

# Regulace metabolismu

**Obecné mechanismy účinku hormonů a neurotransmiterů**

**Typy membránových receptorů a intracelulární receptory**

# Regulace metabolismu probíhá na různých úrovních, ale vždy na molekulárním podkladě.

Centrálním nástrojem regulace metabolismu je regulace enzymových reakcí

regulace **v určitém buněčném kompartmentu**

regulace **v rámci kompletní buňky**

(proteom, specifické receptory, izoenzymy, transportéry, energetický stav buňky)

regulace vyplývající z **komunikace mezi buňkami**

**úrovně regulace se překrývají.**

**Regulace:  
Nervový a  
endokrinní systém**

# Regulace enzymové aktivity

- Regulace množství enzymu (syntéza a degradace)
- regulace aktivity enzymu (modifikace enzymu proteolýzou, kovalentní modifikací, allosterická regulace, interakce s regulačními proteiny)
- dostupnost a koncentrace substrátu (regulace transportu)

## Regulace:

**Nervový systém**- regulace mezi mozkem a periferními tkáněmi, koordinace různých funkcí, elektrochemické signály

**endokrinní systém**- uvolňuje chemické mediátory a hormony

# Nervový a endokrinní systém

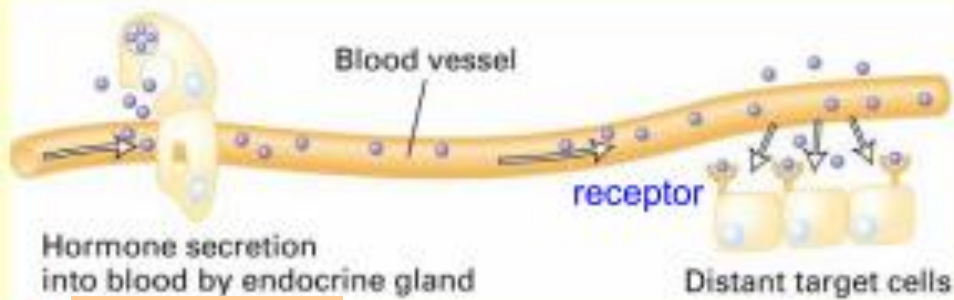
Komunikace mezi buňkami. Obecné mechanismy účinku hormonů a neurotransmiterů.

Typy signálních molekul v neurohumorálních regulacích:

Působek	Zdroj
<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

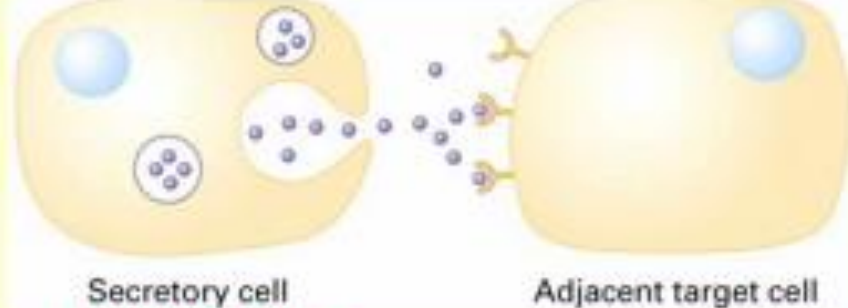
# Účinky signálních molekul

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



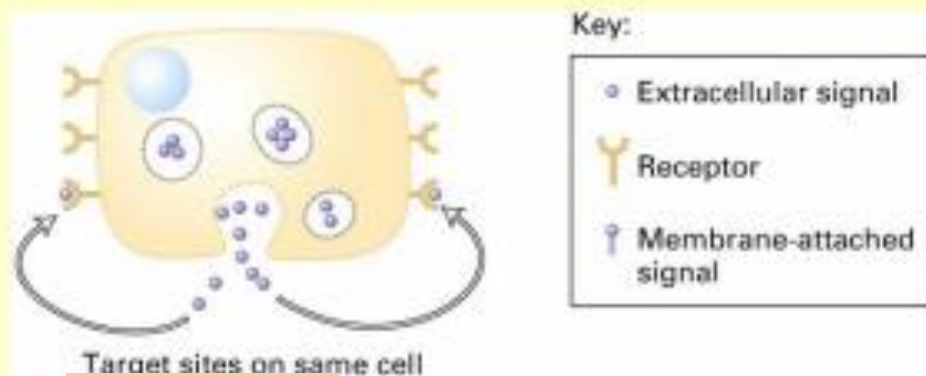
### 1. endokrinní

signální molekuly **hormony** - ovlivní cílové buňky vzdálené od místa syntézy



### 2. parakrinní

signální molekuly uvolněné buňkou ovlivní cílové buňky v těsné blízkosti **nervové buňky** - **neurotransmitery**



### 3. autokrinní

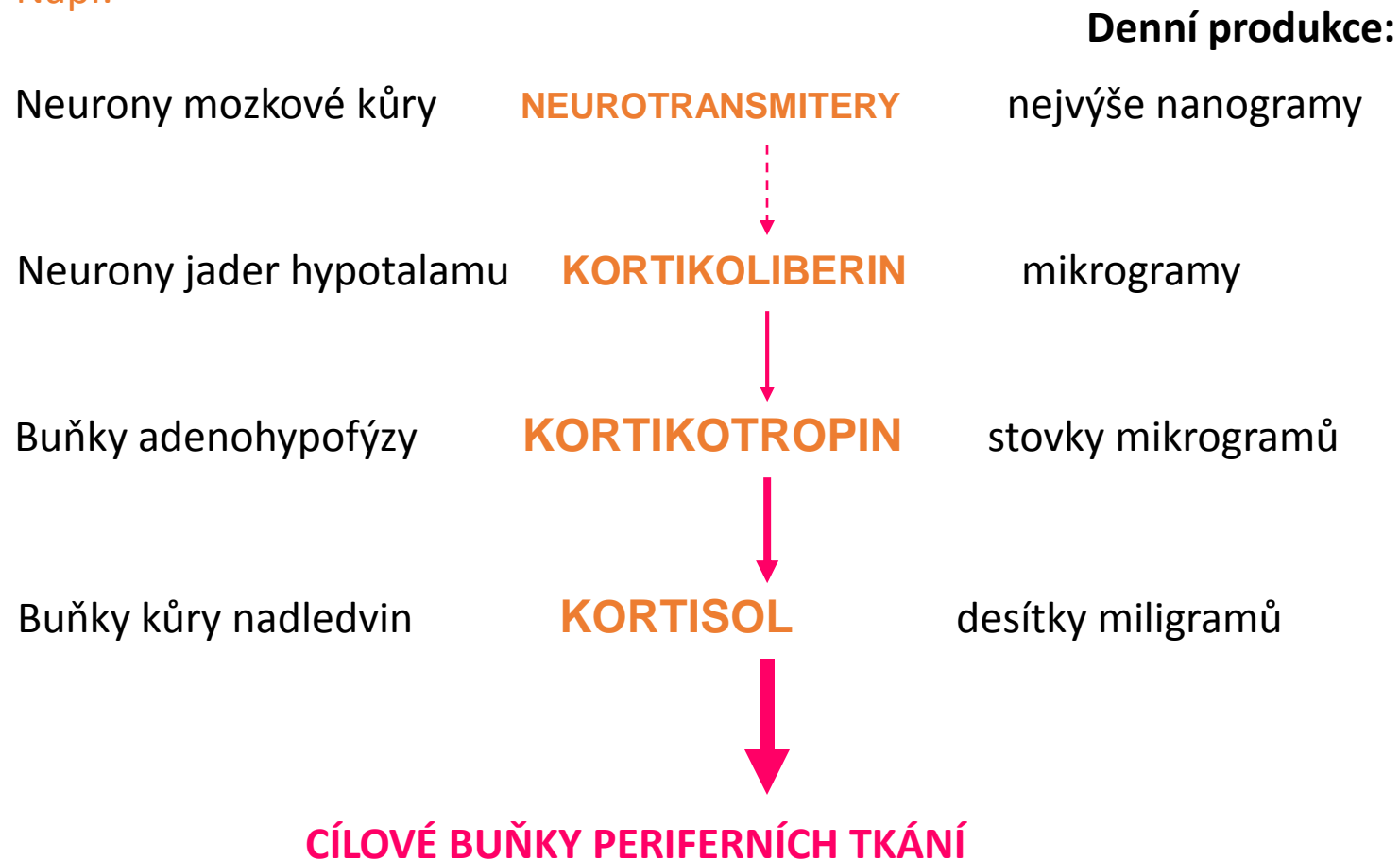
Buňky odpovídají na látky, které samy produkují **růstové faktory** stimulují růst b., které je produkují (nádorové b.)

- Některé signální molekuly - kombinace více typů signalisací - napr. **Epinephrine** - jako neurotransmitter i jako hormon

TEST

# Princip hierarchie v některých hormonálních regulacích a zesílení toku informací pomocí signálních molekul

Např.



# Princip signalizace

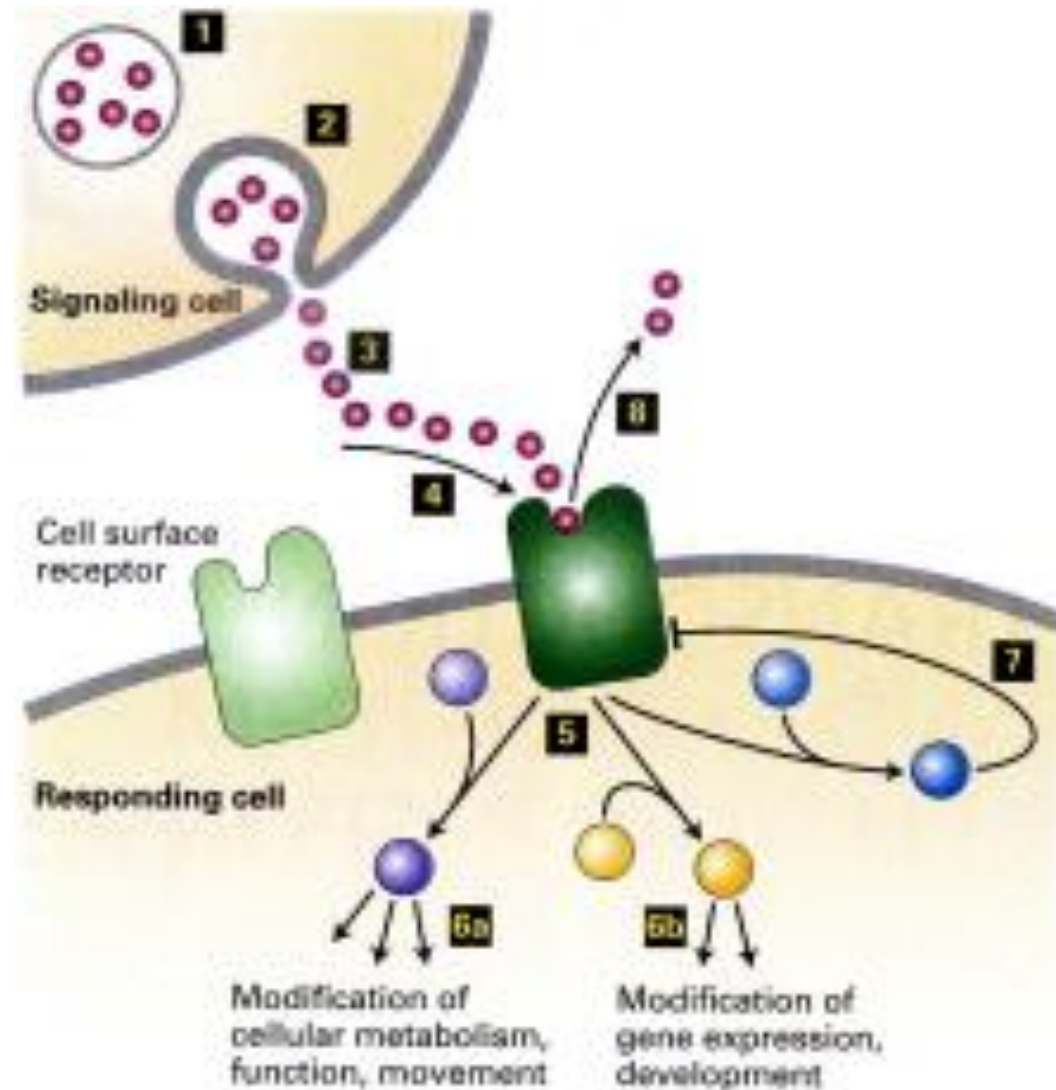
## tvorba signálu

registrace signálu receptorem  
na vnějším povrchu buňky  
nebo v cytoplazmě/jádře  
přenos signálu z receptoru k  
efektorům uvnitř buňky

## TRANSDUKCE SIGNÁLU

efektorem může být  
transkripční faktor, enzym,  
složka cytoskeletu, atd...

schopnost buňky reagovat na  
podněty je geneticky určena -  
spektrům receptorů, které je  
schopna vytvořit





