
Membrány III: Význam stavu membrány nervové buňky pro specificitu jejích funkcí

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

Fyziologický ústav 1. LF UK, Praha,
přednosta prof. MUDr. O. Kittnar, CSc.¹
Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity, České Budějovice,
přednosta prof. MUDr. M. Velemínský, CSc.²

Souhrn

Plazmatická membrána je dosud převážně chápána jako důležitá nosná struktura, ale to, že je rovněž spoluurčovatelem charakteristických vlastností nervové buňky a že její stav trvale a zásadně ovlivňuje aktivitu proteinových funkčních jednotek, jako jsou iontové kanály či receptory, není mnohdy dostatečně zdůrazňováno. Membránu je třeba chápat jako nikoliv statickou, ale naopak dynamickou funkčně-morfologickou soustavu.

Pohyb vody přes buněčné membrány je jedním ze základních faktorů zachování homeostázy vnitřního prostředí. Voda může procházet plazmatickou membránou dvěma cestami. Jednak jde o prostou dvojvrstvou lipidovou difuzi a jednak o přestup pro vodu selektivními kanály. Existence těchto kanálů byla prokázána až koncem osmdesátých let dvacátého století.

Intercelulární komunikace v CNS obratlovců je zajišťována především specializovanými mezibuněčnými kontakty, které tvoří chemické synapse. Nicméně elektrické synapse, tvořené kontakty typu gap junctions, hrají v nervovém systému významnou roli. Elektrické synapse se mj. podílejí na synchronizaci velkých populací neuronů. Gap junctions hrají rovněž roli při komunikaci mezi neurony a gliovými buňkami a do značné míry tak regulují elektrickou i metabolickou aktivitu nervové tkáně.

Klíčová slova: variabilita membrány, apoptóza, mitochondrie, aquaporiny, presynaptický element, gap junctions, elektrické synapse.

Summary

Mourek J., Pokorný J., Langmeier M.: Membranes III: Significance of the State of Membrane for the Specific Cell Functions

Plasma membrane is usually considered to be an important supporting system; however, its role in the control and modulation of membrane functional units (e.g., ion channels, receptors) and therefore in the determination of characteristic cellular features is frequently neglected. Membrane has to be understood as a dynamic structural and functional system.

Flow of water across the plasma membrane is one of the essential homeostatic mechanisms. Water can cross the membrane by diffusion across the lipid bilayer or it can move via selective channels. Existence of those channels (aquaporins) was identified only in the eighties of the twentieth century.

Intercellular communication in the vertebrate CNS is provided mainly by specialized intercellular contacts - chemical synapses. Beside them, electrical synapses, which are derivatives of gap junctions, play an important role. Electrical synapses participate in the synchronization of large neuronal populations and they mediate communication between neurons and glial cells and thus they help to regulate electrical and metabolic activity of the nervous tissue.

Key words: variability membrane, aquaporin, apoptosis, mitochondria, presynaptic element, gap junctions, electrical synapse.

Čes. a slov. Psychiat., 102, 2006, No. 8, pp. 436–441.

ÚVOD

Na 48. konferenci Psychofarmakologické společnosti v Lázních Jeseník (4.- 8. ledna 2006) jsme přednesli již třetí pokračování sympozia o skladbě a funkcích membrány nervové buňky. Jestliže první část [10] byla věnována základním prvkům struktury a základním fyziologickým vlastnostem, pak druhá část [9] se zabývala možnými změnami struktury membrány v průběhu takových esenciálních procesů jako je vývoj, stres, vliv výživy, změny na membránách chemických synapsí, rozsah a možnosti plasticity centrálního nervového systému (CNS). V tomto pokračování cyklu o struktuře a funkci membrány nervové buňky („Membrány III“) se věnujeme především vztahu plastických změn membrány a indukce apoptózy, ovlivnění membrán mitochondrií, distribuci vody v CNS (aquaporiny) a intercelulárním kontaktům typu gap junctions, včetně elektrických synapsí. Doplnujeme tedy naše přednášky (které byly *ad hoc* opětně k dispozici ve formě „hand-out“ laskavostí firmy **Pfizer**, která programy o membránách zaštiťovala) o následující přehledné údaje.

