

Adrenergní receptory

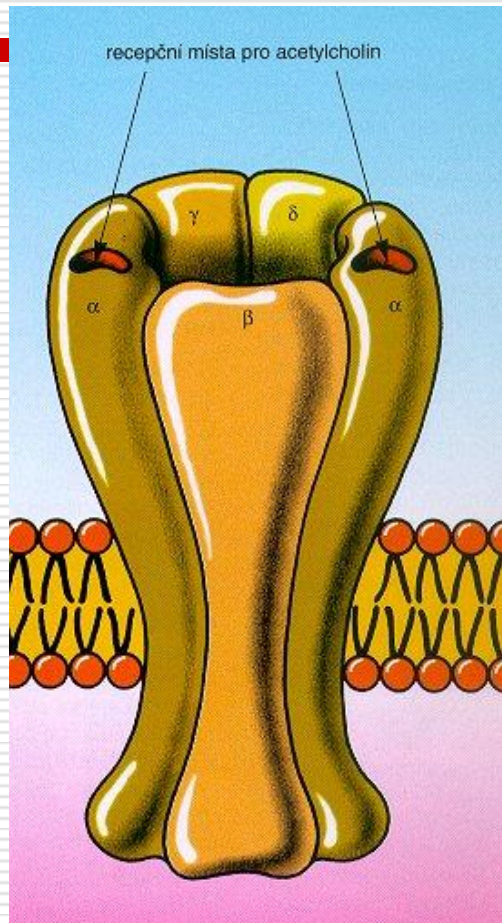
VKP 17. 3. 2017

Vegetativní nervový systém

- Signální transmise
 - Sympatikus:
pregangliální neurony > prevertebrální /
prevertebrální / orgánová ganglia >
postgangliální neurony > efektor
 - Parasympatikus: kraniální – *hlavové nervy III, VII, IX a X / sakrální - S2-S4* > ganglia blízko k efektorům > *krátké postgangliové neurony* > efektor
-

Mediátory a receptory:

- ganglia : acetylcholin aktivující nikotinový receptor
 - efektor parasimpatiku : acetylcholin aktivující muskarinový receptor
 - M1 receptor aktivuje PLC
 - M2 receptor inaktivuje AC
 - efektor sympatiku: noradrenalin a adrenalin
-



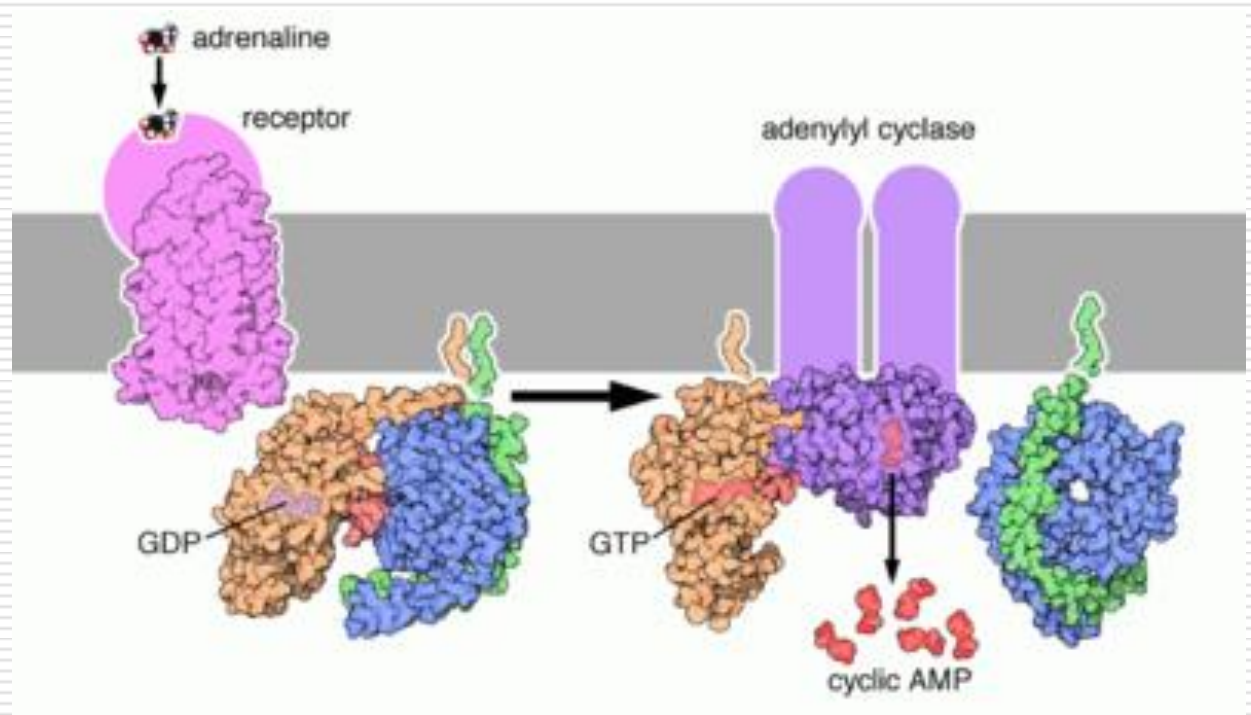
Aktivován
acetylcholinem
Na⁺/ K⁺ kanál: při
otevření tok Na⁺ do
buňky a výtok K⁺ z buňky
5 proteinových
podjednotek se 4
transmembránovými
doménami
lokalizace:

