

Endogenní opioidní systém

Historie opia v kostce

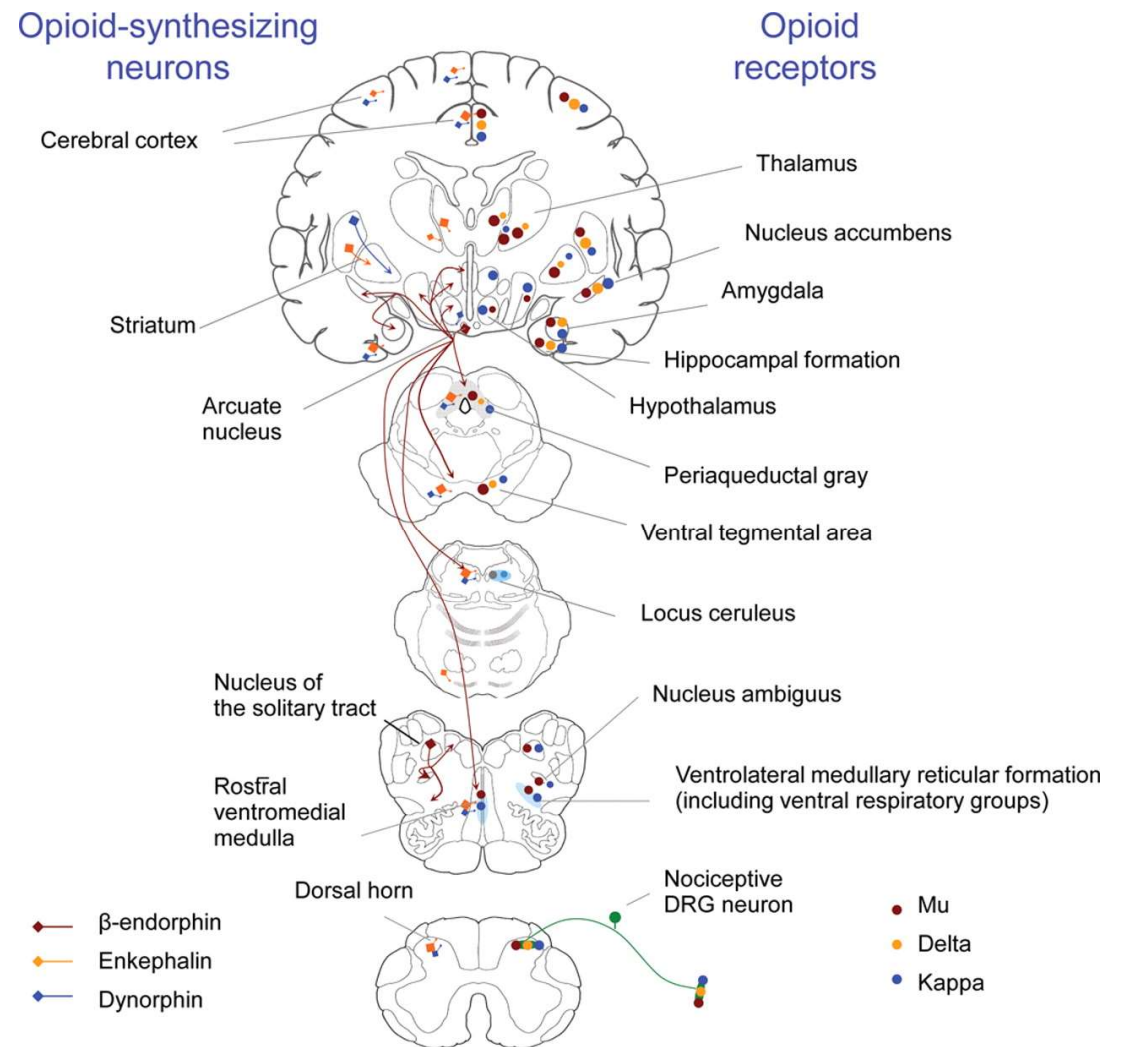


- První písemná zmínka o máku se objevuje na sumerských tabulkách z 3. tisíciletí př. n. l., kde se pro něj používá znak, který znamená „radost“.
- Egyptské opium, zvané též thébské, dosahovalo nejvyšší kvality z celé středomořské oblasti
- Homér : „dává zapomenout na všelikou stráž“
- Mák byl od pradávna spojován s bohyní plodnosti Démétrou.
- Bezdětné manželky nosily brože a jehlice ve tvaru makovice.
- Zamilovaní třeli suché listy máku a podle praskotu hádali budoucnost svého vztahu.
- V Římě se opium s velkou oblibou používalo k euthanasii. Euthanasie byla pokládána za doklad morální velikosti:
- „z darů, kterými může příroda obšťastnit člověka, není většího, než včasná smrt“
- (Plinius Starší, Nat. Hist.)



Co je „endogenní opioidní systém“?