VARIABILITA JEDNOTLIVÝCH KOMPONENT PLAZMATICKÉ MEMBRÁNY

Příčiny a důsledky

V předcházejících sděleních jsme představili membránu nervové buňky z různých hledisek, tj. představili jsme její jednotlivé komponenty a zvláštnosti, a zdůraznili jsme ovlivnitelnost její struktury, respektive jejich základních stavebních prvků (mastných kyselin a fosfolipidů) takovými zásadními faktory jako je vývoj, výživová situace či stres [9, 10].

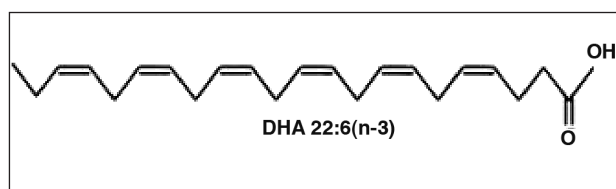
Zdůrazňovali jsme, že plazmatická membrána je dosud převážně chápána a také interpretována jako sice důležitá nosná „stavebnice“, ale to, že se stala během vývoje rovněž spoluurčovatelem charakteristických vlastností nervové buňky, že její stav trvale a zásadně ovlivňuje aktivity proteinových funkčních jednotek (iontové kanály, receptory atd.) dosud nevstoupilo v celém rozsahu do vědomí ani celé odborné veřejnosti. Membránu je tedy nutno chápat v kontextu s dalšími aktivitami jako nikoliv statickou, ale naopak nevšedně dynamickou funkčně-morfologickou soustavu.

Otázka apoptózy je stále otázkou téměř dominantní. Chceme poukázat na fakt, že některé komponenty plazmatické membrány se mohou na procesu apoptózy (ale naopak i růstu a obnovy) podílet. Jednou z nejvíce zastoupených polyenových mastných kyselin v savčím mozku je kyselina

dokosahaxaenová (DHA, 22:6 n-3) (obr. 1). Její zastoupení se pohybuje kolem 20 % ze všech přítomných mastných kyselin (např. kyselina arachidonová vykazuje zastoupení jen kolem 10 %). Míra zastoupení jednotlivých mastných kyselin se ovšem v jednotlivých oddílech CNS a v průběhu vývoje průkazně liší. Existuje skupina prací, ve kterých je dokumentován protektivní vliv DHA (případně kyseliny eicosopentaenové - 20:5 n-3) pro vývoj, přežívání či regeneraci nervových elementů (astrocytů). Není-li v kultivačním médiu přítomna DHA, růst a vývoj astrocytů je průkazně zpomalen. Přitom se nejedná pouze jenom o morfolonii růstu ale i funkční kapacity. Bylo rovněž prokázáno, že indukovaná apoptóza se např. zvýšenou přítomností kyslíkových radikálů průkazně zpomalí, bude-li přítomna v dostatečném množství kyselina DHA. Náhrada této kyseliny kyselinou řady n-6 (např. arachidonovou) není možná, tj. zůstává bez protektivního efektu. Současně bylo prokázáno, že kyselina DHA má významný vliv na regeneraci fosfolipidů, a to především pro obnovu fosfatidylserinu (PS) a fosfatidyletanolaminu (PEA) [2]. To byl i jeden z důvodů, proč byl fosfatidylserin zkoušen jako látka, která by mohla zlepšit kognitivní deficit u starých lidí.

