

Molekulární neurobiologie



Jana Šmardová

Jan Šmarda

Ústav experimentální biologie

Přírodovědecká fakulta MU

Přednáška kurzu Molekulární biologie eukaryot

5.12.2019

Osnova přednášky

- Cytoskelet a komponenty nervové soustavy
- Molekulární biologie nervové dráždivosti
- Molekulární patologie nervové soustavy



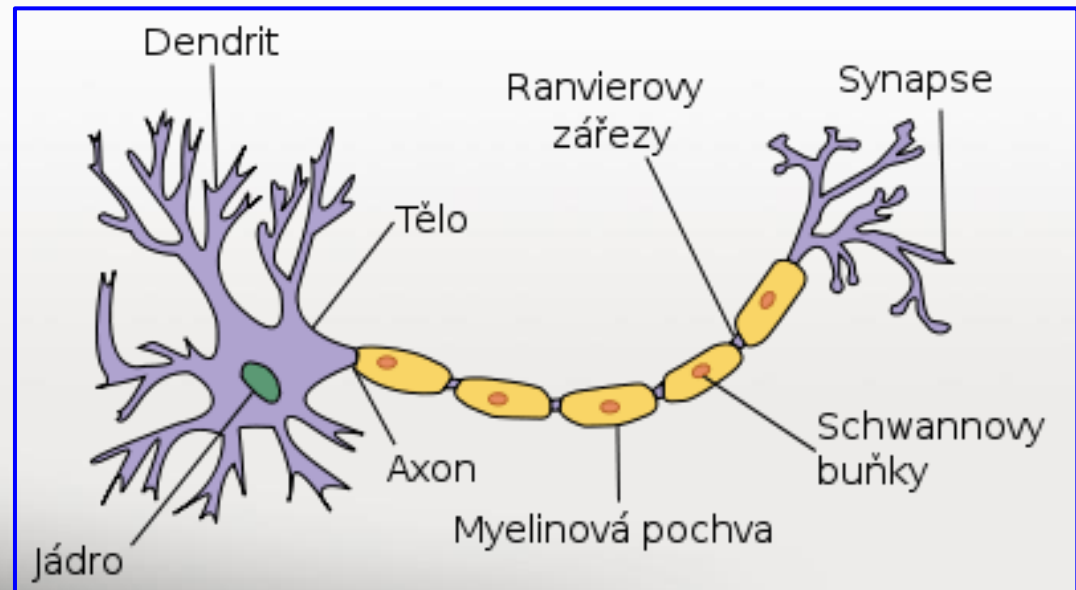
Cytoskelet a komponenty nervové soustavy

Nervový systém

- komunikace organismu s prostředím a uvnitř organismu = vzrušivost a vodivost nervové tkáně
- záznam, analýza a uchování informací o vnitřním i vnějším prostředí
- podmiňuje schopnost organismu adekvátně reagovat
- **CNS** = mozek + mícha
- **PNS** (periferní)
 - aferentní (senzorické, „dostředivé“ nervy – do CNS)
 - eferentní (hybné, motorické, výkonné, „odstředivé“)
- **ANS/VNS** (autonomní/vegetativní)
 - vegetativní nervy (sympatikus, parasympatikus)
→ vnitřní orgány, žlázy, hladké svalstvo

Neurony

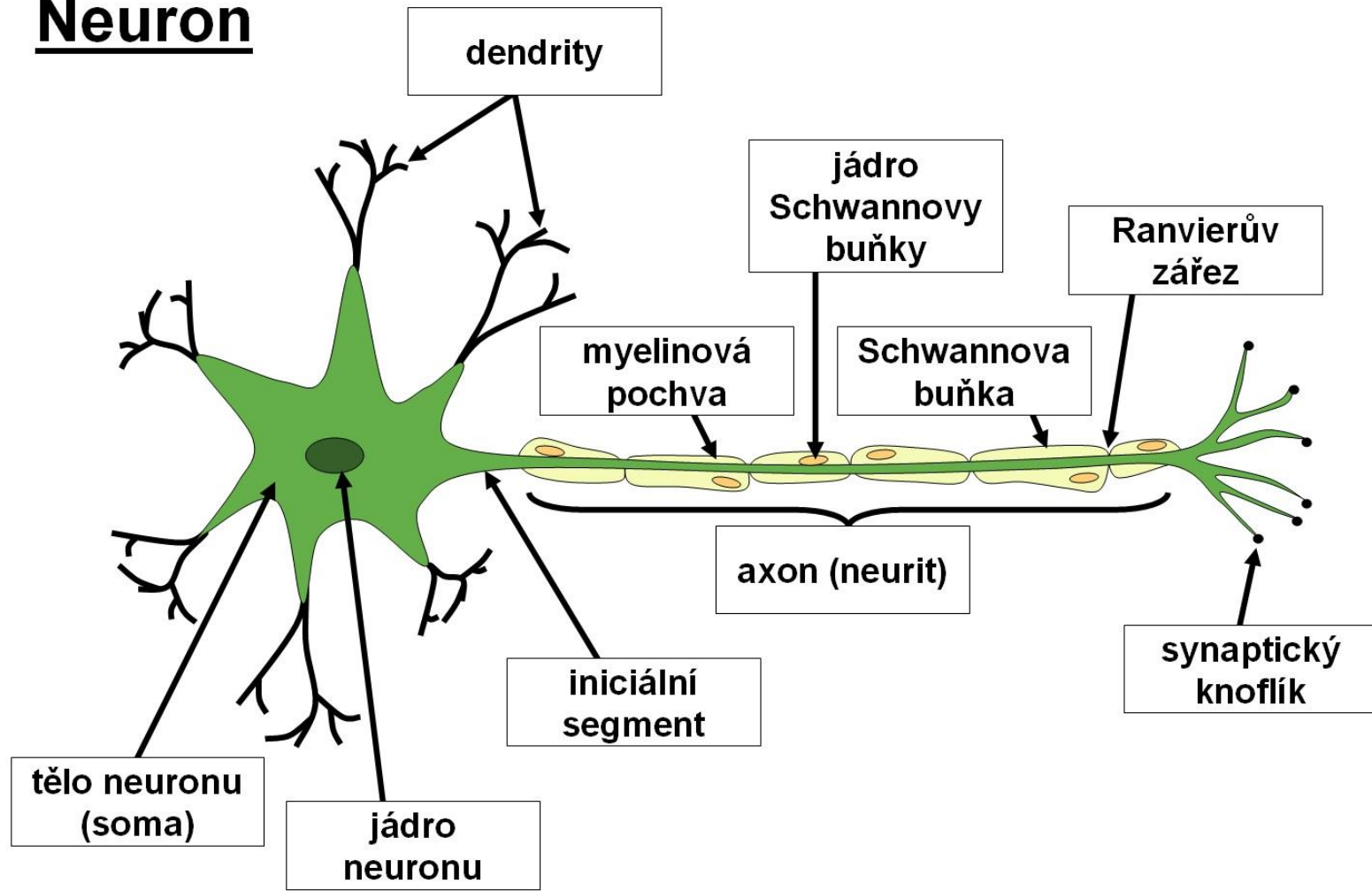
- základní jednotky nervové tkáně
- tvorba a vedení vzruchu
- zablokování v G_1 – fázi (člověk: od 19 t.g. *)
- sekrece: neurotransmitery, neuromodulátory
- morfologie: tělo, axon, dendrity → fyziologická polarita



* Neurogeneze

- embryonální vznik nových mozkových buněk s výběžky a synapsemi
- dlouho se věřilo, že se u savců zastaví po skončení embryogeneze
- nové buňky se v mozku rodí po celý život!
 - neurogeneze u dospělých potvrzena pouze v některých oblastech
 - podmíněno přítomností progenitorových buněk
 - účast gliových buněk (tvorba paměťových stop, při poškození)
 - v různých oblastech mozku různé: konstitutivní neurogeneze (3 oblasti – např. ependym – epitelová tkáň vystýlající mozkové komory)

Neuron



Gliové buňky

- CNS: 1,6:1 vůči neuronům (4:1 v mozkové kůře), proliferace
- stimulují/ovlivňují neurogenezi
- **astrocyty (astroglie)**
 - přenos metabolitů mezi krví a neurony, syntéza neurotransmitterů, sekrece cholesterolu
- **oligodendrocyty (oligodendroglie)**
 - tvorba myelinu v CNS (v PNS **Schwannovy buňky**)
- **NG2-glie**
- **mikroglie**
 - původem kostní dřeň (*mesodermální původ*); příjem a degradace neurotransmitterů v synapsích (udržování iontového prostředí)

Astrocyty

- nevytvářejí akční potenciály
- často propojeny do rozsáhlých sítí, funkčních syncytií
- napomáhají migraci neuronů, podílejí se na uspořádání vrstev šedé hmoty mozkové
- poskytují **strukturální oporu** nervové tkáni
- obsahují glykogen, zásobárnu **energie**
- podílejí se na tvorbě mozkomíšní **bariéry** a hematoencefalické bariéry
- udržují homeostázu mikroprostředí neuronů
- uvolňují **neurotransmitery** a **neuromodulátory**
- ovlivňují neuronální přenos, mohou se podílet na tvorbě nových **synapsí** (→ vliv na spánek, paměť, učení)

Oligodendrocyty

- **myelinizující oligodendrocyty** v bílé hmotě
 - vytvářejí na axonech neuronů izolační vrstvy z myelinu, přerušované tzv. Ranvierovými zářezy
 - izolace umožňuje na axonech tzv. saltatorní (skokové), a tudíž mnohem rychlejší šíření akčního potenciálu
 - jeden oligodendrocyt může v CNS ve svém okolí obalit myelinovými pochvami až 30 axonů
- **perineuronální (satelitní) oligodendrocyty** převážně v šedé hmotě
 - jich funkce je stále neznámá
 - předpokládá se, že se mohou podílet na metabolismu neuronů a chránit je před apoptózou

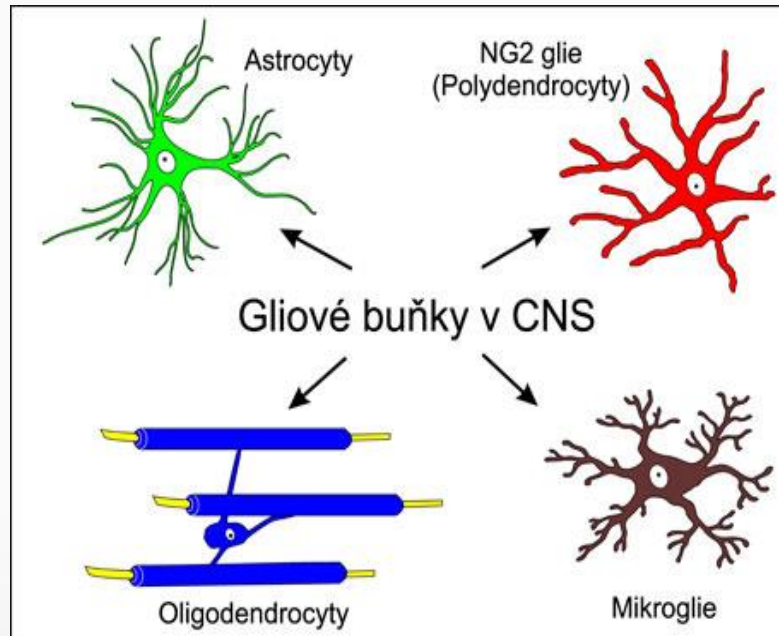
NG2-glie

- někdy zařazovány mezi oligodendrocyty, protože mají stejný původ, ale na základě svých zvláštních vlastností vyčleněny do zvláštní skupiny
- někdy bývají nazývány jako **synantocyty** nebo **polydendrocyty**
- převážně hvězdčité buňky, které se nacházejí v bílé i v šedé hmotě
- nevytvářejí myelin a ve zralé tkáni se z nich vyvíjejí oligodendrocyty
- vytvářejí funkční synapse s neurony a odpovídají na uvolnění neurotransmiterů do synapsí
- stále málo probádané gliové elementy v CNS...

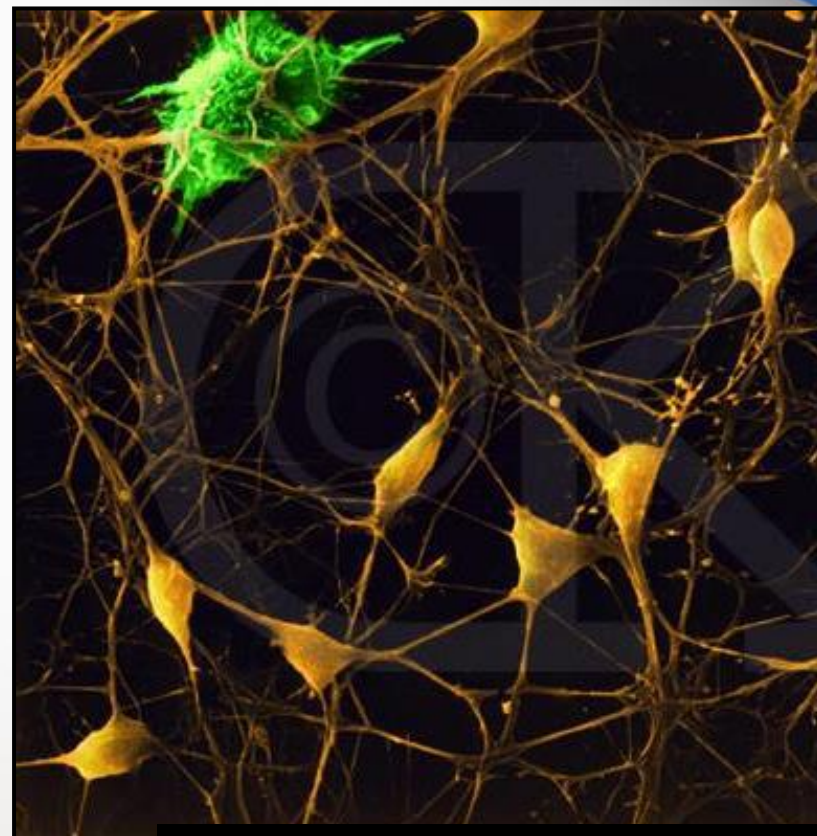
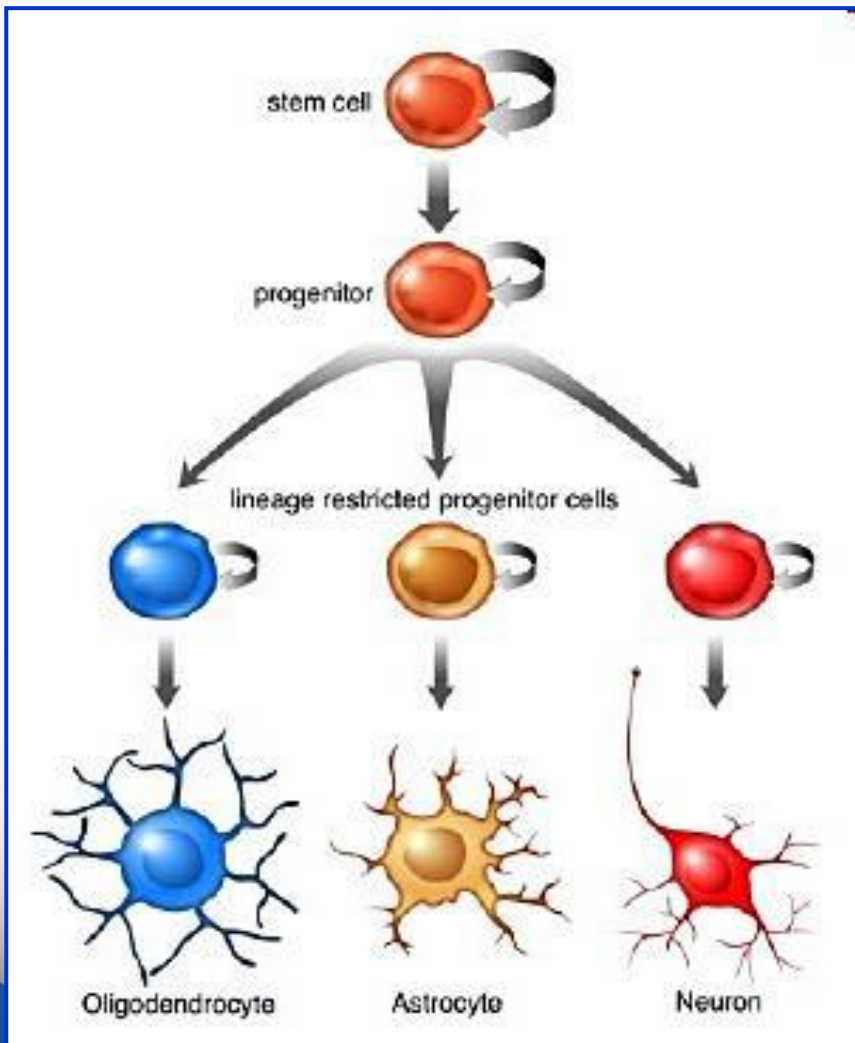
Mikroglie

