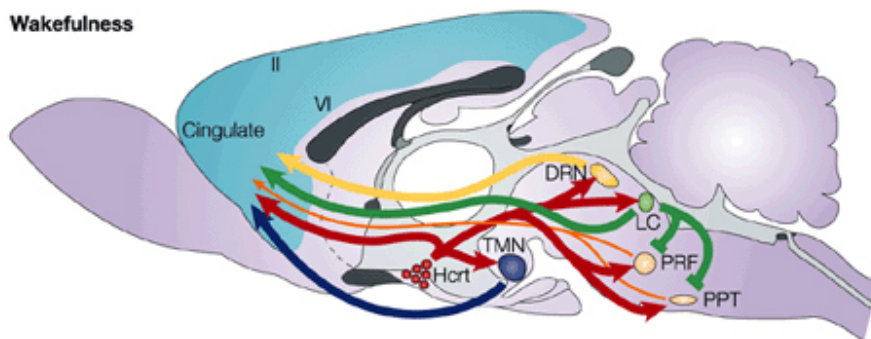


Neuropeptidek szerepe az alvásszabályozásban és a cirkadián ritmusokban

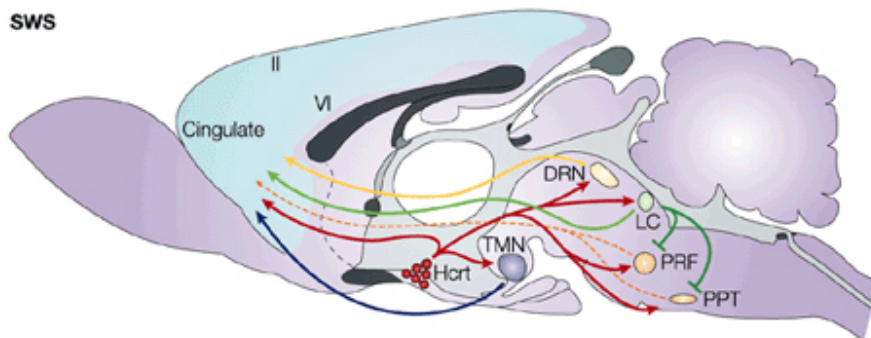
Alvás-ébredés szabályozás

Alvás-ébredés ciklikus váltakozása → az agykéreg aktivációs szintje illetve az aktiváció mintázata változik

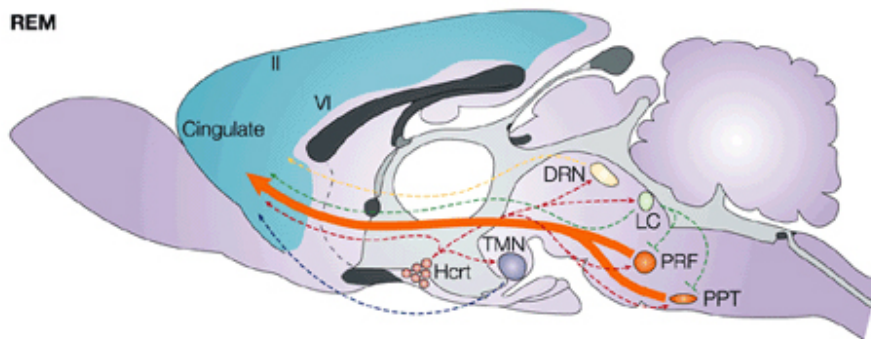
Wakefulness



SWS



REM



Felsőálló aktiváló rendszerek szerepe
→ eltérő aktivitás alvás illetve ébredés során

Agytörzsi formatio reticularis

Szerotonin - *raphe* - **sárga**

Noradrenalin - *locus coeruleus* - **zöld**

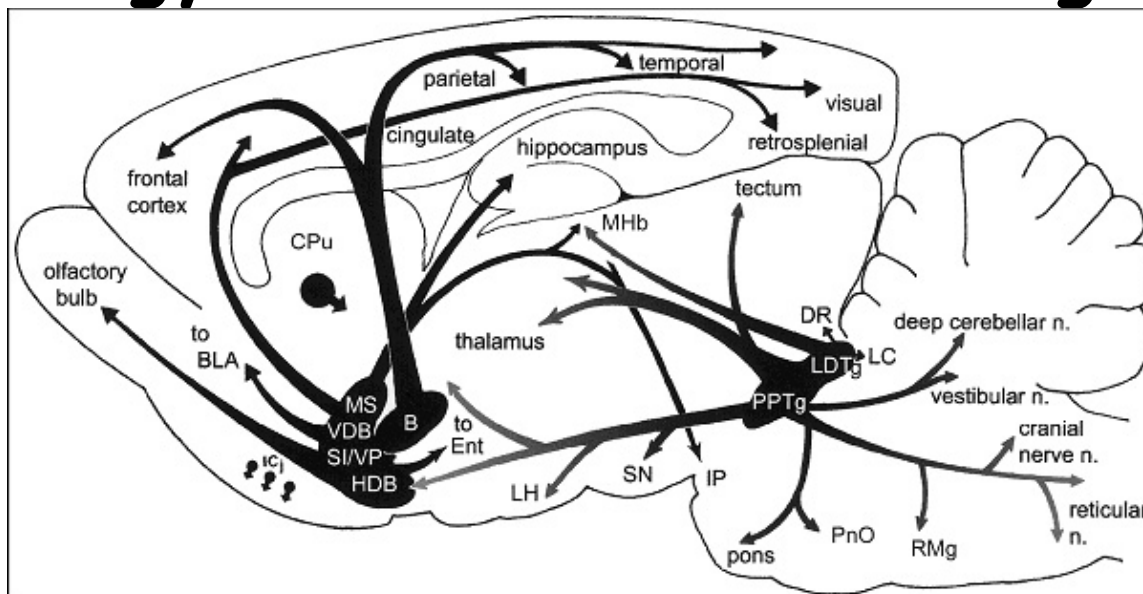
Hisztamin - *TMN*

Acetilcolin (agytörzs) - *PPT és LDT* - **narancs**

Orexin - *laterális hipotalamusz* - **piros**

Bazális előagy (BF)

Bazális előagy - neurokémiai heterogenitás I.



Wolf, N.J. *Progress in Neurobiology*, 1991, 37, 475-524.

Kortikopetális neuronok (monoszinaptikus vetület)

kolinerg

GABA-erg

glutamáterg

galanin

neurokinin B

peptiderg kérgi vetület

Egyéb neuropeptidek

neurotenzin

substance P

orexin

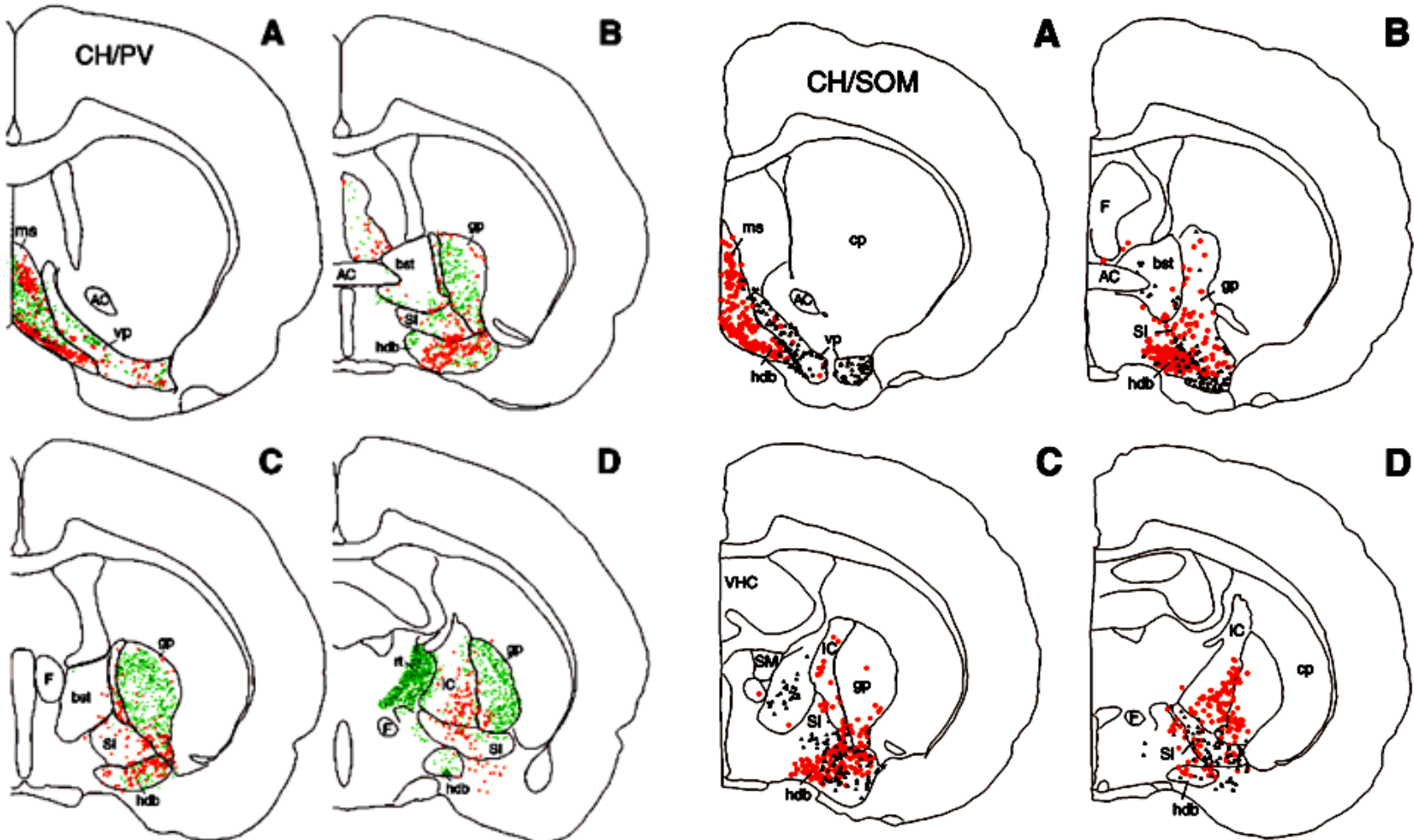
Lokális interneuronok (GABAergek)

neuropeptid Y (NPY)

szomatosztatin (SOM)(?)

Bazális előagy - neurokémiai heterogenitás II.

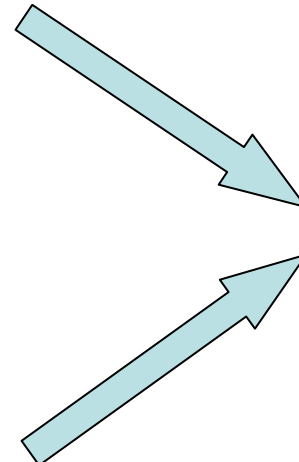
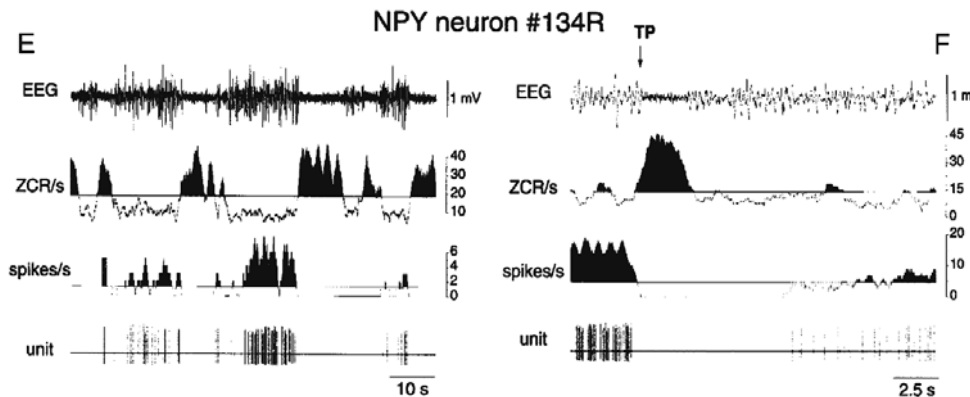
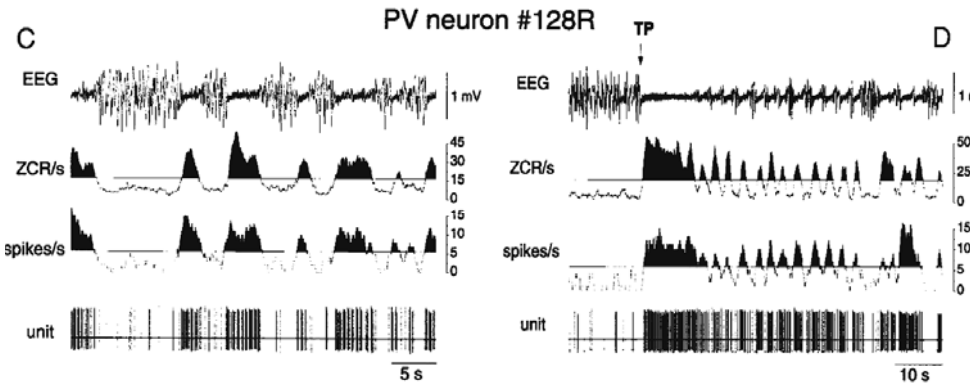
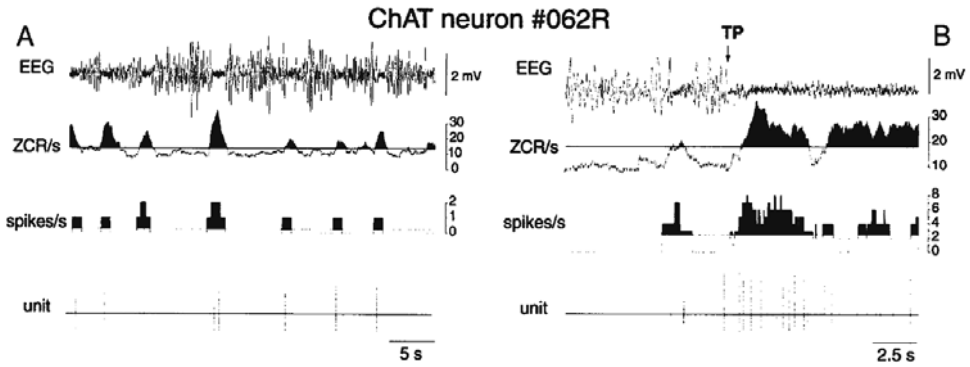
A neurokémiaailag eltérő sejtpopulációk elhelyezkedése a bazális előagyban erősen átfed, „kevert”



