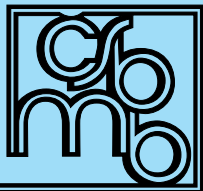


# ČESKÁ SPOLEČNOST PRO BIOCHEMII A MOLEKULÁRNÍ BIOLOGII

---



BULLETIN

ČÍSLO 1

ROČNÍK 29 (2001)

ISSN 1211-2526

# BULLETIN

## ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO BIOCHEMII A MOLEKULÁRNÍ BIOLOGII

<http://CSBMB.img.cas.cz>

Tomislav BARTH - výkonný redaktor

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6  
<barth@uochb.cas.cz>

Jana BARTHOVÁ

Přírodovědecká fakulta UK, Albertov 2030, 128 40 Praha 2

Karel BEZOUŠKA

Přírodovědecká fakulta UK, Albertov 2030, 128 40 Praha 2

Marta KOLLÁROVÁ

Přírodovědecká fakulta KU, Mlýnská dolina CH-1, Bratislava, SR

Irena KRUMLOVÁ

Česká společnost pro biochemii a molekulární biologii, Kladenská 48,  
160 00 Praha 6 nebo katedra biochemie a mikrobiologie VŠCHT, 160 00 Praha 6,  
tel.: (02) 24 35 51 66, fax: (02) 24 35 51 67, e-mail <irena.krumlova@vscht.cz>

Tomáš MACEK

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6

---

Příspěvky na disketě 3,5", zpracované v textovém procesoru Word či WordPerfect, zasílejte, spolu s vytištěným textem, kterémukoli z redaktorů nebo do sekretariátu společnosti. Prosíme, abyste do textu nemontovali ani obrázky, ani tabulky. Připojte je v originále, případně na disketě ve zvláštních souborech, v textu označte, prosím, jen jejich umístění.

---

Adresa ČSBMB: Kladenská 48, 160 00 Praha 6  
tel.: 02/35 36 00 57

ISSN 1211-2526



## ***Sdělení společnosti***

Volby do výboru společnosti . . . . . 4

## ***Odborné články***

D. Petřík: Serotonin - obecné poznatky a funkce v CNS . . . . . 5

A. Strunecká, J. Patočka: Mohou být fluorohlinitaný nebezpečné? Rizika zvýšeného výskytu fluorohlinitanů v životním prostředí na zdraví člověka . . . . . 34

H. Konečná, B. Brzobohatý: Navrhování sekvencí oligonukleotidů v molekulární biologii . . . . . 39

## ***Zprávy ze sekcí***

### **Peptidová sekce - biologicky aktivní peptidy**

H. Vilhardt: Frederyk Paulsen chair - Salk Institute, California . . . . . 40

Pozvání na 7. konferenci - Biologicky aktivní peptidy . . . . . 42

### **Jazyková sekce**

Zápis ze schůze Českého národního komitétu pro biochemii a molekulární biologii . . . . . 44

A. Kotyk: Křivolaký vývoj odborné češtiny a jejího pravopisu . . . . . 46

J. Duchoň: Několik poznámek k pravopisu odborných výrazů v terminologii a nomenklatuře přírodních věd a medicíny . . . . . 49

### **Sekce separačních metod**

V. Kašička: Zpráva za rok 2000, plán práce pro rok 2001 . . . . . 52

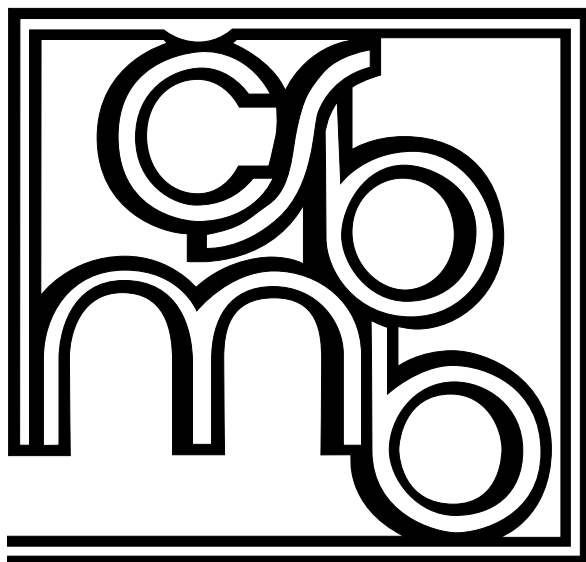
### **Enzymová sekce**

Výzva uživatelům technických a komerčně dostupných enzymů . . . . . 57

***Různé*** . . . . . 58

## **Volby do výboru společnosti**

Předsednictvo ČSBMB upozorňuje své členy na přiložený volební lístek výboru ČSBMB. Řádně vyplněné volební lístky zašlete Ing. I. Krumlové do 30. dubna na adresu Katedry biochemie a mikrobiologie VŠCHT.



## Serotonin - obecné poznatky a funkce v CNS

David Petřík, Oddělení neurověd (diplomant), Ústav experimentální medicíny, Praha - Krč, 14220.

Klíčová slova: serotonin, serotoninové receptory, funkce v CNS, endogenní deprese.

Obsah:

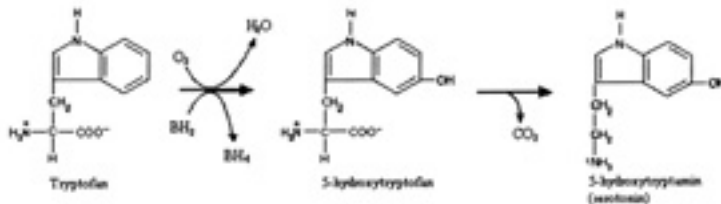
### 1. Obecné poznatky o serotoninu

- 1) Úvod
- 2) Vznik a odbourávání serotoninu v neuronu
- 3) Serotoninové receptory
- 4) Sloučeniny působící v serotoninovém systému
- 5) Metody vyšetřování serotoninu v organismu
2. Některé funkce serotoninu v CNS
  - 1) Serotoninové regiony v CNS
  - 2) Úloha serotoninu v krátkodobé paměti a učení
  - 3) Serotonin a bolest
  - 4) Serotonin a spánek
  - 5) Serotonin a psychické nemoci (Endogenní deprese, schizofrenie, neurózy).
3. Závěr

## 1. OBECNÉ POZNATKY O SEROTONINU

### 1) ÚVOD

Serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT čili 3-(aminoethyl)-5-hydroxyindol) patří mezi biogenní aminy (cysteamin, histidin, tryptamin, adrenalin,  $\gamma$ -aminomáselná kyselina (GABA) atd.), což jsou látky odvozené od aminokyselin.<sup>1</sup> Je syntetizován z aromatické aminokyseliny tryptofanu nejprve hydroxylací a poté dekarboxylací. Hydroxylaci z tryptofanu na 5-hydroxytryptofan katalyzuje enzym tryptofanhydroxylasa, která používá  $O_2$  a donor elektronů  $BH_4$  k hydroxylaci pátého uhlíku tryptofanu. 5-hydroxytryptofan je pomocí „aromatické“ 5-hydroxytryptofandekarboxylasy (která rovněž dekarboxyluje dihydroxyfenylalanin, DOPA) dekarboxylován na 5-hydroxytryptamin - serotonin.<sup>1,2,3</sup> (Viz obrázek 1.).



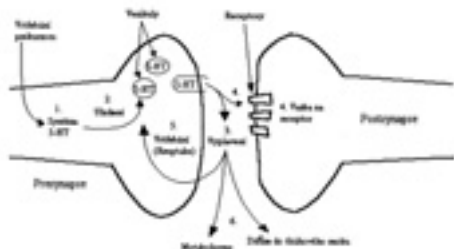
Obrázek 1. Syntéza serotoninu. (Upraveno podle 2 a 3).

Serotonin začal být studován ve 30. letech našeho století jako vaskulární a gastrointestinální agonista přítomný v krvi. Odtud byl také poprvé Pagem izolován v roce 1948. Později byl identifikován i v dalších regionech, včetně centrálního nervového systému (CNS)<sup>4</sup>. Jako chemická látka je serotonin pozoruhodný ať už z hlediska svých funkcí, tak i svého výskytu v přírodě. Je rozšířen v mikroorganismech<sup>5</sup>, v rostlinných plodech (např. ořechích) či živočišných jedech<sup>4</sup>. Na úrovni tkáňové až buněčné je v živočichů nalzáme u mechanicky poškozených buněk a v granulích bazofilů<sup>6</sup>, v intersticiální mezibuněčné tekutině<sup>5,6</sup>, v ledvinách, plicních sklípcích, gastrointestinálním traktu (argentafinové buňky žaludku), v buňkách krevních destiček a v buňkách stěn velkých cév a konečně v různých buňkách a útvech CNS<sup>1,7,8,9</sup>. U živočichů se podílí na tvorbě stahů hladkého svalstva, stahování cév, motilitě střev, zástavě krvácení, korelacích během alergického záchvatu a především na mnoha jevech v CNS nejen obratlovců, počínaje kontrolou tělesné teploty či cirkadiánních rytmů a konče zapojením v procesech přenosu vzorců chování, paměti či v psychopatologických procesech poruch osobnosti, endogenní deprese a psychóz<sup>2,3,4,5,8,9</sup>. Tento článek bude zaměřen právě na funkce serotoninu v CNS, zejména u obratlovců (resp. člověka).

## 2) VZNIK A ODBOURÁVÁNÍ SEROTONINU V NEURONU

Byť průměrný dospělý člověk má v celém těle pouze okolo 10 mg serotoninu<sup>4</sup>, jsou jeho farmakologické efekty velice různorodé i naprosto nepostradatelné. Je to především důsledek interakce serotoninu s množstvím jeho vlastních receptorů. Tento systém tak zabezpečuje velké množství kombinací funkcí serotoninu v těle, ačkoliv sám serotonin (jako většina biogenních aminů) je relativně jednoduchá chemická sloučenina<sup>3,4</sup>.

Jak jsme poznamenali výše, prekurzorem serotoninu je aminokyselina tryptofan, která samozřejmě pochází z dietárních zdrojů. Poté, co je tryptofan dopraven krevním řečištěm přes hematoencefalickou bariéru a astrocyty do mezibuněčného prostoru, resp. těla neuronu, dojde k jeho hydroxylaci a dekarboxylaci na serotonin<sup>3,10,11</sup>. Vznik serotoninu v neuronu je především ovlivňován dostupností tryptofanu v dietě, resp. v CNS, stavem plasmatické membrány, stresových faktorech a celkovým stavem buňky<sup>12,13,14</sup>. Vliv má i kalmodulin-závislá multiproteinová kináza, která fosforyluje, a tedy i aktivuje, oba hlavní enzymy syntézy serotoninu, a která je aktivována akčním potenciálem (depolarizací biomembrány) v presynapsi<sup>3</sup>.



**Obrázek 2. Působení serotoninu na synapsi.**

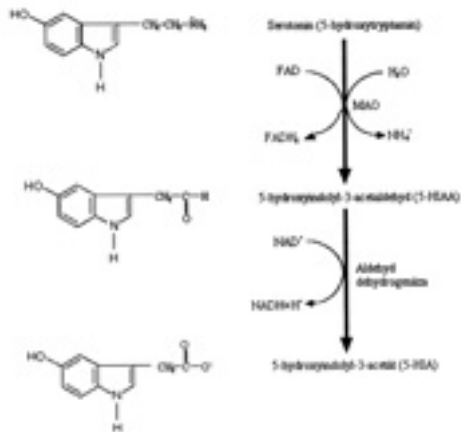
Jakmile je serotonin vytvořen, je tak zvaným axonálním ortográdním transportem, jehož se účastní především neurofibrily, dopraven rychlostí kolem 300 mm za den do nervového zakončení neuronu, chemické synapse<sup>10</sup>. Jedná se o rozšířenou část

axonu (aférentu) neuronu, která nasedá na dendrit (eferent), resp. axon či tělo dalšího neuronu, od něž je oddělena asi 20 nm širokou synaptickou štěrbinou. Část, kde se tvoří a ukládá neurotransmitter označujeme jako presynapsi, část za synaptickou štěrbinou, kde jsou umístěny receptory, jako postsynapsi<sup>7,10,12</sup>.

Serotonin dopravený do presynapsi je následně uložen do vezikul, ovoidních biomembránových útvarů s průměrem mezi 30 - 60 nm<sup>13</sup>, kde je ve vazbě s ATP skladován do doby, kdy jsou vezikuly indukovány depolarizací presynapsi k jeho vylití exocytózou do synaptické štěrbiny<sup>1,3,7,10,12</sup>.

Zde se serotonin naváže na své specifické bílkovinné receptory, ležící skrze membránu postsynapsi. Tím vyvolá kaskádu postsynaptických jevů, začínajících indukcí receptor-efektorového systému postsynaptické biomembrány (transducerový systém G-proteinů, tvorba druhých posílů /cyklických nukleotidů/) a končících tvorbou intracelulárních enzymů, která vyústí v depolarizaci postsynapsi (a tedy pokračování nervového impulsu), v její hyperpolarizaci (a tedy k inhibiči impulsu) nebo v ovlivnění cílové struktury (nervosvalová ploténka apod.)<sup>3,7,8,9,10,12,14</sup>.

Působení serotoninu na receptoru může být ukončeno třemi hlavními mechanismy: difúzí, metabolismem či znovupřijetím (backuptake, reuptake) do presynapsi pomocí působení systému specifického aminového transportéru (bílkovinný kanál). Tyto události shrnuje obrázek 2. Tak může být působení serotoninu teoreticky modulováno látkami, které stimulují či inhibují jeho biosyntézu (krok 1), látkami, které blokují jeho uskladnění ve vezikulech (krok 2), látkami, které stimulují či inhibují jeho uvolňování (krok 3), látkami, které napodobují nebo inhibují jeho působení na jeho receptorech (krok 4), látkami, které inhibují jeho znovuvstřebání (reuptake) do presynapsi (krok 5) a látkami, které ovlivňují jeho metabolismus (krok 6)<sup>3,4</sup>.



**Obrázek 3. Odbourávání serotoninu**  
(Upraveno podle <sup>2 a 3</sup>)-

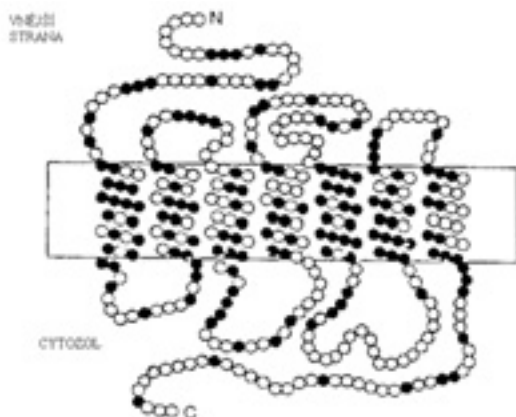
Samotné odbourávání serotoninu v presynapsi po jeho znovuvstřebání ze synaptické štěrbiny probíhá následovně (viz obrázek 3): Nejprve je za spoluúčasti FAD a H<sub>2</sub>O serotonin deaminován a oxidován klíčovým enzymem monoaminoxidasou (MAO) (cílové místo působení mnoha serotoninergních psychofarmak) na 5-hydroxyindolylacetaldehyd (5-HIAA). Ten je následně xanthinoxidasou (aldehyddehydrogenasou) oxidován na svůj hlavní metabolit 5-hydroxyindolylacetát (5-HIA)<sup>1,2</sup>, který může posléze vstupovat do dalšího buněčného metabolismu. Regulačním mechanismem odbourávání serotoninu je princip autoregulace zpětnou



vazbou na koncentraci jeho prekurzorů a jeho samotného. Koncentrace tryptofanu a serotoninu po stimulaci akčním potenciálem tedy vyvolává aktivaci MAO ještě před samotným znovuvstřebáním serotoninu zpět do presynapse. Zvýšená aktivita serotoninu v synapsi vede ke zvýšené aktivitě MAO<sup>3,12</sup>. Blíže se k problému degradace serotoninu vrátíme během pojednání o endogenní depresi, kde hraje hlavní úlohu.

### 3) SEROTONINOVÉ RECEPTORY

Serotonin vykazuje nejvíce receptorových interakcí ze všech biogenních aminů (tak zvaných neurotransmiterů rychlého účinku /jimi vyvolaný efekt se dostaví během několika milisekund/)<sup>3,4,14</sup>. Koncem 60. let byly Gaddumem a Picarellim nejprve popsány dva typy receptorů. Jeden v hladkém svalu a jeden v nervové tkáni<sup>16</sup>. Od té doby, co byl svalový receptor selektivně antagonizován dibenzylidem a nervový selektivně morfinem, byly tyto receptory označeny jako „D“ a „M“ typ<sup>4</sup>. Koncem 80. let pak bylo ustanoveno, že by mohlo existovat nejméně sedm serotoninergních receptorů<sup>3</sup>. V posledním desetiletí je pak zaznamenáván prudký progresivní nárůst nově identifikovaných serotoninových receptorů, tudíž k současnemu datu můžeme konstatovat, že existuje nikoliv jen sedm jednotlivých receptorů, nýbrž sedm jednotlivých rodin (skupin), z nichž každá obsahuje několik dalších subtypů. Tyto rodiny byly po určitém taxonomickém zmatku označeny 5-HT1 až 5-HT7 tak, že každý subtyp jednotlivé rodiny je dále označován velkým písmenem 5-HT1A, 5-HT1B apod.<sup>4,17</sup>.



**Obrázek 4. Model membránové topologie rhodopsinu.** Hydrofóbní rezidua (val, leu, ile, met, phe, trp, tyr) jsou vybarvena černě. O reziduiích serinu a threoninu se předpokládá, že jsou fosforylovány rhodopsin kinázou na C konci řetězce. (Převzato z<sup>3</sup>).

Hardie<sup>(3)</sup> popisuje serotoninové receptory jako peptidické receptory tvořené několika desítkami aminokyselin, které jsou vázány na transducer (složka vázaná na receptor, která indukovanou změnou své struktury umožňuje průběh následných reakcí, kterými se vytváří signální molekuly - druzí poslové, enzymy apod.) typu G-proteinů a tvořeny sedmi transmembránovými celky. Proto jsou řazeny do receptorové skupiny nazývané seven-pass (ponechávám bez překladu). Tyto receptory byly odvozeny a objeveny od struktur membránových disků vnějšího komponentu tyčinek sítnice oka a patří mezi ně i  $\beta$ -adrenergní receptory.

Zde přítomný pigment rhodopsin se rovněž skládá z aminokyselinových reziduí. Molekulová osnova rhodopsinu také obsahuje sedm transmembránových spirál (obrázek 4) - odtud název seven-pass. Při specifických izomeracích rhodopsinového

retinalu pak dochází ke změnám konformace molekulové osnovy a k posunu aminokyselinových sekvencí, což je podobné topologickým změnám u všech seven-pass receptorů.

Iničiační analýzou  $\beta$ 1-adrenergických receptorů pomocí katecholaminového antagonisty pindolu byly získány aminokyselinové sekvence těchto receptorů. Ty jsou topologicky analogické těm, nalezeným v rhodopsinové osnově na membránových discích očních tyčinek.

Model rhodopsinového receptoru se s  $\beta$ 1-adrenergickým shoduje aminokyselinových sekvencích Val-Leu-Ileu-Met-Phe-Trp-Tyr obsahuje jinou prostorovou orientaci spirál těchto sekvencí (obrázek 5). Rozdíly jsou rovněž v různém postavení konců řetězců aminokyselin vně membrány. Přes tyto odlišnosti je shoda všech dále uvedených receptorů (včetně serotoninových) s modelem seven-pass evidentní. Do skupiny seven-pass patří receptory katecholaminů, biogenních aminů a některých peptidických transmitterů.

Recentní klonovací studie vedly k ustanovení zmiňovaných sedmi rodin receptorů a ke zjištění, že 5-HT<sub>3</sub> receptor není na G-proteiny vázaným receptorem, nýbrž ligandovým iontovým kanálem ve vztahu ke GABA a nikotinovým receptorům<sup>4</sup>. Současně probíhají podrobnější studie na identifikaci jeho subtypů (5-HT<sub>3A</sub> a 5-HT<sub>3B</sub>), které se pravděpodobně vyskytují synergicky ve stejných tkáních a vzájemně se ovlivňují<sup>18</sup>.

Ze současně sedmi známých rodin (skupin) serotoninových receptorů jsou nejvíce a také nejlépe probádány první čtyři. Intenzivnímu studiu je v posledních letech též podrobována poslední rodina 5-HT<sub>7</sub>. V následujícím stručném přehledu sumarizujeme funkce a zapojení jednotlivých rodin i subtypů serotoninových receptorů do pochodů uvnitř organismu (s zvláštním ohledem na CNS), k nimž se jednotlivě a podrobněji vrátíme dále v textu.

### **5-HT<sub>1</sub> receptory**

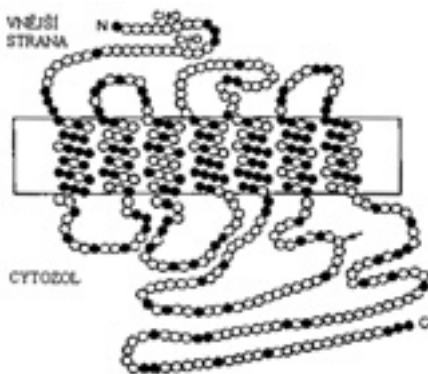
Tyto receptory jsou zapojeny do procesů relaxace hladkých svalů, kontrakce srdečního a některých cévních hladkých svalů, inhibice uvolňování neurotransmiteru a dalších efektů v CNS. Je identifikováno 6 subtypů, z nichž čtyři hrají hlavní roli u lidí.

#### **5-HT<sub>1A</sub>**

Tento subtyp je nejvíce studovaným serotoninovým receptorem. Je lokalizován přímo v CNS. Jeho agonisté umožňují sexuální chování u krys, hypotenzi, zvýšení příjmu potravy, produkci hypotermie a působí jako anxiolytika (léky proti úzkosti)<sup>4</sup>. Má inhibiční vliv na šíření nervových pulzů (salev) v raphe nucleus (jádro v mozkovém kmeni)<sup>19</sup> a hraje roli v prostorovém učení a paměťových poruchách (disturbancích)<sup>20</sup>. Vzhledem k tomu, že je silně ovlivnitelný stresem a úzkostí<sup>21</sup>, je rovněž široce zapojen v procesu endogenní deprese (poruchy nálady)<sup>4</sup>.

#### **5-HT<sub>1B</sub>**

Možná slouží jako autoreceptory, tudíž jejich aktivace způsobuje inhibici uvolňování neurotransmiteru. Jeho agonisté inhibují agresivní chování a příjem potravy u hlodavců<sup>4</sup>. U člověka se vyskytují převážně v koronárních, mozkových a pulmonárních (plicních) artériích, u hlodavců a psů ještě v dalších cévních oblastech<sup>17</sup>. Hrají roli v ejakulačním chování myši<sup>22</sup>, přenosu reflexů<sup>23</sup> a mají (narozdí od 5-HT<sub>1A</sub>) excitační vliv na šíření pulzů v raphe nucleus<sup>19</sup>. Pravděpodobně mají funkci i v morfinové antinocipepci<sup>24</sup>.



**Obrázek 5. Model membránové topologie  $\beta_2$  adrenergního receptoru-** Hydrofóbní rezidua (valin, leucin, isoleucin, methionin, fenylalanin, tryptofon, tyrosin) jsou zobrazena černě. CHO označují rezidua aspartátu v regionu N-konce, které jsou pravděpodobně glykosylovány. O reziduiích serinu a threoninu se předpokládá, že jsou fosforylovány kinasou  $\beta$ -adrenergního receptoru na C-konci řetězce- Na třetí smyčce řetězce je šipkou označeno předpokládané místo pro fosforylaci cAMP-dependentní protein kinasou. (Převzato z<sup>3</sup>).

### 5-HT1C

Tyto receptory patří do receptorové rodiny 5-HT2 a recentně jsou tedy přejmenovány na 5-HT2C. Ve velké hustotě jsou lokalizovány v mozkových choroidních plexech a možná se podílejí na regulaci produkce a cirkulace mozkomíšního moku v mozku. Spekuluje se o tom, zda jsou také zapojeny do regulace analgesie, spánku a kardiovaskulárních funkcí<sup>4</sup>.

### 5-HT1D

Jsou lokalizovány hlavně v CNS, kde hrají roli presynaptických heteroreceptorů nebo terminálních autoreceptorů a mohly by tak být spojeny s inhibicí uvolňování neurotransmiterů přenášením efektu zpětné vazby na uvolňování neurotransmiterů<sup>4,17</sup>. Vzhledem k tomu, že vazba mezi 5-HT1B a 5-HT1D receptory je tak těsná, ať už z hlediska lokalizace, ale i funkčního zaměření, jsou někdy označovány 5-HT1D $\alpha$  a 5-HT1D $\beta$ <sup>17</sup>. 5-HT1D je nejhojnějším subtypem serotoninových receptorů v CNS. Je však také nalézán v hladké svalovině, kde přenáší impuls pro její kontrakci<sup>4</sup>. Spolu s 5-HT1F je zapojen do vazodilatace mozkových cév a vzhledem k tomu, že jeho agonisté jsou efektivní při léčbě akutní migrény, a je nalézán v klíčovém místě migrény - trigeminálním gangliu, spekuluje se o jeho výrazné úloze při léčbě a vzniku migrenních bolestí<sup>4,17,25</sup>.

### 5-HT1E

Znalosti o tomto subtypu jsou zatím malé a kusé. Dosud není dostupný ani jeden jeho selektivní antagonist.

### 5-HT1F

Stejně jako 5-HT1D byl nalezen v trigeminálních gangliích, lidských koronárních arteriích a rovněž vyklonován u králíka, myši a krysy. Jeho agonisté by potenciálně mohly sloužit při léčbě migrény s ohledem k faktu, že je zapojen v kontraktilitě mozkových cév<sup>17,25</sup>.

### 5-HT2

Jsou lokalizovány v hladké svalovině, endotelu cév (např. jugulární žíle, plicních, mozkových a srdečních arteriích), v krevních destičkách, plicích, CNS

i v gastrointestinálním traktu. Jsou zapojeny do kontrakcí střeva a hladké svaloviny, agregace krevních destiček, migrény a neuronální depolarizace. Jejich antagonisté mají možné použití jako antipsychotická agens<sup>4,17</sup>. Hrají roli v přenosu počítku svědění kůže po subkutánní injekci serotoninu<sup>26</sup>. Subtyp 5-HT<sub>2A</sub> (dříve označovaný 5-HT<sub>1C</sub> - viz výše) je zapojen v procesu starobní deprese a možná i v Alzheimerově chorobě<sup>18</sup>. Aktivace subtypu 5-HT<sub>2B</sub> je spojena s aktivací fosfolipázy A<sub>2</sub>, aktivací napětově ovládaných vápníkových kanálů typu L a uvolňováním intracelulárního vápníku. Skrze něj je přenášena relaxace endotelu cév. Navíc se spekuluje o jeho roli při uvolňování oxidu dusného (odpovědného za vazodilataci) a při vzniku migrény<sup>17</sup>.

