

Hormony, neurotransmitery. Obecné mechanismy účinku.

© Biochemický ústav LF MU 2013 (E.T.)

Komunikace mezi buňkami. Obecné mechanismy účinku hormonů a neurotransmiterů.

Typy signálních molekul v neurohumorálních regulacích:

Působek	Zdroj
HORMONY	vylučované endokrinními žlázami, rozptýlenými žlázovými buňkami, ikosanoidy mnoha jinými typy buněk
NEUROHORMONY	vylučované neurony do krevního oběhu
NEUROTRANSMITERY	vylučované na synaptických zakončeních
CYTOKINY, RŮSTOVÉ FAKTORY, IKOSANOIDY	Vylučovány mnoha typy buněk, zpravidla ne z endokrinních žláz

Účinky signálních molekul

Název účinku	Charakter účinku
endokrinní	Působek je přenášen krví na cílovou buňku, která je většinou vzdálena od místa vzniku. Typicky hormony
parakrinní	Působek je secernován do bezprostředního okolí buňky (lokální mediátory). Působkem jsou ovlivněny jen buňky v nejbližším okolí.
autokrinní	Buňka secernuje působek a je současně cílem. Rysy jsou obdobné parakrinnímu působení.

Hormony

vs.

Neurotransmitery

Působí prostřednictvím
receptorů

Často shodné struktury

(noradrenalin jako
neurotransmitter i hormon)

Vznik v endokrinní
buňce

Transport krví

Působení na cílové
tkáně

Vznik v nervové
buňce

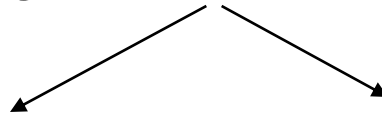
Působení z buňky na
buňku na synapsích

Transdukce signálu

Jak buňka převezme informaci nesenou chemickým signálem?



Reakce signální molekuly s receptorem



Membránové receptory

**Hormony i
neurotransmitery**

Proteiny a menší signální molekuly (peptidy, aminokyseliny, biogenní aminy, ikosanoidy)

Intracelulární receptory

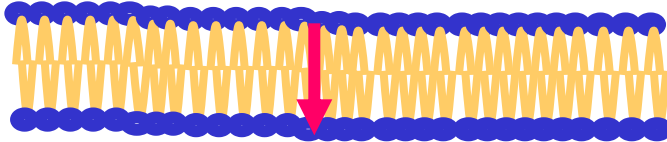
Pouze hormony

Nepolární signální molekuly
(steroidy, jodtyroniny, retinoáty)

Membránové a intracelulární receptory

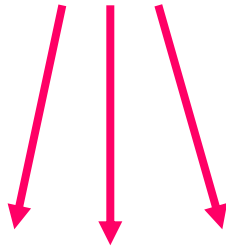
Polární signální molekula

Membránový receptor



Transdukce signálu

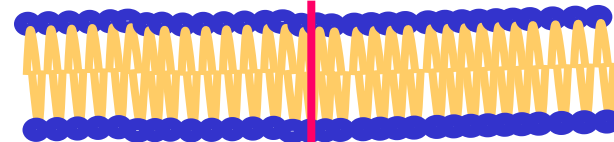
Amplifikace



Biologická odpověď
(rychlý účinek, může
být následován i
účinkem pozdějším)

