
SOUBORNÉ REFERÁTY

MEMBRÁNY IV: Specifické vlastnosti buněčné membrány ve vztahu k neuropsychickým poruchám

Mourek J.^{1, 2}, Pokorný J.², Langmeier M.², Zvolský P.³

Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity, České Budějovice,
přednosta prof. MUDr. M. Velemínský, CSc. ¹
Fyziologický ústav 1. LF UK, Praha,
přednosta prof. MUDr. O. Kittnar, CSc. ²
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha,
přednosta prof. MUDr. J. Raboch, DrSc ³

SOUHRN

Vývoj a existenci specifických aktivit nervové buňky si nelze představit bez adekvátně strukturované nosné membrány. Začlenění funkčních proteinových komponent je kauzálně svázáno se stavbou lipidové dvojvrstvy, která umožňuje nejen určitou prostorovou stabilitu (fixaci), ale současně i prostorovou návaznost, součinnost a variabilitu. Pohyb bílkovinných molekul v tekuté mozaice membrány je omezen jejich zakotvením do cytoskeletu. Ten má mechanicky podpůrný význam a hraje důležitou úlohu v přenosu informace do nitra buňky. U nervových buněk řídí interakce cytoskeletu a membrány výdej neurotransmitéru z presynaptických zakončení a recyklaci synaptických váčků.

V souvislosti s hledáním markerů psychických poruch se předmětem intenzivního výzkumu stala i membrána červených krvinek, která má vysoce komplexní strukturu, srovnatelnou se strukturou membrán většiny eukaryotických buněk. Byly pozorovány četné biochemické abnormality červených krvinek při různých psychických poruchách, jako jsou změny v aktivitě některých membránově vázaných enzymů a receptorů, různé hladiny oxidativního stresu a změny ve složení lipidů.

Klíčová slova: lipidové dvojvrstvy, cytoskelet, synaptické váčky, exocytóza, červené krvinky, psychické poruchy, profesor Jan Janský.

SUMMARY

Mourek J., Pokorný J., Langmeier M., Zvolský P.: MEMBRANES IV: Specific Properties of Cell Membrane in Relation to Neuropsychic Disorders

Development and existence of specific activities of nerve cells are indispensable from the adequate structure of the supporting membrane. Integration of functional protein components determines the structure of lipid bilayer. It brings not only a certain special stability (fixation) but also a specific relationship, cooperation and variability among the components of the membrane. Movements of protein molecules within the fluid mosaic of the membrane are limited by their anchoring to the cytoskeleton. Cytoskeleton has mechanically supporting function and it plays an important role in the transmission of signals into the cell. In nerve cells interaction of cytoskeleton and membrane controls the release of neurotransmitter from the presynaptic terminals and recycling of synaptic vesicles.

In relation to the quest for markers of psychic impairments, erythrocytal membrane became intensively studied. In its complex structure, comparable to the membrane of most of eukaryotic cells, biochemical abnormalities related to various psychic disorders were described: Changes in the activity of some membrane-bound enzymes and receptors, in the composition of lipids, and in different levels of oxidative stress.

Key words: lipid bilayer, cytoskeleton, synaptic vesicles, exocytose, erythrocytes, psychic disorders, Professor Jan Janský.

Čes. a slov. Psychiat., 103, 2007, No. 8, pp. 402–407.

Rozšířené souhrny přednášek, prezentované na 49. konferenci Psychofarmakologické společnosti. Jeseník, 10. - 14. ledna 2007.

SOUHRNNÝ POHLED NA MEMBRÁNY NERVOVÝCH BUNĚK

Představujeme určitý souhrn toho, co bylo předneseno v Membránách I, II a III [15, 16, 18]. Nechceme-li opakovat základní morfologicko-funkční údaje, pak jako nejmarkantnější charakteristiku a současně i požadavek pro současnou interpretaci významu membrány nervových elementů je skutečnost, že tato membrána (obecně plazmatická membrána), je přes svůj univerzální charakter také nositelem velkého počtu proteinových struktur, které jsou základem všech vlastností nervové buňky. Můžeme to ovšem říci i jinak: to co dělá nervovou buňku nervovou buňkou je (m.j.) komplex navzájem se na sebe vážících většinou proteinových struktur a specifických molekul, usazených v mozaice plazmatické membrány.

