

Hormony, neurotransmitery. Obecné mechanismy účinku.

© Biochemický ústav LF MU 2018 (MK, ET)

Komunikace mezi buňkami. Obecné mechanismy účinku hormonů a neurotransmiterů.

Typy signálních molekul v neurohumorálních regulacích:

Působek	Zdroj
HORMONY	vylučované endokrinními žlázami, rozptýlenými žláзовými buňkami
NEUROHORMONY	vylučované neurony do krevního oběhu
NEUROTRANSMITERY	vylučované neurony 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

Příklady hormonů

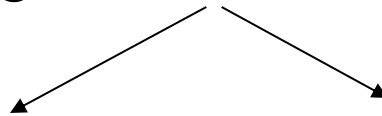
Zdroj	Hormon	Chemický typ
Přední lalok hypofýzy	TSH, FSH, LH	glykoproteiny
	ACTH	polypeptid
Zadní lalok hypofýzy	Vassopresin (ADH), oxytocin	peptidy
Hypothalamus	Hypofýzotropní hormony (TRH, GnRH, CRH, somatostatin, somatoliberin)	peptidy
Epifýza	Melatonin	derivát AK
Štítná žláza	T ₃ , T ₄	deriváty AH
	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

Transdukce signálu

Jak buňka převezme informaci nesenou chemickým signálem (neurotransmiterem, 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)

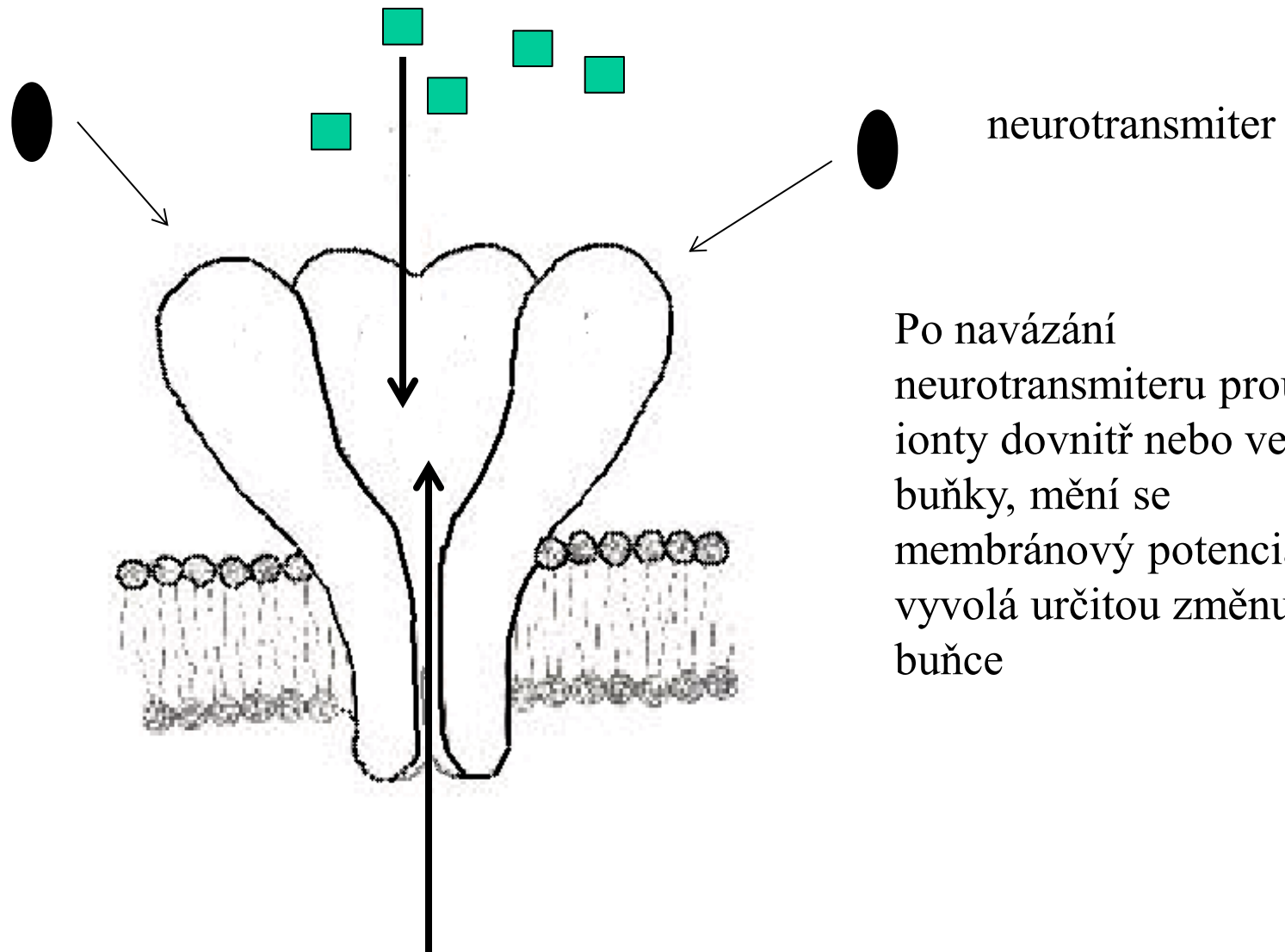
hydrofobní látky,
mohou procházet
membránou
(steroidy,
thyroidální
hormony)

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. poslu)

