

# **Hormony, neurotransmitery. Obecné mechanismy účinku.**

© Biochemický ústav LF MU 2016 (E.T.)

# Komunikace mezi buňkami. Obecné mechanismy účinku hormonů a neurotransmiterů.

## Typy signálních molekul v neurohumorálních regulacích:

<b>Působek</b>	<b>Zdroj</b>
<b>HORMONY</b>	vylučované endokrinními žlázami, rozptýlenými žlázovými buňkami, ikosanoidy mnoha jinými typy buněk
<b>NEUROHORMONY</b>	vylučované neurony do krevního oběhu
<b>NEUROTRANSMITERY</b>	vylučované na synaptických zakončeních
<b>CYTOKINY, RŮSTOVÉ FAKTORY, IKOSANOIDY</b>	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

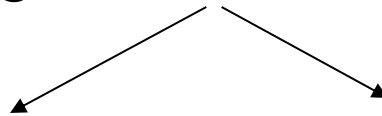
Působení z buňky na  
buňku na synapsích

# Transdukce signálu

**Jak buňka převezme informaci nesenou chemickým signálem (neurotransmitterem, hormonem)?**



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)

# Receptory hormonů a neurotransmiterů

**membránové**

**nitrobuněčné** (cytoplasma,  
jádro)

iontové  
kanály

působící prostřednictvím  
2. posla

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

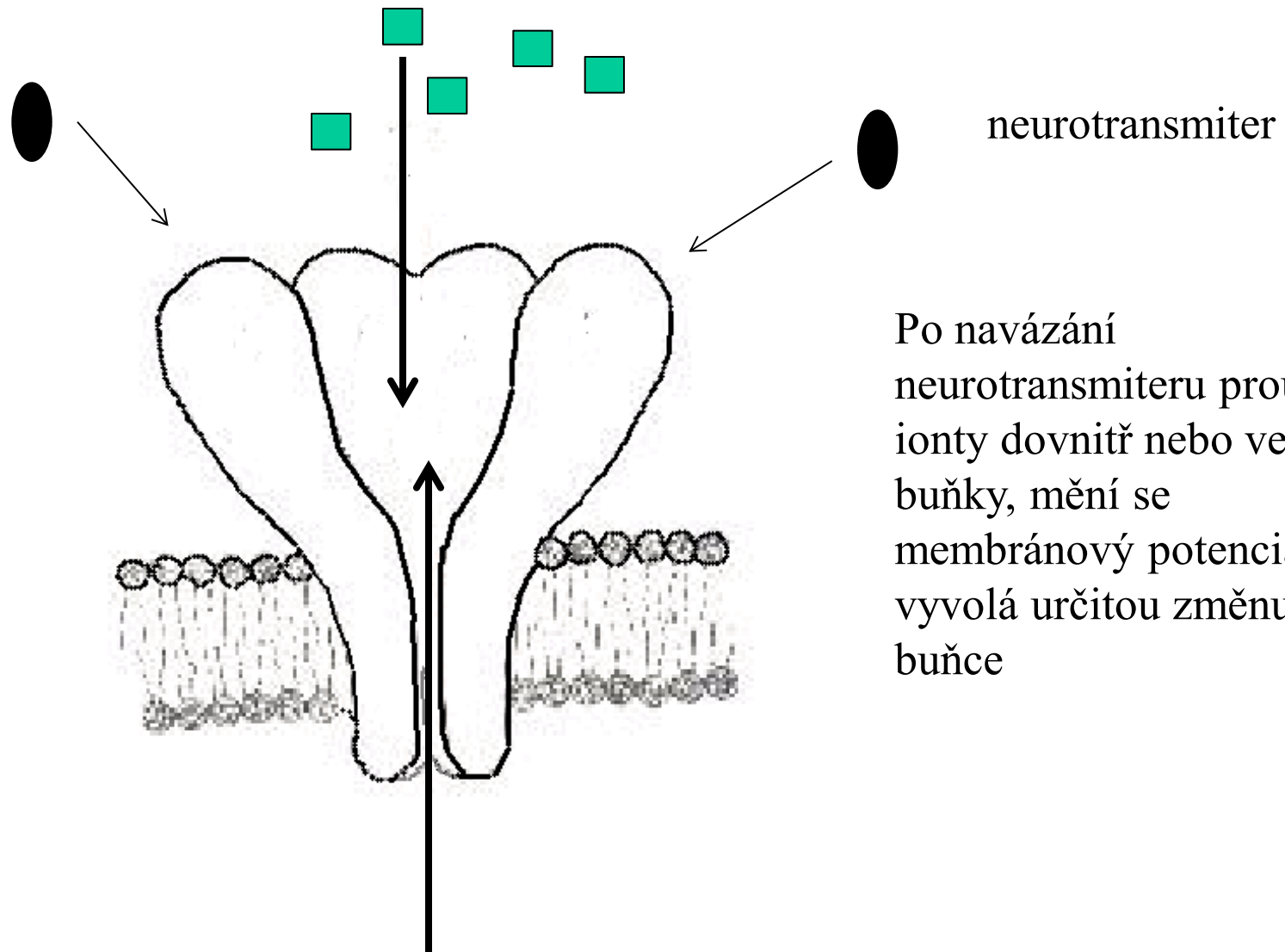
hydrofobní látky,  
mohou procházet  
membránou  
(steroidy,  
thyroidální  
hormony)

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)

