
Membrány V - závěr cyklu

Mourek J.^{1,2}, Pokorný J.¹, Marešová D.¹, Paclt I.³

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

SOUHRN

Lipoidní charakter buněčné membrány a její hydrofobní vlastnosti umožňují vytvoření vymezených prostorů, které mohou představovat základ pro vznik „intracelulárního prostoru“. V souvislosti s vývojem organismů a jejich funkcí se molekuly mastných kyselin zapojených do membrány stávají stále složitější. Růst komplexnosti molekul je patrný i v ontogenetickém vývoji a bylo prokázáno, že podíl nenasycených mastných kyselin OMEGA-3 v plazmě novorozence je v přímé korelaci s jeho porodní hmotností.

Buněčná membrána je funkčně specializována. Tato specializace spočívá v expresi různých komponent plazmatické membrány v prostorově ohraničených úsecích, které se označují jako funkční domény plazmatické membrány. U neuronů odpovídají specializované domény za rozdíly ve funkci dendritů, somatu, axonu i axonálního hrbolku. V dětském a adolescentním věku je zřetelná větší plasticita CNS, variabilita ve spotřebě kyslíku, výtěžnosti oxidační fosforylace, variabilita aerobních a anaerobních způsobů generace ATP, mění se rozsah metabolických cílů. V lipidové dvojvrstvě buněčné membrány se mění počet receptorových kanálů, plasticita glutamatergických synapsí zejména v hippokampu, cerebellu a kortexu, což může souviset se změnami v těchto strukturách v průběhu duševních poruch. Duševní poruchy v dětském věku se však vyznačují různou mírou zjištěných biologických změn - ať již genetických, biochemických, nebo prokazatelných zobrazovacími metodami.

Stavba a organizace domén plazmatické membrány nervového elementu determinuje úroveň neuronální plasticity a představuje také rozhodující podmínku pro rozsah funkčnosti dané entity i pro případnou progresi patogenetického vývoje.

Klíčová slova: lipidová dvojvrstva, mastné kyseliny, domény plazmatické membrány, buněčné adhezivní molekuly, matrix-metalloproteinázy, hyperkinetická porucha, agresivita, depresivní porucha, infantilní autismus.

SUMMARY

Mourek J., Pokorný J., Marešová D., Paclt I.: Membranes V - Epilogue of the Cycle

Lipoid character of plasma membrane and its hydrophobic properties enable to form delimited spaces, representing the beginning of the intracellular space. Together with the development of organisms and their functions, molecules of fatty acids in the membrane become more and more complex. The rise of complexity is also apparent during ontogeny when the ratio of unsaturated fatty acids OMEGA-3 in plasma of newborns directly correlates with their birth weight.

Plasma membrane is functionally specialized. It resides in variable expression of individual membrane components in spatially limited regions called domains. Specialized domains of nerve cells determine the function of dendrites, soma, axon, axon hillock act.

In childhood and adolescence a markedly higher plasticity of CNS, variability in oxygen consumption, the yield of aerobic and anaerobic ATP generation, the changeable numbers of ion channels and plasticity of glutamatergic synapses namely in the hippocampus, cerebellum and cerebral cortex can be related to changes in various psychic disorders. Mental diseases in childhood are characteristic by the difficulty to identify by biological methods, including genetic, biochemical and brain imaging techniques.

Structure and organization of plasma membrane domains determines the neuronal plasticity and determine both the optimal function and the potential for a pathogenetic development.

Key words: lipid bilayer, fatty acids, plasma membrane domains, cell adhesion molecules, matrix-metalloproteinase, hyperkinetic disorder, aggressiveness, depressive disorder, infantile autism.

Čes. a slov. Psychiat., 105, 2009, No. 6-8, pp. 269–274.