## Chemická povaha signálů

proteiny

krátké peptidy

aminokyseliny

nukleotidy

steroidy

retinoidy

mastné kyseliny a jejich deriváty

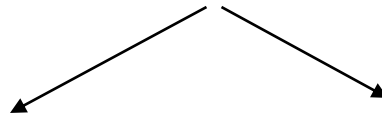
plyny

# Transdukce signálu – typy receptorů

## Jak buňka převezme informaci nesenou chemickým signálem?



Reakce signální molekuly s receptorem



### **A) Membránové receptory**

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

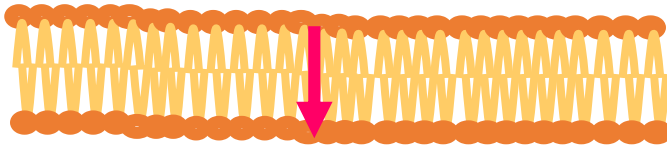
### **B) Intracelulární receptory**

**Nepolární signální molekuly**  
(steroidy, jodtyroniny, retinoáty)

# Membránové a intracelulární receptory

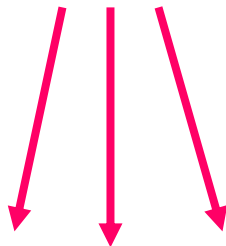
**Polární** signální molekula

**1**  
Membránový receptor



**100**  
Transdukce signálu

Amplifikace

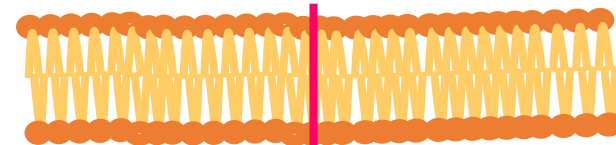


**10 000**

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

**Nepolární** signální molekula  
navázaná na transportní protein plazmy

Přenos signální molekuly



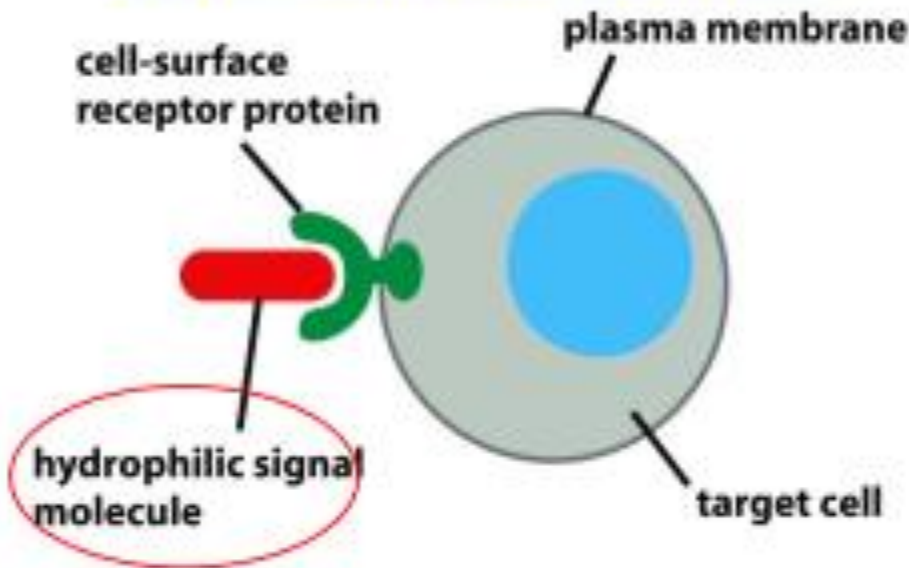
Intracelulární receptor

Interakce komplexu hormon- receptor  
s hormonsenzitivním elementem DNA

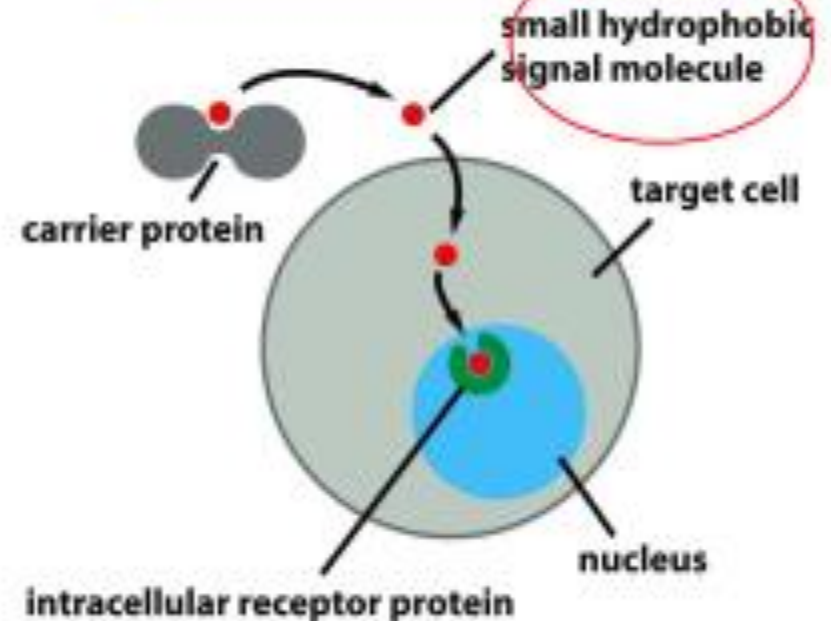
**Biologická odpověď**  
(účinek pomalejší)

# O vstupu signální molekuly do buňky rozhoduje její rozpustnost

## CELL-SURFACE RECEPTORS

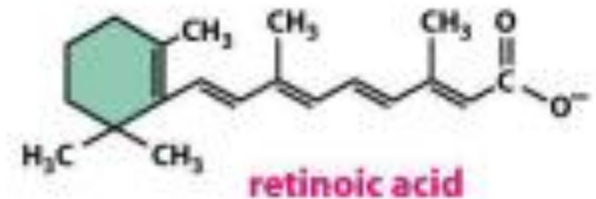
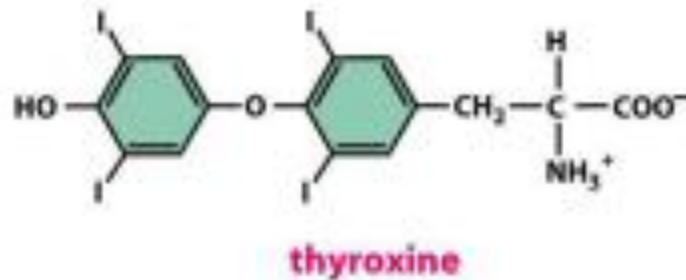
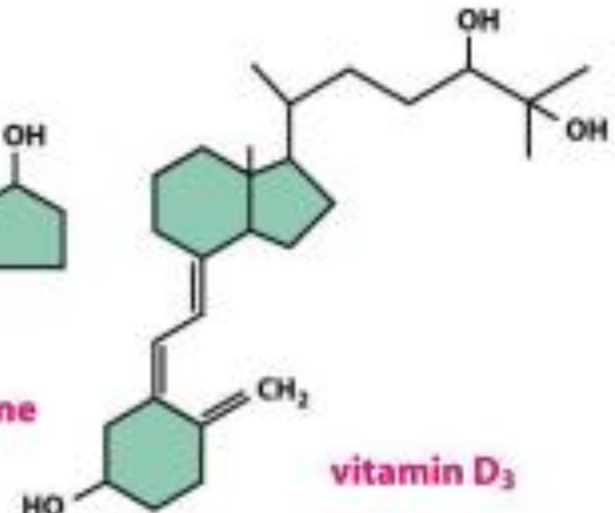


## INTRACELLULAR RECEPTORS



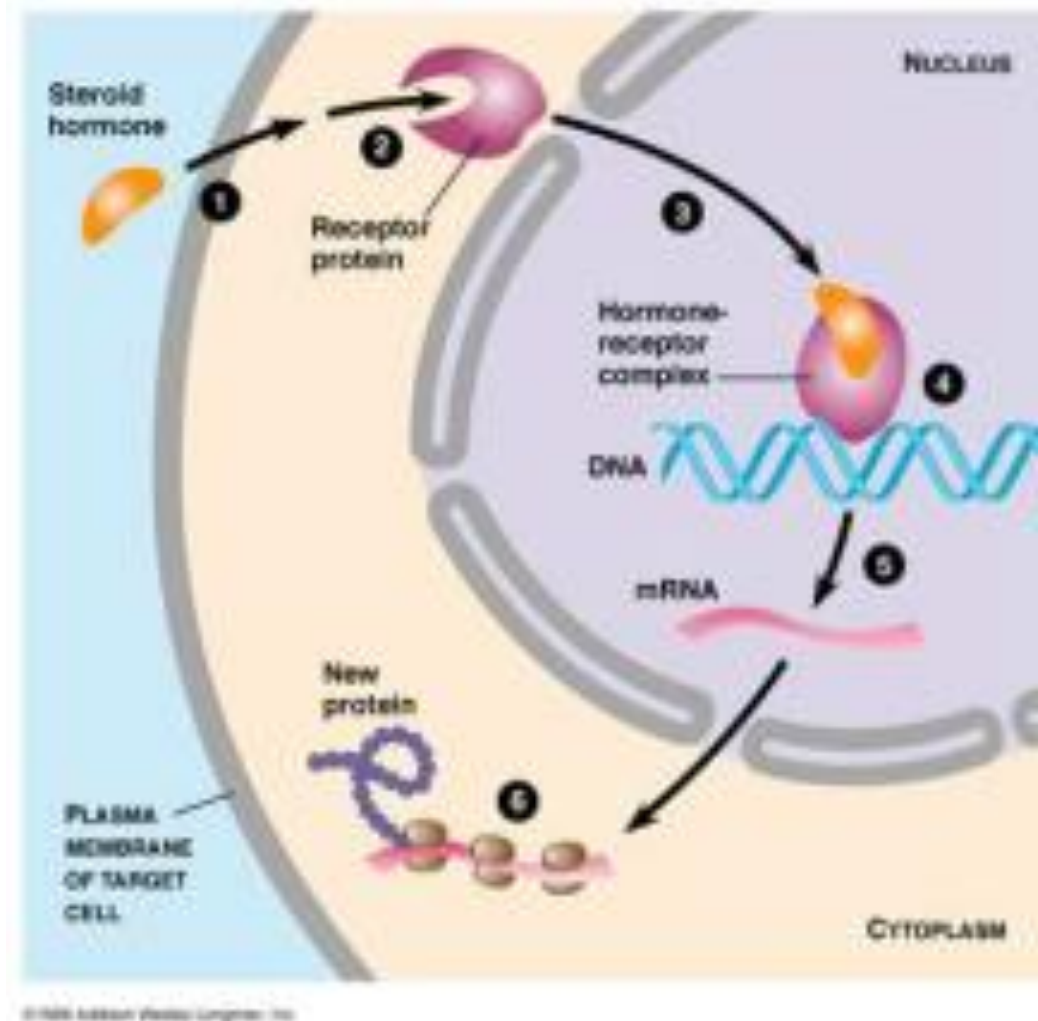
# Signalizace zprostředkovaná nitrobuněčnými receptory - ligandy

- typickými ligandy jsou **steroidní / tyroidní hormony**
- nízká molekulová hmotnost
- hydrofobní



# Signalizace zprostředkovaná nitrobuněčnými receptory

Mechanismus účinku:  
Malá velikost/lipofilní povaha hormonů - difúze membránou - pevná vazba na nitrobuněčné receptory - konformační změna receptorů - zvýšená afinita ke specifickým sekvencím DNA - regulace transkripce cílových genů

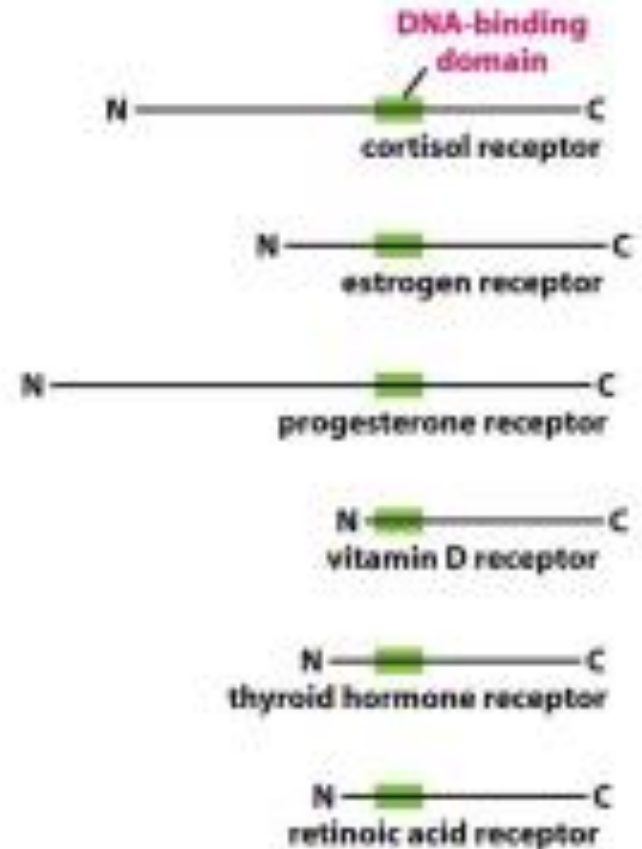
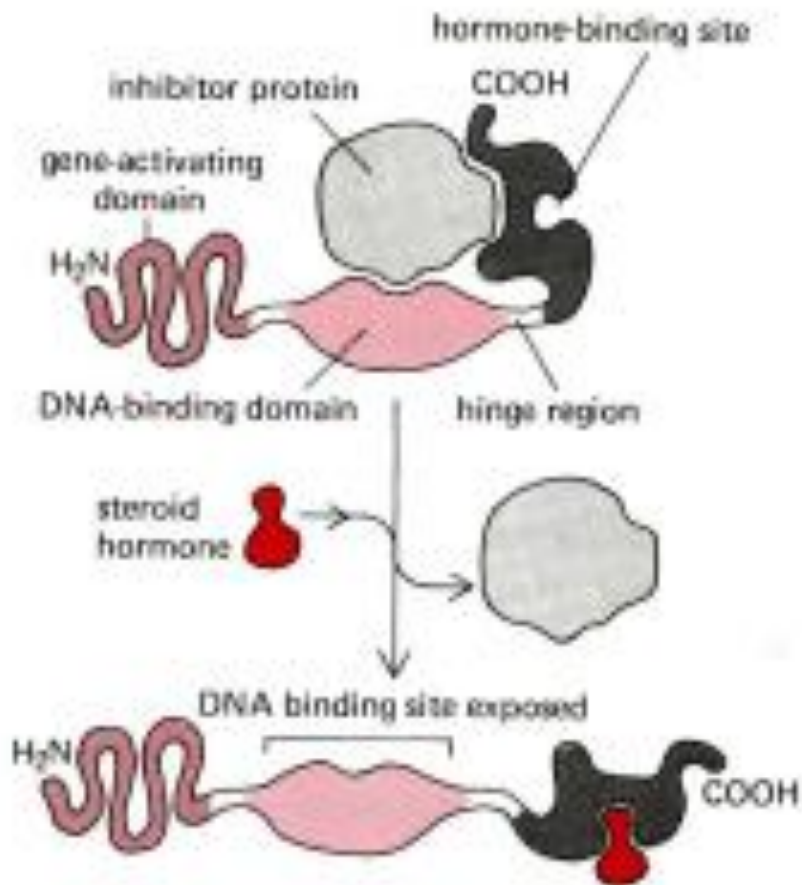


# Struktura nitrobuněčných receptorů

C-konec: doména pro vazbu hormonu

N-konec: doména pro řízení transkripce

Střed molekuly: doména pro vazbu DNA



# Intracelulární receptory

pro steroidní hormony, kalcitriol, jodované tyroniny a retinoáty

Receptory se nachází se v cytoplazmě nebo v jádře

Hormon-receptorové komplexy se vážou na specifická místa DNA a slouží jako transkripční faktory

Komplex hormon-receptor se na DNA váže v místě HRE (hormon response element)

Superrodina steroidních a thyroidních receptorů – rodina strukturně podobných proteinů.