Piros - kolinerg, zöld - PVerg

Piros - kolinerg, fekete - SOMerg

Bazális előagy - elektrofiziológiai heterogenitás I.

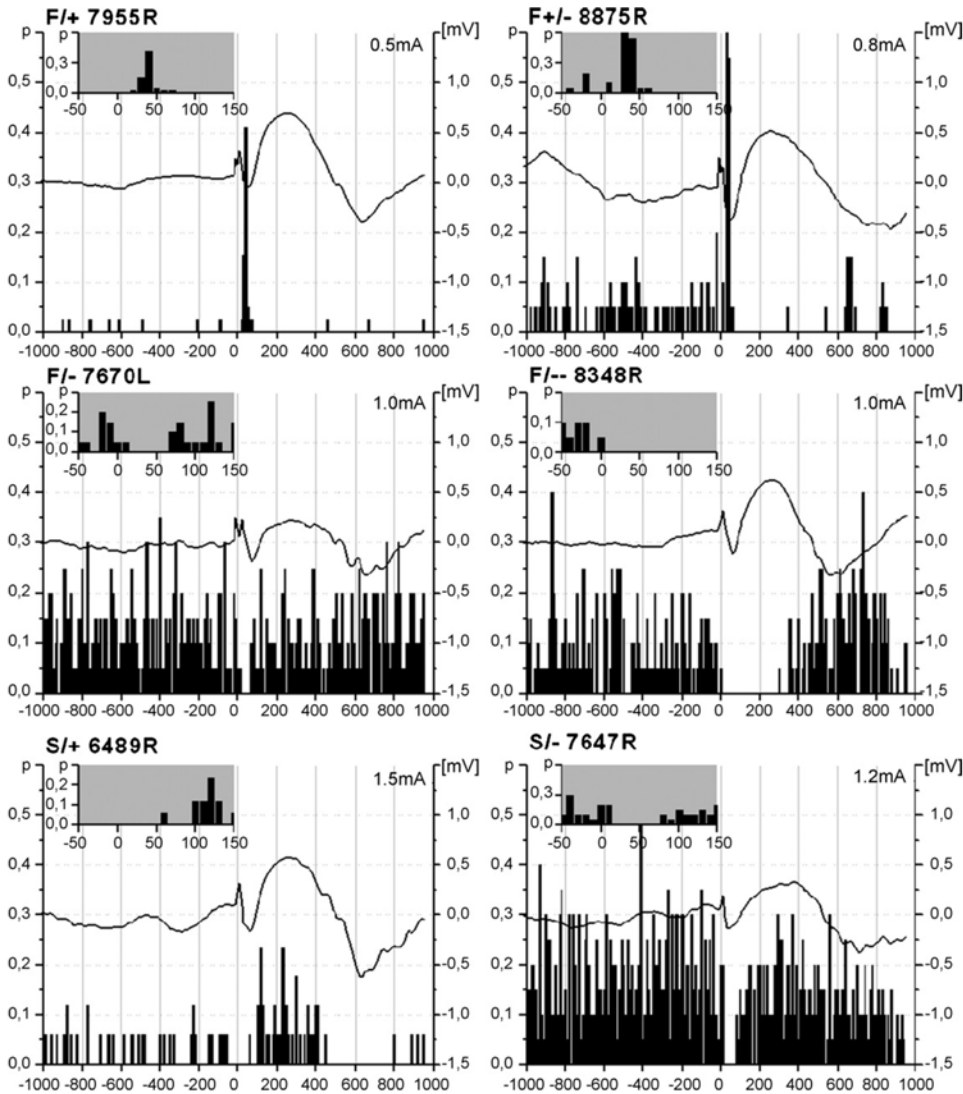


F-sejtek: fokozott aktivitás LVFA szakaszok alatt
ChAT+, *PV+* sejtek



S-sejtek: fokozott aktivitás a lassú hullámok alatt
NPY+, *SOM+(?)* sejtek

Bazális előagy - elektrofiziológiai heterogenitás II.



A BF szinte minden kéregterületre vetül, de csak a PFC-ből, az insularis és a piriform kéregből kap bemenetet. A bemenet elkerüli a kolinerg sejteket.

PFC ingerlésre adott BF unit válaszok



igen változatosak



neurokémiaailag azonosítani kell a regisztrált BF neuront

Neuropeptidek a bazális előagyban

Neurotenzin (NT)

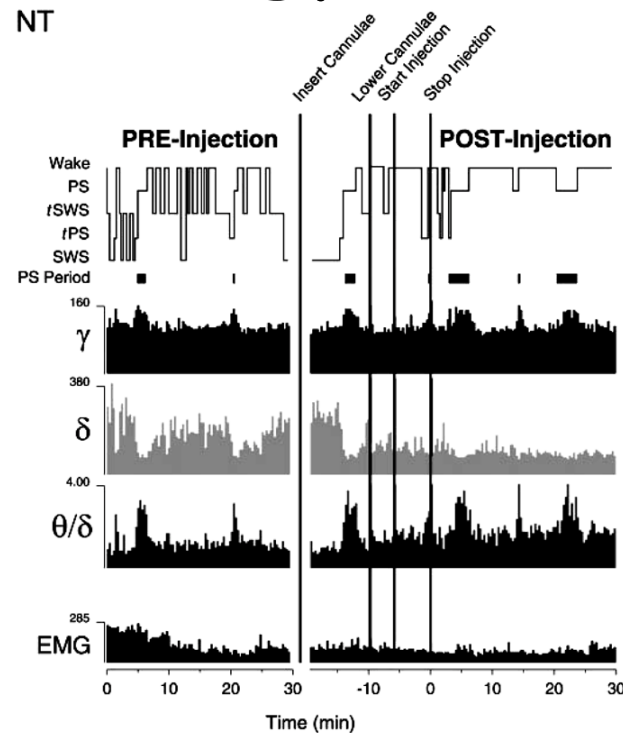
- rostok limbikus területekről és a közepagi tegmentumból
- kolinerg sejtek szelektíven internalizálták a fluo-NT-t, ritmikus burst-ök NT beadásra *in vivo*
- NT beadás a BF-be: ébrenlét és REM-alvás nő, lassú hullámú alvás csökken

Substance P (SP)

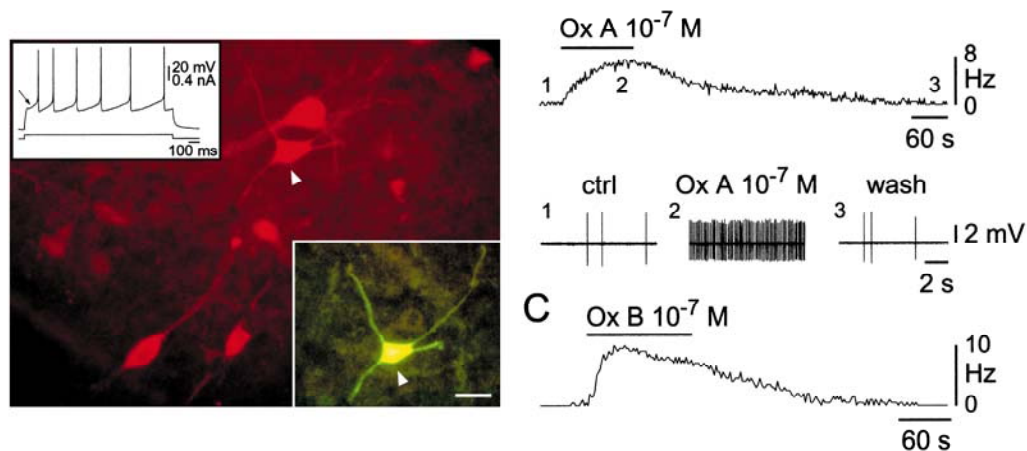
- rostok eredete ismeretlen
- SP serkentette a BF kolinerg sejteket *in vitro*

Orexin

- rostok a laterális hipotalamuszból
- direkt serkentő hatás a BF kolinerg sejtjein *in vitro*
- orexin beadás a BF-be: ébrenlét nő, lassú hullámú alvás csökken



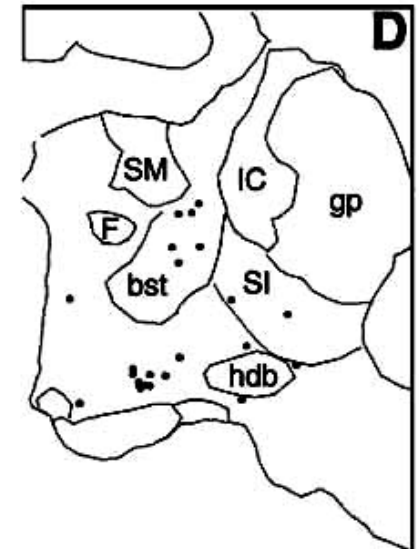
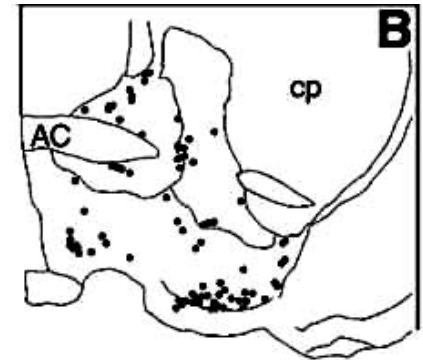
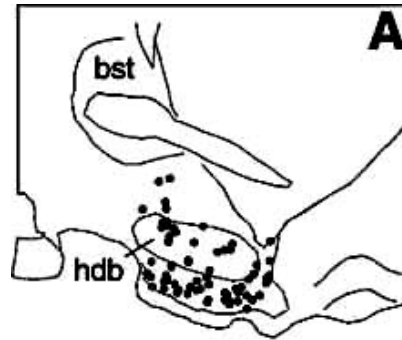
Cape et al, *J.Neurosci.* 2000, 20(22), 8452-8461



Eggermann et al, *Neurosci.* 2001, 108(2), 177-181

Neuropeptid Y a bazális előagyban I.