I toto vcelku triviální konstatování má svá opodstatnění a své důsledky. Především je skutečnost, že stavu a kompozici plazmatických (buněčných) membrán v CNS byla dosud věnována jen okrajová pozornost. I ta se vlastně soustředila téměř výhradně na funkční komponenty této membrány (iontové kanály, receptory, enzymy a pod.), které jsou do membrány usazeny či ukotveny. Přitom se často zapomínalo na to, že narušení stavu membrány v jejich jednotlivých složkách nebo ve vzájemných poměrech těchto složek se může projevit právě na aktivitách zmíněných funkčních prvků. Přitom existují již dávno údaje o tom, že degradace některé ze složek plazmatické membrány vede vesměs k velmi výraznému poklesu aktivit charakteristických pro membránu nervové buňky (např. aktivita $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPázy}$), nebo např. pro vnitřní membránu mitochondrií (elektron-transportní řetězec, aktivita cytochromoxidázy apod.). Rovněž např. na uvolnění kyseliny arachidonové z membrán a její velmi výrazný inhibiční vliv na $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPázu}$ bylo v minulosti několikrát poukázáno [17].

Totéž platí o receptorech: změny poměrů polyénových mastných kyselin v membráně řady POMEGA-6 a OMEGA-3 v neprospěch PUFA OMEGA-3, mění průkazným způsobem citlivost daných buněk k inzulínu. Tato nerovnováha se může podílet na vzniku tzv. inzulínové rezistence se všemi důsledky. Podobné nálezy existují i v oblasti imunity (souhrnně [11, 15]).

Musíme se dívat na membránu nervové buňky a její funkční arzenál především „holistickým“ způsobem, tj. jen ve vzájemné souvislosti a vazbě je nejen její existence, ale i celá její funkčnost, kapacita, její pasivní regulovatelnost a aktivní schopnost regulovat (informovat).

Rovněž je nutno akceptovat vývojovou interpretaci: jak složení mastných kyselin, tak složení fosfolipidových hlavic. Jejich vzájemný poměr i jejich vzájemná lokalizace se v průběhu individuálního

vývoje (v ontogenezi) mění. Podíl mastných kyselin o dlouhém řetězci a několika dvojných vazbách (kyselina dokosahexaenová, eikosopentaenová, arachidonová) postupně narůstá a jejich přítomnost v membránách nervových elementů dospělých savců (včetně člověka) není náhodná, ale je v kauzální souvislosti s přítomností zhora uvedených funkčních prvků. Lze uzavřít, že architektura (ultrastruktura) buněčné membrány je dána nejen stavem vývoje (individuální vývoj), ale také lokalizací (různé struktury CNS), stavem organismu nebo stavem jeho vnitřního prostředí (tj. vliv a působení stresu, jeho charakteru, výživy atd.).

Znamená to, že vývoj a existenci specifických aktivit nervové buňky si nelze představit bez adekvátně strukturované nosné membrány. Začlenění a lokalizace takových řetězců jako je systém G-proteinu, v mitochondriích elektron-transportní řetězec a pod., si nelze představit bez adekvátně strukturované nosné membrány. Začlenění uvedených funkčních řetězců (a iontových kanálů a pod.) je tedy kauzálně svázáno s příslušnou stavbou tohoto nosného vehikula, která umožňuje nejen určitou prostorovou stabilitu (fixaci), ale současně i prostorovou návaznost, součinnost a variabilitu. Zde bychom rádi akcentovali zejména význam kyseliny dokosahexaenové (DHA- 22:6, OMEGA-3), jejíž podíl v mozkové kůře většiny savců dosahuje kolem 20 % všech mastných kyselin.

Za důležité a současně provokující musíme považovat takovou „banální“ vlastnost mastných kyselin, která je nutí ve vodním prostředí ke kruhovitému uspořádání. Zde je možno ve vlastnosti tzv. hydrofobie předpokládat vznik budoucího vyčlenění prostoru (vůči vodnímu prostředí), a tedy možného náznaku vzniku budoucího intracelulárního prostoru. Proteiny byly sice v tomto směru vždy preferovány (viz jejich název), nicméně podmínkou pro jejich uplatnění v systému a pro následnou „fenomenologii“ života (množivost, metabolismus, dráždivost) byla alespoň relativně (zpočátku) nutná stabilizovaná enkláva (prostor).

