

Rozdělují se na napěťově závislé (ty pak dále na inaktivující se a neinaktivující se),  $\text{Ca}^{2+}$  aktivované (ty se dělí na kanály s vysokou a nízkou vodivostí) a na „obrácené usměrňovače“, které směřují proud draslíkových iontů do buňky (to nastává při extrémních hyperpolarizacích či při depolarizaci – viz kap. 3.3.3.3 o řízení srdeční činnosti); podobně usměrňuje i ATP-senzitivní kaliový kanál či acetylcholinem řízený  $\text{K}^+$  kanál.

**$\text{Ca}^{2+}$  iontový kanál** obsahuje především  $\alpha_1$  podjednotku, zastávající hlavní funkci kanálu, a dále řadu dalších podjednotek  $\alpha_2$ – $\delta$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Lze je rozdělit podle toho, jaké napětí je aktivuje, na: **LVA** (low voltage activated, aktivované nízkým napětím) a **HVA** (high voltage activated, aktivované vysokým napětím). K LVA by patřil typ T, k HVA ostatní (L, N, P, Q, R).

Prolínání kategorie napěťově závislých a chemicky řízených iontových kanálů lze demonstrovat na  **$\text{Cl}^-$  kanálech**. Ty jsou totiž otevírány např. cAMP,  $\text{Ca}^{2+}$ , mohou být ovlivněny hyperpolarizací, depolarizací nebo intracelulárním pH.

### 3. Iontové kanály řízené chemicky

Iontové kanály řízené chemicky jsou obecně pentamery. Podle toho, který chemický podnět mění jejich konformaci natolik, že se původně uzavřený kanál otevře, je možné je dělit do těchto skupin:

- **iontové kanály otevírané z vnější strany membrány ligandem**, nebo též receptory, které jsou součástí iontového kanálu (viz kap. 2.1). Mezi ně patří:
  - nikotinový acetylcholinový receptor,
  - glutamátový receptor (receptor excitačních aminokyselin),
  - glycinový receptor,
  - $\text{GABA}_A$  receptor
 (podrobnosti viz kap. 2.1).

- **kanály pod nepřímým působením G proteinu (například prostřednictvím aktivovaného enzymu)**; příkladem jsou  $\text{Na}^+$  kanály světločivých buněk, které se uzavírají po odštěpení v klidu navázaného cGMP.

Dále je možné zmínit dvě skupiny iontových kanálů, jejichž otevírání je spíše modulováno, než primárně způsobováno chemickou cestou. Mezi ně patří:

- **kanály otevírané přímým působením G proteinu**, což je cesta, která není zatím dobře prozkoumána; uvažuje se o vlivu buď A podjednotky G proteinu, nebo  $\beta\gamma$  komplexu,
- **kanály otevírané přes G protein zprostředkovanou fosforylací kanálu**.

S největší pravděpodobností se jedná o děje, které jsou následkem výrazné aktivace receptorů, což má za následek zvýšenou kinázovou aktivitu, jež může modifikovat i iontové kanály.

#### 4. Iontové kanály řízené mechanicky

Tyto iontové kanály představují významnou skupinu, uplatňují se jednak při transmisi zvukového signálu, ve vestibulárním aparátu a také v srdeční svalovině, kde se podílejí na mechanismu Frank-Starlingova zákona.

#### 5. Iontové kanály řízené teplem

Iontové kanály, které se otevírají na základě působení tepla a chladu, jsou proteiny ze skupiny TRP (transient receptor potential) kanálů. Jako první byly identifikovány kanály odpovídající na působení tepla. Ty patří do skupiny TRPV, tj. transient receptor potential (vanilloid) kanálů. Práh jejich aktivace leží nad 42 °C a transdukčním mechanismem je nárůst intracelulární koncentrace Ca<sup>2+</sup>.

Iontový kanál, u něhož dochází k otevření přímo po působení chladu, patří do skupiny TRPM (melastatin). Dalším typem kanálu chladově senzitivním je TRP (ankyrin-like)-1, TRPA1, ale jeho úloha v chladové transdukcii je spíše modulační. Práh TRPM kanálů leží mezi 26 a 31 °C a následkem aktivace dochází k depolarizaci s výrazným nárůstem intracelulární koncentrace Na<sup>+</sup> s menším influxem Ca<sup>2+</sup>.