- Systém endogenních látek s afinitou k opioidním receptorům
- CNS (mozkový kmen, thalamus, hypothalamus, limbický systém, mícha) i mimo CNS (periferní smyslová nervová vlákna, nemyelinizovaná C a myelinizovaná A δ vlákna, buňky imunitního systému)
- Homeostatické a další funkce
- Bolest



Endogenní opioidní peptidy

Prekurzorové peptidy

- POMC
- Preproenkefalin
- Preprodynorfin

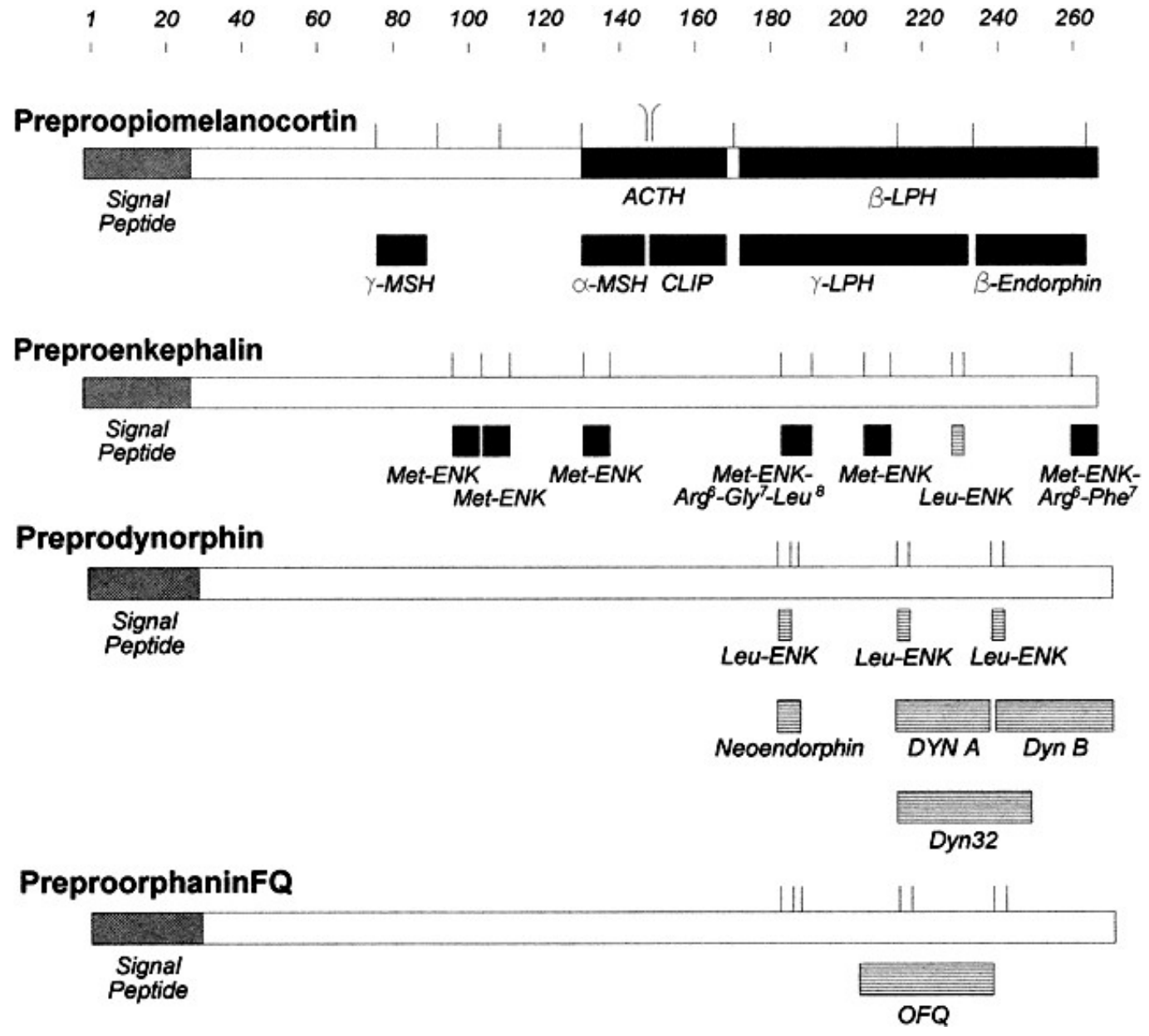


Endogenní opioidní peptidy

- Endorfiny
- Enkefaliny
- Dynorfiny
- Endomorfiny

Opioidní motiv

Tyr-Gly-Gly-Phe-(Met/Leu)