Dalším provokujícím faktem a nálezem jsou skutečnosti, které přináší současná kosmochemie [13]. Jedná se totiž o identifikaci ohromných kvant polycyklických aromatických molekul (pyrén, naftalén) v tzv. hvězdném prachu, ale také o identifikaci aminokyselin a mastných kyselin, rovněž v naprosto překvapujících kvantech. Tato fakta byla odvysílána družicí ISO z mezihvězdných prostorů, tzv. infračervených galaxií. Velmi drobné částice uvedeného prachu (několik setin mikronu) jsou tvořeny až z 40 % organickými molekulami. Rovněž v tzv. uhlíkatých chondritech, tj. v mateřském materiálu protoplanetárních disků, z nichž se vytvořily planetární soustavy, se nacházejí složité organické molekuly (lipidy, aminokyseliny). Přitom tyto chondrity jsou ještě starší než naše země. V meteoru, který asi před 13 000 léty dopadl na naši zemi z Marsu, byly nalezeny a identifikovány stopy jednobuněč-

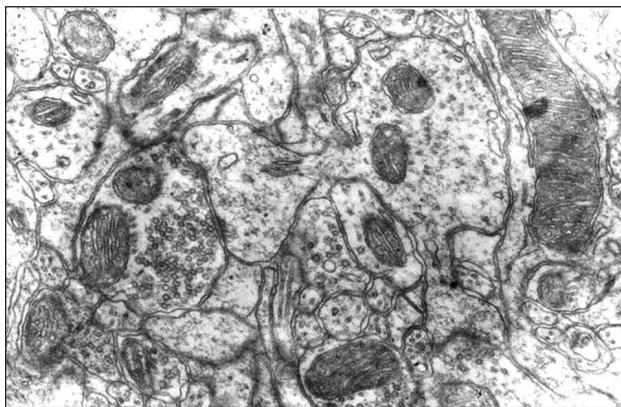
ných organismů, tj. zřetelné stopy dvojrvtvé membrány, vymezující tento organismus vůči zevnímu prostředí.

INTERAKCE MEMBRÁNY A CYTOSKELETU

Pohyb bílkovinných molekul v tekuté mozaice membrány je zpravidla omezen jejich zakotvením do cytoskeletu. U některých typů buněk tvoří komponenty cytoskeletu, související s membránou, specializovaný oddíl - membránový skelet. V nervovém systému byl tento oddíl cytoskeletu popsán např. v postsynaptickém útvaru, v dendritických trnech nebo v růstových vrcholech dendritů a axonů. Cytoskelet jedné buňky je často spojen s cytoskeletem sousední buňky prostřednictvím specializovaných membránových proteinů. Podobně může být cytoskelet napojen na extracelulární matrix či na bazální membránu.

Mechanicky podpůrný význam, který je cytoskeletu nervových buněk primárně připisován, není zdaleka jeho jedinou funkcí. Jednou z jeho dalších důležitých funkcí je přenos informace do nitra buňky. Signálem aktivovaný cytoskelet může vyvolat změny tvaru buňky, umožnit reorganizaci struktury buňky a jejích organel, včetně samotné membrány, a tak se projevit ve změnách funkce, případně ve změněných funkčních vztazích k sousedním buňkám. Aktivace cytoskeletu může také vést k aktivaci genové exprese, a tím i ke změnám v dlouhodobém nastavení činnosti buňky. V nervovém systému lze děje vyplývající z interakce membrány a cytoskeletu považovat za součást mechanismů plasticity a odvozovat od nich i některé patogenetické děje (obr. 1).

Jedním z výsledků interakce funkčních komponent membrány a buněčného skeletu jsou změny tvaru buňky s následnými pohybovými projevy, nebo reorganizace struktury buňky a pohyb jejích organel. Klasickým příkladem jsou pohybové funk-

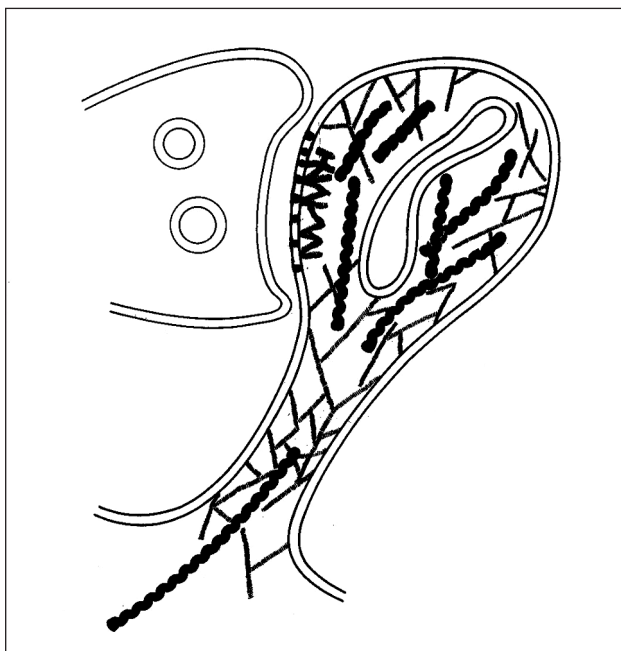


Obr. 1. Elektron-mikroskopický obraz synapsí nasedajících na dva dendritické trny, vycházející ze společného dendritu.