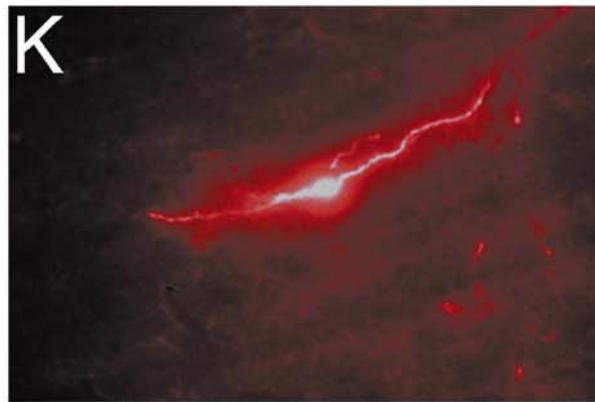
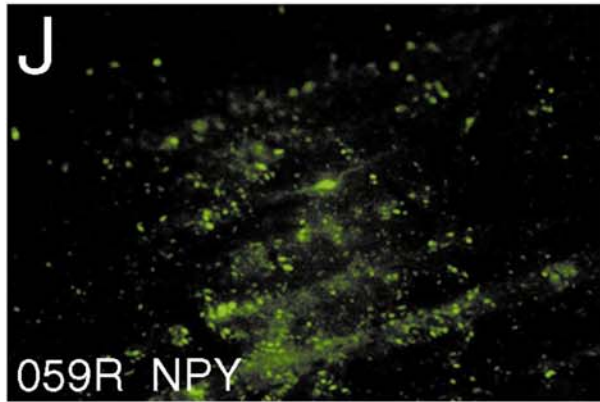
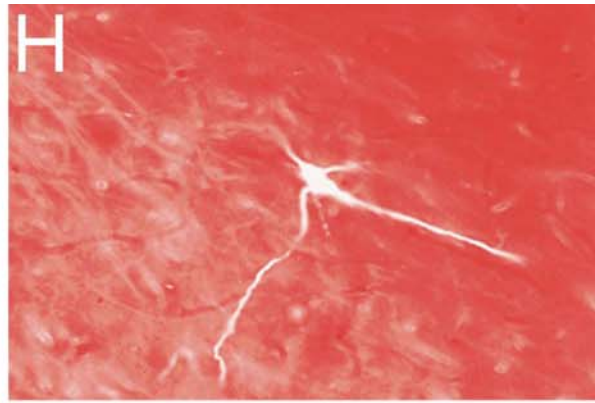
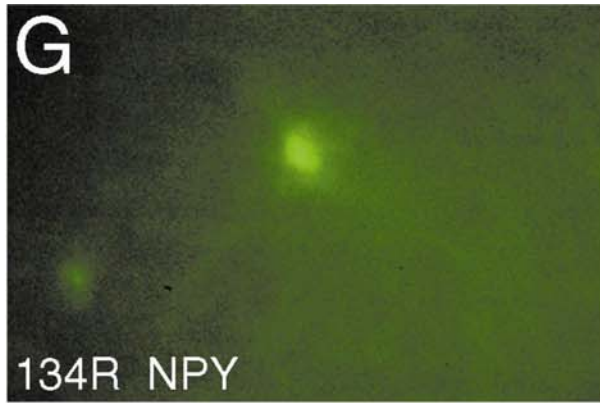
- az NPY tartalmú BF sejtek GABA-erg lokális interneuronok
- szimmetrikus (gátló) szinapszisok kolinerg sejtekkel
- viszonylag kis számú ilyen neuron van a BF-ben



Zaborszky és Duque, *Front. Biosci.* (2003) d1146-1169

Zaborszky és Duque, *Behav Brain Res.*115 (2000) 143-158

Neuropeptid Y a bazális előagyban II.



Duque et al, J. Neurophys. 84:1627-1635, 2000

Az NPY-t tartalmazó sejtek lokális interneuronok lehetnek a BF-ben, de: egy azonosított sejt nyúlványait egészen a dorzális thalamuszig és az amigdaláig lehetett követni.

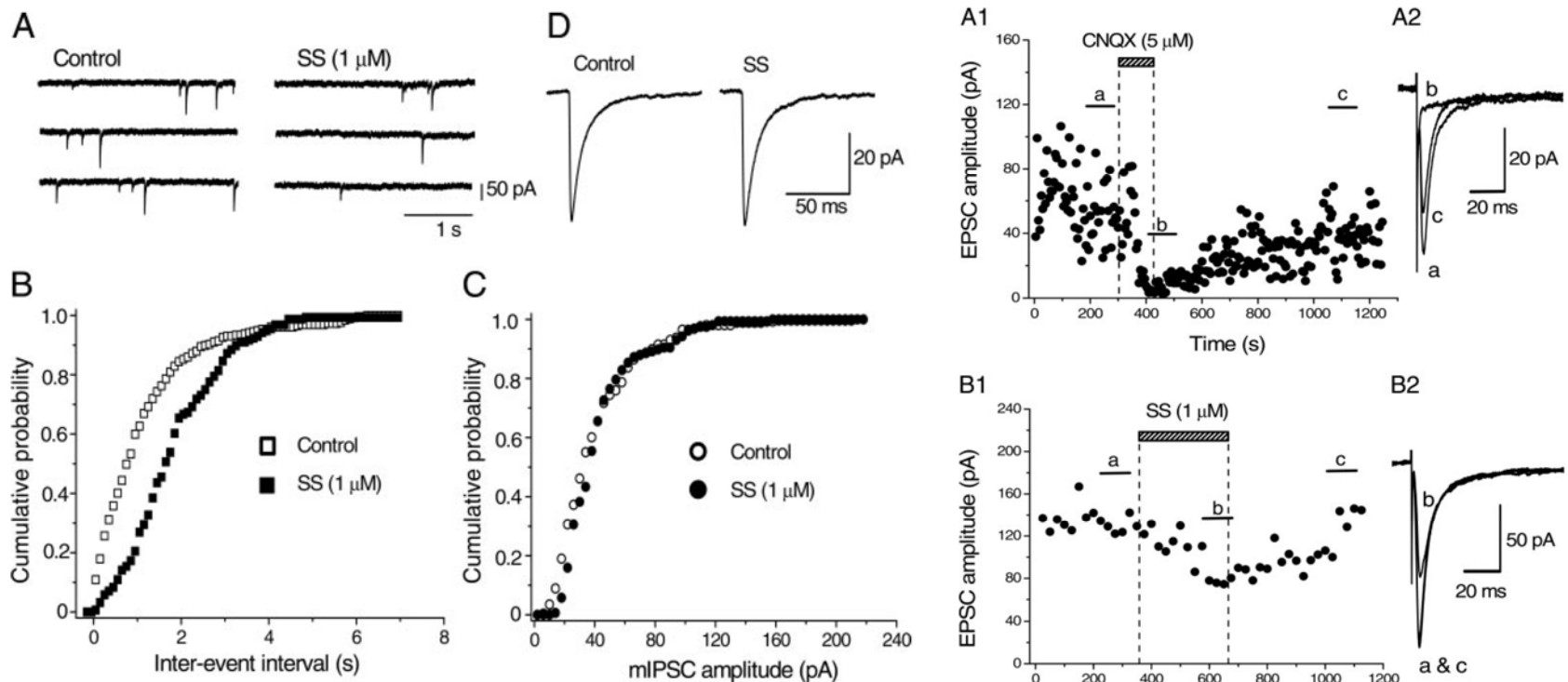
A BF működésének más agyterületekkel való összehangolásában is szerepet játszhatnak?

Neuropeptid Y a bazális előagyban III.

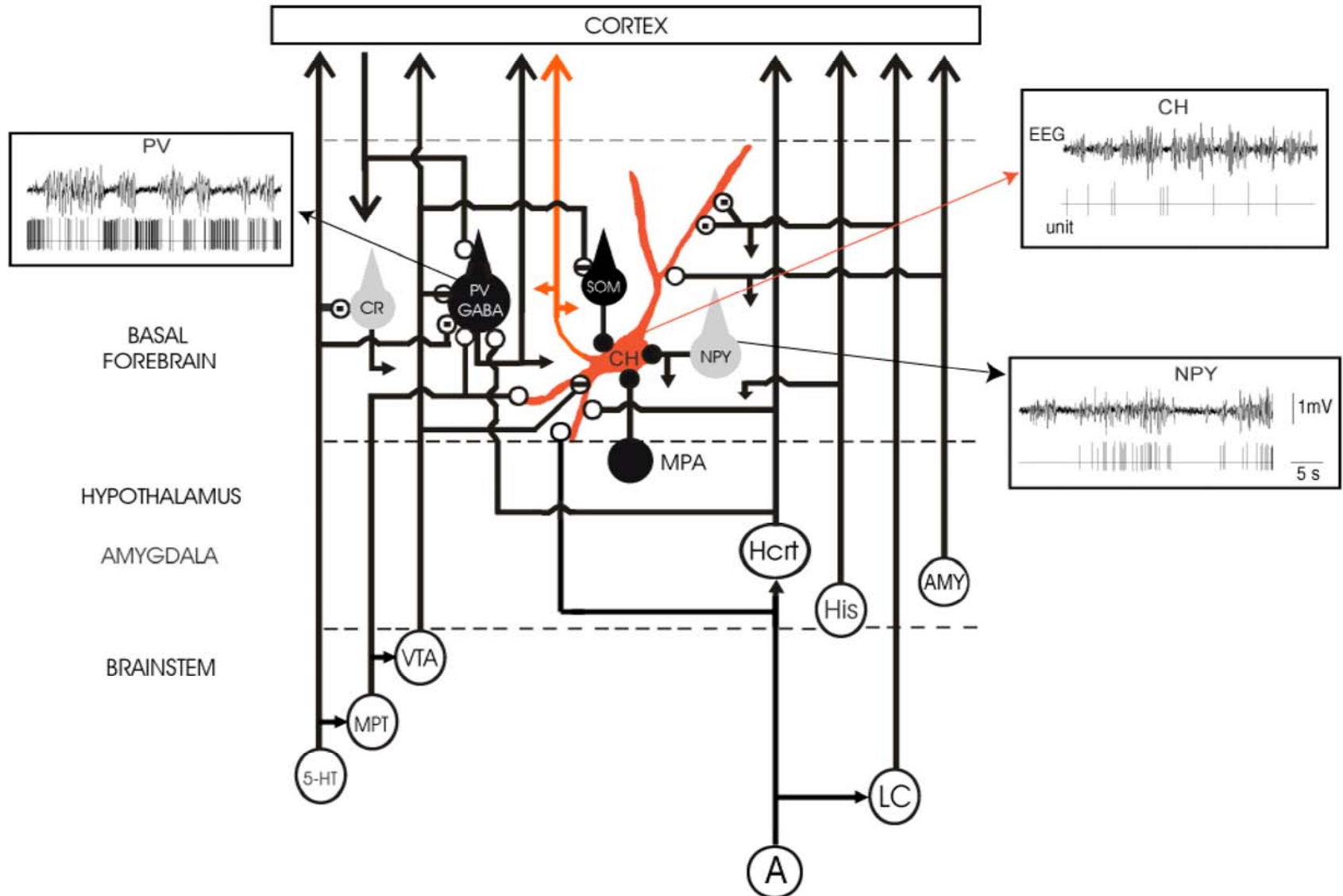
- NPY injekciók lokálisan a BF-be szabadon mozgó és altatott állatokban
- EEG, alvás és a spontán viselkedés is megváltozott
- NPY hatás a **kolinerg sejteken** keresztül
 - **Altatott állat:**
 - az NPY direkt gátló hatással lehet a kolinerg sejtekre
 - **Szabadon mozgó állat:**
 - NPY beadás hatására a kolinerg sejtek diszinhibíciója → ébrenlét növekedése
 - BF jóval aktívabb, mint az uretán narkózis alatt
 - kolinerg sejtek GABA-erg kontroll alatt a BF-ben, az ebből eredő gátlás erősebb aktívabb állapotok alatt
 - NPY preszinaptikusan gátolhatja a GABA felszabadulást → kolinerg sejtek diszinhibíciójához.
- peptid mellett GABA is felszabadul az NPY-tartalmú sejtekből → GABA közvetítheti a gyors, rövid (fázisos), míg a peptid a hosszabb időtartamú (tónusos) változásokat
- BF NPY injekció nem befolyásolta a fájdalmas inger (farokcsípés) agykéregbe való bejutását → egyéb felszálló rendszereken keresztül az információ eljuthatott a talamokortikális és/vagy a bazalo-kortikális neuronkörökhöz, amelyek hatással vannak a kérgi EEG-re
- BF-be adott NPY injekciók: kérgi aktiváció és arousal globális változása, fokozott arousal-al járó állapot, de ez nem járt együtt fokozott lokomócióval
- abnormális (például sztereotip) viselkedésformák nem jelentek meg → ezek létrejöttében a BF NPY tartalmú neuronjai nem játszanak szerepet

Szomatosztatin a bazális előagyban

- feltételezhetően a SOM is GABA-erg lokális interneuronokban van jelen
- szimmetrikus (gátló) szinapszisok kolinerg és nem-kolinerg BF sejtekkel
- a BF kérgi bemenetét fogadnák (a PFC-ből)? - nem volt igazolható
- *in vitro* a SOM preszinaptikusan gátolta mind a GABA, mind a glutamát felszabadulást azonosított BF kolinerg sejteken, de posztzinaptikus hatások is valószínűsíthetőek



Bazális előagyi neuronkörök: sok-sok nyitott kérdés



Steiger modellje I.