ÚVOD

Přednesená sympozia o membránách savčí nervové buňky (Membrány I až V) [17, 20, 21, 22] na konferencích Psychofarmakologické společnosti představují určitý celek. Kolektiv přednášejících si na samotném počátku vytkl cíl: upozornit na to, že funkční proteiny umístěné v membránách či s membránou související jsou funkční právě a výhradně díky ultrastruktuře tohoto nosného vehikula. Jinými slovy: přednášející chtěli upozornit na to, že funkčnost kanálů, receptorů, enzymů atd. je ve značné míře podmíněna adekvátností (tedy optimální kvalitou) dané membrány. Dalším našim úmyslem bylo upozornit, že membrána není pouze jednoduchou dvouvrstvou, jak je většinou vyobrazována a také tak chápána, ale je to velmi variabilní struktura, měnící se s místem i v čase. Je ovlivněna stresovými stavy, změnami vnitřního prostředí či dlouhodobými nutričními deficiencemi. Stává se vysoce specializovanou, a to nikoliv v závislosti na přítomnosti zmíněných funkčních proteinů, ale její složitost je podmínkou jejich aktivit a funkcí. Finálně se jedná o vzájemnou a sofistikovanou interakci.

Proto jsme postupně věnovali pozornost všem jednotlivým aspektům, tj. od jednotlivých komponent membrány (včetně takových, kterým je věnována jen menší pozornost) k složitějším mechanismům přenosu informací na synapsích, tj. interakcím mezi membránou a aktivitami excitačního či inhibičního charakteru.

Předkládaný soubor přednášek je i svou koncepcí závěrečnou částí celého cyklu. Lipoidní charakter membrán, a proto i hydrofobní vlastnosti, nás vedly k úvahám o významu a podílu mastných kyselin - ve vztahu k vodnému prostředí - k vytváření vymezených prostorů, které by mohly představovat základ pro vznik „intracelulárního prostoru“. Deviované komponenty buněčné membrány (nervové buňky), generované rizikovými faktory za vývoje organismu, mohou na vzniku některých psychiatrických onemocnění participovat.

Jsmo rádi, že členové výborů Psychofarmakologické společnosti projevili tolik velkodušnosti a současně i pochopení pro význam daného tématu a poskytli nám na konferencích v Jeseníku příslušný prostor. Pozitivní odezva nám byla odměnou a současně i jistým dotvrzením toho, že naše snaha a idea, se kterou jsme tento cyklus zahajovali, nevyšly nadarmo.

ÚVAHY O VÝZNAMU LIPIDŮ PLAZMATICKÉ MEMBRÁNY PRO VÝVOJ ORGANISMU A ŽIVOTA

Vzhledem k fyzikálně-chemické povaze membrán buněk savčího organismu (a především buněk

nervového systému), byla pozornost věnována právě lipidům de facto nedostatečná. Složení a participace fosfolipidů a mastných kyselin [29] byly identifikovány poměrně dávno, ale bylo to vesměs ve vztahu k myelinizačním procesům, a tedy zdaleka ne způsobem, který by uspokojoval dnešní nároky na přesnou lokalizaci, dynamiku a vztah k probíhajícím aktivitám. I když jsme se v minulosti soustavně zabývali vývojem v zastoupení jednotlivých mastných kyselin jak v CNS (a jeho jednotlivých oddílech) či plazmě [souborně 18], a to jak v experimentu tak u lidského novorozence, přece stále existuje ohromné množství hiátů a nezodpovězených otázek.

Současná kosmochemie dokázala, za jakých okolností vznikají ve vesmíru biogenní prvky. Je evidentní, že od počátečního (mateřského) vodíku, po vzniku helia, jsou to právě uhlík, kyslík, posléze dusík (pak v dalším sledu síra, fosfor atd.). Tyto (ovšem i další) byly v naprosto nepředstavitelných kvantech vyvrhovány explodujícími hvězdami (NOVY) do vesmírného prostoru. Spektrografická analýza dokázala, že v mezihvězdném prostoru se nalézají zcela běžně molekuly cyklických uhlovodíků, metanu, aminokyselin atd. Atmosféra TITANU [8], tj. jednoho z měsíců Saturnu (a tedy z hlediska vesmírných vzdáleností nám téměř „za rohem“) obsahuje kombinace uhlíku s vodíkem ve velkém počtu, včetně molekul vlastní sekvenci CH₂.

Je to právě toto uspořádání, které je charakteristické pro saturované mastné kyseliny a které činí jejich molekulu výrazně hydrofobní. Horizontálně položený pás této molekulární struktury a uspořádání ve vodním prostředí se v důsledku slabých interakcí uzavírá. Představa o následné implantaci např. molekuly kyseliny fosforečné - a to v průběhu stamilionů let - patří rozhodně do okruhu představ plausibilních.

