



# Úloha oxytocinu a vasopresinu v CNS ve vztahu k chování

**Kateřina Čermáková**

Katedra biochemie PŘF UK v Praze  
Ústav lékařské biochemie 1.LF UK v Praze,  
laboratoř biochemické neurofarmakologie

Vedoucí práce: doc. RNDr. František Novák, CSc.  
Školitel-specialista: doc. MUDr. Věra Klenerová, DrSc.

Bakalářská práce  
Praha 2008



**UNIVERZITA KARLOVA v Praze**  
Přirodovědecká fakulta  
Oborová knihovna chemie  
Albertov 6, 128 43 Praha 2  
IČO: 00216208, DIČ: CZ00216208  
UK 22

*pr.č. 90.8/08 stud  
(biochemie)*

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením školitelů a všechny použité prameny jsem řádně citovala.

V Praze dne 4. 6. 2008

Podpis:



## **Poděkování:**

Tímto bych chtěla projevít dík všem, jejichž podpora a účast mi pomohly při studiu a při sepisování této práce.

Zvláště bych chtěla poděkovat svým školitelům **doc. MUDr. Věře Klenerové, DrSc** a **prof. MUDr. Sixtovi Hynie, DrSc** za cenné rady a za odborné vedení, a **prof. RNDr. Anně Strunecké DrSc.** za trpělivost, za čas, který mi věnovala a za pomoc při přípravě této práce.

## Obsah:

<b>1.</b>	<b>Seznam zkratk</b> .....	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Úvod</b> .....	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Cíl práce</b> .....	<b>6</b>
<b>4.</b>	<b>Oxytocin a vasopresin</b> .....	<b>7</b>
4.1.	Chemická struktura a vlastnosti.....	7
4.2.	Biosyntéza a sekrece oxytocinu a vasopresinu.....	12
4.3.	Mechanismus působení oxytocinu a vasopresinu.....	13
4.3.1	Receptory spřažené s G proteiny.....	13
4.3.2.	Oxytocinový receptor.....	16
4.3.3.	Vasopresinový receptor.....	18
4.4.	Endokrinní účinky oxytocinu a vasopresinu.....	19
<b>5.</b>	<b>Vliv oxytocinu a vasopresinu na CNS</b> .....	<b>20</b>
5.1.	Centrální účinky oxytocinu.....	22
5.2.	Centrální účinky vasopresinu.....	24
<b>6.</b>	<b>Vliv oxytocinu a vasopresinu na chování</b> .....	<b>25</b>
6.1.	Sociální chování.....	25
6.1.1.	Formování partnerských svazků.....	26
6.1.2.	Agrese.....	29
6.2.	Rodičovské chování.....	31
6.2.1.	Mateřské chování.....	31
6.2.2.	Otcovské chování.....	33
6.3.	Sexuální chování.....	34
6.3.1.	Ovlivnění sexuálního chování u samic.....	35
6.3.2	Ovlivnění sexuálního chování u samců.....	37
6.3.3.	Ovlivnění sexuálního chování u člověka.....	39
<b>7.</b>	<b>Shrnutí</b> .....	<b>40</b>
<b>8.</b>	<b>Literatura</b> .....	<b>42</b>

# 1. Seznam zkratk

5-HT	serotonin
ACTH	adrenokortikotropní hormon
ADH	antidiuretický hormon
AM	amygdala
Avpr1a	typ receptoru pro AVP
Avpr1b	typ receptoru pro AVP
Avpr2	typ receptoru pro AVP
AVP	arginin-vasopresin
BNST	bed nucleus strie terminalis
CNS	centrální nervový systém
DAG	diacylglycerol
Gi	inhibiční G regulační protein
GPCRs	receptory spřažené s G regulačními proteiny
Gs	stimulační G regulační protein
HIP	hipokampus
HPA osa	hypotalamo-hypofýzo-nadledvinová osa
IP <sub>3</sub>	inositol-trifosfát
LS	locus coreuleus
LVP	lysin-vasopressin
mPVN	magnocelulární neurony paraventriculárního jádra hypotalamu
NH	neurohypofýza
NMDA	N-methyl-D-asparagová kyselina
NTS	nucleus tractus solitarii
OB	olfaktorní bulbus
OT	oxytocin
pPVN	parvocelulární neurony paraventriculárního jádra hypotalamu
PVN	paraventriculární jádro hypotalamu
SON	supraoptické jádro hypotalamu
VC	vagová centra
VP	vasopresin

## 2. Úvod

Oxytocin a vasopresin byly po řadu let od svého objevení spojovány pouze s endokrinním působením. Syntéza a studium účinků jejich specifických agonistů a antagonistů a jejich receptorů umožnily podrobnější objasnění jejich funkcí v organismu. Dnes je jisté, že působí také jako neuromodulátory a neurotransmitery v centrálním nervovém systému (CNS). Biochemické, farmakologické a transgenetické studie modelových organismů ukázaly, že mezi procesy ovlivněné centrálními účinky oxytocinu a vasopresinu patří chování. Jejich role v nervové regulaci různých druhů chování je velmi komplikovaná; vědecký výzkum však neustále přináší nové poznatky umožňující komplexnější pochopení mechanismů jednotlivých biochemických procesů, jejichž prostřednictvím se tyto hormony začleňují do řízení chování. Bylo prokázáno, že oxytocin a vasopresin mají účinky na sexuální, mateřské a sociální chování, ovlivňují kognitivní funkce, například učení a paměť, a vykazují protistresové působení (viz Klenerová a Hynie, 2002; viz Klenerová a Hynie, 2007).

V dnešní době je velmi důležité věnovat pozornost studiu účinků a působení těchto neuropeptidů na lidský organismus, protože jsou spjaty s poruchami chování a rozvojem různých onemocnění, která vyvolávají vážné zdravotní obtíže a představují reálné nebezpečí ohrožení života. Jedinci, u nichž se projevuje snížená schopnost vytvářet společenské vazby, mají výrazné problémy se začleněním do společnosti, což dramatickým způsobem snižuje kvalitu jejich života. Mezi onemocnění, se kterými jsou tyto neuropeptidy v poslední době často spojovány, patří například posttraumatická stresová porucha, některé psychické poruchy, například obsedantní kompulsivní porucha a autismus (viz Hynie a Klenerová, 2004; viz Klenerová a Hynie, 2008).

### **3. Cíl práce**

Vzhledem k významným novým poznatkům o centrální úloze oxytocinu a vasopresinu bylo cílem této bakalářské práce provést zevrubnou literární rešerši zabývající se regulační úlohou obou neuropeptidů v CNS. Zvláštní pozornost byla zaměřena na sexuální chování, rodičovské vztahy a sociální chování.

Při zpracovávání publikací a vytváření databáze použité literatury byl používán software EndNote.



## 4. Oxytocin a vasopresin

Oxytocin a vasopresin jsou biologicky aktivní látky. Jsou to signální peptidy, které endokrinním parakrinním a neurokrinním způsobem zprostředkovávají komunikaci mezi buňkami. Hrají důležitou roli v autonomním nervovém systému, v CNS i na periférii. Jejich účinky jsou širokospektrální.

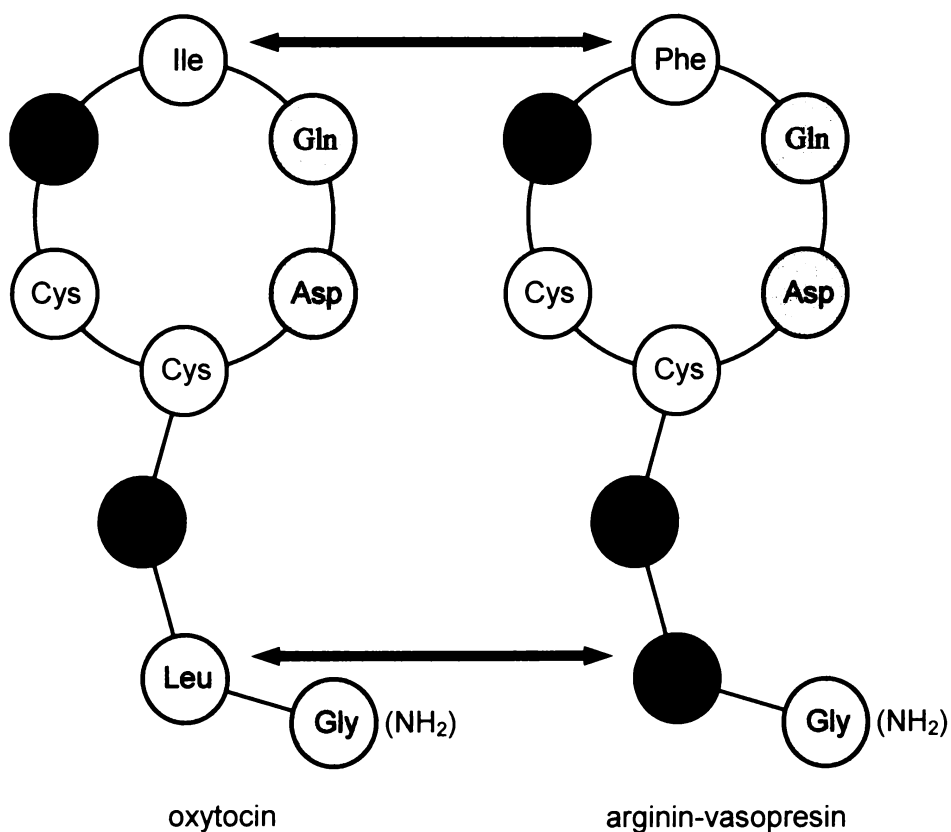
Oba tyto peptidy byly izolovány Vincentem du Vigneaudem, který rovněž popsal jejich strukturu a specifickou aktivitu (Du Vigneaud, 1955). V roce 1953 syntetizoval se svými spolupracovníky oxytocin, jako první uměle připravený peptidový hormon (Du Vigneaud et al., 1953). Za tyto objevy obdržel v roce 1955 Nobelovu cenu za chemii (Du Vigneaud, 1956).

Jsou to hormony specifické pro třídu savců; jejich analoga (například vasotocin, isotocin, mesotocin nebo glumitocin) však byla pozorována i u velkého množství nižších obratlovců (viz Hanč a Pádr, 1982). U savců můžeme rozlišit dvě strukturně odlišné formy vasopresinu: arginin-vasopresin (AVP) a lysin-vasopresin (LVP). Syntéza AVP je typická například pro hovězí dobytek, králíky, potkany a také pro člověka, LVP se vyskytuje ku příkladu u prasat a hrochů. U některých druhů byl dokonce pozorován paralelní výskyt obou forem tohoto hormonu. Tento dimorfismus je častý u placentálů; byl potvrzen například u klokanů druhu *Macropus rufus* a *Macropus eugenii* (Hurpet et al., 1980).

### 4.1. Chemická struktura a vlastnosti

Vasopresin a oxytocin jsou chemicky velmi podobné látky. Jedná se o nonapeptidy, které se svým složením liší pouze ve dvou aminokyselinách (Obr. 1; str. 8). V poloze 3 má oxytocin isoleucin a v poloze 8 leucin, zatímco vasopresin má v poloze 3 fenylalanin a v poloze 8 arginin (AVP), nebo lysin (LVP) (Du Vigneaud, 1954; viz Hanč a Pádr, 1982).

Oba hormony obsahují dva cysteinové zbytky, které se disulfidicky spojují, což vede k cyklisaci peptidového řetězce. Molekula je tedy složena z cyklického útvaru tvořeného šesti aminokyselinami a vedlejšího řetězce tvořeného třemi aminokyselinami (Obr. 2; str. 10 a Obr. 3; str. 11). Koncová aminokyselina (glycin) je u obou hormonů ve formě amidu (Du Vigneaud, 1954; viz Gimpl a Fahrenholz, 2001).



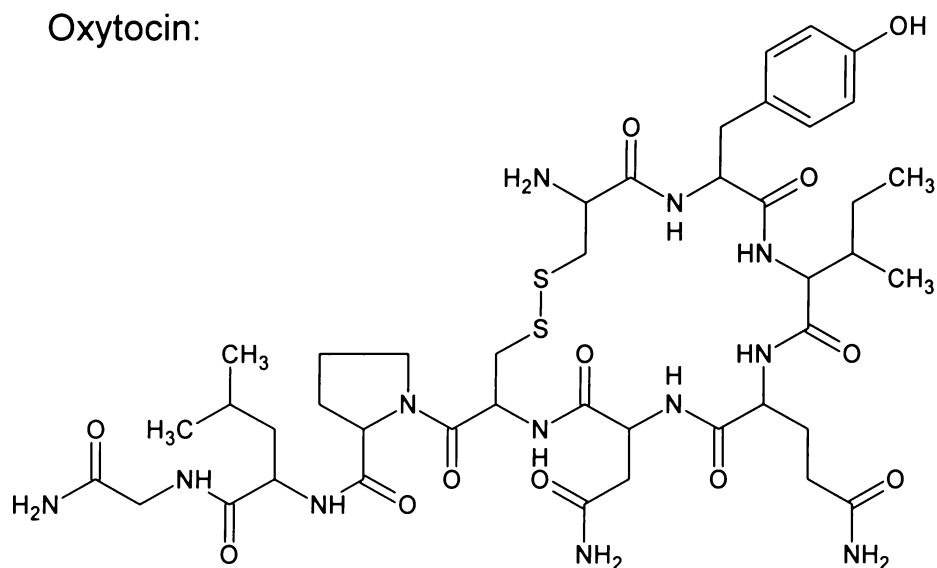
**Obr. 1 : Schématické znázornění struktury oxytocinu a AVP.** Sekvence aminokyselin těchto hormonů je velmi podobná. U AVP jsou aminokyseliny seřazeny následujícím způsobem: cystein - tyrosin - fenylalanin - glutamin - asparagin - cystein - prolin - arginin - glycin. Pořadí aminokyselin u oxytocinu je obdobné, liší se pouze v poloze 3, kde má oxytocin isoleucin a v poloze 8, kde se nachází leucin. Rozdílná sekvence aminokyselin podmiňuje jejich rozdílnou biologickou aktivitu. (Převzato z Hynie a Klenerová, 2008.)

Oxytocin i vasopresin jsou látky amorfního charakteru. Hodnota jejich isoelektrického bodu se mění v závislosti na charakteru prostředí ve kterém je určována. U oxytocinu se pohybuje v rozmezí 7,7-8,5, zatímco u vasopresinu v rozmezí 10,8-10,9. Obě látky projevují relativně vysokou resistenci vůči velkému množství proteolytických enzymů (viz Hanč a Pádr, 1982). Další charakteristiky (molekulová relativní hmotnost a sumární vzorce) těchto hormonů jsou shrnuty v Tab. 1 .