Lze tedy předpokládat, že kyselina DHA není pouze nutnou strukturální jednotkou, ale že vykazuje v plazmatické membráně aktivitu, směřovanou k ochraně samotných nervových elementů. Pozitivní stimulace obnovy fosfolipidů - především PS a PEA - je zajímavá především tím, že právě na tyto dvě fosfolipidové hlavice se kyselina DHA selektivně respektive dominantně váže.

Antiapoptotické a současně i protektivní působení kyseliny DHA ve smyslu růstu a regenerace může být interpretováno z různých pohledů a na základě různých nálezů. DHA snižuje aktivitu kaspáz, tedy enzymů desintegrující cytoskelet. Přítomnost DHA v dostatečném rozsahu v plazmatické membráně je podmínkou pro transport glukózy [17] a deficit glukózy může znamenat bezprostřední ohrožení existence buňky. Nedostatek DHA se může dotýkat i mitochondrií a v takovém případě je ohrožena energetická bilance. Nedostatek DHA může být spojen s poklesem cytochromoxidázové aktivity. DHA vykazuje rovněž protekci proti neurotoxickému působení uvolněného glutamátu, kdy s následně uvolněnou kyselinou arachidonovou je spojována průkazná inhibice Na^+ - K^+ stimulované ATPázy, a to v závislosti na stáří



Obr. 1. Kyselina dokosahaxaenová (DHA, 22:6 n-3).

a stavu vývoje jednotlivých oddílů CNS [11]. Plazmatická membrána tedy může aktivně zasahovat do procesu apoptózy.

Za velmi důležitý a dosud zřetelně opomíjený fakt lze označit skutečnost, že změny v plazmatické membráně mohou velmi výrazně ovlivnit nejen percepci, ale i celý proces přenosu informací. Uauy a spol. [15] prokázali, že snižuje-li se podíl DHA a vzrůstá podíl kyseliny velmi podobné, ale přece jenom odlišné, tj. kyseliny o 22 uhlících, ale jen 5 dvojných vazbách a patřící do rodiny n-6 (tedy 22:5 n-6), průkazně se zhorší ostrost vidění. Ukázalo se, že právě v zevních částech světločivých elementů je nahromaděna DHA, která optimalizuje proces formaci metarhodopsinu. Nedostatek DHA znamená sníženou schopnost formace metarhodopsinu [8], a tedy zhoršenou percepci.

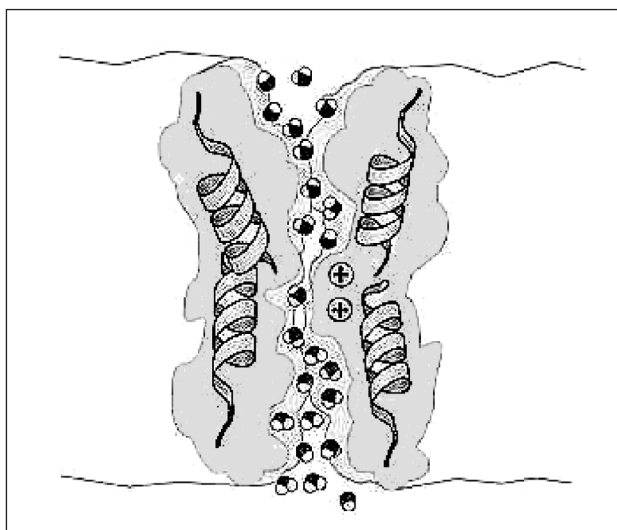
Kyselina DHA se aktivně uplatňuje v procesu přenosu informací (G-protein), a to tím, že má stimulační vliv na fosfodiesterázu (PS), což je enzym lokalizovaný v membráně a zařazený do kaskády G-proteinového procesu přenosu informací. Rovněž PS je v tomto směru aktivním elementem, tj. jeho přítomnost je nutná pro aktivitu proteinkinázy. Porušení poměrů jednotlivých fosfolipidových hlavic může narušit funkční vlastnosti neuronu [12] a je pravděpodobně jedním z mechanismů, které se uplatňují v patogenezi Alzheimerovy nemoci.