- hormonszintek változása alvás alatt:
 - GH felszabadulás az éjszaka első felében, míg ACTH és kortizol szintek ekkor alacsonyak
 - éjszaka második felében aztán fordítva
- Mi következik a fentiekből?
 - 1) HPA és HPS tengely reciprok interakciója
 - 2) az alvási EEG aktivitásnak és a hormonok felszabadulásának közös szabályozói vannak
 - a két legfontosabb közös szabályozó a GHRH és a CRF lehet



Steiger modellje II.

- humán önkéntesek, i.v. kaptak peptideket különböző circadian időpontokban
- központi mechanizmus: GHRH és CRF reciprok interakciója
- GHRH:
 - GH felszabadulás, alvás fokozása (legalábbis hímekben; nőstényekben lehetnek CRF-szerű hatások is)
- CRF:
 - ✓ ACTH és kortizol szekréció, ébredlést fokozza + REM alvást is
 - ✓ fel kell kelni egy adott időpontban: az időponthoz közeledve alvás alatt megnő az ACTH expresszió → elősegíti a „spontán” felébredést időben
 - ✓ Lewis patkánytörzs: CRF szintézis és felszabadulás csökkent (a többi törzshöz képest) → több lassú hullámú alvás és többet van ébren
- **CRF:GHRH arány eltolódása a CRF irányába felületesebbé teszi az alvást, kortizol szintet növeli (depresszió, idősek)**
- NPY: CRF másik funkcionális antagonistája, időzítheti az alvás kezdetét

Steiger modellje III.

- szomatosztatin:
 - olyan, mint a CRF: elrontja az alvást
 - csökkenti a GH felszabadulást, így ellenkező hatású lehet az alvásra mint a GHRH (legalábbis hívekben)
- galanin, ghrelin: lassú hullámú alvást elősegítik
- galanin: VLPO (alvásközpont) GABAerg neuronjaiban
- ghrelin:
 - alvást elősegítő hatásához intakt GHRH receptorok kellene
 - a GHRH-val ellentétben a HPA (hipotalamo-hipophysieal-adrenocortical) tengelyt serkenti hívekben, így összekötő lehet a HPA és a HPS (hipotalamo-hypophyseal-somatotrop) tengely között
- **galanin+ghrelin+GHRH szinergisztikus hatású → lassú hullámú alvás elindítása**

Steiger modellje IV.

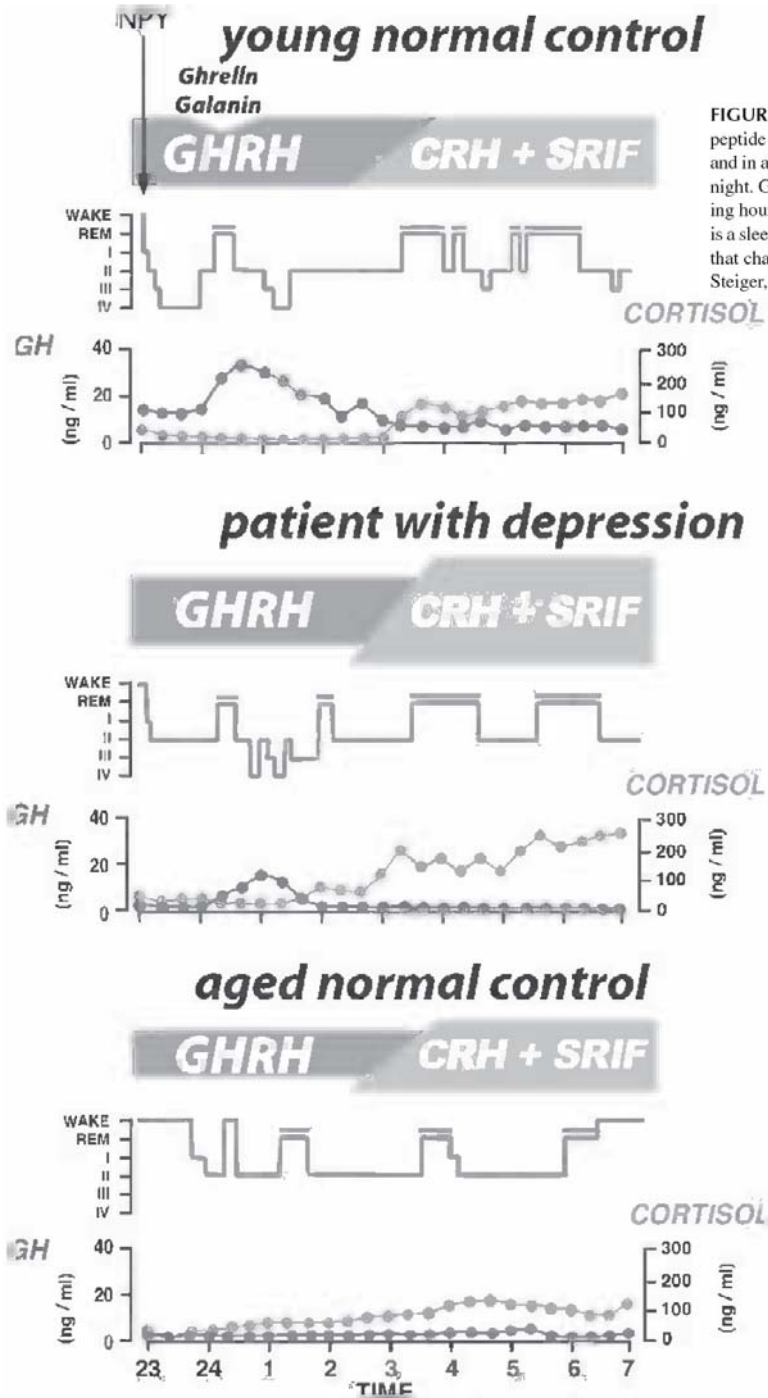


FIGURE 1 Model of peptidergic sleep regulation, CRH, corticotrophin-releasing hormone; GHRH, growth hormone-releasing hormone; NPY, neuropeptide Y; SRIF, somatostatin. Characteristic hypnograms and patterns of cortisol and GH secretion are shown in a young and in an elderly control subject and in a depressed patient. It is believed that GHRH is released during the first half of the night, whereas CRH preponderates during the second half of the night. GHRH contributes to the high amounts of GH and SWS after sleep onset, whereas CRH is linked with cortisol release und REM sleep in the morning hours. Neuropeptide Y (NPY) is a signal for sleep onset. In addition to GHRH, galanin and ghrelin are sleep-promoting factors, whereas somatostatin is a sleep-impairing factor. During depression (CRH overactivity) and during normal aging, similar changes of sleep-endocrine activity occur. It is believed that changes in the GHRH/CRH balance in favor of CRH play a key role in these alterations. *Nervenarzt* (1995), 66: 15–27, Schlafendokrinologie, Axel Steiger, Fig. 2, Copyright Springer-Verlag 1995, with kind permission of Springer Science and Business Media.

REM-alvás szabályozása

Reciprok interakció modell I.

- Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. (1975)
- REM-on és REM-off rendszerek egyensúlya
- REM alvást indukáló zóna
 - egy apró terület a PRF-en (pontine reticular formation) belül
 - macskában az az ún. RPO vagy peri-LC (locus coeruleus) alfa
 - egér, patkány: PnO (nucleus pontis oralis) caudalis része és a szomszédos subCD (nucleus subcoeruleus)

REM-alvás szabályozása

Reciprok interakció modell II.

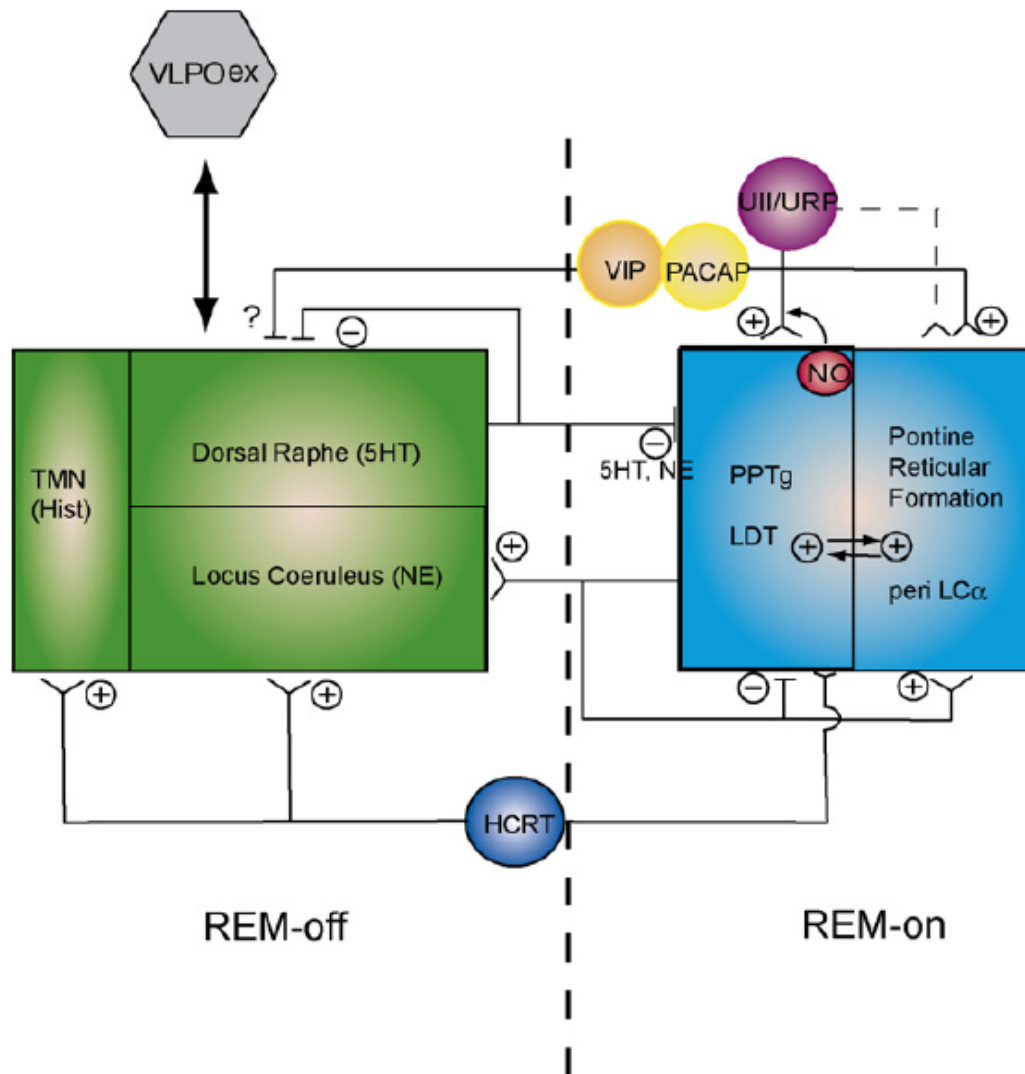


Fig. 1 – A peptide-centric view of the reciprocal interaction model. The original reciprocal interaction model proposed that monoaminergic REM-off cells inhibit the activity of cholinergic REM-on neurons in the pontine reticular formation. Different revisions of the model have added GABAergic inhibition to these reciprocal interactions and modulation of the REM-off component by the extended VLPO. The discovery of the role of the hypocretins in narcolepsy and stability of wakefulness suggested that peptides could also play a relevant neuromodulatory role in this model. In this review we discuss the role of VIP, PACAP and Urotensin II as putative neuroregulatory elements of REM on neurons.

PEPTIDES 29 (2008) 845–851

REM-alvás szabályozása

Reciprok interakció modell III.