ce svalové tkáně a lokomoce buněk imunitního systému. V nervovém systému však existuje analogie v prokazovaných pohybech dendritických trnů [7] a snad i větví dendritů při migraci buněk a v cíleném růstu buněčných výběžků (např. axonů, dendritů) [4]. Spolu s membránovými proteiny, zodpovědnými za vytváření a udržování mezibuněčných kontaktů (cell adhesion molecules – CAMs), tak cytoskelet řídí tvorbu, reorganizaci a obnovu neuronálních okruhů. Hlavní součástí těchto dějů je tvorba, přestavba, případně zánik synaptických spojení, které vedou ke změnám účinnosti synapsí a představují jeden z mechanismů tvorby dlouhodobých paměťových stop [24]. Optimální mezibuněčná interakce je nejen podmínkou vytváření a udržování spojů mezi nervovými buňkami, ale i vlastní existence neuronů. Apoptóza těch neuronů, které v období vývoje nejsou funkčně dostatečně využívány, má úzký vztah k činnosti cytoskeletu. Předpokládaná novotvorba neuronů v dospělém mozku a hlavně zapojení jejich dendritů a axonů jsou opět vázány na činnost cytoskeletu (např. v růstových vrcholech nervových výběžků). Mezi funkce založené na vztahu cytoskeletu k buněčnému pohybu patří také procesy exocytózy a endocytózy. V nervovém systému to znamená hlavně výdej neurotransmitéru z presynaptických zakončení a recyklace synaptických váčků (viz další část článku).

Interakce membrány a cytoskeletu je základem receptorových funkcí. Cytoskelet je součástí mechanicky řízených iontových kanálů a podílí se tak na činnosti mechanoreceptorů. Kromě specializovaných receptorových buněk, jako jsou vláskové buňky ucha nebo proprioceptory, schopnost reagovat na mechanické podněty mají i další buňky vystavené tlakovým nebo osmotickým změnám. Patří sem např. baroreceptory krevního tlaku, receptory cévního průtoku, případně osmoreceptory v hypothalamu [20]. Iontové kanály (tranzient receptor potential vanilloid channels – TRPV), které jsou součástí některých z těchto receptorů, ovládají vtok vápníku, důležitého intracelulárního posla. Interakce receptorů membrány a cytoskeletu však zasahuje i do řízení genové exprese [27]. Pro úplnost je třeba připomenout chemorecepční oddíl čichových neuronů a zevní segment tyčinek a čípků s fotosenzitivní membránou. Ty jsou deriváty primárního cilia, tedy buněčné organely s výrazným vztahem jak k membráně, tak cytoskeletu.

Cytoskeletem řízená genová exprese je založena na několika mechanismech. Aktivací specifických transkripčních faktorů (Signal Transducers and Activator of Transcription proteins - STAT) je např. řízena imunitní interakce, růst nádorů, metastáz; v nervovém systému pak růst a vývoj neuronálních výběžků a synapsí [29]. Transkripčním faktorem může být také vápník (změna jeho intracelulární hladiny) a s vápníkem



Obr. 2. Složky cytoskeletu v hlavičce a krčku dendritickém trnu Purkyňovy buňky. (Upraveno podle F. Cricka, 1982.)

související regulační proteiny (kalcium binding proteins). Přímé mechanické působení na buňku, vedoucí např. k distorzi buněčného jádra, a tím ke změnám aktivity transkripčních faktorů, která je popisována jako adaptace na mechanické zatížení (hypertofie svalů, struktura kosti), nemá pravděpodobně v nervovém systému svoji paralelu.

Naznačené funkce cytoskeletu v nervových buňkách ukazují jeho významný podíl ve většině neuroplastických mechanismů. Cytoskelet je tak článkem v buněčných mechanismech reagujících na epigenetické faktory v době vývoje (vliv výživy a podvýživy, důsledky senzorycké stimulace a deprivace). Účast cytoskeletu je pravděpodobně také součástí adaptačních mechanismů vedoucích k reorganizaci neuronálních okruhů a obnově funkcí, dosahovaných např. moderními metodami neurorehabilitace.