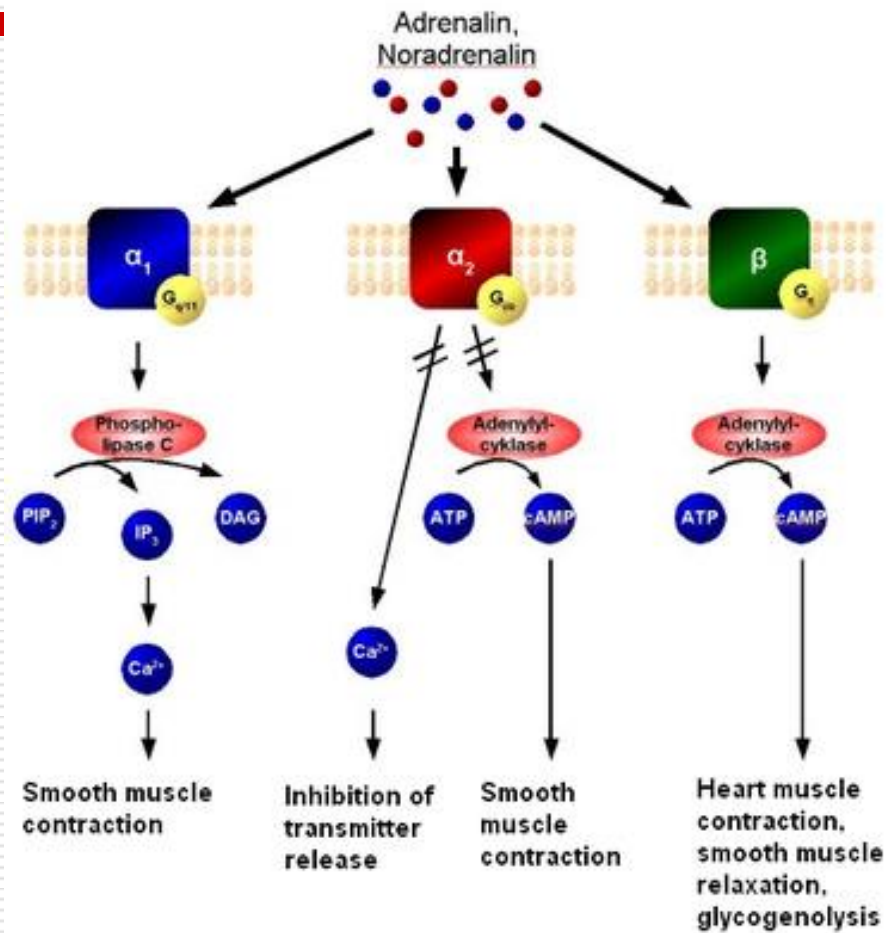
neuromuskulární spoje
vegetativní ganglia
sympatiku a
parasymptatiku, CNS
Stimulace nikotinem: nižší
dávky stimulují ganglia,
vyšší dávky NM junkce
Excitace CNS

Podtypy adrenergických receptorů

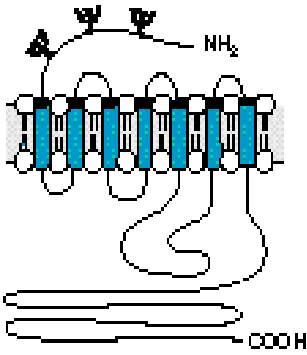
- α_1 Adrenoceptory = α_{1A} AR, α_{1B} AR, α_{1D} AR
 - α_2 Adrenoceptory = α_{2A} AR, α_{2B} AR, α_{2C} AR
 - b-Adrenoceptory = b_1 , b_2 , b_3
-

Jedná se o skupinu metabotropních G-protein coupled receptorů, které jsou cílové pro adrenalin a noradrenalin

