

ANTIDEPRESIVA A MEMBRÁNOVÉ LIPIDY

Zdeněk Fišar

Psychiatrická klinika, 1. LF UK Praha

Předpokládá se, že afektivní poruchy jsou způsobeny poruchou v přenosu signálu přes chemickou synapsi a antidepresiva uskutečňují své terapeutické účinky specifickým ovlivněním funkce membránových a nitrobuněčných proteinů zapojených do tohoto přenosu. Membránové lipidy tvoří pouze strukturní základ buněčných membrán, ale ovlivňují aktivitu řady proteinů přes změnu jejich pohyblivosti nebo přes specifické interakce lipid-protein. Vzhledem k chemickým vlastnostem antidepresiv dochází k jejich akumulaci v lipidové části buněčné membrány; dosud nejsou známy všechny důsledky tohoto jevu pro účinnost nebo pro vedlejší účinky farmakoterapie. Interakce antidepresivum-lipidová dvojvrstva jsou studovány pomocí modelových membrán (lipozomů), izolovaných plazmatických membrán nebo intaktních buněk. Dosavadní výsledky podporují hypotézu o úloze membránových lipidů ve vzniku a léčbě afektivních poruch. Lze předpokládat, že farmakologický nebo nutriční zásah do metabolismu lipidů může zlepšit jak depresivní symptomy, tak účinnost antidepresiv.

Klíčová slova: antidepresiva, membrány, lipozomy, transdukce signálu.

ANTIDEPRESSANTS AND MEMBRANE LIPIDS

It is postulated that affective disorders are evoked by a disturbance of signal transduction through the chemical synapse, and that antidepressants realize their therapeutic effects by specific influence of membrane and intracellular proteins involved in the signal transduction. Membrane lipids not only form the structural basis of the cell membrane, but also influence the activity of a wide range of proteins via changes of their mobility or specific lipid-protein interactions. Due to their chemical properties, antidepressants accumulate in the lipid part of the cell membrane; implications of this fact for the efficacy or side effects of pharmacotherapy are not known. Antidepressant-lipid bilayer interactions can be studied using model membranes (liposomes), isolated plasma membranes or intact cells. The hypothesis about the role of membrane lipids in aetiology and treatment of affective disorders was supported by accumulated results. It may be assumed that pharmacologically-nutritionally induced changes in lipid metabolism can improve both depressive symptoms and antidepressant efficacy.

Key words: Antidepressants, membranes, liposomes, signal transduction.

Antidepresiva

Z hlediska biochemického a elektrofyziologického existuje řada důkazů o tom, že narušení neurotransmise v mozku je klíčové ve vývoji afektivních poruch. Přes intenzivní výzkum mechanismů účinků antidepresiv není dosud způsob jejich terapeutického působení v léčbě afektivních poruch přesně znám. Všeobecně se předpokládá, že klinické účinky antidepresiv jsou způsobeny jejich schopností indukovat adaptivní změny v monoaminergních systémech (hlavně noradrenergických a serotonergních). Zpočátku byly studovány především jejich účinky na změnu dostupnosti monoaminových neurotransmiterů v synapsích, později vliv na změny hustoty a senzibility receptorů a přenašečů a na vlastnosti molekul podílejících se na postreceptorové transdukci signálu (1, 2, 3, 4). V poslední době je věnována pozornost především molekulárním a buněčným teoriím deprese, podle nichž jsou terapeutické účinky antidepresiv uskutečňovány přes aktivaci nitrobuněčných mechanismů zahrnujících zvýšení genové exprese určitých neurotrofinů a jejich receptorů (5, 6).

Významnou skupinu antidepresiv tvoří látky primárně inhibující zpětné vychytávání (reuptake) neurotransmiterů ze synaptické štěrby, zvláště serotoninu (5-hydroxytrypta-

min, 5-HT) nebo noradrenalinu (NA). Kromě klasických tricyklických antidepresiv (TCA), která neselektivně inhibují reuptake 5-HT a NA, patří do této skupiny selektivní inhibitory reuptake serotoninu (SSRI), selektivní inhibitory reuptake noradrenalinu (NRI) a duální inhibitory zpětného vychytávání serotoninu i noradrenalinu (SNRI). Avšak v léčbě depresivní poruchy jsou účinná i antidepresiva s odlišnými primárními biochemickými účinky: některá jsou inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), agonisty 5-HT_{1A} receptorů, antagonisty 5-HT₂ nebo α_2 -adrenergických receptorů. K léčbě afektivních poruch se používají rovněž stabilizátory nálady (např. lithium, valproát), jejichž mechanismus účinku není dosud zřejmý (7).

