



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



Zpráva o řešení projektu reg. č.: CZ.02.2.69/0.0/0.0/16_015/0002362

Autor: kolektiv autorů pod vedením prof. MUDr. Petra Zacha, CSc. z Ústavu Anatomie 3. LF UK

PŘENOS SIGNÁLU DO BUŇKY, MEMBRÁNOVÉ RECEPTORY

VÝZNAM MEMBRÁNOVÝCH RECEPTORŮ V MEDICÍNĚ

Příklad:

- Membránové receptory: **adrenergní receptory** (receptory pro adrenalin a noradrenalin)

- Funkce: zprostředkování „**fight-or-flight**“ reakce

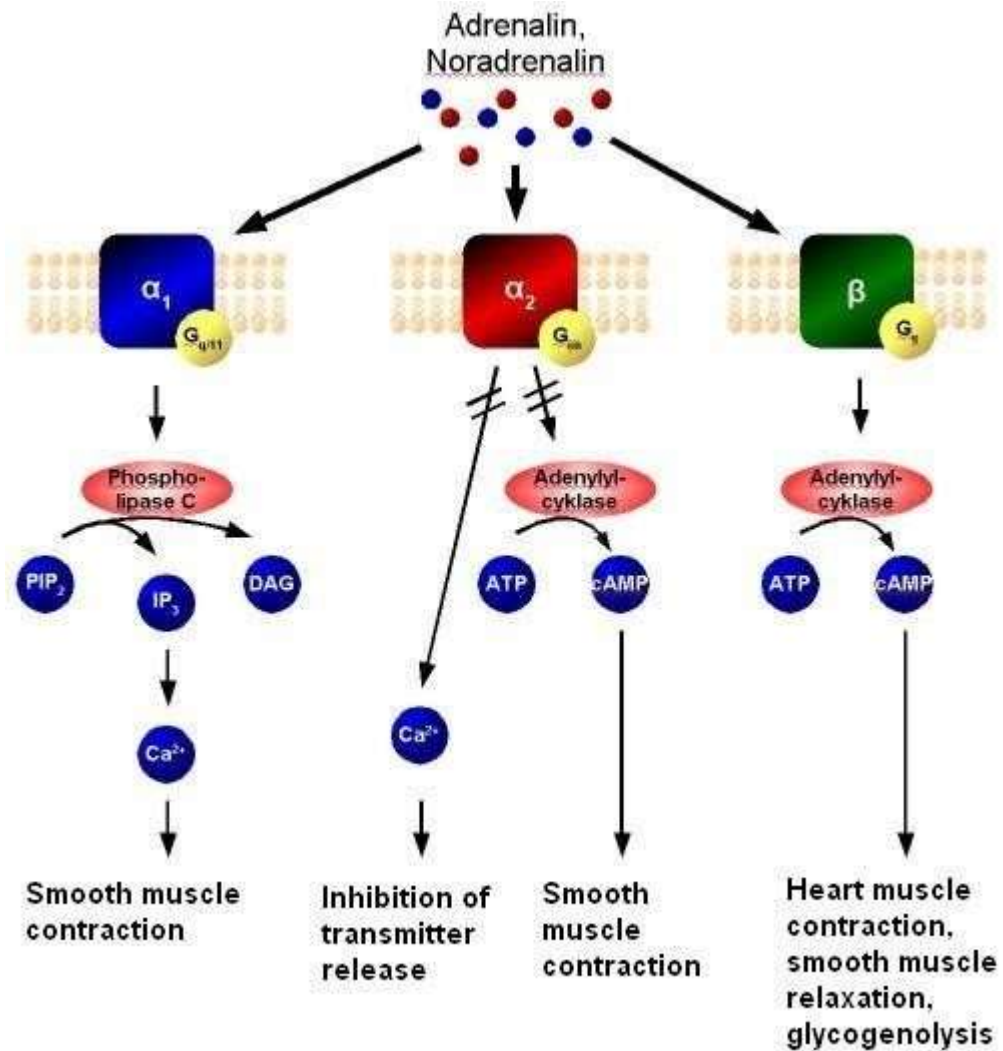
Adrenergní receptory: receptory pro katecholaminy (adrenalin, noradrenalin) receptory spojené s G proteinem

α -adrenergní receptory, β -adrenergní receptory

Interakce adrenalinu, noradrenalinu s různými typy adrenergních receptorů (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3) na různých typech buněk → komplexní odpověď organismu („fight-or-flight“ reakce):

- mobilizace energetických zdrojů (glukóza z jaterních buněk, mastné kyseliny z buněk tukové tkáně)
- zvýšení frekvence kontrakce buněk srdečního svalu

- kontrakce buněk hladkých svalů cév kůže, intestinálního traktu a ledvin → odklonění krevního zásobení z orgánů v dané situaci nepodstatných do kosterního svalstva



The mechanism of adrenergic receptors. Adrenaline or noradrenaline are receptor ligands to either α_1 , α_2 or β -adrenergic receptors. α_1 couples to Gq, which results in increased intracellular Ca^{2+} which results in smooth muscle contraction. α_2 , on the other hand, couples to Gi, which causes a decrease of cAMP activity, resulting in e.g. Smooth muscle contraction. B-receptors couple to Gs, and increases intracellular cAMP activity, resulting in e.g. Heart muscle contraction, smooth muscle relaxation and glycogenolysis.

PŘENOS SIGNÁLU DO BUŇKY, MEMBRÁNOVÉ RECEPTORY:

1. Přenos signálu přes plazmatickou membránu
2. Difúze molekul plynů
3. Difúze hydrofobních molekul
4. Interakce s membránovým receptorem
5. Membránové receptory
6. Regulace senzitivity membránových receptorů
7. Typy membránových receptorů

8. Receptory spojené s iontovými kanály
9. Receptory spojené s G proteinem
10. Receptory spojené s proteinkinázami
11. Receptorové kinázy
12. Receptory asociované s kinázami
13. Receptory spojené s doménou smrti
14. Receptory regulující proteolýzu

1. PŘENOS SIGNÁLU PŘES PLAZMATICKOU MEMBRÁNU:

- **Difúze molekul plynů**
- **Difúze hydrofóbních molekul:** vazba na intracelulární receptor
- **Interakce signálních molekul s membránovým receptorem**

2. DIFÚZE MOLEKUL PLYNŮ:

- **Oxid dusnatý (NO):** produkce deaminací argininu (**NO syntáza**) → difúze z produkující buňky ven a do cílové buňky [FIG.]
- **Oxid uhelnatý (CO):** podobné působení jako NO