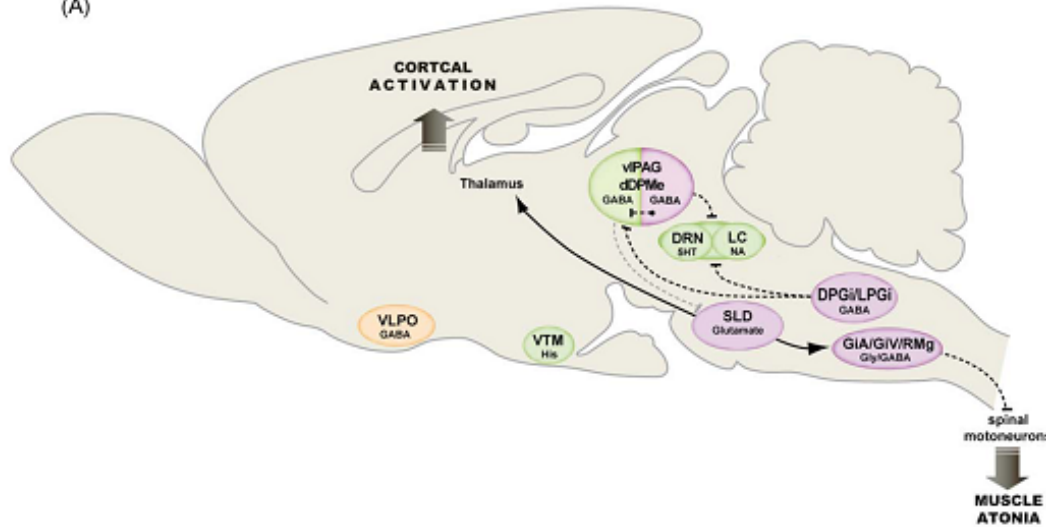
C. Peyron et al./Peptides 30 (2009) 2052–2059

2053

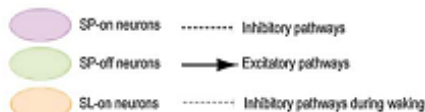
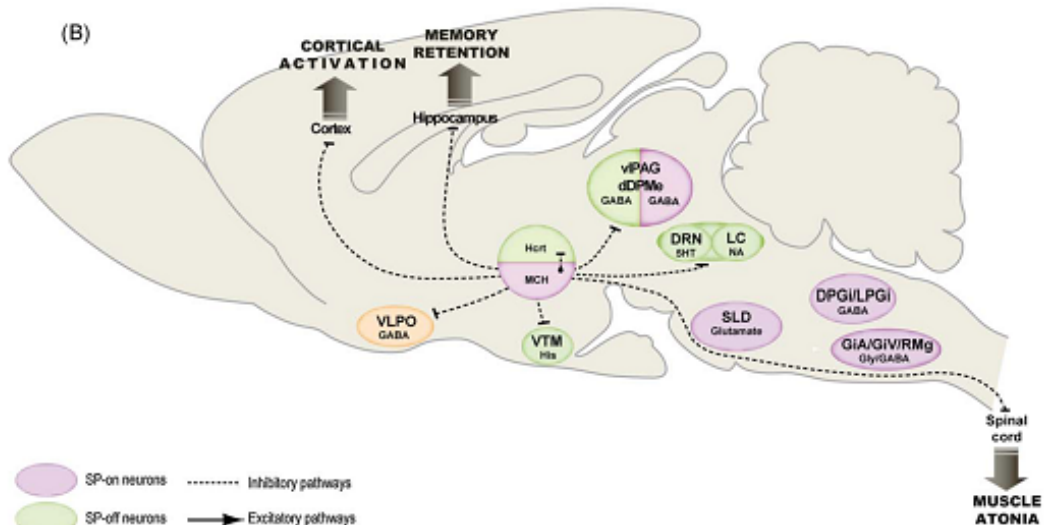
Nucleus sublaterodorsalis (SLD) szerepe

- glutamáterg REM-on neuronok
- REM elindulása innen és fenn is tartja az epizódokat
- felszálló projekció a thalamuszhoz → agykérgi aktiváció
- leszálló projekció a gigantocellularis magvakhoz → izom atónia

(A)



(B)



REM-alvás szabályozása

Különböző sejtcsoportok aktivitása alvás- ébrenlét alatt

Table 2

Activity of MCHergic, orexinergic, GABAergic, aminergic and cholinergic neurons involved in the regulation of the sleep–wake cycle.

Neurotransmitter system	W	SWS	REMS	Ref.
MCHergic (lateral hypothalamus and zona incerta)	Lowest	Lower	Highest	26
Orexinergic (postero-lateral hypothalamus)	Highest (active W)	Lower	Lowest	26
GABAergic and Galaninergic, (ventrolateral preoptic area)	Lower	Higher	Higher	51
Serotonergic (dorsal and median raphe nuclei)	Highest	Lower	Lowest	52
Noradrenergic (locus coeruleus)	Highest	Lower	Lowest	53
Histaminergic (tuberomammillary nucleus)	Highest	Lower	Lowest	54
Cholinergic (pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei, basal forebrain)	High	Low	High	55

GABA, γ -aminobutyric acid; MCH, melanin-concentrating hormone; REMS, rapid eye movement sleep; SWS, slow wave sleep; W, wakefulness.

Neuropeptidek és REM-alvás

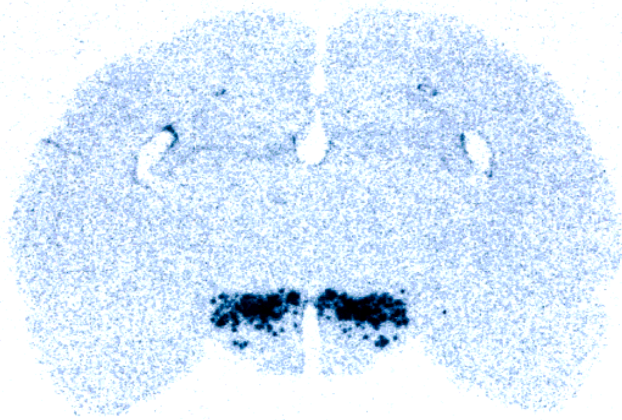
VIP/PACAP

- mindkettő fokozza a REM-alvást agykamrába adva
- pontos hatóhely: dorsal raphe a VIP-nél és PRF mindkettőnél
- egyetlen PACAP/VIP injekció a PRF-be akár 12 napig (!) növelheti a REM mennyiségét
- PACAP lehet a fontosabb a PRF-ben
- **reciprok PACAPerg és muszkarinerg receptor interakció lehet a hosszú távú REM fokozás hátterében**
- PACAP jelenlétében a muszkarinos receptorok száma nőtt
- PAC1 receptor lehet fontos
- PACAPerg szómák és rostok vannak a PRF-ben
- VIPerg szómák és rostok a raphe-ban vannak, a VIP a rövid távú REM-szabályozásban vehet részt

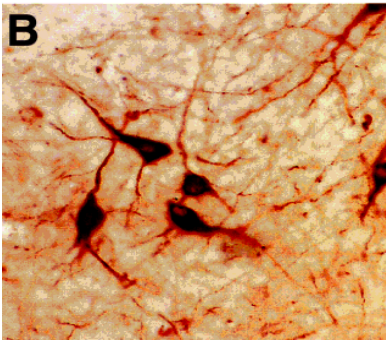
Neuropeptidek és REM-alvás

Orexin I.

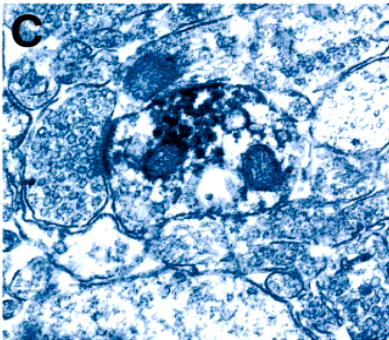
A



B



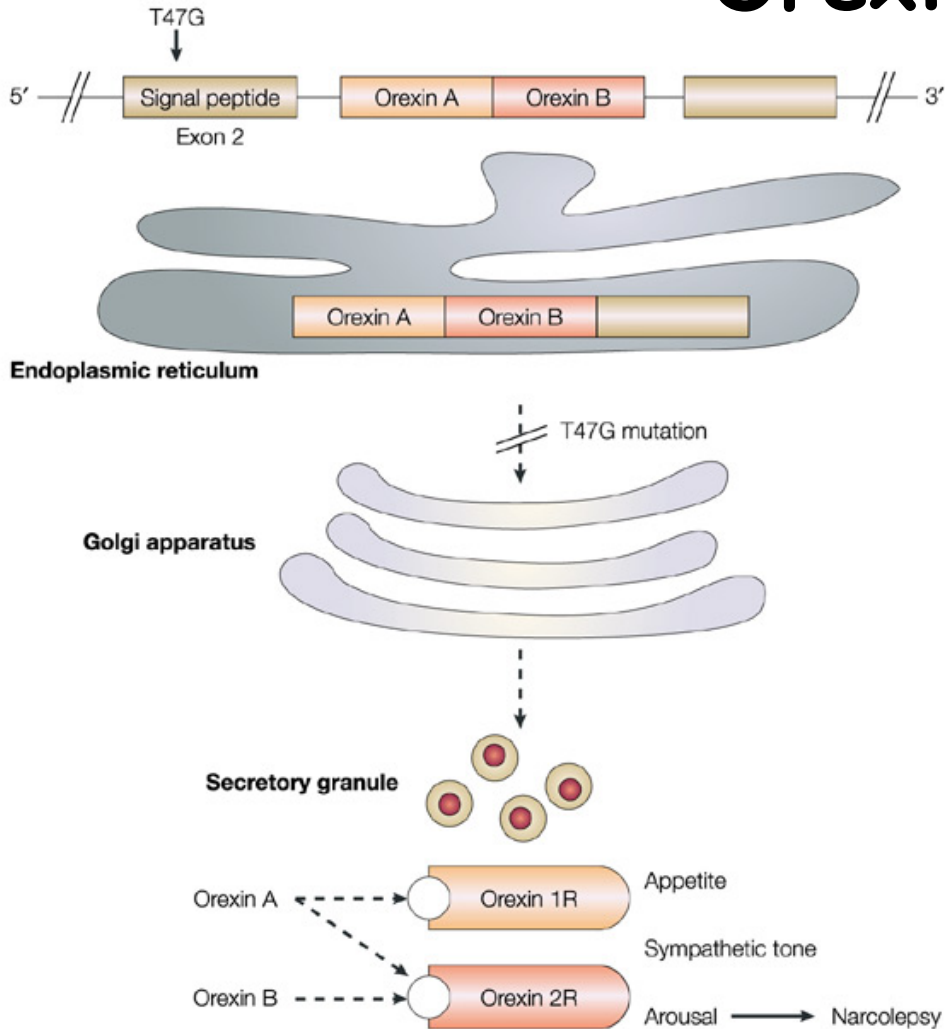
C



- stabilizáló szerep az alvás-ébrenlét ciklusban
- icv orexin beadás megszüntette a REM alvást
- orexin hiány/szignalizációs zavar narkolepsziát okoz - hirtelen REM szakaszok törnek be az ébrenlétbe
- orexin sejtek ébrenlét alatt tüzelnek, REM alatt inaktívak
- orexin KO egér, orexin neuron hiányos egér: narkolepszia, több REM, fragmentált alvás-ébrenléti ciklus

Neuropeptidek és REM-alvás

Orexin II.



Narkolepszia

- minden 2000. felnőtt
- főbb tünetek:
 - fokozott nap közbeni álmoság ellenállhatatlan alvási epizódokkal
 - kataplexia: izomtónus hirtelen megszűnése erős érzelmek hatására
 - alvási paralízis (felébredéskor sem jön vissza a REM alatt megszűnt izomtónus)
 - abnormális REM epizódok
 - hipnagóg hallucinációk
 - járulékos tünetek: késői kezdetű elhízás (keveset esznek, de a metabolikus ráta csökken) és depresszió
- neurodegeneratív vagy autoimmun mechanizmussal elpuszulnak az orexin sejtek
- a betegeknél ált. nincs mutáció az orexin vagy receptorai génjében
- egy kivétel: gyerek T74G mutációval a prepro-orexin génjében → peptid nem jut át a Golgi-ba

Neuropeptidek és REM-alvás

Melanin-concentrating hormone (MCH) I.

- MCH sejtek ($GABA_A$ ergek): tuberalis hipotalamusz/laterális hipotalamusz, keveredve az orexin sejtekkel
- csak REM-be való átmenetnél illetve REM alatt tüzelnek
- sublaterodorsalis nucleus (SLD): glutamaterg sejtek, indíthatják a REM alvást, ezek aktiválhatják az MCH neuronokat
- lassú hullámú alvás alatt gátoltak, valószínűleg az „alvásközpont” VLPO/MnPO-ból jövő $GABA_A$ erg bemenettől ($GABA_A$ és $GABA_B$ receptorok egyaránt az MCH sejteken)
- ébrenlét alatt a kolinerg, szerotoninerg ($5-HT_{1A}$ receptorok) és noradrenerg neuronok (alfa-2 receptorok) gátolják őket, mikor ezek elhallgatnak → dezinhibícióval aktiválódnak
- serkentő bemenet orexin neuronoktól (direkt depolarizáció és glutamát felszabadulás serkentése az MCH sejteken) - nem értik teljesen, mivel az orexin neuronok pont ébrenlét alatt aktívak, mikor az MCH neuronok hiperpolarizáltak
- MCH viszont gátolja az orexin sejteket
- MCH KO egerek:
 - egy kicsit többet vannak ébren (10 %) és kicsit többet mozognak, mint a vad típus, kicsit kevesebb REM alvás (8%) és lassú hullámú alvás (17%)
- MCHR1 KO egerek:
 - hiperszomnia, 19 %-al több REM és több epizód is; más eredmények szerint hiperaktívak...
- icv beadás: 200 %-al több REM alvás és 70 %-al több lassú hullámú alvás
- lokális beadás raphe-ba, bazális előagyba és nucleus pontis oralisba: REM fokozódik, ébrenlét csökken
- REM alatti izom-atónia elősegítése: MCH-tartalmú rostok és MCH receptorok a gerincvelőben és az agytörzsi motoneuronokon
- **Σ MCH segíthet fenntartani az alvás mindkét fázisát, segít fenntartani az ébresztő rendszerek gátlását alvás alatt**

Neuropeptidek és REM-alvás

Melanin-concentrating hormone (MCH) II.

