

## Receptory

Neurotransmitery (acetylcholin, noradrenalin, GABA): struktura, syntéza, odbourávání. Iontové kanály. Děje na synapsích. Základní typy druhých posílů. Adenylátcyklasový systém. Proteinkinasy. Inzulin – struktura, funkce, receptor. Steroidní hormony: struktura, přenos signálu intracelulárními receptory. Regulace genové exprese.

### 1. Uveďte příklad přenosu extracelulárního signálu v organismu, který označujeme jako:

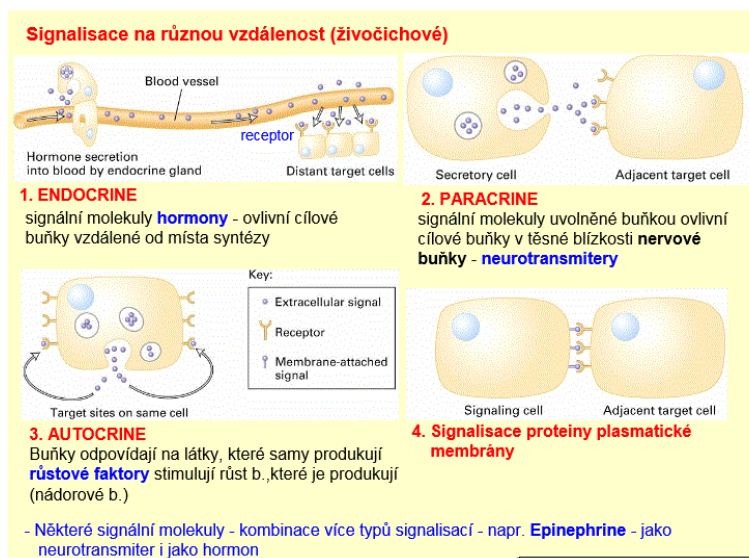
**a) endokrinní;** - signální molekula - hormony-ovlivňují cílové buňky vzdálené od místa syntézy/ Příklad: buňky dřeně nadledvin->adrenalin (derivát tyrosinu): zvyšuje kr. tlak, zrychluje tep srdce a metabolismus

**b) parakrinní;** - signální molekuly uvolněné buňkou ovlivní cílové buňky v těsné blízkosti nervové buňky, neurotransmitery /Příklad: mastocyty (žírné buňky)->histamin(derivát AK histidinu): buňky se prodlužují, zvyšuje propustnost buněk, pomáhá vytvářet zánět

**c) autokrinní;** - buňky odpovídají na látky, které sami produkují - růstové faktory-stimulují růst buněk, které je produkují (nádorové buňky) buňka je tedy zdrojem i příjemcem signálu

**d) synaptický.** - signalizace je specifická pro nervovou soustavu živočichů. Nervová buňka produkuje chemický signál neurotransmitter, který se přenáší k jiné nervové buňce. Rychlost – až 100m/s

### Jaké jsou mezi nimi rozdíly?



### 2. Jaké kritéria musí splňovat látka, aby splňovala definici receptoru?

Musí mít ve své struktuře dva hlavní komponenty:

- doménu vázající ligand (zajišťuje specifitu vazby s příslušným ligandem)
- efektorovou doménu (zahajuje vznik biologické odpovědi po navázání ligandu)

### 3. Uveďte společné a rozdílné rysy mezi agonistou a antagonistou (blokátorem).

agonisté = ligandy, které po navázání na receptor vyvolávají transdukcí signálu

antagonisté = ligandy, které po navázání na receptor brání transdukcí signál

### 4. Jaké typy receptorů signálních molekul rozlišujeme?

Membránové receptory: - receptory-iontové kanály (receptory pouze pro některé neurotransmitery

-receptory interagující s G-proteiny

- receptory s vlastní katalytickou aktivitou (guanylátcyklázovou nebo proteinkinázovou

- receptory kooperující s nerekceptorovými tyrosinkinázami

Intracelulární receptory: - nachází se v cytoplazmě nebo v jádře, hormon-receptorové komplexy se vážou na specifická místa DNA a slouží jako transkripční faktory; jsou pro steroidní hormony, kalcitrol, jodované tyroniny a retinoáty

### 5. Které typy molekul se vážou na membránové receptory a které na intracelulární receptory.

Na membránové receptory se váží hydrofilní signální molekuly (lyofobní; insulin, glukagon, růstové hormony...).

Na receptory intracelulární pak molekuly lipofilní, protože dokáží projít membránou až k receptoru (steroidní hormony, retinoly, vit. D...).

### 6. Jak jsou klasifikovány membránové receptory?

Membránové receptory jsou receptory zanořené do cytoplazmatické membrány, které slouží k přenosu hydrofilních látek, které nedokáží sami projít membránou. Dělí se na:

iontové kanály

receptory interagující s G-proteiny

receptory s katalytickou aktivitou (guanylátcyklázovou a proteinkinázovou)

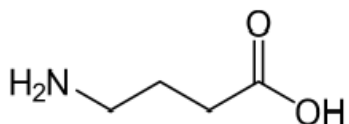
receptory kooperující s nerekceptorovými tyrosinkinásami.

### 7. Uveďte příklady a napište strukturní vzorce excitačních a inhibičních neurotransmiterů.

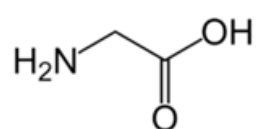
V CNS:

**inhibiční:**

GABA

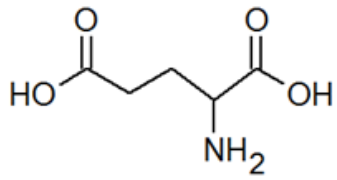


glycin (v míše)