Cytoskelet a jím modulovaná genová exprese však také hraje úlohu v patogenezi některých neurologických a psychiatrických onemocnění. Nejznámější je β -amyloidem-indukovaná porucha organizace neurotubulů při Alzheimerově nemoci. Účast cytoskeletu je prokázána i u dalších neurodegenerativních onemocnění jako je frontotemporální demence [25] (obr. 2).

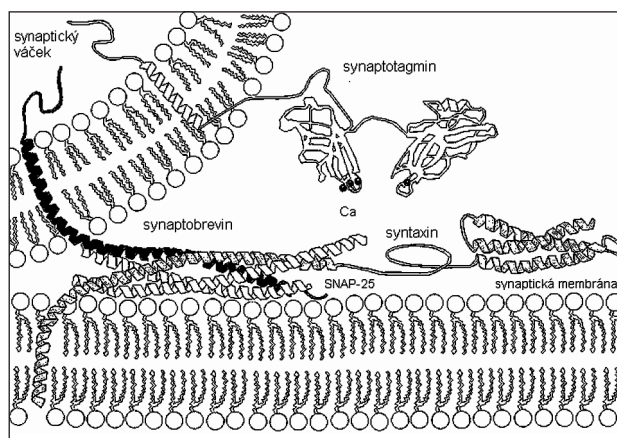
SPECIFICKÉ VLASTNOSTI SYNAPTICKÉ MEMBRÁNY

Presynaptický aparát je dynamická struktura zejména ve vztahu k funkčnímu cyklu synaptických váčků a s ním svázanou regulací permeability napě-

ťově řízených kalciových kanálů (VGCC). Akční potenciál postupující po presynaptické membráně vede k otevření VGCC, tím ke zvýšení permeability membrány pro kalcium, k influxu *kalcia* do presynaptického zakončení a k uvolnění mediátoru do synaptické štěrby exocytotickým mechanismem [14].

Transport synaptických váčků k presynaptické membráně, indukce exocytózy a uvolnění mediátoru do synaptické štěrby jsou přímo ovlivňovány změnou intracelulární koncentrace kalcia. V klidovém stavu je převážná část synaptických váčků ukotvena vazebnými proteiny typu aktinu v blízkosti aktivní zóny a jen jejich malá část je v přímém kontaktu s presynaptickou membránou. Po vzestupu koncentrace kalcia jsou vzájemné vazby mezi váčky uvolněny a současně jsou aktivovány transportní proteiny v jejich membráně. Tyto proteiny posléze, spolu se specifickými proteiny presynaptické membrány, umožní vazbu veziklů na buněčnou membránu, otevírají se jejich póry a vytvářejí s membránovými proteiny kontakty typu *gap junctions*. Významnou roli zde hraje celá řada proteinů, z nichž převážná část tvoří tzv. „SNARE“ komplex [10]. Z proteinů plazmatické membrány sem patří především „Syntaxin“ a „SNAP-25“, z vezikulárních proteinů pak zejména „Synaptobrevin“. Pro uvolnění synaptických váčků od membrány po ukončení výdeje mediátoru jsou zvláště významné „Clathrin“ a „Dynamin“ [26]. Celý proces může probíhat dvěma základními mechanismy. Pokud je koncentrace kalcia v presynaptickém útvaru relativně nízká, uplatňuje se mechanismus „Kiss and stay“ [28], kdy synaptický váček s membránou splývá poměrně dlouhou dobu (ca 20 s). Při vysokých hodnotách hladiny Ca^{2+} , probíhá výdej mediátoru procesem „Kiss and run“, kdy je vezikl uvolněn bezprostředně po vazbě na membránu (<1 ms) [6, 1] (obr. 3).

Na „elektrických synapsích“ dochází k synaptickému přenosu kontinuálním spojením buněk při-



Obr. 3. Molekulární řízení exocytózy neurotransmiéru: SNARE komplex (tvořený α -řetězci; tj. synaptobrevin, syntaxin a SNAP-25) a Ca^{2+} senzor synaptotagmin (upraveno podle Georgieva a Glazebrooka).

mým tokem elektrického proudu. Transmise na těchto synapsích, tvořených mezibuněčnými kontakty typu *gap junctions*, je velmi rychlá, synapse obvykle vedou oběma směry a jsou převážně excitační. Na elektrických synapsích není možná amplifikace a intenzita signálu je tedy závislá na velikosti presynaptického, ale i postsynaptického zakončení. U člověka elektrické synapse sice nehrají tak významnou roli jako synapse chemické, nicméně se mj. podílejí na synchronizaci neuronálních okruhů a populací [23], což je velmi významné pro funkci jednotlivých oddílů CNS.