- jediný typ gliových buněk mezodermového původu (ostatní ektodermálního): makrofágy, které do CNS pronikají ještě před uzavřením hematoencefalické bariéry, kdy se díky svému amébovitému pohybu podél cév a myelinizovaných vláken dostávají do všech oblastí nervové tkáně
- v klidu mají rozvětvené výběžky, ale mohou se zpět měnit na amébovité buňky s velkou schopností migrovat do místa poškození nebo infekce, proliferovat a fagocytovat rozpadlé zbytky tkáně nebo cizorodé částice
- mají receptory pro cytokiny a chemokiny, které modulují jejich pohyblivost a chemotaxi
- mohou se rovněž uplatnit v průběhu vzniku nových synapsí během raného vývoje jedince
- mohou odstranit již nefungující nebo špatně fungující synapse

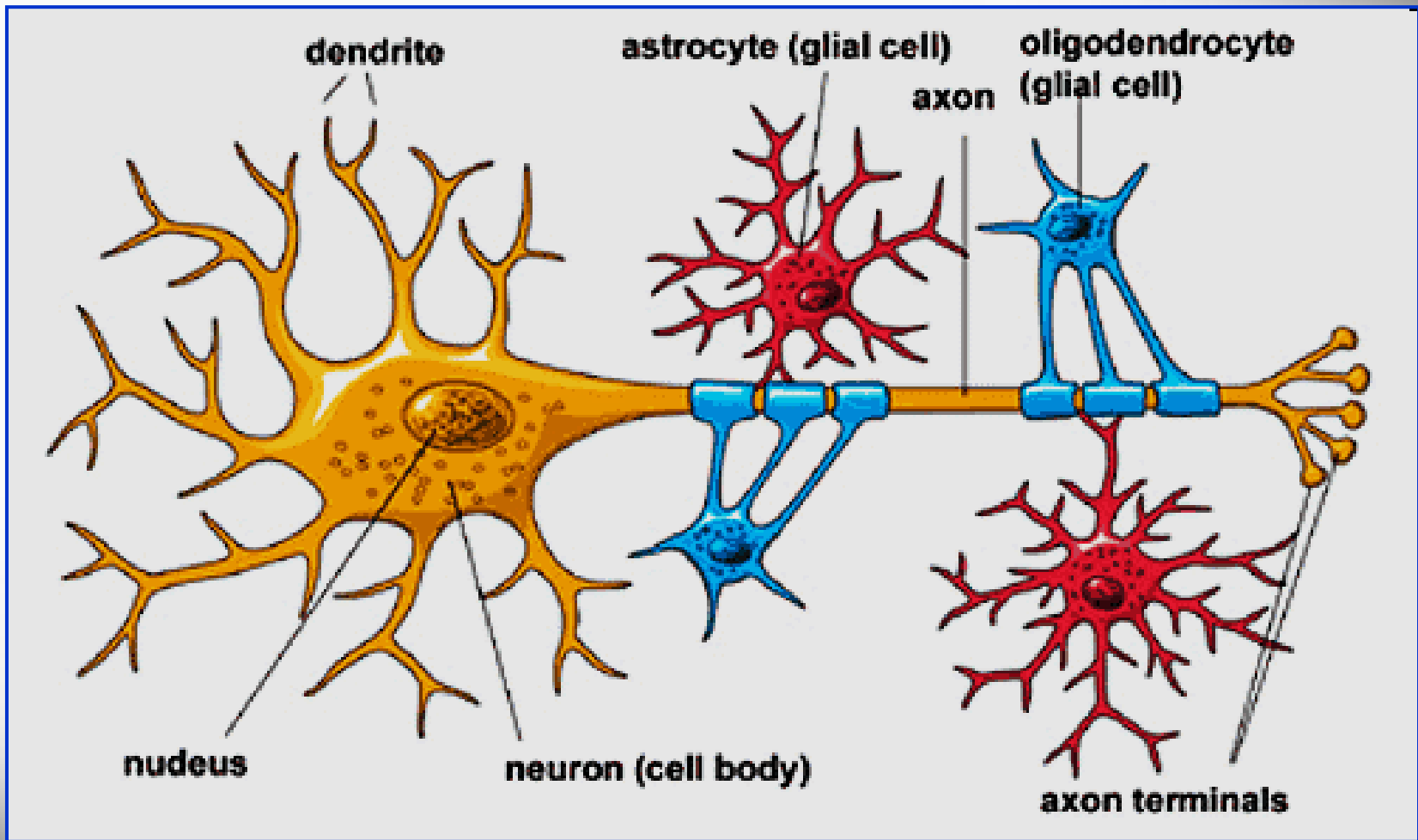
Gliové buňky



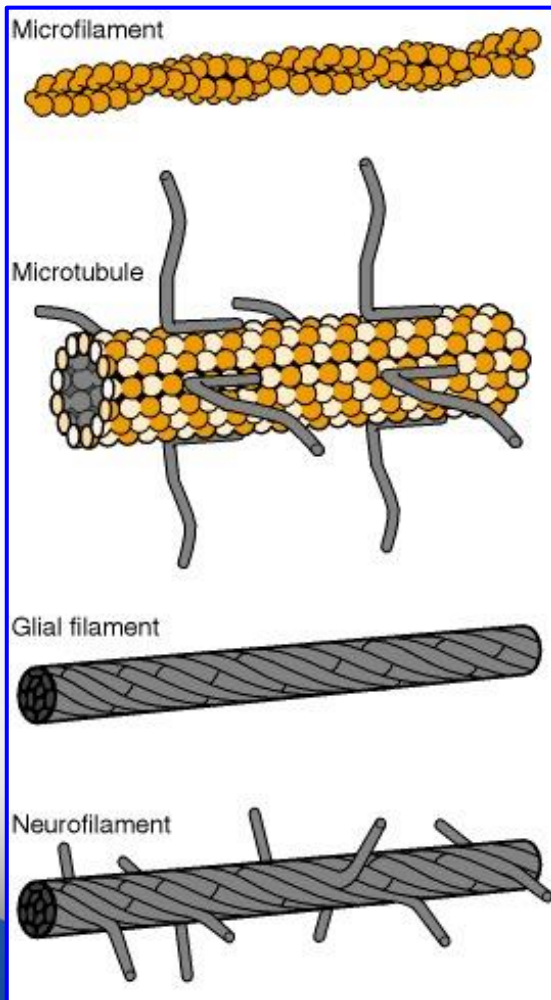
- „Gliové buňky a neurony tvoří jeden, vzájemně neoddělitelný funkční celek. Proto musíme na nervovou tkáň nahlížet jako na složitý organismus, který se skládá z různých typů buněk, a pouze jejich vzájemná spolupráce umožňuje normální fungování mozku a míchy a dokonce zajišťuje takové funkce, jako je naše vědomí.“



neurony / astrocyt



Cytoskelet nervového systému



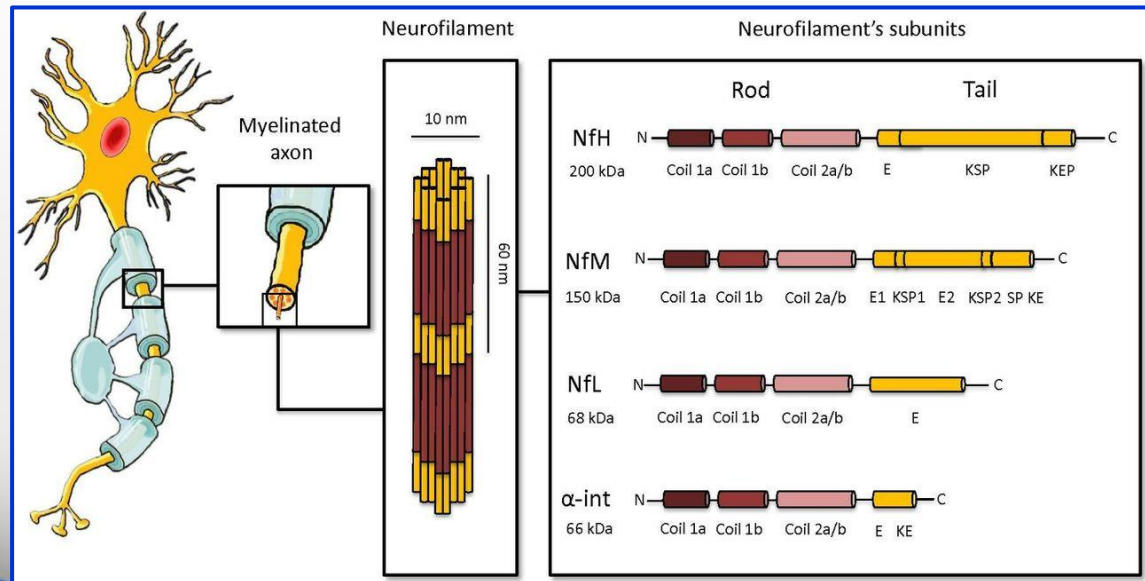
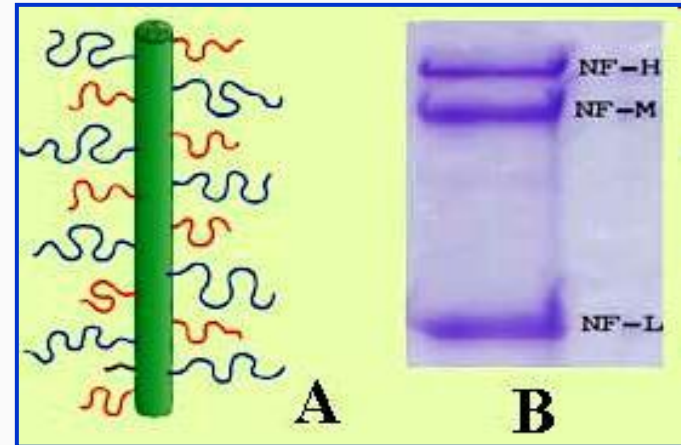
- většina cytoskeletálních proteinů syntetizována v těle neuronu a následně transportována do příslušných kompartmentů
- **mikrofilamenta**
- **mikrotubuly**
 - sestavení spojeno s hydrolýzou ATP (mikrofilamenta) a GTP (mikrotubuly)
- **střední filamenta**
 - sestavují se bez účasti trinukleotidů
 - u gliových buněk jsou tvořena homopolymery bez postranních řetězců
 - neurofilamenta jsou heteropolymery tvořeny třemi typy podjednotek (NFH, NFM a NFL – „high-, medium- and low-molecular-weight“; NFH a NFM mají prodloužený C-konec, který míří do strany a může být silně fosforylovaný
 - málo v dendritech a tělech neuronů, bohatě zastoupena v axonech

Třídění středních filament

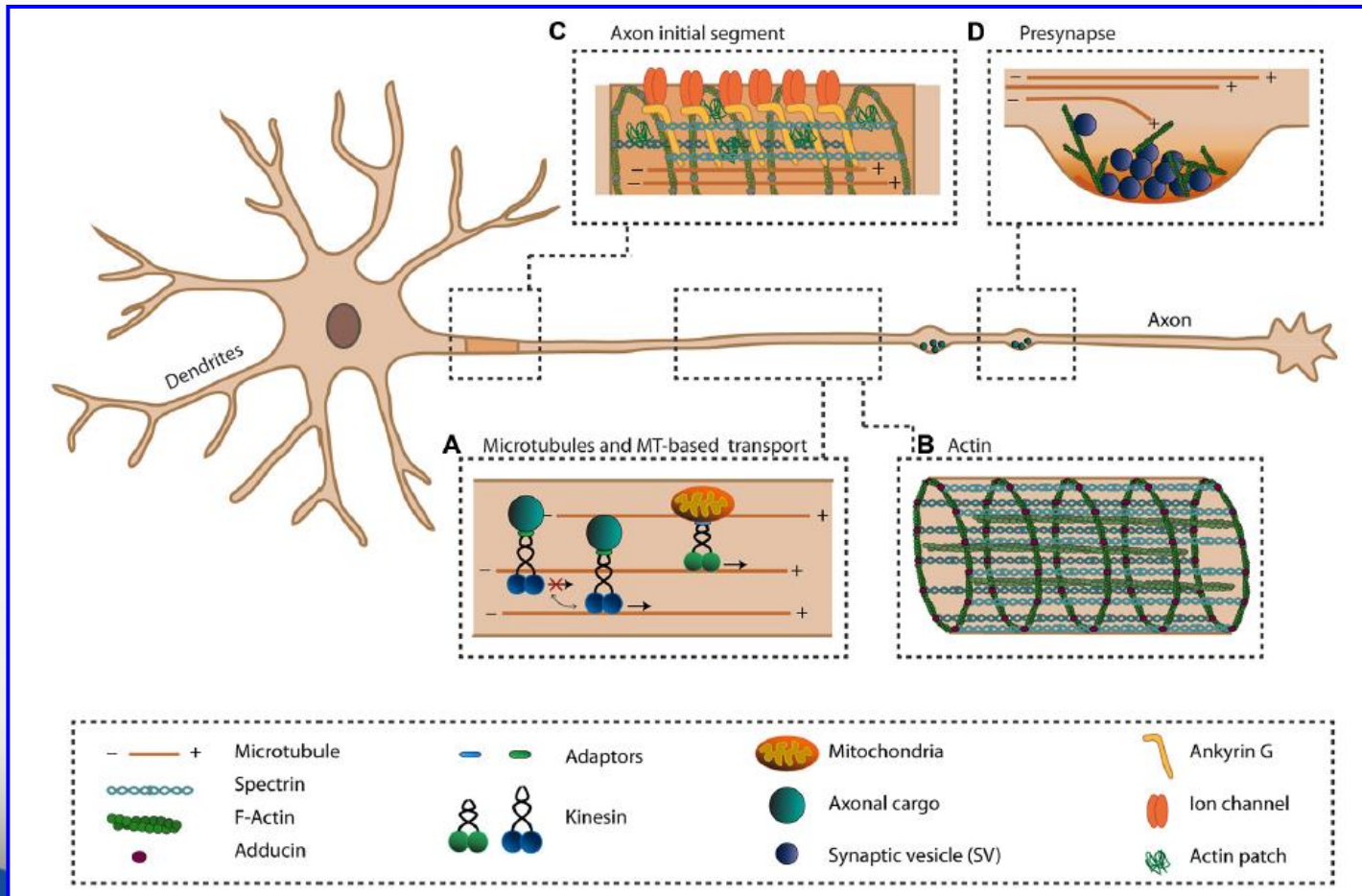
IF Type	Protein		Gene	Mol Wt (kDa)	Primary Cell Types
I	Keratin	K9, 10, 12-20, 23-28, 31-40	<i>KRT9, 10, 12-20, 23-28, 31-40</i>	40 – 57	Epithelial cells
II		K1-8, 71-86	<i>KRT1-8, 71-86</i>	50 – 70	
III	Vimentin		<i>VIM</i>	57	Mesenchymal cells
	Glial Fibrillary Acidic Protein		<i>GFAP</i>	50	Glial cells ←
	Peripherin		<i>PRPH</i>	57	Neurons ←
	Desmin		<i>DES</i>	53	Muscle
	Syncoilin		<i>SYNC</i>	54	Muscle
IV	Neurofilament proteins (NF-L, NF-M & NF-H)		<i>NEFL, NEFM & NEFH</i>	60 – 110	Neurons
	α-internexin		<i>INA</i>	66	Neurons ←
	Synemin		<i>SYNM</i>	>150	Muscle & Neurons
	Nestin		<i>NES</i>	>170	Neural stem/progenitor cells
V	Lamins A, B & C		<i>LMNA, LMNB1 & LMNB2</i>	67 – 70	Nucleus
VI	Filensin		<i>BFSP1</i>	100	Lens
	Phakinin		<i>BFSP2</i>	49	Lens