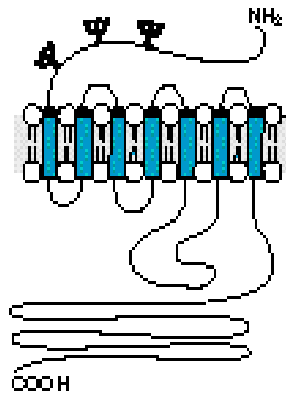




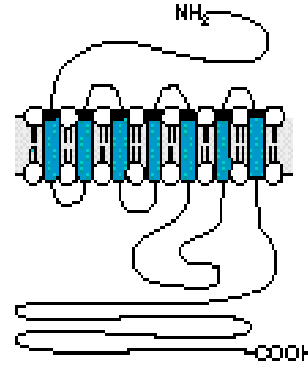
A α_{1A}



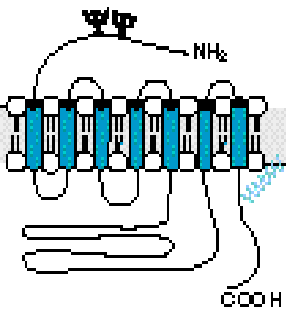
α_{1B}



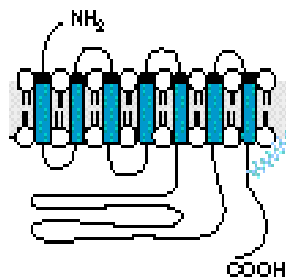
α_{1D}



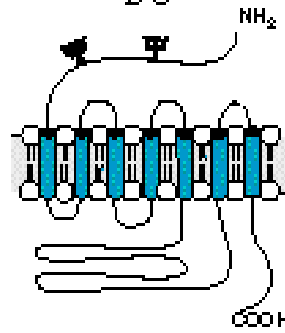
B α_{2A}



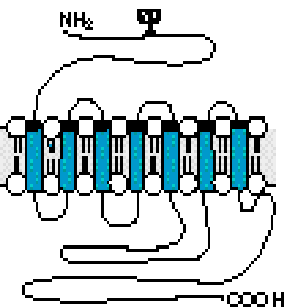
α_{2B}



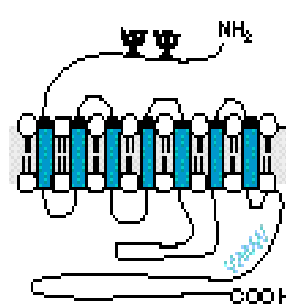
α_{2C}



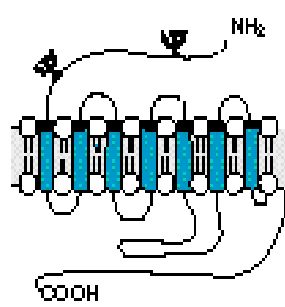
C β_1



β_2

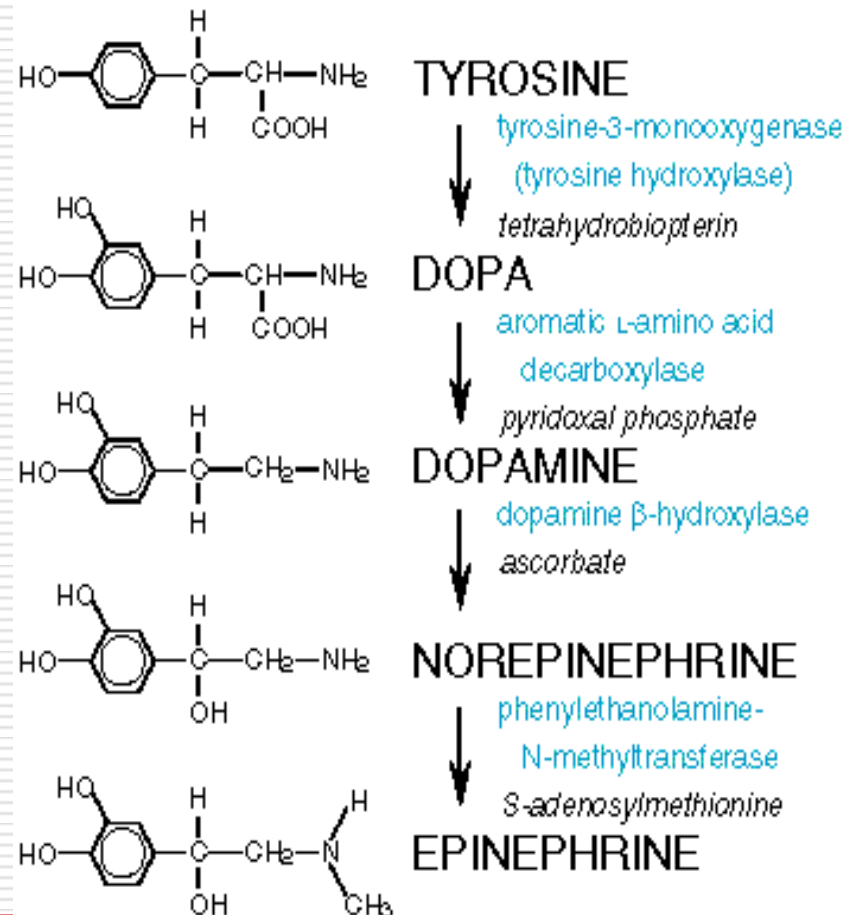


β_3

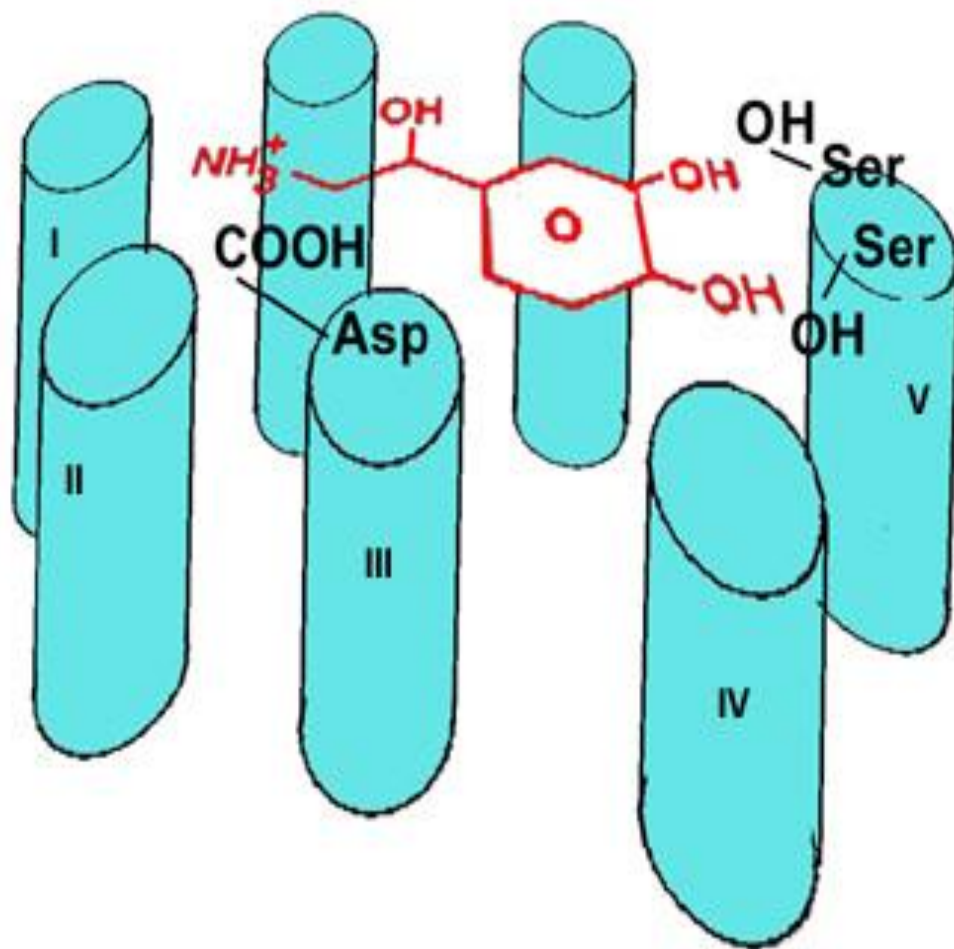


Podtypy adrenergických receptorů

Syntéza katecholaminů



Vazba NA na β -receptor



Agonista	Receptor
Norepinefrin	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$
Epinefrin	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$
Dopamin	DA ₁ , $\alpha_2, \beta_1, \alpha_1$ <input type="checkbox"/>

Norepinefrin

Epinefrin

Izoproterenol

Pulzní rychlost
(BPM)

100

50

Krevní tlak
(mmHg)