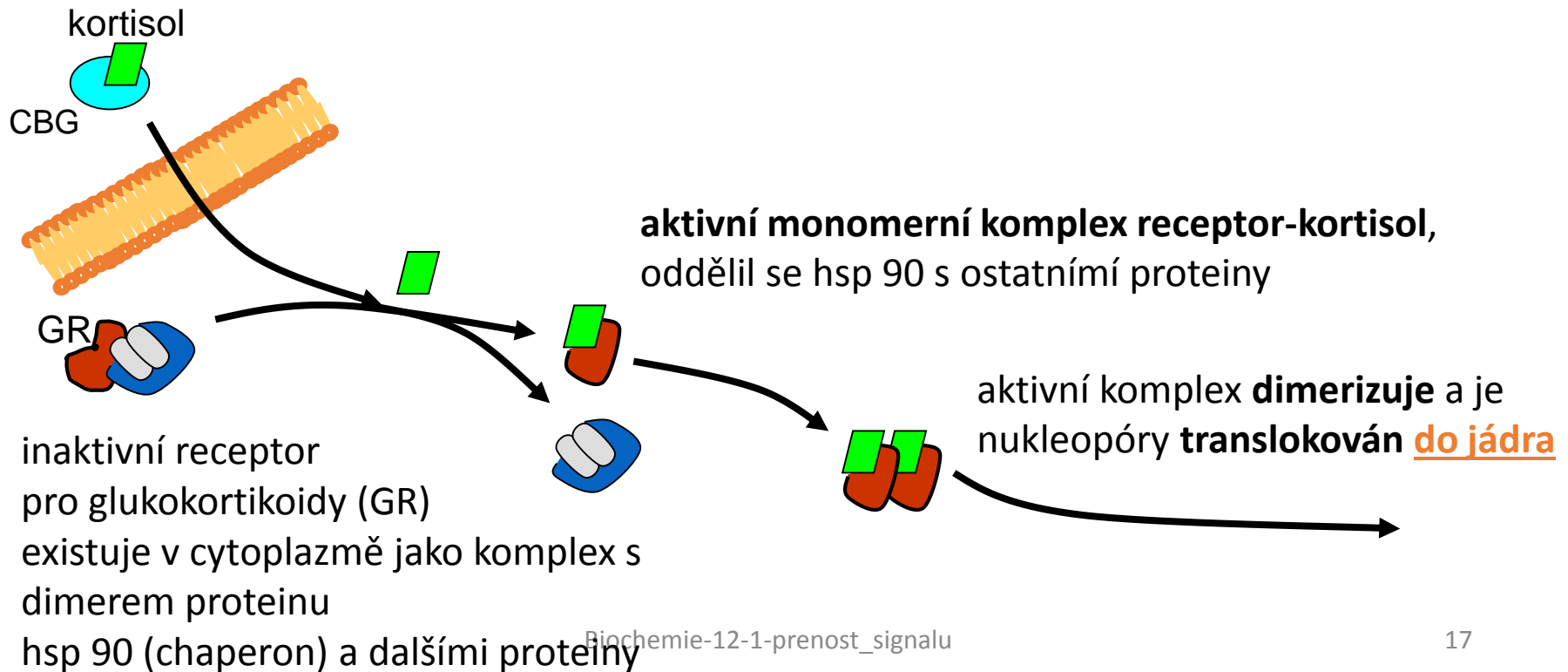
Aktivace transkripce je pomalejší proces, odezva má prodlevu



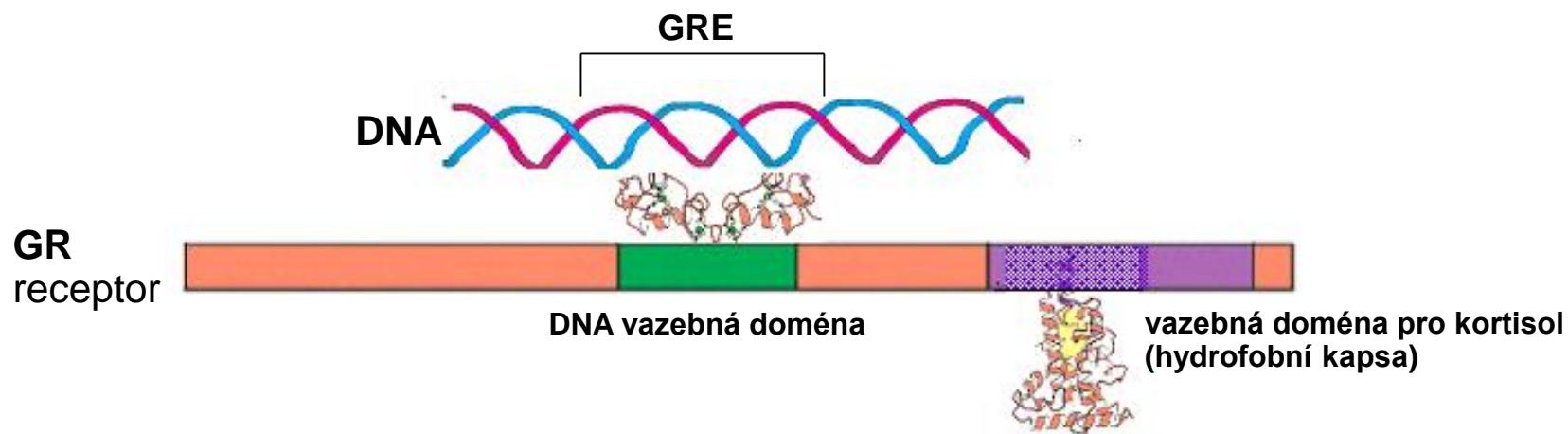
# Příklad kortisolu (glukokortikoidy GK, jejich receptory GR):

kortisol v extracelulárním prostoru přenášen CBG (corticosteroid-binding globulin)

hydrofobní molekula hormonu proniká do buňky

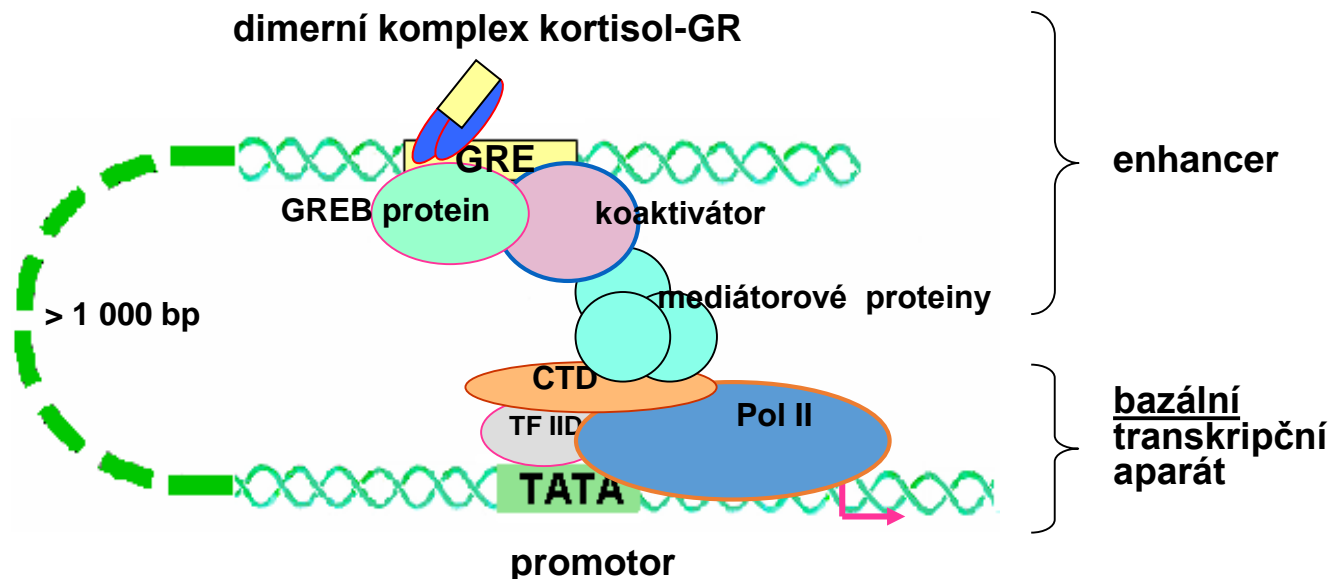


Dimerní komplex kortisol-receptor se v jádře navazuje na dsDNA v místě **specifické sekvence GRE** (glucocorticoid response element), tj. na HRE (hormone response element) specifické pro glukokortikoidy.



## Iniciace transkripce kortisolem

Aktivní komplex kortisol-receptor **se váže na DNA v** místě specifické sekvence **GRE** (glucocorticoid response element, jedné z mnoha HRE – hormone response elements). Samotný komplex hormon-receptor však vazby na DNA a ovlivnění transkripce není schopen. Připojuje se **koaktivátor** a specifické **GREB-proteiny** (glucocorticoid response element-binding proteins). Tento komplex se prostřednictvím **mediátorových proteinů** navazuje na bazální transkripční aparát na promotoru a iniciuje transkripci.



**GR dimer** – intracelulární receptor pro glukokortikoidy (dimer)

**GRE** – glucocorticoid response element

**GREB protein** – GRE binding protein (specifický transkripční faktor)

# II. Signalizace zprostředkovaná povrchovými membránovými receptory

## 1. Hydrofilní mimobuněčný signál (ligand, „primary messenger“):

růstový faktor, cytokin, hormon, atd.

## 2. Povrchový receptor:

převod mimobuněčného ligandu do podoby nitrobuněčného signálu

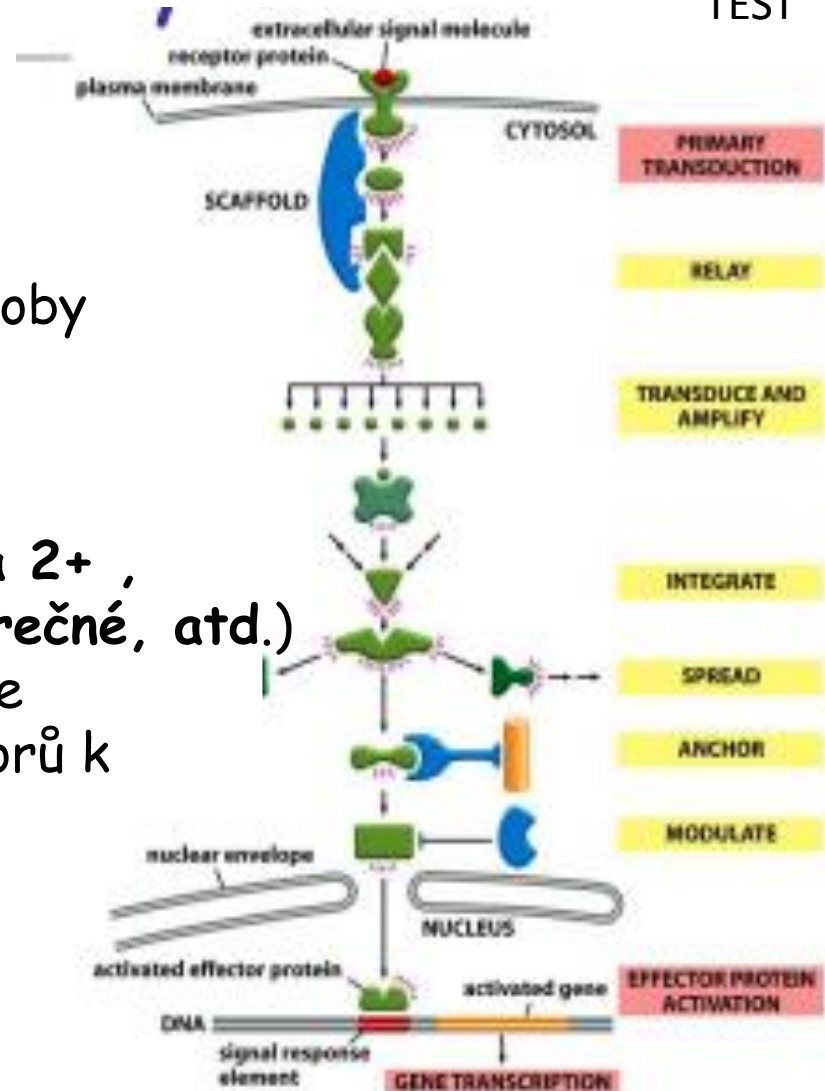
## 3. Sekundární přenašeč („secondary messenger“):

nízkomolekulární struktury (cAMP,  $Ca^{2+}$ , diacylglycerol, zbytek kyseliny fosforečné, atd.)

produkt enzymově katalyzované reakce  
přenos signálu od povrchových receptorů k efektorům

## 4. Cílová molekula (efektor):

enzym  
složka replikačního aparátu  
složka aparátu pro genovou expresi  
složka cytoskeletu