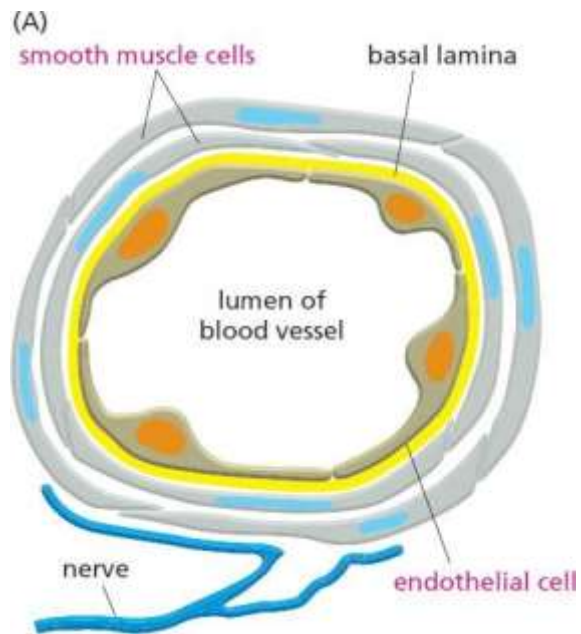
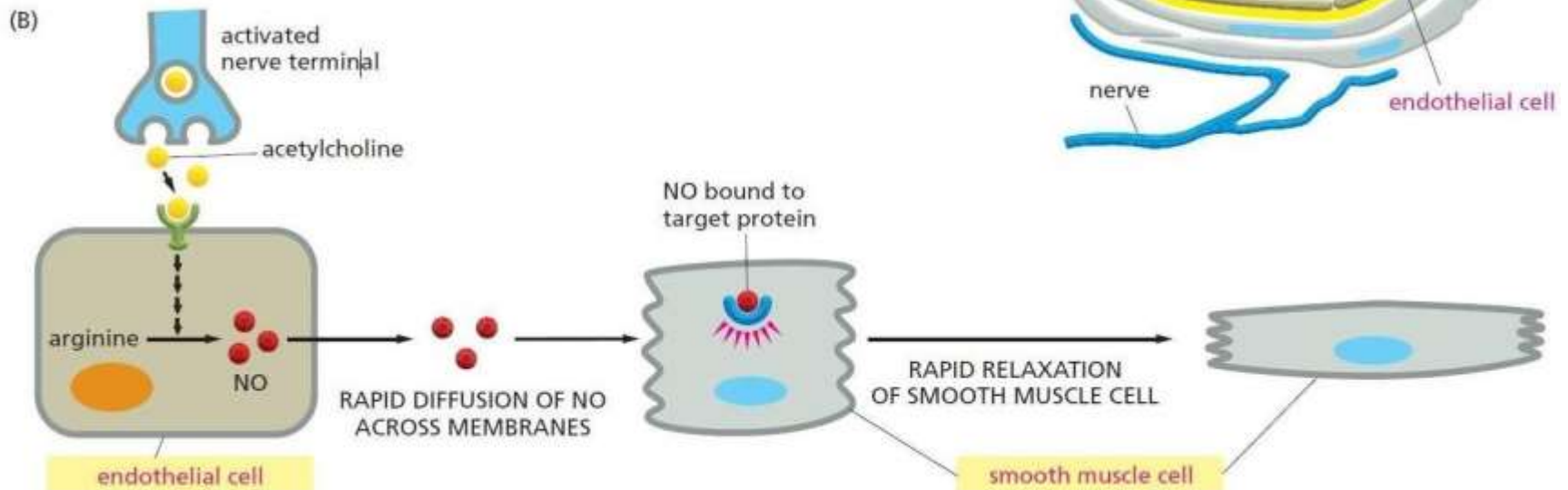


Figure 16–11 Nitric oxide (NO) triggers smooth muscle relaxation in a blood-vessel wall. (A) The drawing shows a nerve contacting a blood vessel. (B) Sequence of events leading to dilation of the blood vessel. Acetylcholine is released by nerve terminals in the blood-vessel wall. It then diffuses past the smooth muscle cells and through the basal lamina (not shown) to reach acetylcholine receptors on the surface of the endothelial cells lining the blood vessel. There it stimulates the endothelial cells to make and release NO. NO diffuses out of the endothelial cells and into adjacent smooth muscle cells, where it regulates the activity of specific proteins, causing muscle cells to relax. (C) One target protein that can be activated by NO is guanylyl cyclase. The activated cyclase catalyzes the production of cGMP from GTP. Note that NO gas is highly toxic when inhaled and should not be confused with nitrous oxide (N_2O), also known as laughing gas.



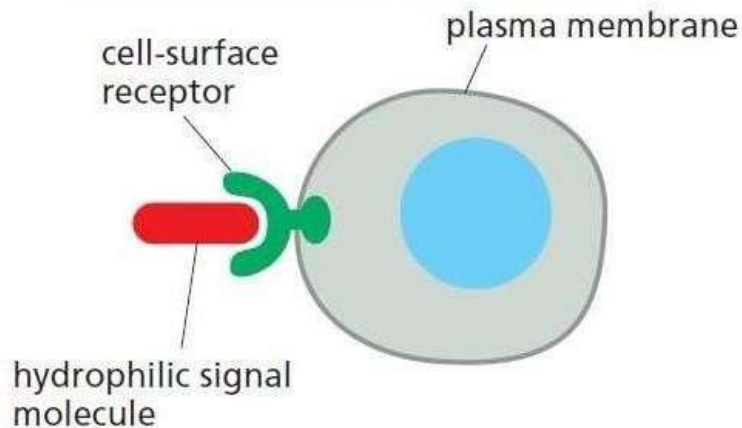
3. DIFÚZE HYDROFÓBNÍCH MOLEKUL:

Difúze hydrofóbní signální molekuly přes plazmatickou membránu
[FIG.]

Hydrofóbní signální molekuly:

- **Steroidní hormony**
- **Thyroidní hormony**
- **Retinoidy**
- **Vitamin D [FIG.]**

(A) CELL-SURFACE RECEPTORS



(B) INTRACELLULAR RECEPTORS

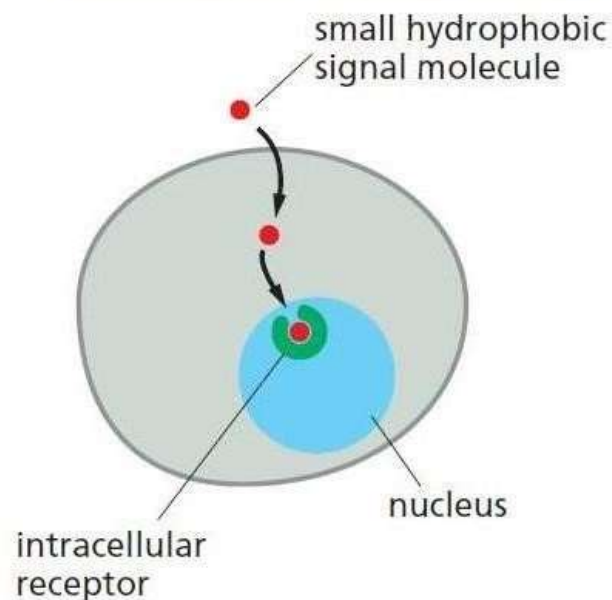


Figure 16–8 Extracellular signal molecules bind either to cell-surface receptors or to intracellular enzymes or receptors.

(A) Most extracellular signal molecules are large and hydrophilic and are therefore unable to cross the plasma membrane directly; instead, they bind to cell-surface receptors, which in turn generate one or more signaling molecules inside the target cell. (B) Some small, hydrophobic, extracellular signal molecules, by contrast, diffuse across the target cell's plasma membrane and activate enzymes directly or bind to intracellular receptors in either the cytosol or the nucleus (as shown here).

3. DIFÚZE HYDROFÓBNÍCH MOLEKUL:

Difúze hydrofóbní signální molekuly přes plazmatickou membránu
[FIG.]

Hydrofóbní signální molekuly:

- **Steroidní hormony**
- **Thyroidní hormony**
- **Retinoidy**
- **Vitamin D [FIG.]**

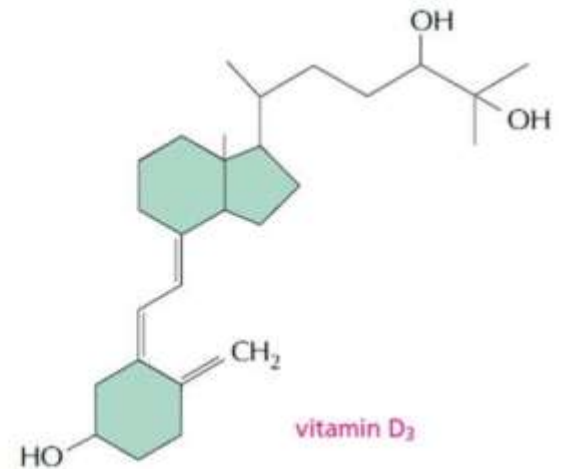
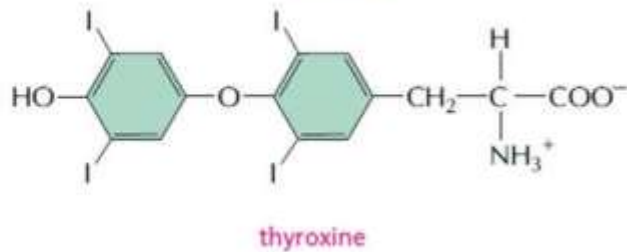
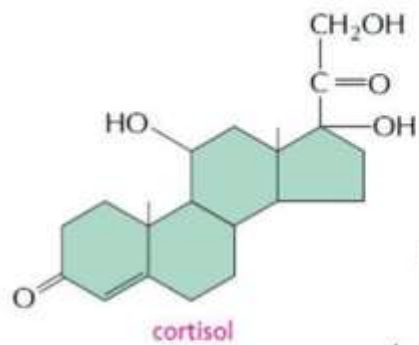
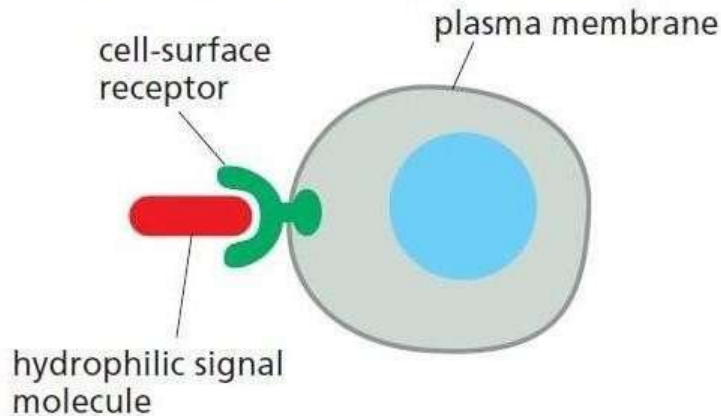