V meteoritech, které byly svou genezí identifikovány z Marsu, byly nalezeny útvary uzavřených kulatých prostorů, o kterých se uvažuje jako o „jednobuněčných organismech“ (časově byly zařazeny do počátků vzniku naší planetární soustavy).

Existence nasycených i nenasycených mastných kyselin je prokazatelná např. u nálevníků, kteří mají k dispozici kyselinu palmitovou (C 16:1). (Přítom jejich existence na naší planetě je prokázána asi už před 200 miliony let [9]). Z kyseliny palmitové se pak odvíjejí další elongací a desaturací dokonce tři izoméry o 18 uhlících, tj. kyselina linolová, gama-linolová a kyselina „ciliénová“ (C 18:2 s různě umístěnými dvojnými vazbami). Mastné kyseliny a jejich postupně se komplikující molekuly mohou souviset s vývojem organismů a jejich funkcí. O tom lze např. spekulovat při sledování změn v zastoupení jednotlivých mastných kyselin ve vývoji vajíčka obojživelníků. Zde se mění v průběhu hodin dramaticky profil a zastoupení mastných kyselin: dochází k prudkému nárůstu nenasycených mastných kyselin OMEGA-3 [13].

Něco podobného lze identifikovat i u savců, včetně člověka: prokázali jsme, že podíl nenasycených mastných kyselin OMEGA-3 (-3; tak označujeme více-nenasycené mastné kyseliny, v nichž se prvá dvojná vazba nachází na třetím uhlíku od methylového konce) v plazmě novorozence je v přímé a vysoce statisticky významné korelaci s jeho porodní hmotností [19, souborně 18]. Proložíme-li vývojový trend kyseliny dokosaheptaenové (C 22: 6₃) v kortexu laboratorního potkana s vývojem Na⁺-K⁺ dependentní ATPázy (tedy enzymu, který odpovídá za polarizaci membrány nervové buňky), dostáváme naprosto totožnou souvislost.

Je možné uvést i fakta, vycházející z důsledků deficitu zmíněných mastných kyselin v organismu (zvláště v organismu nebo v tkáních v průběhu vývoje). Četné funkce organismu jsou průkazně deviovány či narušeny, včetně tak složitých jako je např. imunita [27]. Tyto nálezy korelují velmi dobře s klinickými nálezy zejména v oblasti kardiovaskulárních chorob nebo diabetu. K dnešnímu dni existuje rozsáhlé písemnictví zabývající se významem těchto kyselin pro vývoj CNS a jeho funkce [25]. Většina rizikových těhotenství či rizikových novorozenců je současně spojena s mankem nenasycených matných kyselin řady OMEGA-3 [souborně 18].

Jestliže se většina úvah o existenci živé hmoty (a vzniku) odvíjely tradičně od proteinů (z řeckého PROTOS= první), pak autoři těchto úvah – jakoby oslnění ději proteosyntézy a genetického principu replikace – opomíjeli jiné možnosti. Lipidy právě pro svou počáteční velmi jednoduchou stavbu (chemickou strukturu) nemohou být v tomto smyslu opomíjeny. Naopak, podle našich představ, mohou představovat zakládající prvek celé následující velikolepé stavby.

LOKÁLNÍ SPECIALIZACE A ODLIŠNOSTI MEMBRÁNY NEURONU

Specializované funkce dendritů, somatu, axonu i axonálního hrbolku neuronu jsou výsledkem specializace ve stavbě membrány. Tato specializace spočívá v expresi různých komponent plazmatické membrány v prostorově ohraničených úsecích, které se označují jako **funkční domény plazmatické membrány** (u neuronů - neuronální domény).

Plazmatická membrána zahrnuje různé typy molekul, které jsou spojeny do molekulární sítě více či méně specializované pro určitou buněčnou funkci. U neuronů jsou jednotlivými doménami funkčně odlišné části neuronu jako jsou dendrity, soma, axon i axonální hrbolky. Rozdíly mezi těmito oddíly vyplývají ze souborů specializovaných molekul membrány, hlavně z typu a distribuce exprimovaných iontových kanálů [10].

