

Přednáška 2: Morfologie neuronu (dendrity a axon, synapse), synaptický přenos (skladování, výlev a zpětné vychytávání neuropřenašečů), neuropřenašečové systémy v mozku

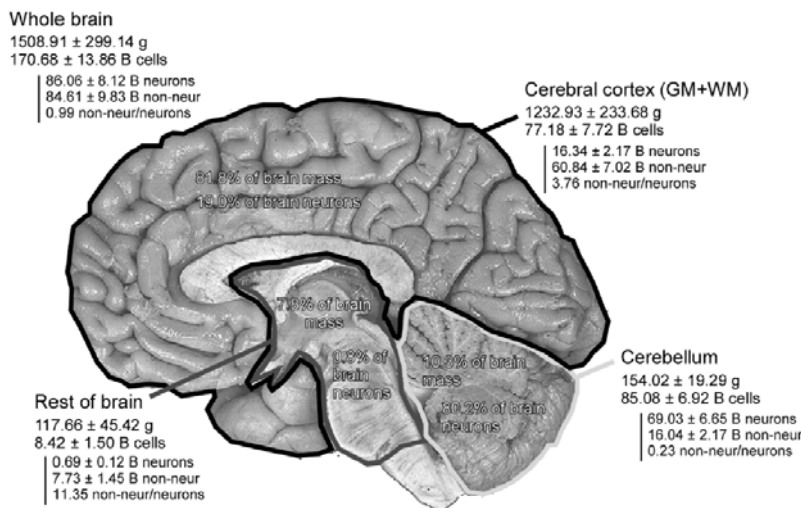
Normální funkci mozkové tkáně zajišťuje několik buněčných typů. Dnes se zastavíme u buněk, jejichž funkce je podporována neurogliemi, a to ve smyslu myelinizace, sekrece trofických faktorů, udržování extracelulárního milieu a „odklizení“ buněčných a metabolických zbytků z něj. Takto opečovávaným typem buněk jsou neurony :)

Zopakujme si z minulé přednášky:

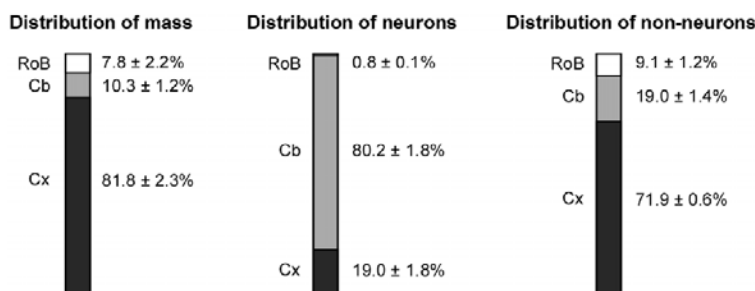
Neuron je vysoce polarizovaná komunikační buňka vyskytující se v rámci nervového systému ve velkém množství subtypů, propojených vzájemně do okruhů. Termínem „vysoce polarizovaná buňka“ míním to, že v rámci dozrávání se na neuronu profilují subcelulární domény (oblasti) s různou specializovanou funkcí. Morfologicky pak lze v typickém neuronu pozorovat tři hlavní oblasti:

- tělo neuronu (perikaryon), obsahující jádro a hlavní cytoplasmatické orgány;
- různý počet dendritů, které odstupují z perikaryonu, liší se velikostí, tvarem, přítomností dendritických trnů a větví se různě daleko a hustě do šedé hmoty; a
- jediný axon, který u většiny axonů odstupuje z perikaryonu do daleko větší vzdálenosti než kterákoliv z větví dendritického stromu.

Počet neuronů se mezidruhově velmi dramaticky liší. Zatímco hlístice *Caenorhabditis elegans* má jen 302 neuronů, *Drosophila melanogaster* jich vlastní cca 100 000. Obvyklé



číslo spojené s dospělým lidským mozkem je 10^{11} neuronů (sto miliard), přičemž každý jeden neuron je vybaven v průměru 7 000 synaptickými spojeními s dalšími neurony. Třileté dítě má asi 10^{15} synapsí. Tento počet klesá s věkem a u dospělého člověka je odhadován na 10^{14} až 5×10^{14} synapsí. Jsou autoři, kteří pro dospělý

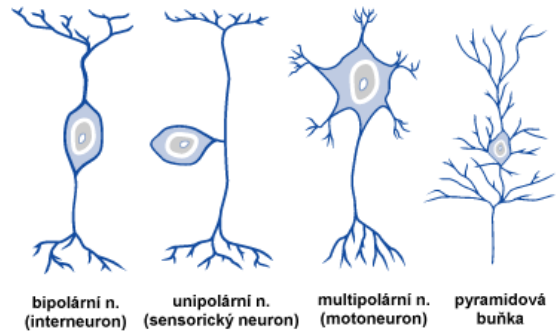


lidský mozek udávají počet cca 86 miliard neuronů, z nich 16.3 miliardy je v kůře mozkové a 69 miliard v mozečku. Z této práce (Azevedo et al. 2009) je i následující obrázek a graf. Na obrázku vidíte -možná překvapivou-

předpokládanou distribuci neuronů a non-neuronálních buněk v lidském mozku. Všimněte si, že majorita neuronů se nachází v mozečku, kde je jich cca 4 × více než non-neuronálních buněk. V kortexu je podle této práce poměr neuronů a non-neuronálních buněk opačný.

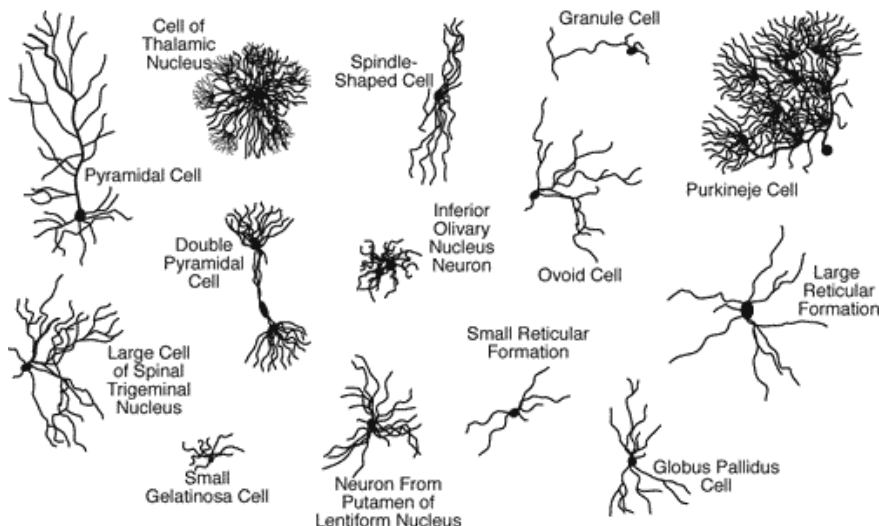
Ale zpět k jedinému neuronu.

Velikost perikaryonu se může mezi jednotlivými neuronálními subtypy značně lišit. Nejmenší perikaryon je popsán u granulárních buněk mozečku (průměr asi 5 μm), zatímco největší těla neuronů patří Betzovým buňkám mozku (průměr asi 100 μm). Z pohledu neuronu je perikaryon jeho nejmenší částí – většina cytoplasmatického obsahu je distribuována do axonu a dendritického stromu. Perikaryon je bohatý na cisterny endoplasmatického retikula, proloženými řetězci volných polyribosomů označovaných jako Nisslova substance. Vzhledem k tomu, že musí vyprodukovat veškeré látky potřebné pro fungování a přežití neuronu, obsahuje obrovské množství mitochondrií, zdrojů ATP. Dalším typickým znakem těla neuronu je přítomnost bohatého cytoskeletu (neurfilament a mikrotubulů), který ve větenech vybíhá do dendritů a axonů. Podle počtu z těla neuronu odstupujících výběžků lze morfologicky dělit neurony na unipolární, bipolární či multipolární:



- dendrit a axon unipolárních (pseudounipolárních) neuronů odstupuje ze stejného výběžku;
- u bipolárních neuronů odstupují axon a jeden dendrit na opačných koncích perikaryonu;
- multipolární neurony mají více než dva dendrity a morfologicky se dělí na
 - multipolární neurony Golgiho typu I s dlouhým axonem (pyramidové buňky, Purkyněho buňky, buňky předních rohů míšních)
 - multipolární neurony Golgiho typu II, jejichž axony projikují lokálně (granulární buňky)

Morfologie axonu a jeho cesty nervovou tkání závisí na typu informace, kterou přenáší, a na propojení neuronu s dalšími neurony. Axon bývá v případě dlouhých projekcí myelinizovaný;



v případě, kdy zasahuje jen do blízkého okolí neuronu, však myelinovou pochvu mít nemusí. Někdy může být těžké morfologicky odlišit axon od hlavních větví dendritického stromu, nicméně axony vykazují

několik typických znaků. (i) Průměr axonu je po celé délce víceméně konstantní, oproti tomu dendritů klesá směrem od hlavní větve k větvím vyššího řádu. (ii) Dendrity obsahují organely, které axon nemá. (iii) Dendrity a axon lze odlišit díky specifickým axonálním a dendritickým proteinům.