Figure 15-13 Some nongaseous signal molecules that bind to intracellular receptors. Note that all of them are small and hydrophobic. The active, hydroxylated form of vitamin D₃ is shown. Estradiol and testosterone are steroid sex hormones.

4. INTERAKCE S MEMBRÁNOVÝM RECEPTOREM:

Interakce hydrofilní signální molekuly s membránovým receptorem → receptor generuje intracelulární signál [FIG.]

(A) CELL-SURFACE RECEPTORS



(B) INTRACELLULAR RECEPTORS

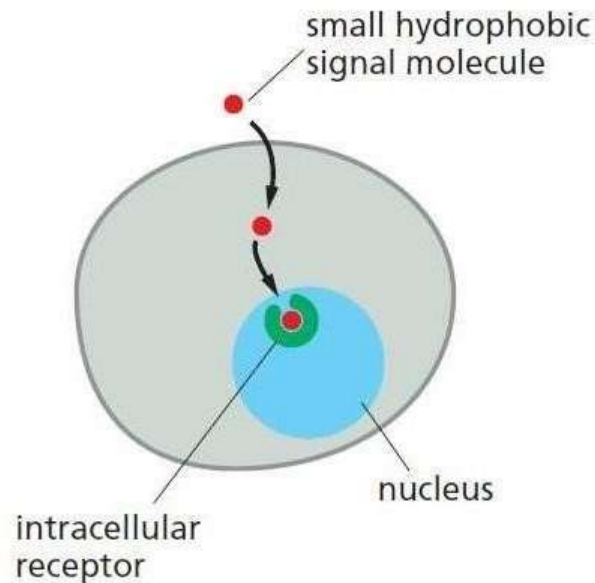


Figure 16–8 Extracellular signal molecules bind either to cell-surface receptors or to intracellular enzymes or receptors.

(A) Most extracellular signal molecules are large and hydrophilic and are therefore unable to cross the plasma membrane directly; instead, they bind to cell-surface receptors, which in turn generate one or more signaling molecules inside the target cell. (B) Some small, hydrophobic, extracellular signal molecules, by contrast, diffuse across the target cell's plasma membrane and activate enzymes directly or bind to intracellular receptors in either the cytosol or the nucleus (as shown here).

5. MEMBRÁNOVÉ RECEPTORY:

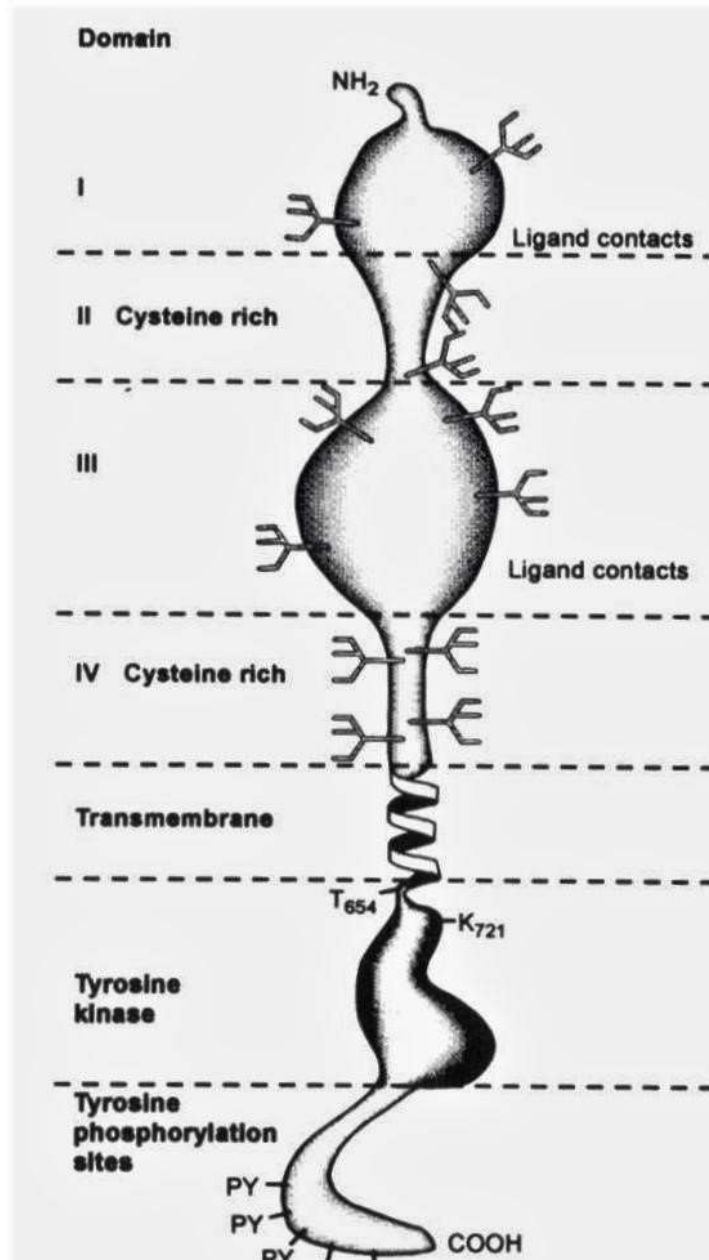
Proteiny

Struktura membránových receptorů:

- **Extracelulární doména**
- **Transmembránová oblast**
- **Cytoplazmatická doména**

Charakteristické strukturní domény: např. Ig podobná doména v extracelulární části & proteinkinázová doména, doména smrti v intracelulární části [FIG.]

Structural domains of the EGFR



6. REGULACE SEZITIVITY MEMBRÁNOVÝCH RECEPTORŮ:

„Receptor desensitization“: snížení senzitivity k příslušné signální molekule (při dlouhodobé expozici) → snížení odpovědi buňky [FIG.]

