíkových propustí jsou tyto kanály zřejmě otevřeny při všech úrovních membránového potenciálu a vykazují tedy velmi malý stupeň usměrnění elektrického proudu. Jiné draslíkové usměrňující kanály (K_{IR}) propouštějí proud lépe jedním směrem (např. při depolarizaci membrány) než směrem druhým (při hyperpolarizaci) a chovají se tak podobně jako analogické elektronické komponenty (transistory). Dalším důležitým diagnostickým znakem proudů tekoucích 2P-K kanály je to, že úspěšně odolávají klasickým inhibičním látkám, které blokují jiné draslíkové kanály. Nevšímají si příliš přítomnosti třeba tetraethylamoniového kationtu nebo 4-aminopyridinu. Tyto draslíkové proudy mají tedy všechny charakteristiky zbytkových, únikových či nespecifických proudů, jak je nacházíme prakticky u všech buněk a které elektrofyziologové běžně odečítají jako rušivé proudy při experimentech s jinými kanály. Právě tyto netěsnosti činí z membrán špatné elektrické izolátory kolem vodičů v našich tělech. Většina z membránových neurofyziologů dokonce jeden čas odmítala v podstatě

nepříliš podložené učebnicové tvrzení, že membrána má stále otevřené kanály a je vlastně permanentně „děravá“. Byli jsme snad ještě ochotni připustit, že děravost membrány je důsledkem lokálních anomálií lipidické dvojvrstvy, která membránu charakterizuje spíše než důsledkem nějakých zvláštních iontových kanálů. A to je velký posun v našem chápání buněčné elektrogenese.

Na počátku roku 2001 bylo známo už jedenáct savčích genů, které kódují tuto rodinu iontových kanálů a další geny budou zcela jistě ještě objeveny. 2P-K rodina se dnes dělí podle svých funkčních vlastností na čtyři menší rodin(k)y. První se označuje jako TWIK (TWIK-1, TWIK-2 a KCNK7), dále TASK (TASK-1, TASK-2, TASK-3 přičemž TASK-2 se strukturálně velmi liší od prvního a třetího typu), třetí je TREK rodina (TREK-1, TREK-2 a TRAAK) a čtvrtá se nazývá THIK rodina (THIK-1 a THIK-2). Protože byly objeveny nedávno, jejich pojmenování není zcela sjednoceno. Zde používáme jen jednu variantu názvů, která nemusí za pár let platit.

Činnost kanálů se většinou studuje nejen *in natura*, ale izolují se jejich čisté podjednotky a zabudovávají se do umělých lipidových membrán. To je považováno za konečný důkaz jejich funkčních vlastností. Ale některé z těchto 2P-K kanálů kupodivu fungují jenom v nepoškozených buněčných membránách, zatímco po izolaci a umístění do umělých membrán žádný proud nevedou. K nim patří např. KCNK7 a THIK-2. Není ještě jasné, zda kanál nevytvářejí vůbec, nebo se po izolaci jednou provždy zavrou a žádný proud jimi neprochází.

Pokud jde o jejich další vlastnosti, ukázalo se, že TASK rodina je velmi citlivá ke změnám nitrobuněčného pH, rodina TREK je aktivována kyselinou arachidonovou (4-nenasycenou mastnou kyselinou, důležitou jednak pro tvorbu několika skupin biologicky aktivních látek, jako jsou tromboxany, prostaglandiny, aj. a která sama o sobě patří k druhým nitrobuněčným poslům) a mechanickými podněty jako je natažení. Naprosto jedinečným rysem některých z těchto kanálů (TREK-1, TREK-2) je to, že jsou *aktivovány* lokálními anestetiky, kdežto jiné jsou inhibovány známým celkově působícím anestetikem halothanem. Není ani překvapivé, že TASK-1 nebo TREK-2 mohou být regulovány receptory, spojenými s trimerickými G-proteiny, jako je muskarinový acetylcholinový receptor nebo receptor pro angiotensin II, TRH receptory a metabotropickými glutamátovými receptory. Je tedy nepřehledné množství regulačních drah, které tyto mimořádně zajímavé kanály ovlivňují. Počáteční představu, že jde jen o neustále otevřené membránové otvůrky budeme muset pozměnit a hledat specifické buněčné funkce, které jsou s nimi spojeny. Je ale nepochybné, že jejich otevření nebo zavření zásadním způsobem mění klidové membránové vlastnosti jako je vstupní odpor, práh pro otevření jiných kanálů a klidový membránový potenciál. Opět je nutno zdůraznit, že samotná molekulární biologie úlohu těchto kanálů nevyřeší. Jde o to, aby buněční neurofyziologové na co největším počtu různých buněk zjistili distribuci a funkční stav těchto kanálů při aktivaci, inaktivaci a desensitizaci jiných kanálů. Příkladem může být loňský nález basálního (klidového) draslíkového proudu v srdečních buňkách, který je způsoben otevřeným TREK-1 kanálem. V mozečkových Purkyňových buňkách se studuje podobný basální membránový proud procházející také dvoupórovými draslíkovými kanály.

Literatura: Lesage, F. a Lazdunski, M. (2000). Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels. *Am. J. Physiol. (Renal)* 279:F793-F801.

Goldstein, S. A. *et al.* (2001). Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits. *Nature Reviews Neuroscience* 2:175-184.

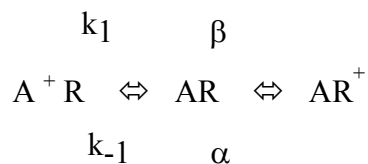
Pokud jde o **Cl kanály**, mají vodivost od několika pS až do 430 pS (myotuby krysy). Pravděpodobnost otevření se zvyšuje při depolarizaci buňky. Často mívají několik vodivostních podstavů, což se projevuje jako několik (až 6) úrovní intenzity proudu při otevření jednoho iontového kanálu. Regulace Cl kanálů fosforylací podjednotek pomocí Ca^{2+} -dependentní proteinkinázy řídí transport v epiteliálních buňkách (slzné váčky vepře).

CHEMICKÝ ŘÍZENÉ IONTOVÉ KANÁLY,

Chemická látka (neupřenašeč, ligand, hormon), která aktivuje iontové kanály, se nazývá agonista. Váže se na receptorové místo rychlostí danou rychlostní asociační konstantou k_1 a vytvoří komplex AR. Proces je vratný s konstantou disociace k_{-1} . Poměr mezi k_{-1} a k_1 se nazývá rovnovážná disociační konstanta K_d (mol^{-1} .l) a je mírou afinity neboli pevnosti navázání látky k

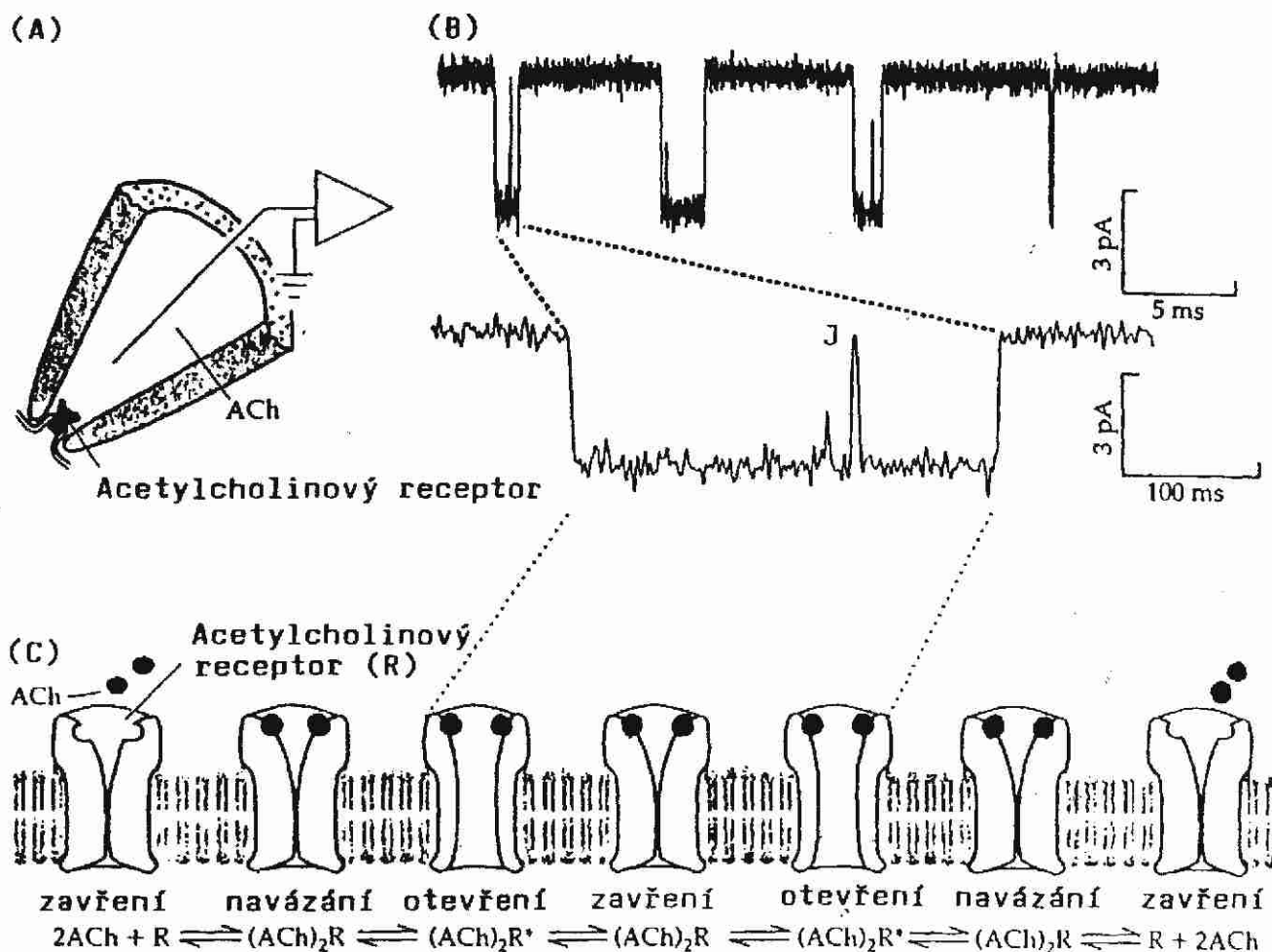
receptoru. K_D lze získat zjištěním koncentrace ligandu, při níž dochází k 50% obsazení celkového počtu receptorů.

Platí, že čím je K_D nižší, je vazba pevnější a látka má tudíž vyšší afinitu.



Druhou částí schématu je přechod AR na AR^+ , což je změna konformace kanálu na otevřený stav. Rychlost a zvratnost této změny udávají konstanty α a β . U většiny chemicky řízených iontových kanálů je nezbytné navázání 2 molekul neuropřenašeče pro otevření kanálu. To odpovídá experimentálním zjištěním, že fyziologická odpověď (např. sumární proudy v terčíkovém uspořádání „z celé buňky“ při aplikaci Ach) je funkcí druhé mocniny koncentrace Ach či jiného agonisty ($R = f[Ach]^2$). Na rozdíl od inaktivace, známé u napěťově řízených iontových kanálů, může AR^+ přejít do jiného konformačního stavu, v němž je kanál nevodivý, ať již jsou molekuly neuropřenašeče navázány, nebo ne. Stav se nazývá desenzitizace a je formálně podobný působení kompetitivních inhibitorů, které vyřazují receptory z činnosti. Reakční schémata mohou být značně složitá (obr. 8) a interpretace experimentálních výsledků je často komplikovaná. Hovoří se o dvou desenzitizovaných stavech, D1 a D2, každý s jinou afinitou pro Ach. Co je velmi důležité, D stavy mohou vázat Ach až se stonásobně vyšší afinitou a stávají se tak pastí pro molekuly Ach, především po inhibici cholinesterázy v synaptické štěrbině. Desenzitizace tedy může snížit možnost opakované aktivace receptorů a zkracují se postsynaptické odpovědi.

Kompetitivní antagonisté (např. tubokurare) inhibují iontové kanály tím, že se váží na stejná receptorová místa jako agonisté (ACh), ale nevedou k otevření iontového kanálu. Po dobu obsazení receptorového místa nelze kanál aktivovat. Nekompetitivní antagonisté se váží na jiná místa iontového kanálu a "na dálku" snižují pravděpodobnost otevření póru po navázání agonisty.



Obr. 17. Otevírání a zavírání jediného ACh receptoru při měření metodou terčíkového zámku, odtržený membránový terčík orientován "vniřkem ven" (A). V pipetě je zředěný roztok ACh. B - Záznam otevření kanálu ve dvou časových osách ukazuje 2 základní stavy kanálu - otevřený a zavřený. Otevírání je rychlé, v salvách (bursts). C - Schematické znázornění změn stavů kanálu, který je aktivován navázáním 2 molekul ACh. Rychlé zavření (jiskření, J) v dolním záznamu B odpovídá zřejmě vibraci kanálu mezi otevřeným a zavřeným stavem po navázání agonisty.

ACh RECEPTORY NIKOTINOVÉHO TYPU (nAChRs)

Tyto ligandem řízené iontové kanály mají většinou 5 podjednotek a obecně se liší od napětím řízených a jiných kanálů svou strukturou. Jsou zde dvě velké základní skupiny - **svalové** nAChRs a **nervové** nAChRs, které nacházíme v mozku a autonomních gangliích. Ganglionové typy mají zvláštní farmakologii, inhibitorem je mj. benzhexonium.

Svalový typ nAChRs

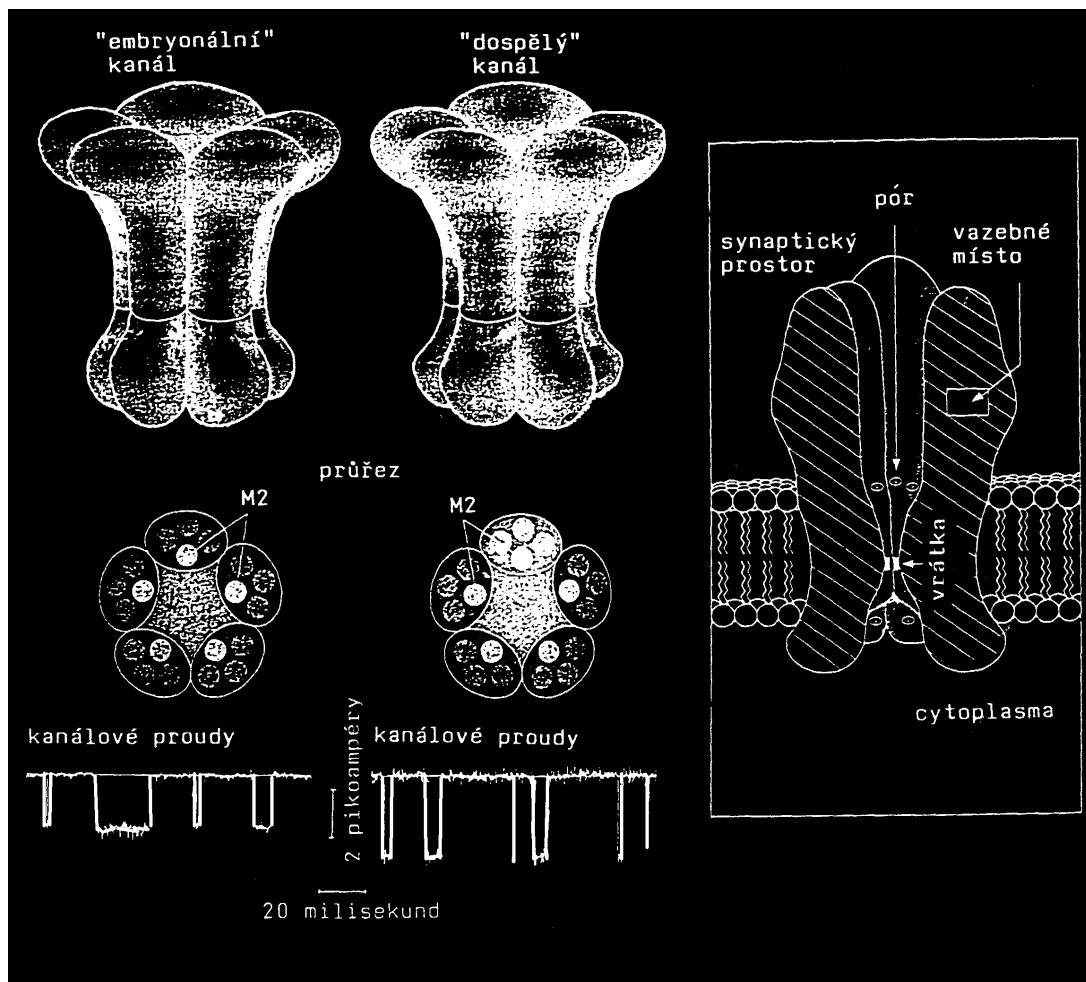
Glykoproteiny z embryonálních svalů a homologního receptoru v elektrických orgánech parejnoka r. *Torpedo* a elektrického úhoře (což jsou redukované nervosvalové ploténky). nAChR se skládá z 5 velmi podobných (homologních) podjednotek, alfa, beta, gama (nahrazená u dospělého typu podjednotkou epsilon) a delta, uspořádaných do kruhu. Každá podjednotka má sama 4 transmembránové průniky. Vnitřní strany podjednotek, pravděpodobně tvořené M2 transmembránovými průniky, formují širší **ústí**, úzký iontový

filtr a **hradlo**, čili **vrátka**. K vytvoření současného modelu acetylcholinového receptoru nikotinového typu (nAChR) významně pomohla rtg strukturní analýza. Příčný průměr proteinového komplexu je asi 8,5 nm a v jeho středu je prohlubeň 0,2 nm. Výška komplexu je 11 nm a asi o 6,5 nm přečnívá do extracelulárního prostoru, 2 nm na intracelulární stranu. ACh (a podobní kompetitivní antagonisté jako je např. karchol) se váží **z boku**, ne zeshora, do kapsičky

mezi každou ze dvou α -podjednotek dusíkovou kladnou hlavičkou - trimethylaminovou skupinou) a na sousední podjednotku karboxylovým ocáskem.

Nacházejí se především na postsynaptické membráně nervosvalového spojení kosterních svalů obratlovců a na homologních synapsích elektrických orgánů parejneků r. *Torpedo* a elektrických úhořů. K jeho otevření dochází při kvantovém a nekvantovém vylučování Ach, což vede k rychlým postsynaptickým depolarizačním proudům (ploténkovým potenciálům a proudům), které po dosažení nadprahové intenzity vyvolávají svalový akční potenciál a v jeho důsledku kontrakci svalu.

Ted' následuje **obecné odbočení**: Na čem závisí fyziologická účinnost ionotropních kanálů? Cílem je otevřít nebo zavřít cestu přenosu informace na další buňku. Účinnost tím je tím větší, čím je 1. větší amplituda, tj. vodivost otevřeného kanálu, 2. delší doba otevření kanálu, 3. menší desensitizace nebo inaktivace otevřeného kanálu a 4. větší propustnost pro ionty Na^+ , K^+ , Cl nebo Ca^{2+} . Regulace je tedy možná na úrovni těchto 4 parametrů účinnosti. Regulace může být **funkční a strukturální**. Periferní nervosvalová synapse je považována za „hloupou“, určenou pouze k zajištění přenosu signálu. Proto jsou zde regulační opatření jednodušší. K regulaci dochází na úrovni výlevu kvantového a nekvantového pomocí autoreceptotů na zakončení nervu, typu muskarinového, nikotinového a jak jsme ukázali, i nerecepčního, snad fyzikálního. Snad také z důvodu jednoduchosti je regulace strukturou na svalovém typu nAChR jednoduchá: Existují pouze dva typy receptorů- **embryonální (čili postdenervační)** a **dospělý** typ.



Obr. 18. Struktura acetylcholinového receptoru nikotinového typu (nAChR) má přímý vztah k jeho funkci. Kanál je při otevření propustný pro Na^+ a K^+ v poměru 1,27 : 1 a také pro Ca^{2+} , který při dlouhodobé aktivaci acetylcholinového receptoru nikotinového typu (nAChR) vtéká do svalové buňky a zřejmě přes fosforylační procesy iniciuje urychlení desenzitizace. Každý acetylcholinový receptor nikotinového typu (nAChR) se skládá z 5 podjednotek a každá podjednotka prochází 4x membránou. Segment M2 každé podjednotky vytváří vlastní pór jako prkénko v soudku. Záměna epsilon podjednotky v "embryonálním" typu kanálu za gama podjednotku u "dospělého" kanálu (horní ovál na průřezu) způsobí zkrácení průměrné doby otevření a zvýšení vodivosti, jak je patrné na příkladech kanálových proudů. Pravá část znázorňuje obecné funkční schéma chemicky aktivovaného kanálu a jeho orientaci v membráně.

V šedesátých letech se fyziologové a farmakologové domnívali, že je nAChR receptor jen jeden. Beránek a Vyskočil ukázali r. 1967 první farmakologický rozdíl v citlivosti na TC u dospělého typu a embryonálního typu. Kurare bylo o řád méně účinné u denervovaného typu nAChR. Později v 80 letech pomocí specifických kompetitivních antagonistů s pevnou vazbou, neurotoxinů typu alfa-bungarotoxinu (*Bungarus multicinctus*, jedovatý had z Tchajwanu) nebo kobřích jedů, se podařilo izolovat a určit primární sekvenci a hmotnost všech 4 typů podjednotek (40-65 kD). Podjednotky jsou glykoproteiny se 4 transmembránovými průniky (M1 - M4) a některé intracelulární smyčky se účastní regulací.

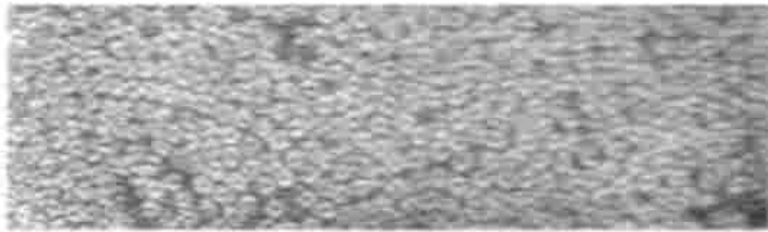
Svalový acetylcholinový receptor nikotinového typu je kanál pro Na^+ a K^+ (propustnost zhruba 1:1), málo pro Ca^{2+} (1:0,05) a má u dospělých svalů vodivost 60 pS. Embryonální a postdenervační nikotinové receptory mají místo epsilon podjednotky podobnou podjednotku gama, což vede k snížení vodivosti na 40 pS a k 2x delší době trvání salv otevření (obr. 9). Je zde tedy regulace na úrovni amplitudy (vodivosti) a délky otevření iontového kanálu. Iontová propustnost je ale stejná a na rozdíl od např. NMDA glutamátového receptoru nezávisí na potenciálu buňky.

Jedna z metod zkoumání je bodová mutace na kritických místech. V oocytech nebo COS buňkách lze po transfekci cDNK nebo mRNK indukovat receptory, které se studují vazbou ligandů nebo funkčně, terčikem. Jak bylo řečeno, základní znalosti o skupině chemicky řízených iontových kanálů vycházejí ze studií ACh receptoru nikotinového typu a jeho 5 velmi podobných

(homologních) podjednotek, alfa, beta, gama (nahrazená u dospělého typu podjednotkou epsilon) a delta, uspořádaných do kruhu. Nacházejí se především na postsynaptické membráně nervosvalového spojení (a homologních synapsích elektrických orgánů parejneků r. *Torpedo* a elektrických úhořů). Jejich otevření vylučovaným ACh vede k rychlým postsynaptickým depolarizačním tokům (ploténkovým potenciálům a tokům), které v nadprahové intenzitě vyvolávají svalový akční potenciál a v jeho důsledku kontrakci. Pomocí specifických kompetitivních antagonistů s pevnou vazbou, neurotoxinů typu alfa-bungarotoxinu (*Bungarus multicinctus*, jedovatý had z Tchajwanu) nebo kobřích jedů, se podařilo izolovat a určit primární sekvenci a hmotnost všech 4 podjednotek (40-65 K). Podjednotky jsou glykoproteiny se 4 transmembránovými průniky (M1 - M4) a některé intracelulární smyčky (hlavně velká smyčka o 150 aminokyselinách mezi M3 a M4) nesou fosforylační místa, regulující snad desenzitizaci. Toto je stručný popis podjednotky:

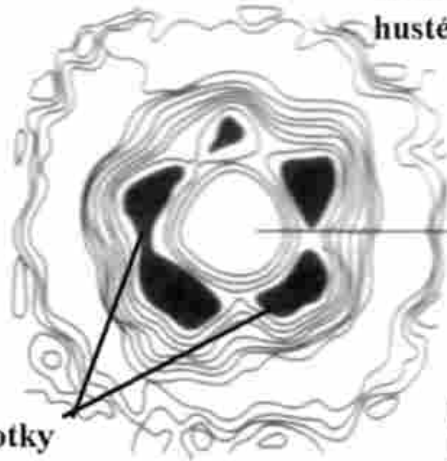
1. NH₂ konec je velká hydrofilní doména (210-224 aminokyselin), složená z třech hlavních smyček. Zde jsou glykosylační místa a u alfa typu podjednotek, jak svalového tak nervového typu, dva cysteinové zbytky na pozici 192 a 193 jsou nezbytné –ale ne jediné postačující- pro vazbu acetylcholinu. Jinými slovy, alfa podjednotky jsou definovány především přítomností těchto dvou cysteinů v dané pozici.
2. Následují tři lipofilní domény M1, M2 a M3, o asi 20 aminokyselinách, spojené krátkými hydrofilními úseky, z nichž nejdůležitější jsou zřejmě M2 průniky, které tvoří iontový kanál. Alfa helixy všech pěti podjednotek mohou vytvářet několik soukruží aminokyselinových zbytků. Ve směru od hrdla se kationty setkávají nejprve s kruhem převážně záporně nabitých zbytků GLU a ASP, pak následují dva kruhy lipofilních valinů a threoninů a pak opět kruh negativních aminokyselin. U nervové $\alpha 7$ podjednotky mutace jednoho GLU⁻ v horním kruhu na slabě kladný glutamin změnila selektivitu exprimovaného kanálu z kationsensitivního na Cl⁻ selektivní.
3. Druhá velká hydrofilní intracelulární doména, která nese aminokyseliny s OH skupinami, schopnými fosforylace (snad důležité pro desenzitizaci)
4. M4, poslední lipofilní úsek a krátký karboxylový ocásek.

K vytvoření současného modelu acetylcholinového receptoru nikotinového typu (nAChR) významně pomohla rtg strukturní analýza (obr. 18).



povrch postsynapticke.
membrány u parejnoka-
husté nahloučení receptorů
s ústím kanálků
uprostřed

(b)



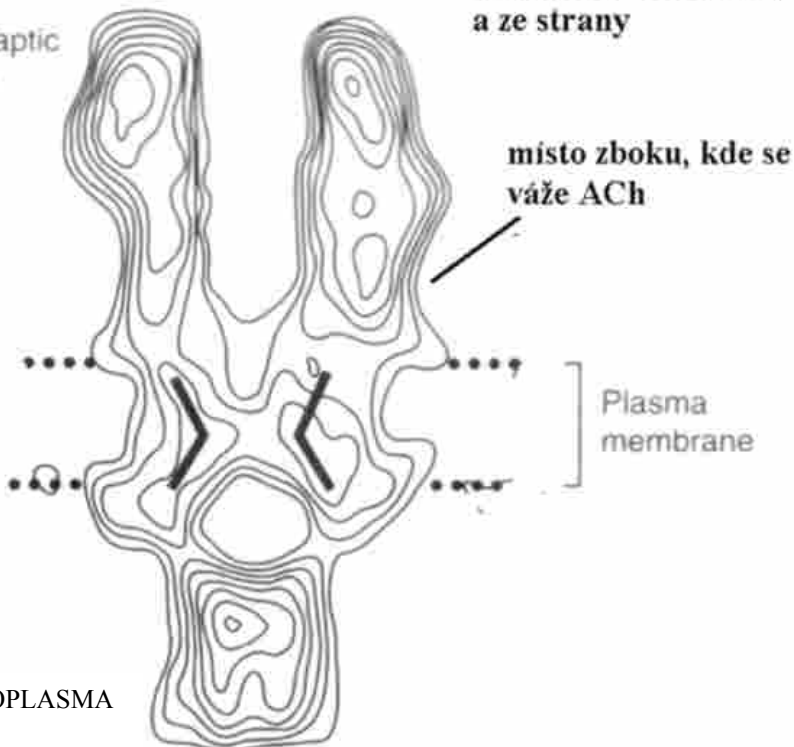
Aqueous
pore
vodní pór

podjednotky

počítač.rekonstrukce
krystalografic.analýzy
jednoho receptor-kanál
komplexu seshora(b)
a ze strany

(c) (všech pět)

Synaptic
cleft



místo z boku, kde se
váže ACh

Plasma
membrane

CYTOPLASMA

Obr. 19

Obr. 19. Příčný průměr proteinového komplexu je asi 8,5 nm a v jeho středu je prohlubeň 0,2 nm. Výška komplexu je 11 nm a asi o 6,5 nm přechází do extracelulárního prostoru, 2 nm do intracelulárního. ACh (a kompetitivní antagonisté) se váže dusíkovou kladnou hlavičkou z boku na každou α -podjednotku, a na sousední podjednotky karboxylovým ocáskem. Acetylcholinový receptor nikotinového typu (nAChR) má u dospělých svalů vodivost 60 pS. Embryonální a postdenervační acetylcholinové receptory nikotinového typu (nAChR) mají místo epsilon podjednotky podobnou podjednotku gamma, což vede k snížení vodivosti na 40 pS a k 2x delší době otevření (obr. 9).

Na tomto místě je nutné připomenout i další typ blokady iontového kanálu - blokady otevřeného kanálu. Jde o vazbu na stěny otevřeného kanálu buď vlastního agonisty (acetylcholin [ACh],

glutamát, GABA), nebo antagonisty (atropin, někdy i kurare), nebo lokálními anestetiky (prokain, novokain) či toxiny (batrachotoxin). Protože k němu dochází na napětově i chemicky řízených iontových kanálech v okamžiku aktivace, otevření kanálu, nazývá se tento způsob inhibice také na činnosti závislý blok (use dependent block).

Cenným nástrojem studia receptorů je ^3H DDF, (paradimethyl aminobenzene diazonium fluoroborate). Kompetitivní antagonist, zpočátku se naváže na Ach místa, často v oblasti cysteinů 192 a 193 α podjednotky, které jsou absolutně nezbytné pro vazbu ACh. Lze ho fotoaktivovat, což vede k jeho kovalentní vazbě. Pak se podjednotka izoluje, označený segment se očistí a sekvenuje. Podobně lze využít např. značený chlorpromazin na vazbu uvnitř kanálu.

Acetylcholinové receptory nikotinového typu (nAChR) jsou na subsynaptické membráně aranžovány do kompaktních klastrů proti zónám výlevu ACh. Ke klastrování dochází za pomoci krátkých peptidů jak svalového, tak nervového původu, tzv. agrinů, které receptory imobilizují a propojují přes β -podjednotky.

Velmi důležitou komponentou lipidového kruhu kolem AchR je zřejmě cholesterol. Nepůsobí zde přes snížení „fluidity“ membránové dvojvrstvy, ale přímo. V bezcholesterolových umělých membránách se kanál nAChR neotevírá a proto se předpokládá existence cholesterol-vážících míst na podjednotkách receptoru. Podobně i podjednotky Ca^{2+}/Mg ATPázy a rhodopsin pro svou funkci vyžadují cholesterol.

Závažným onemocněním je **myasthenia gravis**, kdy jsou zřejmě degradovány acetylcholinové receptory nikotinového typu (nAChR) nervosvalového spojení autoimunitně vznikajícími protilátkami v thymu. Kaskádu spouští myoidní (svalům podobné) buňky v thymu, které vytvářejí acetylcholinové receptory nikotinového typu (nAChR). Imunitní T-buňky spolu s periferními B-buňkami rozpoznávají acetylcholinové receptory nikotinového typu (nAChR) jako cizí bílkovinu, vytvořené protilátky se naváží na receptor, což je signálem pro jeho internalizaci (vtažení do buňky) a degradaci. Přestože se počet acetylcholinových receptorů nikotinového typu (nAChR) stále doplňuje s poločasem několika dní, receptorů celkově ubývá a přenos vzruchové aktivity z nervu na sval slábne. V klinice ale existuje určité procento pacientů, kteří mají myasthenické potíže, ale protilátky proti nAChR v jejich plasmě nalezeny nebyly.

Nervový typ nAChRs

Podobně jako svalové receptory, jde o pentamery. Základní a fyziologicky velmi významnou vlastností je to, že řada typů se **otevírá pro Ca^{2+} ionty** a některé se rychle Ca^{2+} -závislým způsobem desenzitivují. Nacházejí se jednak na postsynaptické membráně cholinergních synapsí, jejichž axony vedou z nepříliš četných a v podstatě difusních cholinergních jader, jako je n. basalis Meynerti a jednak na **presynaptických nervových zakončeních**, jak cholinergních, tak s jinými hlavními mediátory, jejichž výlev regulují. Jsou tvořeny jen dvěma skupinami podjednotek, α a β , které se navzájem dost odlišují. Váží nikotin, řada typů je blokována α -bungarotoxinem nebo jinými toxiny, např. neosurugatoxinem. Mimo geny pro svalové podjednotky (označované někdy jako $\alpha 1$ a $\beta 1$) je známo nejméně 11 genů pro nervové podjednotky z toho 9 pro α a 3 pro β . Nejčastější typ, který váže dobře nikotin, je $\alpha 4\beta 2$. Neváže ale ochotně α -bungarotoxin, na rozdíl od jiných. Jeden neuron může mít několik podtypů. V autonomních gangliích a v srdci je častý typ $\alpha 3\alpha 5\beta 4$. Velmi dobře propustný pro **vápník** (více než NMDA kanál a 10x více než pro Na^+) je typ složený jen z 5 stejných podjednotek - $\alpha 7$. Vápník teče do buňky - na rozdíl od NMDA glutamátových receptorů - i při normálním a příp. hyperpolarizovaném klidovém potenciálu a je to hlavní cesta pro vápník při normálně polarizovaném neuronu. Postsynaptický význam nAChRs pro přenos impulsů v některých strukturách (Renshawovy interneurony v míše, eferentní synapse v kochleárních vláskových buňkách aj.) ustupuje do pozadí před jejich úlohou při **embryogenezi** a při růstu dendritů a neuritů. Už u 2denního myšího zárodku se v oblasti budoucí nervové destičky nachází cholinacetyltransferáza a v pre-myoblastických buňkách se vyskytují podjednotky nervového nAChR. Díky vysoké propustnosti pro Ca^{2+} se tyto receptory zřejmě účastní Ca^{2+} -dependentní časné exprese genů. $\alpha 7$ receptor pomáhá při proliferaci neuronů a hledání cíle. Při kontaktu s druhou buňkou se kvantově a nekvantově vylučovaný Ach hromadí a váže se s $\alpha 7$ autoreceptory. Do růstového konu teče těmito cholinergními autoreceptory Ca^{2+} , stabilizuje vznikající synapsi a zastavuje motilitu, růst konusu. Samozřejmě se aktivují všechny intracelulární procesy, závislé na

Ca^{2+} jako druhém poslu, mj. I Ca^{2+} -dependentní K^+ a Cl^- . Také přežití motoneuronů se zlepšuje po blokádě nervových nAChRs pomocí kurare a α -bungarotoxinu. Autoreceptory pro Ach jsou i na jiných synapsích a mohou tvořit další cestu pro vstup Ca^{2+} do terminály a zvýšení výlevu GABA, NA, serotoninu, dopaminu a snad i glutamátu.

Při senilní demenci a Alzheimerově chorobě degenerují presynaptické cholinergní terminály a ubývá nAChRs v hipokampu a kortexu, ale ne mAChRs. Proto se používá ml agonistů (oxotremorin), které ale navozují deprese. Nikotin a další agonisté působí down-regulaci (snížení počtu) mAChRs a up-regulaci nAChRs jak u experimentálních zvířat, tak u člověka (studie pomocí PET, pozitronové emisní tomografie). Krátkodobé podání nikotinu tedy zvyšuje nAChR a zlepšuje pozornost u dospělých i dětí. U kuřáků se snad oddaluje senilní demence, Alzheimer i parkinsonismus. U schizofreniků je také deficit nAChRs a podání nikotinu snižuje sluchové halucinace.

IONTOVÉ KANÁLY ŘÍZENÉ EXCITAČNÍMI AMINOKYSELINAMI

Iontové kanály řízené excitačními aminokyselinami jsou především na synapsích c.n.s. a na periferních synapsích členovců tam, kde u obratlovců nacházíme Ach (nervosvalové spojení). V mozku savců je **polovina** všech synapsí **glutamátergních**, dalších asi 45 % je GABA_a ergních a zbylých pět procent jsou ostatní typy. Přirozenými neuropřenašeči na glutamátergních synapsích jsou zřejmě

kyselina L-glutamová a L-asparágová. Jejich receptory dělíme podle farmakologických, funkčních a strukturálních odlišností na několik typů.

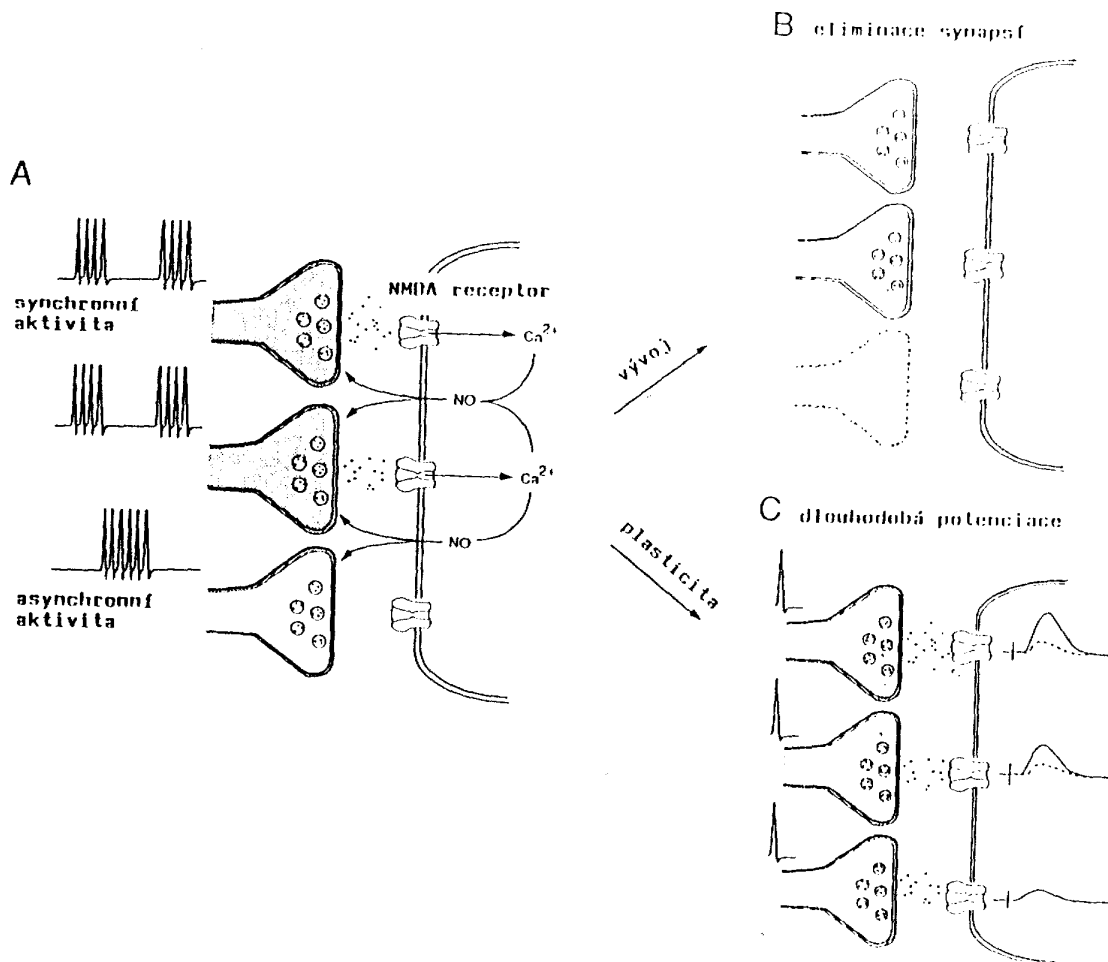
a. Prvý typ je selektivně aktivován umělou NMDA kyselinou (NMDA receptory),

b. Druhý je otevírán kainovou a quisqualovou kyselinou (non-NMDA receptory). Příprava nových agonistů a antagonistů umožnila rozpoznat další typy glutamátových receptorů s různou funkcí v c.n.s. Tři z těchto receptorů se pro Na^+ a K^+ ionty otevírají působením NMDA, kainátu a quisqualátu rychle, a proto byly nazvány *ionotropními*. Připomeňme, že quisqualátový typ nejlépe otevírá derivát kyseliny propionové (kyselina amino-3-hydroxy-5-methyl-oxazol-4-propionová), a proto se dnes používá názvu AMPA receptor. Pro tyto 3 typy jsou k dispozici též selektivní antagonisté. Zajímavým, zřejmě 4. typem ionotropního kanálu je AP4 receptor (podle 1,2-amino-4-fosfonomáselné kyseliny), který se nachází na nervových zakončeních jako inhibiční autoreceptor. Pátý typ, je vlastně také skupina ACPD receptorů, se otevírá trans-1-aminocyklopentan-1,3-di-karboxylovou kyselinou. Patří mezi t.zv. *metabotropní receptory*, protože řídí prostřednictvím G proteinů metabolismus druhých poslů, především inositolfosfátů a Ca^{2+} . K modulaci, většinou inhibičního typu, dochází pak fosforylací hydroxylových skupin aminokyselin serinu, tyrosinu a threoninu fosfátem z ATP (proteinkinázy). Proteiny jsou defosforylovány fosfatázami. Byl nalezen i endogenní (přirozeně se vyskytující) ligand jednoho z těchto metabotropních typů (mGluR3) - n-acetylaspartyl glutamát.

NMDA kanály se snáze otevírají v přítomnosti glycinu. Maximální vodivost je 45 pS a trvání jednotlivých otevření několik ms. Byly nalezeny i četné vodivostní podstavy. Dobře jimi procházejí Na^+ , K^+ a Ca^{2+} , což znamená, že při aktivaci probíhá nejen depolarizace, ale i vtok značného množství Ca^{2+} (nese až 10 % proudu) se všemi metabolickými důsledky. Především jde o Ca^{2+} a kalmodulin dependentní fosforylací proteinů, a tedy i blízkých kanálů. Vstupující vápník také aktivuje NO syntázu, která katalyzuje tvorbu oxidu dusnatého z argininu. NO - jakožto 5 sec žijící volný radikál - může difundovat do presynaptické části synapse, tam aktivovat jiný enzym, cyklizující nukleotidy, rozpustnou guanylylcyklázu. Vznikající cGMP aktivuje cGMP-dependentní proteinkinázu, ta fosforyluje a aktivuje Ca^{2+} napětové kanály a tím ovlivňuje (facilituje) Ca^{2+} dependentní výlev kvant glutamátu. Tento proces je snad podkladem LTP- long term potenciace, dlouhodobého (až několik dní) zvýšení postsynaptických potenciálů, projevu paměti na buněčné úrovni. LTP může být ale i důsledek postupného zvýšení syntézy (uphill regulation) a nahromadění non-NMDA receptorů.

Usměrňovací vlastnosti NMDA receptorů. Na rozdíl od non-NMDA typu, jsou při záporných (t.j. fyziologických) klidových membránových potenciálech blokovány Mg^{2+} (též Co^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} a

alostericky Zn^{2+} a H^+), zřejmě v důsledku vazby na elektrostatické náboje v ústí kanálů a glutamát je prakticky neotevřít. Tato inhibice Mg^{2+} má důležité fyziologické aspekty. Při normálních záporných hodnotách klidového membránového potenciálu se kanál otevírá (depolarizuje) velmi málo. Jestliže ale je postsynaptický neuron předem depolarizován jinou aktivační synapsí nebo otevřením non-NMDA receptorů glutamát, blokáda hořčíkem pomine a "NMDA" proudy se mohou při těchto méně negativních hodnotách membránového potenciálu zvyšovat, čímž se zvyšuje jednak možnost vzniku akčního potenciálu jednak plasticita díky vstupujícímu Ca^{2+} . Velmi významná je skutečnost, že minimálně stejně dobře, ne-li více jsou propustné pro Ca^{2+} některé mozkové (nervové) nAChRs v poslední době intenzivně studované, konkrétně podtyp, tvořený identickými pěti $\alpha 7$ podjednotkami, s vysokou afinitou pro nikotin a blokovatelný α -bungarotoxinem (viz výše).