Naše znalosti jsou však dosud značně neúplné. Nevíme nic o tom, zda a v jakém rozsahu se plazmatické membrány liší v jednotlivých oblastech CNS, jaká je přesnější lokalizace jednotlivých elementů plazmatické membrány na těle neuronů, oligodendroglíí, astrocytů atd. Nicméně i dnešní nálezy stačí k tomu, abychom představu o membráně jako statické nosné struktuře definitivně opustili a přiznali plazmatické membráně dynamickou roli.

PLAZMATICKÁ MEMBRÁNA A AQUAPORINY – VÝZNAM A INTERAKCE

Pohyb vody přes buněčné membrány je jedním ze základních faktorů zachování homeostázy vnitřního prostředí. Voda může procházet plazmatickou membránou dvěma cestami: prostou dvojvrstvou lipidovou difuzí, která je závislá na teplotě, nebo přestupem pro vodu selektivními kanály, který na teplotě prakticky závislý není. Hypotéza o existenci těchto kanálů byla potvrzena až koncem osmdesátých let a název „aquaporin“ byl pro tento protein zaveden koncem devadesátých let [1]

Aquaporiny jsou integrální proteiny, které procházejí lipidovou dvojvrstvou plazmatické membrány. Spojují tak vnější a vnitřní vodní prostředí buňky a díky selektivnímu filtru uprostřed kanálu



Obr. 2. Schéma aquaporinu.

umožňují proudění vody bez přestupu iontů a jiných rozpuštěných látek (obr. 2).

V současné době zahrnuje rodina aquaporinů jedenáct typů kanálů, označovaných AQP0 až AQP10. Z hlediska struktury jsou prakticky identické, liší se jen charakteristikou své permeability. V mozku se vykytují hlavně typy AQP1, AQP4 a AQP9. AQP1 je lokalizován pouze v chorioidálním plexu a AQP4 se nachází s různou četností v mnoha oblastech CNS. Expres mRNA tohoto typu aquaporinu je převážně non-neuronální. Kromě endymálních buněk mozkových komor a piálních buněk na povrchu mozku je exprese AQP4 prokázána u gliových elementů, především na výběžcích astrocytů, které jsou integrální součástí hematoencefalické bariéry. Expres AQP9 byla prokázána také jen v non-neuronálních elementech (tancyty a výběžky astrocytů).

Za fyziologických okolností se aquaporiny v mozku podílejí na tvorbě cerebrospinnálního moku a na řízení pohybu vody přes hematoencefalickou bariéru. Účastní se homeostázy draslíku, ovlivňují centrální osmorecepci a prostřednictvím mechanismů exocytotického výdeje některých neuropeptidů mohou zasahovat do emoční a motivační složky chování. Svým podílem na řízení homeostázy tekutin mikroprostředí mozku se aquaporiny účastní také na pohybu aktivních látek a signálních molekul extracelulárním prostorem nervové tkáně.

Expres aquaporinů se mění jako součást fyziologických mechanismů i v rámci patogeneze některých neurologických onemocnění, nádorových procesů, a jak se ukazuje v poslední době, i vážných psychiatrických onemocnění.

Porucha vodní a osmotické homeostázy na centrální úrovni může indukovat celulární edém mozku prostřednictvím hyponatremie a hypoosmolality (hyponatremický syndrom – „cerebral salt wasting syndrom“). Patofyziologickým mechanis-

mem může být nerovnováha při aktivaci (změny exprese) aquaporinů, vedoucí v počátečních stadiích k přesunům vody do buněk glie, později pak k rozvoji celulárního edému mozku.