Primární biochemické účinky antidepresiv nejsou dostačující pro vysvětlení jejich terapeutických účinků, ke kterým dochází až po dlouhodobé léčbě (2–4 týdny). Klíčovou úlohu v léčebných účincích antidepresiv mají adaptivní změny v neurotransmisí (7), jejichž přesné určení ztěžuje jednak vzájemná provázanost nitrobuněčných procesů, jednak skutečnost, že odezva na stejné antidepresivum je rozdílná u osob se stejnými depresivními symptomy a obecně je farmakoterapie úspěšná pouze ve 2/3 případů. Proto dosud neexistuje biochemický nebo genetický test

schopný předpovědět terapeutickou odpověď na podávání určitého antidepresiva.

Z chemického hlediska jsou antidepresiva většinou amfifilní molekuly schopné se akumulovat v lipidové části buněčných membrán. Pokud ztratí svůj elektrický náboj, stanou se zcela nepolárními a mohou se koncentrovat v hydrofobním vnitřku lipidových dvojvrstev, případně mohou procházet membránou (8). V rovnovážném stavu jsou proto antidepresiva lokalizována v plazmě, cytoplazmě, na vnějším i vnitřním povrchu membrány a v jejím hydrofobním vnitřku. Antidepresiva dobře prostupují přes hematoencefalickou bariéru.

Buněčné membrány

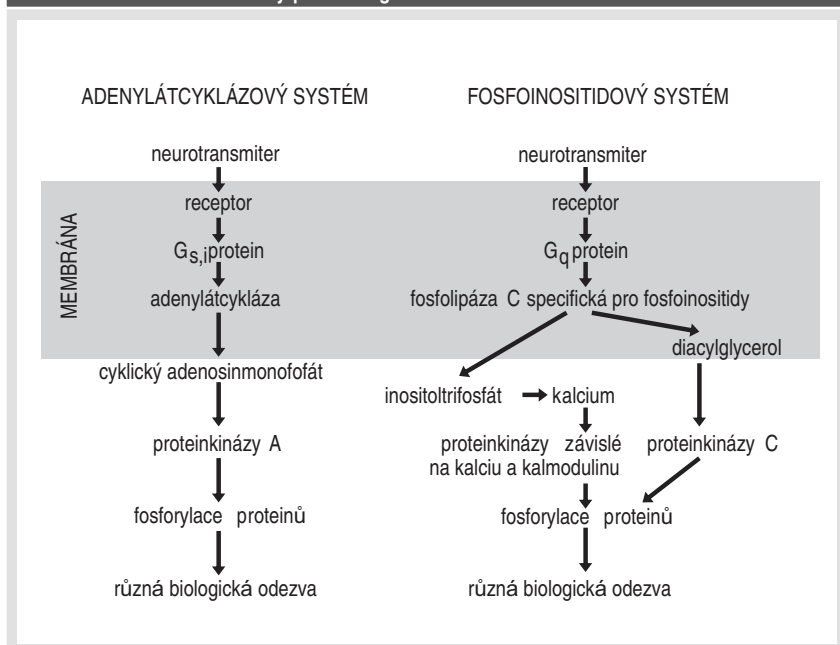
Naše představy o úloze membránových lipidů v účincích antidepresiv a v patofyziologii afektivních poruch vycházejí ze známého a stále zdokonalovaného modelu buněčné membrány. Strukturní základ membrány tvoří fosfolipidy. Dle modelu tekuté mozaiky (9) mají buněčné membrány tyto základní vlastnosti:

- strukturní základ membrány je tvořen lipidovou dvojvrstvou, v níž jsou „rozpuštěny“ integrační a periferní proteiny
- existuje heterogenita lipidového složení v rovině horizontální i vertikální; choleste-