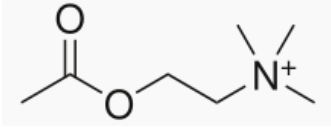


**excitační:**

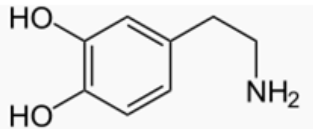
glutamát



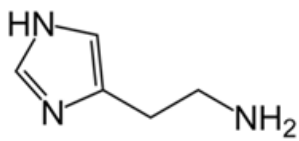
acetylcholin



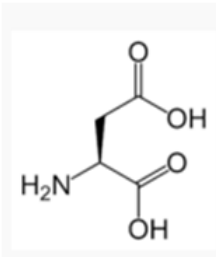
dopamin



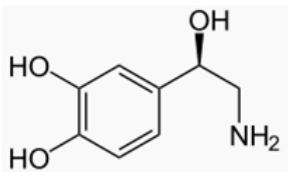
histamin



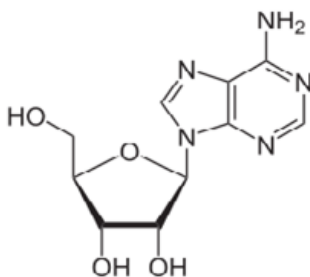
aspartát



noradrenalin



adenosin



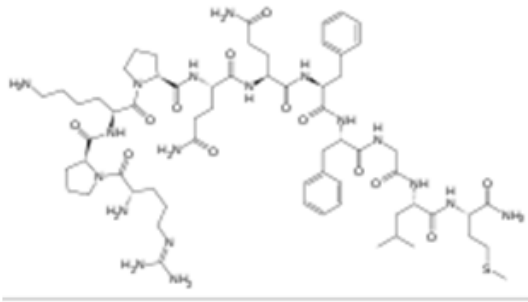
V PNS:

**excitační:**

noradrenalin

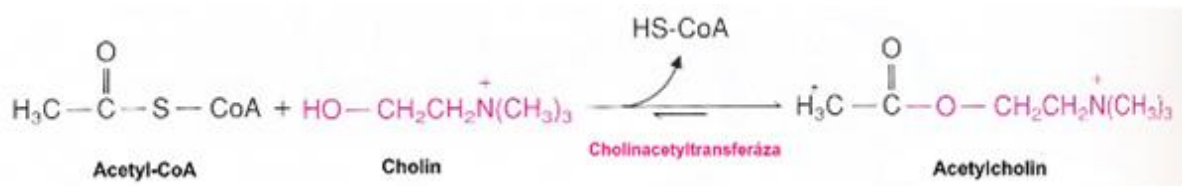
acetylcholin

glutamát  
substance P



**8. Popište syntézu a) acetylcholinu; b) g-aminomáselné kyseliny.**

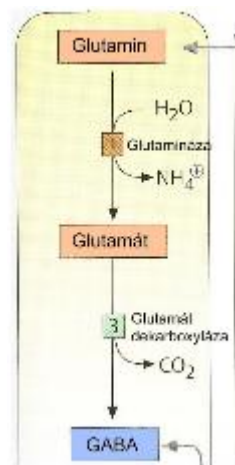
a) syntéza acetylcholinu



- cholin je vychytáván a aktivně syntetizován neurony
- probíhá v cytoplasmě

b) syntéza GABA

- dekarboxylací glutamátu pomocí glutamát dekarboxylasy (kofaktorem pyridoxalfosfát) à z excitačního neurotransmiteru glutamátu se tak stává hlavní



inhibiční neurotransmitter v CNS GABA

**9. Jaký typ iontového kanálu otevírají a) excitační neurotransmitery; b) inhibiční neurotransmitery?**

a) ligandem otvírané iontové kanály b) ligandem otvírané iontové kanály

**10. Jakou změnu postsynaptického membránového potenciálu vyvolávají a) excitační iontové kanály; b) inhibiční iontové kanály?**

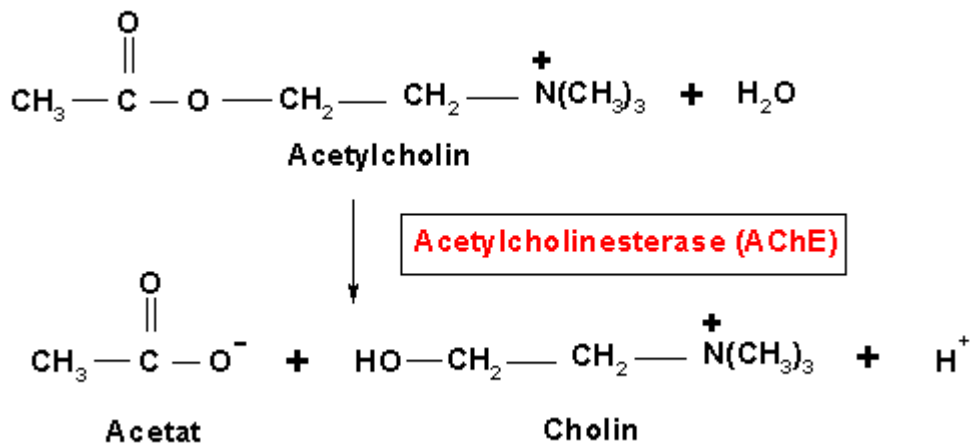
a) vazba ligandu na receptor vyvolá otevření iontového kanálu a tok kationtů skrze kanál (dovnitř buňky, zejména Na<sup>+</sup>, méně K<sup>+</sup> a Ca<sup>2+</sup>), což způsobí **depolarizaci** postsynaptické membrány a vzniká excitační postsynaptický potenciál

b) po navázání ligandu na receptor dojde k otevření iontových kanálů, což umožňuje tok záporně nabitých chloridových iontů do buňky nebo kladně nabitých iontů ven z buňky, tento účinek ústí v zápornou změnu membránového potenciálu - **hyperpolarizaci** a způsobí to tak vznik inhibičního postsynaptického potenciálu

**11. Popište, jakým způsobem dochází k uvolnění acetylcholinu z presynaptického zakončení.**

Acetylcholin je syntetizován v cytoplasmě neuronů z acetyl-CoA a cholinu. Pokud je neuron podrážděn akčním potenciálem, dochází k uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrby. Zde se acetylcholin váže na tzv. acetylcholinové receptory (dvojího typu: muskarinový acetylcholinový receptor - jsou to receptory spřažené s G-proteinem, nikotinový acetylcholinový receptor - jsou to ligandem řízené iontové kanály)

**12. Acetylcholin má extrémně krátký biologický poločas (asi 150 ms) v důsledku vysoké aktivity acetylcholinesterasy. Napište rovnici reakce, kterou katalyzuje acetylcholinesterasa.**



**13. Co jsou to inhibitory acetylcholinesterasy? K čemu se využívají?**

Jedná se o skupinu látek, které inhibují acetylcholinesterázu a tím zvyšují působení acetylcholinu na synapsi. Inhibice může být reverzibilní (karbamáty- lze ovlivnit reaktivátory) nebo ireverzibilní (organofosfáty). Používají se jako parasymptomimetika nebo při léčbě demence, myasthenia gravis...