Obr. 20. Účast NMDA receptorů v nervovém vývoji a synaptické plasticitě. A - Model, který předpokládá několik presynaptických vstupů kontaktujících 1 postsynaptickou buňku ve vyvíjejícím se, příp. dospělém mozku. 2 z těchto vstupů mají synchronní salvy akčního potenciálu, kdežto třetí pracuje vzhledem k nim asynchronně. Synchronní aktivita dvou presynaptických neuronů uvolňuje glutamát, který aktivuje non-NMDA receptory (neukázány), depolarizující membránu a umožňující glutamátu aktivovat NMDA receptory s následným Ca^{2+} influxem (vtokem do postsynaptické buňky). Zvýšení Ca^{2+} iniciuje tvorbu NO (nebo jiných retrográdních signálů) a jejich difúzi do nervových zakončení. NO pravděpodobně zvyšuje výlev neuropřenašeče v aktivních zakončeních v dospělosti působením na guanylylcyklázu nebo ADP-ribosyltransferázu. Třetí neaktivní nervové zakončení příliš svoji funkci nemění. B - Jestliže se děje předpokládané v A odehrávají v ontogenezi, může být výsledkem postupná degenerace méně výkonného nervového zakončení, zatímco ostatní jsou zachována a posílena. C - Jestliže se děje odehrávají na maturované synapsi, výsledkem může být facilitace (usnadnění činnosti) některých synapsí na úkor jiných, tj. zvýšený výlev neuropřenašeče, větší inhibiční postsynaptický potenciál (IPSP) a dlouhodobá potenciace (LTP).

Mezi non-NMDA receptory patří

kainátové receptory (nízká vodivost několika pS, vysoká frekvence otevření). Nemají Mg^{2+} závislost a velmi pomalu se desenzitizují. Proud je u otevřeného kanálu „dospělého“ typu nesen pouze Na^+ a K^+ (Cs^+), dvojmocné kationty ani neprocházejí, ani neblokují. Ale u embryonálního typu je editováním RNA jedna aminokyselina zaměněna a tento non-NMDA kanál je také propustný pro Ca^{2+} .

Řada méně či více specifických látek a toxinů ovlivňuje glutamátové receptory nebo je blokuje, např. CNQX pro kainát, argiopiny z jedů pavouků pro NMDA aj. Kompetitivním inhibitorem je 2-amino-5-phosphonovalerová kyselina (APV), otevřený kanál NMDA receptoru blokuje MK 801, glycinové místo NMDA receptoru je inhibováno 7-Cl-kynuretovou kyselinou a nekompetitivně, na extracelulární straně, je NMDA receptor blokován zinkem. Nedávno se ukázalo, že i na čistě cholinergní nervosvalové ploténce jsou NMDA receptory podobného typu nako v nervové tkáni a není vyloučeno i vylučování glutamátu z motorického nervu a jeho působení přes svalovou NO syntázu. Trends in Pharmacological Sciences (TIPS) vydávají každoročně v 1. čísle rozsáhlé tabulky nomenklatury kanálů a receptorů a příslušných dosud objevených látek, které je ovlivňují, včetně výrobních firem.

Analýza glutamátových receptorů rekombinantními DNA přispívá ještě více k heterogenitě této skupiny. Bylo zjištěno více než 6 cDNA kódujících asi 100 kD receptorové podjednotky, velmi podobné acetylcholinovým receptorům nikotinového typu (nAChR), i když podstatně hmotnější. Čtyři vytvářejí kanál citlivý na kyselinu α -amino-3-hydroxy-5-methyl-oxazol-4-propionovou, další z nich je typ kainátový. Glutamátové receptory jsou ve středu zájmu, neboť jejich poruchy provázejí řadu patologických stavů c.n.s., jako je epilepsie a možná i Alzheimerova presenilní demence, i když v druhém případě jsou primárně postiženy cholinergní zakončení v kůře, která vycházejí z subkortikálních oblastí (neurony Meinertova bazálního jádra).

GABA_A a glycinové receptory (GLY_R) jsou chemicky řízené Cl kanály na inhibičních synapsích c.n.s. (GLY_R na motoneuronech míchy, GABA_A na primárních aferentních vláknech a vyšších etážích). Oba kanály jsou různé komplexy, ale oba mají 4 vodivostní stavy (GABA 46, 30, 20, 12 pS a GLY_R 44, 30, 20, 12 pS). Podobně jako acetylcholinové receptory nikotinového typu (nAChR) jsou oba iontové kanály zřejmě pentamery s 2-4 různými podjednotkami. GLY_R má 2 řetězce, propojené zespodu třetím proteinem. Pouze jeden ale váže glycin a antagonistu strychnin. Průměr póru GLY_R je 0,52 nm a GABA 0,56 nm. Relativní propustnost pro anorganické anionty je velmi podobná. F⁻ pórem neprocházejí. Silným agonistou GABA_A je muscimol a kompetitivním antagonistou křeče vyvolávající bikukulin. GABA_A pór je přímo blokován pikrotoxinem. Existuje několik GABA_AR, složených teoreticky z 6 variant α podjednotky, 4 variant β , 4 variant γ , 1-2 variant δ a snad jedné ϵ . Ale 60 % všech GABA_AR je složeno z **$\alpha 1\beta 2\gamma 2$** podjednotek. Jeden podtyp se aktivuje baklofenem a blokuje bikukulinem. Jiný je sice aktivován baklofenem, ale není blokován bikukulinem. Psychogenní důsledky GABA_A jsou minimální, protože jak GABA tak její prekursor glutamát se přímou difusí přes HHB nedostanou, neboť jsou ionisovány a hydrofilní. Ale agonisté a antagonisté ano. Zpětné vychytávání GABA_A je blokováno tiagabinem, také agonisté valproát a muscimol z Amanita muscaria mají psychotropní účinky a mají i potenciálně epileptogenní účinky. Benzodiazepiny (diazepam aj.) a barbituráty zvyšují účinnost GABA zvýšením frekvence otevírání kanálů v prvním a prodloužením doby otevření v druhém případě. Receptní místa pro GABA a antagonisty jsou na β (???)-podjednotkách a pro benzodiazepiny na α -podjednotkách. Benzodiazepiny, které se používají jako anxiolytika a hypnotika, se váží promiskuitně na různé α podjednotky a vytváří se návyk. Nové hypnotikum *zolpidem* se váže specificky na $\alpha 1$ podjednotku a není návykové. Je zajímavé, že knockoutované myši bez $\gamma 2$ podjednotky jeví příznaky úzkosti.

GABA_B je spřažen s druhými intracelulárními posly. Agonisté mají pozitivní účinek na učení a paměť, snad nastavením nižšího stupně psychické vzrušivosti.

KAPSAICINOVÝ RECEPTOR A BOLEST

Bolest je vyvolána, když jsou periferní zakončení několika skupin sensorických neuronů podrážděna potenciálně poškozujícími podněty (noxami) chemickými, mechanickými nebo tepelnými. Tyto

neurony se nazývají nocicepční a přenášejí informaci týkající se tkáňového poškození do bolest vyhodnocujících center v míše a mozku. Jednou z charakteristik některých nociceptorů je jejich citlivost ke kapsaicinu, což je přírodní látka v chili pepři a peprmintkách, dávající tomuto koření palčivou chuť. U savců vede vystavení nocicepčních zakončení působení lipofilní molekuly kapsaicinu zpočátku k aktivaci těchto neuronů, spojenou s pocitem bolesti a k vylučování lokálních mediátorů zánětu. Později dochází k desensitizaci, znecitlivění nejen na kapsaicin, ale i na další noxy, čehož se využívá paradoxně k potlačení chronických bolestí např. při diabetických neuropatiích, virózách nebo revmatické artritidě. Tato desensitizace po kapsaicinu může být reversibilní, ale dlouhodobé vystavení vede ke smrti nociceptorů a jejich periferních zakončení. Není zcela jasné, jak funguje capsaicinový receptor (CR), což je zřejmě kationtový membránový kanál. Byl syntetizován kompetitivní antagonist, capsazepin a nalezen další přírodní agonista v pryšcích Euphorbia resiniferatoxin, napodobující účinek kapsaicinu v nM koncentracích. Toho se využilo pro vysokoafinní radioligandové zobrazení CR na nociceptorech. Sensorické vjemy jsou pod centrální kontrolou. Např. cerebellum má úlohu při posouzení smyslových vjemů, resp. předvídání jejich motorických důsledků. Když se člověk snaží polechtat sám sebe, mozeček tento vjem očekává a potlačí ho. Totéž platí o bolesti. Fyziologický význam takovéto regulace je jasný – vlastní sensorické vjemy jsou potlačeny, aby se uplatnila vnímavost k podnětům z vnějšího prostředí.

Iontové kanály řízené mechanicky

Ve smyslové fyziologii velmi významná skupina těchto mechanosensitivních kanálů zprostředkovává takové vjemy jako je hmat, sluch, polohu a rovnováhu, stejně jako propioceptivní signalizaci v baroreceptorech a objemových receptorech, řídících prostřednictvím mozkových center aktivitu sympatiku a sekreci různých hormonů pro regulaci krevního tlaku a iontové rovnováhy krevních tekutin.

Mechanická percepce v sensorických neuronech je spojena se vznikem receptorového potenciálu a jeho časový průběh a amplituda určují frekvenci a charakter aferentních vzruchů. Proces, při kterém je fyzikální podnět přeměněn na iontový proud a receptorový potenciál se nazývá *mechanotransdukcce*. Zavedením terčíkového zámku byla objevena nová skupina iontových kanálů, vybavených pro tento úkol. Nazýváme je mechanosensitivní kanály.

Roku 1984 Guharay a Sachs popsali u embryonálních svalových buněk kationtové kanály, jejichž pravděpodobnost otevření se zvyšovala při aplikaci sání dovnitř snímací pipety. Snímání takovýchto kanálů ze smyslových buněk je ale mnohem obtížnější, protože membrány odpovědné za mechanotransdukcce jsou obvykle zanořeny nebo obklopeny složitými buněčnými strukturami, buď specializovanými pro zachycení a přenos fyzikální energie, nebo citlivou membránu chránící (např. Pacciniho tělíška). Natažení buněčné membrány přímo mechanicky otevírá iontový kanál pomocí molekulárních strun napojených na cytoskeleton. Například při vychýlení "vlásků" specifických receptorů vestibulárního aparátu dojde k otevření mechanicky řízených iontových kanálů pro kalium, což vede ke změně membránového potenciálu. Mechanické spojení mezi kanálem a membránou je zprostředkováno mikrofilamentem tj. "strunou", která otevírá iontový kanál tehdy, je-li membrána napnutá. Tyto kanály jsou inhibovány prvkem gadoliniem.

Mohou plyny procházet biologickými membránami pomocí kanálu? Před více než deseti lety byl učiněn významný objev, týkající se vzniku a působení oxidu dusnatého na životní procesy. Tento krátce žijící volný radikál rozšiřuje cévní řečiště, účastní se zřejmě činnosti naší paměti a spouští tzv. fosforylační kaskády, které mění činnost desítek a možná stovek buněčných a tkáňových enzymů a jiných bílkovin. Jeho zvláštností – oproti jiným biologicky aktivním látkám (neuropřenašeče, hormony a růstové faktory) je to, že – podobně jako řada jiných plynů, může procházet z jedné buňky do druhé a ovlivňovat okolní tkáň. Dosud se běžně biologové domnívali, že různé plyny, včetně oxidu dusnatého mohou procházet přes buněčné obaly membrány volnou difusí. Víme že ionty, jako je draslík, sodík, vápník nebo chlorid, procházejí membránami pomocí zvláštních bílkovinných uzavíratelných trubiček. Tyto iontové kanály jsou otvírány nebo zavírány buď elektrickým napětím, chemickými látkami anebo mechanicky při vnímání zvuku, tlaku nebo jiných fyzikálních podnětů. Jsou i známy i kanály pro vodu, tzv. akvaporiny. Dosud existovalo dogma, že pro plyny, které buď v těle vznikají nebo jsou vdechovány nejsou žádné kanály zapotřebí. Angličtí vědci ze Sheffieldské univerzity prokázali zřejmě poprvé, že propustnost buněčných membrán pro plyny může být zvýšena přítomností specifických plyných kanálů. Pro

studii si vybrali izolované žaludeční žlázy, které pracují ve velmi drastických podmínkách, při velmi vysoké kyselosti (pH až 0,7) a musí se bránit působení silných rozkladných enzymů, především proteázy pepsinu. Samy tyto žlázy se účastní na vytváření takto drastického prostředí a proto se musí chránit proti zničení. Výstelka těchto žlázek obsahuje endotelové buňky, jejichž horní (apikální) část membrány je chráněna proti kyselému prostředí a není propustná pro oxid uhličitý, který vzniká v buňkách a mohl by kyselému prostředí kolem buněk neutralizovat. To bylo prokázáno nade vše pochybnost a znamenalo to, že v jiných případech, kde oxid uhličitý membránou prochází, mohou být přítomny zvláštní kanály. Cooper a Boron se tedy rozhodli studovat propustnost k oxidu uhličitému na nezralých žabích vajíčkách oocytech drápatky rodu *Xenopus*, které se dají snadno geneticky modifikovat. Jako měřítko průchodnosti membrány zvolili zvýšení kyselosti uvnitř vaječných buněk, které roste po přidání slabé kyseliny uhličitě do prostředí. Nejprve sledovali, zda některé známé kanály mohou zvyšovat nebo snižovat kyselost v buňkách, což je míra vstupu oxidu uhličitého. Ukázalo se, že když geneticky přinutíme oocyty produkovat **akvaporin 1**, propustnost nejenom pro vodu, ale i pro oxid uhličitý se mimořádně zvýšila, což ve svém důsledku sice vedlo k prasknutí a zničení buněk, ale současně to demonstrovalo, jak fyziologicky důležité tyto kanály mohou být. Molekulární genetika umožnila Cooperovi a jeho spolupracovníkům pozměnit aminokyselinové složení akvaporinu 1 tak, aby byla odstraněna buď propustnost pro vodu nebo oxid uhličitý. Jedna z tzv. bodových mutací, záměna cysteinu v pořadí 189 serinem učinila tento kanál nepropustným pro vodu, ale byl stále schopný propouštět oxid uhličitý. Tento pokus pomohl odstranit logickou námitku proti specifčnosti tohoto kanálu, která zněla asi takto: není divu, že přes vodní sloupeček procházející akvaporinovým kanálem může vcházet i oxid uhličitý, který je ve vodě rozpustný. Není tomu tak, protože i kanál, který je uzavřen pro vodu může stále propouštět oxid uhličitý. Toto může být zajímavé, ale pro nás jako běžné pohlcovače kyslíku a vypouštěče oxidu uhličitého možná ne příliš důležité. Omyl. Naše červené krvinky, které přenášejí jak kyslík ke tkáním tak vynášejí oxid uhličitý do plic jsou již z tohoto hlediska mnohem zajímavější. Angličtí vědci tedy studovali přenos vody a oxidu uhličitého v lidských erythrocytech. U nich je možné zcela inhibovat tzv. uhličitánové transportéry pomocí derivátů stilbenu označovaného jako DIDS. Ukázalo se, že přidáním tohoto inhibitoru také odstraňuje z 90% průchodnost membrány červených krvinek pro oxid uhličitý. Zasažen byl zřejmě opět kanál pro vodu akvaporin 1. A tak zřejmě značná část oxidu uhličitého prochází membránou našich červených krvinek právě tímto kanálem. O tom, jak se bílkovinné membránové kanály účastní přesunů jiných biologicky významných plynů, třeba právě dnes velmi populárního oxidu dusnatého ještě mnoho nevíme.

Je pozoruhodné, že podobné iontové kanály pro plyny byly nalezeny i v membránách bakterií, které pohlcují vzdušný dusík v kořenových hlízách luštěnin. Tam je problém, aby se do těchto bakterií nedostal vzdušný kyslík, který by blokoval enzym nitrogenázu, která je pro fixaci dusíku nezbytná. Jinými slovy membrána těchto bakterií nemůže být volně propustná pro všechny plyny ba naopak není propustná pro žádné. Dusík a amoniak zřejmě procházejí přes membránu opět kanály, které mají všechny rysy vodného kanálu nazývaného nodulin 26 a který může také být experimentálně inhibován.

A tak minimálně dva z životně důležitých, přenos plynu v červených krvinkách a fixace vzdušného kyslíku nejsou jenom jednoduchými fyzikálními procesy, ale pečlivě vyladěnými membránovými systémy o jejich evoluci, pakliže nějaká vůbec byla, nic nevíme.

Iontové kanály regulované G-proteiny

Regulace přímá, bez druhých poslušů typu Ca^{2+} a IP_3 Jde o středně rychlé odpovědi některých Ca^{2+} a K^+ kanálů v srdci a hladké svalovině.

Regulace nepřímá, přes G-proteiny, cAMP, Ca^{2+} , IP_3 a proteinkinázy. Jde o β -adrenergní receptory, pomalé odpovědi zprostředkované fosforylací a defosforylací proteinů.

Další receptory membránové signalizace

Mimo dvou hlavních funkčních typů membránových receptorů, t. ionotropních a metabotropních, se v nervovém systému vyskytují tři skupiny receptorů, které nejsou specifické jen pro vzrušivé tkáně: 1. Receptory, přenášející své ligandy přes membránu, např. transferiny, 2. Receptory vykazující svou vlastní (endogenní) tyrozinkinázovou aktivitu (samy sebe fosforylují na TYR zbytcích, patří sem insulinový receptor, který má pouze jediný membránový průnikreceptory pro

celou řadu růstových faktorů aj) a 3. Skupina proteinů, které v okamžiku reakce s ligandem samy vykazují autoproteolytickou aktivitu. Zde se jimi zabývat nebudeme.

Noradrenalin a jeho receptory (adrenoreceptory).

Jako neuropřenašeč funguje pouze NA, adrenalin maximálně jako modulátor, v některých strukturách (dřeň nadledvin) se vylučuje společně s NA.

NA vzniká podobně jako další biologicky aktivní katecholaminy v kaskádě tyrozin-*tyrozinhydroxyláza*-*DOPA-dekarboxyláza*-dopamin-*dopamin β hydroxyláza*-noradrenalin-*fenylethanolamin-N-metyltransferáza*-adrenalin.

Jde o receptory pro adrenalin a noradrenalin (syn. norepinefrin). Přestože je adrenoreceptorů v nervové tkáni a mozku méně než receptorů pro glutamát nebo GABA, mají významnou úlohu v psychických a emočních procesech a nelze nepřipomenout jejich zásadní roli ve vasomotorice a srdeční činnosti. Dělí se na dva podtypy, α a β . Ty opět klasifikujeme na $\alpha 1$ a $\alpha 2$ nebo $\beta 1$ a $\beta 2$. Do synaptické štěrbin vyložený NA působí jednak na postsynaptické receptory, jednak na presynaptické $\alpha 1$, které výlev inhibují (negativní zpětná vazba). Při depresích je méně NA a serotoninu. NA ovlivňuje i vylučování serotoninu.

Všechny adrenoreceptory jsou typické receptory metabotropní, t.j. nejsou přímo spojeny s iontovými kanály, reagují pomaleji než v milisekundách a jsou součástí systému „první posel - receptor-G protein-efektor-druhý posel-modulace čehosi, především fosforylací aminokyselinových zbytků, serinu, threoninu nebo tyrosinu“.

Připomeňme, že mimo Go aktivující fosfolipázu C jsou hlavními typy Gpr: následující proteiny:

- Gs, jejichž α podjednotky ($G_{s\alpha}$) stimulují cykly (Gs je trvale aktivována cholerym toxinem a nehydrolyzovatelnými deriváty GTP [$G\gamma TP$], čímž se zvyšuje množství cyklických nukleotidů).

- Gi inhibující cykly (vazbu receptoru na Gi lze trvale inhibovat pertussis toxinem černého kašle a analog GTP, což vede k inhibici inhibice cykláz, což opět zvyšuje cAMP, viz dále). Některé G proteiny přímo, bez druhých poslů, reagují a mění činnost iontových kanálů v důsledku hormonální nebo neuropřenašečové aktivace receptorů. Na velkých neuronech mořského měkkýše *Aplysia* bylo ukázáno, že draslíkové kanály zvyšují svou vodivost při injekci $G_{i\alpha}$ bez účasti druhých poslů, cykláz či proteinkináz. Podobně angiotensin II v buňkách kůry nadledvin stimuluje vtok Ca^{2+} , a tato stimulace vápníkových kanálů je přímým důsledkem jejich interakce s G proteiny, zřejmě typu Gi, protože je lze blokovat předběžnou inkubací s pertussis toxinem. V buňkách hypofýzy je naproti tomu aktivita napěťově citlivých Ca^{2+} kanálů přímým působením G proteinů snížena.

Pertussis toxin a analogy GDP, bránící aktivaci Gpr blokují působení hormonů a gangliích zadních míšních kořenů a hybridních buněk neuroblastomů a gliomů, kdežto trvalá aktivace Gpr nehydrolyzovatelnými deriváty GTP restaurují citlivost k hormonům. Lze spekulovat, že inhibice Ca^{2+} kanálů v neuronech savců pomocí přímého působení Gpr může být molekulárním mechanismem změn Ca^{2+} dependentního výlevu neuropřenašeče při zpětnovazebné aktivaci autoreceptorů na nervových zakončeních.

Receptorové bílkoviny všech čtyř podtypů adrenoreceptorů, označované někdy jako vlastní R-protein, mají podobnou architekturu. Jsou to zhruba 60-80 kD proteinové řetězce, prostupující membránu sedmi smyčkami ve tvaru serpentiny, proto též serpentínové receptory, každá z 20-25 hydrofobních aminokyselin, které mají C-konec vně a N konec uvnitř. N konec polypeptidu je obvykle glykosylován a na C konci bývají serinové a threoninové zbytky s OH skupinou, přístupnou fosforylaci a tím i funkční modifikaci. R-proteiny mají různou afinitu k různým G proteinům. $\alpha 2$ reaguje s takovým Gs, který aktivuje (stimuluje) adenylycyklázu a zvyšuje hladinu cAMP a tím i aktivitu proteinkináz, kdežto $\beta 1$ a $\beta 2$ aktivují Gi proteiny, které cyklázu inhibují a tím snižují intacelulární hladinu cAMP a stupeň fosforylace cílových proteinů.

Pro všechny čtyři podtypy je charakteristická postsynaptická lokalizace, pro $\alpha 2$ a $\beta 2$ také lokalizace presynaptická (patří mezi t.zv autoreceptory nervových zakončení modulujících výlev neuropřenašeče).

$\alpha 1$ receptory jsou spojeny s přes G protein typu G_o s fosfolipázou C (fosfatidylinositolfosfodiesteráza), která je aktivována, v buněčné membráně štěpí fosfoinositol na diacylglycerol (DG) a inositoltrifosfát (IP3). Oba tyto druhy posilují Ca^{2+} z intracelulárních zásob, především z retikula a mitochondrií, Ca^{2+} pak následně aktivuje Ca^{2+} dependentní procesy, např. některé proteinkinázy.

Jejich R-protein vnímá jako agonistu také např. fenylnefrin

$\alpha 2$, $\beta 1$ a $\beta 2$ adrenoreceptory jsou spojeny -opět přes G proteiny- s adenylylcyklázami, generujícími z ATP cAMP, které následně aktivuje proteinkinázy, ale jiného typu, než jsou ty, uváděné v činnosti přes $\alpha 1$ adrenoreceptory. $\alpha 2$ je inhibován známým yohimbinem, zlepšujícím také erekci inhibicí těchto receptorů ve stěně vén v corpora cavernosa, ale především neurogenně přes c.n.s. $\beta 1$ agonista, imitující činnost noradrenalinu je isoproterenol a $\beta 1,2$ antagonist je propranolol. G proteiny, spojené s $\alpha 2$ receptorem mají charakter stimulační (G_s), aktivují adenylylcyklázu a tím zvyšují cAMP a stimulaci proteinkináz. Naproti tomu inhibičně působí G proteiny, spojené s $\beta 1$ a $\beta 2$ receptory. Jejich α podjednotky jsou typu G_i , tj. snižují aktivitu adenylylcyklázy, hladinu cAMP - aktivace proteinkináz klesá a fosforylace proteinů také.

„Výběr“ příslušných G proteinů provádějí serpentinové receptory pomocí svých intracelulárních smyček, které jsou nositeli specifity.

Prakticky jakákoliv změna funkce adrenoreceptorů je provázena aktivací systému vnitrobuněčných druhých posílů, které jsou schopny selektivně předávat vnější signál do cytoplasmy a přes třetí posly i do genetického aparátu buňky (příklad viz dále).

Adenosinové receptory, patří obecně mezi purinergní receptory, jejich význam je značný při regulaci tonu hladké svaloviny a mnoha dalších systémů. Přirozená vasodilatans jako např. česnek obsahují adenosin.

IONTOVÉ KANÁLY

Lze rozdělit do **pěti skupin**: - iontové kanály **stále otevřené** - iontové kanály **řízené napětím** - iontové kanály **řízené chemicky** - iontové kanály **řízené G-proteiny** - iontové kanály **řízené mechanicky**

Iontové kanály stále otevřené. Nejasná skupina.

Iontové kanály s hradlem řízeným napětím

Selektivita kanálu je dosažena elektrickým nábojem nebo vazebnými místy uvnitř jeho stěny, což usnadňuje průnik těch molekul, pro které je kanál selektivní, a naopak brání průniku ostatních látek. Změny na membránovém kanálu během pohybů iontů lze částečně analyzovat měřením elektrického proudu pro jednotlivý kanál metodou terčíkového zámku.

Vnitřní tvar kanálu se mění spontánně mezi otevřeným a zavřeným stavem.

Sodíkový iont má sice menší elektronový obal než iont draslíkový, avšak právě proto sodíkové jádro přitahuje více molekul vody než draslík a proto je výsledný objem sodného iontu díky této **hydrataci** větší. V **nálevkovitém ústí** kanálu se iont zbaví oblačku vody (dehydratuje se) a postupuje dále, pakliže je zvýšena permeabilita, propustnost kanálového póru.

Ke změně permeability kanálu dochází v důsledku konformační změny toho proteinu, který kanál tvoří. Negativní náboj na vnitřní straně buněčné membrány udržuje Na⁺ kanály uzavřené, nepropustné pro Na⁺. Jakmile na intracelulární straně membrány začne negativní náboj klesat, kanály se náhle „otevrou“ a umožní sodíkovým iontům proniknout před membránu. Ta část molekuly (většinou tzv. S4 transmembránový segment), která na změnu potenciálu reaguje, se nazývá **napět'ový sensor**.

Napět'ová regulace sodných kanálů

Kanál může existovat ve třech odlišných stavech. V cestě iontu (po dehydraci v nálevce) jsou dvě samostatná regulační místa. Jedno je "úzké aktivační hrdlo", (dříve hradlo, vrátka -, „gate“) - uvnitř transmembránových průniků - iontové "**aktivační**" hradlo a druhé místo na vnitřní straně - "**inaktivační záklopku**". Po otevření se odkryjí na vnitřním ústí kanálu nabitě aminokyselinové zbytky, které přitáhnou, vsáknou do hrdla určitou sekvenci aminokyselinových zbytků na intracelulárním konci polypeptidu, které mohou otevřený kanál uzavřít jako zátko odtok ve vaně- (ball and chain model). **Klidový stav** - aktivační hradlo je uzavřeno (do zúženého hrdla kanálu trčí aminokyselinové zbytky nabitě stejně jako příslušný ion, průchod iontu je nemožný) a inaktivační záklopka zatím ale nefunguje.

Aktivní stav. Jestliže se zmenší potenciálový rozdíl, přes membránu („podráždění“), napět'ový sensor na intracelulárním segmentu S4 se vývrtkovitě v membráne pootočí, a indukuje intramolekulárními slabými silami: 1. rozšíření úzkého hrdla v hradlu a 2: rotační posun tak, že kanál je vystlán přijatelně nabitými částmi aminokyselin směřují elektricky přitahující a dochází k rychlým strukturálním změnám na aktivační záklopce - otočení do otevřené pozice. Znamená to zřejmě vysunutí záporně nabitých aminokyselinových zbytků do kanálu, které přitahují Na ion. Za

tohoto **aktivovaného stavu** sodíkové ionty procházejí prakticky volně, leč „drkotavě“ kanálem - permeabilita proteinu (a tudíž i membrány) pro sodík stoupá z nuly na hodnotu, danou elektrickou vodivostí otevřeného póru.

Schematické znázornění podobnosti procesu enzymaticky usnadněné chemické reakce slučování látek A a B na C a usnadněné difúze kladného iontu pomocí otevřeného membránového kanálku.

Při průchodu Na ionty „přeskakují“ od jedné záporněji nabitě části kanálu k druhé, jako vozík na toboganu projíždí vrcholy a propady dráhy. Rychlost je omezena nejvyšším energetickým stavem, který je uprostřed membrány. Otevřený kanálek snižuje tuto energetickou bariéru, aniž mění elektrochemický gradient (spád) přes membránu. Při

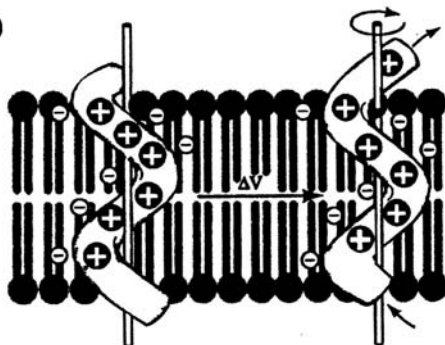
A. Chemická reakce B. Iontový tok přes membránu



(A)

sodíkový kanál (III S4) G A I K S L R T L R A L R P L R A L S R F E
vápníkový kanál (III S4) S L V K I L R V L R A L R P L R A I N R A K
draslíkový kanál "shaker" R V I R L V R V F R I F K L S R H S K G L Q

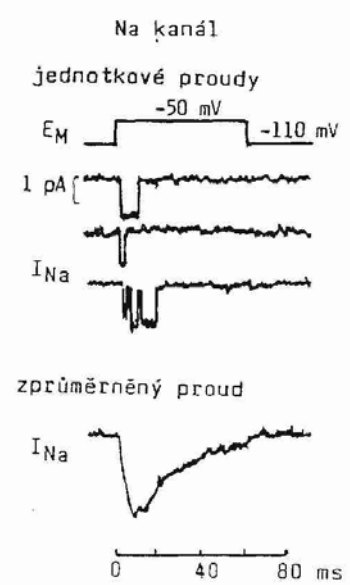
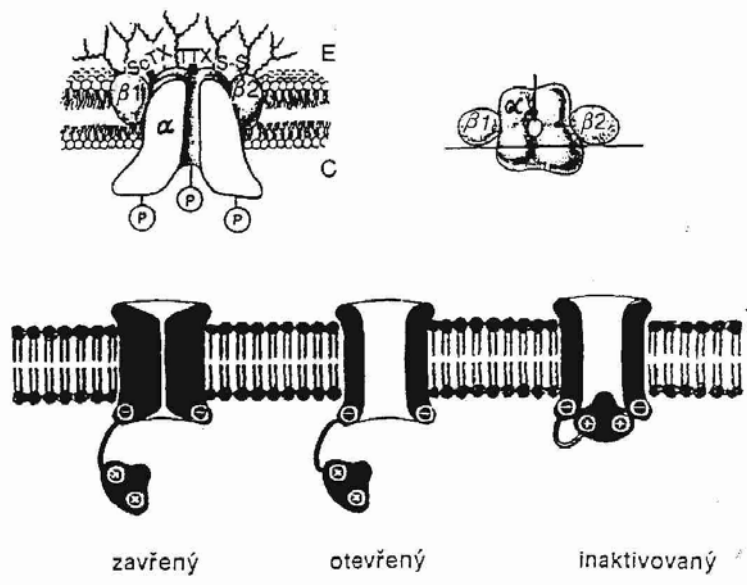
(B)



Obr. 13 Kluzně šroubový model napět'ově závislého vrátkování podle Catteralla. Segment S₄ je zřejmě sensor napětí. Segment S₄ domény III sodíkového kanálu elektrického orgánu parejnika Torpedo je znázorněn jako transmembránová α šroubovice s řadou pozitivních nábojů, tvořených opakujícími se zbytky "zásadité" aminokyseliny argininu. Každý pozitivní náboj je neutralizován negativním nábojem sousedních transmembránových šroubovic (každá třetí v pořadí sekvence). Vytváří se spirála iontových párů prostupujících membránou. Síla táhne pozitivní náboje dovnitř a vytlačuje negativní náboje ven podobně jako jádro v elektromagnetu. Při depolarizaci (ΔV) se tato síla uvolní a šroubovice tvořící segmenty S₄ ve všech 4 homologních doménách se vysunou ven jako uvolněné pružiny ve směru spirály přibližně o 5 Å, přičemž se otočí o 60° tak, že se kladné náboje posunou vzhledem k sousední šroubovici o jedno místo ven z buňky. Dojde tím ke snížení kladného náboje na vnitřní straně membrány. Je zajímavé (A), že velmi podobné uspořádání bazických argininových nebo lysinových kladně nabitých zbytků nacházíme v tomto předpokládaném napět'ovém senzoru S₄ jak u sodíkového kanálu z parejnika či mozku potkana, tak ve vápníkovém kanálu králičího kosterního svalu a v draslíkovém kanálu mutanta Shaker octomilky *Drosophila melanogaster* (viz obr. 14). (Podle Catterall 1988)

spolupůsobení elektrických sil je difúze usnadněna ve směru působení jejich sil.

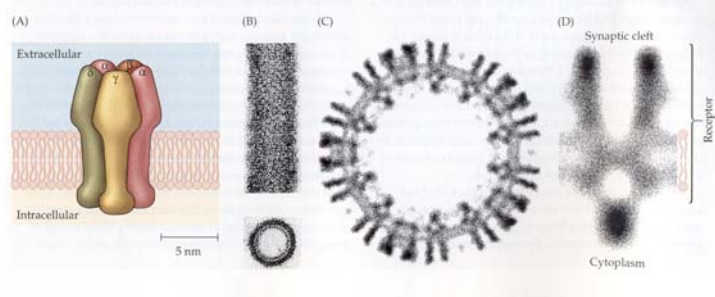
Obr. 38 A - difúze přeskočky, ion má tendenci setrvávat v místě, které představuje minimum potenciální energie, pokud nezíská dostatek tepelné energie, aby překročil energetickou bariéru, a dostal se tak do místa dalšího minima. B - difúze přeskočky je usnadněna elektrickým polem. (Podle Hille, 1984)



Inaktivovaný stav - k uzavírání inaktivační zámky dochází o několik desetitisícin sekundy později, po otevření zámky aktivací. Intracelulární koncová smyčka uzavře jako míček na řetízku kanál zevnitř.

Iontové kanály řízené chemickým hradlem - navázáním ligandu

Změna stavu (konformace) kanálu je vyvolána vazbou ligandu (hormónu nebo neuropřenašeče) a pak reakcí mezi receptorem a iontovým kanálem.



Receptor je součástí polypeptidového řetězce, který také tvoří- spolu s dalšími podjednotkami- iontový kanál .
Přímá strukturální vazba mezi receptorem a iontovým kanálem však nebyla prokázána u receptorů pro hormony a ovlivnění je zprostředkováno především G-

proteiny, které mohou na pokyn receptoru vést k fosforylaci či defosforylaci iontového kanálu a tím k jeho ovlivnění.

Nikotinový acetylcholinový receptor v postsynaptické membráně kosterního svalu - tj. na motorické ploténce se skládá z pěti podjednotek: **2x alfa- 1x beta- 1x gama (ev. epsilon)- 1x delta**

Všechny podjednotky se současně podílejí na vytvoření **iontového kanálu**. Pouze jednotky alfa mají hlavní vazebná místa pro acetylcholin. Sousední podjednotky jsou ale také schopny vázat karboxylový konec acetylcholinu, respektive vytvářet vazebnou „kapsičku“ pro ACh.

Dále to jsou **nikotinové acetylcholinové receptory v nervových buňkách a glutamátové receptory**, které po vazbě příslušného mediátoru vedou k otevření kanálů pro Na^+ a K^+ , případně pro Ca^{2+} .

Receptory pro kyselinu gamaaminomáselnou (receptory $GABA_A$) a glycinové receptory, které vedou k otevření Cl^- kanálů a útlumu.

Kanály řízené G-proteiny

G-proteiny (proteiny, vážící guanosinové nukleotidy, v neaktivním stavu GDP, po aktivaci prostřednictvím receptoru GTP) - regulační proteiny, které zprostředkují přenos informace z celé řady receptorů na efektorové molekuly (např. iontové kanály). Jsou to heterotrimery, složené z podjednotek alfa, beta a gama.

Změna prostupnosti iontového kanálu může být ale přímým výsledkem interakce **G-proteinu s iontovým kanálem** (některé typy **K⁺ kanálů** a **některé napěťové řízené Ca²⁺ kanály** v srdci). Většinou se ale aktivita kanálů ovlivňuje nepřímou, kdy prostřednictvím G proteinů (hlavně jejich alfa podjednotky) se nakonec může uvést do činnosti proteinkináza **A** (aktivovaná prostřednictvím **adenylycyklázy** a **cAMP**) a **proteinkináza C** (aktivovaná prostřednictvím **fosfolipázy C** (**fosfodiesterázy**) a **diacylglycerolu**).

Iontové kanály řízené napětím a chemicky

Patří sem např. tzv. "**pomalé kanály**" (L-typ) pro Na⁺ a Ca²⁺ v buňkách myokardu.

Iontové kanály řízené mechanicky

Popsány v celé řadě tkání, jsou nezbytnou součástí celé řady **mechanoreceptorů**.

Částečně kation-selektivní, ale málo rozlišují mezi Na⁺ a K⁺ ionty.

Natažení buněčné membrány přímo mechanicky otevírá iontový kanál pomocí molekulárních strun napojených na cytoskeleton.

Například při vychýlení "vlásků" specifických receptorů vestibulárního aparátu dojde k otevření mechanicky řízených iontových kanálů pro kalium, což vede ke změně membránového potenciálu.

Mechanické spojení mezi kanálem a membránou je zprostředkováno mikrofilamentem tj. "**strunou**", která otevírá iontový kanál tehdy, je-li membrána napnutá. Kanály jsou inhibovány prvkem gadoliniem.

Kanály bezhradlové - poriny. Akvaporiny (Nobelova cena 2003), propouštějící vodu jsou tetramery a pór pro vodu tvoří individuálně každý monomer, na rozdíl od všech ostatních polymerních kanálů, kde je iontový kanál podobně jako průduch v listech- viz část epitelovou.

OXID DUSNATÝ A OXID UHELNATÝ

Jde o jiný počátek regulační dráhy pomocí fosforylace aminokyselinových zbytků bílkovin. Víme, že cAMP (objevený r.1957 Sutherlandem) a cGMP působí aktivačně na fosforylační enzymy, na cAMP - a cGMP dependentní proteinkinázy (PK). Tyto kinázy katalyzují fosforylaci bílkovin, tj. přenos gamma- fosfátu z ATP na především na serinové, ale i threoninové nebo tyrosinové zbytky (s OH skupinou) bílkovin. Velký negativní náboj zavedený touto fosfátovou skupinou radikálně změní záhyby polypeptidového řetězce, tj. jeho konformaci, což se projeví změnou činnosti takto fosforylovaných proteinů, at jde o receptory, kanály, enzymy nebo strukturální bílkoviny. O defosforylaci se starají fosfatázy, takže regulace je plastická. (Poznámka o oku. V fotorecepčních buňkách je ve tmě cGMP přímou navázán na Na⁺ kanály a udržuje je v otevřeném stavu. Vzniká temnostní proud, který depolarizuje tyčinky, což vede k uvolnění neuropřenašeče, který působí na bipolární buňky. Při osvětlení se mění rhodopsin pohlcením fotonu na metarhodopsin II, který aktivuje G protein zvaný **transducin**. Alfa podjednotka transducinu aktivuje cGMP fosfodiesterázu, která rychle hydrolyzuje cGMP. cGMP ubývá, což vede k uzavření Na kanálů. Uzavřením Na kanálů dojde k hyperpolarizaci, a inhibici výlevu přenašeče, což je *informace o osvětlení*. Vyjimečnou citlivost systému demonstruje fakt, že absorpce jednoho fotonu tyčinkou vede k uzavření stovek sodných kanálů a hyperpolarizaci asi jednoho mV. 30 fotonů způsobí už polovinu maximální hyperpolarizace. Proto není překvapivé, že u obratlovců jsou čípky a tyčinky poslední, nejhlubší vrstvou sítnice a stačí několik procent z celkové intenzity světla pro jejich aktivaci. U *Cephalopoda* je systém obrácený a při osvětlení vzniká „světlostní“ proud. Konec poznámky o oku).

Zpět k NO. cAMP - dependentní PK je tetramer ze dvou heterodimerů, z nichž každý obsahuje regulační a katalytickou podjednotku (50 a 42 kD). V tomto stavu je enzym neaktivní. cAMP se naváže na obě spřažené regulační podjednotky, které změni konformaci, uvolní se z katalytických podjednotek, které mají od tohoto okamžiku katalytickou fosforylační aktivitu.

Podobně působí i cGMP na cGMP-PK, které mj. fosforylují kontraktilní proteiny hladké svaloviny a relaxují je. Jak adenylcyklázy (AC), tak guanylycyklázy (GC), které produkují cyklické nukleotidy, jsou aktivovány ionty vápníku. Na rozdíl od AC (které jsou převážně membránové), mají GC dvě odlišně umístěné a jinak fungující formy. Jedna forma GC jsou ve vodě nerozpustné transmembránové proteiny spojené s receptory pro některé peptidické hormony, které regulují vodní a elektrolytovou homeostázu (např. atriální natriuretické peptidy, ANP) v ledvinách a snad i v mozkové tkáni.

Druhá forma GC je rozpustná a uprostřed její hemové struktury je Fe^{2+} . Tato forma GC může být aktivována plynným volným radikálem NO, nejmenším neurohumorálním působkem. NO je produkováno dalším Ca-dependentním enzymem - NO-syntázou. Externím (exogenním) zdrojem NO mohou být už sto let známé léky proti spasmům věnčitých tepen v srdci, nitroglycerin (glyceryltrinitrát) a amylnitrát. Alfred Nobel, vynálezce dynamitu (což je nitroglycerin v porézní křemelinové hlince, umožňující bezpečnější manipulaci) ironií osudu musel k stáru brát svůj oblíbený nitroglycerin při záchvatech anginy pectoris.

Častým zdrojem NO v pokusech je nitroprussid, zachycovačem NO je redukovaný hemoglobin. Předpokládal se vazodilatační účinek těchto farmak působením na hypotetický relaxační faktor ve výstelce cév. Roku 1987 se ukázalo, že tento faktor je NO. V cévách jde pouze o jeden z mnoha fyziologických účinků NO. Oxid dusnatý je znám od r. 1669 (Mayow) a podrobněji ho popsal Priestley (1772). Sir Humprey Davy objevil anestetické účinky rajskeho plynu (NO_2), ale téměř se udusil po nadechnutí NO, který se rychle slučuje s kyslíkem.

Sled dějů v cévě je následující: ACh uvolňovaný z parasympatických nervů (a způsobující dilataci malých cévek všude v těle) aktivuje v membánách endoteliálních buněk cév muskarinový ACh receptor, který je typický receptor metabotropní. Prostřednictvím G-proteinů typu G_o (aktivující fosfolipázu C) se z membránových fosfoinositolů uvolňuje do cytoplasmy IP_3 a DAG (diacylglycerol), které uvolňují Ca^{2+} z cytoplasmatických zásobáren. Vápník, nesený nejčastěji na vazebném polypeptidu kalmodulinu (má 4 místa pro Ca^{2+}) aktivuje NO-syntázu (NOS). Ta katalyzuje za spoluúčasti NADPH vznik NO z guanidinové skupiny aminokyseliny argininu, který se mění na citrulin. NO, který „žije“ v přítomnosti kyslíku 3-5 sec, difunduje přes membrány rodného endotelu do přilehlých buněk hladké svaloviny. Tam se pevně váže na hem rozpustné GC, a aktivuje ji. Ta posléze katalyzuje vznik cGMP z GTP. cGMP aktivuje fosforylační procesy vazbou na proteinkinázy, které vedou k relaxaci hladkého svalu. Fosfodiesteráz je několik typů, např. v cévní stěně srdečních koronárních tepen je typ FD-3. Corpora cavernosa v penisu obsahují velké množství FD-5. Módní lék na potenci Viagra (genericky sildenafil firmy Pfizer) inhibuje tuto FD-5 a působí tedy specificky v corpora cavernosa penisu. cGMP, vznikající pod působením i malého množství NO a umožňující plnění corpora cavernosa (aktivací proteinkináz, následnou fosforylací a relaxací hladké svaloviny cév, tj. vazodilatací) není tedy blokovanou FD-5 odbourávaná na 5-GMP a erekce je kvalitnější a delší. Lepší plnění penisu při erekci nastupuje při podávání per os za desítky minut, ale inhalační aplikace je – podle zpráv z literatury- téměř okamžitá. Sildenafil byl původně vyvíjen v laboratořích farmaceutické firmy Pfizer pro zvýšení průtoku krve koronárními tepnami srdce při angině pectoris. Skutečně při klinických zkouškách pacienti zaznamenávali zvýšený průtok krve, ale nikoliv v srdci. Podezření vzniklo, když muži zařazení do studie odmítli vracet přebytečné tablety a radovali se z přetrvávající erekce. Předávkování může vést někdy k modrému vidění a k šerosleposti, protože asi v tyčinkách a některých čípcích je přítomna i FD-5 a její inhibice naruší vypínání temnostního proudu přes cGMP-regulované Na kanály. Pozoruhodné je, že sildenafil prodlužuje svěžest řezaných květin i trvanlivost rostlinných produktů, zřejmě obdobným mechanismem.

Tak tedy vypadá model působení NO-syntázového systému (NOS) při vasomotorice. Je prokázána úloha NO i při imunitních reakcích (oxidační vzplanutí leukocytů), regulaci krevního tlaku, brání agregaci trombocytů, při synaptickém přenosu – neurotransmisi- je asi podmínkou tzv. dlouhodobé potenciace a účastní se i některých patofysiologických procesech (cytotoxicita).