Nepolární signální molekula

Přenos signální molekuly přes membránu



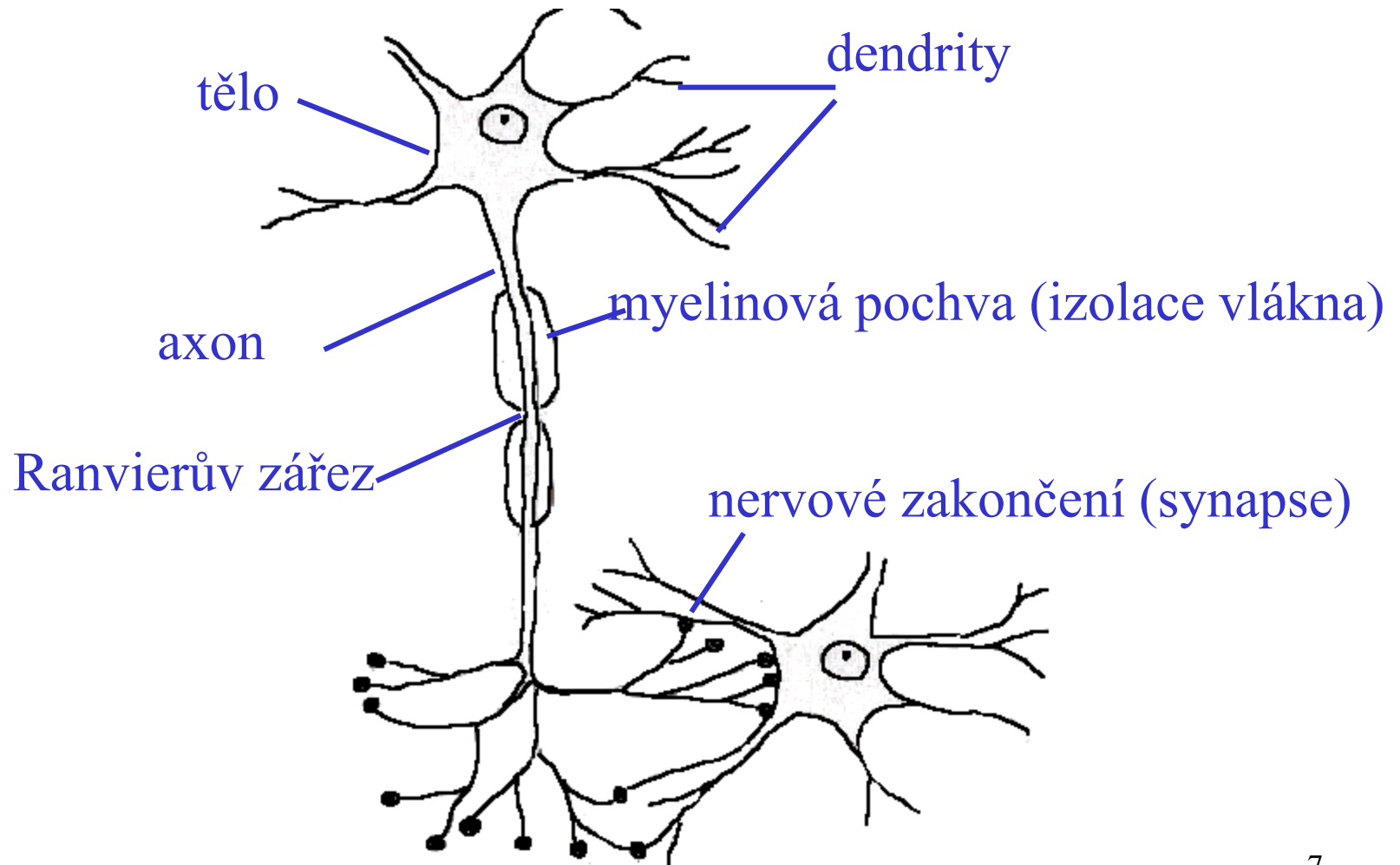
Intracelulární receptor

Interakce komplexu hormon- receptor
s hormonsenzitivním elementem DNA

Biologická odpověď
(účinek pomalejší, ať již časný nebo pozdní)

Nervový systém

Neuron



Neuron

Dendrity

s receptory pro neurotransmitery jiných neuronů

Perikaryon (tělo) - metabolické centrum, velmi bohaté na proteosyntetický aparát, mimořádně citlivé na přísun dikyslíku

Axon

primární aktivní transport Na^+ a K^+ axolemmou a napětím ovládané iontové kanály umožňují **vznik a vedení akčního potenciálu**
anterográdní a retrográdní **axonální transport** proteinů, mitochondrií a synaptických váčků usnadňuje výměny mezi tělem buňky a vzdáleným zakončením neuronu.

Myelin vytváří pochvy většiny axonů, oddělení Ranvierovými zářezy zrychluje vedení nervového vzruchu (saltatorní vedení).

Synaptická zakončení

neurotransmitery jsou exocytózou vylučovány do synaptické štěrbiny.

Nervový systém – přenos signálu pomocí neurotransmiterů

Integrace a přenos nervových podnětů prostřednictvím neuronů



Dráždění nervové buňky - elektricky, chemicky, mechanicky



nervový podnět (akční potenciál)



vedení signálu do nervového zakončení



uvolnění synaptického neurotransmiteru

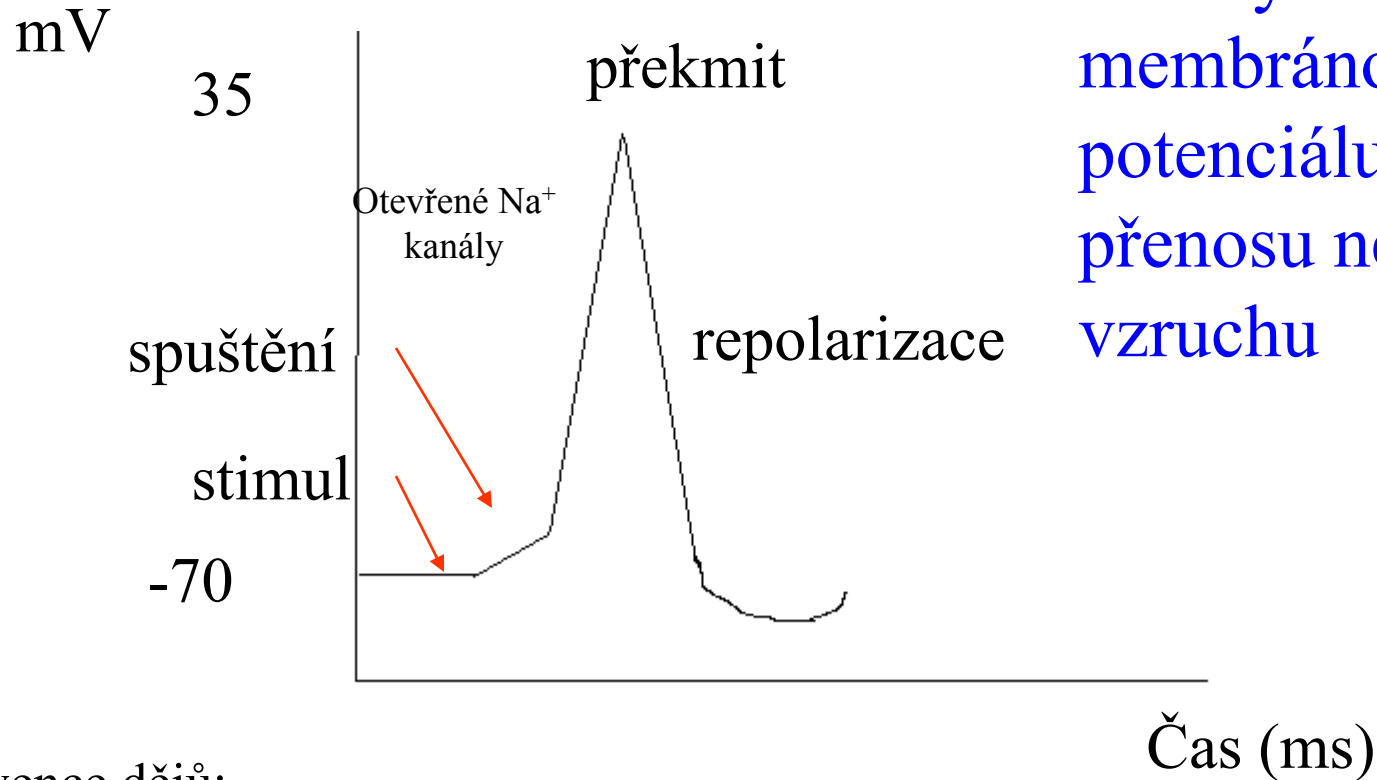
Iontová podstata excitace a vedení nervového vzruchu

Nervové a svalové buňky jsou elektricky vzrušivé
Přiměřeným podnětem dochází ke změně membránové potenciálu,
vzniká vzruch-akční potenciál, který se šíří membránou

Princip:

- Lipidová dvojvrstva membrány je pro prakticky nepropustná, průnik iontů umožňují membránové proteiny - iontové kanály.
- membrána nervové buňky v klidu má negativní membránový potenciál ≈ -70 mV. Vzniká pomalým únikem K^+ iontů pasivně, který umožňují
 - **na napětí nezávislé K^+ kanály** (leakage channels, únikové).Klidový potenciál udržuje nebo obnovuje aktivním transportem
- podrážděním vzrušivých buněk se vodivost pro ionty Na^+ a K^+ zvýší
- je-li podnět dostatečně silný (20-30 mV), vznikne akční potenciál
- akční potenciál se šíří do nervového zakončení, zde vyvolá uvolnění

neurotransmitteru



Změny
membránového
potenciálu při
přenosu nervového
vzruchu

Sekvence dějů:

- podráždění vyvolá depolarizaci (stimul)
- pokud depolarizace dosáhne „prahové hodnoty“ otevírají se kanály pro influx Na⁺ iontů, potenciál se mění ke kladným hodnotám
- to vyvolá otevření K⁺ kanálů, Na⁺ kanály se zavřou, draslík proudí dovnitř, nastává repolarizace
- elektrický impuls se šíří membránou

Neurotransmitery (mediátory)

Komunikace mezi:

- nervovou buňkou a nervovou buňkou
- nervovou buňkou a svalem
- nervovou buňkou a tkání

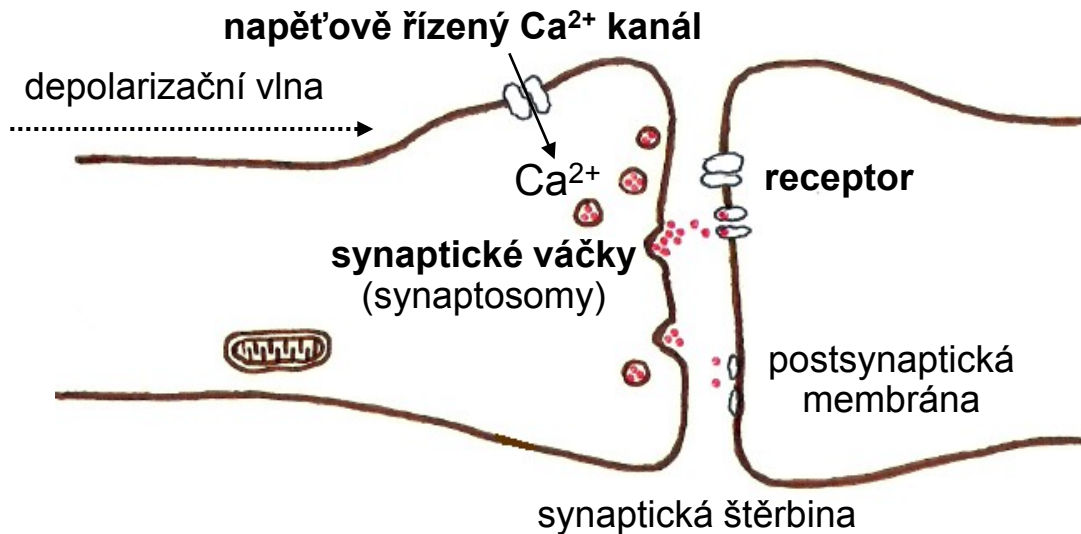
se uskutečňuje na **synaptických spojích** (synapsích)
pomocí neurotransmiterů

Příklady neurotransmiterů

Působení v:	Název	typ	Chemický typ
CNS	glutamát	excitační	aminokyselina
	acetylcholin		Derivát AK
	dopamin		Derivát AK
	serotonin		Derivát AK
	histamin		Derivát AK
	aspartát		aminokyselina
	noradrenalin		Derivát AK
	GABA	inhibiční	Derivát AK
	glycin		aminokyselina
Periferní NS	acetylcholin	excitační	Derivát AK
	noradrenalin		Derivát AK

Synapse – obecné schéma

Neurotransmitery - **chemické signály**, umožňují převod nervového vzruchu mezi neurony nebo mezi neuronem a cílovou buňkou