180

60

Periferní
odpor

0

15

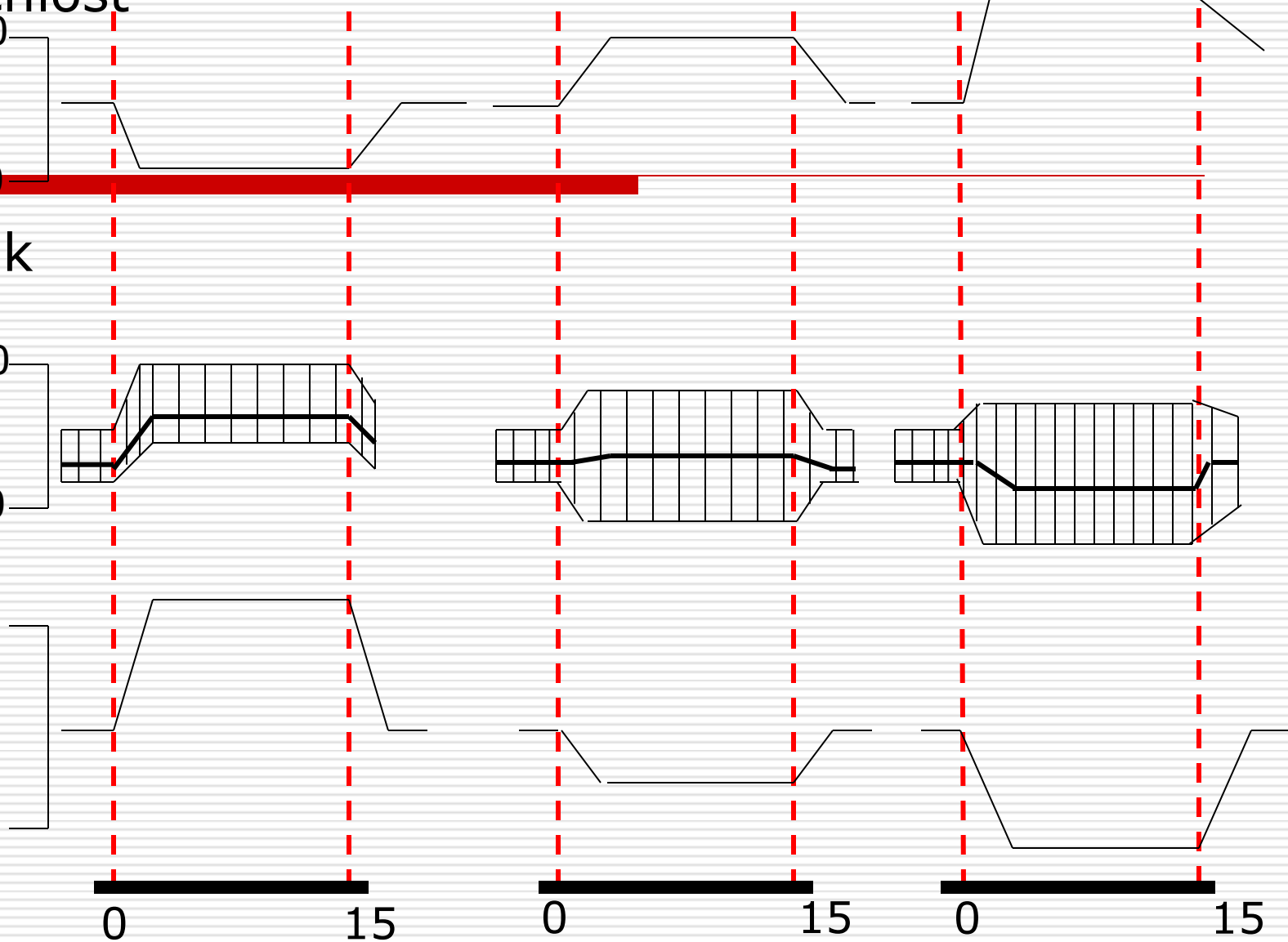
0

15

0

15

Time (min)



Charakteristiky podtypů adrenergických receptorů

Receptor	Agonisté	Antagonisté	Tkáň	Odpovědi
α_1	Epi \geq NE \gg Iso		CHSB HSBRV Játra	Kontrakce Kontrakce Glykogenolýza; Glukoneogeneze
			Střevní svalovina	Hyperpolarizace a relaxace
			Srdce	\uparrow kontraktilita arytmie

CHSB= cévní hladké svalové buňky

HSBRV-hladké svalové buňky reprodukčního a vylučovacího systému

Charakteristiky podtypů adrenergických receptorů

Receptor	Agonisté	Antagonisté	Tkáň	Odpovědi
α_2	Epi \geq NE \gg Iso		CHSB β buňky pankreatu Destičky Nervová zakončení	Kontrakce \downarrow Sekrece inzulínu Agregace \downarrow uvolnění NE

CHSB= cévní hladké svalové buňky

Charakteristiky podtypů adrenergních receptorů

Receptor	Agonisté	Antagonisté	Tkáň	Odpověď
β_1	Iso > Epi \approx NE		Srdce Juxtaglomerulární buňky	\uparrow síla a rychlost kontrakce & AV nodálního vedení \uparrow Sekrece reninu
β_2	Iso > Epi >> NE		Hladká svalovina: Bronchiální, GIT, CHSB, Příčně pruhovaný sval Játra	Relaxace Glykogenolýza; K^+ uptake Glykogenolýza Glukoneogeneze

Charakteristiky podtypů adrenergických receptorů

Receptor	Agonisté	Antagonisté	Tkáň	Odpovědi
β_3	Iso=NE>E pi		Tuková tkáň	Lipolýza

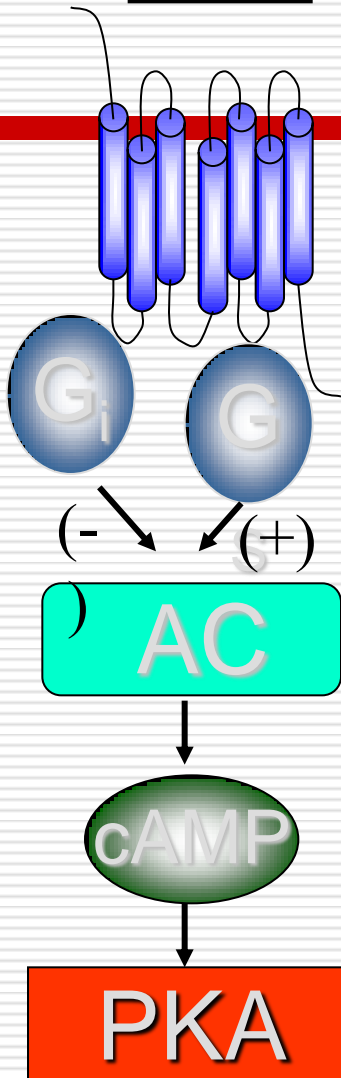
Adrenergní receptory a jejich efektorové systémy

Adrenergní Receptor	G protein	Biochemický efektor
α_1 podtypy	G_q	↑ Fosfolipáza C
	G_q	↑ Fosfolipáza D
	$G_q, G_i/G_o$	↑ Fosfolipáza A_2
	G_q	↑ aktivita Ca^{2+} kanálu