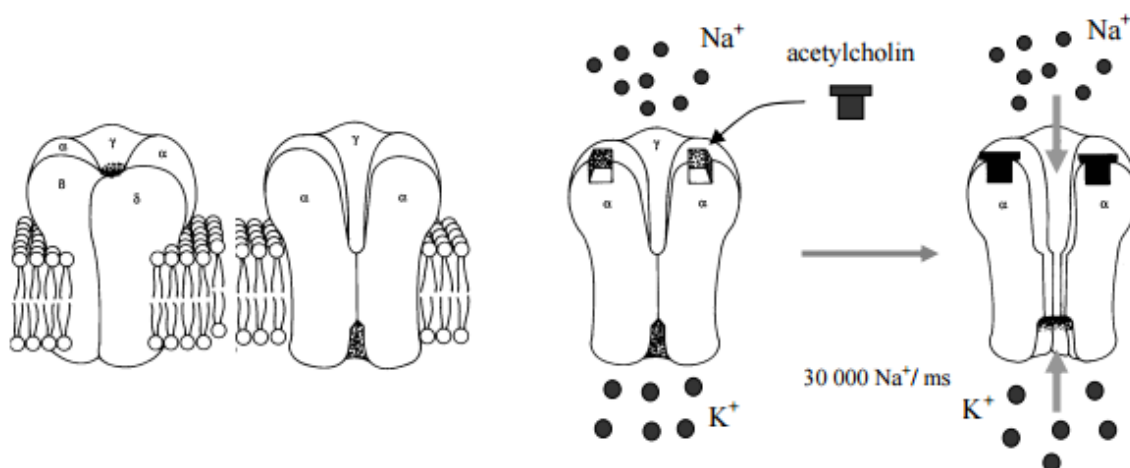
**14. Jaká je první pomoc při otravě inhibitory acetylcholinesterasy?**

Plazmaferéza, nitrožilní podání imunoglobulinů.

### 15. Popište strukturu a funkci acetylcholinového receptoru nikotinového typu.

Vyskytuje se na nervosvalovém spojení kosterního svalu a v dendritech téměř všech periferních eferentních neuronů. Skládá se z pěti podjednotek (2,  $\gamma$  a  $\epsilon$ ) penetrujících membránou.

Acetylcholin je syntetizován v presynaptické oblasti neuronu z acetyl-CoA a cholinu a před uvolněním je skladován ve vezikulách uložených v blízkosti aktivní zóny presynaptické membrány. Membrána má rovněž napětově řízené  $Ca^{2+}$ -kanály, které se otevírají, jakmile se na membránu rozšíří akční potenciál. Zvýšená hladina  $Ca^{2+}$  v zakončení neuronu aktivuje  $Ca^{2+}$ -dependentní proteinkinasu, která fosforyluje synapsin a jiné proteiny, čímž vyvolá fúzi vezikul s plazmatickou presynaptickou membránou a uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrbině. Acetylcholin se váže ke dvěma podjednotkám  $\alpha$ , jeho vazba vyvolá změnu konformace a krátkodobý influx sodných iontů do buňky a draselných ven z buňky. To způsobí depolarizaci postsynaptické membrány a je-li dosaženo prahové hodnoty, otevírají se potenciálové závislé kanály pro  $Na^{+}$  a vzniká akční potenciál. Jakmile sekrece acetylcholinu ustane, jeho koncentrace ve štěrbině poklesne a přestane se vázat na receptory. Acetylcholin je rozložen účinkem acetylcholinesterasy, která je vázána na povrchu postsynaptické membrány



### 16. Které děje probíhají na postsynaptické membráně po navázání acetylcholinu na cholinergní nikotinový receptor?

Vazba acetylcholinu vyvolá změnu konformace a krátkodobý influx sodných iontů do buňky a draselných ven z buňky. To způsobí depolarizaci postsynaptické membrány a je-li dosaženo prahové hodnoty, otevírají se potenciálové závislé kanály pro  $Na^{+}$  a vzniká akční potenciál. Jakmile sekrece acetylcholinu ustane, jeho koncentrace ve štěrbině poklesne a přestane se vázat na receptory. Acetylcholin je rozložen účinkem acetylcholinesterasy, která je vázána na povrchu postsynaptické membrány

### 17. Jaký typ iontových kanálů se vyskytuje v postsynaptické membráně cholinergní synapse? Jak se navzájem ovlivňují při vzniku akčního potenciálu?

#### Cholinergní receptory

Cholinergní receptory se v postsynaptické membráně vyskytují ve dvou formách a to sice jako N-cholinergní (nikotinové cholinergní) a M-cholinergní (muskarinové cholinergní).

### ***Nikotinové cholinergní receptory***

N-cholinergní receptory jsou inotropní receptory, to znamená, že současně tvoří iontový kanál. Vazba acetylcholinu na receptor způsobuje influx  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$  iontů do buňky, což vytvoří tzv. časný excitační postsynaptický potenciál. Ten po přesažení prahové hodnoty vede ke vzniku akčního potenciálu, který se šíří dále po membráně neuronu.

N-cholinergní receptory se dále dělí na svalový typ  $\text{N}_M$  a nervový typ  $\text{N}_N$ , které se vzájemně liší svými podjednotkami.

### ***Muskarinové cholinergní receptory***

M-cholinergní receptory jsou metabotropní, takže ovlivňují synaptický přenos nepřímo, prostřednictvím G-proteinu. Dělí se na podtřídy  $\text{M}_1$ ,  $\text{M}_2$  a  $\text{M}_3$ .

**$\text{M}_1$**  cholinergní receptory využívají  $\text{G}_q$ -protein, který aktivuje fosfolipázu  $\text{C}_\beta$ , což způsobí uvolnění inozitoltrifosfátu a diacylglycerolu. Následuje influx  $\text{Ca}^{2+}$  iontů do buňky a vzniká tzv. pozdní akční potenciál. Tyto receptory jsou k nalezení ve vegetativních gangliích, v CNS a v exokrinních žlázách.