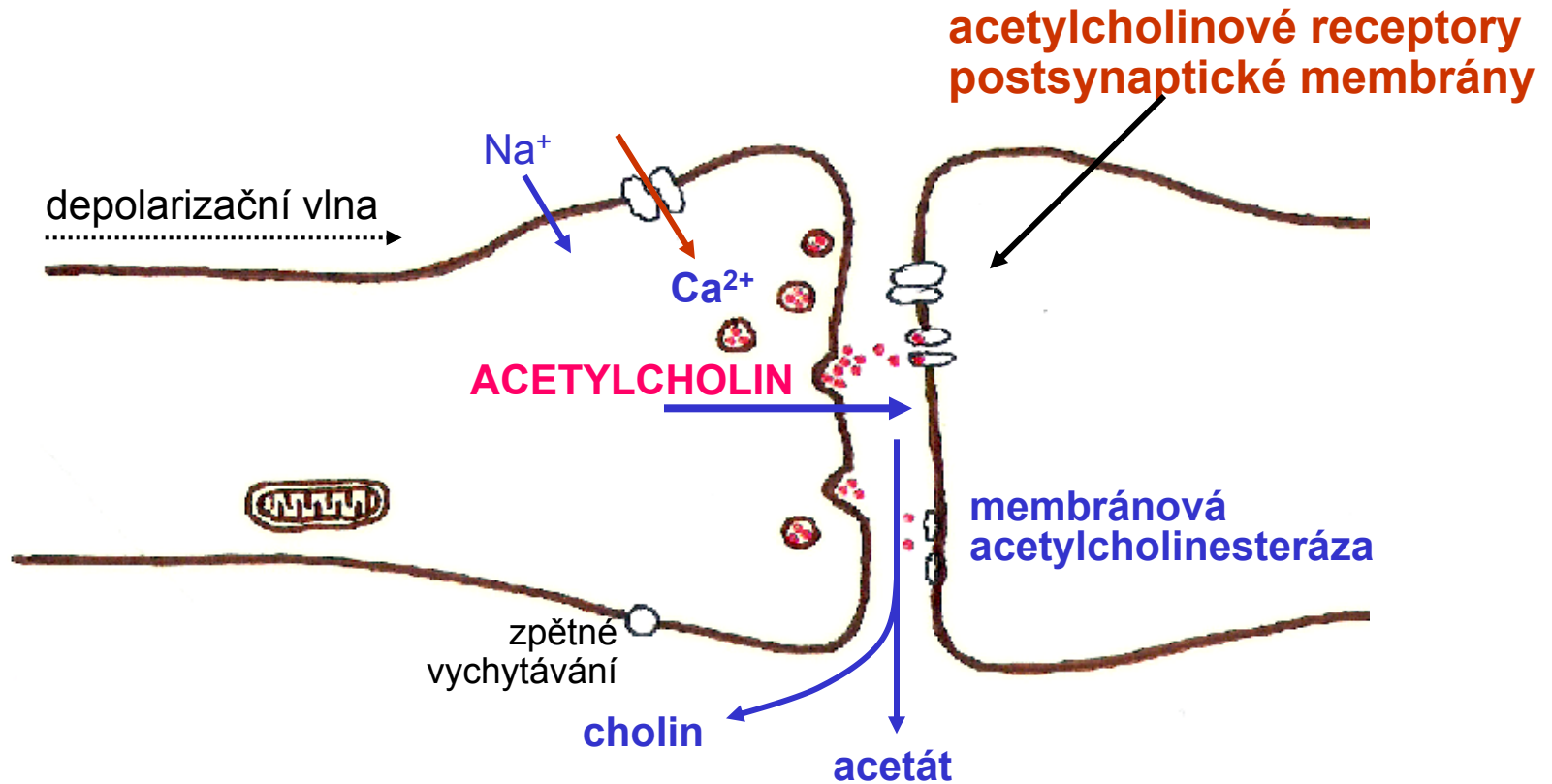


Neurotransmitery se vážou na membránové receptory:

Dva typy receptorů:

- Neurotransmitter se váže k iontovému kanálu (ionotropní receptor) → elektrický signál (neuron – neuron, neuron – kosterní sval)
- Neurotransmitter se váže k membránovému receptoru, který generuje druhého posla (metabotropní receptor) → chemický signál (např. hladký sval)

Cholinergní synapse (mediátor je acetylcholin)



V nervosvalové ploténce jeden nervový vzruch uvolní přibližně 300 váčků, v jednom je asi 40 000 molekul acetylcholinu; koncentrace acetylcholinu v synaptické šterbině vzrůstá až 10 000x. Mediátor je rychle hydrolyzován acetylcholinesterázou.

Acetylcholinové receptory

nikotinové a muskarinové.

Nikotinové cholinergní receptory

jsou acetylcholinem řízené **kanály pro Na^+/K^+** :

v periferní části nervového systému se nacházejí

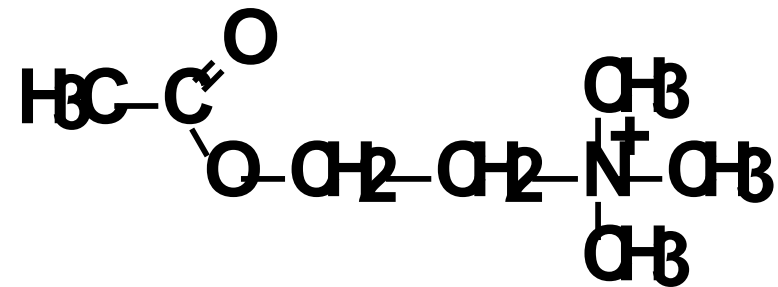
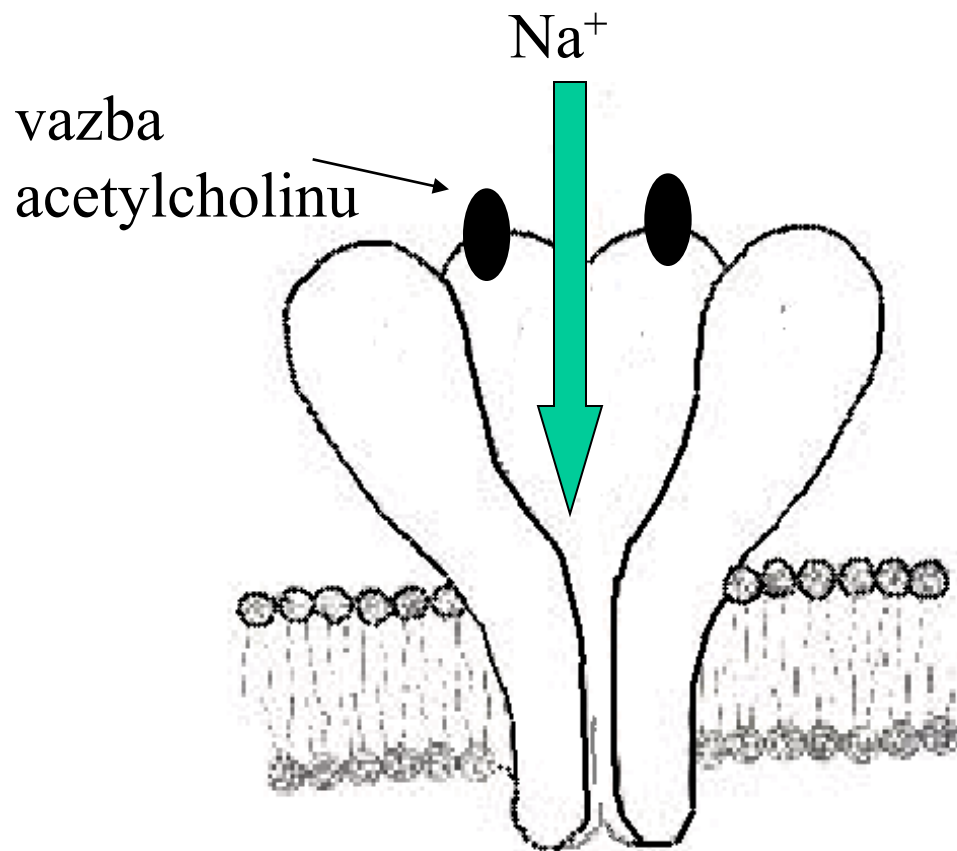
- v dendritech téměř všech periferních eferentních neuronů
(včetně adrenergických), a
- v sarkolemmě buněk kosterních svalů, v nervosvalové ploténce.