Typy neurofilament (třídý IV)

- NF-H – 115 kDa, 600 AA
- NF-M – 100 kDa, 500 AA
- NF-L – 60 kDa, 150 AA

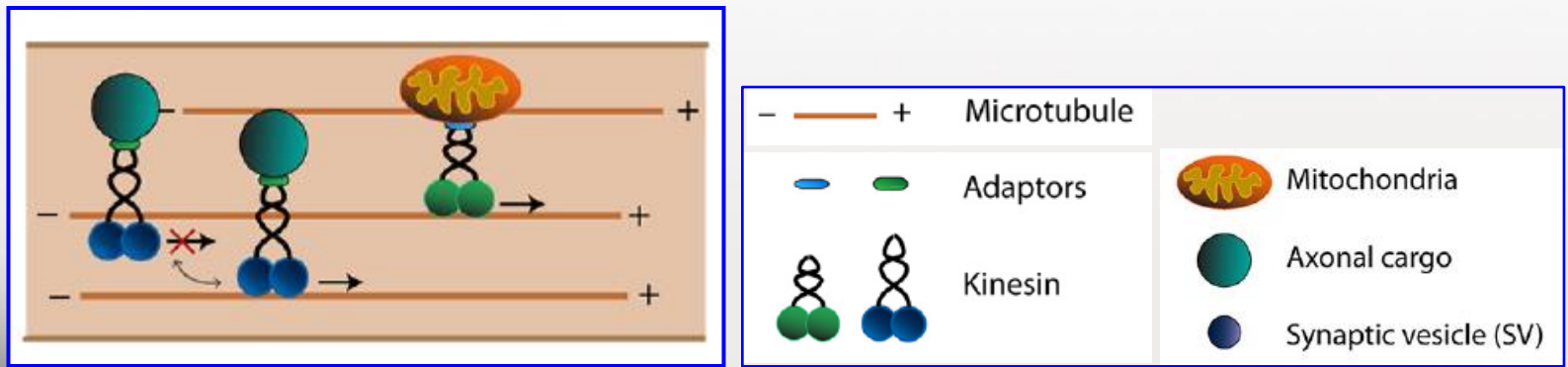


Cytoskelet axonu a struktury specifické pro axon



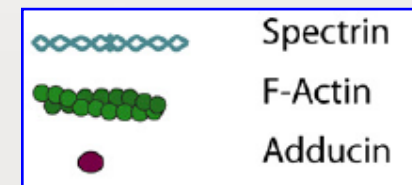
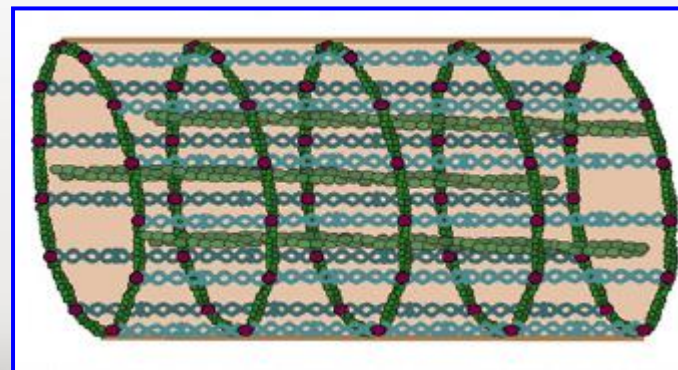
Uspořádání mikrotubulů v axonu

- mikrotubuly v axonech tvoří **unikátní unipolární organizaci**: všechny míří svými plus konci distálním směrem!! (zatímco v dendritech mají smíšenou polaritu!)
- toto unipolární uspořádání má významný dopad na funkci – ovlivňuje specifické třídění „**nákladů**“ (axonální proteiny, synaptické váčky, organely - mitochondrie)



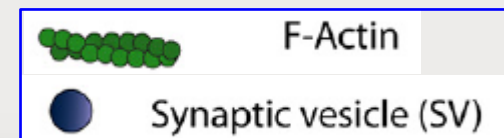
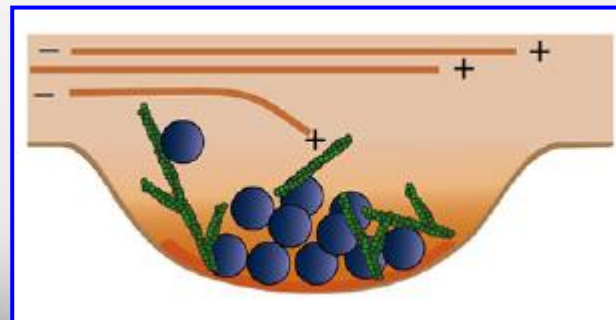
Uspořádání mikrofilament v axonu

- aktin je v axonu uspořádán do pravidelně vzdálených (180-190 nm) prstenců, které pod plasmatickou membránou axon „obalují“
- prstence tvořeny **krátkými aktinovými filamenty**, která jsou stabilizována proteinem **adducinem** a propojena napříč tetramery **spektrinu**
- to dodává axonu elasticitu a mechanickou podporu a pomáhá organizovat molekulární strukturu axonální membrány



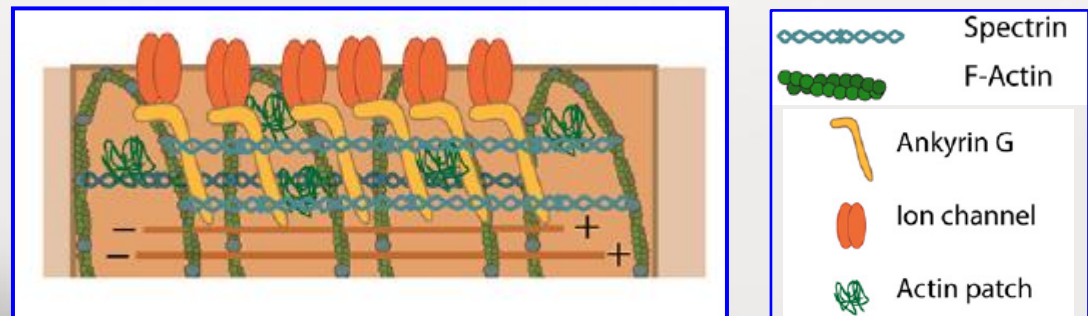
Presynaptická místa

- (i) na koncích větví telodendronu jako tzv. **synaptické knoflíky** a (ii) podél axonů ve ztluštěninách – tzv. **varikosity**
- presynaptická místa spolu s postsynaptickými místy přijímajícího neuronu tvoří faktická komunikační místa mezi neurony
- kritickým krokem synaptického přenosu je uvolnění neurotransmiteru, ke kterému dochází exocytózou **synaptických váčků** na základě (elektrického) akčního potenciálu
- v presynaptických funkcích je kritická účast **aktinu**
- účast mikrotubulů méně jasná, ale zřejmě také nutná



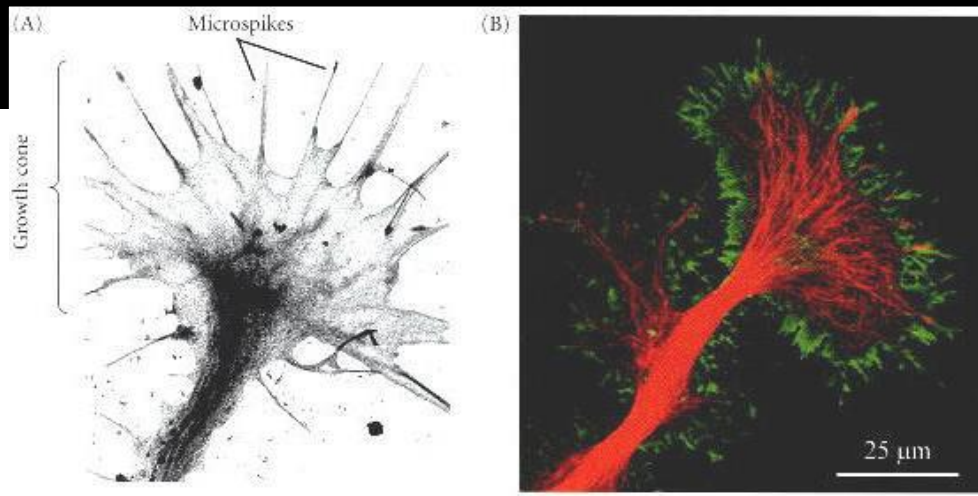
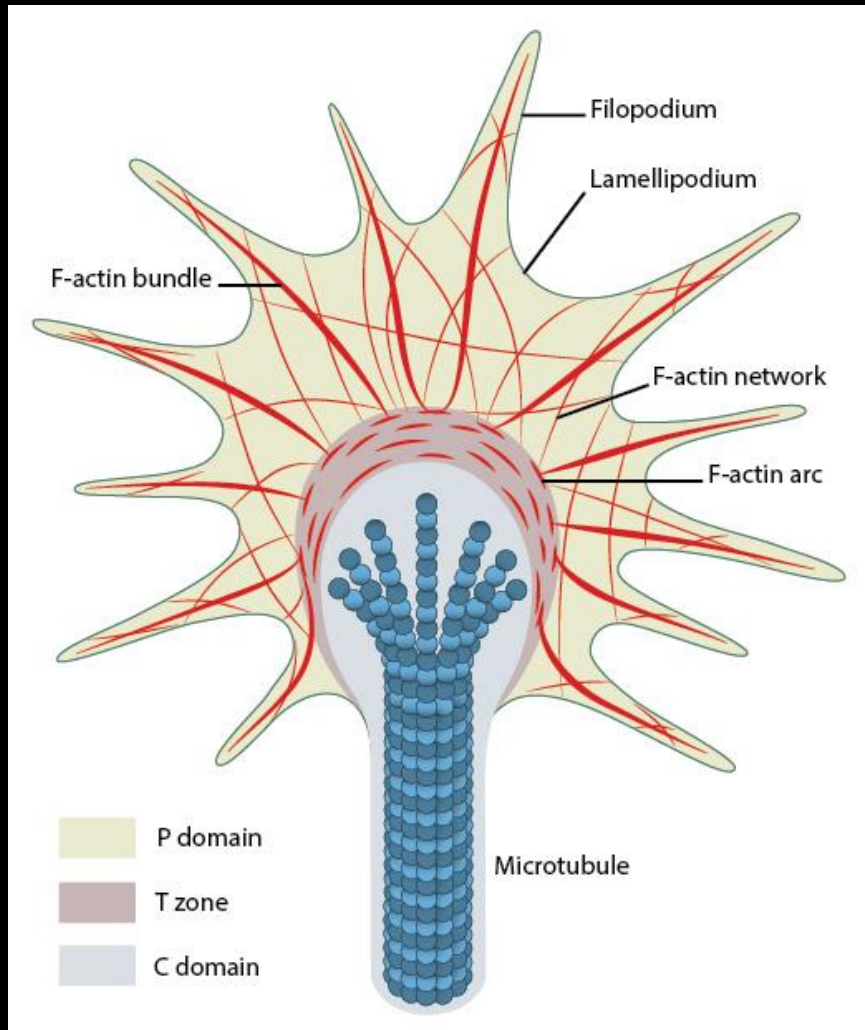
Iniciální segment axonu (*axon initial segment - AIS*)

- proximální část axonu bohatá na iontové kanály, buněčné adhezivní molekuly a cytoskeletální proteiny
- je rozhodující pro vytvoření a šíření akčního potenciálu
- specifické uspořádání cytoskeletu tvoří „filtr“, který rozhoduje o třídění a transportu molekul určených pro axonální (a ne somatodendritický) kompartment
- protein **ankyrin G** (AnkG; tvořící lešení) spojuje transmembránové proteiny a spektrin s aktinem a mikrotubuly: **lešení spolu s cytoskeletem** tvoří pod plasmatickou membránou **hustou síť**, která zajišťuje **funkci AIS**

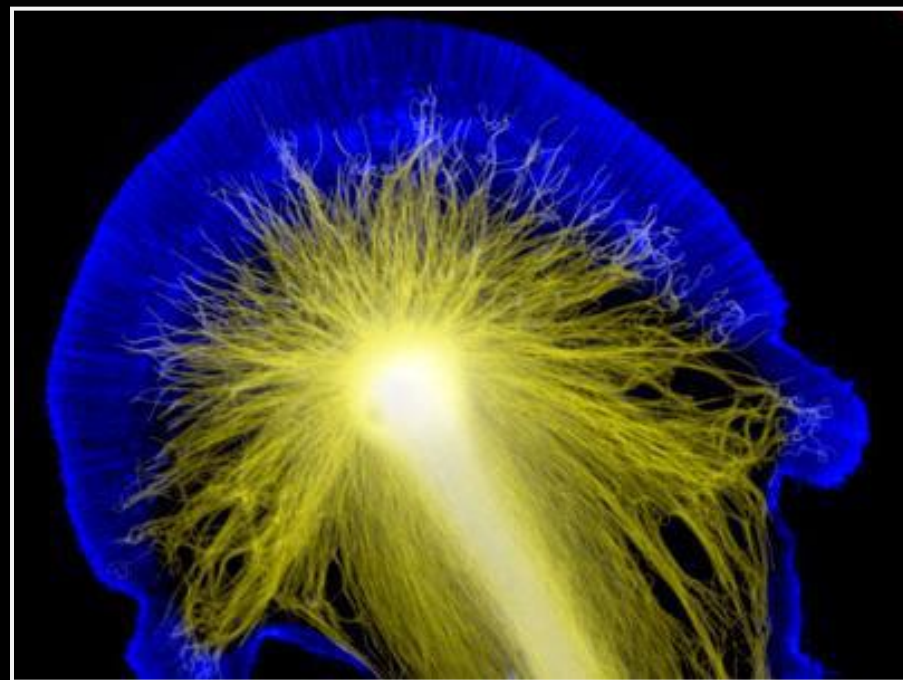


Růstový kužel (konus, *growth cone*)

- struktura na konci axonu zodpovědná za růst, jeho správné směřování a větvení během vývoje
 - 3 části:
 - **periferní (P)** doména: tvořena lamelipodii (svazky) a filopodii (větvené sítě) vyplněnými aktinem ($AF > MT$)
 - **transientní (T)** zóna
 - **centrální (C)** doména: obsahuje mikrotubuly, které směrem k tělu (tzv. **axonální shaft**) více stabilizovány díky posttranslačním modifikacím (detyrosinace, acetylace)
 - 3 fáze růstu:
 1. protahování filopodií a lamelipodií polymerizací aktinu
 2. depolymerizace aktinu na opačné straně, tím vytváření prostoru pro polymerizující MT
 3. stabilizace MT a tím vytváření nového axonálního shaftu
- v místě poškození axonu dojde k přestavbě cytoskeletu, tím k zániku růstového kužele a nemožnosti regenerace