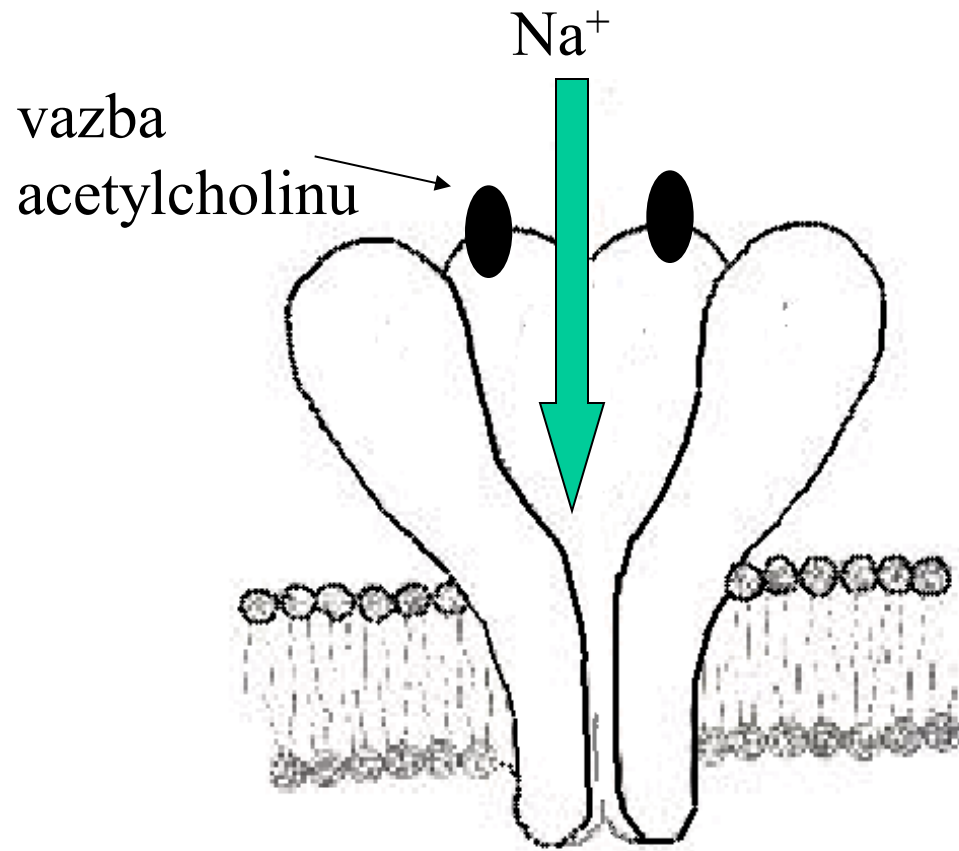
Membránové receptory typu iontových kanálů – ionotropní receptory

Receptorem je iontový kanál, který se otevírá po navázání neurotransmiteru



Po navázání neurotransmiteru proudí ionty dovnitř nebo ven z buňky, mění se membránový potenciál, to vyvolá určitou změnu v buňce

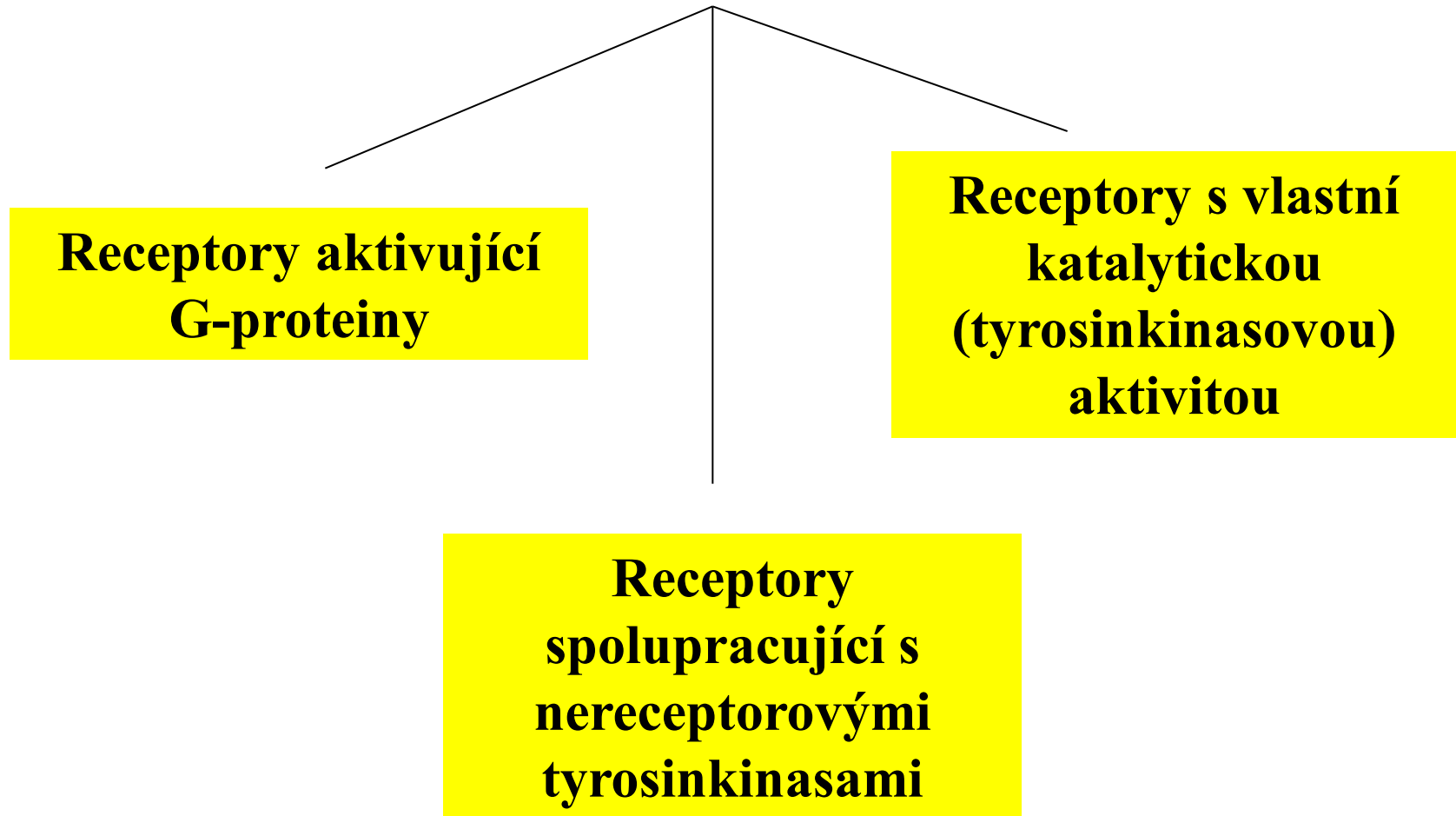
Příklad: Acetylcholinový receptor nikotinového typu – ionotropní receptor