**$\text{M}_2$**  cholinergní receptory se vyskytují v srdci. Využívají  $\text{G}_i$ -protein k otevření  $\text{K}^+$  kanálů sinusového a atrioventrikulárního uzlu a k inhibici aktivity adenylcyklázy. Ta má za úkol výrobu cAMP jako druhého posla. Klesá influx  $\text{Ca}^{2+}$ , účinek aktivace tohoto receptoru je tedy negativně chronotropní a negativně dromotropní.

**$\text{M}_3$**  cholinergní receptory způsobují podobně jako u  $\text{M}_1$  influx  $\text{Ca}^{2+}$  a tím kontrakci hladké svaloviny, ve které se nachází.

### **18. Jak ovlivní membránový potenciál postsynaptické membrány sukcinylcholin?**

Sukcinylcholin je agonista, váže se déle než acetylcholin a depolarizuje. Přetrvávající depolarizace vede ke ztrátě elektrické dráždivosti membrány.

Krátkodobé myrelaxans.

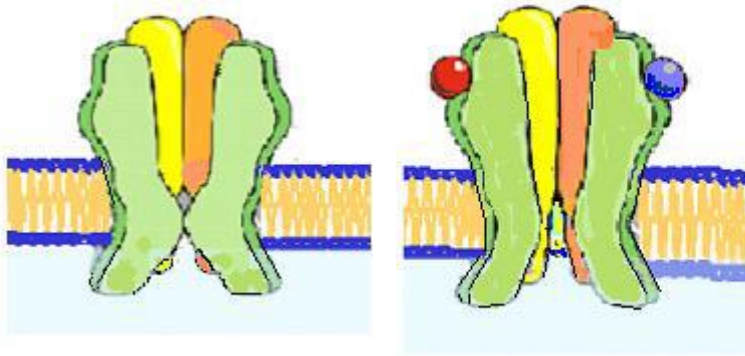
### **19. Botulotoxin (toxin anaerobní bakterie *Clostridium botulinum*) inhibuje vyplavení acetylcholinu z presynaptického zakončení nervosvalové ploténky. Jak se to projeví na činnosti kosterního svalstva?**

Botulotoxin patří mezi polypeptidy a je složen celkově z 19 aminokyselin. Je tvořen dvěma bílkovinnými řetězci. Těžký řetězec H a lehký řetězec L jsou spojeny disulfidickými můstky. H-řetězec se váže na nervové buňky a L-řetězec zprostředkovává průnik do cytoplazmy. L-řetězec funguje jako enzym, obsahující zinek, který hydrolyzuje proteiny zodpovědné za transport vezikul s acetylcholinem. Zabraňuje tak vyplavování tohoto neuromediátoru a paralýzu (ochrnutí) svalu.

### **20. K jaké změně membránového potenciálu dochází po aktivaci GABAA receptoru?**

GABAA receptor je ligandem řízený chloridový ionofor (ROC), který se otevírá interakcí s gama-aminomáselnou kyselinou (GABA).

Vtok iontů  $\text{Cl}^-$  vyvolá hyperpolarizaci postsynaptické membrány, čímž znesnadní nebo znemožní vznik akčního potenciálu.



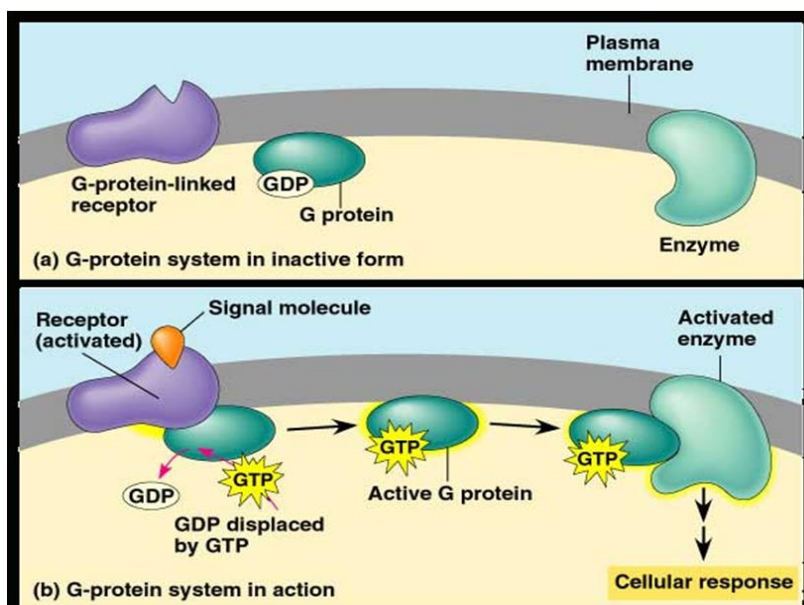
GABAA receptor - heteropentamer složený ze tří typů podjednotek.

## 21. Jak ovlivní aktivovaný GABAA receptor barbituráty a benzodiazepiny?

- vazba do alosterického místa GABAA receptoru (receptor má několik alosterických míst - odlišné od vazebného místa pro GABA)
- obě látky moduluji aktivitu receptoru a mají odlišné vazebné místo
  - benzodiazepiny způsobují častější otevírání chloridového kanálu
  - barbituráty prodlužují dobu, po kterou je kanál otevřen

## 22. Charakterizujte obecné rysy transdukce signálu prostřednictvím receptorů spolupracujících s G-proteiny.

Přenos signálu pomocí GPCR receptorů je jedním z nejrozšířenějších příkladů signální transdukce, tedy přenosu signálu z vnější strany buňky směrem dovnitř. Z vnější strany se na tento typ receptorů váže tzv. ligand, což je v typickém případě hormon, odorant, růstový faktor či neurotransmitter. Po navázání těchto látek na vnější stranu membrány je aktivován na druhé straně membrány G protein, ten se odloučí od receptoru, putuje cytosolem a aktivuje zpravidla jiný enzym (např. adenylátcyklázu).