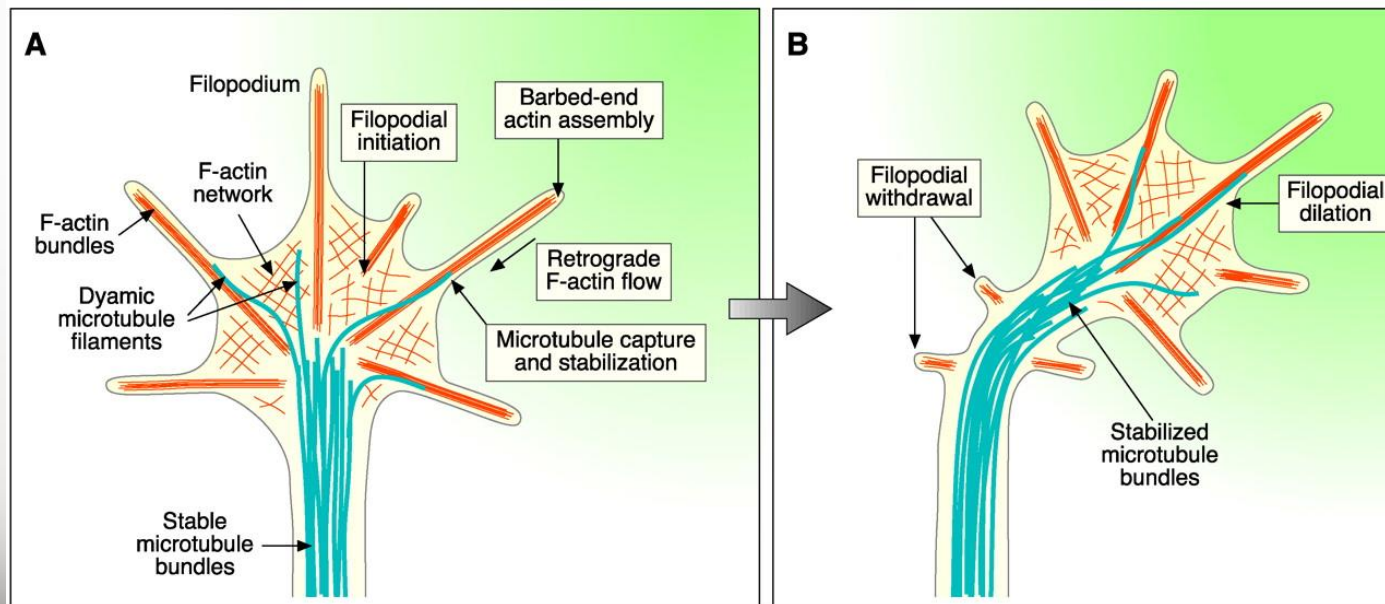
MT / AF



MT / AF

Navádění axonů (pathfinding)

- proces, kterým během vývoje neurony vysílají axony, aby dosáhly na své správné cíle
- axony rostou z růstového kužele



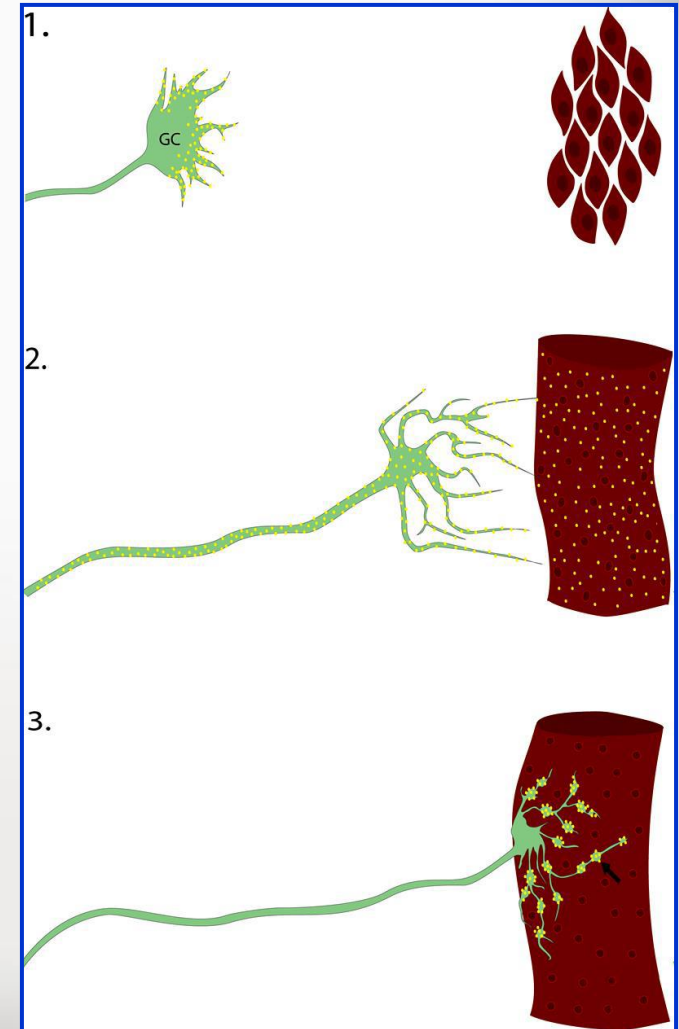
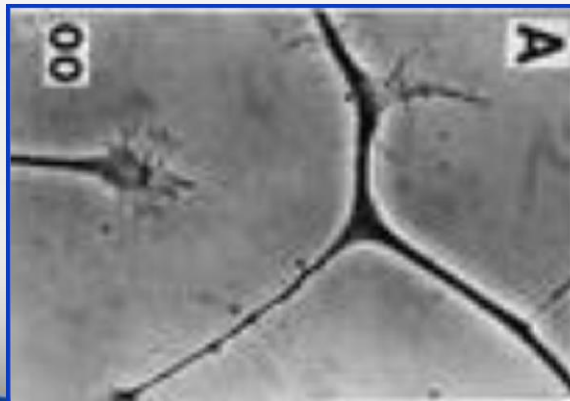
Navádění axonů („axon pathfinding“)

Průběh:

- axony exprimují ve svých konečcích tzv. naváděcí („*guidance*“) receptory a navigují směrem k cílům → hledání buněk v okolí (filopodia dendritů) → signál do axonu → vytváření synapse (synaptické váčky, proteiny a struktury) → sekrece neurotransmiteru axonem → exprese **PSD-95** („*postsynaptic density protein*“) → stabilizace filopodií: exprese neurotransmitterových receptorů → synapse

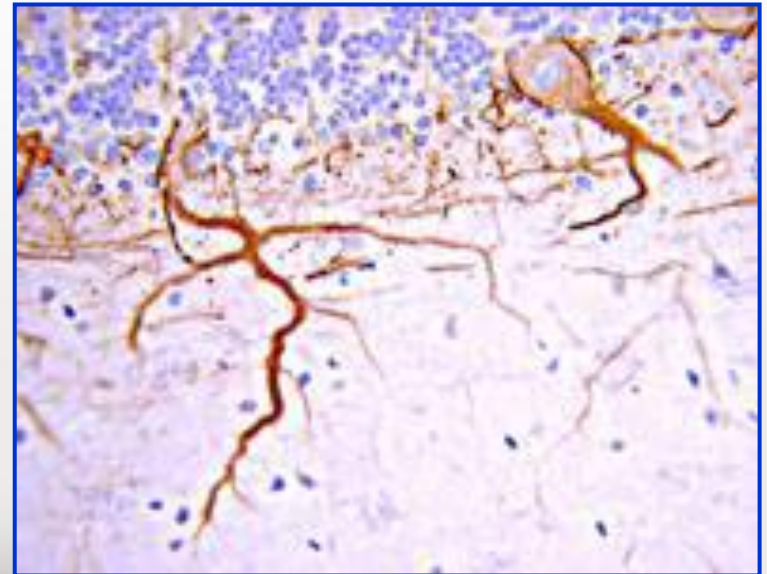
Navádění axonů (pathfinding)

- **neurotrofní faktory** (atraktanty a odpory), např. NGF, netriny, ephriny, semaphoriny, ...
- adheze – **molekuly ECM** (laminin, fibronektin, kolageny,...)
- **N-CAMs** (cell adhesion molecules), zejména IgSF-CAMs a kadheriny



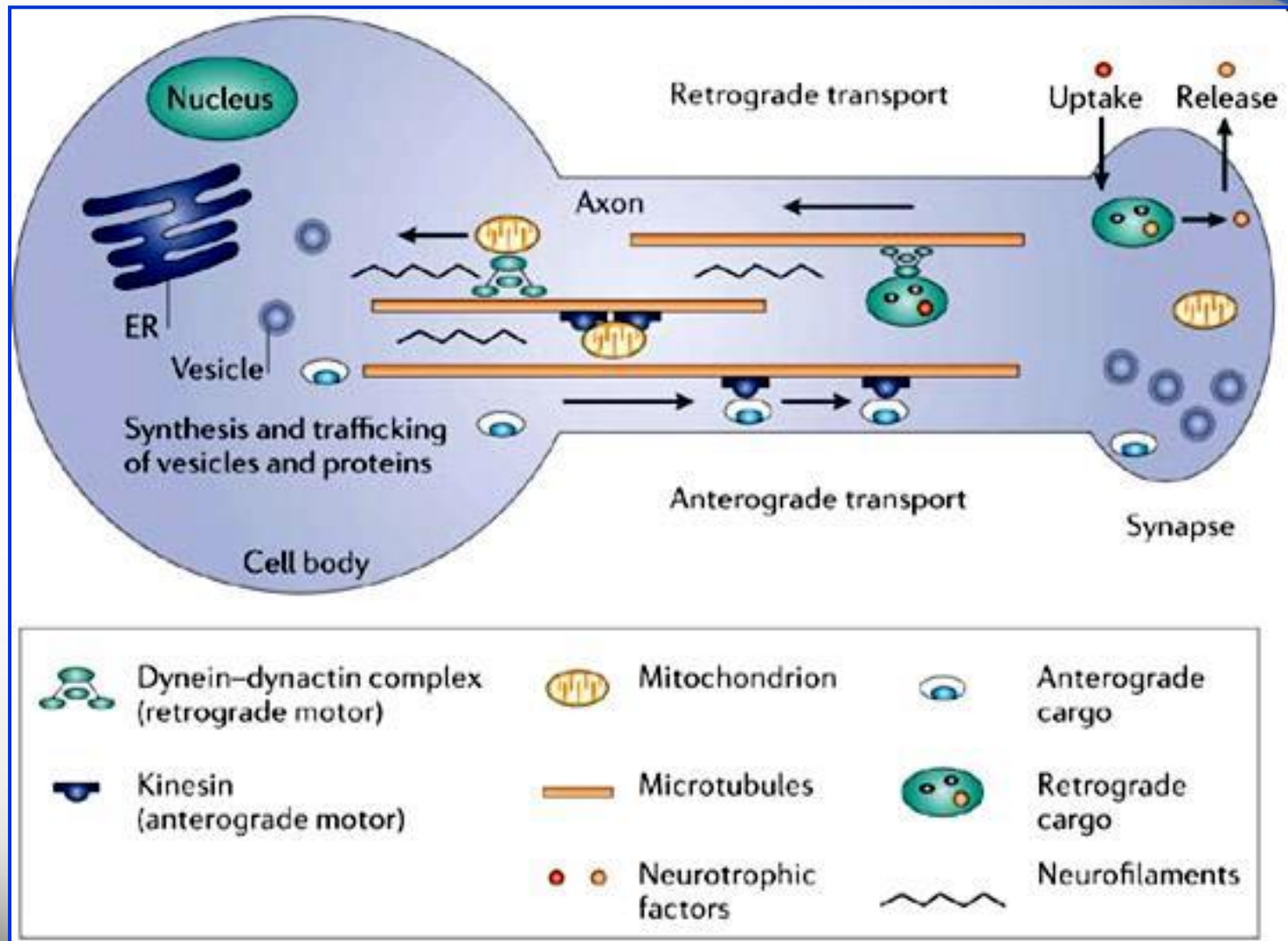
Maturace axonů

- akumulace synapsinu, jeho crosslinking s aktinem
- transport synaptických vezikulů
- neurofilamenta (NF)
 - hustá síť IF především v axonech
 - zvětšení průměru axonů při myelinizaci
 - fosforylace NF kontrolovaná myelinizací



Axonální transport

- **typ A – pomalý** (~ max. 1 mm za den):
polypeptidy asociované s NF a MT
- **typ B – pomalý** (~ max. 2-8 mm za den):
cca 100 polypeptidů, tubulin, aktin a jejich asociované proteiny
- **typ C – pomalý** (cca 7-9 mm za den):
proteiny asociované s AF a MT
- **rychlý** (cca 200-400 mm za den):
podél MT, proteiny asociované s membránou
- **mitochondrie** (cca 50-100 mm za den)
podél MT



Molekulární biologie nervové dráždivosti

Synapse

- specializovaný funkční kontakt mezi membránami dvou buněk, z nichž alespoň jedna je neuron
- funkcí synapse je přenos nervového vzruchu

Synapse

Typy synapsí

- podle zúčastněných prvků:
 - **interneuronální**
 - axo-dendritické, axo-somatické, dendro-dendritické, axo-axonální, somato-dendritické
 - **neuroefektorové**
 - např. nervosvalová ploténka (kontakt mezi axonem a svalovým vláknem)
 - **neuroreceptorové**
 - mezi neuronem a receptorem

Synapse

Typy synapsí

➤ podle druhu přenosu signálu:

- chemické

- u člověka nejčastější; signál je přenášen prostřednictvím mediátoru (neurotransmitteru)