### 5-HT<sub>3</sub>

Najdeme je především v periferních i centrálních neuronech. Jsou spojeny s depolarizací neuronů, bolestí (kalcitoninová analgesie na modelu myši) a reflexem zvracení (jejich antagonisté působí antiemeticky /protizvracivě/. Možné použití jejich agonistů zahrnuje migrénu, úzkost a kognitivní a psychické poruchy<sup>4,18,27</sup>.

### 5-HT<sub>4</sub>

Jsou nalézány v CNS, srdci i střevním traktu. Jejich aktivace, vytvářející zvýšení tvorby cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP, druhý posel) je spojena s aktivací uvolňování neurotransmiteru. Podobně jako 5-HT<sub>3</sub> je spojen s reflexem zvracení a dávení<sup>4,27</sup>.

### 5-HT<sub>5</sub> a 5-HT<sub>6</sub>

Obě tyto skupiny receptorů ještě čekají na podrobnější studie. U skupiny 5-HT<sub>5</sub> dokonce dosud není dostupný ani jeden specifický agonista, resp. antagonist<sup>17</sup>.

### 5-HT<sub>7</sub>

Jsou lokalizovány především ve stěně cév, hladké svalovině a v CNS. Přenáší vazorelaxaci, klíčovou pro vznik migrény. Jsou rovněž zapojeny do přenosu míšních reflexů<sup>17,23</sup>.

## 4) SLOUČENINY PŮSOBÍCÍ V SEROTONINERGNÍM SYSTÉMU

Sloučeniny, které působí v serotoninergním systému CNS můžeme farmakologicky rozdělit podle jejich vztahu k serotoninu, respektive podle jejich místa působení. Zástupci jednotlivých skupin jsou uvedeni v tabulce<sup>2</sup>.

Prvním místem působení je samotný vznik (syntéza) serotoninu v těle neuronu, kde tyto látky mohou působit inhibičně nebo naopak stimulačně. Označme je jako látky působící na metabolismus serotoninu. Druhou skupinu sloučenin tvoří látky, které vyčerpávají hladinu serotoninu z neuronů (tak zvaní depletoři) anebo ovlivňují jeho uvolňování z vezikul. Inhibitory serotoninového znovuvstřebání z postsynaptických receptorů do presynapse kvůli jeho případnému odbourání představují třetí skupinu. Sem můžeme zahrnout komerčně jedny z nejuspěšnějších léků všech dob jako jsou klasická tricyklická antidepresiva (TCA) a především antidepresiva třetí generace, selektivní inhibitory znovuvstřebání serotoninu (SSRI), jako jsou léky proti endogenní depresi Prozac, Zoloft a Paxil. Posledními, avšak pro fyziologický, histologický, imunochemický a biochemický výzkum nejdůležitějšími sloučeninami jsou látky působící na samotných serotoninových receptorech (citace viz tab.1). Jsou to agonisté (látky, které po vazbě na příslušný receptor vyvolají fyziologickou, resp. biochemickou odpověď podobnou (shodnou) té, kterou by vyvolala vlastní přírodní sloučenina

tohoto receptoru, v našem případě serotonin) a antagonisté (látky, které po vazbě na příslušný receptor inhibuje následně fyziologické, resp. biochemické pochody anebo kompetitivně soutěží o obsazení receptoru se samotným neurotransmiterem)<sup>28</sup>.

Protože však tento článek není zaměřen farmakologicky, nebudeme se historií výzkumu ani podrobnějším informacím o jednotlivých sloučeninách zabírat, vyjma případů, kdy to bude nezbytné pro pochopení funkcí serotoninu v organismu. Více informací ať tedy čtenář hledá podle citací uvedených u každé sloučeniny.

## 5) METODY VYŠETŘOVÁNÍ SEROTONINU V ORGANISMU

Výzkum v oblasti neurofyziologie a neurobiochemie se zaměřuje na dva cíle. Zprvce se snaží nalézt všechny události okolo určitých nervových drah a jejich neurotransmiterů, což by vedlo k pochopení velice komplexních a komplikovaných jevů v CNS, jakými jsou v případě serotoninu vznik paměťových stop a jejich uchování, konsolidace a rytmicita denní aktivity a spánku anebo přenos klíčových signálů při určitých vzorcích chování. Zadruhé se snaží přesně označit možná místa působení vhodných farmakologických agens, která by se po sérii testů mohla stát účinnými léky například proti endogenní depresi, bulimii, obsesivně kompulzivní poruše a jiným.

Metody vyšetřování serotoninu a jeho funkcí v organismu zahrnují celou škálu metod od přísně chemických či fyzikálních, přes histologické a chirurgické až po metody psychologické a pozorovací. Výzkumné metody se zároveň prolínají s metodami převážně klinicky používanými.

Na nejnižší, subbuněčné úrovni se nejčastěji využívá principu antagonizace a agonizace jednotlivých subtypů serotoninových receptorů pomocí specifických i nespecifických antagonistů, resp. agonistů. Tak se určuje úloha jednotlivých subtypů ve výše zmíněných jevech v CNS a možné zacílení farmak<sup>20,29,30,31,32</sup> a další. V součinnosti s těmito metodami se používají klonovací metody pro klonování jednotlivých subtypů receptorů kvůli možnosti objevení nových subtypů a jejich označení anebo pro jejich lokalizaci v určitých oblastech CNS<sup>17,18,33</sup>. Aplikace antagonistů anebo agonistů (ale i toxinů, enzymatických inhibitorů) se podává buďto intravenózně nebo subdurálně či intratékálně. Někdy se využívá mikroinjekčních metod, kdy se pomocí mikroskopické pipety aplikuje velmi malé množství sloučeniny přímo do určitého regionu CNS in vivo<sup>31,34</sup>.

K zobrazování výskytu a lokalizace jednotlivých skupin receptorů, případně k současnému sledování dynamických změn na neuronálních drahách (jako odpověď na vnější podněty) se používá klinických zobrazovacích technik. Nejhojněji využívanou technikou je pozitronová emisní tomografie PET. Obecně známá PET využívá radioizotopů (<sup>15</sup>O,<sup>18</sup>F,<sup>11</sup>C) s krátkou dobou rozpadu, aplikovaných do zkoumaného objektu, a následného monitorování pozitronových emisí (respektive rentgenových paprsků) skrze lebku. Pomocí radioizotopů se značí agonisté a antagonisté serotoninu anebo jeho prekurzorů, čímž je možné sledovat jejich působení v CNS<sup>9,10,35,36</sup>. Možné využití ale najdou i další zobrazovací techniky jako nukleární magnetická rezonance –NMR, magnetická rezonanční spektroskopie –MRS anebo počítačová tomografie CT<sup>(10)</sup>.

Mimo tyto bezprostřední metody se ale využívá i mnoho dalších, které pomáhají ve výzkumu serotoninu. Na modelových zvířatech jsou prováděna umělá chirurgická poranění určitých částí CNS (přerušení části prodloužené míchy, ablace určitých korových oblastí apod.) a s pomocí výše zmíněných metod se tak v tímto způsobem upravených situacích zkoumají fyziologické procesy<sup>37,38,39</sup>. Jinými používanými

metodami jsou umělé stimulační mozkových areálů z důvodů zkoumání upravených či neupravených serotoninergních drah. Stimulace se provádí například auditorně či taktilně, ale i pomocí mikroelektrod intrakraniálně aplikovaných do ohraničených mozkových (mišních) regionů. V souvislosti s těmito metodami se používá i elektroencefalografie EEG a evokování akčních potenciálů<sup>11,31,40,41,42</sup>.

Vzhledem k tomu, že výzkum v oblasti serotoninu zažívá v posledních letech obrovský rozmach, začínají se objevovat i studie, které jsou zaměřeny na interakci serotoninu a dalších látek (například testosteronu)<sup>24,43</sup>.

Závěrem není možné opomenout metody, sledující behaviorální chování zvířecích modelů anebo lidských dobrovolníků a pacientů. Běžně se používají behaviorální testy jako tail-flick test, hot plate test a paw pressure test anebo indukce stresu imobilizací k určení zvířecích reakcí v daném experimentu<sup>29,34,41,44,45,46</sup>. Samozřejmostí jsou pak komparativní psychologická pozorování a testy na pacientech trpících například endogenní depresí prováděné před a po léčbě.

## 2. NĚKTERÉ FUNKCE SEROTONINU V CNS

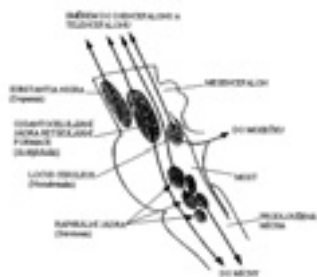
### 1) SEROTONINERGNÍ REGIONY V CNS

Jak bylo naznačeno úvodem článku, serotonin vykazuje rozmanitou paletu různých funkcí v organismu různých živočichů včetně člověka. Náš zájem se bude zabírat ovšem jen těmi, které jsou ve vztahu k centrálnímu nervovému systému, ať už se jedná o funkce normální anebo patologické. Většina pokusů vykonávaných na modelových zvířatech (především hlodavci) je vzhledem k anatomické, funkční i genetické příbuznosti aplikovatelná i na člověka. Vyjimku bude tvořit oblast krátkodobé paměti, kde byl kvůli nezbytnému zjednodušení nervových okruhů použit jako modelové zvíře plž rodu *Aplysia*. Nicméně i výsledky těchto studií lze považovat za začátek výzkumu paměti, který vede k hlubšímu pochopení paměťových pochodů u člověka.

Ještě než začneme s představováním jednotlivých funkcí, bude dobré si alespoň ve stručnosti nastínit hrubé obrysy funkční neuroanatomie CNS ve vztahu k serotoninu. Pomůže to lépe pochopit dále diskutované problémy.

Serotoninergní regiony v nervové soustavě jsou oblasti, kde je možné lokalizovat specifické synaptické serotoninové receptory. Nejdůležitější oblastí tohoto typu je mozkový kmen (angl. brain stem, lat. truncus cephalicus). Jedná se o strukturu, která svými částmi sice nekoresponduje s ontogenezí nervové soustavy, ale je především z funkčních důvodů v literatuře běžná. Skládá se ze tří částí: prodloužené míchy, Varolova mostu (část metencefalonu) a mesencefalonu (středního mozku). Vnitřní struktura mozkového kmene obsahuje kromě jader zadních provazců mišních, jader hlavových nervů atd. z hlediska výzkumu serotoninu nejdůležitější oblast, běžně nazývanou retikulární formace (formatio reticularis), která se nachází podél celého mozkového kmene, ale především v jeho středu dorsálně nad Varolovým mostem<sup>10</sup> (viz obrázek 6).

**Obrázek 6. Umístění rapheálních jader serotoninu v mozkovém kmeni.**  
(Upraveno podle <sup>11</sup>).



Retikulární formace obsahuje jádra nervových buněk, uspořádaných do tří hlavních anatomických systémů podle klíčových charakteristik v nich obsažených buněk. Pro nás je nejdůležitější tak zvaný rapheální systém (angl. raphe system), jindy nazývaný systém jader raphe (lat. raphe = šev). Poté, co byly buňky v mozkovém kmene zkoumány spíše z fyziologického hlediska, byly ještě ustanoveny tři systémy skupin buněk, rozdělené podle neurotransmiteru, který obsahují. Jedním z nich je systém monoaminergní-serotoninový. Ačkoliv se tento systém striktně anatomicky neshoduje s jádry v rapheálním systému, leckdy je místně překračuje, můžeme pro zjednodušení (jak se tomu ve fyziologii dělá) přesto shluky buněk používajících serotonin jako svůj neurotransmiter identifikovat s těmito jádry<sup>1,3,10,34,47</sup>.

Rapeální (serotoninergní) systém mozkového kmene obsahuje z anatomického pohledu 5 jader: nucleus raphealis dorsalis (používá se anglického přepisu dorsal raphe nucleus apod. dále), nucleus lineares, central superior raphe nucleus a magnus a parvus raphe nucleus. Jindy jsou jádra označována dle shluků serotoninových buněk B1-9. Současný výzkum probíhá nejvíce na dvou z nich: na dorsal raphe a magnus raphe<sup>3,10,11</sup>.

Důvod, proč autor věnuje tolik prostoru tomuto tématu, je v jeho klíčové roli, kterou hraje pro celý serotoninový výzkum. Z rapheálního systému ascendentně (vystoupavě) vystupují serotoninergní axony přes hypothalamus a thalamus (části středního mozku) až do mozkové kůry (např. gyrus postcentralis - somatomotorická a sensorická kůra - vnímání). Tyto dráhy přenáší počitek tak zvané pomalé (difúzní) bolesti a jsou spojeny s ascendentní retikulárním aktivačním systémem (ARAS) CNS (vědomí). Descendentně pak sestupují axony dolů do míchy a rovněž se podílí na přenosu bolesti, respektive na jejím možné inhibici. Tato jádra jsou navíc spojena se spánkovým cyklem (viz dále)<sup>10,11,34,47,48</sup>. Dorsal raphe nucleus je zapojeno například do přenosu auditorní informace<sup>42</sup> nebo v indukci vyplavování luteinizačního hormonu a při kontrole ovulace<sup>38</sup>.

Mimo retikulární formaci se serotoninergní neurony rovněž vyskytují v již zmiňovaném středním mozku, ale i v dalších součástech tak zvaného limbického systému (např. hipokampu - vrstvy CA1 až CA3, amygdalě) a temporální (spánkové) a frontální (čelní) mozkové kůře, v hypothalamu a v některých bazálních jádrech (nucleus caudatus či corpus striatum). V nižších centrech se konečně vyskytují jako aferentní sensorické neurony a interneurony, jimiž se přenáší počítky z periferie<sup>1,7,9,10,11,47,49</sup>.

## 2) ÚLOHA SEROTONINU V KRÁTKODOBÉ PAMĚTI A UČENÍ

Jako většina problematik spojených s CNS je i paměť a schopnost učení mimořádně komplexní a komplikovanou záležitostí. Paměť je schopnost organismu (a jeho nervové soustavy) uchovat informace o předchozích zkušenostech. Paměťové procesy se mohou objevovat na všech úrovních nervové soustavy (u obratlovců i na úrovni míšních reflexů). Výzkumy ukazují, že paměťová stopa (změna nervového okruhu) se nejlépe ustanoví, je-li spojena s pocitem libosti anebo naopak nelibosti (trestu). Tím se nervová soustava vyrovnává se skutečností, které z obrovského počtu informací (u člověka 109 bitů za sekundu) vcházejících smyslovými a jinými čidly do těla si má zapamatovat, tedy které z nich jsou podstatné<sup>7,11,47,50</sup>.

Schopnost vybírat podstatné informace a zapamatovat si je právě v souvislosti s nelibými (libými) pocity se děje inhibicí synaptické dráhy a z toho vyplývající efektu habituace (viz dále). Paměť (vzpomínky) můžeme rozdělit podle délky uchování informace v ní na 1) okamžitou (sensorickou) - trvá zlomky sekund

až sekundy, 2) krátkodobou - několik minut až hodin (dnů), 3) dlouhodobou - paměťový registr vydrží několik dnů, roků až doživotně<sup>7,11,47</sup>.

Serotonin je zapojen právě do tvorby a uchování krátkodobé paměťové stopy. Krátkodobá paměť je nejčastěji studována na mořském plži druhu *Aplysia californica* z důvodů jednoduchosti a názornosti jeho nervové soustavy. Měkkýš je vybaven obranným reflexem, při němž zatahuje žábry po podráždění sífonu (válcového útvaru pro vypuzování vody z tělní dutiny). Tento jev se anglicky nazývá gill-withdrawal reflex (česky reflex zatažení žaber). Je-li sífon drážděn opakovaně a často, dostaví se jev habituace, tedy přivyknutí si na dráždění, při němž výše zmíněný reflex zmizí. Tento stav je možné zvrátit deshabituaací, provedenou silným bolestivým podrážděním či elektrickým šokem, po níž se dostaví jev senzibilizace (zcitlivění), kdy již malý podnět (normálně ignorovaný) vyvolá reflex zatažení žaber<sup>3,7,11</sup>.

Neuronální obvod (viz obrázek 7) tohoto procesu funguje následovně (zpracováno dle<sup>3,7,11</sup>): Taktilní podnět na sífón běží do sensorických neuronů (SNs), které přímo či nepřímo inervují motorické neurony žaber (MN) a tedy i zatažení žaber (analýza mikroelektrodami). Habituace, trvající několik hodin je doprovázena snížením amplitudy excitačního postsynaptického potenciálu a tím i poklesem potenciálů excitačních interneuronů (INTexc.) a MN. To je způsobeno prodloužením inaktivace napětově závislých  $Ca^{2+}$  kanálů v presynapsy. Následuje menší influx  $Ca^{2+}$  do buněk, menší mobilizace vezikul, a méně NT v SNs.

Bolestivé podněty ocasu běží přes sensorické nociceptivní receptory ocasu (SNt) do facilitačních interneuronů (INTfac.), které končí axonicky na presynapsích SNs. Sensibilizace bolestí vyvolá citlivost na jakýkoliv taktilní podnět na sífón. Tak se propojují obvody sífonu a ocasu. Sensibilizace vyvolává vyšší aktivitu excitačních interneuronů (INTexc.) Při taktilní podnětu tyto interneurony generují excitační postsynaptický potenciál o vyšší amplitudě, než je běžné a tím i vyšší amplitudu akčních potenciálů, tj. větší citlivost.

Senzibilizace je zapříčiněna fenoménem presynaptické facilitace.

Ukutečňuje se na spoji mezi INTfac. a SNs. A zde se konečně dostáváme k úloze serotoninu v krátkodobé paměti.



**Obrázek 7. Paměťový obvod Aplysie.**  
(Upraveno podle 7).

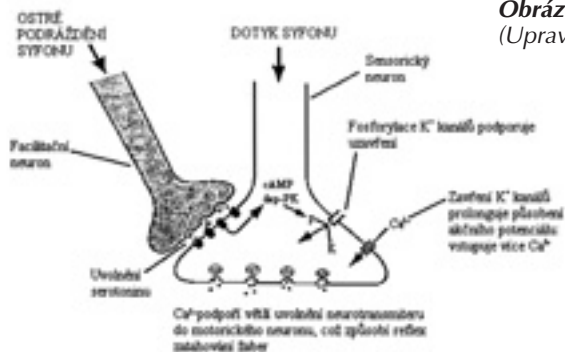
Presynaptická facilitace má tyto fáze (kroky) (obrázek 8 a 9):

- excitace INTfac. přes SNt bolestí působí vyplavování 5-HT z INTfac., který zde funguje jako modulační mediátor
- 5-HT difunduje synaptickou štěrbinou na SNs, váže se na receptory, aktivuje transducery (G-protein)



- transducer aktivuje adenylátcyklázu a ta tvoří na membráně cAMP z ATP
  - dojde k aktivaci cAMP-závislé proteinkinasy
  - cAMP-závislá proteinkinasa cyklickou enzymatickou kaskádou fosforyluje proteiny K<sup>+</sup> kanálů v membráně presynaptických struktur SNs.
  - dojde ke změně konfigurace kanálového proteinu a jeho snížené vodivosti
  - následuje pokles velikosti repolarizujícího proudu K<sup>+</sup> a akční potenciál trvá déle
  - to vyvolá prolongaci napětově závislých Ca<sup>2+</sup> kanálů v presynapsi SNs a většímu vypalování Ca<sup>2+</sup> iontů
  - vyšší koncentrace vyvolá vyšší aktivaci vezikul, to se projeví uvolňováním většího množství mediátoru buňkami SNs
  - následuje vzrůst amplitudy excitačního postsynaptického potenciálu a tím i vyšší frekvence akčních potenciálů na INTexc. a tedy i větší citlivost na běžný podnět
- Jev, kdy se skrze bolestí (nelibostí) iniciovaným vyplavením serotoninu změnila koncentrací Ca<sup>2+</sup> iontů úroveň informačního přenosu na synapsích, se nazývá změna plasticity synapse (respektive adaptace neuroplasticity synapse). Ta je doprovázena již zmíněnou vyšší aktivací vezikul, projevující se jejich častějšími invaginacemi (zanořeními) do presynaptické membrány a tedy i uvolňováním větších množství serotoninu, ale i rozšiřováním plochy vezikulární sítě (zvyšováním počtu vezikul) a zvýšenou proteosyntézou a tvorbou neurotransmiteru pomocí zpětné vazby, což je v podstatě zmiňovaná facilitace<sup>3,7,11,51</sup>.

**Obrázek 8. Synaptická facilitace.**  
(Upraveno podle 3).



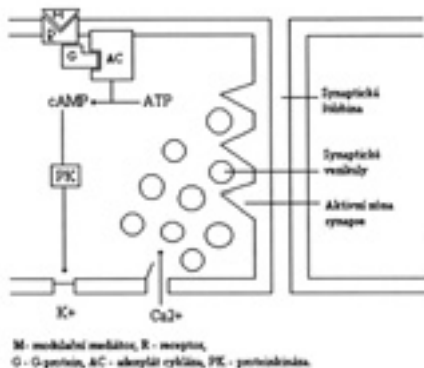
Přestože je způsob vzniku krátkodobé paměti všeobecně přijímán, vyskytují se určité pochybnosti. Nebylo zcela jasné, zda efekt serotoninu závisí hlavně na fosforylaci proteinů v iontových kanálech, protože cAMP-závislá proteinkinasa fosforyluje kromě K<sup>+</sup> kanálů i kanály sodíkové<sup>3</sup>. Recentní studie však potvrzují fakt, že dráha cAMP-závislé proteinkinasy sama postačuje na vyvolání synaptické facilitace a že efekt serotoninu závisí právě na fosforylaci iontových kanálů<sup>41</sup>. Z hlediska celého procesu je pak nezbytná i hyperexcitabilita sensorických nociceptivních neuronů, které přenášejí bolestivý vzruch do facilitačních interneuronů (INTfac.). Pro její vznik je podle všeho rovněž nezbytný serotonin, který během dlouhodobějšího dráždění se stále vypaluje a zvyšuje tak syntézu cAMP, což konečně vede k udržení hyperexcitability těchto sensorických neuronů<sup>52</sup>.

Vzhledem k tomu, že při učení je pozorován nárůst plochy vezikulární sítě, ale i nárůst počtu synapsí neuronů zapojených do paměťových okruhů, může vše to, co přisuzujeme krátkodobé paměti, být vlastně jakýmsi modelem ranných fází

čistě na anatomii založené dlouhodobé paměti<sup>11</sup>, v níž serotonin hraje roli také.

Studie provedená na rybníčním šneku *Lymnae stagnalis* ukazuje, že serotonin slouží jako přenašeč u obřích učebních neuronů, zapojených do dlouhodobé paměti (projevující se jako kondiční chuťová averze), která trvá od embryonální fáze, kdy byla vytvořena, až do dospělosti (týdny)<sup>53</sup>. Do procesu dlouhodobé paměti a averzního učení jsou pravděpodobně na různých úrovních (facilitace informace jdoucí z kůry do hipokampu) celého informačního cyklu u obratlovců zapojeny i různé serotoninergní receptory<sup>20,54</sup>. Zde se nabízí i možnost budoucího použití antagonistů (studován byl antagonist 5-HT1A S15535) při léčbě paměťových poruch. Antagonisté 5-HT2 a 5-HT3 receptorů také vykazují zlepšování paměti (memory-enhancers)<sup>20</sup>.

Role serotoninu je i nadále studována a je možné, že se oblast paměti a jejích poruch může stát dalším cílem farmakologického průmyslu, který je spojen se serotoninem.



**Obrázek 9. Synaptická facilitace.**

### 3) SEROTONIN A BOLEST

Vnímání bolesti je obranný mechanismus organismu, který má upozornit na jeho poškození, potenciální rizika a následnému odstranění těchto rizik, většinou spojené i s ustoupením počítku bolesti<sup>7,50</sup>. Nocicepce (projekce nocicepčních signálů u organismu s neporušeným nervovým systémem, nocicepční signály vznikají stimulací u zvířete, která by u zdravého člověka vyvolala bolestivé cití, zatímco bolestivá stimulace vyvolá pociťování bolesti nemocným člověkem) začíná aktivací nociceptorů (receptorů nocicepce) a pokračuje ascendentně (vystoupavě) a aferentně (vstup) do vyšších center přes míchu. Nocicepce je zjednodušeně zprostředkována dvěma typy vláken: A vlákna přenášejí rychlou nocicepci, C vlákna pomalou, difúzní<sup>7,55</sup>.

Dosud se vedou spory, zda je bolest vnímána spíše v thalamu, či v mozkové kůře. V mozkové kůře je do vnímání bolesti zapojena druhotná sensorická kůra a kůra v okolí cingulárního závitu. Zapojeny jsou i součásti limbického systému. Skutečnost, že nociceptivní signál dorazí do vyšších center však ještě neznamená, že bude pociťován jako bolest (vojáci zranění v bitvě si často své zranění uvědomí až po jejím konci). Nocicepce jen otvírá bránu vědomí pro zkušenost bolesti. Lapidárně můžeme říci, že bez vědomí není bolesti<sup>55,56</sup>.

Mozek je schopen vnímání bolesti autoregulačně ovlivňovat. Zvyšovat i snižovat dle potřeby, dle reakcí organismu na poškození, ale i dle zapojení emocí a zkušenosti. Bolest je komplexní vědomá zkušenost, zahrnující emoce, zkušenost (tréning) apod.

Mozek tedy dokáže regulovat přenos signálů bolesti. Je mu vlastní endogenní analgetický aparát, který mu umožňuje vnímání bolesti tlumit, v extrémních případech eliminovat<sup>7,34,48</sup>.

Povrchně ilustrováno, se tento aparát skládá z oddílů středního mozku, části prodloužené míchy a mostu. Regulace počítu bolesti závisí na schopnosti aktivně inhibovat ascendentně vcházející bolestivé signály díky descendentním noxiálním inhibičním kontrolám (DNIC), které směřují z kůry do thalamu a míchy (eferentně) a jsou klíčovým místem působení opioidů. Druhým systémem ovlivňujícím vnímání je stav vědomí, schopnost pozornosti a bdělosti. Klasicky se tento systém etabloval jako ascendentní retikulární aktivační systém (ARAS, viz výše), v němž hraje nejdůležitější roli retikulární formace. Původně mu byly přiřazovány pouze ascendentní funkce aktivace mozkové kůry, dnes však, s ohledem k recentně nalézaným centřům, které snižují bdělost pomocí descendentní inhibice signálů z míchy, je používání termínu ARAS nutné modifikovat<sup>34,47,56</sup>.

