

Hormony, neurotransmitery a receptory

Ve vyšších organismech existují dva paralelní systémy, pomocí kterých je regulována a integrována činnost buněk: **endokrinní** systém využívající jako signály hormony a nervový systém využívající neurotransmitery. **Hormony** jsou látky, které jsou produkovány specializovanými endokrinními buňkami, jsou secernovány v nepatrných koncentracích do krve a mají regulační efekt na metabolismus buněk značně vzdálených od místa sekrece (cílové tkáně). **Neurotransmitery** jsou produkovány buňkami nervového systému a slouží k přenosu signálu z buňky na buňku. Řada látek může působit jak v roli neurotransmiterů, tak hormonů. Např. noradrenalin je uvolňován na nervových zakončeních sympati-ku, kde plní roli neurotransmiteru, je však též společně s adrenalinem syntetizován v dřeni nadledvin, odkud je vyplavován do krve a zde působí jako hormon.

Kromě klasických hormonů byla rozpoznána řada látek, které po svém uvolnění z určitých buněk působí na buňky v nejbližším okolí (**parakrinní regulace**) nebo zpětně regulují činnost buněk, jimiž byly uvolněny (**autokrinní regulace**). Příkladem těchto látek jsou prostaglandiny, cytokiny, růstové faktory ad.

Neurotransmitery a hormony lze ze strukturního hlediska a na základě polaritě rozdělit do tří skupin:

Ve vodě rozpustné malé molekuly. Mnohé z nich jsou aminokyseliny nebo jejich deriváty. Patří sem např. adrenalin, noradrenalin, histamin a serotonin, které mohou působit jako hormony i neurotransmitery, z neurotransmiterů např. glycin, glutamát, GABA (γ -aminomáselná kyselina = γ -aminobutyric acid) atd. Vzhledem k hydrofilnímu charakteru nemohou tyto látky procházet přes buněčnou membránu. Váží se na specifické receptory na povrchu cytoplazmatické membrány a jejich navázání vyvolává specifickou odezvu v buňce.

Proteiny a peptidy. Do této skupiny se řadí většina hormonů (mimo jiné inzulin, glukagon, adiuretin ad.) a několik neurotransmiterů (např. endorfiny, enkefaliny). Působí rovněž prostřednictvím membránových receptorů.

Hydrofobní organické molekuly. Skupina zahrnuje steroidní a thyroïdní hormony, kalcitriol atd. Mohou difundovat do buněk a jejich působení je zprostředkováno interakcí s intracelulárními receptory.

Základní typy receptorů

Typ receptoru	Charakter ligandu	Charakteristika receptoru
Membránový	Velké signální molekuly (peptidy a proteiny) Malé, silně hydrofilní molekuly (aminokyseliny a jejich deriváty ad.)	Integrální membránové proteiny
Intracelulární	Menší hydrofobní molekuly (steroidy, kalcitriol, retinoidy, thyroïdní hormony)	Proteiny v cytoplazmě nebo jádře

Mechanismus účinku hormonů a neurotransmiterů

V mechanismu účinku neurotransmiterů a hormonů se uplatňuje řada shodných rysů. Oba typy modulačních látek působí prostřednictvím receptorů.

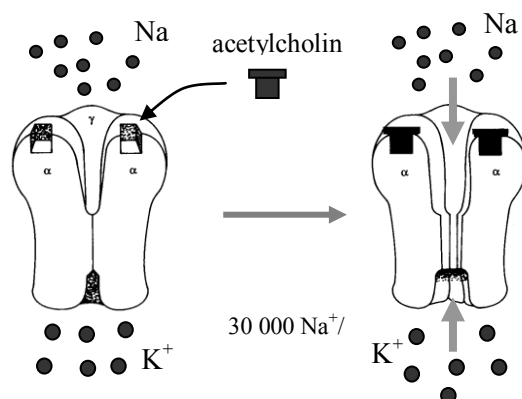
Receptory jsou bílkovinné struktury lokalizované buď na vnějším povrchu cytoplazmatické membrány nebo intracelulárně (viz tabulka). Mění svou konformaci po navázání ligandu a tím zprostředkují transdukcii signálu. Tkáně, jejichž buňky nemají žádné molekuly specifického receptoru, nemohou reagovat na příslušný hormon. Charakteristickým rysem přenosu signálu prostřednictvím receptorů je jeho **amplifikace** (zesílení), kdy jedna jediná molekula hormonu je schopna vyvolat buněčnou odezvu s 10^4 - $10^5 \times$ vyšší intenzitou.