Axon z těla neuronu odstupuje v místě nazývaném axonální hrbolek (axon hillock); tato struktura je zvláště dobře patrná u velkých pyramidových buněk. U ostatních neuronálních typů axon často vybíhá z jednoho z hlavních dendritů. Axony obvykle obsahují více neurofilament než dendrity a bývají často značně rozvětvené – např. neurony propojující různé kortikální oblasti mají velký počet kolaterál. Naopak, třeba kortikální motorické neurony mají axon v podstatě přímě spojující subkortikální centra s předními rohy míšními.

Axony jsou zodpovědné za přenos informace zpracované neurony. Rozhraní mezi axonálním zakončením (terminálou, terminální arborizací) a cílovou buňkou tvoří synapse. Synapse je specializovaný útvar obecně složený s presynaptického (axonálního) elementu, úzké synaptické štěrbinou a elementu postsynaptického. Podle polohy elementu pre- a postsynaptického se obvykle rozlišují

- axodendritické či axosomatické synapse, jejichž presynaptický element inervuje dendrity nebo tělo jiného neuronu;
- axoaxonální synapse, na kterých se neuropřenašeč vylévá poblíž jiné nervové terminály;
- autoreceptorové „synapse“ ležící na tom samém nervovém zakončení, z něhož se neuropřenašeč vylévá;
- dendroaxonální synapse, na nichž neuropřenašeč uvolněný z dendritů či těla neuronu ovlivňuje zakončení axonu neuronu jiného (vzácné);
- dendrodendritické synapse vyskytující se např. v čichovém laloku či sítnici
- někdy mohou vzniknout synapse i mezi dvěma perikaryony; a dále známe
- zakončení *en passant*, označované i jako synapse *en passant*, což jsou spoje „mimochoodem“ se utvářející při průchodu axonu nad dendritickým stromem jiného postsynaptického neuronu.

Jak už jsme se zmínili, někdy není snadné odlišit axon od jiné výběžkovité struktury – dendritu (δένδρον [déndron] = strom). Dendrity jsou mnohočetné jemné výběžky, které odstupují z těla neuronu a spolu s perikaryonem představují primární recepční strukturu, dostávající informace ze synaptických vstupů jiných neuronů. Jejich funkce kromě recepce zahrnují též procesování a integraci této vstupní informace. Dendrity se větví ve výběžky vyšších řádů, přičemž vytvářejí tzv. dendritický strom. Geometrie dendritického stromu může být velice komplexní a často velmi půvabná :) Poloha určitého dendritu v rámci dendritického stromu determinuje do značné míry i jeho příspěvek k celkovému informačnímu vstupu, pokud je „vybaven“ přibližně stejným množstvím stejných synapsí, neboť šíření vzruchu po dendritech a těle neuronu je převážně elektrotonické (*dendrity ale mají i napěťově ovládané iontové kanály a jsou schopny generovat akční potenciál, jsou tedy schopny i aktivního šíření vzruchu*). Čím dále pak takový dendrit od integrujícího místa leží, tím je jeho příspěvek nižší než příspěvek stejně „vybaveného“ dendritu, odstupujícího blíže u těla neuronu.

Z dendritů mnoha buněk odstupují malé membránové protruze – dendritické trny. Tyto trny dostávají zejména excitační synaptické vstupy určené jejich neuronu, nicméně mohou na hlavičce obsahovat i aditivní synaptické vstupy. Mohou strukturálně obklopovat a biochemicky izolovat danou synapsi, takže mohou fungovat jako velmi samostatné informační jednotky. Pro neuron je velmi výhodné, když takto kompartmentalizuje biochemickou signalizaci: odděluje vstupy pro jednu synapsi s minimální interferencí

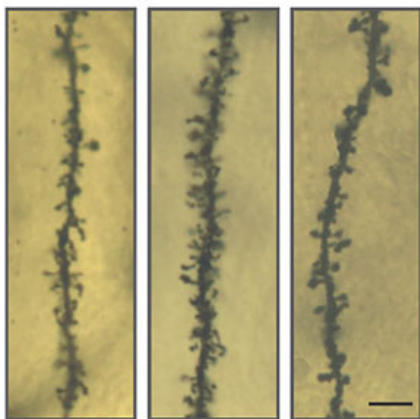
s informací pro synapsi jinou. Takto „informačně nejoddělenější“ jsou dlouhé, tenké dendritické trny.

Dendritické trny pozoroval už Cajal (!). Při impregnaci řezů stříbrem (Golgiho metoda) je dokázal na řezech detekovat, ačkoliv jiní badatelé měli za to, že jde jen o metodický artefakt a do svých nákresů je nezahrnovali (včetně samotného Golgiho). Cajal zavedl metodiku barvení methylenovou modří a dendritické trny pozoroval stále, čímž prokázal, že nejde o superficiální precipitáty na sklíčku, ale ačkoliv měl naprosto stejné vybavení jako jeho kolegové a konkurenti, nikdo z nich nedokázal jeho pozorování verifikovat.

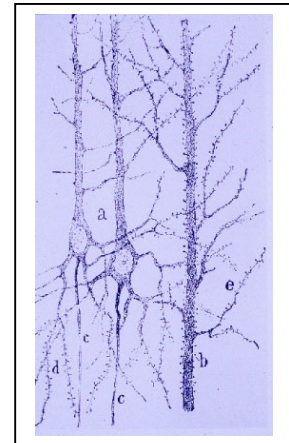
Dendritické trny se nacházejí na všech hlavních neuronálních typech v CNS (kortikální neurony, Purkyněho buňky atd.). Dendrity jednoho neuronu mohou souhrnně obsahovat stovky až tisíce trnů. Typická hustota trnů může dosahovat až 20 trnů na 10 μm délky dendritu. Dendritické trny kortikálních neuronů mohou obsahovat až desítky tisíc synapsí, Purkyněho buňky i o řád více. (Průměrný počet dendritických trnů na jedné dendritické větvi byl stanoven na 61 000.)

Trny jsou útvary složené z „hlavičky“ a nožky, která je spojuje s dendritem. Objem hlavičky je obvykle 0,01-0,8 μm^3 . Podle tvaru hlavičky se trny obvykle dělí na "tenké - thin", "pahýlovité (useknuté) - stubby", "hřibovité - mushroom", a "větvené - branched". Jejich membrána bývá vybavena AMPA či NMDA receptory (excitační transmise - glutamátové receptory). Obsahují i TrkB receptor pro BDNF (udržení trnu na dendritu).

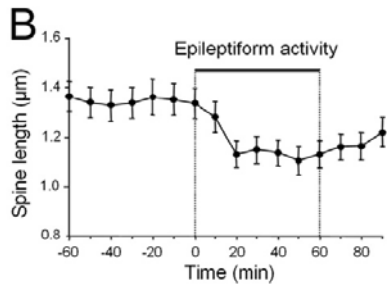
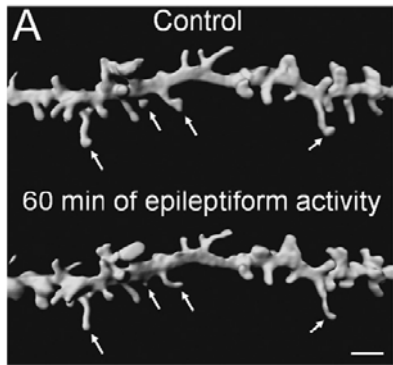
Dendritické trny jsou velmi plastické – velmi výrazně mění svůj tvar, objem a počet v relativně krátkém časovém úseku. Jejich dynamičnost je podložena aktinovým cytoskeletem, takže jsou schopny remodelace v řádu vteřin až minut. Počet dendritických trnů se také výrazně v čase mění – 10-20% trnů v pyramidových buňkách kortexu může vznikat a zanikat v rádu hodin, „Hřibovité“ trny jsou nejstabilnější. Plasticity dendritických trnů je využíváno např. při tvorbě paměťových stop; např. v případě dlouhodobé paměti byl pozorován růst nových dendritických trnů či prodlužování stávajících, aby byla posílena schopnost presynaptického neuronu aktivovat ten postsynaptický a aby došlo k posílení synaptického kontaktu.



i počet mGluR₅, takže nedošlo tak dramatickému nárůstu počtu dendritických trnů jako při prostém knock-outu pro FMRP.