Kmeny hlavních dendritů nesou napěťově řízené vápníkové kanály. Je-li hustota těchto kanálů dostatečná, jak je tomu např. u kmenů dendritů pyramidových buněk, jsou schopné generovat dendritické hrotové potenciály. U některých dendritů jsou napěťově řízené kanály soustředěny do míst větvení (tzv. *hot spots*) [4]. Zde se generovaný dendritický potenciál šíří s dekrementem a k dalšímu větvení se jeho amplituda opět obnovuje – pseudosaltatorní vedení. Tělo nervové buňky zpravidla nese napěťově řízené vápníkové i sodíkové kanály. V místě axonálního hrbolku mají napěťově řízené sodíkové kanály nejnižší práh. Integraci postsynaptických potenciálů, případně přímou propagaci dendritických potenciálů, zde vzniká akční potenciál, který je veden axonem, nesoucím opět napěťově řízené sodíkové kanály.

Membrána jednotlivých neuronálních domén se však liší i interakcí membránových proteinů s cytoskeletem a ostatními buněčnými organelami. Tato primárně horizontální mozaika specializovaných molekul je tak doplněna na jedné straně funkčně diferencovanou interakcí membránových proteinů s cytoskeletem, na druhé straně interakcí s komponenty membrán okolních buněk či s elementy extracelulární matrix nervové tkáně. Vytváří se tak vlastně trojrozměrná mozaika specializovaných molekul.

Dendritické trny nesou v místě postsynaptické membrány chemicky řízené kanály. Ty jsou zodpovědné za tvorbu postsynaptických potenciálů. Hlavička trnu však může nést i napěťově řízené kanály a umožnit tzv. aktivní přenos signálu [12]. Takto navozená modulace váhy synaptického přenosu je považována za jeden z mechanismů krátkodobé paměti.

Funkční organizace membrány hlaviček dendritických trnů, stejně jako membrány axonálního hrbolku ukazuje, že domény mohou být i velmi malé. Hovoříme pak spíše o lokální specializaci membrán, **nebo tzv. mikrodoménách**. Plazmatická membrána nervové buňky tak představuje mozaiku funkčních mikrodomén [7]

Mikrodomény jsou zpravidla podmíněny interakcí membrány a cytoskeletu nebo interakcí s okolními buňkami a s elementy extracelulární matrix. Interakce membrány s komponenty cytoskeletu podmiňuje řadu buněčných funkcí. Nejznámější je asi mechanismus buněčného pohybu založený ve svalové tkáni na interakci aktinu a myosinu, kde spouštěcí signál v různé formě zprostředkovává membrána. Podobnou aktivaci aktinu a dalších složek cytoskeletu vznikají změny tvaru u nesvalových buněk. Funkční vztah mikrodomén membrány a cytoskeletu lze pozorovat i u smyslových buněk. Klasickým příkladem je činnost vláskových buněk vnitřního ucha, kde se prostřednictvím cytoskeletu ovládá záklopka mechanicky řízených iontových kanálů.

Mikrodomény interakcí membrány s okolními

buňkami a s prvky extracelulární matrix spočívá hlavně na činnosti **buněčných adhezivních molekul**, v nervové tkáni označovaných jako **N-CAM** (neuronální buněčné adhezivní molekuly). Jejich prvotním úkolem je tvořit mechanická spojení buněk. Protože jsou však zpravidla napojeny na cytoskelet, mohou v mikrodoméně membrány zakotvovat i některé proteinové komplexy, jako jsou iontové kanály, iontové pumpy a podobně. Buněčné adhezivní molekuly umožňují také buněčné rozpoznávání, a tím i migraci, růst výběžků a tvorbu synapsí. Vazbou mikrodomén membrány na cytoskelet na jedné straně a interakcí s okolními buňkami nebo s komponenty extracelulární matrix na druhé straně se membrána podílí na buněčné komunikaci a případně na řízení genové exprese.

Významným cílem interakcí buněčných adhezivních molekul jsou komponenty **extracelulární matrix**, která je součástí mikroprostředí nervové tkáně. Extracelulární matrix je složená z porézního hydratovaného gelu tvořeného polysacharidy (glykosaminoglykany) a fibrózními proteiny. K těm patří jednak strukturální (kolagen, elastin), jednak adhezivní proteiny (fibronectin, laminin). Perineuronální síť extracelulární matrix poskytuje nejen mechanickou podporu elementům nervové tkáně, ale představuje i komunikační prostředí pro pohyb signálních molekul. V neposlední řadě podmiňuje hemostatické funkce (difuze živin, metabolitů a dýchacích plynů) a představuje prostor pro neuroplastické pochody.