Nemáme prostor proto, abychom uvedli tuto složitou a provázanou problematiku hlouběji. Z hlediska působení serotoninu v procesu čítí bolesti je však pro nás nejdůležitější zjištění, že hlavní drahou, přes níž vedou nociceptivní neurony a kde dochází k analgesii je právě retikulární formace, především nucleus raphe magnus, patřící do rapheálního/serotoninergního systému<sup>48,55,56</sup>. Toto jádro navíc kontroluje stav bdělosti (když se v něm uvolní serotonin, nastává snížení pozornosti a spánek), což je druhá cesta jíž přispívá v kontrole bolesti<sup>56</sup>.

Neurony nucleus raphe magnus a přilehlých areálů mají heterogenní strukturu. Můžeme zde naleznout receptory pro serotonin, ale i pro enkefaliny a endorfiny (endogenní opiáty - látky, jejichž analgetický mechanismus je podobný morfinu), hormon vyplavující tytropin, acetylcholin, noradrenalin a substanci P, což je peptid, který je považován za kontransmitter, spolupůsobící se serotoninergním systémem<sup>34,48</sup>.

Vyjádřit funkci serotoninu v nocicepci mozku je velice složité. První pokusy s resepinem (vyčerpávačem serotoninu na jeho presynaptickém zakončení) vedly k redukci antinociceptivní aktivity morfinu aplikovaného do mozkomíšního moku, stejně jako aplikace inhibitoru syntézy serotoninu, diethylidithiokarbamátu<sup>48</sup>. Zároveň bylo zjištěno, že se serotonin podílí na přenosu nepodmíněných reflexů, čímž se dospělo k poznání, že se serotonin při stimulaci podmíněné analgesii (SPA) podílí na inhibici, vyvolanou na nociceptivních dorsálních neuronech mozkového kmene a míchy<sup>23,34,48</sup>. Aplikace inhibitoru serotoninové syntézy pCPA však změnu přenosu nocicepce nevyvolala. Při pokusech s rozkolísáním analgetického systému mozku se naopak zjistilo, že úplná antagonizace serotoninu může vyvolat krátkodobou hyperalgesii (zvýšení bolestivého čítí)<sup>48</sup>.

Pro vnímání bolesti je důležité vytvořit kontrast mezi non-nociceptivními aferentními signály, podávajícími jakýsi celkový „obraz těla“, a současně vcházejícími nociceptivními signály. Na vytvoření takového „filtru“, jímž by mohl být specifický nociceptivní signál vyextrahován ze základního „vjemového šumu na pozadí“, se podílí DNIC. Nociceptivní signál aktivuje DNIC, které inhibují všechny ostatní kovergentní míšní neurony, jenž nebyly aktivovány přímo iniciačním nociceptivním stimulem, což zvýší kontrast mezi signálem a okolním „šumem“ a umožní vyšším centřům vyextrahovat nociceptivní signál. Jedním z mediátorů na dráze DNIC je serotonin. Otázkou zůstává, jak je zapojen do zvyšování zmíněného kontrastu<sup>56</sup>. Ve spojení s těmito descendentními noxiálními inhibičními kontrolami jsou i struktury, zahrnující nucleus raphe magnus. Je dobře ustanoveno, že právě přes toto jádro probíhají nociceptivní signály. Deprese DNIC aplikací morfinu do mozkových komor je přenášena serotoninem právě přes nucleus raphe magnus<sup>7,48,56</sup>. Při škodlivé

stimulaci anebo poranění nucleus raphe magnus dochází v tomto jádru ke zvýšení hladiny serotoninu, stejně tak po aplikaci selektivních inhibitorů jeho znovuvstřebání do presynapse (SSRI). Zde nalezené 5-HT1B se ukázaly jako inhibiční při šíření signálů přes toto jádro, narozdíl od 5-HT2, které jsou excitační<sup>31,37</sup>. Navíc poranění rostrální mediální prodloužené míchy, kam tato jádra zasahují, vede k dlouhodobým změnám v morfinové antinocicepci<sup>56</sup>.

Jak bylo naznačeno výše, jako klíčová se jeví role serotoninu v opioidní antinocicepci. Morfin (rostlinný opoid, analgetikum) aplikovaný do mozkových komor či subdurálně pravděpodobně blokuje DNIC, čímž redukuje kontrast mezi šumem a nociceptivním signálem a snižuje možnost vnímání bolesti. Působí rovněž na konvergentní neurony v okolí bolestivého místa, čímž redukuje přenos nociceptivního signálu<sup>56</sup>. Morfin působí především na míšňní interneurony, které jsou pod vlivem descendentní dráhy mající za mediátor serotonin a vycházející z nucleus raphe magnus. Je možné, že serotoninergní descendentní (sestupné) dráhy by mohly ovlivnit interneurony citlivé na morfin<sup>11,55</sup>. Serotonin též inhibuje nocicepci z tail-flick testu u krys aktivací aferentů vagálního nervu pomocí mechanismu, který vyžaduje právě rostrální ventrální míchu<sup>57</sup>. Při pokusech s antagonisty 5-HT1B a jejich vlivu na morfinovou antinocicepci došlo ke zjištění, že tyto antagonisty inhibují morfinovou antinocicepci. Je tedy možné, že 5-HT1B receptor hraje roli v přenosu morfinové antinocicepce<sup>24</sup>. V souvislosti s tím byla jako další účinek selektivního inhibitoru serotoninového znovuvstřebání (SSRI) fluoxaminu nalezena schopnost potencovat analgesii opoidů (sunfentamilu), byl-li podán intravenózně spolu s nimi. To nabízí možnost, že delší setrvání serotoninu na receptorech ovlivňuje míru analgetického působení opoidů<sup>46</sup>. Stejně tak intravenózní podání nespécifického agonisty serotoninových receptorů fenfluraminu, který též působí jako SSRI, dokázalo inhibovat akutní nocicepci. By-li však podán s jiným SSRI, metergolinem, nocicepci nezabránil. Avšak kombinace fenfluramin, metergolin a naloxon (inhibitor opioidních receptorů) inhibici opět ustanovila<sup>38</sup>. Serotonin nejspíš funguje ale i v antinocicepci kalcitoninu, který je účinný v potlačení nociceptivity formalinu. Při antagonizaci serotoninových receptorů se vytratila i kalcitoninová antinocicepce. Některé jeho receptory (zatím neznámo které) tedy přenášejí tuto antinociceptivní aktivitu, do níž opiátové ani adrenergní systémy nezasahují. Zde je tedy další možné působení serotoninu při tvorbě antinocicepce<sup>59</sup>.

Vidíme, že zapojení serotoninu do procesů okolo bolesti je tak rozmanité, jak je složité. Serotonin se sice přímo nepodílí na schopnosti mozku vytvářet si analgesii, jako to činí endogenní opiáty (chemicky však naprosto neidentické s morfinem) typu endorfinů či enkefalinů, ale hraje velmi výraznou roli v přenosu nociceptivního vzruchu ascendentně do vyšších center a především při přenosu nociceptivního signálu a jeho ovlivňování v rámci oblasti analgetického či nociceptivně inhibičního aparátu mozku.

To, že se serotonin podílí na přenosu nocicepce bylo nepřímě doloženo i výskytem substance P v oblastech výskytu serotoninergních regionů nucleus raphe magnus a středního mozku. Byla vyslovena i možnost, že při absenci serotoninu nahrazuje z části jeho funkce substance P<sup>(34,48)</sup>.

Zdá se však, že i mimo CNS je serotonin nociceptivně aktivní. Serotonin působí při vzniku bolestivého podnětu už na úrovni nociceptorů, kde by mohl sloužit jako modulační mediátor, který vyvolává start signálu přenosu vjemu bolesti. Tuto možnost podporuje i skutečnost, že bolestivé čítí je často doprovázeno vazodilatací, v níž serotonin působí také, a přítomnost substance P v bolestivých (poškozených) tkáních<sup>7,55</sup>. Zde by tedy serotonin mohl naopak sloužit při tvorbě bolesti (nebo dokonce

hyperalgesie). To podporují studie, kdy byl serotonin aplikován intramuskulárně (do svalů) či subkutánně (pod kůži), čímž vyvolal snížení prahu bolesti a bolest ve svalu a pocit svědění a škrábací pohyby po aplikaci do kůže<sup>26,30</sup>. Závěrem ještě můžeme zmínit indukci bolesti a senzitivizaci neuronů k nocicepci pomocí 5-HT<sub>3</sub> receptorů, na což upozorňuje Borne<sup>41</sup>.

Tolik k úloze serotoninu v mechanismech bolesti. Serotonin je ovšem spojen i s jiným jevem, který je rovněž vnímán bolestivě, ale odehrává se na mozkové úrovni - s migrénou.

Migréna je velice intenzivní bolest hlavy, vnímaná jako tepající, difuzní či svírající, ve své silné formě naprosto zničující a pacienty lokalizovaná jakoby „uvnitř“ hlavy. Migréna představuje poruchu mozkové vaskulární regulace (nekontrolovaná vazodilatace) a během ní se rovněž objevuje extravazace (vypuštění) plasmových proteinů a rozvoj lokalizovaného zánětu intrakraniálních cév. Migréna se může vyskytovat bez aury nebo s aurou. Aura je sensitivní manifestace přicházející migrény, projevující se sluchovými, hmatovými nebo zrakovými poruchami (chvilková ztráta vidění, slyšení pískání). Její etiologie je (stejně jako frekvence s jakou ataky přicházejí) různorodá<sup>4,7,50,60</sup>.

Hypotéz, které se snaží vysvětlit příčiny migrény, je také mnoho. Populární teorie, jejíž data jsou poněkud protichůdná, ukazovala na to, že acidóza mozku způsobí prodrom (počáteční fázi) vazospazmové ischemie, což ovlivní průtok krve mozkiem a navodí drážděním ganglií mozkových nervů (například trojklaného) bolest hlavy. Vasodilatace mozkových arterií se ještě dnes mnohdy léčí námelovými ergotovými alkaloidy, které vazbou na rozličné serotoninergní receptory navodí vazokonstrikci a v některých případech bolest odstraní. Ergotové alkaloidy (ergotamin, methylsergid) však mají velice nepříznivý farmakologický profil, nástup účinku je pomalejší a mohou být návykové (nehledě na rizika předávkování)<sup>4,50,60,61</sup>.

Pomocí technik PET a MRS bylo navíc zjištěno několik dalších dat okolo průběhu migrény. Dochází ke snížení průtoku krve mozkiem a během aury i ke změnám spotřeby kyslíku, snížen je i glukózový metabolismus. V nemnohých studiích byl během migrény shledán i snížený obsah mozkového hořčíku. Rovněž byly nalezeny změny metabolismu ATP a některých forem fosfátů, což by mohlo naznačovat mitochondriální dysfunkce. Z toho vzešla komplexní hypotéza, podle níž je migréna výsledkem mitochondriálního defektu (zvýšení intracelulárního pH), změn v glukózovém metabolismu a sníženého obsahu hořčíku, což vyústí v hyperexcitabilitu a vznik bolesti<sup>56</sup>.

Recentní bádání však opět oživují klíčovou roli vazodilatace, v níž hraje důležitou roli serotonin a jeho receptory. V kranálních cévách převládají serotoninové receptory, které regulují průtok krve mozkiem. Bylo zjištěno, že během prodromální fáze migrény se serotonin uvolňuje z krevních destiček, vstupuje do cévních stěn a způsobuje vazokonstrikci a snížený práh bolesti. Při jeho absenci dochází k vazodilataci a bolesti hlavy<sup>4</sup>. To koliduje se zjištěními, že během migrény dochází ke zvýšené syntéze serotoninu. Výskyt 5-HT<sub>1B</sub> receptoru v mozkových cévách a efekt jeho agonistů ve vazokonstrikci vedly k zavedení jeho agonisty sumatriptanu (Imitrex) jako velice účinného (86-96% pacientů) antimigrenního preparátu při léčbě již probíhající migrény<sup>4</sup>. Agonisté 5-HT<sub>1D</sub> a 5-HT<sub>1F</sub> receptorových subtypů se ukázaly být efektivní při inhibici neurogení odezvy na gangliích V. (trigeminního) mozkového nervu, který je též zapojen do vzniku migrény, čímž působí antimigrenicky<sup>16,25</sup>. Stimulace 5-HT<sub>1F</sub> navíc inhibuje vyplavování zánětlivých peptidů, které generují vznik zánětu a vyplavení dalších mediátorů (tromboxan A<sub>2</sub>, prostaglandiny a kininy) čímž rovněž přispívá k redukci migrény<sup>4,16,25</sup>. Efektivní se při

redukcí bolestí během migrény ukazují i receptory 5-HT<sub>2</sub> skupiny, které při agonizaci přenášejí vazodilataci mozkových cév, která podrážděním trigeminovaskulárních zakončení indukuje bolest hlavy. Jejich antagonisté se tedy ukázaly efektivní v profylaxi migrény<sup>17,25,56</sup>. Dalšími látkami, které (zatím jen experimentálně) vykazují účinnost proti migréně jsou antagonisté 5-HT<sub>3</sub> a 5-HT<sub>7</sub> receptorů<sup>4,17,25</sup>.

Etiologie migrény se jeví jako velice komplexní a snahy o vytvoření co možná nejjednodušší hypotézy, která by jí vysvětlila, se tak neshodují s realitou. Účinnost i úspěšnost sumatriptanu při léčbě migreniků v USA je tak pouhou ukázkou budoucích možností léčení migrény přes ovlivňování serotoninergního systému.

#### 4) SEROTONIN A SPÁNEK

Spánek je definován jako stav nevědomí, který může být přerušen sensorickým či jiným podnětem<sup>11</sup>. Má dvě základní fáze, REM (Rapid Eye Movement, rychlý pohyb očních víček při této fázi) a non-REM fázi. Non-REM fáze se na EEG vyznačuje pomalými vysokovoltážními vlnami, proto je též označována jako spánek pomalých vln (Slow-Wave Sleep, SWS). SWS u člověka zaujímá kolem 75% doby spánku a dochází v ní k řadě relaxačních pochodů v mozku i na vnitřních a periferních strukturách (orgánech)<sup>7,8,11</sup>.

Během non-REM fáze je možné mozek ovlivnit řadou psychoaktivních látek. Rovněž změny v intenzitě vyplavování neurotransmiterů na synapsích způsobují ovlivnění spánku<sup>7,60</sup>.

Jak bylo poznamenáno výše, serotoninergní systém se účastní přenosu vzruchu v a z limbického systému a thalamu do oddílů mozkového kmene a dále až na periferii (hladké svaly vnitřních orgánů). Některé regiony mozkové kůry a limbický systém jsou místy aktivity při spánku<sup>7</sup>. Klíčovou roli však v modifikovaném systému ARAS hrají rapheální jádra v nižší polovině mostu a prodloužené míchy, která dokáží inhibovat aktivaci mozkové kůry<sup>11,47</sup>. Navíc bylo zjištěno, že aplikace inhibitoru syntézy serotoninu pCPA vede buď k redukcí SWS anebo k úplnému vymizení spánku<sup>11,34</sup>. Rovněž zničení serotoninergních vláken v nucleus raphe magnus znemožní upadnout do spánkového stavu, což potvrzuje domněnku, že tato centra jsou zodpovědná za inhibici mozku<sup>11,34</sup>.

Dalšími klíčovými místy pro spánek jsou thalamus a hypothalamus, především suprachiasmatické jádro (SCN). Dráždění těchto areálů může vyvolat spánek<sup>11</sup>. Suprachiasmatické jádro je zodpovědné i za částečnou kontrolu cyklu spánek-bdění (je „pacemakerem“ biorytmů). Byl-li u krys aplikován agonista serotoninu quipazin, došlo k posunu pacemaku spánku v SCN a fázovému posunu v subjektivní noci, což jsou efekty navoditelné světelným stimulem<sup>62</sup>. Pokusy s quipazinem aplikovaným do optického laloku cvrčka, rovněž vyvolaly časový posun během subjektivní noci, zato serotonin vykazoval fázový posun během dne a indukci prodlevy během noci<sup>63</sup>. Navíc bylo zjištěno, že během bdění jsou hladiny serotoninu v mozkové kůře vyšší, než během SWS a že jsou ve shodě s frekvencí stimulací kůry z nucleus raphe dorsalis mozkového kmene. Během REM fáze pak kontrastně raphe dorsalis vykazuje „virtuální elektrické ticho“, tedy minimalizovanou aktivitu. Serotoninergní systém pak spolu s noradrenalinovým a acetylcholinovým aktivuje kůru a inhibuje REM v mozkovém kmeni během bdění<sup>64</sup>. Fázová závislost serotoninem indukovaného fázového posunu vnitřních hodin může být tedy dána denními změnami v aktivitě různých receptorových typů. Rolí bude hrát též přenos světelných stimulů do SCN pomocí serotoninergních vláken a interakce tohoto systému s dalšími neurotransmiterovými systémy<sup>11,62,63,64</sup>.

Na spánku se však podílí i mnoho dalších faktorů, nesouvisejících přímo se serotoninem. Spekuluje se o aktivačním/inhibičním systému mozkového kmene a zapojení tak zvaných endogenních spánkových faktorů (pravděpodobně oligopeptidy a některé prostaglandiny), které by se během dne v mozku akumulovaly a při určité hladině mohly navozovat nutkání spát<sup>6,11,47</sup>. V souvislosti s tím jsou zajímavé výsledky studie, která odhaluje, že spánek závisí na koncentraci kortikotropoidního intermediárního peptidu mozkových laloků (corticotropin-like intermediate lobe peptide - CLIP neboli ACTH(Fragment 18-39: Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asn-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe)) právě v nucleus raphe dorsalis. Během stresu se jeho hladina snižuje a indukuje zvýšení podílu SWS(65). Je vidět, že zapojení serotoninu do indukce a udržení spánku je všelijaké. Tato výzkumná oblast má tedy před sebou ještě mnoho cílů, které je třeba objasnit. Ale už dnes je jasné, že serotonin hraje při spánku nenahraditelné roli. Jak si ukážeme dále, je dokonce možné spekulovat o vztahu změněného serotoninového systému při psychických nemocích a poruchách spánku, které je běžně doprovázejí.

## 5) SEROTONIN A PSYCHICKÉ NEMOCI

Serotoninergní systém je spojen s celou řadou psychických onemocnění. Nejspolehlivěji je probádána jeho úloha v etiologii endogenní deprese, patologické impulzivity, sebevražedného chování, bulimických a anorektických neuróz a schizofrenie.

### A) ENDOGENNÍ DEPRESE A SEBEVRAŽEDNÉ CHOVÁNÍ

Endogenní deprese je psychické onemocnění, které se řadí mezi poruchy nálady a mezi jehož příznaky patří depresivní nálada, pocity viny, poruchy spánku, úzkost, hypochondrismus, paranoidní příznaky, nutkavost apod.<sup>66</sup>. Běžný výskyt deprese v populaci se pohybuje mezi 3 - 10 % (z toho 15% spáchá sebevraždu) a jen v USA zažije alespoň jednou za rok depresivní epizodu dvanáct milionů lidí<sup>4</sup>. Podle odhadů Světové zdravotnické organizace (WHO) bude v 21. století deprese nejdůležitější (a jednou z nejčastějších) příčinou celkové světové nemocnosti západních zemí<sup>67</sup>.

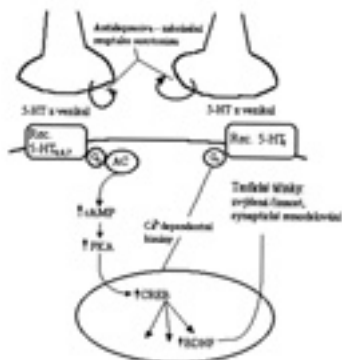
Prvním uceleným pokusem o výklad mechanismů deprese byla tak zvaná katecholaminová hypotéza ze šedesátých let. Podle nálezu z experimentů byla navržena posloupnost dějů, které působí depresi. Při depresi byly v mozku nalezeny nižší hladiny noradrenalinu (později i serotoninu). Tím docházelo k nižšímu stimulacím postsynaptických receptorů a nižšímu vzruchu, který se projevil jako afektivní porucha nálady, deprese. Nicméně nálezy v osmdesátých letech (antidepresiva, která nepůsobila blokováním znovuvstřebání neurotransmiteru do presynapse ani blokováním MAO /Imipramin/ a přesto byla účinná, pomalejší nástup antidepresivních účinků antidepresiv oproti mnohem rychlejšímu zvýšení nabídky mediátoru na šterbině, proměnné parametry /věk, pohlaví apod./) však tuto zdánlivě kompaktní hypotézu narušily<sup>66,68</sup>.

Dnešní představy o mechanismech deprese jsou založeny na pochopení působení antidepresiv na subbuněčné úrovni. Molekulární teorie deprese vysvětluje účinek působení antidepresiv jejich vlivem na zvýšení exprese a transkripčního účinku proteinu vázajícího se na element zodpovědný za odezvu na cAMP (cAMP Response Element Binding Protein, CREB). Selektivní inhibitory serotoninového reuptake (znovuvstřebání) tak cestou přes serotoninové postsynaptické receptory (5-HT<sub>2A,6,7</sub>) a k nim příslušné systémy G-proteinů zvýší expresi CREB, na niž navazuje zvýšení

exprese mozkového neurotrofního faktoru (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF), který podpoří činnost neuronů, změnu jejich plasticity a remodelaci jejich struktur, což v důsledku zabrání jejich atrofii a dysfunkci a tak odstraní příznaky deprese znovunastolením přenosu signálu přes příslušné postsynaptické receptory<sup>69</sup>. A skutečně - u depresivních pacientů anebo při vystavení chronickému stresu dochází ke ztrátě neurální plasticity (schopnosti navazovat nová mezibuněčná spojení) jako adaptačního mechanismu a následně k atrofii a smrti neuronů v hipokampu a prefrontální kůře, což je velice dobře možné vysvětlit právě nízkým působením BDNF a tedy zánikem neuronů, které jako neurotransmitter používají serotonin (obrázek 11). Antidepresivní léčbu je tedy možné pochopit jako zvýšení funkčnosti buněk ovlivněním přenosu signálu přes transducerový systém G-proteinů a cAMP kaskád<sup>32,66,69</sup>.

Přestože je dnes tedy zřejmé, že není možné vysvětlit depresi oploštěným způsobem, protože jednotlivé neurotransmiterové systémy mozku se navzájem velice ovlivňují (např. pozitivní korelace mezi noradrenalinovým a serotoninovým systémem, interakce mezi serotoninergním a dopaminergním systémem) a protože mechanismus účinku antidepresiv není jednoduchý, stále platí, že serotoninergní systém na receptorové úrovni hraje v depresi důležitou roli.

Serotoninová hypotéza zažila svou renezanci koncem osmdesátých let. Nedostatek prekursoru serotoninu L-tryptofanu má depresogenní účinky (navozuje depresi) a působí úzkostně u pacientů s úzkostnou poruchou při umělé indukci úzkosti<sup>29,66</sup>. Navíc během stresu dochází k zamezení vstupu L-tryptofanu do neuronu i k omezení jeho konverze na serotonin<sup>12</sup>.



**Obrázek 10. Příčiny a mechanismy depresivního onemocnění.**  
(Upraveno podle 70).

Těžiskem této hypotézy však zůstávají dvě skutečnosti. Zprv: při depresi je pozorován nedostatek serotoninu (a noradrenalinu) na postsynaptických receptorech a mechanismus široce používaných a vysoce účinných antidepresiv třetí generace SSRI (Prozac, Zoloft, Paxil) je založen právě na inhibici reuptake (znovuvstřebání) serotoninu do presynapse a tak prodloužením jeho účinku na postsynaptických receptorech. A zadruhé: při depresi jsou pozorovány výrazné změny v hustotě a vazbových parametrech jednotlivých subtypů serotoninových receptorů, které jsou vlastně adaptační reakcí na sníženou hladinu neurotransmiteru.

Hladiny mozkového serotoninu se přeneseně sledují úrovní hladin metabolitu serotoninu 5-hydroxyindoloctové kyseliny (5-HIAA) v mozkomíšním moku a moči, poměrem mezi buněčným serotoninem a 5-HIAA a obsahem serotoninu a mírou



vstřebání (uptake) serotoninu do krevních destiček, což odráží aspekty presynaptického reuptake serotoninu v mozku<sup>70</sup>. Obecně lze zkonstatovat, že během deprese, ale i při akutním stresu a sebevražedných sklonech, jsou detegovány snížené hladiny plasmového serotoninu a snížení uptake krevních destiček, což odráží i snížené hladiny mozkového serotoninu<sup>68,70,71</sup>. Stres vyvolává zvýšení poměru ve prospěch 5-HIAA, dochází tedy k většímu odbourávání serotoninu<sup>12</sup>. Snížené hladiny 5-HIAA a serotoninu, indikující snížený serotoninový metabolismus, v hipokampu, amygdalě a hypotalamu jsou rovněž pozorovány u pacientů, trpících úzkostnou poruchou<sup>72</sup>. Naopak během maniakálních záchvatů při manio-depresivní psychóze je pozorován zvýšený serotoninový uptake krevních destiček, ale i zvýšená základní serotoninová hladina krevních destiček<sup>73,74</sup>. Impulzivita, agresivita a manické příznaky jsou navíc spojeny s nižší aktivitou monoaminoxidasy a nižšími hladinami mozkového serotoninu. S tím souvisí i míra účinnosti jednotlivých antidepressiv. Klasická tricyklická antidepressiva první generace (TCA), například mianserin či maprotilin, primárně blokují reuptake serotoninu, mají však i vliv na další neurotransmitterové systémy (noradrenergní, dopaminergní). Zatímco selektivní inhibitory serotoninového reuptake (SSRI) jsou vůči serotoninergnímu systému (a dokonce vůči jednotlivým receptorovým subtypům) mnohem selektivnější<sup>74,68,69</sup>. Klasická antidepressiva (TCA) jednak vykazují nižší selektivitu, čímž více ohrožují stabilitu mozkových funkcí<sup>75</sup>, ale jsou díky tomu i méně efektivní, než SSRI (76,77), a při léčbě maniodepresivních psychóz navíc vykazují vyšší schopnost vyvolat manické epizody, než SSRI antidepressiva (např. citalopram)<sup>78</sup>.

V popředí zájmu je i sledování změn serotoninových receptorů. U receptorového subtypu 5-HT<sub>1A</sub> jsou pomocí PET technik zaznamenávány změny vazbových parametrů značených agonistů tohoto subtypu (WAY-100635). Při depresivní fázi poruchy nálady dochází k redukci vazbového potenciálu a to nejvíce v hipokampu, amygdalě a rapheálním systému mozku, ale i ve frontální a temporální kůře<sup>36,79</sup>. Výsledky týkající se 5-HT<sub>2</sub> jsou rozporuplné. U depresivních pacientů, kteří spáchali sebevraždu byl zjištěn vyšší výskyt 5-HT<sub>2</sub> receptorů obecně<sup>68,80</sup>, avšak jejich vazbový potenciál zůstává nezměněn<sup>35</sup>. Roli v etiologii poruch nálad hraje i 5-HT<sub>6</sub> subtyp, jehož hustota v limbickém systému je u pacientů s těmito nemocemi vyšší než u kontrol<sup>81</sup>.