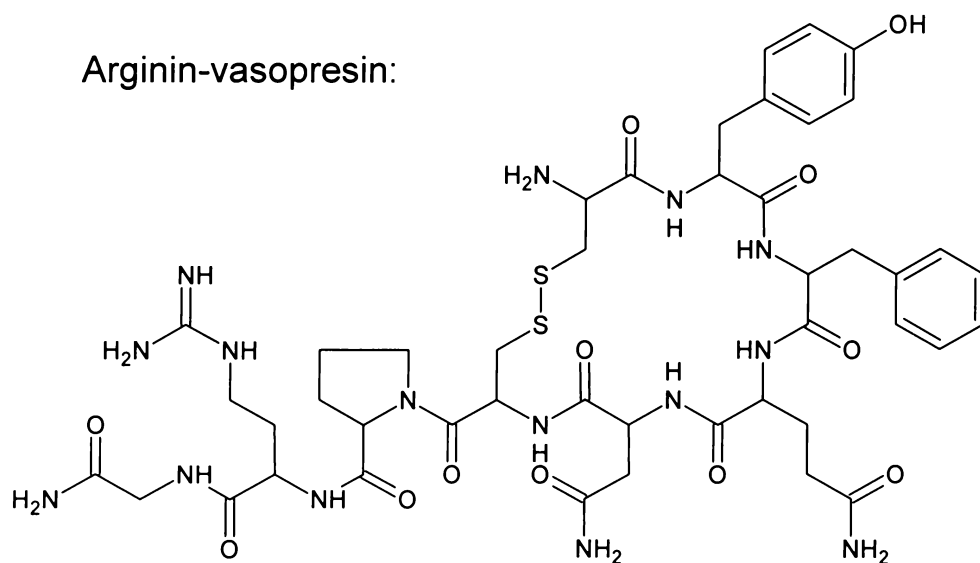
**Tab. 1: Shrnutí základních charakteristik oxytocinu, arginin-vasopresinu (AVP) a lysin-vasopresinu (LVP).** V následující tabulce jsou uvedeny sumární vzorce a molekulové relativní hmotnosti jednotlivých hormonů (viz Hanč a Pádr, 1982).

	<b>sumární vzorec</b>	<b>molekulová hmotnost</b>
<b>Oxytocin</b>	$C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$	1007,2 g.mol <sup>-1</sup>
<b>AVP</b>	$C_{42}H_{65}N_{15}O_{12}S_2$	1084,2 g.mol <sup>-1</sup>
<b>LVP</b>	$C_{46}H_{65}N_{13}O_{12}S_2$	1056,2 g.mol <sup>-1</sup>

Oxytocin:

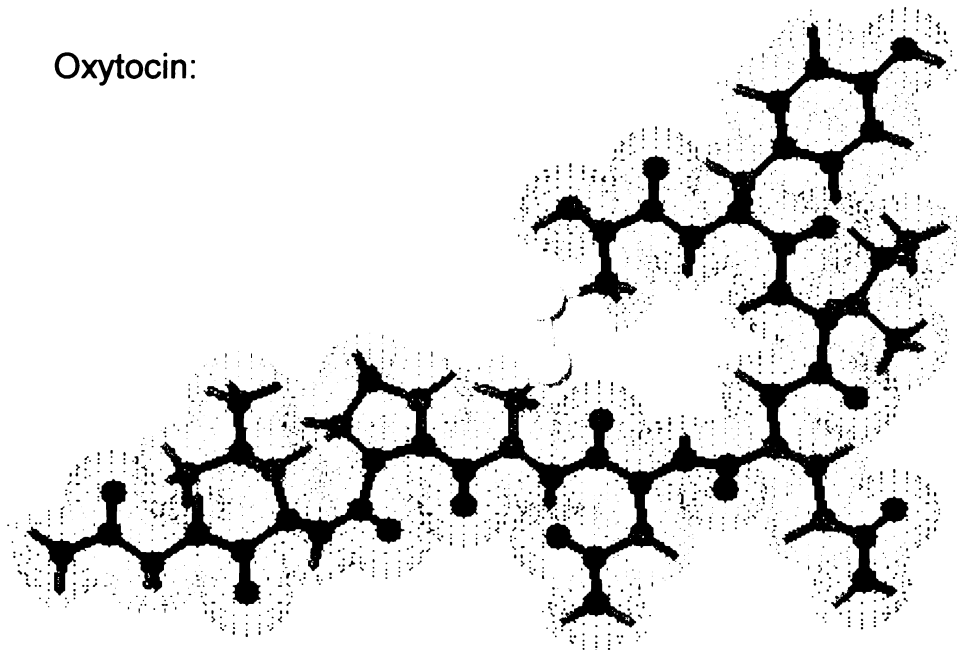


Arginin-vasopresin:

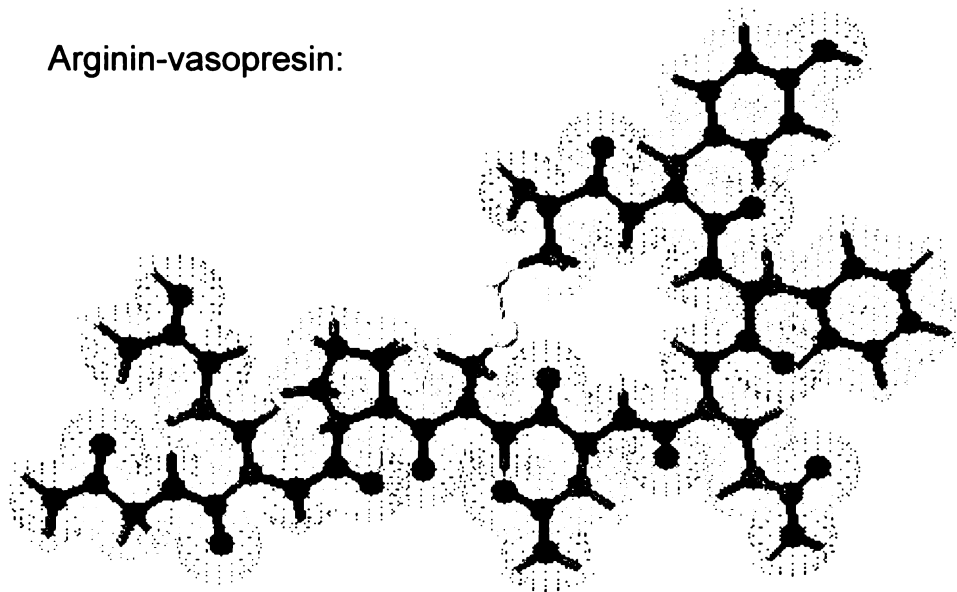


**Obr. 2: Strukturální vzorce oxytocinu a AVP.** Molekuly obou těchto hormonů obsahují cyklický útvar tvořený celkem šesti aminokyselinami, který je uzavřen díky disulfidickému můstku mezi dvěma cysteinovými zbytky, a postranní řetězec tvořený třemi aminokyselinami, z nichž koncová (glycin) je ve formě amidu.

Oxytocin:



Arginin-vasopresin:



**Obr. 3: Kuličkový model molekuly oxytocinu a molekuly AVP. Molekuly uhlíku mají tyrkysovou barvu, červeně jsou zbarvené molekuly kyslíku, modrá patří molekulám dusíku, žlutá molekulám síry a šedá molekulám vodíku.**

## 4.2. Biosyntéza a sekrece oxytocinu a vasopresinu

Oxytocin a vasopresin jsou syntetizovány jako prohormony v neuronech paraventriculárního (PVN) a supraoptického jádra (SON) hypotalamu. Genetická informace umožňující biosyntézu těchto prekursorů je uložena pomocí tří exonů. Každý z nich kóduje sekvenci jedné ze základních funkčních podjednotek prohormonu. Exon B kóduje neurofysiny, plasmatické transportní bílkoviny bohaté na disulfidické můstky, které selektivně váží oba tyto hormony. Na exonu A je lokalizován samotný hormon, signální peptidická sekvence a N-terminální variabilní úsek neurofysinu (devět aminokyselinových zbytků), a na exonu C se nachází variabilní C terminální konec neurofysinu (Bahnsen et al., 1992; viz Gimpl a Fahrenholz, 2001).

Prekursorem vasopresinu je polypeptid preproresofysin, který se skládá z peptidového řetězce obsahujícího 19 aminokyselinových zbytků, za kterým následuje vasopresin, příslušný neurofysin a glykopeptid. Prekursor oxytocinu, preprooxyfysin, je preproresofysinu velmi podobný, molekula je však menší, protože neobsahuje glykopeptid. Imunohistochemicky bylo prokázáno, že neurony syntetizující vasopresin jsou početnější v SON, zatímco neurony, které syntetizují oxytocin se ve větší míře nacházejí v PVN (Watson et al., 1983; viz Ganong, 2005).

V axonech neuronů SON a magnocelulárních neuronů PVN (mPVN) hypotalamu jsou tyto prohormony přenášeny do neurohypofýzy, kde jsou uskladňovány v sekrečních granulích. Odtud jsou díky značnému prokrvení hypofýzy snadno uvolňovány do krve, a krevním řečištěm přenášeny k cílovým buňkám. Mimoto jsou pomocí parvocelulárních neuronů PVN (pPVN) sekretovány do limbického systému, a dalších částí mozku, jako je amygdala, hipokampus, olfaktorický bulbus, bed nucleus strie terminalis (BNST), nucleus tractus solitarii, locus coeruleus a vagová centra, kam se tyto neurony projektují. Během transportu je prohormon enzymaticky rozštěpen (viz Hynie a Klenerová, 2008).

Vazba mezi hormonem a neurofysinem je zajištěna elektrostatickými interakcemi a vodíkovými můstky vzniklými především díky protonizované  $\alpha$  aminoskupině Cys-1 (pKa 6,4). Síla vazby mezi těmito molekulami je tedy mnohem vyšší v neurosekretonických granulích, kde je pH = 5,5, než v krevní plasmě o pH = 7,4 (Gimpl a Fahrenholz, 2001). Z buněk, ve kterých jsou tyto hormony skladovány, se uvolňují pomocí exocytosy. Jejich uvolňování je pulsní. Signálem pro sekreci těchto hormonů jsou změny krevního tlaku a změny osmotického tlaku na membránách buněk.

### 4.3. Mechanismus působení oxytocinu a vasopresinu

Jak již bylo výše řečeno, oxytocin a vasopresin jsou strukturně velmi podobné látky. Odlišnost v jejich aminokyselinové sekvenci podmiňuje jejich rozdílnou biologickou aktivitu. Na organismus působí prostřednictvím interakce se specifickými receptory. U obou hormonů se jedná o receptory spřažené s G regulačními proteiny.

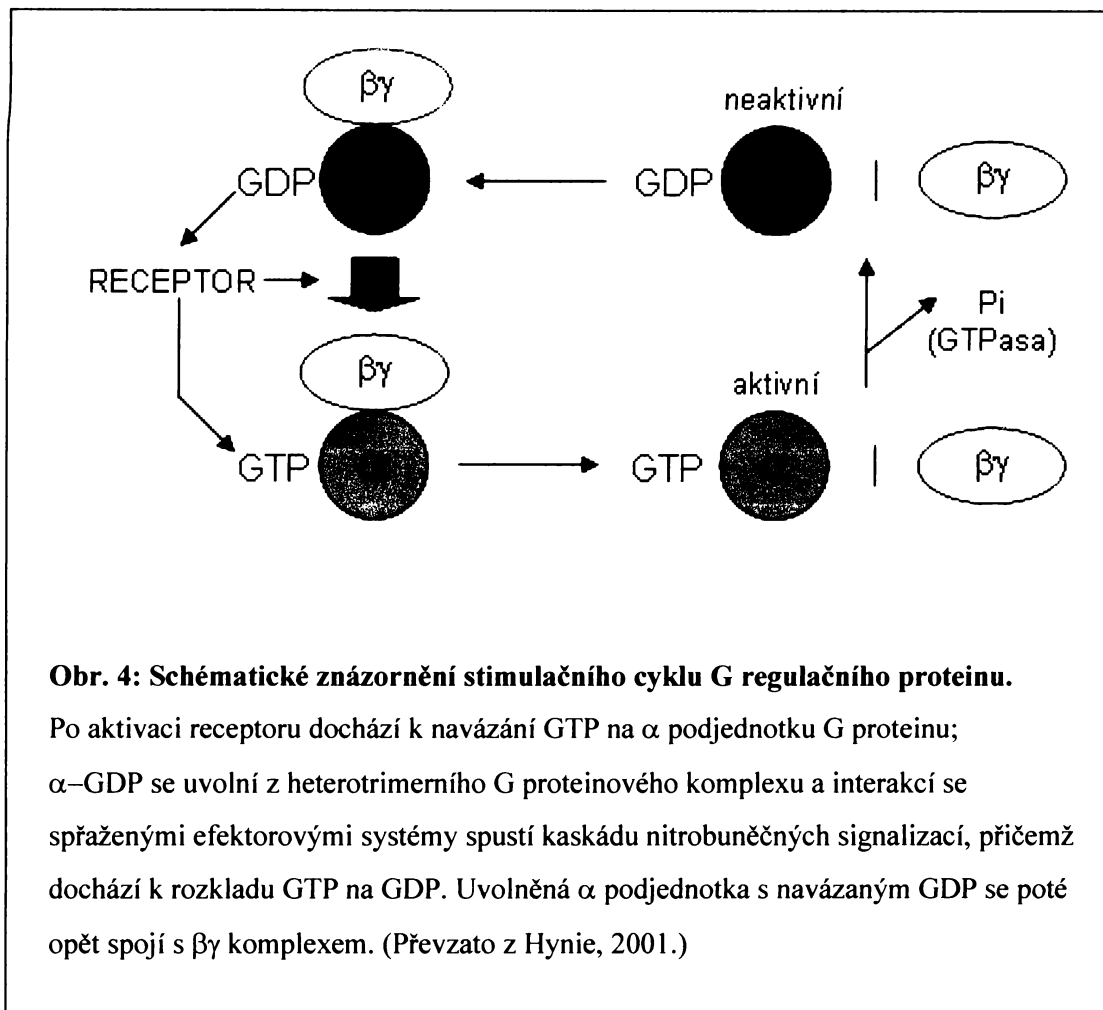
#### 4.3.1. Receptory spřažené s G proteiny

Receptory spřažené s G proteiny (GPCRs; z angl G protein coupled receptors) představují největší rodinu membránových receptorů zodpovědných za přenos signálů. Tyto receptory se vyznačují charakteristickou strukturou; obsahují sedm helikálních transmembránových domén. (Rodbell 1995; Van Durme et al., 2006; Engelhardt a Rochais, 2007). U těchto receptorů je schopnost navázat jistý ligand určena především jejich aminokyselinovým složením.