**23. K jaké změně G-proteinu dojde po aktivaci receptorem? Která podjednotka G-proteinu vykazuje GTPasovou aktivitu? Jakým způsobem je G-protein inaktivován?**

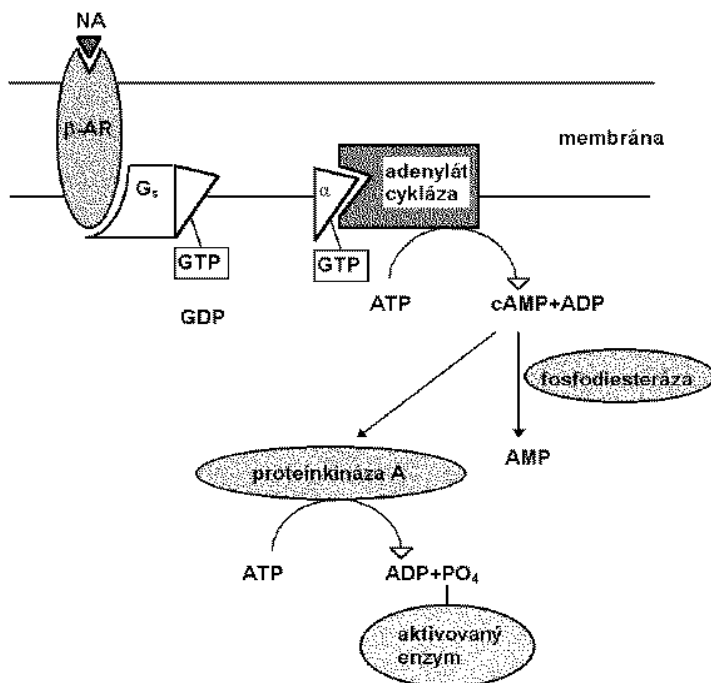
**24. Jaké typy G-proteinů rozlišujeme? Vysvětlete pojem „heterotrimerní“ a „monomerní“ G-protein.**

Rozlišujeme dva typy G-proteinů:

- heterotrimerní (velké) G-proteiny aktivované GPCR (G-protein-coupled receptor) receptory, sestávající z  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$  podjednotek
- monomerní G proteiny patřící do rodiny Ras malých GTPáz. Malé GTPázy jsou monomerní proteiny sekvenčně homologické  $\alpha$ -podjednotce heterotrimerických G protein

**25. Popište aktivaci adenylátcyklového systému.**

- ligand se naváže na receptorové vazebné místo;
- receptor interaguje s G proteinem a aktivuje jej;
- G protein aktivuje (nebo inhibuje) adenylátcyklázu, která katalyzuje změnu ATP na cAMP; ovlivnění adenylátcyklázy je ukončeno po inaktivaci G proteinu;
- cAMP aktivuje proteinkinázy, které fosforylují enzymy, receptory, iontové kanály; působení cAMP je ukončeno fosfodiesterázou, která jej mění na AMP; cGMP je druhý posel např. pro muskarinové acetylcholinové receptory a některé peptidy.

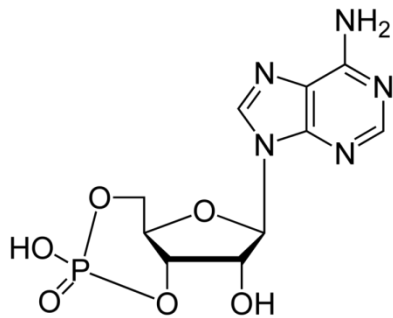


**26. Jakou roli mají proteiny AKAP (A kinase anchoring proteins) při transdukcii signálu?**

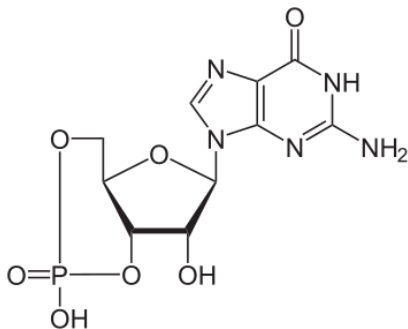
Jsou to proteiny vážící se k proteinkinase A, směřují její účinek k určitému substrátu z mnoha možných.

27. Napište strukturní vzorec a) cAMP; b) cGMP.

a)



b)

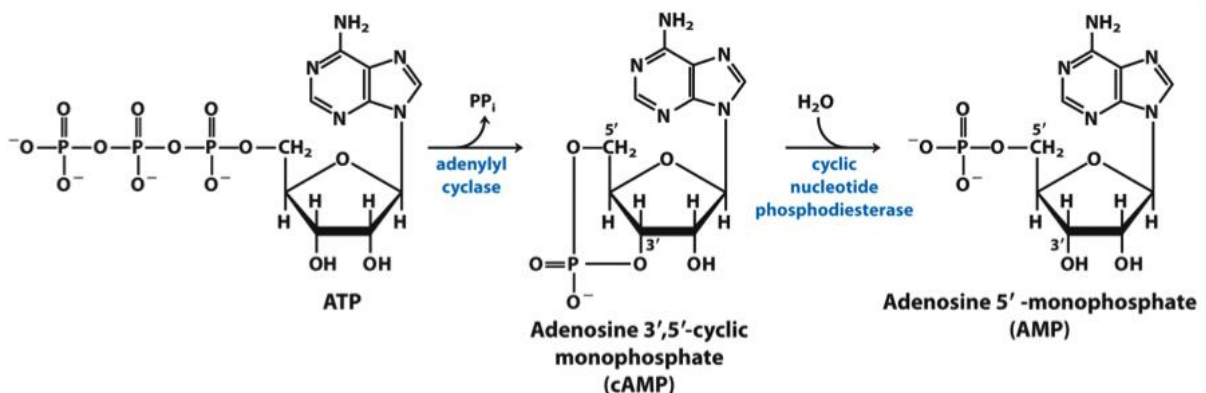


28. Jaký typ reakce katalyzují a) proteinkinasy; b) proteinfofatasy?

a. Proteinkinasy jsou skupinou enzymů, které katalyzují přenos fosfátu z ATP na některé aminokyseliny v proteinech.

b. Je to hydrolytický enzym, odštěpující fosfátovou skupinu z fosforylovaných proteinů – katalyzuje defosforylaci