Muskarinové cholinergní receptory

M1-M5

Metabotropní, působí přes G-proteiny (viz dále)

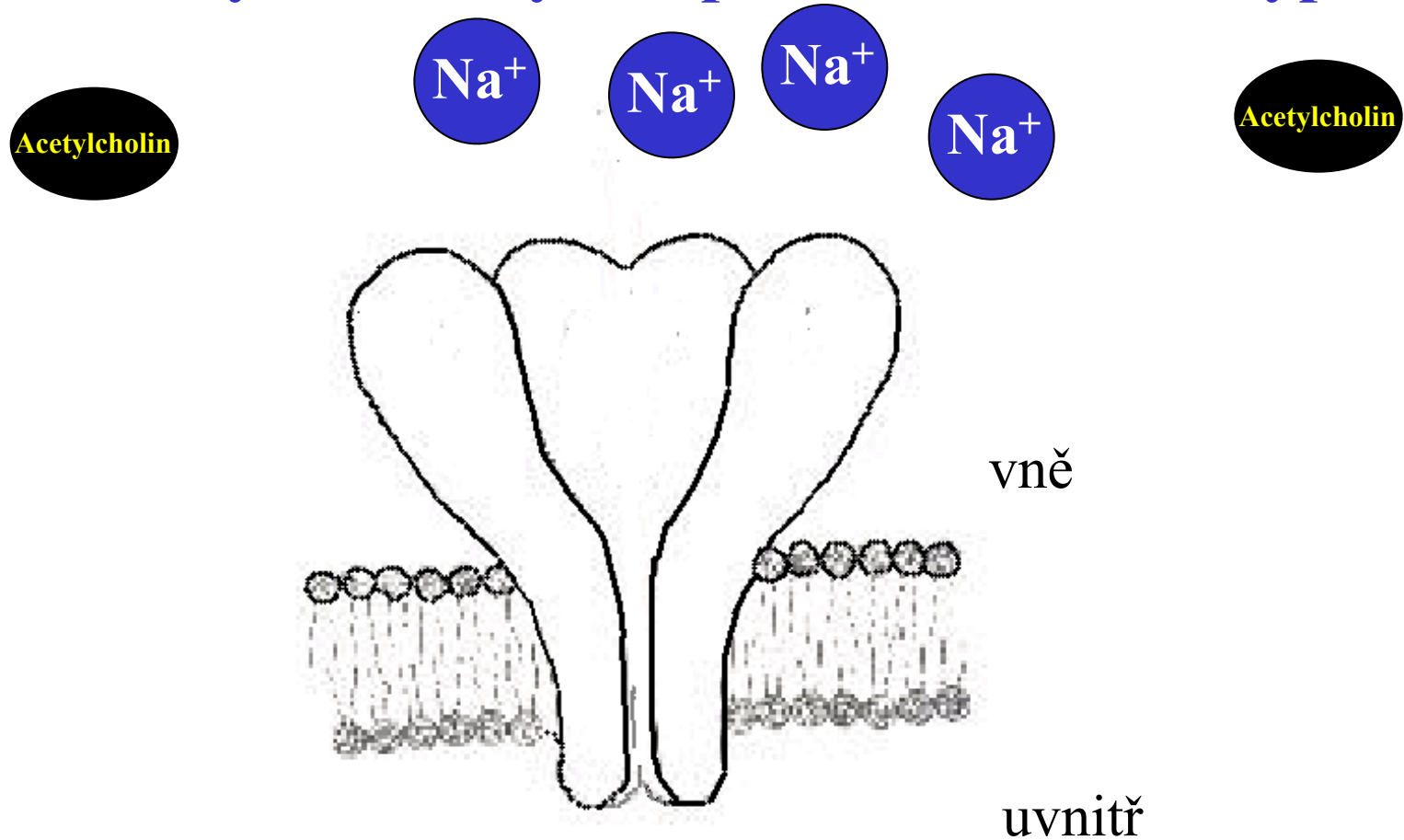
Acetylcholinový receptor nikotinového typu – ionotropní receptor



acetylcholin

Výskyt: např. neuromotorická ploténka v buňkách kosterního svalu, zakončení pregangliových neuronů.

Acetylcholinový receptor nikotinového typu



- navázání ligandu na receptor otevře kanál pro Na^+ ionty
- Na^+ proudí kanálem po koncentračním spádu

Sekvence dějů

- Po **navázání acetylcholinu** se receptor stává iontovým kanálem pro Na^+
- Na^+ proudí dovnitř buňky
- buněčná **membrána se depolarizuje** – potenciál se stává kladnějším
- otevírají se **potenciálově závislé iontové kanály pro Na^+**
- Na^+ proudí těmito kanály do buňky
- potenciál se přechodně mění ke kladným hodnotám (depolarizace)
- současně stoupá vodivost pro K^+ v opačném směru (repolarizace)

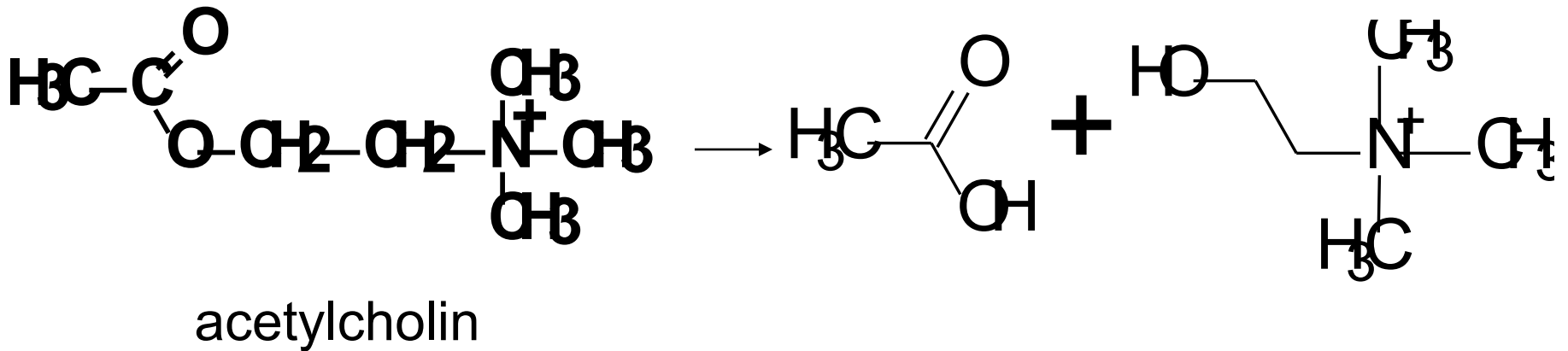
Muskarinové cholinergní receptory (jsou metabotropní)