„Receptor down-regulation“: degradace receptorů při jejich internalizaci po interakci se signální molekulou (receptorem zprostředkovaná endocytóza), po internalizaci recyklace nebo degradace (lyzozómy)

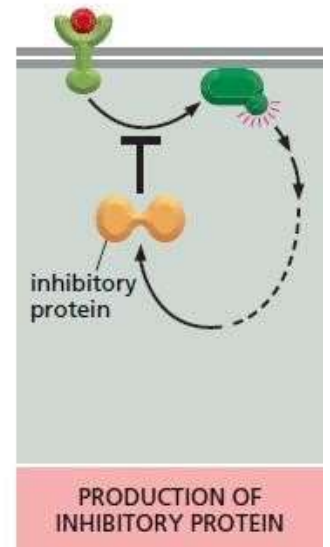
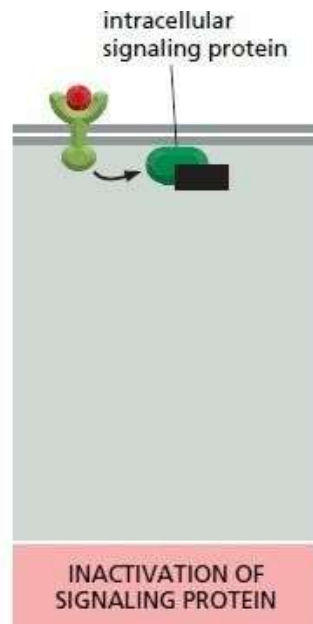
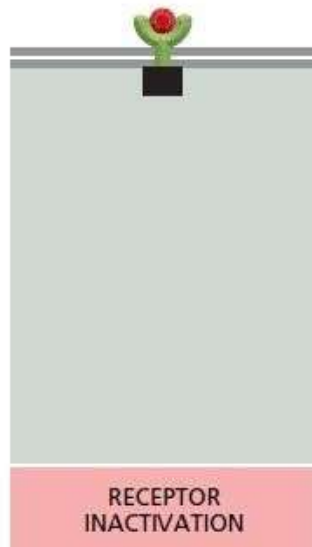
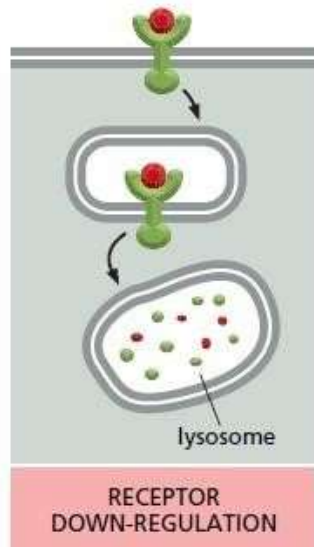
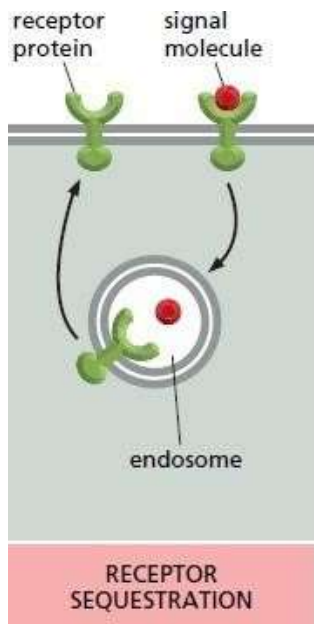


Figure 15–29 Some ways in which target cells can become desensitized (adapted) to an extracellular signal molecule. The mechanisms shown here that operate at the level of the receptor often involve phosphorylation or ubiquitylation of the receptor proteins. In bacterial chemotaxis, however, which we discuss later, adaptation depends on methylation of the receptor proteins.

6. REGULACE SEZITIVITY MEMBRÁNOVÝCH RECEPTORŮ:

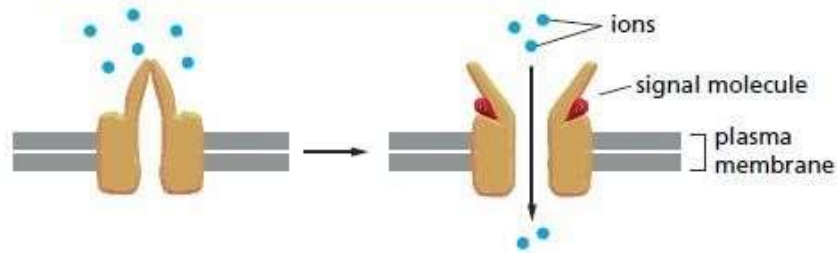
„Receptor desensitization“: snížení senzitivity k příslušné signální molekule (při dlouhodobé expozici) → snížení odpovědi buňky [FIG.]

„Receptor down-regulation“: degradace receptorů při jejich internalizaci po interakci se signální molekulou (receptorem zprostředkovaná endocytóza), po internalizaci recyklace nebo degradace (lyzozómy)

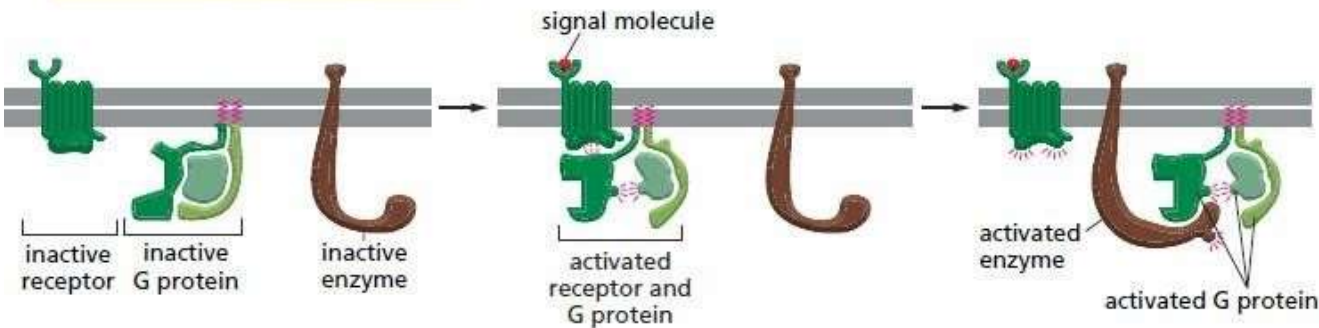
7. TYPY MEMBRÁNOVÝCH RECEPTORŮ:

- **Receptory spojené s iontovými kanály: ligandem regulované iontové kanály**
- **Receptory spojené s G proteinem**
- **Receptory spojené s proteinkinázami**
- **Receptory spojené s doménou smrti**
- **Receptory regulující proteolýzu [FIG.] [FIG.]**

(A) ION-CHANNEL-COUPLED RECEPTORS



(B) G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS



(C) ENZYME-COUPLED RECEPTORS

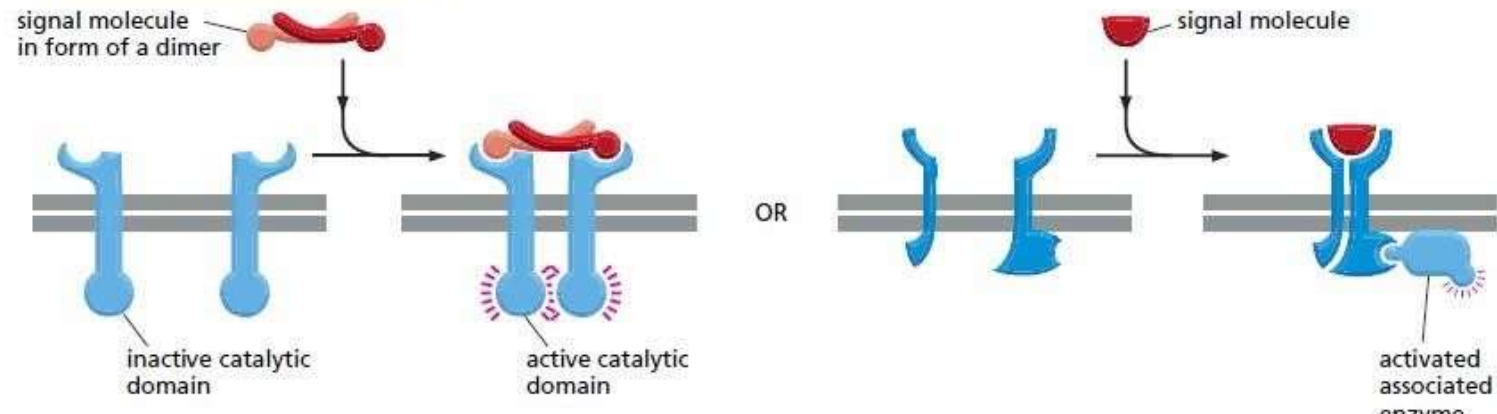


Figure 15–16 Three classes of cell-surface receptors. (A) Ion-channel-coupled receptors (also called transmitter-gated ion channels), (B) G-protein-coupled receptors, and (C) enzyme-coupled receptors. Although many enzyme-coupled receptors have intrinsic enzymatic activity, as shown on the left in (C), many others rely on associated enzymes, as shown on the right in (C).