ÚLOHA NO V NERVOVÉ TKÁNI. Do hry vstupují glutamátové receptory typu NMDA. Glutamát se uvolňuje z presynaptického zakončení, otevírá iontový kanál NMDA receptoru, kterým prochází do buňky spolu s Na i Ca. Ca^{2+} se váže na kalmodulin a tento komplex stimuluje cNOS (konstitutivní formu syntázy, je stále přítomná v neuronech, endoteliu a svalech). Tvoří se NO, který jednak postupně vede k fosforylaci bílkovin ve vlastním neuronu, ale také může difundovat přes synapse do nervového zakončení, kde také aktivuje GC, tvorbu cGMP a zvyšovat cGMP-dependentní výlev glutamátu. Opakování tohoto cyklu posiluje synaptický kontakt a poskytuje jedno možné vysvětlení procesu učení na buněčné úrovni. Přinejmenším je NO zapojen do tzv. dlouhodobé potenciace (long term potentiation, LTP), kdy se „síla“ synaptického kontaktu zvyšuje v důsledku jeho časté aktivace. Kuřata se lépe učí při zvýšené tvorbě NO. Při ischemii (anoxii) se ve zvýšené míře uvolňují excitační aminokyseliny, aktivují se NMDA receptory, do buňky teče Ca^{2+} a roste NO. Výsledkem je spoluúčast při ischemickém poškození neuronu, či jiné buňky. Díky své radikálové povaze, NO selektivně napadá mitochondrie (obsahující molekuly typu cytochromů s Fe). Při Parkinsonově nemoci se ve zvýšené míře tvoří NO, který mění Fe^{2+} na Fe^{3+} . V mikroglíích parkinsoniků roste NO a aktivuje se poškození membrány tvorbou peroxidovaných mastných nenasycených kyselin lipidů a navíc dochází k inhibici dýchacích řetězců s Fe v mitochondriích = neurodegenerace.

NOS lze inhibovat derivátem agrininu, N-nitro-L-argininu, jeho methylesteru (NAME) a j.

Vliv na další neurotransmitery. NO může zvýšit nejenom výlev glutamátu z glutamatergických zakončení, ale i např. výlev v zakončeních dopaminergních, či jiných. Lze si představit, že aktivací glutamátové synapse (vtok Ca kanály NMDAse přes NO ovlivňují různé aktivační či inhibiční synapse. Také stimulace adrenergických receptorů zvyšuje aktivitu NOS a na nervosvalové ploténce se NO účastní udržování klidového potenciálu svalového vlákna, neboť blokuje membránový Cl^- transportér. NO se účastní také v multisynaptických nervových okruzích, které přenášejí v míše bolestivé podněty.

ÚLOHA NO PŘI IMUNITNÍCH REAKCÍCH. V moči krys vystavených působení bakteriálních toxinů byla zvýšena koncentrace nitrátů, a ukázalo se, že jde o součást imunitní obrany organismu. U myši geneticky zbavených schopnosti tvořit makrofágy se při infekci nitráty v moči nezvyšovaly. Zdrojem nitrátů jsou makrofágy, které k tomu potřebují arginin. Meziproduktem tohoto pochodu je NO, jehož biologickou úlohou (jako i jiných voných radikálů je likvidovat infikované buňky, příp. bakterie).

OXID UHELNATÝ-CO

Tento radikál s vysokou afinitou k hemoglobinu (smrt výfukovými plyny) se v organismu může tvořit dvěma způsoby: NADPH-dependentní peroxidací nenasycených mastných kyselin a b) oxidací hemu. Oxidaci katalyzují hemoxigenáza 1 a 2 (HO). HO - 2 je ve vysokých koncentracích v mozku, včetně své mRNA, v granulárních buňkách mozečku, hippokampu a především v bulbus olfactorius. Existují představy, že CO podobně jako NO může regulovat tvorbu cGMP v čichových lalocích při aktivaci čichových drah různými odoranty.

VOLNÉ RADIKÁLY

Volné kyslíkové radikály (VKR) vznikly na Zemi spolu se vznikem kyslíkové atmosféry a od 50. let jsou studovány ve vztahu k řadě onemocnění a stárnutí. Kyslík je nezbytný pro život, ale hraje též roli při tvorbě volných radikálů, které mají jak pozitivní fyziologickou úlohu (např. jako „střely“ při imunitních reakcích), tak obecnou roli v patogenetických situacích: při oxidativním stresu buněk a tkání (OS). OS vzniká za dvou situací. 1) při jejich zvýšené tvorbě VKR (např. přízemní ozon), 2) při nedostatečné antioxidační ochraně organismu. OS jsou tedy reakce vyvolané působením radikálů v organismu.

Definice: radikál je jakákoli molekula, atom nebo ion, které mají v poslední valenční sféře nepárový elektron. Mohou vznikat buď homolytickým štěpením kovalentní vazby molekuly, přičemž si každý fragment ponechá jeden elektron (např. štěpením C-H vazby v metanu CH_4 vznikne methylový radikál CH_3 . a radikál H.), nebo vznikají ztrátou či adicí jednoho elektronu. Jako volný radikál se označuje takový radikál, který je schopen samostatné existence po určitou dobu. Nepárový elektron dává volným radikálům jejich nesmírně vysokou reaktivitu (snaží se uzmout elektron jiným atomům a tím je narušují, případně z nich dělají také radikály) a nestabilitu. U savců se tvoří tyto kyslíkové radikály:

superoxidový anion (superoxid) O_2^- , hydroxylový radikál $\cdot OH$, peroxylové radikály $ROO\cdot$, alkoxylové radikály $RO\cdot$, oxid dusnatý NO , peroxid vodíku H_2O_2 , singletový kyslík 1O_2 , kyselina chlorná $HClO$ a ozon O_3 .

Reaktivita je patrná z toho, že peroxid vodíku, kyselina chlorná a horské sluníčko (O_3) jsou desinfekční prostředky. Důležitou roli v radikálových reakcích mají přechodné kovy, které mohou být donory i akceptory elektronu, a tím účinnými iniciátory vzniku VR. Jde především o ionty železa a mědi.

Superoxidový anion (vznikající v metabolických cyklech, oxidačních řetězcích aj.) je poměrně málo reaktivní, proto může fungovat buď jako oxidans (oxiduje askorbát), nebo může redukovat, např. komplexy železa (Fe^{3+} v cytochromech). Neaktivnější je hydroxylový radikál, atakuje všechny biol. významné molekuly, vč. lipidů a DNA. Poškození zářením gamma se vykládá jako vznik hydroxylových radikálů z vody. V organismu vzniká reakcí superoxidu s peroxidem vodíku (Haber-Weissova reakce) za účasti přechodových kovů (např. Fe - Fentonova reakce).

O_3 chrání život filtrací UV v ozonoféře, ničí život živočichů a rostlin v přízemní vrstvě, kde vzniká pomocí oxidů dusíku z fosilních paliv, působením UV záření na výfukové plyny. Je tak mnohem závadnější než oxidy dusíku. Existuje příčinná souvislost mezi rakovinou plic u lesníků a ozonem, který může vznikat oxidací pryskyřic. Je známo značné poškození lesů v blízkosti exhalací a v městských konglomeracích v důsledku ozonu. Riziko života ve velkoměstě je také velké, ozon ve Velké Británii je podezírán z 13 000 a oxid siřičitý z 8 000 předčasných úmrtí ročně.

Fyziologický význam: Oxidativní vzplanutí fagocytů. Makrofágy, granulocytové a eosinofily a monocyty mají v membráně NADPH oxidázu, která při stimulaci vytváří ohromné množství superoxidu, který je secernován do okolí a hubí fagocytované mikroby. Též vzniká kyselina chlorná. Jde o vnitřní desinfekci, destrukci tkáně v okolí zánětu; ale u autoimunitních onemocnění se zbraně obrací proti vlastní tkáni.

Patologie- nespecifické peroxidace lipidů, kaskádová lipoperoxidace („žluknutí“). Lipoperoxidace nenas. m. kyselin a zesíťování proteinů v membránách jsou příčinou struktur. poškození a stárnutí buňky. Poškozují SH skupiny aminokyselin, bazální membrány, poškozují hyaluronidovou kyselinu v synoviální tekutině, mění viskozitu. Aktivace proonkogenů v DNA radikálovým poškozením prokázána, stejně jako inaktivace supresorového genu. Důsledek - bujení, kancerogeneze.

Hyperglykémie u diabetiků vede ke vzniku radikálů, reakcí glukózy s proteiny. Chronický oxidační stres poškozuje. Ateroskleróza je potencovaná lipoperoxidací LDL a VLDL a vznikem pěnových buněk z makrofágů (monocytů). Snad i reperfusní poškození tkání je způsobeno oxidačním poškozením.

Antioxidační ochrana. Metaloproteinové antioxidační enzymy (obsahující Zn, Fe, Mn, Cu, Se): superoxidodismutáza (SOD, typy: Cu-, Zn-, Mn- SOD, Fe-SOD), glutathionperoxidáza (tetramer, váže komplexně selen), kataláza (Fe) a cytochromoxidázový systém P-450 v mitochondriích.

Antioxidační substráty - lipofilní, chrání buněčné membrány: tokoferoly (α -tokoferol, hlavní součást vit. E), karotenoidy (provitamin β -karoten, vitamin A). Hydrofilní-askorbát (ale pozor na volné Fe, spolu s askorbátem naopak iniciují peroxidace), glutathion, cystein, transferin, kys.močová, ferritin a j.

Přísun dostatečných dávek antioxidantů (vit. C, A, E a selenu) brání i zblbělosti starých pískomilů.

3. FUNKČNÍ MORFOLOGIE NERVOVÉ SOUSTAVY

Stručný nástin stavby a funkce, následovaný podrobnějším popisem. **U láčkovců** - soustava stejnocenných neuronů, které se vzájemně dotýkají, vytvářejíce nervovou síť. Neurony nejsou funkčně specializovány. U výše organizovaných dochází ke shromažďování do nervových center s vodivými dráhami se smyslovými, nebo výkonnými orgány. U vyšších živočichů centrální nervovou soustavu spojovací a koordinační a soustavu obvodových (periferních nervů): nervy **somatické**, nervy **autonomní** (vegetativní), inervující vnitřní orgány, ale jsou i v periférii (svaly), kde inervují cévní stěnu.

Centrální nervová soustava obratlovců má tvar trubice uložené ve hřbetní části těla: - část míšní, - část mozková.

Mozek - v podobě tří váčků. Dělení: CNS (ozek a mícha) a PERIFERNÍ. Část CNS a periferní nervy ke svalům = somatický NS. Část CNS a nervy k vnitřním orgánům, žlázám a hladké svalovině = autonomní NS. Dva z váčků se dále diferencují - vzniká 5 mozkových částí:

1. Přední mozek (prosencephalon) vytváří koncový (velký) mozek (telecephalon) – hemisféry - paleocortex - neocortex - archiocortex - corpus striatus (basální ganglia) a mezimozek (diencephalon) - epitalamus - talamus – hypothalamus.

2. Střední mozek (mesencephalon): DORZÁLNÍ TECTUM - u savců - ČTVEROHRBOLNÍ (corpora quadrigemina) - optic. reflexy, - sluch. reflexy

3. Zadní mozek (rhombencephalon) vytváří mozeček (metencephalon) cerebellum a prodlouženou míchu (myelencephalon, medulla oblongata)

Prodloužená mícha, střední mozek a mezimozek tvoří MOZKOVÝ kmen (anatomické pokračování míchy).

Z koncového mozku a mezimozku, středního mozku a především z prodloužené míchy vycházejí párovité mozkové nervy (12). Míšní nervy vycházejí z jednotlivých segmentů míchy.

Ve všech částech NS - šedá a bílá hmota. BÍLÁ HMOTA: nervová vlákna obalená myelinovou pochvou, ŠEDÁ HMOTA: vytvářejí ji těla nervových buněk a glie.

Více než 1/3 mozkových buněk tvoří gliové buňky: podpůrné (oligodendrocyty tvoří myelin), vyživovací (pacičkami předávají neuronům z krve živiny, jsou zásobou K^+ a neuropřenašečů). MÍCHA je rozdělena podélnou rýhou na pravou a levou polovinu. Dále se příčně dělí na segmenty, z nichž vystupují párovité míšní nervy. Každý míšní nerv má 2 kořeny - později splynou v 1 nerv.

Zadní kořeny (dorsální) obsahují sensitivní (aférentní) vlákna, jejich těla jsou mimo míchu v dorsálních gangliích, vedou vzruchy dostředivým směrem (k míše). Přední kořeny (ventrální) obsahují vlákna motorická (eferentní, která vedou vzruchy směrem k cílovým orgánům).

Motýlovitá struktura šedé hmoty obklopující míšní kanál, okrajové části míchy jsou bílé. V předních rozích šedé hmoty jsou:

hybné (motorické, eferentní) nervové buňky (motoneurony, typ α a γ). Vysílají vlákna ke kosterním svalům. Sensitivní (aférentní) neurony jsou tedy v míšních (spinálních) gangliích. Nervové buňky vřazené (interneurony) navazují na zakončení sensitivních vláken přicházejících zadními kořeny. Umožňují relaxaci svalů opačné strany těla a opačně působících skupin svalů (když se stahují flexory, relaxují extensory).

Bílá hmota míchy - svazky nervových vláken. Podle jejich dosahu je můžeme rozdělit na dráhy krátké (intersegmentální míšní reflexy) a na dráhy dlouhé, jimiž probíhají vzruchy z míchy do mozku, do thalamu a obráceně. Mícha - dostředivý přenos ze smyslových orgánů, odstředivý přenos vzruchů do výkonných - svalových orgánů. Primární sensitivní vlákna buď dále pokračují vzestupnými drahami (vedou např. bolest) nebo končí v zadním rohu šedé hmoty.

Primární vzestupné dráhy (zadní provazce) - přenos podnětů tlakových, dotykových a propriorecepčních do thalamu. V oblasti jader prodloužené míchy (nucleus gracilis a cuneatus) přecházejí tyto dráhy na protilehlou stranu, kde na ně navazují vlákna sekundárních buněk - do thalamu. Vlákna terciálních buněk zajišťují spojení thalamu s mozkovou kůrou.

Na neurity sensitivních nervových buněk navazují sekundární neurony, jejichž neurity překřížují míchu a potom přecházejí nahoru na boční straně míchy (spinothalamické dráhy). Informace o bolestivých a teplotních podnětech do thalamu, kde na ně navazují vlákna terciálních neuronů, spoj s mozkovou kůrou.

Primární a sekundární neurony vysílají kolaterály do míchy, mozečku a do mozkového kmene. V mozkovém kmene zasahují tyto kolaterály do retikulární formace.

1) Odstředivý výkonný přenos vzruchů je zajištěn pyramidovými a extrapyramidovými drahami. **Pyramidové** dráhy z motorické (prefrontální) kůry před sulcus centralis Rolandii se rodí v IV. oblasti mozkové kůry a přecházejí přes mozkový kmen do míchy. Většina těchto drah přechází na druhou stranu. Část překřížených pyramidálních drah přechází do míchy jako postranní (boční) kortikospinální dráhy.

2) **Mimopyramidové** dráhy vycházejí také ze IV. oblasti mozkové kůry. V červeném jádře (n.ruber) část těchto drah přechází na druhou stranu mozkového kmene a vstupuje do míchy jako rubrospinální dráhy. Ostatní se také přepojují poblíž červeného jádra, jdou do míchy na stejné straně mozkového kmene. Označují se jako dráhy retikulospinální.

PRODLOUŽENÁ MÍCHA - tento oddíl mozku plynule navazuje na páteřní míchu. Ústřední kanálek míšň je zde rozšířen ve IV. mozkovou komoru, na jejímž dně je nahromaděna šedá hmota. V této šedé hmotě (retikulární formace) jsou uložena těla sekundárních nervových buněk, do kterých se dostávají vzruchy vzestupnými větvemi sensitivních vláken zadních provazců. Jsou zde také jádra, z nichž vycházejí párovité mozkové nervy - od V. do XII. tého.

Mozkové nervy- I. olfactorius, čichový, je pokračováním spojení od bipolárních chemorecepčních buněk v nosní mukóze (sliznici), II. Opticus, III. Oculomotorius, okoohybný, IV. Trochlearis, drobný smíšený (sensitivní i motorický) nerv k „šilhacímu“ okoohybnému svalu (superior oblique). V. nerv - trojklanný (nervus trigeminus) - je především nervem sensitivním. Má tři větve, vycházející z oční oblasti a z oblasti horní a dolní čelisti. VI. nerv - odtahovací (n. abducens) - je malý nerv motorického charakteru, jdoucí k jinému „šilhacímu“ postrannímu okoohybnému svalu. VII. nerv - lícň (n. facialis) - obsahuje sensitivní i motorická vlákna vycházející z chuťových pohárků jazyka, motorická vlákna inervují svaly obličeje a některé slinné žlázy. VIII. nerv - sluchový (n. acusticus) - má dvě větve, které obsahují sensitivní nervy. Jedna větev vychází z vnitřního ucha, druhá větev vychází z vestibulárního aparátu. IX. nerv - jazykohltanový (n. glossopharyngicus) - má sensitivní i motorická vlákna. Sensitivní vlákna přenášejí vzruchy od chuťových receptorů jazyka. Důležitá větev tohoto nervu (nerv Heringův) přichází od tlakových a chemických receptorů karotického sinu. Motorická vlákna inervují hltanové svaly a karotickou slinnou žlázu. X. nerv - bloudivý (n. vagus) - má autonomní smyslová i motorická vlákna. Smyslová vlákna hrají důležitou úlohu v řízení oběhu a dýchání. Motorická vlákna zásobují především vnitřní orgány (zažívací trubici, játra, pankreas, ledviny, nadledviny, slezinu, srdce [zpomalují] a plíce). XI. nerv - přídatný (n. accessorius) má pouze motorická vlákna, která inervují svaly krční oblasti. XII. nerv - podjazykový (n. hypoglossus) - motorický nerv zásobující svaly jazyka.

Jádra šedé hmoty v prodloužené míše slouží jako ústředí jednoduchých reflexů (reflex rohokový, slinný apod.). Vedle toho jsou zde ústředí složitých reflexů vegetativních, které mají základní význam pro život jedince: reflexů dýchacích, cévohybných a srdečních. Prodloužená mícha se též účastní mechanismů zajišťujících tělesnou rovnováhu.

Mozeček (cerebellum) se u savců skládá ze středního laloku ("červ") a ze dvou hemisfér, které jsou napříč rýhované. Povrch hemisfér je tvořen šedou hmotou těl nervových buněk, vnitřní bílá hmota vniká do zýhybů hemisfér a vytváří stromkovitě rozvětvený útvar. Purkyň. buňky, bohaté dendrity. Spojení s neokortexem. Mozeček svými zásahy ovlivňuje pohybovou aktivitu organismu a to tak, že dráhy z něho vycházející buď působí přímo na hybné buňky předních rohů míchy, anebo působí nepřímo prostřednictvím těch oblastí mozkové kůry, které ovlivňují pohybovou aktivitu. Funkčně se mozeček skládá z několika částí: vestibulární oddíl zprostředkuje udržování rovnováhy, spinální oddíl zasahuje do udržování reakcí postojových tím, že snižuje tonus antigravitačních svalů. Nejmladší oddíl (neocerebellum) zabezpečuje koordinaci záměrných pohybů, u vyšších savců je největší. Crebellum má i úlohu při posouzení smyslových vjemů, resp. předvídání jejich motorických důsledků. Když se člověk snaží polechtat sám sebe, mozeček tento vjem očekává a potlačí ho.

Fyziologický význam je jasný – vlastní sensorické vjemy jsou potlačeny, aby se uplatnila vnímavost k podnětům z vnějšího prostředí.

Střední mozek (MESENCEFALON) U nižších obratlovců je střední mozek poměrně velký, u vyšších ustoupuje do pozadí. Lze v něm rozlišit dvě části: DORSÁLNÍ část (tectum) - vytváří čtverhrbolí. Zde končí část optických drah a část vláken vycházejících ze sluchových orgánů. Čtverhrbolí je ústředím reflexů orientačních a pohotovostních na nenadálé podněty zrakové a sluchové. TEGMENTUM je umístěno ventrálněji, tvoří most, pons a obsahuje jádra III. a IV. mozkového nervu. III. nerv - okoohybný (oculomotorius) obsahuje pouze motorická vlákna inervující svaly oka. IV. nerv - kladkový (trochlearis) je motorický a jak bylo řečeno, inervuje také oční svaly. Kromě toho se v tegmentu nachází retikulární jádro, které u nižších obratlovců je nejvyšším hybným ústředním. U vyšších obratlovců zde vznikají jádra retikulární substance, v nichž se přepojují jednak sestupné dráhy mimopyramidové, vedoucí z mozkové kůry do míchy a do mozečku, a jednak vzestupné dráhy zadních provazců vycházející z míchy.

Mezimozek. Tento oddíl, který obklopuje III. komoru mozkovou, se skládá ze tří částí:

1. část zahrnující **zrakový nerv** (nervus opticus). Tento II. mozkový nerv je čistě smyslový.

2. **thalamus** soustřeďuje dráhy, jimiž sem dospívají smyslové vzruchy z míchy a z čichových, chuťových, zrakových i sluchových orgánů. Dále sem přicházejí vzruchy z mozečku. Thalamus je ústředím, kde se různé vzruchy integrují a přepojují na dráhy jdoucí do mozkové kůry.

3. **hypothalamus** („útrobní mozek“), který se nachází na spodině III. mozkové komory a přechází tzv. nálevkou (infundibulum) v hypofysu. Do hypothalamu směřuje řada drah přivádějících vzruchy z různých čidel z thalamu a z mozkové kůry. Z něho pak vycházejí vlákna k parasympatickým jádrům prodloužené míchy a k sympatickým gangliím.

Hypothalamus je důležitým ústředním koordinace vegetativních reflexů. Odtud je řízen příjem vody, potravy a tělesná teplota. Z jader přední a střední části hypothalamu jdou také vlákna do zadního laloku hypofýzy.

Koncový mozek – telencefalón. Základní části: - **čichový lalok**, do něhož vstupují vlákna I. mozkového nervu (čichového) - **mozkové polokoule** (hemisféry), které jsou od sebe částečně odděleny hlubokým podélným zářezem. Jsou navzájem spojeny příčnými spojkami (komisurami). Čichový okrsek, který leží na vnitřní straně polokoulí spojuje tzv. fornix. Spojkou korových okrsků je bílé **corpus callosum**, ležící dorsálně od fornixu. V polokoulích se nacházejí postranní mozkové komory.

Polokoule mají dva hlavní oddíly - žíhaná jádra (basál. ganglia) a mozkový plášť, vlastní kůru.

a) **basální ganglia** leží na spodní straně polokoulí. Zprostředkovávají základní pohyby organismu prostřednictvím vzruchů přicházejících z thalamu, mozečku a mozkového kmene.

b) **mozkový plášť (pallium)** tvoří svrchní stranu hemisfér a kryje mezimozek, střední mozek a u člověka i mozeček. Vpředu může překrývat i čichové laloky. Plášť je tvořen hmotou, na jejímž povrchu se nachází vrstva šedé hmoty, nazývaná mozková kůra. Mozková kůra se s postupujícím vývojem stále zvětšuje a vytváří na povrchu mozku záhyby, oddělené rýhami. Hlavní rýhy rozdělují polokoule na **lalok čelní**, který sahá až k **centrální brázdě (sulcus Rolandi)**; **lalok temenní**, ležící mezi centrální a parietoocipitální brázdou; **lalok týlní**, nacházející se za touto brázdou, a **lalok skráňový**, ležící ventrálně pod laterální brázdou **Sylviovou**. Šedá hmota mozkové kůry se skládá z nervových buněk, které jsou ve vývojově starších oblastech kůry (čichová a chuťová oblast) uspořádány do jedné nebo dvou vrstev. Ostatní korové okrsky se skládají ze šesti vrstev nervových buněk.

Korové funkce. Různé oblasti kůry mají různou funkci. Z některých okrsků vycházejí vzruchy vyvolávající záměrem pohyby (hybné - motorické okrsky). Tyto okrsky se nacházejí v čelním laloku před centrální brázdou (oblast IV. a VI.). Z nich vedou vlákna buď přímo k hybným buňkám míchy, nebo k různým jádrům mozkového kmene, mozečku a prodloužené míchy, které jsou ve spojení se sestupnými drahami, jdoucími do míchy. Do určitých okrsků vstupují vlákna přivádějící vzruchy z různých receptorů (smyslové okrsky). Vlákna kožní citlivosti dotykové i tepelné a vlákna hluboké čivosti končí v kůře temenního laloku za centrální brázdou. Vzruchy zrakové přicházejí na vnitřní stranu zadní části týlního laloku.

Projekční zraková pole u ptáků (špaček domácí) se liší v pravé a levé hemisféře: pravá registruje spíše pohyb, levá spíše barvu (kouká jako husa do flašky-každé oko jiný typ informace). Sluchové vnímání je lokalizováno v horním spánkovém závitě. Čichová a chuťová čivost se promítá do basálních ganglií.

V mozkové kůře existují okrsky, u nichž není možno prokázat ani smyslovou ani hybnou funkci. Tyto oblasti mají význam asociační (čelní lalok, okrsek ležící za oblastí postcentrální).

Kůra obsahuje také ústřední pro vegetativní funkce. Tyto oblasti souvisejí s obdobnými oblastmi somatickými.

AUTONOMNÍ NERVOVÁ SOUSTAVA (vegetativní) Řídí činnost vnitřních tělních orgánů a umožňují tak průběh základních životních funkcí, jako je trávení, dýchání, oběh krve, vyměšování, rozmnožování a homeostatická rovnováha. Efektory jsou hladké svaly útroby, cévy, kůže, srdeční svalovina a žlázy.

Vegetativní nervový systém se skládá ze složky periferní a centrální. Periferní složku tvoří sensitivní nervová vlákna z receptorů vnitřních orgánů, vlákna eferentní, vedoucí k výkonným orgánům. centrální složku představují nervová jádra umístěná v prodloužené míše a v hypothalamu.

Výkonnou část autonomní nervové soustavy rozdělujeme na: * soustavu sympatickou z hrudní a bederní oblasti (thorakolumbární) * soustavu parasympatickou - hlavové a křížové nervy (kraniosakrální)

Primární motorické buňky sympatických drah jsou v postranních oblastech šedé hmoty míšni. Neurity z nich odbočují spojkami (rami communicantes) do sympatických uzlin, ležících podle páteře. Tyto uzliny se skládají ze shluků druhotných neuronů sympatických drah a vytvářejí po obou stranách páteře **sympatický kmen**, v němž jsou jednotlivá ganglia (paravertebrální) spojena podélnými spojkami. Vlákná primárních motorických buněk končí v paravertebrálních gangliích a navazují na ně sekundární neurony, které potom zasahují až do útrobních orgánů a do cév. Útrobní nervy mohou vytvářet útrobní uzliny (ganglion coeliacum, g. mesenterica), které jsou někdy zastoupeny jen nervovými pleteněmi (plexus caroticus).

Parasympatická vlákna vycházejí z jader v mozkovém kmeni a v křížových segmentech míchy. Ze středního mozku část okohybného nervu a dále prodloužené míchy, především v podjazykovém, lícím a bloudivém nervu. Okohybný nerv zásobuje ciliární sval a svěrač zornice, lícní nerv zásobuje slinné a slzné žlázy, bloudivý nerv zásobuje všechny vnitřní orgány a některé žlázy s vnitřní sekrecí (štítná žláza, pankreas, nadledviny). Parasympatická vlákna vycházející z křížové míchy inervují zadní úseky střeva, močový měchýř a cévy pohlavních orgánů. K parasympatiku patří i vlákna jdoucí ze supraoptického jádra hypothalamu do zadního laloku hypofýsy. Parasympatická vlákna jsou poměrně dlouhá a tvoří synapse v gangliích, která leží až poblíž inervovaných orgánů (gg. ciliaris, sphenopalatinum, submaxillaris, oticum). Rozvětvují jen málo.

Vegetativní dráhy nejsou, na rozdíl od drah somatických, jednoneuronové, ale jsou tvořeny nejméně dvěma nebo více neurony. Shlukují se do vegetativních ganglií.

Sympatická nervová soustava

- párovitě podél míchy,

Parasympatická NS

- poblíž výkonných orgánů

Fyziologický účinek obou soustav je většinou *protichůdný*. Sympatické nervy obvykle **zvysují** funkci cílového orgánu, parasympatické nervy funkci obvykle **snižují**.

Cévy končetin a potní žlázy mají jen sympatickou inervaci, v zaživací soustavě převládá inervace parasympatická. V zaživací soustavě má parasympatická nervová soustava spíše budivý účinek. U parasympatické nervové soustavy je přenos **vzruchu na všech synapsích zcela cholinergní**, u sympatické nervové soustavy zprostředkuje přenos vzruchu z nervového zakončení na cílový orgán **noradrenalin**. Výjimku tvoří jen sympatická vlákna vedoucí k potním žlázám, která jsou cholinergní.

Vylučování noradrenalinu je do jisté míry podobné jako u acetylcholinu. V nervovém zakončení také nahromaděn do měchýřků (granulí) z nichž se vylévá do synaptické štěrbině. Zde je zčásti přeměněn enzymem katecho-O-methyltransferasou (COMT). Velká část noradrenalinu **se zpětně** vychytává, kde může být znovu začleněna do měchýřků a nebo destruována dalším enzymem, umístěným na mitochondriích - monoaminoxidásou (MAO). MAO se vyskytuje v mnoha dalších orgánech, takže noradrenalin může být destruován daleko od míst svého vzniku. V membráně cílové buňky jsou metabotropní receptory, spřažené přes G-proteiny např. s adenylcyklázovou soustavou, na kterou působí noradrenalin podobně jako všechny nesteroidní hormony.

Vegetativní čili autonomní nervová koordinace se od somatické koordinace liší. Má především větší rozptyl účinku (ve vegetativních gangliích může se vzruch přepojit na více sekundárních neuronů). Většimu rozptylu účinku napomáhají v cílových orgánech neurální sítě, a skutečnost, že mediátory difundují do okolí. Rozptyl účinku je typický především u sympatických nervů.

Existence automatických mechanismů. V některých vegetativních ústrojích jsou vzrušiče (pacemakery), buňky, kde vznikají vzruchy automaticky. Vzruchy přicházející ze smyslových orgánů automatickou aktivitu vzrušičů pouze upravují. Automacie je buď původu myogenního (srdce sinoatriální uzel), nebo neurogenního (střevo - zde automacie vychází z vlastností intramurálních sítí) a nebo v nadřazených nervových ústředích (dýchací ústředí v prodloužené míše).

Autonomní - znamená to, že vzruchy nedocházejí do vědomí, a že vegetativní odpovědi nemohou být obvykle záměrně řízeny. Schopnost vědomého řízení do jisté míry možno vypěstovat (u fakirů).

Po tomto všeobecném přehledu se znova podíváme na jednotlivé funkční a anatomické detaily nervového systému.

Lze předeslat, že anatomie má velmi specializovaný slovník, jehož kořeny sahají až do éry starověkého Řecka a do období Římské říše. Jazykově je anatomická nomenklatura zakotvena v latině a v řečtině a mršena angličtinou, jak vidno již z prvních obrázků. Nikoli nevýznamnou roli hrála při uchování starověkých názvů arabština, která v podstatě zachránila biomedicínské a tedy i anatomické znalosti pro evropský středověk.

Pracovní metody anatomie a fyziologie můžeme rozdělit podle toho, zda je objektem našeho zkoumání mrtvé, nebo živé tělo. Pro fyziologa stejně jako anatoma je pitva (nekropsie) po pokusu nebo exitu zdrojem poučení a pro některé i radostí. Lékař v lepší společnosti: "a tak, madam, operuji, operuji a najenou vidím, že pitvám a pitvám..." Platí zde, až na výjimky jaderných částic, zákon libovolného dělení: "Cokoliv lze rozdělit na tolik dílů, kolik je vám libo."

Pitva je nejstarší a klasickou metodou zkoumání i výuky makroskopické anatomie a předpokladem dorozumění s fyziologem. Pitevní technika dokonce dlouho vymezovala hranice oboru - anatomie se definovala jako obor studující stavbu těla "okem neozbrojeným", tj. používající při práci maximálně lupové zvětšení, pinzetu, skalpel a běžné chirurgické instrumentárium. Pitva je invazivní a destrukční metoda, po jejímž výkonu zřízenec musí uvést tělo do pohřbu schopného tvaru, či experimentální zvíře do spalovny.

Jde-li o pitvu, jejíž cíl je didaktický, tj. pitvající se preparací nebo demonstrací připravených preparátů seznamuje se stavbou těla, považujeme tento typ pitvy za **anatomickou pitvu**.

Biologové v našem pokročilém semináři pitvají mozek *Sus scrofa*. Anatomická pitva lidského těla je dnes prakticky pouze součástí výuky anatomie budoucích lékařů a i od ní se ustupuje ve prospěch modelů.

Je-li cílem pitvy zjištění příčiny smrti a určení rozsahu chorobných změn, jde o **patologicko-anatomickou pitvu**. Součástí tohoto typu vyšetření je obvykle i odběr vzorků tkání na histologická, mikrobiologická a další vyšetření.

Pokud jsou okolnosti smrti při pokusu na zvířeti nejasné (infekce), nebo jde-li v klinice o náhlé úmrtí mimo léčebné zařízení, popřípadě existuje-li nebo vznikne-li podezření, že k smrti došlo v důsledku cizího zavinění (zanedbání), provede se soudně-lékařská (**forensní**) pitva. Jde o patologicko-anatomickou pitvu, která je doplněna řadou speciálních vyšetření, určujících mechanismus a příčinu (příčiny) smrti.

Jiné typy pitev, například pitva za účelem trvalé konzervace těla (balzamace), se v našich podmínkách provádějí zatím zcela výjimečně (Prof. Jiří Křeček a doc. Zdeněk Lodin blazamovali Gottwalda).

Cílem je poznání stavby neporušeného těla, těla ve všech jeho růstových proměnách, těla v klidu i v pohybu a těla v různých časových etapách života. K tomuto cíli je možné se přiblížit pouze kombinací technik destruktivních (pitva) a nedestruktivních (zobrazovacích), určených k vyšetření živých organismů. Pozorování stavby živého těla je sice nejméně tak staré jako první anatomické znalosti získané destruktivními postupy, ale tato pozorování nacházela v medicíně jen okrajové uplatnění. Teprve techniky dovolující nedestruktivní vstup do organismu poskytly "normální" anatomický obraz - anatomii živých. Anatomie vždy byla a vždy bude základem morfologické diagnostiky v klinické medicíně.

Zobrazovací techniky Ročně o nich vychází kolem 1600 prací t.j. asi 400 terabytů informací.

Zobrazovací techniky dnes zasahují prakticky do všech biomedicínských oborů a představují jednu z nejdynamičtěji se rozvíjejících oblastí fyziologie.

. **Endoskopie** je přístrojová vyšetřovací metoda, která dovoluje přímý pohled do všech tělních dutin a do všech dutých orgánů. Vyšetření se provádí ohebnými fibroskopy (endoskopy), vybavenými skleněnou vláknovou optikou, která umožňuje dokonalé nasvícení vyšetřovaného prostoru i vedení a další zpracování nezkrasleného obrazu. Dnešní endoskopy přinášejí i možnost stále většího spektra operačních výkonů vzniká tzv. endoskopická chirurgie.

· **Endoskopická anatomie**, jejíž znalost tyto výkonu vlastně umožňuje, patří zřejmě k velmi perspektivním směrům aplikované anatomie. Jednou z variant je TV promítání detailů operačních neurochirurgických zásahů, jejich uchování jako zdravotnické dokumentace.

· **Rentgenologické vyšetření** je založeno na skutečnosti, že elektromagnetické vlnění o velmi krátké délce (tzv. rtg záření), je při průniku hmotou nestejněměrně pohlcováno. Při průchodu lidským tělem je záření nejméně absorbováno ve vzdušných tkáních (např. v plicích), nejvíce v kostech a ledvinových kamenech, které svítí bíle.

Klasickým rtg vyšetřením je skiaskopie a skiografie.

· **Skiaskopické vyšetření** dovoluje pozorování pohyblivých dějů, například srdeční činnosti, dýchacích pohybů atd. Princip dnešní skiaskopické techniky spočívá v tom, že zesílený rtg obraz je ze štítu přístroje snímán televizní kamerou a převáděn na televizní monitor, dovolující další úpravu obrazu.

· Skiagrafické vyšetření (se záznamem) patří mezi nejpoužívanější rtg techniky. Při tomto druhu vyšetření se statický rtg obraz zachytí na fotografický materiál a po prosvícení negatoskopem se vyhodnocuje.

Obě základní rtg metody mají celou řadu modifikací, které využívají možnosti zhotovit série snímků postihujících pohyb orgánů, průchod kontrastní látky atd. Zvláště použití rtg-kontrastních látek umožnilo zobrazit i struktury (např. ledvinové pánvičky, močovody, vejcovody, žlučové cesty atd.), které mají stejnou denzitu jako okolní tkáň, takže bez náplně kontrastní látkou nejsou na snímku odlišitelné.

Výrazné zdokonalení rtg diagnostiky představuje rentgenová tomografie.

· **Tomografie** poskytuje možnost zobrazit pouze určitou vrstvu - řez vyšetřovaným orgánem nebo krajinou těla. Získaný obraz v podstatě odpovídá reálnému anatomickému řezu - podobné řezy používá například klasická topografická anatomie. Nevýhodou tomografického vyšetření je potřeba zhotovit poměrně velkou sérii snímků, tzn. vystavit vyšetřovaného značné dávce záření. Přes tuto nevýhodu byla základní myšlenka rtg tomografie předstupněm ke kvalitativnímu zvratu v celé oblasti zobrazovacích vyšetřovacích metod. Tento zvrat předznamenala konstrukce prvních počítačových tomografů - computerized tomography (CT).

· **Počítačová tomografie (CT)** vychází v podstatě z principu tomografického rtg přístroje. Rovněžně s dlouhou osou pacientova těla se na kruhovém rámu pohybuje zdroj záření, který se v každé zvolené (nastavené) rovině 18krát otočí a prozáří pod jiným úhlem tělo. Na kruhovém rámu jsou velmi citlivé detektory, které při každém pulzu změní prošlou intenzitu záření a zaznamenají rozdíly dané různým stupněm jeho pohlcení tkáněmi. Citlivost detektorů je tak vysoká, že zaznamenávají i nepatrné rozdíly v "hustotě" tkání a orgánů a počítač po zhodnocení obrovského množství naměřených údajů, ke kterým přiřadí zvolenou stupnici barev, rekonstruuje obraz obvykle horizontálních řezů tělem. Je možné volit i jiný sklon řezů.

CT nejen představuje dokonalou a pro pacienta velmi nenáročnou vyšetřovací metodu, ale dovoluje zobrazení měkkých tkání (játra, mozek, slinivka břišní), jejichž vyšetření bylo buď zcela nemožné, nebo vyžadovalo použití kontrastních technik, které nejsou pro pacienta bez nebezpečí.

Rozlišovací schopnost běžného CT-vyšetření je asi 1-2 mm. Špičková zařízení, která dnes mohou tělo objíždět spirálovitě, dosahují u některých typů vyšetření rozlišení až 0,25 mm! Prozatímni vrchol možností CT představuje trojrozměrný obraz (3D) vyšetřovaného orgánu, který v konečné podobě generuje počítač.

· **PET - positron emission tomography a funkční odrůda SPET** (single positron e.t.)- je vyšetřovací metodika stojící na pomezí CT a radioizotopových vyšetřovacích metod. Vyšetřovanému se podá například značená glukóza (např. 18-fluorodeoxyglukóza), která je z oběhu vychytávána aktivními buňkami mozkové tkáně spolu s glukózou. Rozpadající se radioaktivní fluor emituje pozitrony, ty se anihilují reakcí s elektrony za uvolnění energie ve formě γ -záření, které je detekováno CT, a počítač rekonstruuje zachycené impulzy na barevné obrazy. Zvolená stupnice barev pak dovoluje rozlišit například různou metabolickou aktivitu vyšetřované tkáně v normě i při patologických změnách.

Využití PET při vyšetření mozku dává možnost sledovat funkční aktivitu různých korových polí mozku, studovat součinnost jednotlivých oblastí mozku atd. Technika PET je klasickým příkladem metodiky **funkční či fyziologické anatomie**, resp. stále se prohlubující integrace morfologie a fyziologie.

· **Sonografie** (ultrazvukové vyšetření) je neinvazivní a "nerentgenová" vyšetřovací technika, která je

při své dostupnosti, bezpečnosti a nenáročnosti pro vyšetřovaného nesmírně cenným zdrojem okamžitých informací. Například ultrazvukové vyšetření srdce (echokardiografie) se v kardiologii považuje za nejvýznamnější vyšetřovací metodu, která byla v posledních 40 letech vyvinuta. V neurologii se používá pro posouzení např. stavu velkých tepen (karotidy).

Ultrazvuk je zvuk o vyšší frekvenci, než je hranice slyšitelnosti lidského ucha. Moderní přístroje mají sondu, jež vysílá a zároveň přijímá odražený ultrazvukový signál, který je po zachycení převáděn počítačem do obrazové podoby. Obraz může být dále zpracován.

Existují různé kombinace sonografických zařízení, které dovolují posoudit tvar a výkonnost jednotlivých srdečních dutin, stav srdeční stěny, rychlost krevního proudu, průchodnost cév atd. Zcela zásadní byl přínos ultrazvuku k poznání vývoje plodu a placenty. Toto vyšetření je zcela neškodné pro matku i pro vyvíjející se plod a lze je mnohonásobně opakovat a zjistit včas i některé vady či přednosti, jako např. má-li bimbáska nebo žemličku)

"**Sonografická anatomie**" je dnes zcela svébytnou disciplínou aplikované anatomie a umožňuje sledovat cestu kamínku v močovodech, rozpoznat pohlaví plodu, objevit cysty na dutých orgánech a dokonce i „vidět“ průtok krve v cévách na Dopplerově principu změny délky zvukové vlny na proudící tekutině.

· **MR (MRI) - magnetic resonance imaging** - představuje **vrchol** dnešních zobrazovacích technik. MR je založena na zcela jiném principu než CT - patří mezi techniky nevyužívající rtg záření, tj. techniky *nezatěžující* vyšetřovaného rtg paprsky.

Vyšetřovaný je vystaven silnému magnetickému poli (1-3 Tesla), které mění, vlastně srovná do jednoho směru, spin vodíkových atomů, hojně zastoupených především ve tkáních bohatých na vodu. Následuje rychlá pulsní změna magnetického pole, která vyvolává i změnu, rozhození směru otáčení vodíkových atomů. Magnetické pole vrací spin do původního „srovnaného“ stavu a to je provázeno vyzářením energie a rychlost této změny - tzv. relaxační čas - je pro různé tkáně specifická. To umožňuje proto rozlišit tkáně i orgány a identifikovat chorobná ložiska. Například nádorová tkáň má delší relaxační čas než tkáň zdravé apod. Relaxační čas zaznamenává a hodnotí počítač. Naměřené časové rozdíly převádí buď do zvolené stupnice šedé barvy, nebo do libovolné barevné škály a formuje výsledný obraz. **fMR**- funkční magnetická resonance umožňuje chemické, angiografické a funkční (při řešení úkolu) zobrazení.

A nyní trocha neúplné terminologie, několik pojmů pro začátek:

Aferentní – vzhůru vedoucí

Ascendentní – vzestupný

Descendentní – sestupný

Dorsální – hřbetní,

Eferentní – dolů vedoucí

Idiopatické - bez známé příčiny

Kontra - a ipsi – laterální: proti- a stejnostranný

Laterální – postranní

Mediální – střední

Morbidita – nemocnost

Mortalita - úmrtnost

Propriocepce – „polohocit“, schopnost vnímat stav vnitřku těla a jeho povrchu funkcí šlachových (Golgiho tělíska) a svalových proprioreceptorů (svalová vřeténka se složitou anatomii a funkcí, již jest nám nutno znáti).

Proprius - vlastní.

Relaps – po fázi remise následující ataka nemoci

Remise – vymizení příznaků onemocnění, ne samotné příčiny,

Sagitální – šípový, kolmá rovina směrem rostrokaudálním(sagitální řez)

Thorakální - hrudní

Ventrální – břišní

Vigilita – bdělost (alertness, jako součást vědomí, souboru bdělosti a zaměřené pozornosti, někdy definována jako stav, kdy organismus reaguje složitěji, než pouhými reflexy míšními, nebo pouze reflexy hlavových a autononomních nervů)

Viscerální – útrobní

Vše lze doporučit každému čtenáři, aby si vzal k ruce papír a kreslil si obrázky i s popisem. Výtvarně nadanější si mohou po večerech modelovat části orgánů z barevné plastelíny, podobně jako to dělá Jiří Švengsbír. Dobré je také vytištění obrázků, pohled na obrazovku je někdy únavný.