TEST

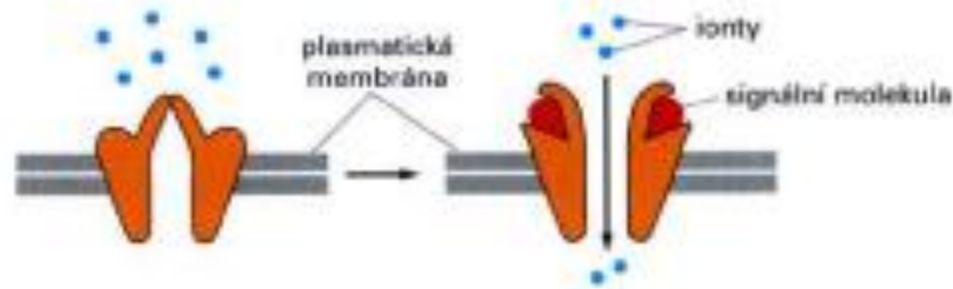
# Hlavní třídy povrchových membránových receptorů

a) spojené s iontových kanálem

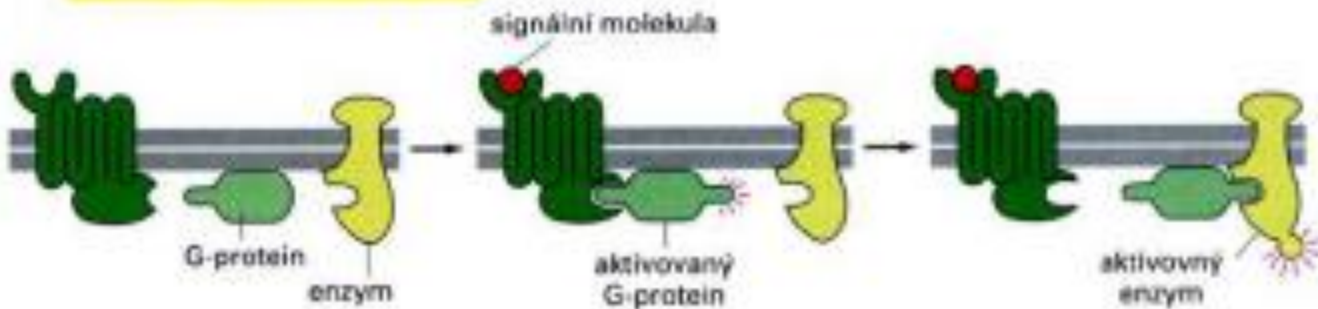
b) vázané s G-proteiny

c) vázané na enzym

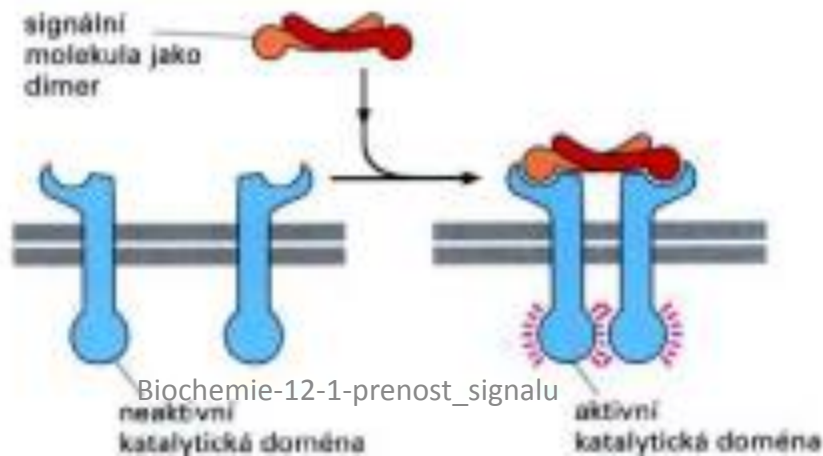
(A) receptory spojené s iontovým kanálem



(B) receptory vázané na G-protein



(C) receptory vázané na enzym



# Hlavní typy membránových receptorů

**A) Receptory - iontové kanály** (ROC, ligand-gated channels) jsou pouze receptory pro některé neurotransmitery.

**B) Receptory interagující s G-proteiny** (heterotrimerními)

**C1) Receptory s vlastní katalytickou aktivitou**

– **guanylátcyklázovou**

– **proteinkinázovou**

**C2) Receptory kooperující s nereceptorovými tyrosinkinázami**

(např. JAK) – receptory pro somatotropin (GrH), prolaktin, erythropoetin, interferony, interleukiny a jiné cytokiny.

# Receptory interagující s heterotrimerními G-proteiny

## Společné strukturní rysy:

Všechny mají **sedm  $\alpha$ -helikálních úseků**, které jsou hydrofobní, pronikají membránou a spojují extra- a intracelulární kličky.

Několik minut

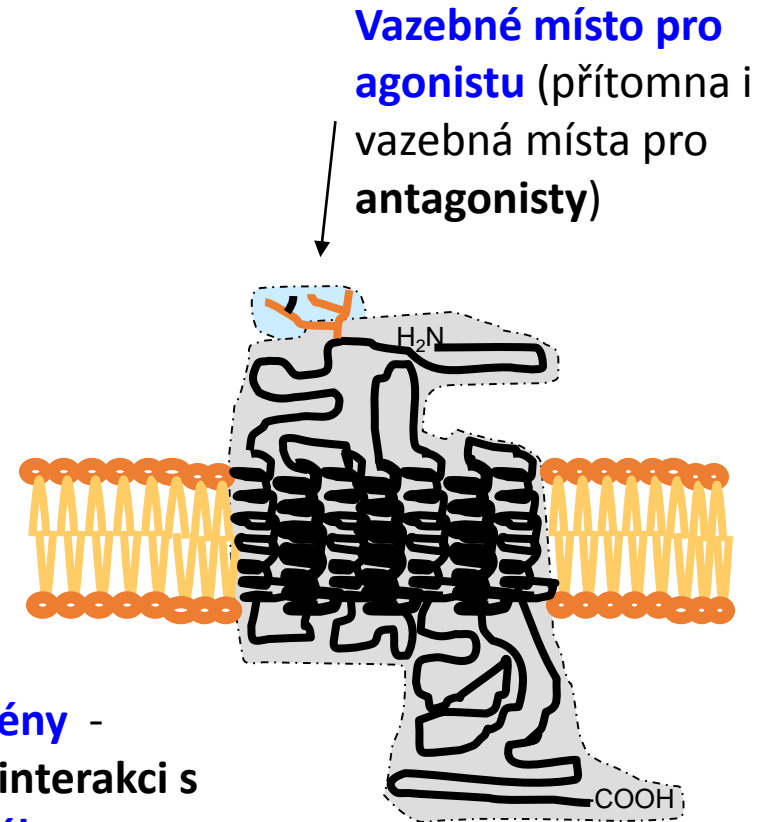
Neurotransmitery

Hormony

Agonista-ligand vyvola transdukcí signálu

Antagonista- zabrání

**Intracelulární domény** - vazebné místo pro interakci s G-proteinem **jediného určitého typu.**



# Heterotrimerní G-proteiny

Proteiny **vázající GDP nebo GTP**

většinou volně navázané na cytoplazmatickou membránu – mohou se pohybovat podél jejího vnitřního povrchu

Podjednotky  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ .

Podjednotky  $G\beta$  a  $G\gamma$  jsou hydrofobní a nespecifické.

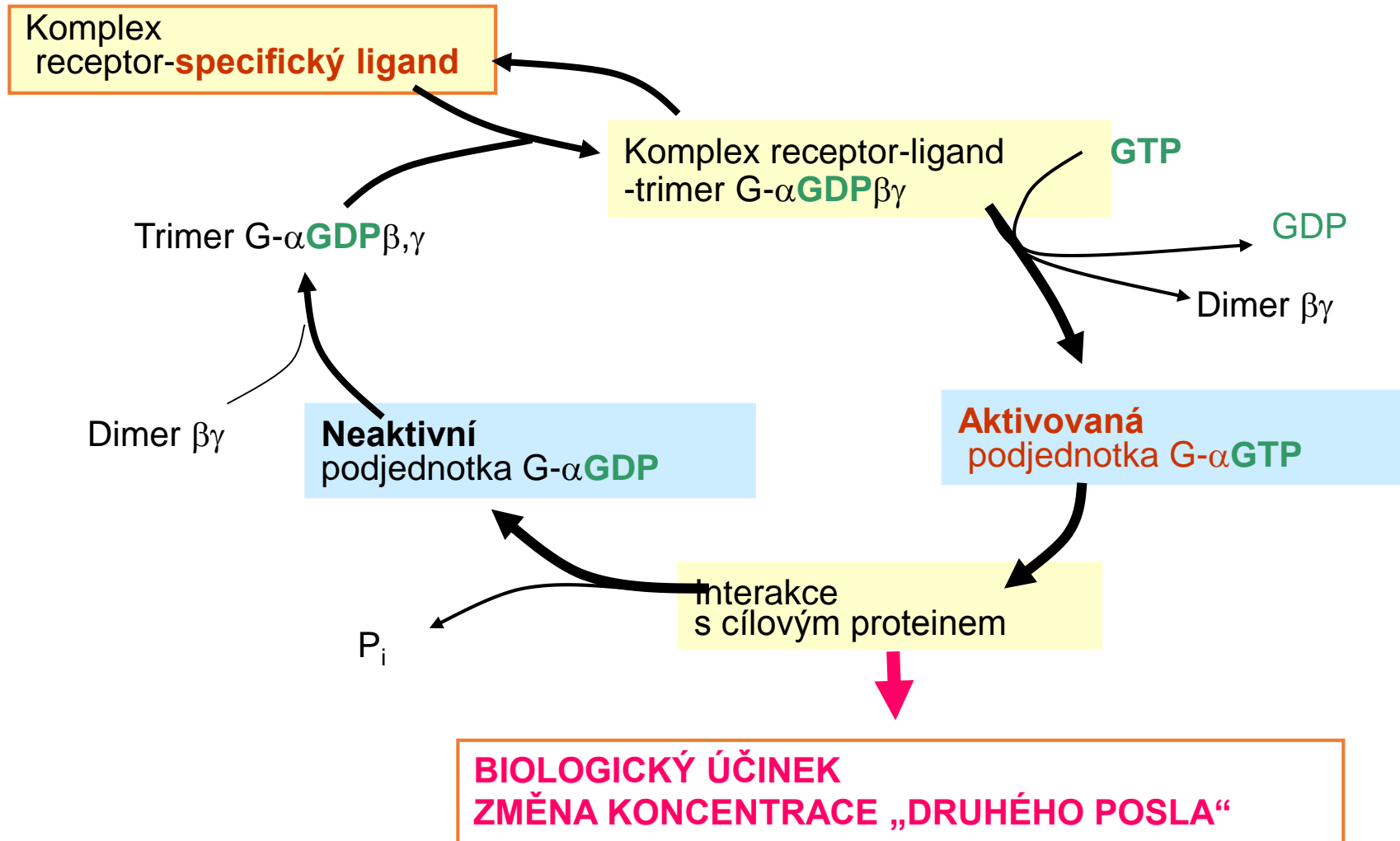


**Podjednotky  $G\alpha$**  jsou největší, vážou GDP nebo GTP a jsou specifické pro každý typ mechanismu transdukce.

Identifikováno více než 20 druhů různých  $G\alpha$  podjednotek.



# Cyklus aktivace heterotrimerních G-proteinů interakcí s komplexem receptor-specifický ligand



# Vybrané typy G-proteinů

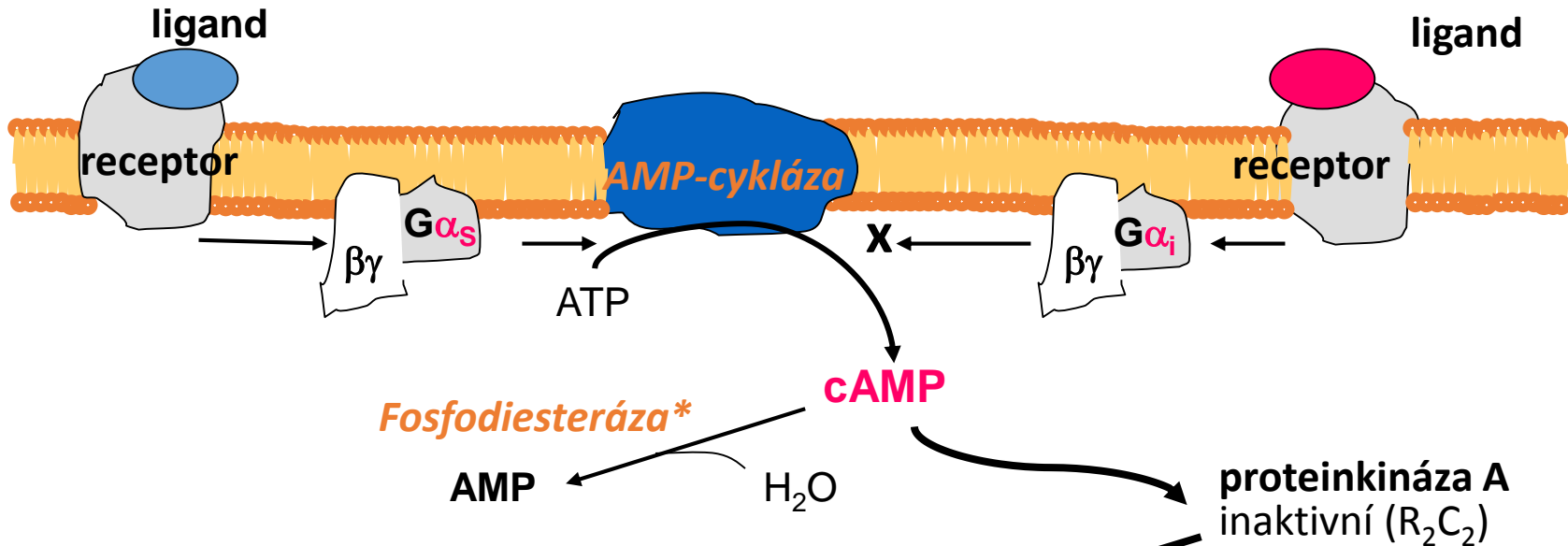
TEST

Typ podjednotky $G\alpha$	Příklady aktivujícího receptoru	Účinek aktivovaného $G\alpha$ na cílový protein
$G\alpha_s$ (stimulační)	glukagon parathyrin $\beta$ -adrenergní	stimulace adenylátcyklázy
$G\alpha_i$ (inhibiční)	somatostatin $\alpha_2$ -adrenergní	inhibice adenylátcyklázy
$G\alpha_q$ (aktivující PI kaskádu)	vazopresinový V1 endotelinové ETA,B acetylcholinový M1 $\alpha_1$ -adrenergní	stimulace fosfolipázy C
$G\alpha_t$ (inhibiční) (transducin)	rodopsin	stimulace fosfodiesterázy štěpící cGMP