Po navázání neurotransmiteru (acetylcholinu) se otevře kanál pro ionty Na⁺, Na⁺ proudí kanálem po koncentračním spádu do buňky.

Výskyt: např. neuromotorická ploténka v buňkách kosterního svalu

Membránové receptory působící prostřednictvím nitrobuňčných signálů

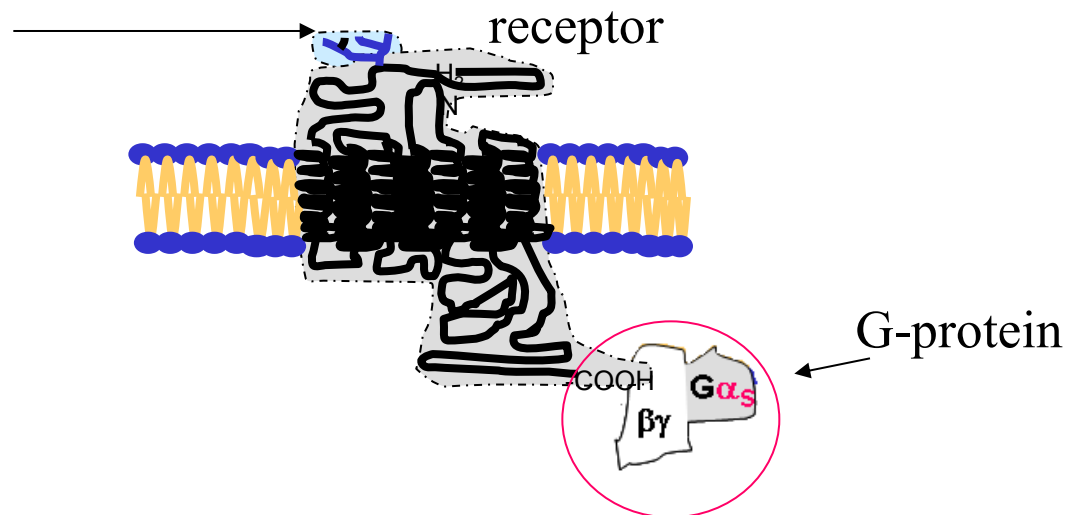


Vazba hormonu nebo neurotransmiteru na receptor vyvolá v buňce tvorbu nových sloučenin - **nitrobuněčných signálů** (druhých poslů)

Hormon (neurotransmitter) je „první posel“.

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

Vazebné místo pro agonistu

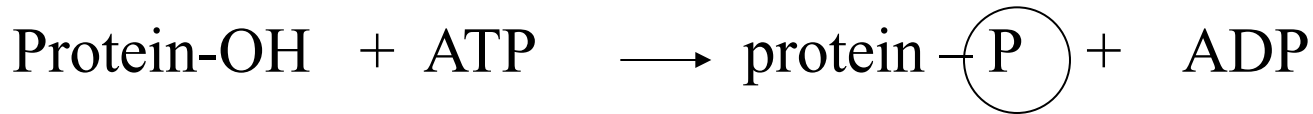


G-protein aktivuje/inhibuje enzym, který vytváří druhého posla.