Tabulka 1. Proteiny, jejichž aktivita je ovlivňována membránovými lipidy

protein	lipid
Na ⁺ K ⁺ -ATPáza	fosfatidylserin
β-hydroxybutyrátdehydrogenáza	fosfatidylserin
proteinkináza C	diacylglycerol, fosfatidylserin
fosfolipáza C	fosfatidylinositolbifosfát
serotoninový přenašeč	cholesterol
receptory, iontové kanály	mikroviskozita

Obrázek 1. Transmembránový přenos signálu



rol je lokalizován mezi řetězci mastných kyselin

- za fyziologických podmínek je lipidová dvojvrstva v „tekutém“ stavu
- translační a rotační pohyblivost membránových molekul umožňuje specifické procesy v membráně, např. transmembránový přenos signálu.

Tento model byl doplněn o existenci nedvojvrstevních struktur v membránách a o výskyt domén („raftů“) s odlišným zastoupením cholesterolu a určitých fosfolipidů (10, 11). Integrální proteiny jsou v lipidové dvojvrstvě „rozpuštěny“ prostřednictvím hydrofobních a elektrostatických interakcí a vodíkových vazeb. Specifické interakce lipid-protein jsou umožněny nejen vazebnými vlastnostmi proteinů, ale i polárními hlavičkami lipidů, zbytky nenasycených mastných kyselin v molekulách lipidů a asymetrií lipidové dvojvrstvy (na vnější straně jsou lokalizovány především fosfatidylcholin, sfingomyelin, galaktocelebrosid; na vnitřní straně hlavně fosfatidyletanolamin, fosfatidylserin, fosfatidylinositol).

Úloha membránových lipidů v transdukcí signálu

Nové metody a zdokonalující se přístroje umožňují získávání nových poznatků o pře-

vodu (transdukcí) signálu z úrovně elektrické (depolarizace membrány) na chemickou (neurotransmitery) a zpět na elektrickou (membránový potenciál) nebo nitrobuněčnou (fosforylace proteinů a související procesy). Tyto nové poznatky lze využít při hledání molekulárních mechanismů vzniku duševních poruch a účinků psychofarmak. Pozornost je věnována nejen buněčným proteinům (neurotransmiterovým receptorům a přenašečům, iontovým kanálům, enzymům, transkripčním faktorům), ale i úloze membránových lipidů a cholesterolu. Biochemické hypotézy afektivních poruch (3) se nejčastěji zabývají narušením přenosu signálů v mozku vyvolaném aktivací receptorů a napojením na G proteiny a systémy druhých posílů (cyklické nukleotidy, oxid dusnatý, metabolity fosfatidylinositolu a kyseliny arachidonové). Zjednodušené schéma pro transmembránový přenos signálu dle hypotézy druhých posílů (bez znázornění regulace syntézy a metabolismu druhých posílů, defosforylace proteinů a zpětných vazeb) je uvedeno na obrázku 1. Jsou uvedeny pouze dvě základní přenosové cesty nejčastěji uvažované v patofyziologii afektivních poruch a jejich léčbě – adenylátcyklázová a fosfoinositidová. Adenylátcyklázový systém je aktivován nebo inhibován těmito typy a podtypy receptorů (4): adrenergními α_2 a β , serotoninovými 5-HT_{1,4,6,7}, dopami-

novými D1 až D5, GABA_B, metabotropními glutamátovými mglu_{2,3,4,6,7,8}, histaminovými H_{2,3}, muskarinovými acetylcholinovými M_{2,4}, opioidními a dalšími peptidovými. Receptorem aktivovaná hydrolyza fosfoinositidů se uskutečňuje přes receptory serotoninové 5-HT₂, adrenergní α_1 , dopaminové D2, metabotropní glutamátové mglu_{1,5}, histaminové H₁, muskarinové acetylcholinové M_{1,3,5} a řadu peptidových. Je vyznačena část přenosové cesty, která se uskutečňuje v plazmatické membráně a která může být přímo ovlivněna membránovými lipidy.

Vzhledem k dlouhodobému podávání antidepresiv je vhodné studovat jak přímé interakce antidepresiv se specifickými proteiny podílejícími se na přenosu nervového signálu, tak jejich nepřímé působení přes jiné buněčné molekuly, včetně membránových lipidů (8). Membránové lipidy se obecně podílejí na transdukcí signálu jako:

1. strukturní základ (lipidová dvojvrstva) zajišťující správnou funkci membránových proteinů
2. substráty fosfolipáz (prekurzory druhých posílů)
3. modulátory aktivity řady membránových proteinů.