Zapojení serotoninergního systému v etiologii deprese je nepochybné. U pacientů se starobní hlavní depresí byly nalezeny nejen změny samotného serotoninergního systému, ale i změny regionálního průtoku krve mozem a rozpětí mozkového metabolismu. Fyziologická podstata těchto změn je sice neznámá, ale pravděpodobně souvisí se změnami v samotném serotoninergním systému, jehož neurony úzce souvisí s mozkovými mikrovaskulaturami<sup>82</sup>. Zajímavé je rovněž spojení deprese a epilepsie. Dvě třetiny pacientů medikamentně léčených proti epilepsii zažily depresivní příhodu. Epileptici trpí depresí mnohem více než pacienti s jinými neurologickými poruchami. TCA antidepressiva, ale i modernější SSRI (moclobemid, venlafaxin, nefazodon) se navíc jeví jako epileptogenní agens, což vytváří prostor pro další výzkum<sup>83</sup>.

Serotoninergní systém je spojen i se sebevražedným chováním. Nejvhodnějším modelem pro vysvětlení sebevražedného chování je tak zvaný syndrom nízkého serotoninu. Ten předpokládá, že deficit serotoninergní aktivity z rapheálního systému redukuje míru výstupů do čelního mozku, což vede k poruchám ve suprachiastmatickém jádru (které kontroluje rytmicitu organismu). Z toho vyplývají poruchy v regulaci glukózového metabolismu (impulzivní útočníci, ale i impulzivní sebevrahové mají zvýšené hladiny insulinu a silnou hypoglykémii), což vede ke snížení prahu impulzivity a deregulaci cirkadiánní aktivity, ústící spolu s příznaky

deprese v dysforii a dysrytmii. V tomto stavu pak mají lidé nutkání k sebevraždě a často mu podlehnou. Výsledky podporuje mnoho studií, v nichž bylo prokázáno, že lidé trpící suicidálními ideacemi či multiimpulzivními návaly mají rozkolísaný serotoninergní systém (sebevrazi mají nižší hladiny 5-HIAA), přičemž zvýšení serotoninergních funkcí v centrálním nervovém systému snižuje riziko spáchání sebevraždy. Efektivnost při snižování rizika sebevraždy, impulzivity i sebevražedných ideací vykazují především antidepresiva typu SSRI<sup>68</sup>.

Jiným patologickým mechanismem během deprese jsou poruchy hormonálních regulačních okruhů (především hypotalamo-hypofyzo-adrenální okruh zodpovědný za reakce na stres). Stres podnítl hypotalamus ke zvýšení tvorby kortikotropinu, který stimuluje hypofýzu k tvorbě adrenokortikotropního hormonu ACTH. Ten stimuluje kůru nadledvin k uvolnění kortizolu. Zdá se, že příčinou deprese je chronická aktivace této HAA osy, při níž dochází k nadprodukcí kortikotropního hormonu (CRF) a morfologickým změnám na jmenovaných strukturách. Porucha neuronů tvořících CRF v hypothalamu způsobí hyperaktivitu celého okruhu a vznik deprese<sup>74</sup>. Okruh má navíc tendenci k zacyklení, kdy zvýšené hladiny serotoninu, pozorované během chronického stresu, indukují vyplavení kortizolu, které opět zpětnou vazbou indukuje navýšení serotoninu, až dojde k selhání schopnosti serotoninu nastartovat vyšší uvolňování stresových faktorů a tak zmizí i signál k dalšímu uvolnění serotoninu, což vede k jeho vyčerpání a vzniku deprese<sup>84</sup>. Vliv na afektivní poruchy také vykazují pohlavní hormony. Kastrace a snížení koncentrací testosteronu a estrogenů působí snížení hustoty 5-HT<sub>2A</sub> receptorů v dorsálním rapheálním jádru, stejně jako snížení mRNA tohoto subtypu receptorů. Aplikace testosteronu naopak vykazuje opačné výsledky. Navíc vzájemný poměr pohlavních hormonů různý u obou savčích pohlaví, determinuje i rozdílnost v expresi mRNA serotoninových receptorů mezi pohlavími. Expresie mRNA 5-HT<sub>1A</sub> a mRNA 5-HT<sub>2A</sub> je více vyjádřena u samců, ale afinita 5-HT<sub>2A</sub> je vyšší u samic. Efekty gonadálních hormonů možná v centrálním serotoninergním systému způsobují pohlavní dimorfismus v regulaci afektivních stavů v odezvě na psychopatologické podmínky či adrenergní aktivaci z adenohipofýzy. To by mohlo mít vliv na mechanismy poruch nálady, deprese, ale i schizofrenii<sup>33,43</sup>.

Již dříve byla snaha definovat geny, „odpovědné“ za náchylnost k depresi (byly navrhovány regiony chromozomu<sup>1,18,21</sup>, X chromozómu), ale výsledky byly sporné<sup>74</sup>. Prudký rozvoj molekulárně genetických metod v poslední době však vykazuje výsledky mnohem jasnější a slibnější. Například polymorfismus jedné alely (102T/C) genu pro 5-HT<sub>2A</sub> je spojen s vyšším rizikem sebevražedných ideací u pacientů s depresí<sup>80</sup>. Stejně tak variabilita polymorfního repetitivního elementu promoteru genu serotoninového transporteru (na lidském chromozómu<sup>17</sup>) je spojena s vyšším výskytem deprese, úzkosti, agresí a rizikem vzniku afektivních poruch<sup>85</sup>. Podobné výsledky ukazují studie polymorfismu genu pro tryptofanhydroxylasu, který je v souvislosti se sebevražedným chováním a depresí<sup>86</sup>.

Pacienti trpící depresí, ji často popisují jako nesnesitelnou duševní bolest. Společným peptidickým kotransmiterem serotoninu je látka P, dekapeptid (Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met), který slouží i jako mediátor bolesti (viz výše)<sup>34,48</sup>. Antagonisté substance P (MK-869) jsou účinné při léčbě deprese. Naopak aktivace drah látky P vyvolá averzní (bolestné) chování. Navíc byla látka P (respektive její mRNA při in situ hybridizaci) nalezena v dorsálním a mediálním rapheálním jádru, tedy ve strukturách, zodpovědných za kontrolu přenosu bolesti. Antidepresivní působení antagonistů látky P tak ukazuje na nový směr výzkumu antidepresiv, zatímco její objev v rapheálním systému a její účinky na aversní chování nabízejí možnost nazírat na depresi jako na duševní bolest<sup>66,87</sup>.

Z hlediska serotoninergního systému můžeme téma deprese uzavřít několika konstatováními. Během deprese se objevuje nedostatek L-tryptofanu, snížené hladiny serotoninu i 5-HIAA. Význam má i působení látky P. Při depresi na histologické úrovni pozorujeme změny hipokampu a dalších struktur limbického systému (neporušený thalamus, jehož jádra jsou důležitým místem vazby pro SSRI, je nezbytný pro normální regulaci nálady<sup>89</sup>). Účinná antidepresiva sice snižují reuptake serotoninu do presynapse, ale jejich místem působení jsou výše popsané neurotrofní faktory, přes než ovlivňují samotnou funkčnost neuronů. Komplexnost fungování mozku názorně ukazují i poruchy spánku a regulace tělesné teploty spojené s depresí a sebevražednými ideacemi (respektive s dysregulacemi suprachiasmatického jádra), stejně jako vzájemné ovlivňování jednotlivých neurotransmitterových systémů. Deprese je tedy možná jen důsledkem pokleslé schopnosti organismu přizpůsobit se vnitřním změnám a léky pouze pomohou tuto schopnost obnovit (proto antidepresiva vlastně nemění náladu zdravých lidí, u nichž je vnitřní prostředí v rovnováze). Velkou budoucnost potom představuje genetické studium deprese (duševních chorob obecně) a následné nazírání na prolínání jednotlivých duševních nemocí mezi sebou.

## B) SCHIZOFRENIE

Schizofrenie je psychóza (onemocnění, jehož vnějšíkové příznaky jsou poruchy chování a narušené vztahy s okolím), která pravidelně postihuje jedno procento jakékoliv lidské populace. Schizofrenie však vykazuje nespécifické příznaky a proto ní

neexistuje objektivní posouzení. Příznaky doprovázející schizofrenii lze shrnout do tří okruhů: psychomotorické ochuzení (ochuzení řeči, oploštění citového života), dezorganizace (poruchy řeči, afektivity) a distorce skutečnosti (halucinace a bludy)<sup>89,90</sup>.

Schizofrenii doprovázejí anatomické změny mozku. Nespécifické změny zahrnují změny bazálních ganglií, ztenčení a restrukturalizaci především frontální mozkové kůry, ubývání neuronů a zvětšování mozkových dutin a zmenšení částí limbického systému gyrus cinguli a parahipocampalis<sup>89,90</sup>. Během schizofrenie jsou pozorovány i změny prokrvení zmiňovaných oblastí a změny plasticity neuronů<sup>90</sup>.

První možnosti léčení schizofrenie se objevily v souvislosti s vedlejšími účinky některých antiparkinsonik (léků proti Parkinsonově nemoci), která obsahovala prekurzor dopaminu L-DOPA a během jejichž léčby se vyskytovaly příznaky podobné schizofrenii<sup>8</sup>. To vedlo k vytvoření dopaminové hypotézy, která popisovala schizofrenii jako stav zvýšené aktivity dopaminergního systému a která se opírala o skutečnost, že antidopaminergní léky (antagonisté dopaminu) působí proti příznakům schizofrenie. Nicméně tato hypotéza nedokázala vysvětlit některé příznaky okruhu psychomotorického ochuzení<sup>18,89,90</sup>.

Po zjištění, že diethylamid kyseliny lysergové (LSD), který ovlivňuje serotoninergní systém, rovněž vyvolává některé schizofrenní příznaky, upnula se pozornost výzkumníků i k serotoninu. Dnešní serotoninergní hypotéza schizofrenie předpokládá vzájemné spřažení serotoninergních neuronů ve frontální kůře a dopaminergních neuronů bazálních ganglií. Podporují ji kladné výsledky s použitím některých serotoninergních látek.

Při pokusech se serotoninových agonistou fenfluraminem bylo zjištěno, že schizofrenici pravděpodobně trpí zvýšenou činností serotoninergního systému. Proto by antagonisté serotoninu mohly vykazovat antipsychotické vlastnosti. Tento předpoklad podporují výsledky mnoha studií s antagonistou 5-HT<sub>2A</sub> ritanserinem, mající příznivý vliv proti příznakům okruhu psychomotorického ochuzení<sup>89</sup>. Velké

úspěchy slaví léky ze třídy tak zvaných atypických neuroleptik, které působí jak na serotoninergní, tak na dopaminergní systém a značí se SDA (serotonin-dopaminergní antagonisté). Sem patří známý clozapin (Clozaril), ale i olanzapin, antagonisté 5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>2C</sub> receptorů<sup>4,89</sup>. Atypická neuroleptika vykazují menší okupanci (obsazovací potenciál) dopaminových receptorů a větší okupanci 5-HT<sub>2</sub> receptorů, než typická neuroleptika. Navíc větší okupance 5-HT<sub>2</sub> receptorů má příznivý vliv nejen na zlepšení porušených kognitivních funkcí mozku, ale působí i proti depresivním symptomům, které se při schizofrenii občas vyskytují<sup>91,92</sup>. Během léčby typickými neuroleptiky navíc dochází k abnormalitám v expresi mRNA pro 5-HT<sub>2A</sub> receptor ve frontální kůře, které se přičítají těmto lékům a které rovněž přispívají k rozbalancování serotoninergního systému<sup>91</sup>. Pozornost vyžadují i antagonisté 5-HT<sub>3</sub> receptorů, kteří antagonizují i dopaminovou aktivitu, což ukazuje na důležitou roli v kontrole funkcí limbického systému a možný nový směr léčby schizofrenie<sup>4</sup>.

Schizofrenie je probádávána i genetickými metodami (gen serotoninového transporteru, který má vliv na serotoninovou transmissi, se v rodinách s výskytem schizofrenie dědí v podobě určité alely, což potvrzuje genetické predispozice ke schizofrenii<sup>93</sup>) a velkou budoucnost má i studium vlivu mimosynaptického přenosu serotoninu a dopaminu při léčbě schizofrenních příznaků<sup>94</sup>.

### C) JÍDELNÍ PORUCHY - ANOREXIE A BULIMIE

V osmdesátých letech se podařilo najít vztah mezi serotoninergním systémem a poruchami ve stravovacím chování (eating disorders). Došlo k tomu náhodou během klinické léčby selektivním inhibitorem serotoninového reuptake fluoxetinem (Prozac), aplikovaným proti depresi. Jedním z vedlejších účinků byl úbytek hmotnosti. Tak byla vytvořena teorie, že škrob (složitější cukry) se konvertují na jednodušší, což stimuluje pankreas k uvolnění insulínu. Insulin navýší hladiny tryptofanu v mozku, tryptofan je prekurzorem serotoninu a ten přece reguluje náladu a pocity spokojenosti<sup>95</sup>. Proto si obezní lidé dopřávají více cukrů, aby si zlepšili náladu. A proto preferují čokoládu, která je vydatným zdrojem tryptofanu<sup>94,95</sup>. Samotné pokusy s aplikací tryptofanu jako pšáobku proti depresi jsou však diskutabilní.

Nicméně dobré výsledky aplikací SSRI proti jídelním neurózám potvrzují prvotní předpoklady. Mezi jídelní neurózy řadíme mentální anorexii (anorexia nervosa) a bulimii (bulimia nervosa). Anorexii můžeme zjednodušeně popsat jako stav patogenního nechutenství a bulimii jako neurózu spojenou se záchvaty přežíravosti následovanými hyperemesií. Oba syndromy jsou vlastně sžíravými nutkáními k hubenosti. Mezi příznaky patří již zmíněné nutkání po hubenosti, afektivní poruchy, opakované epizody zvracení, sklon k alkoholismu, poruchy spánku, ale také deprese a impulzivita.

Mezi SSRI, které se využívají při léčbě těchto onemocnění patří fluoxetin (Prozac), fluvoxamin (Luvox) a fenfluramin (Pomidin). Fluoxetin při léčbě proti bulimii snižuje frekvenci a sílu zvracení, zlepšuje depresivní příznaky a odstraňuje patologické jídelní návyky<sup>96</sup>. Fluvoxamin u bulimiků snižuje počet nárazových „žracích“ epizod i počet zvracení, ale občas vyazuje vedlejší účinky (poruchy spánku)<sup>97</sup>. Fenfluramin pak rovněž redukuje zvracení a symptomy deprese<sup>98</sup>.

Výraznou obtíž (příznakem) onemocnění jsou silné záchvaty zvracení. Při léčbě tohoto jevu se rovněž uplatňují látky serotoninergního systému (a samozřejmě řada dalších: benzodiazepiny, antagonisté dopaminu, antihistaminika apod.). Stimulace 5-HT<sub>3</sub> receptorů lokalizovaných v trávicím traktu evokuje vzruch na X. hlavovém nervu (bloudivý nerv, n. vagus) a vyvolává zvracení. Vysoce selektivní inhibitory 5-HT<sub>3</sub>

receptoru ondasetron a granisetron jsou účinná antiemetika (léky proti zvracení) 4. Antiemetickou aktivitu vykazují rovněž antagonisté 5-HT<sub>4</sub> a agonisté 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2A/5-HT<sub>2C</sub></sub> receptorů<sup>27</sup>.

Během anorexie i bulimie pozorujeme větší vazbový potenciál 5-HT<sub>2A</sub> receptorů v CNS, což je důkaz serotoninergních dysfunkcí<sup>99</sup>. Výše zmiňované příznaky deprese a impulzivita mohou být vysvětleny zvýšenou serotoninergní činností, pozorovanou jako zvýšení obsahu serotoninu v krevních destičkách. Bulimici také vykazují sníženou aktivitu MAO a tedy i zvýšené hladiny serotoninu<sup>68,100</sup>. U bulimiků navíc převládá vyšší počet sebevražd, vyvolaných impulzivním chováním ve spojení s depresí<sup>68</sup>.

Snahy o definování genetických podmínek anorexie/bulimie jsou zatím mlhavé. Například analýza polymorfismu genu pro serotoninový transporter při anorexii nedokázala žádné spojení mezi genotypem a vyšší náchylností k anorexii<sup>101</sup>.

Serotoninergní systém je rovněž spojen s kontrolou tělesné hmotnosti, protože ovládá centra libosti v limbickém systému a reguluje náladu. Dobré výsledky při léčbě obezity, jako chronického stavu zvýšené potřeby příjmu potravy (kterou trpí více než 30% Američanů) vykazují SSRI fluoxetin a dexfenfluramin, který je však nedoporučován kvůli své neurotoxicitě. Rizikem těchto aplikací je však obsah účinné látky v léku proti obezitě, který je asi třikrát vyšší než v lécích sloužících jako antidepresiva. Vzhledem k tomu, že možnost použití léku i v neadekvátních případech (antiobézní preparáty se předepisují bez většího rozmyslu) je vyšší, hrozí rozbalancování vnitřního prostředí a negativní působení na postsynaptické receptory, které se může po vysazení léku projevit jako zhoršení nálady, resp. jako deprese<sup>95</sup>.

Na příkladu uvedených psychických poruch (nemocí) můžeme vidět, jak široce je serotoninergní systém zapojen do jejich mechanismů a jak velká budoucnost pro farmakologické aplikace, ale i pro laboratorní výzkum se zde otevírá.

### 3. ZÁVĚR

Vzhledem k hloubce tématu, ani vzhledem k rozsahu článku nebylo možné, abychom byli jen podotkli všechna témata spojená s tak pozoruhodnou látkou, jakou serotonin bezpochyby je. Již na začátku jsme si ukázali, že serotonin je spojen s obrovským počtem životních pochodů v živých organismech, člověka nevyjímaje.

Obrovské množství studií proto zkoumá funkce serotoninu a jeho receptorů při přenosu signálu do srdečních svalů, při kontrakci cév, při vzniku některých typů nádorů, při agregaci krevních destiček, při vyvolávání a oznamování zánětu apod. Jiné studie se na serotonin zase zaměřují z pohledu jeho interakcí s dalšími látkami v rámci celých biochemických pochodů (např. jak serotoninu může přes melatonin ovlivňovat rytmické děje; anebo role snížené tvorby serotoninu během fenylketonurie při poruchách CNS atd.).

Snahou tohoto textu byla sumarizace obecných poznatků o serotoninu jako o neurotransmiteru a následná ukázka některých jeho funkcí (pouze) v nervovém systému. Z dalších jeho funkcí, zde nerozvedených, můžeme například jmenovat jeho úlohu při kontrole a přenosu libidních signálů a sexuálního chování, jeho úlohu při přenosu sensorických signálů z periferie anebo zapojení do procesů obsedantně-kompulsivní poruchy apod. Na tomto místě je také důležité zdůraznit, že jakkoliv jsou funkce serotoninu zapojeny do mnoha pochodů, nikdy nesmíme zapomínat na vzájemné korelace jednotlivých látek jako neurotransmiterů v mozku, ani na provázanost, již se organismus jako celek manifestuje. Nebylo možné, abychom

všechny tyto vztahy v textu zohlednili a je tedy na čtenáři, aby příslušné informace dohledal sám.

Serotonin je mimořádná a fascinující látka. Jeho relativní chemická jednoduchost a nesmírný počet jeho funkcí nás i dále jistě budou překvapovat. V budoucnu můžeme očekávat významné objevy v oblasti molekulárně genetické (hledání predispozic pro duševní choroby), objevy vnášející světlo do mechanismů paměti, bolesti a rytmických dějů a možná i objevy dalších netušených či jen naznačených možností serotoninu. Již dnes například látky ze třídy SSRI vykazují dobré výsledky v aplikacích zahrnujících léčbu premenstruačního syndromu, potlačování příjmu alkoholu, léčbu diabetické neuropatie, ale i léčbu Alzheimerovy nemoci. Do bádání v oblasti posledně jmenované se vkládají nemalé naděje.

Podporu předpokladům velkých budoucích objevů dává i značný zájem farmakologického průmyslu, jež investuje do výzkumu serotoninu stamiliónové částky ve vidině budoucích miliardových zisků, které již dříve vykazaly mnohé látky působící na serotoninergní systém.

Doufáme jen, že se výzkum nebude pohybovat pouze v těchto dimenzích, protože zajímavost a nepostradatelnost serotoninu pro člověka si zaslouží významný základní výzkum.

## LITERATURA:

1. Karlson P., Wolfgang G., Werner G.: Pathobiochemie, str. 111,212,276,287,291,372-376,394. Academia, Praha 1987.
2. McKee T., McKee J.R.: Biochemistry, str. 80,387,425. The McGraw-Hill Companies, Inc, USA 1996.
3. Hardie D.G.: Biochemical Messengers, str. 45-49,72-85,127-135,191-195, 212-214,221-224. Chapman and Hall, Cambridge 1991.
4. Borne R.F.: Serotonin: The Neurotransmitter for the '90s. 4.3.2000, <http://www.fairlite.com/ocd/articles/ser90.shtml>
5. Vodrážka Z.: Biochemie {symbol 125 \f „Times New Roman“ \s 10, str.92,116,120-121. Academia, Praha 1992.
6. Reece W.O.: Fyziologie domácích zvířat, str. 129,140. Grada Publishing 1998.
7. Králíček P.: Úvod do speciální neurofyziologie, str. 157-160,172-185, 207-220. Karolinum, Praha 1997.
8. Fox S.I.: Human Physiology, str. 347,351,545. The McGraw-Hill Companies, Inc, USA 1996.
9. Van der Graaff K.M., Fox S.I., Lafleur K.M.: Synopsis of Human Anatomy and Physiology, str: 268, 366. The McGraw-Hill Companies, Inc, USA 1997.
10. Petrovický P.: Basic Neuroanatomy, Part I., str: 13-28,57-93,135-177. Karolinum, Praha 1997.
11. Guyton A.C.: Textbook of Medical Physiology, str.: 638-640,645,658. W.B.Saunders Comp. (Harcourt Brace Jovanovich, Inc.), Philadelphia, USA, 1991.
12. Tuček S. (edits): Synaptic Transmitters and Receptors, str. 80-99, 119-128,349-355. Academia, Praha 1987.
13. Hynie S.: Membrane Receptors and Transmembrane Signalling. In: Schreiber Vr. (special edits): Rozpravy československé akademie věd, sešit 6, str: 12-56, 82-94. Academia, Praha 1990.
14. Hynie S.: Speciální farmakologie I., str. 59-74, 82-92. Karolinum, Praha 1994.
15. Vyskočil Fr.: Regulace uvolňování acetylcholinu na nervosvalovém spojení. In: Studie ČSAV, vol. 5., str. 10. Academia, Praha 1991.
16. Gaddum J.H.et al.: Br.J.Pharm. 12, 323-328 (1957).
17. Watts S.W., Cohen M.L.: Neurotransmissions (Sigma Newsletter) 15 (4), 3-15 (1999).
18. Dubin A.E., Huvar R., Dandrea M.R.: J. Biol. Chem. 274 (43), 30799-30810 (1999).
19. Evrard A., Laporte A.M., Chastanet M.:European J. Neurosci. 11(11), 3823-3831(1999).
20. Carli M., Balducci C., Millan M.J.: Br. J. Pharm. 128 (6), 1207-1214 (1999).
21. Misane I., Ogren S.O.: Neuropsychopharm. 22 (2), 168-190 (2000).

22. Ahlenius S., Larsson K.: *European J. Pharm.* 379 (1), 1-6 (1999).
23. Ogilvie J., Wigglesworth M., Appleby L.: *Br. J. Pharm.* 128 (3), 781-787 (1999).
24. Hain H.S., Belknap J.K., Mogil J.S.: *J. Pharm. and Exp. Therapeutics* 291 (2), 444-449 (1999).
25. Hamel E.: *Can. J. Neuro. Sci.* 26 (Suppl. 3), S2-S6 (1999).
26. Yamaguchi T., Nagasawa T., Satoh M.: *Neuroscience Res.* 35 (2), 77-83 (1999).
27. Hasler W.L.: *Digestive Diseases and Sci.* 44 (8, Suppl. S), 108S-113S (1999).
28. Felt V.L.: *Interakce hormonů s receptory*, str. 15-90, 137-139. Avicenum, Praha (1986).
29. Ernberg M., Lundeborg T., Kopp S.: *Pain* 84 (2-3), 339-346 (2000).
30. Lovell P.J., Bromidge S.M., Dabbs S.J.: *Med. Chem.* 43 (3), 342-345 (2000).
31. Sexton T.J., Mcevoy C., Neumaier J.F.: *Molecular Psychiatry* 4 (6), 572-579 (1999).
32. Duman R.S., Malberg J., Thome J.: *Biol. Psychiatry* 46 (9), 1181-1191 (1999).
33. Zhang L., Ma W., Barker J.L.: *Neurosci.* 94 (1), 251-259 (1999).
34. Klemm W.R., Verters R.P. (eds): *Brainstem Mechanism of Behavioral*, str. 107-117, 211-224, 242-245, 291-293, 324-327, 449-451, 502. John Wiley and Sons, Canada 1990.
35. Meltzer C.C., Price J.C., Mathis C.A.: *Am. J. Psychiatry* 156 (12), 1871-1878 (1999).
36. Drevets W.C., Frank E., Price J.C.: *Biol. Psychiatry* 46 (10), 1375-1387 (1999).
37. Thomas H., Fink H., Sohr R.: *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 65 (1), 15-21 (2000).
38. Maekawa F., Tsukahara S., Tsukamura H.: *Neurosci. Res.* 35 (4), 291-298 (1999).
39. Hadley S.D., Walker P.D., Goshgarian H.G.: *Exp. Neurology* 160 (2), 433-445 (1999).
40. Schmitz D., Gloveli T., Empson R.M.: *Br. J. Pharm.* 128 (1), 248-254 (1999).
41. Davidson C., Stamford J.A.: *Neurochem. International* 36 (2), 91-96 (2000).
42. Juckel G., Hegerl U., Molnar M.: *Neuropsychopharm.* 21 (6), 710-716 (1999).
43. Fink G., Sumner B., Rosie R.: *Behavioural Brain Res.* 105 (1), 53-68 (1999).
44. Mccann U.D., Eligulashvili V., Mertl M.: *Psychopharm.* 147 (1), 56-65 (1999).
45. Ormazabal M.J., Goicoechea C., Alfaro M.J.: *Brain Res.* 845 (2), 130-138 (1999).
46. Luger T.J., Lorenz I.H., Grabnerweiss C.: *Pharm. & Toxicology* 85 (6), 263-268 (1999).
47. Silbernagl S., Despopoulos A.: *Atlas fyziologie člověka*, str. 276, 282. Grada Avicenum, Praha 1993.
48. Akil H., Lewis J.W. (eds): *Neurotransmitters and Pain Control*, In: Gildenberg P.L. (eds): *Pain and Headache*, vol 9., str. 2-17, 77-89. Karger, Bern 1987.
49. Clemett D.A., Punhani T., Duxon M.S.: *Neuropharm.* 39 (1), 123-132 (2000).
50. Velišek a kol.: *Kapitoly z moderní neurofyziologie a epileptologie*, str. 9-21. Karolinum, Praha 1992.
51. Trojan S., Pokorný J.: *Physiol. Res.* 48 (2), 87-97 (1999).
52. Liao X.G., Brou C.G., Walters E.T.: *J. Neurophys.* 82 (6), 3223-3235 (1999).
53. Yamanaka M., Hatakeyama D., Sadamoto H.: *Neurosci. Lett.* 278 (1-2), 113-116 (2000).
54. Misane I., Ogren S.O.: *Neuropsychopharm.* 22 (2), 168-190 (2000).
55. Albe-Fessard D.: *Bolest (mechanismy a základy léčení)*, str. 40, 43, 71, 155. Grada Publishing, Praha 1998.
56. Bromm B., Desmedt J.E. (editors): *Pain and the Brain: From nociception to Cognition*, In: Bonica J.J. (series editor): *Advances in Pain Research and Therapy*, vol. 22., str. 38-44, 240-243, 408-411, 418-421, 526-531. Raven Press, Ltd., New York 1995.
57. Thurstonstanfield C.L., Ranieri J.T., Vallabhapurapu R., Barnesnoble D.: *Phys. & Behavior* 67 (5), 753-767 (1999).
58. Wang Y.X., Bowersox S.S., Pettus M., Gao D.: *J. Pharm. and Exp. Therapeutics* 291 (3), 1008-1016 (1999).
59. Yamazaki N., Umeno H., Kuraishi Y.: *Jap. J. Pharm.* 81 (4), 367-374 (1999).
60. Urbánek K.: *Skripty speciální neurologie*, str. 189-191. Universita Palackého, Olomouc 1992.
61. Loeb S. (executive director): *Mediquick™ - 9th edition*. Springhouse Corp., USA 1994.
62. Kohler M., Kalkowski A., Wollnik F.: *J. Biol. Rhythms* 14 (2), 131-140 (1999).
63. Tomioka K.: *J Comp. Phys. and Sensory Neural And Beh. Phys.* 85 (5), 437-444 (1999).
64. Portas C.M., Bjorvatn B., Ursin R.: *Progress in Neurobiol.* 60 (1), 13-25 (2000).
65. Bonnet C., Marinesco S., Debilly G.: *Brain Res.* 853 (2), 323-329 (2000).
66. Höschl C.: *Teorie deprese*. 4.3.2000, [http://www.cts.cuni.cz/vesmir/11\\_99/607.htm](http://www.cts.cuni.cz/vesmir/11_99/607.htm).
67. Doris A., Ebmeier K., Shajahan P.: *Lancet* 354, 1369-1375 (1999).
68. Verkes R.J.: *The Low Serotonin Syndrome in Recurrent Suicidal Behavior*, str. 9-104.

