

Receptory a další specifické vazby

Na povrchu buněk (cytoplasmatické membráně) se nacházejí specializované bílkovinné struktury, které mají na sobě vazebná místa, na něž se mohou navázat chemické látky. Další podobné struktury se nacházejí uvnitř buněk, ty mohou být aktivovány látkami s menší molekulou, schopnými projít cytoplasmatickou membránou. Vazbou látky na receptor dojde ke spuštění nějaké chemické reakce, která zajistí odpověď buňky na aktivaci receptoru. Nejčastěji je to realizováno spuštěním syntézy tzv. "druhého posla", chemické látky, která přeneše informaci o aktivaci receptoru ke strukturám uvnitř buňky.

Látka a receptor mají vůči sobě podobný prostorový vztah jako klíč a zámek. Důležitý je přitom pouze tvar té části molekuly, která přichází do kontaktu z receptorem. Protože podrobná struktura receptorů a jim odpovídajících látek má limit daný velikostí atomů, z nichž jsou vazebná místa sestavena, je počet možných prostorových útvarů, které mohou být využity k aktivaci receptoru v zásadě konečný, jako je konečný počet tvarů u patentních klíčů. Z analogie s klíčem a zámek můžeme vyvodit i další situace, které mohou reálně u receptorů nastat:

1. Klíč se dá zasunout do zámku, ale není možné jím odemknout. V takovém případě dojde k zablokování receptoru (vratnému nebo nevratnému) a receptor následně není aktivován (nebo ne obvyklým způsobem).
2. Klíč k zámku sice přesně nesedí, ale s trochou kvedlání a kroucení jím přece odemkneme (v případě interakce molekul to "kvedlání" obstarají neustálé drobné deformace způsobené nárazy dalších molekul, případně tepelný pohyb látky i receptoru).

Třetí jev na receptorech se už analogií s klíči a zámky obtížněji:

3. Různé látky. lišící se drobnými obměnami téže molekulární struktury, mají k témuž receptoru různou afinitu: ochotu se na něj vázat. Můžeme ji vyjádřit v procentech aktivity nějaké standardní látky, která je běžně známá a dobře dostupná (a má i další vhodné vlastnosti, např. je chemicky stabilní, takže pokusy nejsou ovlivněny jejím spontánním rozkladem).

Kombinací uvedených tří jevů mohou nastat následující situace:

1. Látka receptor normálně aktivuje a po čase se z něj uvolní (to je zpravidla fyziologický stav)
2. Látka receptor aktivuje a neuvolní se z něj (ani spontánně, ani přítomností jiných látek). Taková látka naopak bude mít tendenci vytlačovat látky sub 1 a vytvářet zvýšenou reakci. Fungují tak některé vysoce účinné léky, ale především řada jedů (například nervové plyny).
3. Látka se na receptor normálně váže, ale neaktivuje ho. Taková látka sníží účinky látek sub1. Mezi ní a normálními aktivátory receptoru dochází ke kompetitivní inhibici (kdy aktivita buněčných receptorů závisí na tom, kolik jsme této látky podali). Tímto mechanismem působí řada léků, spíše s mírnějšími účinky. Např. při otravě vláknici červenou se postupuje tak, že pacientovi podáváme atropin do rozšiřování chorobně zúžených zorniček. (Vedle vypumpování žaludku a počátečních partií tenkého střeva, ovšem.) Tím elegantně řešíme problém, kdy jednak nevíme, kolik té houby pacient snědl, ani kolik v té houbě bylo jedu.
4. Látka se na receptor váže s vysokou afinitou, ale neaktivuje ho. Dochází k nevratné inhibici receptoru, což při podání většího množství podobné látky vede k totálnímu výpadku funkce, aktivované příslušným receptorem. Uvedené látky opět patří mezi vysoce účinné léky nebo smrtící jedy. Příkladem může být šípový jed jihoamerických indiánů curare, blokuje receptory na nervosvalové ploténce (a tím vyvolává obrnu dýchacích svalů a smrt udušením, jehož syntetické analogy se užívají v moderní chirurgii k navození hluboké myorelaxace (téměř úplného ochabnutí svalstva) jednak při některých typech operací, jednak při léčbě elektrošoky v psychiatrii (dýchání je zajišťováno přístrojově).

Pro uvedené vztahy má zásadní význam vnější tvar látky, která přichází do kontaktu s receptorem, popř. prostorové rozložení chemických skupin, které se mohou vázat na receptor. V některých případech jsme schopni vytvořit uměle látky, které se váží na receptory intenzivněji než její přirozená "předloha" (např. náhradou skupiny -OH v molekule atomem chloru nebo fluoru). Takové syntetické analogy mohou být navíc v organismu stabilnější, protože selhávají mechanismy zajišťující jejich přirozený rozklad. Jsou známy i případy, kdy analog nemusí mít přesně stejnou chemickou strukturu. Asi nejmarkantnější je příklad mykotoxinu zearalenonu, který má strukturu jednoduchého cyklu, ale jeho molekula má velmi podobnou prostorovou konfiguraci jako steroidy ze skupiny estrogenů (ženské pohlavní hormony, vylučované zrajícím Graafovým folikulem).

Důležitým důsledkem výše zmíněné konečnosti počtu možných prostorových uspořádání látek schopných vázat se na receptory (a také vazebných míst na molekulách receptoru) je skutečnost, že mezi látkami takto reagujícími může být zkřížený účinek. Asi nejznámějším příkladem jsou antihistaminika, jejichž vedlejším a nežádoucím účinkem je působení na receptory v mozku, vyvolávající ospalost a snížení reakční rychlosti.