Počet a tvar dendritických trnů kolísá i v závislosti na různých patofyziologických stavech. V případě syndromu fragilního chromosomu X je jedním z projevů mentální retardace, pravděpodobně podložena chyběním proteinu FMRP (fragile X mental retardation protein). Díky absenci tohoto proteinu vzniká neúměrně mnoho dendritických trnů. FMRP normálně funguje jako „brzda“ vzniku nových synapsí a vyvažuje „posilující“ efekt metabotropních glutamátových receptorů (mGluR₅), které vznik synapsí na trnech potencují. Na obrázku vidíte dendrit s trny zdravé myši (vlevo), myši s nedostatkem FMRP (uprostřed) a myši rovněž knock-outované pro FMRP, které byl ovšem uměle redukován



Rovněž v případě epileptiformní aktivity dochází k redukci velikosti dendritických trnů. Na obrázku vidíte rekonstrukci dendritické větve před a po záchvatu, dole v grafu si prohlédněte poměrně výraznou redukci délky vybraného dendritického trnu.

Řekli jsme si, že dendritické trny úzce souvisí se synaptickou plasticitou, či ještě bazálněji že „příjem“ chemické informace ze sousedních i vzdálenějších neuronů se odehrává primárně na dendritech a jejich trnech. Synaptický přenos je proces přenosu signálu, které se odehrává ve třech krocích:

- 1) elektrická informace v axonu presynaptické buňky je konvertována na nervovém zakončení axonu v informaci chemickou
- 2) tento chemický signál je předán jiné buňce a
- 3) chemický signál obdrženy postsynaptickou buňkou je opět přeměněn v signál elektrický, který se šíří dále.

Odehrává se na rozhraní mezi presynaptickou a postsynaptickou buňkou na subcelulární struktuře nazývané synapse. Určitá část synapsí je označována jako synapse elektrické (gap junction); jejich struktura se od „klasické“ chemické synapse liší a ačkoliv mají také zajímavou farmakologii, zaměříme se dále jen na synapse chemické.

Slovo synapse pohází z tvaru *synaptein*. Ten navrhl jako modifikaci termínu *syndesma* Sira Charlese Scotta Sherringtona (1897, vpravo) Verral. Vytvořil jej z řecké předpony *syn-* (spolu) a slovesa *haptein* – spojit. První, kdo popsal synapsi jako element složený ze tří částí, byl Ramón y Cajal. Počet synapsí na těle jednoho neuronu se může značně lišit mezi jednotlivými neuronálními subtypy, průměrný počet spojení vytvářených jedním neuronem je asi 7 000. Pro typickou Purkyňovu buňku mozečku se obvykle udává více než 100 000 synapsí.



Pohled do nervových zakončení ukazuje, že obsahují značné množství synaptických váček. Tyto váčky se liší velikostí i tvarem, zpravidla podle toho, jaký je jejich obsah. Malé kulovité a v elektronovém mikroskopu jevící se jako průhledné váčky o průměru asi 50 nm obsahují zpravidla acetylcholin, glutamát a podobné nízkomolekulární neuropřenašeče. Jiné malé průhledné měchýřky oválnějšího tvaru zpravidla obsahují inhibiční neuropřenašeče jako glycin. Velké měchýřky s průměrem nad 60 nm, často s denzními jádry, obsahují katecholaminy, a největší synaptické váčky s průměry okolo 175 nm obsahují peptidy.

Pamatujte si, že většina synaptických váček obsahuje více než jen jeden neuropřenašeč. Dokonce i ty nejmenší měchýřky naplněné acetylcholinem nebo glycinem obsahují dále ATP a rozpustné proteiny. Katecholaminové váčky obsahují kromě ATP i

ATPasy a dopamin- β -hydroxylasu. Velké váčky peptidergických neuronů jsou naplněny také ATP, ATPasou, adenylcyklasou, vápenatými ionty a zřejmě také některými enzymy potřebnými pro konečné stadium posttranslačních úprav.

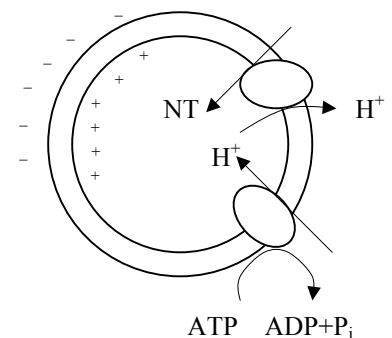
Nízkomolekulární neuropřenašeče jako acetylcholin jsou syntetizovány až v nervovém zakončení a synaptické váčky jsou jimi plněny tamtéž, zatímco např. peptidické modulatory jsou syntetizovány v perikaryonu a na terminálu putují už v naplněných měchýřcích. Stejně tak poté, co synaptický váček vylije svůj obsah do synaptické štěrbině a je vtažen zpět do cytoplasmy, dochází k jeho znovunaplnění neurotransmitery buď rovnou v terminále (v případě ACh a podobných nízkomolekulárních látek), nebo se váčky „spojí“ do tzv. **multivesikulárních tělísek** a jsou odtransportovány zpět do perikaryonu a tam znovunaplněny (např. neuropeptidy).

Zůstaňme u popisu plnění váčku nízkomolekulárními látkami typu acetylcholinu. Neuropřenašeče se dostávají dovnitř váček přes **transportéry** neuropřenašečů. Tyto transportéry jsou velké proteiny tvořené 12 transmembránovými smyčkami (12TM proteiny), dělené do 4 tříd:

- transportér pro acetylcholin (VAChT, vesicular ACh transporter),
- transportér pro katecholaminy,
- transportér pro glutamát a
- transportér pro GABA a glycin.

Jejich specifita zajišťuje naplnění váček příslušným neuropřenašečem.

Všechny fungují na podobném principu: protonová pumpa (ATPasa, plnění váček neuropřenašeči je tedy energii spotřebovávající děj) čerpá protony do měchýřku, aby na membráně měchýřku vznikl energetický gradient. Pokud je membrána váčku propustná pro difusibilní anionty jako Cl^- , ustaví se také gradient elektrochemický. Při zpětném „úniku“ protonů do cytoplasmy je pak energetický rozdíl vytvořený jejich předchozím načerpáním do váčku využit na transport neuropřenašeče.



Synaptické váčky jsou plněny neuropřenašeči. Zaslíbené debaty o existenci látek zodpovědných za přenos signálu ve vzrušivé tkáni se začaly vést již na počátku minulého, dvacátého století. Acetylcholin, malá molekula odvozená od ethanolaminu, byl identifikován jako neuropřenašeč ve dvacátých letech, noradrenalin, látka vznikající z aminokyseliny tyrosinu, obdržel statut neuropřenašeče v letech čtyřicátých. K těmto látkám se koncem šedesátých let přidružily i další aminokyseliny a v následujících dvaceti letech byly objasněny synaptické aktivity neuropeptidů. Začátkem devadesátých let byl jako první plynný neurotransmitter klasifikován oxid dusnatý (NO).

K tomu, aby molekula mohla být označena jako neuropřenašeč, musí splňovat některá kritéria. První nároky kladené na látky aspirující na titul neuropřenašeč byly stanoveny na základě vlastností acetylcholinu. Patřilo mezi ně například to, že daný kandidát je syntetizován v neuronu, uvolňován na jeho zakončení, pokud je podán uměle, vyvolává odpověď, jejíž charakteristiky jsou velmi podobné klasickému přenosu signálu, a konečně je nějakým způsobem inaktivován, pokud možno enzymem vázaným na postsynaptické membráně. Smith uvádí v roce 2003 tato kritéria pro definování neuropřenašeče:

- (i) Molekula musí být syntetizována v neuronu, ze kterého je uvolňována. Enzymy a substráty nutné pro tuto syntézu musí být v neuronu detekovány.
- (ii) Molekula musí být skladována v neuronu, ze kterého je uvolňována.
- (iii) Presynaptická stimulace (obvykle elektrická) musí vést k uvolnění této molekuly.
- (iv) Aplikace této molekuly za definovaných podmínek na patřičné místo (synapsi) musí vyvolat tutéž odpověď jako presynaptická stimulace.
- (v) Látky blokující postsynaptickou odpověď (např. blokátory kanálů na postsynaptické membráně) na presynaptickou stimulaci musí také blokovat odpověď vyvolanou exogenním podáním látky (bod iv).
- (vi) Postsynaptická odpověď na tuto molekulu musí být krátká a definovaná.
- (vii) Molekula testovaná jako neuropřenašeč musí mít stejné farmakologické charakteristiky jako endogenní neurotransmiter (např. potenciace, inhibice, inaktivace).