Obsazení receptoru ligandem vede k aktivaci G regulačního proteinu, který v další fázi aktivuje s ním spřažený efektorový systém. G proteiny se skládají ze tří podjednotek –  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ .  $\beta$  a  $\gamma$  podjednotky spolu vytváří komplex, který je (narozdíl od  $\alpha$  podjednotky) u většiny G proteinů funkčně shodný; odlišnosti v  $\alpha$  podjednotce pak určují typ a funkci G proteinu ( $\alpha_s$ ,  $\alpha_i$ ,  $\alpha_o$ ,  $\alpha_q$   $\alpha_j$ ). Všechny druhy  $\alpha$  podjednotek mají schopnost vázat GTP a mají GTPasovou aktivitu.

Po aktivaci receptoru dojde ke změně konformace G proteinu, vedoucí k navázání molekuly GTP na  $\alpha$  podjednotku. Ta se pak odděluje od zbylých podjednotek a interaguje se spřaženými efektorovými systémy, což vede k rozkladu GTP na GDP. Vlastní GTPasová aktivita pak iniciuje disociaci  $\alpha$  podjednotky z efektoru, čímž je umožněn její návrat do původního stavu. Uvolněná  $\alpha$  podjednotka s navázaným GDP se opět spojí s  $\beta\gamma$  komplexem, čímž je ukončen stimulační cyklus G regulačního proteinu (Obr. 4; str. 14).

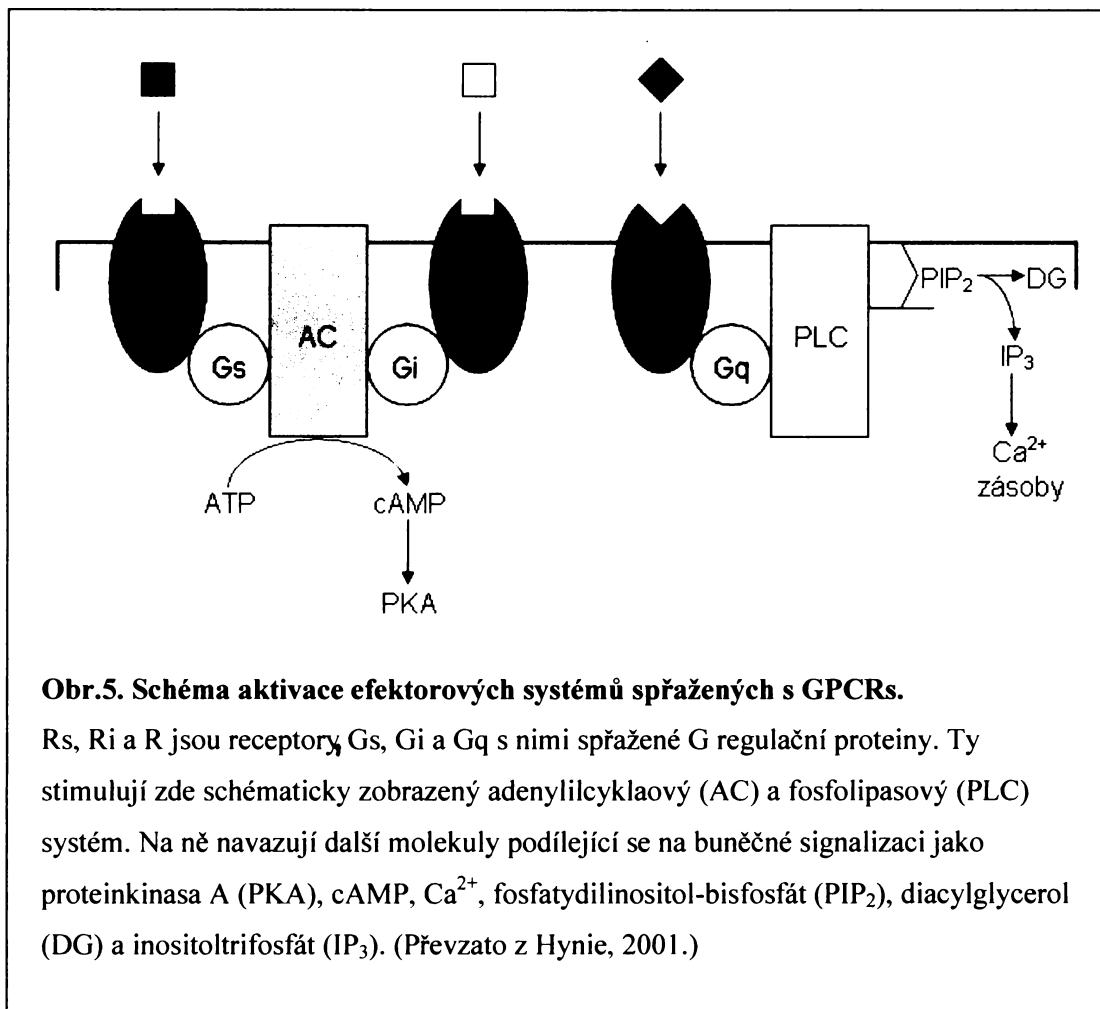
Oxytocinové a vasopresinové receptorové systémy působí prostřednictvím aktivace ( $R_s$ ;  $G_s$ ) a inhibice ( $R_i$ ;  $G_i$ ) adenylylcyklasy nebo aktivace fosfolipasy C ( $R$ ;  $G_q$ ); podílejí se na něm tedy receptor-adenylylcyklasové a receptor-fosfolipasa C komplexy (Obr. 5; str. 15).



Receptor-adenylylcyklasový komplex je nejdéle známým transdukčním systémem. Tento systém je charakteristický tím, že má dvousměrnou regulaci (aktivace a inhibice); pomocí stimulačních a inhibičních G proteinů je spřažen se stimulačními a inhibičními enzymy. Těmi jsou adenylylcyklasa, která katalyzuje tvorbu cyklického adenosin-3', 5'-monofosfátu (cAMP) z ATP a fosfodiesterasa katalyzující rozklad cAMP na AMP; tímto mechanismem je regulováno množství cAMP, který funguje jako signální molekula, tzv. druhý posel.

Cyklické AMP pak dále působí prostřednictvím cAMP-dependentní proteinkinasy A, jejíž úlohou je přenos terminálního fosfátu z molekuly ATP na serinové a threoninové zbytky specifických enzymů a jiných proteinových substrátů. To vede k ovlivnění kaskády dalších pochodů a v konečném důsledku k manifestaci charakteristického účinku.





Prostřednictvím komplexu receptor-fosfolipasa C je stimulována hydrolýza tzv. minoritních inositolových lipidů v buněčných membránách. Z těchto strukturálních elementů plasmatické membrány (hlavně fosfatidylinositol-bisfosfátu) pak vznikají dvě messengerové molekuly: inositol-trifosfát a diacylglycerol.

Primární funkcí inositol-trifosfátu je uvolňování endogenních iontů Ca<sup>2+</sup> z endoplasmatického retikula, k čemuž dochází navázáním této látky na specifické regulační receptory. Také však může být působením 5'-fosfatasy a dalších enzymů dále degradován až na inositol, nebo se může přeměnit na inositol-tetrafosfát. Obě tyto látky mají specifický vliv na mobilizaci Ca<sup>2+</sup> iontů. Nahromaděné Ca<sup>2+</sup> ionty obsazují kalmodulin (endogenní receptor pro Ca<sup>2+</sup> ionty). Aktivace kalmodulinu vede k ovlivnění celé řady procesů, mezi něž patří i stimulace systému modulujícího množství cAMP a stimulace aktivity proteinkinasy C.

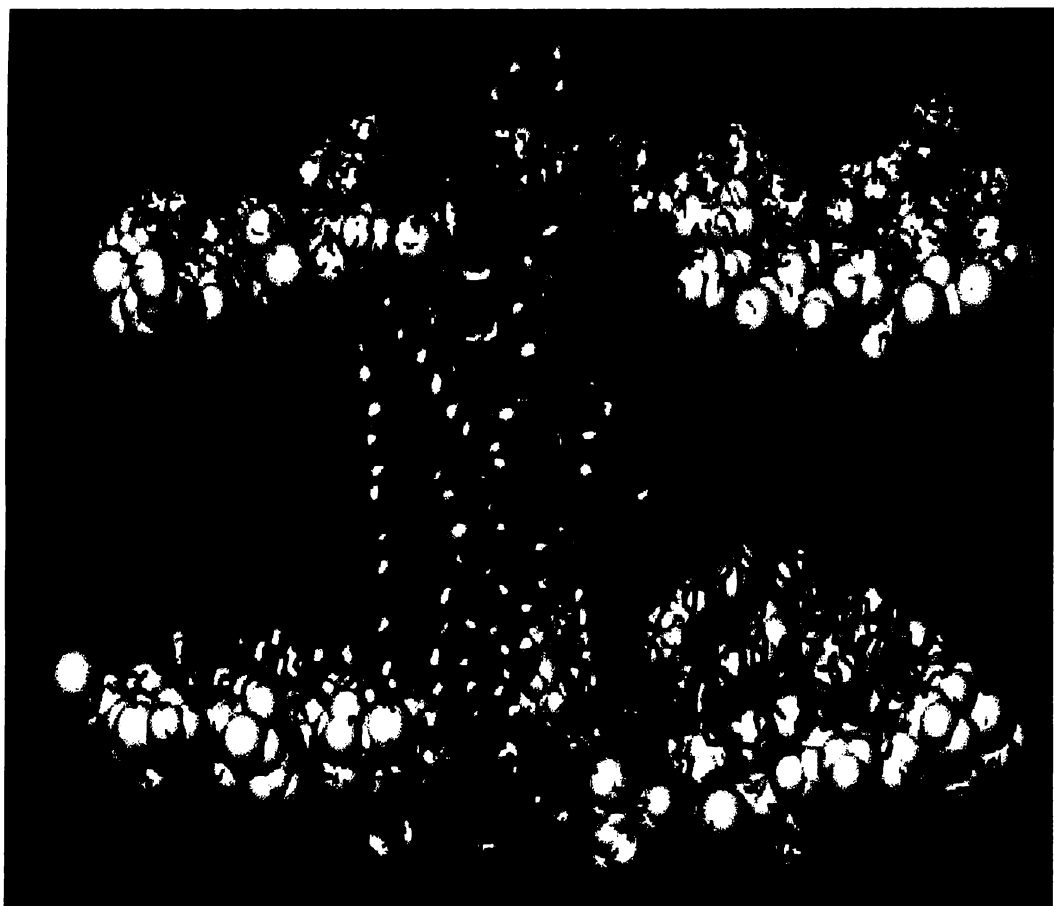
Diacylglycerol aktivuje za pomoci několika dalších kofaktorů proteinkinasu C. Obě tyto látky tedy prostřednictvím složitých regulačních mechnasmů ovlivňují fosforylační a defosforylační procesy, které dále modulují aktivitu velkého množství látek bílkovinné povahy (viz Hynie, 2001).

#### 4.3.2. Oxytocinový receptor

Receptor pro oxytocin je typickým zástupcem nejpočetnější třídy rodiny GPCR, nazývané podle rhodopsinu jako rhodopsin-like GPCRs (Obr. 8; str. 17). Oxytocinový receptor je funkčně sprzęžený s G proteinovou třídou Gq/11, která stimuluje aktivitu fosfolipasy C (viz Gimpl a Fahrenholz, 2001; Bhasin a Raghava, 2004). V některých případech však může přenos signálu zajišťovat i Gi protein, který inhibuje tvorbu cAMP (Zhou et al., 2007). Strukturně je oxytocinový receptor polypeptidický řetězec složený z 398 aminokyselin, který obsahuje sedm helikálních transmembránových domén.

U člověka je gen kódující oxytocinový receptor přítomný v genomu pouze jako jedna kopie. Gen zaujímá 17 kb a skládá se ze 3 intronů a 4 exonů. Exony 1 a 2 odpovídají nekódujícím zónám na 5' konci. Exony 3 a 4 kódují pořadí jednotlivých aminokyselin samotného oxytocinového receptoru; exon 3 kóduje sekvenci prvních 6 transmembránových domén, exon 4 pak sekvenci sedmé transmembránové domény, COOH terminální skupinu, úplnou 3' koncovou nekódující oblast a polyadenylované signální zbytky. U žádného organismu dosud nebyly nalezeny subtypy tohoto receptu; tzn. v každém organismu se pravděpodobně vyskytuje pouze jeden typ oxytocinového receptu. U ostatních organismů je struktura genu kódujícího oxytocinový receptor obdobná jako u člověka.

Regulace transkripce genu pro oxytocinový receptor vykazuje značnou mezidruhovou různorodost. Distribuce oxytocinového receptoru je druhově specifická, stejně tak jako lokální regulace jeho funkce (obzvláště pak regulace steroidními hormony). Za tkáňově specifickou expresi je odpovědná sekvence DNA odpovídající 5' nekódující oblasti genu. Přesné regulační elementy zajišťující specifitu exprese genu kódujícího oxytocinový recetor jsou stále neznámé (viz Gimpl a Fahrenholz, 2001).



**Obr. 6: Molekulární model GPCR rhodopsinového typu zasazeného v plasmatické membráně.** Do této třídy GPCRů patří i oxytocinový receptor. Strukturně je oxytocinový receptor polypeptidický řetězec složený z 398 aminokyselin, který obsahuje sedm helikálních transmembránových domén. Uvnitř oranžově znázorněného GPCR můžeme pozorovat červeně vyobrazený retinal. Hydrofobní část membránových fosfolipidů je zobrazena zeleně, hydrofilní skupiny žlutě. Modrá barva představuje vodné prostředí na obou stranách membrány. (Převzato z Weinstein, 2005.)

### 4.3.3. Vasopresinový receptor

Pro vasopresin existují tři subtypy receptorů – Avpr1a, Avpr1b a Avpr2. Zatímco Avpr1a, Avpr1b využívají adenylcyklozomový systém, jehož druhým poslem je cAMP, Avpr2 využívá fosfolipasový systém, jež jako druhé posly využívá inositoltrifosfát a diacylglycerol. Základní charakteristiky jednotlivých vasopresinových receptorů a oxytocinového receptoru se nacházejí v Tab. 2.

Diversita účinků vasopresinu souvisí nejen s jeho distribucí do cílových tkání, ale i s lokalizací jednotlivých vasopresinových receptorů. V určitých tkáních bylo pozorováno majoritní zastoupení jednotlivých druhů receptorů; jejich výskyt však není nijak striktně vymezen. Avpr1a se nachází především v játrech, ledvinách a cévním systému, Avpr1b převládá v předním laloku hypofýzy v buňkách, které syntetizují adrenokortikotropní hormon (ACTH). Avpr2 má majoritní zastoupení ve sběrných kanálcích ledvin; má rozhodující vliv na antidiuretickou funkci AVP (viz Caldwell et al., 2008; Surget a Belzung, 2008).