Nicméně elektrické synapse, tvořené mezibuněčnými kontakty typu *gap junctions*, hrají v nervovém systému významnou roli. Elektrické synapse jsou mj. součástí reflexního oblouku obranných reflexů u nižších obratlovců, podílejí se na realizaci rychlých pohybů očí a synchronizaci velkých populací neuronů. *Gap junctions* se dále podílejí na komunikaci mezi neurony a gliovými buňkami a rovněž i uvnitř gliální populace.

MEMBRÁNA ČERVENÉ KRVINKY A MOŽNÉ MARKERY PSYCHICKÝCH PORUCH

Není překvapivé, že v záplavě kvantitativních znaků, na které se musí zaměřovat psychiatrický výzkum při nedostatku kvalitativních znaků, jimiž by byly vymezovány jednotlivé psychické poruchy, se stala i červená krvinka, zejména její membrána, předmětem výzkumu v souvislosti s hledáním markerů psychických poruch. Červená krvinka lákala a láká zejména jako relativně jednoduchý model buňky, navíc bezjaderné, snadno přístupné v uspokojivém objemu. I když byl dříve erytrocyt považován jen za jednoduchý biologický vak, nesoucí hemoglobin, jehož jedinou funkcí je funkce nositele transportu plynů v těle, brzy se ukázalo, že jeho membrána má vysoce komplexní strukturu, srovnatelnou se strukturou membrán většiny eukaryotických buněk. Membrána červené krvinky se skládá jak ze strukturálních proteinů, ale obsahuje i četné enzymy na ni vázané, a je vybavena četnými receptory a efektory, membránovými transportéry, iontovými kanály, molekulami buněčné adheze, komplementem regulatorních proteinů a podobně.

Byly pozorovány celkem četné biochemické abnormality červených krvinek při různých psychických poruchách, jako změny v aktivitě některých membránově vázaných enzymů a receptorů, různé hladiny oxidativního stresu a změny ve složení lipidů a struktury membrány erytrocytů [22].

Změny byly pozorovány u různých psychických poruch, u neléčených i léčených pacientů a někdy korelovaly se stupněm a charakterem symptomů. Tyto změny membrán mají hrát klíčovou roli v přenosu neurotransmitérů, zprostředkovaném

receptory. Biochemické a fyzikální změny membrány erytrocytů se mohou vyskytovat u schizofrenie, bipolární poruchy i velké deprese a mimo jiné mohou mít vztah i k tak zvané „membránové teorii schizofrenie“. Různí autoři upozorňují ovšem na velkou variabilitu nálezů v této oblasti, ovlivněnou pravděpodobně malými počty zkoumaných pacientů a kontrolních jedinců a nedostatečným souzněním kritérií, vymezujících skupiny pacientů, jakož i známou předpokládanou heterogenní povahou jednotek psychických poruch [21].

Autoři uvádějí početné případy alterací červených krvinek. U schizofrenie byla zjištěna nízká fluidita membrán, zvýšený oxidativní stres, deficience esenciálních nenasycených mastných kyselin, zvýšená aktivita methionin adenyltransferázy a snížená hladina fosfatidylethanolaminu [2, 5].

Také u velké deprese byly zjištěny alterace membrány erytrocytů, jako snížení aktivity Na-K ATPázy, změna podílu n-3/n-6 esenciálních nenasycených kyselin, influx aminokyselin, a to zvýšený u tryptofánu a snížený u tyrosinu a zvýšena permeabilita membrán pro vodu. I když je autory různých výzkumů připouštěno, že kauzální souvislost různých změn membrány u erytrocytů s psychickými poruchami je nejistá, přece se domnívají, že je možné vysvětlit plauzibilně biochemickou a biofyzikální alteraci membrán červených krvinek u schizofrenie.

Možným kandidátem je deficience nenasycených mastných kyselin v buněčné membráně, zejména kyseliny arachidonové a dokoheptaenové, vznikající z vyšší peroxidace lipidů nebo hyperaktivity fosfolipázy A2, která hydrolyzuje fosfolipidy, jež obsahují nenasycené mastné kyseliny. Hyperaktivita specifické fosfolipázy A2 ve specifických strukturách mozku může působit lokální uvolnění nenasycených mastných kyselin, a to indukuje kaskádu dějů s dalekosáhlým významem pro funkci receptorů. Důsledkem je změna ve složení mastných kyselin v membráně, jež může ovlivnit změny receptorů a tak změnit chování transmitérových systémů. Změna jednoho genu by tak mohla způsobit změnu metabolismu fosfolipidů v membráně a způsobit nebo facilitovat vznik schizofrenie [8, 19].