S každou další látkou chtivou vstupu mezi neuropřenašeče se původní kritéria měnila a rozšiřovala – analogicky s tím, jak vzrůstala různorodost kandidátů. Podívejme se například na způsob inaktivace: původně bylo požadováno, aby enzym odbourávající neuropřenašeč byl lokalizován na postsynaptické membráně. Toto ovšem neplatí třeba pro adrenalin nebo noradrenalin, zástupce skupiny katecholaminů. Katecholaminy jsou ze synaptické štěrby, do níž se uvolňují, zpětně neuronem vychytávány do nervového zakončení a jejich odbourávání (degradace) probíhá tam. Co tedy s adrenalinem a jeho příbuznými? Zbavit je titulu neuropřenašeče? Osud katecholaminů byl nakonec šťastnější: zpětné vychytávání (reuptake) a následné odbourávání bylo uznáno za obecný způsob inaktivace všech biogenních aminů a aminokyselinových neuropřenašečů. Zpětné vychytávání aminokyselin gliovými buňkami dokonce vedlo k odhalení klíčové funkce glií v procesu přenosu signálu na synapsi.

Podobné změny jako požadovaný způsob inaktivace potkaly i další původní charakteristiky neuropřenašečů. S odhalením plyných signálních molekul poklesla například důležitost skladování přenašečů v synaptických měchýřcích, stejně jako potřeba mít pro takový přenašeč receptor na postsynaptické membráně. Různé „netypické“ neuropřenašeče a neuromodulátory se od svých spořádaných soukmenovců, jako je acetylcholin, liší nejen mechanismem působení, ale často i svou chemickou podstatou, způsobem vzniku či lokalizací v buňce.

Sjednocující hledisko na chemické klasifikace těchto látek, mechanismu jejich vzniku a působení, místa jejich působení či způsobu jejich degradace bychom asi hledali se značnými obtížemi. Možná by bylo užitečné vymezit definici o co nejmenším počtu parametrů. Momentálně je asi nejúčelnější definovat neuropřenašeč jako signální molekulu, která reguluje elektrochemický stav přilehlých buněk. Proti této definici asi nelze nic namítat, nicméně je natolik obecná, že je vlastně naprosto bezobsažná.

Kolik je dnes známo neuropřenašečů a neuromodulátorů? Těžko říci; literární prameny dnes popisují něco kolem pěti desítek takto definovaných látek, nicméně toto číslo dále roste. Rozdíl mezi neuropřenašeči a neuromodulátory se týká jejich synaptické aktivity. Čím se tedy neurotransmitery a neuromodulátory liší? Neuropřenašeče mají přímý účinek na subsynaptickou membránu (mění pravděpodobnost otevření iontového kanálu a podobně). Jejich efekt může být ionotropní (mění pravděpodobnost otevření iontových kanálů a tím toky proudů na synapsi) nebo metabotropní (spojené zejména se systémem G proteinů). Neuromodulátory upravují účinek neuropřenašečů: mohou měnit citlivost postsynaptické membrány k neuropřenašeči nebo např. mohou ovlivňovat výlev neurotransmiteru na presynaptické membráně. Hranice mezi neurotransmitery a neuromodulátory není nijak ostrá. Ta samá synapticky aktivní molekula může na jedné

synapsi fungovat jako neuropřenašeč, zatímco na jiné může mít pouze účinek neuromodulační. Podobně neuropřenašeč může působit ionotropně na jednom typu synapse a metabotropně na jiném.

Roztřídit neurotransmitery a neuromodulátory není snadné, neboť se nabízí povicero kritérií, podle kterých je dělit. Přidržíme se asi toho nejjednoduššího – kritéria strukturního. Podle tohoto třídění dostaneme tři skupiny neuropřenašečů: (i) nízkomolekulární látky včetně aminokyselin a neurotransmiterů od aminokyselin odvozených, (ii) skupinu purinů a (iii) složitější látky peptidické povahy. Ve všech těchto skupinách se vyskytují neurotransmitery inhibiční i excitační.

A) nízkomolekulární neuropřenašeče a neuromodulátory

Jde o jednoduché molekuly včetně látek anorganických.

oxid dusnatý (NO), oxid uhelnatý (CO), acetylcholin (ACh), kanabinoidy

aminokyseliny: **glutamát (Glu), aspartát (Asp), glycin (Gly), D-serin**

deriváty aminokyselin:

- a) tryptofan ⇒ **serotonin**
- b) fenylalanin ⇒ **dopamin, adrenalin, noradrenalin, octopamin**
- c) glycin ⇒ **taurin**
- d) glutamát ⇒ **γ -aminomáselná kyselina (GABA)**
- e) histidin ⇒ **histamin**

B) puriny

adenosin, AMP, ADP, ATP

C) látky peptidické povahy

- a) opioidní peptidy: α , β , γ - **endorfin, dynorfin, enkefaliny**
- b) neurohypofysální peptidy: **vasopresin, oxytocin, neurophysiny**
- c) tachykininy: **substance P, neurokinin A (NKA, = substance K, SK), neurokinin B (NKB, = substance P, SP), kassinin, eledosin**
- d) gastriny: **gastrin, cholecystokininy (CCKs)**
- e) odvozené od glukagonu: **VIP (vasoactive intestinal polypeptide)**
- f) odvozené od pankreatických polypeptidů: **neuropeptid Y (NPY)**
- g) jiné: např. **bombesin, neurotensin (NT), bradykinin, angiotensin, CGRP (calcitonin gene-related peptide)**

Zdroj: Cooper, Bloom and Roth: The Biochemical basis of neuropharmacology, 6th edition, Oxford University Press, New York)

Poté, co je váček naplněn příslušným neuropřenašečem, následuje několik dalších kroků směřujících k uvolnění neuropřenašeče do synaptické štěrbině a končících vlastní exocytosou.

Na počátku devadesátých let minulého století formuloval Rothman tzv. SNARE hypothesu (akronym SNARE je odvozen z soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment protein receptor), v níž navrhl schéma interakcí proteinů presynaptické membrány (souhrnně označovaných jako t-SNARE proteiny) a proteinů membrány měchýřku (v-SNARE proteiny; v – vesicle). Samotnému výlevu měchýřku podle této hypotézy předchází (vyjma plnění váčku neurotransmiterem) tři kroky: tzv. docking (dopravení měchýřku a jeho zakotvení v aktivní zóně), priming (fáze, kdy je váček připraven v aktivní zóně a čeká na spouštěcí signál k exocytose) a samotné spuštění exocytosis influxem Ca^{2+} iontů do nervového zakončení.

Celého procesu exocytosis se účastní řada v- a t-SNARE proteinů a proteinů regulačních. Jejich stručný přehled a charakteristiky poskytují tabulky I, II a III.

Tabulka I. Proteiny asociované se synaptickými váčky. Podle Zheng a Bobich, 1998 a/nebo podle Montecucco *et al.*, 2005 (údaje z této práce jsou kurzívou).

Protein	Mol. hmotnost (kDa)	Vlastnosti/Důležité oblasti molekuly	Funkce
VAMP/synaptobrevin	18 <i>13</i>	cíl BoTX B, D, F a G	v-SNARE protein, docking měchýřků, fúze membrán
Synaptotagmin	65	dvě C2A a C2B domény	vápníkový sensor, docking měchýřků
Synaptophysin	38	4 centrální transmembránové domény	molekulární „zarážka“ regulující kontakt v- a t-SNARE, fúze membrán
Synapsin	80, fosfoprotein	interaguje s měchýřky a aktinem	spojuje váčky s cytoskeletem, reguluje exocytosis
Rab3A	25, protein vážící GTP	cykluje mezi membránou váčku a cytoplasmou	správná lokalizace a docking váčku, fúze membrán
Rabphilin3A	86	C2 motivy, zinc-finger doména	regulace pohybu rab3A v Ca-dependentním modu
Cysteine string protein	22	centrální doména bohatá na cystein	kontransport dalších proteinů (?)

Tabulka II. Proteiny asociované s presynaptickou membránou. Podle Zheng a Bobich, 1998 a/nebo podle Montecucco et al., 2005 (údaje z této práce jsou kurzívou).