Druhými posly jsou často aktivovány proteinkinázy

Fosforylace proteinů pomocí proteinkináz je jedním z častých prostředků regulace

Proteinkinázy – enzymy, které katalyzují fosforylaci proteinů pomocí ATP



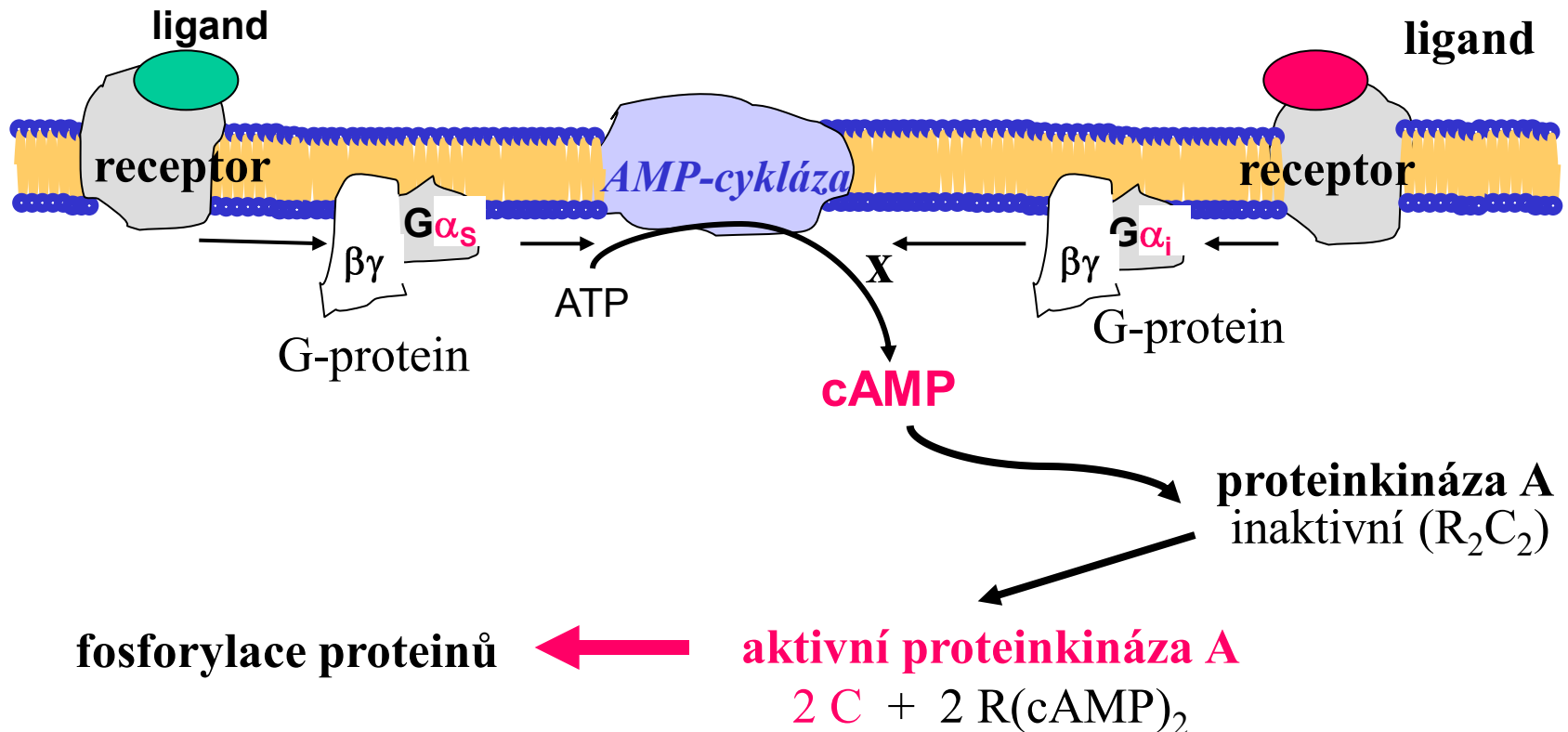
cAMP aktivuje proteinkinasu A, ta fosforyluje nějaký enzym a tím ho aktivuje

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

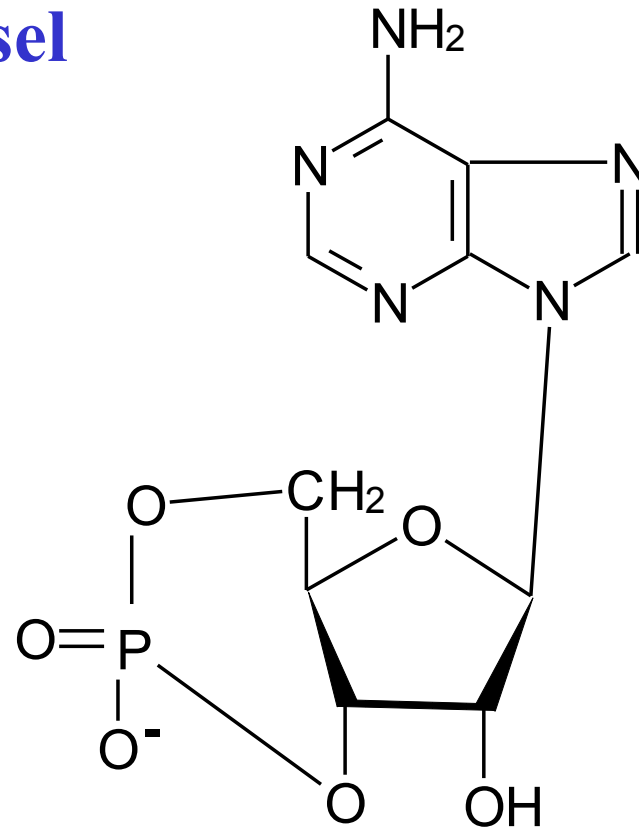
Vznik působením
adenylátcyklasy:



Odbourání působením
fosfodiesterasy:



Inhibice: *kofein, theofylin*



adenosin-3',5'-(cyklický) monofosfát
AMP

Aktivuje
proteinkinasu A

Typy typy G-proteinů

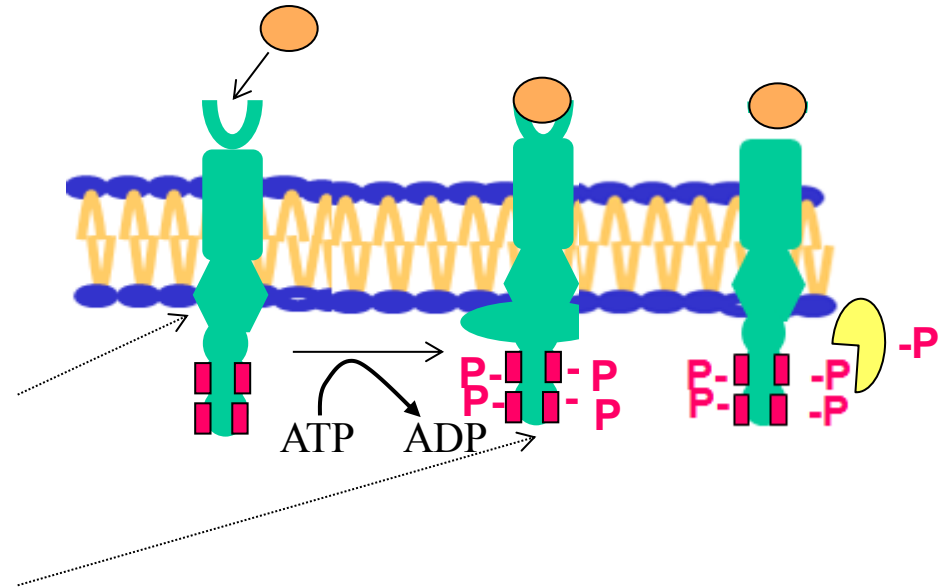
Typ podjednotky $G\alpha$	Příklady receptoru	Účinek aktivované $G\alpha$ na cílový protein
$G\alpha_s$ (stimulační)	glukagonový parathyrinový β -adrenergní	Stimulace adenylátcyklázy \uparrow cAMP
$G\alpha_i$ (inhibiční)	somatostatinový α_2 -adrenergní acetylcholinový M_2, M_4	Inhibice adenylátcyklázy \downarrow cAMP
$G\alpha_q$ (aktivující PI kaskádu)	vazopresinový V1 acetylcholinový M_1, M_3 α_1 -adrenergní	Stimulace fosfolipázy C \uparrow dalších typy druhých poslů (IP3 + DG)