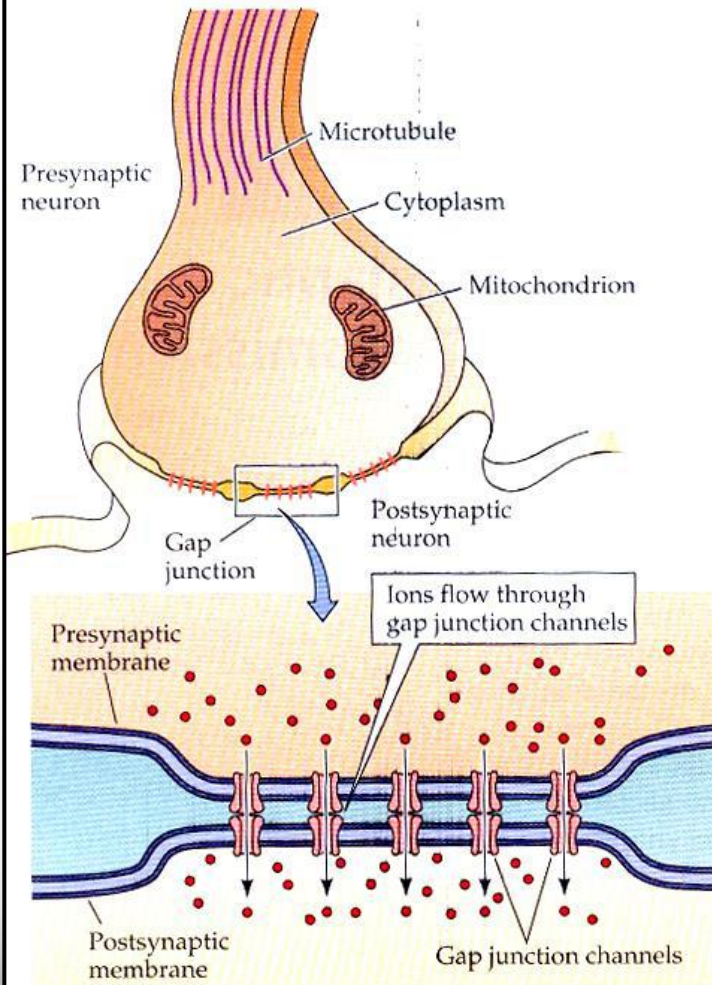
- elektrické

- u člověka spíše vzácné

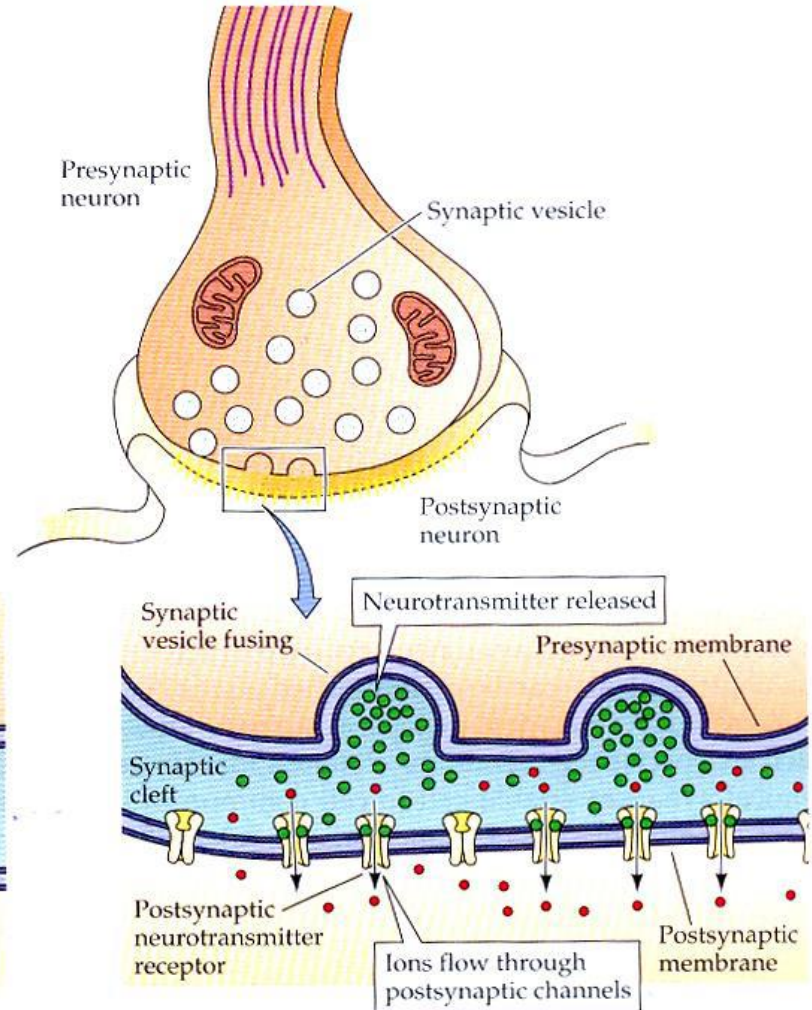
- smíšené

- u nižších živočichů, například u ryb

(A) ELECTRICAL SYNAPSE

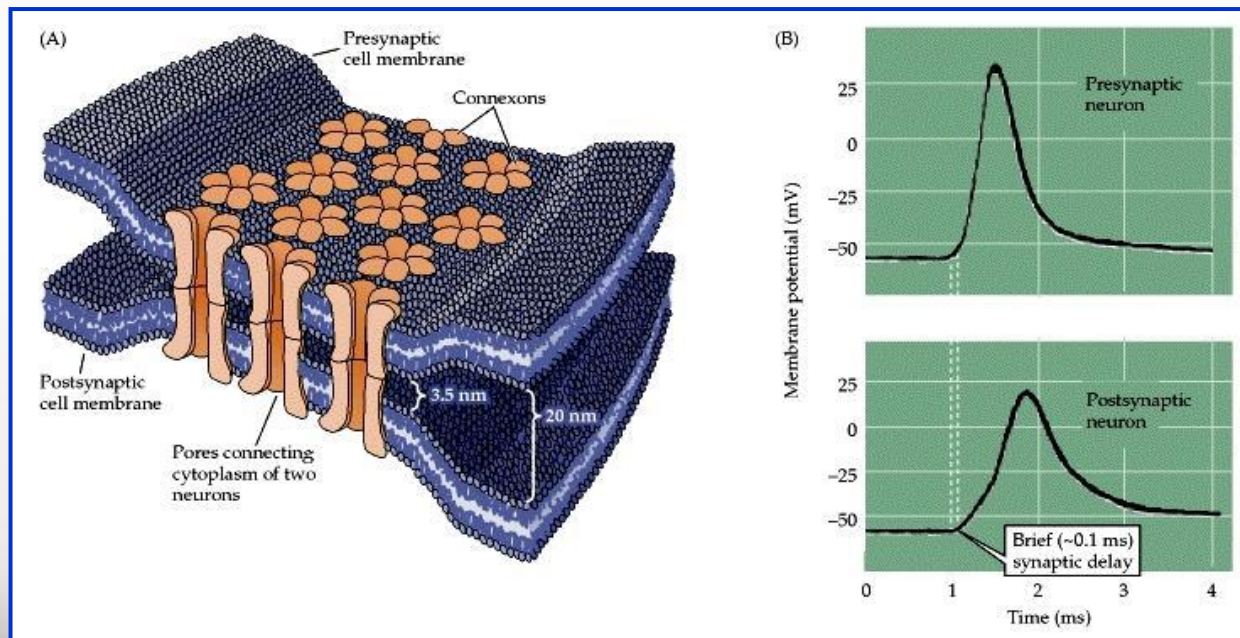


(B) CHEMICAL SYNAPSE



Elektrické synapse

- přímý pasivní tok elektrického proudu (iontů) synchronizující aktivitu skupiny neuronů
- obousměrný tok, extrémně rychlý



- tvořena konexony, složenými ze šesti proteinů - konexinů, které společně vytváří spojení typu mezerových spojů (gap junction)

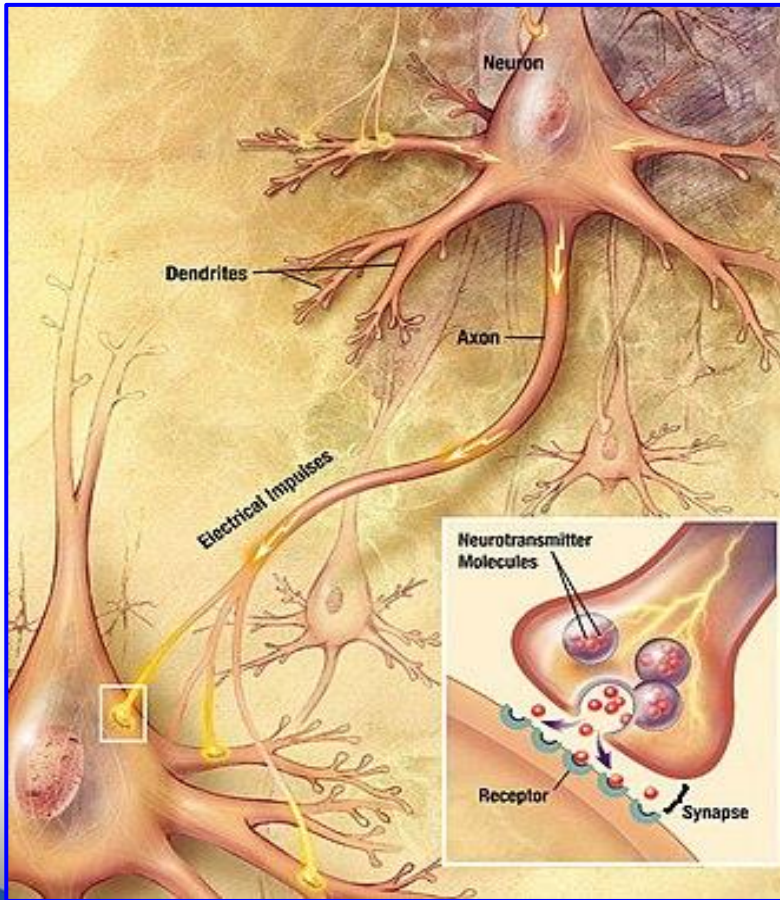
Chemická synapse

- uvolnění neurotransmiteru z jedné buňky → vazba na receptory druhé buňky → depolarizace membrány
- obvykle 1 neuron → 1 typ neurotransmiteru
- časová a prostorová sumace
- přenos informace v jednom směru:
 - axon → dendrit nebo tělo, často synapse axo-axon, mezi těly neuronů nebo mezi dendrity

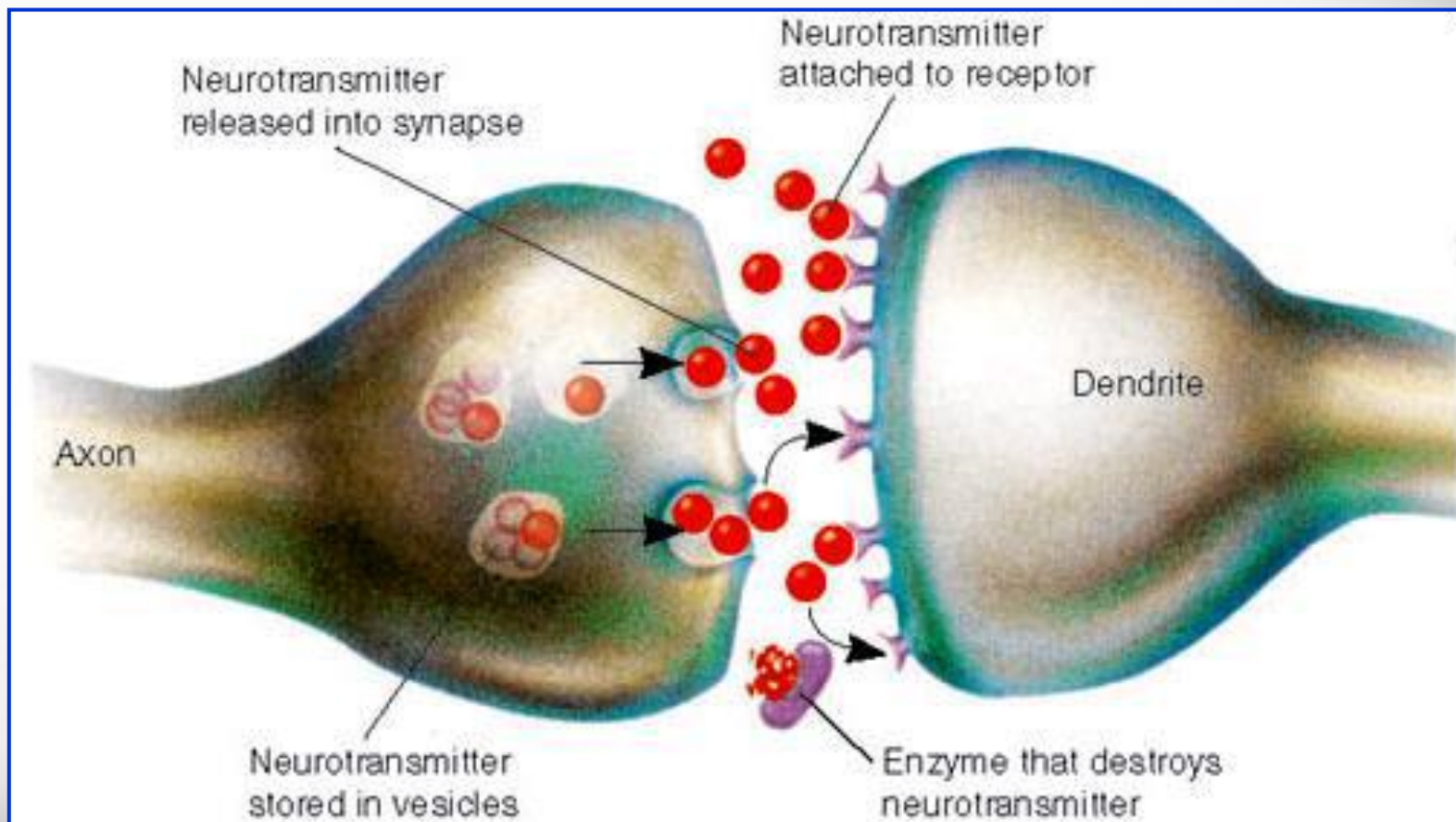
Synapse

- část buněčného obalu neuronu, který uvolňuje neurotransmitter, synaptická štěrbin a část buněčného obalu neuronu, která obsahuje receptory, na které se neurotransmitery váží
- elektrochemická vlna nazývaná **akční potenciál** je přenášena podél axonu → když dorazí k synapsi, vyvolá uvolnění molekul **neurotransmiteru**, které se následně naváží na druhé straně štěrbin na specializované molekuly – **receptory** a dojde k přenosu akčního potenciálu na sousední neuron
- mozek člověka obsahuje stovky miliard buněk (nervových a gliových) a ke každé nervové buňce (neuronu) přísluší 20-1000 synapsí
- v současnosti je ve výpočetní neurovědě považována synapse za **"jednotku" mozku** - lidský mozek jich obsahuje pravděpodobně triliony

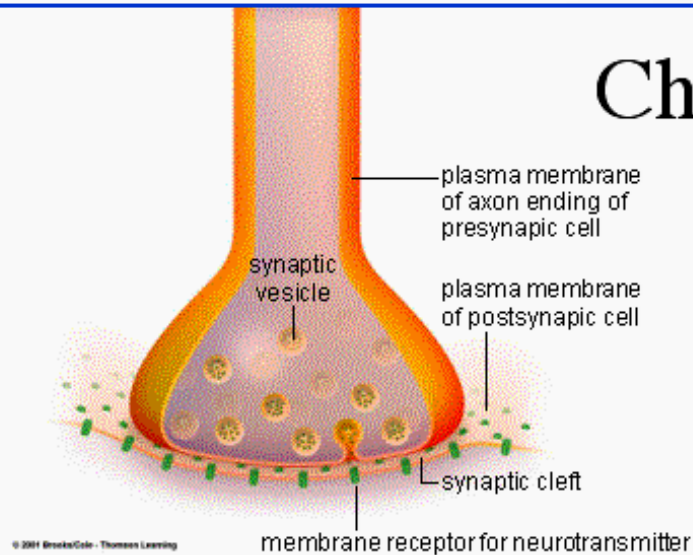
Základní schéma synapse



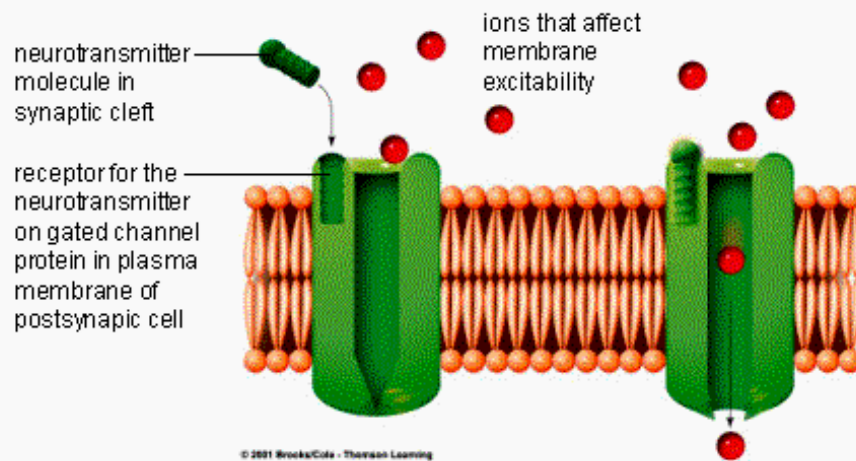
- elektrochemická vlna nazývaná **akční potenciál** je přenášena podél axonu
- když dorazí k synapsi, vyvolá uvolnění molekul **neurotransmiteru**
- ten se naváže na druhé straně štěrbině na specializované molekuly – **receptory**
- vazba na receptory vede ke změně membránového potenciálu cílových buněk a způsobí „odpálení“ akčního potenciálu
- neurotransmitter je rychle odstraněn