# Receptory aktivující $G_s$ a $G_i$ stimulují nebo inhibují adenylátcyklázu

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

**cAMP je druhým poslem.**



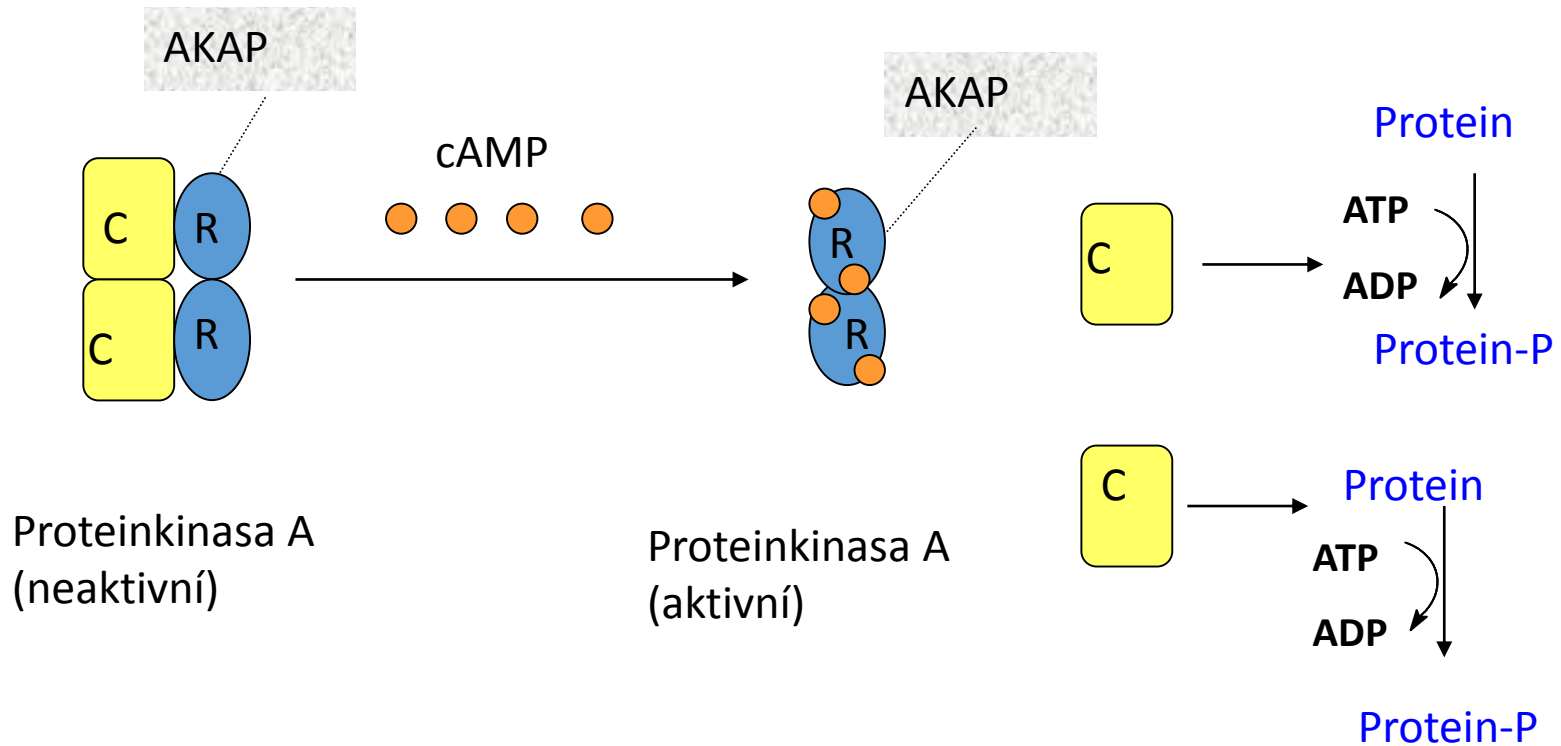
fosforylace proteinů

← **aktivní proteinkináza A**



\* Inhibice např. kofeinem,  
theofylinem

# Účinky cAMP v buňkách



## Fosforylace proteinů.

V cytoplasmě - nejčastěji metabolické enzymy (rychlá odpověď)

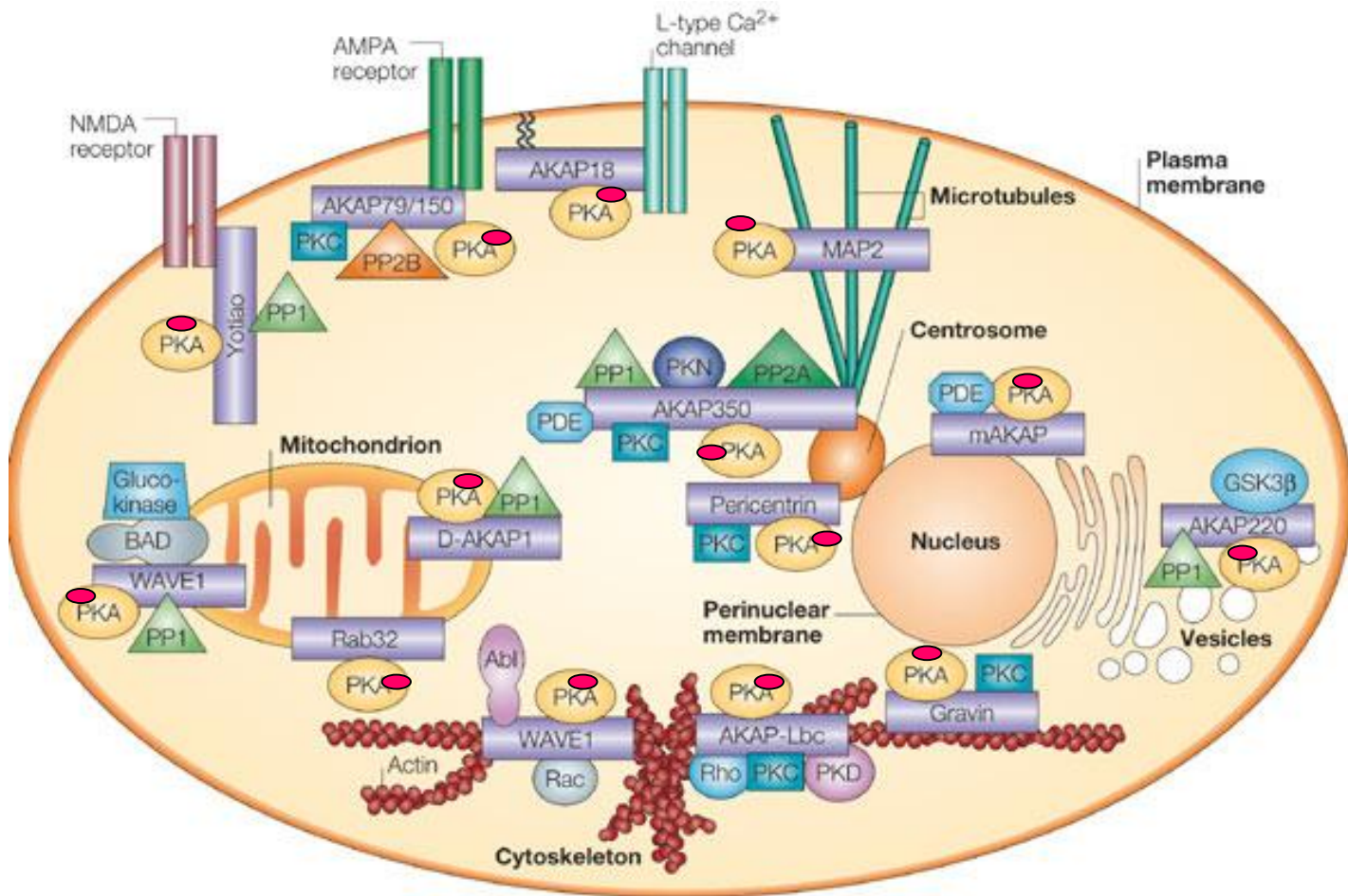
V jádře – fosforylace genově specifického transkripčního faktoru CREB (cAMP response element-binding protein) (pomalejší odpověď)

# Lokalizace účinku cAMP do specifické části buňky

## Proteiny AKAPs (A kinase anchoring proteins)

**Proteiny vážící se k proteinkinase A**, směřují její účinek k určitému substrátu z mnoha možných.

Podobné proteiny ovlivňují také specifické účinky fosfatáz, fosfodiesteráz ad.



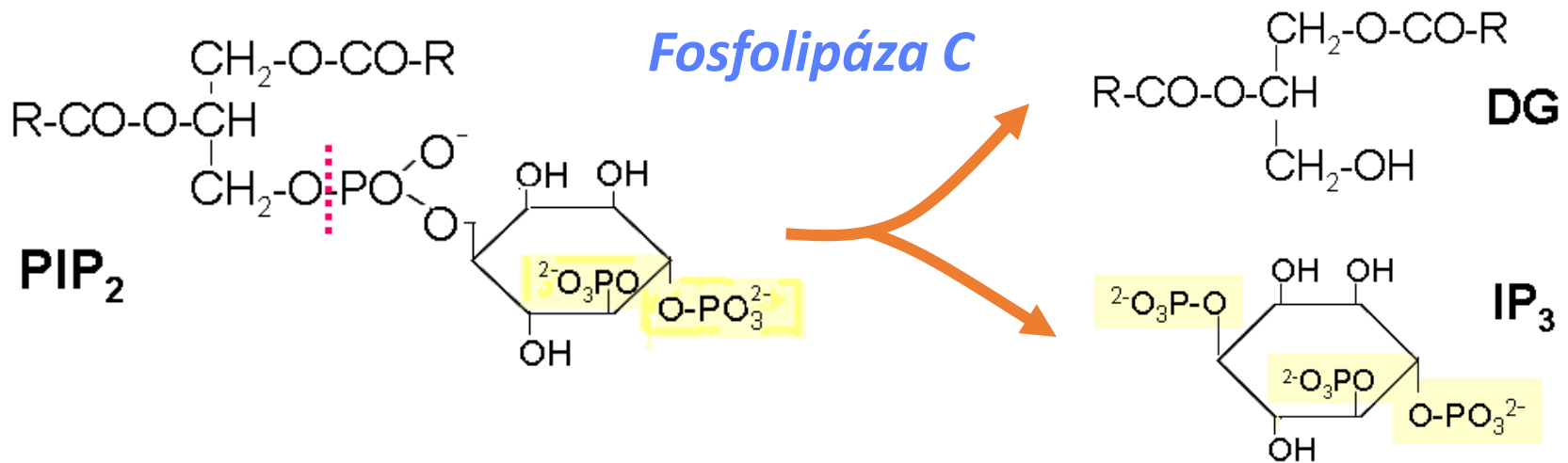
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

[http://images.google.cz/imgres?imgurl=http://www.nature.com/nrm/journal/v5/n12/images/nrm1527-f2.jpg&imgrefurl=http://www.nature.com/nrm/journal/v5/n12/fig\\_tab/nrm1527\\_F2.html&usq=\\_\\_Hng6YsRDajmEJsJrqp2gtuYBJsc=&h=444&w=600&sz=67&hl=cs&start=2&um=1&itbs=1&tbnid=3SbJpzufhbKrrM:&tbnh=100&tbnw=135&prev=/images%3Fq%3Dakap%26um%3D1%26hl%3Dcs%26lr%3D%26sa%3DN%26tbs%3Disch:1](http://images.google.cz/imgres?imgurl=http://www.nature.com/nrm/journal/v5/n12/images/nrm1527-f2.jpg&imgrefurl=http://www.nature.com/nrm/journal/v5/n12/fig_tab/nrm1527_F2.html&usq=__Hng6YsRDajmEJsJrqp2gtuYBJsc=&h=444&w=600&sz=67&hl=cs&start=2&um=1&itbs=1&tbnid=3SbJpzufhbKrrM:&tbnh=100&tbnw=135&prev=/images%3Fq%3Dakap%26um%3D1%26hl%3Dcs%26lr%3D%26sa%3DN%26tbs%3Disch:1)

# Příklady hormonů působících prostřednictvím aktivace PKA

Hormon	Místo účinku
CRH	Adenohypofýza
TSH	Thyroidní folikuly
LH	Leydigovy b. varlete, žluté tělísko
FSH	Folikulární b. ovaria, sertoliho b. varlete
ACTH	Kůra nadledvin
ADH	B. distálního tubulu ledvin
PGI <sub>2</sub>	Trombocyty
Adrenalin, noradrenalin	$\beta$ - receptory v mnoha buňkách
glukagon	játra