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 α -podjednotka receptoru působí na adenylátcyklasu
- Tvoří se cAMP
- cAMP aktivuje proteinkinasu A
- Dochází k sérii fosforylačních reakcí a aktivuje se enzym pro štěpení glykogenu fosforylasa
- **fosforylasa začne štěpit glykogen na glc-1-P**

Receptory s tyrosinkinázovou aktivitou

- Po navázání působku na receptor dochází ke konformační změně
- aktivuje se tyrosinkinázová aktivita receptoru (fosforylace tyrosinu)
- dochází k autofosforylaci tyrosinů na receptoru, případně dalších proteinů

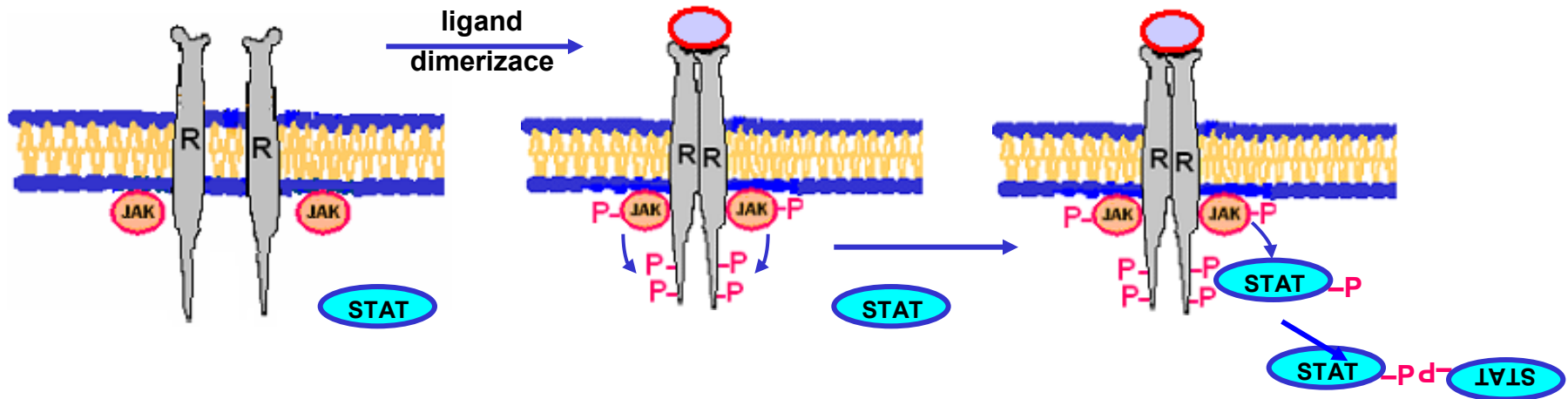


- na fosforylovaný receptor a substráty fosforylované receptorem se váží další proteiny, **tzv. adaptorové molekuly**
- adaptorové proteiny reagují s dalšími molekulami a signál je dále přenášen kaskádou fosforylačních/defosforylačních reakcí, výměnou guaninových nukleotidů, změnami konformací atd. – startují různé signální dráhy

Příklady působků: **insulin**, růstové faktory

Receptory spolupracující s nереceptorovými tyrosinkinasami

JAK-STAT receptory (Janus Kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription)



- Receptor nemá kinasovou aktivitu, ale je asociován s tyrosinkinasou JAK.
- Po navázání ligandu receptory dimerizují, tím se aktivují JAK.
- Aktivované JAK fosforylují tyrosinové zbytky na receptoru.
- Na fosforylovaná místa se vážou adaptorové proteiny STAT.
- STAT jsou fosforylovány a dimerizují.
- Dimery STAT se přemísťují do jádra, kde působí jako transkripční faktory.

JAK-STAT receptory

Receptory pro cytokiny* (intreleukiny, interferony)

Různorodé účinky cytokinů jsou způsobeny existencí velkého množství STAT proteinů – receptory pro různé cytokiny vážou různé STAT

Tak je umožněno, že různé cytokiny ovlivňují různé geny

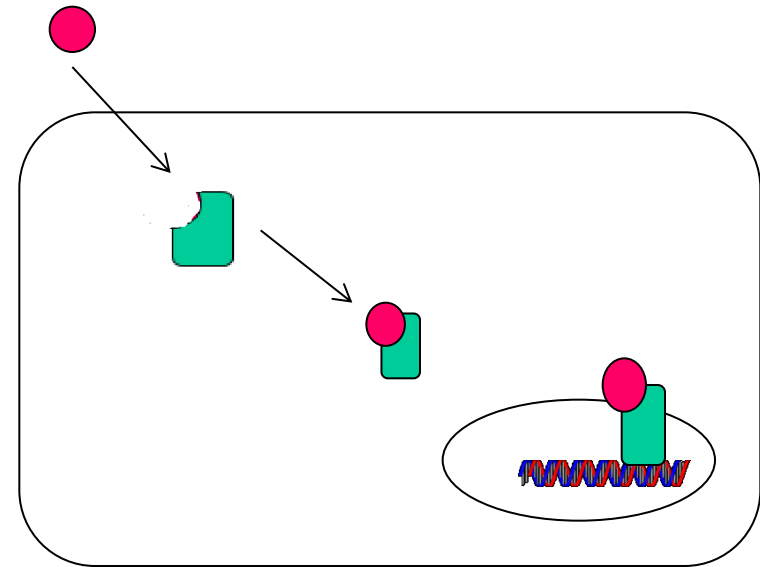
Receptory pro hormony prolaktin, erythropoetin, leptin ad.