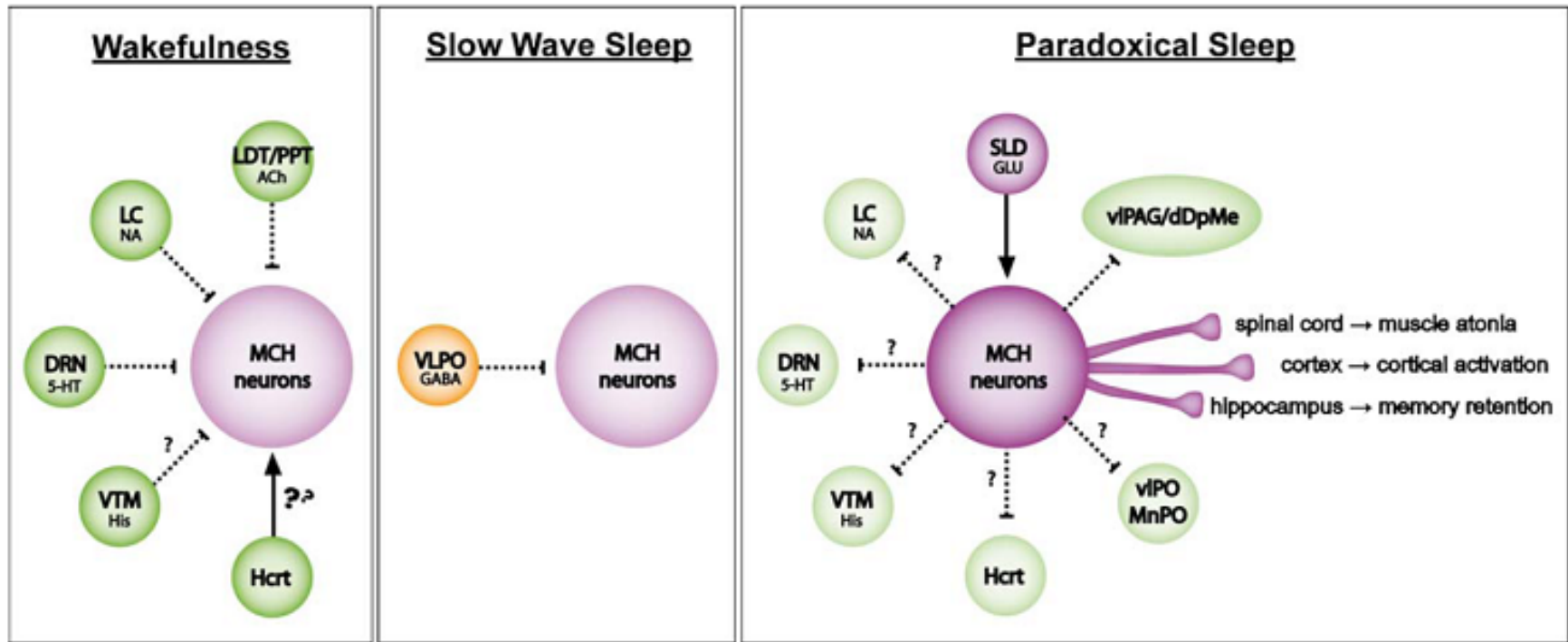
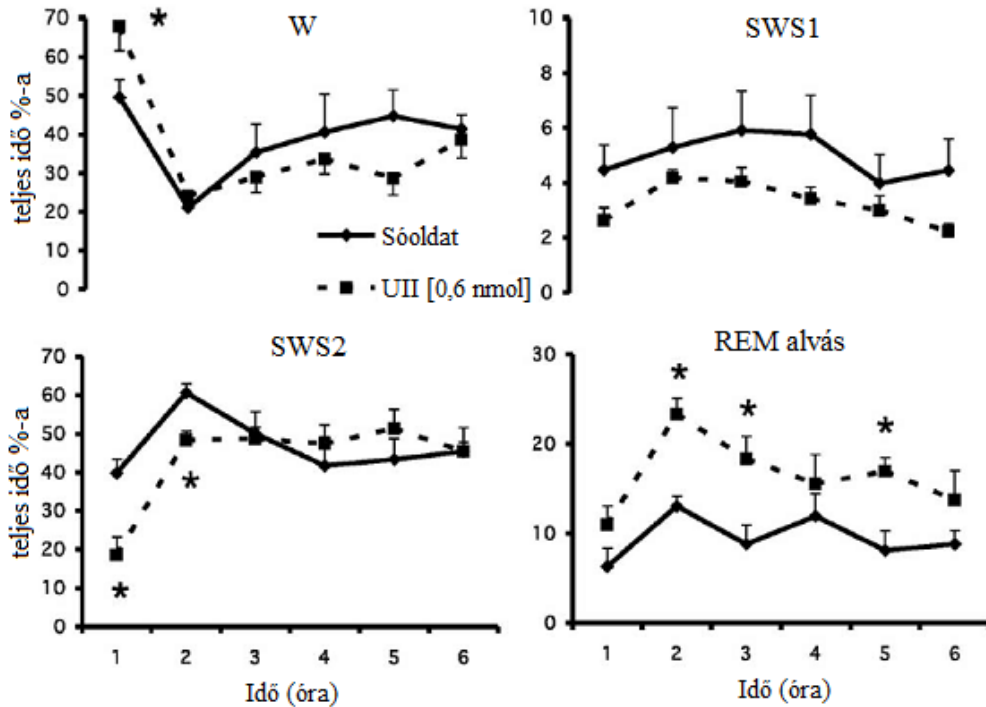


Fig. 2. Schematic drawings illustrating our model of interactions between MCH neurons and brain nuclei engaged in the regulation of the sleep-waking cycle. During wakefulness, MCH neurons would be inhibited by cholinergic (ACh) inputs from the laterodorsal (LDT) and pedunculo pontine (PPT) tegmental nuclei, serotonergic (5-HT) inputs from the dorsal raphe nucleus (DRN) and noradrenergic (NA) ones from the locus coeruleus (LC). Modulation of MCH neurons by hypocretin (Hcrt) and histamine (His, coming from the ventral tuberomammillary nucleus (VTM)) wake-promoting systems remain controversial or unknown (question marks in drawings). During SWS, MCH neurons would be under GABAergic inhibition coming from the ventrolateral preoptic area (VLPO). Finally, we propose that during PS when MCH neurons are active, MCH would help to keep wake-promoting neurons down. MCH may also participate in the cortical activation and muscle atonia characteristic of PS via their projections to the cortex and the spinal cord, respectively. Available data also suggest that MCH may take part in the processes involved in memory retention during PS (see text).

Neuropeptidek és REM-alvás

Urotenzin II.



Agykamrába beadott UII hatása szabadon mozgó patkányok ébrenlétben (W), lassú hullámú alvásban (SWS1, SWS2) és REM alvásban töltött idejére

J. Neurosci. 25: 5465-5474 (2005) nyomán

- strukturális hasonlóság a szomatosztatinnal
- UII mRNS-t expresszáló sejtek főleg az agytörzsben
- UII receptor mRNS elsősorban a mezopontin tegmentum területén, **kolinerg neuronokon**
- i.c.v., mind lokálisan a PPT-be adott UII injekció jelentősen megnövelte a REM alvás időtartamát
- UII direkt módon, szelektíven ingerelte a PPT kolinerg neuronjait *in vitro*

VLPO: alvásközpont?

- GABA és galanin tartalmú neuronok
- két fő rész: denz sejtcsoport és egy kiterjesztett régió

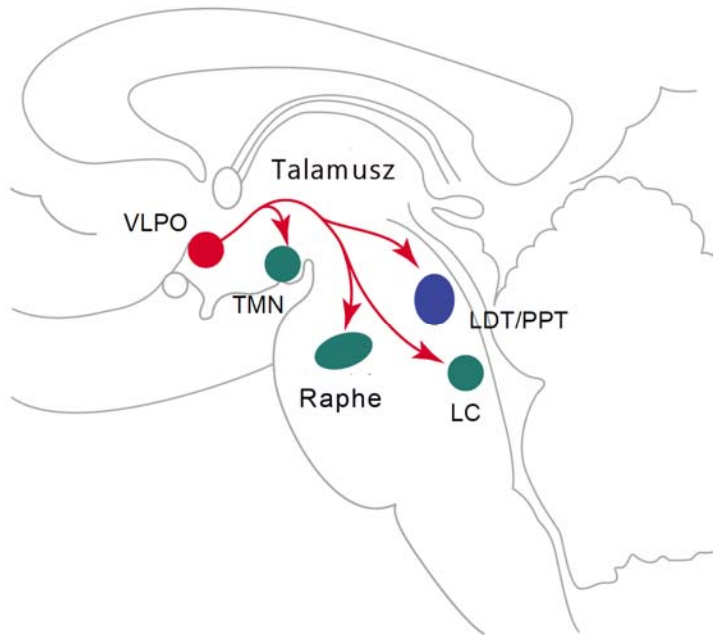
bemenetek:

- aminerg neuronoktól, gátlás 5-HT és NA által
- hisztamin nincs hatással → de TMN hisztamin neuronjaiban GABA és galanin is van, ezek gátolhatnak

kimenetek:

- ébresztő rendszerekhez, azok gátlása
- **denz VLPO** jelentősen innerválja a TMN hisztaminerg neuronjait → ébrenlétből lassú hullámú alvásba történő átváltás

• **kiterjesztett VLPO:** dorsalis raphe, locus coeruleus és a LDT/PPT felé projektál → REM alvás kapuzása



Trends Neurosci. 24: 726-731 (2001) nyomán

VLPO: alvásközpont?

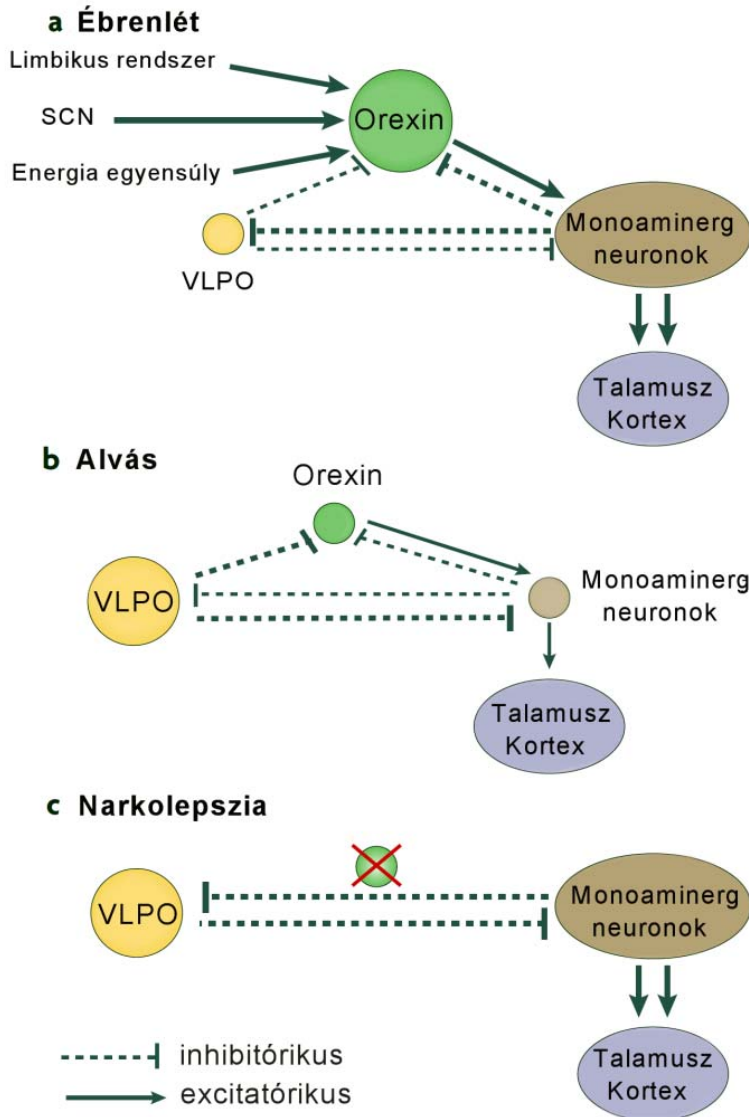
Miért lehet alvásközpont?