Protein	Mol. hmotnost (kDa)	Vlastnosti/Důležité oblasti molekuly	Funkce
Syntaxin	35	cíl BoTX C1	t-SNARE protein, dockin měchýřků, fúze membrán
SNAP-25	25 <i>23 a 29; 23 kDa</i> <i>predominantní v dospělém NS</i>	palmitoylován v oblasti centrální domény	fúze membrán, <i>stechiometricky se váže na synaptotagmin v Ca²⁺-závislé fázi výlevu</i>
Unc-18	65	interakce se syntaxinem	molekulární „zarážka“ bránící předčasnému spojení v- a t-SNARE, docking měchýřků
Hrs-2	115	interakce se SNAP-25	docking měchýřků, fúze membrán (?)
RIM	asi 200	PDZ a C2 domény, motiv zinkových prstů na N-konci	docking měchýřků, fúze membrán (?), regulace Rab3 proteinu

Tabulka III. Cytoplasmatické proteiny. Podle Zheng a Bobich, 1998 a/nebo podle Montecucco et al., 2005 (údaje z této práce jsou kurzívou).

Protein	Mol. hmotnost (kDa)	Vlastnosti/Důležité oblasti molekuly	Funkce
NSF	75	homotrimer nebo hexamer, ATPasová aktivita	transport váčků od Golgiho aparátu, priming měchýřků
SNAPs	35-39	nejméně tři podtypy (alfa, beta a gama)	zapojuje NSF do tzv. docking komplexu
PEP protein	?	kinasa, transfer protein pro inositolfosfáty	priming měchýřků
CAPS	145	dimer, interakce s cytoskeletem, afinita k vápníku	Ca-dependentní krok primingu
<i>synaphin (complexin)</i>	?	<i>protein synapsí obřích axonů sépie</i>	<i>indukuje vznik SNARE komplexů vyššího řádu po dockingu</i>

Po dopravení synaptického váčku do oblasti aktivní zóny musí dojít k fyzickému

kontaktu váčku a presynaptické plasmatické membrány - docking. Tento kontakt je zprostředkován specifickými protein-proteinovými interakcemi mezi v- a t-SNARE proteiny. „Docking“ váčků je řízená událost, jíž se účastní regulační proteiny bránící předčasnému kontaktu v- a t-SNARE proteinů a vzniku jejich ternárního komplexu. Důležitou úlohu hrají také GTP-vážíci proteiny.

Na straně t-SNARE proteinů moduluje vznik v/t-SNARE komplexu protein unc-18 (munc-18), vážíci syntaxin a jako „zarážka“ (molecular clamp) blokuje kontakt presynaptické membrány s membránou váčku. Na straně v-SNARE proteinů je takovým regulačním proteinem rab3, malý GTP-vázající protein, který je v aktivovaném stavu (s navázaným GTP) lokalizován na membráně váčku. Je spojen s tzv. RIM proteinem vyskytujícím se na presynaptické membráně. Rab3 eliminuje působení unc-18 – díky uvolnění GTP a následného odpojení unc-18 od syntaxinu katalyzuje vznik v/t SNARE komplexu.

Fáze dockingu končí spojením v-SNARE (VAMP/synaptobrevin) a t-SNARE (syntaxin, SNAP-25) proteinů a vznikem stabilního 7S komplexu (docking komplex) *in vitro* odolného proti působení SDS a štěpení neurotoxiny. Tento komplex složený 1:1:1 z VAMP/synaptobrevinu, syntaxinu a SNAP-25 bývá také označován jako „minimal fusion machinery“ – minimální fúzní aparát, tedy jádro proteinového komplexu nutného pro neuroexocytosu. (SNARE proteinů účastnících se exocytosy je samozřejmě mnohem více, viz níže i výše, a např. v pučící kvasincejich bylo identifikováno už 26.)

Další fází procesu exocytosy je tzv. priming, konverse v aktivní zóně zakotveného měchýřku na měchýřek připravený po patřičném signálu sfúzovat s membránou nervového zakončení. Priming je poslední na ATP závislý děj v celém procesu kvantového výlevu. Účastní se jej nejméně dva enzymy hydrolyzující ATP: NSF (*N*-ethylmalimide-sensitive fusion protein) a fosfatidylinositol-4-fosfát-5-kinasa (PEP protein).

NSF formuje se SNARE proteiny 20 S komplex (fusion complex), v němž po hydrolyze ATP dojde k přeskupení SNARE proteinů tak, aby co nejvhodněji interagovaly se svými protějšky na partnerské membráně. NSF opouští fúzní komplex ještě před vstupem vápníku do nervového zakončení.

Důležitou součástí primingu je také produkce různých fosfatidylinositolů. PEP protein lokálně zvyšuje hladiny fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátu (PIIns-4,5-P₂, PIP₂). Kyselý fosfolipid váže např. synaptotagmin, VAMP a syntaxin mají v oblasti transmembránových domén basické aminokyselinové zbytky, které také mohou s těmito fosfolipidy reagovat. Klíčová pro proces exocytosy je zřejmě reakce různých fosfolipidů (PIP₂: PIIns-4,5-P₂ a PIIns-3,4-P₂, dále PIIns-3,4,5-P₃) se **synaptotagminem**.

Synaptotagminy jsou cca 65 kDa velké integrální membránové proteiny, vyskytující se v devíti isoformách, z nichž synaptotagmin I se koncentruje v membránách synaptických váčků. Všechny synaptotagminy obsahují jeden transmembránový segment, N-terminální glykosylovanou doménu orientovanou dovnitř měchýřku a cytoplasmatickou C-terminální doménu. Tato doména je tvořena dvěma homologickými motivy, označovanými jako C2 domény (C2A a C2B), z nichž blíže položená k membráně měchýřku je C2A. Tato doména váže s u jednotlivých tříd synaptotagminů různě vysokou afinitou 4 ionty Ca²⁺. Negativně nabitý fosfolipid váže doména C2B. Synaptotagmin dále váže t-SNARE proteiny syntaxin a neurexin a N-typ vápníkových kanálů. Za klidového stavu C2B doména synaptotagminu váže PIIns-3,4,5-P₃, který je po vstupu vápníku do zakončení vytěsněn a C2B doména naváže PIP₂.

Vtok Ca²⁺ do nervového zakončení je jednou z klíčových událostí exocytosy. U rychlého výlevu nastává exocytosa cca 60 μs po influxu Ca²⁺, tedy v čase kratším, než ve kterém probíhá většina enzymatických reakcí, z čehož lze usuzovat následující: protein, sloužící jako intracelulární vápníkový sensor, musí ležet ve velmi těsné blízkosti Ca²⁺ kanálu, a dále musí vázat ionty Ca²⁺ velmi rychle a s relativně nízkou afinitou. Tímto Ca²⁺ senzorem

je právě **synaptotagmin**. Po vazbě fosfatidylinositolbisfosfátů na synaptotagmin je váček „přitažen“ k membráně nervového zakončení a prudce vzrůstá pravděpodobnost vzniku fúzního póru či hemipóru. Vznik komplexu synaptotagmin-syntaxin brzdí nízká teplota, inhibice CaM kinasy II a vyvázání extracelulárního Ca^{2+} , posiluje jej naopak např. stimulace CaM kinasy II.

Poslední fází exocytosy je fúze membrány váčku s membránou terminály a vylití obsahu měchýřku. V současné době jsou nejčastěji uvažovány model hemifúzní a fúzní.

Podle **hemifúzního** modelu jsou dva vodné oddíly (vnitřek měchýřku a extracelulární prostor terminály) odděleny dvojvrstvou lipidů, i když jedna nebo dvě vrstvy jejich membrán už sfúzovaly do stabilního intermediátu. Ke vzniku vodního póru je třeba jen prasknutí sfúzovaných membrán. Úloha SNARE komplexu je v tomto modelu pasivní: napomáhá vhodné orientaci membrán váčku a terminály a „přitlačí“ je co nejbližše k sobě. Energie uvolněná při vzniku stabilní ternární struktury SNARE komplexu je použita k překonání energetické bariéry a přímo přispívá k fúzi membrán.

Fúzní model počítá se vznikem proteinové struktury podobné kanálu, která zprostředkuje vodné spojení mezi vnitřkem váčku a synaptickou štěrbinou. Proteinem SNARE komplexu, tvořícím tento kanál, by mohl být **synaptophysin**, jehož membránová topologie umožňuje vytvořit strukturu podobnou vodivému spojení (gap junction). Jako fusogen by mohl působit i synaptotagmin, který je schopen přímo reagovat s kyselými fosfolipidy membrán.