Podle charakteru odezvy, která je vyvolána po navázání hormonu nebo neurotransmiteru na receptor, rozlišujeme několik odlišných typů receptorů.

Membránové receptory

Receptory typu iontových kanálů. Do této skupiny patří receptory pro některé neurotransmitery.

Receptory působí jako iontové kanály, které se otevírají po navázání neurotransmiteru. Např. receptor pro acetylcholin nikotinového typu je iontovým kanálem pro ionty Na^+ a K^+ , který se otevírá po navázání acetylcholinu. Influx sodných iontů do buňky a následný eflux K^+ z buňky vyvolá depolarizaci buněčné membrány. Nachází se např. na nervosvalových spojeních.



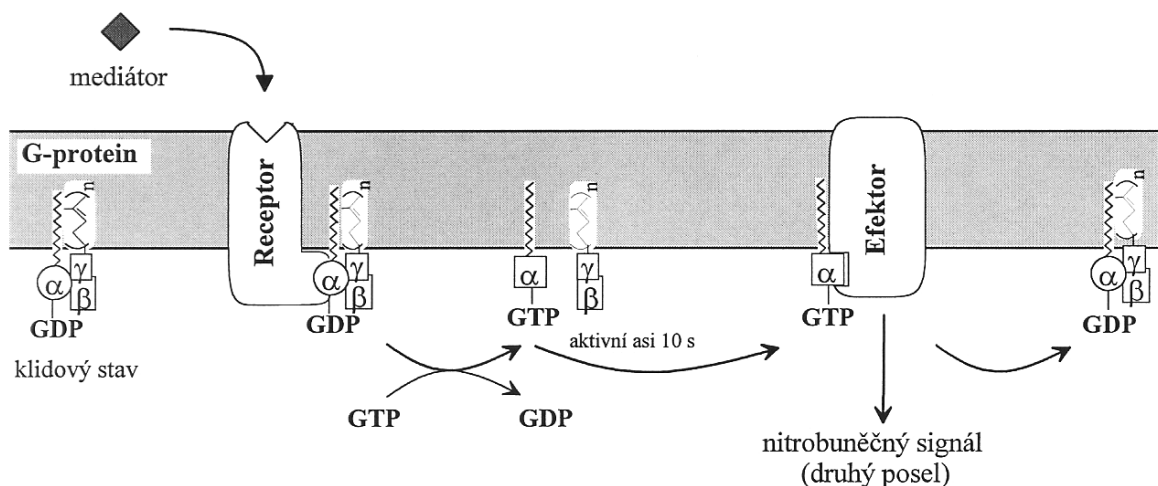
Myasthenia gravis

je heterogenní autoimunitní onemocnění postihující nervo-svalový přenos. Příčinou choroby je tvorba protilátek proti acetylcholinovému receptoru. Komplex receptor-protilátka je pohlcen endocytózou a počet funkčních receptorů na nervosvalové ploténce je v důsledku toho snížen. Choroba se projevuje svalovou slabostí.

Jiné typy neurotransmiterů (např. GABA) mohou naopak vyvolat hyperpolarizaci buněčné membrány a tím snížit dráždivost buňky.

Receptory působící prostřednictvím nitrobuněčných signálů. Navázání hormonů na tento typ membránových receptorů vyvolává v cytoplasmě buněk tvorbu nízkomolekulárních látek, tzv. nitrobuněčných signálů (druhých posílů). Jejich tvorba je regulována G-proteiny (GTP-váženými proteiny), které kooperují s membránovými receptory.

Známým a dobře popsáním nitrobuněčným signálem je např. cyklický adenosinmonofosfát (cAMP). Vzniká v buňce z ATP za katalýzy adenylátcyklasou, umístěnou na vnitřní straně cytoplazmatické membrány. Dojde-li k navázání hormonu na specifický receptor, G-protein spolupracující s tímto re-



ceptorem se dostává do aktivní formy a působí na adenylátcyklasu. Ta se aktivuje a probíhá syntéza cAMP. Zvýšenou hladinou cAMP jsou v buňce aktivovány další pochody - tzv. buněčná odpověď. Jejím principem je aktivace proteinkinas, tj. enzymů, které katalyzují fosforylaci proteinů. Dodáním fosfátové skupiny se mění konformace proteinů, tím i jejich funkce.