STRUCTURES AND PATHWAYS OF THE BRAIN

STRUKTURY A DRÁHY MOZKU-

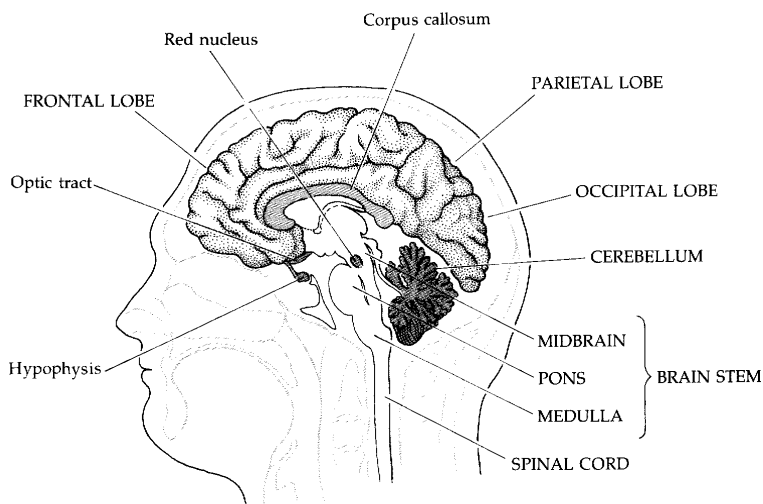
nejde o komplexní atlas, jen o glosář k všeobecné orientaci v mozkové topografii (T).
Převzato pro vnitřní potřebu z FNB

Popisky ponecháváme anglicky, neboť ve fyziologické literatuře se používají nejčastěji

The following drawings show the brain viewed from different aspects and cut in different sections. The aim is to provide the visual equivalent of a glossary relating to material in the text rather than to present a full atlas. Consequently, only key landmarks and structures are illustrated. Further anatomical information can be found in a number of comprehensive books, including:

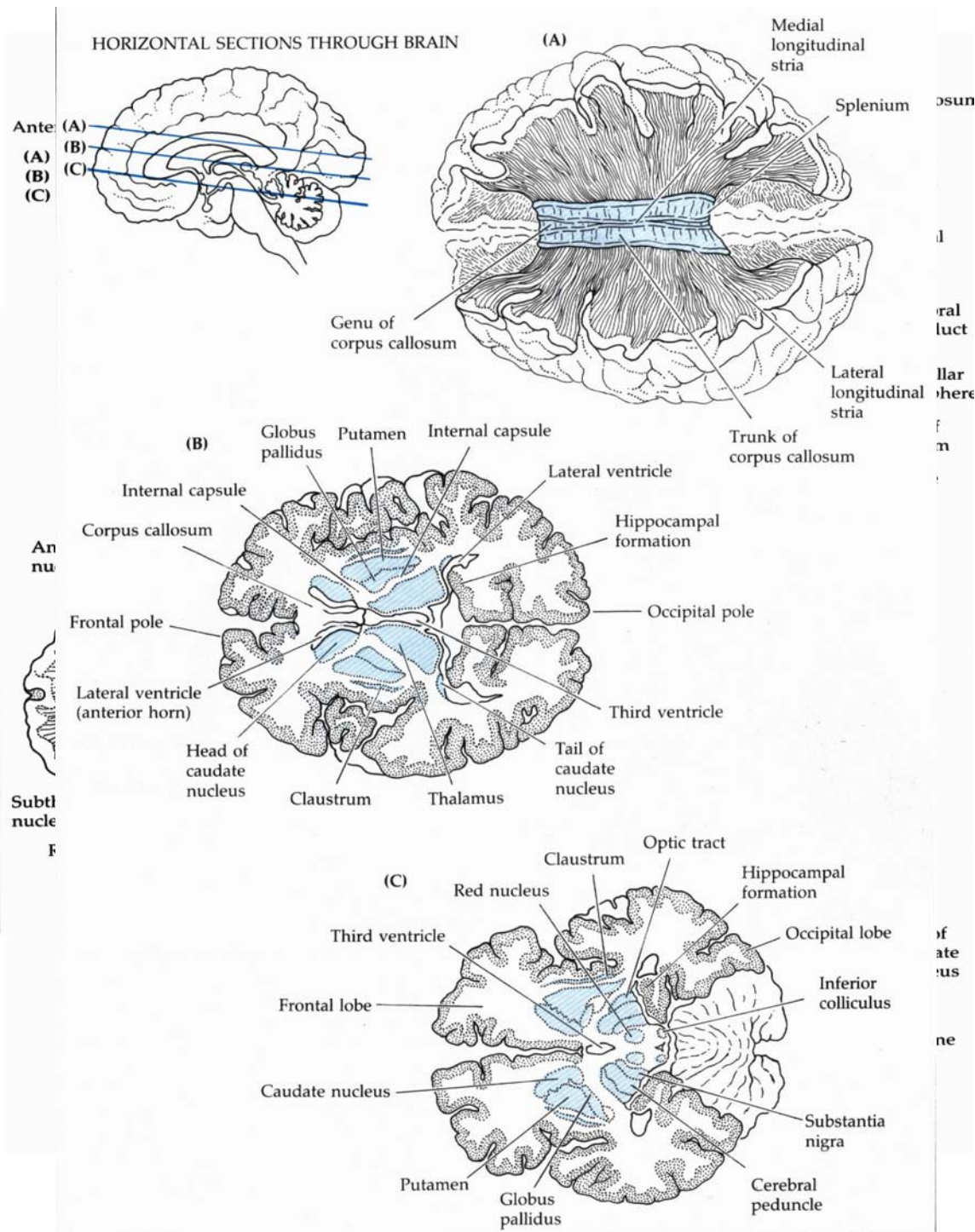


Magnetic resonance image of a living human brain (sagittal section). Copyright 1984 by the General Electric Co. Reproduced with permission.



Základní pohled na lidský mozek. Co je zde k vidění: spinal cord -páteřní mícha, medulla – prodloužená mícha, pons - Varolův most (obě to struktury *rhombencefala*, „zadního mozku“, hlavní části mozkového kmene (brain stem), cerebellum – mozeček, occipital lobe- týlní lalok předního mozku (telencefala), parietal lobe- temenní lalok, frontal lobe – čelní lalok předního mozku, red nucleus – nápadné párové růžovošedé jádro středního mozku (midbrain, barva díky železu v některých buňkách), lat. *nucleus ruber*, místo přepojování motorických drah. *Corpus callosum* - mozkový trámec, čiže svalek, objemné bílé těleso z vláken spojujících hemisféry.

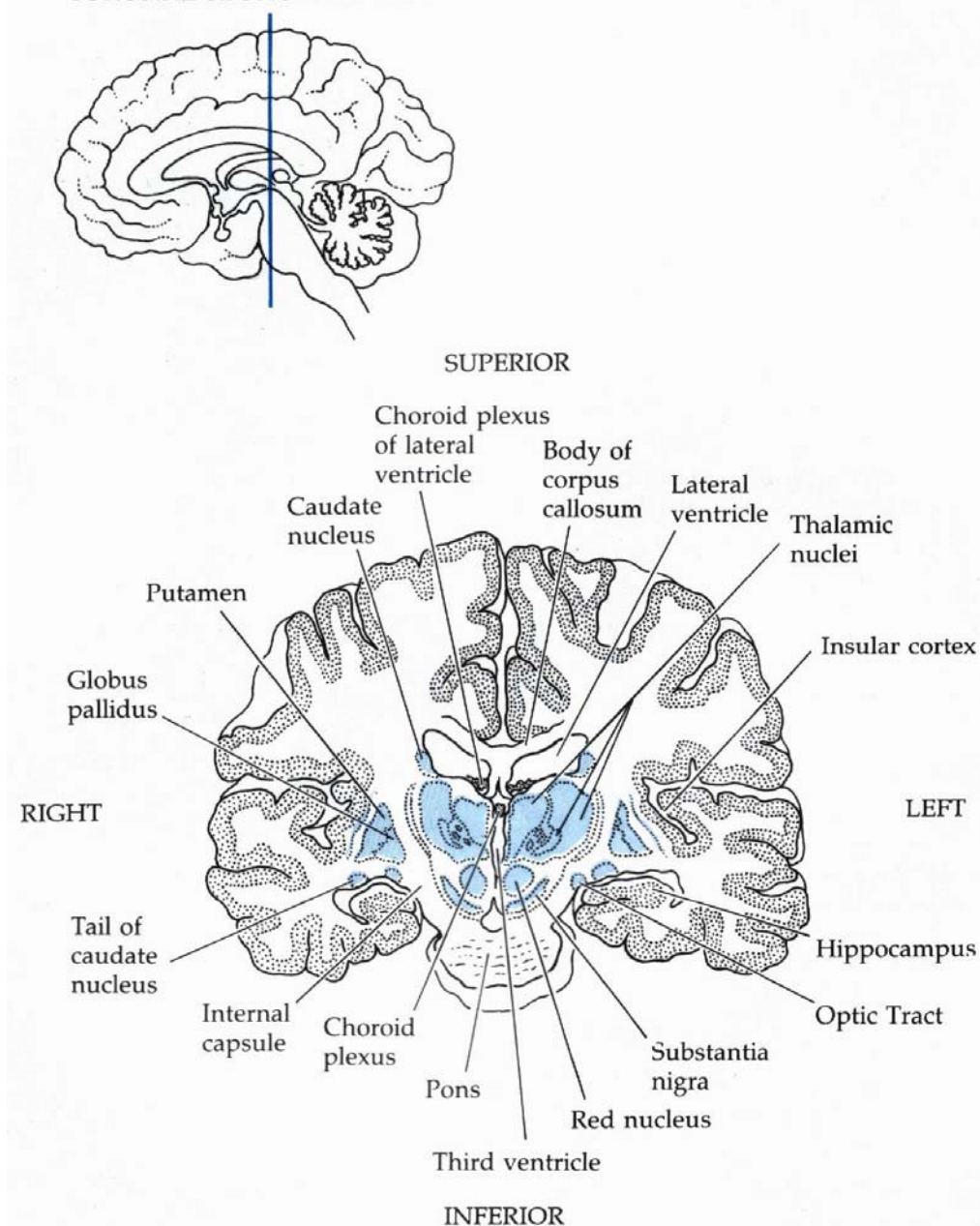
Několik řezů mozkem člověka na schématech:



Nahoře (sagitální řez A) je vidět vnitřní stranu pravé polokoule a řez svalkem (**c. callosum** s jeho 4 částmi, genu-ohyb, body-truncus-tělo, splenium- ztluštělá část a rostrum, zobáček svalku) C.c. spojuje komisurami *stejná místa* obou polokoulí, všechny párové laloky, s výjimkou spánkových, kde se propojují jen sluchové části kůry. **Oddělena** zůstávají např. řečová centra v levé hemisféře. *Gyrus cinguli*, pletencový závit, korová část limbického („okrajového“) emočního systému, *septum pellucidum* - přepážka, její tenká část tvoří mediální stěnu předního rohu postranní mozkové komory, spodní část septa, tzv. *septum verum*, je zdrojem řídicího rytmu pro thalamický theta EEG rytmus. *Diencephalon* – mezimozek, nejpřednější část mozkového kmene, optic chiasm- *chiasma opticum* je zkrížení části vláken optického nervu. *Tectum*-dorsální část mesencephalu (středního mozku), obsahuje *čtverohrbolí* (colliculi caudales (přepínací místa sluchové dráhy) et craniales (součást zrakové dráhy)). Spodní část mesencephalu je *tegmentum*, kde je ono n. ruber a tmavé jádro substantia nigra zapojené do motoriky (dopaminergní neurony a vedlejší produkt dopaminu- pigment neuromelanin). Inferior olivary nucleus, jedno

z párových jader šedé hmoty v prodl. míše, zprohýbaný váček, z něj jdou dráhy do mozečku. Medial lemniscus-párový silný svazek vzestupných sensitivních drah (bulbothalamické). Dentate nucleus- největší mozečkové jádro. Caudate nucleus- basální podkovovité ganglion. Pulvinar thalami – poduška, přední část talamu při stěně III. komory. Sulcus calcarinus (ostruhový), nad ním zrakové korové centrum.

Horizontální řezy. Longitudinal stria je podélná struktura na c.callosum. Globus pallidus (bledá kulička) a putamen (p.=slupka, skořápka, je spojeno proužky šedé hmoty, strie, s n. caudatus a označují se jako žíhané těleso, corpus striatum) patří k *basálním gangliím* telencefalu (předního koncového mozku). Horn = roh. *Clastrum* (závora)-tenká lamela šedé hmoty uvnitř hemisféry, uložena v sagitální rovině, zevně od c. striatum. Přiléhá k čichové korové oblasti. Není ve spojení s basálními ganglii, ale s kůrou (neokortexem, nověji zvaném isokortex, kde je 6 vrstev). Z obou stran ohraničena proužky bílé hmoty, capsula externa a c. extrema (laterálně). Ventricle – mozková komora.



Koronární řez. Capsula interna je srostlá bílá hmota diencefala (mezimozku a hemisfér. Tudy probíhají dráhy mezi kůrou a diencefalem, dále přes m. kmen do míchy. Plexus choroideus – cévní pleteň, jedno z míst, kde vzniká likvor (mozkomíšní mok). Pěkně viděti jest i řízlé struktury stř. mozku (mesencefalu) jako s. nigra a nucleus ruber, basální ganglia (pallidum, putamen), v procesu paměti angažovaný závit koncového mozku, zvaný hippocampus aj.

Zde končí několik pohledů na mozek, jak ho často vidí patologové na kamenném stole pitevny

ČÁST VŠEOBECNĚ OBECNÁ O TOM, JAK JSME K MOZKU PŘIŠLI

V živočišné říši nacházíme nervové soustavy na různém stupni složitosti. Přestože se vytvořilo několik zcela samostatných typů nervových systémů, v jejich rozvoji hrají roli jisté obecné principy.

1. Prvním principem byla funkční diferenciacce jednotlivých částí samotné nervové buňky. Tělo buňky si zachovalo základní genetický a metabolický potenciál, ale nadto vznikly dlouhé výběžky určené ke 1. vzniku, 2. šíření a 3. přijímání elektrických a chemických signálů. Na těchto specializovaných místech (synapse, dendrity, axony) byly pro zvláštní účely využity a dále rozvíjeny obecné principy funkce především biologických membrán, známé již u primitivních eukaryot: výlev pomocí váčků u kvasinek, iontové kanály, řízené elektricky a chemicky, které nacházíme v řadě jiných buněk endokrinnho a imunitního systému, omnipotentní systémy G-proteinů atd.

2. Shlukování. Nervové buňky nacházíme ve tkáních primitivních organismů rozptýleny víceméně rovnoměrně. U složitějších vidíme shlukování v ganglia, z kterých vedly vodivé dráhy. *By definition*, **ganglion** je shluk nervových buněk mimo mozek, **jádro (nucleus)** je shluk neuronů uvnitř jiné n. tkáně. Ganglia se stávala složitějšími, zvětšoval se počet neuronů a diferencoval se neuropil. Tak se označují nervové výběžky, kde se neurony mezi sebou propojují. Neuropil sestává jen z výběžků neuronů a synapsí, vyskytuje se zde jen málo buněčných těl. Je to tedy síť nervových výběžků v gangliích především bezobratlých, kde těla neuronů leží stranou a sama se nezúčastní vziku a přenosu synaptických a akčních potenciálů.

3. Centralizace a hierarchizace. Je to další důležitý princip rozvoje nervových soustav. U jednodušších nervových soustav (láčkovci, osnokožci) nepozorujeme rozdíly v postavení jedněch nervových buněk vůči druhým. U některých nižších bezobratlých se určité shluky nervových buněk už stávaly funkčně nadřazené jiným nervovým buňkám. S centralizací je zároveň spojena tendence ke specializaci neuronů pro určité funkce a jejich seskupování podle jejich funkcí (segregace). Neobyčejně významný byl vznik hlavových neboli mozkových ganglií. Rozvoj tímto směrem nastal především tehdy, když se u volně pohybujičích živočichů začala uplatňovat v tělesné stavbě bilaterální symetrie. Tím se tělo rozlišilo na přední a zadní konec, což nebylo u radiální symetrie. Pohyb bilaterálních živočichů jedním směrem (vpřed) vyžaduje nakupení nervových buněk zvláště v přední části těla, kde je ústní otvor a hlavní smyslové orgány. K nervovým buňkám v této části těla přicházelo nejvíce informací ze smyslových orgánů a proto se stávaly neurony v přední části těla pro činnost organismu zvláště významnými a začaly se propojovat a uspořádat podle určitých pravidel, určovat typy reakcí organismu a tím řídit činnost nervových buněk v jiných oblastech těla.

4. Celkový počet neuronů. Množství a kvalita úkonů, probíhající v nervové soustavě je obecně přímo úměrná celkovému počtu nervových buněk. U velmi malých živočichů nejsou nervové soustavy nikdy tak složité jako u živočichů větších. Pouze v rámci velkého počtu nervových buněk se mohou realizovat složité funkce nervového systému, s jakými se setkáváme u vyšších savců a člověka, včetně inteligentního chování. CNS člověka má asi 100 miliard neuronů (plus minimálně dvakrát tolik buněk gliových), kortex telencefala (kůry předního, koncového mozku) – 30 miliard.

Energetická spotřeba mozku je vysoká. V dospělosti u člověka má 2 procenta hmotnosti těla (a to je devětkrát víc než bychom u savců naší velikosti očekávali) a spotřebovává ale pětinu energie z potravy, 15% kyslíku a 40% krevní glukózy. Výkon mozku lze přirovnat k stále zapnuté žárovce, s kolísavým 5-10 wattovým příkonem (1 W je výkon či příkon, rovný vykonané práci 1 J po dobu 1 sec). Během perinatálně probíhajícího „brain spurtu“, rychlého růstu a přestavby, spotřebuje mozek dokonce až 70% veškeré energie. Jeho bazální metabolismus je 20x větší než u kosterní svaloviny v klidu.

Nervová soustava obratlovců

Je mnohem komplikovanější strukturou než u bezobratlých. Při jejím vzniku se uplatňovaly stejné principy jako u bezobratlých. Zvýšil se počet nervových buněk, rozsah a kvalita jejich vzájemných spojení. Podobně jako u bezobratlých nastaly hlavní změny v jeho centrální složce. Centrální část nervové soustavy (CNS) se rozčlenila v míchu a mozek, který se dále diferencoval, jak pěkně viděti z ontogenese.

Zvláště důležitý byl rozvoj koncového mozku (telencefala) kde vyvrcholením komplexnosti byl vznik neokortexu.

Obecně lze říci, že centrální (CNS) i periferní nervový systém (PNS) zajišťuje informační spojení organismu se zevním prostředím a zároveň plynule registruje změny a procesy uvnitř organismu. Z velkého množství informací vybírá ty nejpodstatnější, ukládá do paměti informace, které mohou být v budoucnu využity, a zajišťuje vypracování optimálních odpovědí (reakcí).

Některé odpovědi jsou vypracovány velmi rychle (během milisekund) a mají charakter reflexů nebo automatických reakcí (monosynaptické či několikasyntické míšní reflexy aj). Jiné odpovědi vyžadují delší časový úsek a jsou výsledkem spolupráce mnoha oblastí mozku (brždění v autě).

Časové zpoždění je dáno především **počtem** synapsí, zařazených seriově i paralelně mezi podnětem a odpovědí. Na jedné synapsi se kvanta neuropřenašeče (mediátoru) vylučují se zpožděním 0,5-0,8 ms a s trochou zjednodušení lze říci, že třebas reakční doba 1 sekundy znamená, že se od

smyslového podnětu do svalové akce zapojuje 50-80 neuronů a jejich synapsí.

Známe test padající papírové tisícikoruny: bohatý učitel pouští k zemi tisícikorunu mezi ukazováčkem a palcem chudé pokusné osoby (studenta) která se snaží pouze stiskem prstů bankovku zachytit a tím získat. Je-li mezi prsty spouštěno pravítko, lze změřit přímo dráhu pádu v době od spatření spuštění pravítka do zachycení stiskem. Reakční doba t se pak vypočte podle vzorce volného pádu: $S(\text{dráha}) = g \cdot t^2 / 2$, kde $g = 9,81$). Otrava ethanolem (v praxi reprezentovaným rumem, becherovkou či podobnými tekutinami) vede k prodloužení doby otevření iontových kanálů na synapsích cholinergních a zkrácení otevření u receptor-kanálů glutamatergních a zpomalení vedení na „kabelových vodičích“ - nervových vláknech. Nehledě na sníženou pozornost opilce, je jeho reakční doba prodloužena především z těchto důvodů.

Centrální nervový systém (CNS) je spojen s organismem pomocí periferních nervů, které tvoří **periferní nervový systém (PNS)**. PNS se skládá

- Z míšních a hlavových nervů** (vystupujících zpravidla z mozkového kmene, u člověka 12)
- z autonomního nervstva**, které se dále dělí na sympatikus a parasympatikus. Směr vedení signálů (informací) určuje, jestli jde o nervová vlákna *senzitivní*

SCHÉMA NEURONU

aferentní, dendritický výběžek s trny (pasivní vedení synaptického potenciálu k somatu), terminální zakončení jiných neuronů

axosomatické synapse, terminální zakončení jiných neuronů

drsné (hrubé) endoplazmatické retikulum (Nisslova substance)

axonální konus (axon hillock, iniciální segment, kde vzniká výsledný akční potenciál)

myelinová pochva

internodální Ranvierův zářez, kde jsou Na kanály

terminální (koncové) větvení axonu

dostředivá) vedoucí informace z periferie do CNS, nebo o vlákna *motorická* (eferentní, odstředivá), vedoucích informace z míchy a z mozkového kmene do **periferie**. Periferií rozumíme příčně pruhované svaly kosterní a srdce a dále hladkou svalovinu orgánů a žlázy.

Nervová zakončení (axonu a dendritů) tedy vstupují do kontaktu buď s jiným neuronem na různých místech :

-s tělem neuronu - synapse axosomatické, méně časté,

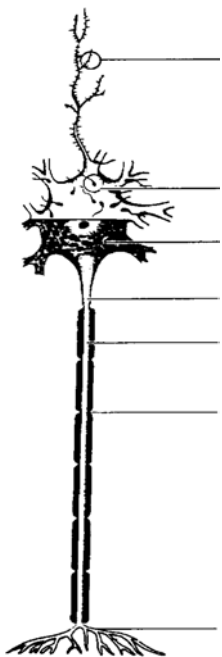
-s jiným axonem - synapse axo-axonové, ty mohou být aktivační nebo inhibiční a tím regulují činnost vlákna, na němž končí,

-dendrodendritické synapse na dendritických trnech jsou významná mnohočetná místa, kde probíhá plastická reakce na opakované dráždění a tvoří se trvalé nebo přechodné paměťové stopy. Představme si je jako stonky dvou růží, přiložené k sobě a dotýkající se trny.

-se svalovými vlákny hladkými na cévách, střevech aj. (kontakty jsou velmi volné, není to vlastně ani synapse jako taková) a příčně pruhovanými vlákny = motorická ploténka.

-s buňkami imunitního systému, např. s thymogenními buňkami v brzlíku, thymu, kde se „učí“ T-buňky imunitního systému rozpoznávat cizí bílkoviny a jiné molekuly.

Senzitivní vlákna vystupují z několika druhů specializovaných **receptorů (sensitivních nervových zakončení)**, které reagují na rozmanité formy podnětů. Obecnou funkcí receptoru je převádět energii podnětu (mechanickou, tepelnou, zářivou a další) přes generátorový potenciál (postupnou depolarizaci sensorického nervového zakončení) na formu jednotlivých nervových vzruchů, nebo častěji na



salvy těchto impulsů. Z receptorů jsou tedy vzruchy vedeny senzitivními *afferentními* vlákny do CNS, kde jsou zpracovávány (řekněme sečteny nebo odečteny, propuštěny dále nebo utlumeny), ukládány do paměti (té či oné, viz dále) a pak využívány pro vypracování nějakých odpovědí, např. hybných či motorických. Taková motorická odpověď má opět charakter nervových vzruchů, vedených odstředivými *eferentními* motorickými vlákny do efektorů (příčně pruhovaných svalů, hladkých svalů, žláz). Motorické odpovědi mohou být buď jednoduché (kontrakce jednoho nebo několika svalů- třeba výkop nohy při patelárním reflexu), nebo jde o složité kontrakce mnoha svalových skupin (např. při pohlavním aktu) Složitě motorické odpovědi jsou podkladem i řeči, mimiky, některých sportovních výkonů, hry na některé hudební nástroje (nikoliv na velký buben) apod.

Vnitřní organizace CNS je velmi složitá a je důkazem mnoha specializačních procesů při ontogenezi. Vrcholem tohoto vývoje jsou struktury a funkce uložené v hemisférách lidského koncového mozku (telencephalon). Tyto struktury jsou do značné míry zodpovědné za integrační a asociační procesy, které tvoří podklad řečových mechanismů, tzv. vyšších nervových funkcí a mentálních procesů typických pro lidskou psychiku.

Stavební elementy nervového systému

Nervový systém se skládá ze dvou základních elementů: z nervových buněk - neuronů - a z podpůrných - gliových - buněk. Neurony zajišťují informační funkce nervového systému, zatímco gliové buňky zajišťují neuronům optimální metabolické podmínky, ovlivňují složení extracelulárního prostoru nervové tkáně, reagují na patologické procesy v nervové tkáni a mají důležité funkce při embryonálním vývoji CNS.

Stavba neuronu (viz *SCHÉMA NEURONU*)

Aferentních výběžků - dendritů - je několik, eferentní výběžek je jeden a označuje se jako neurit nebo axon. Buněčné tělo neuronu má proměnlivou velikost. Nejmenší neurony jsou v rozmezí 6-10 μm , největší dosahují okolo 100 μm .

Na povrchu buněčného těla a výběžků je **buněčná membrána**, která se podobně jako u jiných buněk skládá z dvojvrstvy fosfolipidů, oddělených vrstvou proteinů. Buněčná membrána je dynamická struktura, která je v průběhu života neuronu stále obměňována. Důležitou složkou neuronální membrány jsou dva typy glykoproteinových komplexů, označované jako **iontové kanály** a **receptory** (**zde je slovo receptor použito v jiném smyslu než uvedeno výše**). Iontové kanály se mohou otevírat pro Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , ale i pro plyny (CO_2). Receptory jsou **vazebnými místy** pro mediátory (neuropřenašeče), pro peptidové neuromodulátory (např. substance P) a pro hormony. Membránové receptory jsou základní strukturou pro

- 1) rychlou komunikaci mezi neurony prostřednictvím otevřených iontových kanálů s nimi spojených. Jsou to tedy komplexy podjednotek, tvořících receptor-kanál. Nebo pro
- 2) pomalou komunikaci prostřednictvím **metabotropních** receptorů pro tytéž mediátory či hormony. Tyto metabotropní receptory se sedmi membránovými průniky aktivují trimerické G-proteiny a spouští, případně blokují některý typ fosforylačních kaskád modulujících činnost řady proteinů a ovlivňujících dokonce i jejich genetickou expresi a produkci té či oné bílkoviny.

Zpravidla uprostřed buněčného těla je jádro, obklopené zdvojenou jadernou membránou. Jádro obsahuje chromatinovou síť a jádérko. Jádérko vytváří specifickou RNA, která zajišťuje proteosyntézu neuronu. Jaderná membrána obsahuje póry, kterými jaderná hmota komunikuje s cytoplazmou buněčného těla.

Mimo jádra obsahuje tělo (soma) neuronu řadu dalších organel: Cytoplazma je prostoupena endoplazmatickým retikulem. Jde o systém cisteren a tubulů, který komunikuje s extracelulárním prostorem. Na vnější povrch endoplazmatického retikula jsou navázány ribozomy. Endoplazmatické retikulum s navázanými ribozomy se považuje za "hrubé endoplazmatické retikulum" a je hlavním proteosyntetickým aparátem neuronu. Větší shluky endoplazmatického retikula jsou po obarvení bazickými barvivy viditelné ve světelném mikroskopu jako Nisslova (tigroidní) substance.

Část ribozomů je rozptýlena v cytoplazmě nebo se shlukuje a vytváří tzv. polyzomy.

V blízkosti jádra je uložen Golgiho aparát. Jde o soubor plochých cisteren a váčků. Proteiny vznikající v endoplazmatickém retikulu jsou ve formě transportních váčků dopravovány do Golgiho aparátu. Zde dochází k jejich dalším chemickým změnám a ve formě sekrečních váčků (granul) jsou dopravovány k povrchu neuronu nebo do cytoplazmy. V axonu existuje dvousměrný transport

anterográdní i retrográdní, pomalý a rychlý.

Lysozomy jsou malé váčky obsahující hydrolytické enzymy většinou s pH optimem na kyselé straně. Tyto enzymy mají schopnost destruovat bílkoviny, lipidy, eventuálně jiné cizorodé látky, které proniknou do nitra somatu a účastní se i zániku neuronů. Mitochondrie jsou oválné útvary uložené v buněčném těle, ale i v jeho výběžcích. Na vnitřních membránách mitochondrií jsou lokalizovány enzymy zajišťující energii pro metabolismus neuronu. Tyto enzymy se také označují jako respirační enzymy. V mitochondriích vzniká ATP a jako zdroj pro produkci ATP v mozku se využívá téměř výhradně glukóza. Další neuronální organely mají vláknitý charakter a tvoří cytoskelet (vnitřní skelet neuronu). Souborně se označují jako neurofibrily a jejich funkcí je udržovat tvar neuronu a podílet se na intracelulárním transportu. Neurofibrily se skládají ze tří kategorií vláknitých proteinů:

- *Mikrofilamenta*(ty) jsou aktinová vlákna, která se vyskytují hlavně v axonech a podmiňují šmátrání rostoucích zakončení a formování kontaktů, synapsí. Proto jsou zvláště četná v rostoucích axonech. Tvořeny aktinem, velmi hojnou buněčnou bílkovinou (až 5%). Průměr 7 nm, *dva řetězky* ovíjejících se aktinových monomerů, které se řetězí, je-li navázáno ATP. V šroubovici jsou vmáčnuta vlákna tropomyosinu. Rostou na plus konci a rozpadají se na minus konci, obé za účasti tzv. filaminu. Molekulární motor: hlavičkovité myosiny (typ I) se posunují po mikrofilamentech a s nimi membránové váčky.

- *Mikrotubuly* se vyskytují ve všech výběžcích neuronu. Tvořeny globulární bílkovinou **tubulinem**, původně dimerem z alfa a beta podjednotek. Je-li navázán GTP, asociuje tubulin do mikrotubulů, které na příčném průřezu ukazují na obvodu 13 tubulinových jednotek, průměr trubičky 25 nm. Mikrotubuly zajišťují tvar výběžků a transport organel a materiálů uvnitř neuronu. Podílejí se na transportu různých částic a proteinů z buněčného těla do presynaptického zakončení axonu včetně synaptických váček a jejich komponent (anterográdní, anterográdní transport) i na transportu opačným směrem (retrográdní transport). Mikrotubulární motory (kinesin k plus konci, a dynein k minus konci) o velké velikosti váží jedním koncem organelu, např. váček, druhý konec za současného štěpení ATP kráčí po mikrotubulu.

- *Neurofilamenta* udržují tvar neuronu a prostorové uspořádání organel. **Nemají** buněčné motory. Některé experimentálně nepodložené úvahy o činnosti neuronů předpokládají šíření „informace“ nejen na a podél membrány, jako akční a synaptické potenciály a proudy, ale tajemné šíření podél filament uvnitř axonů.

Kromě uvedených organel cytoplazma neuronu obsahuje i další mikroskopické částice, z nichž řadu známe z jiných typů buněk. Jde o partikule pigmentů (např. neuromelanin v substantia nigra středního mozku a nebo lipofuscin), tukové partikule a glykogen. Pigmenty jsou údajně odpadovými produkty metabolismu některých neuronů a jejich množství přibývá s věkem. Glykogen je energetickým rezervoárem a tukové partikule se využívají při tvorbě buněčných membrán.

Neuronální výběžky

Tělo neuronu má dva druhy výběžků: **DENDRITY A AXONY** (za starých dobrých časů zvané neurity).

- **DENDRITY** tvoří několik výběžků buněčného těla. Opakovaně se větví a jejich větvení připomíná kořeny stromu. Soubor všech dendritů jednoho neuronu se označuje jako dendritický strom. Prostor, do kterého dendrity zasahují, se označuje jako dendritická zóna. Na povrchu dendritů se mohou vyskytovat krátké výběžky (do 1 μm), označované jako dendritické trny. Dendritické trny významně zvětšují plochu dendritů a jsou místem dvousměrných synaptických kontaktů. Dendrity jsou - obdobně jako povrch buněčného těla - místem synaptických kontaktů neuronu a místem, kde vznikají postsynaptické potenciály. Vlny změn membránového potenciálu jsou buď *excitační* (EPSP): Je to důsledek *dovnitř* směřujícího, depolarizačního iontového proudu **kationů**, iniciovaného vazbou excitačních neuropřenašečů (glutamátu, acetylcholinu) na receptor-kanálový komplex a způsobeného otevřením kanálu především pro influx (vtok) Na^+ (případně Ca^{2+} a někdy i **současný** výtok K^+), nebo jsou tyto potenciály

- inhibiční* (IPSP), důsledek to vtoku Cl^- **aniontů**, což ještě více hyperpolarizuje membránový potenciál. Vznikají také po otevření receptor-kanálových propustí, jako důsledek navázání inhibičních neuropřenašečů jako je gama-aminomáselné kyseliny (GABAy) či glycinu. „Sčítáním“ desítek či dokonce stovek EPSP a IPSP elektrotonicky (pasívně) se přenášejících z dendritického

stromu na nejcitlivější kořen neuronu (jež slove iniciální segment čili axonální konus) buď vznikne či nevznikne akční potenciál tohoto neuronu, v závislosti na tom, dosáhne-li či nedosáhne-li v daný moment celková depolarizace prahu pro otevření napěťově řízených Na⁺ kanálů a tedy „vše nebo nic“ odpovědi, jež se pak šíří hlavním axonem (dendritem) jako nervový impuls do terminálních rozvětvení. Terminály končí na trnech či somatech jiných neuronů poblíž či v dáli, nebo v periférii, v neuronech ganglií nebo na synapsích výkonných buněk, jako je třeba nervosvalová ploténka. .

Přítomnost nebo nepřítomnost dendritických trnů je důležitým kritériem pro klasifikaci neuronů. Neurony, jejichž dendrity jsou pokryty trny, patří zpravidla do kategorie neuronů s dlouhými axony (projekční neurony, projikují se, vedou do jiných oblastí). Neurony bez dendritických trnů mají většinou krátké axony (lokální neurony, krátkoaxonové, často povahou interneurony, jako např. cholinergní Renshawovy buňky v předních míšních rozích).

AXON

je zpravidla dlouhý výběžek, zakončený "terminálním větvením". Na konci každé terminální větve je knoflíkovité rozšíření, označované jako "terminální bouton" (z francouzského koncový knoflík či pupínek = "bouton terminaux"). Obdobná rozšíření se mohou vyskytovat i v průběhu axonu a označují se jako "bouton en passage". Z axonu mohou odbočovat vedlejší větve, rovněž zakončené terminacemi (boutony) - axonální kolaterály (odbočky).

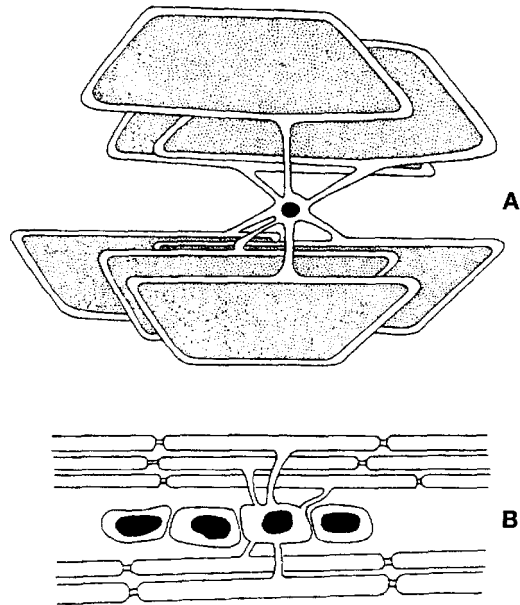
Axony se vyskytují ve dvou formách, myelinizované a nemyelinizované. Axony obalené myelinovými pochvami se nazývají

MYELINIZOVANÉ AXONY. Myelinové pochvy jsou tvořeny několika vrstvami buněčné membrány, spirálovitě obtočenými okolo axonu. Jde o výběžky oligodendrocytů (viz dále), ze kterých byla vytlačena cytoplazma, a okolo axonu se obtácejí vrstvy buněčné membrány.

Myelinové pochvy, jsouce vlastně tvořeny lamelami dvouvrstevné membrán, obsahují vysoké koncentrace lipidů, které podmiňují jejich bílou až nažloutlou barvu. Díky těmto lipidům není mozeček s vejci dietou vhodnou pro osoby se sklonem k ateroskleróze.

Na longitudinálních řezech axonů je patrné, že myelinové pochvy nejsou souvislé, ale v pravidelných intervalech přerušované. V místech přerušování (Ranvierových zářezech) je membrána axonu bez obalů (nahá), není pokryta myelinovou pochvou a je přímo omývána extracelulární tekutinou. Toto uspořádání má význam pro vedení impulzů axonem. V myelinizovaných axonech jsou impulzy vedeny skokem (saltatorně), tj. skáčí z jednoho Ranvierova zářezu do zářezu sousedního. Tím je významně zrychleno šíření impulzů axonem. Myelinová pochva má tedy funkci izolátoru, přerušovaného v pravidelných intervalech. Rychlost vedení vzruchů je přímo úměrná **tloušťce axonů** a **tloušťce myelinové pochvy**. Nejsilnější myelinová vlákna mají **rychlost vedení** okolo 80, někdy ale až 120 m/s.

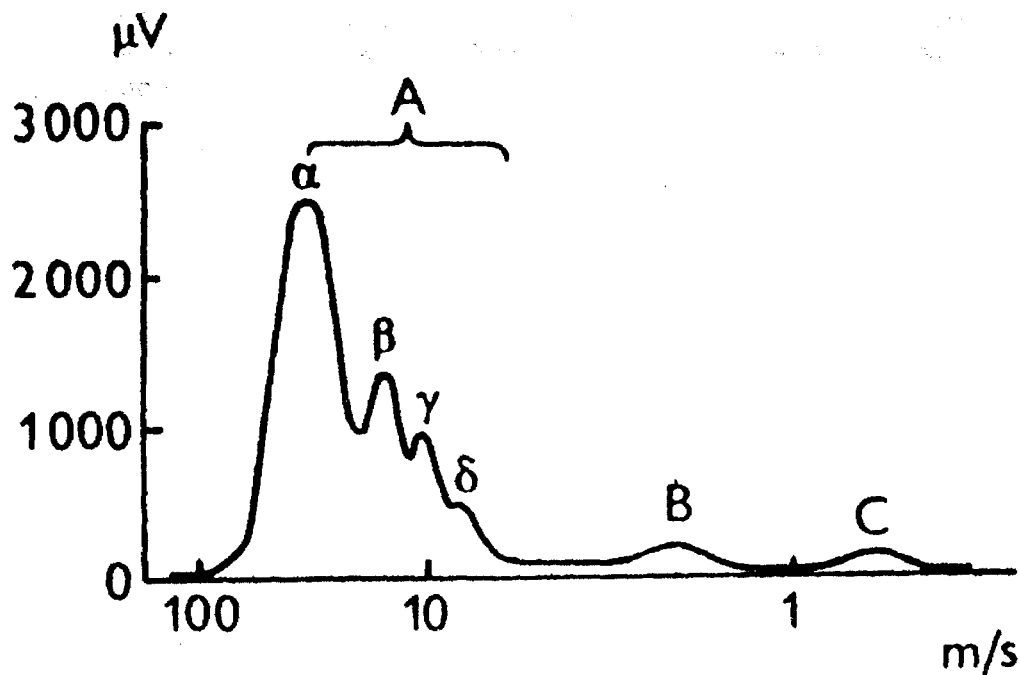
V Periferní Nervové Soustavě (PNS, míšní a hlavové nervy, autonomní nervový systém) jsou myelin a myelinové pochvy tvořeny podpůrnými Schwannovými buňkami, které po poškození axonu také fagocytují jeho obsah, ale zachovávajíce kanálek umožňují periferní regeneraci, která tak bolestivě zatím chybí v CNS.



*Schematické znázornění oligodendrocytu:
A – oligodendrocyt s rozvinutými výběžky, **B** – oligodendrocyt vytvářející pochvu kolem několika axonů*

BEZMYELINOVÉ (NEMYELINIZOVANÉ) AXONY nejsou obaleny myelinovou pochvou. Tato axonová vlákna buď nemají žádné obaly, nebo jsou **zanořena** do cytoplazmatických výběžků oligodendrocytů. Často tvoří axonální svazečky, ve kterých bezmyelinová vlákna k sobě těsně přiléhají. Pěkně je to vidět např. na hrudním úseku n. vagus (bloudivý nerv), zvláště pak u králíka. Rychlost vedení impulzů v bezmyelinových vláknech je bídná (menší než 1 m/s). Myelinizace axonů začíná prenatálně, ale u většiny axonů v CNS je myelinizace dokončena okolo 2. roku věku. Myelinizace je těsně spjata s funkčním dozráváním axonů.

Elektroneurogram smíšeného nervu.



Typ vlákna	Funkce	Průměr vlákna (µm)	Rychlost vedení (ms ⁻¹)	Trvání hrotu (ms)	Absolutní refrakterní fáze	Odolnost k anoxii
A	α	12–20	70–120			++
	β*	5–12	30–70	0,4–0,5	0,4–1	++
	γ	3–6	15–30			++
	δ	2–5	12–30			+++
B	pregangliová autonomní vlákna	3	3–15	1,2	1,2	+
C (zadní kořeny) (sympatikus)	bolest	0,4–1,2	0,5–2	2	2	+++
	postgangliová sympatická vlákna	0,3–1,3	0,7–2,3	2	2	++

Vlákna kategorie A jsou myelinisovaná a dělí se na čtyři podskupiny: alfa, beta, gama a delta.

Vlákna kategorie B jsou myelinisovaná pregangliová vegetativní vlákna.

Vlákna kategorie C jsou nemyelinisovaná buďto postgangliová vlákna sympatiku (C_S) nebo dostředivá vlákna pro bolest (C_{d.r.}) (index d.r. značí zadní kořeny-dorsal roots).

Toto je dělení podle Erlangera a Gassera a je obecně přijímané. Pro rozlišení senzoričkových nervů se někdy používá číselné dělení podle Lloyda

Neurony se v CNS nevyskytují izolovaně, ale tvoří shluky, které se označují jako **jádra** (nuclei). Příkladem mohou být jádra talamu, jádra mozečku nebo jádra retikulární formace. Neurony uložené v takovém jádře mají zpravidla obdobné funkční vlastnosti a vysílají axony do stejné cílové oblasti.

Na povrchu některých oblastí CNS jsou neurony uspořádány do vrstev a vytvářejí korové struktury. Příkladem je šestivrstevná kůra na povrchu hemisfér předního koncového mozku-telencefalu nebo třívrstevná kůra mozečku. Ale pozor, svisle je kůra organizována také a to do sloupců, funkčních modulů. V periférii (PNS) a obecně mimo CNS se shluky neuronů nenazývají *nuclei* – jádra, ale **ganglia**:

Známe např. **spinální ganglia** (s těly pseudounipolárních sensorických neuronů, spojujících periferní čidla-receptory s CNS), **ganglia v průběhu hlavových nervů**, **parasymptická a sympatická ganglia**, umístěná buď paravertebrálně (para = ř. vedle) jako u sympatiku (g. stellare, několik cervikálních gg), nebo jinde (*ganglion trigeminale* n.V čili *semilunare Gasseri* u báze lebeční, ale *trigeminus* má i *nucleus trigemini* v pontu, mostu Varolově)

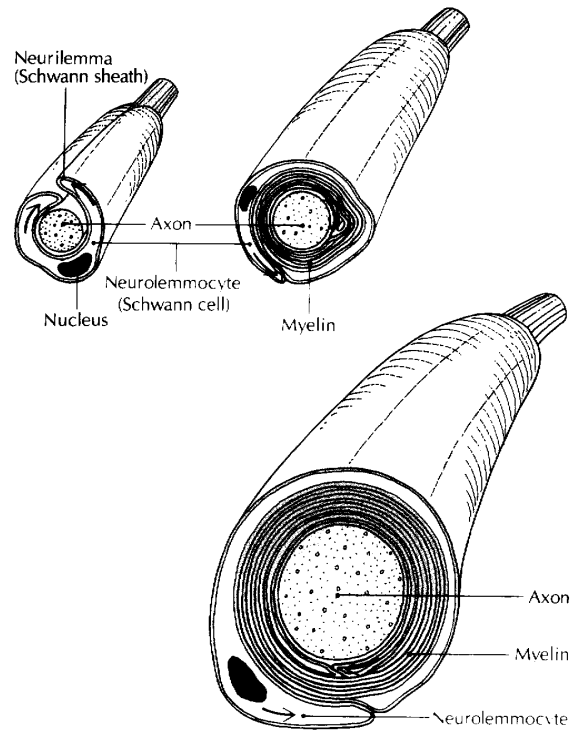
Axony vystupující z určitého jádra mohou vytvářet svazky, nervové dráhy, - *tractus nervosi* (trakty). Axony vystupující z některých jader však nejsou uspořádány do kompaktních svazků, ale vytvářejí divergující systémy. Poškození velkých axonálních svazků se zpravidla projevuje zřetelnými příznaky (např. křivé vyplazení jazyka při jednostranné poruše n. *glossopharyngeus*).

Jádra, mozková a mozečková kůra a další akumulace neuronů se označují jako tzv. "**šedá hmota**". Převažujícími elementy šedé hmoty jsou neurony, síť kapilár a gliové buňky. Herkules Poirot se odvolával často na své malé šedé buňky při řešení kriminálních případů, což ukazuje na jistou znalost neuroanatomie jeho matky Agathy Christie.