Adrenergní receptory a jejich efektorové systémy

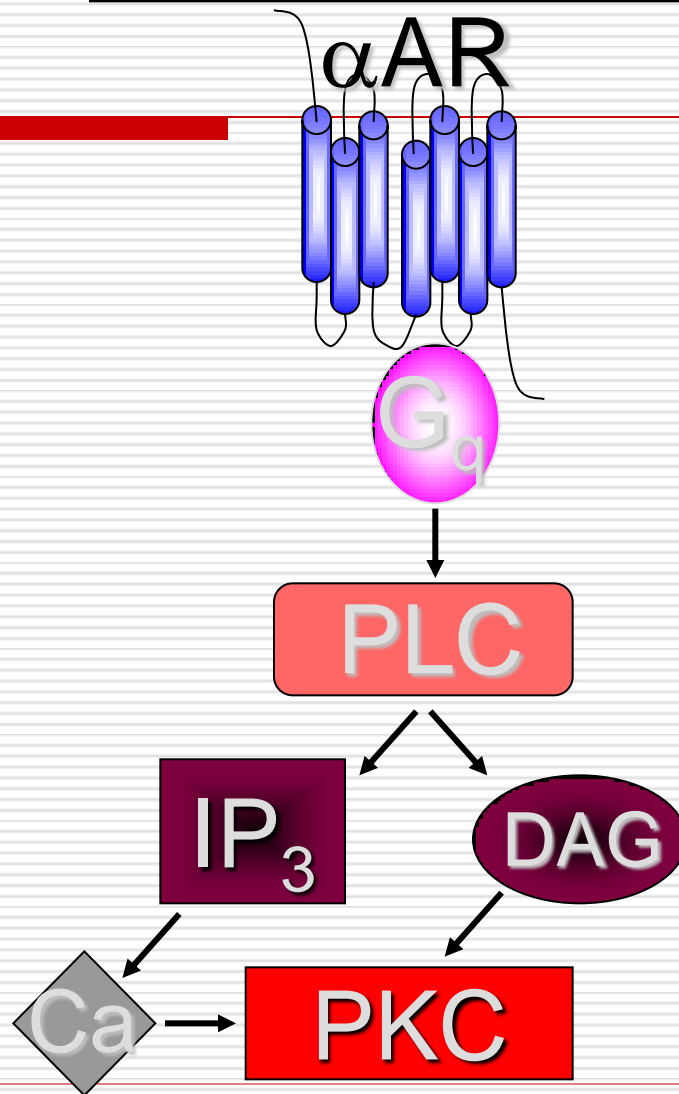
Adrenergní receptor	G Protein	Biochemické efekty
β_1	G_S	\uparrow Adenylát cyklázová aktivita \uparrow Ca^{2+} vstup cestou kalciových kanálů L-typu
β_2	G_S	\uparrow Adenylát cyklázová aktivita
β_3	G_S	\uparrow Adenylát cyklázová aktivita