Příkladem hormonů působících prostřednictvím cAMP jsou glukagon, adrenalin, antidiuretický hormon atd. Některé z hormonů mohou svým navázáním na receptory vyvolat snížení hladiny cAMP, jiné hormony vyvolávají tvorbu jiných nitrobuněčných signálů, velmi časté je např. zvýšení intracelulární hladiny iontů Ca^{2+} , nebo iniciace štěpení membránových lipidů a tvorba fosfatidylinositolfosfátu (IP_3) a diacylglycerolu (DG). Je velmi běžné, že jediný hormon nebo transmitter má několik různých typů receptorů, v důsledku toho pak může v různých buňkách vyvolávat různé efekty. Např. **adrenalin** a **noradrenalin** působí přes receptory, které se označují α_1 , α_2 , β_1 , β_2 . Zatímco aktivace obou receptorů typu β vyvolává zvýšení koncentrace cAMP v buňce, navázání mediátorů na receptory typu α_1 aktivuje tvorbu inositolfosfátů a diacylglycerolu, stimulace receptorů α_2 vyvolá snížení hladiny cAMP.

Receptory adrenalinu a noradrenalinu - přehled

Receptor	α_1	α_2	β_1	β_2
G-protein	Gq	Gi	Gs	
Druhý posel	DG + IP_3	cAMP ↓	cAMP ↑	
Příklady výskytu	• hladké svalstvo GIT a cév kůže (kontrakce)	• adrenergní a cholinergní nervové zakončení • pankreas (inhibice exokrinní sekrece) • trombocyty (agregace)	• myokard (zvýšení síly a frekvence stahů)	• hladké svalstvo dělohy, bronchů (relaxace) • hladké svalstvo GIT (peristaltika) • pankreas (aktivace exokrinní sekrece)

Receptory s tyrosinkinasovou aktivitou. Zvláštním typem membránových receptorů jsou receptory zprostředkující účinky inzulínu a některých růstových faktorů. Nepůsobí prostřednictvím G-proteinů, avšak mají svou vlastní proteinkinasovou aktivitu, která je stimulována navázáním hormonu. Aktivací

enzymu tyrosinkinasy je zahájena kaskáda fosforylačních reakcí, které zprostředkovávají vlastní účinky hormonů.

Intracelulární receptory.

Jsou to rozpustné proteiny nacházející se cytoplazmě nebo jádře buněk. Hydrofobní steroidní nebo thyroideální hormony prostupují cytoplazmatickou membránou a vážou se na tyto receptory. Aktivované receptory působí na DNA v jádře a zvyšují transkripci vybraných mRNA. To se projeví zvýšením intenzity syntézy určitých bílkovin.

Příklady některých hormonů

Proteiny a peptidy.

V předním laloku hypofýzy je secernováno několik hormonů ovlivňujících růst anebo funkci endokrinních žláz. **Růstový hormon** (GH, somatotropin, STH) je významný pro růst organismu, stimuluje syntézu proteinů a ovlivňuje metabolismus glukosy. **Gonádotropní hormony** FSH (folikuly stimulující hormon) a LH (luteinizační hormon) regulují syntézu a sekreci pohlavních hormonů v pohlavních žlázách. **Adrenokortikotropní hormon** (ACTH) stimuluje růst a sekreci kůry nadledvin, **thyroideu stimulující hormon** (TSH) stimuluje růst a sekreci štítné žlázy. Produkce a sekrece hormonů předního laloku hypofýzy je regulována hormony hypothalamu, tzv. **liberiny** a **statiny**. Zadní lalok hypofýzy uvolňuje hormony **oxytocin**, který vyvolává kontrakci některých hladkých svalů, a **antidiuretický hormon** (ADH, vazopresin), jenž stimuluje resorpci vody v ledvinách. **Parathormon** (PTH) je secernován příštítnými tělísky, jeho hlavní účinek spočívá v mobilizaci vápníku z kostí a ve zvyšování vylučování fosfátů močí. **Kalcitonin** vzniká ve štítné žláze a dá se označit za antagonistu parathormonu. Působí pokles hladiny vápníku v krvi a jeho zvýšené ukládání do kostí. Účinky pankreatických hormonů **inzulinu** a **glukagonu** byly již zmíněny.

Jednoduché hydrofilní deriváty aminokyselin.

Příkladem je **adrenalin**, který je derivátem tyrosinu a vzniká v dřeni nadledvin. Je uvolňován v reakci na stresové situace a má řadu metabolických a kardiovaskulárních účinků.

Hydrofobní nízkomolekulární hormony.

Thyroxin (T₄) a **trijodthyronin** (T₃) jsou deriváty tyrosinu secernované do krve štítnou žlázou. Ovlivňují značný počet metabolických dějů, jeden z nejvýznamnějších účinků je stimulace proteosyntézy. **Steroidní hormony** jsou převážně syntetizovány z cholesterolu v kůře nadledvin a v pohlavních žlázách a jejich typy a význam již byly zmíněny.