Zdá se, že SNARE komplexy by také mohly tvořit kolem fúzního póru jakýsi rosetovitý útvar – SNARE super komplex. Mělo by jít o prstenec jednotlivých SNARE komplexů spojených proteinem SNAP-25. Tento prstenec je pravděpodobně nezbytný pro rychlou, regulovanou exocytosu. Dále by tato SNARE „růžice“ mohla sloužit jako lešení pro vazbu přídatných proteinů s regulační či fusogenní aktivitou. Na základě experimentů prováděných na neuroendokrinních nádorových liniích se zdá, že vylití jednoho váčku je přítomna nejméně trojice SNARE komplexů a že fúzní pór vzniká za účasti mnohočetných kopií transmembránového segmentu syntaxinu. Za nejpravděpodobnější počet SNARE komplexů účastnících se neuroexocytosy je dnes považováno číslo mezi pěti a osmi.

Výlev neuropřenašeče je velice rychlý děj. Uvolnění nízkomolekulárních neurotransmiterů do synaptické štěrbiny netrvá ani milisekundu. Uvolnění složitějších látek z velkých denzních váčku také netrvá déle než 10 ms. Exocytosa je ukončena snížením koncentrace vápenatých iontů v okolí výlevového aparátu na klidovou hodnotu – zavírají se vápníkové kanály (na zdravém nervosvalovém spojení zejména P a Q typu) a vápník jimi vpuštěný dovnitř je intenzivně pufrován, jak uvidíme v poslední kapitole. Jakmile je volný cytoplasmatický vápník odčerpán, nervové zakončení se vrací do klidového stavu a čeká na další impuls.

Jen na okraj: Zajímavou možnost regulace exocytosy v souvislosti s intracelulární koncentrací vápenatých iontů nabízí také kalcium-senzitivní působení synaptotagminu na komplex syntaxin-vápníkový kanál v presynaptické membráně. Syntaxin je ve výlevovém aparátu spojen s vápníkovým kanálem, který po aktivaci vpouští Ca^{2+} do terminály. Je známo, že vazba syntaxinu na vápníkový kanál způsobí pokles amplitudy dovnitř terminály tekoucího vápníkového proudu a prodlouží inaktivační dobu kanálu, v podstatě tedy působí inhibičně. Tato „inhibice“ může být odstraněna vazbou synaptotagminu na syntaxin, která je Ca^{2+} -dependentní. Zvýšená hladina vápníku „odblokuje“ inhibiční působení syntaxinu. Účinek vápníku je v tomto případě spojen se vznikem vysokoafinitního komplexu syntaxin-synaptotagmin, který se už neváže na vápníkový kanál a neinhibuje jej. Po odstranění volného cytoplasmatického vápníku se komplex synaptotagmin-syntaxin opět rozpojí a syntaxin může

znovu inhibovat vápníkový kanál, takže pravděpodobnost vtoku vápenatých iontů -a tím i exocytosy- prudce klesá.

Proces výlevu váčku na nervovém zakončení ovlivňuje řada látek, počínaje vápenatými ionty a jejich dostupností. Existuje řada proteinů, zejména toxin, fungujících jako proteasy štěpící specifické proteinové cíle a tak narušující proces exocytosy. Patří mezi ně např. neurotoxiny *Clostridia botulinum*, navozující díky paralýze hlavových a periferních nervů asymetrickou descendentní paralýzu, nebo tetanotoxin *Clostridia tetanum*, působící na motorických neuronech i jejich neuronech inhibičních a vyvolávající křeče. Pavoučí jed („černá vdova“) α -latrotoxin vyvolává hlubokou paralýzu způsobenou masivním uvolněním a následnou deplecí acetylcholinu na nervosvalovém spojení. Přehled vybraných toxinů a jejich cílů máte v tabulce varvo.

Toxin	Jeho neuronální cíl
botulinotoxin A	SNAP-25
botulinotoxin B	synaptobrevin
botulinotoxin C1	syntaxin
botulinotoxin D	synaptobrevin
botulinotoxin E	SNAP-25
botulinotoxin F	synaptobrevin
botulinotoxin G	synaptobrevin
tetanotoxin	synaptobrevin
α -latratoxin	neurexin; CIRL/latrophilin

Různé neuropřenašeče mají v mozku své poměrně dobře popsané neuropřenašečové systémy. My se zastavíme u

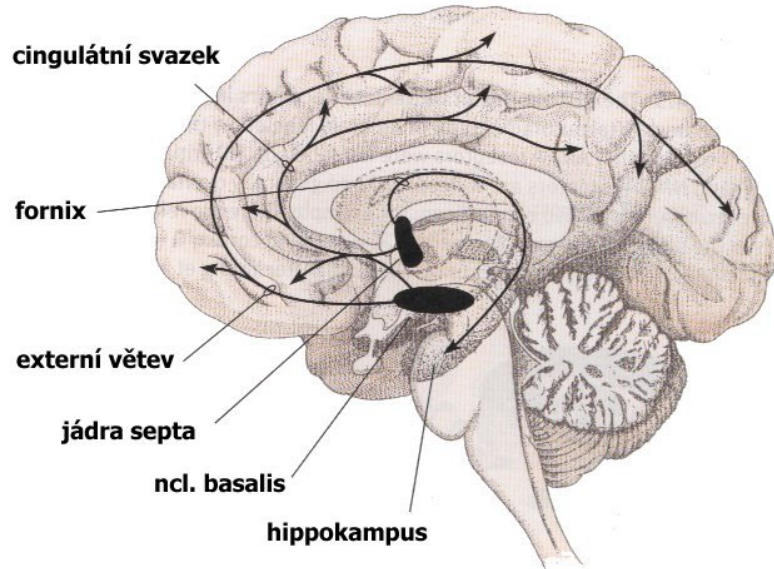
- cholinergních drah
- dopaminergních drah
- serotoninergních drah
- gabaergních drah
- glutamátergních drah
- noradrengních drah
- histaminergních drah

První látkou, která byla identifikována jako neuropřenašeč, byl acetylcholin (ACh). V CNS je uvolňován na synapsích tvořených kolaterálami spinálních motoneuronů, které končí na Renshawových buňkách. Tento typ zapojení -rychlá excitační nikotinická synapse- je nicméně pro CNS poměrně atypická. Další studie vlivu účinku ACh na mnohé oblasti mozku ukázaly celou škálu odpovědí, zprostředkovaných spíše ACh receptory muskarinovými. Jejich aktivace se projevuje mj. vzrůstem propustnosti membrán neuronů pro kationy, vzrůstem či poklesem různých typů draslíkových vodivostí a poklesem propustnosti membrány pro vápník. Nikotinické ACh receptory jsou v CNS také exprimovány, ale jejich synaptické funkce jsou hůře popsány.

Cholinergní neurony se nacházejí v jádrech roztroušených v celém mozku a jejich axony inervují většinu oblastí CNS. Hlavní cholinergní vstupy do kortexu a hippocampu jsou z jader na spodině předního mozku, zejména z jader septa a ncl. basalis. Pro cholinergní neurony těchto jader jsou typické rozvětvené difúzní projekce inervující kůru mozkovou, hippocampus, amygdalu, thalamus a mozkový kmen. Léze ncl. basalis snižuje hladinu acetylcholintransferasy v mozkové kůře o víc než 50%.

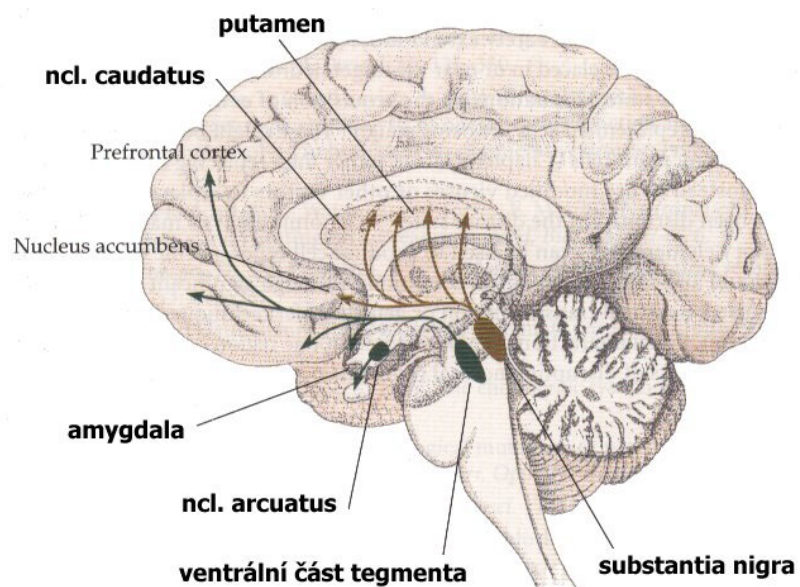
Cholinergní systém v CNS se obecně účastní procesů učení, kognice a vzniku paměťových stop. Látky blokující muskarinové ACh receptory, jako jsou atropin nebo skopolamin), nabourávají proces získávání a vykonávání neučeného chování, stejně jako léze ncl. basalis.