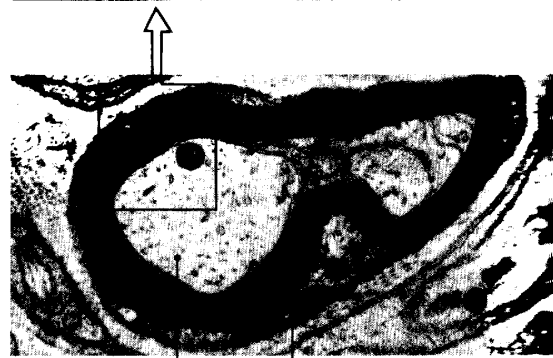
Svazky axonů (s převažujícími myelinizovanými axony) se označují jako "**bílá hmota**". Hlavním elementem bílé hmoty tedy jsou tukem obalená vlákna (axony) a gliové buňky. Kapilární síť jsou v bílé hmotě chudé. Typické zabarvení bílé hmoty je podmíněno bílou až nažloutlou barvou tukových myelinových pochev.

FIGURE 12.3 THE MYELIN SHEATH

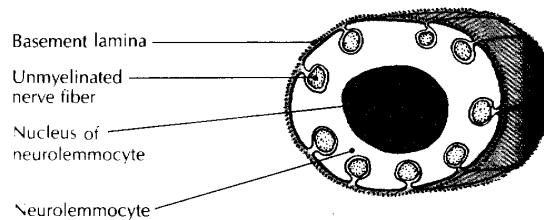
[A] Three stages in the development of a myelin sheath, beginning with a single axon surrounded by a neurilemma. Eventually the axon is completely insulated by overlapping layers of myelin; arrows indicate the direction of growth. [B] Electron micrograph ($\times 29,000$) of a rat sciatic nerve in cross section, showing the layers of the myelin sheath around the axon; the boxed area is enlarged in the inset ($\times 129,000$) (top). [C] Nine unmyelinated nerve fibers enclosed within individual troughs (invaginations) of a neurolemmocyte. [D] Schematic drawing of an oligodendrocyte showing how it forms myelin sheaths around more than one axon.



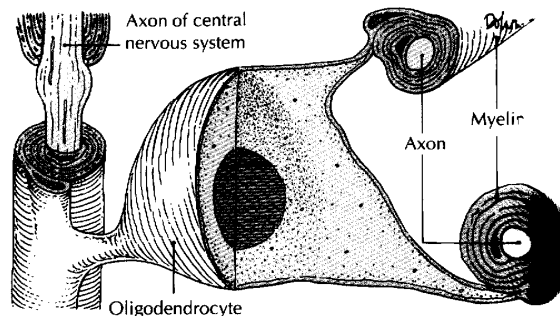
[A]



[B]



[C]



[D]

Gliové buňky

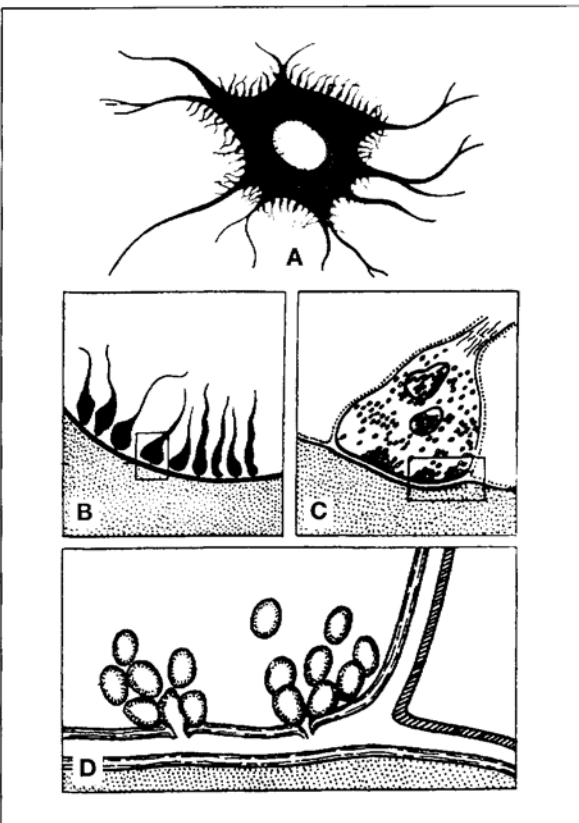
Gliové buňky tvoří základní strukturní skelet nervové tkáně, ve kterém jsou uloženy neurony a jejich výběžky. Na základě morfologických a funkčních charakteristik se dělí na **astrocyty, oligodendrocyty a mikroglie** (obr.).

--**Astrocyty** mají malá oválná nebo multipolární buněčná těla (nepřesahující 25 μm) s radiálně se rozvíjejícími výběžky. Podle uložení a tvaru se astrocyty dělí na vláknité a protoplazmatické. Vláknité astrocyty jsou uloženy v bílé hmotě CNS a mají dlouhé, tenké a málo se větvící výběžky. Protoplazmatické astrocyty převažují v šedé hmotě a mají kratší a bohatě se větvící výběžky. Mnoho astrocytových výběžků končí rozšířeními (nožkami) na povrchu kapilár (a jinými na těle neuronů, což je princip přenosu metabolitů a substrátů, součást hematoencefalické bariéry). Jiné astrocytové výběžky jsou zakotveny na zevním a vnitřním povrchu CNS, kde tvoří tzv. membrana limitans gliae superficialis et profunda. Již bylo řečeno i ukázáno, že astrocyty a jejich výběžky mají četné kontakty s těly a výběžky neuronů a obklopují synaptické kontakty. Při úbytku neuronů

(záněty, degenerativní onemocnění, stárnutí) se a. zmnožují a vytvářejí gliové jizvy. Další významnou funkcí je, že **odstraňují přebytek draslíkových iontů** z extracelulárního prostoru (činností Na-K-ATPázy, membránové pumpy, transportující 3 Na ven a 2 K do buňky), podílejí se na vazbě mediátorů uvolňovaných v synapsích, především glutamátu a převádějí **metabolity z kapilár** do neuronů (perivaskulární nožky).

--**Oligodendrocyty** mají malá, okrouhlá buněčná těla a malý počet (oligo-) kratších výběžků. Jejich hlavní funkcí je *vytvářet myelinové pochvy* mechanismem spirálovitého obtáčení výběžků okolo axonů.

--**Mikroglie** mají buněčné tělo malé (do 10 μm), s několika cytoplazmatickými výběžky. Mikroglieové buňky jsou mezodermového původu a jejich prekursorů vcestují do CNS v časném embryonálním stadiu. Mají *fagocytární schopnosti* a jako jediné buněčné elementy zajišťují imunitní reakce v CNS.



KOMUNIKACE MEZI NEURONY

Synapse

Přenos signálů mezi neurony je umožněn specializovanými kontakty, tzv. zápoji - synapsemi.

V CNS savců naprosto převažují "chemické synapse". Základem chemické synapse je specializovaný intercelulární kontakt, skládající se z presynaptické části, ze synaptické štěrbiny a z postsynaptické části.

- **Presynaptická část** synapse je vakovité rozšíření axonu v rozmezí 0,5-1,0 μm . Některé synapse jsou ale dlouhé korýtkové kontakty, jiné zase mají

presynaptické zakončení hluboce zanořeno do postsynaptického neuronu. Jde-li o vakovité rozšíření, může být na konci axonu terminální bouton (knoflíček), nebo se rozšíření – jedno či více – nachází v jeho průběhu (bouton en passant). Bouton je vyplněn cytoplazmou, ve které jsou uloženy **synaptické váčky**, mitochondrie, neurofilamenta a neurotubuly. Nejdůležitější strukturou jsou synaptické váčky obsahující mediátory. Synaptické váčky se liší tvarem a velikostí.

Okrouhlé světlé váčky obvykle obsahují excitační mediátory, oploštělé světlé váčky zpravidla obsahují inhibiční mediátory. V místě synaptického kontaktu je membrána boutonu zesílena (presynaptická denzita, hustota viditelná na elektronmikroskopických obrázcích). Presynaptická denzita je tvořena jehlanovitými (nebo pyramidovými) útvary, které jsou bází spojeny s presynaptickou membránou a svými vrcholy míří do nitra boutonu. Tyto jehlany jsou navzájem spojeny proteinovými můstky do šestiúhelníků. Toto uspořádání presynaptické membrány slouží k navádění synaptických váček směrem k presynaptické membráně (obr.).

- **Synaptická štěrbin**a je široká 15-30 nm. Do synaptické štěrbiny jsou podle rozšířené představy uvolňovány mediátory ze synaptických váček. Jiná teorie (prof. Moriz Israel z Francie) říká, že váčky jsou jen zásobníky mediátorů a kvanta se vylučují z axoplasmu Ca-dependentním mechanismem.

- **Postsynaptická část synapse** je část buněčné membrány následujícího neuronu, nebo jiné efektorové buňky, třeba svalové. Je buď na těle neuronu (axosomatická synapse) nebo na jeho dendritech (axodendritická synapse) a méně často na axonu (axoaxonální synapse). Velmi časté jsou synapse na dendritických trnech. V místě kontaktu s presynaptickou denzitou je synapse zesílena - postsynaptická denzita. Postsynaptická denzita má jednodušší úpravu než presynaptická denzita a je zpravidla tenčí než jehlancovité útvary presynaptické denzity.

Funkcí synapsí je přenos signálů mezi neurony. Tento přenos je ve většině synapsí zajišťován chemickou cestou.

Popišme si krátce

SYNAPTICKÝ PŘENOS.

V okamžiku, kdy se akční potenciál dostane do oblasti presynaptického boutonu, dojde k depolarizaci presynaptické membrány. Tato depolarizace otvírá kalciové kanály a dochází k přestupu iontů kalcia (Ca^{2+}) z extracelulárního prostoru do nervového zakončení boutonu. Blízko u vápníkových kanálů jsou v aktivních zónách výlevu připraveny váčky s neuropřenašečem. Stojí na jakýchsi štafličkách z proteinů v- a m- SNARE. V důsledku zvýšení intracelulární koncentrace Ca^{2+} dochází k zhroucení SNARE proteinů a přímému kontaktu membrám váčku a nervového zakončení. Vytvoří se pór nebo váček úplně splyne a uvolní se mediátor do prostoru mezi oběma membránami – do synaptické štěrbinou. Po krátké difúzi štěrbinou se molekuly mediátorů váží na receptory postsynaptické membrány a působí přechodné otevření iontových kanálů na postsynaptické straně kontaktu. Přesuny iontů do postsynaptické části synapse, čili do postsynaptického neuronu vedou k změnám membránového potenciálu tohoto druhého neuronu (či svalového vlákna): Vzniká vlna synaptického potenciálu, která je buď depolarizující – excitační (vtok Na^+), nebo hyperpolarizující – inhibiční (vtok Cl^-).

Je třeba si uvědomit, že na povrchu "průměrného neuronu" je několik tisíc synapsí.

Jestliže vlivem synaptických potenciálů převáží **depolarizace** postsynaptického neuronu (excitační synaptické potenciály se sčítají), vzniká v postsynaptickém neuronu, v necitlivějším místě neuronu, kde je v blízkosti první isolační myelinový „korálek“, tj. v místě iniciálního

segmentu akční potenciál, který se šíří axonem k dalším neuronům. V případě, že synaptický potenciál **hyperpolarizuje** postsynaptický neuron (inhibiční synaptické potenciály se také sčítají), je excitační účinek depolarizace eliminován a akční potenciál nevzniká a neuron je utlumen, čili - inhibován. Postsynaptický neuron pak nevysílá žádné signály k dalším neuronům. I tato situace má ale svůj informační obsah.

Podle účinků na postsynaptickou část synapse, především na iontové kanály, se mediátory (neuropřenašeče) dělí na **excitační a inhibiční**. Mezi nejrozšířenější **excitační mediátory v CNS patří glutamát a acetylcholin**. Mezi nejrozšířenější **inhibiční mediátory patří GABA (kyselina γ -aminomáselná) a glycin**, často se vylučují na inhibiční synapsi z jednoho měchýřku (kotransmise).

NERVOVÁ SOUSTAVA OBRATLOVCŮ

NS je u obratlovců mnohem komplikovanější strukturou než u bezobratlých. Při jejím vzniku se ale uplatňují stejné principy jako u bezobratlých. Zvýšil se počet nervových buněk, rozsah a kvalita jejich vzájemných spojení. Podobně jako u bezobratlých nastaly hlavní změny v jeho centrální složce. Centrální část nervové soustavy se rozčlenila v míchu a mozek, který se dále diferencoval. Zvláště důležitý byl rozvoj koncového mozku (telencefala) kde vyvrcholením komplexnosti byl vznik neokortexu. Anatomicky i funkčně dělíme nervový systém obratlovců na složku periferní a centrální. Periferní složku tvoří senzorické a motorické nervy, centrální složku mícha a mozek.

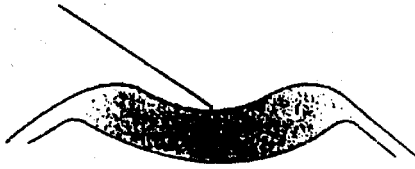
Uspořádání synapsí: *A - axonální zakončení neuronů v mikroskopickém obraze, B - zvětšený detail z obr. A, C - ultrastruktura axosomatické synapse se synaptickými váčky, D - detail výřezu z obr. C - presynaptická a postsynaptická membrána, synaptická štěrbina a váčky neurotransmiteru*

Ontogenetický vývoj.

nervová soustava člověka vzniká z ektodermu na dorsální straně zárodku. Asi 18. den vývoje se zevní zárodečný list zesiluje a vzniká **medulární ploténka**, která se prohlubuje v **medulární rýhu** a

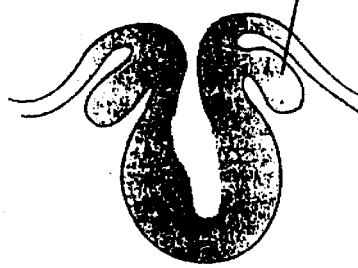
Vývoj neurální trubice a gangliové lišty.

MEDULÁRNÍ PLOTÉNKA



18. DEN

ZÁKLAD GANGLIOVÉ LIŠTY



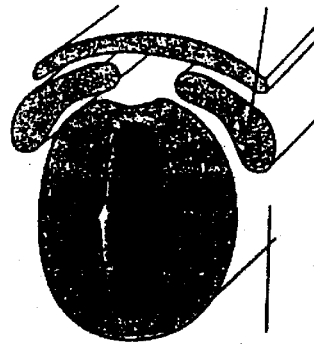
21. DEN

MEDULÁRNÍ RÝHA



20. DEN

GANGLIOVÁ LIŠTA



24. DEN

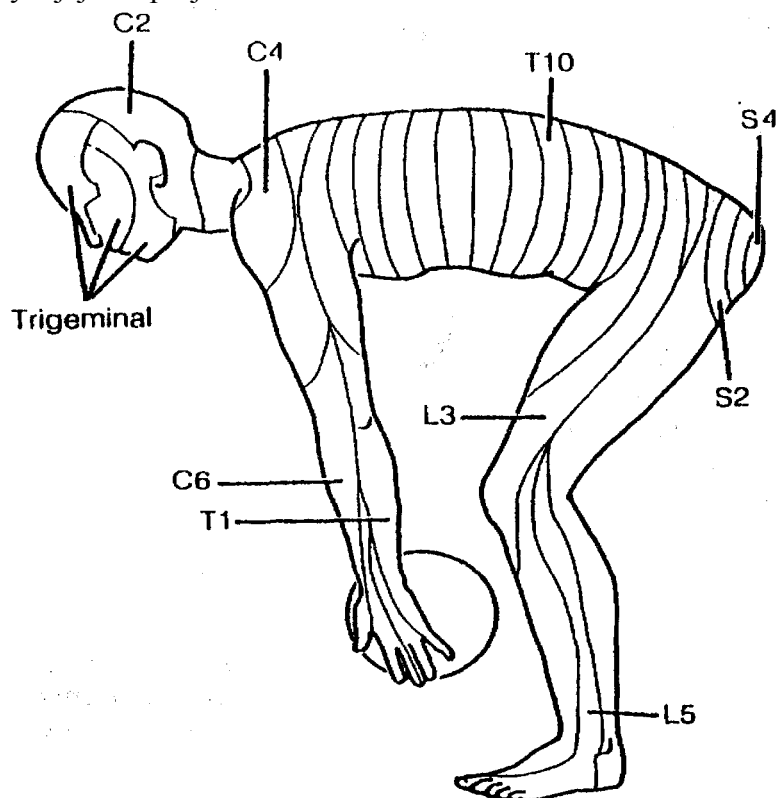
NEURÁLNÍ TRUBICE

nakonec uzavírá v **neurální trubici**. Před uzavřením se po celé délce odštěpuje tzv. **gangliová lišta** ze které vznikají spinální ganglia a sensorická ganglia hlavových nervů. Na přední části neurální trubice se objevuje rozšíření, ze kterého postupně vznikají tři primární mozkové váčky, představující základ mozku (viz embryologie). Z koncového váčku se vytváří prosencephalon, který se dále dělí na telencephalon (neo- a archicortex a bazální ganglia) a diencephalon (thalamus a hypothalamus). Střední váček se vyvíjí v mesencephalon a poslední váček vytváří rhombencephalon, ze kterého vzniká metencephalon (mozeček a most) a prodloužená mícha.

Centrální nervový systém

Mícha

Vstupy (afferenty, zadní kořeny sensitivní) a výstupy (efferenty, přední kořeny motorické) tvoří 31 smíšených míšních nervů [8 krčních (C-ervical)– ale 7 obratlů!- 12 hrudních (T-thoracal), 5 bederních (L-lumbal), 5 křížových (S-acral) a jeden nerv kostrční], které jsou segmentálně uspořádány a jejichž projevice na kůži člověka tvoří 30 dermatomů.



Dermatomy.

Segmentace uvnitř míchy není zdaleka tak jasná mícha tvoří funkční kontinuum. Od 4. fetálního měsíce mícha roste pomaleji než páteřní kanál, takže končí mezi L2 a L3. Neboli každý míšní nerv vystupuje z kanálu kaudálněji, než je příslušný míšní segment. Spodní část míšního kanálu obsahuje jen svazky nervů a je možno z této oblasti provádět lumbální punkci, odsátí vzorku mozkomíšního moku bez poškození míchy.

Mícha je silnostěnná trubice tvořená nervovou tkání. Uprostřed míchy je míšní kanálek, naplněný mozkomíšní tekutinou. Kanálek obklopuje tkáň z nervových buněk, šedá hmota. Periferní část míchy tvoří bílá hmota, sestávající z velkého množství myelinizovaných nervových vláken uspořádaných do svazků.

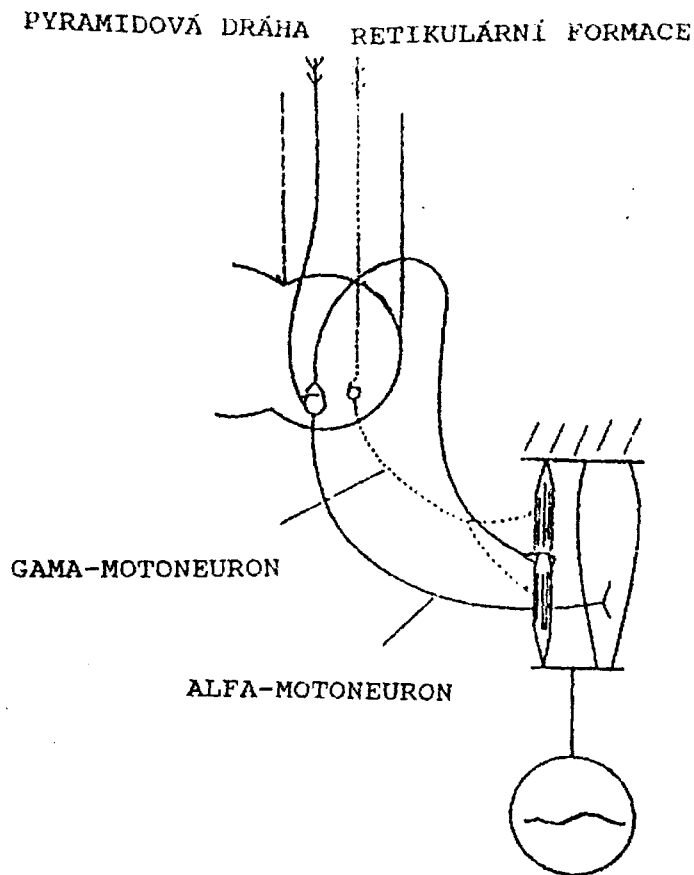
Šedá hmota je uspořádána bilaterálně, symetricky do tvaru motýlích křídel, konkrétně křídel rodu *Papilio*. Takovéto uspořádání vytváří na příčném řezu párové rohy dorzální (zadní) a ventrální (přední) které podélně formují dorzální a ventrální míšní sloupce. Mezi předními a zadními rohy je střední zóna intermedia, kde vystupují slabě rohy postranní, kde jsou neurony autonomního systému.

Ve ventrálních sloupcích, které odpovídají vývojově somatomotorické zóně základu míšní trubice, jsou proto uložena těla eferentních (odstředivých), motorických neuronů (motoneuronů, především typu alfa a gamma, které segmentálně inervují kosterní svaly v různých oblastech těla a samozřejmě mnoho interneuronů a buněk gliálních.

Počet alfa motoneuronů inervujících jednotlivé skupiny svalů se v jednotlivých segmentech míchy různí podle množství svalstva, jež je odtud inervováno a podle velikosti motorických jednotek(MJ).

MOTORICKÁ JEDNOTKA je počet svalových vláken, inervovaných rozvětvenými axony jednoho neuronu. Jemné pohyby jsou ovládány malými MJ, u hlasivkových svalů je MJ asi 1.5, u okohybných 3, hrubší pohyby se realizují s velkým počtem vláken *per* 1 motoneuron, (*m. soleus* ,

jeden z antigravitačních lýtkových svalů má MJ 100 i více). Gamma motoneurony inervují intrafusální svalová vlákna svalových vřetének a nastavují předpětí při různém natažení.



Gama systém.

Gama systém

Z míchy vycházejí dva typy myelinisovaných motorických vláken: silná A-alfa (průměr 8-10 μm) a slabá A-gama (průměr 3-8 μm). Vlákná A-gama jsou axony gamamotoneuronů, ovládajících intrafusální svalová vlákna proprioreceptorů - svalových vřetének - tak, že udržují vřeténko v napětí a regulují tak jeho senzorickou aktivitu. Gama systém je funkčně spojen s retikulární formací a gama-klička reguluje mechanismem zpětné vazby (gama motoneuron - gama vlákno - svalové vřeténko - aferentní vlákno od vřeténka) úroveň dráždivosti alfa motoneuronů, které řídí kontrakci svalu (obr. 69). Alfa i gama systém působí společně a jsou na sobě funkčně závislé.

Většina míšních nervů vycházejících z míchy jde ke kosterním svalům. Z míchy však vycházejí také autonomní nervové svazky, směřující k útrobním orgánům. Těla těchto eferentních viscerálních neuronů jsou uložena v postranních rozích, bočně nad těly motorických somatických neuronů a někdy vytvářejí oddělené ventrolaterální sloupce. Jejich axony jdou předními kořeny do příslušného míšního nervu, od něhož se odpojují jako *rami communicans albus* do periferního

autonomního (vegetativního) nervového systému a po přepojení v autonomních gangliích jdou k viscerálním orgánům, hladkým svalům dutých orgánů, cév a ke žlázám.

Zona intermedia obsahuje neurony, na nichž končí **autonomní aferentace** vedená přes spinální ganglia.

Dorzální míšní sloupce

Dorzální sloupce šedé hmoty jsou ve spojení s dorzálními sensorickými kořeny spinálních nervů, jejichž buněčná těla jsou však uložena mimo míchu ve spinálních gangliích. V dorzálních sloupcích tedy nejsou těla sensorických neuronů, ale až těla interneuronů, jež převádějí impulsy ze smyslových orgánů dále. Axony spinálních sensorických neuronů se typicky dělí hned po vstupu do míchy zadními kořeny na vzestupnou a sestupnou kolaterálu, která končí buď u buněk šedé hmoty v segmentech blízkých vstupu kořenu, nebo jdou zadními míšními provazci do jader v prodloužené míše. Některé axony spinálních neuronů nebo vmezeřených interneuronů vedou přímo k motoneuronům na téže straně míchy, jiné vedou k motoneuronům na druhé straně (realizují skříženou reflexní odpověď svalů) nebo se připojují k ascendentním (vzestupným) míšním drahám do vyšších etáží mozku.

Sensitivní vlákna vedou aferentaci z receptorů kožní citlivosti, bolest (A δ , C vlákna), teplo, chlad, sensace z kloubů, šlach a svalů.

Konkrétní skladba neuronů je zde druhově specifická, ale v dorzálních sloupcích můžeme někdy (embrya) rozlišit **větší** seskupení neuronů, spojených se somatickou senzitivitou: uložení dorzálně a mediálně, a **menší** seskupení neuronů spojené s viscerální recepcí, uloženy více ventrálně a laterálně. V šedé hmotě můžeme tedy rozlišit na každé straně čtyři základní oblasti: Počínaje od dorzální strany jsou to oblast somaticko-senzorická, viscerálně senzorická, viscerálně motorická a somaticko-motorická. Anatomické Rexedovo dělení šedé hmoty založené na sagitálních a parasagitálních řezech zná 10 zón či lamel (viz dále).

Bílá hmota je složena z množství především myelinizovaných vláken, axonů sensorických nervových buněk, která vstupují do míchy zadními rohy, a vláken interneuronů, vedoucích všemi směry, někdy až do mozku. Dále jsou zde vlákna descendentní, vycházející z mozkových center (např. pyramidové dráhy z motorické prefrontální kůry), jež se připojují na motorické neurony. Tato vlákna jsou především zastoupena u vyšších obratlovců, kde trup těla ztrácí svoji značnou autonomii (kterou nacházíme u ryb a obojživelníků – způsobně sedící či plavající dekapitovaná žába, “nesmrtelný” vánoční kapr) a dostává se přímo pod kontrolu mozku.

Uspořádání mozku u vyšších savců a člověka má tři úrovně. **První úroveň**, snad fylogeneticky nejstarší, představuje **mozkový kmen** včetně **retikulární formace**. **Do druhé úrovně** patří **limbický systém** a **hypotalamus**. **Třetí úroveň**, nejvyšší a fylogeneticky nejmladší, tvoří **neokortex**, zajišťující nejsložitější nervovou činnost, např. inteligenci, sociální komunikaci aj. Zvláště vyvinut u člověka. Řízení organismu se účastní kůra ale společně s ostatními strukturami četnými drahami k podkorovému oblastem (limbickému systému), hypotalamu a retikulární formaci.

MOZEK

Uspořádání mozku je nejlépe patrné z jeho ontogenese.

Mozek embrya se vyvíjí mnohem rychleji než ostatní orgány. V nejranějším stadiu je budoucí mozek pouhou rozšířenou částí nervové trubice. Postupně se jeho přední část ohýbá a v místě ohybu vzniká sulcus ventralis, oddělující přední primitivní část zvanou proencefalon (přední mozek), od nervové trubice.

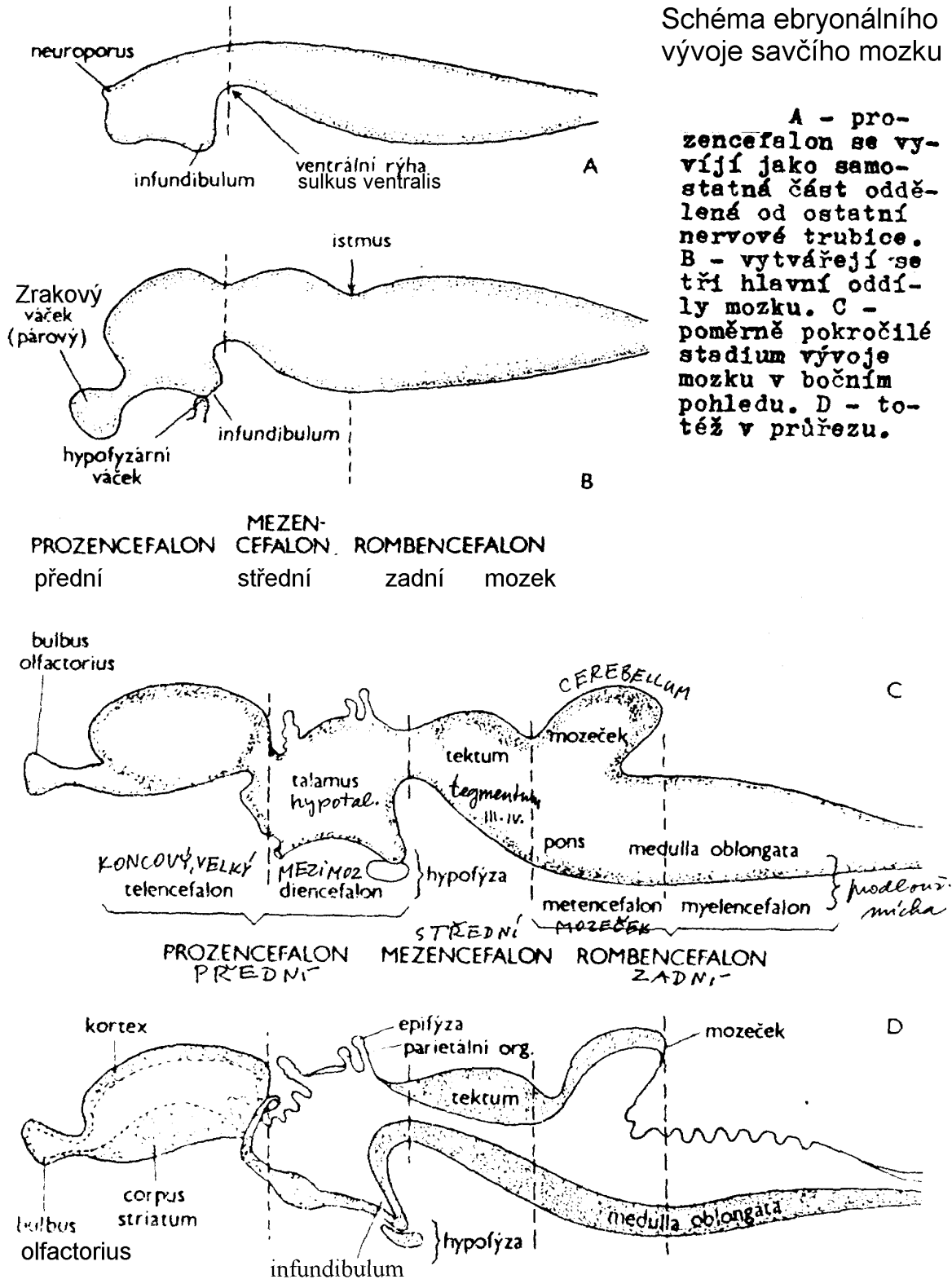
Později vzniká **druhý ohyb** v zadní části trubice, tzv. istmus. Istmus oddělí střední mozek neboli mezeencefalon od primitivního zadního mozku - rombencefala, z něhož se vyvíjí prodloužená mícha. V zadní části přechází rombencefalon plynule v míchu.

časných stádiích hypotetické fylogeneze byly s tímto třemi základními segmenty mozku proencefalem, mezeencefalem a rombencefalem spojeny **tři hlavní smyslové orgány**: čichový orgán, oko a ucho. (Také orgán postranní čáry).

Velmi záhy se však v tzv. fylogenezi začínají z těchto primárních segmentů vyvíjet dorzální výběžky šedé hmoty. Výběžkem proencefala je **telencefalon** (koncový mozek), z mezencefalu vyrůstá **tektum** a z rombencefala **cerebellum** (mozeček).

Telencefalon (velký nebo koncový mozek) se rozvíjí nejprve jako čichové centrum. Tektum jako centrum zrakové, cerebellum jako centrum nadřazené akustickolaterální oblasti prodloužené míchy. U savců se větší část zrakového centra přesunula ze středního mozku do hemisfér telencefala, kde máme hlavní centra zraku (occipitální týlová oblast).

Schéma ebyronálního vývoje savčího mozku



A - prozencefalon se vyvíjí jako samostatná část oddělená od ostatní nervové trubice. B - vytvářejí se tři hlavní oddíly mozku. C - poměrně pokročilé stadium vývoje mozku v bočním pohledu. D - totéž v průřezu.

PROZENCEFALON MEZENCEFALON ROMBENCEFALON
přední střední zadní mozek

KONCOVÝ, VELKÝ telencefalon MEZIMOZ diencefalon } hypofýza
STŘEDNÍ MEZENCEFALON } tectum, tegmentum III-IV
ROMBENCEFALON ZADNÍ } pons, medulla oblongata, cerebellum
metencefalon myelencefalon } prodloužená mícha

Při vývoji mozku se **trojdílný** mozek rozděluje v mozek **pětídílný**; člení se prozencefalon, mesencefalon a rombencefalon.

Rombencefalon se rozlišuje v metencefalon a myelencefalon, tvořící dohromady prodlouženou míchu (medulla oblongata). Z dorzální části metencefala vyrůstá mozeček. Oblast pod mozečkem se u většiny obratlovců jen málo pozměňuje, avšak u savců se rozšiřuje ve strukturu zvanou most.

Ještě mnohem výraznější je rozvoj přední části mozku.

Z prozencefala vyrůstají párovité váčky, jakési duté kapsy mozkové tkáně, jež rostou dopředu. Z nich vznikají mozkové hemisféry a ještě dále dopředu čichové výrůstky - bulbi olfactorii. Tyto

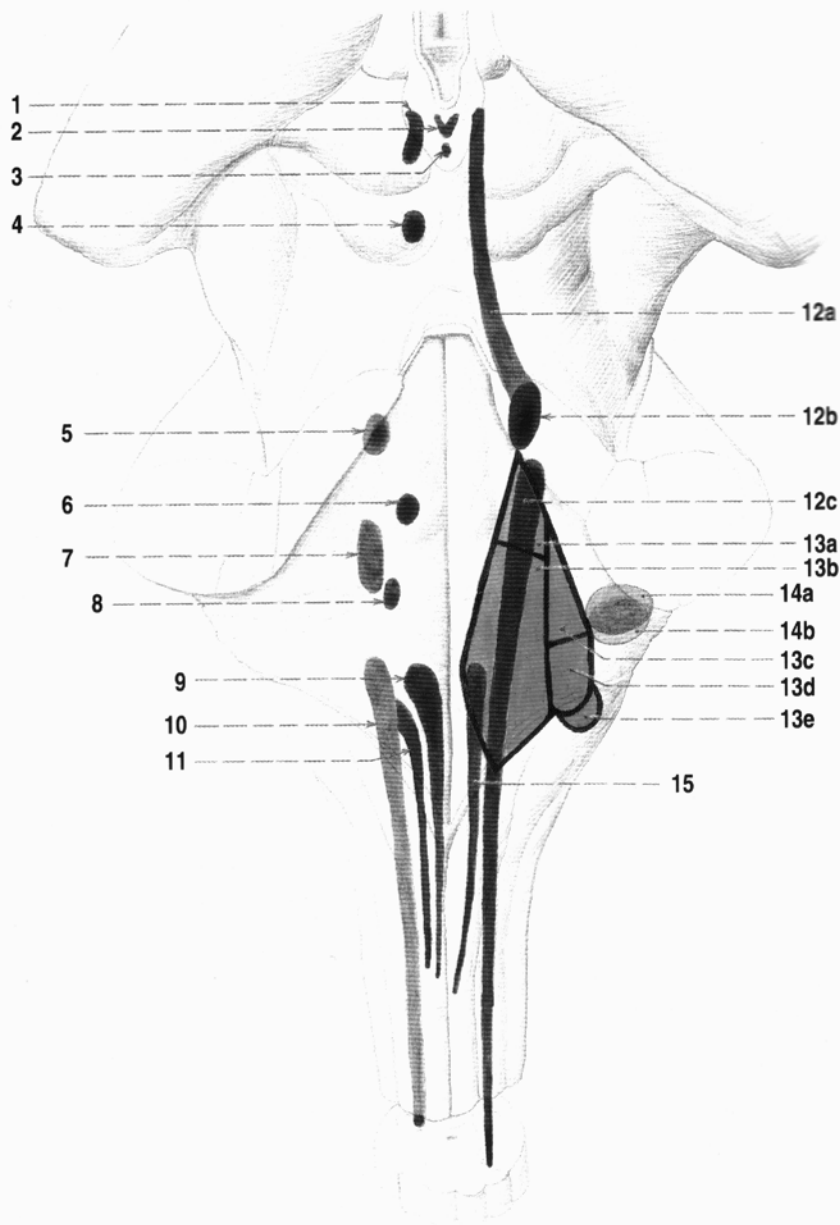
struktury tvoří koncový neboli velký mozek (telencefalon). Telencefalon je tedy přední úsek mozku; zadnější nepárová část původního prozencefala tvoří diencefalon - mezimozek.

Mozkový kmen

Prozencefalon, mezencefalon a rombencefalon- jako tři ze sebou jdoucí úseky mozkové trubice - je možno i v dospělosti vystopovat jako tzv. mozkový kmen. Mozkový kmen představuje anatomické pokračování míchy, ovšem velmi diferencované ve srovnání s míchou. U dospělého organismu končí vlastně diencefalem, mezimozkem na konci třetí komory.

Někdy se jako mozkový kmen chápou části mozku, které zbývají po odstranění hemisfér velkého mozku a mozečku.

Mozkový kmen je nejstarší částí mozku. U všech živočišných skupin jsou zde uložena centra jednoduchých, ale životně důležitých funkcí - dýchací a kardiovaskulární centrum.



Obr. 209. JÁDRA HLAVOVÝCH NERVŮ NA SPODINĚ IV. MOZKOVÉ KOMORY; schematický průřez jader; kvůli názornosti nejsou přesně dodrženy proporce fossa rhomboidea
červeně – mediální řada motorických jader
oranžově – laterální řada motorických jader
karmínově – dorsální (visceromotorická) jádra
fialovomodře – terminační jádro nervů IX. a X.
fialově – terminační jádro n. V.
zeleně – vestibulární jádra
modře – kochleární jádra

- 1 nucleus nervi oculomotorii
- 2 nucleus oculomotorius accessorius (visceromotorické Edinger-Westphalovo jádro)
- 3 nucleus medianus nervi oculomotorii (Perliovo jádro)
- 4 nucleus nervi trochlearis
- 5 nucleus motorius nervi trigemini (nucleus masticatorius)
- 6 nucleus nervi abducentis
- 7 nucleus nervi facialis
- 8 nucleus salivatorius superior (nucleus dorsalis nervi facialis)

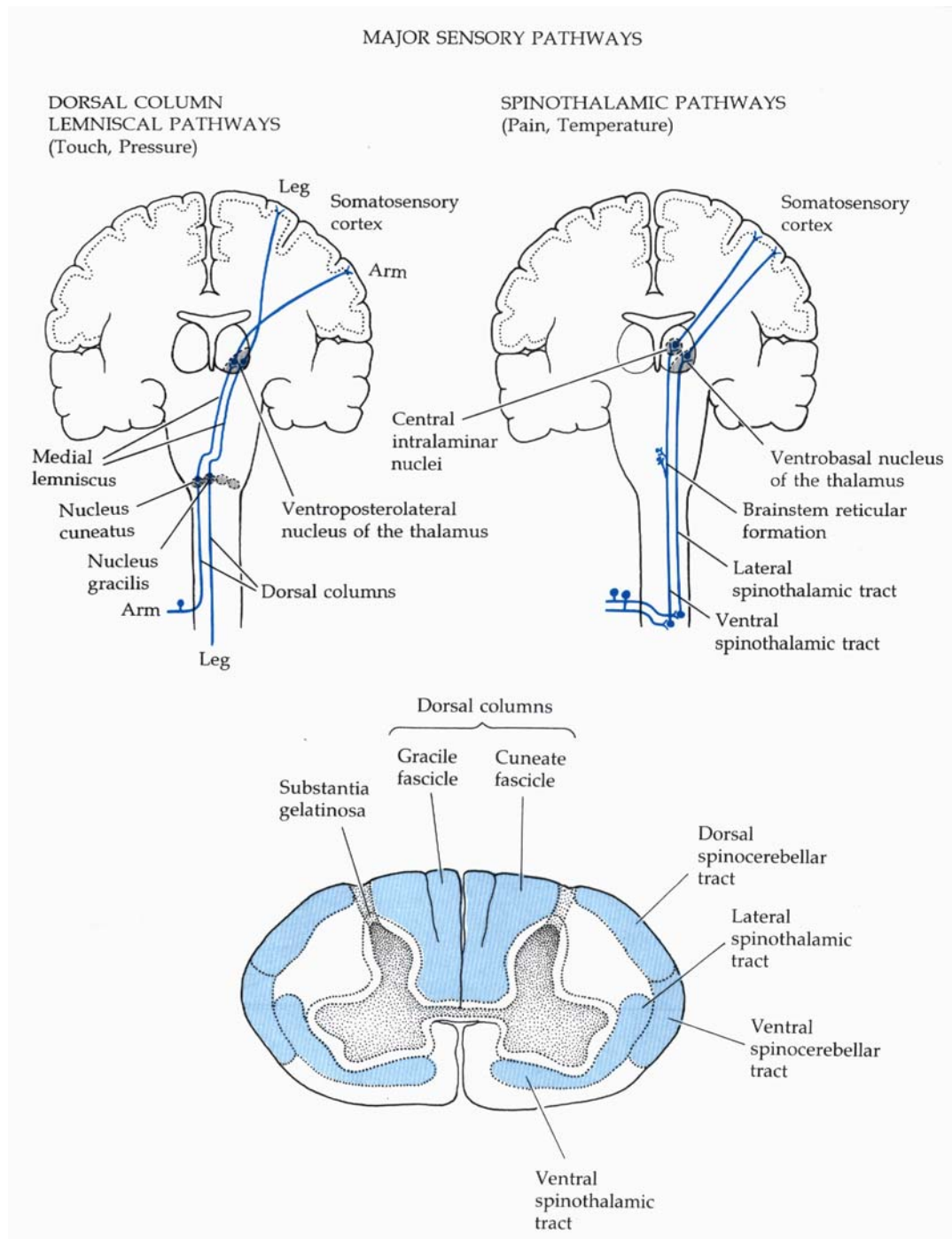
- 9 nucleus nervi hypoglossi
- 10 nucleus ambiguus (nucleus originis nervi glossopharyngei, vagi et accessorii)
- 11 nucleus dorsalis nervi vagi et nucleus salivatorius inferior
- 12 nucleus terminationis nervi trigemini
 - 12a nucleus mesencephalicus nervi trigemini
 - 12b nucleus pontinus (principalis) nervi trigemini
 - 12c nucleus spinalis nervi trigemini
- 13 nuclei vestibulares
 - 13a nucleus vestibularis superior
 - 13b nucleus vestibularis medialis
 - 13c nucleus vestibularis lateralis
 - 13d nucleus vestibularis inferior
 - 13e nucleus x
- 14 nuclei cochleares
 - 14a nucleus cochlearis posterior
 - 14b nucleus cochlearis anterior
- 15 nucleus solitarius et nucleus gustatorius

Retikulární formace.

Po délce mozkového kmene se v jeho vnitřní části rozprostírá pruh nervové tkáně tvořený sítí nervových buněk a jejich výběžků. Pro svůj síťovitý difúzní charakter se nazývá retikulární formace. Je to zbytek primitivní síťové organizace nervové soustavy, protože jinak se nervové buňky v mozku seskupují v jasně ohraničená centra (jádra) a dráhy. Ale i zde je už náznak členění - retikulární formace v přední části (střední mozek) má shluky neuronů - retikulární jádra.

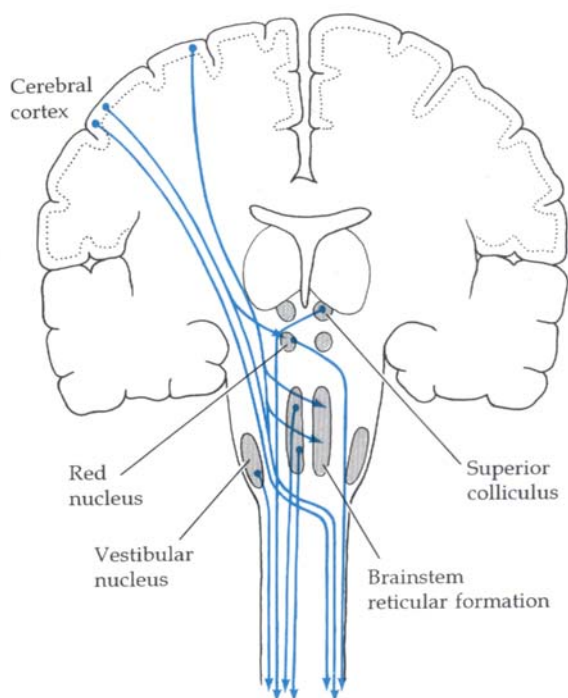
Neurony retikulární formace mají velmi dlouhé axony, typické tím, že se rozdělují ve dvě větve: vzestupnou a sestupnou. Z hlavních axonových větví vybíhají ještě četné kolaterály, což umožňuje velké množství interakcí.

Každý neuron retikulární formace u savců může přijímat signály až ze 4 000 jiných neuronů a na druhé straně může být sám synapticky spojen s více než 25 000 jinými neurony .