β AR



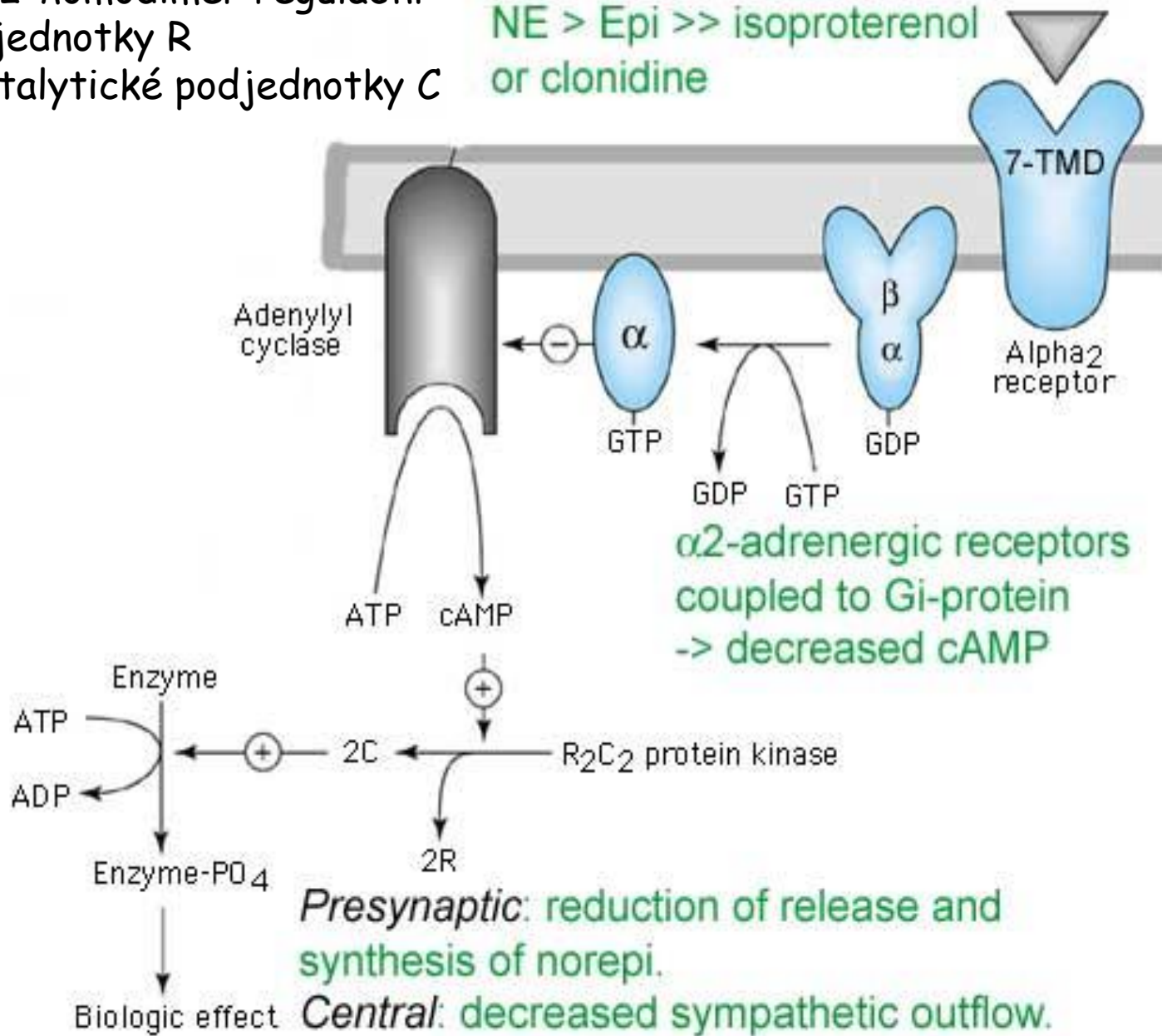
AT-1, ET,

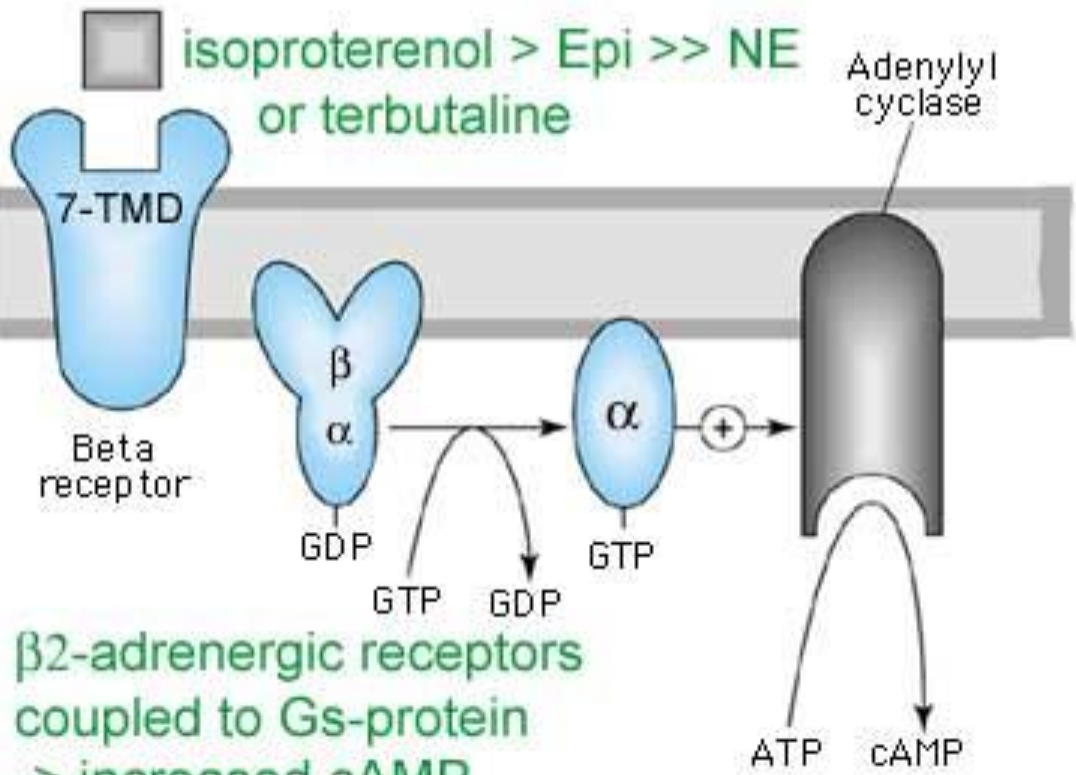
α AR



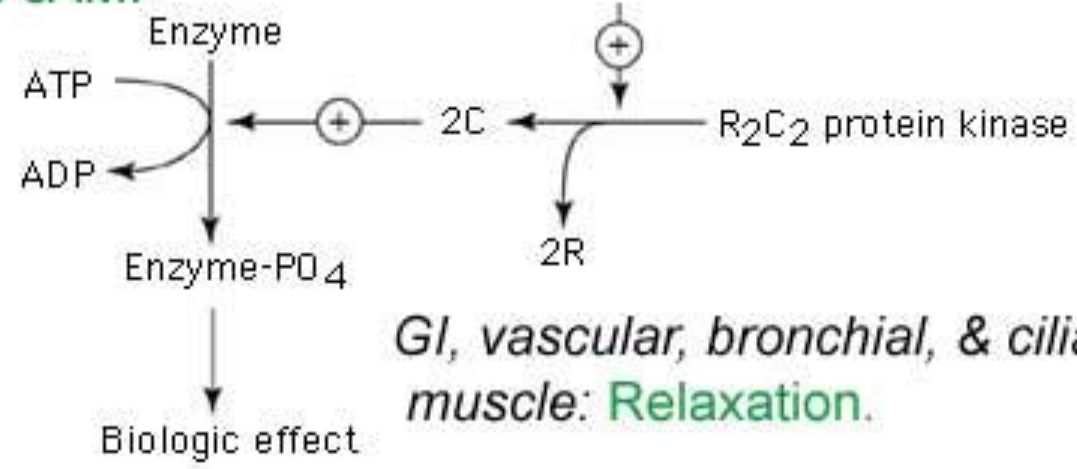
R2C2-homodimer regulační
podjednotky R
+ katalytické podjednotky C

NE > Epi >> isoproterenol
or clonidine





β 2-adrenergic receptors
coupled to Gs-protein
-> increased cAMP

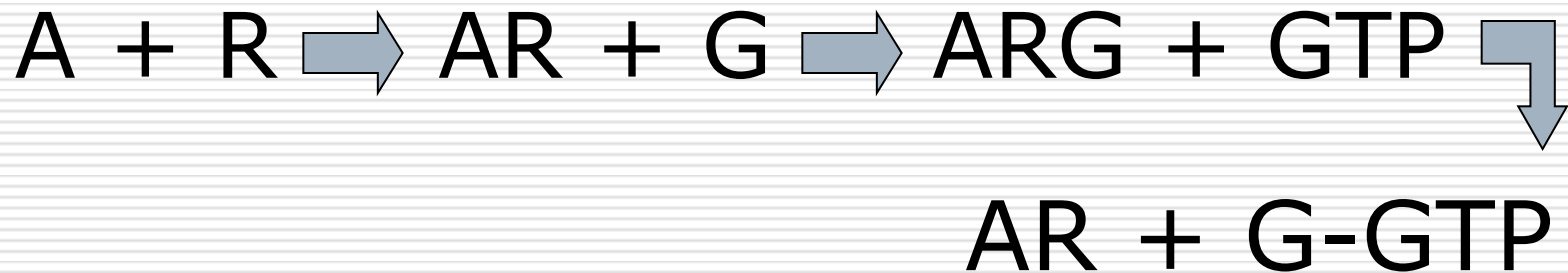


GI, vascular, bronchial, & ciliary smooth muscle: Relaxation.

Desenzitizace

- Po dlouhodobé stimulaci receptoru dochází k jeho desenzitizaci, kdy receptor disociuje z G-proteinu, což vede k zábraně další aktivace efektorových enzymů.
 - Mechanismy desenzitizace:
 - Fosforylace: může být řízena:
 - **second messenger kinázami** (**heterologní desenzitizace** nebo **non-agonist-specifická desenzitizace**)
 - **G-protein-coupled receptor kinázami (GRKs)**, které se vyznačují fosforylací pouze u receptorů obsazených agonisty, takže dochází k „pro agonistu-specifické“ neboli **homologní desenzitizaci**.
-

Heterologní desenzitizace



- G-GTP aktivuje AC

- AC aktivuje PKA \rightarrow β AR-P

β AR

α -Adrenoceptory

- ❑ α AR fungují jako most mezi sympatickým nervstvem a kardiovaskulárním systémem.
 - ❑ α_1 AR se exprimují v mnoha tkáních a hrají roli v mnoha regulačních procesech, např. při regulaci krevního tlaku.
 - ❑ Všechny subtypy α_1 adrenoceptorů jsou schopny aktivovat signalizaci Ca interakcí s G proteiny rodiny Gq, což vede k aktivaci fosfolipázy C (PLC) a k hydrolýze fosfoinozitol-4,5-bisfosfátu vázaného v membráně, což vede k tvorbě diacylglycerolu (DAG) a inositol-(1,4,5)-trisfosfátu [Ins(1,4,5)P₃].
 - ❑ α_2 AR: hladké svalové buňky cév, rostrální ventrolaterální medulla oblongata, nervová zakončení.
-