- Disertační práce, Vrije Universiteit Amsterdam 1998.
69. Duman R.S., Heninger G.R., Nestler E.J.: Arch. Gen. Psychiatry 54, 597-606 (1997).
  70. Kelly J.P., Nicolau G., Redmond A.: J. Affective Disorders 55 (2-3), 231-235 (1999).
  71. Alvarez J.C., Gluck N., Arnulf I.: Clin. Pharm. & Therapeutics 66 (6), 617-624 (1999).
  72. Avgustinovich D.F., Lipina T.V., Alekseyenko O.V., Kudryavtseva N.N.: Biogenic Amines 15 (4), 395-404 (1999).
  73. Saxena R., Sitholey P., Saxena A.K.: Biogenic Amines 15 (4), 413-421 (1999).
  74. Medicína: Neurobiologie deprese. 4.3.2000, [http://www.zdrava-rodina.cz/med/med1098\\_1.html](http://www.zdrava-rodina.cz/med/med1098_1.html).
  75. Wisner K.L., Gelenberg A.J., Leonard H.: Jama - J. Am. Medical Association 282 (13), 1264-1269 (1999).
  76. Rasanen P., Hakko H., Jokelainen J., Tiihonen J.: J. Affective Disorders 55 (1), 67-71 (1999).
  77. Mulrow C.D., Williams J.W., Chiquette E.: Am. J. Medicine 108 (1), 54-64 (2000).
  78. Barak Y., Kimhi R., Weizman R.: International Clinical Psychopharm. 15 (1), 53-56 (2000).
  79. Sargent P.A., Kjaer K.H., Bench C.J.: Arch. Gen. Psychiatry 57 (2), 174-180 (2000).
  80. Du L.S., Bakish D., Lapiere Y.D.: Am. J. Med. Genetics 96 (1), 56-60 (2000).
  81. Hong C.J., Tsai S.J., Cheng C.Y.: Am. J. Med. Genetics 88 (6), 601-602 (1999).
  82. Nobler M.S., Mann J.J., Sackeim H.A.: Brain Res. Rev. 30 (3), 250-263 (1999).
  83. Lambert M.V., Robertson M.M.: Epilepsia 40 (Suppl. 10), S21-S47 (1999).
  84. Vinař O.: Vesmír 74 (2), 65-68, (1995).
  85. Lesch K.P., Jatzke S., Meyer J.: J. Neural Transmission 106 (11-12), 1223-1230 (1999).
  86. Medicína: Neurologické koreláty suicidálního chování. 4.3.2000, [http://www.zdrava-rodina.cz/med/med1198\\_30.html](http://www.zdrava-rodina.cz/med/med1198_30.html).
  87. Sergeev V., Hokfelt T., Hurd Y.: Neuroreport 10 (18), 3967-3970 (1999).
  88. Smith D.F.: European Neuropsychopharm. 9 (6), 537-544 (1999).
  89. Motlová L.: Léčba schizofrenie. 4.3.2000, [http://www.cts.cuni.cz/vesmir/10\\_97/549.htm](http://www.cts.cuni.cz/vesmir/10_97/549.htm).
  90. Koukolík Fr.: Vesmír 74 (4), 185-188, (1995).
  91. Hernandez I., Sokolov B.P.: J. Neurosci. Res. 59 (2), 218-225 (2000).
  92. Carlsson N., Waters N., Carlsson M.L.: Biol. Psychiatry 46 (10), 1388-1395 (1999).
  93. Hranilovic D., Schwab S.G., Jernej B.: Mol. Psychiatry 5 (1), 91-95 (2000).
  94. Vinař O.: Průlinčitý mozek. 4.3.2000. [http://www.cts.cuni.cz/vesmir/09\\_99/492.htm](http://www.cts.cuni.cz/vesmir/09_99/492.htm).
  95. Medical Sciences Bulletin: Serotonin and eating disorders. 4.3.2000, <http://pharminfo.com/pubs/msb/seroton.html>.
  96. Fluvoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group: Arch. Gen. Psychiatry 49, 139-147 (1992).
  97. Ayuso-Gutierrez J.I. et al: Int. J. Eating Disorders 15, 245-249 (1994).
  98. Hoffman L. Hahmi K.: Psychopharm. 16, 767-778 (1993).
  99. Spigset O., Andersen T., Hagg S., Mjorndal T.: Eur. Neuropsychopharm. 9 (6), 469-473 (1999).
  100. Wolfe B.E., Metzger E.D., Levine J.M.: Neuropsychopharm. 22 (3), 257-263 (2000).
  101. Sundaramurthy D., Pieri L.F., Gape H.: Am. J. Med. Genetics 96 (1), 53-55 (2000).

## ZDROJE CITOVANÉ POUZE V TABULCE 1. a 2.:

- I. Davidson C., Stamford J.A.: Neurochem. Int. 36 (2), 91-96 (2000).
- II. Lovell P.J. et al.: J. Med. Chem. 43 (3), 342-345 (2000).
- III. Callado L.F., Hopwood S.E., Hancock P.J., Stamford J.A.: Neuroreport 11 (1), 173-176 (2000).
- IV. Andrews A.: Neurotransmission (Sigma Newsletter) 16 (1), 18-21 (2000).

**PODĚKOVÁNÍ.** Autor by rád poděkoval panu ing. Taltynovovi za sprostředkování spojení s redakcí časopisu, panu Dr. Barthovi za věcné připomínky a především panu Maruškoví za pomoc při grafické úpravě článku.

**POZNÁMKA.** Citace a odkazy na elektronické zdroje informací (internet, CD-ROM apod.) jsou v souladu s citační normou ČR číslo ISO 690/2 uvedenou v platnost v roce 2000.



**Tabulka 1. Specifické agonisté a antagonisté serotoninových receptorů.**

Typ receptoru	AGONISTA	ANTAGONISTA
5-HT1A	8-OH-DPAT = 8-hydroxy-2-dipropyl-2-aminotetralin (18,19,26) PCA = chloramfetamin (53)  5-CT (40) Buspar (Bupiron) (4) GR43175 (4) AH25086 (4) Ipsapiron (53)	S15535 = (4-benzodioxan-5-yl)-1-(indan-2-yl)piperazin (20) WAY100635 = N-(2-(4-(2-methoxyfenyl)-1-piperazinyl)ethyl)-N-(2-pyridinyl)cyclohexan karboxamid (17,19,22,36) Spideron (42) NAN-190 (17,63) S-UH-301 (40) Propranolol (30)
5-HT1B	CGS12066 (24)  CP94253 = 3-(1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl)-5-propoxypropyl[3,2-b] pyridin (19) L694247 (17,23) L741604 (23) CP93129 (I.) Sumatriptan (I.,4,17) RU24969 = 5-methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol (19) Serotonin-modulin (leu-Ser-Ala-Leu) (22)	GR127935 (4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-fenyl)amid (19,23,24)  GR55562 (17) SB224289 (17)
5-HT1D	Sumatriptan (I.,4,17,40) Zolmitriptan (17) F11356 (17) L-694247 (17) PNU109291 (17)	BRL15572 (17) GR127935 (17)
5-HT1E	BRL54443 (17)	
5-HT1F	LY334370 (17) LY344864 (17) BRL54443 (17)	
5-HT2A	alfa-methyl-5-HT(17,18,26) (+/-)-DOI = (+/-)-1-(4-iodo-2,5-dimethoxyfenyl)-2-aminopropan hydrochlorid (17,18,20) Methylsergid (4,69) Clozapin (CLOZARIL) Ritanserin (89)	Ketanserin (4,17) LY53857 (17)  MDL100907
5-HT2B	BW723C86 (17)	LY272015 (17) SB204741 (17) SB206553 (17)
5-HT2C	RO600175 (17) Alfa-methyl-5-HT (17,18))	LY53857 (17) RS102221 (17) SB206553 (17)
5-HT3	1-fenylbiganid (26) Metoclopramid (4) 2-methyl-5-HT (17,18)	Ondasetron (ZOFTRAN) (4) Granisetron (KYTRIL) (4,30) 3-tropanyl-3,5-dichlor benzoát (26)
5-HT4	Metoclopramid (4) Cisaprid (4) BIMU8 (17) SC53116 (17)	Tropisetron (17) GR113808 (17) SDZ-205,557 (17)
5-HT5		
5-HT6		Ro04-6790 (17) Ro63-0563 (17)
5-HT7	5-karboxamidotryptamin (17)	Clozapin (17) SB269970 = (R)-3-(2-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)-ethyl)pyrolidin-1-sulfonyl) fenol (II.) SB258719 (17) SB258741 (17)

## 2. Další látky serotoninergního systému

### Inhibitory ser. reuptake

1. SSRI (4,46,68,69,74,86)	Fluoxetin (Prozac)  Setralin (Zoloft)  Paroxetin (Paxil) Fluvoxamin (Luvox) Citalopram
2. TCA (4,58,69,IV.)	Clomipramin (anafranil) Indatralin (iV.) Mipramin Trazodon (Desyrel)
3. Ostatní inhibitory	Fenfluramin (4,58,89) 6-Nitroquipazin (IV.) Zimelidin (IV.) Venlafaxin (Effexor) Alaproclate (IV.) m-chlorpiperazin

### Látky ovlivňující syntézu serotoninu

1. Inhibitory	p-CPA (p-chlorfenylalanin) (4,34,39,48) 6-FT (6-fluorotryptofan) (4) PCA (p-chloramfetamin) (4) Benzerazid (34,48)
2. Podpůrné látky	

### Depletory serotoninu a inhibitory vyplavování

Fenfluramin (Ponmidin) (4,58)  MDMA - Ecstasy/ADAM (3,4- methylenedioxyamfetamin) (4) N-ethyl-MDMA - EVA (4) Morfin (3,48) p-CPA = p-chlorfenylalanin (4,IV.) Oxotremorin (48)
---

### Agonisté s nespecifickým účinkem

N,N-dimethyltryptamin (4) 5-hydroxydimethyltryptamin (4) LSD (Diethylamid k. lysergové) (69,89) Fenfluramin (ponmidin) (4,58) Ritanserin (75) Quipazin (62,63) m-CPP (chlorfenylpiperazin) (44)
---

### Antagonisté s nespecifickým účinkem

Dizociplin (III.)  Ergotaminy (4)
---

### Inhibitory MAO

Tranylcypromin (48,69) Quinarcin (IV.) Nialamid (69) Hydralazin (IV.) Iproniazid (IV.)
--

### Seznam použitých zkratk

- 5-HIA - 5 hydroxyindolyl acétát
- 5-HIAA - 5-hydroxyindolylacetaldehyd
- 5-HT - serotonin, 5-hydroxytryptamin
- ACTH - adrenokortikotropní hormon
- ARAS - ascendentní retikulární aktivační systém
- BDNF - mozkový neurotrofní faktor (Brain Derived Neurotrophic Factor)
- cAMP - cyklický adenosinmonofosfát
- CLIP - corticotropin-like intermediate lobe peptide neboli ACTH (Fragment 18-39)
- CNS - centrální nervový systém
- CREB - element zodpovědný za odezvu na cAMP (cAMP Response Element Binding Protein).
- CT - počítačová tomografie
- DNIC - descendentní noxiální inhibiční kontroly
- DOPA - dihydroxyfenylalanin
- EEG - elektroencefalografie
- FAD - flavin adenin dinukleotid
- GABA - g-aminomáselná kyselina
- LSD - diethylamid kyseliny lysergové
- MAO - monoaminoxidasa
- mRNA - messenger RNA
- MRS - magnetická rezonanční spektroskopie
- NMR - nukleární magnetická rezonance
- PET - pozitronová emisní tomografie
- REM - Rapid Eye Movement - rychlý pohyb očí (spánková fáze)
- SCN - suprachiasmatické jádro (mozkový region)
- SPA - stimulační podmíněná analgesie
- SSRI - selektivní inhibitor serotoninového reuptake (zpětného vstřebání)
- SWS - Slow-Wave Sleep (spánková fáze)
- TCA - tricyklická antidepressiva

# Mohou být fluorohlinitaný nebezpečné? Rizika zvýšeného výskytu fluorohlinitanů v životním prostředí na zdraví člověka.

**Anna Strunecká a, Jiří Patočka b**

a Univerzita Karlova v Praze, přírodovědecká fakulta, katedra fyziologie a vývojové biologie, Viničná 7, 128 00 Praha 2. E-mail: strun@prfdec.natur.cuni.cz

b Vojenská lékařská akademie JEP, katedra toxikologie, Šimkova 878, 500 01 Hradec Králové. E-mail: patocka@pmfhk.cz

Obsah fluoridů v ekosystémech se trvale zvyšuje v důsledku používání solí fluoru v lékařství a v zemědělství. Hliník, jako významný prvek zemské litosféry, se ještě v nedávné době vyskytoval ve formách těžko dostupných živým organismům a byl proto považován za netoxický. S výskytem kyselých dešťů a širokým používáním solí hliníku v průmyslu nastalo výrazné zvýšení výskytu reaktivních forem hliníku ve vodě i v potravinových řetězcích. Laboratorní výzkumy ukázaly, že ionty fluoru a hliníku vytvářejí ve vodném prostředí fluorohlinitanové komplexy, které fungují jako analogy fosfátu. Vzhledem k důležitosti fosfátů v buněčném metabolismu může představovat přítomnost fluorohlinitanových komplexů v lidském těle vážné potenciální nebezpečí pro lidské zdraví. Na základě výsledků mnoha rozsáhlých studií uvádíme v našem článku nový pohled na toxicitu iontů fluoru a hliníku a upozorňujeme na možné patofyziologické důsledky jejich dlouhodobého působení.

## Fluor

je za normálních podmínek slabě zelenožlutý plyn ( $F_2$ ) pronikavého a silně dráždivého zápachu. Fluor je chemicky zcela mimořádně reaktivní prvek, nejreaktivnější z halogenů, a v přírodě existuje jen ve formě sloučenin. Hlavními nerosty, ve kterých se fluor v přírodě nachází, jsou kazyvec čili fluorit ( $CaF_2$ ) a kryolit ( $Na_3AlF_6$ ). Rozpustné anorganické fluoridy (např.  $NaF$ ) jsou toxické, zřejmě v důsledku inhibice některých enzymů, zejména fosfatas, fosforylas a některých ATP-as, např.  $CaATP$ -asy sarkoplazmatického retikula<sup>1</sup>. Jiné enzymy, např. adenylátcyklasa, jsou fluoridy naopak aktivovány<sup>2</sup>. Vysoce toxické jsou také některé fluoroorganické sloučeniny, např. kyselina fluoroctová a její četné deriváty<sup>3,4</sup>, ale i vyšší  $\omega$ -fluorokarboxylové kyseliny se sudým počtem uhlíků<sup>5</sup>, z nichž některé jsou dokonce toxickými principy tropických jedovatých rostlin jako např. *Dichapetalum cymosum*<sup>6</sup>, *D. toxicarium* či *Palicourea marcgravií*. Tyto fluorované kyseliny jsou metabolickými pochody přes fluoroacetyl-koenzym A zabudovány do Krebsova cyklu, kde je místo kyseliny citronové syntetizována kyselina fluorocitronová. Ta je silným inhibitorem akonitasy, takže v tomto místě je Krebsův cyklus přerušen, kyselina citronová se nemůže přeměňovat na kyselinu cis-akonitovou, hromadí se ve tkáních a to vede k fatální intoxikaci s epileptickými konvulzemi a srdečním selháním<sup>6</sup>.

## Hliník

je měkký kujný kov, chemicky velice reaktivní, takže se v přírodě nachází jen ve formě svých sloučenin. Jedná se většinou o podvojně hlinito-křemičitaný, živec (ortoklas a anortit) a slídy, jejichž zvětráváním se vytváří hlína. Hliník je třetím nejrozšířenějším prvkem a nejvíce zastoupeným kovem zemské litosféry. Je

všudypřítomný, nachází se v půdě, ve vodách, v podobě prachu také v ovzduší, je i v potravinách a potravinářských surovinách. Hliník je rovněž součástí všech živých organismů<sup>9</sup>. V lidském těle byl nalezen nejvyšší obsah hliníku v plicích a v kůži, avšak vyskytuje se prakticky ve všech orgánech<sup>9</sup>. Vyskytuje se v plodové vodě i v mateřském mléce. Dodnes však není rozhodnuto zda je či není biogenním prvkem. Rozpustné soli hliníku vykazují neurotoxický účinek<sup>10</sup>, který se může projevit i u lidí s porušenou funkcí ledvin nebo u pacientů s chronickým renálním selháváním. U pacientů, kteří jsou dlouhodobě hemodialyzováni, se vyvíjí tzv. dialyzační encefalopatie či dialyzační demence<sup>11-13</sup>. Hliník je také jedním z faktorů, který by mohl hrát určitou úlohu při vzniku presenilních demencí, zejména v patogenezi Alzheimerovy choroby<sup>14,15</sup>.

### Fluorohlinitaný

vznikají ve vodných roztocích v nichž jsou přítomny fluoridové anionty F<sup>-</sup> a hliníkové kationty Al<sup>3+</sup>, jako dobře rozpustné komplexní sloučeniny obecného vzorce AlF<sub>x</sub><sup>(x-3)</sup>, kde x = 1 až 6. Převažující typ komplexu je závislý na vzájemném poměru fluoru a hliníku<sup>16</sup>. Snad nejvýznamnějším fluorohlinitanovým komplexem je tetrafluorohlinitanový aniont [AlF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>. Ten totiž svojí velikostí napodobuje fosforečnanový aniont PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> (délka vazby Al-F je 1,655 Å, délka vazby P-O 1,09 Å, vazebné úhly jsou u obou aniontu stejné, tj. 109,5 °, oba mají tetrahedrální strukturu) a může jej nahradit v četných biochemických reakcích<sup>17</sup>. Výzkumy posledních let prokázaly, že komplex AlF<sub>x</sub> může být zabudován zejména do některých biologicky významných trifosfátů jako je např. ATP či GTP<sup>18</sup>. V březnu 1997 byl jeho význam zdůrazněn tím, že byl v USA označen molekulou měsíce.

### Biologické účinky fluorohlinitanů

Vzhledem ke snadné dostupnosti těchto komplexů, které vznikají spontánně ve vodných roztocích, se staly fluorohlinitaný široce používanými v mnoha laboratořích, zejména jako aktivátory G proteinů. Zdá se však, že fluorohlinitaný se uplatňují všude tam, kde probíhají fyziologické reakce, na nichž se podílí fosfátové skupiny<sup>17</sup>. Až dosud bylo zjištěno, že fluorohlinitanové komplexy působí jako<sup>19</sup>:

- a) aktivátory G proteinů,
- b) inhibitory enzymů spojených s přeměnami energie a tvorbou makroergních fosfátových vazeb (fosfatasy, kinasy, ATP-asy),
- c) inhibitory fosforylas podílejících se na metabolismu cukrů (glukoso-6-fosfatasa, glykogensyntasa),
- d) inhibitory transportu Na<sup>+</sup> a H<sup>+</sup>,
- e) modifikátory tvorby a funkce cytoskeletu.

### Závažnost biologických účinků fluorohlinitanů

je možno vidět zejména v jejich působení na G proteiny. O jejich významu svědčí skutečnost, že přenášejí signály od několika stovek různých receptorů. Mezi agonisty těchto receptorů patří např. serotonin, adrenalin a noradrenalin, dopamin, acetylcholin, histamin, neuropeptidy, endorfiny, prostaglandiny, glukagon, vasopresin, fony a odoranty. Název G protein je odvozen od schopnosti subjednotky a vázat guaninové nukleotidy. Po aktivaci receptoru se naváže GTP, jehož energie je využita pro navození funkční aktivní konformace molekuly G proteinu, která umožní aktivaci efektorového enzymu. G protein má také schopnost GTP hydrolyzovat. Tím se proces signalizace ukončuje<sup>20</sup>.

Z hlediska pochopení účinků fluorohlinitanových komplexů je důležité si uvědomit, že při aktivaci G proteinů dochází k výrazné amplifikaci signálu. Aktivace jediné molekuly G proteinu jedním aktivovaným receptorem nebo jedním komplexem fluoridu a hliníku vyvolá kaskádu biochemických reakcí, v jejichž průběhu se zvyšuje koncentrace produktů o mnoho řádů.

Fluorohlinitanové komplexy se váží na terminální kyslík v  $\beta$ -fosfátu GDP a tím aktivují G protein. Avšak zatímco ve fosfátu je kyslík vázán k atomu fosforu kovalentní vazbou, vazba vysoce negativního fluoru k vysoce pozitivnímu hliníku má iontový charakter. Reakce probíhá rychle a spontánně, přičemž při konformační změně molekuly G proteinu  $[AlF_4]^-$  zpravidla uzavře místo a zabrání disociaci a štěpení GTP<sup>17</sup>. Aktivace G proteinu je v případě působení fluorohlinitanových komplexů mnohdy dlouhodobá a i když může být reversibilní, přetrvává i několik dnů.

V játrech napodobují tyto komplexy účinky hormonů, jako jsou např. glukagon, vasopresin nebo angiotensin. Submaximální dávky  $[AlF_4]^-$  potencují účinky submaximálních koncentrací hormonů. Kromě aktivace G proteinů ovlivňují i metabolismus cukrů: aktivují fosforylasu, inhibují glykogensyntasu a glukozo-6-fosfátasu<sup>21</sup>. To znamená, že transformují metabolismus jater do katabolického stavu. Mobilizují intracelulární vápník a zvyšují vtok iontů vápníku do hepatocytů. Současné je v hepatocytech výrazně inhibována syntéza ATP.

V ledvinách ovlivňuje  $[AlF_4]^-$  transportní procesy ve všech částech nefronu. Mezi nejvýraznější účinky v ledvinných tubulech patří inhibice transportu iontů sodíku a protonů<sup>22</sup>.

Působení komplexů fluoridu a hliníku zasahuje výrazně do funkcí krevního oběhu. V cévách dochází pod jejich vlivem k uvolnění kyseliny arachidonové a stimulaci syntézy prostaglandinů, k aktivaci fosfolipasy A<sub>2</sub> i fosfolipasy C<sup>23,24</sup>. V cévních preparátech vyvolávají kontrakci hladkých svalů a zvyšují vtok iontů vápníku do buňky. Zvyšuje se přilnavost neutrofilů k endotelovým buňkám a umocňuje se působení trombinu na krevní destičky. V krevních destičkách probíhají po působení  $[AlF_4]^-$  všechny biochemické a funkční odpovědi, které jsou spojeny s jejich aktivací a agregací<sup>25</sup>.

Není pochyb o tom, že působení těchto komplexních sloučenin se projeví i v mozku, kde mohou modulovat procesy nervového přenosu, napodobit působení různých neuromediátorů a ovlivnit transport iontů. Při studiích *in vitro* se ukázalo, že  $[AlF_4]^-$  zvyšuje hladinu intracelulárního vápníku a vtok vápníku do neuronů, ovlivňuje amplitudu i frekvenci nervových vzruchů<sup>26,27</sup>.

Fluorohlinitanové komplexy zasahují i do fosforylace bílkovin. Není proto obtížné přijmout představu, že  $[AlF_4]^-$  může ovlivnit organizaci cytoskeletu a to jak v krevních elementech<sup>28,29</sup>, tak v neuronech.

Používání komplexů fluoridu a hliníku jako aktivátorů G proteinů v laboratorním výzkumu přineslo mnoho poznatků o tom, jak mocné farmakologické působení tyto komplexy vykazují. Ionty hliníku v přítomnosti iontů fluoru mohou vyvolat velké množství reakcí s multifaktoriálními účinky a s dosud ne zcela jasnými patofyziologickými důsledky.

### **Hodnocení rizika zvýšeného výskytu fluorohlinitanů v životním prostředí na zdraví člověka**

je proto pochopitelně obtížné. Zůstává však nepopiratelným faktem, že zatížení životního prostředí fluoridy i hliníkem se neustále zvyšuje, a s ním se zvyšují i koncentrace fluorohlinitanů v lidské dietě. Neexistuje dosud dostatečné množství informací o chronickém účinku nízkých dávek fluorohlinitanů na živočichy natož na člověka, ale vzhledem k jejich závažným biochemickým zásahům do četných

fysiologických funkcí lze předpokládat, že jejich působení nezůstane bez odezvy. Na základě současných znalostí si lze klást otázku, zda některé tzv. civilizační choroby nemohou být důsledkem zatížení životního prostředí právě fluorohlinitanu. Takovým příkladem může být Alzheimerova choroba, která v době kdy ji poprvé popsal německý psychiatr Alois Alzheimer byla naprostou kuriozitou<sup>30</sup>, a nyní, po více než 90 letech<sup>31</sup>, se stala třetí nejčastější příčinou smrti, hned po zhoubných nádorech a kardiovaskulárních chorobách.