- sejtjei lassú hullámú alvás során az ébrenléti értékhez képest kétszeres frekvenciával tüzelnek
- VLPO irtás: mind a lassú hullámú-, mind a REM-alvás mennyisége 55 %-kal csökkent
- alvásdepriváció után a VLPO neuronok tüzelése nem fokozódik alvás alatt → VLPO aktivitás nem az alvási drive-al (homeosztatiszus vonatkozások), hanem magával az alvással korrelál
- c-fos: szelektív VLPO aktiváció lassú hullámú alvás alatt, kiterjesztett VLPO aktiváció REM alatt

Miért nem lehet alvásközpont?

- sejtjei csak akkor aktiválódnak, amikor az alvás már létrejött
- alvásdepriváció után közvetlenül feláldozott állatokban nincs megnövekedett c-fos a VLPO-ban
- VLPO tehát nem jelzi az alvás iránti igényt, és nem is indíthatja el az alvás folyamatát az ébresztőrendszerek gátlásán keresztül

Orexin: az alvás-ébrenlét stabilizátora



Ébrenlét

- orexin neuronok izgatják a monoaminerg neuronokat, azok erre gátló feedback projekciót küldenek
- ha monoaminerg neuronok aktivitása csökken → kisebb gátlás az orexin neuronokon → orexin jobban izgatja a monoaminerg neuronokat, annak aktivitása fenntartott
- monoaminerg sejtek a talamuszt és a kérget serkentik, VLPO-t gátolják → ébrenlét fenntartása

Alvás

- VLPO neuronjai aktiválódnak → monoaminerg és orexin neuronok gátlása → alvás fenntartása

Narkolepszia

- orexin neuronok kiesnek a rendszerből → monoaminerg neuronok és a VLPO között kölcsönös gátlás → nem kívánt, hirtelen átmenetek
- egyik oldal aktívvá válik → erős gátló hatásával a másik oldal gátlását megszünteti → önmagát gátlástalanítja → átbillenés a másik állapotba

Neuropeptid S

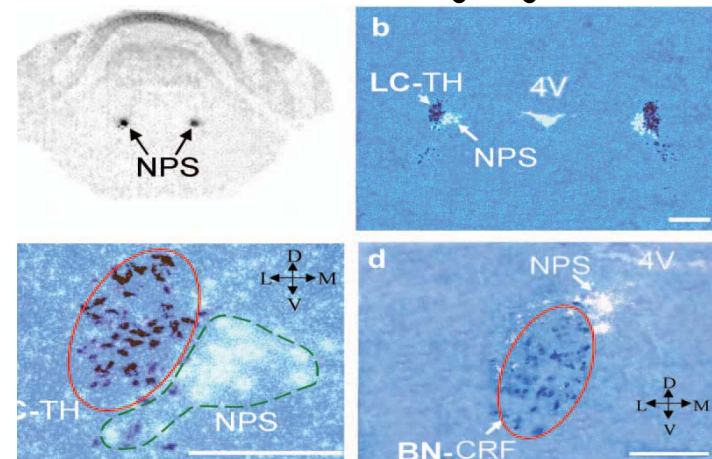
- leírás 2004-ben, elnevezés: N-terminálisán minden faj esetében szerin (S)
- expresszió főleg az agytörzsben:
 - egy eddig ismeretlen sejtpopuláció által a locus coeruleus és a Barrington mag szomszédságában
 - locus coeruleus
 - primer szenzoros trigeminus mag
 - laterális parabrachiális mag
- receptor expresszió:
 - széleskörű (főleg cortex, talamusz, hipotalamusz, amygdala, kisebb mértékben agytörzs)
 - receptorok alvással kapcsolatos területeken: LH, hisztaminerg TMN, dopaminerg substantia nigra, VLPO
- tartós ébrenlétet indukál, elnyomja az alvás minden szakaszát
- a felszálló aktiváló rendszerek egy új komponense lehet?
- **különlegesség: úgy ébreszt, hogy közben anxiolitikus → újfajta szorongásoldó, amely nem álmosít?**

NPS prekursor mRNA expresszió patkány agytörzsben
LC területén erőteljes NPS expresszió

b: dupla *in situ* hibridizáció: NPS prekuzort (fehér) termelő neuronok elkülönülnek a tirozin-hidroxilázt (TH, sötétkék) termelő noradrenerg LC neuronoktól (LC-TH)

d: NPS neuronok elkülönülnek a kortikotropin-releasing faktort (CRF, sötétkék) termelő idegsejtektől a Barrington magban (BN-CRF).

The Neuroscientist 11: 532-538 (2005) nyomán



Neuropeptid B/Neuropeptid W I.

- NPB a prepro-NPB-ből, az NPW a prepro-NPW-ből
- szerkezetük azonos, de a neuropeptid B N-terminálisán lévő triptofán brómozott
- receptorok: GPR7 (NPB); GPR8 (NPW); mindkettő köt mindkét receptorhoz
- gátlás előidézése, kálium csatornák nyitása
- NPB expresszió: leginkább középagyi Edinger-Westphal magban
- NPW neuronok: főleg a ventrális tegmentumban, aperiakveduktális szürkeállományban, a dorzális raphe magban, Edinger-Westphal magban
- LH: az NPW-tartalmú rostok közvetlen kapcsolatban orexin és/vagy MCH neuronokkal
- NPB icv injekció:
 - lassú hullámú alvás fokozódik, de csak a sötét (inaktív) fázisban adva
 - REM alvás nem változik

Neuropeptid B/Neuropeptid W II.

NPB alvás-indukáló hatásának mechanizmusa

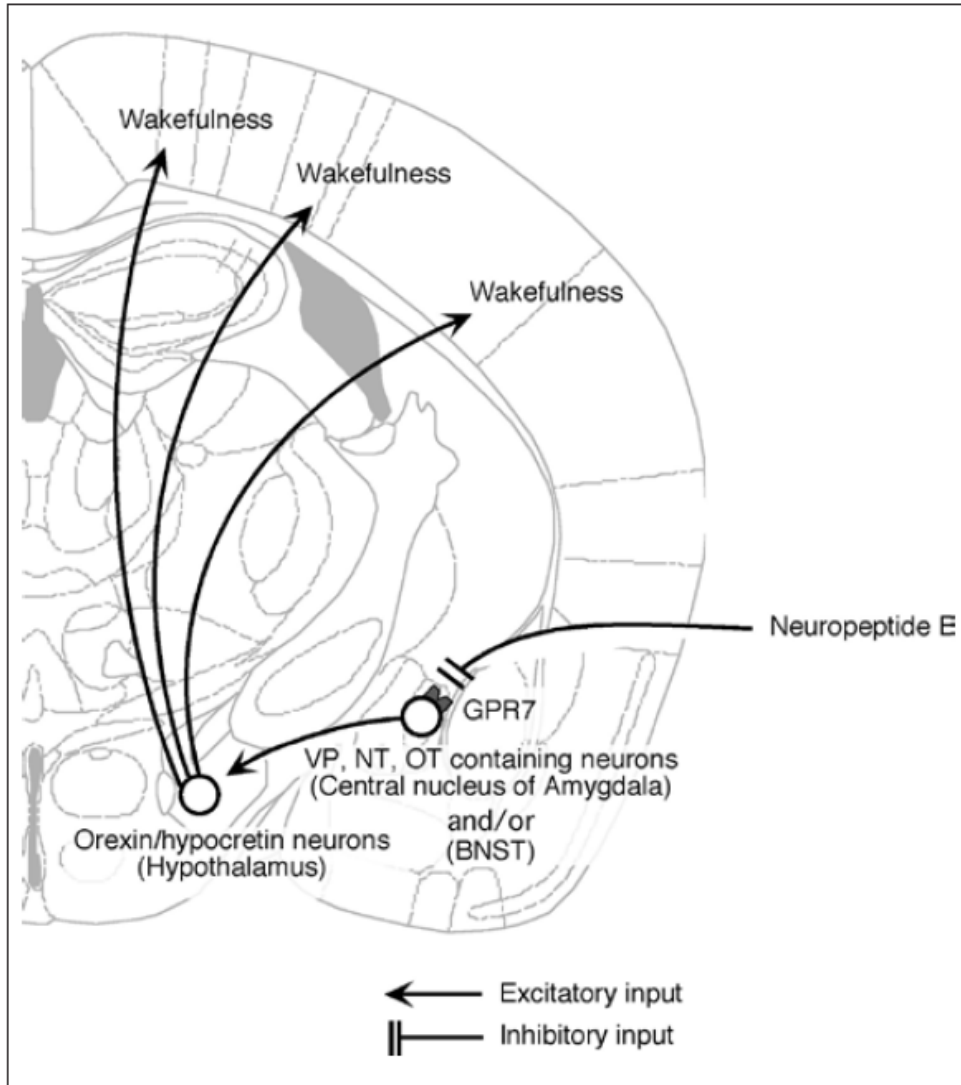


Figure 7—Schematic summarizing a potential mechanism underlying the increase in SWS induced by NPB. GPR7 is expressed in the central nucleus of the amygdala (CeA) and the bed nucleus of stria terminalis (BNST); NPB is proposed to inhibit GPR7-bearing neurons in these nuclei, some of which are peptidergic. Fibers projecting from the basolateral amygdala pass through the CeA en route to the BNST and both the CeA and the BNST project to the orexin/hypocretin neurons in the hypothalamus. The reduced excitation of orexin/hypocretin neurons in turn results in reduced excitation of the monoaminergic and cholinergic systems that innervate the cortex rather than by a direct cortical projection from the orexin neurons. VP, Vasopressin; NT, Neurotensin; OT, Oxytocin.

SLEEP, Vol. 34, No. 1, 2011

Cortistatin

- cortistatin (CST-14) hasonló a szomatosztatinhoz (SRIF-14; 11 aminosavban egyeznek a 14-ből), de különböző gének termékei
- CST-14 kötődik az összes SRIF-14 receptorhoz és néhány más receptorhoz is mutat szelektivitást (pl. MrgX2)
- kéregben és a hippocampusban csak GABAerg interneuronokban expresszálódik, főként parvalbumin-tartalmúakban
- icv CST-14 beadás:
 - ✓ szinkronizálja az EEG-t
 - ✓ szelektíven fokozza a mély lassú hullámú alvást, mind a sötét, mind a fény periódusban
- alvásdepriváció megnöveli a preprocortistatin mRNS szintjét
- fokozza a h-áramot a hippocampus és a talamusz neuronjaiban, így utóbbi révén elősegíti a talamokortikális (TC) ritmicitást (a h-áram részt vesz az intrinsic kérgi ritmusok fenntartásában és a TC oszcillációk létrejöttében)
- gátolja az ACh serkentő hatását a kéregben, míg az SRIF-14 fokozza az ACh felszabadulást és potenciálja az ACh-kiváltott válaszokat

Σ a szinkronizáció fenntartásában lehet szerepe

Nucleus suprachiasmaticus kimenetek I.