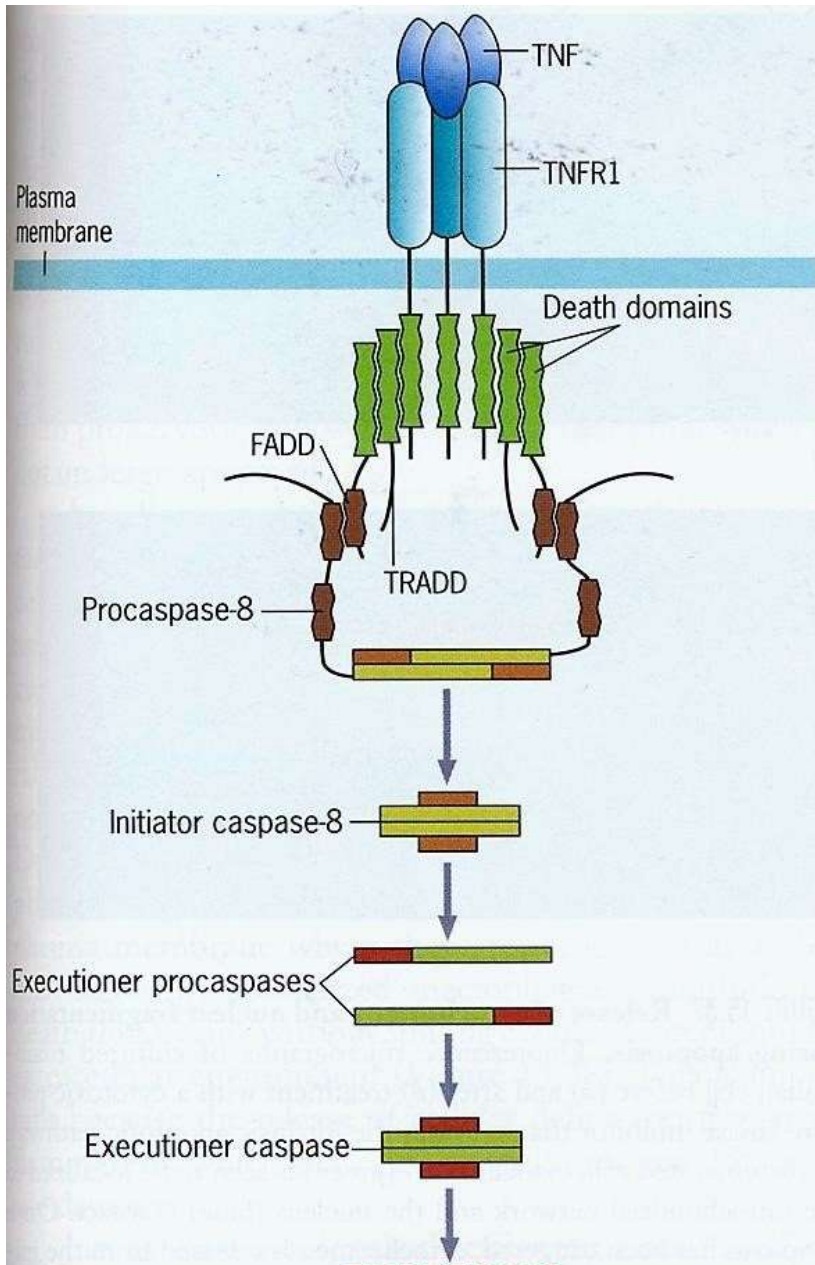


Figure 15.35

The extrinsic (receptor-mediated) pathway of apoptosis.

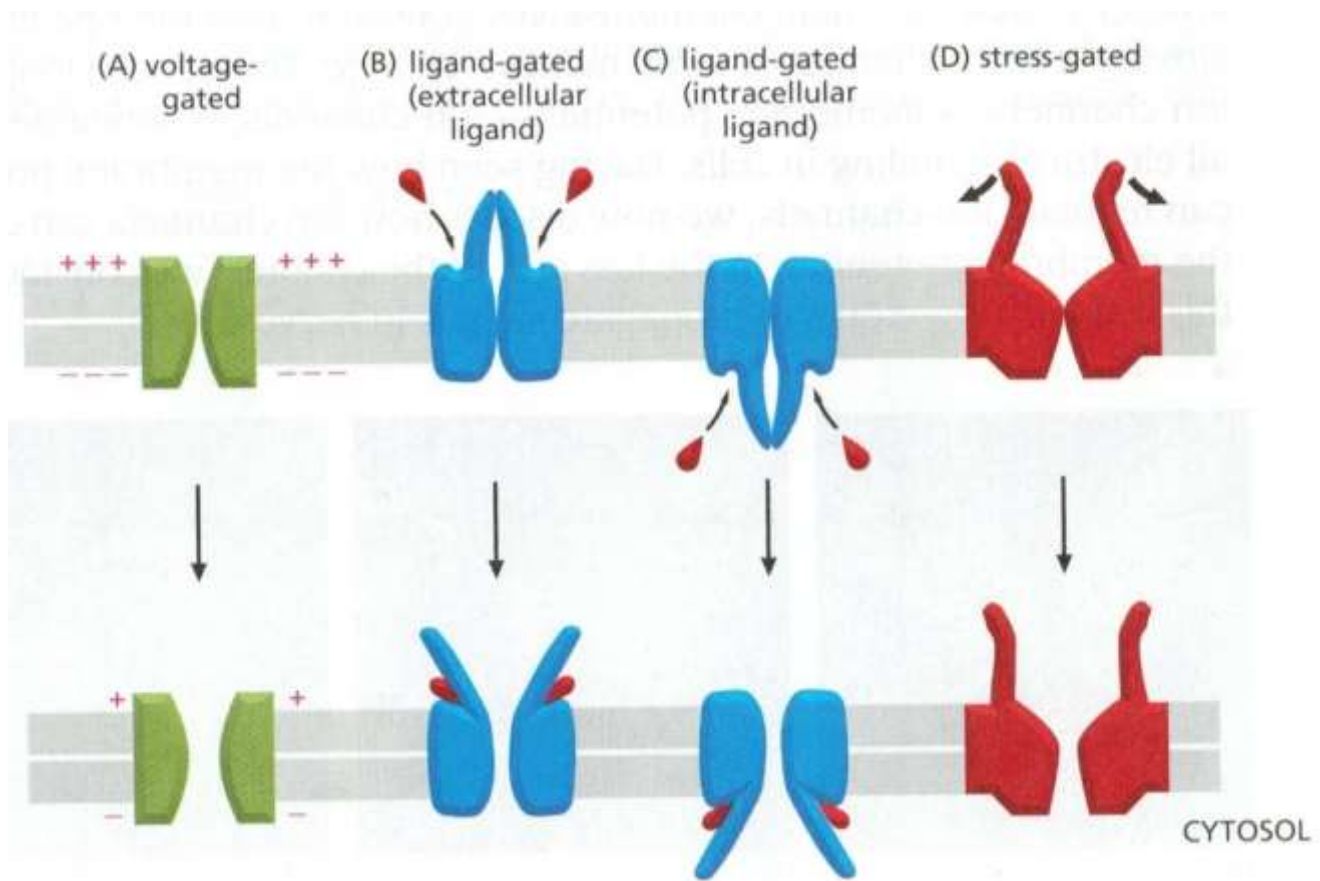
8. RECEPTORY SPOJENÉ S IONTOVÝMI KANÁLY:

Ligandem regulované iontové kanály [FIG.]

- **Synaptická signalizace**
- **Intracelulární signalizace** (např. uvolňování Ca^{2+})

z endoplazmatického retikula)

Gated ion channels respond to different types of stimuli



CLOSED

OPEN

8. RECEPTORY SPOJENÉ S IONTOVÝMI KANÁLY:

Ligandem regulované iontové kanály [FIG.]

- **Synaptická signalizace**

- **Intracelulární signalizace** (např. uvolňování Ca^{2+} z endoplazmatického retikula)

9. RECEPTORY SPOJENÉ S G PROTEINEM:

Receptory asociované s G proteinem [FIG.]