Vyšší incidence epileptických projevů v některých fázích ovariačního (menstruačního) cyklu, zvýšená anxieta a premenstruační dysforie mohou být výsledkem změn vodního hospodaření v průběhu cyklu a doprovodným projevem cyklických změn exprese aquaporinů v některých oblastech mozku. Také těhotenství a poporodní stav indukují zvýšenou expresi aquaporinu-4 v cévách mozku. To by mohlo napomáhat vzniku edému při výrazném akutním zvýšení krevního tlaku. Podobně se aquaporiny svým vztahem k uvolňování některých neuropeptidů a řízení hypothalamických funkcí mohou podílet na rozvoji poruch příjmu tekutin a potravy.

Expresie aquaporinu-4 je výrazně zvýšena u úrazů mozku. Signifikantně zvýšená je již za přibližně 15 hodin a přetrvává až 8 dní [14]. AQP4 byly detekovány téměř výhradně v perivaskulárních výběžcích astrocytů. Také zástava průtoku krve mozkiem (asfyxie), případně i jiné typy intenzivní mozkové hypoxie, vedou k edému mozku, který tak předikuje vývoj neuropatologických změn. I v průběhu těchto stavů se objevuje zvýšená exprese AQP4. Experimentální snížení jejich exprese pak zvyšuje toleranci k hypoxickému poškození mozku [16].

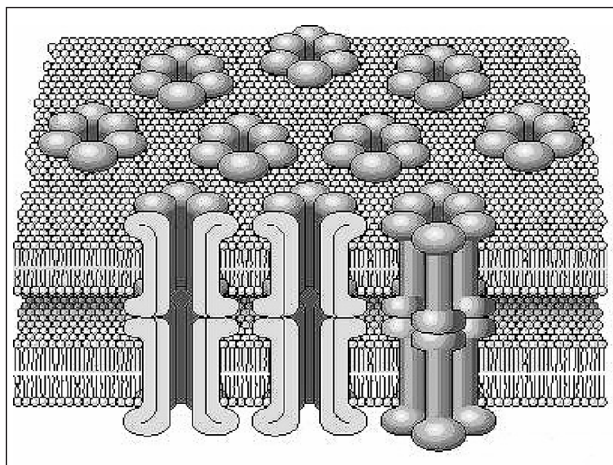
Společnou vlastností mozkových nádorů je jejich schopnost indukovat edém v okolní tkáni. Aquaporin-4 je výrazně zmnožen jak v tkáni nádoru, tak i v mozkové tkáni kolem astrocytomů, gangliogliomů a metastáz karcinomů. Úroveň exprese aquaporinů v astrocytech v okolí nádoru určuje intenzitu vývoje edému a koreluje s malignitou nádoru [14].

Možnosti ovlivnit aktivitu aquaporinů k terapeutickým účelům jsou zatím dosti vzdálené. Uvažuje se o modulaci jejich exprese, zvláště u dlouhodobých poruch. Existuje i možnost blokády aquaporinů (tetraethylamonium) nebo aktivace jejich down-regulace [13].

SYNAPTICKÁ MEMBRÁNA A INTERCELULÁRNÍ KONTAKTY

Gap junctions a elektrické synapse

Ve třicátých letech dvacátého století existovaly dvě teorie vysvětlující mechanismus synaptické transmise. Teorii „elektrické komunikace“, která definuje synaptický přenos kontinuálním spojením buněk a přímým tokem elektrického proudu, preferoval John Eccles [5]. Zastáncem teorie „chemické komunikace“ byl především Henry Dale [4]. Teorie chemické komunikace předpokládá diskret-