Typ	Princip účinku	Výskyt
M ₁	G _q	ve vegetativních gangliích, CNS, b.exokrinních žláz
M ₂	G _i	v srdci, otevírá K ⁺ -kanály
M ₃	G _q	v hladkém svalu
M ₄	G _i	CNS
M ₅	G _q	CNS

Alkaloid **atropin** je na muskarinových receptorech antagonistou, brání vazbě acetylcholinu.

Degradace acetylcholinu

- krátce po navázání na receptor je acetylcholin odbourán
- enzym *acetylcholinesterasa* jej štěpí na cholin a kyselinu octovou



Inhibitory acetylcholinesterasy

- prodlužují účinek acetylcholinu

irreversibilní (nevratné) inhibitory - organofosfáty -
insekticidy, herbicidy, bojové chemické látky

reversibilní (vratné) inhibitory

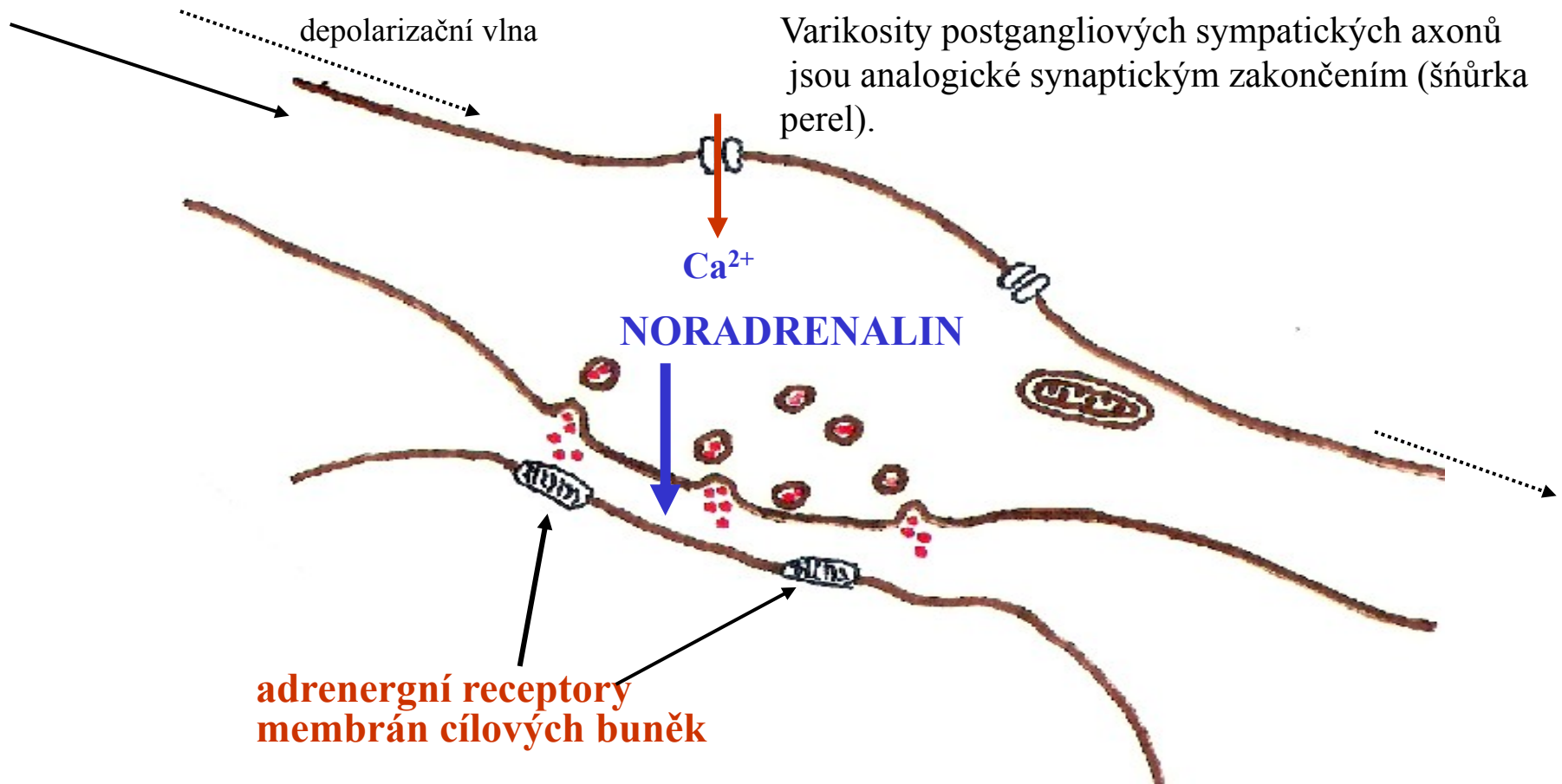
používají se jako léčiva- např. při *myastenia gravis*
(*autoimunitní onemocnění - protilátky*)

karbamáty - neostigmin, fysostigmin

botulotoxin (*Clostridium botulinum*) inhibuje
uvolnění acetylcholinu

Adrenergní synapse (mediátor je noradrenalin)

většina postgangliových sympatických neuronů



Adrenergní receptory jsou metabotropní, spolupracují s G-proteiny a produkují druhé posly (viz dále)

Hormony

Endokrinní regulace metabolických procesů

Hormony jsou produkovány specializovanými **endokrinními buňkami** a krví transportovány k cílovým buňkám

Místní hormony (např. prostaglandiny, cytokiny, růstové faktory) - **parakrinní** a **autokrinní** funkce