Naopak farmaka blokující acetylcholinesterasu (enzym degradující ACh), jakou např. fysostygin, zlepšují výkon v paměťových a učebních úlohách a mohou částečně zmírnit následky lézí některých oblastí předního mozku. Tvorba paměťových stop ovšem není zprostředkována pouze cholinergními dráhami. Ty jsou především modulačními vstupními cestami ke kortikálním a hippocampálním neuronům.



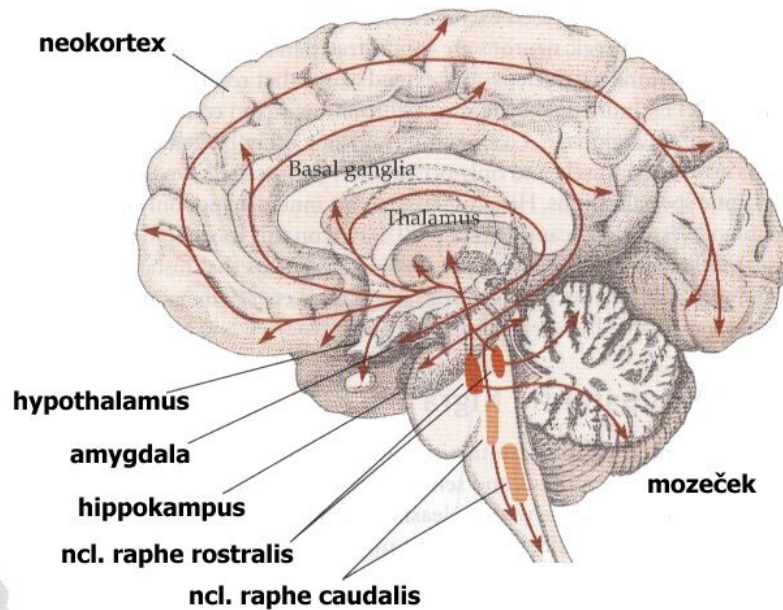
Účinky ACh, obzvláště na kortikální úrovni, jsou velmi komplexní a specifické pro danou oblast mozku. Cholinergní systém také silně interaguje s dalšími neuromodulačními systémy. Je známo, že ACh může na pyramidové buňky kůry mozkové působit buď excitace, nebo inhibičně. Excitace je navozena působením ACh na M1 receptory na vlastních pyramidových buňkách, inhibice způsobí navázání ACh na M2 receptory GABAergních interneuronů.

Jedním ze zástupců biogenních aminů v CNS je dopamin. V mozkovém kmeni se nalézají čtyři hlavní dopaminergní jádra. Jedno z nich se nachází v ncl. arcuatus a vybíhají z něj axony inervující hypothalamus. Zbývající tři jádra leží ve středním mozku a projíkájí primárně do bazálních ganglií. Podobně jako v případě neuronů produkujících ostatní biogenní aminy, i v tomto případě jen relativně malé množství dopaminergních neuronů bohatě ramifikuje a inervuje značné oblasti

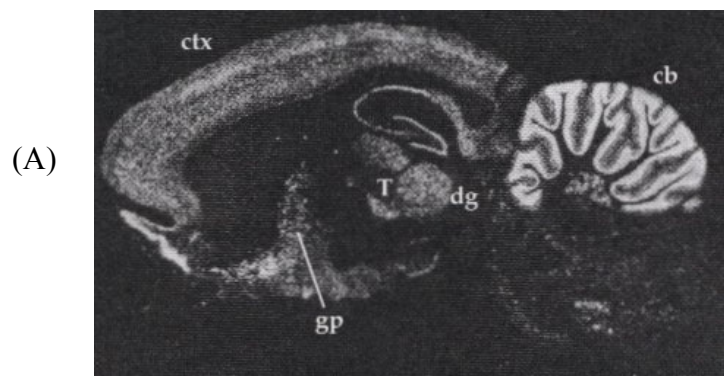


mozku. V mozku potkana např. každý z cca 7000 dopaminergních neuronů ležících v substantia nigra, jednom z dopaminergních jader středního mozku, zásobuje zhruba 250 000 varikozitami své cíle v bazálních gangliích. Progresivní degenerace dopaminergních neuronů (zejména v pars compacta substantiae nigrae) vede ke ztrátě dopaminergní inervace neuronů bazálních ganglií a charakteristickým motorickým projevům spojeným s Parkinsonovou chorobou.

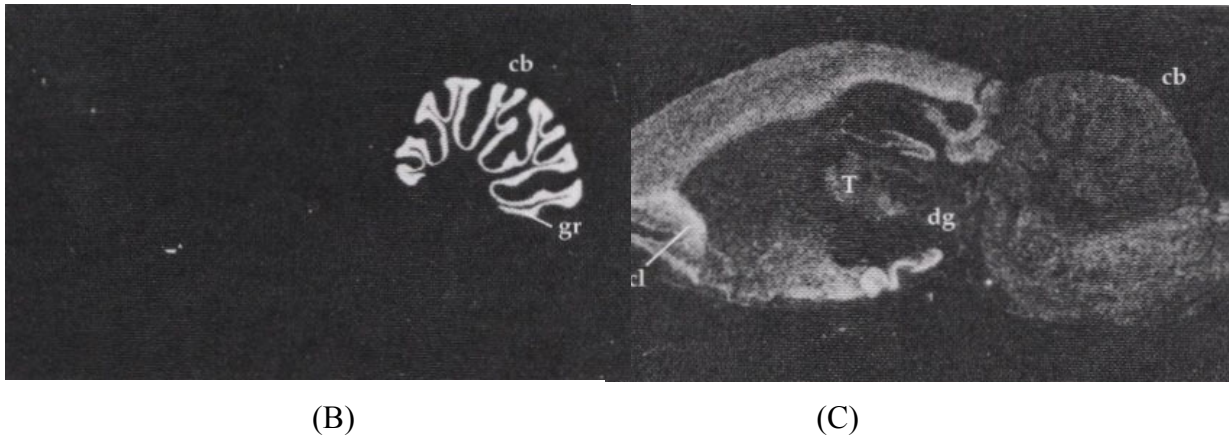
Jiným biogenním aminem CNS je serotonin. Stejně jako v případě dopaminu jsou serotoninergní neurony lokalizovány jen do několika málo jader mozkového kmene. Jsou to dvě rostrální a dvě kaudální nuclei raphe, která leží ve středové ose mozkového kmene mezi středním mozkem a prodlouženou míchou (termín „raphe“ pochází z francouzského názvu pro šev, spojnic). Jádra uložená v prodloužené míše projikují do míchy hřbetní a ovlivňují míšní dráhy zapojené do přenosu bolestivých signálů, stejně jako aktivitu míšních interneuronů a motoneuronů. Jádra uložená ve středním mozku a Varolově mostě inervují téměř celý mozek. Společně s projekcemi z locus coeruleus tvoří část vzestupného retikulárního aktivačního systému.



Kyselina γ -aminomáselná (GABA) je dominantní inhibiční aminokyselinou CNS obratlovců. Její koncentrace je vyšší než koncentrace ACh a noradrenalinu. Zhruba 25-45% synapsí v CNS obratlovců je GABAergních. V CNS byly identifikovány tři třídy receptorů pro GABA: ionotropní GABA_A a GABA_C receptory a metabotropní GABA_B receptory. Vzhledem k diverzitě jejich podjednotek se může vyskytovat mnoho podjednotkových kombinací receptoru, jejichž distribuce, farmakologie a projevy se v CNS lokálně liší. Např. v thalamokortikálním systému se GABA_A a GABA_B receptory podílejí na hyperpolarizaci spojené se vznikem spánkových vřeten a pomalých spánkových oscilací.