Opioidní receptory

- DOR – δ opioidní receptor

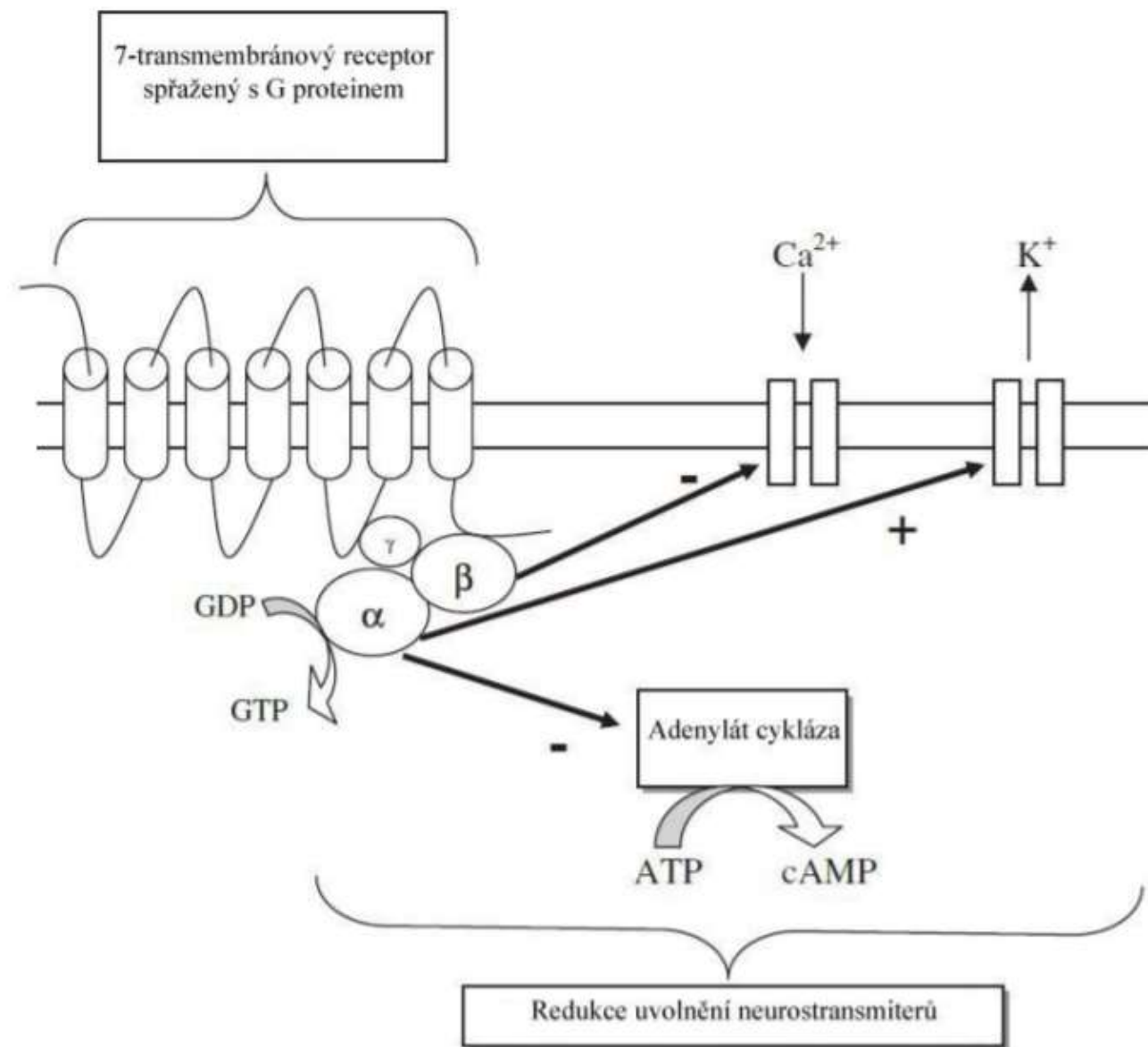
- KOR – κ opioidní receptor

-MOR – μ opioidní receptor

-NOR – N/OFQ opioidní receptor

Receptor	CNS Location	Response on activation
μ	Brain (laminae III and IV of the cortex, thalamus, periaqueductal gray), spinal cord (substantia gelatinosa)	μ_1 -supraspinal analgesia, physical dependence; μ_2 -Respiratory depression, miosis, euphoria, reduced gastrointestinal motility, physical dependence
κ	Brain (hypothalamus, periaqueductal gray, claustrum), spinal cord (substantia gelatinosa)	Spinal analgesia, sedation, miosis, inhibition of antidiuretic hormone release
δ	Brain (pontine nucleus, amygdala, olfactory bulbs, deep cortex)	Analgesia, euphoria, physical dependence

CNS-Central nervous system



Funkce	Typ receptoru	Anatomie
Regulace chuti, příjem potravy	μ, δ, κ	Ventrální tegmentální oblast
Kardiovaskulární regulace	μ, δ, κ	Nucleus tractus solitarius
Rovnováha tekutin	κ diuréza μ antidiuréza	Hypothalamus a střevo (κ)
Endokrinní odpovědi		Hypothalamus
<i>Stimulační efekt</i>		
Růstový hormon	δ	
ACTH	μ, κ	
Prolactin	μ, κ	
<i>Inhibiční efekt</i>		
Luteinizační hormon	μ, δ	
Vasopressin	κ	(také nucleus tractus solitarius)
Oxytocin	μ, κ	
Inhibice bolesti	μ, δ	Supraspinální, spinální
	δ	medulární retikulární formace
	κ	spinální
Respirace	μ, δ mohou způsobovat respirační depresi	Mozkový kmen
Lokomoce	μ zvyšuje aktivitu	A9, A10 DA systém
	κ sedace	A10 DA systém
Termoregulace	μ může způsobit hypotermii	Hypothalamus
	δ může způsobit hypertermii	