#### 6. Iontové kanály řízené světlem

Tyto kanály představují nejspíš vývojový předstupeň savčího rodopsinu. Jde o **channelrhodopsins**, které jsou přímo otevírány světlem u bakterií. Tím se mohou podílet na světlem regulované kyselosti, influxu kalcia či elektrické excitabilitě. Zajímavé je i strukturní hledisko, neboť jde o proteiny, které sedmkrát procházejí membránou (tedy shodně jako savčí rodopsin) a obsahují i světlem izomerizovatelný vitamin A. Maximum absorpance je ve 460 nm. Jejich extrémně rychlá aktivace proti savčím receptorům spřaženým s G proteiny možná povede k využití v genetickém inženýrství při léčbě poruch zraku.

#### 7. Iontové kanály senzitivní ke kyselosti (ASIC kanály)

Iontové kanály řízené pH patří do rodu sodíkových iontových kanálů (společně s výše uvedenými Na<sup>+</sup> kanály a epitelovými Na<sup>+</sup> kanály), jsou exprimovány jak v centrálních, tak v periferních nervech a významně i v nociceptorech. Strukturně jde o homo- či heterotrimery s pravděpodobně dvěma průchody membránou. Mezi významné blokátory patří nesteroidní analgetika a amilorid. Jsou aktivovány extracelulárním zvýšením koncentrace H<sup>+</sup> iontů.

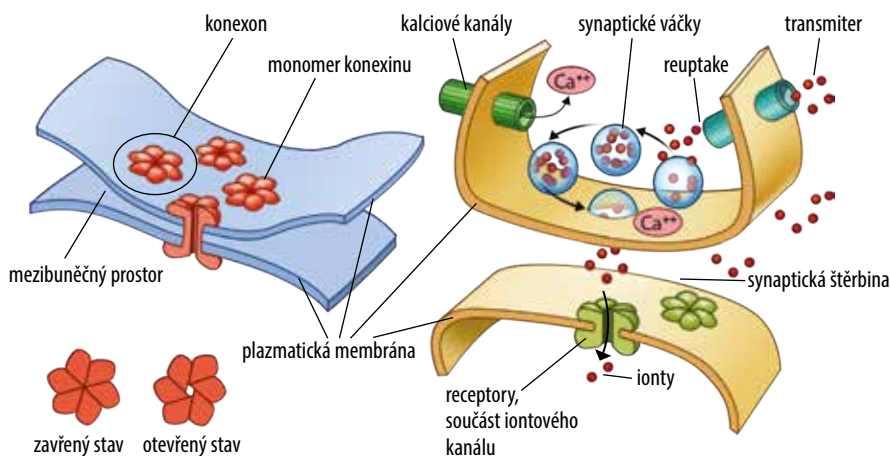
##### 1.1.2.1.3 Stavba a funkce synapse

Zvláštní strukturou nervové buňky je její propojení s dalšími buňkami, od nichž nervová buňka vzruch buď přijímá, nebo ho k nim vede – těmto

spojením se říká synapse. Synapse mohou být **interneuronální** (mezi dvěma neurony), **neuroefektorové** (mezi neuronem a cílovou strukturou – např. svalem či žlázou) nebo **receptoroneuronové** (mezi receptorní buňkou a neuronem). Podle způsobu přenosu vzruchu z presynaptického na postsynaptické zakončení se synapse dělí na **elektrické** a **chemické**, eventuálně **smíšené**. Morfologicky bychom mohli synapse dělit podle míst, která jsou spolu v kontaktu (axosomatické atd.). V imunologii se dá hovořit také o synapsi imunologické, tj. jde o spojení mezi buňkou prezentující antigen a lymfocytem.

**Elektrická synapse** (viz obr. 1.3) je co do rychlosti přenosu vzruchu nejrychlejší. Morfologicky se jedná o gap junction, případně tight junction. Tím je dáno i to, že se vzruch přenáší na postsynaptickou membránu pouze s mírným zmenšením amplitudy; buňky jsou totiž propojeny úzkými šterbinovitými spojeními (konexony, které jsou tvořeny šesti proteiny – konexiny), což umožňuje průtok iontů bez otevření iontových kanálů. Proud tedy může postupovat obousměrně, ale existují i **usměrňující synapse**, jež obsahují napěťovou regulaci odpovídající na depolarizaci, tudíž vedoucí pouze jedním směrem. U savců je tento druh spojení nervových buněk vzácný (vyskytuje se například v olivárních jádrech, případně na glii), velký význam pro vyšší rychlost přenosu má ale u studenokrevných živočichů.