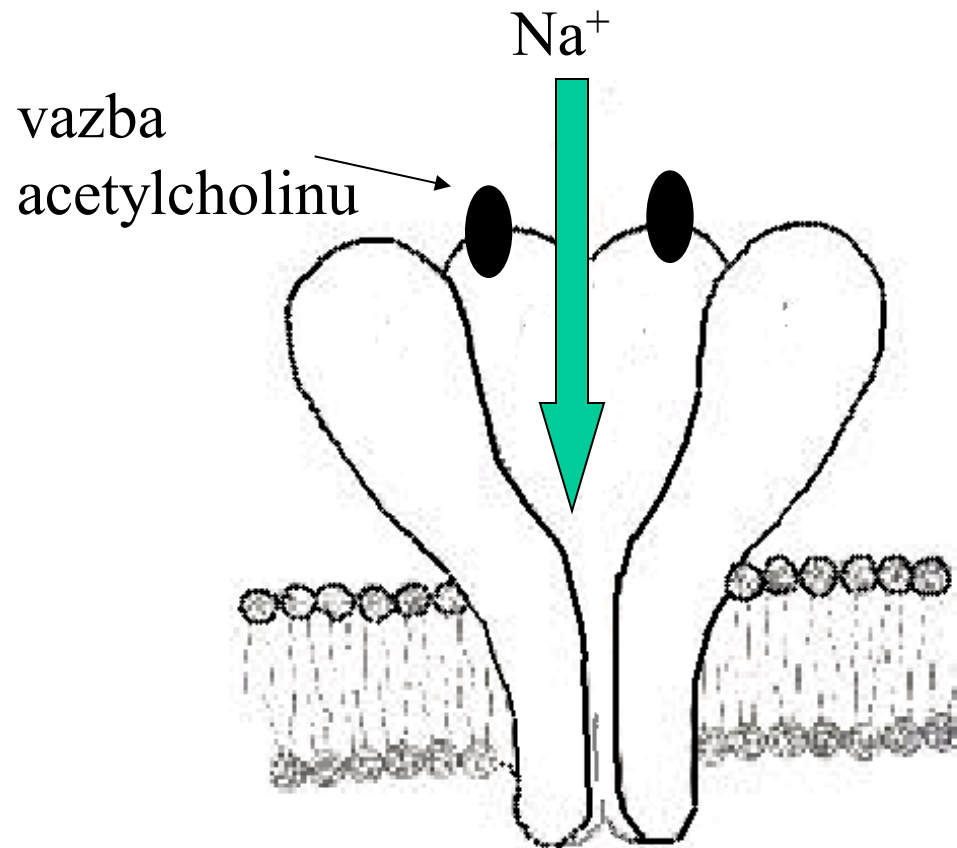
# **Membránové receptory typu iontových kanálů – ionotropní receptory**

# Receptorem je iontový kanál, který se otevírá po navázání neurotransmiteru





## Příklad: Acetylcholinový receptor nikotinového typu – ionotropní receptor



Po navázání neurotransmiteru se otevře kanál pro ionty Na<sup>+</sup>

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

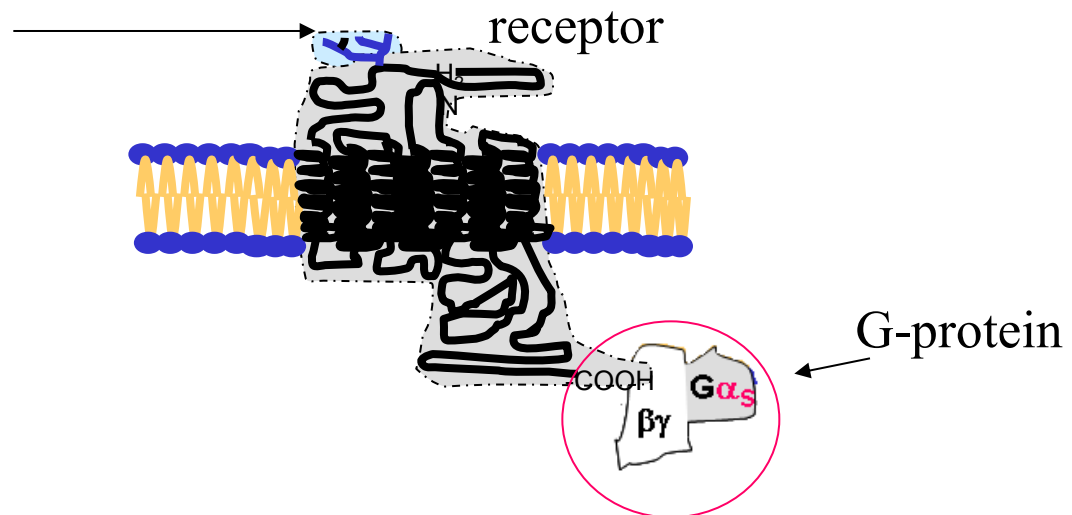
# **Membránové receptory působící prostřednictvím nitrobuněčných signálů**

Vazba hormonu nebo neurotransmiteru na receptor vyvolá v buňce tvorbu nových sloučenin - **nitrobuněčných signálů** (druhých poslů)