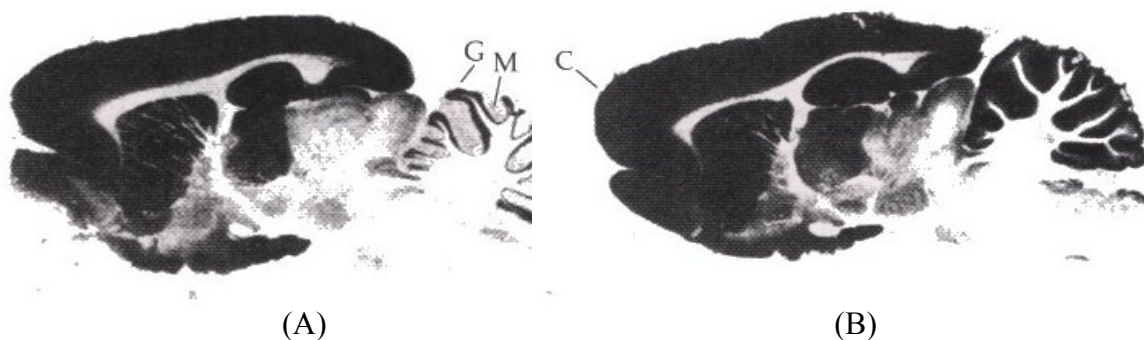


Rozdílná distribuce mRNA různých $GABA_A$ podjednotek v mozku potkana. Autoradiogramy (A) α_1 , (B) α_3 a (C) α_6 podjednotky $GABA_A$ receptorů. ctx, kortex; dg, gyrus dentatus; gp, globus pallidus; gr, granulórní buňky mozečku; T, thalamus. Z Nichols a ost., 2001.



GABAergní neurony (interneurony i projikující neurony) jsou umístěny mj. v mozkovém kmeni a předním mozku. V retikulární formaci mozkového kmene jsou relativně malé GABAergní neurony zastoupeny spolu s většími GABAergními neurony projikujícími a zřejmě lokálně inhibují glutamátergní neurony ascendentní retikulární aktivační formace (ARAS).

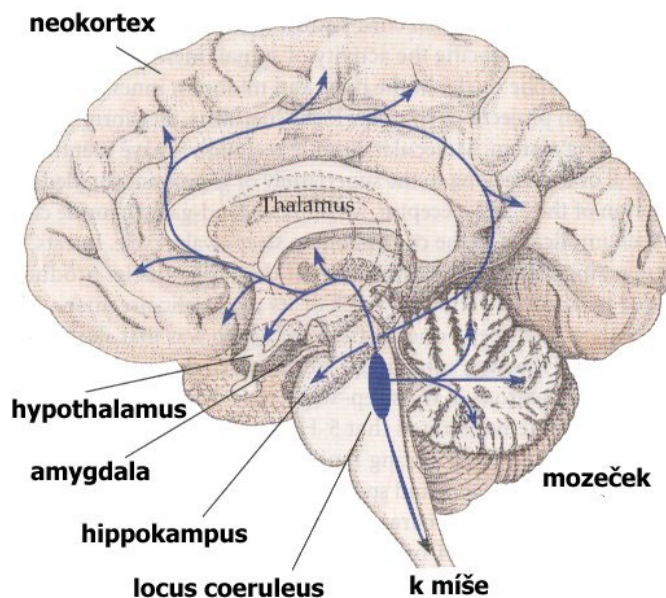
Glutamát je hlavním excitační neuropřenašečem CNS. Působí na dvě velké třídy receptorů, na NMDA a non-NMDA (zejména AMPA) receptory. Distribuce těchto receptorů zahrnuje oblasti kortexu i rozsáhlé oblasti subkortikální, přičemž zastoupení NMDA a non-NMDA receptorů se v různých oblastech liší. Mnoho velkých glutamátergních neuronů se nachází v retikulární formaci mozkového kmene a zřejmě slouží jako primární neuropřenašeč ARAS. Glutamátergní neurony také projikují do thalamu a kortexu. V kortexu je glutamát uvolňován zejména ve stavu spontánní bdělosti.



Distribuce glutamátových receptorů v mozku potkana. (A), distribuce NMDA receptorů označených tritiovým glutamátem. (B), rozložení AMPA receptorů. Distribuce obou typů receptorů se široce překrývá, zejména v kortexu, nicméně lze pozorovat i oblasti jen s určitým typem receptoru (např. nízký výskyt NMDA receptorů oproti AMPA receptorům v molekulární vrstvě mozečku). C, kortex; G, granulórní vrstva mozečku; M, molekulární vrstva mozečku. Z Nichols a ost., 2001.

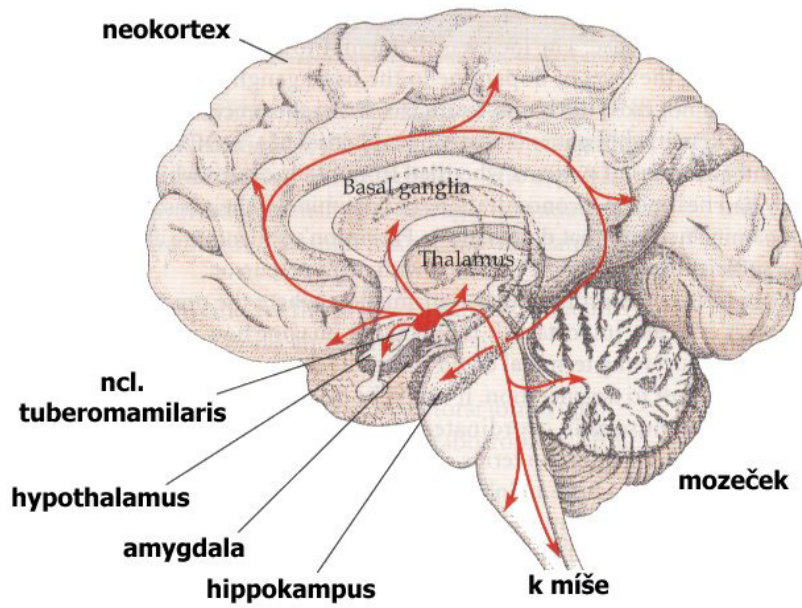
Noradrenergní neurony jsou v CNS sdruženy do locus coeruleus ve Varolově mostu u spodiny čtvrté komory mozkové. V CNS potkana obsahuje každý locus coeruleus (párově na obou stranách mozkového kmene) zhruba 1500 buněk: těchto dohromady 3000 neuronů představuje přibližně polovinu všech noradrenergických buněk mozku potkana. Toto poměrně malé množství buněk vysílá rozsáhlé projekce do mozečku, kůry mozkové, thalamu, hippocampu a hypothalamu.

Stimulace locus coeruleus nebo aplikace noradrenalinu vyvolává různou odpověď v závislosti na typu zúčastněného receptoru. V pyramidových buňkách hippocampu blokuje noradrenalin cestou β -adrenergních receptorů vznik následné hyperpolarizace po salvě akčních potenciálů, čímž dramaticky zvyšuje množství akčních potenciálů vznikajících při prodloužené depolarizaci membrány. Projekce locus coeruleus tvoří část vzestupného retikulárního aktivačního systému (ARAS). Tato projekční dráha reguluje pozornost, probouzení a cirkadiální rytmy.



Histamin byl objeven roku 1920 v tkáni jater a plic. Na periférii jsou hlavními místy uskladnění a výlevu mastocyty. Histamin ovlivňuje různé periferní tkáně a účastní se mnoha fyziologických procesů, jakými jsou např. alergické reakce, odpověď tkáně na poranění nebo žaludeční sekrece. Přes své receptory spřažené s G-proteiny slouží histamin jako neuropřenašeč i v mozku. Cestou H1 receptorů histamin depolarizuje cholinergní neurony ncl. basalis snížením propustnosti jejich membrány pro draslík a aktivací na tetrodotoxin necitlivých sodíkových kanálů. V buňkách ganglion nodosum blokuje přes H1 receptory histamin draslíkové kanály generující následnou hyperpolarizaci po akčním potenciálu, což také vede ke zvýšení jejich excitability.

Těla histaminergních neuronů jsou uložena v ncl. tuberomamillaris hypothalamu a jejich axony s bohatými kolaterálami inervují podobně jako u ostatních biogenních aminů téměř všechny části CNS. Jejich synapse jsou difúzní a jen příležitostně vytvářejí klasické pre- a postsynaptické uspořádání. Histaminergní neurony inervují také gliové buňky a malé cévy a kapiláry. Zdá se, že regulují obecné aktivity mozku jakou je úroveň stavu bdělosti či energetický metabolismus.



Co si pamatovat z této přednášky

- ⇒ axon, dendrity, dendritické trny
- ⇒ chemická synapse
- ⇒ příklady neuropřenašečů
- ⇒ plnění váčku neuropřenašeči, priming, docking, exocytosa
- ⇒ neuropřenašečové systémy mozku