Strukturální a funkční vztahy mikrodomén membrány představují **dynamický systém**, který je základem plasticity neuronálních okruhů. Podstatná je z tohoto hlediska možnost účinně měnit vztah mikrodomén membrány ke svému bezprostřednímu okolí. Spojení vytvořená buněčnými adhezivními molekulami mohou být totiž uvolněna enzymatickým systémem metalloproteináz. Tento systém tak představuje velmi významný prvek neuroplasticity, podmiňující např. růst axonálních a dendritických vrcholů, případně tvorbu nových synaptických spojení.

Matrix-metalloproteinázy jsou zinc-dependentní endopeptidázy a jejich proteolytické působení může být vysoce selektivní (fokální) a časově omezené. Bylo popsáno více než 20 **matrix-metalloproteináz (MMPs)** a čtyři jejich **endogenní tkáňové inhibitory (TIMPs)**. Společný jmenovatel jejich funkce – uvolnění vazeb mikrodomén membrány – podmiňuje řadu specializovaných funkcí:

V nervové tkáni umožňuje měnit vzájemné vztahy buněk nervové tkáně a jejich výběžků. To podmiňuje základní děje vývojové plasticity jako je migrace, růst výběžků, tvorba myelinových pochev a synaptogeneze [5].

MMPs jsou nezbytné i pro mechanismy adaptační plasticity jako jsou změny neuronálních okruhů v důsledku změn funkční zátěže nebo změny váhy synapsí v průběhu dlouhodobé potenciace a dalších

forem učení. Podobně lze jejich úlohu předpokládat i v mechanismech obnovné plasticity, založené na růstu výběžků a tvorbě synapsí remodelovaných neuronálních okruhů.

Metalloproteinázy aktivují neurotrofní a růstové faktory štěpením prekurzorových molekul. Vzhledem k významu těchto faktorů pro neuroplastické pochody se tak význam metalloproteináz násobí. Peptidázová aktivita MMPs umožňuje i aktivaci některých membránových receptorů po jejich expresi do plazmatické membrány buňky.

Kromě těchto „fyziologických“ aktivit metalloproteináz existují důkazy o jejich úloze v patogenezi řady poruch a onemocnění nervového systému. Svoji účastí na přestavbě neuronálních okruhů se podílejí na rozvoji epilepsie [14] a jejich význam byl popsán i u neurodegenerativních onemocnění (např. Alzheimerovy choroby) a hypoxicko-reperfučních stavů [30]. MMPs přispívají ke změnám propustnosti hematoencefalické bariéry [26], a tím k rozvoji akutního mozkového poškození. V mozku i mimo něj mají význam pro rozvoj aterosklerózy a zcela určitě pro invazivní růst nádorů [11].

Regulace genetické exprese matrix-metalloproteináz a syntéza propeptidu je řízena růstovými faktory, cytokiny a některými hormony (tyroxin, NGF). Výsledné propeptidy jsou enzymaticky aktivovány proteolytickou kaskádou, ve které se účastní plazmin, urokináza a mechanismem pozitivní zpětné vazby i samotné MMPs.

Významným prvkem řízení činnosti metalloproteináz jsou jejich tkáňové inhibitory (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs). Kovalentně se váží na molekuly metalloproteináz a tak omezují jejich účinky. Jsou to však multifunkční proteiny, které se uplatňují také při řízení proliferace, migrace, diferenciaci a apoptózy [6].

Podmínkou plasticity nervového systému umožňující přestavbu neuronálních okruhů a změny mikroprostředí nervové tkáně je reorganizace mikrodomén buněčných membrán. Jedním ze základních mechanismů je činnost matrix-metalloproteináz a jejich inhibitorů.