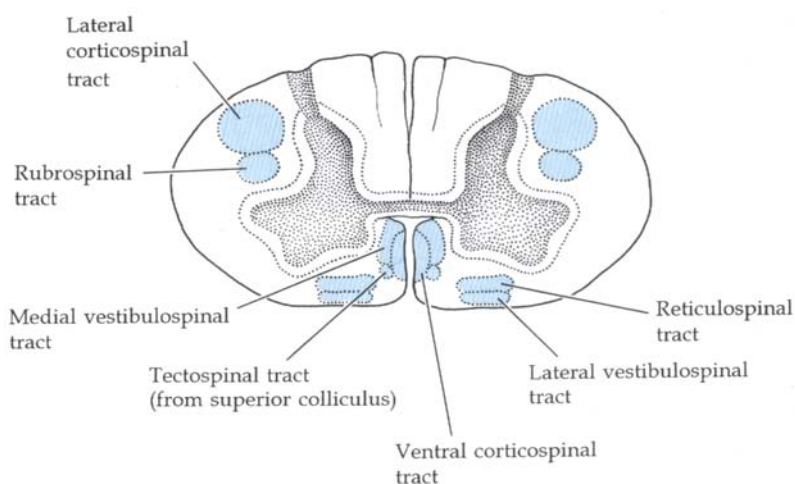


Retikulární formace je významnou složkou v pohybové koordinaci (**sestupný retikulární systém**), neboť je v úzkém spojení s motorickými drahami mozkového kmene a ventrální částí míchy. Působí jako převodní soustava mezi vyššími motorickými centry v prodloužené míše a páteřní míše. Řídí míšní reflexy tím, že buď zesiluje, nebo tlumí jejich průběh, v závislosti na nutnosti udržení polohy či vykonávání určitého pohybu. RF je u člověka nezbytná pro udržení vzpřímeného postoj. U jiných savců má důležitý význam nejen descendentně (dolů k míše), ale i směrem nahoru ascendentně, neboť vyvolává aktivaci vyšších center v kůře (**vzestupný retikulární aktivující systém - RAS**).

TRACTS DESCENDING TO THE SPINAL CORD



CROSS SECTION OF CERVICAL SPINAL CORD

**Tegmentum**

Bazální a postranní části myelencefala, metencefala a mezencefala kolem IV. mozkové komory a mozkového kanálu tvoří z hlediska strukturního a funkčního jednotný útvar. Proto se tyto struktury označují souhrnně jako tegmentum. Tegmentum jako bazální centrální struktura zahrnuje různé oblasti jader (jádra V., VI., VII. a částečně VIII. hlavového nervu) a četné nervové svazky (pedunculi cerebri). V tegmentu je uložena také retikulární formace. Pojem tegmentum se užívá také jen pro označení tegmenta středního mozku.

Prodloužená mícha (medulla oblongata)

Zadní část mozkového kmene je tvořen prodlouženou míchou. Strukturálně je PM podobná míše, zvláště u nižších obratlovců. Dorzální sloupce šedé hmoty se však přesunují směrem laterálním. Čtyři sloupce nervové tkáně prodloužené míchy se podobají těm, jaké nacházíme v míše. U embryí (viz obr. T10) jsou sloupce uspořádány jednodušeji, u dospělých zvláště pak u vyšších obratlovců jsou rozčleněny v oblasti speciálních jader (motorické s sensorické), spojených prostřednictvím retikulární soustavy. V prodloužené míše jsou tedy přítomny všechny prvky potřebné pro reflexní aktivitu orgánů hlavy

a blízkých oblastí trávicí trubice. V retikulární formaci prodloužené míchy jsou uložena integrační centra a eferentní dráhy různých životně důležitých vegetativních funkcí (dýchání, krevní oběh, slinění, zvracení). Zničení retikulární formace prodloužené míchy způsobuje okamžitě smrt následkem zastavení dýchání a selhání oběhu. **Hlavové nervy.** V šedé hmotě prodloužené míchy jsou **jádra**, z nichž vycházejí nebo zde končí vlákna **osmi párů hlavových nervů** (V. nerv trojklaný, VI. nerv odtahovací, VII. nerv licní, VIII. nerv staticko-sluchový, IX. nerv jazykohltanový, X. nerv bloudivý, u vyšších obratlovců XI. nerv přídatný, XII. nerv podjazykový). Pro úplnost I. nerv čichový vychází z koncového mozku, II. nerv zrakový z mezimozku a III. a IV. nerv inervující svaly oka ze středního mozku.

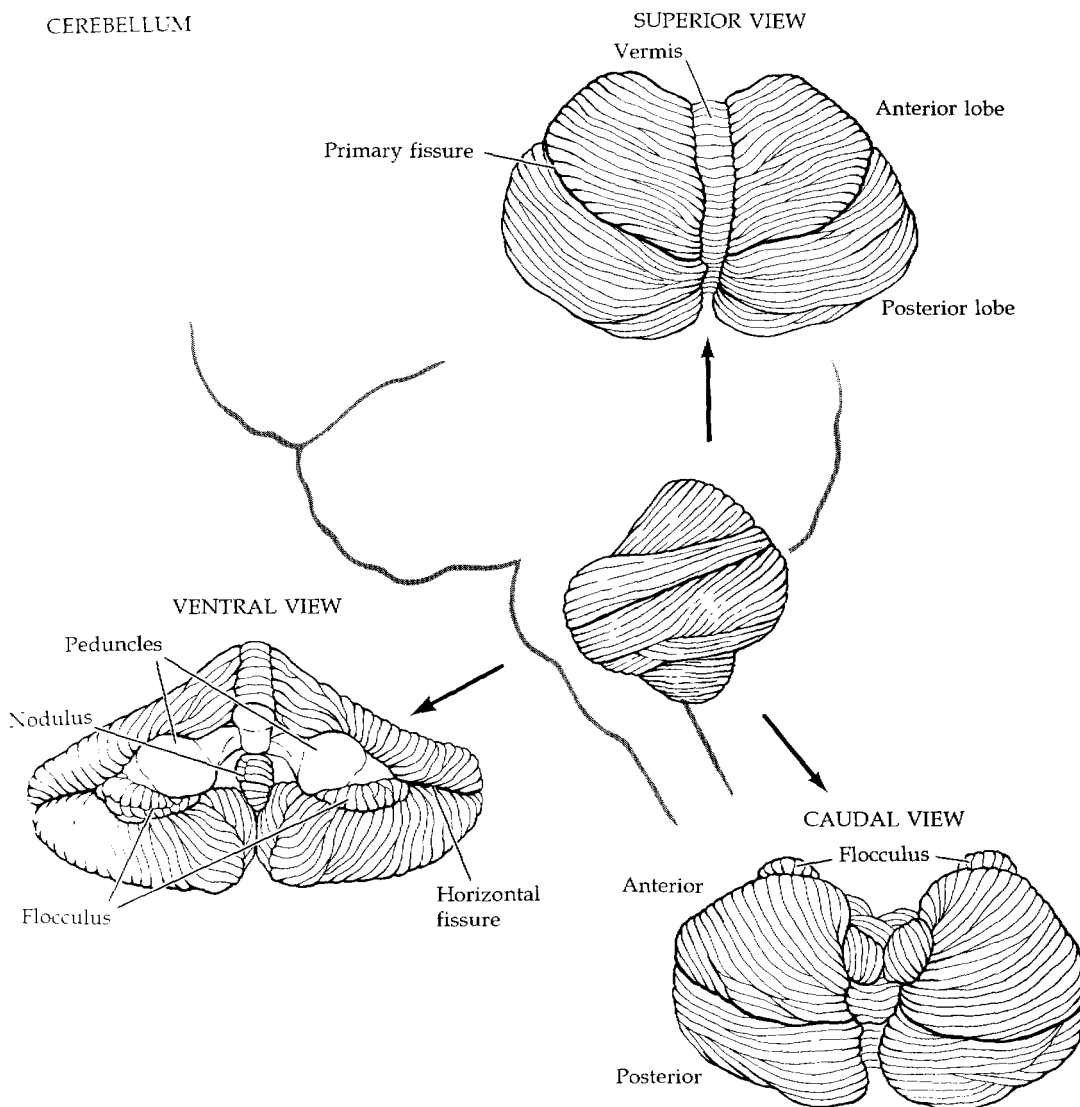
V oblasti hlavy se nacházejí specializované smyslové orgány, jež mají v mozku primární nervová centra recepce. V prodloužené míše, tj. v poměrně jednoduše organizované části oblasti mozkového kmene, nacházíme primární oblasti recepce pro orgán postranní čáry, vestibulární aparát a sluchový orgán. Podněty z těchto smyslových orgánů byly původně na primitivním stupni

přijímány somaticko-senzorickými sloupci prodloužené míchy. Tyto smyslové orgány se však brzy stávají tak specializovanými, že u ryb se vyvíjí zvláštní recepční akusticko-laterální oblast, často dosti velkého rozsahu, nad normálním somaticko-senzorickým sloupcem, a to v přední části prodloužené míchy. U suchozemských obratlovců orgán postranní čáry mizí, avšak zvláštní akustická jádra v prodloužené míše zůstávají. U savců jsou rozlišena v centra vestibulární a kochleární, jež je možno pozorovat již u plazů.

Při řízení somaticko-motorické aktivity je prodloužená mícha významná především jako převodní soustava. Pouze u nižších obratlovců jsou přítomna významnější koordinační centra v retikulární formaci tegmenta, kam přicházejí signály z tekta ve středním mozku s vycházející dráhy do míchy. U většiny ryb a obojživelníků jsou v prodloužené míše v retikulární formaci zvláštní buňky, jež mají motorickou koordinační funkci. Tyto buňky se nazývají Mauthnerovy buňky a vycházejí z nich obří vlákna, vedoucí až do konce míchy. Mauthnerovy buňky jsou motorickým koordinačním centrem u ryb a obojživelníků, kteří plavou pohyby těla a ocasu. Jsou přítomny vždy jen u těch živočichů, kteří mají také orgán postranní čáry a motorický aparát ocasu. Jsou u pulců, nikoliv však u dospělých žab. Častý experimentální model neurofyziologů.

Mozeček (cerebellum)

Vznikl z mozkového kmene jako zvláštní nervové centrum na dorzální straně přední části prodloužené míchy. Koordinuje motorickou aktivitu a udržování postoje. Signály přicházejí do cerebella jednak ze smyslů, jednak z motorických center a to zhruba takto: 1. Ze středního ucha přicházejí vestibulárními drahami informace o rovnováze, především z vestibulárního aparátu a orgánu postranní čáry. 2. Druhým zdrojem jsou svalové a šlachové proprioreceptory – svalová vřeténka a Golgiho tělíska. 3. Třetím zdrojem jsou motorická centra v retikulární formaci a tekta, u ptáků ještě z corpus striatum a u savců se připojuje kůra.



Mozeček se objevuje u kruhoústých (mihule) jako ploténka, jež přijímá informace týkající se rovnováhy z akusticko-laterálních jader prodloužené míchy (archicerebellum, vestibulární mozeček). U ptáků a savců tvoří tato část mozečku tzv. lobus flocculonodularis. U žralokovitých a kostnatých ryb přední konec mozečku se začíná tvořit záhyb směrem dopředu a vzniká paleocerebellum (spinální mozeček). Tato primární struktura je pak hlavní částí mozečku u ryb, plazů a ptáků. Sem se projikují signály z proprioreceptorů, kožních receptorů a motorických center v mozku a zde dochází k integraci signálů z těchto oblastí se signály z vestibulárního aparátu. U savců se objevuje nová struktura - neocerebellum (korový mozeček). Tvoří jej dvě mozečkové hemisféry s **trojvrstevnou** šedou kůrou na povrchu. Charakteristickými buňkami mozečkové kůry jsou tzv. Purkyňovy buňky, jejich dendrity vynikají bohatým větvením. U savců má mozeček a mozečková kůra rozsáhlé reciproční spoje s neokortexem.

Mozečkové hemisféry se vyvíjely současně s neokortexem, a to směrem do stran. Růst hemisfér se projevil vznikem longitudinálních funkčních zón. Zóna uložená nejvíce laterálně je u člověka spojena s nejjemnější koordinací.

Velikost mozečku, a také i mozečkových hemisfér, je různá u různých živočišných skupin. Stupeň jeho vývoje odpovídá složitosti tělesných pohybů, zvláště co se týká polohy s postojem. Mozeček je velký a značně organizovaný u ryb, ptáků a savců. Je malý u plazů a málo vyvinutý u obojživelníků, kde jej tvoří jen poměrně malá párová centra, ležící přímo nad akusticko-laterálními jádry; je proto od nich těžko odlišitelný.

Střední mozek (mezencefalón) Ve středním mozku je šedá hmota nad mozkovým kanálem značně tlustělá a tvoří tzv. tektum, střechu středního mozku. Postranní stěny okolo mozkového kanálu vytvářejí tzv. tegmentum. V tegmentu je uložena přední část retikulární formace.

V oblasti středního mozku je důležité zrakové centrum. U všech obratlovců - s určitou výjimkou u savců - vedou vlákna zrakového nervu do tekta ve středním mozku, kde vzniklo primární zrakové centrum. Větší část tohoto centra je vyvinuta jako párové optické laloky; zvláště jsou vyvinuty u ptáků a mnoha teleostei. U savců vede do tekta jen malá část zrakových drah.

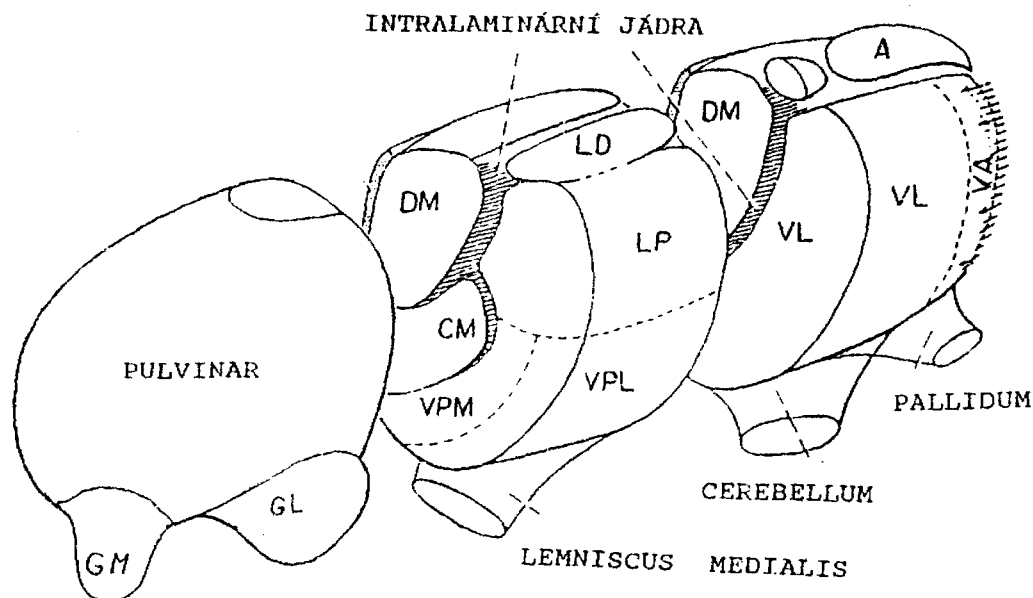
Do oblasti tekta, jež tvoří zrakové centrum nižších obratlovců, přicházejí podněty i z jiných smyslových oblastí, a to z oblasti akusticko-laterální, somaticko-senzorické a cestou diencefala z čichové oblasti telencefala. Vyvinuly se i spoje s mozečkem. Signály ze všech těchto oblastí se zde zpracovávají, dochází k jejich syntéze a k vytváření motorických odpovědí. U ryb a obojživelníků je tektum nejvyšším integračním centrem a vykonává největší vliv na somatickou motorickou činnost. Žába může přežít bez mozkových hemisfér, pokud je zachován mozkový kmen a tektum. U plazů a ptáků má tektum jako centrum stále ještě značný význam, u ptáků však větší důležitosti nabývají centra v hemisférách. U vyšších obratlovců se tektu jeví jako dva párové výběžky (čtverhrbolí). První pár, colliculi superiores, je u savců důležitý v jednoduché vizuální identifikaci pohybujících se objektů a v orientačních a pátracích pohybech (primární opticko-motorické centrum). Druhý pár, colliculi inferiores, má význam ve sluchových reflexních reakcích. Důležitým motorickým centrem ve středním mozku je u plazů, ptáků a savců je nucleus ruber.

Sbíhají se zde dráhy z mozečku, kůry, talamu a míchy. U vyšších obratlovců je rubrospinnální dráha významnou motorickou drahou.

Mezimozek (diencefalon)

Mezimozek je část mozku ležící v oblasti třetí mozkové komory. Podstatnou část mezimozku tvoří boční stěny třetí komory, v nichž se nacházejí v šedé hmotě četná jádra. Oblast těchto bočních stěn se nazývá souborně talamus. Talamus tvoří jakési lože, na němž spočívají u vyšších obratlovců mozkové hemisféry (řecké thalamus = lůžko). Dorsální a ventrální část mezimozku, tj. střecha a podloží, se nazývá epitalamus a hypotalamus. Pod mezimozkem leží hypofýza.

Thalamus se významně podílí na vnímání **bolesti**. Při některých jeho poruchách je snížený práh pro bolest, čímž vzniká tzv. "**thalamická bolest**", která je obtížně zvládnutelná.



Prostorové znázornění pravého thalamu.

A = nc. anteriores CM = centrum medianum
 VL = nc. ventralis lateralis VA = nc. ventralis anterior
 DM = nc. dorsalis medialis LP = nc. lateralis posterior
 VPL = nc. ventralis posterior lateralis
 VPM = nc. ventralis posterior medialis
 GL = corpus geniculatum lateralis
 GM = corpus geniculatum medialis

Talamus. Dorzální thalamus nebo pouze thalamus je velkou strukturou mezimozku, značně větší než menší ventrální část (u člověka zahrnující nucleus subthalamicus). V dorzálním thalamu je několik skupin jader: 1. specifická jádra sensorických systémů, 2. jádra s nespecifickou projekcí, 3. jádra řídící motorické funkce, 4. jádra spojená se složitými asociačními funkcemi.

V thalamických jádrech specifických sensorických systémů končí aferentní smyslové dráhy směřující do mozkové kůry, a to tak, že se přepojují na samostatné aferentní dráhy vedoucí již přímo do sensorických oblastí kůry. Zde dochází ke konečné úpravě smyslových signálů před jejich vstupem do kůry. Nevedou sem dráhy čichové.

Aferentní dráhy k dorzálnímu thalamu tvoří původně především dráhy ze zrakového aparátu. **Zrakové dráhy** vedou zprvu do dorzálního jádra thalamické struktury označované jako corpora geniculata lateralia. U savců se však zvětšuje počet drah z jiných smyslových orgánů, jako ze sluchového orgánu (jež končí v corpora geniculata medialis), hmatových receptorů a proprioreceptorů, takže rozvoj vizuálních oblastí thalamu je poměrně malý ve srovnání s rozvojem ostatních oblastí. V thalamu se uskutečňuje již hrubá syntéza signálů z interoreceptorů a

exteroreceptorů (pocitů bolesti, dotyku, tlaku a teploty) a pravděpodobně i ze sluchového aparátu. Se zvětšováním počtu aferentních drah do talamu se u savců zároveň značně zvětšuje i počet drah z talamu do kůry, což souvisí s velkým rozvojem mozkové kůry u savců.

2. Vedle specifických smyslových drah vedou do jader talamu i nespecifické aferentní dráhy z retikulární formace. Dráhy z těchto talamických jader končí difúzně v celém neokortexu a zprostředkují budivý vliv z retikulárního aktivujícího systému.

3. Talamus je také důležitou motorickou strukturou, nevycházejí však z něho přímo motorické eferentní dráhy. (o. T8).

U plazů a ptáků je součástí soustavy talamo-striatové. U savců ventrolaterální a ventroanteriální jádra mají spoje se subkortikálními a kortikálními strukturami (kortex - bazální ganglia - talamus - kortex). Jinými významnými spoji talamu jsou dráhy mezi mozečkem a kůrou.

4. Jádra dorzolaterální mají spoje s korovými asociačními oblastmi, které působí při složitých funkcích, jako je např. řeč. Ventrální jádra talamu jsou ve spojení s limbickým systémem.

Hypotalamus. Přední stěnu a dno třetí komory tvoří hypotalamus. Hypotalamus je u všech obratlovců oblastí, která představuje hlavní integrační centrum tělesných útrobních funkcí. Má četná spojení s vyššími i nižšími oblastmi centrálního nervového systému, pomocí nichž získává informace o změnách vnitřního i zevního prostředí. Kromě toho některá jádra hypotalamu reagují velmi citlivě přímo na změny fyzikálně chemických vlastností krve. Eferentní složky hypotalamu se uplatňují při řízení vegetativních funkcí, přední hypotalamus má vztah spíše k řízení funkcí parasympatických, zadní k řízení funkcí sympatických. Z vývojového hlediska je zajímavé, že hypotalamus se u všech skupin obratlovců vyznačuje podobnou diferenciací jader a spojů.

Epitalamus. K dorzální části mezimozku patří epitalamus. Zadní část epitalamu, tzv. habenula, je funkčně významná u primitivních obratlovců, kde má spoje s čichovým orgánem, talamem a tektem a slouží patrně jako integrační centrum. Z epitalamu se vyvíjí komplex mediálního oka: parietální (parapineální) a pineální oko (u ptáků a savců pineální žláza - epifýza).

Koncový mozek (telencefalon)

V původní jednotné přední části mozku (proencefalon) se telencefalon zakládá v podobě párovitých bočních váčků jako zvláštní druhotná nervová struktura, zatímco vývoj diencefala představuje spíše jen pouhou diferenciaci přední části mozkového kmene. Pro vznik telencefala jako samostatné druhotné struktury svědčí skutečnost, že telencefalon není vyvinut u Amphioza. Teprve tehdy, když protochordáta začala aktivně vyhledávat potravu a přestala ji získávat pouhou filtrací, objevuje se telencefalon. Podle některých názorů jeho původní funkcí bylo sloužit integraci signálů z čichového orgánu. Již však u nejnižších obratlovců se původní váčky zvětšují a nabývají podobu hemisfér, přičemž zcela zřetelně jen některé části hemisfér slouží čichové funkci. Oblast nečichových oblastí je poměrně velká. Funkce nečichových oblastí souvisí patrně s funkcí mezimozku. Telencefalon u ryb přijímá vlákna z mezimozku a vystupují z něho motorické dráhy k mozkovému kmeni a horním částem míchy.

Čichové funkci slouží u všech obratlovců čichové bulby, párovité výběžky hemisfér. Končí zde vlákna čichového nervu (primární čichové centrum) a dochází zde k hrubé syntéze čichových vjemů. Vyšší čichová centra jsou uložena v hemisférách (kortex piriformis, tuberculum olfactorii).

Čich a chuť jsou často nazývány chemickými smysly. Protože však každý neuron má schopnost reagovat na chemické podněty, je třeba mít na paměti, že smysly čich a chuť jsou specialisovány na přijímání chemických podnětů přicházejících ze zevního prostředí (snad s výjimkou ošlehání vlastními větry). Fysiologicky spolu navzájem souvisejí: Chuť v širším smyslu je do značné míry kombinací chuti a vůně příslušné potravy. Pro svůj blízký vztah k činnosti zažívacího-ústrojů jsou označovány jako viscerální smysly. Receptory chuti i čichu jsou chemoreceptory, drážděné molekulami, rozpuštěnými v nosním hlenu a ve slinách v ústech: Anatomicky jsou však oba tyto smysly zcela rozdílné. Čichové receptory jsou telereceptory, čichová dráha se nepřepojuje v thalamu a čich nemá projekční oblast v neokortexu. Chuťové dráhy procházejí mozkovým kmenem do thalamu a odtud směřují do gyrus postcentralis spolu s drahami přenášejícími informaci o dotyku a tlaku v dutině ústní.

Čich má u všech živočichů včetně člověka více než dvě funkce. U zvířat, zejména u makrosmátů (zvířat s vysoce vyvinutým čichem), má nesmírný význam funkce ochranná. Větřením je zvíře varováno před možným

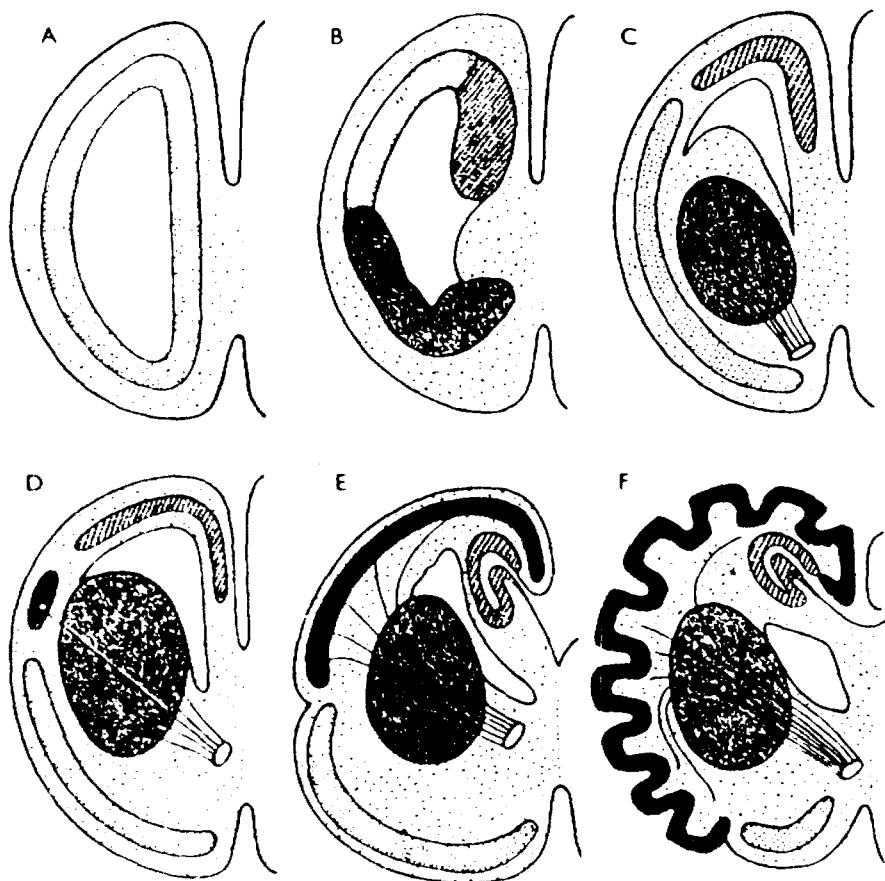
nebezpečím, zejména v případech, kdy toto nebezpečí není možno objevit zrakem či sluchem. Ale i u člověka, který je **mikroosmátem**, má čich značný význam ochranný. Druhá významná funkce čichu je spoluúčast na chuti v širším smyslu, kde umožňuje přípravu zaživacího ústrojí na trávení určité potraviny dříve, než se tato dostane do úst, popřípadě i zde se projevuje určitá funkce ochranná, neboť některé nebezpečné látky se vyznačují nepříjemným zápachem. U mnoha živočišných druhů byl prokázán těsný vztah mezi čichem a sexuálními funkcemi a podobný vztah existuje i u člověka.

Čichové dráhy budou probírány v následujícím oddílu podrobnější neuroanatomii. Pro pochopení fyziologie čichu je však potřeba si je osvěžit v paměti. Čichové receptory jsou umístěné ve specializované části nosní sliznice, která je žlutavě zbarvena a nazývá se **čichová sliznice**. U psa a dalších živočichů s vysoce vyvinutým čichem (makroosmáti) je tato oblast rozsáhlá. U mikroosmátů, jako je např. člověk, je tato oblast malá a pokrývá asi 5 cm² u stropu nosní dutiny blízko septa, kde je i u člověka vomeronasální orgán.

Sledujeme-li rozvoj telencefala od nejnižších obratlovců k savcům, nelze vycházet z organizace mozku současných kostnatých ryb. Je třeba spíše vycházet z linie obojživelníci, plazi, savci. Vývoj mozku ptáků navazuje na mozek plazů, ale odlišným způsobem než u savců.

Většinu tkáně hemisfér lze u všech nižších obratlovců rozlišit ve tři oblasti: corpus striatum, paleokortex a archikortex. Rozložení těchto struktur u obojživelníků je znázorněno na obr. Je ukázána postupná diferenciací mozkových hemisfér. Průřez levou hemisferou. A – primitivní stadium. Hemisféru tvoří v podstatě jen čichový lalok, šedá hmota je uvnitř málo diferencována. B - šedá hmota stále uložena hlouběji, avšak diferencována v paleokortex (středně tečkováno), archikortex (šrafováno) a striatum (hustě tečkováno). Stadium obojživelníků. C striatum se dostalo hlouběji a kortex více k povrchu. D objevuje se primordiální neokortex (obecná kůra). C, D stadium plazů. B - rozvoj neokortexu (černě). Archikortex se dostal na střed jako hipokampus, paleokortex stále dosti vyvinut. Vývojově primitivní savec. F - neokortex značně rozvinut, tvoří záhyby, paleokortex omezen na ventrální stranu jako lobus piriformis. Vývojově pokročilý savec.

Striatum (putamen a nc. caudatus). Ventrálně leží v hemisférách corpus striatum), nazývané tak proto, že vytváří dojem pruhování. Patří spolu s pallidem a substantia nigra k basálním gangliům (o. 28B, původně klinická terminologie). U vyšších obratlovců je striatum značně diferencováno. Vývojově stará část striata se potom nazývá paleostriatum (globus pallidus). Striatum vysílá již u nejprimitivnějších obratlovců eferentní vlákna, avšak většího významu nabývá až u plazů. Neostriatum (nucleus caudatus a putamen) se vyvíjí souběžně s talamem a neokortexem. Objevuje se již u plazů, zvláště mohutně je vyvinuto u ptáků. Vzniká původně z přední části hypopallia, části kůry v boční stěně hemisfér mezi pallidem a pyriformní kůrou. Z hypopallia se vyvíjí u ptáků hyperstriatum a ektostriatum (externí striatum). Tyto dvě struktury se vyvinuly pouze u ptáků. Často vytvořily silnou vrstvu a inkorporovaly patrně primordiální neokortex plazů. Pokud kůra pokrývá místy u některých druhů ptáků hemisféry, tvoří u ptáků jen tenkou málo diferencovanou vrstvu (obecná kůra). Značně diferencované corpus striatum hemisfér ptáků vykonává funkce podobné těm, jako u savců uskutečňuje neokortex. Zvláště složité asociční funkce se lokalizují do dorzální části telencefala nazývané wulst (něm. Wulst = hrbolek), který se považuje za homologní s primordiálním neopaliem plazů. Určitou morfologickou paralelu mezi externím striatem ptáků a neokortexem je možno vidět v některých aferentních a eferentních spojích. V externím striatu lze určit specifické smyslové oblasti alespoň pro sluchový a zrakový systém. Archistriatum ptáků se spíše odvozuje od archikortexu a odpovídá nucleus amygdale limbického systému.



Obr. 55

Postupná diferenciace mozkových hemisfér. Průřez levou hemisférou. A - primitivní stadium. Hemisféru tvoří v podstatě jen čichový lalok, šedá hmota je uvnitř málo diferencována. B - šedá hmota stále uložena hlouběji, avšak diferencována v paleokortex (středně tečkováno), archikortex (šrafováno) a striatum (hustě tečkováno). Stadium obojživelníků. C - striatum se dostalo hlouběji a kortex více k povrchu. D - objevuje se primordiální neokortex (obecná kůra). C, D - stadium plazů. E - rozvoj neokortexu (černě). Archikortex se dostal na střed jako hippokampus, paleokortex stále dosti vyvinut. Vývojově primitivní savec. F - neokortex značně rozvinut, tvoří záhyby, paleokortex omezen na ventrální stranu jako lobus pyriformis. Vývojově pokročilý savec.

Kortex - paleokortex a archikortex

Kůra hemisfér patrně vznikala tím, že velká část nervových buněk uložených hlouběji v hemisférách se postupně dostávala k povrchu. Zde vytvořila kůru hemisfér, tj. povrchovou plochu nervové tkáně, laminované (vícevrstevné) struktury. V literatuře není vždy přesně vymezen pojem kůry (kortex) a pláště (pallium) hemisfér. Někdy se obou pojmů používá ve stejném smyslu. Jindy se považuje za případnější užívat pojem palium pro celou stěnu hemisféry, tj. pro kortex, ependymu a pia mater.

Kůra telencefala se nejprve rozlišuje ve dva typy kůry, a to paleokortex a archikortex. Paleokortex zůstává na ventrální straně a některé jeho části (pyriformní kůra a tuberculum olfactorii savců) slouží čichové funkci (sekundární čichové centrum). U savců vycházejí z pyriformní kůry vlákna do čichové oblasti neokortexu (terciární čichové centrum). Archikortex vzniká dorzálně a mediálně. Odvozuje se od něho hippokampus a amygdala. Archikortex čichovou funkci nemá, což je patrné již

z toho, že je plně vyvinut i u živočichů s málo vyvinutým čichem. Paleokortex s archikortex, nazývané souhrnně allokortex, jsou tvořeny jen dvěma až čtyřmi vrstvami nervových buněk. 4. Podle některých modernějších chytrolínů, zakořeněné pojmy paleokortex, archikortex a neokortex považuje soudobá teorie za mylné popisné pojmy pocházející z 19. století. Paleokortex označoval čichové korové oblasti, o nichž panovalo přesvědčení, že jsou základem vývoje celého palia neboli mozkové kůry vývojově raných obratlovců. Archikortex bylo označení hipokampálního komplexu, jenž měl být prvním nonolfaktorickým úsekem kůry, která se vyvinula z čichových kortexů. Neokortex bylo označení popisující nejrozsáhlejší, vývojově nejmladší části mozkové kůry. Pojem neokortex byl nahrazen pojmem **izokortex**, což jsou v mikroskopickém obraze šestivrstevné úseky savčí mozkové kůry. Soudobá srovnávací metoda porovnávající mozkovou kůru suchozemských obratlovců (out-group analysis) je vyšetřování zkoumané veličiny, v tomto případě objemu mozkové kůry, které postupuje od voleného taxonu a krok za krokem pokračuje k příbuzným, nicméně (vývojově?) vzdálenějším taxonům. (Pojem **taxon** označuje druh nebo skupinu druhů, které existují v přírodě jako výsledek jedinečné vývojové (?) historie, která probíhala s modifikacemi). (viz např.: Northcutt, R. G., Kaas, J. H.: The emergence and evolution of mammalian neocortex. *Trends Neurosci.*, 18, 1995 s. 373-379.)

Limbecký systém. Struktury odvozené od paleokortexu a archikortexu tvoří u savců základ tzv. limbeckého systému. Limbecký systém (obr.) je soustava několika anatomicky dobře definovaných, vývojově starých oblastí telencefala, které jsou prostřednictvím nervových drah spojeny ve funkční celek. Označení limbecký se používá proto, že soustava působí dojmem, jako by tvořila lem (limbus) kolem mozkového kmene. Limbecké struktury představují jakousi hraniční zónu mezi mozkovým kmenem s neokortexem, který se však ve srovnání s limbeckým systémem vyvíjel daleko mohutněji (obr.). **Limbecký systém** lze rozlišit např. ve tři složky:

1. Korové a podkorové okrsky šedé hmoty (neplést s bazálními gangii). Patří sem především hipokampus, gyrus cinguli, nucleus amygdalae a area septalis (Papezův okruh, obr.). Hipokampus se odvozuje od archikortexu, je však třeba si povšimnout, že svou polohu se postupně vzdálil z původní polohy archikortexu. Gyrus cinguli je pětivrstevný a tvoří přechod k neokortexu. Nucleus amygdalae je strukturou odvozující se od archikortexu, s rudimentární laminací pouze v některých částech. Septum je podkorová oblast jader v bazální části telencefala u všech obratlovců. Hipokampus je substrátem tzv. **deklarativní paměti**, sloužící k uchování faktů. Uvědomujeme si její existenci (tedy té paměti).

2. Vnitřní dráhy systému limbeckého. Spojují uvedené části limbeckého systému.

3. Vnější dráhy. Spojují limbecký systém s některými jádry v mezimozku a ve středním mozku.

Limbecký systém představuje funkčně neobyčejně důležitou strukturu, jeho význam byl však rozpoznán mnohem později než význam ostatních struktur mozku (Karl Pribram). Dlouho se soudilo, že staré oblasti mozku (paleokortex a archikortex) mají jen funkci čichovou. Tuto funkci má však jen malá část starých oblastí. Úloha struktur limbeckého systému spočívá spíše v tom, že jejich prostřednictvím se uskutečňuje komplexní instinktivní a emociální chování, zajišťuje se ukládání paměťových stop a vytváření nových reakcí v chování organismu.

Vztahy mezi limbeckými strukturami a instinktivním a emocionálním chováním byly popsány na základě studia u savců. Lze však zcela oprávněně předpokládat, že homologické struktury u jiných obratlovců mají funkce podobné. Zvláště hipokampus, který je dobře vyvinut u většiny obratlovců, je možno považovat za významné centrum instinktivního chování u většiny obratlovců. U nižších obratlovců patrně instinktivní reakce zprostředkuje také habenula v epitalamu a snad retikulární formace. Je jisté, že instinktivní centra musela být vyvinuta ještě dříve, než začal vývoj hemisfér. Snad lze na základě relativní neměnnosti limbeckého systému v srovnávací anatomii c.n.s. savců říci, že tyto živočichové jsou velmi emocionálně orientovaní a jejich pocity, včetně bolesti pod menší inhibiční kontrolou z neokortexu, mohou být prožívány velmi intenzivně. Pro přírodovědce je to jeden z dalších důvodů dbát na etiku zacházení se zvířaty.

Neokortex. První náznak vývoje neokortexu nacházíme u některých plazů. V hemisférách se mezi paleokortexem a archikortexem objevuje malá oblast povrchově uložené šedé hmoty nového typu: šestivrstevný neokortex (obr. 33A, 34). U plazů je ještě málo diferencován a nejasně ohraničen směrem ke starším korovým strukturám. Označuje se jako primordiální neokortex. Neokortex u savců značně mohutní a zatlačuje paleokortex na bazální oblast hemisfér a archikortex na stranu dorzomediální (obr. 32E,F). Rozrůstá se rovněž dále dozadu a kryje svrchu mezimozek, větší nebo

menší část středního mozku a u člověka i mozeček. Neokortex je strukturou typickou pro savce a tvoří část hemisfér i u nejnižších savců. Ke koncepci vzniku a rozvoje neokortexu tak, jak je zde uvedena a znázorněna na obr. 32 je však nutno poznamenat, že není patrně definitivní. V posledním desetiletí nová studia zdůrazňují, že již kůra nižších obratlovců, a to její dorzální část (tzv. dorzální pallium), vykonává více funkcí než se původně předpokládalo. Začíná se proto uvažovat o tom, že již u nižších obratlovců je třeba předpokládat tři typy kůry a ne pouze dva. Tím se ovšem nic nemění na skutečnosti, že pro savce je typický mohutně vyvinutý neokortex.

Šedá hmota neokortexu savců má složitou histologickou strukturu. V jednotlivých vrstvách je přítomno až několik miliard nervových buněk. U člověka obsahuje mozková kůra přibližně 30 miliard neuronů, celý mozek asi 100 miliard. Nervové buňky jsou v kůře uspořádány do sloupců a do vrstev.

Mají většinou pyramidový tvar s bohatým dendritickým větvením, dosahujícím často až k povrchu kůry. Šest vrstev kůry směrem od povrchu do hloubi se popisuje takto (obr. 33A,34): I. vrstva molekulární je nejstarší a chudá buňkami. Tvoří ji hlavně horizontálně probíhající axony a dendrity hlouběji uložených buněk. II. vrstva zevní granulární se skládá z drobných pyramidových buněk. Místy může úplně vymizet (agranulární kůra). III. vrstva zevní pyramidová obsahuje převážně větší pyramidové buňky. IV. vrstva vnitřní granulární má velký počet buněk pyramidového tvaru. V. vrstva pyramidová obsahuje velké pyramidové buňky. Zvláště je vyvinuta v gyrus praecentralis. VI. vrstva multifonní se skládá z kolmo postavených větvenovitých buněk; spolu s V. vrstvou tvoří hlavní eferentní vrstvu kůry.

Do kůry vedou dva typy aferentních drah. 1. Projekční aferentní dráhy ze smyslových orgánů přes talamus. Končí rozvětvením ve IV. a V. korové vrstvy, Odtud jsou signály předávány dále do II. a III. vrstvy. 2. Dráhy z retikulární formace, nespecifické, rovněž prostřednictvím jader talamu. Končí rozvětvením hlavně v I. a III. vrstvě. Avšak většina signálů, jež neurony v kůře přijímají, přichází z jiných korových neuronů, a to buď z neuronů ve stejné vrstvě (horizontální spoje), nebo z jiné vrstvy (vertikální spoje). Struktura i síla jednotlivých vrstev není v celé kůře stejná. Na základě rozdílu v různých oblastech kůry byly sestaveny cytoarchitektonické mapy mozkové kůry. Nejužívanější je mapa Brodmanova (obr. 36, T4). Současná neuroanatomie zdůrazňuje, že neokortex je organizován jako mozaika vertikálních sloupců, modulů, složených z neuronů orientovaných kolmo k povrchu kůry a vzájemně mezi sebou propojených. Vnitřní struktura modulů je u všech savců velmi podobná. Proto se soudí, že zdokonalování nervové činnosti, jež pozorujeme ve vývojové řadě, se dalo spíše zvětšováním počtu modulů než změnou jejich vnitřní struktury. Neokortex je v podstatě tenká vrstva síťovitě tkáně, pod níž leží bílá vláknitá hmota mozku, a proto pouhé zvětšování objemu hemisfér nemohlo zajistit vývoj mozku úměrně se zvyšujícím se počtem vláken. Další vývoj umožnilo zvrátnění mozku (gyrifikace). U malých nebo primitivních savců bývá ještě povrch neokortexu hladký (ptákopysk, někteří vačnatci, hmyzožravci, většina hlodavců a netopýrů), u větších nebo progresivnějších forem je povrch složen v záhyby, které významně zvětšují jeho povrch. Správně se nazývají závity (gyri), mezery mezi nimi brázdy neboli rýhy (sulci).

Hemisféry u člověka mají několik laloků: vpředu čelní (frontální), na vrcholu hlavy temenní (parietální), v zadní části týlní (okcipitální) a po stranách spánkových (temporální).

Z funkčního hlediska kůra v přední části hemisfér rozdělených sulcus centralis představuje u savců oblast motorickou, zadní senzorickou (pre a postcentrální) (obr. 36, T4,). Obě oblasti se však obvykle překrývají, takže rozdělení funkcí je neúplné. I u člověka některá senzorní vlákna z talamu končí v motorické kůře a některá motorická vlákna kortikospinální dráhy vycházejí ze somaticko-senzorické kůry. U nižších placentálních savců pouze nejfrontálnější část kůry je téměř výlučně motorická s nejkaudálnější částí téměř výhradně senzorní. V týlních lalocích je centrum zrakové.

Projekční zraková pole u ptáků (špaček domácí) se liší v pravé a levé hemisféře: pravá registruje spíše pohyb, levá spíše barvu (kouká jako husa do flašky-každé oko jiný typ informace). Ve spánkových lalocích je centrum sluchové, centrum pro signály z receptorů kožních a svalových blízko motorické oblasti (somaticko-senzorní oblast). U primátů jsou čelní a temenní lalok od sebe odděleny centrální rýhou (sulcus centralis). Precentrální gyrus je převážně motorickou oblastí, postcentrální somaticko-senzorní oblastí. U mnoha savců téměř celý povrch neokortexu představuje v podstatě oblasti motorické nebo senzorní. U člověka však pozorujeme, že motorické

a senzorké funkce zaujímají poměrně **malou** část neokortexu. Mozek člověka je nápadný mohutným rozvojem tzv. asociačních oblastí, které nejsou spojeny se specifickými senzorkými nebo motorickými funkcemi. Asociační oblasti jsou uloženy zvláště v čelním laloku před motorickou kůrou, ale také ve spánkovém laloku a v zadní části hemisfér v části parieto-okcipitální. Asociační oblasti jsou sídlem nejsložitějších nervových pochodů a jsou nutné pro socializaci a **mentalizaci**. Mentalizací (mentální) rozumíme schopnost “šestého smyslu” (=sociálního) učit se od druhých, orientovat se podle výrazu tváře, “body speech”, hlasu aj. v pocitech ostatních lidí. Těžko říci, zda lze dnes poměrně přesně definované oblasti vnitřní plochy frontálních částí čelních laloků kůry považovat za podobně projekční pro sociální smysl, jako např. zrakovou oblast v týlním laloku pro vidění. Nasvědčují tomu aktivace těchto oblastí při funkční magnetické resonanci (viz níže). Sociální dovednosti se ale vyvíjejí a děti do 4 let připisují ostatním jen ty (stejně) stavy a poznání, jako mají momentálně ony. Později začnou chápat, že se jiní mohou mýlit a na základě mylného přesvědčení jednat. Pokusy Sally a Anny s míčem a košíkem a krabicí. Děti pozorují, jak Sally dá míč do svého košíku a odejde. Anna přendá míč do své krabice. Kde bude po návratu Sally hledat svůj míč? Mladší děti (a starší s poruchami jako je autismus, schizofrenie aj) řeknou, to co samy vědí – ne v původním místě (košíku), ale v Annině krabici. Starší s uvědomí, co Sally nemůže vědět a tvrdí správně, že bude míč hledat u sebe, kam ho sama dala.

Složitý převodový systém, spojující navzájem všechny části kůry, činí tedy z šedé kůry jednotnou soustavu, v podstatě schopnou vykonávat jakoukoli nervovou funkci. Pokusy na laboratorních zvířatech ukazují, že části neokortexu mohou být zničeny bez trvalých poruch v normální činnosti organismu. Rovněž klinická pozorování při zraněních a onemocněních mozku u člověka ukazují, že jednotlivé části kůry mohou za sebe vzájemně přebírat funkci. Na druhé straně ovšem určité oblasti kůry jsou normálně spojeny se specifickými funkcemi. V poslední době se ukazuje, že vzájemné spojení různých částí kůry zprostředkují z velké části podkorové oblasti. Nervová soustava jakožto celek je zřejmě organizována horizontálně i vertikálně a vztahy mezi jednotlivými strukturami v různých rovinách nervového systému se uskutečňují pomocí difúzních funkčních okruhů.