Na druhé straně i receptory na buňkách stejného typu, ale v různých orgánech, se mohou mírně lišit, takže některými léky můžeme vyvolat např. spasmus či naopak relaxaci hladkého svalstva jen v určitém orgánu /skupině orgánů a hladké svalstvo při terapeutické hladině léku v organismu nebude ovlivněno buď vůbec nebo jen zanedbatelně (takže léky roztahující průdušky při astmatickém záchvatu nebo léky snižující krevní tlak roztažením hladkého svalstva ve stěnách cév příliš neovlivní třeba hladké svalstvo ve střevě).

V případě některých skupin receptorů je znám podrobněji mechanismus jejich účinku.

Receptory typu iontových kanálů procházejí skrze cytoplasmatickou membránu. Po navázání příslušné regulující látky změny svou prostorovou konfiguraci takovým způsobem, že mezi jejich stavebními jednotkami vznikne otvor dostatečně velký pro průchod jednotlivých iontů (např. receptory pro acetylcholin v postsynaptické membráně). Jiné receptory naopak specificky zvyšují neprůchodnost membrány pro ionty a zvyšují polarizaci (např. receptory pro GABA - kyselinu gamaaminomáselnou).

Výše zmíněný mechanismus "druhého posla" lze demonstrovat na receptorech využívajících adenylcyklázu. Část receptoru, pronikající skrze cytoplasmatickou membránu na vnější povrch buňky, je aktivována, nejčastěji molekulou odpovídajícího hormonu. Opačná část receptoru, která je na vnitřní straně membrány po tomto podnětu aktivuje G-protein, který po své aktivaci uvede do aktivní formy enzym adenylcyklázu. Ten katalyzuje přeměnu ATP na cyklický adenosin monofosfát (cAMP). Jeho zvýšená hladina vede k nastartování některých enzymatických reakcí uvnitř buňky, zodpovědných za odpověď buňky na hormon. Důležité je, že pokud je regulační látka (nejčastěji hormon, jako glukagon, adrenalin, antidiuretický hormon) navázána na receptoru, běží neustále syntéza cAMP, takže jedna jediná molekula hormonu může vyvolat produkci velkého množství molekul látky, zodpovídající za další regulační pochody uvnitř buňky. Jiné receptory mohou podobným mechanismem měnit hladinu iontů Ca^{2+} uvnitř některých částí buňky. Inzulin zase aktivuje jiný typ enzymu.

Intracelulární receptory reagují na látky schopné proniknout skrze lipidovou dvojvrstvu na povrchu buněk. To je charakteristické pro steroidní hormony a hormony štítné žlázy. Aktivace receptorů působí až v jádře, kde dojde k odblokování některých úseků DNA v genetickém aparátu buňky a následně k produkci odpovídajících bílkovin buňkou.

V některých případech označujeme jako receptory i takové struktury na povrchu buněk, na něž se může vázat něco nežádoucího. Přitom může jít skutečně o receptory (ovšem se zcela jinou funkcí), ale může jít o zcela jiné povrchové struktury. Tou nežádoucí vazbou je třeba navázání viru na povrch buňky, vedoucí k jejímu napadení a následnému zničení. Přesnější verze věty, jakou občas nacházíme v učebnicích biologie: "... virus se naváže na receptor na povrchu buňky ..." by byla: "... virus využije jako receptor vhodnou strukturu na povrchu buňky ...".

Velmi podobná situace jako u vazby látek na receptory je v případě vazby na protilátky imunitního systému. Protilátky jsou velké bílkovinné molekuly s vazebným místem, na které se může specificky navázat nějaká látka (zpravidla organismu cizí a v něm nežádoucí), kterou označujeme jako antigen. Tato látka může být malá, kdy vazba vypadá velmi podobně jako ve výše uvedených případech, může jít ale o tělísko větších rozměrů (i např. buňku), nesoucí na svém povrchu antigen, na který se protilátka vyváže. Vyvázání antigenu na protilátku za normálních okolností vede k usnadnění jeho odstranění z těla, v některých případech vazba protilátek na antigeny viru nebo bakterie vede k jejich destrukci. Jsou ovšem viry a bakterie, které vazbu protilátky na svém povrchu přežijí a tvorba protilátek proti nim má pouze diagnostický význam (asi nejznámější příklad jsou anti HIV protilátky, které původce AIDS neusmrtí, ale informují nás o tom, že jejich nosič je schopen infekci dál šířit).

Reakce antigen - protilátka se velice často užívají v diagnostice ke stanovení některých látek, nacházejících se v biologických vzorcích ve stopovém množství. Ve zvlášť příznivých případech jsou tyto metody schopny nalézt pouhé desítky molekul sledované látky ve zkumavce. Protože protilátky se vytvářejí normálně jen vůči látkám s větší molekulou, je nutno látky s malou molekulou navázat na vhodný nosič (bílkovina, polysacharid, něco jiného), který u zvířete vyvolá v komplexu s látkou imunitní odezvu. Získané protilátky pak zpravidla reagují již s látkou jako takovou. Je ovšem nutno si uvědomit, že vazbou na nosič se část molekuly látky znepřístupní, takže receptorová část protilátky bude schopna reakce jen s tou její částí, která byla přístupná imunitnímu systému. Takže protilátky získané různým způsobem mohou mít různé zkřížené reakce.

Nejčastěji používané imunologické metody, RIA a ELISA, jsou popsány na [mých stránkách o mykotoxinech.](#)