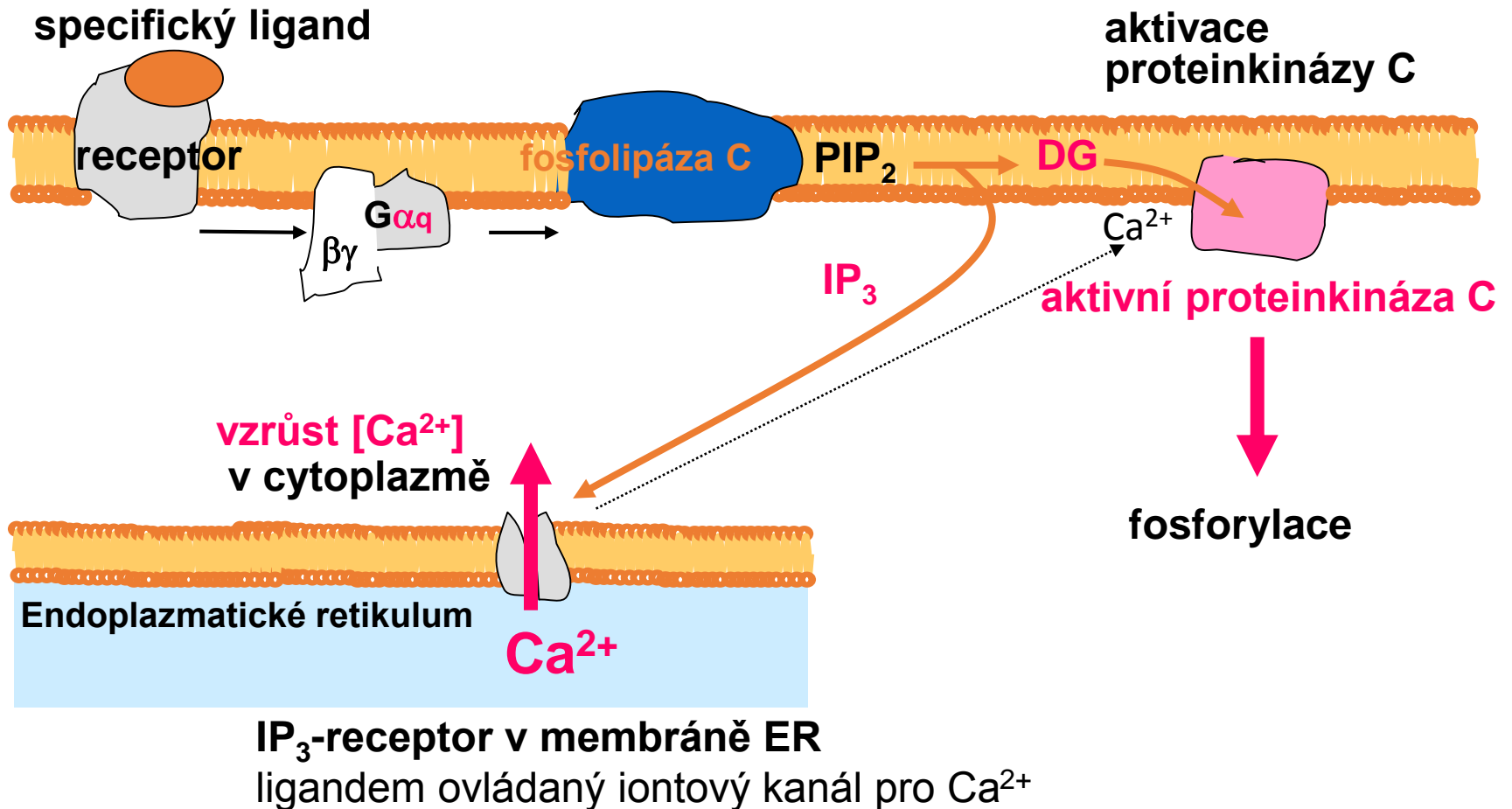
# Receptory aktivující $G_q$ protein stimulují fosfolipázu C a spouštějí fosfatidylinositolovou kaskádu



Oba produkty jsou sekundární „poslové“:  
Inositol-1,4,5-trisfosfát otevírá kanál pro  $Ca^{2+}$  v membráně ER,  
diacylglycerol aktivuje membránovou proteinkinázu C.



# Fosfatidylinositolová kaskáda



# Regulace metabolismu změnami cytoplasmatické koncentrace $\text{Ca}^{2+}$

- Bazální koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  v cytoplasmě  $\sim 1 \cdot 10^{-7}$  mol/l
- Zvýšení koncentrace na  $\sim 1 \cdot 10^{-6}$  rychle a účinně aktivuje různé buněčné pochody
- zvýšení  $\text{Ca}^{2+}$  může nastat

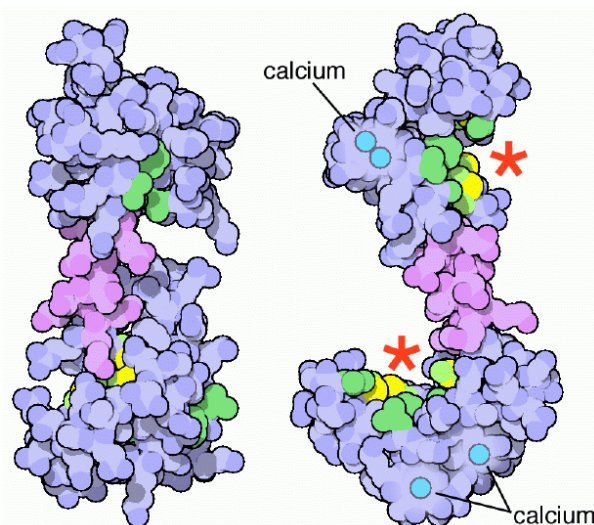
bud' influxem  $\text{Ca}^{2+}$  přes cytoplasmatickou membránu (např. kontrakce hladkého svalu)

nebo uvolněním **z intracelulárních zásob (ER, mitochondrie)** např.  $\text{IP}_3$  závislý kanál pro  $\text{Ca}^{2+}$  v ER, nebo ryanodinové kanály v kosterním a srdečním svalu

# Regulační bílkovina kalmodulin

Zvýšení hladiny  $\text{Ca}^{2+}$  aktivuje řadu na  $\text{Ca}^{2+}$ -závislých proteinů, které tvoří rodinu malých na kalcium závislých proteinů.

Nejvýznamější je **kalmodulin**. Je přítomen téměř ve všech buňkách.



Vazba  $\text{Ca}^{2+}$  na kalmodulin (4 vazebná místa) mění jeho konformaci a aktivuje jeho interakci s dalšími proteiny, např. kinasami, fosfatasami ad.

Některé Ca-kalmodulin-dependentní kinasy jsou vysoce specifické, jiné mají širokou substrátovou specifitu.

# Příklady hormonů působících prostřednictvím aktivace fosfatidylinositolového systému a PKC

Hormon	Místo účinku
TRH	Adenohypofýza
GnRH	Adenohypofýza
TSH	Thyroidní folikuly
Angiotensin II/III	Kůra nadledvin (zona glomerulosa)
Adrenalin	$\alpha_1$ - receptory

# Receptory s guanylátcyklasovou aktivitou

Po navázání ligandu přeměňují GTP na cGMP

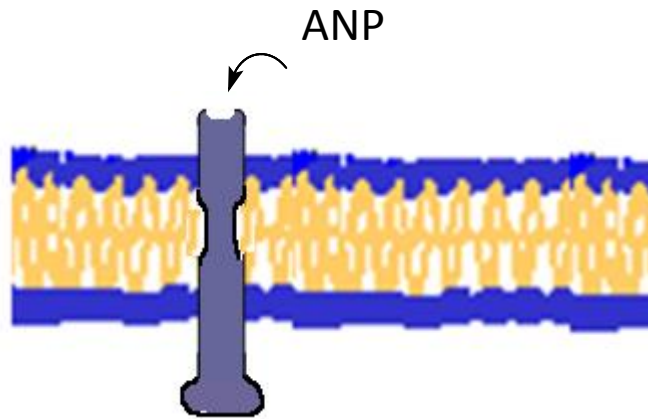
**cGMP je druhým poslem**

**Aktivuje proteinkinasu G**

Dva druhy receptorů:

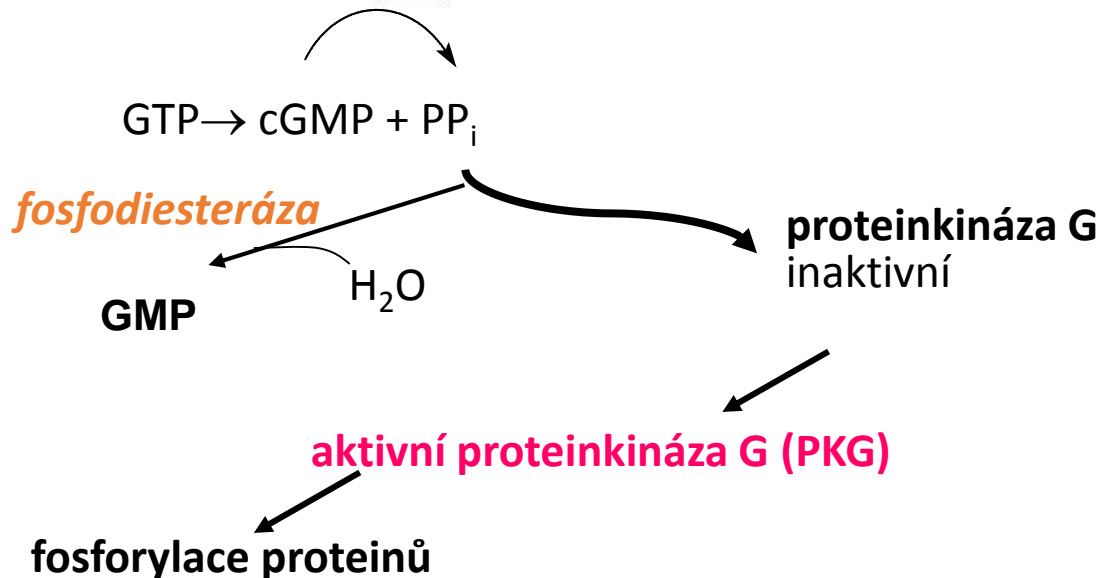
- membránový
- cytoplazmatický

# Membránové receptory s guanylátcyklasovou aktivitou



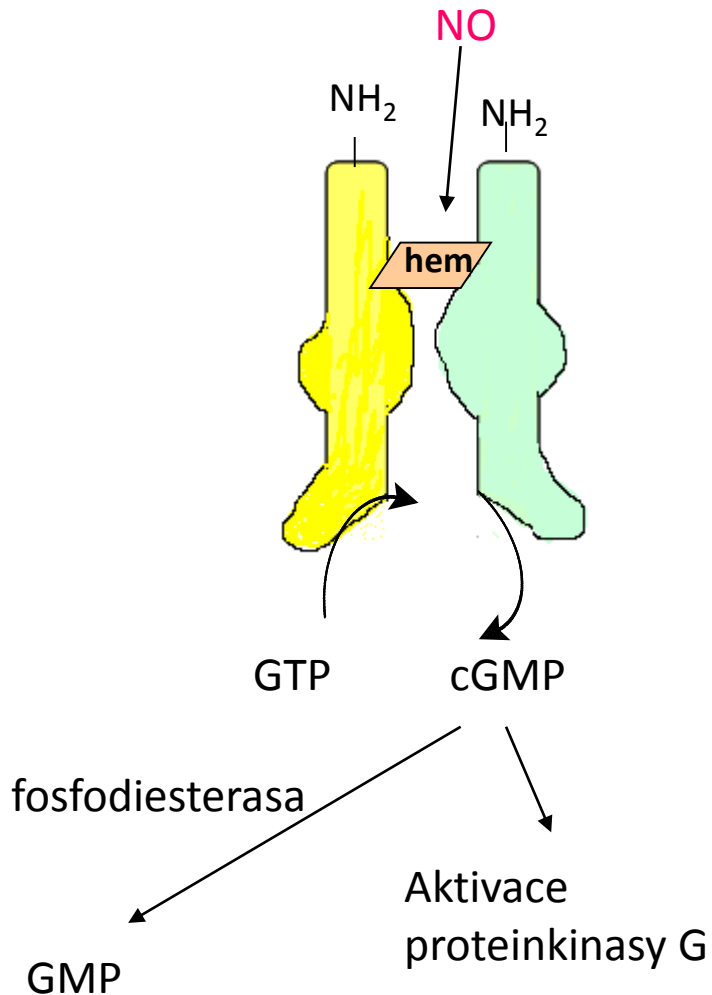
Receptory pro ANP

Přítomny hlavně v hladkém svalu  
cív a v ledvinách



ANP je secernováno  
myocyty atria v  
reakci na zvýšení  
objemu nebo tlaku  
krve

# Cytoplazmatické receptory s guanylátcyklasovou aktivitou



Receptor je dimerní a váže hem

$\text{NO}$  se váže na hem

Jeho vazba zvyšuje katalytickou aktivitu guanylátcykasy

$\text{NO}$  je generováno účinkem nitroxidsyntasy ( $\text{NOS}$ )

$\text{NO}$  snadno prochází membránami, může být generováno i jinými buňkami a do cílové buňky proniknout difúzí

# Proteinkinasa G

cGMP sensitivní proteinkinasa G

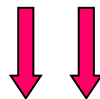
Rozšířena v mnoha tkáních

Fosforyluje různé proteiny (enzymy, transportní proteiny ad.)