### **Role iontů hliníku a fluoru v patogenezi Alzheimerovy choroby**

Biochemický mechanismus neurotoxického účinku hliníku má velmi blízký vztah ke změnám doprovázejících Alzheimerovu chorobu<sup>32</sup>. Práce, které sledovaly možnou účast hliníku při vzniku Alzheimerovy choroby, měly často charakter epidemiologických studií: hledaly korelace mezi četností výskytu demencí v určité zeměpisné oblasti a obsahem hliníku v pitné vodě<sup>33,34</sup>. Je dlužno říci, že pokud byla nalezena statisticky významná korelace, bylo to vždy jen u Alzheimerovy demence, nikoliv u jiných druhů demencí. Existuje několik dobře zmapovaných mechanismů, kterými by mohl hliník zasahovat do biochemismu některých fysiologických funkcí spojených s kognitivními funkcemi mozku<sup>32</sup>. Hliník totiž inhibuje enzymy podílející se na centrálním cholinergním přenosu, inhibuje vysokoafinitní systém zpětného vychytávání cholinu, narušuje hematoencefalickou bariéru, interaguje s proteinem tau a ovlivňuje regulaci genové exprese. Přes mnohé nejasnosti i kontroverzní nálezy jsou za hlavní patofyziologické změny korelovatelné s výskytem AD považovány zejména senilní plaky a neurofibrilární klubka, jejichž tvorba souvisí s poruchami v metabolismu beta-amylouidu a v metabolismu cytoskeletálního proteinu tau. Významnou změnou je rovněž narušení cholinergní transmisí<sup>35</sup>.

Intenzivní výzkum zaměřený na studium patofyziologických a genetických změn při Alzheimerově chorobě v posledních letech přinesl mnoho nových nálezů z oblasti molekulární biologie, biochemie a neurochemie, na základě kterých byly postulovány nové teorie o možné etiologii této nemoci. Původní podezření na hliník jako jednu z možných příčin Alzheimerovy choroby bylo odsunuto na okraj pozornosti. V současné době je hliník uváděn pouze ve skupině domnělých rizikových faktorů a názor o jeho neurotoxicitě je označován za mýtus<sup>36</sup>. V našich pracích jsme proto postulovali hypotézu o možné roli fluorohlinitanových komplexů v patogenezi Alzheimerovy choroby<sup>19,37</sup>. Ionty hliníku v přítomnosti iontů fluoru mohou vyvolat řadu reakcí s multifaktoriálními účinky a s rozsáhlými patofyziologickými důsledky. Mohou fungovat jako iniciální signál, který vyvolá poruchy homeostázy, poškození a smrt buněk. Ovlivněním energetického metabolismu mohou akcelerovat stárnutí a narušit funkce nervových buněk. Alzheimerova choroba AD je nepochybně příkladem multifaktoriální choroby, jejíž etiologii patrně nepochopíme při snaze nalézt jednu patofyziologickou poruchu nebo jeden mutovaný gen. Můžeme však předpokládat, že dlouhodobé působení fluorohlinitanových komplexů představuje velmi vážný rizikový faktor pro vývoj této devastující nemoci, která představuje hrozbu nové civilizační epidemie.

### **Závěry**

Rozhodnutí o tom, zda laboratorní zjištění o účincích fluorohlinitanových komplexů představují toxikologické riziko pro člověka se může zdát obtížné. Nicméně jak laboratorní pozorování na zvířatech, tak závěry mnoha ekologických studií<sup>18,39</sup> nasvědčují tomu, že rizika jejich dlouhodobého působení na lidský organismus bychom neměli přehlížet.

Koncentrace hliníku v krvi člověka je právě taková, jaká se používá v laboratorních pokusech in vitro. Obsah hliníku v pitné vodě je asi stokrát vyšší<sup>9</sup>. Mimořádně vysoký obsah iontů hliníku i fluoru byl nalezen v různých nápojích, jako je např. čaj, káva, ovocné šťávy a alkoholické nápoje<sup>40</sup>. Používání fluoridů k prevenci zubního kazu, jejich dodávání do pitné vody, do kuchyňské soli a jejich vysoký výskyt v některých umělých hnojivech zahájilo éru působení fluorohlinitanových komplexů na buňky a tkáně lidského těla v rozsahu, jakému nikdy předtím nebyly vystaveny. Neměli bychom si však uvědomit jejich mocné a dlouhodobé farmakologické působení a s tím spojená rizika, jejichž rozsah teprve tušíme?

## Literatura

1. Murphy A. J., Coll R. J.: *J. Biol. Chem.* 267, 5229 (1992).
2. Sternweis P.C., Gilman A.G.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79, 4888 (1982).
3. Peters R. A., Spencer H., Bidstrup P. L.: *J. Occup. Med.* 23, 112 (1981).
4. Roy A., Raikhlin-Eisenkraft B., Taitelman U., Hazani A.: *Harefuah* 102, 253 (1982).
5. Patočka J., Cabal J.: *Voj. Zdrav listy, Suppl.* 1, 25 (1998).
6. Marais J. S. C.: *Onderstepoort J. Vet. Sci. Animal. Ind.* 20, 67 (1944).
7. Peters R. A.: *Advanc. Enzymol. Rel. Subjects Biochem.* 18, 113 (1957).
8. Liébecq C.: *Biochim. Biophys. Acta* 1000, 251 (1989).
9. Richmond J., Strehlow C. D., Chalkey S. R.: *Brit. J. Biomed. Sci.* 50, 178 (1993).
10. Banks W. A., Kastin A. J.: *Neurosci. Biobehav. Rev.* 13, 47 (1989).
11. Mahurkar S. D., Dhar S. K., Salta R., Meyers L., Smith E. C., Dunea D.: *Lancet* 1: 1412 (1973).
12. Alfrey A. C., LeGendre G. R., Kaehny W. D.: *N. Engl. J. Med.* 294, 184 (1976).
13. Garret P. J., Mulcahy D., Carmody M., O'Dwyer W. F.: *Quart. J. Med., New Series* 69, 775 (1988).
14. Crapper M. C., Krishnan S. S., Quittkat S.: *Brain* 99, 67 (1976).
15. Crapper M. C., McLachlan D. R.: *Neurobiol. Aging* 7, 532 (1986).
16. Goldstein G.: *Anal. Chem.* 36, 243 (1964).
17. Chabre M.: *Trends Biochem. Sci.* 15, 6 (1990).
18. Schlichting I., Reinstein J.: *Nat. Struct. Biol.* 8, 721 (1999).
19. Strunecká A., Patočka J.: *Čs. fyziol.* 48, 9 (1999).
20. Gilman A. G.: *Annu. Rev. Biochem.* 56, 615 (1987).
21. Blackmore P. F., Lynch C. J., Uhing R. J., Fitzgerald T., Bocckino S.B., Exton J.H.: *Adv. Exp. Med. Biol.* 232, 169 (1988).
22. Brunskill N. J., Morrissey J. J., Klahr S.: *Kidney Int.* 42, 11 (1992).
23. Magnusson M. K., Hallodorsson H., Kjeld, M., Thorgeirsson, G.: *Biochem. J.* 264, 703 (1989).
24. Dodam J. R., Olson N. C.: *J. Appl. Physiol.* 78, 569 (1995).
25. Rendu F., Lebreton M., Tenza D., Levy-Toledano S.: *Biochem. J.* 265, 343 (1990).
26. Candura S. M., Castoldi A. F., Manzo L., Costa L.G.: *Life Sci* 49, 1245 (1991).
27. Candura S. M., Castoldi A. F., Manzo L., Costa L.G.: *Neurochem. Res.* 17, 1133 (1992).
28. Bengtsson T., Samdahl E., Stendahl O., Andersson T.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 2921 (1990).
29. Strunecká A., Ibrahim N., Paleček J., Kmoníčková E., Krpejšová L., Potter B.V.: *Receptor - Humana Press* 1, 141 (1991).
30. Alzheimer A.: *Allg. Z. Psychiatrisch. Ger. Med.* 64, 146 (1907).
31. Patočka J., Řípková D.: *Psychiatrie* 2, 46 (1998).
32. Patočka J., Koupilová M., Fusek J.: *Homeostasis* 37, 136 (1996).
33. Flaten T. P.: *Environ. Geochem. Hlth.* 12, 152 (1990).
34. Martyn C. N.: *Ciba Found. Symp.* 169, 69 (1992).
35. Strunecká A., Řípková D.: *Čs. Psychiat.* 93, 245 (1997).
36. Sherrard D.J.: *N. Engl. J. Med.* 290, 750 (1974).
37. Strunecká A.: *News Dementia* 1, 10 (1999).
38. Spittle, B.: *Int. Clin. Psychopharmacol.* J. 9, 79 (1994).
39. Strunecká A., Patočka J.: *Biomarkers Environment* 3, 54 (2000).
40. Schulz, A.: [www.bruha.com/fluoride/html/](http://www.bruha.com/fluoride/html/)

# Navrhování sekvencí oligonukleotidů v molekulární biologii

*Hana Konečná, Břetislav Brzobohatý*

Laboratoř funkční genomiky a proteomiky, Přírodovědecká fakulta MU, Kotlářská 2, 611 37 Brno, Tel. 05-41129369, Fax 05-41129372, hanak@sci.muni.cz, <http://www.sci.muni.cz/LMFR/>

V molekulární biologii platí pro výběr optimálních primerů (PCR, sekvenace) a hybridizačních sond tři základní kritéria. Primery a sondy musí být **vysoce specifické** pro cílovou sekvenci a nesmí hybridizovat na jiných místech. To se týká zejména sekvenačních primerů, protože sekvenační podmínky jsou obecně nepříliš stringentní. Dalším důležitým požadavkem na primery (ne však na sondy) je, že **nesmí** samy **tvorit dimery a vlásenkové struktury** (zejména na 3'- konci). Třetí pravidlo vyžaduje, aby primery i sondy vytvářely **stabilní duplexy s aktivní sekvencí** (přičemž úseky bohaté na GC jsou stabilnější než úseky bohaté na AT). Obecně by primery neměly mít příliš stabilní 3'-konce, což zvyšuje možnost nespecifické hybridizace.

Výběr optimální sekvence primeru nebo sondy usnadňují počítačové programy, dostupné jednak jako komerční produkty (např. GCG Package, DNASar Lasergene), jednak volně na Internetu (např. Primer3). V anketě časopisu Biotechnology Software & Internet Journal byl jako nejlepší v kategorii Best Primer Prediction Product vyhodnocen už potřetí v posledních třech letech software **OLIGO (Molecular, Biology Insights, Inc.)**, jehož poslední verze OLIGO 6.44 splňuje nejnáročnější požadavky uživatele.

Verze OLIGO 6.44 poskytuje možnost navrhovat sekvence primerů a sond v souladu s parametry umožňujícími velmi sofistikovaný výběr. Co vše umožňuje: hledat PCR primery produkující DNA o požadované délce, hledat vhodný primer kompatibilní s primerem předem striktně daným, analyzovat syntetizovaný primer bez templátu a s templátem, analyzovat PCR primery pro multiplex PCR, navrhovat TaqMan primery a sondy, hledat optimální sekvenační primery a hybridizační sondy, hledat motivy, palindromy a sekundární struktury v zadané sekvenci, možnost vytvářet databáze oligonukleotidů a restriční mapy, vyhledávat restriční místa v sekvenci, přidat restriční místa na 5'- konec primeru, plánovat místně řízenou mutagenezu, vložit proteinovou sekvenci a na základě reverzní translace vybrat vhodnou sondu, převést koncentraci primeru do zvolených jednotek, aj.

Licence pro OLIGO 6.44 byla pořízena na konci roku 2000 **Laboratoří funkční genomiky a proteomiky**. Program je nyní dostupný pro potřeby dalších akademických a vývojových pracovišť nejen brněnského regionu prostřednictvím **Centrální laboratoře speciálních technik molekulární biologie**, která vznikla v roce 1996 jako integrální součást Laboratoře molekulární fyziologie rostlin (LMFR) Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně. V současné době funguje jako součást LMFR v rámci Laboratoře funkční genomiky a proteomiky (FGP), nově vytvořeného stálého akademického pracoviště biologické sekce PŘF. Základní poslání Centrální laboratoře zůstává stejné, tj. zprostředkovávat akademické komunitě přístup k pokročilým technologiím prostřednictvím sdílení náročné instrumentace v oblasti molekulární biologie a poskytovat s tím spojenou konzultační činnost. V současné době se jedná o realizaci projektů v oblasti **syntézy a purifikace oligonukleotidů, sekvenování DNA a analýzy fragmentů DNA**, a to jak na úrovni samotného provádění experimentální práce, tak v oblasti poradenské činnosti spojené s navrhováním, purifikací a použitím oligonukleotidů, interpretací sekvencí a pomoci při řešení problémů u sekvenování a fragmentační analýzy DNA. Centrální laboratoř je členem



# sekce *peptidová*

**Biologicky aktivní peptidy**

### The Dr. Frederik Paulsen Chair in Neurosciences

On July 20th 2000 a special event was celebrated at the Salk Institute in La Jolla, California: The inauguration of the Dr. Frederik Paulsen Chair in Neurosciences, sponsored by Ferring Pharmaceuticals. The late Dr. Frederik Paulsen was the founder of Ferring Pharmaceuticals and the chair was established at the initiative of his son Frederik Paulsen, now president of the company.

A close connection between Ferring and the Academy of Sciences in Prague was established already in the 1960ies centered around a common interest in the neurohypophysial peptide hormones vasopressin and oxytocin. Czech chemists and pharmacologists at the Academy had for a number of years synthesized and biologically tested a large series of analogues of these peptides and when Zaoral, Sorm and coworkers managed to design a derivative of vasopressin without smooth muscle activity and thus absence of blood pressure effect, but with preserved and even enhanced antidiuretic activity (desmopressin, dDAVP), Ferring immediately realized the pharmaceutical potential of this compound. An agreement was made with the Academy enabling Ferring to undertake the necessary pharmacological evaluation (Per Melin) for registration purposes and at the same time achieving a large scale synthesis of the peptide (Lars Carlsson) for marketing of the drug.

Desmopressin proved to be one of the most successful synthetic peptide drugs produced so far. Besides the original clinical indication for this analogue, i.e. central diabetes insipidus, desmopressin has been successful in the treatment of enuresis nocturna and also a useful and cheap supplement in curbing bleeding episodes in patients suffering from hemophilia A and von Willebrand's disease.

Another example of the fruitful cooperation between the Academy of Sciences and Ferring Pharmaceuticals was the development of the drug Glypressin (triglycyllysinevasopressin). When injected into the blood stream this analogue is slowly metabolized giving off vasopressin, a pharmacokinetic profile advantageous in the treatment of bleeding esophageal varices.

A cooperation was also established around oxytocin, namely deamino-carba derivatives of that peptide. Carbetocin is now being promoted by Ferring as a long acting uterotonic drug able to minimize bleeding during cesarian section.

So, over the years a common interest of the Academy of Sciences in Prague and Ferring Pharmaceuticals has resulted in several useful additions to Ferring's own peptide programme within the sphere of vasopressin and oxytocin.

The late Dr. Frederik Paulsen realized the potential of this cooperation and he and his son have managed to turn the ensuing scientific results into pharmaceutical products used and respected world wide.

It is therefore highly appropriate that the newly erected chair at the Salk Institute bears the name of one of the pioneers in peptide drug research and production. The first holder of the Dr. Frederik Paulsen Chair in Neurosciences is Dr. Jean Rivier of the Salk Institute.

***Hans Vilhardt, M.D., D.Phil.(Oxon)***  
***Professor of Medical Physiology***  
***University of Copenhagen***

*Psáno pro Bulletin ČSBMB, únor 2001*

Národní vědecká konference s mezinárodní účastí

# Biologicky aktivní peptidy VII

se bude konat ve dnech

**25. - 27. dubna 2001**

Setkání bude opět probíhat v prostorách ÚOCHB AVČR, Flemingovo nám.2, 166 10 Praha 6, v sekcích věnovaných syntéze peptidů, analytickým metodám, biochemii, farmakologii, fyziologii a imunochemii peptidů a aplikacím.

Příspěvky budou prezentovány jak ve formě krátkých ústních (15 min), tak plakátových sdělení.

Během konference dojde také k setkání členů českých a slovenských peptidových společností.

Konferenční poplatek, který bude činit 1400,- Kč, bude zahrnovat režijní náklady včetně tisku sborníku v angličtině (opět v Collection

Symposium Series). Pro mladé pracovníky do 35 let bude poplatek snížen na 1 100,- Kč, pokud jsou členy Evropské peptidové společnosti. Prosíme o jeho zaplacení na účet ÚOCHB 11338-031/0710, variabilní symbol 537/5, ČNB Praha 1, co nejdříve. Vyplněnou přihlášku a abstrakt příspěvku vyhotovený dle přiloženého vzoru (formát stejný jako v předchozích letech) zašlete nejpozději do 16.března 2001 (čím dříve, tím budeme raději) na adresu:

**Mgr. Michaela Collinsová**  
**oddělení Biochemie peptidů,**  
**ÚOCHB AVČR,**  
**Flemingovo nám.2,**  
**166 10 Praha 6.**

nebo elektronicky na adresu: [slan@marilyn.uochb.cas.cz](mailto:slan@marilyn.uochb.cas.cz) (abstrakt jako attachment). Na této adrese lze také získat další podrobnosti.

Podrobné informace a program konference spolu s instrukcemi ke zhotovení rukopisu do sborníku Vám zašleme nejpozději do 10.dubna 2001.

Na shledanou na konferenci se těší pořadatelé:

**Ústav organické chemie a biochemie AVČR**

**a**

**Sekce Biologicky aktivní peptidy České společnosti pro biochemii a molekulární biologii**

**Za pořadatele:**

**Jiřina Slaninová**

## Přihláška na konferenci

# Biologicky aktivní peptidy VII

25.-27.dubna 2001

Titul: .....

Jméno: .....

Adresa: .....

.....

.....

e-mail: .....@.....

Účast:     aktivní                       přednáška     plakát  
pasivní

Datum:    .    . 2001

Podpis

.....

### Vzor pro zhotovení abstraktu

NÁZEV VELKÝMI PÍSMENY

Jméno malými písmeny

Adresa opět malými písmeny

Text pište single-spaced, nejlépe písmem Times New Roman. Text by se měl vejít do rámečku 10,5 x 15,5 cm.

Abstrakt prosím zhotovte dle přiloženého vzoru na bílý papír ve formě hotové pro xerox.

# sekce Jazyková

Zápis ze schůze  
Českého národního komitétu pro biochemii a molekulární biologii  
12. prosince 2000

**Přítomni:** *Dr. Linda Hauzerová (za Dr. T. Bartha), Doc. Dr. R. Černý,  
Prof. Dr. J. Duchoň, Doc. Dr. V. Jonáková, Prof. Dr. A. Kotyk,  
Prof. Dr. J. Kraml, Doc. Dr. V. Mikeš, Prof. Ing. P. Rauch, Dr. I. Votruba*  
**Nepřítomni:** *Prof. Ing. J. Káš, Prof. Dr. E. Kvasničková, Prof. Dr. P. Peč*

Program: 1. Personální obsazení komitétu  
2. Činnost komitétu v roce 2000  
3. Různé

1.1. Prof. Kotyk zrekapituloval vývoj personálního složení komitétu v posledním roce a představil nově navržené členy, Doc. Dr. Věru Jonákovou a Dr. Ivana Votrubu. V této souvislosti byla diskutována podstata existence a fungování tohoto orgánu. V diskusi se vyjádřila většina přítomných a z diskuse vyplynulo, že přes určitou paralelnost s výběrem ČSBMB má komitét svůj význam, zejména jako národní reprezentant vůči IUBMB ale i v dalších směrech, a přítomní vyjádřili ochotu přiměřeně k práci tohoto orgánu přispívat.

1.2. Prof. Kotyk konstatoval, že komitét tč. nemá tajemníka, vzhledem k tomu že dr. Konvalinka přestal na jednání docházet a znovu zdůraznil nutnost řešit rovněž otázku předsedy vzhledem ke svému věku. Shrnul předchozí jednání v tomto směru a zrekapituloval jména kandidátů na tuto funkci, jako nejhodnější kandidát se jeví prof. Rauch. V diskusi přítomní členové upozornili, že je z praktických důvodů vhodné, aby předseda komitétu byl z některého z pražských pracovišť. Prof. Rauch konstatoval, že není žádný formální ani věcný důvod, aby prof. Kotyk nemohl ve funkci předsedy pracovat i nadále. K tomu se připojili všichni přítomní a bylo usneseno, že předsedou komitétu zůstává prof. Kotyk, místopředsedou je prof. Rauch. Funkcí tajemníka byl pověřen doc. Černý.

2.1. Prof. Duchoň referoval o dalších krocích názvoslovné komise komitétu a o reakcích na její doporučení. Podal zprávu o průběhu konference „Termina“ v Liberci, které se zúčastnil společně s prof. Kolykem. Oba účastníci přednesli na konferenci příspěvky zaměřené na terminologii v přírodních vědách chemického a biologického směru. Šlo o zdůvodnění a prosazení terminologických zásad zastávaných komitétem. Příspěvky byly v písemné formě předány organizátorům konference k publikování a vyjdou v březnu 2001. Komitét doporučuje prof. Duchoňovi zaslat oba příspěvky do Bulletinu ČSBMB a do Chemických listů. Byly diskutovány další odezvy redakcí na „Doporučení“ názvoslovné komise komitétu, doc. Černý vyzdvihl pozitivní přístup redakce Bratislavských lékařských listů, která přijala autorův požadavek, aby v české publikaci tohoto časopisu byla respektována doporučení komitétu.

2.2. Komitét zhodnotil průběh a úroveň XVII. biochemického sjezdu, konaného 7.-10. září v Praze. Dle názoru členů komitétu i na základě ohlasů dalších osob je možno sjezd považovat za zdařilý, zejména po stránce obsahové a odborné úrovni. Účast na sjezdu byla vysoká, a to přes to, že nebylo možné úplně zabránit kolísání s jinými akcemi.

2.3. Komitét projednal a hodnotil vydávání Bulletinu ČSBMB, seznámil se stavem příprav dalšího čísla a konstatoval, že Bulletin plní svoji funkci a doporučuje další vydávání. Oceňuje práci výkonného redaktora dr. Bartha a dalších osob při tvorbě Bulletinu. Komitét doporučuje svým členům více přispívat do tohoto periodika.

3.1. Prof. Kotyk informoval o činnosti IUMB, zejména o vypracování terminologie transportních proteinů. V této souvislosti existuje konflikt mezi přístupem strukturním (na základě sekvence) a přístupem zdůrazňujícím funkční aspekty. On sám zastává přístup funkční (proteiny mohou patřit možná do stejné genové rodiny, ale funkčně se mohou uplatňovat zcela odlišně). Tato otázka nebude zatím definitivně vyřešena v nejbližší době.

3.2. Další schůze komitétu se bude konat v Brně, a to v termínu květen-červen 2001. Brněnští kolegové navrhnou konkrétní termín a zajistí místo konání.

**3. 1. 2001**

**Zapsal: doc. MUDr. Radim Černý CSc.**

**Doplnil, upravil a schválil: prof. RNDr. Arnošt Kotyk, DrSc.**

# Křivolaký vývoj odborné češtiny a jejího pravopisu

**Prof. Dr. Arnošt Kotyk, DrSc, Fyziologický ústav AV ČR**  
(předneseno na konferenci Termina III, 30.-31. 5. 2000 v Liberci)

Na rozdíl od většiny evropských jazyků přejímá čeština odborné termíny z přírodních věd a medicíny - ty jsou většinou původu řeckého nebo latinského obyčejně v poangličtěné podobě - způsobem eufemisticky řečeno rozmarným.

Jde tu o slova nebo slovní spojení nejméně dvou druhů. Do první skupiny můžeme zařadit výrazy, jejichž podoba se při běžné uzanci nemění. Jsou to jednak latinské názvy biologických druhů, například *Tussilago farfara* nebo *Papilio podalirius*, jednak výrazy anatomické a názvy nemocí a chorobných stavů, například *os capitatum* nebo *pyelonephritis chronica*. Nevýhodou tohoto jistě exaktního označení daného předmětu je to, že tvary nemůžeme skloňovat, nechceme-li vypadat směšně učeně. Pomáháme si pak připojením českého výrazu a mluvíme o podbělu *T. farfara* nebo o kosti *os capitatum*. Výslovnost takových latinských výrazů by neměla činit potíže alespoň průměrně vzdělanému čtenáři.

Do této skupiny patří i názvy hvězd, které, snad kromě Polárky, nemají české ekvivalenty. Pokud je název odvozen od antických řeckých nebo římských postav, například Castor, Pollux, Antares, je výslovnost opět nasnadě. Povážlivější je situace s termíny převzatými z arabštiny, kde v době jejich prvního výskytu v českém textu ať podle německého nebo francouzského vzoru v 19. století nikoho nenapadlo název hvězdy fonetizovat, a tak máme v souhvězdí Orion hvězdy Betelgeuze a Rigel (vedle Bellatrix, Alnitaku, Alnilamu, Mintaky a Saiphu), což bychom měli vyslovovat buď po francouzsku *betelžóz* nebo po arabsku *bejt al-džauzá*, respektive *rižél* nebo *ridžl*. Nemyslím však, že by komukoli z našich astronomů nebo lidu obecnému výslovnost *betelgeuze* respektive *rigel* vadila.

Do druhé skupiny přejatých slov patří odborné termíny z věd o neživé i živé přírodě, které přejímají počestěnou formu. A tady nastávají potíže, které jsou dány především nedůsledností jak přírodovědců a lékařů na straně jedné, tak lingvistů na straně druhé. Nutno předem poznamenat, že v **matematické** a **fyzikální** terminologii nejsou potíže. Jednak tam je speciálních termínů poměrně málo, jednak jsou zžitě už tak dlouho, že o způsobu jejich psaní není možno polemizovat. I když - v posledních třech letech jsem zaznamenal psaní *Pýthagorova věta*, ač ani v Pravidlech českého pravopisu ani v Akademickém slovníku cizích slov kvantita na y není. Pravdou ovšem je, že ten starořecký učenec zřejmě své jméno vyslovoval *pýthagoras* a nikoli *pythágoras*, jak jsme se posledních dvě stě let učili.

V **geologii**, **mineralogii** a **zeměpisu** přibýlo za posledních 50 let něco čárek nad samohláskami a ubýlo zdvojených samohlásek (dříve *palaeocen*, nyní *paleocén*), tam, kde se vyslovuje z mezi samohláskami, se také z píše a místo y máme j (dříve *geysir*, nyní *gejzír*), ale překvapivě v názvech nerostů se nefonetizovalo - máme tedy i nadále *geysirit* a dokonce *crystalit*.