29. Který enzym rozkládá cAMP?



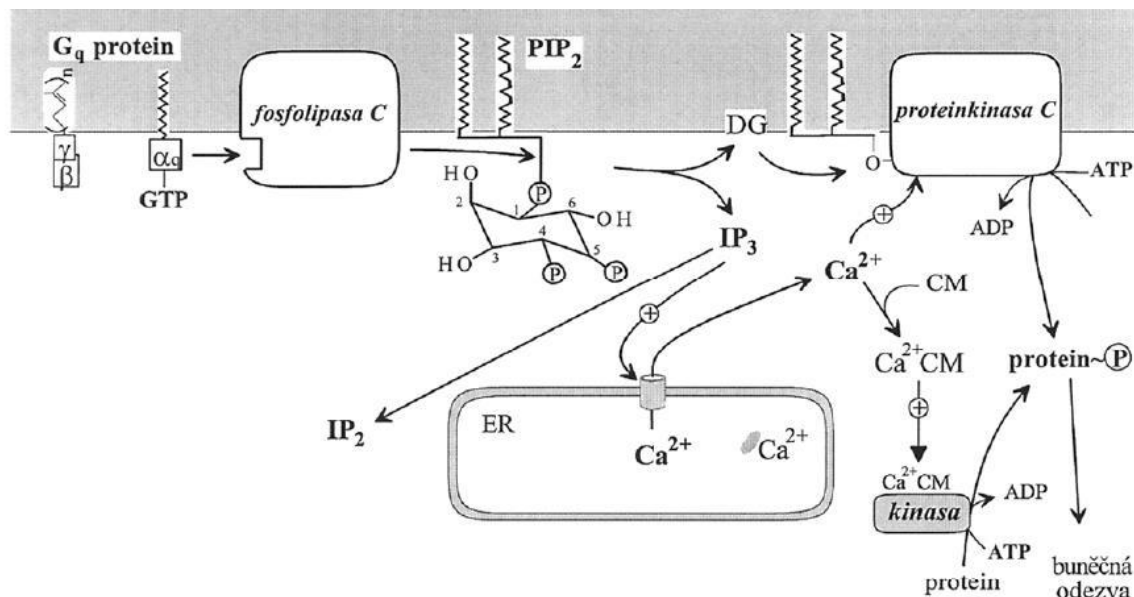
(Vznik a rozklad cAMP)

cAMP rozkládá enzym **fosfodiesterasa**.

### 30. Jakým způsobem ovlivňuje intracelulární koncentraci cAMP kofein?

Kofein inhibuje enzym fosfodiesterasu, která rozkládá cAMP (viz otázka 29.), tím pádem se intracelulární koncentrace cAMP působením kofeinu zvyšuje. (Takto může působit například i Theofylin, patřící s kofeinem mezi Methylxantiny)

### 31. Popište transdukcí signálu prostřednictvím fosfatidylinositolového systému. Se kterou proteinkinásou tento systém kooperuje?



(Obrázek Fosfatidylinositolové kaskády)

Receptory tohoto typu se vážou s q-isoformou podjednotky. Výsledkem navázání ligandu je aktivace enzymu fosfolipasy C. Aktivovaná forma tohoto enzymu hydrolyzuje membránově vázaný fosfatidylinositolbisfosfát (PIP<sub>2</sub>) za vzniku dvou druhých posílů: diacylglycerolu (DG) a 1,4,5-inositoltrisfosfátu (IP<sub>3</sub>). IP<sub>3</sub> má vazebné místo na sarko- a endoplazmatickém retikulu, kde stimuluje uvolnění Ca<sup>2+</sup>. Ionty Ca<sup>2+</sup> aktivují enzymy obsahující kalcium-kalmodulinovou podjednotku, včetně proteinkinasy. Kalcium dependentní kalmodulinkinasa II rovněž působí na CREB (cyclic adenosin-3',5'-monophosphate response element-binding protein) v jádře. DG, který zůstává v membráně, aktivuje proteinkinasu C, která rozšiřuje odpověď fosforylací cílových proteinů.

Tato kaskáda kooperuje s proteinkinásou C.

### 32. Které dva typy receptorové guanylátcyklasy jsou známy? Jakým způsobem jsou aktivovány?

Rozlišují se dva typy guanylátcklasy: membránově vázané enzymy, které jsou aktivovány přímo extracelulárními ligandy a rozpustné enzymy v cytoplazmě, které reagují na malé difuzibilní molekuly (např. NO). Oba typy guanylátcyklasy se nacházejí v buňkách hladkého svalstva cév.

a) Membránové receptory s guanylátcyklasovou aktivitou:

Receptory pro ANP, přítomny hlavně v hladkém svalstvu cév a v ledvinách.

b) Cytoplazmatické receptory s guanylátcyklasovou aktivitou  
Dimerní receptor, váže hem. NO se váže na hem, jeho vazba zvyšuje katalytickou aktivitu guanylátcyklasy.

**33. V kterých buňkách se tvoří ANP a jakým způsobem se přenáší jeho účinek?**

ANP je atriální natriuretický peptid. Je tvořen v kardiomyocytech srdečních síní ve formě prohormonu (pro-ANP), skládá se z 126 AMK a štěpí se na 2 fragmenty - vlastní ANP a N-terminální fragment. Stimulem pro sekreci ANP je zvýšené napětí ve stěně srdečních síní (tlakové a objemové přetížení srdce). Peptid se dostane do krevního oběhu, váže se na specifické receptory na povrchu cílových buněk. Natriuretické peptidy mají vazodilatační účinek, zvyšují natriurézou a diurézu, inhibují buněčný růst a snižují aktivitu sympatiku.

**34. Který působek se váže na rozpustnou guanylátcyklasu?**

Guanylátcyklasa je cytoplazmatický receptor pro oxid dusnatý.

**35. Proč má NO vasodilatační účinky?**

Mechanismus účinku NO souvisí s aktivací guanylátcyklasy, k vazodilataci dochází prostřednictvím cGMP. NO difunduje do buněk hladké svaloviny, kde aktivuje solubilní guanylátcyklasu, tvoří se cGMP a vyvolá rozšíření cév. Vasodilatační účinek lze vysvětlovat i pomocí toho, že NO přímo ovlivňuje iontové kanály zejména kanály kalcia.