## Účinek PKG v hladkém svalu

Fosforylace proteinů:

- inaktivace proteinů podporujících uvolnění  $\text{Ca}^{2+}$  z ER  $\Rightarrow \downarrow \text{Ca}^{2+}$
- aktivace MLC fosfatasy  $\Rightarrow$  potlačení interakce aktin-myosin
- snížení aktivity  $\text{K}^+$ -kanálů, které podporují hyperpolarizaci  $\Rightarrow$  snížení influxu  $\text{Ca}^{2+}$  do buňky



Relaxace hladkého svalu

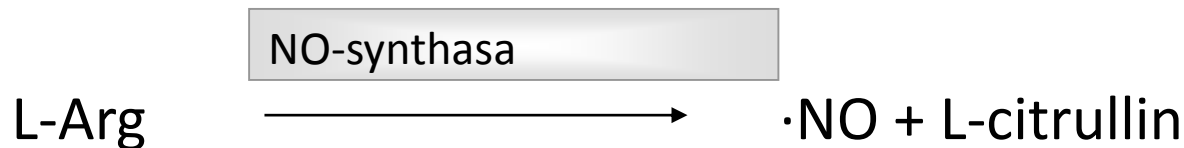


# Význam NO/cGMP signalizace v hladkém svalu cév

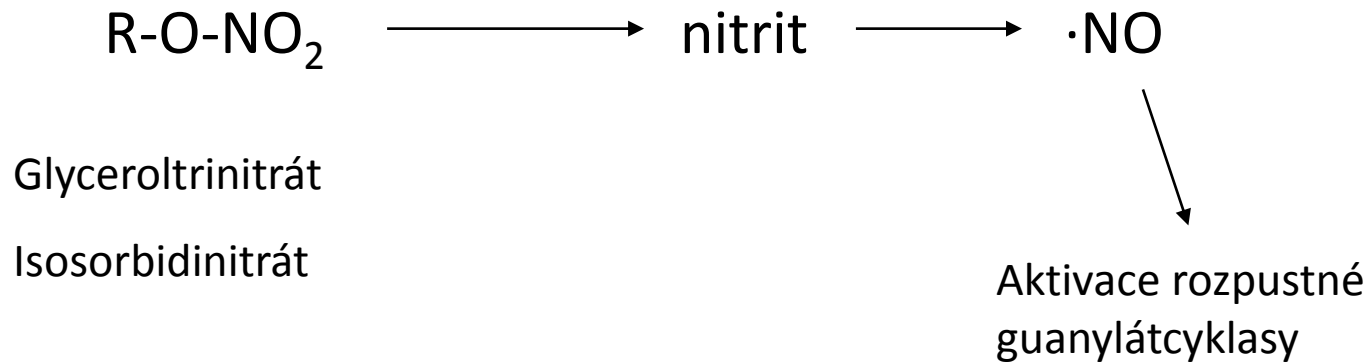
cGMP je klíčový druhý posel pro indukci relaxace hladkých svalů cév

⇒ vasodilatace a zvýšený průtok krve

NO je produkován v endotelových buňkách nitroxidsyntasou z argininu (aktivace např. acetylcholinem) a difunduje do přilehlých buněk hladkého svalu



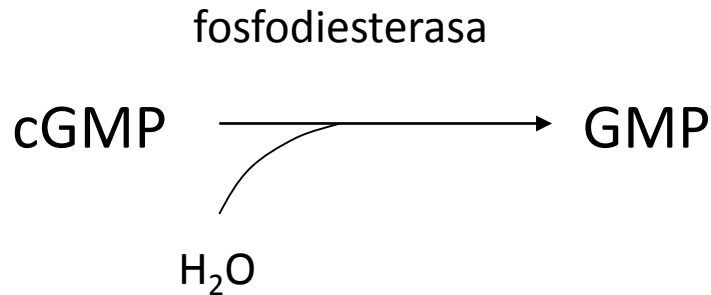
# Léky typu organických nitrátů jsou zdrojem exogenního NO



## Terapie anginy pectoris

Vasodilatační účinek na arterie uvolní koronární spasmus a normalizuje prokrvení

# Inhibice fosfodiesterasy potencuje účinek NO



Existuje více typů fosfodiesteras, v závislosti na typu buněk.

Lék sildenafil (Viagra) působí jako selektivní inhibitor fosfodiesterasy 5 (PDE5), která je vysoce exprimována v hladkém svalstvu cév. Viagra podporuje účinek NO $\cdot$ , uvolňující se během sexuální stimulace tím, že inhibuje PDE5 a zvyšuje hladinu cGMP v *corpora cavernosa*. Výsledkem je relaxace hladké cévní svaloviny a přívod krve do *corpora cavernosa*.

# Receptory s tyrosinkinázovou aktivitou

## Společné rysy

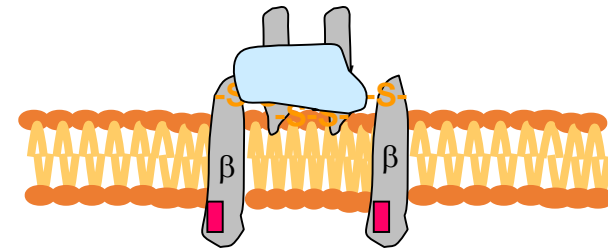
- Po navázání působku na receptor dochází ke konformační změně
- aktivuje se tyrosinkinázová aktivita receptoru
- dochází k autofosforylaci tyrosinů receptoru, případně dalších proteinů (IRS)
- na fosforylovaný receptor a substráty fosforylované receptorem se váží další proteiny, tzv. adaptorové molekuly
- adaptorové proteiny se vážou k fosfotyrosinovým zbytkům pomocí SH2 domén (Src homology 2 domain).
- adaptorové proteiny reagují s dalšími molekulami a signál je dále přenášen kaskádou fosforylačních/defosforylačních reakcí, výměnou guaninových nukleotidů, změnami konformací atd.

# Insulinový receptor

## Dimerní struktura

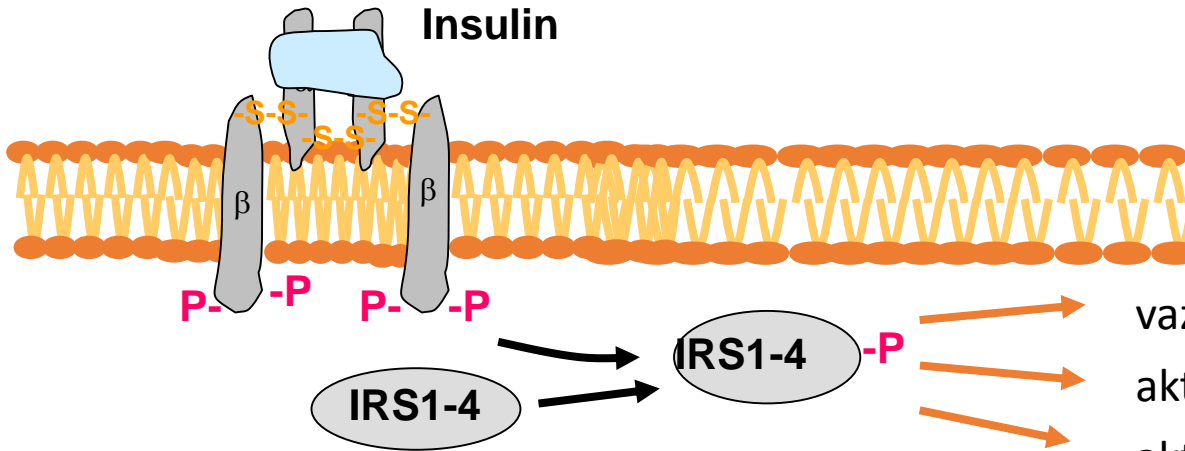
Vazebné místo pro insulin na  $\alpha$ -podjednotkách

**Tyrosinkinázová aktivita** na  $\beta$ -podjednotkách



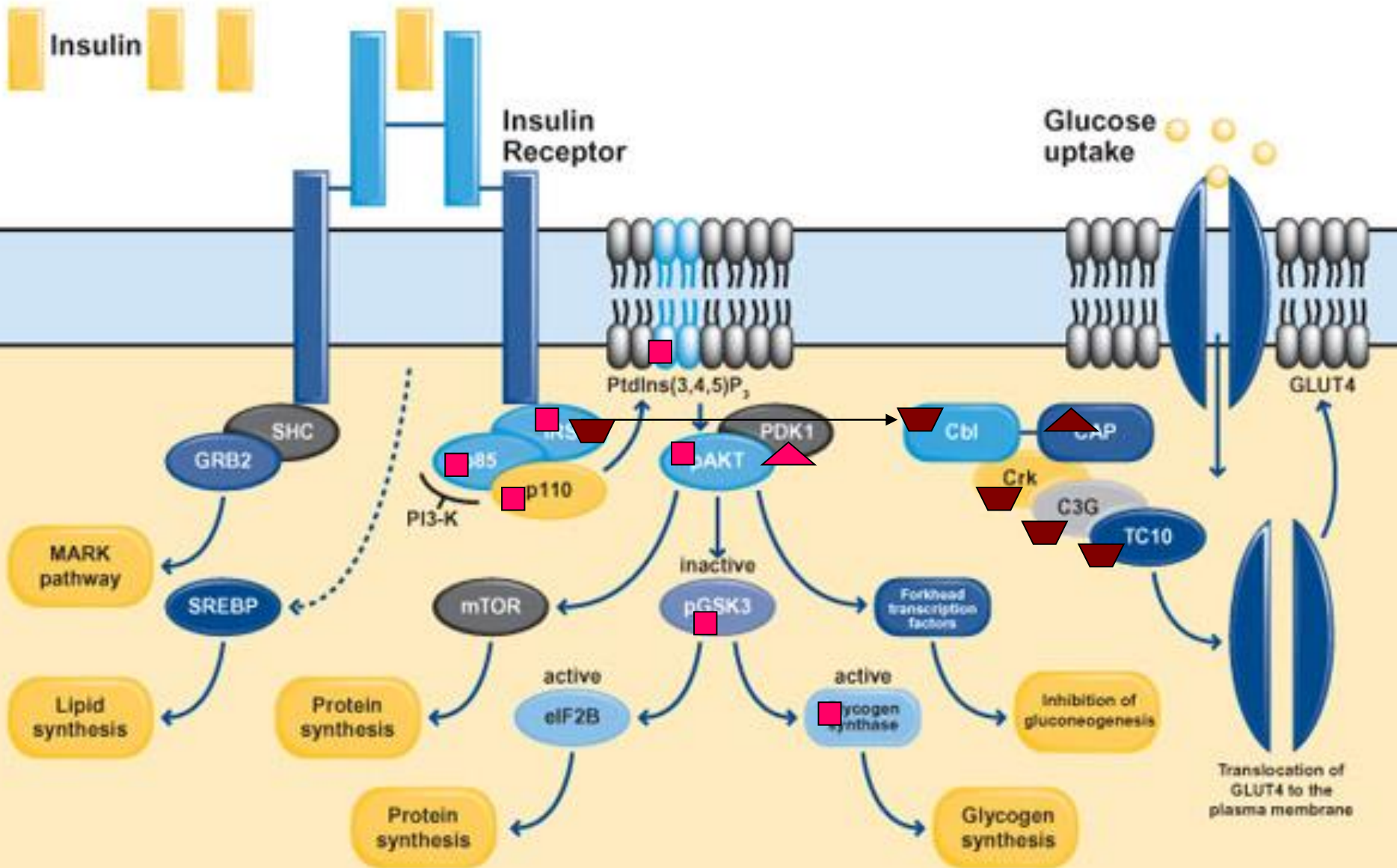
Po vazbě insulinu na receptor dochází k internalizaci komplexu hormon receptor, receptory jsou částečně recyklovány

Navázání insulinu na receptor → tyrosinkinázová aktivita autofosforylace  $\beta$ -podjednotek a **fosforylace proteinů IRS 1-4** (insulin receptor substrates 1-4)



vazba PI-3-kinázy na membránu  
aktivace fosfoproteinfosfatázy-1  
aktivace Ras – exprese genů

# Některé signální dráhy insulinu



Substráty insulinového receptoru IRS1-4 jsou **adaptorové proteiny**. Jsou-li komplexem insulin-receptor fosforylovány, navazují se na další proteiny a aktivují je tak.

## Příklady mechanismu účinku insulinového receptoru

### Syntéza glykogenu

Fosforylace IRS aktivuje regulační podjednotku PI-3 kinázy

Katalytická podjednotka PI-3 kinázy fosforyluje  $PIP_2$  na  $PIP_3$

$PIP_3$  aktivuje proteinkinázu B (AKT)  
Aktivaci PKB (AKT) napomáhá PDK

Aktivovaná AKT difunduje do cytoplazmy a fosforyluje (inaktivuje) glykogensyntáza kinázu

Syntéza glykogenu je aktivována (aktivní je defosforylovaná forma glykogensyntázy)

### Translokace glukosových transportérů

Insulinový receptor fosforyluje Cbl (IRS)

Komplex Cbl-CAP se translokuje do lipidového raftu v membráně

Cbl reaguje s adaptorovým proteinem Crk

Crk asociován s C3G

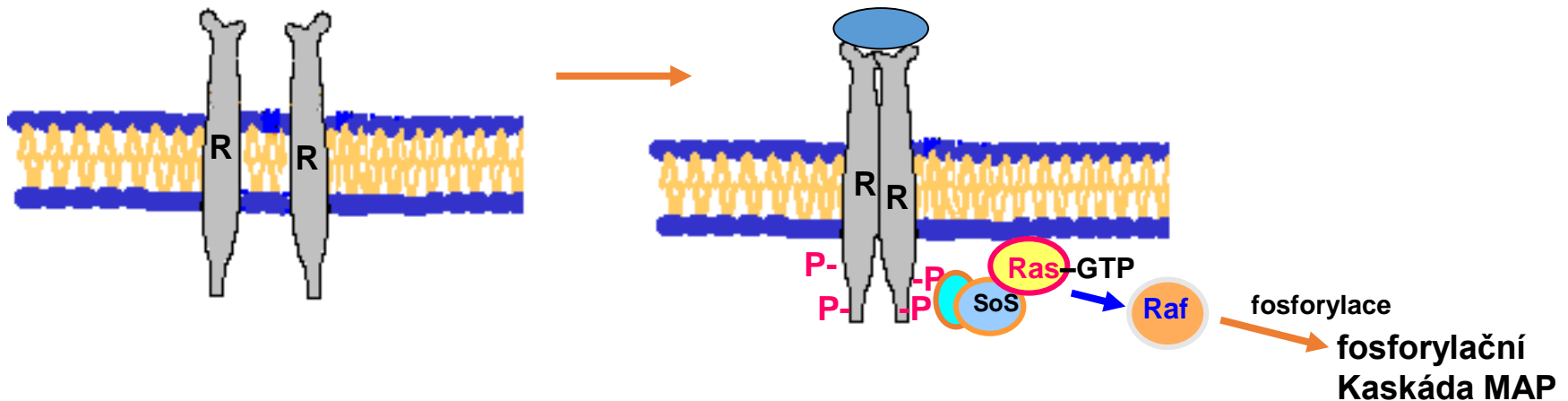
C3G aktivuje TC10 (G-protein)

Aktivuje translokaci transportérů do plasmatické membrány

# Receptor pro epidermální růstový faktor EGF

Receptor s tyrosinkinasovou aktivitou

Po navázání ligandu dochází k dimerizaci receptorů



Tím se aktivuje tyrosinkinasová aktivita v cytoplazmatické doméně.