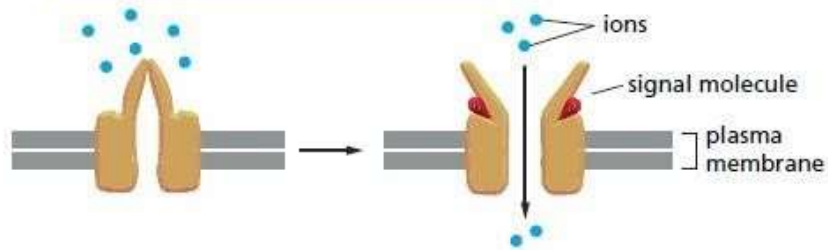
Specifická stavba: 7 transmembránových oblastí [FIG.]

G protein: struktura (α, β, γ podjednotka)
funkce [FIG.]

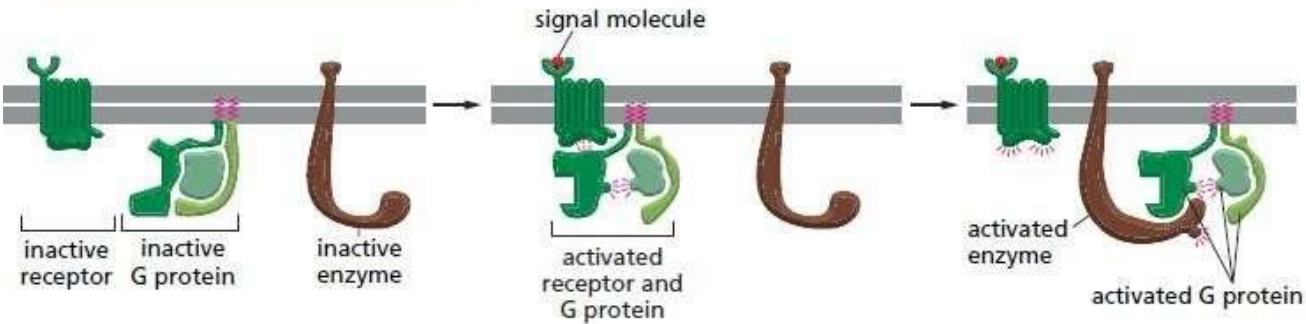
Příklady ligandů receptorů asociovaných s G proteinem:

- katecholaminy (adrenalin, noradrenalin)
- vasopresin
- trombin

(A) ION-CHANNEL-COUPLED RECEPTORS



(B) G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS



(C) ENZYME-COUPLED RECEPTORS

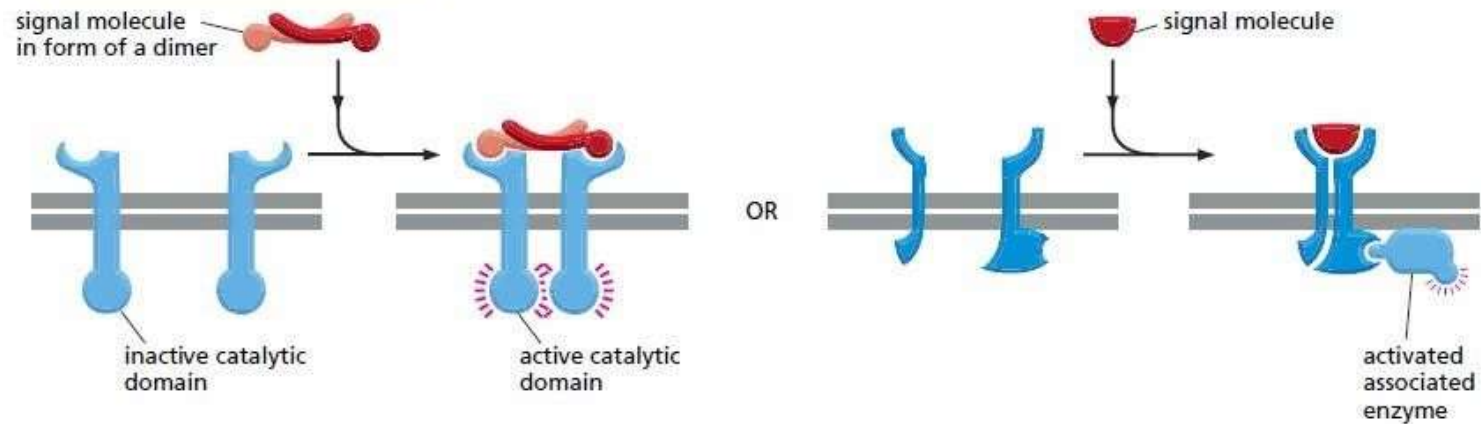


Figure 15-16 Three classes of cell-surface receptors. (A) Ion-channel-coupled receptors (also called transmitter-gated ion channels), (B) G-protein-coupled receptors, and (C) enzyme-coupled receptors. Although many enzyme-coupled receptors have intrinsic enzymatic activity, as shown on the left in (C), many others rely on associated enzymes, as shown on the right in (C).

9. RECEPTORY SPOJENÉ S G PROTEINEM:

Receptory asociované s G proteinem [FIG.]

Specifická stavba: 7 transmembránových oblastí [FIG.]

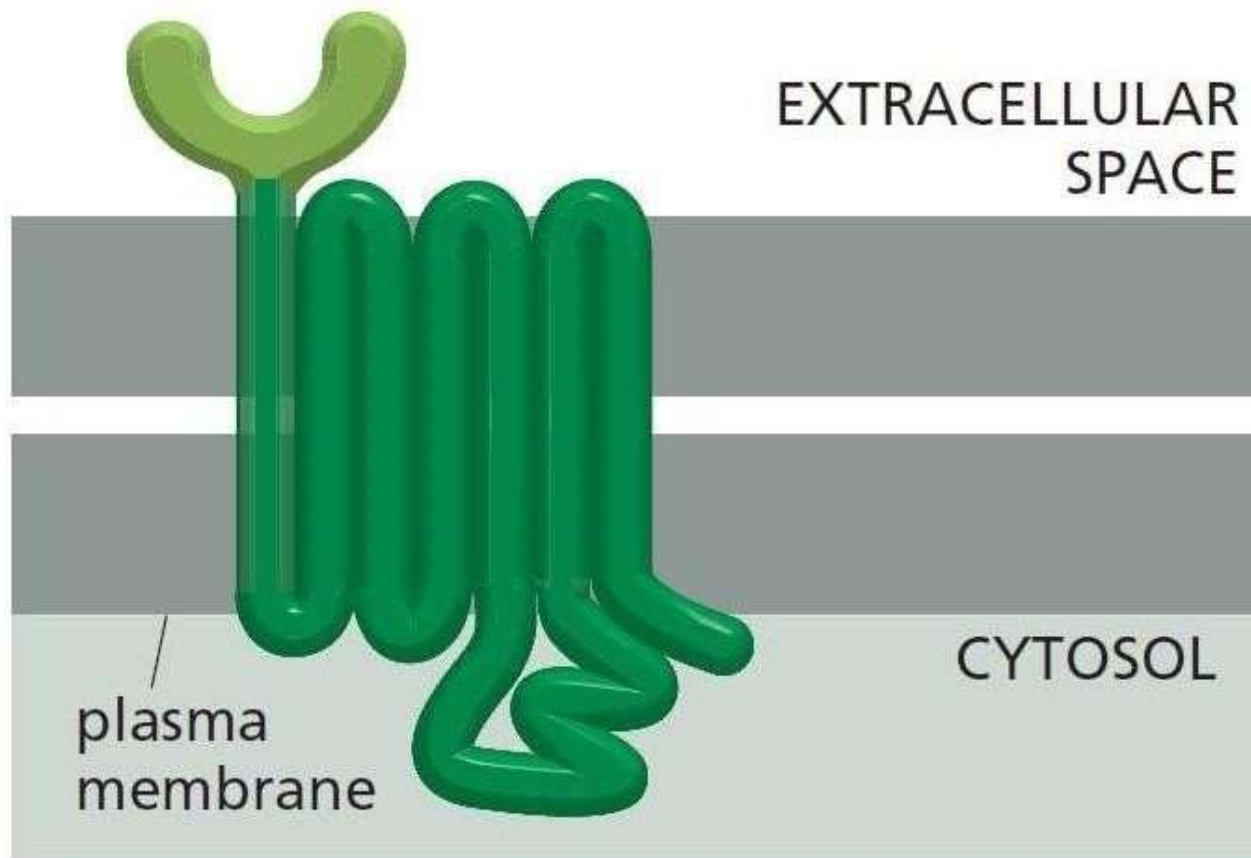
G protein: struktura (α, β, γ podjednotka)
funkce [FIG.]