PAMĚŤ

Zásobárnou všech poznatků, které v životě získáme, je naše paměť. Abychom mohli dobře řešit různé životní situace, potřebujeme si zapamatovat řadu jevů a okolností, které jsou ale po určité době zbytečné, tj. tehdy, když situaci vyřešíme nebo pominou určité okolnosti. Řada vjemů je tedy z paměti vymazána. Kdo z nás si vzpomene na to co dělal třeba 2.dubna před dvěma lety? Nestalo-li se nic významného, nevzpomeneme si jaká byla situace, co se dělo, když jsme před půl rokem nebo i před několika hodinami přecházeli křižovatku. Když se ale stane něco, co nás vzruší, událost se silným emočním nábojem, můžeme si ji pamatovat celá léta, nebo až do konce života.

Schopnost uložit, uchovávat a vybavovat informace nazýváme učením a pamětí. Paměť je jedním z projevů plasticity, pružnosti nervového systému. Především v dětství je učení velmi snadné, protože jednotlivé části mozku a miliardy nervových buněk se snadno propojují a vytvářejí nové spoje pro ukládání poznatků. Mozek novorozence je ještě natolik plastický, že při poškození řečových center v levé hemisféře (která jsou dvě, **Brocovo** hybné centrum řeči - nezbytné k vytváření slov a **Wernickeovo** centrum vnímání řeči v mozkové kůře) mohou být řečové funkce fyziologicky přeneseny do opačné mozkové hemisféry. Dospělé nervové buňky však ztrácejí schopnost vytvářet nové zápoje (synapse) a jejich pružnost a plasticita sice přetrvává, ale je snížena. V mozkových komorách byly objeveny kmenové buňky, které mohou migrovat do hipokampu a diferencovat na neurony.

Moderní teorie paměti říkají, že paměťové stopy vznikají na dvoustranně vedoucích synapsích na místech překřížení výběžků nervových buněk na vychlípeninách, kterým říkáme trny. Můžeme si situaci představit jako dotyky trnů stonků růží ve váze, mezi nimiž přeskakují „elektrické impulsy“.

Výzkum paměti zahrnuje experimenty se zvířaty a psychologické testy na lidech. Nejznámější jsou pokusy s laboratorními hlodavci v bludišti, na jehož konci čeká chutná odměna.

Badatel měří čas, který se při opakování - učení - stále zkracuje. Po čase myš cestu zapomíná a doba hledání se zase prodlužuje.

Jiným typem bludiště je kruhový bazén s neprůhlednou vodou, ve kterém krysa potkan plave tak dlouho, dokud nenajde pod vodou skrytý ostrůvek, na kterém si odpočine. Při opakování pokusu v tomto t.zv. *Morrisově bludišti* krysa ostrůvek najde mnohem rychleji a ukazuje neboli "deklaruje", že má schopnost v mozku vytvářet obraz okolí, podle kterého se může orientovat. Rychlost učení lze tak objektivně měřit a zkoušet různé způsoby, jimiž se paměť zhoršuje nebo naopak zlepšuje. Jednou skupinou látek, zlepšujících částečně paměť, jsou tzv. nootropika (řec. noos - mysl, trope = obrat) např. Normabrain nebo Enerbol, mezi jiné patří účinné látky z Ginkgo biloba (jinanu).

Paměť má čtyři schopnosti:

1. Schopnost ukládat,
2. schopnost udržovat,
3. schopnost uloženou informaci udržet beze změny a věrně,
4. schopnost vybavovat.

Paměť dělíme podle různých hledisek.

První hledisko je podle zásady, že něco buď popíši-deklaruji, nebo předvedu nějakou proceduru, něco udělám.

Deklarativní paměť : uchovává příhody, znalosti a fakta. Paměťové stopy (engramy) se vytvářejí zpravidla jednorázově, jsou často abstraktní, zapamatované věci lze vědomě používat a vybavovat, vyprávět, deklarovat. Ve vývoji se projevuje až ve druhém roce života. Důležitá struktura v mozku je hipokampus (párovitý útvar na spodní části mozku, součást t.zv. limbického systému, který řídí naše city a nálady). Pacienti s poškozením hipokampu si pamatují jen události před poškozením nebo úrazem. Jsou si toho vědomi a stále se omlouvají za ztrátu paměti. Ve skutečnosti si ale nemohou nové zážitky vybavit. Tím se liší od Korsakovova syndromu, vyvolaného chronickým alkoholizmem, kdy se nerudní pacienti snaží ztrátu paměti zamaskovat a často si vymýšlejí, co se stalo. Korsakovův syndrom vzniká alkoholickou destrukcí vitamínu B1 (thiaminu) a jeho trvalým nedostatkem.

Procedurální paměť : pamatujeme si procedury, např. psaní na stroji, hru na hudební nástroje. Engramy (stopy) se vytvářejí opakovaným učením, uložená informace je vždy konkrétní (zařadíme "trojku" v autě bez rozmýšlení), ale často se musíme procedurálním dovednostem učit častým opakováním (autoškola).

Podle doby trvání dělíme paměť na **okamžitou, krátkodobou, pracovní a dlouhodobou (trvalou)**.

Okamžitou paměť (sto milisekund) bychom neměli asi za paměť ani považovat. Je to skutečnost, že všechny informace, které přicházejí do mozku různými smyslovými vstupy určitou dobu přetrvávají.

Krátkodobá paměť. Typický případ několikasekundové krátkodobé paměti je vytáčení telefonních čísel. Podíváme se do telefonního seznamu a snadno si sedm číslic zapamatujeme a vytočíme z paměti. Pokud je obsazeno, většinou se musíme do seznamu podívat znovu. Kapacita krátkodobé paměti je značně omezená, v průměru obsáhne 7-8 číslic nebo pět jednoslabičných slov.

Trvalá, dlouhodobá paměť. Informace, která trvalejší význam se může z paměti krátkodobé přepsat do permanentní paměti, paměti trvalé. Tam může přetrvávat dlouho. Tento přepis trvá několik minut, maximálně hodin. Během této doby je pamětní stopa (engram) citlivá a je možno ji nejrůznějšími zásahy narušit. Začíná aktivitou v předním mozku, informace určená pro dlouhodobou paměť přichází ve formě impulsů do hipokampu a zde je posilována procesem dlouhodobé potenciace, přes postsynaptické zvýšení intracelulárního Ca^{2+} , NO, jeho difuzi zpět a presynaptické zvýšení výlevu neuropřenašečů. Snad se uložení účastní i pravidelné kolísání elektrické aktivity v různých částech mozku.

Převod informací z krátkodobé do dlouhodobé paměti podporují preparáty z jinanu dvoulaločného (*Ginkgo biloba*).

Otázka zániku trvalé pamětní stopy je zajímavá. Informaci ztrácíme z mozku buď samovolně - zapomináním (tj. nepoužívané paměťové stopy jsou patrně překryty jinými "zážitky") nebo vyhasínáním. Je ale prokázáno, že v paměti máme uloženo mnohem více informací (ne-li naprosto všechny, které jsme kdy v životě vnímali), než je možné si vybavit.

Kanadský neurochirurg Dr. Penfield ukázal, že elektrickým drážděním temporálního laloku kůry lze vybavit velmi staré a zapomenuté události. Také při vysokých horečkách a porušeném vědomí se někdy vybavují neuvěřitelné zážitky. Nejznámější je případ negramotné služky, která v horečce při malarii začala mluvit gramaticky správně řecky a hebrejsky, protože v mládí sloužila u faráře, který si nahlas předčítal texty ve zmíněných jazycích. Vyhasínání je tedy spíše neschopnost si něco vybavit, ať již chceme nebo nechceme.

Podle typu naší nervové soustavy může převládat některá z následujících pamětí:

- **Sluchová paměť** znamená, že si někdo snadno pamatuje melodie, slova, celé věty, snadno se učí řečem, rolím, textům a pamatuje si spoustu slov.
- *Optická*, zraková paměť: dobře se pamatují krajiny, orientace v cizích městech, situace, kde kdo stál v místnosti, plány, obrazy, místa v knihách - zda nahoře nebo dole.
- *Logická paměť*: takoví lidé si dobře pamatují souvislosti, dobře reprodukuje obsah děje, dobře vysvětlují a odvozují pravidla a zákony. Jsou speciální nadání na pochopení matematiky, biologie, atd.
- *Mechanická paměť*: je taková, při níž si člověk pamatuje dobře fakta, ale často jim nerozumí. Někdy lidé poměrně malé inteligence, ba i debilové, vynikají touto pamětí a dovedou předvést neuvěřitelné výkony.

Poruchy paměti:

1. Nadměrné zvýšení paměti (hypermnézie)

Někteří psychologové tento toužebný stav zvýšené paměti považují za chorobu. Jeden vatikánský knihovnik v 18. století znal padesát sedm řečí. Paměť se podporuje psychickým uvolněním nebo i hypnozou. Často si pamatujeme stále se vracející a týravé nepříjemné události, výčitky svědomí a pod.

2. Snížení paměti (hypomnézie)

Je běžným jevem ve stáří. Paměti ubývá již po 40. roce, kdy si hůře vzpomínáme na jména, čísla a hůře se učíme cizím jazykům. Je to porucha vstřípivosti, ukládání do dlouhodobé paměti. Někteří lidé mají paměť, která špatně uchovává. Rychle se něčemu naučí a rychle to zapominají. Někteří mají paměť velmi nepřesnou.

Ve stáří je přirozeným způsobem paměť oslabena po všech stránkách, především však pro nové věci. Paměť se zhoršuje při špatném prokrvení mozku, ateroskleróze mozkové, což je nejčastější příčina změn paměti i osobnosti. Slavný britský fyzik a chemik Faraday trpěl aterosklerózou a několikrát objevil to, co už zapomněl, že před časem objevil.

Porucha výbavnosti nastává nejen v pokročilém věku, ale třeba i při citovém vzrušení nebo při zkoušce. Když si člověk potřebuje naléhavě vzpomenout - nevzpomene si.

Podle prof. Vondráčka (populární český psychiatr, propagátor psychofarmakologie „Farmakologie duše“ 1936) probíhá v paměti jakýsi "trávicí" proces, který zážitky poněkud mění a my si je přizusobujeme podle své potřeby, nebo přání, podobně jako přeměňujeme potravu v našem těle. Paměť zážitky vylepšuje - zbavuje se nepříjemného. Ve vzpomínkách dochází k idealizaci situace i osob. Lidé vzpomínají na maturitu - jaká to byla tehdy krásná doba, když chodili do školy a zatím byli často plní strachu, bezradnosti a trémy, před zkoušením nesnídali atd. Také na zemřelé se vzpomíná především v dobrém. A tak vzpomínky mohou být u někoho krásným filmem, který si lze kdykoliv pustit.

V posledních letech přibývá případů *Alzheimerovy nemoci*, což je jeden typ předčasné ztráty paměti a rozpadu osobnosti. Může postihnout osoby středního věku. Pacienti mají stále se zhoršující problémy s pamětí a orientací, kde jsou a co se děje, nakonec přestanou poznávat blízké příbuzné a musejí být hospitalizováni, kde po čase umírají. Nemoc je spojena s "vymíráním" určitých typů neuronů, vysílajících cholinergní výběžky především z basálního *n. Meinerti* do mozkové kůry, která integruje, sjednocuje naši osobnost. Tyto cholinergní neurony používají ve výběžcích jako neuropřenašeč acetylcholin.

Řada známých osobností touto zatím ne zcela vyléčitelnou chorobou trpěla nebo trpí (R. Reagan) a na výzkum se dnes vynakládají velké prostředky. Snad je spoluviníkem hliník. V oblastech s vysokým procentem hliníku v půdě (některé tichomořské ostrovy) lidé trpí touto chorobou mnohem častěji. Určité sorty pravého čaje (především ty v Anglii balené) jsou na hliník bohaté. Hliníkové nádoby by se nemělo preventivně používat a vůbec ne pro kyselé potraviny a zeleninu. V USA je tato nemoc čtvrtou v pořadí příčin úmrtí.

Nemoc lze někdy zastavit lecitinem (fosfatidylcholinem), který je stavebním materiálem pro neuropřenašeč acetylcholin. Blokádou genu pro protein beta-amyloid, který je tvořen v poškozené tkáni by se snad dala nemoc zlikvidovat úplně.

Další poruchy paměti jsou méně časté, patří k nim např. vzpomínkové klamy (halucinace paměti), kdy je osoba přesvědčena, že se stalo něco, co se nestalo, nebo ekmnézie, kdy neumí osoba přesně srovnat časové pořadí událostí (babička nesprávně tvrdí, že se vdala předtím, než jim r. 1948 sebrali statek) atd.

Paměť je velmi důležitá složka naší vyšší nervové činnosti. Ale není to totéž, co inteligence. Lidé si bohužel často stěžují na slabou paměť, málokdo však na slabou inteligenci. To je častější případ, který se dá úsilím překonat snáze než některé, často přechodné, výpadky paměti. Existují účinné metody, jak si paměť cvičit a spoléhat na ni v každé situaci.

Poznámka o afektu. Velké studie na mnoha osobách prokázaly, že vybíjení vzteku agresí a ničením -což mnozí ještě nedávno podporovali v rámci duševní hygieny- nesnižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění a úmrtnost na ně. Je to přesně naopak. Riziko se snižuje vědomým potlačováním agresivity a časté uvolnění psychického napětí agresí je také častou příčinou úmrtí na infarkt nebo mozkový iktus.

Co o paměti píší kolegové v Lékařské fyziologii (Trojan a sp. 2004):

Fyziologie chování a paměti Živé organismy jsou vybaveny schopností přizpůsobit své životní projevy změnám zevního a vnitřního prostředí:

1. přijímají informace o stavu zevního i vnitřního prostředí
2. porovnávají je s informacemi uloženými v nervové soustavě
3. rozpoznají-li změnu, vyberou a uskutečňují vhodnou odpověď.

Řídící mechanismy, které to vše zajišťují, využívají informace uložené genetickou cestou i informace získané v průběhu života.

Chování živočichů, včetně člověka, obsahuje tedy jak prvky vrozené, geneticky určené, tak získané, tj. vytvořené v průběhu života jedince. Na výsledném chování se obě složky podílejí v různém poměru a vzájemně se doplňují. Učení může měnit určité vrozené tendence: živočich se naučí vykonávat vrozenou reakci v nové situaci, nebo se jednotlivé vrozené prvky mohou při učení kombinovat do nových forem chování.

V období vývoje jedince se genetické informace uložené v jaderné DNA přepisují do struktury organismu, a tedy i do struktury nervového systému. Stavba i způsob vzájemného propojení jednotlivých neuronálních okruhů mozku pak z velké části determinuje vrozené mechanismy adaptace: nepodmíněné reflexy, motivace, emoce, instinkty. Naproti tomu učení a paměť jsou podkladem schopnosti ukládat a využívat informace získané v průběhu života.

Podmínkou uplatnění všech mechanismů, které zajišťují změny chování, je dostatečná úroveň bdělosti a pozornosti. Nervové struktury, které řídí střídání spánku a bdění, oblasti odpovědné za udržení pozornosti, stejně jako ty části mozku, které řídí vrozené adaptační děje, jako jsou učení a paměť, patří k základním funkčním systémům řízení chování. Schopnost uložit a uchovávat informace je jedním z projevů plasticity nervového systému. Plasticita je obecnou vlastností nervového systému. Umožňuje upravovat stavbu a funkci neuronálních systémů v souladu s podmínkami ontogenetického vývoje. Po jeho ukončení pak umožňuje přizpůsobit stavbu a funkci změnám funkčního zatížení, popř. být základem obnovných procesů. Anatomické a funkční vztahy jednotlivých oblastí mozku se vyvíjejí jak na základě genetických informací, tak v souvislosti s vlivy prostředí. V dospělém mozku sice nevznikají ani nové nervové buňky, ani nové nervové dráhy, může však probíhat i velmi rozsáhlá přestavba jejich spojů. Ta podmiňuje nejen zmíněné procesy ukládání informací, ale i periodickou obnovu (např. v

periferních částech sensorických systémů), přizpůsobení změněným podmínkám, a je základem i případných oprav a regenerace zničených nervových struktur.

Nervové buňky mají potenciál plastických změn dán ve své genetické výbavě. V období vývoje je mozek schopen velmi rozsáhlých anatomických i funkčních změn (např. při perinatálním poškození mozku v oblasti řečových center mohou být řečové funkce přeneseny do druhostranné mozkové hemisféry). Dospělé nervové buňky však částečně ztrácejí schopnost „číst“ genetický program pro tvorbu nervových spojů a možnosti plastických změn jsou proto podstatně menší. Mezi plastické jevy následující poškození nervové tkáně můžeme řadit zvýšenou citlivost cílového elementu po zničení aferentních vláken (denervací), podmíněnou zvýšením počtu receptorů (např. na povrchu kosterního svalu po zániku motorických vláken). Přerušování aferentních vláken může být doprovázeno zánikem dendritických trnů, větví dendritů, popř. i celých neuronů cílové struktury. Může být také kompenzováno tvorbou aberantních nervových spojů, např. pučením (sprouting) jiných přežívajících axonů. Funkční vlastnosti takové mozkové struktury se mohou blížit normálu, často se však výrazně změní (vznik epileptického ohniska po úrazu).

16.9.1 Mechanismy řídicí chování na základě vrozených informací

Chování, založené na vrozené informaci, je předáváno potomstvu podle obecných genetických zákonů. Zděděná dispozice k některému druhu chování se však nemusí vždy projevit. Vývoj nervového systému je sice řízen genetickým programem, v určitém období vývoje struktury má však tento program „otevřený vstup“ i pro individuální přizpůsobení podmínkám, v nichž se daný jedinec vyvíjí. *V období označovaném jako „kritická vývojová perioda“, mohou podněty zevního nebo vnitřního prostředí genetický přepis podstatně ovlivnit nebo úplně znemožnit.* Důsledky jsou pak dlouhodobé, nebo trvalé.

Příkladem mohou být děti, které v časném dětství, tj. v kritickém období vzniku řeči a sociálních vztahů, vyrůstaly izolované v péči zmrát („vlčí děti“). Po návratu se nedokáží zařadit do lidské společnosti, ani se nenaučí mluvit.

16.9.1.1 Nepodmíněné reflexy

K nepodmíněným reflexům patří somatické a autonomní reflexy a další jednoduché odpovědi organismu, uskutečňované prostřednictvím vrozených spojů nervového systému. Jejich užití není vázáno na předchozí zkušenost. U všech jedinců téhož druhu jsou stejné, probíhají stereotypně s malou variabilitou. Nepodmíněné reflexy mohou být modulovány vlivem jiných oddMů mozku, nebo ovlivněny dalšími vrozenými mechanismy chování (motivace, emoce).

Ve většině případů je možné defimovat *reflexní oblouk*, kterým se nepodmíněný reflex uzavírá. Struktury, které se ho zúčastní, jsou vrozeně dané, s malou možností plastických změn. Předpokladem existence nepodmíněného reflexu je unik příslušné struktury a její zapojení do reflexního oblouku (dozrávání receptoru, tvorba synapsí, myelinizace drah, funkčnost efektoru). Tak může postupně dozrávat sací reflex u nedonošených dětí, nebo se postupně formují projevy labyrintového vzpřimovacího reflexu, které jsou dobře patrné u dětí až od 4. týdne života.

16.9.1.2 Motivace

Motivaci rozumíme ovlivnění chování informacemi z vnitřního prostředí organismu. Vlivem nedostatku nebo přebytku některé látky se spouští takové programy chování, které tuto odchylku vyrovnávají (např. pokles hladiny glukózy v plazmě způsobuje pocit hladu a vede k vyhledávání a příjmu potravy). Tento typ motivace je v literatuře označován jako **drive** (pohnutka, úsilí). Předpokládá se, že je řízen z hypotalamických center regulujících homeostázu dané veličiny (centrum hladu, žízně, termoregulační centrum).

Mnoho typů chování je však spouštěno jinými druhy změn vnitřního prostředí, jako jsou *změny hladiny hormonů* (estrus, říje), nebo *vnitřní aktivity CNS* (biologické hodiny, vnitřní rytmy). Podobně jako biologickými potřebami, může být chování ovlivňováno i potřebami *poznávacími* (zvědavost), což je zvláště typické pro člověka a ostatní primáty.

Srovnáním biologického významu různých motivací je možné stanovit „hierarchii hodnot“ v daném okamžiku (např. podle pořadí při spontánním výběru může být porovnána intenzita motivace při žízni, hladu, sexuální apetenci, mateřském instinktu apod.). Nejsilnější motivaci má zpravidla snaha po dosažení pozitivní emoce. Potvrzují to i experimenty na zvířatech. Ta dávají přednost stimulaci těch oblastí mozku, jejichž dráždění vzbuzuje libé pocity (většina oblastí monoaminergního systému mozku) i před příjmem potravy a vody.

16.9.1.3 Emoce

Emoci nejčastěji označujeme citové zabarvení činnosti, případně psychický stav, který v určité míře ovlivňuje jakékoliv jednání. U člověka tak můžeme nazvat i subjektivní hodnocení dané reakce. Emoce ovlivňují jak motorickou aktivitu a činnost somatického a vegetativního nervstva, tak i aktivitu endokrinního systému. V přírodních podmínkách odpovídá charakter a intenzita emocí biologickému významu podnětu, který je vyvolal. Velikost emočního doprovodu nějaké činnosti je možné posoudit např. podle projevů aktivace sympatického nebo parasympatického nervstva (hodnoty krevního tlaku a srdeční frekvence, aktivity střevní peristaltiky, stupně prokrvení kůže, pocení, průměru zornic). Například strach je většinou provázen zrychlením akce srdeční a dechové frekvence, kožní vazokonstrikcí, pocením, rozšířením zornic, případně svalovým třesem.

Podle subjektivního hodnocení lze emoce rozdělit na **libé** (radost) a **nelibé** (strach, bolest). Podle charakteru výsledné činnosti pak na emoce **mobilizující** (zlost) a **demobilizující** (smutek).

Emoce jsou řízeny z limbického systému, a to jak z podkorových (hippocampus, amygdala, septum, hypotalamus), tak korových oblastí. Velký význam mají pravděpodobně určité mediátorové systémy mozku (monoaminergní). Některé psychotropní léky působí prostřednictvím změn aktivity mediátorů tohoto systému. Podobně působí i některé drogy, které navozením příjemných pocitů (libého emočního stavu) vedou ke vzniku závislosti.

Emoce jsou společné pro celý živočišný druh a jejich výrazové prostředky mohou být signálem pro ostatní členy druhu (např. pohyby „hrůvy“ u vedoucích opic). V určitém smyslu se tedy uplatňují při předávání informací. Jsou proto jako „výhodný“ znak evolucí udržovány.

16.9.1.4 Instinkty

Mezi vrozené formy chování patří i komplexní nepodmíněné reflexy - instinkty. Ovládají složité formy činnosti, které jsou charakteristické pro každý živočišný druh. *Umožňují jednat i bez využití individuální zkušenosti, zvláště v situacích, které jsou kritické pro zachování jedince nebo rodu.* Uplatňují se tedy při řízení rozmnožování, péče o potomstvo, obrany proti nepřátelům, nebo při získávání potravy. V chování člověka lze jen velmi málo prvků označit za instinktivní.

Na rozdíl od nepodmíněných reflexů, nejsou instinkty většinou vyvolány jednoduchým zevním podnětem. Jejich spouštěcí mechanismus má podobné složky jako motivace. Rozhodující úlohu má stav vnitřního prostředí a vnitřní aktivity CNS. Významnou součástí instinktivního chování je i řada prvků naučených, které pozměňují instinkty podle skutečných podmínek života.

Například jarní zpěv ptačích samců je vyvolán hladinou některých hormonů, prvky jejich zpěvu však jsou naučeny individuálně.

16.9.2 Mechanismy řídicí chování na základě získaných informací

Změny chování jednotlivce mohou být založeny na individuálních zkušenostech, zprostředkovaných mechanismy učení a paměti. Učení a paměť jsou dvě stránky téhož procesu. Učení je vstup do paměti, kterou tak můžeme testovat pouze prostřednictvím vybavení naučeného.

16.9.2.1 Učení

Nejjednodušší a fylogeneticky nejstarší formou učení je změna odpovědi na jediný podnět, tzv. **neassociativní učení**. Je široce přítomné v celé živočišné říši, včetně jednobuněčných organismů. Příkladem může být **habitace**, znamenající snižování odpovědi na opakující se podnět, u kterého se prokázalo, že nemá biologickou hodnotu. Organismus se učí na tento podnět nedbat (příkladem může být zánik změn pozornosti při opakovaném zvuku bicích hodin). Má-li opakující se podnět nějaký biologický význam, působí-li např. bolest, odpověď se může naopak zvyšovat. Tomuto jevu říkáme **senzitivace**.

Na určitém stupni vývoje nervového systému se objevuje schopnost využít pro ovlivnění dalšího chování informace o výsledku předchozí činnosti. Jedinec „hodnotí“

Obr. 16.96 Schéma vypracování klasického podmíněného reflexu

Pro vznik podmíněného reflexu platí obecně stejné zásady jako pro reflex nepodmíněný, tj. struktury, které jsou za něj zodpovědné, musí být vytvořeny a funkčně zapojeny. Současným působením nepodmíněného a podmíněného podnětu se v korových oblastech příslušných sensorických systémů vytvoří dvě ohniska podráždění.

Dočasné spojenie vznikne funkčným prokľestšením (facilitáci) již existujících asociálních drah mezi oběma ohnisky. Opakováním podnětu se neuronální spoje posilují. Tvorba spojů mezi zúčastněnými strukturami CNS tedy není vrozená a má velkou plasticitu. To znamená, že se spoje modelují podle okamžitých podmínek a stavu CNS a mohou být kdykoliv změněny. Reflexní spoje se uzavírají jak v podkorových, tak korových oblastech, mozková kůra však není pro vznik a přetrvávání podmíněných reflexů ve všech případech nezbytná. Není-li možné pro podmíněný reflex vymezit úplný reflexní oblouk, hovoříme spíše o podmíněné odpovědi nebo podmíněné reakci.

Podmíněný reflex se může stát základem vypracování podmíněného reflexu vyššího řádu a vzniká tak určitá hierarchie podnětů. Narozdíl od jednoduchých podmíněných reflexů, využívaných při studiu nervové činnosti, jsou v přírodě běžné spíše komplexní podmíněné reflexy. Jsou spouštěny podmíněnými podněty, které mají několik složek (např. současně zvukový a optický podnět) a také odpověď zahrnuje několik reakcí.

Nový podmíněný podnět může být přiřazen k podnětům již známým. Podobné podněty pak spouštějí stejnou reakci - *generalizace podnětu*. Opačným pochodem se může živočich naopak naučit rozlišovat mezi podobnými signály jenom ten podnět, který je posilován nepodmíněným podnětem - *diskriminace podnětu* (např. rozlišení jen do určité výšky tónu zvukového podmíněného podnětu).

Opakuje-li se podmíněný reflex bez spojení s podnětem nepodmíněným, dojde působením vnitřního útlumu k vyhasnutí reflexu. *Vnitřní útlum* je aktivní proces s podobnými mechanismy jako učení. Je odpovědný i za schopnost učením diferencovat mezi podobnými podněty (diskriminace). Blokádu podmíněné reflexní reakce jiným, současně působícím biologicky velmi významným podnětem, označujeme naproti tomu jako *zevní útlum*.

Příklad klasického pavlovského reflexu: podráždění sliznice rtů a vpravení prvních kapek mléka do úst novorozence vede k vybavení nepodmíněného sacího reflexu. V krátké době začíná kojeneček vykonávat sací pohyby již při přikládání k prsu - došlo ke spojení zrakového podnětu s dotykovým chuťovým nepodmíněným podnětem; podmíněný podnět již sám spouští výkonnou složku nepodmíněného reflexu.

Podle způsobu vypracování lze rozlišit dva druhy nepodmíněných reflexů:

1. V Pavlovově (klasickém) podmíněném reflexu má jedinec spíše pasivní úlohu. Odpověď je zprostředkována buď autonomním nervstvem (např. sekrece slin na zvukový podnět), nebo motorickým systémem (např. sací pohyby u staršího kojence - viz výše).
2. Při vypracování instrumentálního (operantního) podmíněného reflexu se jedinec učí, že jedna z činností, které vykonává (např. stisknutí páčky, ne však běhání nebo čištění těla) je odměněna. Pokusný objekt se učí aktivně provést nějaký úkon (motorickou reakci), aby se vyhnul nepříjemnému podnětu (např. elektrické ráně), nebo naopak, aby získal příjemný podnět (potravu, tekutinu). Vypracování odpovědi je založeno na dosažení úspěchu, ke kterému jedinec dochází *cestou pokusů a omylů*. Není to tedy jen rozšířený nepodmíněný reflex jako u klasického pavlovského reflexu, ale uzpůsobení některého z projevů motorické aktivity jedince. Většina klasických podmíněných reflexů má i určitou operantní složku a naopak všechny instrumentální reflexy mají řadu komponent klasického podmiňování.

Při učení se nejnázá sdružují ty signály, které jsou pro přežití jedince nějak významné. Příkladem může být chutová averze. Experimentálně se indukují lehkou otravou spojenou s nevolností po předchozím zřetelném chuťovém podnětu (např. vanilin). U pokusného zvířete se rychle vyvine silná averze ke všem jídlům se stejnou chutí. Žádný jiný podnět (zrakový, sluchový) takový důsledek nemá. Podobně se chuťová averze nevyvine, je-li chuťový podnět následován jiným nepříjemným podnětem (např. bolestivým). **U různých druhů živočichů přinesla evoluce různou dispozici mozku ke spojování některých signálů nebo ke spojení určitého podnětu s některým typem chování.**

Nepodmíněné reflexy představují pro organismus pohotovou zásobu programů pro reakce na podněty prostředí. Jejich počet je vždy omezený a dovoluje tak adaptaci jen v určitém okruhu změn podmínek zevního prostředí. Zcela nový vrozený prvek chování se může vytvořit jen zdoluhavou cestou změny genetické informace. *Podmíněné reflexy naproti tomu umožňují modifikovat*

programovou výbavu podle aktuální situace a mnohonásobně tak zvyšují schopnost adaptace. Spektrum chování se může změnit ve velmi krátké době. „Nevýhodou“ je však nutnost učení, a proto životně důležité reakce (obrané reflexy) zůstávají zpravidla doménou nepodmíněných reflexů.

Formulací reflexní teorie (**I. P. Pavlov, 1926**) a jejím využitím v experimentální praxi bylo možné řešit mnohé otázky funkce nervové soustavy. Jednalo se v první řadě o problémy mechanismu učení a paměti. Metodami podmíněných reflexů je však možné získávat informace například i o citlivosti a rozsahu vnímání jednotlivých receptorů u různých živočišných druhů, nebo o mechanismu vzniku některých nervových chorob (epilepsie).

16.9.2.1.2 Napodobování

Je to druh učení, při kterém jedinec *pozoruje úspěšné řešení určitého úkolu* a jeho napodobením zdokonaluje své motorické reakce. Má velký význam pro osvojení sociálních vztahů.

16.9.2.1.3 Hra

V určitém období vývoje získává jedinec část zkušeností prostřednictvím hry, kterou *nacvičuje prvky biologicky důležitých vzorců chování*. Touto cestou se vytvářejí i první sociální kontakty.

16.9.2.1.4 Učení vhladem

Je nejvyšší formou učení, která *spočívá v pochopení vztahů mezi různými podněty a ději*. Získané zkušenosti se pak uplatňují při řešení zcela nových úkolů pouze rozvažovací schopností mozku. Přitom je nutná jednak dostatečná inteligence, jednak určitá zvědavost. Uplatňuje se nejen u člověka a ostatních primátů, ale snad i u jiných živočichů.

16.9.2.1.5 Vtištění (imprinting)

Lze vyvolat jen v určitém krátkém období života. *K asociaci podnětů dochází už při jediném spojení* a jeho důsledky pro chování jedince jsou trvalé. Klasickým příkladem je otištění podoby rodičů u některých druhů ptáků v období ihned po vyklubání. Vytvořený obraz je rozhodující i pro výběr sexuálního partnera. Je řada dokladů, že se obdobné mechanismy uplatňují i při výchově mládat savců včetně člověka.

16.9.2.2 Paměť

Ukládání, uchovávání a vybavování informací jsou složkami paměťových mechanismů. Kromě neuronální paměti existují v organismu ještě další způsoby uchovávání informace: paměť genetická a imunitní. *V neuronální paměti se do nervového systému ukládají jednotlivé stopy (engramy), představující časové a prostorové kombinace podnětů*. Podle doby, po kterou se informace uchovává, má paměť tyto formy (obr. 16.98).

16.9.2.2.1 Krátkodobá paměť

Trvá sekundy až minuty, není tedy trvalá. Pracuje jako zásobník a nové podněty vytlačují staré vjemy. Informace může být také přesunuta do jiného druhu paměti. *Diskontinuálně jsou zaznamenávány jednotlivé statické vjemy* (obrazy, zvuky, slova, čísla), bezprostředně nutné pro vykonávanou činnost. Kapacita této paměti je velmi omezená (u člověka 6-10 položek). Paměťová stopa je pravděpodobně součástí aktivity příslušné sensorické dráhy.

Praktickým příkladem krátkodobé paměti může být záznam okamžité dopravní situace nebo míjených značek při řízení auta (obr. 16.97).

senzorický krátkodobá dlouhodobá vstup paměť ~ paměť

vyhledávání a čtení paměťových stop odpovědí (vybaveno

Obr.16.97 Schéma ukládání a vybavení paměťové stopy

16.9.2.2.2 Střednědobá paměť

Informace je uchovávána minuty až hodiny, vymizí spontánně, nebo přesunutím do dlouhodobé paměti. Kapacita je rovněž omezená. *Uchovává komplexnější vjemy včetně jejich časového průběhu* (pojmy, obrazové a zvukové sekvence, vůně a chuť látek). Informace ovlivňují chování dlouhodobě nebo s delší latencí. Pro uložení a vybavení paměťové stopy má velký význam hipokampus s přilehlými oblastmi limbického systému a mozkové kůry.

Při řízení auta je takto uložen cíl cesty, plánovaná trasa, nutné zastávky, dosavadní průběh cesty spod.

16.9.2.2.3 Dlouhodobá paměť

Trvá několik dní až mnoho let, případně je informace uchována trvale. Záznam vymizí spontánně, někdy je novými informacemi nebo druhotnými procesy pouze ztíženo nebo znemožněno jeho vybavení. Kapacita této paměti je prakticky neomezená. *Informace v dlouhodobé paměti jsou řazeny sémanticky v okruzích podle podobnosti a vzájemných logických vazeb.* Vybavují se různě rychle, v závislosti na frekvenci používání a době od uložení. Do dlouhodobé paměti jsou zařazovány informace, které se opakují (často používaná čísla telefonu, učení cizích slov), nebo které mají určitý emoční náboj (průběh maturitní zkoušky, první polibek).

Pro řízení auta jsou do dlouhodobé paměti uloženy významy dopravních značek, orientace v ulicích známých měst apod. (viz obr. 16.97).

Zvláštní formou dlouhodobé paměti jsou **paměťové stopy s vysokou stabilitou**. Vznikají mnohonásobným opakováním a jsou snadno a okamžitě přístupné. Takto jsou uloženy základní praktické dovednosti (schopnost číst a psát, pracovní návyky) a vědomosti (vlastní jméno a jména blízkých osob, názvy věcí).

Pro řízení auta jsou takto uloženy pohybové vzorce řazení, řazení směru spod. **Dlouhodobá paměť** je někdy rozdělována podle typu uložené informace, způsobu jejich řazení a zúčastněných nervových struktur, odpovědných za uložení a vybavení informace:

1. Paměť deklarativní

Obsah paměti může být vědomě vybaven buď ve slovní formě (verbálně), nebo jako myšlenková představa (nonverbálně). Deklarativní paměť je založena na kognitivní činnosti jako je usuzování, hodnocení, srovnání. Zachycuje rovněž informace o prožitých událostech. Záznam v deklarativní paměti se často vytvoří již při prvním spojení nebo jediné události. Deklarativní paměť je fylogeneticky nejmladší, její rozvoj souvisí s vývojem temporálních oblastí mozkové kůry a zvláště hipokampu.

- **sémantická:** obsahuje abstraktní informace jako jsou jména věcí a osob, čísla spod. Jednotlivé položky jsou ukládány nezávisle na kontextu i čase a jsou většinou vybavitelné ve verbální formě. Kapacita paměti je velká, informace jsou uloženy dlouhodobě a jsou většinou dobře přístupné. Je umístována do mozkové kůry a má vztah k řečovým centrům.
- **dějová (epizodická):** zaznamenává časový a prostorový sled událostí a jejich vzájemné vztahy. Umožňuje orientaci v čase a prostoru. Bývá umístována do korových i podkorových struktur mozku.
- **rozpoznávací:** umožňuje poznání osob, míst a objektů. Její důležitou komponentou je schopnost rozeznávat tváře. Hlavními centry jsou asociační korové oblasti jednotlivých analyzátorů. Porušení může vést ke ztrátě schopnosti rozeznat známý předmět (agnozie).

Krátkodobá i střednědobá paměť mají vlastnosti deklarativní paměti. **2. Paměť nedeklarativní (procedurální)**

Je součástí různých mimovolných projevů chování. Informace v ní uložené si proto většinou neuvědomujeme. Paměťové stopy se vytvářejí postupně mnohonásobným opakováním, projevují se zlepšením výkonu při určité činnosti a slovní formou se obtížně vyjadřují. Nedeklarativní paměť je fylogeneticky stará (je přítomna již u bezobratlých), bývá umístována do primárních a asociačních korových oblastí, dále pak do mozečku, talamu a bazálních ganglií:

- **tvorba pohybových vzorců („motorická paměť“):** ukládá programy pro jednotlivé pohyby a jejich časový a prostorový sled (jízda na lyžích, tanec, profe

sionální úkony). Hlavní úlohu zde hraje mozeček a motorická kůra. V případě mluvené řeči je důležité Brocovo centrum.

- **somatické a vegetativní podmíněné reflexy:** obdoba motorické paměti, avšak s výkonnou složkou autonomního nervstva (viz výše).
- **tvorba percepčních schémat** („senzorická paměť“): ukládá vzorce postupů pro zpracování určitých smyslových vjemů. Příkladem může být schopnost čtení (globální vnímání větších celků - slov, slovních spojení), naslouchání mluvenému projevu nebo hudbě. Podobně se vytvářejí i profesionální schopnosti, např. slyšet poruchu srdečních ozev, číst EKG, histologické obrazy apod.
- **habituační, senzitivizační** (viz výše).

Přestože deklarativní a nedeklarativní paměť jsou určité protipóly, může paměťový záznam častým opakováním přejít z jedné formy do druhé.

Příkladem může být začátečník, který se učí řídit auto. Na začátku si vědomě (a někdy i slovně) vybavuje posloupnost úkonů při řazení rychlostí (vyšlápnout spojku, zařadit rychlost, pustit spojku, přidat plyn). Je to typický příklad vybavení informací z deklarativní paměti. Za určitou dobu vzniká motorický návyk a zkušený řidič dělá příslušné úkony automaticky, bez účasti vědomí. Informace z deklarativní paměti opakováním přešla do nedeklarativní.

16.9.2.3 Neuronální mechanismy učení a paměti

Základem **krátkodobé a střednědobé paměti** jsou pravděpodobně *funkční změny na synapsích a dendritických trnech* těchto neuronálních okruhů, které daný podnět aktivoval. Dočasnou změnou množství vylévaného transmiteru, citlivosti receptoru nebo úpravou přenosových vlastností dendritických trnů může být usnadněn přenos vzruchů mezi jednotlivými neurony. Nervové vzruchy probíhající v takto aktivovaných neuronálních okruzích mohou určitou dobu uchovávat přijaté informace.

Dlouhodobá paměť má rovněž základ ve změnách přenosových vlastností neuronálních okruhů. Opakovaný přenos vzruchu přes synapsi může měnit účinnost tohoto přenosu. Podmínkou navození dlouhodobých změn je souběh zvýšené aktivity buňky (salva vzruchů, kterými buňka odpovídá na synaptickou stimulaci) s určitým vstupním synaptickým signálem. Tím může být např. druh nebo kvalita aferentního podnětu.

Při navození dlouhodobých změn synaptického přenosu hraje klíčovou úlohu aktivace NMDA glutamátových kanálů. Tyto chemicky řízené kanály jsou aktivovatelné jen při současné hluboké depolarizaci membrány. Po otevření jsou dobře prostupné pro ionty vápníku a jsou nejvíce zodpovědné za změny jeho intracelulární koncentrace v synapsích. Plastické změny, které tvoří základ paměťových stop, spočívají ve změnách účinnosti přenosu signálu v pre- i postsynaptickém oddílu:

- změny v **presynaptickém oddílu** mohou ovlivnit trvání nebo amplitudu akčních potenciálů a změnit tak množství vylévaného neurotransmiteru,

- v **postsynaptickém oddílu** mohou být nově vytvořeny molekuly receptorů pro daný neurotransmitter, systémů druhých posílů, popř. iontových kanálů neuronální membrány.

Zvyšuje se tak počet synapsí účinnějších na úkor méně účinných, mění se hustota a tvar dendritických trnů a uvažuje se i o tak rozsáhlých změnách jako je růst délky a počtu větví dendritů a axonů jednotlivých zúčastněných neuronů.

Nové součásti nervové tkáně, které vznikají v průběhu ukládání informace vyžadují zvýšení syntézy bílkovin. Vytvářejí se nové komponenty membrány: iontové kanály, transportní systémy, receptory i enzymy. Průvodním jevem tvorby paměťových stop je proto nejen aktivace proteosyntézy, ale i zvýšení syntézy RNK v nervových buňkách. Základem je aktivace transkripce některých specifických genů zvýšenou aktivitou Ca²⁺ (resp. kalcium-kalmodulinového komplexu) v pre- i postsynaptické buňce. Taje navozena hlavně aktivací NMDA receptorových kanálů. Podobnou úlohu může mít i cAMP nebo některé proteinkinázy. Tato kaskáda genové aktivace syntetické činnosti buněk, časově navazující na přijetí informace, je označována jako **konsolidace paměťové stopy**. Průběh některých patologických procesů potvrzuje, že čerstvá paměťová stopa je uchovávána jinak, než starší informace. Po úrazech hlavy, epileptickém záchvatu nebo kómatu mohou být zapomenuty události, které tento stav těsně předcházely (**retrográdní amnézie**). Události, které nastaly dříve, si pacient pamatuje dobře. Zásah tedy zničil labilní informaci zapsanou jen ve funkčních změnách synapsí. Paměťové stopy, kódované v morfológico-funkčních změnách neuronálních okruhů, však neovlivnil.

Experimentální práce i klinická pozorování ukazují, že pro zpracování informací a pro jejich uložení do deklarativní paměti je velmi důležitý hipokampus. U pacientů s oboustrannou lézí této oblasti byl sice pozorován normální průběh učení, naučené poznatky však byly velmi brzy zapomínány. Při poškození hipokampu se dlouhodobá paměťová stopa vytvořit nemůže (anterográdní amnézie). Na záznamu informací do nedeklarativní paměti se hipokampus pravděpodobně nepodílí.

Typický pacient s lézí hipokampu se dokáže naučit novou motorickou zručnost nebo nové percepční schéma (např. číst zrcadlové písmo), a přitom si vůbec nepamatoval, že se cokoliv učil.

16.9.3 Specifické rysy nervové činnosti člověka

Podobně jako u ostatních savců je možné mozkovou kůru člověka rozdělit na primární motorické a senzorické oblasti, a na sekundární, asociační oblasti (viz kap. 16.8). Asociační oblasti somatické, zrakové a sluchové se stýkají v zadních partiích horního okraje spánkového laloku. Jejich společná část je nazvána podle autora, který ji první popsal: **Wernickeovo centrum**. U 95 % osob je tato oblast v levé hemisféře podstatně větší a má významnější úlohu než v pravé. *Wernickeovo centrum je hlavní oblastí lidské řeči*, je na něj vázána schopnost interpretace slov, a to jak v řeči slyšené, tak čtené. Protože většina senzorických vjemů je přeměněna na slovní ekvivalenty a protože

i většina myšlenkových procesů pracuje se slovy a nikoliv s obrazy nebo jinými odrazy smyslových vjemů, hraje Wernickeovo centrum *významnou úlohu ve všech slovně vyjádřitelných duševních funkcích, tedy při myšlení spíše racionálním logickým, analytickém a při matematických operacích.*

Symetrické centrum v druhostranné hemisféře se pravděpodobně podílí na porozumění mluvenému i psanému textu. Analyzují se zde také informace slovně nevyjádřitelné (nonverbální) jako jsou hudba, obrazy a prostorové vztahy. Informace jsou zpracovány simultánně, spíše intuitivně než logicky a s větším emočním doprovodem.

Poškození temporálních korových oblastí dominantní hemisféry vede k poruchám porozumění slyšeným i čteným slovům a větám, schopnosti vyjádřit se, počítat, popř. rozeznávat objekty hmatem. Ztráta těchto funkcí může být izolována a někdy velmi úzce omezená. Např. porucha rozumění jen v jednom z jazyků, který postižená osoba zná, svědčí pro mozaikovou organizaci jednotlivých funkcí. Někteří pacienti s jednostranným porušením spánkových laloků, spojeným se ztrátou řečových funkcí, však přesto mohou zpívat a recitovat jednoduché říkanky. Existuje také schopnost určité obnovy řečových center i v druhostranné polovině mozku.