Vliv cholesterolu, lipidového složení a dynamických vlastností (mikroviskozity) membrán byl popsán jak pro vlastnosti neurotransmiterových receptorů (acetylcholinových, serotoninových, α_1 - a β -adrenergních, peptidových, GABA a dalších), tak pro aktivitu řady membránových enzymů a přenašečů (12, 13, 14), jak je shrnuto v tabulce 1.

Proč se zabývat úlohou membránových lipidů v účincích antidepresiv?

Při depresi byla popsána řada abnormalit v lipidové homeostazi (15, 16). Membránové hypotézy afektivních poruch předpokládají, že abnormality v zastoupení a vlastnostech fosfolipidů a cholesterolu, které jsou základem struktury buněčných membrán, mají úlohu ve vzniku a léčbě deprese. Tyto procesy mohou indukovat změny v interakcích lipid-protein a v důsledku toho změny v různých neurotransmiterových systémech, o nichž se předpokládá, že jsou vztaženy k patofyziologii deprese (např. v serotonergním a noradrenergním systému). Náchylnost pro depresi potom může vzniknout v důsledku změn vlastností lipidové části buněčných membrán v určitých oblastech mozku. Narušení interakcí lipid-protein v buněčných membránách může být způsobeno:

1. změnami mikroviskozity membrán (regulované především cholesterolem, nenasycen-

nými mastnými kyselinami a zastoupením určitých tříd fosfolipidů a glykolipidů)

- změnami lipidového složení membrán (např. v důsledku nadměrné aktivity fosfolipáz A₂, C, D).

Bylo potvrzeno, že poměrně malé změny ve struktuře membrán způsobené cholesterolem, zastoupením různých fosfolipidových tříd a zastoupením n-3, n-6 a dalších nenasycených mastných kyselin mohou modulovat:

- metabolismus biogenních aminů
- vazbu nebo zpětné vychytávání biogenních aminů
- transdukcí signálu.

Je to dáno závislostí řady enzymů podílejících se na těchto procesech na změnách složení a uspořádání membránových lipidů (tabulka 1).

Možnosti studia interakcí lipid–antidepressivum

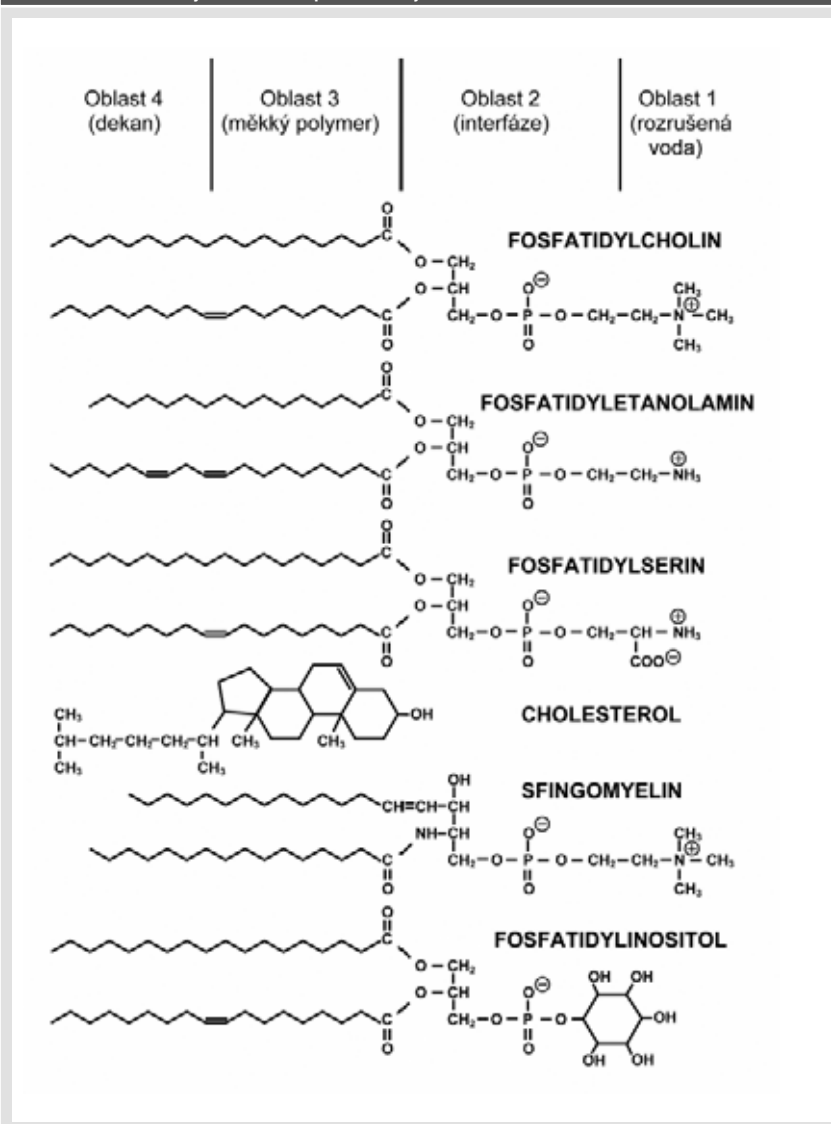
Vzhledem k nedostupnosti lidské mozkové tkáně jsou přímé interakce antidepressiv s membránovými lipidy studovány na modelových systémech: membránách izolovaných z mozků pokusných zvířat, krevních buňkách, buněčných kulturách, apod. Pro přesná měření termodynamických a vazebných parametrů antidepressiv k lipidové dvojvrstvě se nejčastěji používají modelové membrány – lipozomy. Lipozomy jsou váčky, v nichž je vodný roztok uzavřen lipidovou membránou; dají se relativně snadno připravit z izolovaných lipidů (17). Bylo ověřeno, že se jedná o vhodný model pro studium vlastností lipidové části buněčných membrán.