**36. Popište strukturu inzulinového receptoru.**

Inzulinový receptor je přítomen v membránách ve formě dimeru. Každý monomer se skládá z extracelulární podjednotky alfa a podjednotky beta, která je integrální membránovou bílkovinou. Podjednotky alfa a beta jsou spojeny disulfidovou vazbou a disulfidová vazba je i mezi oběma monomery. Vazebná místa pro insulin jsou na alfa podjednotkách. Podjednotky beta obsahují domény s vlastní tyrosinkinásovou aktivitou. Po navázání insulinu se podjednotky vzájemně fosforylují. Inzulinový receptor zvyšuje vstup glukózy do buněk a proteosyntézu, inhibuje uvolňování glukagonu a tvorbu MK.

**37. K jaké transdukci signálu dochází při navázání insulinu na receptor?**

Po navázání insulinu se podjednotky vzájemně fosforylují.

**38. Co jsou to IRS proteiny? Jak reagují s dalšími proteiny?**

Insulin receptor substrate - podílejí se na postreceptorovém přenosu signálu z inzulinového receptoru. Po fosforylaci se na IRS aktivují vazebná místa pro různé proteiny, které jsou zapojeny do zprostředkování různých účinků insulinu. Proteiny se napojují na vazebná místa na IRS a tím se aktivují.

**39. Které další typy receptorů mají vlastní proteinkinásovou aktivitu?**

Receptory spojené s tyrosinkinázovou aktivitou - JAK/STAT signalizační dráha

**40. Jakou signalizační dráhu využívají cytokiny? Mají jejich receptory kinasovou aktivitu?**

JAK/STAT signalizační dráha. Ano pro tzv. STAT proteiny (signal transducer and activator of transcription)

**41. Jak jsou aktivovány STAT proteiny v JAK/STAT signalizační dráze?**

STAT jsou fosforylovány účinkem JAK, vytvářejí dimery a jsou translokovány do jádra kde se vážou na responsivní elementy a aktivují transkripci.

JAK/STAT signalizační dráhu využívají receptory pro cytokiny (interleukiny, interferon) k regulaci buněčné proliferace buněk podílejících se na imunitní odpovědi a též některé další signální molekuly. Tyto receptory nemají vlastní enzymovou aktivitu. Po navázání cytokiny na receptor dochází k dimerizaci receptorů. Aktivovaná forma receptoru váže a aktivuje JAK. Kinyasy navázané na receptor se pak fosforylují navzájem a fosforylují též receptor na postranních skupinách tyrosiny. Vytváří tak fosfotyrosinová vazebná místa pro navázání proteinů s SH2 doménou. Jsou to především STAT proteiny.

**42. Jakými způsoby je regulován počet receptorů na plazmatické membráně?**

Tkáně se liší svojí schopností reagovat na extracelulární signály změnami v aktivitě nebo počtu receptorů. Mnohé buňky ztrácí schopnost receptorové odpovědi, pokud jsou vystaveny vysoké koncentraci ligandů (v praxi nejčastěji agonisté léků). Mnoho receptorů má intracelulární fosforylační místa, kterými může být ovlivněna schopnost přenášet signál.

Regulace membránových receptorů:

- Regulace změnou počtu receptorů
- Regulace vlastností receptoru

Např. Gs proteiny spřažené s  $\beta$  – adrenergními receptory mohou být fosforylovány proteinkinásou A a tato fosforylace zabraňuje interakci receptoru s G proteinem → desensitizace je rychlý a může být odstraněn účinkem proteinfosfatasy. Receptor může být fosforylován specifickou  $\beta$ -adrenergní receptor kinasou (BARK) → probíhá pouze na stimulovaném receptoru → k fosforylovanému receptoru se pak váže protein arrestin a zabraňuje asociaci receptoru s G-proteinem → může vyvolat endocytosu receptorů → receptory uchovávány uvnitř buňky v membránových vesiklech a nebo jsou směřovány do lysozomů a degradovány → výsledek je snížení počtu receptorů na membráně

**43. Které signální molekuly se selektivně vážou na intracelulární receptory v a) cytoplazmě; b) jádře?**

**44. Popište transdukcii signálu přenášeného steroidními hormony.**

Steroidní hormony jsou lipofilní látky a v plazmě jsou transportovány ve vazbě na bílkoviny. Mohou přecházet přes plazmatickou membránu a v cytoplazmě nebo v jádře se vážou na intracelulární receptory.

Komplex hormon-receptor je translokován do jádra, kde se váže na hormon response element v regulační sekvenci DNA. Slouží tedy jako transkripční faktor

Superrodina steroidních a thyroidních receptorů – rodina strukturně podobných proteinů.

Aktivace je pomalejší proces, odezva má prodlevu.

**45. V které části genu se nachází HRE? Jaká je role koaktivátorů při jejich aktivaci?**  
 HRE= tzv. hormony regulované elementy; HRE přitom nejsou totožné s iniciačním místem pro přepis (transkripci) genu do mRNA. Za spoluúčasti dalších, v jádře přítomných transkripčních faktorů se však toto místo zpřístupní pro jadernou mRNA polymerázu, což vede k zahájení transkripce. Tohoto mechanismu využívají hormony štítné žlázy a steroidní hormony. Hormon se váže na intracelulární receptor, čímž dochází ke konformačním, případně dalším změnám v molekule receptorové bílkoviny, která zaujme formu schopnou interakce s jadernou DNA. V jádře se takto „aktivovaný“ hormon-receptorový komplex svou „DNA-vázající doménou“ váže na určité úseky DNA, tzv. HRE. 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.

**46. Vysvětlete, proč nikotin vyvolává uvolnění adrenalinu z dřeně nadledvin. Jaké jsou metabolické důsledky?**

Nikotin-váže se na receptory v periferním, vegetativním nervovém systému, který řídí vnitřní orgány. Zde vyvolává zvýšenou aktivitu trávicího traktu: vzestup produkce slin a trávicích šťáv a vzestup aktivity hladké svaloviny. Stoupá také produkce potu a může dojít ke stažení zornice.