*Hormon (neurotransmitter) je „první posel“*

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

**Vazebné místo pro agonistu**

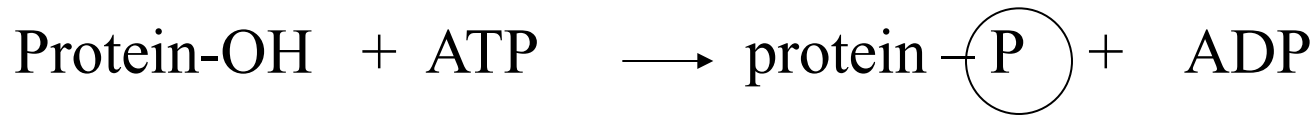


G-protein aktivuje/inhibuje enzym, který vytváří druhého posla

**Druhými posly jsou často aktivovány proteinkinázy**

**Fosforylace proteinů pomocí proteinkináz je jedním z častých prostředků regulace**

**Proteinkinázy** – enzymy, které katalyzují fosforylaci proteinů pomocí ATP



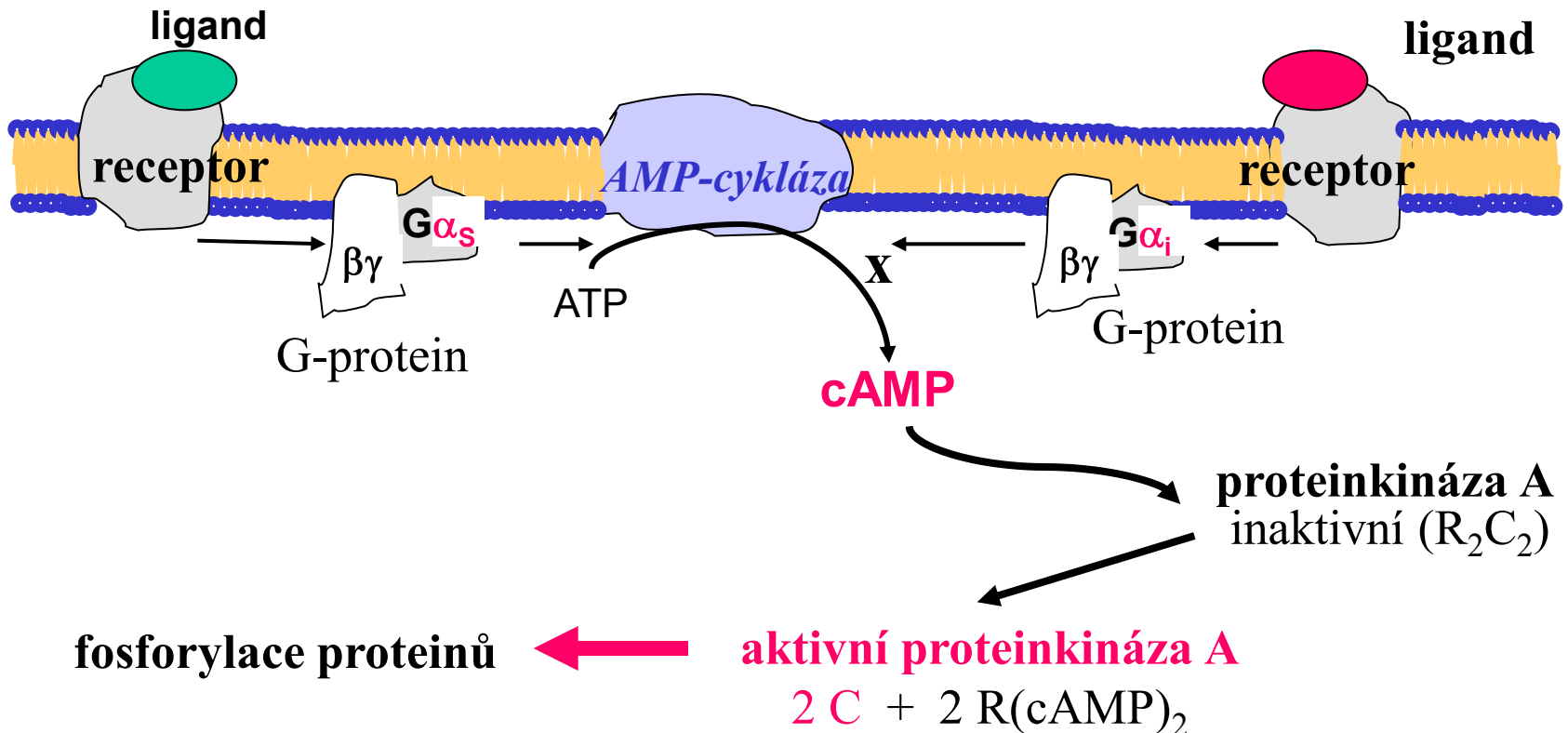
cAMP aktivuje proteinkinasu A, ta fosforyluje nějaký enzym a tím ho aktivuje

Často kaskáda reakcí

# Příklad: Receptory působící přes Gs-protein na adenylátcyklázu

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

cAMP je druhým poslem.



## cAMP - typický II. posel

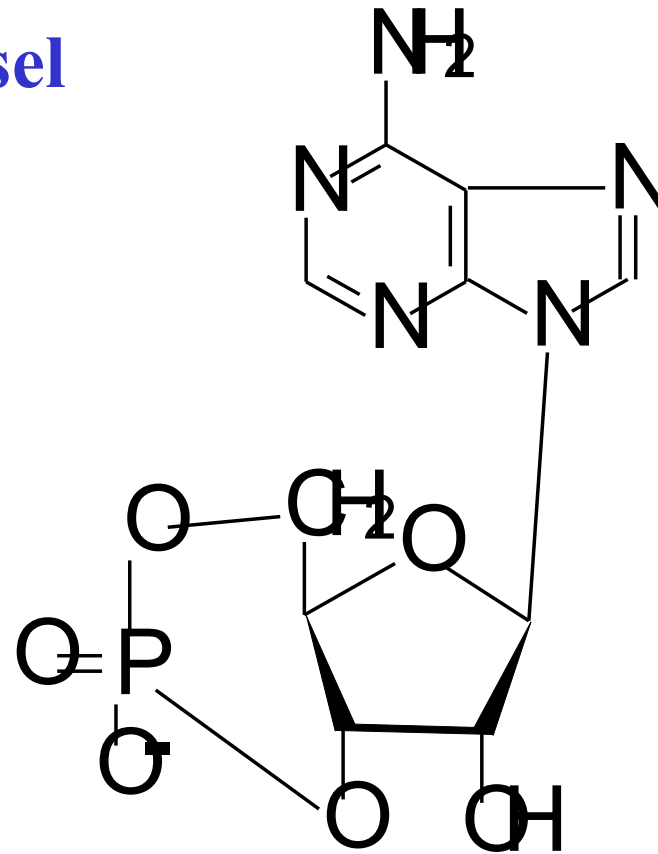
**Vznik** působením  
*adenylátcyklasy:*