*Cytokiny – malé signální proteiny, účastníci se významně imunitní odpovědi. Jsou produkovány buňkami imunitního systému a jsou schopné navodit například rychlé dělení a diferenciaci určitých typů buněk, které se účastní boje proti infekci, a další rysy imunitní obrany.

Intracelulární receptory

Receptory pro **steroidní** a **thyroidální** hormony, **kalcitriol**

- 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)



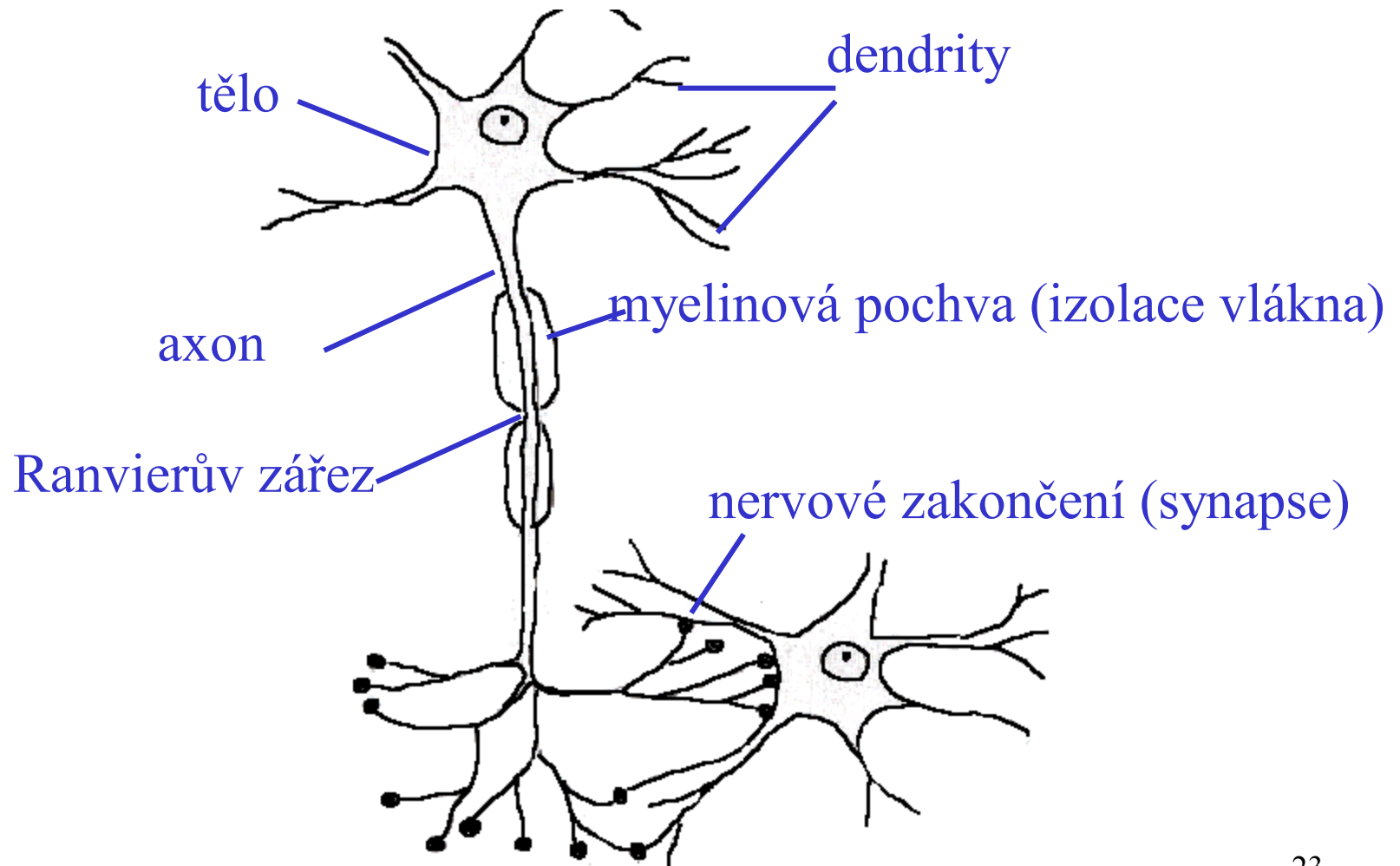
vedení signálu do nervového zakončení



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 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.