Endorfiny

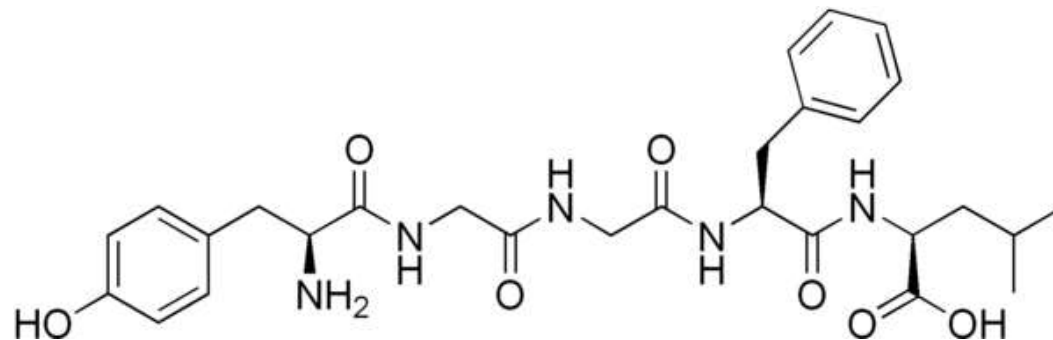
μ / δ

- Alfa, **beta**, gama a delta
- Hypofýza/hypothalamus a jinde
- Namáhavé cvičení/fyzická aktivita, bolest, orgasmus
- Analgezie a pocity „pohody“
- Mobilizace imunitního systému?
- Tvorba emočních vazeb
- Příjem potravy
- *Stejný účinek při bolesti ale jiný při stresu*

Enkefaliny

μ / δ

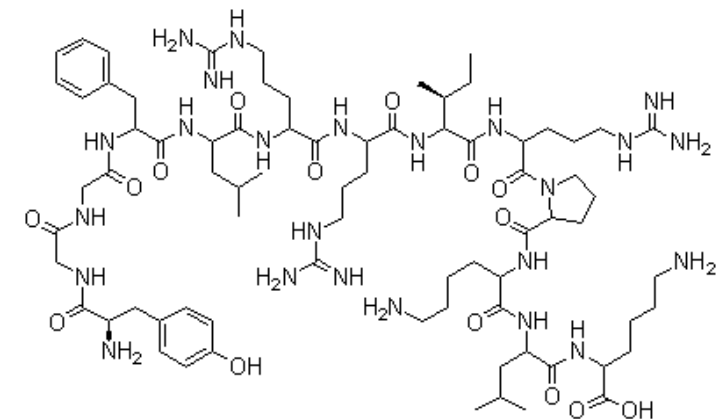
- Met-/Leu-
- Místa CNS související s vnímáním bolesti, chováním, motorickou kontrolou a neuroendokrinními funkcemi
- T buňky, makrofágy, žírné buňky
- Vzrušení, fyzická námaha, sexuální aktivita, strach



Dynorfiny

μ / κ

- A a B
- Periaqueductální šedá hmota, prodloužená mícha
- Části míchy podílející se na přenosu bolesti
- Hypothalamus, hipokampus, mesencephalon
- Mechanická a termální hyperalgezie

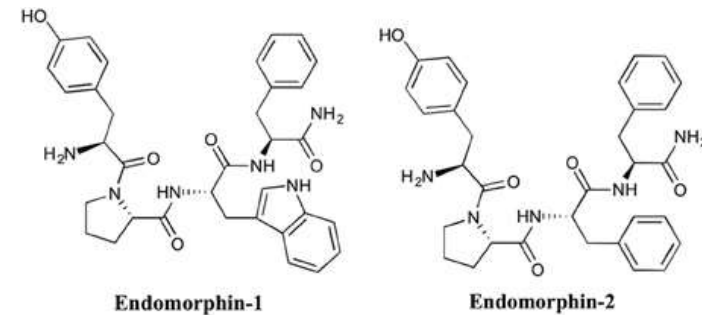


H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-OH

Endomorfiny

μ

- 1 a 2
- Heterogenní distribuce v CNS
- Antinocicepční funkce
- Vazodilace zprostředkovaná NO