**Odbourání** působením  
*fosfodiesterasy:*



Inhibice: *kofein, theofylin*



adenosin-3',5'-(cyklický)  
AMP

**Aktivuje**  
**proteinkinasu A**

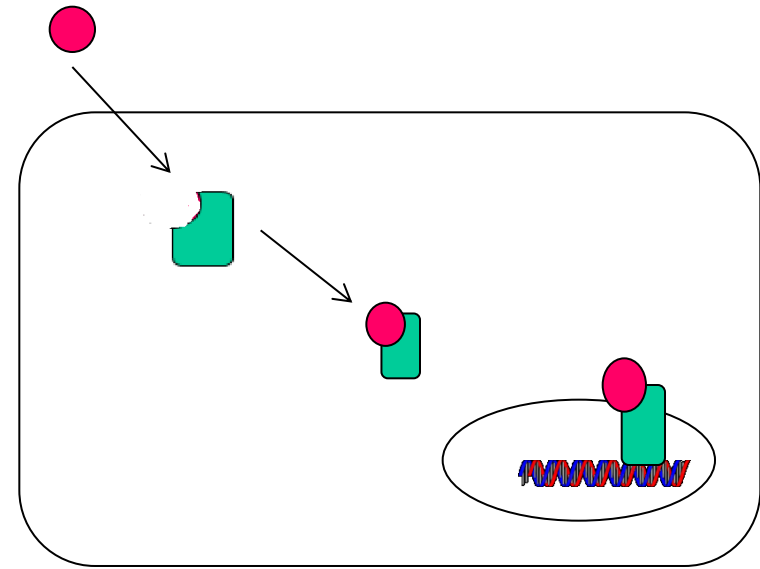
## Další typy G-proteinů

Typ podjednotky $G\alpha$	Příklady aktivujícího receptoru	Účinek aktivovaného $G\alpha$ na cílový protein
$G\alpha_s$ (stimulační)	glukagon parathyrin $\beta$ -adrenergní	<b>Stimulace adenylátcyklázy</b> $\uparrow$ cAMP
$G\alpha_i$ (inhibiční)	somatostatin $\alpha_2$ -adrenergní Acetylcholin $M_2, M_4$	<b>Inhibice adenylátcyklázy</b> $\downarrow$ cAMP
$G\alpha_q$ (aktivující PI kaskádu)	vazopresinový V1 endotelinové ETA,B acetylcholinový $M_1, M_3$ $\alpha_1$ -adrenergní	<b>Stimulace fosfolipázy C</b> $\uparrow$ Další typy druhých posílů

# 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, aktivuje určitý gen a indukuje syntézu specifických proteinů





# Nervový systém – přenos signálu pomocí neurotransmiterů

Integrace a přenos nervových podnětů prostřednictvím neuronů



**Dráždění nervové buňky** - elektricky, chemicky, mechanicky



nervový podnět (akční potenciál)