Klasifikace hormonů

- **Dle místa vzniku** (štítná žláza, nadledviny, pankreas.....)
- **Dle struktury:** peptidy (proteiny), steroidy, deriváty aminokyselin
- **Dle mechanismu, kterým působí**
 - na receptory **v cytoplazmatické membráně** (prostřednictvím tzv. 2. poslů)
 - **na intracelulární receptory**

Příklady hormonů

Zdroj	hormon	Chemický typ
Přední lalok hypofýzy	TSH,FSH,LH	glykoproteiny
	ACTH	polypeptid
Zadní lalok hypofýzy	Vassopresin (ADH), oxytocin	peptidy
Hypothalamus	Hypofýzotropní hormony (TRH,GnRH,CRH, somatostatin, somatoliberin)	peptidy
Epifýza	melatonin	Derivát AK
Štítná žláza	T ₃ ,T ₄	Deriváty AH
	kalcitonin	polypeptid
Příštitná tělíska	parathormon	polypeptid
Kůra nadledvin	Glukokortikoidy, mineralokortikoidy	steroidy
Dřeň nadledvin	adrenalin	Derivát AK
Pankreas	Insulin, glukagon	polypeptidy
Vaječníky	Estrogeny, progesteron	steroidy
Varlata	testosteron	steroid
GIT	Gastrin, sekretin	polypeptidy
Srdce	ANP,BNP	polypeptid

Receptory hormonů a neurotransmiterů

membránové

nitrobuněčné (cytoplasma,
jádro)

iontové
kanály

působící prostřednictvím
2. posla

polární látky, které neprocházejí
membránou (polypeptidy,
deriváty aminokyselin)

hydrofobní látky,
mohou procházet
membránou
(steroidy,
thyroidální
hormony)

Amplifikace signálu:

Jedna molekula hormonu (mediátoru) je schopna vyvolat buněčnou odezvu s
 $10^4 - 10^5$ vyšší intenzitou (např. tvorbu $10^4 - 10^5$ molekul 2. poslů)

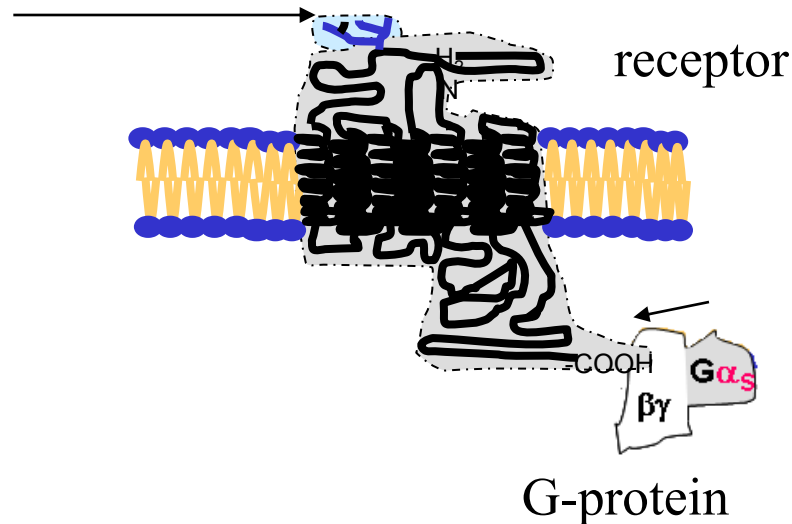
Polární hormony působí prostřednictvím nitrobuněčných signálů

Vazba hormonu na receptor vyvolá v buňce tvorbu nových sloučenin - **nitrobuněčných signálů** (2. posel)