VÝVOJ, TRANSMITÉRY, MEMBRÁNY A PLASTICITA CNS V DĚTSKÉ A DOROSTOVÉ PSYCHIATRII

V dětském a adolescentním věku je zřetelná větší plasticita CNS, variabilita ve spotřebě kyslíku, výtěžnosti oxidační fosforylace, variabilita aerobních a anaerobních způsobů generace ATP, mění se rozsah metabolických celků. V lipidové dvojvrstvě buněčné membrány se mění počet receptorových kanálů, plasticita glutamátergických synapsí zejména v hippocampu, cerebellu a kortexu, což nepochybně souvisí s pozdější dynamikou změn v těchto

strukturách v průběhu duševních poruch. Buněčné membrány jsou závislé na trojných faktorech BDNF, které stimulují růst axonů v mezibuněčných prostorách. Biosyntéza lipidů probíhá v membránách a moderní zobrazovací metody jsou schopny zachytit složky uvedených biologických membrán (cholin, glycerin apod.).

Jednotlivé duševní poruchy v dětském věku se vyznačují různou mírou zjistitelných biologických změn - ať již genetických, biochemických, zjistitelných zobrazovacími metodami a podobně. Navíc u uvedených duševních poruch dětského věku je jejich geneze velmi často spojována s rizikovými faktory v průběhu těhotenství, porodu či časného postnatálního života. Tyto rizikové stavy vykazují průkazně změny např. ve spektrech sérových mastných kyselin, nutných k optimální konstrukci buněčných membrán [16, 18, 23, 24, 25].

Pro **hyperkinetickou poruchu** jsou typické charakteristické nálezy u kandidátních genů (dopaminergních, noradrenergických a serotoninergních), které následně spolu se zevními příčinami jako je hypoxie v prenatálním a perinatálním období, vliv drog - alkohol, kouření apod., vedou k rozvoji hyperkinetické poruchy s patologickými nálezy jemných změn v oblasti bazálních ganglií a prefrontálního laloku. Jsou provázány změnami koncentrace růstových faktorů BDNF [15, 28].

Poruchy chování charakteristické **agresivitou** doprovázejí změny v amygdale, gyrus cinguli a v dalších strukturách poklesem serotoninu a noradrenalinu, převahou parasimpatiku, snížením hladiny kortizolu, odolností ke stresu a rizikem delikvence. I tato porucha je často provázána snížením koncentrace růstových faktorů [23].

Pro **depresivní poruchu** charakterizovanou sníženou neodklonitelnou depresivní náladou s výraznou somatizací (bolest břicha, hlavy, zvýšená teplota apod.) je typické zapojení mediodorzálního thalamu a amygdaly do etiopatogenetických okruhů při vzniku a rozvoji této poruchy. Časté jsou suicidální pokusy zejména v adolescenci. Dochází k výraznému snížení neurotrofních faktorů a aktivaci HPA osy. Antidepresiva uvedené změny korigují, zvyšují cAMP a chrání hippokampální buňky zvýšením neurotrofních faktorů BDNF. Dětská deprese je rovněž provázána permanentním stresem, zvýšením glukokortikoidů, které poškozují pyramidové buňky v hippokampu, zejména však dendritické arborizace a formace dendritických spinů. Uvedené změny (zejm. poškození pyramidových buněk) vede ke zmenšování hippokampu. BDNF jsou zvýšené v hypothalamu, ale klesá v hippokampu, neokortexu a amygdale. Antidepresiva zvyšují koncentraci cyklického adenosinmonofosfátu a BDNF a vykazují pozitivní neurotrofní efekt. Dochází ke stimulaci serotoninergních neuronů, uvolnění kortizolu, prolaktinu, ale snížení serotoninu. [16]

Infantilní autismus se projeví neschopností vstřícných mimických projevů, vyhýbání se očnímu kontaktu, poruchami sociální komunikace a autistické odtržení od reality. Tato porucha je provázána velmi častou mentální retardací, epilepsií a abnormitami v temporálním laloku, hippokampu a amygdale. Změněny jsou tzv. mirror neurony v dolním parietálním laloku a dolním frontálním laloku. Exekuční část řízení pohybů souvisí s napodobením, sociálními dovednostmi a imitací. Autismus je provázán patologickými hodnotami glutamátu, GABA, serotoninu a katecholaminů. Snížen je acetylaspartát v šedé hmotě temporálního laloku, ale i v dalších strukturách. Sníženy jsou hodnoty kreatinu a fosfokreatinu v thalamu, inzule a okcipitálním laloku. Snížen je rovněž cholin v temporálním laloku a glutamát v cerebellu [16, 23]. Všechny popsané až extrémní změny vedou k hrubé patologii nejen organické, ale také psychopatologické.