Neurotransmitery (mediátory)

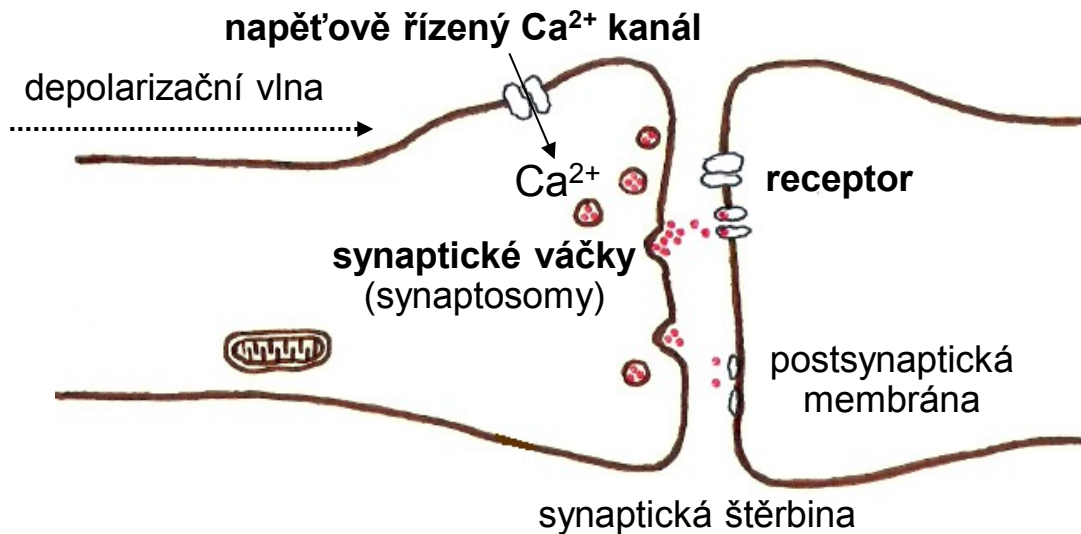
Uvolňují se na nervových zakončeních - synapsích

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

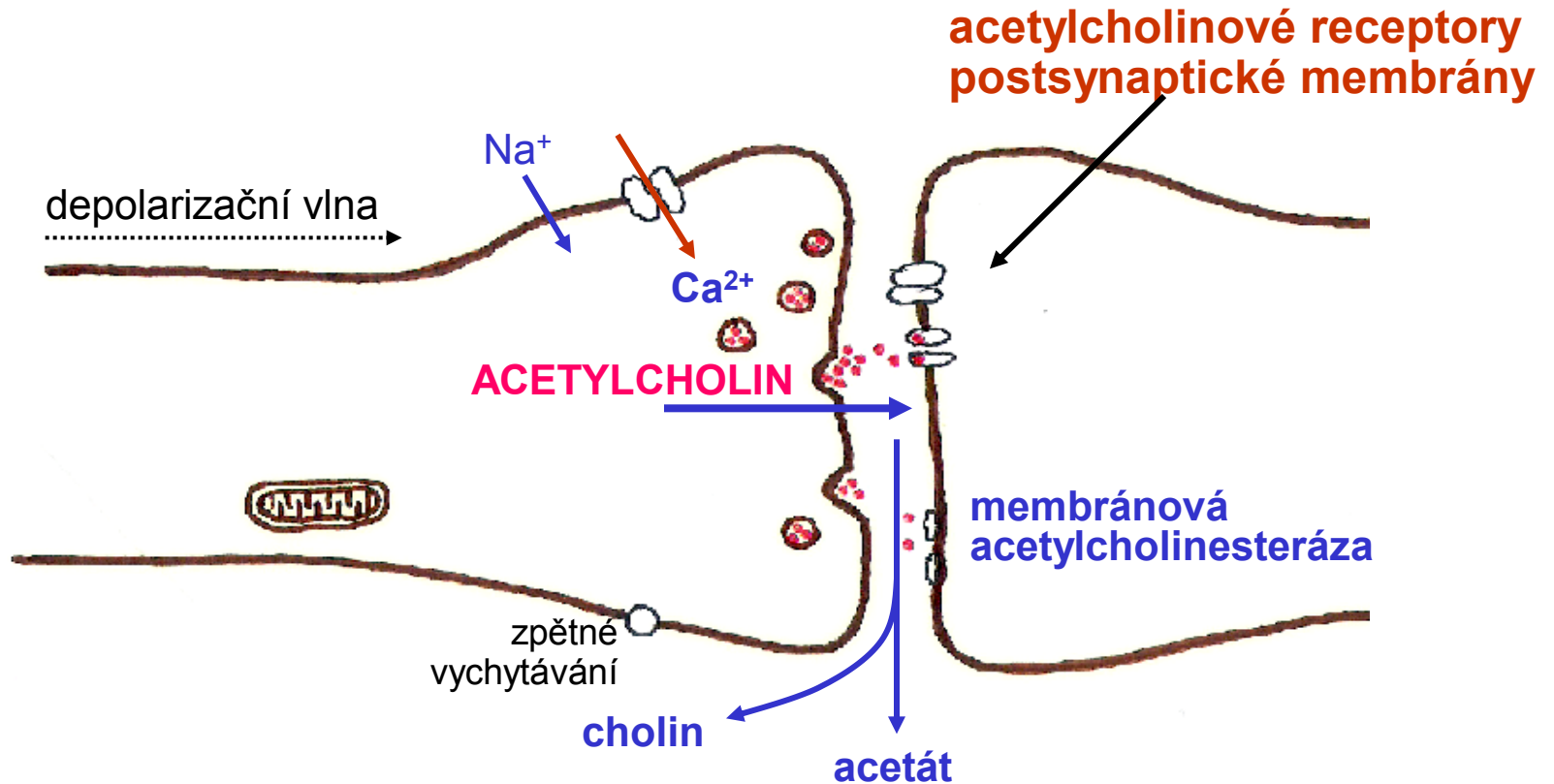


Neurotransmitery se vážou na membránové receptory

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 Na^+ ,

v periferní části nervového systému se nacházejí

- v dendritech téměř všech periferních eferentních neuronů
- v sarkolemmě buněk kosterních svalů, v nervosvalové ploténce.