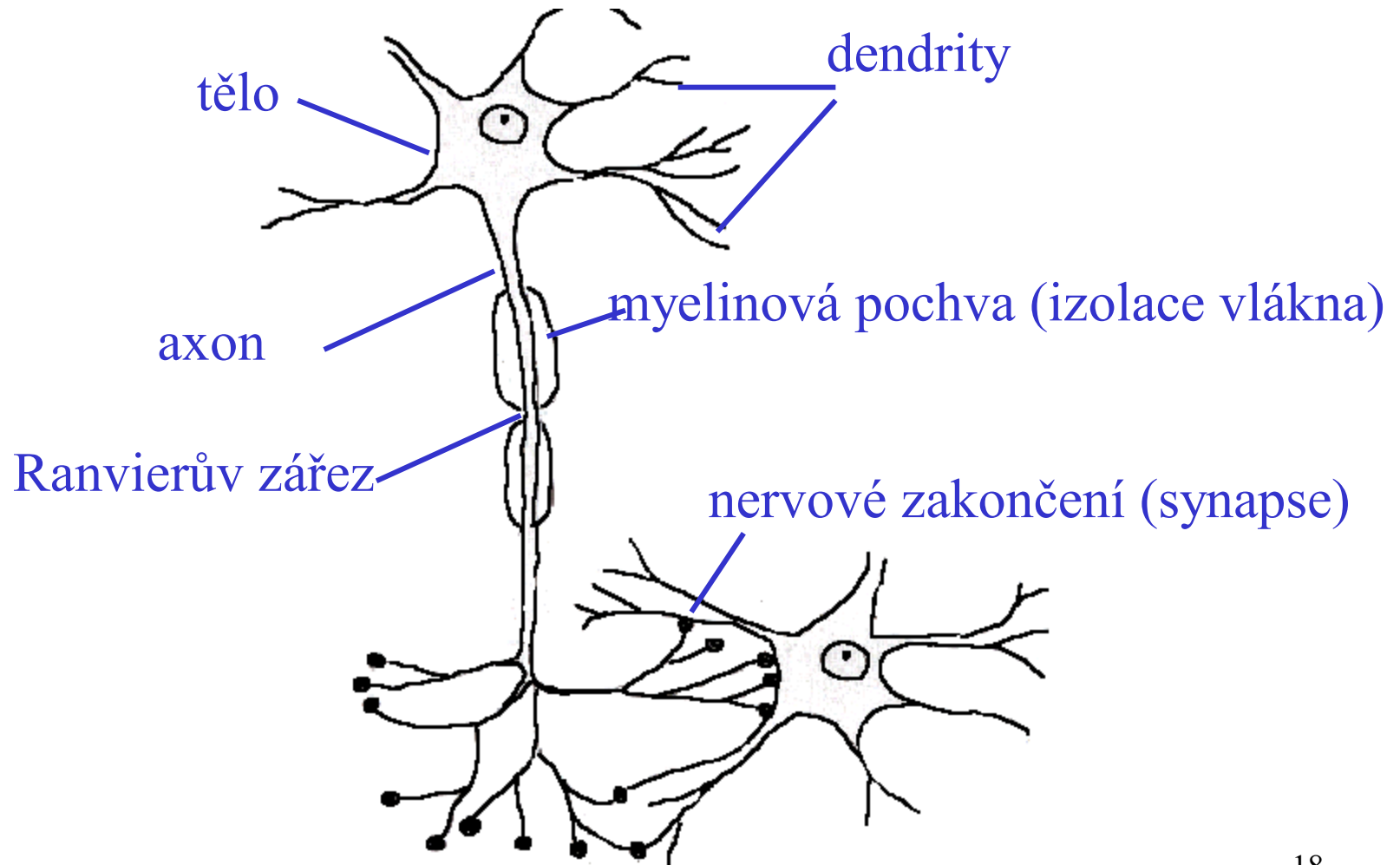
vedení signálu do nervového zakončení



uvolnění synaptického neurotransmiteru

# 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  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  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

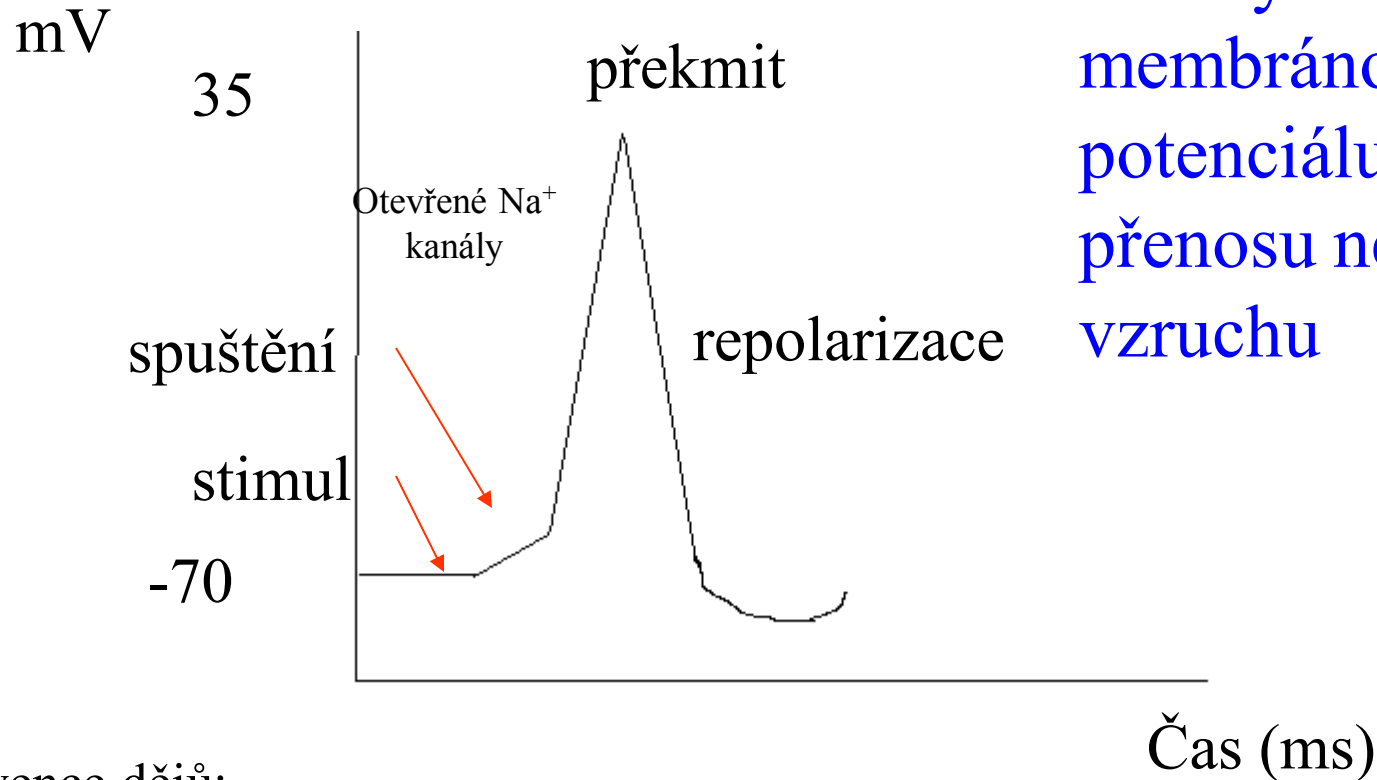
neurotransmitery jsou exocytózou vylučovány do synaptické štěrbiny.

# 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  $\approx -70$  mV. Vzniká pomalým únikem  $K^+$  iontů pasivně, který umožňují
  - **na napětí nezávislé  $K^+$  kanály** (leakage channels, únikové).Klidový potenciál udržuje nebo obnovuje aktivním transportem
  - $Na^+, K^+$ -ATPáza.**
- 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 neurotransmiteru