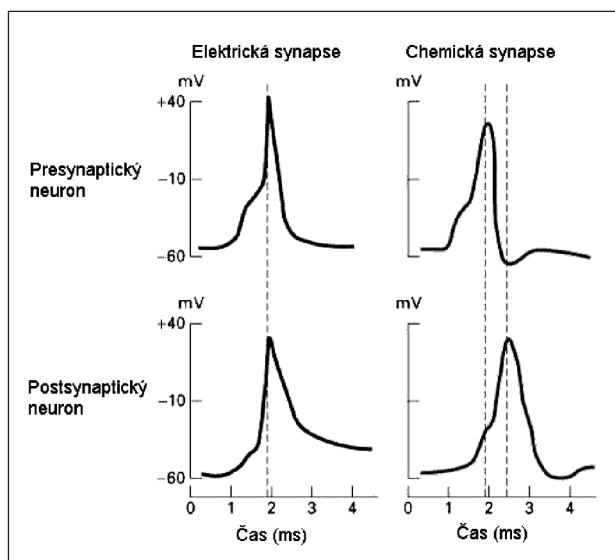


Obr. 3. Schéma gap junctions.

ní presynaptické a postsynaptické buňky. Jejich vzájemná komunikace je realizována uvolňováním chemické substance z presynaptických buněk, její vazby na receptory postsynaptických buněk, a tím vyvolání toku elektrického proudu. Obě teorie byly správné, nicméně chemické synapse jsou v nervovém systému zastoupeny v mnohem větším počtu než synapse elektrické (ES).

Transmise na elektrických synapsích, tvořených mezibuněčnými kontakty typu gap junctions (GJ) (obr. 3), je velmi rychlá, synapse obvykle vedou oběma směry a jsou převážně excitační. Na elektrických synapsích není možná amplifikace a intenzita signálu je tedy závislá na velikosti presynaptického zakončení.

Oproti tomu chemické synapse jsou pomalejší, neboť uvolnění mediátoru z presynaptického útvaru, jeho vazba na postsynaptické receptory a otev-



Obr. 4. Srovnání elektrické a chemické synapse z hlediska synaptického zdržení. V případě chemické synapse vzniká akční potenciál na membráně postsynaptického neuronu s latencí minimálně 0,5 ms.

ření příslušných iontových kanálů vede k synaptickému zdržení o trvání minimálně 0,5 ms (obr. 4). Tyto synapse vedou většinou jednosměrně a mohou být jak excitační, tak inhibiční. Na chemických synapsích je amplifikace možná, což znamená, že i velmi malé presynaptické zakončení může stimulovat velký postsynaptický útvar.

Začátkem padesátých let minulého století prokázali Fatt a Katz [7] analýzou ploténkových potenciálů (EPPs) pomocí intracelulární registrace tzv. miniaturní ploténkové potenciály (mini-EPPs), které vznikají spontánně, tj. bez presynaptické stimulace. Intracelulární registrací ze spinálních motoneuronů zaznamenali Brock, Coombs a Eccles depolarizační excitační (EPSPs) a hyperpolarizační inhibiční postsynaptické potenciály (IPSPs) [3]. Především tyto dva poznatky přivedly Ecclese k opuštění elektrické hypotézy synaptické transmise [6].

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

Gap junctions mezi gliovými buňkami jsou rovněž velmi důležité pro regulaci a stabilizaci extracelulární koncentrace kalia, což je nesmírně významná podmínka pro normální činnost nervových buněk. V oblasti se zvýšenou aktivitou neuronů dochází ke zvýšení extracelulární koncentrace K^+ iontů, k depolarizaci membrány glie a ke vtékání kaliových iontů do depolarizované gliové buňky. Protože depolarizovaná glie je spojena se sousedními nedepolarizovanými buňkami kontakty typu gap junctions, kalium proudí do méně depolarizované oblasti gliálního syncytia, kde glii opouští. Kalium je tak transportováno do oblasti s nižší neuronální aktivitou, a tedy i nižší koncentrací K^+ iontů v extracelulární tekutině. Aktivní transport posléze zajišťuje přesun redistribuovaného kalia do neuronů a glie. Gap junctions tak do značné míry regulují elektrickou i metaboličnou aktivitu nervové tkáně.

ZÁVĚRY

V rámci sympozia „Membrány III: Význam stavu membrány nervové buňky pro specifiky jejich funkcí“, které se konalo v průběhu 48. konference Psychofarmakologické společnosti v Lázních Jeseník, jsme diskutovali o několika širších aspektech plasticity neuronální membrány.