Na vazbě antidepressiv k lipidovým dvojvrstvám se podílejí stejné nekovalentní interakce, jako je tomu u vazeb neurotransmitter-receptor nebo substrát-enzym; jedná se o iontové (coulombické), van der Waalsovy nebo vodíkové interakce a o hydrofobní efekt. Vazba antidepressiv do lipidové dvojvrstvy je chápána jako omezení „dimenzionality“ (18), neboť se nejedná o vazbu stabilní, jako je tomu např. u receptorových specifických vazeb. Významnou úlohu v interakcích lipid-antidepressivum mají elektrostatické (coulombické) interakce, neboť jak membránové molekuly, tak antidepressiva nesou za fyziologických podmínek často náboj nebo alespoň obsahují polarizovatelné skupiny.

Pro studium elektrostatiky nabitých lipidových dvojvrstev byla použita Gouyova-Chapmanova teorie (19, 20), která umožňuje určit:

- elektrostatický potenciál v blízkosti povrchu membrány a jeho prostorový průběh
- elektroforetickou pohyblivost nabitých lipidových váčků
- koncentrace malých iontů u povrchu membrány

Obrázek 2. Model čtyř oblastí v lipidové dvojvrstvě



- adsorpci léčiv, hormonů, peptidů a proteinů na povrch membrány
- rozlíšení hydrofobního a elektrostatického příspěvku k celkové vazbě ligandu k lipidové dvojvrstvě.

Vazba mezi kladně nabitými antidepressivy a negativně nabitými membránami je zvýšena oproti vazbě k celkově elektricky neutrálním membránám. Pomocí Gouy-Chapmanovy teorie lze provést korekci na elektrostatické efekty a popsat interakci antidepressiv s membránami pomocí vazebných parametrů nebo povrchových rozdělovacích koeficientů.

V důsledku heterogenity membrány jsou v ní antidepressiva rozdělena nerovnoměrně. Zjednodušený model pro vazbu amfifilních molekul k lipidové membráně rozlišuje 4 oblasti (obrázek 2):

- oblast rozrušené vody – je tvořena molekulami vody, které reagují na přítomnost polárních skupin lipidů
- interfáze – je tvořena hlavně atomy polárních hlaviček lipidů

- měkký polymer – oblast tvořená částečně uspořádanými uhlovodíkovými řetězci a nízkým volným objemem
- dekan – oblast ve střední části lipidové dvojvrstvy charakterizovaná hustotou podobnou dekanu a velkým volným objemem.