Velká část sensorické zkušenosti je pro další intelektuální zpracování převedena na slovní ekvivalenty. Například při četbě nejsou ukládány obrazové vjemy tištěných slov, ale jejich „verbální“ neboli významová forma. V naší kultuře tomu napomáhá i užívání hláskového písma. Výchovou je tak preferován analytický způsob zpracování informací, typický pro činnost dominantní hemisféry. Ve svých důsledcích to však vede k nedostatečnému rozvoji komplementárních struktur druhé hemisféry, a tím i k nedostatečnému rozvoji umělecko-estetického cítění.

Řečové centrum v temporálním laloku mozkové kůry je spojeno s asociačními motorickými oblastmi ve frontálních lalocích stejnostranné hemisféry (**Brocovo centrum**). Brocovo centrum se účastní procesu rozumění řeči a spolu s dalšími odděly mozku (mozeček) odpovídá za tvorbu motorických vzorců mluvené a psané řeči.

Při poškození těchto oblastí se proto objevují nejen čistě motorické řečové poruchy, ale i chyby v gramatické skladbě. To potvrzuje, že se Brocovo centrum účastní také myšlenkových a syntetických procesů tvorby řeči (obr. 16.99).

Kromě rozdílů v účasti na řízení řeči existují další doklady funkční asymetrie či specializace obou hemisfér. Týká se to hlavně jemné volní motoriky rukou (prava a levorukost), která je zpravidla řízena ze stejné hemisféry jako řeč. Tato **hemisféra** bývá proto označována jako **dominantní**. Také sensorická informace, přicházející do této hemisféry (např. zraková projekce), je zpracovávána přednostně a má větší pravděpodobnost „přesunu do vědomí“. Specializace hemisfér je určena geneticky, může se však změnit, např. po rozsáhlém perinatálním poškození dominantní hemisféry. K asociačním strukturám jsou řazeny i části frontální kůry (**prefrontální laloky**), které leží před motorickými oblastmi. Jsou spojeny četnými drahami s ostatními asociačními oblastmi mozkové kůry, talamem a limbickým systémem (viz též kop.

16.8.1.1). Jsou pravděpodobně zapojeny do řízení typických duševních vlastností člověka, spočívajících ve výběru určitých vzorců chování, vhodných pro okamžitou místní nebo sociální situaci. Vzorce chování i myšlenkové stereotypy, které s nimi souvisejí, vznikají individuálně v průběhu výchovy. Představují obvykle tradicí udržované formy myšlení společenské skupiny (např. morální zákony a normy chování). 16.9.4 Lidská řeč, formy komunikace

Ve vývoji člověka a lidské společnosti můžeme charakterizovat pět období „komunikační revoluce“. První z nich odpovídá vzniku řeči, další pak vzniku písma, vynálezu knihtisku, objevům v oblasti spojů a elektrotechniky, až po současně nastupující komunikaci v meziplanetárním prostoru. Řeč byla tedy první a rozhodně zůstává nejdůležitější formou mezilidské komunikace, která umožňuje předávat zkušenosti a uchovat a sdělovat abstraktní představy.

Jedním z prvních badatelů, kteří se zabývali studiem řeči byl (v letech 1827-1865) J.E. Purkyně. Když byl v roce 1831 jmenován členem Berlínské akademie věd, vybral ze svých objevů pro odborné čtení v akademii právě statě o fyziologii mluvy, v níž provedl rozbor řeči sluchem, zrakem a hmatem, a to s přihlédnutím k estetice, emocím, výslovnosti a individu. Jádrem jeho práce je fyziologie výslovnosti různých hlásek. O vynikající pozorovací schopnosti Purkyně svědčí mj. přesný popis různých druhů glotického H, ačkoliv laryngoskopické zrcátko ještě neznal a vyšetřoval zejména sluchem a hmatem. Signální chování zmřat

Zmřata používají kromě signalizace optické, chuťové a pachové také signalizaci zvukovou. V některých případech se dá dokonce říci, že mluví, ale jejich řeč nikdy neobsahuje pojmy vyšších řádů a není artikulovaná. Řeč zmřat je jakousi řečí činu; plní sice komunikační potřeby k jedincům svého živočišného druhu i ostatním příslušníkům živého

světa, ale artikulovaná skladební řeč je výlučně lidským projevem. Schopnost některých zmřat (papoušek, kavka, havran) napodobovat lidskou řeč je pouhou analogií. Nejsložitější „řeč“ v živočišném světě mají šimpanzi (25-30 odlišných zvukových projevů); schopnost imitovat lidskou řeč je u nich naopak velmi nízká.

Řeč a myšlení

Na vzniku lidské řeči se během hominizačního procesu zřejmě podílela zvuková signalizace, afektivně neutrální i afektivně podbarvené zvuky, muzikální hlasové projevy, kombinace zvuku, gest a mimiky, vznikající vědomí sama sebe a život ve společnosti.

Mozek je tak současně nejen nástroj nervových struktur řeči, ale i myšlení. Člověk totiž myslí především ve slovech (vnitřní řeč), dále i v tónech, barvách, pocitech a představách. Platí, že řeč ovlivňuje myšlení a myšlení ovlivňuje řeč. Vývoj (dětské) řeči a vývoj myšlení se protínají (myšlení se stává verbálním a řeč intelektuální). Vývoj dětské řeči

Nejranějším hlasovým projevem novorozence je křik. V prvních 3 týdnech života má křik reflexní charakter, později nabývá signální význam (hlad, nekomfort). Obdobně broukání (od 6. týdne) je nejdříve reflexní, a teprve později, kdy se na řízení činnosti mluvidel začne podílet sluch, získává signální význam. Vznikají sluchové paměťové stopy a pro další vývoj řeči má rozhodující význam opakování slyšeného. Vývoj řeči (zachycuje tab. 16.11) odvisí nejen od zpracování sluchových vjemů i od regulace dýchacích pohybů a hlasivkového závěru, ale závisí i na tvorbě hlasu (pneumo - fonační korová spojení).

Lidský hlas

Hlasové ústrojí člověka se anatomicky neliší od ústrojí antropoidních opic.

Vazy hlasové se stávají orgánem fonace (účast hlasu při mluvení), ale až u člověka se vyvinula schopnost je velmi jemně a diferencovaně nervově ovládat. Dýchání je při řeči zcela podřízeno fonaci.

Lidský hlas se tvoří podobně jako u dechového nástroje: vzduch z plic při výdechu proudí štěrbinou mezi hlasivkami a rozechvívá je. Aktivita svalů upínajících se na chrupavky hlasového ústrojí mění napětí a vzdálenost hlasivek; stupeň napětí určuje výšku tónu, šířka hlasové štěrbiny ovlivňuje rychlost vydechaného vzduchu a tím i intenzitu vznikajícího zvuku. Při nízkých tónech zůstává hlasová štěrbina déle zavřená než při vysokých tónech. Při šeptání je trvale otevřená. Tvořbě hlásek (artikulace) při řeči napomáhají jazyk, rty, zuby i měkké patro.

Rozsah lidského hlasu je 40-2000 Hz. Muži mají hlubší hlas než ženy. Při řeči je rozsah hlasu okolo jedné oktávy, při běžném zpěvu 2 oktávy, školený hlas obsáhne 3 oktávy. Mluvené hlásky (vokály) se liší i při stejném základním kmitočtu mezi 100-130 Hz, zejména přiměsí vyšších tónů.

vývojový prvek	postnatální věk
Novorozenecký křik	reflexní; až 3. týden
signální křičení	4. týden (hlad, nekomfort)
broukání	6. týden; kontrola sluchem, napodobování slyšeného
žvatlání	4. měsíc; kontrola sluchem + slyšení předhláskaného
první slovo s významem	9. měsíc
2 slova	12. měsíc
1slovné věty s gesty	13. měsíc (tam)
2slovné věty	18. měsíc (máma tam)
300 slov, jednoduché věty	24. měsíc
užití osobních zájmen	24. měsíc (já, ty, mě)
vyslovení svého	30. měsíc

Tab. 16.11 Data vývoje řeči

Nezvuková komunikace, mlčení

Interakce člověka s člověkem může probíhat i beze slov. Mimoslovní komunikace někdy představuje náhradní způsob dorozumívání, jehož výrazem je substituční mimika a gestikulace (primitivnější, citové vztahy), případně posunková řeč, prstová abeceda, hmatová řeč nebo odezíráni ze rtů pro globální, rychlý příjem informací (hluchoněmí, hlouš a slepí). Jindy umožňuje rychlý a globální přenos informací (gestikulace, mimika, viditelné projevy emocí). I mlčení může být použito k přenosu informace - mlčení záměrné, které člověk volí až už proto, že není schopen něco vyjádřit, formulovat (mlčení gnoseologické - „neřeknu to“) nebo proto, že o tom nechce mluvit (mlčení komunikační - „neřeknu ti to“).

16.9.5 Lidské vědomí

Vymezení pojmu vědomí se mění podle použití ve filozofii, umění, právu, psychologii, lékařství. Fyziologie definuje lidské vědomí jako bdělý stav, v němž je člověk schopen sebeuvědomování, orientované pozornosti, a záměrného jednání a myšlení na základě souboru smyslových a paměťových informací.

Stav vědomí zahrnuje řízenou pozornost k senzorickým podnětům, aktivaci paměťových stop, schopnost abstrakce, označování událostí slovy, schopnost hodnocení, vytváření nových souvislostí a myšlenek, plánování na základě zkušeností atd. Přitom vědomí není totožné s veškerou činností mozku, kde je většina procesů nevědomých (podvědomých), ale je zřejmě výsledkem aktuálního zvýšení souhry neuronálních dějů z řady oblastí mozku. Vedoucí úlohu hrají zřejmě frontální laloky mozkové kůry za nezbytné účasti vzestupného aktivačního systému retikulární formace a nespécifického difuzního projekčního talamického systému (cholinergní část). Geneze regulace a udržování **bdění** (*vigilita*) je založeno na zpětnovazebných vztazích v centrálním programu funkčních stavů CNS.

Odrazem objektivní reality na vědomí jsou jednoduché **počítky** a složité vjemy. Protože je obraz světa vždy podroben subjektivnímu vnímání, hovoří se o **smyslových zážitcích**.

Stavy vědomí jsou v podstatě tři: 1. bdělost (vigilita),

2. spánek (NonREM spánek a REM spánek),

3. bezvědomí (podle hloubky: somnolence, sopor, koma).

Rovněž úroveň bdělosti (*vigilance*) má tři stupně: 1. relaxované bdění (uvolnění pozornosti), 2. aktivní bdění (orientovaná pozornost), 3. ostražitě bdění (selektivní pozornost).

Každé „vědomé“ prožívání nebo jednání je podmíněno bdělostí (jedna z možných definic je: vědomí je schopnost reflektovat podnět na vyšší než reflexní úrovni). Zatímco mimovolní chování je dáno funkčním stavem organismu, má volní jednání (reakce, odpovědi, činy, výrazy, řeč) vědomý a procítěný charakter.

NĚKTERÉ NÁVYKOVÉ LÁTKY

Každý z nás se může setkat s návykovými látkami. Je bohužel přirozené, že si organismus snadno zvyká na situace nebo preparáty, které byť jen na nedlouho odstraňují z dosahu vědomí fyzické problémy (analgetika, morfin, acetylsalicylát) nebo problémy psychické (tabák, alkohol, drogy). Lidé chtějí mít bezstarostný život a nechápou, že život může mít smysl i když prožíváme bolest a utrpení, když je pro to důvod (např. matka invalidního dítěte. Logoterapie –hledání smyslu života- vídeňského psychiatra B. Frankla s osobní zkušeností z koncentračního tábora).

Stavy závislosti nejsou specificky lidské a v Africe existují oblasti, kde se celá buš vč. slonů opije při alkoholovém kvašení některých plodů. Laboratorního krysu potkana ale obtížně přivýkáme na abusus (zneužití) alkoholu. Teprve nucenou aplikací drogy volně pohyblivým zvířatům se podařilo vyvolat závislost, včetně behaviorálního modelu závislého chování. To umožnilo studovat změny po jednorázovém a opakovaném podávání drog.

Říká se, že závislost může vzniknout na každý příjemný nebo obecně odměňující vliv. Skutečná závislost ale musí splňovat tři podmínky: *touha po opakované dávce, dávka musí být dostatečně velká a musí být podávána s určitou frekvencí.*

Návykové stavy jsou charakterisovány čtyřmi stupni: *toleranci, sensitizaci, závislostí a odvykacím syndromem.*

Tolerance- snížení účinku při opakovaném podání stejného množství nebo potřeba zvýšené dávky (typické pro benzodiazepiny) pro dosažení stejného účinku. Obdoba desensitizace a desensibilizace na receptorové úrovni.

Sensitizace, nebo reversní tolerance, znamená eskalující efekt při opakovaném podávání. Tato látka může současně vyvolávat toleranci i sensitizaci.

Závislost znamená potřebu opakované aplikace drogy s cílem vyhnout se nepříjemnému odvykacímu syndromu.

Odvykací syndrom je charakterisován psychickými a somatickými poruchami při absenci drogy (úzkost, deprese). Pojem je širší, týká se i nenávykových látek – např. beta blokátorů. K vývoji závislosti je navíc zapotřebí, aby látka vyvolávala pozitivní afektový stav a navíc měla vlastnosti „posilovače“ (reinforcer). Posilovače jsou látky a situace, které facilitují učení a motivované chování. Znamená to, že chování, které vede k žádoucímu cíli je opakováno.

Požítí drog má účinky akutní a chronické.

Akutní spočívají především v ovlivnění centrálních synapsí. Opiáty reagují s opiátovými receptory jako agonisté, halucinogeny jsou agonisty na 5HT₂ receptorech, nikotin na centrálních cholinergních receptorech těl, dendritů a nervových zakončení mnoha i necholinergních neuronů, etylalkohol stimuluje GABA a inhibuje NMDA receptory, amfetaminy stimuluji uvolňování monoaminů do synaptické štěrbiny. Kokain inhibuje reuptake monoaminů atd.

Chronické změny jsou vlastně adaptací na úrovni celulární a subcelulární. Mění se hustota (hustota) receptorů a G-proteinů, koncentrace druhých posílů a úroveň fosforylace bílkovin. To vede ke změnám enzymových aktivit, propustnosti kanálů, syntéze neuropřenašečů aj. Např.

opiáty ovlivňují přímo K-kanál (hyperpolarizace) a přes G-proteiny Na kanál. Klesá aktivita adenylylcyklázy a je méně cAMP, méně se aktivují cAMP-dependentní proteinkinázy, snižuje se fosforylace různých proteinů, mj. i tyrosinhydroxylázy, která je nutná pro syntézu noradrenalinu. Opiáty např. blokují zpětné vychytávání noradrenalinu, což má ve svých důsledcích kardiotoxický vliv a vede k poškození myokardu, podobně jako silný stres.

Dispozice k drogové závislosti jsou významně determinovány geneticky. Od r. 1990 je nejčastěji studován gen TaqI A pro dopaminový receptor D2 (DRD2 na 11 genu), jehož vztah k alkoholismu poprvé popsal Blum a spol. (JAMA 263:2055, 1990). Lze poměrně snadno studovat např. amfetaminovou závislost a polymorfismus tohoto genu, kde existuje velmi významná korelace.

V Česku se nejvyšší procento nově závislých se pohybuje ve věkové kategorii 15-19 let a nejvíce zneužívanou drogou jsou stimulantia, především amfetaminy (pervitin). Extáze a rohypnol jsou módně zneužívány na tanečních večerech a někdy se jim říká technodrogy nebo taneční drogy.

Základní skupiny návykových látek jsou uvedeny v následujícím stručném přehledu.

1. TĚKAVÉ LÁTKY (INHALANCIA, SOLVENCIA)

Charakteristika: Různé chemické látky, velmi často *organická rozpouštědla*, lepidla, čisticí prostředky, barvy a jejich ředidla. Toluén, trichlorethylén, benzín, aceton atd.

Způsob užití: čichání a vdechování výparů (inhalace), někdy z igelitových sáčků na obličej, pod ručníkem apod.

Působení: celkové utlumení psychiky, ospalost, snížené vnímání a obluzenost. Jelikož jde o látky lipofilní, rozpouštějí se v uněčných membránách a narušují činnost membránově vázaných iontových kanálů, přenašečů a pump. Vyšší dávky jsou lipolytické a působí podobně jako v chemické čistírně.

Příznaky: charakteristický zápach chemikálie z šatů, dechu, vlasů. Rozšířené zornice, zarudlé oči, vyrážka v obličej, kolem úst a nosu. Někdy stopy chemikálií (lepidel či barvy) na oděvu a rukou.

Hlavní rizika: všechny tyto látky ničí především buněčné membrány a způsobují rychlé odumření epitelových, mozkových a jaterních buněk. Může dojít k rozpadu červených krvinek (hemolýze) a zničení krevního imunitního systému. Nejzávažnější akutní riziko je předávkování a těžká otrava, která může skončit smrtí. Rychle se vytváří návyk.

2. KONOPI (CANNABIS)

Název: *marihuana* (tráva, mariánka) a *hašiš* (haš).

Vzhled: Povadlé či sušené listy, podobně jako tabákové listy krájené nebo drcené, semínka (marihuana), většinou tmavohnědě zbarvená pryskyřice (hašiš), tmavší olejnatá kapalina (hašišový olej), někdy vpraveno do různých cukrovinek nebo pečiva. Obě drogy, hašiš i marihuana se připravují z rostliny *Cannabis sativa*, var. *indica*, česky indické konopí.

Způsob užití: kouření ve formě cigarety ("joint") někdy dýmka (hašiš). Cukrovinky - nebezpečí pro děti a starší mladá dámy. I čaj.

Působení: široká paleta podle typu drogy, ale i obsahu účinné látky. Tou je THC - *tetrahydrocannabinol*. Účinky jdou přes mírnou euforii a zvýšenou pohybovou aktivitu až po halucinace, nejčastěji zrakové.

Příznaky: nepřirozená veselost a rozjařenost, ke které není důvod. Zarudlé oči, rozšířené zornice, bulémie (nepřirozená chuť k jídlu, ba přímo žravost), zrychlený puls, osoba páchne mimo jiné spáleným listím nebo trávou.

Hlavní rizika: zpomalení reakčních časů - riziko dopravních nehod, zhoršení postřehu a poruchy soustředění. Dlouhodobé používání vyvolává poruchy nálady, tz. *flashbacky*, což je opakované prožití účinku drogy bez jejího požití. Chronické záněty sliznic v ústech, očích, neplodnost, poškození plodu, poruchy imunity, tvorby krve a zvýšené riziko rakoviny plic.

3. TLUMIVÉ LÁTKY

Charakteristika: Léky proti bolestem (neopiátová analgetika), barbituráty (léky s obsahem např. fenobarbitálu), léky na spaní (hypnotika), léky na uklidnění (sedativa), léky proti úzkostem (anxiolytika, např. diazepam)

Vzhled: tablety, dražé, kapsle, injekční ampule. Solutan, Tramal, Ataralgin, Meproamat, Ephedrin, Dormogen, Eunalgit, Neuralgen, Dinyl, Diazepam, Algena, Sedolor, Alnagon, Rohypnol(flunitrazepam) - technodroga.

Způsob užití: tablety nebo injekce

Působení: snížení bolestivých pocitů, uvolnění, při vyšších dávkách tělesný i duševní útlum, hraničící s mdlobou.

Příznaky: nezřetelná a pomalá řeč, ospalost, zpomalené myšlení (*bradypsychie*) náladovost při chronickém požívání, otupělost, citová vyhaslost.

Podezření nabýváme při nálezů injekcí, jehel a obalů od léků na místech, kde bychom je nečekali..

Hlavní rizika: *možnost předávkování* s následnou otravou, bezvědomím, smrtí. Velké riziko psychické i fyzické závislosti. Při náhlém vysazení především barbiturátů, ale i benzodiazepinu, se zvyšuje riziko epileptických záchvatů. Dlouhodobé užívání vede k bolestem hlavy, agresivitě, střídání nálad, depresím a úzkostem.

4. OPIÁTY

Název: *Braun* (směs derivátů kodeinu, "béčko"), *heroin* ("háčko", "herák", „kůň“, „smetí“, „šleh“-injekčně), *kodein* ("káčko"), *morfin* .

Vzhled: heroin je bílý až hnědý prášek, opiáty a kodein jsou v léčích, tabletách, ampulích. Hnědě zbarvená tekutina (Braun) je směs derivátů kodeinu.

Způsob užití: kouření, šňupání, nitrožilní injekce, někdy tablety.

Působení: Na centrální a periferní opiátové receptory. Snížení či odstranění bolesti (morfin, Dolsin) zklidnění, uvolnění, celkový tělesný a duševní útlum, . Morfin se rychle eliminuje, asi za 4-5 hodin.

Příznaky: akutní stav po požití drogy: zúžení zornic (špendlíková hlavička) zpomalené reakce, poruchy pohybové koordinace, stav omámení. Chronický stav: vodnaté oči, stopy po vpichu často zanícené, bledá kůže, ztráta váhy, výtok z nosu.

Podezření nabýváme při nálezů pomůcek jako jsou stříkačky, jehly, opálený staniol, nebo kontaminovaná lžička.

Hlavní rizika: snadná *možnost předávkování* vedoucí až ke smrti, rychlý vznik závislosti s těžkými odvykacími (abstinenčními) příznaky, které vznikají již několik hodin po odeznění účinku drogy (tzv. "abst'ák"). Kriminální jednání, agresivita, krádeže peněz a cenností, poruchy potence u mužů a menstruace u žen. Vážná poškození jater, záněty žil, mozkové poruchy, riziko nebezpečných infekcí HIV - AIDS, žloutenka, při používání nesterilních injekčních jehel.

Odvykací léčba **l-methadonem** je založena na jeho nízkém dávkování a dlouhodobém účinku. Ve vyspělých zemích se používá více než dvacet let, r. 1998 byla v ČR v běhu první studie s

20 „klienty“, léčení klasické stojí v r. 1998 asi 80 tisíc Kč, Metadonem 40 tisíc per 1 narkomana. Metadon může úspěšně nahradit i jinou tvrdou drogu.

Novější látky, např. BP897 (Francie) regulují množství dopaminu a jsou snad vhodné pro všechny typy návykovosti, vč. tabáku a alkoholu. U myši-kokainistek (kokain plus světlo, podmíněný reflex) BP897 je velmi účinný.

André Waismann z Izraele zavedl dvoufázovou léčbu prvotních fází morfinové závislosti u osob s ještě hruběji nenarušenou psychikou a nerozvrácenou osobností. Pacient je 6 hodin pod částečnou narkózou (bez abstinčních problémů) zbaven drogy, detoxikován. Jsa čistý, dostane dávku nenávykového morfinového antagonisty naltrexonu (který by normálně navodil abstinční příznaky), nepocítuje hlad po heroinu a další den může případně zahájit sociální terapii. Takto vyléčeny tisíce pacientů, hl. v USA. Využívá se toho, že heroinová závislost není zpočátku psychická, ale neurologická. Naltrexon je jeden z substituovaných derivátů morfinu, podobný naloxonu, antagonist opiatových receptorů. Téže-bojujme se závislostí, ne závislými osobami, s nemocí, ne s nemocným.

5. HALUCINOGENY

Název: přírodní látky: mescalín, psilocybin, psilocyn. Jsou obsaženy v kaktusech a některých houbách. Populární a stojící mimo zákonný postih je sběr a konzumace lysohlávký vlhkomilné (*Psilocybe sp.*), která se za II. sv. války používala při výsleších a r. 1995 si vyžádala v Čechách první oběť, kdy brněnský vysokoškolák podlehl touze lézat.

Syntetické látky: **LSD** (tzv. „kyselina“, acid) trip (tripy jsou směsi halucinogenů s obsahem LSD) MDMA (metylendioxymethamfetamin, tzv. **extáze**, ecstasy) se stimulačními účinky. Extáze – tzv. taneční droga a (tlumivý rohypnol – technodroga).

Vzhled: malé kousky papíru, čtverečky o několika milimetrech napuštěné tekutinou s drogou (LSD) kapaliny (nálevy z přírodních drog, čaje a odvary) kapsle a tablety (extáze)

Způsob užití: orálně (do huby)

Působení: především *halucinace*, tj. neexistující obrazy, objekty a scény, jiné poruchy smyslového vnímání, zřejmě působením na serotoninové receptory. Někdy mají halucinace velmi nepříjemný obsah, často až děsivý. Přechodné fáze mohou být příjemné. Změněné prožívání skutečnosti včetně vlastní osoby (Skupina Buty „Mám jednu ruku dlouhou“ 1994 apod.), změny nálady.

Příznaky: zrychlený puls, rozšířené zornice, zarudlý obličej, někdy zvýšená pohybová činnost.

Hlavní rizika: *poruchy sebeovládání*, vznik psychického návyku, možnost delšího přetrvání psychické poruchy. Častá je *paranoia* - chorobná vztahovčnost a pocit ohrožení. Typické jsou opět flashbaky kdy se prožívá účinek drogy bez jejího podání, často až do několika měsíců. Někdy přetrvávají depresivní stavy, ústící až do sebevražedného chování. *Psilocybe* – předávkování při cca 15 plodnicích. Jeden brněnský student (1998) vzlétl z okna a gravitaci neošálil.

6. STIMULANCIA

Název: amfetamin, **pervitin** (metamfetamin, tz. péčko, perník, piko), **efedrin**, **kokain** (koks, běloba), **crack** (koncentrovaná směs kokainu, sody a vody, v krystalické formě určená ke kouření). Další léky např. Triphenidyl (tz. *trýfák*). Největší problém v ČR na konci 90. let.

Vzhled: tablety, bílý prášek, krystalky (se sodou - crack)

Způsob užití: šňupání, injekce, kouření

Působení: duševní a tělesná *stimulace*, zvýšení bdělosti, odstranění únavy, menší chuť k jídlu, potřeba překotné činnosti, *nespavost*, *neklid*, pocit hmyzu pod kůží (mravenčení - kokain), vztahovčnost, pocit nadřazenosti, *agresivita*, náladovost, úzkost při vyšších dávkách. Po

odeznění hlad, vyčerpání, deprese, spánek. Srdeční selhání a riziko smrtelných otrav při velkých dávkách.

Příznaky: zvýšený krevní tlak, roztřesenost, sucho v ústech, pocení, neklid, rozšířené zornice, chronická rýma s krvácením a výtokem z nosu, bledá kůže, hubnutí, narušení nosní sliznice a přepážky (šňupání kokainu).

Hlavní rizika: výrazná psychická závislost, pocity pronásledování (paranoia) agresivita, poruchy paměti, halucinace.

7. ALKOHOL

Název: **Ethylalkohol, etanol**. Jde o jednoduchou chemickou látku, rozpustnou jak ve vodě, tak i v tukovitých buněčných membránách. Proto snadno proniká do různých orgánů včetně mozku. V alkoholických nápojích kolísá jeho obsah od 2 - 3 objemových procent (pivo) do 40 % v destilátech. V jednom 12 ° pivo je přibližně tolik alkoholu jako ve dvou decilitru vína nebo půl deci destilátu.

Vzhled: Pohyblivá bezbarvá kapalina. Nápoje obsahující alkohol mají charakteristický lihový zápach a chuť.

Způsob užití: Ústy, výjimečně injekčně. *Per rectum* též možno pro léčebné účely.

Působení: v první fázi *euforie*, dobrá nálada, v druhé fázi ztráta ochranných reflexů, *sebeopřehodování*. U některých osob naopak *alkoholická deprese* až sebevražedné úmysly. Častá je *agresivita* a zpomalení reakčních dob (řidiči).

Alkohol je podobně jako inalancia organickým rozpouštědlem, nadto dobře mísitelným s vodou. Odbourává především v játrech a v některých částech trávicí trubice (stěna žaludku) enzymem **alkoholdehydrogenázou**, jejíž množství u různých lidí kolísá. Tím se vysvětluje individuální průměrná doba opilosti. Závažné jsou důsledky toho, že se alkoholdehydrogenáza musí zabývat odbouráváním etanolu. Tento enzym je totiž běžně zapojen do biochemických reakcí celé řady bioaktivních látek a regulátorů, např. γ -hydroxybutyrátu, mnohých steroidů a bioaminů, jejichž metabolismus je tedy přítomností etanolu porušen. Nadto při odbourávání etanolu vzniká **acetaldehyd**, jehož působení v mozku vyvolává dvě skupiny pocitů: při větších dávkách jde o nepříjemné příznaky kocoviny, menší množství reaguje s dopaminem za vzniku **salsolinolu**, nebo reakcí se serotoninem vzniká metyltetrahydro- β -karbolin, což jsou látky strukturně podobné morfinu. Acetaldehyd také inhibuje jeden krok katabolismu dopaminu, jmenovitě oxidativní deaminaci. Hromadí se 3,4-dioxyfenylacetaldehyd, který po reakci s dopaminem dává vzniknout tetrahydropapaverinolinu a dalším analogům, podobným morfinu (normorfin). Ukázalo se, že u savců jsou nejen receptory pro látky morfinového typu, ale že morfin a kodein vznikají -mimo známé endorfiny a enkefaliny- v nanomolárních množstvích přímo v mozové tkáni. Etanol nabídkou substrátu (acetaldehydu) prudce zvyšuje množství opioidních látek, které působí na receptory jak budivě, tak tlumivě. Menší dávky v intervalech minut, max. hodin receptory aktivují a vedou k zvýšenému pocitu sebejistoty a odvahy. Chronické a vysoké dávky vedoucí k dlouhodobé přítomnosti sansolinolu naopak inhibují, snad desensitizují opiatové receptory, na které nemohou pak působit přirození anonisté, především met-enkefalin a β -endorfin. Nadto u chronických alkoholických krys produkce met-enkefalinu (ale ne leu-enkefalinu) a β -endorfinu klesá v období abstinence a lze ji překonat další dávkou etanolu. Nedostatek jak endogenních opiátů tak receptorů se může projevit sníženým sebevědomím, nespokojeností, depresí a snahou vyhledávat exogenní morfium a kodein.

Acetaldehyd se v mitochondriích oksyduje **acetaldehydehydrogenázou** na acetát a z něj se snadno tvoří mastné kyseliny, základ to tvorby tukových polštářů. Proto u alkoholiků (ale nejen u nich) nacházíme zvýšenou hladinu triglyceridů v krvi. Etylalkohol je tedy kalorickou bombou, ale zvýšená fyzická námaha neurychlí odbourávání drogy.

Požívání etylalkoholu vede k celkovému snížení odolnosti organismu proti chladu (periferní vasodilatace, zmrznutí opilců), náchylnosti k infekcím. Vyčerpávají se zásoby vitamínů, především B1 (thiaminu), což může vést k nadbytku pyruvátu, a k příznakům tzv. Wernickeova symptomu v důsledku poškození jader thalamu a jader vestibulárních a okohybných nervů (náhlý nystagmus, dvojitě vidění, zmatenost). Wernickeův symptom může přerůst do **Korsakovovy amnestické psychózy** (porucha paměti pro *nové* vjemy po opakovaných příhodách deliria tremens), ke svalové a srdeční slabosti a k tzv. alkoholické kardiomyopatii (rozšíření srdce a dušnosti). **Delirium tremens** je těžká forma alkoholického abstinčního syndromu. Charakterizují ji ataky úzkosti, zmatenost, nespavost, děsivé sny, tachykardie, halucinace (zrakové), pocení a deprese.

Příznaky: **časné** příznaky - alkohol v dechu, někdy maskovaný bonbónem nebo žvýkačkou, případně zrnkovou kávou. Zarudlé oči, zhoršené pohyby, bolesti hlavy, nejistá chůze, ospalost, nezřetelná výslovnost. Při **dlouhodobém pití** amnesie, „okna“, osoba si nepamatuje co pod vlivem alkoholu dělala, třes i bez alkoholu, zvyšování odolnosti proti alkoholu (více snese) a další výše zmíněné příznaky. Psychologicky a společensky traumatizující je ztráta nepijících přátel, vyvíjí se u některých samotářské nebo skupinové pití.

Hlavní rizika: Návykovost, častější úrazy a vznik nemocí jater (cirhóza), vysoký krevní tlak, rozpad osobnosti, sociální izolace. Boj s etanolem, „jenž nám vraždí muže nejvzácnější“ (Dr. Batěk, citováno J. Hašek, Osudy dobrého vojáka Švejka) se nese v rovině psychiatricko-psychologické a biochemické. V druhém případě se používají inhibitory acetaldehydhydrogenázy, např. Teturam nebo experimentálně protilátky. Blokáda odbourávání acetaldehydu se projeví nepříjemnou kocovinou už po malých dávkách etanolu.

U mladých lidí se vytváří návyk velmi rychle, děti mají málo alkoholdehydrogenázy v játrech, proto hrozí nebezpečí otrav a důsledků nevyužití alkoholdehydrogenázy pro jiné metabolické cesty. V USA a Japonsku je povoleno podávat alkoholické nápoje až od 21 let, v ČR 18 let. Pozitivních účinků alkoholu je málo a jsou pozorovány jen při dávkách nepřekračujících jedno pivo nebo dvě deci vína denně (tzv. francouzský paradox, připisující mírnému požívání červeného vína blahodárný účinek na kardiovaskulární systém, snad v důsledku přítomnosti bioflavonoidů).

8. TABÁK

Působení: Zařazení tabáku mezi návykové drogy není zdaleka přehnané. Jde o velmi rozšířený návyk, který způsobuje téměř jednu třetinu všech úmrtí na rakovinu. Velmi nebezpečné a často podceňované je tzv. *pasivní kouření* nekuřáky, kteří inhalují vzduch nasycený nikotinem z cigaret a dechu kuřáků aktivních. Lidé, pobývající v prostorách s bezohlednými kuřáky, zatěžují svůj organismus rizikem, odpovídajícím dvěma až pěti cigaretám denně. Týká se to zvláště dětí, kterým hrozí záněty dýchacích cest a astma. V USA odhadují 30 000 úmrtí ročně v důsledku pasivního kouření.

Příznaky: Je známo, že se kouření rozšířilo v Evropě po objevení Ameriky, ale jeho škodlivé účinky byly dobře dokumentovány až v druhé polovině tohoto století. Evropané naučili Američany pít a oni se jim odvděčili nejen bramborami, ale i tabákem. Samotný nikotin je přirozeným pesticidem a zabíjí nejen lidi, ale i hmyz.

Typické příznaky u počínajících kuřáků: nevolnost, bledost, pocení, závratě, bolesti hlavy, ev. zvracení. Jde o otravu nikotinem.

Hlavní rizika: Již vykouření jedné cigarety denně vede k *několikahodinovému* působení na cévy. Dlouhodobé kouření zvyšuje riziko onemocnění zhoubnými nádory všeho druhu, především však **rakovinou průdušek a plic** (malobuněčný karcinom, působení dehtu z cigaret) a způsobuje kuřácké astma (ranní kašláni), k poškození žaludku, cév a srdce (volné radikály, poškozující intimu cév, což usnadňuje aterosklerózu). Náladovost, sklon k depresím a zvýšená potřeba vitamínů skupiny B jsou dalšími průvodními zjevy chronického tabakismu. Častá *impotence* u mužů a riziko *poškození dítěte* u těhotných žen, nepříznivé účinky na pokožku

obličej, rychlejší stárnutí pleti. Určitou ochranou proti rakovině průdušek a plic může být pravidelné přijímání vitamínu A (respektive provitaminu beta karotenu, který nelze předávkovat) a dalších antioxidačních látek a vitamínů. Velkým problémem může být odvykání s abstinenčními příznaky jako je podrážděnost a nervozita. Používají se nikotinové náplasti apod.

Kouření zvyšuje mužskou neplodnost, nejen impotenci.

Existuje ale i bezpečná cigareta: je jí každá, která zůstane nezapálená. Lulka a fajfka - častější karcinomy rtů, jazyka a dásní.

9. DALŠÍ ZNEUŽÍVANÉ LÁTKY A ČINNOSTI

Anabolika (steroidy): Nejde o drogy ve smyslu působení na duševní stav, ale jsou zneužívány některými sportovci během tréninku a závodů. Takoví riskují diskvalifikaci a ohrožují své zdraví. Jsou známy případy úmrtí cyklistů a vytrvalostních běžců pod vlivem anabolik. Anabolika poškozují játra, cévy, srdce, zvyšují možnost mozkové mrtvice a u mladších osob zastavují růst a snižují imunitu. Mění se i osobnost směrem k podezřívavosti, násilnosti a zhoršení mezilidských vztahů. Při injekčním podání je nebezpečí přenosu infekcí včetně HIV-AIDS a žloutenky.

Amfetamin a podobné látky (viz výše): Povzbuzují duševní i tělesnou činnost nefyziologickým způsobem a ve spojení s namáhavými sportovními výkony jsou nebezpečné zdraví a někdy i životu.

Káva (kofein): Velmi rozšířená návyková látka. U zdravých osob 1-2 šálky kávy denně neškodí, ale u nemocných s kardiovaskulárními chorobami může kofein zvyšovat krevní tlak a výskyt aterosklerózy a srdečních arytmií. Abstinenční příznaky, např. při pobytu v nemocnici, zahrnují bolesti hlavy a žaludku. Pravidelný kofeinismus zvyšuje podle některých autorů, ale ne všech, riziko poškození pankreasu i s možností vzniku rakoviny.

Hazardní hry: Chorobné hráčství (gambling, gambleři), návyk na hazardní hry, není pouze moderním problémem (viz např. operu P.I. Čajkovského - Piková dáma). Dnes ovšem mimo karty, kasína a sportovní sázky začínají být především pro mládež nebezpečné hrací automaty, které pohltí mladou mysl často natolik, že se děti dopouštějí krádeží a podvodů, jen aby mohly pokračovat ve hře. Nebezpečí spočívá i v charakteru počítačových a automatových her. Jde převážně o brutální násilné nebo přinejmenším zesměšňující situace, které podporují latentní zločinnost mládeže. Organizátoři a výrobci hazardních her se kvůli vysokému zisku dopouštějí psychického nátlaku na hráče, kteří mívají často velké dluhy, ztrácejí spoustu času, zanedbávají školu, zaměstnání a rodinu. Někteří z nich sice dokáží chorobné hráčství překonat, ale často až po dlouhé a náročné léčbě.

Orientační stanovení některých drog v těle

V České republice stále klesá cena drog na černém trhu a proto se mnohé preparáty stávají i finančně dostupnými pro značnou část mládeže. Lze ale využít nových možností, které umožní zjistit, jestli dítě nebo mladistvý bere drogy.

Orientační rychlou představu mohou poskytnout tzv. **záchytné testy**, které na základě chemické imunitní reakce těla osoby mohou odhalit některé drogy v moči. V moči se stopy drog uchovávají až několik dnů, rozhodně déle než v krvi. V případě akutní otravy drogami je možné dokonce určit stupeň otravy drogou.

Pro orientační záchytné testy jsou dnes na trhu výrobky zahraničních společností: **AbuSign** je testovací destička a **Visualine** je detekční čluněk, pracující na podobném principu - cena je okolo 200,- Kč. Nepříliš drahý je i orientační jednorázový test **Ontrak** od firmy La Roche.

Poněkud složitější, ale i výkonnější je detektor **Triage 8**, který vyrábí firma Merck. Pro nelékaře je třeba, aby se s jeho obsluhou předem seznámil. Nicméně tato minilaboratoř umožňuje během

několika minut orientačně určit až 8 skupin drog najednou. Soubor o deseti kazetách lze zakoupit přibližně za 12.000,- Kč.

Detekční papírky **Front Line** od firmy Boehringer Mannheim pracují podobně jako papírky na měření glukosy v krvi. Proužek se namočí na 5-10 vteřin do moči a pak se umístí vodorovně na neporézní podložku. Do dvou minut lze zbarvení papírku srovnat s barevnou škálou na etiketě balení. Sada třiceti proužků stojí v současné době kolem několik tisíc Kč. Zatím lze tyto detekční proužky použít pro 3 skupiny drog: 1. kokain, 2. opiáty typu morfinu (morfin, heroin, kodein) a 3. látky z konopí (marihuana a hašiš). Připravují se testovací proužky pro velmi rozšířený pervitin neboli perník, benzodiazepiny (Diazepam, Nitrazepam aj.), methadon a amfetamin.

Výhody a omezení testovacích metod

Výhodou těchto testů je rychlost, se kterou poskytnou rodičům a vychovatelům základní představu, zda dítě nebo mladý člověk přišel do styku s drogami.

S určitou rezervou musíme výsledky testů posuzovat tehdy, když jsou užívány léky obsahující efedrin a kodein (přípravky proti kašli) nebo uklidňující benzodiazepiny nebo jiné, běžně užívané léky. V případě nejasnosti je možné konzultovat pracovníky Ústavu pro toxikologii a soudní chemii. Zbarvení testů tedy slouží především jako podklad pro laboratorní zkoušky, zacílené již na určitou drogu.

Zmíňme se ještě o psychické stránce použití testů. Přestože je samotné provedení výše uvedených testů poměrně jednoduché, *citlivý přístup k vyšetřovaným* je více než namístě. Ani pozitivní výsledky nesmí vést členy rodiny, kolektivu nebo vychovatele k tomu, aby označili dítě jako narkomana, což by v případě jiného původu zbarvení mohlo vzbudit zájem o drogy a jejich účinky. Na druhé straně negativní výsledek orientačních testů nemusí ještě znamenat, že dítě s drogou do styku nepřišlo jindy. To může rodiče ukolébat možná falešnou představou, že je "čistě". Spolehlivé testy reagují při skutečné otravě vysokými dávkami, pomohou určit typ drogy a urychlit léčebný zásah.

Marihuana-projekt v angl. Norfolku, snižuje chronické bolesti, účinná látka je THC tetrahydrocannabinol

SENZORICKÉ FUNKCE

Schopnost převádět biologicky významné fyzikální a chemické podněty na biologické signály. Vyvíjejí se specializovaná zařízení - receptory. Přeměňují energii podnětu ve změny membránového potenciálu (receptorový potenciál). Ten je v podobě akčních potenciálů nervových vláken frekvenčně převáděn, kódován a zpracováván. Energie fyzikálních podnětů může být velmi malá.

Základní sled je podobný. Přidatné struktury (optický systém, střední a vnitřní ucho, hlenová vrstva čichového epitelu) koncentrují podnět převádějí na receptorové buňky. Energie podnětu změní vlastnosti membránových receptorových proteinů. Přímo nebo prostřednictvím druhého posla ovlivňuje propustnost iontových kanálů. Iontové kanály jsou součástí senzoru. Výsledkem je depolarizace nebo hyperpolarizace - **receptorový potenciál**. Amplituda je závislá na intenzitě podnětu. (Weber - Fechnerův zákon). Akční potenciály vznikají při dosažení prahové hodnoty (čichové receptorové buňky, taktilní receptory) nebo prostřednictvím mediátoru (chuťové buňky, vláskové buňky vnitřního ucha). Intenzita a délka podnětu jsou zakódovány do frekvence a délky salv akčních potenciálů.

Signál z receptorů je přepojován v místech synaptických spojení, zpracováván. Receptor, sensorická dráha a příslušná oblast mozkové kůry jsou označovány jako **analýzátor**.

U člověka do vědomí; sensorický vjem. Velká část podnětů vědomý korelát nemá (signály z receptorů vnitřních orgánů, hluboká citlivost).

FOTORECEPTORY

Tyčinka a čípek mají tři části: nejbližší zdroji světla je synaptické zakončení, vnitřní (jádro, metabolismus) a zevní segment. Synaptické zakončení spojuje fotoreceptor s další buňkou sítnice a obsahuje vesikly. Zevní segment je připojen přeměněným bičikem (snad umožňuje pohyblivost). Zevní segment - příčně skládané plasmatické membrány (tyčinky), nebo disky (čípky), jejichž součástí je rhodopsin. Rhodopsin - bílkovina a isomer vitamínu A (11-cis retinal). Energie světla jej mění na trans formu. Tato strukturální změna rhodopsinu prostřednictvím G-proteinu transducinu aktivací fosfodiesterázy, štěpením cGMP, (které drželo Na kanály otevřené, depolarizace = **temnostní proud**), ke snížení propustnosti iontových kanálů, vzniká hyperpolarizace, sníží se výdej transmiteru (glutamátu) a tím se změní (hyperpolarizuje) i membránový potenciál následující buňky sítnice. V tyčinkách je jeden druh rhodopsinu, v čípcích je 11-cis retinal kombinován se třemi druhy opsínů (různé vlnové délky-jaké?) pro zelenou, modrou, červenou.

MECHANORECEPTORY

Nejčastější typy čidla doteku a tlaku v kůži, receptory hlubokého cití ve svalech, šlachách kloubech, tlak v močovém měchýři, trávicím traktu a cévách, receptory sluchu, polohy hlavy, lineárního i úhlového zrychlení. Receptorové buňky funkčně velmi podobné a rozdíly různá stavba přídatných struktur receptoru.

Základem činnosti jsou mechanicky řízené kanály. Hradlo omezující průchod iontů kanálem je připojeno k vláknům membránového skeletu a cytoskeletu. Buňky mechanoreceptorů často vybaveny řasinkami mechanicky řízené kanály jsou ovládány jejich cytoskeletem. Odpověď je dosažena při pohybu řasinky asi o 1 μm , detekovatelné již při tisíckrát slabším vychýlení. Změny propustnosti mechanicky řízených iontových kanálů vedou k depolarizaci nebo hyperpolarizaci podle směru vychýlení řasinek. Basální část receptorové buňky je vybavena měchýřky s mediátorem pro přenos na nervové vlákno. Nutno nastudovat všechny typy mechanoreceptorů z dobré lékařské fyziologie.