V první řadě šlo o význam zastoupení jednotlivých populací mastných kyselin v kostře plazmatické membrány, tedy v lipidové dvojvrstvě, a jejich vlivu na membránové funkce, včetně některých patologických procesů. Významnou roli

hrají mj. polyenové mastné kyseliny, zejména pak kyselina dokosahexaenová (DHA), která výrazně ovlivňuje aktivitu plazmatické membrány, a tím se mj. podílí na regulaci apoptózy, včetně apoptózy indukované. Současně se její vliv uplatňuje i v procesech reparace a regenerace membrány, a tím i celé buňky, zejména v jednotlivých populacích neuroglie. DHA se podílí na stabilizaci cytoskeletu, transportu glukózy, ale také pozitivně ovlivňuje membránu mitochondriální a je tedy nezbytná pro vyrovnanou energetickou bilanci. Všechny tyto role DHA, a celá řada jejích dalších vlastností, ve svém konečném důsledku napomáhají udržet integritu jednotlivých nervových buněk, a tím i celého nervového systému.

Dalším důležitým procesem, který je na správné funkci plazmatických membrán významně závislý, je vodní homeostáza. Ta se dotýká nejen lipidové dvojvrstvy membrány (prostá difuze), ale především selektivních kanálů pro vodu – aquaporinů. Aquaporiny (AQP) hrají nezastupitelnou roli při tvorbě, ale i resorpci mozkomíšního moku a jsou velmi významné pro funkci hematoencefalické bariéry. Jejich vysoká četnost v plazmatických membránách neurogliálních elementů je významná pro přesuny vody mezi jednotlivými funkčními oblastmi CNS. Významnou úlohu zde hrají především astrocyty, kde se AQP mj. podílí na udržování homeostázy draslíku.

Třetím funkčním celkem, o kterém bylo v rámci sympozia o nervových membránách diskutováno, byly gap junctions (GJ) a jejich specifická podskupina – elektrické synapse (ES). Role GJ se v určitém ohledu velmi blíží roli AQP. GJ jsou totiž rovněž významně zastoupeny v membráně astrocytů, vzájemně je propojují a vytvářejí prostorovou síť, která má z funkčního hlediska některé vlastnosti syncytia. To je mj. velmi významné pro udržování homeostázy kalia, zejména tehdy, když jeho koncentrace v extracelulárním prostoru extrémně vzroste a ostatní regulační mechanismy selhávají. GJ se dále podílejí na komunikaci mezi neurony a gliovými buňkami, a především uvnitř gliální populace, čímž významně ovlivňují jak metaboličnou, tak především elektrickou aktivitu CNS. ES u člověka sice nehrají tak významnou roli jako synapse chemické, nicméně se mj. podílejí na synchronizaci neuronálních okruhů a populací, což je velmi významné pro funkci jednotlivých oddílů CNS.

Z uvedených příkladů je tedy zřejmé, že i tak na první pohled nesourodé oddíly plazmatické membrány, jako je lipidová dvojvrstva, aquaporiny a gap junctions, mají z funkčního hlediska mnoho společného – udržují především homeostázu, a tím i podmínky pro správnou a nerušenou funkci nervových buněk.

Práce byla podporována granty GAČR 309/05/2015, GAUK 45/2004 a MSM 0021620816.