NIKOTIN je agonistou nikotinových acetylcholinových receptorů. Acetylcholinové receptory-nikotinový-výskyt: (chromafinní) buňky dřeně nadledvin

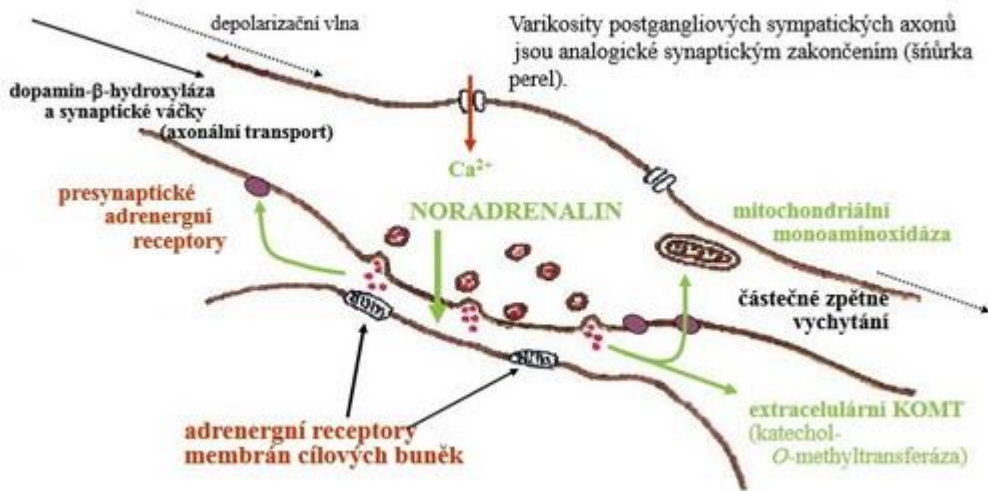
**Dřeň nadledvin**

**Adrenalin**

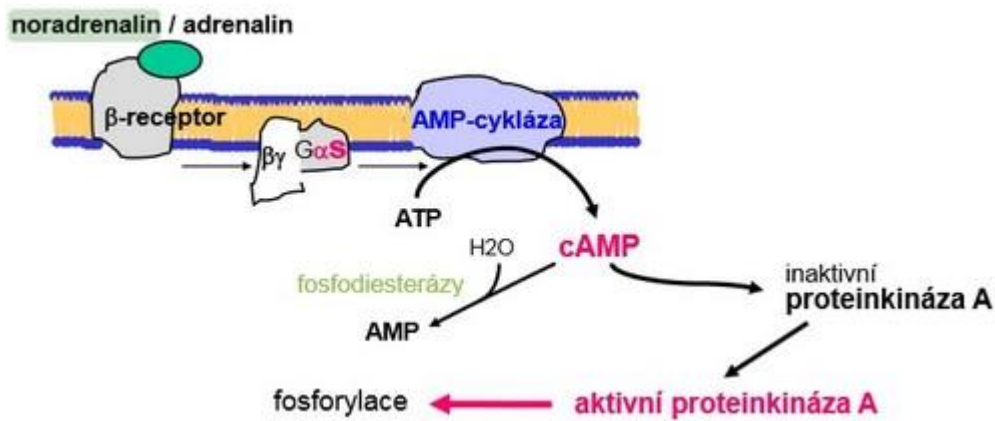
- působí na srdeční sval (zrychluje frekvenci a zesiluje stah)
- rozšiřuje věnčité tepny srdce
- rozšiřuje tepny svalů a mozku
- zvyšuje srdeční výdej a krevní tlak
- rozšiřuje dýchací cesty
- zvyšuje rozkládání zásobních cukrů
- zvyšuje využití kyseliny mléčné
- snižuje pohyby zažívacího traktu

**47. Jakým mechanismem dochází v adrenergní synapsi k a) uvolnění noradrenalinu z presynaptic- kého zakončení; b) odstranění/inaktivaci noradrenalinu ze synaptické štěrbině?**

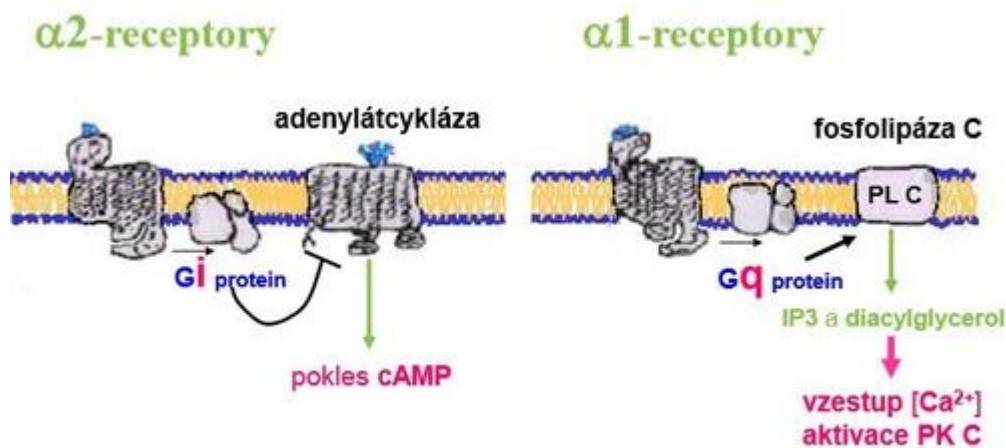
Adrenergní synapse: Neurotransmitterem naprosté většiny postgangliových sympatických neuronů je noradrenalin. Na některých nervech může působit i adrenalin.



Noradrenalin-místo účinku-b-receptory v mnoha buňkách  
 b-Adrenergní receptory:



Adrenergní receptory α2 a α1:



**48. Jaká je role presynaptických α2-adrenergních receptorů?**

α2-stimulace: snížení exokrinní sekrece  
 (Receptory kooperující s G-proteiny)

49. Doplňte do tabulky, jak uvedené hormony a neurotransmitery pozměňují intracelulární koncentraci cAMP a Ca<sup>2+</sup>:

Hormon/neurotransmitter	Typ receptoru	Změna cAMP	Změna Ca <sup>2+</sup>
acetylcholin	M2	snížení	snížení
	M1,	zvýšení	zvýšení
	M3	zvýšení	zvýšení
adrenalin, noradrenalin	a1	zvýšení	zvýšení
	a2	snížení...	snížení
	b	.zvýšení..	b1-zvýšení b2-snížení...