Chemical Synapse

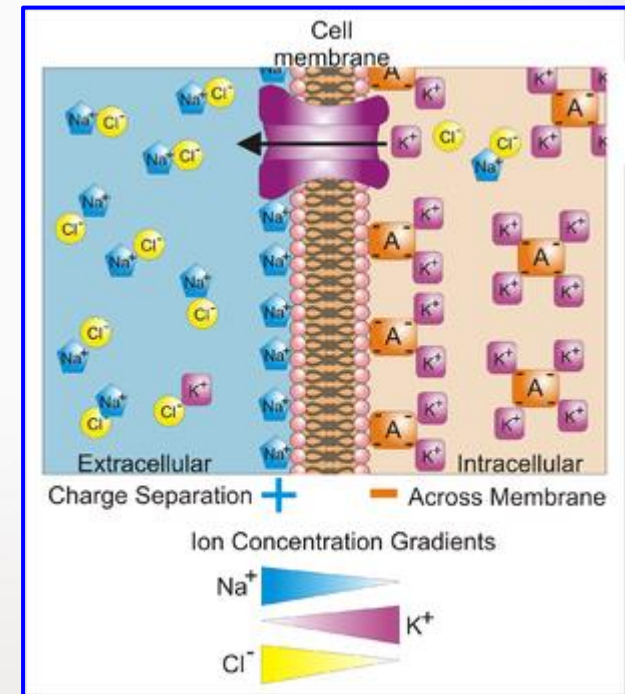


Gap between the terminal ending of an axon and the input zone of another cell



Klidový membránový potenciál

- na klidové PM existuje elektrické napětí dané nerovnoměrným rozdělením iontů uvnitř a vně buňky: koncentrace K^+ asi 10x vyšší uvnitř buňky, naopak koncentrace Na^+ a Cl^- vyšší vně buňky
- tento nepoměr udržován pomocí **Na^+/K^+ ATPázy**
- v klidu je PM propustná pro K^+ , ale nepropustná pro Na^+ a Cl^-
- K^+ volně difunduje z buňky z buňky po koncentračním spádu, což vytváří záporný elektrický potenciál (-50 až -90 mV) na vnitřní straně PM



Akční potenciál (nervový impuls)

- neuron je aktivován **signálem**, obvykle z jiného neuronu
- to způsobí náhlou **místní depolarizaci PM**, tj. změnou membránového potenciálu na méně zápornou hodnotu
- to vede k **otevření sodných kanálů** a vstup Na^+ iontů do buňky po koncentračním i elektrickém gradientu, což rychle sníží membránový potenciál a to vyvolá **akční potenciál**
- rychle následuje inaktivace, tj. uzavření sodných kanálů a návrat potenciálu ke klidovým hodnotám (**repolarizace**)
- akční signál se šíří axonem do presynaptického zakončení axonu, kde umožní otevření vápníkových kanálů a příliv **Ca^{2+}** iontů
- vysoká koncentrace Ca^{2+} iontů vede k interakci PM v presynaptické oblasti s membránami synaptických vezikul → jejich splynutí → vylití obsahu do synaptické štěrbině →...

Synaptické vezikly

- derivovány z GA nebo ER-odvozených endosomů
- malé (50 nm) (SV):
 - acetylcholin, glutamát, GABA (kyselina γ -aminomáselná), glycin
 - zásobní pool – vazba na AF, membrane pool
- velké (100nm) (LV):
 - distální lokalizace
 - katecholaminy a rozpustné peptidy
- sekrece neurotransmiteru → fúze váčku s PM → po sekreci endocytóza veziklů, SV znovu naplněny v terminálu, LV zpět do GA a tam recyklace

Vesicle docking

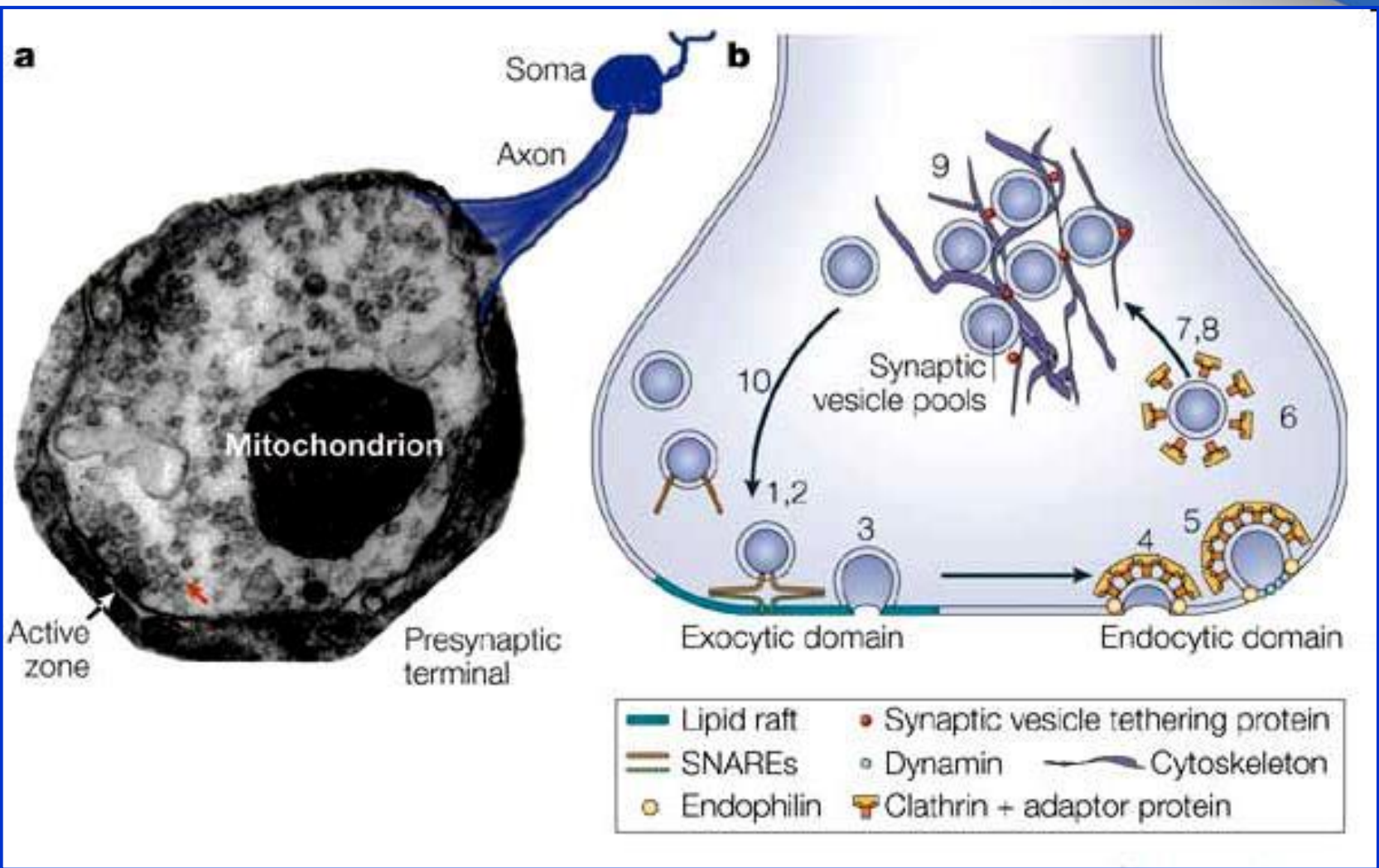
- přesun váčků do aktivní zóny a uchycení k cytoplazmatické membráně
- **synapsiny** = proteiny s reverzibilní vazbou na synaptické vezikly a AF („zásobní pool“); jejich vazba na SV/aktin ovlivněna fosforylací PKA (→ uvolnění SV... fúze s membránou a exocytóza)
- proteiny **Bassoon** a **Piccolo** = lešení
- **rabphillin** – interakce s AF
- **Munc-13** – vazba Ca^{2+} a diacylglycerolu
- **Rab3 (GTPáza)** – disociace při uvolnění váčku z poolu

Fúze synaptických veziklů s PM

- pouze část dokovaných veziklů fúzuje
- **SNARE komplex** – receptor pro **SNAP proteiny** (*synaptosomal nerve-associated protein*) (syntaxin^{PM}, synaptobrevin^{SV}, SNAP-25)
 - botulotoxiny → štěpení SNARE → blokování sekrece neurotransmiterů → paralýza, smrt
- regulace exocytózy: **synaptotagmin**

Recyklace veziklů

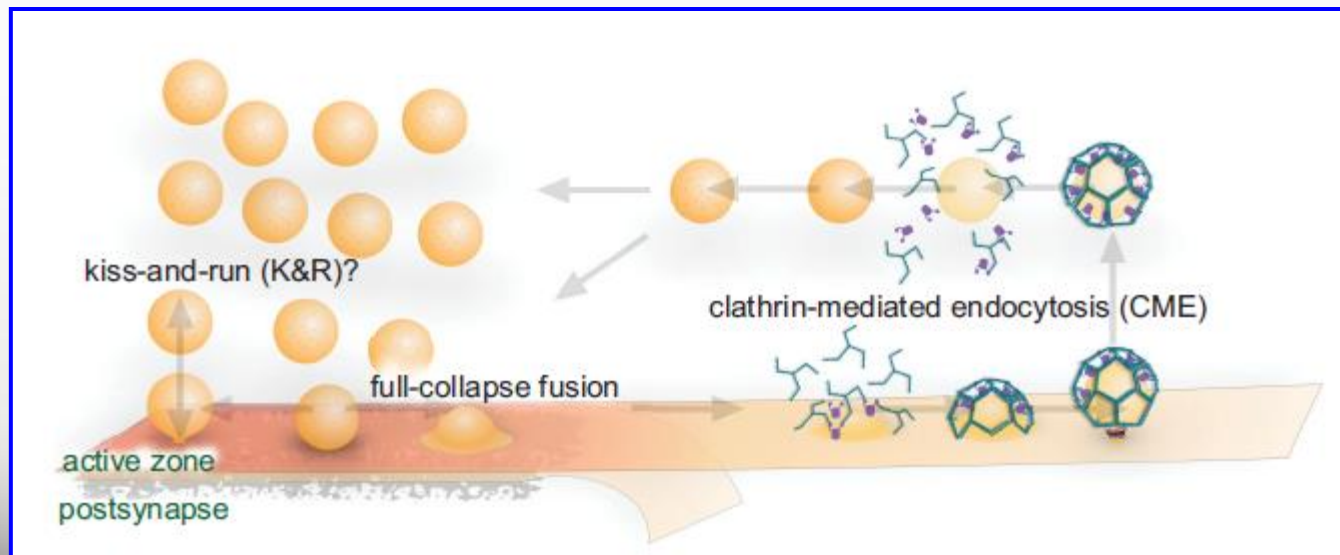
- **clathrin** + další asociované proteiny (auxilin, dynemin), transportérové proteiny pro transport do cytoplazmy
- **vesicle loading** (naplnění neurotransmitery)



Recyklace synaptických váčků

Dva modely:

- „**kiss-and-run**“ - vytvoření transientního fúzního póru, uvolnění pouze části vezikulárního obsahu a recyklace vezikulu
- „**kiss-and-stay**“ - uvolnění celého obsahu („full-collapse fusion“), následované endocytózou zprostředkovanou clathrinem (CME)



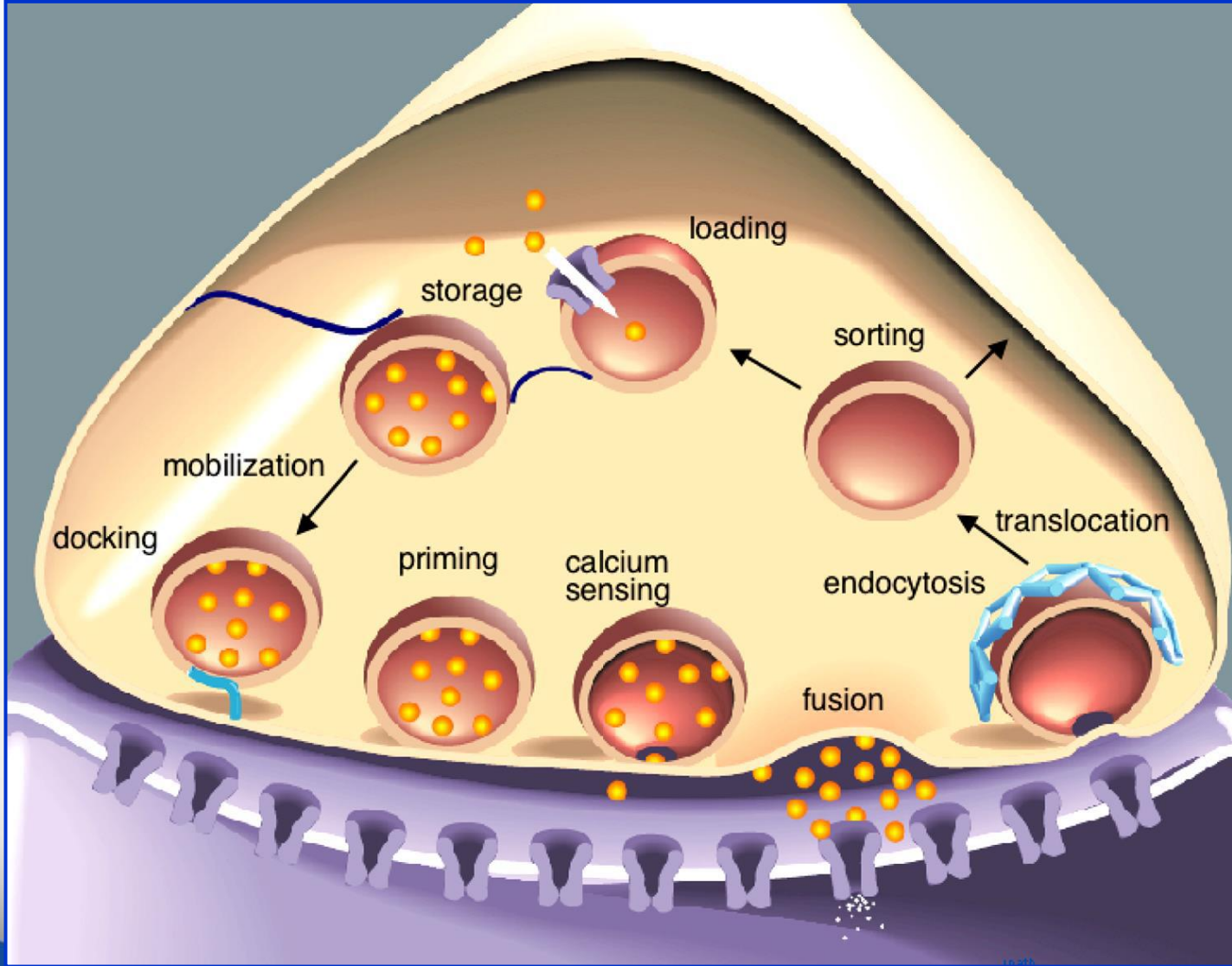
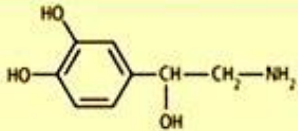
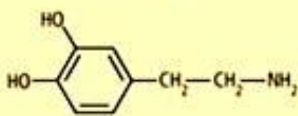
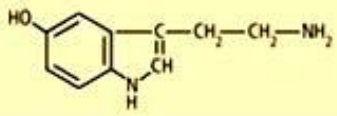
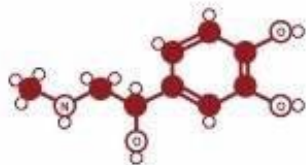