U většiny organismů obsahuje sekvence kódující Avpr1a a Avpr1b jeden intron, zatímco sekvence kódující Avpr2 dva introny. U člověka má gen pro receptor Avpr2 velmi podobnou strukturu jako oxytocinový receptor (tedy 3 introny a 4 exony). V lidském genomu se Avpr1a nachází na chromosomu 12, Avpr1b na chromosomu 1 a Avpr2 na chromosomu X (Frank a Landgraf, 2008).

**Tab 2. Shrnutí základních charakteristik oxytocinových a vasopresinových receptorů.** V tabulce je uveden počet aminokyselin, kterými jsou jednotlivé receptory tvořené a informace o druhu G proteinu a signálním transdukčním mechanismu, se kterým jsou spřažené.  $G_{q/11}$  ( $IP_3/DAG$ ) je receptor-fosfolipasa C komplex, který jako druhé posly využívá inositol-trifosfát a diacylglycerol;  $G_s$  (cAMP) je receptor-adenylcyklozomový komplex, jež jako druhého posla využívá cAMP.

	<b>strukturní informace (počet aminokyselin)</b>	<b>Signální transdukční mechanismus</b>
<b>oxytocinový receptor</b>	391	$G_{q/11}$ ( $IP_3/DAG$ )
<b>Avpr1a</b>	418	$G_{q/11}$ ( $IP_3/DAG$ )
<b>Avpr1b</b>	424	$G_{q/11}$ ( $IP_3/DAG$ )
<b>Avpr2</b>	371	$G_s$ (cAMP)

#### 4.4. Endokrinní účinky oxytocinu a vasopresinu

Přestože je struktura těchto dvou neurohormonů analogická a mechanismus jejich působení je také velmi podobný, mají odlišné periferní účinky. Hlavním důvodem je skutečnost, že se v molekule vasopresinu na rozdíl od molekuly oxytocinu v poloze 8 vyskytuje basický aminokyselinový zbytek. Bylo dokázáno, že nahrazení tohoto zbytku za neutrální vede u vasopresinu k výraznému zeslabení jeho charakteristických účinků (viz Hanč a Pádr, 1982).

Vasopressin neboli antidiuretický hormon (ADH) má vasokonstrikční a antidiuretické účinky. Jeho hlavní periferní funkcí je regulace zpětné resorpce vody ledvinami a tedy udržování potřebného množství vody v organismu. Ve velkých dávkách je také příčinou zvyšování krevního tlaku (působením na cévní stěny) a při uvolnění AVP do portální krve dochází k sekreci ACTH.

Oxytocin je zapojený do procesu laktace; ovlivňuje uvolňování mléka při sání kojence. Tento hormon rovněž způsobuje kontrakci hladké svaloviny dělohy a zajišťuje roztažení děložního hrdla během porodu. Na konci těhotenství dochází ke zvýšení množství oxytocinových receptorů v děloze. V posledních letech bylo dokázáno, že při vlastním porodu není oxytocin nezbytný, zatímco pro ejekci mléka je esenciální. Také ovlivňuje funkci ledvin a hospodaření s tekutinami, čímž se podílí na redukci obsahu  $\text{Na}^+$  iontů v těle (viz Ganong, 2005; viz Pocock a Richards, 2006).

## 5. Centrální účinky oxytocinu a vasopresinu

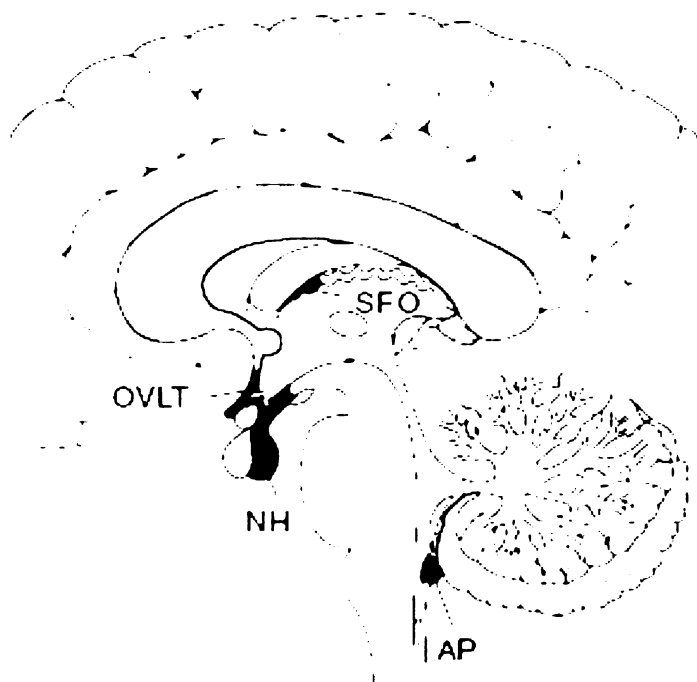
Zatímco dříve byly vasopresin a oxytocin spojovány pouze s jejich endokrinním vlivem, rozsáhlý výzkum v posledních dekáдах ukázal, že působí rovněž jako lokální neuromodulátory a neurotransmitery. Oba tyto hormony jsou přítomné v neuronech s projekcemi do mozkového kmene a páteřní míchy, a jejich receptory byly nalezeny v limbických a autonomních mozkových centrech (Merighi, 2002).

Cerebrospinální mok je od periferie oddělen hematoencefalickou bariérou, která omezuje průchod látek do mozku (viz Hynie, 2002). Výjimkou jsou čtyři oblasti v mozkovém kmeni, které jsou díky permeabilním fenestrovaným kapilárám dobře krevně zásobeny a chovají se, jako by byly vně hematoencefalické bariéry. Těmito oblastmi jsou neurohypofýza a přilehlá ventrální část hypotalamu (*eminentia intermedialis*), *area postrema*, *organum vasculosum lamina terminalis* a subfornikální orgán, které jsou také souhrnně nazývány paraventriculární orgány (Obr. 7; str. 21).

Hypotalamus a hypofýza umožňují sekreci peptidových hormonů do portálního oběhu; ostatní paraventriculární orgány obsahují receptory pro řadu různých peptidů a dalších látek a fungují jako chemorecepční zóny. V těchto oblastech dochází k interakci látek z cirkulující krve s příslušnými receptory vedoucí k vyvolání změn funkce mozku (viz Ganong, 2005; viz Pocock a Richards, 2006).

Oxytocin a vasopresin jsou uvolňovány na synapsích neurosekretorických buněk přímo do krevního oběhu. Kromě toho, že se krevním řečištěm dostávají do paraventriculárních orgánů, jak je uvedeno výše, jsou přímo sekretovány do některých částí mozku, což má za následek celou řadu rozmanitých účinků (viz Hynie a Klenerová, 2008).

Oxytocin a vasopresin působí jako neuromodulátory a neurotransmitery v CNS a specificky tak ovlivňují kardiovaskulární činnost, produkci žaludečních kyselin a gastrointestinálních hormonů, řízení cirkadiálního rytmu, termoregulaci, výšku prahu bolesti, sekreci jiných neuroendokrinních hormonů a kortikoidních hormonů a tím i mnoho dalších fyziologických funkcí.



**Obr. 7: Paraventriculární orgány.** Na tomto obrázku je vyznačena neurohypofýza (NH), area postrema (AP), organum vasculosum lamina terminalis (OVLT) a subfornikální orgán (SFO), které jsou souhrně nazývány paraventriculární orgány. Na CNS mají vliv pouze látky, které se vyskytují v cerebrospinálním moku. Ten je od periferie oddělen hematoencefalickou bariérou, která omezuje průchod látek z krve do mozku. Paraventriculární orgány jsou však dobře krevně zásobeny, proto jsou ovlivňovány látkami cirkulujícími krevním řečištěm. (Upraveno podle Ganong, 2005.)

Dalším z významných účinků těchto hormonů je protistresové působení. Také byl prokázán jejich vliv na kognitivní funkce, například na učení a paměť, a na sexuální, mateřské a sociální chování (viz Hynie a Klenerová, 2004; viz Klenerová a Hynie, 2007).

Při podávání syntetických analog těchto hormonů bylo v závislosti na studovaném druhu, způsobu podání, velikosti dávky, doby pozorování a jiných experimentálních faktorech popsáno velké množství často protichůdných psychologických a endokrinních odpovědí. Tento jev může souviset s faktem, že oxytocin a vasopresin působí na různě anatomicky vyvinutých místech (tedy na různě diversifikované buňky), což vede v konečném důsledku k indukci odlišných reakcí (Uvnas-Moberg, 1998; viz Caldwell et al., 2008).

## 5.1. Centrální účinky oxytocinu

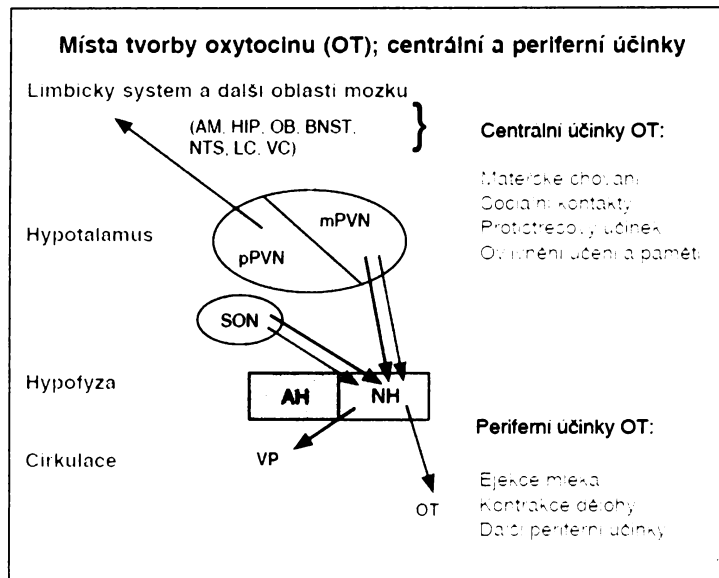
Přes vzájemnou podobnost oxytocinu a vasopresinu jsou jejich centrální účinky rozdílné. Jedním z významných příkladů jejich rozdílného vlivu je jejich působení při stresových podnětech. Účast oxytocinu při stresu byla prokázána na několika úrovních. Po stresových podnětech bylo pozorováno zvýšení hladiny oxytocinu v krvi a některých oblastech CNS, zvýšení jeho sekrece, a dále celkové zvýšení hladiny mRNA pro oxytocin. Mnoho prací uvádí, že oxytocin má antistresové účinky během laktace a je zodpovědný za antianxiosní efekt. Dalším známým účinkem stresem uvolněného oxytocinu je snížení stresem navozeného strachu. Podobně jako v periférii i v CNS jsou některé protistresové účinky zvýšeny u zvířat vystavených působení estrogenů. Bylo prokázáno, že protistresové účinky oxytocinu nelze blokovat pomocí antagonistů oxytocinu. To vedlo k vyslovení hypotézy, že na tomto procesu se může podílet dosud neidentifikovaný subtyp oxytocinového receptoru.

Dalšími procesy na jejichž regulaci se oxytocin podílí je učení a paměť. Tato oblast jeho působení však také nebyla dostatečně prozkoumána. Je jisté, že oxytocin usnadňuje vyhasínání vyhybací reakce. V kulturách neuronů redukuje aktivitu NMDA neuronů a tím ovlivňuje jeden z hlavních systémů účastnících se učení a paměti. Velmi důležitou úlohu může hrát oxytocin při procesu zapomenutí na bolesti při porodu. Také bylo prokázáno, že má významný vliv na sociální paměť; ten se však liší v závislosti na velikosti podané dávky oxytocinu.

Oxytocin se účastní regulace kardiovaskulárních funkcí; jeho vliv na tyto funkce byl zkoumán řadou studií. Injekce oxytocinu do dorsálního motorického jádra vagu redukovaly srdeční frekvenci; tento efekt byl ~~inhibován~~ podáním antagonisty oxytocinu. Dále bylo prokázáno, že u lidí i potkanů snižuje bolusové i. v. podání oxytocinu krevní tlak. Dále snižuje hladiny glukokortikoidů a zvyšuje hladiny insulinu a cholecystokininu. Při opakovaném podávání pak také způsobuje zvýšení tělesné hmotnosti, hypotermii a urychluje hojení ran. Jeho podání vede ke snížení příjmu potravy a ovlivňuje tzv. grooming (péče o tělo) (Obr. 8; str. 23).

Některé procesy podmíněné účinkem oxytocinu jsou zodpovědné za určité psychické poruchy, jako je anxiety, obsedantně kompulsivní porucha, deprese, autismus aj.; současný výzkum směřuje k terapeutickému ovlivnění těchto poruch podáváním oxytocinu, nebo některého jeho derivátu (viz Hynie a Klenerová, 2008).





**Obr 8. Schématické znázornění tvorby a vylučování oxytocinu a souhrn jeho nejdůležitějších centrálních a periferních účinků.** Oxytocin (OT) a vasopresin (VP) jsou syntetizovány ve formě prohormonů v supraoptickém jádře (SON) a magnocelulárních neuronech paraventriculárního jádra (mPVN) hypotalamu; poté jsou přenášeny do neurohypofýzy (NH), kde jsou uskladňovány v sekrečních granulích, odkud jsou uvolňovány do krve a krevním řečištěm přenášeny k cílovým buňkám. Mimoto jsou pomocí parvocelulárních neuronů paraventriculárního jádra (pPVN) sekretovány do limbického systému, a dalších částí mozku jako amygdala (AM), hipokampus (HIP), olfaktorň bulbus (OB), bed nucleus strie terminalis (BNST), nucleus tractus solitarii (NTS), locus coreuleus (LS) a vagová centra (VC), kam se tyto neurony projektují. (Převzato z Hynie a Klenerová, 2008).

## 5.2. Centrální účinky vasopresinu

Vasopresin je velmi významně zapojen do regulace stresové reakce; mezi nejčastější behaviorální projevy stresové reakce patří anxieta a deprese. AVP přítomný v laterálním septu pravděpodobně pozitivně ovlivňuje anxieta a deprese indukované chování. Existují rozsáhlé studie dokazující, že AVP hraje významnou roli v regulaci HPA osy; jejímž prostřednictvím moduluje spolu s dalšími látkami (např ACTH, kortikotropin uvolňujícím hormonem a kortikoidy) stresovou odpověď. Příčinou některých anxiolytických a antidepresivních účinků může být tedy snížení hladiny AVP. Bylo prokázáno, že na stresem podmíněném chování a poruchách se podílejí receptorové subtypy Avpr1a a Avpr1b (Landgraf, 2006).