V této souvislosti můžeme připomenout Davida F. Horrobina, skotského psychiatra, který byl významným aktérem biochemického výzkumu koncem minulého století, zaměřeného zejména na roli nenasycených mastných kyselin při vzniku psychických poruch [9]. Na základě výsledků rozsáhlého výzkumu své školy vyslovil Horrobin „membránovou teorii schizofrenie“, kterou zdůvodňoval elegantní spekulací. Byl přesvědčen, že onemocněním schizofrenií platí lidský druh za vysoký stupeň intelektuálního vývoje, který se začal projevovat v důsledku evolučního tlaku, jenž spustil genetické změny v lidských mozkových buňkách a umožnil člověku činit neočekávaná spojení mezi

různými ději, která ho vynesla na novou intelektuální úroveň. Tuto genetickou změnu, mutaci, umístil Horrobin do doby před 30 000 až 50 000 léty, kdy se objevily časné projevy lidské kreativity. Tato nebo tyto mutace zahrnovaly změny obsahu tuků v lidských mozkových buňkách, a tím byl umožněn rychlejší tok elektrických signálů v lidském mozku a tvorba komplexnějších spojení v mozkové kůře člověka.

V době aktuálnosti Horrobinových prací se spekulovalo o relativním přebytku kyseliny arachidonové (a dalších omega 6 nenasycených, mastných kyselin) vůči omega 3 nenasyceným kyselinám (eikosapentaenové a dokosahexaenové kyseliny) u depresivní a schizofrenní poruchy a byly činěny pokusy o suplementaci těchto kyselin při léčbě schizofrenie s rozpornými výsledky. V současné době se stává toto téma okrajovým.

Rozhodli jsme se spojit tento přehled o nových přístupech k červeným krvinkám se vzpomínkou na prof. Jana Janského, významného českého psychiatra. Od jeho habilitační práce, uveřejněné ve Sborníku klinickém v roce 1907, uplynulo v letošním roce právě sto let [12]. Práce se vyznačovala metodickou promyšleností a pečlivým zpracováním velkého počtu sér psychotických pacientů. Ke zklamání Janského nevedla k objevu „toxicity“ séra psychotických pacientů vůči erytrocytům normálních kontrolních subjektů, ale zcela nezávisle na jiných autorech vedla Janského k objevu čtyř krevních skupin, o kterých Janský rozpoznal jejich pravděpodobný „fyziologický“ původ a nezávislost na přestálých nemocech. Přes spory o prvenství objevu, které bylo přičteno Karl Landsteinerovi a oceněno Nobelovou cenou, jichž se Janský nedožil, je jeho objev často uváděn jako mezinárodní příspěvek české vědy.

LITERATURA

1. **An S, Zenisek, D:** Regulation of exocytosis in neurons and neuroendocrine cells. *Curr Opin Neurobiol.*, 14, 2004, pp. 522-530.
2. **Bahshtein, G., Ponizovsky, A. M., Nechamkin, Y., Ritsner, M., Yedgar, S., Bergelson, L. D.:** Agregability of red blood cells of schizophrenic patients with negative syndrome is selectively enhanced. *Schizophrenia Bull.*, 30, 2004, 4, pp. 913-22.
3. Cytoskeleton proteins in CSF distinguish frontotemporal dementia from AD. *Neurology* 54, 2000; pp. 1960-1964.
4. **Dillon, Ch., Goda, Y.:** The actin cytoskeleton: Integrating form and function at the synapse. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 2005, pp. 25-55.
5. **Fenton, W. S., Hibbein, J., Knable, M.:** Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 47, 2000, 1, pp. 8-21.
6. **Fesce, R., Meldolesi, J.:** Peeping at the vesicle kiss. *Nature Cell. Biol.*, 1, 1999, pp. E3-E4.
7. **Fifkova, E., Morales, M.:** Dendritic spine cytoskeleton and synaptic plasticity. *Faseb Journal*, 7, 1993, 4, pp. A625-A625.
8. **Freeman, M. P., Hibbein, J. R., Wisner, K. L., Davis, J. M., Mischoulon, D., Peet, M., Keck, P. E. Jr, Marangell, L. B., Richardson, A. J., Lake, J., Stoll, A. L.:** Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment

and future research in psychiatry. *J. Clin. Psychiatry*, 67, 2006, 12, pp. 1954-1967.