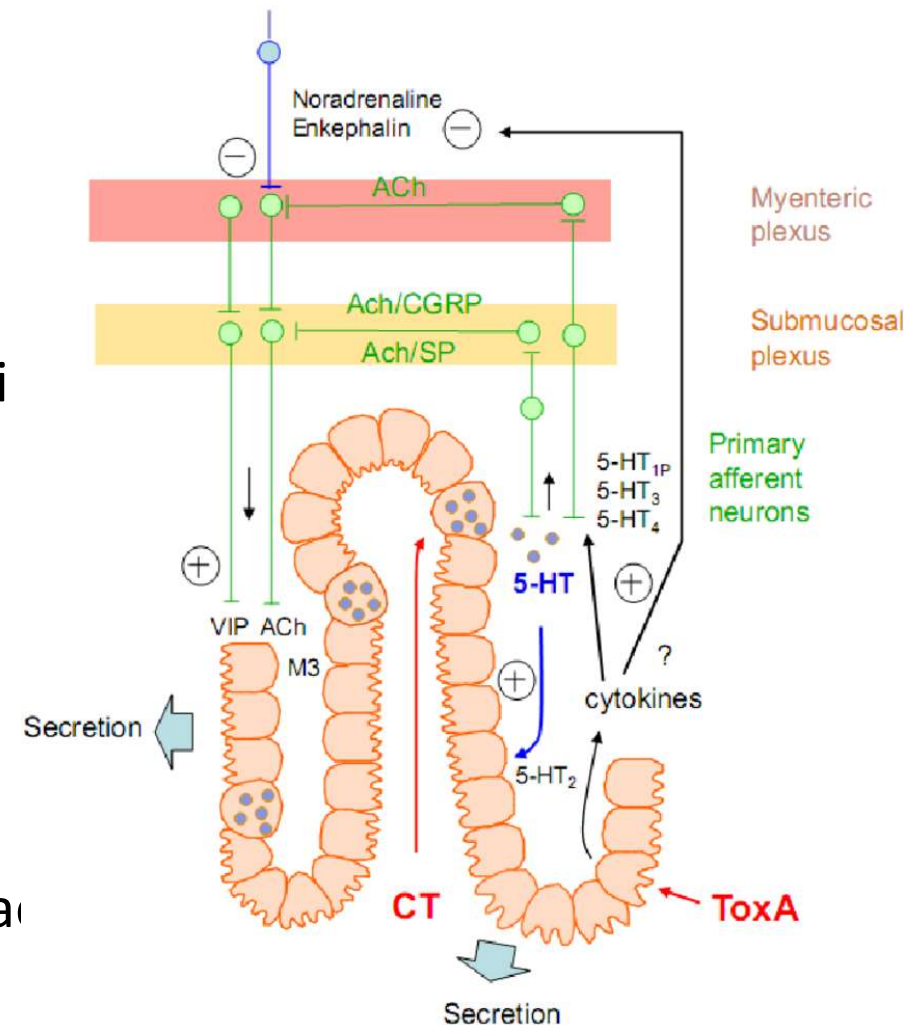
Nociceptin/orfanin FQ

NOP

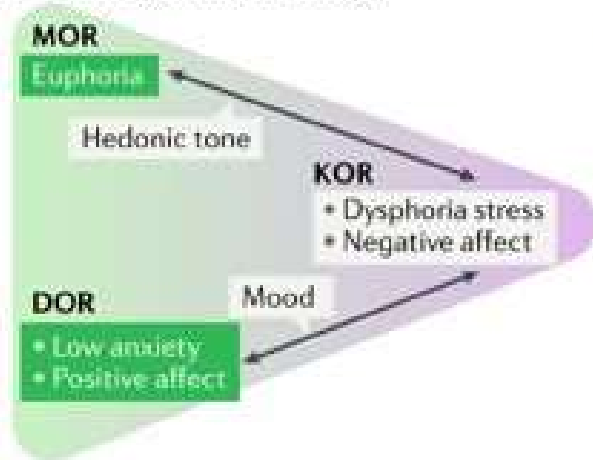
- Hipokampus, mozková kůra, mícha
- Spouští hyperalgesii a allodynii obrácením opioidy indukované analgesie
- Chování, drogová závislost
- Kardiovaskulár – hypotenze/bradykardie

Fyziologické funkce EOS

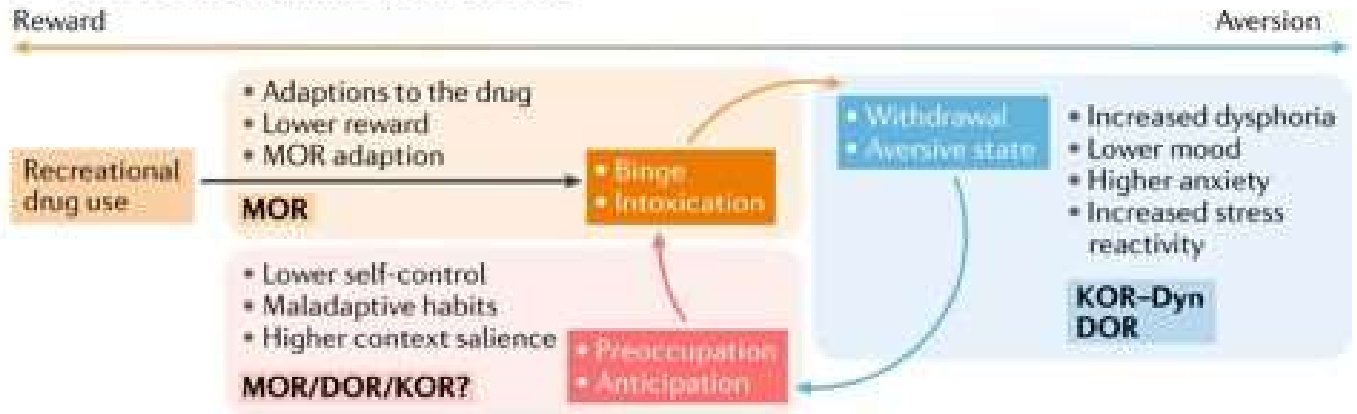
- Stres – vazba β -endorfinu a ACTH = spojitost obou systémů
- (+) příjem potravy, vliv na „chutnost“ potravin
- (-)/(+) příjem tekutin v závislosti na koncentraci
- GIT – inhibice uvolnění neurotransmiterů – obstipace/snížení motility
- Renální funkce (-) – inhibice diurézy (μ), (-)-resorpce vody (κ)
- Paměť
- Emoce, nálada (+) až euforický účinek
- Sexuální chování – spíše (-), (-) socio-sexuální interakce ALE zvyšují sexuální vzrušení a motivaci
- Porod?