První dvě oblasti jsou společně chápány jako rozhraní membrána-vodný roztok. Vlastnosti tohoto rozhraní jsou určující pro vazbu amfifilních molekul do membrány. Polární hlavičky fosfolipidů mohou být rozděleny do dvou oblastí:

- na záporně nabitou fosfátovou skupinu a
- na kladnou, zápornou, zwiterionickou nebo nenabitou oblast (20).

Charakteristika vazebných míst antidepressiv v lipidové dvojvrstvě

Obecně platí, že hnací silou pro vazbu amfifilních molekul do lipidové dvojvrstvy jsou van der Waalsovy interakce. Rozdíly v rozdělovacích koeficientech antidepressiv pro

lipidové membrány, jejichž povrch je celkově elektroneutrální (např. fosfatidylcholinové, fosfatidyletanolinové), nebo nese celkový záporný náboj (např. fosfatidylserinové, fosfatidylinositolové) ukazují na významnou úlohu coulombických interakcí. Např. povrchová koncentrace imipraminu (nese za fyziologických podmínek kladný náboj) určená pomocí Gouy-Chapmanovy teorie byla u povrchu membrán připravených z fosfatidylserinu asi 75krát vyšší než koncentrace volného antidepressiva ve vodě, zatímco při použití fosfatidylcholinových membrán byly tyto koncentrace prakticky stejné (8). Záporně nabitě fosfolipidy tak mohou zvyšovat lokální koncentraci antidepressiv i jiných kladně nabitých molekul u povrchu buněčných membrán a ovlivnit tak jejich specifické vazby na membránové proteiny (receptory, přenašeče, iontové kanály, enzymy).

V našich experimentech jsme zjistili, že vazba antidepressiv k lipidovým membránám je silně heterogenní a lze charakterizovat vysokoafinní a nízkoafinní vazebná místa. Vazebné konstanty antidepressiv k lipidové části buněčných membrán jsou mnohem menší, než je tomu pro receptorová vazebná místa, avšak za předpokladu, že každá receptorová molekula je obklopena řádově 10^6 lipidovými molekulami, je součin počtu lipidových molekul a jejich vazebné kapacity a vazebné konstanty blízký receptorové vazebné konstantě (21). Dále jsme zjistili, že nekovalentní vysoko-afinní vazba tricyklických antidepressiv k lipidovým membránám a podíl jednotlivých interakcí na této vazbě závisí silně na lipidovém složení membrán a na pH. Tyto výsledky podpořily hypotézu o úloze membránových lipidů a cholesterolu v mechanismech vzniku a léčby afektivních poruch, zvláště úlohu fosfatidylserinu, který specificky ovlivňuje funkce membránových receptorů, přenašečů a enzymů.

Rozdělení antidepressiv v krvi a akumulace v mozku

Antidepressiva mohou ovlivňovat funkci řady membránových proteinů podílejících se na přenosu signálu a to buď přímou interakcí s neurotransmiterovými receptory nebo přenašeči, iontovými kanály a membránovými enzymy, nebo nepřímým ovlivněním interakcí protein-protein a lipid-protein, tj. v důsledku akumulace léčiv v lipidové části buněčných membrán a tím indukovaných změn složení nebo fyzikálních vlastností lipidové dvojvrstvy (22). Navíc mohou být antidepressiva z lipidové části membrán uvolňována i dlouho po jejich vysazení (23). Poměrně málo je známo o schopnosti antidepressiv indukovat změny v obratu membránových fosfolipidů v mozku.

Po dlouhodobém podávání antidepressiv dochází k ustavení jejich koncentrace v krvi

a k jejich akumulaci v tkáních CNS. Když jsme kvantifikovali vztah mezi koncentracemi antidepressiv v krvi a v mozkové tkáni potkanů (24), zjistili jsme, že množství imipraminu a desipraminu v membránách izolovaných z erytrocytů tvoří asi 79 % z celkového množství v neporušených erythrocytech a současně je koncentrace těchto antidepressiv v mozkové tkáni téměř 15krát vyšší, než v erythrocytech a koncentrace v plazmatických membránách izolovaných z mozku je asi 11krát vyšší než v membránách z erytrocytů. Existuje přitom těsný vztah mezi koncentracemi měřenými v mozkovém homogenátu, v plazmě a v membránách z erytrocytů. Z tohoto hlediska jsou koncentrace antidepressiv v mozku určeny jak koncentracemi plazmatickými, tak koncentracemi v membránách krevních buněk, a mohou být v principu ovlivněny změnami složení nebo vlastností lipidové části buněčných membrán.