Aplikace antagonistů a agonistů AVP ukázala, že má vasopresin svou úlohu i při procesech týkajících se učení a paměti; existuje vztah mezi AVP a sociální i nesociální pamětí. AVP je nezbytný pro formování sociální paměti a pro sociální rozpoznávání. Má například nezastupitelný vliv na schopnost rozpoznávat členy rodiny. Účinek vasopresinu na sociální rozpoznávání souvisí především s oblastí laterálního septa, do níž se projektuje velké množství vasopresin-produkujících neuronů z BNST a střední amygdaly (Frank a Landgraf, 2008).

## 6. Vliv oxytocinu a vasopresinu na chování

Funkce AVP a oxytocinu v neuronální regulaci různých druhů chování je nesmírně spletitá. Přestože jsou spolu všechny centrálně ovlivněné procesy úzce spjaté, bylo pro snazší popis a reprodukovatelnost výsledků chování rozděleno do několika ohraničených kategorií.

### 6.1. Sociální chování

Evolučně je přežití třídy savců závislé na sociálních vazbách. Rodičovská péče, kojení potomků, sociální interakce, teritoriální agrese, vytváření párových vazeb a příbuzenských vztahů a vzájemná podpora a obrana jsou charakteristickou součástí chování savců a jsou velmi důležité pro jejich vývoj. Přítomnost, či nedostatek sociální podpory může přímo ovlivnit zdraví jedince.

Sociální podpora snižuje rizika kardiovaskulárního kolapsu při vystavení organismu náhlému psychologickému stresu a je spojena i s lepší funkcí imunitního systému, zatímco sociální izolace zvyšuje riziko vzniku depresí. Z dlouhotrvajících epidemiologických studií vyplývá, že u sociálně izolovaných jedinců dochází k úmrtí v ~~ranějším~~ stádiu choroby (Berkman, 1995).

Účinky neuropeptidů na sociální chování jsou velmi různorodé. Názorným příkladem je studie prováděná na primátech druhu kotul veverkovitý (*Saimiri Sciureus*), u kterých je účinek podaného oxytocinu závislý na sociálním postavení jedince v rámci komunity. U dominantních samců došlo ke zvýšení sexuálního a agresivního chování, zatímco podřízení samci projevovali větší soudržnost. Tento rozdíl pravděpodobně souvisí s rozdílnou výškou hladiny testosteronu (viz Gimpl a Fahrenholz, 2001).

Nejnovější studie na hlodavcích ukázaly, že neurohypofyzární hormony spolu se steroidními hormony zásadním způsobem ovlivňují sociální chování. Oxytocin a vasopresin jsou nezbytné pro sociální rozpoznávání, pro vytváření náklonnosti mezi matkou a potomkem a u některých druhů savců jsou spojovány s agresivitou a příbuzenským chováním. Také regulují četné aspekty vzájemné komunikace, instinktivního chování spojeného s čichovou pamětí a mají zásadní vliv na vytváření partnerských vazeb (Nair a Young, 2006).

### 6.1.1. Formování partnerských svazků

Pro studium neurobiologického mechanismu formace sociálních vazeb je nutné zvolit vhodný modelový organismus; obvykle se provádí na hlodavcích, nejčastěji na hraboších. Na rozdíl od 95% savčích druhů jsou totiž hraboši prériovní (*Microtus ochrogaster*) monogamní a vytvářejí mezi sebou trvalé partnerské svazky.

V přírodě odmítají samci neznámé nespárené samice (virgin females) a pouze v méně než 10% případů opustí samci svoje partnerky. Pokud jeden z páru zemře, méně než 20% přeživších si najde nového druha. Přibližně 45% samců a 24% samic si v přírodě zvolí kočovný styl života; ti pak nesetrvávají s jedním partnerem. Prériovní hraboši žijí v rovných svazcích a o potomky se starají oba rodiče stejnou měrou.

Na rozdíl od prériových hrabošů, jejich blízcí příbuzní hraboši pensylvánští (*Microtus pennsylvanicus*) a hraboši horští (*Microtus montanus*) obvykle neformují partnerské preference a jsou promiskuitní (Carter et al., 1995; Nair a Young, 2006).

U samic hraboše prériového byla pozorována sociální preference samců, se kterými se pářily. Během páření dochází u samic k vaginocervikální stimulaci, která vede k aktivaci oxytocinergického systému. Tento fakt vedl k předpokladu, že je oxytocin nezbytný pro formování partnerských svazků.

Pokud byl samicím hraboše prériového před pářením intracerebroventrikulárně aplikován antagonist oxytocinu, nedošlo ke vzniku preference příslušného partnera, což potvrdilo předchozí domněnku. U samců tento efekt pozorován nebyl; obdobné účinky se u nich projevíly při podání antagonisty AVP. Ukázalo se tedy, že na vytváření párové preference u samců se podílí AVP, zatímco u samic je to oxytocin (Williams et al., 1994; Cho et al., 1999). Dále bylo zjištěno, že k formaci partnerského vztahu dochází i v případě dvou jedinců, při jejichž soužití nedošlo k páření (Winslow et al., 1993; Cho et al., 1999).

Distribuce a syntéza peptidových hormonů a imunitní odpověď na oxytocin a vasopresin je u hrabošů horských a prériových obdobná. Zároveň nebyl objeven žádný peptid, který by indukoval partnerské chování u promiskuitních hrabošů horských. To vedlo k domněnce, že neuroendokrinní rozdíl mezi monogamními a polygamními jedinci pravděpodobně vychází z lokalizace receptorových molekul; tyto závěry vedly k dalšímu zkoumání této problematiky.

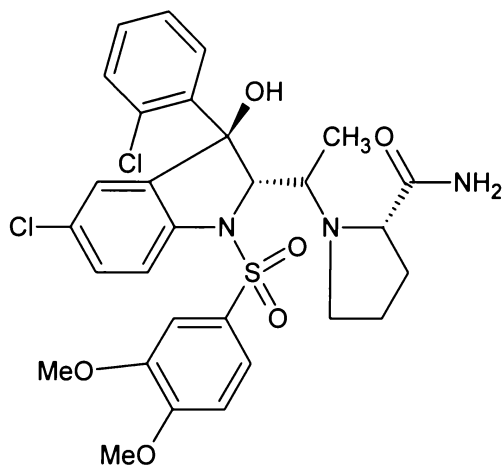
Pro detekci oxytocinových a vasopresinových receptorů se používají autoradiografické metody. Jsou to metody využívané k zobrazování struktury pevných

látek a živých tkání prostřednictvím radioaktivně značených sloučenin.

Při autoradiografickém zkoumání receptorů oxytocinu a vasopresinu se neoznačují receptory jako takové, ale ligandy, které jsou schopné se na ně specificky vázat.

Pro zobrazení oxytocinových receptorů se nejčastěji používají značené molekuly antagonistů, jež mají schopnost vázat se na ně s vysokou selektivitou, jako například atosiban (tj. 1-deamino-D-[Tyr(Et)(2),Thr(4)]ornitinasotocin) značený pomocí  $^{125}\text{I}$ . Někdy jsou používány různé deriváty samotného oxitocinu značené pomocí  $^{125}\text{I}$  a  $^{35}\text{S}$ . Pro vizualizaci vasopresinových receptorů se používá AVP a jeho deriváty (např. D-(CH<sub>2</sub>)-5-[Tyr(Me)]AVP) značené pomocí  $^{125}\text{I}$ , nebo  $^3\text{H}$ , nebo se využívají látky nepeptidového charakteru. Jejich příkladem je [3H]-SR 49059, známý také pod jménem Relcovaptan (Obr. 9; str. 27), což je velmi specifický a velmi selektivní antagonist Avpr1a (Kremarik et al., 1991).

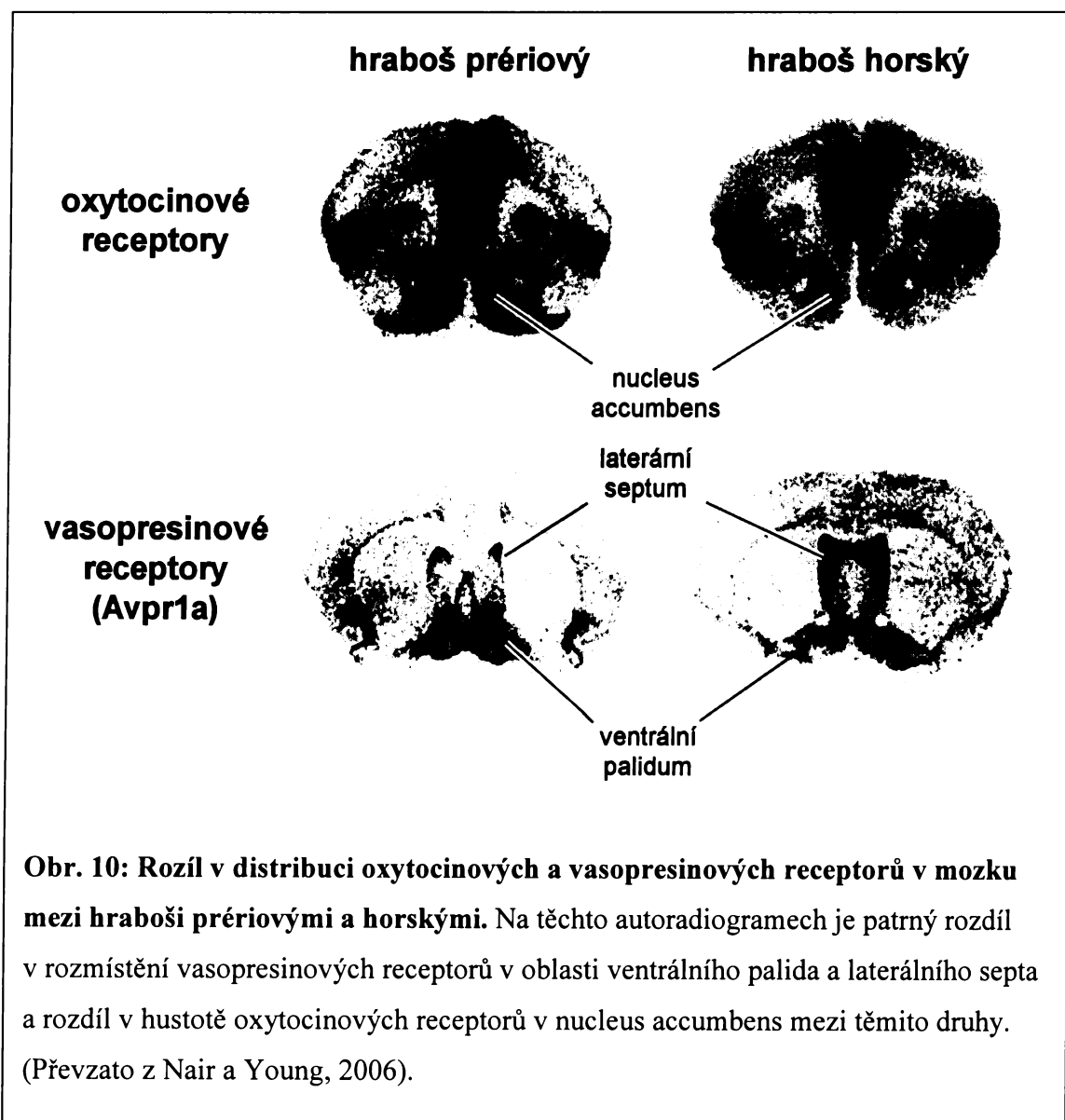
Vizualizace radioaktivně označených receptorů se provádí přiložením zkoumaného objektu na fotograficky citlivý materiál (fotografickou emulzi), nebo jiný vhodný detektor. Vlivem ionizujícího záření vznikne obraz rozložení radionuklidu, a tedy příslušných receptorů, tzv. autoradiogram.



**Obr. 9: Strukturní vzorec Relcovaptanu.** Relcovaptan je nepeptidový antagonist AVP, který je schopný vázat se velmi selektivně na Avpr1 subtyp vasopresinových receptorů. Radioaktivně označený se používá při autoradiografické lokalizaci těchto receptorů.

Na rozdíl od hrabošů horských bylo na autoradiografickém snímku mozku prériových hrabošů nalezeno velké množství oxytocinových receptorů v prelimbické kůře a v nucleus accumbens. Protože jsou tyto části mozku zahrnuty do mesolimbické dopaminové dráhy, předpokládá se že oxytocin uvolněný u samic hraboše preriového při páření aktivuje tuto dráhu, čímž dochází k vytvoření asociace mezi vnímáním samce a jeho pachu. Rozmístění receptorů pro AVP se liší hlavně v oblastech centrálního palida a laterálního septa (Obr. 10; str. 28).

Tato data naznačují, že centrální účinky AVP a oxytocinu mají zásadní vliv na vytváření partnerských svazků a že rozdílná distribuce receptorů těchto hormonů může vést k různým projevům v sociálním chování, a to i u úzce příbuzných druhů.



**Obr. 10: Rozíl v distribuci oxytocinových a vasopresinových receptorů v mozku mezi hraboši preriovými a horskými.** Na těchto autoradiogramech je patrný rozdíl v rozmístění vasopresinových receptorů v oblasti ventrálního palida a laterálního septa a rozdíl v hustotě oxytocinových receptorů v nucleus accumbens mezi těmito druhy. (Převzato z Nair a Young, 2006).

## 6.1.2. Agrese

Agrese je nedílnou součástí chování ve většině savčích společností. Je naučeným vzorcem sociálního chování a je nezbytná pro přežití jedince v přírodě. Usnadňuje mu přístup k potravě, partnerovi a obvykle evolučně souvisí s lepší fyzickou zdatností (viz Gimpl a Fahrenholz, 2001). Existuje několik odlišných druhů agrese charakteristických svými fyziologickými a behaviorálními projevy, jejichž výskyt se u člověka a u zvířat do značné míry liší. Obecně je pro většinu zvířat příznačná ofenzivní agrese, která je nějakým způsobem spojena se sociálními interakcemi (teritoriální, mateřská, predátorská), což nekoresponduje s charakteristickými projevy agrese u člověka.

U člověka je agresivní chování běžně klasifikováno jako proaktivní, nebo reaktivní. Každý z těchto typů má svou specifickou behaviorální a fyziologickou charakteristiku, která je zvláště dobře rozlišitelná v extrémních patologických případech. Proaktivní agrese je charakterizována jako hostilní a promyšlená (úkladná), a je spojená s nízkou emocionální reaktivitou a snížením citlivosti sympatického nervového systému a HPA osy. Reaktivní agrese je impulsivní a nepřátelská a projevuje se naopak vysokou emocionální reaktivitou a zvýšenou citlivostí sympatického nervového systému a HPA osy (Cervantes a Delville, 2007; viz Caldwell et al., 2008).