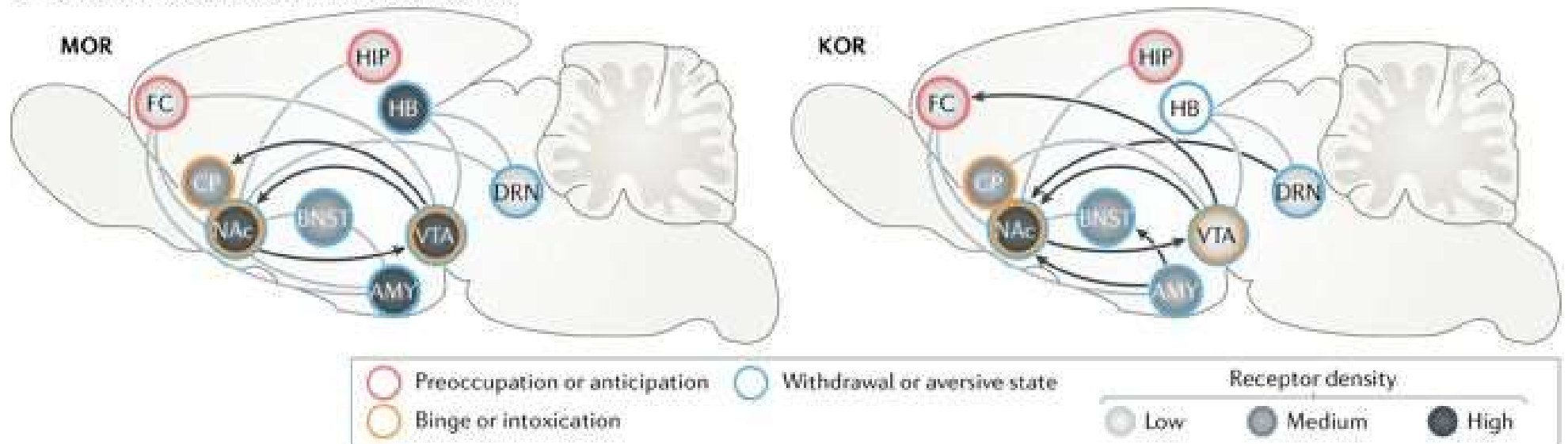
a Opioid system physiology



b Opioid receptors in the disease process



c Opioid receptor function in addiction circuits



Fyziologické funkce EOS

- Respirace

- Potlačení aktivity respiračních neuronů – bradypnoe?
- Respirace ve stresových podmínkách, protektivní funkce při hypoxii a hyperkapnii