Změny  
membránového  
potenciálu při  
přenosu nervového  
vzruchu

### Sekvence dějů:

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

# Neurotransmitery (mediátory)

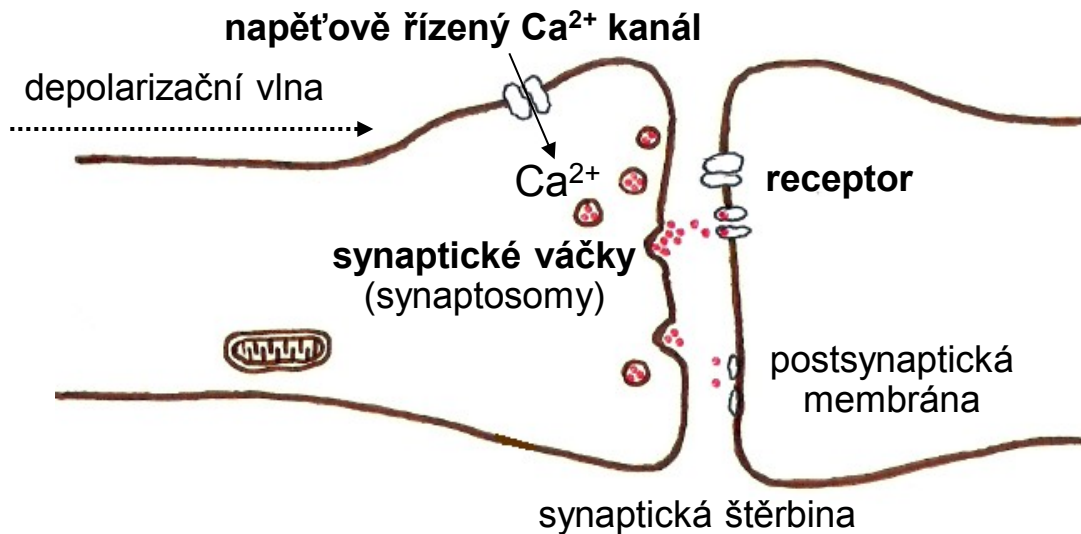
Uvolňují se na nervových zakončeních - synapsích

Komunikace mezi:

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

# Synapse – obecné schéma

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

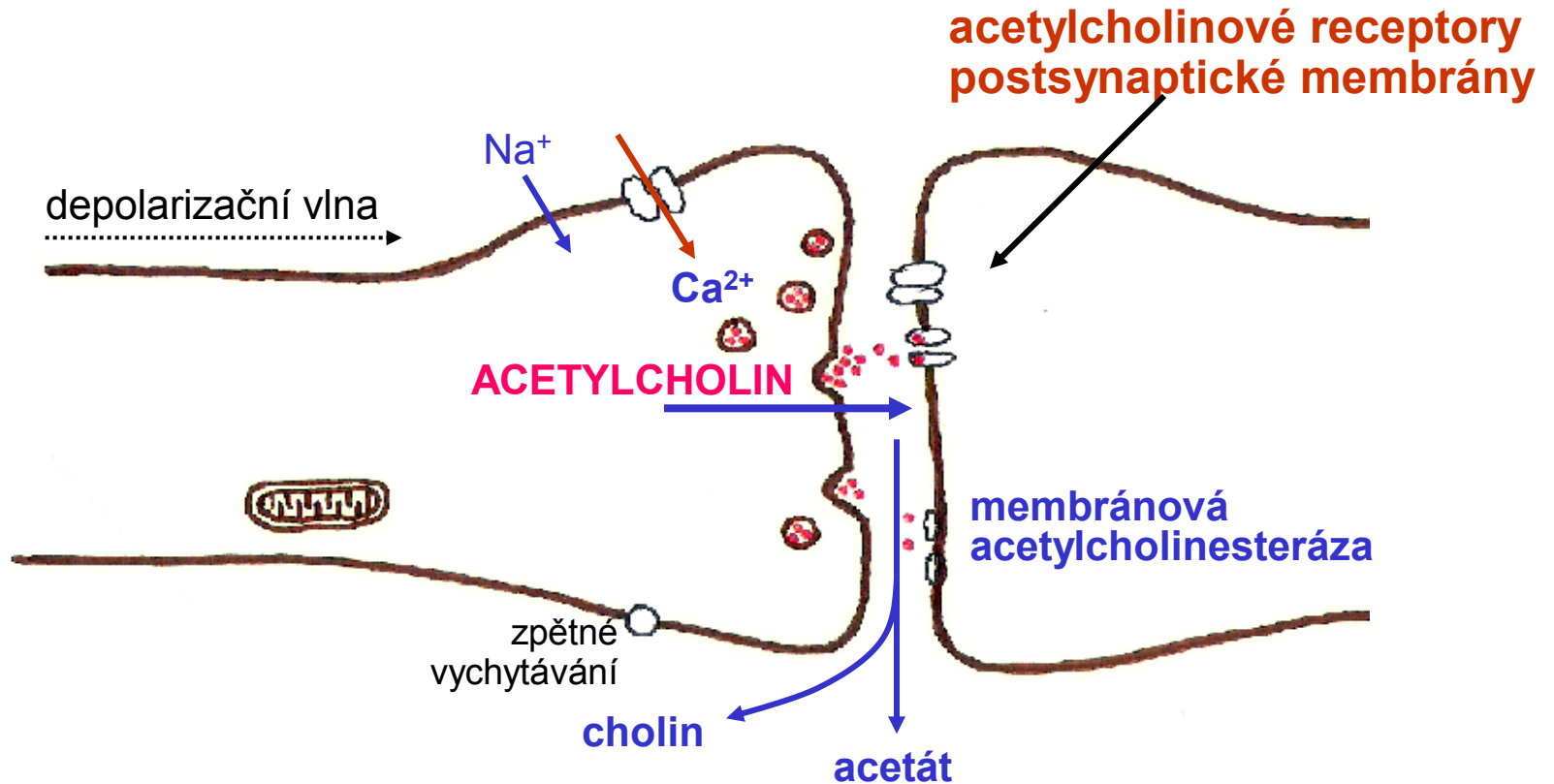


Neurotransmitery se vážou na membránové receptory

Dva typy receptorů (viz též začátek přednášky):