**Chemie** je tvrdší oříšek a zřejmě výslovnost i pravopis chemických termínů je tím rozpornější, čím dále jsme od věcí neživých a blíže k věcem živým. Tak v **anorganické chemii** jsou názvy prvků téměř důsledně psány „mezinárodně“, tedy, *thulium*, *thallium*, *curium* (i když *cesium* a *kaliifornium*), pokud ovšem nejde o výrazy české, jak tomu je u názvů řady plynů a kovů. Nemyslím, že to někomu z chemiků nebo novinářů vadí. Stejně tak názvy sloučenin v anorganické chemii jsou buď v počestěné podobě (*síran*, *fosforečnan*, ale i *sulfát*, *fosfát*, atd.) nebo v původní latinské verzi (například *acidum sulphuricum*).

Horší je to v **organické chemii**. Je pravda, že se běžně přepisuje mezinárodní

(rozuměj: anglické) *c* před zadní samohláskou nebo před souhláskou jako *k*, tedy *kanavanin*, *konkanavalin*, *kukurbitin*, *klathrin*,  *kreatin*; že se stejně běžně přepisuje *qu* jako *kv*, tedy *ubikvitin*, *kviskvalová* kyselina. Potíže však nastávají nejméně ve čtyřech případech: (1) zdvojené *ll* a *rr*, (2) *s* mezi samohláskami, (3) *th* a *t* a (4) dlouhá či krátká samohláska.

1. Z důvodů didaktických a v souhlase s mezinárodní nomenklaturou by se mělo zdvojení souhlásky zachovávat - vždyť *pyrrol* není odvozen od stejného základu jako *pyroglutamová* kyselina, *alosterie* má ve své předponě jiný základ než *alogismus*, *alokuce* nebo *alokace*.

2. Písmeno *s* v cizích slovech často neodpovídá fonému *s*, nýbrž se mění na *z*. To je dnes běžné ve slovech obecně zavedených (a nic proti tomu), jako je prezident, muzeum, kauzální a mnoho jiných. Tato praxe i ve formě ortografické už nikoho nepohoršuje - horší je to tam, kde se *s* má vyslovovat a přece se z nepochopitelných důvodů povoluje *z* i v pravopise. Příklad za všechny je *diskuse* i *diskuze*. V názvech chemických sloučenin je pravopis se *z* nepřipustný, tedy *lysin* a nikoli *lyzin* nebo dokonce *lyzín*, *glukosa* a nikoli *glukoza* nebo dokonce *glukóza*. Komu zavedení rádo by fonetického pravopisu u nás prospělo? Podle mého soudu nikomu.

3. Psaní *t* v odborných výrazech, které jsou odvozeny od řeckého theta (θ) je naprosto nepřipustné, a to podle mého soudu i v denním tisku. *Cui prodest?* Zaniká tím možnost odlišit původ (jakož i mezinárodní, především anglický, pravopis) slova; například *tyrosin* (z řeckého *tyros*, tedy sýr) a *thyroxin* (z řeckého *thyreos*, tedy štít ve tvaru dveří). Jestliže se v Akademickém slovníku cizích slov objeví jako jedině správný výraz pro určitý druh sirných sloučenin *tio-* místo od síry odvozeného *thio-*, je to matoucí i foneticky nesprávné (vzdělaní chemici tu vyslovují *t* s příděchem) a hlavně směšné, připomínající mexický alkoholický nápoj Tio Pepe čili strýčka Pepu.

4. Kvantita samohlásek je problém veliký a po pravdě řečeno uměle vytvořený. Jestliže se v Pravidlech českého pravopisu z roku 1957 pod tlakem proletářského nadšení objevil *citrón*, *balón* a *milión* (a nesměle i *sacharóza* vedle *sacharosy* a difúze vedle *diffuse*), bylo třeba 35 let k tomu, aby dlouhá *ó* z běžných slov vymizela. Snad si lingvisté a fonetici uvědomili, že to o je tam jen polodlouhé a nelze je srovnávat třeba s *o* ve slově *móda*; že není třeba zavádět znak, který se v klasickém českém pravopise prakticky nevyskytuje. Ale hrůza, u té *sacharózy* a jí podobných cukrů zůstal - proč? I *vitamín* se vrátil k *vitaminu*, ale *inzulín* přežívá v učených medicínských (ba stále medicínských) slovnících - proč? A dlouhé *é* zmizelo z *leukémie* a *glykémie*, ale zůstalo v *anémii* - proč?

A jak je tomu v **biologii**? Ještě hůře.

1. Téměř ve všech případech zmizelo psaní *allo-* ve složeninách a bylo nahrazeno psaním *alo-* podle vzoru *alobal*. Nicméně se i v nejdůstojnějších současných encyklopediích vyskytuje (1) *allometrie* a *allopatrie* vedle *alogamie* a *alochorie*, nebo (2) *allochorie* a *allogamie* vedle *alometrie* a *alopatrie*, nebo (3) *allopatrie* vedle *alometrie*. Není to děsné?

2. Nejkřiklavější případ ignorance tvůrců Pravidel a jejich odborných spolupracovníků je psaní složenin končících na *-som* (z řeckého *soma*, tedy tělo). Vyskytuje se v označení některých buněk a buněčných složek, neznáměji ve slově *chromosom*. Po celou dobu práce v moderní biologii i jejích současných variantách molekulové a buněčné, osvětlení vědci a pedagogové vyslovovali *chromosom*, stejně jako lékaři říkali (a stále říkají) *somatologie*. Koneckonců situace, kdy buňka obsahuje tři místo dvou chromosomů stejného druhu, se nazývá *trisomie* a nikoho by nenapadlo to vyslovovat jako *trizomie*. Někdy v 50. letech, kdy „lidový“ jazyk byl povýšen na zákon, kdosi málo gramotný začal říkat *chromozom* (ale to byl zřejmě týž, kdo říkal



i demografie a možná i balgón). Se stranickým posvěcením se tento a jemu podobné výrazy dostaly do učebnic, dokonce ve formě *chromozóm* - a hle, nový Akademický slovník cizích slov, místo aby opět prosadil *chromosom*, šel do půl cesty a obsahuje *chromozom* s krátkým *o*. Přitom v žádném jazyce kromě němčiny se tam z nevyslovuje!

3. Pokud jde o *th* a *t* ve slovech řeckého původu, biologové pokorně (a někde i s nadšením) přijali zjednodušený pravopis, a tak udržují psaní *homotalický*, i když vědí (nebo snad ne?), že *thallos* je v řečtině zelený výhonek, v moderní botanice stélka, kdežto *talus* je latinsky kotník, a tak *homotalický* znamená vlastně *stejnokotníkový*.

4. Pro kvantitu samohlásek platí totéž, co bylo řečeno o chemii a zejména biochemii s tím, že se v biologických učebnicích vyskytují i názvy aminokyselin v ryze fonetické podobě, tedy *lyzín* místo *lysin*, atp.

O **lékařské** terminologii i nomenklatuře (pokud nějaká v češtině je) platí totéž, co v biologii. Co autor, to svérázný pravopis, a tak v učených (a bohužel i pedagogicky zaměřených) textech najdeme *arthrosu*, *arthrozu*, *arthrózu* i *artrózu* - zdalipak některá z nich bolí méně a jiná více?

Proč tu nacházíme tolik rozdílnosti ve způsobu psaní přejatých slov? Prošli jsme pravda v tomto století různými politickými systémy se značnými tlaky na přizpůsobení se tomu či onomu a zřejmě to v nás včetně češtinářů zanechalo stopy. Přečtěte si úvodní odstavec ke kapitole Psaní slov přejatých v posledních Pravidlech českého pravopisu:

*O pravopisu přejatých slov obecných rozhoduje především míra jejich zdomácnění a rozšíření v češtině. Slova řídka a úzce odborná se píšou pravopisem původním, tj. tak jako v jazyce, z kterého byla přejata; slova zdomácnělá se zpravidla píšou podle zásad českého pravopisu. Mezi nimi jsou četné přechody podle stupně zdomácnění slova. Vedle toho se uplatňují čitelné stylové, zvyklostní atd. Proto je možno v textech určených širší veřejnosti psát i slova úzce odborná způsobem počestěným a naopak při odborném, vědeckém užití a vůbec ve „vyšším stylu“ lze u slov jinak pravopisně počestěných ponechat podobu původní.*

Kolik je tam neurčitosti a dvojznačnosti! Analogii takových formulací snad najdeme pouze v našem současném zákonodárství, kde se hovoří o „množství drogy větším než malém“ a o „(ne)přiměřenosti sebeobrany“, když vyrazíte zuby zloději, který s pistolí v ruce vám přišel vykrást pokladnu. Něco takového v žádném jiném kulturním jazyce asi nenajdete. Buď je tam zachován původní (řecko-latinský) pravopis s příslušnou koncovkou - anglicky *allotropy*, německy *Allotropie*, francouzsky *allotropie*, italsky *allotropia*, nebo byly takové výrazy upraveny už před sto a více lety, kdy se vědecké slovo tvořilo, aby odpovídaly ortografickým zvyklostem toho kterého jazyka - španělsky *alotropia*.

Pokud dochází k pravopisným změnám v takových jazycích, je to jednou za století - viz nedávné změny zejména v užívání *ss* a ostrého *ß* v němčině, nebo rozlišení britského a amerického odborného pravopisu (*sulphate* proti *sulfate* nebo *analyse* proti *analyze*). A potom je pravopis skutečně závazný - dublet existuje nesmírně málo. Ale aby bylo během půlstoletí vydáno čtyři nebo pět doporučení a přitom vágních a pro odbornou veřejnost málokdy přijatelných, to je český unikát. Neurčitost doporučení se bohužel odráží i v takových dílech, jako jsou současně vydávané encyklopedie, ať už osmi-, deseti- nebo dvacetisvazkové. Je tam v tabulce *metan* a *etan*, ale v textu *methan* a *ethan*; je tam sice *glukosa* a dokonce *hexokinasa*, ale jsou tam střídavě *chromozomy* a *chromozómy*, nikoli však *chromosomy*.

A tak apelují na všechny naše vzdělané přírodovědce, aby se pokusili prosadit jednotný, pokud možno mezinárodní pravopis všech termínů spadajících do fyziky,

chemie a biologie, jakož i medicíny, bez ohledu na to, zda jde o jeho užití v populárním článku v novinách nebo o závazný heslář či příručku pro určitý přírodovědný obor. Odstraní se tak úvahy o tom, zda jde o spis odborný, méně odborný či zcela neodborný.

## Několik poznámek k pravopisu odborných výrazů v terminologii a nomenklatuře přírodních věd a medicíny

*Jiří Duchoň*

*II. Ústav lékařské chemie a biochemie I. Lékařské fakulty UK  
128 53 Praha 2, U Nemocnice 5*

Již delší dobu probíhá spor mezi tzv. **progresivním** a tzv. **konzervativním** pravopisem, a to zejména v oblasti cizích slov neboli tzv. slov přejatých. Zatím co odborníci lingvisté jsou snad bez výjimky zastánci tzv. progresivního pravopisu, většina odborníků v přírodních vědách má stále tendenci dávat přednost tzv. pravopisu konzervativnímu. Zdá se, že tento spor v současnosti lingvisté vyhrávají. Mají totiž na své straně jednak některé argumenty **věcné**, jednak, a to zejména, i argumenty **mocenské**.

**Věcně** argumentují tím, že jazyk je živý organismus, který se neustále vyvíjí a je nutno jej neustále přizpůsobovat současnosti. S tím je nutno plně souhlasit. Je ovšem otázkou, **jakým směrem** se má jazyk, speciálně v oblasti pravopisu slov přejatých, vyvíjet. Přehnanou fonetizací k obrozeneckým snahám 19. století (což je označováno jako progresivní), či naopak snahou se co nejméně odchylovat od mezinárodních norem (což je ovšem považováno za konzervativní).

**Mocenským** nástrojem odborníků lingvistů je pak kodifikace pravopisu slov přejatých v tak závazných publikacích jako jsou recentní **Pravidla českého pravopisu** (Academia, Praha 1993) nebo **Akademický slovník cizích slov** (Academia, Praha 1997). I když v úvodních statích k těmto úctyhodným dílům je projevoována značná míra tolerance v podobě přípustných dublet, v lexikálních částech jsou prezentovány výhradně varianty tzv. progresivní. To ovšem vede k tomu, že řada odborníků přírodovědců je (- často proti svému lepšímu přesvědčení -) přejímá, neboť je pokládá za závazné a jedině přípustné. A při tom - v některých případech - je jejich užívání věcně nesprávné, chybné, a proto jiní přírodovědci se i nadále přidržují variant tzv. konzervativních. Výsledkem je pak nejednotnost hraničící často s konfuzí.

Vědomi si těchto skutečností, konstituovali jsme již před několika lety **pracovní skupinu** reprezentantů několika přírodovědných oborů (zejména chemie, biochemie, molekulární biologie a medicíny) a bylo pro nás velkou podporou, že jako konzultanta této skupiny jsme získali přímo ředitele Ústavu pro jazyk český AV ČR, pana prof. PhDr. Jiřího Krause, DrSc., který rozhodující měrou přispěl (po vyjasnění původně kontraverzních stanovisek) ke konečnému vzájemnému konsenzu. Výsledkem naší společné práce se pak stal elaborát nazvaný „Doporučení redaktorům odborných a popularizačních časopisů přírodovědeckého zaměření a autorům vysokoškolských i středoškolských přírodovědných učebnic“. Toto Doporučení jsme - konkrétně prof. Kotyč z Fyziologického ústavu AV ČR, Ing. Kahovec z Ústavu makromolekulární chemie AV ČR a já z I. Lékařské fakulty UK - rozeslali loni řadě relevantních redakcí, nakladatelství, výzkumných ústavů a kateder vysokých škol, bylo v plném znění

otištěno v několika odborných časopisech (Chem. Listy 93(7): 472-474, 1999; Biol. Listy 64(3): 233-236, 1999; Bulletin České spol. pro biochemii a molekulární biologii 27(1): 58-62, 1999; Bioprospect - Bulletin Biotechnologických spol. ČR a SR 9(3): 7-10, 1999; Bulletin Čs. spol. mikrobiologické 40(2): 70-75, 1999) a setkalo se - až na výjimku popularizačního přírodovědeckého časopisu Vesmír (78(8): 425-426, 1999) - s příznivou odezvou. Doporučení vyšlo i v Akademickém bulletinu AV ČR č. 6/1999 pod titulem „O českém jazyce aneb jak komunikovat v přírodovědných oborech“ (s. 12-13, 30.4.1999).

V našem Doporučení jsme zdůraznili, že bylo a je naší snahou maximálně respektovat stávající Pravidla českého pravopisu (Academia, Praha 1993) jakož i Akademický slovník cizích slov (Academia, Praha 1997), že však považujeme za potřebné využít jejich úvodní výklad o dubletech tak, aby plně vyhovoval zásadám moderní vědecké komunikace v přírodovědných oborech.

To znamená, že zatím co všechny přejaté výrazy patří do **běžné slovní zásoby** doporučujeme psát v souladu se stávajícími Pravidly českého pravopisu (tj. ve formách tzv. progresivních), v případě **odborných termínů**, zejména v chemii, biologii a medicíně, doporučujeme z dublet dávat přednost tzv. pravopisu konzervativnímu (klasickému), který je bližší uzanci mezinárodní. To se týká **odborné terminologie**, která má obecnější význam a již nelze zaměňovat či směřovat s **odborným názvoslovím** neboli **nomenklaturou**. Ta má v přírodních vědách i v medicíně výsadní postavení, protože je stále, jednotně a mezinárodně tradována v latině a tudíž je odolná vůči jakékoli fonetizaci v psané formě. Tak např. v biologii *Rosa canina* (a nikoli foneticky Róza kanýna), v medicíně *Vena cava caudalis* či *Rhinitis* (a nikoli foneticky Věna kava kaudális či Rýnytyš) a v chemii *Calcium nitrosus* či *Acidum nitricum* (a nikoli foneticky Kalcium nitrózum či Acidum ntrytkum).

Zatím co v biologii i v medicíně je věc jasná, v **chemii** je situace složitější. S dnes již klasickou tradiční latinskou nomenklaturou (ani s její novější farmaceutickou či lékopisnou modifikací podle WHO) již dávno nevystačíme. Pro dnes již více než 17 milionů (!) známých chemických sloučenin bylo nutno vytvořit **speciální jednotnou mezinárodní nomenklaturu**, která jednoznačně popisuje chemickou strukturu jednotlivých látek a která je zvláštním jazykem sui generis, s vlastními závaznými pravidly a zákonitostmi, stanovenými celosvětovou mezinárodní **organizací International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)**, jakož i **International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB)**. Tato mezinárodní chemická nomenklatura (jakýsi svébytný metajazyk vázaný jen volně na jazyky národní) je převáděna do jednotlivých národních jazyků s maximální snahou, aby se co nejméně lišila od základní závazné mezinárodní (řecko-latinsko-anglické) normy - vše v zájmu co nejsnazší mezinárodní komunikace a výměny exaktních vědeckých informací. V češtině platí pro chemii a biochemii dvě základní publikace sestavené reprezentativními týmy odborníků, členů názvoslovných komisí. Jsou to:

- J. Klikorka, J. Hanzlík et al.: „Názvosloví anorganické chemie“, Academia, Praha 1987
- K. Bláha, M.Ferles, J.Staněk et al.: „Nomenklatura organické chemie“, Academia, Praha 1985
- K nim se řadí i „Průvodce názvoslovím organických sloučenin podle IUPAC“, který vyšel letos v nakladatelství Academia pod redakcí Jaroslava Kahovce, Františka Lišky a Oldřicha Palety.

A proto je třeba psát *methan* a ne metan, *ethan* a ne etan, *thiol* a ne tiol, *glukosa* a ne glukóza, *lysin* a ne lyzín, *isomerasa* a ne izomeráza, atp. Sice *tyrosin*, *taurin*, *tantal* (neboť je odvozeno od řeckého „tau“), ale *thyroxin*, *threonin*, *thiamin*, *thallium* (a ne tyroxin, treonin, tiamin, talium), neboť to odpovídá jinému písmenu řecké

abecedy - „**theta**“. Právě tak je třeba dodržovat psaní zdvojených hlásek, protože např. *dibrommethan* a *dibromethan* jsou dvě rozdílné sloučeniny. Další výčet některých příkladů je uveden v našem již zmíněném Doporučení a podrobněji o tom jistě bude mluvit v následující přednášce Ing. Kahovec.

Dovolte mně, prosím, závěrem shrnout:

1. Plně souhlasíme s tím, aby se **přejaté výrazy, patřící již do běžné slovní zásoby**, psaly v souladu s recentními Pravidly českého pravopisu a Akademickým slovníkem cizích slov, tj. tzv. pravopisem progresivním.
2. **U odborných termínů** v oblasti přírodních věd, tj. zejména chemie, biologie a medicíny, doporučujeme dávat přednost pravopisným dubletám klasickým, tj. formám tzv. konzervativním.
3. Pokud se týká **odborné nomenklatury** neboli **názvosloví** v oblasti přírodních věd, trváme na tom, aby, kromě samozřejmě neměnné nomenklatury latinské, byl plně a důsledně respektován i mezinárodně závazný pravopis nomenklatury chemické podle **International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)** a **International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB)**.

K uvedeným závěrům nás vedou zejména tyto důvody:

1. Tzv. progresivní pravopis v oblasti odborné terminologie a zejména nomenklatury přírodních věd nás **nepřibližuje**, nýbrž naopak **vzdaluje** od mezinárodních zvyklostí a zejména od závazných mezinárodních norem. Tím znesnadňuje vzájemnou komunikaci a výměnu exaktních vědeckých informací v příslušné oblasti. Takto pokračující obrozenecké tendence by mohly v budoucnu vést ke zkomplikování mezinárodních kontaktů, jakož i k postupné ignoraci ze strany mezinárodního odborného společenství.
2. Tzv. progresivní pravopis odborných termínů v oblasti přírodních věd svojí leckdy přehnanou fonetizací často **zastírá jejich etymologii** a tím i jejich sémantický význam. Vždyť etymologie odborného výrazu je nositelkou významné informace o podobě, tvaru, vlastnostech, původu pojmenovávaného objektu, látky, jevu či děje a jestliže je její poselství necitlivým formálním zásahem umlčeno, ztrácí odborný termín svojí sémantickou hodnotu a smysl a stává se prázdným pojmem. Že to je, zejména v pedagogice, značný handicap (hendikep) při snaze o objasnění původu, vzniku, vlastností, významu, smyslu odborného termínu - to netřeba snad zdůrazňovat.

Zde jen jeden příklad za všechny:

Recký výraz pro barvu je *chroma* a slovo *soma* znamená tělo, těleso, tělísko. *Somatologie* je tedy tělověda a *chromosom* je název pro barevné (barvitelné) tělísko v dělicím se jádru buňky. Proč tedy musíme psát chromozom (a obdobně i ribozom, lyzozom, akrozom, melanozom), ačkoli správně píšeme somatologie a nikoli zomatologie? Jen proto, že to tak **někde někdo** - a to nesprávně - vyslovuje?

A tak nakonec jednu impertinentní otázku:

Proč naši odborníci lingvisté tak úporně trvají na tzv. progresivním pravopisu neboli fonetizaci slov přejatých, zatím co u leckterých slov ryze českých samozřejmě ponechávají pravopis konzervativní, který ovšem již dávno neodpovídá výslovnosti. Tak např.. včela - fčela; lev - lef; vůz - vús; rozpaky - rospaky; my jsme - my sme, resp. (třeba někde na Moravě) - my zme. Ale jistě, já vím: Genitiv je bez lva (a ne bez lfa či lefa), bez vozu (a ne bez vosu), je správnější úsměvy v rozpacích rozdávat (a ne v rozspacích rosdávat), atd. Důslednou fonetizací by se tedy narušily principy a logika pravopisu spisovné češtiny - a to by jistě nebylo správné. Že se důslednou fonetizací slov přejatých narušují principy jejich sémantiky a logika jejich etymologie, to je správné?

# sekce *separačních metod*

## **Informace o činnosti v r. 2000:**

1. Hlavní událostí bylo setkání příznivců separačních metod na konferenci „Pokroky v chromatografii a elektroforéze 2000“, která byla pořádána Odbornou skupinou pro chromatografii a elektroforézu ČSCH ve spolupráci s CHTF University Pardubice, místní pobočkou ČSCH a Odbornou skupinou chromatografie a elektroforézy SSCH ve dnech 5.-6.9.2000 v Pardubicích. Konference se konala jako součást oslav 50 let vysokého školství v Pardubicích a významného životního jubilea prof. Ing. Jaroslava Churáčka, DrSc., a byla opět zdařilým setkáním více než 160 odborníků v oblasti chromatografie, elektroforézy a příbuzných metod z Česka i ze zahraničí (nejen ze Slovenska, ale i z Polska, Francie, Itálie a Nizozemí).
2. Byla provozována elektronická počítačová konference „chrom-el“, která umožňuje rychlou výměnu informací o chromatografii a elektroforéze všem zájemcům, kteří mají přístup k elek-tronické poště. Návod, jak se na konferenci přihlásit, je uveden dále.
3. Byla založena Středoevropská skupina pro separační vědy (Central European Group for Separation Sciences - CEGS), která sdružuje národní skupiny separačních metod zemí střední Evropy, Česka, Slovenska, Polska, Rakouska, Maďarska, Chorvatska, Slovinska a Itálie. Zástupcem ČR ve výboru CEGS je prof. ing. Pavel Jandera, DrSc., z University Pardubice. CEGS bude pořádat každoročně v jedné ze svých členských zemí mezinárodní konference o separačních metodách. V letošním roce se konference bude konat v Maďarsku, v rámci Balatonských symposií.
4. Podařilo se dohodnout snížení konferenčního poplatku (z 900 tis. na 500 tis. ITL) na symposium ICES 2001, meeting of the International Council of Electrophoretic Societies, 10-14.6.2001, Verona, Itálie, pro 15 účastníků z ČR, kteří budou vybráni předsedou organizačního výboru prof. P.G. Righettim na základě obsahu a termínu dodání abstrakt. Při příznivém vývoji rozpočtu symposia bude počet poskytnutých slev pro české účastníky rozšířen. Bližší údaje o tomto symposiu najdete na internetové adrese: [www.mzcongressi.com/ices2001](http://www.mzcongressi.com/ices2001).

## **Akce pořádané v r. 2001:**

1. Nejvýznamnější akcí letošního roku bude 2. Mezinárodní symposium Separations in the BioSciences - SBS 2001, které se bude konat ve dnech 17-20.9.2001 v Praze, v Centru doktorandských a manažerských studií UK, ČVUT a VŠE, CDMS Krystal. Symposium je přímým pokračováním série symposií „Biomedical Applications of Chromatography and Electrophoresis“. Podrobnější informace a přihlášku na symposium můžete získat na níže uvedené adrese autora tohoto příspěvku a/nebo na internetové adrese: <http://www.natur.cuni.cz/sbs2001>.

2. Katedra analytické chemie Fakulty chemické technologie University Pardubice bude ve dnech 20-24. a 27-31.8.2001 pořádat 14-denní Kurz HPLC a kapilární elektroforézy. Kurz povede Dr. Henk Claessens z Technické University v Eindhovenu, Nizozemí. Přihlášky lze získat u prof. ing. Pavla Jandery, DrSc., Universita Pardubice, FCHT, nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, tel. 040-6037023, fax 040-6037068, e-mail Pavel.Jandera@upce.cz.
3. Budou organizovány přednášky, semináře a kurzy zahraničních hostů u příležitosti jejich návštěv na pracovištích VŠ, AV ČR či jiných institucí.
4. Na adrese <http://www.natur.cuni.cz/osche> bude zřízena internetová stránka Odborné skupiny chromatografie a elektroforézy ČSCH, na které budou uvedeny aktuální informace o akcích v oblasti separačních metod.

Pokud byste měli dotazy, náměty či připomínky k činnosti Sekce, zašlete je prosím na adresu:

RNDr. Václav Kašička, CSc., Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, tel. 02-20183239, fax 02-33323956, e-mail kasicka@uochb.cas.cz

### **Zvýhodněné předplatné časopisu Electrophoresis**

Na základě členství Odborné skupiny chromatografie a elektroforézy (OSCHE) ČSCH v Mezinárodní radě elektroforetických společností (International Council of Electrophoretic Societies - ICES) jsou i všichni členové OSCHE členy ICES a mohou získat zvýhodněné předplatné při osobním odběru časopisu Electrophoresis (198 místo 258 Euro). Odběr lze objednat u John Wiley & Sons, Ltd., Journals Admin. Dept., 1 Oldlands Way, Bognor Regis, West Sussex PO22 9SA, UK; [cs-journals@wiley.co.uk](mailto:cs-journals@wiley.co.uk), fax +44-1243-843232. Přihlášky do OSCHE ČSCH lze získat u Dr. V. Kašičky, na výše uvedené adrese.