α -1-adrenergní receptory

- ❑ Jsou členy G protein-coupled receptorové superrodiny.
 - ❑ aktivují mitogenní odpovědi
 - ❑ regulují růst a proliferaci mnohých buněk.
 - ❑ Gen pro α -1D-adrenergní receptor obsahuje 2 exony a 1 intron mezi nimi, který rozděluje kódující sekvenci.
 - ❑ α (1A)- a α (1D)-adrenergní receptory ovlivňují zastavení fáze G(1)-S buněčného cyklu.
-

α -1A-adrenergní receptor ADRA1A

- Alternativní sestřih genu pro alfa – 1A adrenergní receptor vytváří 4 transkripční varianty, které kódují 4 různé izoformy s odlišnými C-konci, ale podobnými vaznými vlastnostmi pro ligandy.
-

α -1B adrenergní - receptor

ADRA1B

- ❑ α -1B-adrenergní receptor indukuje neoplastickou transformaci v některých buněčných liniích. Je proto považován za **protoonkogen**. Exprese α (1B)-adrenergního receptoru způsobuje progresi buněčného cyklu a může indukovat transformaci citlivých buněčných linií.
 - ❑ Obsahuje 2 exony a 1 velký intron (20 kb), který přerušuje kódující sekvenci.
-

α -2-adrenergní receptory

- Hrají kritickou roli v regulaci uvolnění neurotransmiterů ze sympatických nervů a z adrenergních neuronů v CNS
 - Podtyp α 2A inhibuje uvolnění transmitterů při vysokých stimulačních frekvencích, zatímco podtyp α 2C moduluje neurotransmisi při nižších hladinách nervové aktivity.
 - Gen pro podtyp α 2C neobsahuje introny.
-

α -2-adrenergní receptory

- ❑ α 2B subtyp je asociován s eIF-2B, protein pro výměnu guaninového nukleotidu, který se účastní v regulaci translace (posttranslačních úprav).
 - ❑ Polymorfní varianta (se ztrátou 3 kyselin glutamových z repeat elementu kyselin glutamových) má:
 - Sníženou fosforylaci a desenzitizaci řízenou G protein-coupled receptor kinázou.
 - Snížený bazální metabolický obrát u obézních.
 - Gen neobsahuje introny.
-

β -2-adrenergní receptory

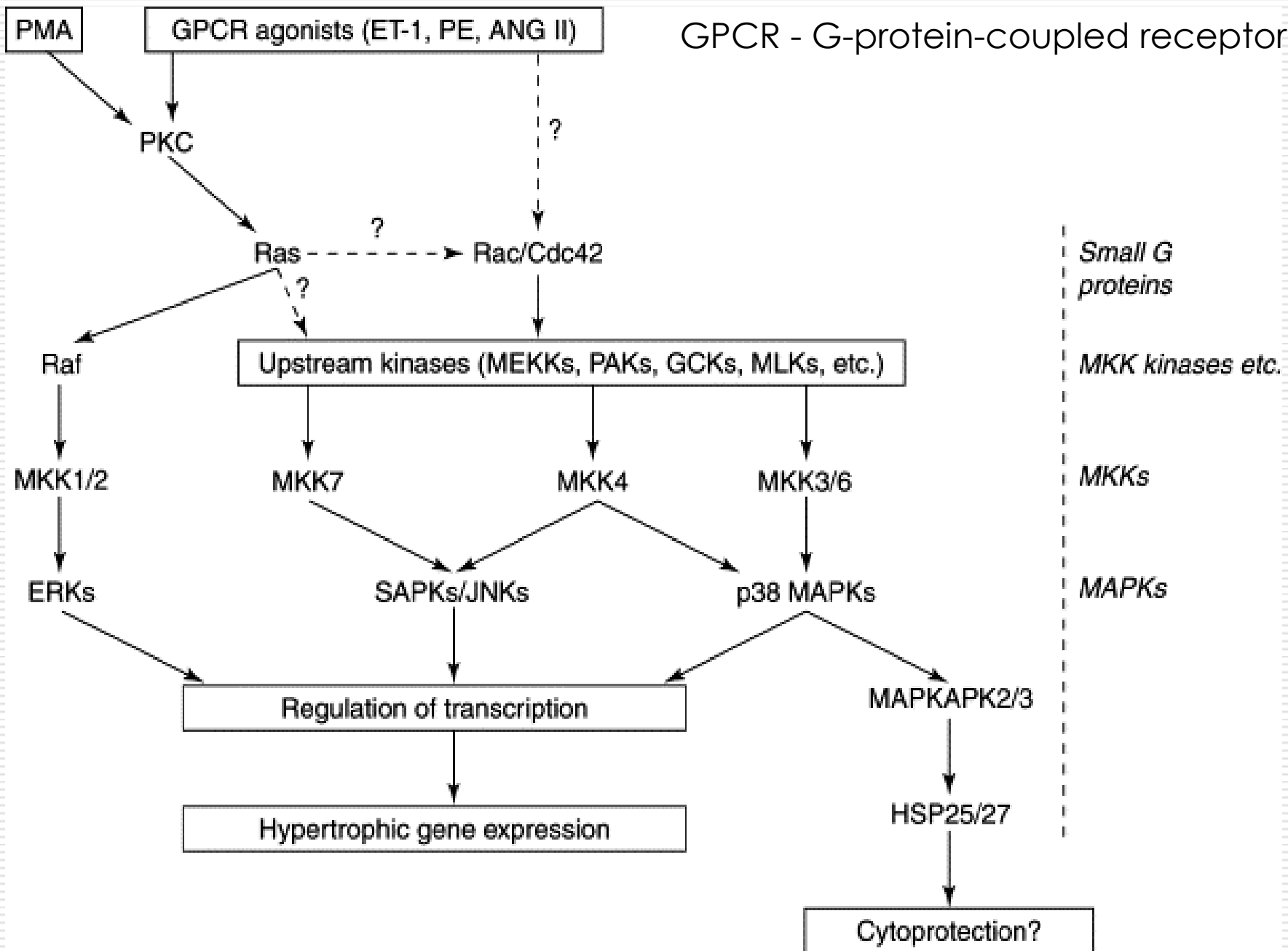
- Tento receptor je přímo spojen s jedním ze svých konečných efektorů, kalciovým kanálem třídy C typu L Ca(V).
 - Tento receptorově-kanálový komplex obsahuje také G protein, adenylát cyklázu, cAMP-dependentní kinázu a fosfatázu PP2A.
 - Gen neobsahuje introny.
 - Různé polymorfní formy genu, bodové mutace a downregulace tohoto genu jsou asociovány s nočním astmatem, obezitou a T2 DM.
-