Hormon je „první posel“

Receptory nejčastěji spolupracují s membránovými **G-proteiny**

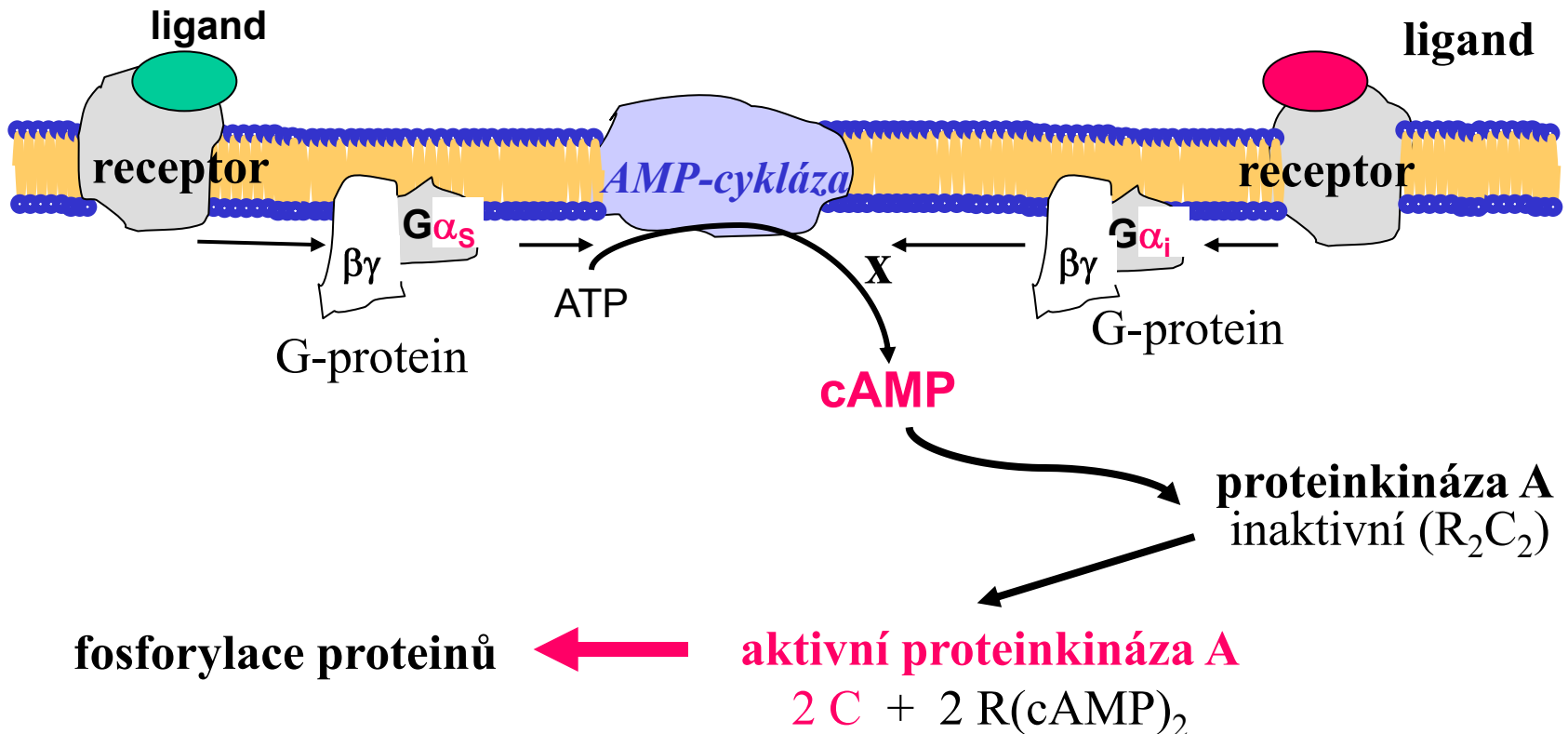
Vazebné místo pro agonistu



Příklad: Receptory působící na adenylátcyklázu

Adenylátcykláza - membránový enzym katalyzující reakci
 $ATP \rightarrow cAMP + PP_i$;

cAMP je druhým poslem.



cAMP - typický II. posel

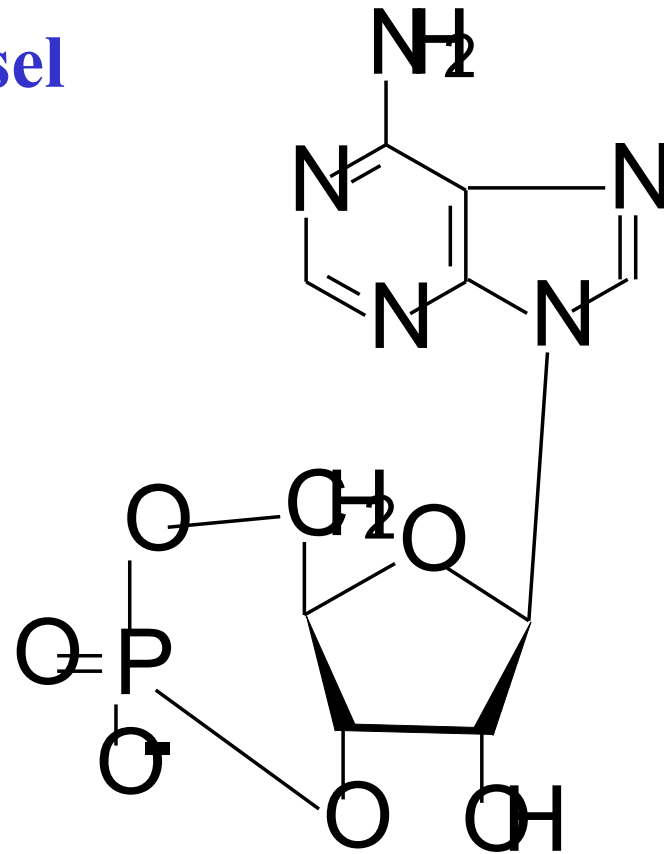
Vznik působením
adenylátcyklasy:



Odbourání působením
fosfodiesterasy:



Inhibice: *kofein, theofylin*



adenosin-3',5'-(cyklický)
AMP

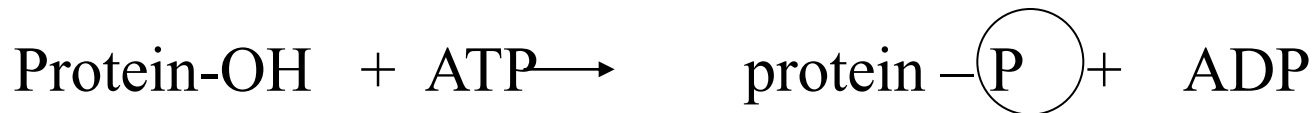
Aktivuje
proteinkinasu A

Vybrané typy G-proteinů

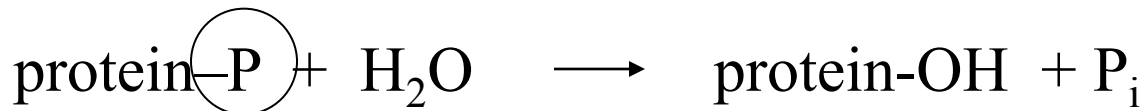
Typ podjednotky $G\alpha$	Příklady aktivujícího receptoru	Účinek aktivovaného $G\alpha$ na cílový protein
$G\alpha_s$ (stimulační)	glukagon parathyrin β -adrenergní	stimulace adenylátcyklázy
$G\alpha_i$ (inhibiční)	somatostatin α_2 -adrenergní Acetylcholin M_2, M_4	inhibice adenylátcyklázy
$G\alpha_q$ (aktivující PI kaskádu)	vazopresinový V1 endotelinové ETA,B acetylcholinový M_1, M_3 α_1 -adrenergní	stimulace fosfolipázy C

Fosforylace a defosforylace proteinů je jedním z častých prostředků regulace

Proteinkinázy – enzymy, které katalyzují fosforylaci proteinů pomocí ATP



Proteinfosfatasy – enzymy, které katalyzují odštěpení fosfátu z proteinu



Příklad: Princip aktivace glykogenolýzy glukagonem prostřednictvím receptoru spřaženého s G_s proteinem

- Glukagon se váže na membránový receptor
- Aktivuje se G_s protein spřažený s receptorem
- Aktivní α -podjednotka receptoru působí na adenylátcyklasu
- Tvoří se cAMP
- cAMP aktivuje proteinkinasu A
- Ta fosforyluje enzym fosforylasakinasu
- Fosforylasakinasu fosforyluje enzym fosforylasu a ten se stává aktivním
- **fosforylasa začne štěpit glykogen na glc-1-P**

Intracelulární receptory

Receptory pro **steroidní** a **thyroidální** hormony

- hormon je **nepolární**, proniká membránou
- v cytoplasmě nebo v jádře se váže na receptor
- komplex **hormon - receptor** působí na DNA a indukuje syntézu specifických proteinů