### **Základní informace o elektronické počítačové konferenci „chrom-el“**

Elektronická počítačová konference „chrom-el“ byla zřízena jako diskusní fórum členů Odborné skupiny chromatografie a elektroforézy ČSCH. Jednací jazyk není omezen, ale předpokládá se, že jím bude hlavně čeština, případně též slovenština nebo angličtina. Konference je volně přístupná všem členům OS i dalším zájemcům. Probíhá nemoderovaně, t.j. všechny příspěvky zaslané na konferenci jsou rozeslány všem jejím účastníkům.

1. Jak se na konferenci přihlásit?

Pošlete e-mailovou zprávu na adresu: [majordomo@mail.natur.cuni.cz](mailto:majordomo@mail.natur.cuni.cz).

Do „Subjectu“ této zprávy nepište nic, do „těla“ zprávy napište:

subscribe chrom-el

end

Proběhne-li vaše přihlášení bez závad, dostanete o tom zprávu, a od tohoto okamžiku se stáváte účastníkem konference.

2. Jak získat další informace o provozu konference (např. výpis účastníků konference, přístup do archívu konference, apod.)?

Na výše uvedenou adresu pošlete e-mailovou zprávu, do jejíhož subjectu opět nepište nic a do těla zprávy napište:

help

end

3. Jak zaslat zprávu všem účastníkům konference?

Pokud budete chtít něco sdělit dalším účastníkům konference, např. je informovat

o termínech a místech konání symposií ICES a HPLC v r. 2001, pošlete e-mailovou zprávu na adresu:

chrom-el@mail.natur.cuni.cz

(pozor, t.j. na jinou adresu, než na kterou jste se na konferenci přihlásili).

Do „Subjectu“ této zprávy nemusíte psát nic nebo její heslovitý obsah, např.:

ICES & HPLC 2001

a do těla zprávy napíšete její obsah, např.:

ICES 2001, 10-14.6.2001, Verona, Itálie

HPLC 2001, 17 - 24.6.2001, Maastricht, Nizozemí

4. Jak se z konference odhlásit?

Pokud se budete chtít z konference odhlásit, zašlete e-mailovou zprávu na stejnou adresu, na kterou jste se přihlašovali, tj. majordomo@mail.natur.cuni.cz, do subjectu nepišete nic a do těla zprávy napišete:

unsubscribe chrom-el

end

Správcem konference je doc. RNDr. Bohuslav Gaš, CSc. (Přírodovědecká fakulta UK, Praha, e-mail gas@natur.cuni.cz), na kterého se můžete obracet, budete-li mít nějaké problémy s provozem konference.

### **Seznam mezinárodních symposií, konferencí a kurzů o chromatografii, elektroforéze a příbuzných metodách v r. 2001 a na počátku r. 2002**

HPCE 2001: 14th Int. Symp. on Microscale Separations and Analysis, 13-18.1.2001, Boston, MA, USA; Info: J. Oefner, fax 1-650-876-0793, hpce@casss.org, [www.casss.org/hpce2001](http://www.casss.org/hpce2001)

10th Symp. on Handling of Environmental and Biological Samples in Chromatography, 1-4.4.2001, Mainz/Wiesbaden, FRG; Info: IAEAC Secretariat, Mrs. M. Frei-Hausler, fax +41-61-482 0805, [iaeac@dplanet.ch](mailto:iaeac@dplanet.ch), <http://www.uni.mainz.de/~eswe>

2nd Int. Conf. on Trace Element Speciation in Biomed., Nutritional and Environmental Sciences, 7-10.5.2001, Munich, FRG, Info: [bernhard.michalke@gsf.de](mailto:bernhard.michalke@gsf.de), <http://www.gsf.de/wwwspec/index.html>

11th Int. Symp. on Planar Chromatography and Joint Techniques, 12-14.5.2001, Interlaken, Switzerland; Info: A. Studer, fax +41-21-7858554, [alfred.studer@rdls.nestle.com](mailto:alfred.studer@rdls.nestle.com)

PREP-2001: 14th Int. Symp., Exhibit and Workshops on Preparative/Process Chromatography, 13-16.5.2001, Washington, DC, USA; Info: J.Cunningham, fax: +1-301-8985596, [janetbarr@aol.com](mailto:janetbarr@aol.com), <http://www.stlcdg.org/prep>

PBA 2001: 12th Int. Symp. on Pharmaceutical and Biochemical Analysis, 13-16.5.2001, Monterey, CA, USA; Info: Shirley E. Schlessinger, fax: +1-312-573437, <http://www.cc.ukans.edu/~pbasymp>

24th Int. Symp. on Capillary Chromatography and Electrophoresis, 20-24.5.2001, Las Vegas, NV, USA; Info: fax: +1-314-3670210, [liza\\_h\\_cce@yahoo.com](mailto:liza_h_cce@yahoo.com)

9th Int. Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis (RDPA 01), 3-8.6.2001, Lipari, Sicily, Italy; Info: Prof. P. Ficarra, fax +39-90-355613; pficarra@pharma.unime.it

10th Anniversary Conference: Recovery of Biological Products 10, 3-8.6.2001, Cancun, Mexico; Info: [www.recovery10.com](http://www.recovery10.com)

ICES-2001: Meeting of the International Council of Electrophoresis Societies, 10-14.6.2001, Verona, Italy; Info: Prof. P.G. Righetti, [righetti@mailserver.unimi.it](mailto:righetti@mailserver.unimi.it); Secretariat: Emmezeta Congressi, fax +39-02-6686699, [ices2001@mzcongressi.com](mailto:ices2001@mzcongressi.com), [www.mzcongressi.com/ices2001](http://www.mzcongressi.com/ices2001)

In Vino Analytica Scientia 2001, 14-16.6.2001, Bordeaux, France; Info: Prof. D.N. Rutledge, fax: +33-1-44081653, [rutledge@inapg.inra.fr](mailto:rutledge@inapg.inra.fr)

HPLC 2001: 25th Int. Symp. on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, 17-22.6.2001, Maastricht, The Netherlands; Info: HPLC 2001 Symp. Secretariat, fax: +31-24-3601159, [hplc2001@congres.net](mailto:hplc2001@congres.net), <http://www.hplc2001.nl>

13th International Zeolite Conference, 8-13.7.2001, Montpellier, France; Info: Francois Fajula, [izc13@argon.enscm.fr](mailto:izc13@argon.enscm.fr), <http://www.izc13.enscm.fr>

ISCD 13: Chirality 2001. 13th Int. Symp. on Chirality, 15-18.7.2001, Orlando, FL, USA; Info: Janet Cunningham, fax: +1-301-8985596, [janetbarr@aol.com](mailto:janetbarr@aol.com), [www.chiral.com](http://www.chiral.com)

ICAS 2001: IUPAC Int. Cong. on Anal. Sciences, 6-10.8.2001, Tokyo, Japan; Info: Dr. M.Fujinami, fax: +81-3-5841-6037, [icas2001@laser.t.u-tokyo.ac.jp](mailto:icas2001@laser.t.u-tokyo.ac.jp), <http://wwwsoc.nacsis.ac.jp/sac/icas2001>

10th Int. Symp. on Supercritical Fluid Chromatography, Extraction and Processing, 19-22.8.2001, Myrtle Beach, SC, USA; Info: J. Cunningham, fax: +1-301-8985596, [janetbarr@aol.com](mailto:janetbarr@aol.com)

7th Scandinavian Symposium on Chemometrics, 19-23.8.2001, Copenhagen, Denmark; Info: +45 3318 4899, [bme@ida.dk](mailto:bme@ida.dk), <http://www.ssc7.dk>

Kurs HPLC a kapilární elektroforézy, 20-24. a 27-31.8.2001, Universita Pardubice, Katedra anal. chemie FCHT, kurs povede Dr. Henk Claessens z Tech. Univ. Eindhoven, Nizozemí. Přihlášky lze získat u prof. ing. P. Jandery, DrSc., Univ. Pardubice, FCHT, nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, tel. 040-6037023, fax 040-6037068, e-mail [Pavel.Jandera@upce.cz](mailto:Pavel.Jandera@upce.cz)

TIAFT 2001: 39th Annual Int. Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists, 26-30.8.2001, Prague, Czech Rep.; Info: Dr. M. Balíková, [mbali@lf1.cuni.cz](mailto:mbali@lf1.cuni.cz), fax 02-24911267, <http://congress.cls.cz/TIAFT2001>

11th Int. Symp. on Advances and Applications of Chromatography in Industry, 27-31.8.2001, Bratislava, Slovakia; Info: Prof. J. Lehotay, fax: +421-7-5292 6043, [aaci@chtf.stuba.sk](mailto:aaci@chtf.stuba.sk), <http://www.chtf.stuba.sk/AACI>



Ion Mobility Spectrometry and its Application in Forensic Chemistry and Toxicology, 31.8.2001, Prague, ČR; Info: Dr. M. Balíková, fax: 02-2491 1267, mbali@lfl.cuni.cz, www.congress.cls.cz

Silica 2001, 3-6.9.2001, Mulhouse, France; Info: Dr. B. Haidar, fax: +33-3-8960-8799; B.Haidar@univ-mulhouse.fr, <http://www.univ-mulhouse.fr/-icsi/congres/silica/silica.html>

International Workshop/Conference: Coupled, Hyphenated and Multidimensional Liquid Chromatographic Procedures for Separation of Macromolecules, 9-13.9.2001, Bratislava, Slovakia; Info: Dr. D. Berek, fax +421-7-5477 5993, upolconf@savba.sk; <http://nic.savba.sk/~upoldber/>

HPLC Kyoto: Int. Symp. on High Performance Liquid Phase Separation and Related Techniques, 11-14.9.2001, Kyoto, Japan; Info: prof. Ken Hosoya or Prof. Nobuo Tanaka, fax: +81-75-724 7710, hplckit@ipc.kit.ac.jp, hplckit@aol.com, <http://www.poly.kit.ac.jp/bunshi/hplckkyoto.html>

Proteomic Forum 2001: Int. Meeting on Proteom Analysis, 16-19.9.2001, Munich, FRG; Info: Prof. A. Görg, fax +49-8161-714264, angelika.gorg@lrz.tum.de, www.weihenstephan.de/blm/deg

2nd Int. Symp. Separations in the BioSciences - SBS 2001, follow up of the International Symposia Series Biomedical Applications of Chromatography and Electrophoresis, 17-20.9.2001, Prague, Czech Republic; Info: Dr. V. Kašička, tel. 02-20183239, fax 02-33323956, kasicka@uochb.cas.cz, <http://www.natur.cuni.cz/sbs2001>

IPPC 2001: Int. Proteome and Proteomics Conference, 30.9.-4.10.2001, Canberra, Australia; Info: Dr. R. Simpson, richard.simpson@ludwig.edu.au

ISPPP 2001: 21st Int. Symp. on Separation of Proteins, Peptides & Polynucleotides, 11-14.11.2001, Orlando, FL, USA; Info: J. Cunningham, fax: +1-301-8985596, janetbarr@aol.com, www.isppp.org

HTC-7, 7th Int. Symp. on Hyphenated Techniques in Chromatography and Hyphenated Chromatographic Analyzers, 6-8.2.2002, Bruges, Belgium, Info: HTC-7 Secretariat, fax +32-58-514575, e-mail htc@ordibo.be, <http://www.ordibo.be/htc>

# sekce *ENZYMY*

## **Výzva uživatelům technických a komerčně dostupných enzymů**

Sekce svolá zájemce na jednodenní seminář (červen) k projednání zkušeností s kvalitou komerčně dostupných enzymů, především s ohledem na přítomnost dalších enzymů intervenujících se stanovením analytu, poločasem života enzymů (skladování a cenové dostupnosti). Případní zájemci se obračejte na vedoucí sekce Doc. Dr. J. Barthovou, CSc, katedra Biochemie při F UK, Albertov 2030, 120 00 Praha 2.

# Partners for Life

## evropská iniciativa pro podporu malých a středních podniků působících v oblasti biomedicíny, biotechnologií a agroprůmyslu

Iniciativa je zaměřena na podporu účasti malých a středních podniků (MSP) ze zemí EU a asociovaných zemí v evropských programech výzkumu a vývoje.

**Cílem** je vytvořit vazby mezi podniky řešícími podobné vývojové a technologické problémy a jejich napojení na výzkumné organizace. Účastníci získají kontakty v řadě evropských zemí, které jim umožní zvýšit konkurenceschopnost a obchodní prestiž v oboru svého podnikání.

Zapojit se mohou podniky působící v oblasti **biotechnologií, biomedicíny, potravinářství a agroprůmyslu**, které splňují kritéria malého a středního podniku. Podmínkou pro účast je vytvoření mezinárodního konsorcia malých a středních podniků, které si podá společný projekt. Jeho záměrem může být vývoj nového produktu, služby nebo technologie. Konsorcium tvoří nejméně tři MSP z nejméně dvou zemí EU nebo z jedné země EU a jedné asociované (např. ČR).

### FINANČNÍ PŘÍSPĚVKY

Podniky, jejichž společný vývojový projekt bude vybrán Evropskou komisí, mohou očekávat finanční podporu pro své inovační aktivity.

Lze získat příspěvek maximálně 50 % z celkových nákladů projektu. Náklady na výzkumnou část projektu (provádí ji na zakázku externí výzkumná organizací, kterou si konsorcium MSP vybere) jsou hrazeny až do výše 100 % (pokud nepřevyšují 50 % celkových nákladů projektu). Celkový finanční příspěvek může dosáhnout až 1 mil. # na projekt. Duševní vlastnictví, které je výsledkem projektu je majetkem konsorcia MSP.

Pro projekty malých a středních podniků je k dispozici v 5. rámcovém programu EU více než 1 miliarda #.

### UZÁVĚRKY PRO PŘEDKLÁDÁNÍ PROJEKTŮ

**18.4. 2001; 19.9. 2001; 16.1. 2002; 17.4. 2002**

### OBORY

Projekty mohou být podávány až do dubna 2002 a to v těchto tematických oblastech:

#### **Agroprůmysl**

Potravinářské technologie (např. zdravé potraviny, funkční potraviny)

Nové a zdokonalené systémy zemědělské produkce

Nepotravinářské aplikace v agroprůmyslu (včetně lesnictví a bioenergetiky)

Akvakultura a rybářské technologie

Obalová technika ve vztahu k potravinářství a zemědělské produkci

Aplikace v kosmetice

### **Biotechnologie**

Odpady a biologické čištění vody

Nové diagnostické a terapeutické produkty založené na biotechnologiích (především rostlinných biotechnologiích)

### **Biomedicína**

Biomedicínské technologie („imaging systems“, zařízení pro diagnostiku a terapii, rehabilitační přístroje, pomůcky pro starší a hendikepované osoby)

Vývoj vakcín pro infekční i neinfekční choroby

Technologie přispívající k zlepšení kvality života starších lidí

**Pomoc a podporu při vyhledávání partnerů pro společné projekty, při jejich přípravě a managementu** poskytuje konsorcium Partners for Life, jehož členy jsou zástupci z 27 evropských zemí.

Členem sítě za Českou republiku je: Technologické centrum AV ČR

Rozvojová 135,

165 02 Praha 6

tel: (02) 203 90 700

e-mail: pfl@tc.cas.cz

[http:// www.tc.cas.cz](http://www.tc.cas.cz)

---

*1 mají méně než 250 zaměstnanců, jejich roční obrat nepřesahuje 40 mil. # nebo celková aktiva nepřesahuje 27 mil. #..*

*Veškeré informace a konzultační pomoc jsou podnikům poskytovány bezplatně.*

---

## **The First International Assembly Meeting (RAM 2001)**

The first international Retrovirus Assembly Meeting (RAM 2000) was held in Prague October 14-18th. This workshop-style conference, organized by Drs. Tomas Ruml and Irena Krumlova from the Institute of Chemical Technology, Drs. Iva Pichova and Michaela Rumlova from the Czech Academy of Sciences and Dr. Eric Hunter from the University of Alabama at Birmingham, attracted more than 30 leading investigators from Europe and the United States of America. A high level was set for presentations at the meeting by Dr. Jan Svoboda's Introductory Lecture „Retroviruses in the Past, Present and Future“, a personal history of the highly respected retrovirus research conducted in Prague during the 1960s and 1970's despite the political realities of the time. Meeting topics included „Structural Analysis of Mature and Immature Capsids“, „Functional Domains Involved in Assembly“, „Intracellular Targeting and Morphogenesis“, „Incorporation of Envelope Glycoproteins“, „Budding and Release of Virions“, „Protease and Maturation“, „Genomic Packaging“ and „Virus/Host Protein Interactions“. A majority of the speakers presented unpublished data, much of it for the first time, and sessions were followed by extensive discussion periods. High points of the meeting included new structural information on retroviruses, insights into the assembly processes involved in virus production, and on the critical role played by host factors in assembly. The scientific heights were only matched by the opulence of history and culture that is Prague.

**Eric Hunter**  
**Michael Sakalian**



9th SWISS WORKSHOP  
OF METHODOLOGY IN  
RECEPTOR RESEARCH

Zürich, September 23 - 26, 2001



ETH

*Organizing Committee: A. N. Eberle, G. Folkers, V. Pliska, E. Bürgisser*

## FIRST CIRCULAR

**SCOPE OF THE WORKSHOP:** The 2001 Swiss Workshop of Methodology in Receptor Research, the 9th of its kind, will cover new methods and approaches that provide a rational basis for receptor research. These conferences, which take place at two- to three-year intervals, are intended to attract scientists who are involved in biochemical, pharmacological and molecular biological aspects of receptor research as well as those who are using receptor-based methods in pharmaceutical, agricultural and clinical research and development. Past workshops have been attended equally by scientists from academia and industry.

**VENUE:** The 9<sup>th</sup> Workshop will be held from September 23 – 26, 2001 at the Swiss Federal Institute of Technology (ETH) in Zürich, Switzerland.

**SCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE and SESSION CHAIR PERSONS (tentative):** L. Birnbaumer (Los Angeles), M. G. Caron (Durham), R. Cone (Portland), S. Cotecchia (Lausanne), A. Maelicke (Mainz), H. Möhler (Zürich), T. Schwartz (Copenhagen)

<b>TENTATIVE PROGRAM:</b>	Sunday, Sept 23, 2001	Half-day excursion and welcome party
	Monday, Sept 24, 2001	Genetics of receptors and signaling molecules; receptor pathology
	Tuesday, Sept 25, 2001	Structure-function relationships of receptors; signal transduction
	Wednesday, Sept 26, 2001	New methods for analysis of ligand-receptor interactions

The three one-day sessions consists of a **plenary part (09.00 – 12.00) with invited speakers** and selected oral contributions. **Poster sessions, round table discussions** and a second half-day session with **oral communications** will be held in the afternoon of each session. Different forms of participation at this Workshop will be offered.

**PUBLICATION:** All contributions, including oral communications and poster presentations will be published after review as **original full papers** in a special issue of the **Journal of Receptor and Signal Transduction Research** (Publisher Marcel Dekker, Inc., New York and Basel).

**DUPONT PRIZE:** It is planned to award the Receptor Research Prize (sponsored by NEN Life Science Products) to a participant for excellent accomplishments in the methodology of receptor research.

**INTERNET:** <http://www.pharma.ethz.ch/receptor-workshop>

**PLEASE RESPOND BY E.MAIL OR FAX TO THE ADDRESS GIVEN IN THE BOX BELOW**

In your e.mail, please answer the following questions:  
I wish to receive Programme  / Abstract form

Please send us your full address:

Name:

Organization, Street:

Town, Country:

Tel:

Fax:

E.mail:

ETH Zurich  
Mrs Elisabeth Andereg-Wirth  
Department of Applied Biosciences  
Institute of Pharmaceutical Sciences  
Winterthurerstrasse 190  
CH-8057 Zürich, Switzerland  
Tel.: +41-1-635 60 61  
Fax: +41-1-635 68 84  
[elisabeth.anderegg@pharma.anbi.ethz.ch](mailto:elisabeth.anderegg@pharma.anbi.ethz.ch)

**eppendorf**



**Medesa**  
laboratory solutions

Od roku 1995 se uděluje Eppendorf cena pro mladé vědce za práce z oboru molekulární biologie s přínosem pro biomedicínu.

**Pro rok 2001 je stanovena cena 15.000,- Euro.**

Cena je vyhlašována ve spolupráci s časopisem Nature. Odborná porota navíc v roce 2001 vybere nejlepší příspěvky z jednotlivých zemí. Místní dovozce výrobků Eppendorf odmění nejlepší práci zaslanou z ČR výrobky Eppendorf v hodnotě 15.000,- Kč dle aktuálního ceníku  
Uzávěrka pro podání prací - 30.6.2001

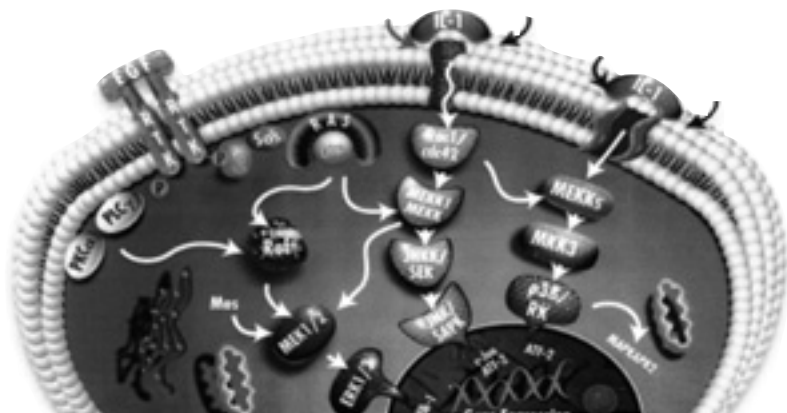
**Více informací a náležitosti podání najdete na:**

**[www.medesa.cz](http://www.medesa.cz)**





**MEDESA s.r.o., Šaffova 37, 57201 Polička,  
tel.: 0463/721251, 22915 fax: 0463/721273, mobil: 0602 101163  
e-mail: [medesa@medesa.cz](mailto:medesa@medesa.cz)**

# MERCK & CN BIOSCIENCES:

ústřední dodavatel reagentů pro biotechnologie a výzkum genových technologií



Prostředím potřebou základního výzkumu v molekulární a přírodní vědy jsou velkou výzvou pro všechny dodavatele inovativních chemikálií, mezi něž patří i firma Merck KGaA Darmstadt, která chce prostřednictvím své dceřiné společnosti CN Biosciences v U.S.A. hrát dominantní roli v oblasti výroby reagentů pro biotechnologie a výzkum genových technologií. CN Bioscience zahrnuje čtyři firmy:

			
(San Diego, California, <a href="http://www.calbiochem.com">http://www.calbiochem.com</a> )	(Madison, Wisconsin, <a href="http://www.novagen.com">http://www.novagen.com</a> )	(Cambridge, Massachusetts, <a href="http://www.oncogeneproduct.com">http://www.oncogeneproduct.com</a> )	(Lauterlingen, Švýcarsko, <a href="http://www.nova.ch">http://www.nova.ch</a> )
vyrábí vysoce kvalitní biochemikálie a imunochémikálie pro biochemický výzkum, produkty pro glykobiologii, apoptosu a signální transdukci ze speciálních dřevěných inováčních produktů pro studium protein kinázy, G-proteiny, metabolismu vápníku, oxidů dusíkatého a výzkumu nervové soustavy.	je specialistou na produkty pro genové klonování, expresi a analýzu genu. Zahrnuje nepoužívanější systémy pro PCR, klonování, expresi, transkripci/translaci a tagové zobrazení. Expresní systémy a genové vektory představují komplexní soubor potřeb pro detekci a čištění rekombinantních proteinů.	je výrobcem vysoce kvalitních, aplikačně orientovaných protilátek, kitů a dalších produktů pro detekci a kvantifikaci apoptosy, rakoviny, buněčných cyklů/proliferace, stejně jako pomůcek pro neurobiologii, signální transdukci a výzkum buněčných struktur.	je vedoucím průmyslovým výrobcem činidel pro peptidovou syntézu stejně jako inovativních produktů pro kombinatorní chemii pro farmaceutický průmysl. K produktům patří reprezentativní soubor aminokyselinyových derivátů pro peptidovou syntézu, pevných nosičů, linkerů, kondenzačních činidel a stavebních bloků pro organickou syntézu na pevné fázi (SPOC).

**V ČESKÉ REPUBLICE JE CN BIOSCIENCES ZASTOUPENA FIRMOU MERCK SPOL. S R.O.**

## MERCK

Merck spol. s r.o.,  
 Konečná 12, 221 31 Praha 2, IČO: 604 619 211, IČ: 604 619 208, e-mail: [info@merck.cz](mailto:info@merck.cz), <http://www.merck.cz>



3 dny klonování a exprese s KRD a



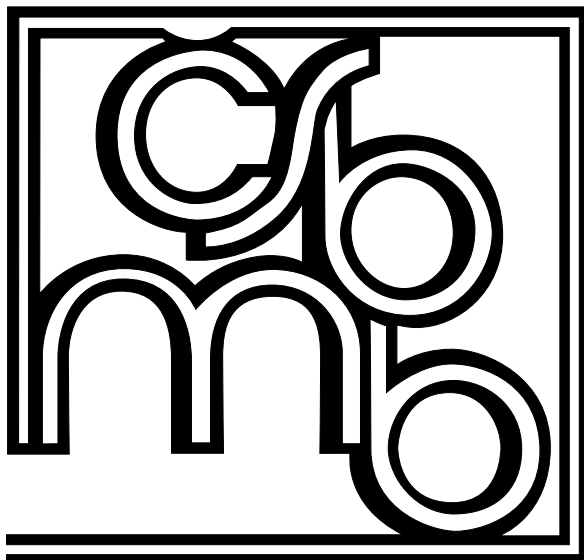
**Klonovací technologie Gateway**

**KRD**

Vás zve 22, 23, 24. května 2001  
do seminární místnosti a laboratoře v budově LB1-2,  
Ústav molekulární genetiky AVČR, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4,  
na kurz **GATEWAY** klonování  
a přednášky o nových technologiích fy. **INVITROGEN** a jejich využití.

Nesvítit





Určeno pro vnitřní potřebu ČSBMB  
Výkonný redaktor: Tomislav Barth ÚOCHB, AV ČR  
tel.: (02) 20 183 268  
Vychází 3 x ročně  
Sazba a tisk: grafické studio Venice s.r.o.  
Bulletin č. 1/2001 ze dne 21. III. 2001  
Evid. číslo: MK ČR E 10260  
Sponzorem tohoto čísla bulletinu je **BIOTECH** a. s.  
ISSN 1211-2526

**EMBL:** <http://www.embl-heidelberg.de/>

**EMBO:** <http://www.embo.org/>

**FEBS:** <http://www.febs.unibe.ch/>

**ČSBMB:** <http://CSBMB.img.cas.cz/>