V etiopatogenezi duševních chorob se v různé míře uplatňují uvedené biologické faktory. Z příkladů, které jsme zde prezentovali, jsou největší u infantilního autismu, rovněž zřetelné jsou u dětí s depresivní poruchou a neméně výrazné u dětí s hyperkinetickou poruchou.

ZÁVĚRY

Jestliže smyslem předcházejících sdělení-prezentovaných v blocích přednášek na konferencích v Jeseníku (Membrány I, II, III, IV) bylo upozornit auditorium na to, že plazmatická membrána nervového elementu představuje významnou a v jistém směru dokonce rozhodující podmínku pro rozsah funkčnosti dané entity, pak autoři jsou si současně vědomi toho, že se jedná o téma, které má dosud více nevyřešených než vyřešených otázek. Dodnes nevíme nic o (možných) rozdílech mezi jednotlivými oblastmi s strukturami CNS (nazíráno pohledem plazmatických membrán). Dosud nevíme, zda a v jakém rozsahu se liší jednotlivé typy gliových buněk, neuronů, a to navíc ve světle vývoje, rizikových faktorů, stimulačních variant atd., včetně tak rozsáhlých otázek jako např. otázka obnovy, reparace, neurogeneze, plasticity a podobně.

Doufáme, že soubory našich přednášek vzbudily zájem a pozornost do té míry, že tyto a další problémy budou zakomponovány do zájmových okruhů posluchačů a čitateľů. Jedná se o témata, která v blízké budoucnosti budou důležitá pro pochopení syntaxe funkcí CNS, včetně jejich patologických deviací.

Práce byla podporována grantem MSM 0021620816.