**Chemická synapse** (viz obr. 1.3) je pro přenos vzruchu nejtypičtější. Synapse je složena z presynaptické a postsynaptické membrány a obě membrány jsou asymetrické jak z hlediska struktury, tak z hlediska funkce. Přenos se děje vyplavením neurotransmiteru (z oblasti označované jako **aktivní zóna**), který se na postsynaptické membráně váže na specifické receptory. V presynaptické

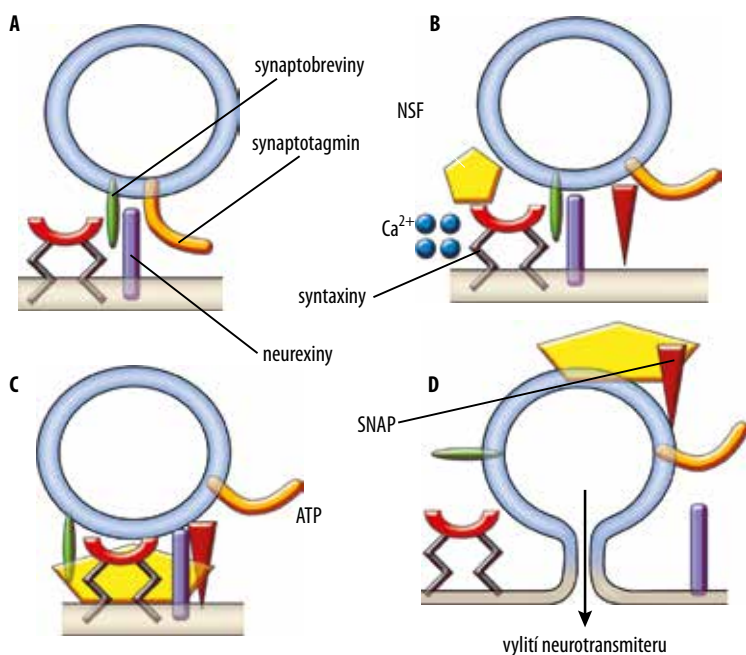


**Obr 1.3** Synapse elektrická (vlevo) a chemická (vpravo).

struktúre synapse se uplatňuje řada proteinů lokalizovaných buď na membráně nervové buňky, nebo na synaptických váčcích, které spolu interagují tak, že to vede ke splynutí váčku s membránou a vylití neurotransmiteru. Odlišné proteiny se pak podílejí na opačném ději – endocytóze. Presynaptické zakončení je bohaté na mitochondrie, neboť proteiny podílející se na vyplavení neurotransmiteru vyžadují ke své činnosti ATP.

Zvláštností, jejíž existence se původně předpokládala pouze v periferním nervovém systému, je možnost, že se neurotransmitter difúzně šíří i do vzdálenějších prostor. Existence takového šíření byla prokázána pro celou řadu neurotransmiterů (dopamin, acetylcholin, adrenalin, takto působí i neuronálně uvolňovaný oxytocin). Tím se značně rozšiřuje schopnost neurotransmiteru ovlivnit cílové struktury. Hovoří se o „volume synapsis“, česky by se nabízel termín **difúzní synapse**, lépe **difúzní neurotransmise** oproti **klasické synapsi (neurotransmisi)**, označované v anglické literatuře jako „wired“.

**Mechanismus vyplavení neurotransmiteru** z presynaptického zakončení není dosud zcela objasněn, ale zjednodušeně lze říci, že se na něm podílejí



**Obr. 1.4** Mechanismus vyplavení neurotransmiteru z presynaptického zakončení. Je zobrazena pouze jedna možnost zapojení kalcia do procesu, a to při vyvazování synaptotagminu. **A:** nastává interakce proteinů synaptických váčků (synaptobreviny a synaptotagmin) a proteinů membrány (syntaxiny a neuexiny), které vytvářejí komplex molekul. Vlivem vápníku dochází **(B)** k vyvázání synaptotagminu, což vede k jeho oddálení od komplexu molekul, na něž se dále **(C)** vážou plazmatické proteiny SNAP a NSF. Výsledkem je interakce membrány váčku s buněčnou membránou, jejich fúze a vylití transmiteru do synaptické štěrbiny **(D)**.