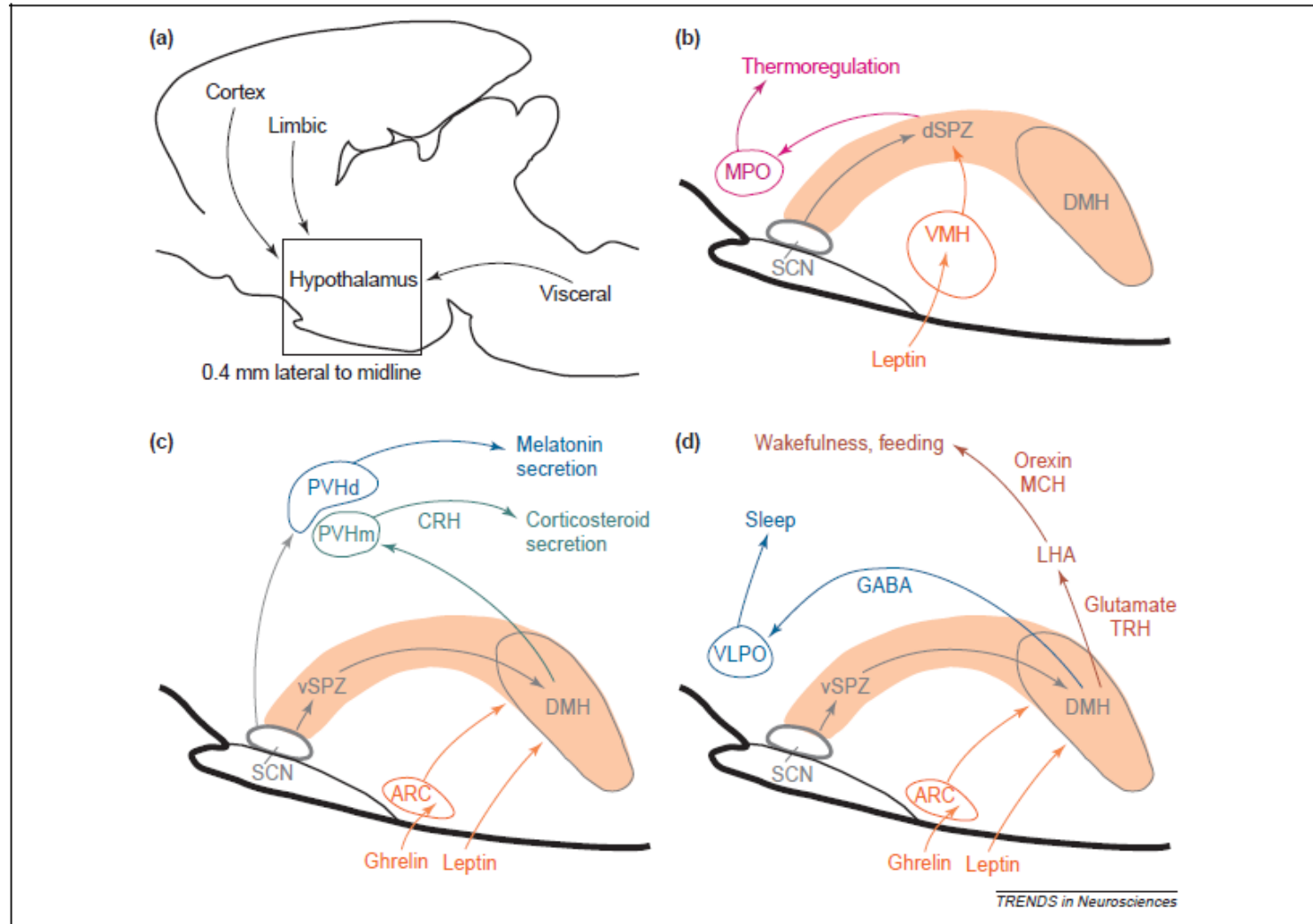
Nucleus suprachiasmaticus (SCN) kimenetek:

- 1) medialis preoptikus area és talamusz paraventricularis magja
- 2) harmadik agykamra alapja mentén a retrochiasmaticus area-hoz és hipotalamusz ventromedialis magjához
- 3) dorsalis-caudalis ív, legerősebb kimenet, amely számos elágazást és terminálist ad, miközben áthalad két területen:
 - **ventralis subparaventricularis zóna (vSPZ):** szelektív irtása eltörli az alvás-ébredlét és a lokomotor aktivitás cirkadián ritmusát
 - **dorsalis subparaventricularis zóna (dSPZ):** szelektív irtása eltörli a testhőmérséklet cirkadián ritmusát
 - a vSPZ-n és a dSPZ-n áthaladó rostok egy része a hipotalamusz dorsomedialis magjában (DMH) végződik

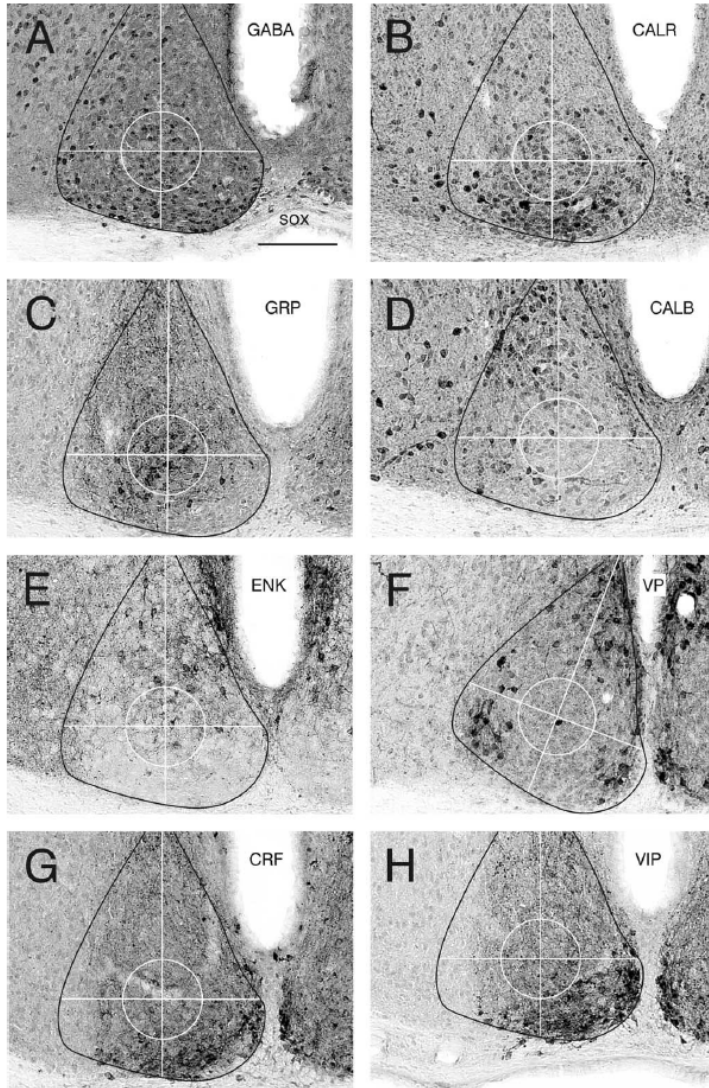
DMH jelentősége

- önmagában is oszcillátor lehet
- innen indulnak kimenetek az effektor területekhez:
 - ➡ GABAerg kimenet az alvásközpont VLPO-hoz → alvás
 - ➡ glutamérg és TRH-erg kimenet a laterális hipotalamuszhoz: orexin és MCH sejtek → ébredlét, evés

Nucleus suprachiasmaticus kimenetek II.



Peptidek és receptoraik a nucleus suprachiasmaticusban



- szinte minden SCN neuron GABAerg és számos peptid is jelen van:
 - ✓ gasztrin-relasing peptid (GRP1-27)
 - ✓ peptid hisztidin izoleucin (PHI)
 - ✓ szomatosztatin
 - ✓ substance P
 - ✓ vazoaktív intesztinális polipeptid (VIP)
 - ✓ vazopresszin (VP v. AVP)
 - ✓ cck
- VIP + GRP1-27 : SCN core marker (ventrolateralis SCN)
- AVP+ somatostatin: SCN shell marker (dorsomedialis SCN)
- összes SCN sejt kap bemenetet a retinából (patkány: contralateral, egér: szimmetrikus)

A mesteróra működésének molekuláris alapjai

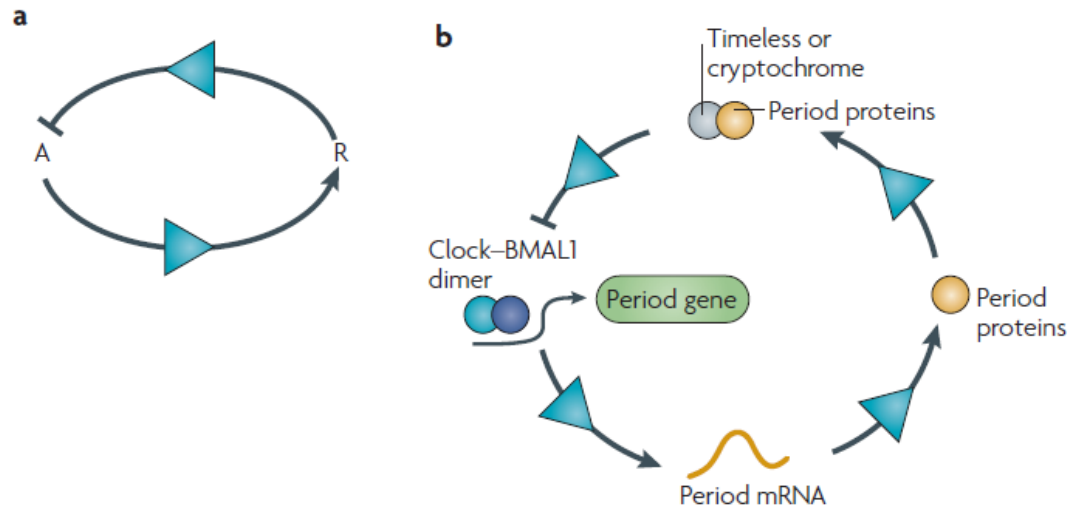


Figure 1 | **A simple, standard model of the molecular basis for circadian rhythm generation.** **a** | An illustrative model of the negative-feedback loop that produces a rhythm in steady state. Periodic behaviour arises when delays (shown as triangles) are included between activation (A) and self-repression (R). **b** | The molecular elements of the intracellular negative-feedback system that is believed to generate circadian rhythms in flies and mice. Forward and reverse genetics have revealed clock genes and their products, which together form a transcription–translation negative-feedback loop. A fundamental component of the circadian timing loop are Clock–BMAL1 protein dimers, which activate *period* gene transcription (or, in organisms other than *Drosophila melanogaster*, one of its homologues) to produce *period* mRNA. As Period proteins accumulate, they translocate into the nucleus, associate with partner proteins (for example, cryptochrome in mammals, or Timeless in flies), and repress their own transcription by inhibiting the activity of the Clock–BMAL1 dimers. Gradual loss of Period proteins leads to de-repression, and then the daily cycle starts anew.

Peptidek szerepe az óra működésében

GRP1-27, PHI, VIP

- SCN ventrolateralis része: GRP1-27, PHI, VIP
- a három peptid szinergisztikusan hatva maximalizálja a posztzinaptikus válaszokat az SCN-ben
- külön-külön adva a három peptidet csak kis változás volt az SCN sejtek aktivitásában
- más mérések a fentieket cáfolták:
 - mindhárom peptid egyenként adva fázistolást idézett elő az SCN-be adva, de koktélban sem volt nagyobb a fázistolás mértéke
 - GRP1-27: fázis erősen késik, közepesen tud siettetni
 - VIP: közepes késleltető, erős siettető
 - PHI: közepes késleltető

Peptidek szerepe az óra működésében

VIP

- VIP + GRP1-27 : SCN core marker (dorsomedial SCN)
- mCry1 a fő negatív regulátor a visszacsatolásban
- olyan SCN-ben, ahol a VIP és/vagy receptora hiányzik, az mCry1 expresszió csökkent mértékű és nem összehangolt az egyes sejtek között
- VIP: az SCN sejtjeinek akut aktivátora és szinkronizáló mediátora VPAC2 receptorokon át
- VPAC2 receptornak kritikus szerepe lehet az SCN neuronok megfelelő membránpotenciáljának fenntartásában → ha nincs VPAC2, akkor hiperpolarizáció lesz és csökkent Per expresszió
- VIP vagy VPAC2 KO állat:
 - nincs endogén éjszakai aktivitási ritmus folyamatos sötétségben
 - gyenge ritmus a szívfrekvenciában és a testhőmérsékletben
 - eltérő hosszúságú fotoperiódushoz nem tud alkalmazkodni
- paradoxon: VIP sejtek a core-ban csak kevéssé ritmikusak vagy aritmikusak, a shell-ben a szinkronizáció molekuláris szinten mégis tőlük függ
- ha nincs jelen VIP, akkor a GRP1-27 akut módon szinkronizálhatja a molekuláris órákat az SCN-ben

Peptidek szerepe az óra működésében

PACAP

- stimulálja a melatonin szekréciót
- sok PACAP receptor (PAC1) a tobozmirigyben
- fényszakasz: PACAP foszforilálja a CREB-et az SCN-ben, ezt a hatást elnyomja a melatonin
- aktiválja a Clock és a Cry1 géneket
- a retinohipotalamikus pályából felszabaduló PACAP fázistolást idéz elő az SCN-ben, amely a fény hatásához mérhető
- korai éjszaka: glutamát fáziskésést indukál, ezt a PACAP felerősíti
- VIP és PACAP szinergisztikusan hathat
- PACAP vagy PAC1 KO egér:
 - ✓ fénnel röviden megvilágítva éjszaka elején a fázisa jobban késik, mint a vad típusnak
 - ✓ fénnel röviden megvilágítva éjszaka végén a fázis „sietése” alacsonyabb mértékű, mint a vad típusnál
 - ✓ a ritmus fényre adott válaszában lehetnek tehát deficitek, különösen a fény-sötét váltásnál