Existuje řada animálních modelů, které umožňují svojí behaviorální charakteristikou studium této problematiky. Druh, který byl pro demonstraci své agresivity vybrán ke studiu agresivního chování je křeček zlatý (*Mesocricetus auratus*). Dospělí samci křečka byli opakovaně testováni na ofenzivní odpovědi a podle míry projevené agresivity byli rozděleni do skupin, které pak byli pozorovány. Vysoce agresivní zvířata vykazovala vyšší hladinu serotoninu (5-HT) v několika oblastech mozku, které jsou začleněny do agresivního a impulsivního chování, a zvýšené množství AVP v hypotalamu. Tato data nasvědčují tomu, že je ofenzivní agrese u různých druhů zvířat kontrolována pomocí interakce mezi AVP a 5-HT (Cervantes a Delville, 2007).

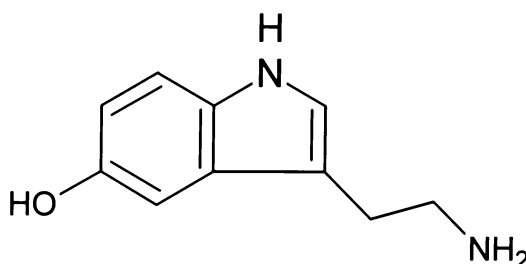
Ze studia ofenzivní agrese vzešlo několik zajímavých poznatků týkajících se vlivu distribuce vasopresinu na tento druh agresivity. Podle všeho moduluje AVP vznik mezipohlavní agrese, a také umožňuje vznik agrese, která se objevuje v závislosti na předchozí zkušenosti, a to mechanismem připomínajícím synaptické učení a epigenetickou regulaci genové exprese.

Pro agresivitu je klíčová vasopresinová projekce z BNST a střední amygdaly do koncového laterálního septa, která je závislá na androgenu. Do regulace agrese je také zapojen zadní lalok hypotalamu; Avpr1a v této oblasti vykazují významnou přizpůsobivost.

Existuje nepochybný důkaz že Avpr1a je kritický pro vývoj agrese, ačkoliv neutrální substráty, které se toho účastní dosud nebyly identifikovány.

Studiem ostatních živočišných druhů byly získány srovnatelné výsledky, existují ovšem mezidruhové rozdíly související s neuroanatomickým uspořádáním některých mozkových oblastí (viz Caldwell et al., 2008). Bylo dokázáno, že u hrabošů preriových je AVP důležité ke zvýšení agrese prosazované po vytvoření partnerského svazku. Samci žijící v páru vykazovali velkou míru agresivního chování vůči nepřibuzným jedincům a měli specificky zvýšenou c-fos aktivaci v adenohipofýze; specificky v buňkách, které obsahují velké množství AVP (Gobrogge et al., 2007).

U člověka je zvýšená agresivita též spojena s hladinou 5-HT a AVP v cerebrospinálním moku. Je tedy pravděpodobné, že tento neurotransmitter je spojený i s extrémními a patologickými typy agrese (Cervantes a Delville, 2007).



**Obr. 11: Strukturní vzorec serotoninu.** Serotonin (5-hydroxytryptamin, zkráceně 5-HT) je biologicky aktivní látka, která také působí jako neurotransmitter. Její funkce v CNS úzce souvisí s agresivním chováním. Interakce mezi AVP a 5-HT je jedním z mechanismů podílejících se na řízení agresivního chování.



## 6.2. Rodičovské chování

Péče o potomky je přírodní úkaz, který se v různě rozvinuté formě vyskytuje u všech savčích druhů. Je jedním z nejsilnějších instinktů v živočišné říši. Pozornost, ať už obou, nebo pouze jednoho z rodičů má rozhodující nezastupitelný vliv na přežití a zdravý psychický i fyzický vývoj potomků. Řada mechanismů účastnících se iniciace a regulace jak mateřského, tak otcovského chování je podmíněna právě působením neuroendokrinních hormonů.

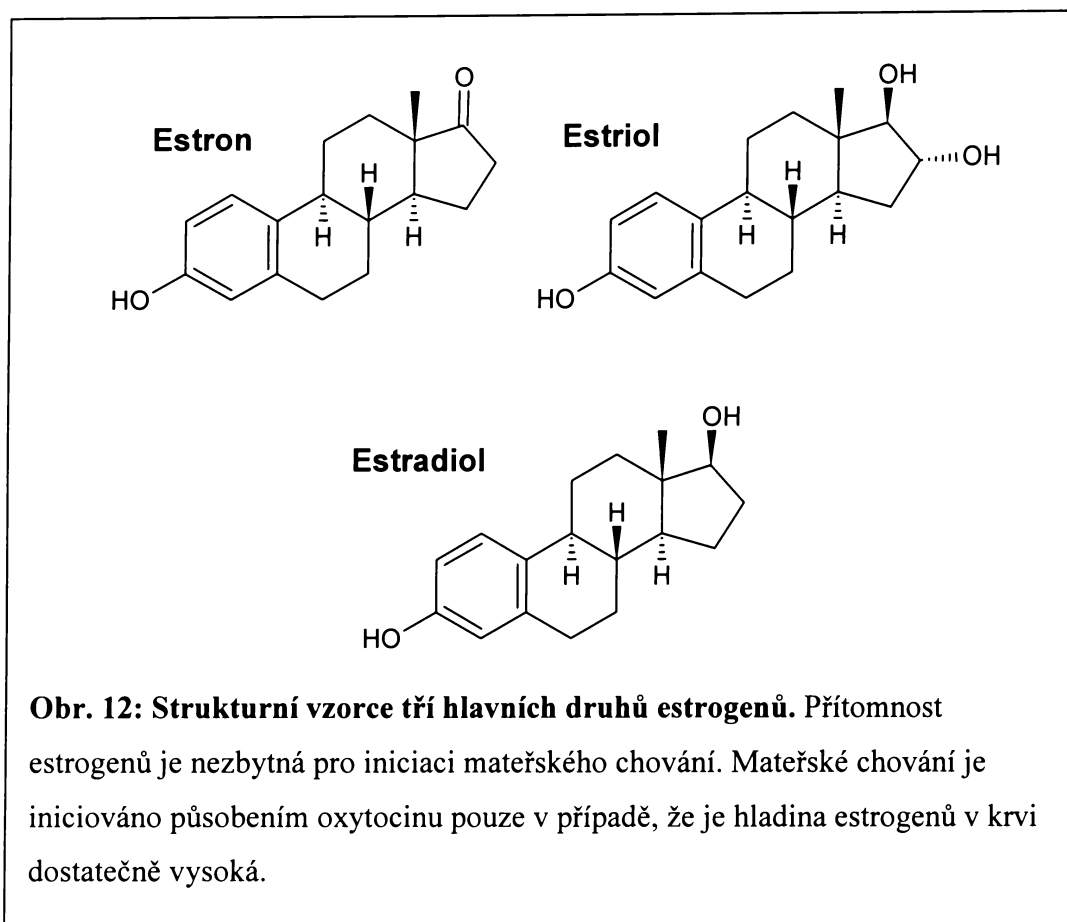
### 6.2.1. Mateřské chování

Studium vývoje mateřského chování se většinou provádí na různých druzích potkanů. Samice potkana, u nichž ještě nedošlo ke kopulaci (dále pouze nespářené samice) projevují malý zájem o cizí mláďata. Pokud se vyskytují v jejich společnosti, pak se jim většinou vyhýbají, nebo vůči nim vykazují agresivní chování, a někdy dochází dokonce i ke kanibalismu. Po porodu prvních mláďat se však v chování těchto samic objevuje dramatický posun. Bylo dokázáno, že rapidní nápor mateřského chování je z velké části důsledkem působení oxytocinu (Pedersen a Prange, 1979; Richard et al., 1991; Insel, 1992; Kendrick et al., 1997; Nelson a Panksepp, 1998). Důkazem spojitosti oxytocinu s indukcí mateřského chování je fakt, že toto chování může být vyvoláno genitální stimulací o které je známo, že aktivuje oxytocinový systém.

Na mateřské chování má pravděpodobně vliv i AVP; během pozdního těhotenství, porodu a laktace byl v některých oblastech mozku samic králíka (Caba et al., 1996) a potkana (Caldwell et al., 1987) pozorován výrazný vzrůst jeho sekrece. Dalším faktem podporujícím tuto hypotézu je to, že na rozdíl od hraboše horského dochází během laktace v mozku samic hraboše prériového ke zvýšení množství AVP mRNA (Wang et al., 2000). Jeho vliv na mateřské chování však zatím nebyl blíže specifikován.

K několika důležitým poznatkům vedlo studium prováděné na populacích nespářených samic potkana zbavených vaječnicků. Těmto samicím byl do ventricula lateralis (postranní komora) injekčně aplikován oxytocin, AVP nebo fyziologický roztok jako placebo. U žádné ze samic vystavených AVP a fyziologickému roztoku nedošlo k indukci mateřského chování, to se však objevilo u některých samic, kterým byl podáván oxytocin. Protože ani jedna ze samic, u které byl pozorován vznik mateřského chování, nebyla v období anestrů, vznikla hypotéza, podle které mají na iniciaci mateřského chování

esenciální vliv steroidní hormony, konkrétně estrogenu (Obr. 12; str. 32); tento závěr byl také ve všech doposud studovaných případech potvrzen (Pedersen a Prange, 1979).



Při subkutánním podání nitroprussidu sodného ( $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), donoru oxidu dusného (NO), dochází u potkanů k prodloužení porodu a k inhibici mateřského chování (Okere et al., 1996). Oxytocin je však schopen tyto účinky negovat. Proto je pravděpodobné, že NO interferuje s iniciací mateřského chování prostřednictvím omezení nebo blokace uvolňování oxytocinu.

Za rapidní nápor mateřského chování je podle všeho odpovědná aferentní noradrenalinová dráha olfaktorického bulbu. Působením oxytocinu dochází k její aktivaci, což má za následek ovlivnění čichových funkcí. Oxytocin pocházející z hypotalamických pPVN zde pravděpodobně vyvolává snížené zpracovávání čichových podnětů (anosmii), což koresponduje s dřívějšími poznatky a závěry, podle nichž anosmie slouží k ustavení mateřského chování (viz Gimpl a Fahrenholz, 2001; Yu et al., 1996). Během několika posledních let byl odhalen další nervové dráhy zasahující do řízení mateřského chování,

a to mediální preoptická area a BNST, odkud jsou vysílány podněty do laterálního septa (viz Hynie a Klenerová, 2008).

Podle novodobých studií se na regulaci mateřského chování podílí i otcovský genom, a to pomocí epigenetického mechanismu zvaného „genomic imprinting“, který má za následek specifickou expresi pouze jedné alely původního rodičovského genu. U myší, u jejichž otců byly „imprinted geny“ zmutovány, nebo deficitní, bylo pozorováno překvapivé zhoršení mateřského chování (Lefebvre et al., 1998; Li et al., 1999).

U lidí nebyl zatím vliv oxytocinu na mateřské chování důkladně prostudován. Existující studie však ukazují, že kojení během první hodiny po narození, když je hladina oxytocinu v krvi velmi vysoká, způsobuje vznik dlouhotrvající vazby mezi matkou a dítětem a má prospěšný vliv na zdraví potomka (viz Gimpl a Fahrenholz, 2001).

### 6.2.2. Otcovské chování

Většina výzkumů otcovského chování se soustřeďuje na monogamní druhy hlodavců a to především na hraboše prériového a křečka kalifornského (*Peromyscus californicus*). Samci hraboše prériového v porovnání samicemi exprimují větší množství AVP-imunoreaktivních vláken a neuronů v oblasti BNST, laterálního septa a laterální habenuly (Wang a De Vries, 1993; Wang et al., 1998). Všechny tyto zóny (dráhy) jsou ovlivňovány působením steroidů (Lonstein a De Vries, 1999; Lonstein et al., 2005). Po kastraci dochází v těchto mozkových oblastech ke snížení exprese AVP; také byl pozorován pokles otcovské náklonnosti.

AVP může u nespářených samců hraboše přímo ovlivňovat otcovské chování a to pokud dojde ke zvýšení koncentrace intraseptálního AVP a k poklesu množství antagonistů receptoru Avpr1a (Wang et al., 2000). Pokud jsou těmto samcům podány antagonisté oxytocinu v kombinaci s antagonisty vasopresinu, prokazatelně poklesne jejich alloparentální chování (péče o cizí potomstvo), což vede ke zvýšení intenzity útoků na cizí mládřata.

Nemonogamní samci hraboše horského a pensylvánského obvykle neprojevují žádné otcovské chování. Na rozdíl od hrabošů preriových, jejichž hypotalamická AVP mRNA byla u obou pohlaví v poporodním období zvýšena, nebyla u samic ani u samců hraboše horského pozorována žádná změna (Wang et al., 1998; Wang et al., 2000). Je však nutné poznamenat, že zvýšená hladina AVP indukuje otcovské chování i u hrabošů

pensylvánských, což se projevuje snížením agresivity nasměřované proti mláďatům a dokonce k formaci několika projevů otcovské péče.

Dalším aspektem, který může vést ke zvýšení otcovské odpovědnosti je páření. U pářících se samců hraboše pensylvánského, kterým byl podáván antagonist AVP, bylo pozorováno méně projevů rodičovského chování, než u hrabošů z kontrolní skupiny (Parker a Lee, 2001). Jak už bylo dříve zmíněno, existují mezi monogamními a polygamními druhy hrabošů rozdíly v distribuci Avpr1a receptoru, což je další z faktorů, jež se také může významně podílet na odlišné regulaci otcovského chování.

Monogamní samci křečka kalifornského (*Peromyscus californicus*) tráví mnohem více času péčí o potomstvo než samci polygamního křečka bělonohého (*Peromyscus leucopus*). Podobně jako samci hraboše prériového mají samci křečka kalifornského větší množství AVP-imunoreaktivních vláken v BNST a více Avpr1a receptorů v laterálním septu. Také jsou více agresivní vůči vetřelcům v přítomnosti mláďat (vykazují chování obdobné mateřské agresi) než samci křečka bělonohého (Bester-Meredith a Marler, 2001; viz Caldwell et al., 2008).

Studie ukázaly, že otcovské chování, agresivita k mláďatům a rozmístění AVP-imunoreaktivních vláken v BNST a SON jsou u mláďat vždy podobné jako u jejich pěstounů, ne jako u jejich pravých rodičů. Styl výchovy (agrese vůči potomkovi a projevy rodičovského chování) ovlivňuje působení AVP v BNST a hypothalamu během vývoje, čímž dochází k modulaci chování potomků (Frazier et al., 2006).