- 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  $\text{Na}^+/\text{K}^+$**  :

v periferní části nervového systému se nacházejí

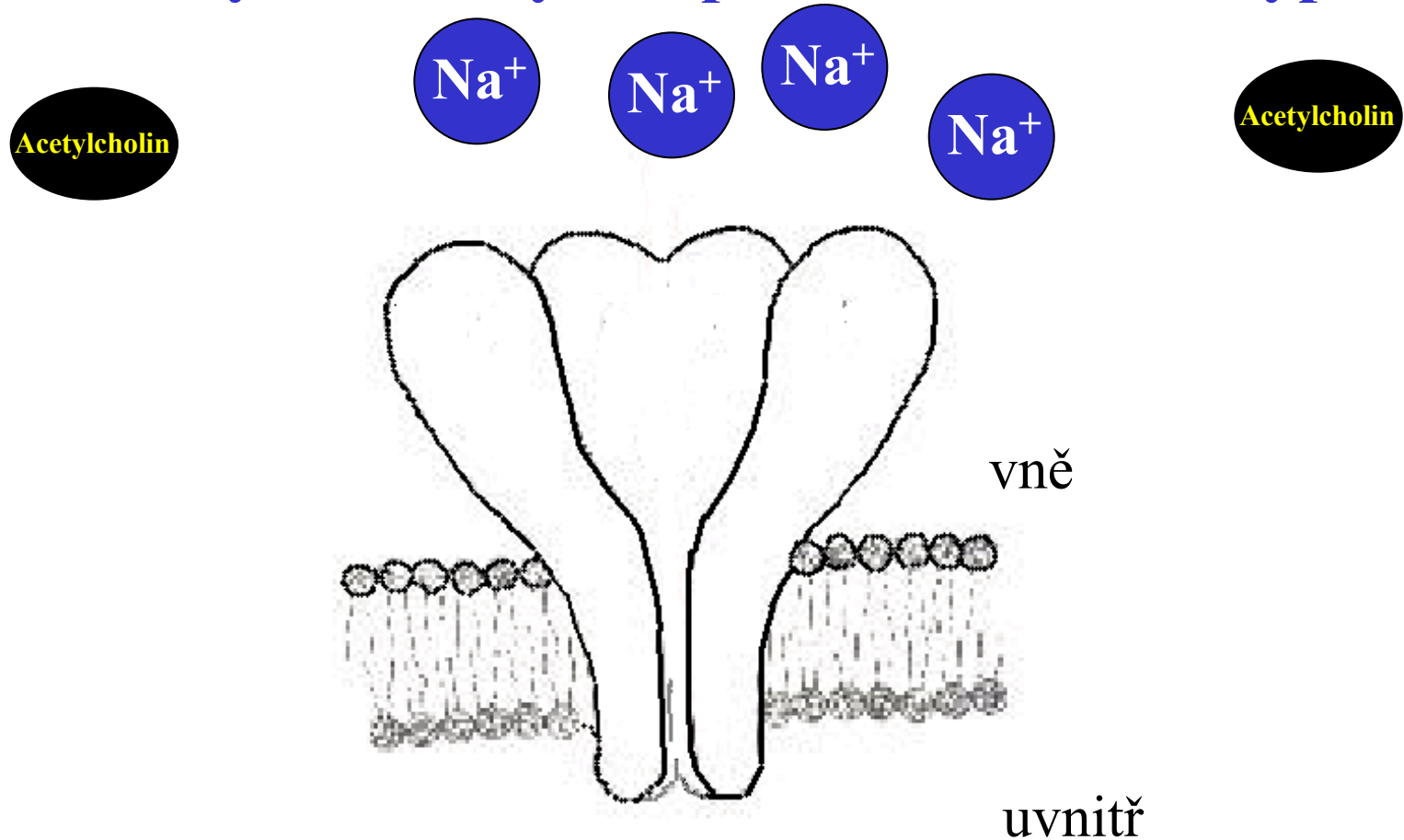
- v dendritech téměř všech periferních eferentních neuronů  
(včetně adrenergických), a
- v sarkolemmě buněk kosterních svalů, v nervosvalové ploténce.

## Muskarinové cholinergní receptory

M1-M5

Metabotropní, působí přes G-proteiny (viz dále)

# Acetylcholinový receptor nikotinového typu



- navázání ligandu na receptor otevře kanál pro  $\text{Na}^+$  ionty
- $\text{Na}^+$  proudí kanálem po koncentračním spádu

# Sekvence dějů

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

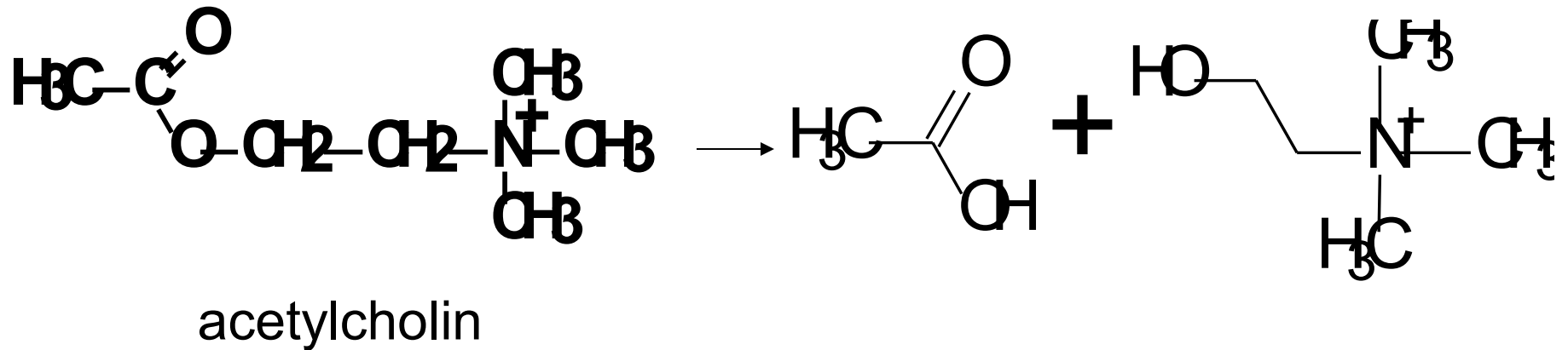
# Muskarinové cholinergní receptory (jsou metabotropní)