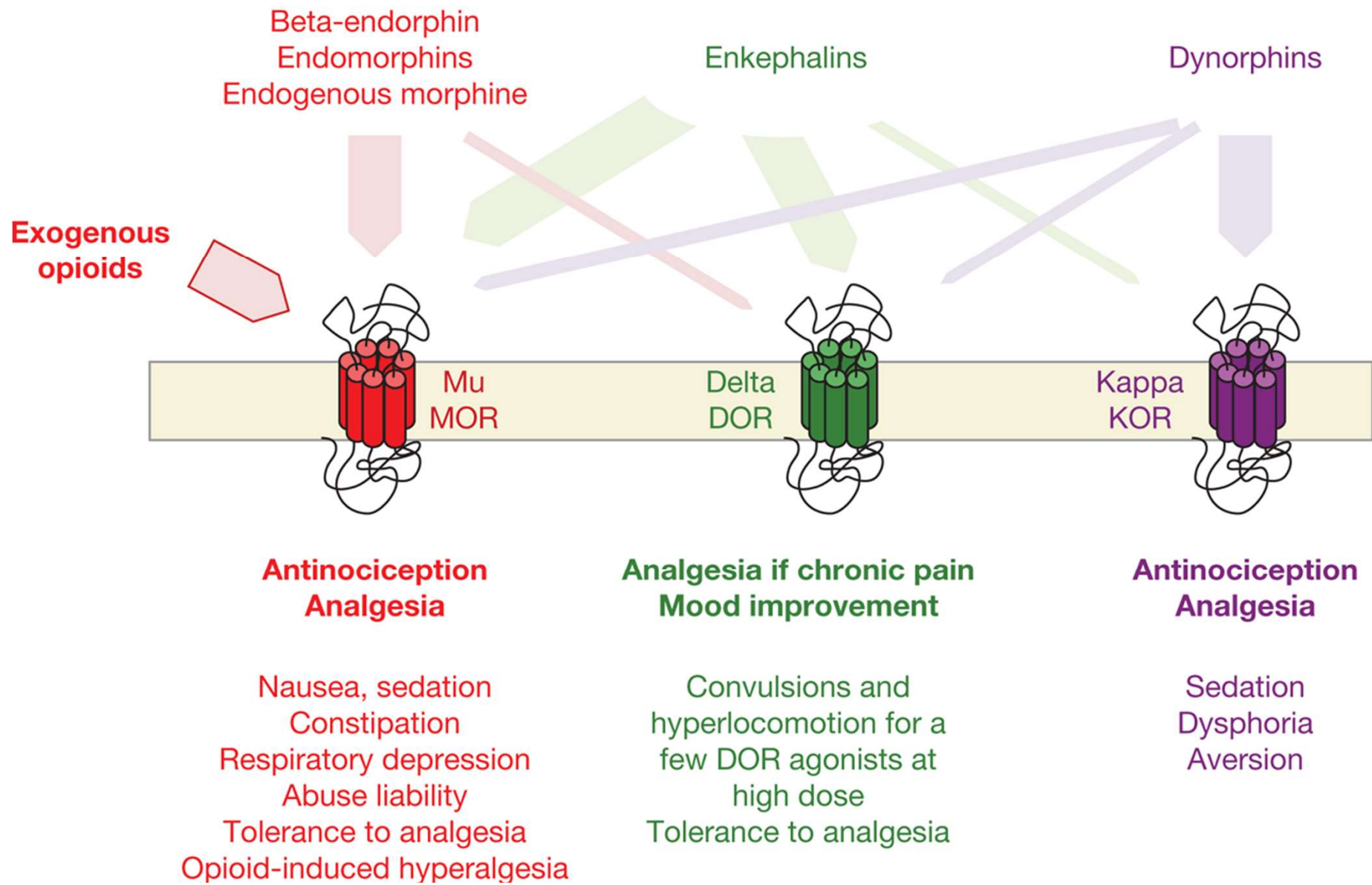
- Kardiovaskulární funkce

- Všeobecně inhibiční
- Snižují TF a TK ALE záleží na situaci!

- Imunitní funkce

- Duální účinek v závislosti na řadě faktorů
- Možná protekce před nádorovými onemocněními?

Endogenous opioids



Fyziologie endokrinního systému

(dle Borona)

- Systémy komunikace a koordinace
- Chemická signalizace se děje endokrinně, parakrinně nebo autokrinně
- Endokrinní žlázy
- Parakrinní faktory (působky)
- Hormony mohou být peptidy, deriváty aminokyselin nebo metabolity cholesterolu
- Hormony mohou cirkulovat volné nebo vázané na proteiny
- Immunometody umožňují precizní stanovení cirkulujících hormonů
- Účinek hormonů může být synergický (komplementární) nebo antagonistický
- Endokrinní regulace se děje zpětnovazebným mechanismem
- Endokrinní regulace může zahrnovat hierarchické stupně kontroly

- Adenohypofýza reguluje reprodukci, růst, energetický metabolismus a stresovou odpověď
- Neurohypofýza reguluje vodní bilanci a kontrakce uteru
- Specializované buňky produkují, skladují a sekretují peptidické hormony
- Peptidické hormony se váží na povrchové buněčné receptory a aktivují systémy přenosu signálu (cAMP, PLC, PLA2, GC, rTK, TKaR)
- Některé hormony jsou odvozeny od tyrosinu a tryptofanu
- Hormony odvozené od AMK s výjimkou hormonů štítné žlázy působí prostřednictvím povrchových receptorů
- Cholesterol je prekurzor pro syntézu steroidních hormonů
- Steroidní hormony působí přes cytosolové/jaderné receptory a regulují genovou expresi

- Hormony štítné žlázy se váží na jaderné receptory a regulují metabolismus
- Steroidní hormony i hormony štítné žlázy mají i negenomické účinky
- Růstový hormon je sekretován somatotropními buňkami adenohypofýzy a je hlavním endokrinním regulátorem růstu
- RH je rodinou hormonů s překrývajícími se účinky
- Somatotropní buňky sekretují RH v pulzech
- Sekrece RH je pod přímou kontrolou somatostatinu a somatoliberinu
- RH a IGF-1 zpětnovazebně ovlivňují sekreci RH
- Krátkodobý účinek RH je antiinzulínový (diabetogenní)
- Dlouhodobý účinek je RH je zprostředkován IGF-1
- IGF-1 je hlavním mediátorem zprostředkujícím růstové účinky GH
- IGF-2 působí méně závisle na RH
- Rychlost růstu kopíruje plasmatické hladiny IGF-1 s výjimkou časných a pozdních životních stádií