Autofosforylace receptoru

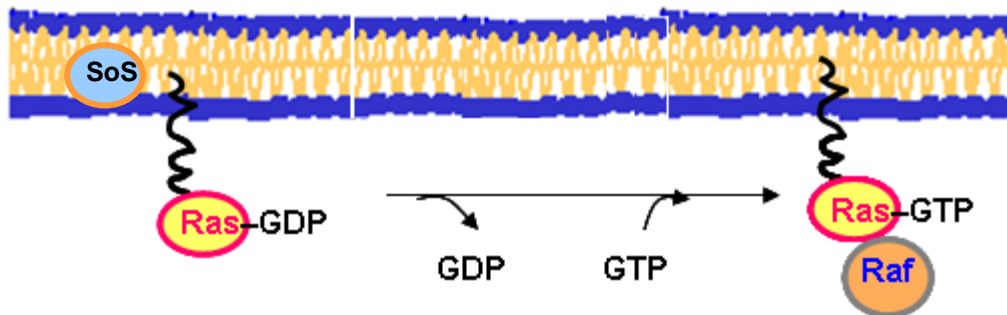
Na fosforylovaná místa se váží adapterové proteiny Grb2 (SH-2 domény).

Prostřednictvím proteinu SOS je aktivován G-protein Ras → aktivace MAP-kinasové kaskády (Ras/MAP-kaskáda)



# Ras je monomerní G-protein (strukturní analog $\alpha$ -podjednotky)

Monomerní G-protein - váže GTP a současně má GTPasovou aktivitu. Aktivuje se vazbou GTP místo GDP



Aktivace Ras - klíčový krok při přenosu signálu.

Inaktivní Ras-GDP přechází na aktivní Ras-GTP, který aktivuje další člen dráhy.

Inaktivace Ras - následná hydrolýza GTP pomocí proteinů aktivujících GTPasovou aktivitu G-proteinu

## Superrodina Ras proteinů

5 rodin: Ras, Rho, Arf, Rab, Ran

Zakotveny k lipidové membráně pomocí lipidových kotev (myristoyl, farnesyl)

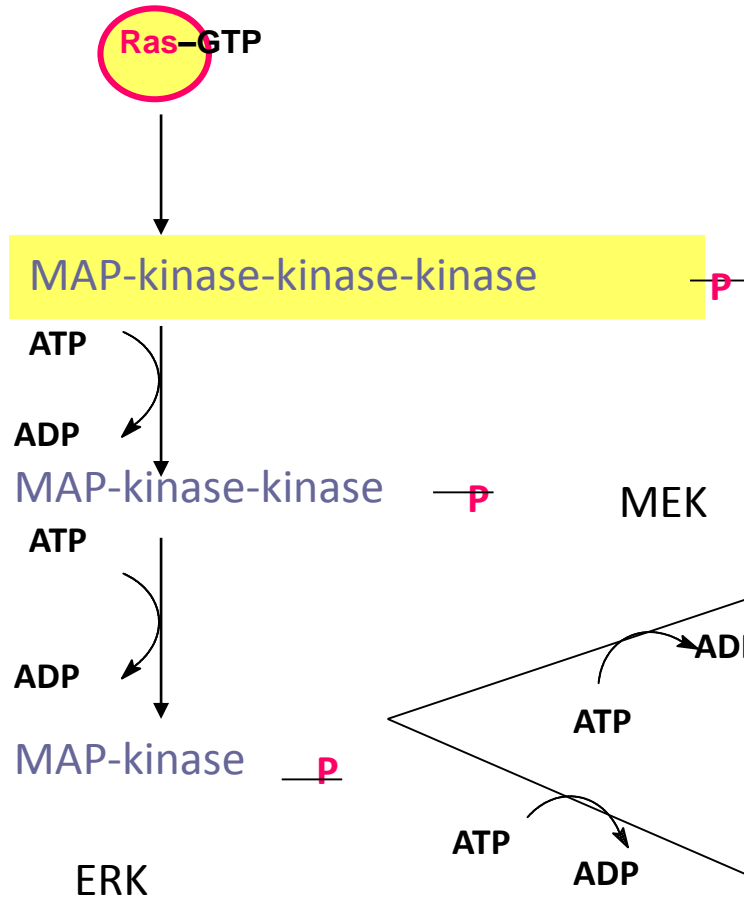
Monomerní G-proteiny, které hrají důležitou roli při regulaci růstu, morfogeneze, buněčné motility, cytokineze apod.

Mutace v genech Ras navozují patologickou proliferaci a antiapoptózu. Mutace Ras se vyskytují asi u 30 % všech lidských karcinomů.

# MAP-kinázová signální dráha (Mitogen activated protein kinase)

Popsány 3 systémy, nejznámější ERK.

Map-kinasová kaskáda



MAPKKK, Raf

Fosforylace cytosolových nebo membránových proteinů

Fosforylace regulačních proteinů v jádře, podpora proliferace (např. aktivace transkripčních faktorů Jun, Fos)

Především reguluje buněčný růst a diferenciaci.

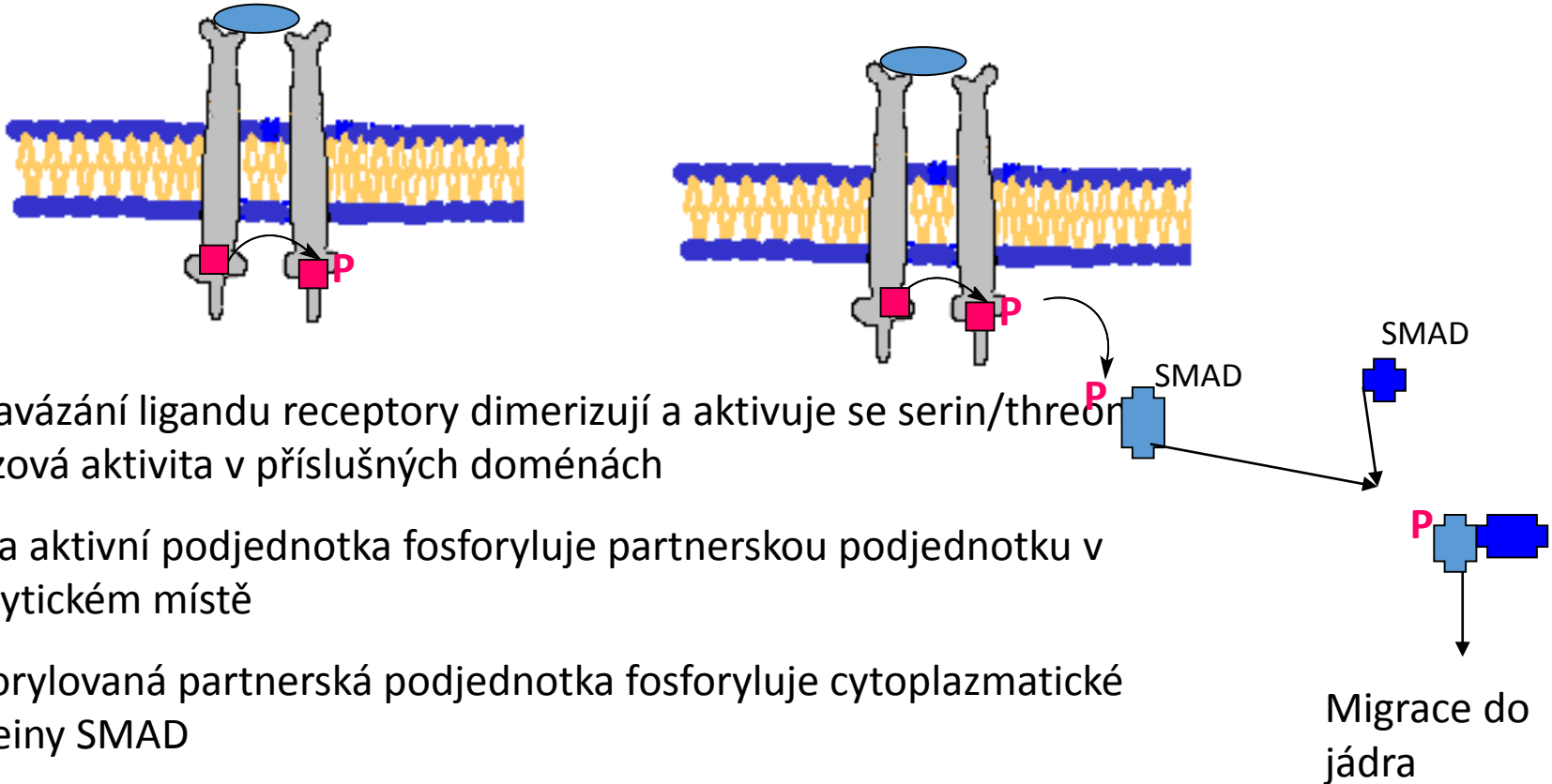
# Mitogeny - růstové faktory podporující proliferaci

Příklady mitogenů:

<b>Zkratka</b>	<b>Název</b>	<b>Funkce</b>
PDGF	Růstový faktor odvozený z destiček	mitogen pro buňky pojivové tkáně a nediferencovanou neuroglii
EGF	Epidermální růstový faktor	mitogen řady buněk ektodermálního a mesodermálního původu
FGF-2	Fibroblastový růstový faktor 2	Mitogen pro řadu buněk jako fibroblasty, endotelové buňky, myoblasty; indukuje embryonální mesoderm
IL-2	Interleukin 2	Mitogen pro T-lymfocyty

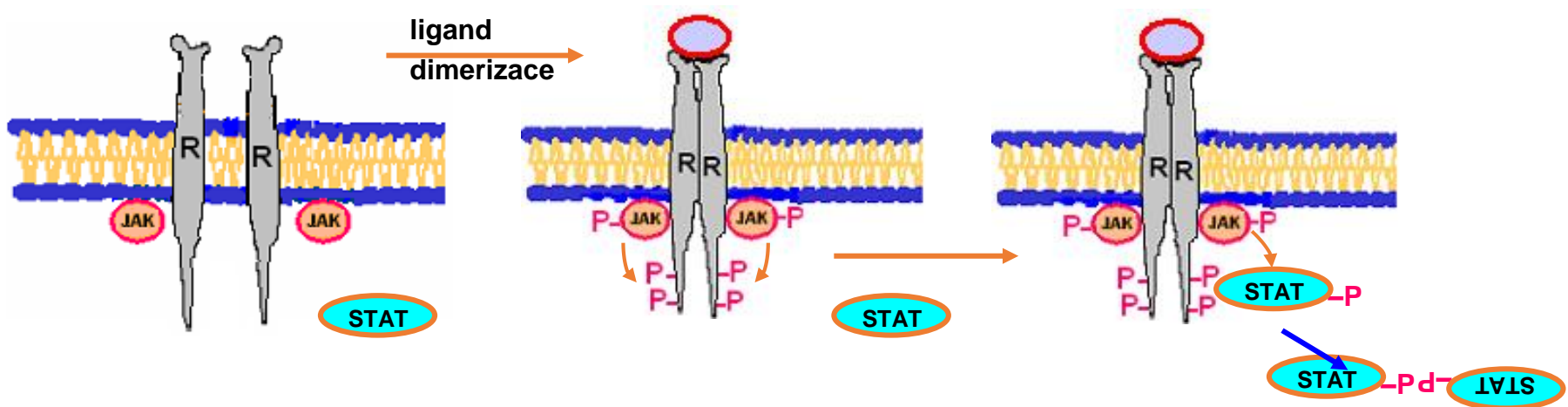
# Receptory se serin/threonin kinázovou aktivitou

Ligandem je např. transformující růstový faktor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )



# Receptory aktivující nereceptorové tyrosinkinázy

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



Receptor nemá kinasovou aktivitu, ale je asociován s tyrosinkinásou JAK.

Po navázání ligandu receptory dimerizují (homodimery nebo heterodimery)

Aktivované JAKs fosforylují tyrosinové zbytky na receptoru.

Na fosforylovaná místa se vážou adaptorové proteiny STAT (pomocí SH2 domény)

STAT jsou fosforylovány a dimerizují.

Dimery STAT translokují do jádra, kde působí jako transkripční faktory

# JAK-STAT receptory – rodina receptorů pro \*cytokiny (např.interferony, interleukiny)

Různorodé účinky cytokinů jsou způsobeny existencí velkého množství STAT proteinů

Receptory pro různé cytokiny vážou různé STAT, které vytváří heterodimery v různých kombinacích

Tak je umožněno, že různé cytokiny ovlivňují různé geny

Receptory kooperující s JAK-STAT mají také prolaktin, erythropoetin ad.

\*Cytokiny – malé signální proteiny, účastníci se významně imunitní odpovědi. Jsou produkovány buňkami imunitního systému (makrofágy, T-lymfocyty atd.) a jsou schopné navodit například rychlé dělení a diferenciaci určitých typů buněk, které se účastní boje proti patogenům a další rysy imunitní obrany

# Regulace membránových receptorů

Regulace změnou počtu receptorů (down regulace, up regulace)

Regulace vlastnosti receptoru (desenzitizace)

## Př.: desenzitizace $\beta$ - adrenergního receptoru

Po navázání ligandu na receptor se aktivuje BARK ( $\beta$ -adrenergní receptor kinasa)

V cytoplazmatické části receptorové molekuly dochází k fosforylaci

Na fosforylované místo se váže bílkovina arrestin, který inhibuje schopnost aktivovat G-protein