Rozdělení různých antidepressiv mezi plazmu a erytrocyty jsme měřili v periferní krvi zdravých kontrol a duševně nemocných osob. Experimenty byly provedeny v podmínkách *in vitro*, tj. ke vzorkům krve byla přidána tritiem značená antidepressiva (imipramin, desipramin, amitriptylin, nortriptylin, dothiepin, citalopram) a po inkubaci bylo měřeno jejich rozdělení mezi plazmu a erytrocyty. U nemocných i u zdravých osob byl pozorován významně vyšší poměr demetylovaných derivátů tricyklických antidepressiv v erythrocytech k jejich plazmatickým koncentracím. Měřením rozdělení antidepressiv mezi erytrocytární membrány (ghosty) a vodnou fází bylo zjištěno, že na tomto efektu se podílí jak rozdílná akumulace antidepressiv v lipidové části membrán, tak rozdílná vazba k plazmatickým proteinům. Průměrné hodnoty rozdělovacích koeficientů sledovaných antidepressiv u chronických psychiatrických pacientů bez léčby byly statisticky významně nižší ve srovnání s kontrolami. Předpokládáme, že tento jev je způsoben rozdílnou akumulací antidepressiv v buněčných membránách. Lze vyslovit hypotézu, že schopnost přestupu antidepressiv z plazmy do membrán a zpět by mohla ovlivňovat jejich terapeutické účinky a že na rozdílných poměrech koncentrací antidepressiv v plazmě a v erythrocytech se mohou podílet změny lipidového složení membrán.

Závěry

Úlohu membránových lipidů v mechanismu účinku antidepressiv se snažíme objasnit jak experimenty s modelovými membránami, tak studie s izolovanými buněčnými membránami či živými buňkami. Bylo zjištěno, že elektrostatické vlastnosti buněčných membrán mají klíčovou úlohu v ustavení rovnovážné koncentrace antidepressiva v bezprostřední blízkosti buněčných povrchů, přičemž tato koncentrace

může být řádově vyšší, než je koncentrace volného antidepressiva ve vodné fázi. V důsledku zvýšené koncentrace antidepressiv u povrchu membrány a v důsledku jejich chemických vlastností dochází k akumulaci antidepressiv v lipidové části buněčných membrán a k obsazení proteinových vazebných míst s relativně nízkou afinitou (které by podle koncentrace volného antidepressiva být obsazeny neměly). Není dosud objasněno do jaké míry se akumulace antidepressiv v blízkosti buněčných povrchů a v samotných membránách podílí na jejich terapeutických nebo vedlejších účincích. Dochází však ke změnám rotační a laterální difuze, uspořádání a vzájemných interakcí membránových molekul, což může mít vliv na transmembránový přenos signálu.

Nejvýznamnějšími modulatory elektrostatických vlastností membrán jsou fosfatidylserin a fosfatidylinositol, které jsou současně specifickými modulatory aktivity řady buněčných proteinů. Interakce antidepressiv s těmito fosfolipidy proto může ovlivnit transmembránový přenos nervového signálu. Významné je rovněž zastoupení zbytků polynenasycených mastných kyselin v molekulách membránových lipidů, které určují jak dynamické vlastnosti lipidové dvojvrstvy, tak interakce lipid-protein a mohou proto ovlivňovat interakce antidepressivum-protein. Nelze opomenout membránový cholesterol, jehož koncentrace mění mikroviskozitu membrán a ovlivňuje dostupnost proteinových vazebných míst pro neurotransmitery nebo antidepressiva. Z hlediska účinků antidepressiv je významnou úlohou cholesterolu regulace aktivity transportního proteinu pro serotonin.