- Hormony štítné žlázy, steroidní hormony a inzulin rovněž ovlivňují růst
- Muskuloskeletální systém odpovídá na růstové stimuly osy GHRH-RH-IGF-1
- T4 a T3 jsou syntetizovány iodinací tyrosinových zbytků thyreoglobulinu a jsou skladovány ve formě molekul thyreoglobulinu ve folikulech
- Folikulární buňky přijímají iodidovaný thyreoglobulin, hydrolyzují jej a uvolňují T3 a T4 do krve
- Periferní tkáně deiodinují T4 na T3
- Hormony štítné žlázy působí přes jaderné receptory
- Hormony štítné žlázy mají rovněž negenomické účinky
- Hormony štítné žlázy zvyšují BMR
- Hormony štítné žlázy jsou esenciální pro normální růst a vývoj
- TRH z hypothalamu stimuluje thyreotropní buňky adenohypofýzy k sekreci TSH, který stimuluje syntézu T4 a T3

- T3 zpětněvazebně inhibuje sekreci TSH
- Kortizol je primární glukokortikoid
- Zona fasciculata konvertuje cholesterol na kortizol
- Kortizol se váže na cytosolický receptor, který je translokován do jádra a ovlivňuje genovou expresi
- Kortikoliberin hypothalamu stimuluje adenohypofýzu k sekreci ACTH, který stimuluje sekreci kortizolu
- Kortizol vykazuje negativní zpětněvazebný efekt na CRH a ACTH
- Stres stimuluje sekreci kortizolu prostřednictvím vyšších CNS center
- Mineralokortikoid aldosteron je primárním regulátorem ECV a Na
- Buňky zona glomerulosa syntetizují aldosteron z cholesterolu přes progesteron
- Aldosteron stimuluje Na⁺ reabsorpci a K⁺ exkreci
- Angiotenzin II, K⁺ a ACTH stimuluje sekreci aldosteronu

- Aldosteron vykazuje nepřímou negativní zpětnou vazbu na osu renin-angiotenzin zvýšením efektivního cirkulačního objemu a snížením plasmatické koncentrace K;
- Dřeň nadledvin spojuje endokrinní systém a sympatický nervový systém
- Pouze chromafinní buňky dřeně mají enzym pro syntézu adrenalinu
- Katecholaminy se váží na alfa a beta adrenergní receptory na buněčných membránách a působí prostřednictvím heterotrimerních G proteinů
- Osa CNS-adrenalin zajišťuje integrovanou kontrolu mnoha funkcí (cvičení, hypoglykémie)
- Langherhansovy ostrůvky jsou endokrinní i parakrinní tkání
- Inzulin doplňuje energetické zásoby ve svalech, játrech a tukové tkáni
- Beta buňky syntetizují a sekretují inzulin
- Glukóza je hlavním regulátorem sekrece inzulinu
- Metabolismus Glu (Gal, Man) v beta buňkách ovlivňuje sekreci inzulinu

- Nervové a humorální faktory modulují sekreci inzulínu
- Inzulínový receptor je receptorový tyrosinkináza
- Vysoké hladiny inzulínu vedou k downregulaci inzulínových receptorů
- V játrech inzulín stimuluje konverzi Glu na glykogen nebo TAG
- Ve svalech inzulín zprostředkovává příjem Glu a její uchování ve formě glykogenu
- V adipocytech stimuluje inzulín uptake Glu a její konverzi na TAG
- Pankreatické alfa buňky sekretují glukagon jako odpověď na AMK
- Glukagon působící prostřednictvím cAMP zvyšuje syntézu Glu v játrech
- Glukagon zvyšuje oxidaci tuků v játrech, což může vést ke ketogenezi
- Somatostatin inhibuje sekreci RH, inzulínu a dalších hormonů
- GIT, ledviny a kosti regulují homeostázu vápníku a fosfátů
- Kortikální kost a trabekulární kost jsou dva hlavní typy kostí
- Extracelulární matrix představuje prostředí pro nukleaci krystalů hydroxyapatitu

- Remodelace kostní tkáně je závislá na souhře osteoblastů a osteoklastů
- Plasmatická hladina Ca^{2+} reguluje syntézu a sekreci PTH
- Hyperkalcémie inhibuje syntézu a sekreci PTH
- PTH receptor je spřažený s G proteinem a adenylátcyklázou a PLC
- V ledvinách PTH stimuluje reabsorpci Ca^{2+} , exkreci fosfátů a 1-hydroxylaci 25-OHD
- V kostech stimuluje PTH kostní formaci nebo resorpci
- Aktivní formou vitamínu D je jeho 1,25-dihydroxymetabolit
- Vitamin D přes působení v tenkém střevě a ledvinách zvyšuje kalcémii a stimuluje mineralizaci kostní tkáně
- Ca v potravě snižuje, zatímco fosfáty zvyšují, hladiny PTH a 1,25-D
- Kalcitonin inhibuje osteoklasty, ale jeho efekt je krátkodobý
- Pohlavní hormony stimulují kostní formaci, glukokortikoidy kostní resorpci