Typ	Princip účinku	Výskyt
M <sub>1</sub>	G <sub>q</sub>	ve vegetativních gangliích, CNS, b.exokrinních žláz
M <sub>2</sub>	G <sub>i</sub>	v srdci, otevírá K <sup>+</sup> -kanály
M <sub>3</sub>	G <sub>q</sub>	v hladkém svalu
M <sub>4</sub>	G <sub>i</sub>	CNS
M <sub>5</sub>	G <sub>q</sub>	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

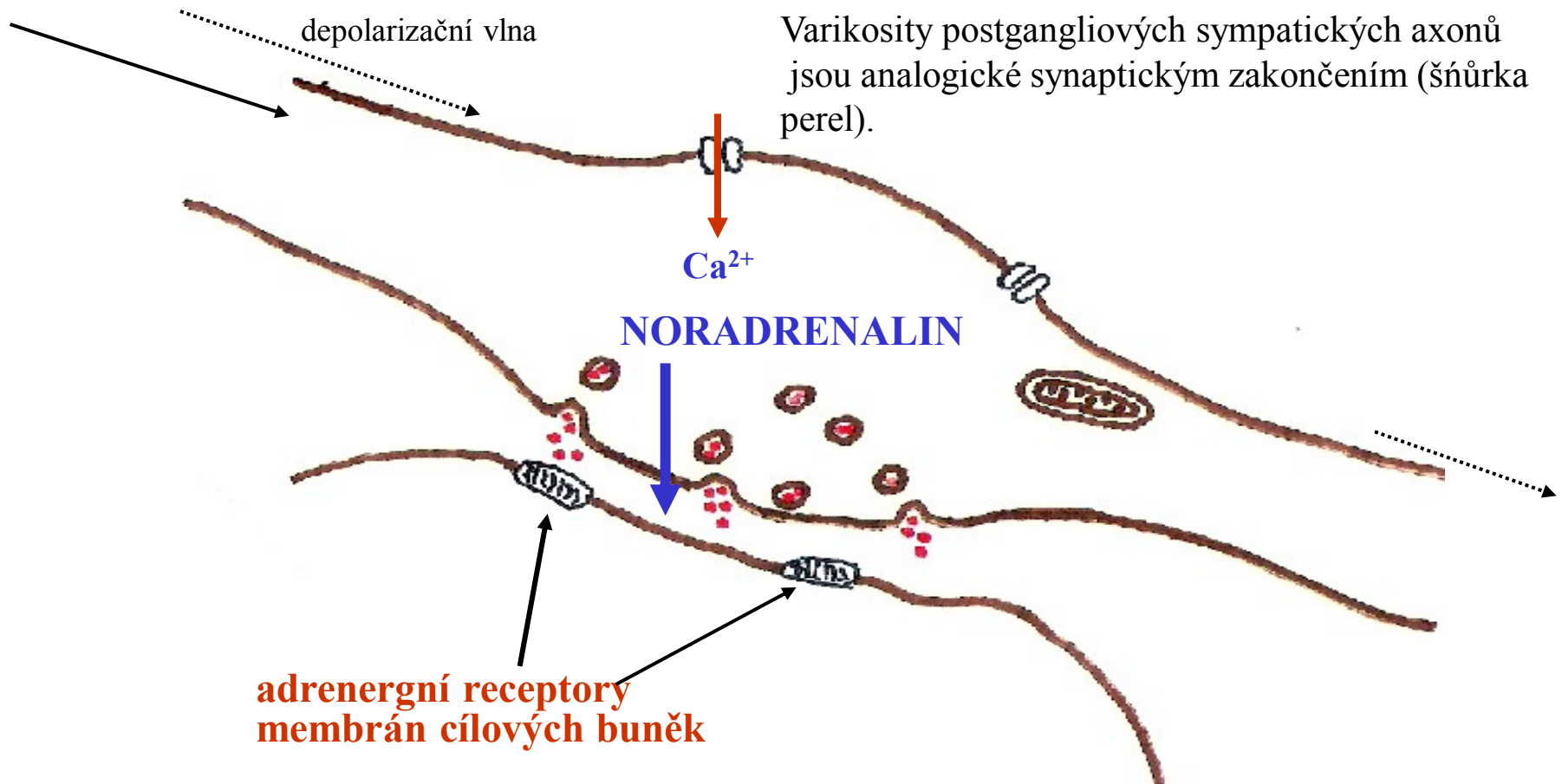
používají se jako léčiva- např. při *myastenia gravis*  
(*autoimunitní onemocnění - protilátky*)

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

## Další příklady neurotransmiterů

<b>Působení v:</b>	<b>Název</b>	<b>typ</b>	<b>Chemický typ</b>
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



# 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 2. poslů)
  - **na intracelulární receptory (steroidní, thyroïdní)**

# 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 <sub>3</sub> ,T <sub>4</sub>	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

## Příklad: Princip aktivace štěpení glykogenu v játrech glukagonem prostřednictvím receptoru spřaženého s $G_s$ proteinem

- Glukagon se váže na membránový receptor
- Aktivuje se  $G_s$  protein spřažený s receptorem
- Aktivní  $\alpha$ -podjednotka receptoru působí na adenylátcyklasu
- Tvoří se cAMP
- cAMP aktivuje proteinkinasu A
- Dochází k sérii fosforylačních reakcí a aktivuje se enzym pro štěpená glykogenu fosforylasa
- **fosforylasa začne štěpit glykogen na glc-1-P**