U ostatních savců (nehlodavčích) se otcovská péče vyskytuje pouze u několika málo druhů, nejvýznamněji pak u člověka a dvou druhů primátů z čeledi *Platyrrhini*. Zdejší role AVP však dosud nebyla blíže specifikována (viz Caldwell et al., 2008).

### 6.3. Sexuální chování

Tkáně, jež jsou cílem periferního působení oxytocinu (konvenčně děloha a mléčná žláza), jsou spojeny s reprodukcí. Bylo dokázáno, že obdobné účinky jako oxytocin mají i jeho homologa vyskytující se například u ryb, obojživelníků, plazů, měkkýšů a kroužkvců. Ty mají také velmi důležitou roli při kontrole reprodukčního chování. Například u plovatek bahenních (*Lymnaea stagnalis*) se nachází gen kódující Lys-konopresinový receptor pro vasopresinu podobný peptid Lys-konopresin. Tento receptor je exprimován v neuronech kontrolujících samčí sexuální chování a dále je

přítomen v chámovodu (van Kesteren et al., 1996). Spojení mezi systémy kontrolujícími uvolňování reprodukčních hormonů a sexuálním chováním jako takovým je fylogeneticky velmi dobře konzervováno.

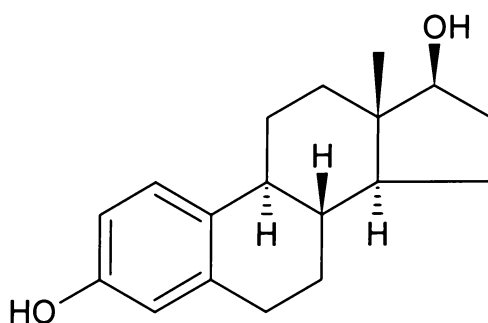
Na rozdíl od lidí může většina zvířat přivádět na svět mláďata pouze v přesně definované část roku a exprese sexuálního chování je přísně kontrolována pomocí endokrinní regulace. Samice a samci zvířat se páří pouze když vystoupí koncentrace steroidních hormonů cirkulujících v jejich těle na vhodnou hladinu, dostatečně vysokou na to, aby ovlivnily neurotransmise v mozku. Oproti tomu člověk a ostatní primáti vykazují jev zvaný „skrytá ovulace“, což také hraje významnou roli ve vývoji sociálních struktur.

### 6.3.1. Ovlivnění sexuálního chování u samic

Přes nesmírný vliv oxytocinu na sexuální chování se tímto tématem zabývá pouze malé množství studií a téměř žádná z nich není prováděna na jiném modelovém organismu, než je potkan.

U samic potkana se sexuální chování obecně dělí na perceptivní (chování spojené s vnímáním) a receptivní odpověď jako například lordóza (specifický postoj, který zaujímají samice) a je pod kontrolou steroidních hormonů. U pohlavně vyspělých samic potkana usnadňuje intracerebrální proudění oxytocinu do hypotalamu oba druhy tohoto chování. V mnoha, ale ne ve všech studiích bylo prokázáno, že pro ustavení lordózy je nezbytná přítomnost dostatečného množství progesteronu (Obr. 13; str. 36). Intenzita a délka trvání tohoto receptivního chování jsou pak rozdílně ovlivňovány v závislosti na administraci oxytocinu. Proto bylo postulováno, že oxytocin může kontrolovat rozličné aspekty lordózy. Překvapivé je, že pokud je oxytocin aplikován může i při nízkých koncentracích lordózu potlačit (Arletti a Bertolini, 1985; Caldwell et al., 1986; Schumacher et al., 1989).

Některé experimenty s antagonisty oxytocinu potvrdily, že endogenní oxytocin je nezbytný pro expresi sexuálního chování. Podání antagonistů oxytocinu do nucleus preopticus medialis před progesteronem inhibovalo sexuální vnímavost a zvýšilo odmítavost samic. Při spontánním sexuálním chování během estru zvýšil intracerebroventrikulárně aplikovaný oxytocin trvání a intenzitu lordózy, zatímco antagonist oxytocinu tento indukovaný účinek snížil.



**Obr. 13: Strukturální vzorec progesteronu.** Tento hormon zásadním způsobem moduluje vliv působení oxytocinu na sexuální chování samic. Bylo dokázáno, že je jeho přítomnost nezbytná při ustavování lordózy. Jeho vliv na samčí sexuální chování zeslabují antagonisté oxytocinu.

U samic vystavených estradiolu byla prokázána absence účinku antagonistů oxytocinu, což nasvědčuje tomu, že antagonist oxytocinu zeslabuje vliv progesteronu na samičí sexuální chování. Překvapivě se tyto behaviorální účinky antagonistů oxytocinu neobjevily okamžitě, ale vyvinuly se jen pokud byl antagonist oxytocinu podán spolu s progesteronem 4-6 hodin před testováním (Benelli et al., 1994).

O začlenění endogenního oxytocinu do exprese ženského sexuálního chování svědčí dvě rozdílná pozorování podpořená dalšími důkazy. Za prvé po sexuální aktivitě byly u samic potkana v oxytoinových neuronech okamžitě indukovány imunoreaktivní geny produkující Fos. Za druhé intrahypotalamické působení oligonukleotidů přímo proti OT-receptorové mRNA redukuje receptivní chování.

Steroidní hormony primárně podporují oxytocinem indukované uvolňování noradrenalinu ve ventromediálních jádrech hypotalamu. To nastává nejvíce pravděpodobně prostřednictvím některého z periferních mechanismů (například vaginocervikální kontrakce) a vede ke zvýšení aktivity ventromediálních hypotalamických nervových drah a k rozvoji lordosy (viz Gimpl a Fahrenholz, 2001).

Již dříve bylo prokázáno, že centrální působení AVP a antagonistů Avpr1 příslušně inhibuje, nebo stimuluje sexuální vnímavost na vnější podněty. Novodobé studie dokázaly existenci jejich vlivu na ostatní aspekty samičího proceptivního a receptivního sexuálního chování, a na snížení agresivity vůči samcům a poukázaly na možnost interakce s oxytocinovým řízením. AVP přispívá k inhibici samičího sexuálního chování

prostřednictvím interakcí, které snižují oxytocinovou stimulaci sexuálního chování. Na jeho působení mají stejně jako na působení oxytocinu zásadní vliv steroidní hormony, nicméně přesné mechanismy nebyly doposud dostatečně prostudovány (Pedersen a Boccia, 2006).

### 6.3.2. Ovlivnění sexuálního chování u samců

Samčí sexuální chování a vystupování je také nejčastěji studováno na potkanech; jsou měřeny například změny v četnosti a délky trvání erekce, sexuální vnímavosti, ejakulace a zívání (yawning).

Oxytocin byl shledán jako jeden z nejvíce účinných prostředků způsobujících indukci sexuálního chování u samců potkanů, králíků a opic (Argiolas, 1992). Nízké dávky oxytocinu podané do paraventriculárních jader, obsahujících převažující množství oxytocin produkujících neuronů projektovaných do extrahypotalamických oblastí mozku, mohou způsobovat erekci a yawning. Těmto projevům bylo zabráněno intracerebroventrikulární aplikací antagonistů oxytocinu, nebo elektrickým poškozením PVN (viz Gimpl a Fahrenholz, 2001).

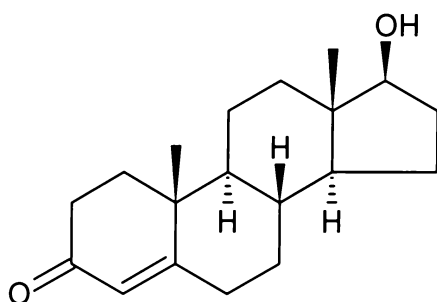
Uvolňování oxytocinu na místech vzdálených od hypotalmu (např. hipokampus, most a nebo medula oblongata) vede k usnadnění „yawningu“ pouze tehdy, pokud jsou vlákna PVN aktivována pomocí dopaminových antagonistů (amorfín, N-methyl-D-aspartát nebo samotný oxytocin). Tato aktivace je naopak antagonizována opioidními látkami, které „yawningu“ předcházejí (Argiolas, 1992).

Centrální administrace oxytocinu také prokazatelně snižuje dobu trvání dosažení ejakulace a zkracuje postejakulační interval. Tento účinek se více projevil u letitých samců a může být spojen s výškou hladiny cirkulujícího testosteronu (Obr. 14; str. 38) Amorfínem a oxytocinem indukované procesy jsou endokrinně závislé. Jsou rozličně modulovány působením pohlavních steroidních hormonů (Melis et al., 1994).

Oxytocin indukuje samčí sexuální chování pomocí aktivace NO syntasy v PVN. PVN je jedna z oblastí mozku která obsahuje NO syntasu, a NO je zároveň dobře známý mediátor ovlivňující erekci a to jak periferní, tak centrální cestou. Injekce donorů NO do PVN způsobuje erekci a to i pokud je před tím intracerebroventrikulárně aplikován antagonist oxytocinu.

K aktivaci dochází konkrétně prostřednictvím zvýšení intracelulárního  $\text{Ca}^{2+}$  a stimulací  $\text{Ca}^{2+}$ /kalmodulin dependentní NO syntasy, což bylo dokázáno podáním konotoxinu, blokátoru N-typu napětově řízených vápníkových kanálů, do PVN (Argiolas, 1992; Melis a Argiolas, 1997). Tato stimulace je provázena zvýšením produkce NO, která může způsobit aktivaci pPVN, projektovaných do extrahypotalamických oblastí mozku jako hipokampus či mícha, a kontrolovat tak mužské sexuální chování.

Ne všechny centrální účinky oxytocinu mají vliv na regulaci sexuálního chování. Centrálně injikovaný oxytocin může prodlužovat postejakulační periodu. To je v souladu s hypotézou, že také může hrát roli v sexuálním přesycení. Oxytocinové imunoreaktivní neurony pPVN jsou též projektovány do pohlavně dimorfních motorických jader v dolní části páteřní míchy které inervují musculus bulbospongiosus. Tento sval je odpovědný za penisové reflexy a bylo postulováno, že tato dráha je zodpovědná za integraci těchto reflexů spolu s ostatními projevy samčího kopulačního chování, které je pod kontrolou hypotalamu (Ackerman et al., 1997).



**Obr. 14: Strukturní vzorec testosteronu.** Tento hormon se pravděpodobně podílí na modulaci vlivu neuropeptidů na sexuální chování samců. Podávání AVP a jejich derivátů samcům s vysokou hladinou testosteronu v krvi vede k výraznému zvýšení jejich sexuálního a agresivního chování. Při podání oxytocinu byl naopak pozorováno snížení sexuálních aktivit.



### 6.3.3. Ovlivnění sexuálního chování u člověka

Je dobře zdokumentováno, že u mužů i u žen stoupá hladina cirkulujícího oxytocinu během sexuální stimulace a vrcholí během orgasmu (Carmichael et al., 1987; Carter, 1992). Měřením koncentrace plasmatického oxytocinu a AVP bylo u mužů zjištěno, že na rozdíl od koncentrace oxytocinu, se během sexuálního vybuzení a ejakulace koncentrace AVP prokazatelně zvýšila. Hladina plasmatického oxytocinu při ejakulaci asi pětinásobně vzrostla a během 30 minut klesla zpět na původní hodnotu, zatímco AVP se vrátilo na původní koncentraci už v čase ejakulace a poté zůstala jeho hladina stabilní. U mužů, kteří byli během masturbace pod vlivem opioidních antagonistů (naloxon) se objevila snížená sekrece oxytocinu, stupeň vybuzení i orgasmus (Murphy et al., 1987).

U žen byla nejvyšší koncentrace oxytocinu naměřena také při nebo těsně po orgasmu. Intenzita muskulární kontrakce je u mužů i u žen úzce spojena s hladinou oxytocinu v plasmě. Z toho vyplývá, že některé účinky oxytocinu mohou být spojeny s jeho schopností vyvolat kontrakce hladkého svalstva v pánevní oblasti. Zvýšená intenzita sexuálního vybuzení byla u žen pozorována i po intranasální aplikaci oxytocinu, ovšem pouze v případě, že tato žena denně užívala perorálně dávku kontraceptiv obsahujících estrogen a progesteron, což může být důsledek přímého účinku na reprodukční orgány nebo zvýšené citlivosti senzoryckých nervů (Anderson-Hunt a Dennerstein, 1994).

Mimo svých periferních účinků na reprodukční orgány může tedy oxytocin způsobit zvýšení citlivosti cerebrálních neuronů odpovědných za kognitivní pocity při orgasmu a může tak sloužit jako fyziologický substrát sexuálního chování i výkonu u zvířat i u lidí.

## 7. Shrnutí

Na základě studia odborné vědecké literatury jsem učinila několik závěrů týkajících se působení oxytocinu a vasopresinu jako neuromodulátorů a neurotransmiterů v CNS a jejich vlivu na sociální chování, vývoj partnerských vztahů a rodičovského chování.

1. Centrální účinky arginin-vasopresin a oxytocinu mají zásadní vliv na vytváření partnerských svazků. Rozsáhlé studie na hlodavcích především druhu *Microtus* ukázaly, že rozdíly v chování pozorované mezi monogamními a polygamními jedinci pravděpodobně vycházejí z lokalizace receptorových molekul. Na rozdíl od hrabošů horských bylo u prériových hrabošů nalezeno velké množství oxytocinových receptorů v prelimbické kůře a v nucleus accumbens. Rozmístění receptorů pro arginin-vasopresin se liší hlavně v oblastech ventrálního palida a laterálního septa. Rozdílná distribuce receptorů těchto hormonů může tedy vést k různým projevům v sociálním chování a to i u úzce příbuzných druhů.
2. Animální modely ukazují na to, že arginin-vasopresin moduluje vznik mezipohlavní agrese. Významnou roli má lokalizace vasopresinového receptoru Avpr1 v některých oblastech CNS.
3. Ve vývoji mateřského chování má patrně klíčovou roli oxytocin. Během pozdního těhotenství, porodu a laktace byl v některých oblastech mozku samic králíka a potkana pozorován rovněž výrazný vzrůst sekrece AVP, avšak jeho role není dosud dostatečně prozkoumána.
4. Zvýšená hladina AVP indukuje otcovské chování u hrabošů, zatímco antagonisté oxytocinu v kombinaci s antagonisty vasopresinu jejich otcovské chování prokazatelně snižují a indukují zvýšenou agresivitu vůči cizím mláďatům.
5. Oxytocin je nezbytný pro expresi sexuálního chování u samic i u samců potkana. Centrální působení AVP a antagonistů Avpr1 inhibuje do jisté míry působení oxytocinu, avšak snižuje agresivitu samic vůči samcům.