Souhrnně lze říci, že membránové lipidy mohou ovlivňovat účinky antidepressiv jednak změnou dostupnosti antidepressiv pro více či méně specifická vazebná místa v membráně, jednak působením na neurotransmiterové receptory a přenašeče. Přímý vliv lipidů na účinky antidepressiv spočívá jak v řádovém zvýšení jejich koncentrace v bezprostřední blízkosti buněčného povrchu v důsledku elektrostatických vlastností membránových lipidů (výsledného záporného náboje), tak v ovlivnění vazby (akumulace) amfifilních antidepressiv v lipidové části membrán. Nepřímý vliv membránových lipidů na působení antidepressiv je dán skutečností, že aktivita řady membránových proteinů, které jsou zapojeny do přenosu nervového signálu a jsou ovlivněny antidepressivy, silně závisí na interakci s určitými fosfolipidy nebo cholesterolem. Je předmětem dalšího výzkumu jak může farmakologické nebo nutriční ovlivnění vlastností membránových lipidů zlepšit příznaky afektivních poruch nebo účinnost jejich farmakoterapie.

Podporováno grantem MSM 111100001.

Literatura

1. Manji HK. G proteins: implications for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 746–760.
2. Lachman HM, Papolos DF. A molecular model for bipolar affective disorder. *Med Hypoth* 1995; 45: 255–264.
3. Fišar Z. Biochemické hypotézy afektivních poruch. Praha, Galén 1998; 103 s.
4. Fišar Z, Jiráček R. Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie. Praha, Grada 2001; 316 s.
5. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1997; 54: 597–606.
6. Schloss P, Henn FA. New insights into the mechanisms of antidepressant therapy. *Pharmacol Ther* 2004; 102: 47–60.
7. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Second Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
8. Fišar Z, Fuksová K, Velenovská M. Binding of imipramine to phospholipid bilayers using radioligand binding assay. *Gen Physiol Biophys* 2004; 23: 77–99.
9. Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 1972; 175: 720–731.
10. Barenholz Y. Cholesterol and other membrane active sterols: from membrane evolution to "rafts". *Prog Lipid Res* 2002; 41: 1–5.
11. Mouritsen OG, Jørgensen K. Micro-, nano- and meso-scale heterogeneity of lipid bilayers and its influence on macroscopic membrane properties. *Mol Membr Biol* 1995; 12: 15–20.
12. Lee AG. Lipid-protein interactions in biological membranes: a structural perspective. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1612: 1–40.
13. Pfrieger FW. Role of cholesterol in synapse formation and function. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1610: 271–280.
14. Scanlon SM, Williams DC, Schloss P. Membrane cholesterol modulates serotonin transporter activity. *Biochemistry* 2001; 40: 10507–10513.
15. Maes M, Smith R, Christophe A, Vandoelaeghe E, Van Gastel A, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 212–221.
16. Chiu C-C, Huang S-Y, Su K-P, Lu M-L, Huang M-C, Chen C-C, Shen WW. Polyunsaturated fatty acid deficit in patients with bipolar mania. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 99–103.
17. New RRC. Preparation of liposomes. In: New RRC. (ed.) *Liposomes. A Practical Approach*. Oxford University Press 1990: 33–104.
18. Mosior M, McLaughlin S. Electrostatics and reduction of dimensionality produce apparent cooperativity when basic peptides bind to acidic lipids in membranes. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1105: 185–187.
19. Cevc G. Membrane electrostatics. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1031: 311–382.
20. Langner M, Kubica K. The electrostatics of lipid surfaces. *Chem Phys Lipids* 1999; 101: 3–35.
21. Heirwegh KPM, De Smedt H, Vermeir M. Analysis of membrane-bound acceptors. A correlation function for non-specific accumulation of poorly water-soluble hydrophobic or amphipathic ligands based on the ligand partition concept. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 701–704.
22. Toplak H, Zuehlke R, Loidl S, Hermetter A, Honegger UE, Wiesmann UN. Single and multiple desipramine exposures of cultured cells. Changes in cellular anisotropy and in lipid composition of whole cells and of plasma membranes. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 1437–1443.
23. Sikora J, Krulík R, Beitlová D, Příhoda P. Plasma levels of antidepressants after their withdrawal. *Endocrinol Exp* 1990; 24: 221–227.
24. Fišar Z, Krulík R, Fuksová K, Sikora J. Imipramine distribution among red blood cells, plasma and brain tissue. *Gen Physiol Biophys* 1996; 15: 51–64.