β -3-adrenergní receptor (produkt genu ADRB3)

- Lokalizace v tukové tkáni
 - Účastní se regulace lipolýzy a termogeneze.
-

β -3-adrenergní receptor

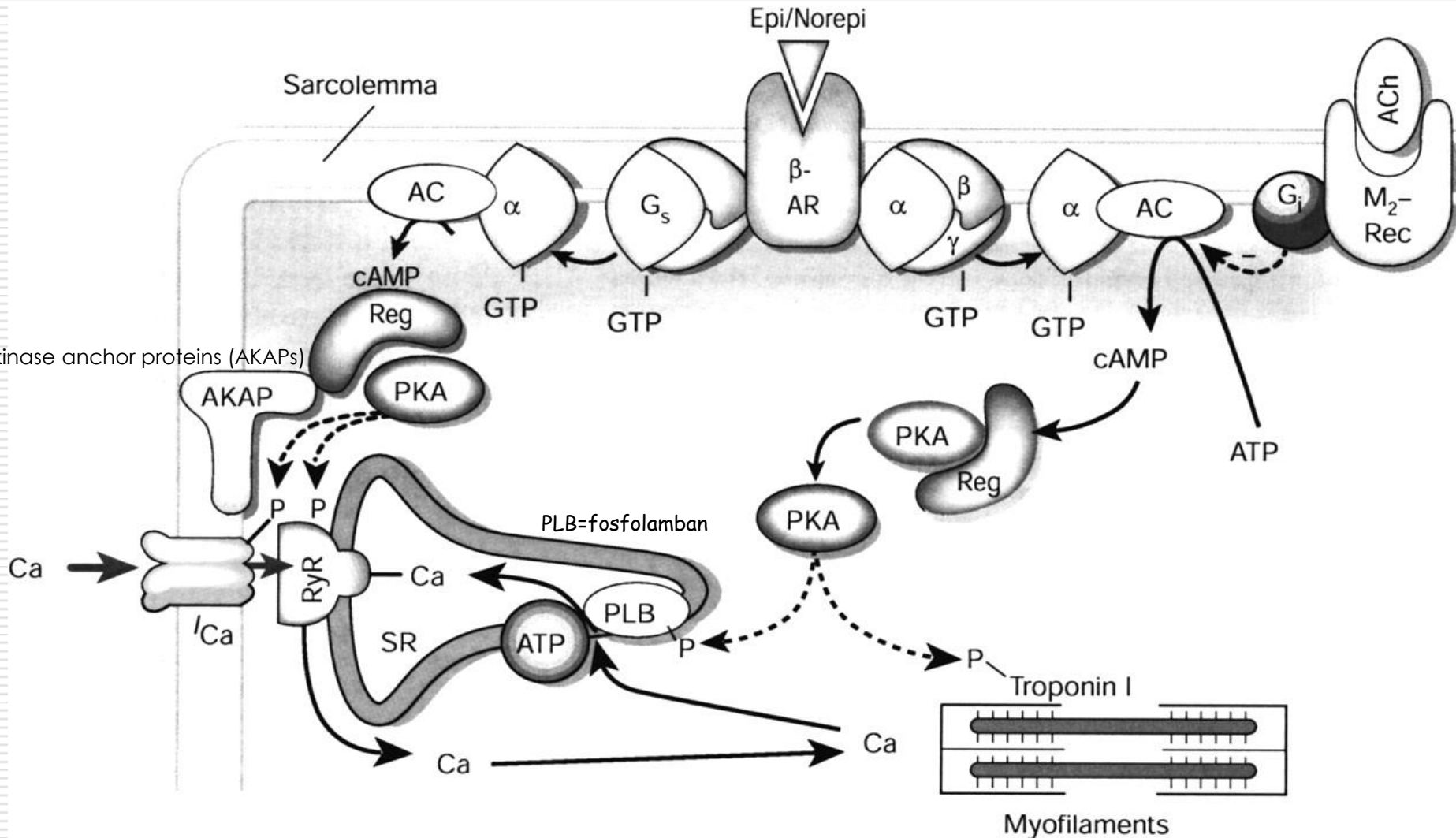
- ❑ Polymorfismy byly asociovány s typem 2 DM
 - ❑ β -3-adrenoceptory jsou exprimovány v endotelu lidských koronárních odporových arterií a účastní se adrenergní vazodilatace přes NO a hyperpolarizaci cév.
 - ❑ Polymorfismus Trp64Arg v genu pro β (3)-AR má snad vliv:
 - na uvolňování leptinu z tukové tkáně
 - na vznik inzulinové rezistence při redukci fetálního růstu
 - na nárůst centrální adipozity během metabolického syndromu
-



GPCR regulace (viz předchozí obrázek)

- ❑ GPCR regulace srdeční hypertrofie stimulací agonisty G-protein-coupled receptorů (GPCR) [např. endothelin 1 (ET-1), noradrenalin a angiotensin II (ANGII)] vede k aktivaci mnohých „downstream“ cest, včetně cest **extracelulárně regulovaných kináz (ERK)** a **stresem aktivovaných protein kináz (c-Jun N-terminální kinázy (SAP/JNK))**, které se účastní např. v signalizaci vedoucí k hypertrofii přetíženého myokardu.
- ❑ Stimulace Gq-coupled receptorů (např. angiotenzin-1 receptor AT1R) aktivuje malé G-proteiny **Ras mechanismem závislým na protein kináze C (PKC)**.
- ❑ Ras aktivuje cestu ERK a následně nepřímo aktivuje také JNK a p38 mitogenem-aktivované protein kinázy (MAPK), MEKK (MAPK Kinase Kinase), p21-aktivované kinázy (PAKs), kinázy germinálního centra (GCK), a kinázy mixovaných linií (MLK).
- ❑ ERK jsou aktivovány MAPK kinázami MKK1 a MKK2, SAPK/JNK jsou aktivovány pomocí MKK4 a MKK7 a p38 MAPK jsou aktivovány MKK3 a MKK6.
- ❑ MAPK potom fosforylují jiné kinázy a transkripční faktory, které se účastní v hypertrofickém růstu.
- ❑ Zkratky: cell division cycle 42 (Cdc42), a GTP binding protein; Rac: small GDP/GTP binding protein of the Ras family; PMA, phorbol-12-myristate-13-acetate, a phorbol ester.

Fosforylační cíle stimulace β -adrenergního receptoru během spřažení excitace/ kontrakce



Děkuji vám za pozornost