Table 48.1 Major Neurotransmitters

Neurotransmitter	Structure	Functional Class	Secretion Sites
Acetylcholine	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+-[\text{CH}_3]_3$	Excitatory to vertebrate skeletal muscles; excitatory or inhibitory at other sites	CNS; PNS; vertebrate neuromuscular junction
Biogenic Amines			
Norepinephrine		Excitatory or inhibitory	CNS; PNS
Dopamine		Generally excitatory; may be inhibitory at some sites	CNS; PNS
Serotonin		Generally inhibitory	CNS
Amino Acids			
GABA (gamma aminobutyric acid)	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Inhibitory	CNS; invertebrate neuromuscular junction
Glycine	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Inhibitory	CNS
Glutamate	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Excitatory	CNS; invertebrate neuromuscular junction
Aspartate	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Excitatory	CNS
Neuropeptides (a very diverse group, only two of which are shown)			
Substance P	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met	Excitatory	CNS; PNS
Met-enkephalin (an endorphin)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	Generally inhibitory	CNS

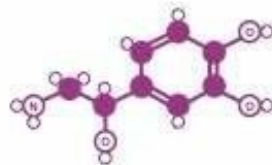
Struktura některých neurotransmiterů

ADRENALINE



Fight or flight neurotransmitter

NORADRENALINE



Concentration neurotransmitter

DOPAMINE



Pleasure neurotransmitter

SEROTONIN



Mood neurotransmitter

GABA



Calming neurotransmitter

ACETYLCHOLINE



Learning neurotransmitter

GLUTAMATE



Memory neurotransmitter

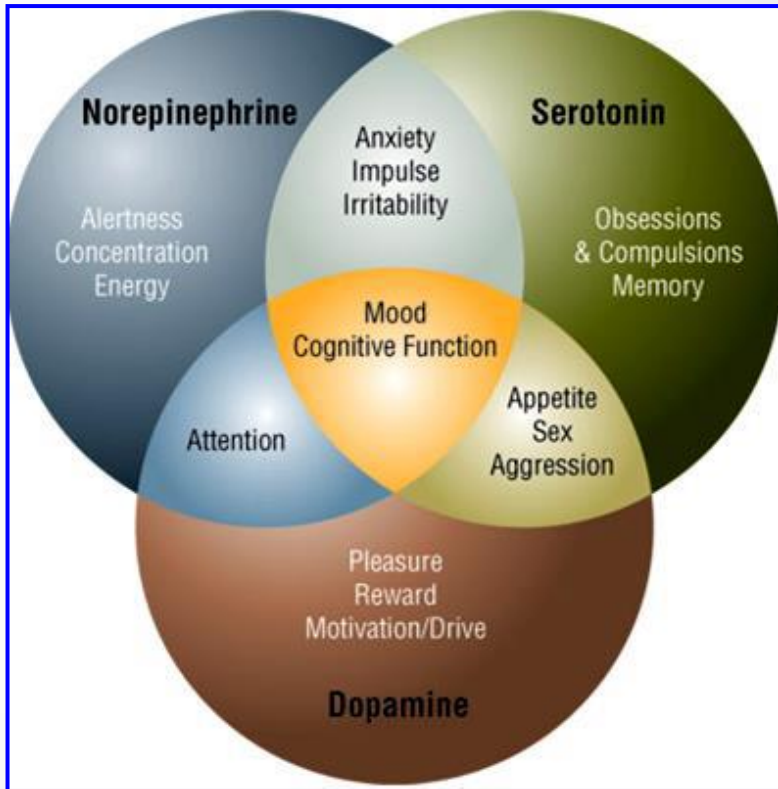
ENDORPHINS



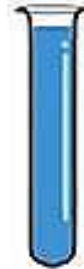
Euphoria neurotransmitter

Funkce některých neurotransmiterů

- **adrenalin** – funguje hlavně jako hormon vylučovaný dřením nadledvin, někdy využíván i jako neurotransmitter
- **noradrenalin** – naopak funguje hlavně jako neurotransmitter a jen příležitostně i jako hormon
- **dopamin** - odpovědný hlavně za pocity štěstí, ale zapojen také do řízení pohybu
- **serotonin** - přispívá k pocitům pohody a štěstí
- **GABA** – inhibuje degeneraci neuronů v CNS; vysoké hladiny zvyšují soustředění, nízké hladiny vyvolávají úzkost a strach
- **acetylcholin** – zapojen v mozku do procesů přemýšlení, učení a paměti
- **kyselina glutamová** - nejběžnější neurotransmitter v mozku
- **endorfiny** - jejich vyplavení je spojeno s pocity euforie a snížením bolesti (přirození „zabíječi bolesti“ těla)



Schizophrenia



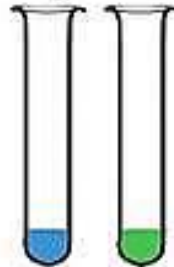
Anxiety



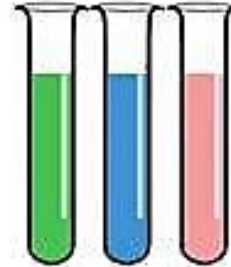
Happiness



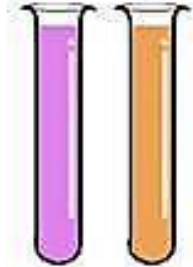
Depression



Love



Fight or Flight



They rule our lives

- Key:
- Dopamine
 - Serotonin
 - Oxytocin
 - Norepinephrine
 - Epinephrine

Postsynaptické receptory

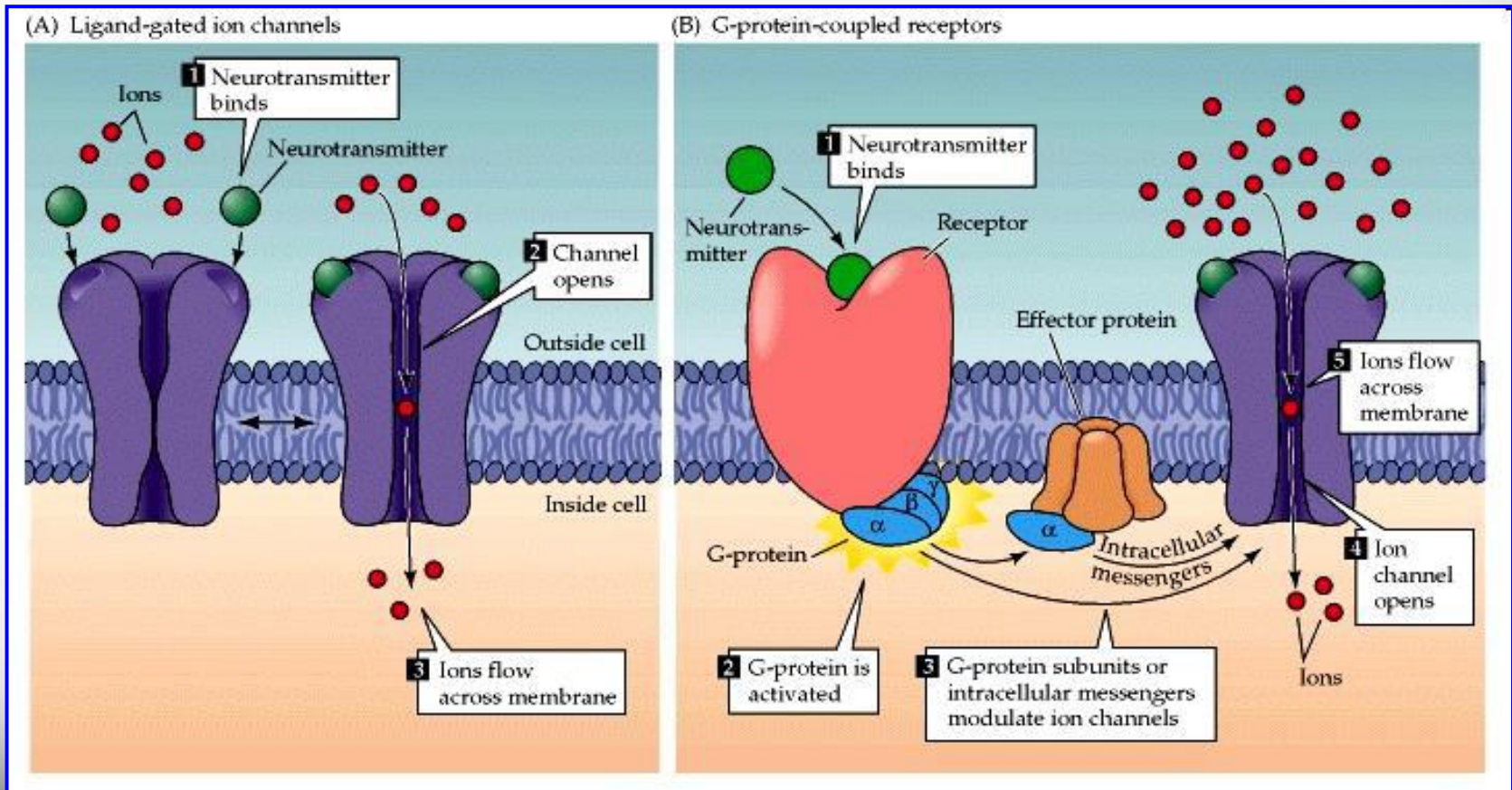
1) Ionotropní receptory

- přímo spojené s iontovými kanály
- 2 funkční domény:
 - extracelulární – interakce s neurotransmitery
 - membránová – vytváří iontový kanál

2) Metabotropní receptory

- pohyb iontů realizován přes jeden nebo více metabolických kroků
- ovlivnění iontových kanálů prostřednictvím G-proteinů

Typy postsynaptických receptorů

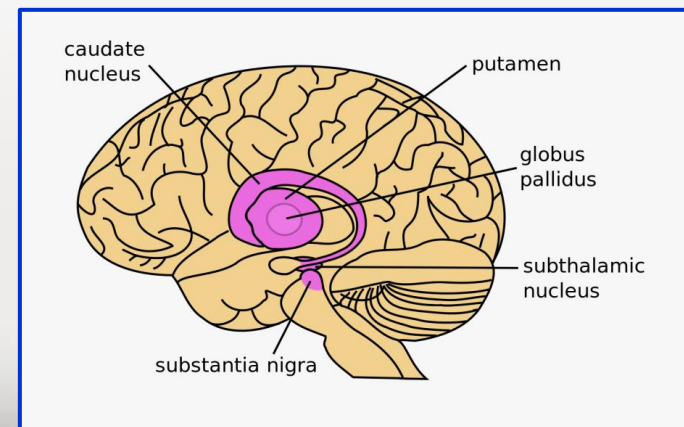


Molekulární patologie nervové soustavy



Parkinsonova choroba

- nástup příznaků kolem 60 let, incidence 1 : 500
- chvění rukou, třes končetin, ztuhlost kloubů, neschopnost ovlivnit pohyb
- **eliminace dopaminergních neuronů** (úbytek nervových buněk produkujících dopamin v oblasti *substantia nigra pars compacta*) → deficit dopaminu → podávání prekursorů

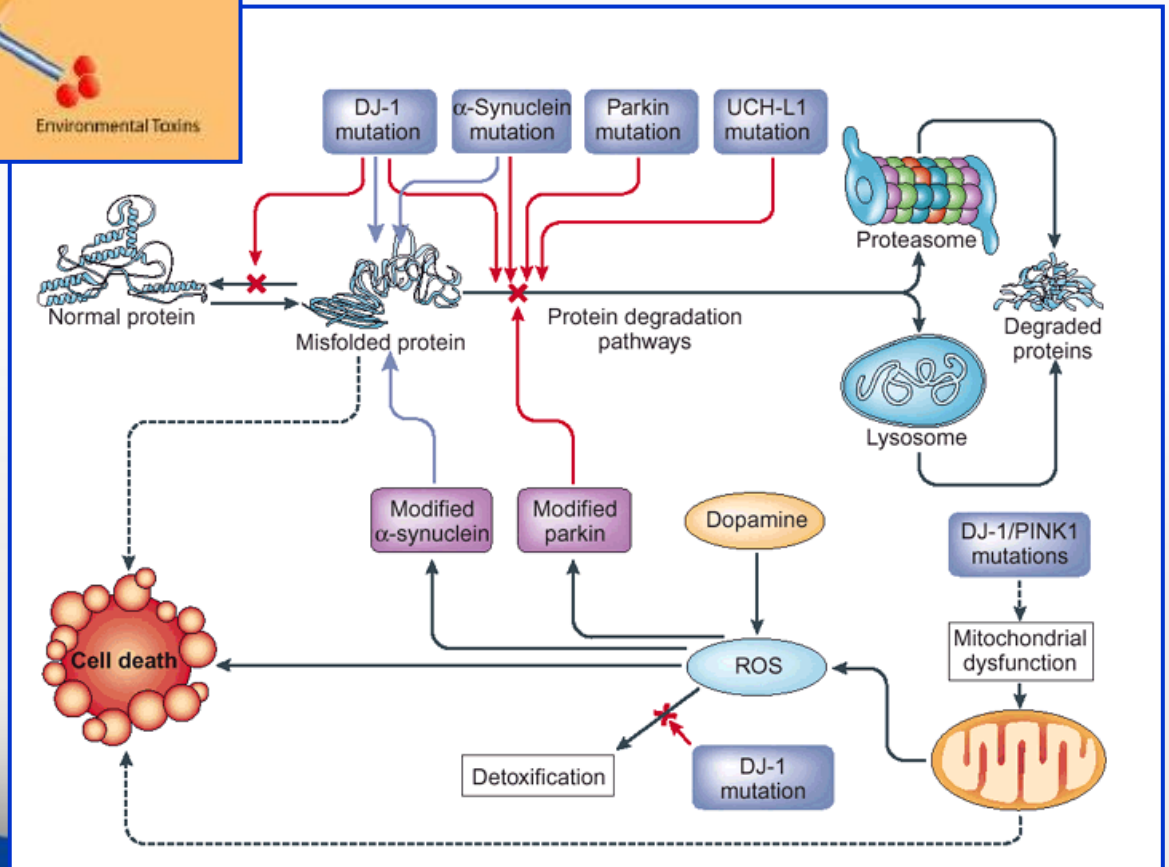
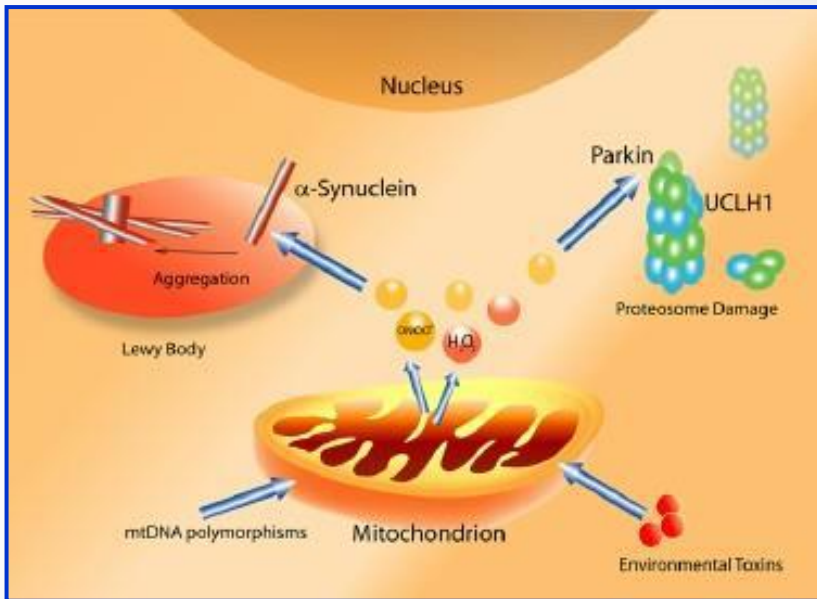