Poznatky týkající se této problematiky jsou díky novým biochemickým a molekulárně biologickým metodám a přístupům neustále prohlubovány, což napomáhá dotvářet komplexnější představu o interakcích ve složitých neuronálních sítích, které ovlivňují vytváření sociálních vztahů, sexuální chování i péči o potomstvo. Role oxytocinu a vasopresinu budou i nadále studovány, protože se nabízí mnoho možností jejich aplikací při terapii některých psychických poruch.

## 8. Literatura

- [1] **Ackerman AE, Lange GM, Clemens LG.** Effects of paraventricular lesions on sex behavior and seminal emission in male rats. *Physiol Behav* (1997); 63(1):49-53.
- [2] **Anderson-Hunt M, Dennerstein L.** Increased female sexual response after oxytocin. *BMJ* (1994); 309(6959):929.
- [3] **Argiolas A.** Oxytocin stimulation of penile erection. Pharmacology, site, and mechanism of action. *Ann N Y Acad Sci* (1992); 652:194-203.
- [4] **Arletti R, Bertolini A.** Oxytocin stimulates lordosis behavior in female rats. *Neuropeptides* (1985); 6(3):247-253.
- [5] **Bahnsen U, Oosting P, Swaab DF, Nahke P, Richter D, Schmale H.** A missense mutation in the vasopressin-neurophysin precursor gene cosegregates with human autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *EMBO J* (1992); 11(1):19-23.
- [6] **Benelli A, Poggioli R, Luppi P, Ruini L, Bertolini A, Arletti R.** Oxytocin enhances, and oxytocin antagonism decreases, sexual receptivity in intact female rats. *Neuropeptides* (1994); 27(4):245-250.
- [7] **Berkman LF.** The role of social relations in health promotion. *Psychosom Med* (1995); 57(3):245-254.
- [8] **Bester-Meredith JK, Marler CA.** Vasopressin and aggression in cross-fostered California mice (*Peromyscus californicus*) and white-footed mice (*Peromyscus leucopus*). *Horm Behav* (2001); 40(1):51-64.
- [9] **Bhasin M, Raghava GP.** GPCRpred: an SVM-based method for prediction of families and subfamilies of G protein coupled receptors. *Nucleic Acids Res* (2004); 32(Web Server issue):W383-389.

- [10] **Caba M, Silver R, Gonzalez-Mariscal G, Jimenez A, Beyer C.** Oxytocin and vasopressin immunoreactivity in rabbit hypothalamus during estrus, late pregnancy, and postpartum. *Brain Res (1996); 720(1-2):7-16.*
- [11] **Caldwell HK, Lee H-J, Macbeth AH, Young Iii WS.** Vasopressin: Behavioral roles of an "original" neuropeptide. *Prog Neurobiol (2008); 84(1):1-24.*
- [12] **Caldwell JD, Prange AJ, Jr., Pedersen CA.** Oxytocin facilitates the sexual receptivity of estrogen-treated female rats. *Neuropeptides (1986); 7(2):175-189.*
- [13] **Caldwell JD, Greer ER, Johnson MF, Prange AJ, Jr., Pedersen CA.** Oxytocin and vasopressin immunoreactivity in hypothalamic and extrahypothalamic sites in late pregnant and postpartum rats. *Neuroendocrinology (1987); 46(1):39-47.*
- [14] **Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM.** Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J Clin Endocrinol Metab (1987); 64(1):27-31.*
- [15] **Carter CS.** Oxytocin and sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev (1992); 16(2):131-144.*
- [16] **Carter CS, DeVries AC, Getz LL.** Physiological substrates of mammalian monogamy: the prairie vole model. *Neurosci Biobehav Rev (1995); 19(2):303-314.*
- [17] **Cervantes MC, Delville Y.** Individual differences in offensive aggression in golden hamsters: a model of reactive and impulsive aggression? *Neuroscience (2007); 150(3):511-521.*
- [18] **Du Vigneaud V.** Hormones of the posterior pituitary gland: oxytocin and vasopressin. *Harvey Lect (1954); 50:1-26.*

- [19] **Du Vigneaud V.** Oxytocin, the principal oxytocic hormone of the posterior pituitary gland: its isolation, structure, and synthesis. *Experientia* (1955); (Suppl 2):9-26.
- [20] **Du Vigneaud V.** Trail of sulfur research: from insulin to oxytocin. *Science* (1956); 123(3205):967-974.
- [21] **Du Vigneaud V, Ressler C, Trippett S.** The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem* (1953); 205(2):949-957.
- [22] **Engelhardt S, Rochais F.** G proteins: more than transducers of receptor-generated signals? *Circ Res* (2007); 100(8):1109-1111.
- [23] **Frank E, Landgraf R.** The vasopressin system—from antidiuresis to psychopathology. *Eur J Pharmacol* (2008); 583(2-3):226-42.
- [24] **Frazier CR, Trainor BC, Cravens CJ, Whitney TK, Marler CA.** Paternal behavior influences development of aggression and vasopressin expression in male California mouse offspring. *Horm Behav* (2006); 50(5):699-707.
- [25] **Ganong WF.** Přehled lékařské fyziologie. *Praha; Galén* (2005).
- [26] **Gimpl G, Fahrenholz F.** The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* (2001); 81(2):629-683.
- [27] **Gobrogge KL, Liu Y, Jia X, Wang Z.** Anterior hypothalamic neural activation and neurochemical associations with aggression in pair-bonded male prairie voles. *J Comp Neurol* (2007); 502(6):1109-1122.
- [28] **Hanč O, Pádr Z.** Hormony; Úvod do jejich chemie a biologie. *Praha; Academia, ČSAV* (1982).

- [29] **Hurpet D, Chauvet M-T, Chauvet J, Acher R.** Identification of lysine vasopressin in two Australian marsupials, the red kangaroo and the tammar. *Biochem Biophys Res Commun* (1980); 95(4):1585-1590.
- [30] **Hynie S.** Farmakologie v kostce. *Praha; Triton* (2001).
- [31] **Hynie S.** Speciální farmakologie. díl VI. Hormony a vitaminy. *Praha; Karolinum* (2002).
- [32] **Hynie S, Klenerová V.** Neurobiologie posttraumatické stresové poruchy. *Psychiatrie* (2004); 8 (suppl. 2):32-35.
- [33] **Hynie S, Klenerová V.** Centrální regulační úloha oxytocinu. *Psychiatrie* (2008); 12(suppl. 2):4-10.
- [34] **Cho MM, DeVries AC, Williams JR, Carter CS.** The effects of oxytocin and vasopressin on partner preferences in male and female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behav Neurosci* (1999); 113(5):1071-1079.
- [35] **Insel TR.** Oxytocin--a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology* (1992); 17(1):3-35.
- [36] **Kremarik P, Freund-Mercier MJ, Stoeckel ME.** Autoradiographic Detection of Oxytocin- and Vasopressin-Binding Sites in Various Subnuclei of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis in the Rat. Effects of Functional and Experimental Sexual Steroid Variations. *J Neuroendocrinol* (1991); 3(6):689-698.
- [37] **Kendrick KM, Da Costa AP, Broad KD, Ohkura S, Guevara R, Levy F, et al.** Neural control of maternal behaviour and olfactory recognition of offspring. *Brain Res Bull* (1997); 44(4):383-395.

- [38] **Klenerová V, Hynie S.** Stres, paměť a návykové látky - účastníci se mechanismy. *Psychiatrie (2002); 6(suppl. 3):21-27.*
- [39] **Klenerová V, Hynie S.** Existuje vztah mezi stresem, pamětí a silnými emocemi, jako jsou obavy a strach? *Čs fyziol (2007); 56(3):97-104.*
- [40] **Klenerová V, Hynie S.** Neurobiologie autismu. *Psychiatrie (2008); 12(suppl. 2):11-16.*
- [41] **Landgraf R.** The involvement of the vasopressin system in stress-related disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets, 2006. 5(2):167-79.*
- [42] **Lefebvre L, Viville S, Barton SC, Ishino F, Keverne EB, Surani MA.** Abnormal maternal behaviour and growth retardation associated with loss of the imprinted gene Mest. *Nat Genet (1998); 20(2):163-169.*
- [43] **Li L, Keverne EB, Aparicio SA, Ishino F, Barton SC, Surani MA.** Regulation of maternal behavior and offspring growth by paternally expressed Peg3. *Science (1999); 284(5412):330-333.*
- [44] **Lonstein JS, De Vries GJ.** Sex differences in the parental behaviour of adult virgin prairie voles: independence from gonadal hormones and vasopressin. *J Neuroendocrinol (1999); 11(6):441-449.*
- [45] **Lonstein JS, Rood BD, De Vries GJ.** Unexpected effects of perinatal gonadal hormone manipulations on sexual differentiation of the extrahypothalamic arginine-vasopressin system in prairie voles. *Endocrinology (2005); 146(3):1559-1567.*
- [46] **Melis MR, Argiolas A.** Role of central nitric oxide in the control of penile erection and yawning. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry (1997); 21(6):899-922.*



- [47] **Melis MR, Mauri A, Argiolas A.** Apomorphine-and oxytocin-induced penile erection and yawning in intact and castrated male rats: effect of sexual steroids. *Neuroendocrinology* (1994); 59(4):349-354.
- [48] **Merighi A.** Costorage and coexistence of neuropeptides in the mammalian CNS. *Prog Neurobiol* (2002); 66(3):161-190.
- [49] **Murphy MR, Seckl JR, Burton S, Checkley SA, Lightman SL.** Changes in oxytocin and vasopressin secretion during sexual activity in men. *J Clin Endocrinol Metab* (1987); 65(4):738-741.
- [50] **Nair HP, Young LJ.** Vasopressin and pair-bond formation: genes to brain to behavior. *Physiology (Bethesda)* (2006); 21:146-152.
- [51] **Nelson EE, Panksepp J.** Brain substrates of infant-mother attachment: contributions of opioids, oxytocin, and norepinephrine. *Neurosci Biobehav Rev* (1998); 22(3):437-452.
- [52] **Okere CO, Higuchi T, Kaba H, Russell JA, Okutani F, Takahashi S, et al.** Nitric oxide prolongs parturition and inhibits maternal behavior in rats. *Neuroreport* (1996); 7(10):1695-1699.
- [53] **Parker KJ, Lee TM.** Central vasopressin administration regulates the onset of facultative paternal behavior in *Microtus pennsylvanicus* (meadow voles). *Horm Behav* (2001); 39(4):285-294.
- [54] **Pedersen CA, Prange AJ, Jr.** Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1979); 76(12):6661-6665.
- [55] **Pedersen CA, Boccia ML.** Vasopressin interactions with oxytocin in the control of female sexual behavior. *Neuroscience* (2006); 139(3):843-851.

- [56] **Pocock G, Richards CD.** Human Physiology. The Basis of Medicine. *Great Britain; Oxford University Press (2006).*
- [57] **Richard P, Moos F, Freund-Mercier MJ.** Central effects of oxytocin. *Physiol Rev (1991); 71(2):331-370.*
- [58] **Rodbell M.** Nobel Lecture. Signal transduction: evolution of an idea. *Biosci Rep (1995); 15(3):117-133.*
- [59] **Schumacher M, Coirini H, Frankfurt M, McEwen BS.** Localized actions of progesterone in hypothalamus involve oxytocin. *Proc Natl Acad Sci U S A (1989); 86(17):6798-6801.*
- [60] **Surget A, Belzung C.** Involvement of vasopressin in affective disorders. *Eur J Pharmacol (2008); 583(2-3):340-349.*
- [61] **Uvnas-Moberg K.** Antistress Pattern Induced by Oxytocin. *News Physiol Sci (1998); 13:22-25.*
- [62] **Van Durme J, Horn F, Costagliola S, Vriend G, Vassart G.** GRIS: glycoprotein-hormone receptor information system. *Mol Endocrinology (2006); 20(9):2247-2255.*
- [63] **van Kesteren RE, Tensen CP, Smit AB, van Minnen J, Kolakowski LF, Meyerhof W, et al.** Co-evolution of ligand-receptor pairs in the vasopressin/oxytocin superfamily of bioactive peptides. *J Biol Chem (1996); 271(7):3619-3626.*
- [64] **Wang Z, De Vries GJ.** Testosterone effects on paternal behavior and vasopressin immunoreactive projections in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Brain Res (1993); 631(1):156-160.*

- [65] **Wang Z, Young LJ, De Vries GJ, Insel TR.** Voles and vasopressin: a review of molecular, cellular, and behavioral studies of pair bonding and paternal behaviors. *Prog Brain Res* (1998); 119:483-499.
- [66] **Wang ZX, Liu Y, Young LJ, Insel TR.** Hypothalamic vasopressin gene expression increases in both males and females postpartum in a biparental rodent. *J Neuroendocrinol* (2000); 12(2):111-120.
- [67] **Watson SJ, Khachaturian H, Seidah NG, Chretien M, Zimmerman E, Nilaver G, et al.** Immunocytochemistry of the C-terminal peptide of propressophysin (CPP): Relationship to vasopressin, oxytocin and neurophysin. *Neuropeptides* (1983); 3(5):321-336.
- [68] **Weinstein H.** Hallucinogen actions on 5-HT receptors reveal distinct mechanisms of activation and signaling by G protein-coupled receptors. *AAPS J* (2005); 7(4):E871-884.
- [69] **Williams JR, Insel TR, Harbaugh CR, Carter CS.** Oxytocin administered centrally facilitates formation of a partner preference in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *J Neuroendocrinol* (1994); 6(3):247-250.
- [70] **Winslow JT, Hastings N, Carter CS, Harbaugh CR, Insel TR.** A role for central vasopressin in pair bonding in monogamous prairie voles. *Nature* (1993); 365(6446):545-548.
- [71] **Yu GZ, Kaba H, Okutani F, Takahashi S, Higuchi T.** The olfactory bulb: a critical site of action for oxytocin in the induction of maternal behaviour in the rat. *Neuroscience* (1996); 72(4):1083-1088.
- [72] **Zhou XB, Lutz S, Steffens F, Korth M, Wieland T.** Oxytocin receptors differentially signal via Gq and Gi proteins in pregnant and nonpregnant rat uterine myocytes: implications for myometrial contractility. *Mol Endocrinol* (2007); 21(3):740-752.

Svoluji k zapůjčení této práce pro studijní účely a prosím, aby byla řádně vedena evidence vypůjčovatelů.

<b>Jméno a příjmení</b>	<b>Adresa</b>	<b>Číslo OP</b>	<b>Datum vypůjčení</b>	<b>Poznámka</b>