LITERATURA

1. **Agre, P.:** Molecular physiology of water transport: aquaporin nomenclature workshop. Mammalian aquaporins. *Biol. Cell*, 89, 1997, pp. 255-257.
2. **Akbar, M., Kim, H. Y.:** Protective effects of docosahexaenoic acid in staurosporine-induced apoptosis: involvement of phosphatidylinositol-3 kinase pathway. *J. Neurochem.*, 82, 2002, pp. 655-665.
3. **Brock, L. G., Coombs, J. S., Eccles, J. C.:** The recording of potentials from motoneurons with an intracellular electrode. *J. Physiol.*, 117, 1952, pp. 431-460.
4. **Dale, H. H.:** The beginnings and the prospects of neurohumoral transmission. *Pharmacol. Rev.*, 6, 1954, pp. 7-13.
5. **Eccles, J. C.:** An electrical hypothesis of synaptic and neuromuscular transmission. *Nature*, 156, 1945, pp. 680-682.
6. **Eccles, J. C.:** The synapse: from electrical to chemical transmission. *Annu Rev. Neurosci.*, 5, 1982, pp. 325-339.
7. **Fatt, P., Katz, B.:** An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode. *J. Physiol.*, 28, 1951, pp. 320-370.
8. **Litman, B. J., Niu, S. L., Polozova, A., Mitchell, D. C.:** The role of docosahexaenoic acid containing phospholipids in modulating G protein-coupled signalling pathways: visual transduction. *J. Mol. Neurosci.*, 16, 2001, pp. 237-242.
9. **Mourek, J., Langmeier, M., Pokorný, J.:** Membrány II: Membrána nervové buňky ve vývoji, při stresu, při změnách výživy a v průběhu neuroplastických změn. *Čes a slov. Psychiatr.*, 102, 2006, s. 31-35.
10. **Mourek, J., Pokorný, J.:** Membrány I: Struktura a funkce membrány nervových buněk. *Čes a slov. Psychiatr.*, 101, 2005, s. 155-159.
11. **Mourek, J.:** The effect of the pH environment and reduced ATP supply on ATPase activity in the brain of young and adult rats. *Sb. Lék.*, 92, 1990, s. 71-77.
12. **Mulder, C., Wahlund, L. O., Teerlink, T., Blomberg, M., Veerhuis, R., van Kamp, G. J., Scheltens, P., Scheffer, P. G.:** Decreased lysophosphatidylcholine/phosphatidylcholine ratio in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm.*, 110, 2003, pp. 949-955.
13. **Nakahama, K., Nagano, M., Fujioka, A., Shinoda, K., Sasaki, H.:** Effect of TPA on aquaporin 4 mRNA expression in cultured rat astrocytes. *Glia*, 25, 1999, pp. 240-246.
14. **Saadoun, S., Papadopoulos, M. C., Davies, D. C., Krishna, S., Bell, B. A.:** Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumours. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 72, 2002, pp. 262-265.
15. **Uauy, R., Peirano, P., Hoffman, D., Mena, P., Birch, D., Birch, E.:** Role of essential fatty acids in the function of the developing nervous system. *Lipids*, 31, 1996, pp. S167-S176.
16. **Xiao, F., Arnold, T. C., Zhang, S., Brown, C., Alexander, J. S., Carden, D. L., Conrad, S. A.:** Cerebral cortical aquaporin-4 expression in brain edema following cardiac arrest in rats. *Acad. Emerg. Med.*, 11, 2004, pp. 1001-1007.
17. **Ximenes da Silva, A., Lavialle, F., Gendrot, G., Guesnet, P., Alessandri, J. M., Lavialle, M.:** Glucose transport and utilization are altered in the brain of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Neurochem.*, 81, 2002, pp. 1328-1337.

Dodáno redakci: 14. 6. 2006

Po skončení recenzního řízení: 6. 9. 2006

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

Nabídka práce ve Švédsku

Hledáme lékařské specialisty v oboru psychiatrie pro práci ve švédském veřejném zdravotnictví.

Nabízíme: Smlouvu na dobu neurčitou, intenzivní kurz jazyka hrazený a honorovaný zaměstnavatelem, kurz také pro partnera/ku, zorganizujeme a zaplatíme přestěhování, pomoc při shánění ubytování a škol pro děti.

Pro více informací se obračejte na e-mail info@medicarrera.com nebo volejte na +34 933173715