9. **Horrobin D. F.:** The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 30, 1998, pp. 193-208.
10. **Chen, X., Tang, J., Sudhof, T. C., Rizo, J.:** Are neuronal SNARE proteins Ca²⁺ sensors? *J. Mol. Biol.*, 347, 2005, pp. 145-158.
11. **Islin, H., Capito, K., Hansen, S. E., Hedeskov, C. J., Thams, P.:** Ability of omega-3 fatty acids to restore the impaired glucose tolerance in mouse model for 2 type diabetes. Different effects in male and female mice. *Acta Physiol. Scand.*, 143, 1991, pp. 153-160.
12. **Janský, J.:** Hematologické studie u psychotiků. *Sborník klinický*, 8, 1907, s. 85-133.
13. **Kleczeck, J.:** *Vesmír a člověk*. Ed. Akademia, Praha, 1998, s. 201.
14. **Kumashiro, S., Lu, Y. F., Tomizawa, K., Matsushita, M., Wei, F. Y., Matsui, H.:** Regulation of synaptic vesicle recycling by calcineurin in different vesicle pools. *Neurosci Res.*, 51, 2005, pp. 435-443.
15. **Mourek, J. a spol.:** Mastné kyseliny OMEGA-3, vývoj a zdraví. Ed. TRITON, Praha-Kroměříž, 2007, 180 s.
16. **Mourek, J., Pokorný, J., Langmeier, M.:** Membrány III. Význam stavu membrány nervové buňky pro specifiku jejich funkcí. *Česká a slov. psychiat.*, 102, 2006, 8, s. 436-441.
17. **Mourek, J.:** Arachidonic acid induced inhibition of (Na⁺-K⁺) stimulated ATPase in cerebral cortex and medulla oblongata of young and adult rats. *Physiol. Bohemoslov.*, 37, 1988, s. 427-431.
18. **Mourek, J., Pokorný, J.:** Struktura a funkce membrány nervových buněk. *Čes. a slov. Psychiat.*, 101, 2005, 3, s. 155-159.
19. **Ohara, K.:** The n-3 fatty acid/dopamine hypothesis in schizophrenia. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 26, 2006, 4, pp. 149-153.
20. **Oneil, R. G., Heller, S.:** The mechanosensitive nature of TRPV channels. *Journal Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 451, 2005, 1, pp. 193-203.
21. **Ponizovsky, A. M., Barshtein, G., Bergelson, L. D.:** Biochemical alterations of erythrocytes as an indicator of mental disorders: An overview. *Harv. Rev. Psychiatry*, 2003, pp. 317-333.
22. **Reddy, R. D., Keshavan, M. S., Yao, J. K.:** Reduced red blood cell membrane essential polyunsaturated fatty acid in first episode schizophrenia at neuroleptic-naive baseline. *Schizophr. Bull.*, 30, 2004, 4, pp. 901-911.
23. **Rela, L., Szczupak, L.:** Gap junctions: their importance for the dynamics of neural circuits. *Mol. Neurobiol.*, 30: 2004, pp. 341-357.
24. **Schmidt, R.:** Cell-adhesion molecules in memory formation. *Behav. Brain-Res.*, 66, 1995, 1-2, pp. 65-72.
25. **Sjögren, M., Rosengren, L., Minthon, L., Davidsson, P., Blennow, K., Wallin, A., Takei, K., Yoshida, Y., Yamada, H.:** Regulatory mechanisms of dynamin-dependent endocytosis. *J. Biochem. (Tokyo)*, 137, 2005, pp. 243-247.
26. **Venkatachalam, K., Montell, C.:** TRP channels. *Annu-Rev-Biochem.*, 76, 2007, pp. 387-417.
27. **Waseem, T. V., Rakovich, A. A., Lavrukevich, T. V., Konev, S. V., Fedorovich, S. V.:** Calcium regulates the mode of exocytosis induced by hypotonic shock in isolated neuronal presynaptic endings. *Neurochem. Int.*, 46, 2005, pp. 235-242.
28. **Xia, Y., Kao, W. W.:** The signaling pathways in tissue morphogenesis: a lesson from mice with eye-open at birth phenotype. *Biochem. Pharmacol.*, 68, 2004, 6, pp. 997-1001.

*Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.
Fyziologický ústav 1. LF UK
Albertov 5
128 00 Praha 2
e-mail: pokorny@lf1.cuni.cz*