Muskarinové cholinergní receptory

M_1 - M_5

působí přes G-proteiny:

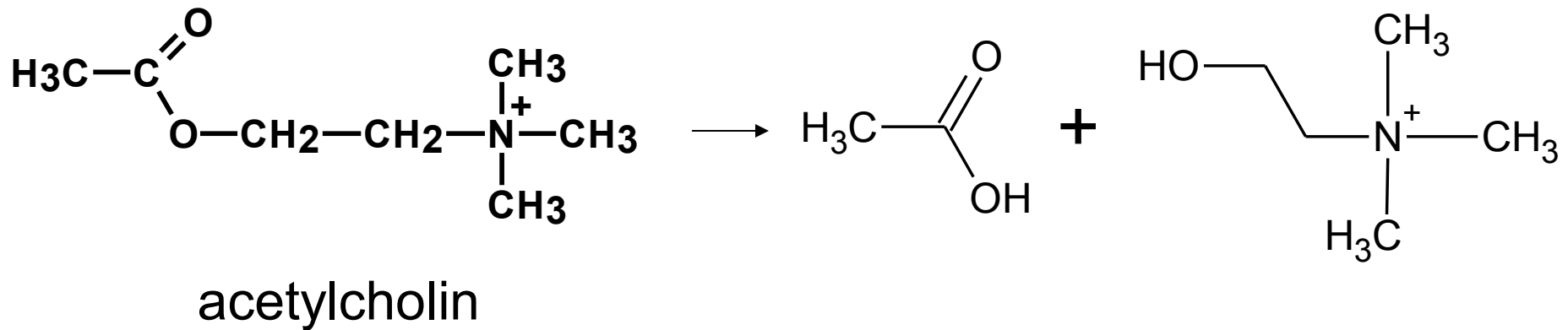
$M_{1,3,5}$ - Gq

$M_{2,4}$ - Gi.

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

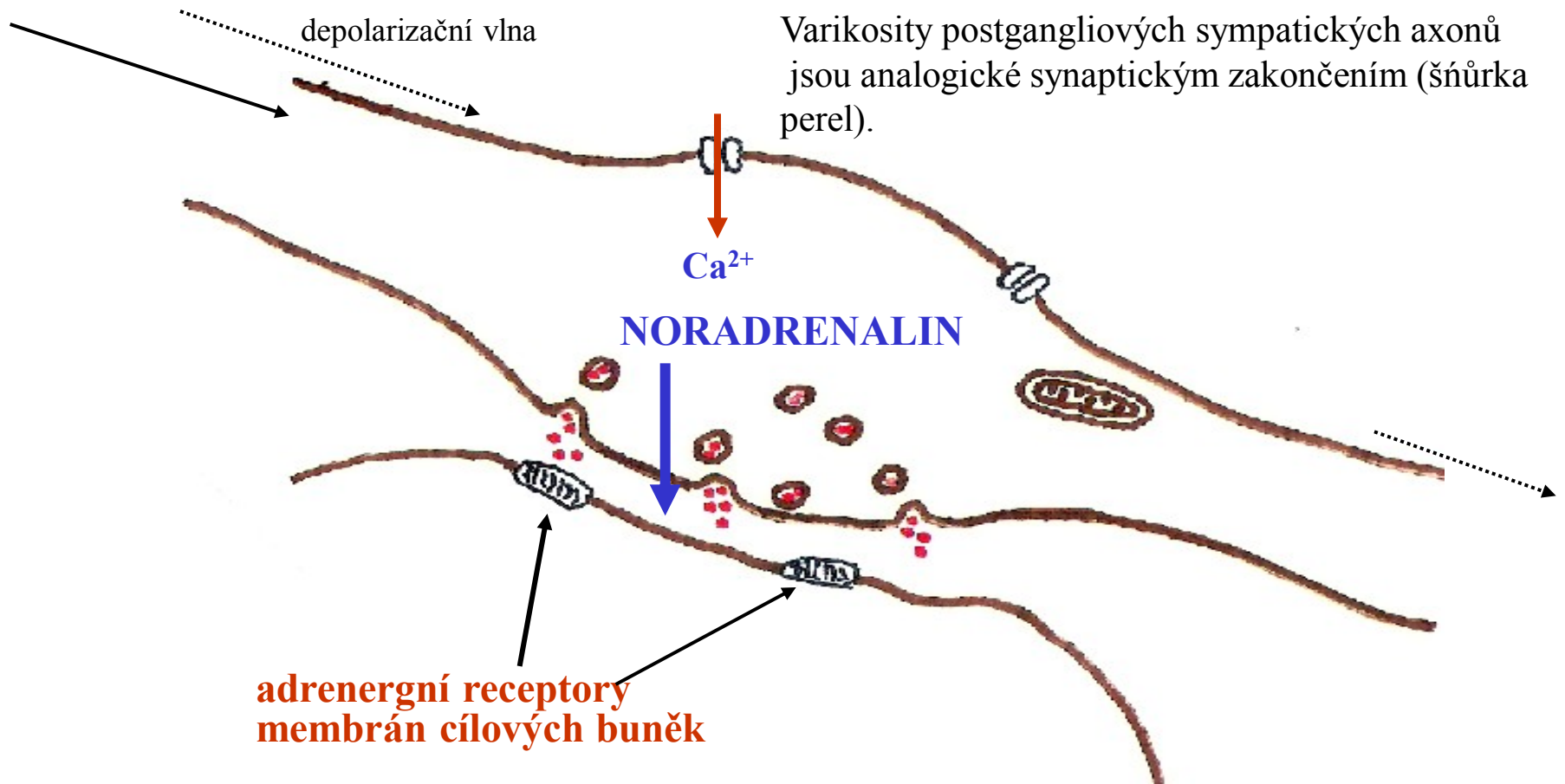
používají se jako léčiva- např. při *myastenia gravis*
(*autoimunitní onemocnění - protilátky*)

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

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