LITERATURA

1. **Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H. et al.:** Cognitive and behavioral outcomes of school-aged. Children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*, 288(6), 2002, pp. 728-737.
2. **Bowen, R. A., Claudinin, M. T.:** Maternal dietary 22:6n-3 is more effective than 18:3n-3 in increasing the 22:6n-3 content in phospholipids of glial cells from neonatal brain. *Brit. J. Nutr.*, 93, 2005, pp. 601-611.
3. **Crawford, M. A., Harbrige, L. S.:** N-3 fatty acids and the evolution of the brain. *Proc. Clin. Biol. Res.*, 288, 1988, pp. 335-354.
4. **Fitzpatrick, J. S., Hagenston, A. M., Hertle, D. N., Gipson, K. E., Bertetto-D'Angelo, L., Yeckel, M. F.:** Inositol-1,4,5-trisphosphate receptor-mediated Ca²⁺ waves in pyramidal neuron dendrites propagate through hot spots and cold spots. *Journal Physiol.*, 587, 2009, pp. 1439-1459.
5. **Jaworski, D. M., Fager, N.:** Regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (Timp-3) mRNA expression during rat CNS development. *Journal of Neuroscience Research*, 61, 2000, 4, pp. 396-408.
6. **Jourquin, J., Tremblay, E., Bernard, A., Charton, G., Chaillan, F. A., Marchetti, E., Roman, F. S., Soloway, P. D., Dive, V., Yiotakis, A., Khrestchatisky, M., Rivera, S.:** Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) modulates neuronal death, axonal plasticity, and learning and memory. *Eur. J. Neurosci.*, 22, 2005, 10, pp. 2569-2578.
7. **Kado, R. T.:** The neuron as a mosaic of proteins. *Journal of Physiology-Paris*, 88, 1994, 2, pp. 99-104.
8. **Kleczeck, J.:** Vesmír a člověk. *Publ. Akademia*, Praha, 1998, s. 201.
9. **Koroly, M. J., Conner, R. L.:** Unsaturated fatty acid Biosynthesis in TETRAHYMENA. *J. Biol. Chem.*, 251, 1976, 23, pp. 7588-7592.
10. **Lai, H. C., Jan, L. Y.:** The distribution and targeting of neuronal voltage-gated ion channels. *Nat. Rev Neurosci.*, 7, 2006, pp. 548-562.
11. **Lampert, K., Machein, U., Machein, M. R., Conca, W., Peter, H. H., Volk, B.:** Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in human brain tumors. *American Journal of Pathology*, 153, 1998, 2, pp. 429-437.
12. **Maggee, J. C., Carruth, M.:** Dendritic voltage-gated ion channels regulate the action potential firing mode of hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.*, 82, 1999, pp. 1895-1901.
13. **Miceli, C. D., Brenner, R. R.:** Fatty acid biosynthesis during embryogenesis of the amphibian *Bufo Arenarum* Hansel. *Lipids*, 11, 1975, 4, pp. 291-295.
14. **Michaluk, P., Kaczmarek, L.:** Matrix metalloproteinase-9 in glutamate-dependent adult brain function and dysfunction. *Cell Death and Differentiation*, 14, 2007, pp. 1255-1258.
15. **Mick, E., Faraone, S. V.:** Genetics of attention deficit hyperactivity disorder, in attention deficit hyperactivity disorder Elsevier Inc., 2008, pp. 261-284.
16. **Moura, P. J., Lombroso, P. J., Mercadante, M. T.:** Autism. In: Banaschewski T, Rohde L A.: *Biological child psychiatry (Recent Trends and Developments)*. Karger, 2008, p. 256.
17. **Mourek J., Pokorný J., Langmeier M., Zvolský P.:** Membrány IV. Specifické vlastnosti buněčné membrány ve vztahu k neuropsychickým poruchám. *Česká a slov. Psychiat.*, 103, 2007, 8, s. 402-407.
18. **Mourek, J. a kol.:** OMEGA-3 mastné kyseliny. vývoj a zdraví. *Publ. Triton*, Praha, 2007, s. 178.
19. **Mourek, J., Dohnalová, A.:** Relationship between birth weight of newborns and unsaturated fatty acids (n-3) proportion in their blood serum. *Physiol. Res.*, 45, 1996, pp. 165-168.
20. **Mourek, J., Langmeier, M., Pokorný, J.:** Membrány II. Membrána nervové buňky ve vývoji, při stresu, při změnách výživy a v průběhu neuroplastických změn. *Česká a slov. Psychiat.*, 102, 2006, 1, s. 31-35.
21. **Mourek, J., Langmeier, M., Pokorný, J.:** Membrány III. Význam stavu membrány nervové buňky pro specifiku jejich funkcí. *Česká a slov. Psychiat.*, 102, 2006, 8, s. 155-159.
22. **Mourek, J., Pokorný, J.:** Membrány I. Struktura a funkce membrány nervových buněk. *Česká a slov. Psychiat.*, 101, 2005, 3, s. 155-159.
23. **Paclt, I.:** Membrány a biologické nálezy u dětí s psychickými poruchami: přednáška Psychofarmakologické konference Jeseník, 2009
24. **Ramakrishan, U., Imhoff-Kunsch B., DiGirolamo, A. M.:** Role of docosahexaenoic acid in maternal and child mental health. *Am. J. Clin. Nutr.*, 89, 2009, 3, pp. 958S-962S.
25. **Riediger, N. D., Otoman, R. A., Suh, M., Moghadadian, M. H.:** A systematic review of the role of n-3 fatty acids in health and disease. *J. Amer. Diet. Assoc.*, 109, 2009, 1, pp. 668-669.
26. **Rosenberg, G. A.:** Matrix metalloproteinases in brain injury. *J. Neurotrauma*, 12, 1995, 5, pp. 833-842.
27. **Simopoulos, A.:** Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J. Amer. Coll. Nutr.*, 21, 2002, pp 495-505.
28. **Slotkin, T. A., Mac Killop, A., Rudder, C. L. et al.:** Permanent, sex-selective effects of prenatal or adolescent nicotine exposure, separately or sequentially, in rat brain regions: indices of cholinergic and serotonergic synaptic function, cell signaling, and neurall cell number and size at 6 months of age. *Neuropsychopharmacology*, 32, 2007, pp.1082-1097.
29. **Tilney, F., Rosett, J.:** The value of brain lipids as a index of brain development. *Bull. Neurol. Inst. N. Y.*, 1, 1931, pp. 48
30. **Yong, V. W., Krekoski, C. A., Forsyth, P. A., Bell, R., Edwards, D. R.:** Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS, *Trends Neurosci.*, 21,1998, 2, pp. 75-80.

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