Parkinsonova choroba

Příčiny:

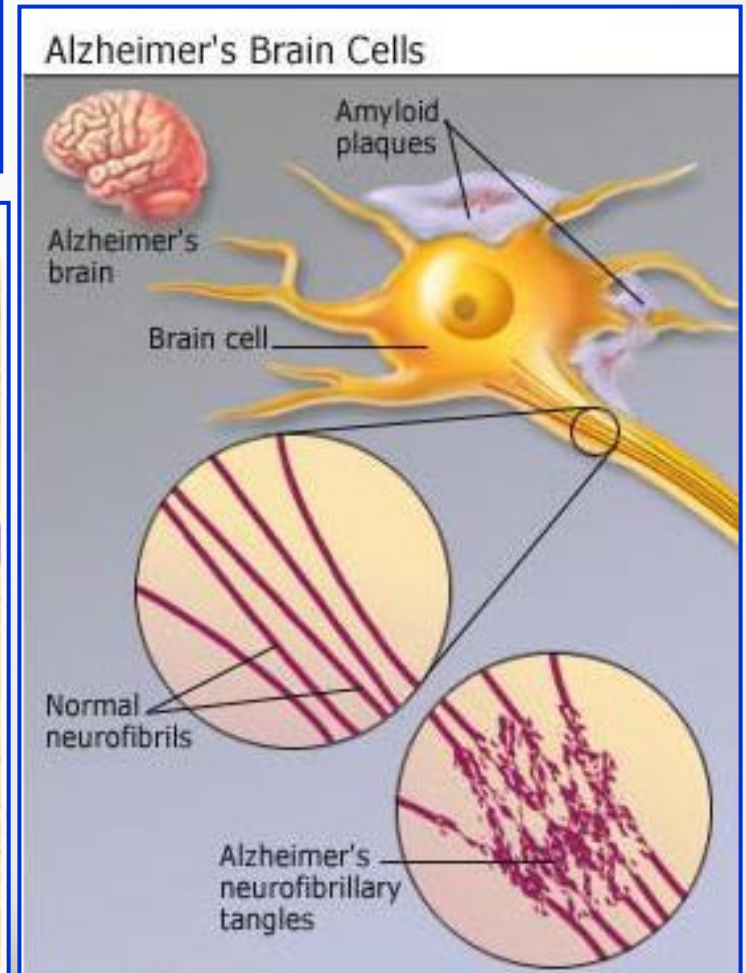
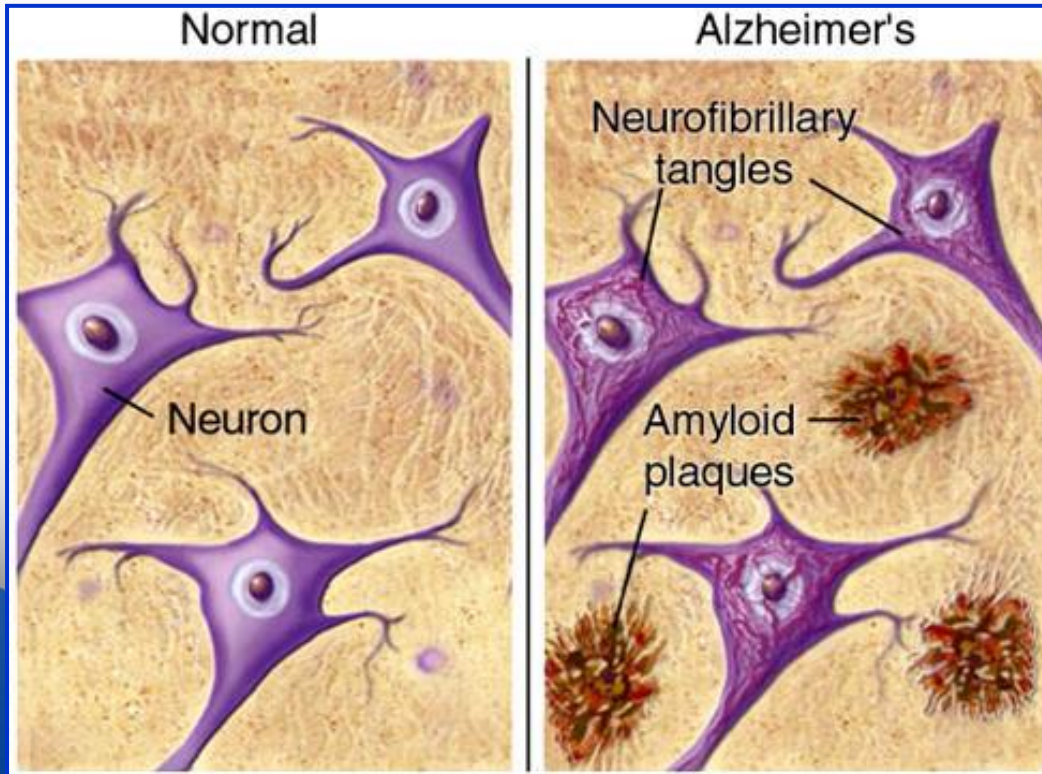
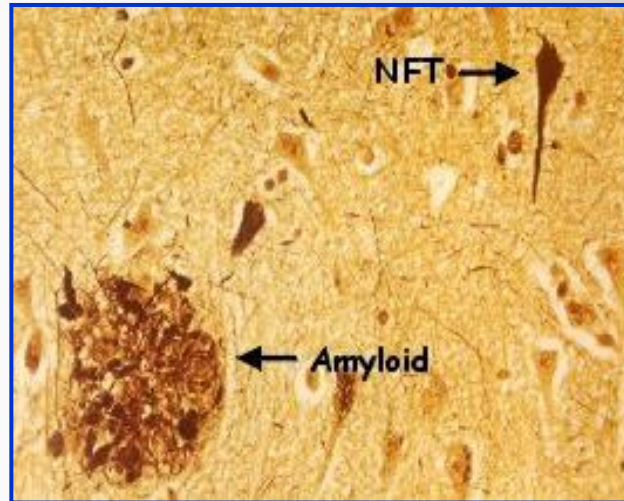
- neurotoxiny, pesticidy, insekticidy, samotný dopamin, ...
- genetická dispozice – mutace v genech:
 - **α -synuclein** – porucha tvorby dopaminových vezikulů
 - **parkin** – poruchy v ubikvitinaci proteinů (blok degradace/autofagie poškozených mitochondrií)
- **oxidativní stres**
- dysfunkce mitochondrií, která způsobuje zvýšení hladiny **reaktivních kyslíkových radikálů**





Alzheimerova choroba

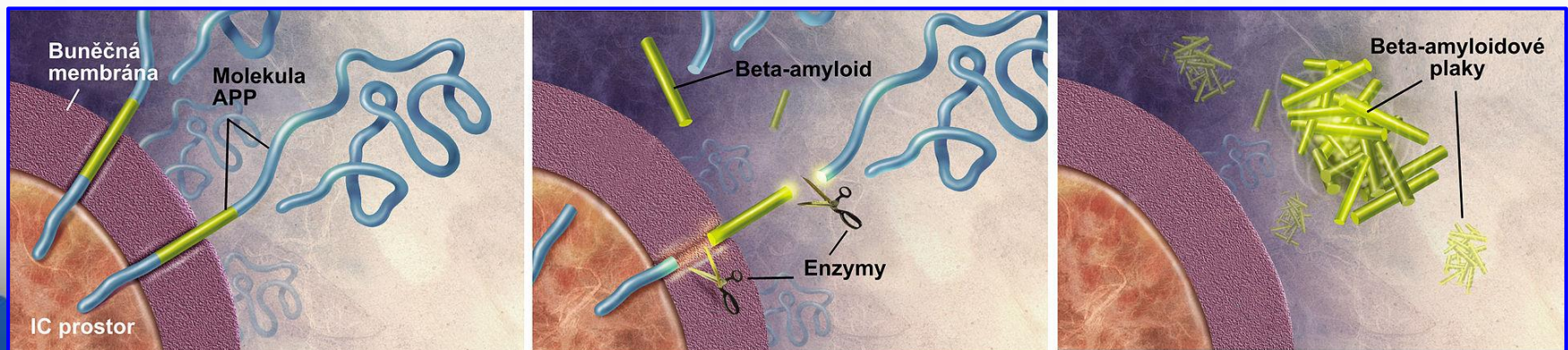
- jeden z typů stařecké demence
- 7-10% nad 60 let, 40% nad 80 let
- ztráta paměti (nejprve krátkodobá), dezorientace (prostorová, časová), halucinace, upoutání na lůžko, smrt
- histologická diagnostika post mortem:
 - **senilní plaky (β -amyloid)** – extracelulárně
 - **neurofibrilární vřeténka (hyperfosforylovaný tau-protein)** - intracelulárně
- komplexní onemocnění (genetické predispozice, vlivy prostředí – např. hliník, věk)





β -amyloidní prekurzorový protein (β -APP)

- transmembránový protein nejasné funkce
- blízko N-konce je sekvence 42 aminokyselin nazývaná amyloidní β -peptid - tento fragment vytváří proteinové agregáty nalézané v mozcích pacientů s diagnózou Alzheimerova choroba
- tyto **neuritické plaky** se sporadicky vyskytují i u zdravých jedinců, u pacientů s Alzheimerovou chorobou jsou přítomny ve velkém množství





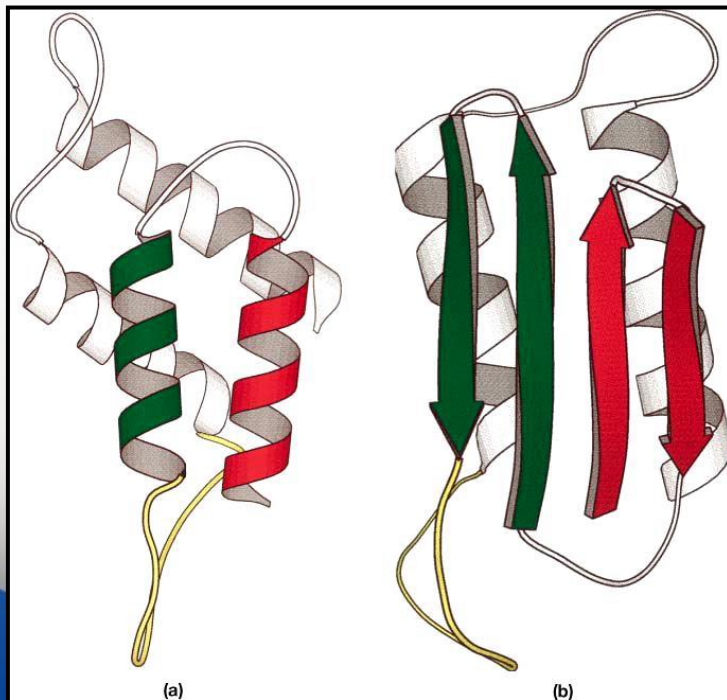
Priony

- „proteinové infekce“ (→ prionopatie)
- posttranslační změna konformace proteinu (v nervových buňkách)
- **lidské:**
 - Gertsmann-Sträussler-Scheinkerův syndrom (GSS) = kuru
 - Creutzfeld-Jacobova choroba (CJD)
 - variantní Creutzfeld-Jacobova choroba (vCJD)
- **živočišné:**
 - scrapie (klusavka) – onemocnění ovčí
 - bovinní spongiformní encefalopatie (BSE)
 - felinní spongiformní encefalopatie (FSE)



Vznik prionů

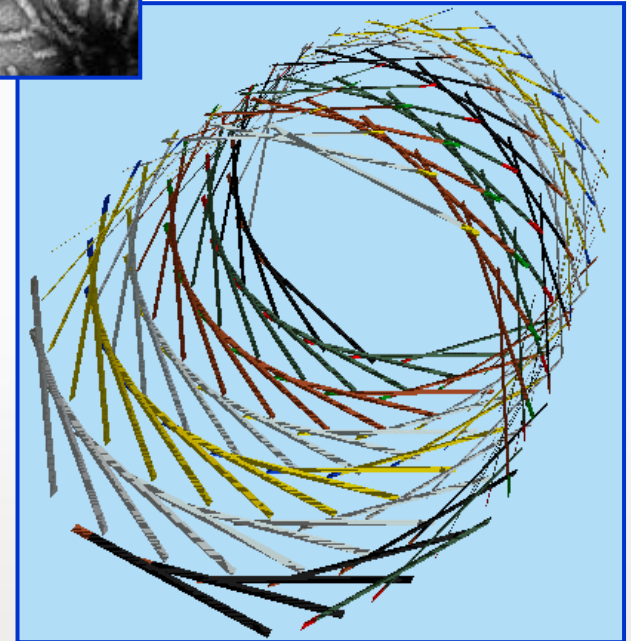
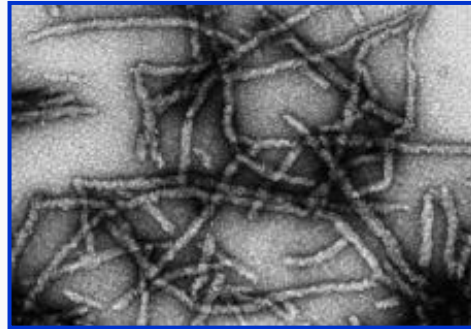
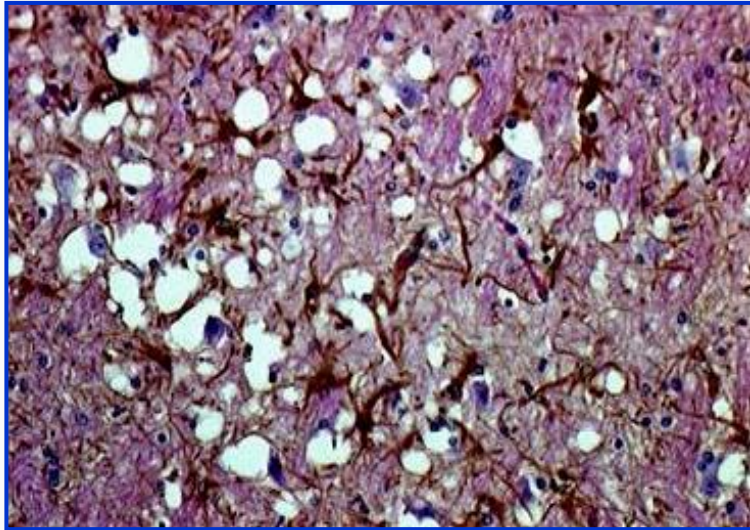
- posttranslační změna **konformace** proteinu
- protein Prp^c (gen *PRNP* na CH20)– standardní membránový glykoprotein
- **Prp^c → Prp^{sc}**



- a) standardní forma:
převaha α -helixu, jen asi 5% β -skládaného listu
- b) patogenní forma:
zastoupení β -skládaného listu asi 40%



Priony



1. mimořádná odolnost k fyzikálním vlivům
2. absolutní odolnost k degradaci (odklízení vadných bílkovin)
3. schopnost konvertovat standardní prionové proteiny

➤ hromadění masy propojených vadných proteinů, které buňku zcela zaplní a zničí



Roztroušená skleróza

- **autoimunitní** onemocnění, které ničí **gliové buňky** vytvářející **myelinovou pochvu**; tím je narušeno vedení vzruchu
- nemoc postihuje zejména mladé dospělé (od 20 do 40 let); výskyt je častější u žen (přibližně v poměru 2:1)
- prevalence: 2 až 150 pacientů na 100 000 obyvatel



onemocnění jako první popsal v roce 1868 Jean-Martin Charcot