Příklady ligandů receptorů asociovaných s G proteinem:

- katecholaminy (adrenalin, noradrenalin)
- vasopresin
- trombin

All GPCRs possess a similar structure

9. RECEPTORY SPOJENÉ S G PROTEINEM:



Receptory asociované s G proteinem [FIG.]

Specifická stavba: 7 transmembránových oblastí [FIG.]

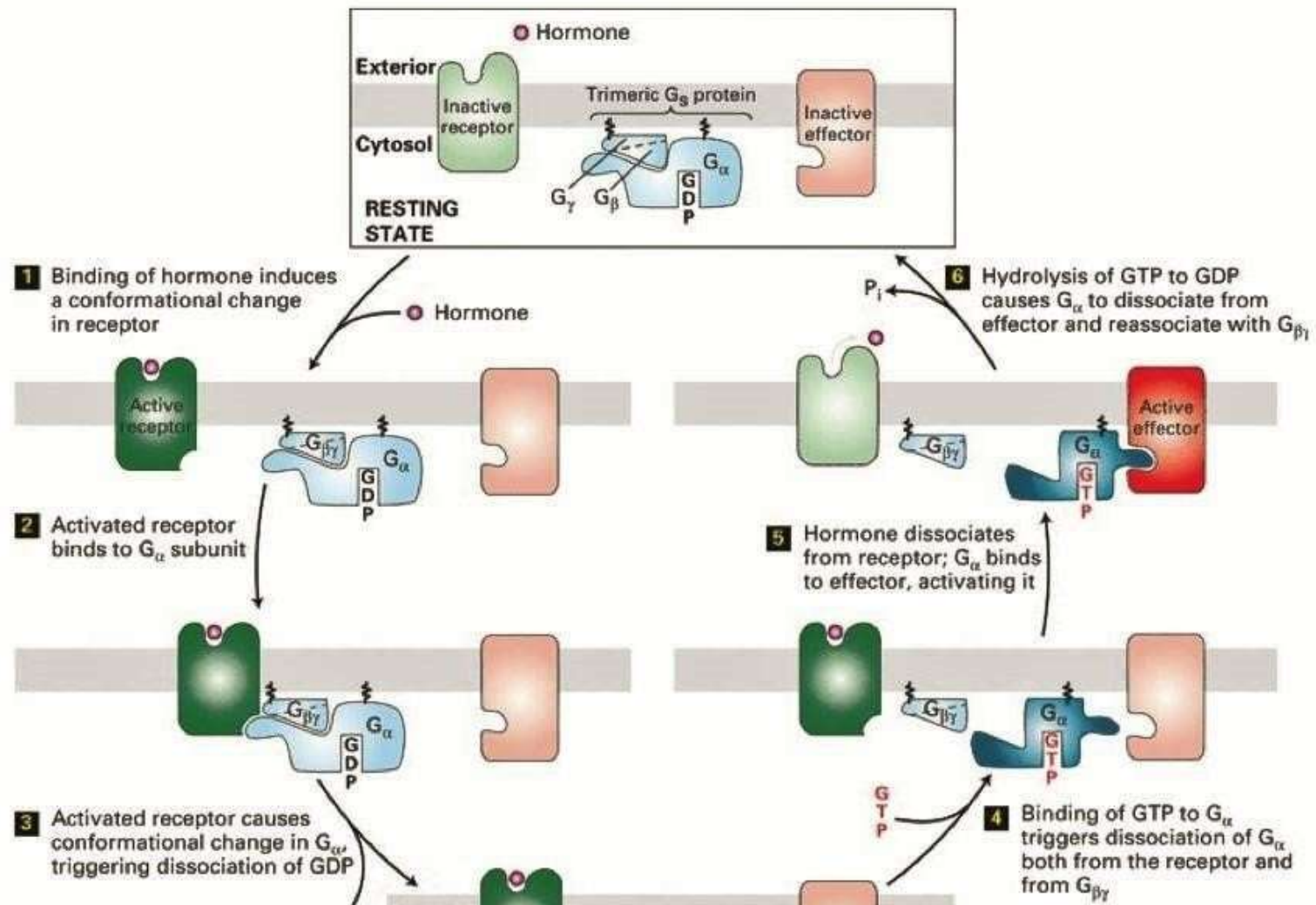
G protein: struktura (α, β, γ podjednotka)
funkce [FIG.]

Příklady ligandů receptorů asociovaných s G proteinem:

- katecholaminy (adrenalin, noradrenalin)
- vasopresin
- trombin

General mechanism of the activation of effector proteins associated with G protein-couple receptors

9. RECEPTORY SPOJENÉ S G PROTEINEM:



Receptory asociované s G proteinem [FIG.]

Specifická stavba: 7 transmembránových oblastí [FIG.]

G protein: struktura (α, β, γ podjednotka)
funkce [FIG.]

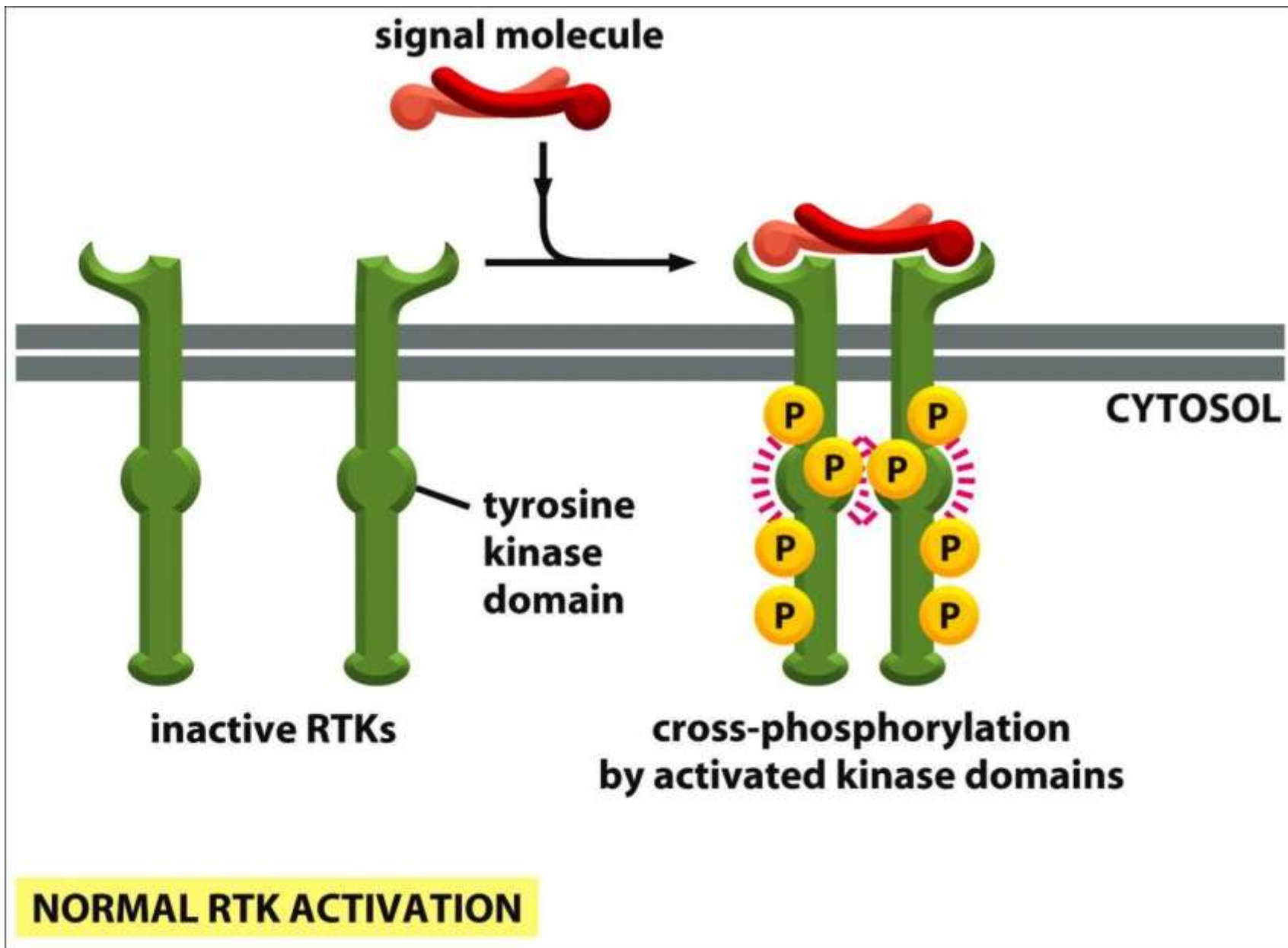
Příklady ligandů receptorů asociovaných s G proteinem:

- katecholaminy (adrenalin, noradrenalin)
- vasopresin
- trombin

10. RECEPTORY SPOJENÉ S PROTEINKINÁZAMI:

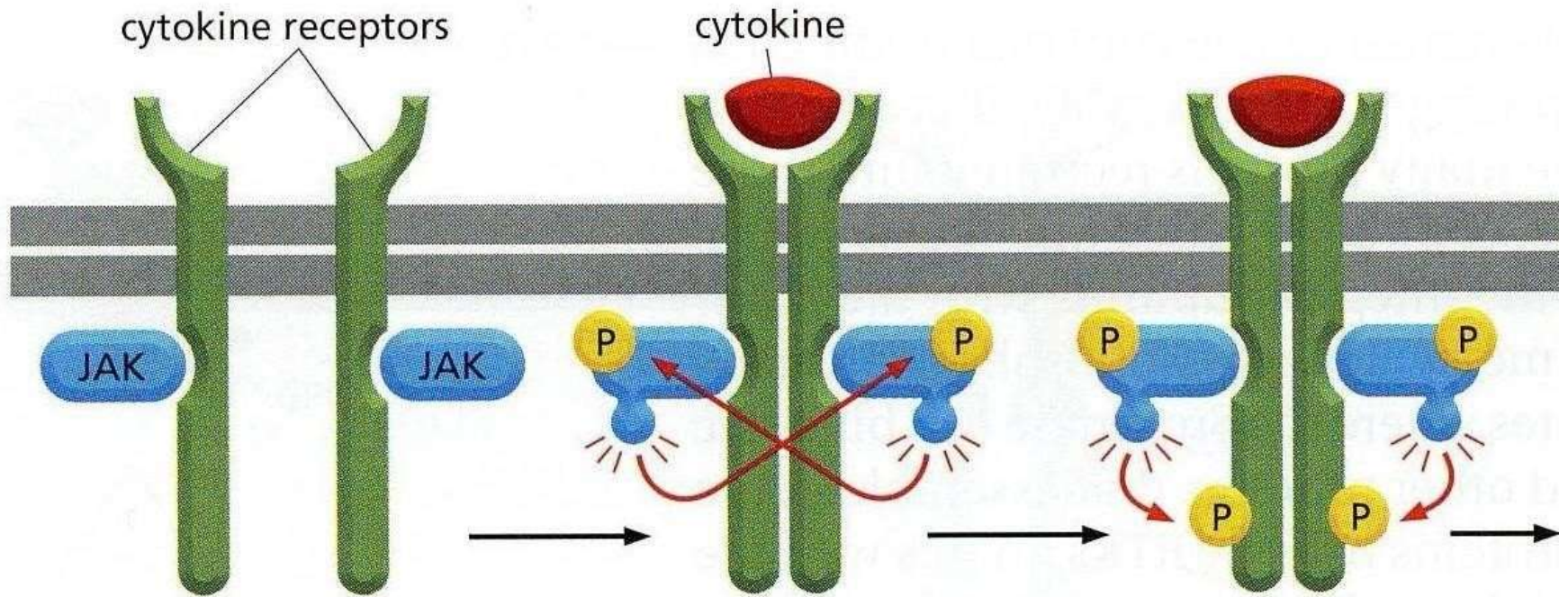
9. RECEPTORY SPOJENÉ S G PROTEINEM:

- Receptory s vlastní kinázovou aktivitou: **receptorové kinázy** [FIG.]
- **Receptory asociované s kinázami** [FIG.]



10. RECEPTORY SPOJENÉ S PROTEINKINÁZAMI:

- Receptory s vlastní kinázovou aktivitou: **receptorové kinázy** [FIG.]
- **Receptory asociované s kinázami** [FIG.]



BINDING OF CYTOKINE
CROSS-LINKS ADJACENT
RECEPTORS, AND JAKs
CROSS-PHOSPHORYLATE
EACH OTHER ON TYROSINES

ACTIVATED JAKs
PHOSPHORYLATE
RECEPTORS ON
TYROSINES

AFTER S
SPECIFIC PH
ON THE RE

STAT

11. RECEPTOROVÉ KINÁZY:

kinázová aktivita v intracelulární doméně •

receptorové tyrosinkinázy [FIG.] [FIG.]

• **receptorové serin-threoninkinázy**

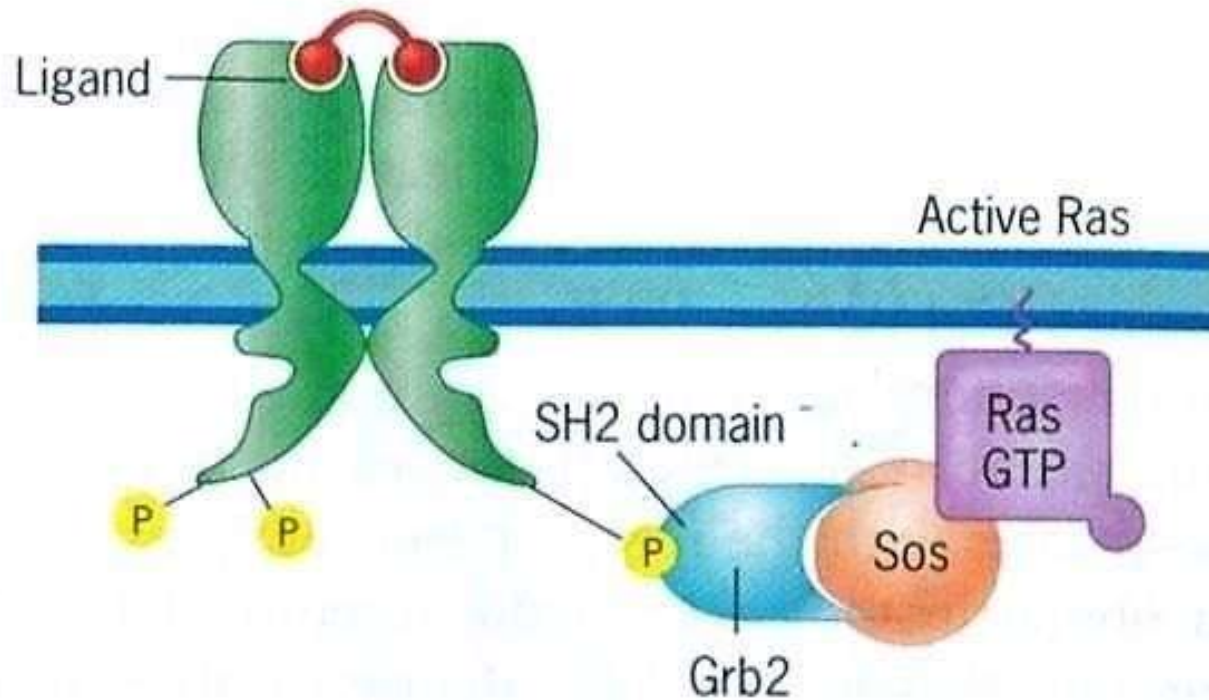
Příklady ligandů receptorových tyrosinkináz:

- EGF
- Insulin, IGF-I
- NGF
- PDGF
- FGF
- HGF

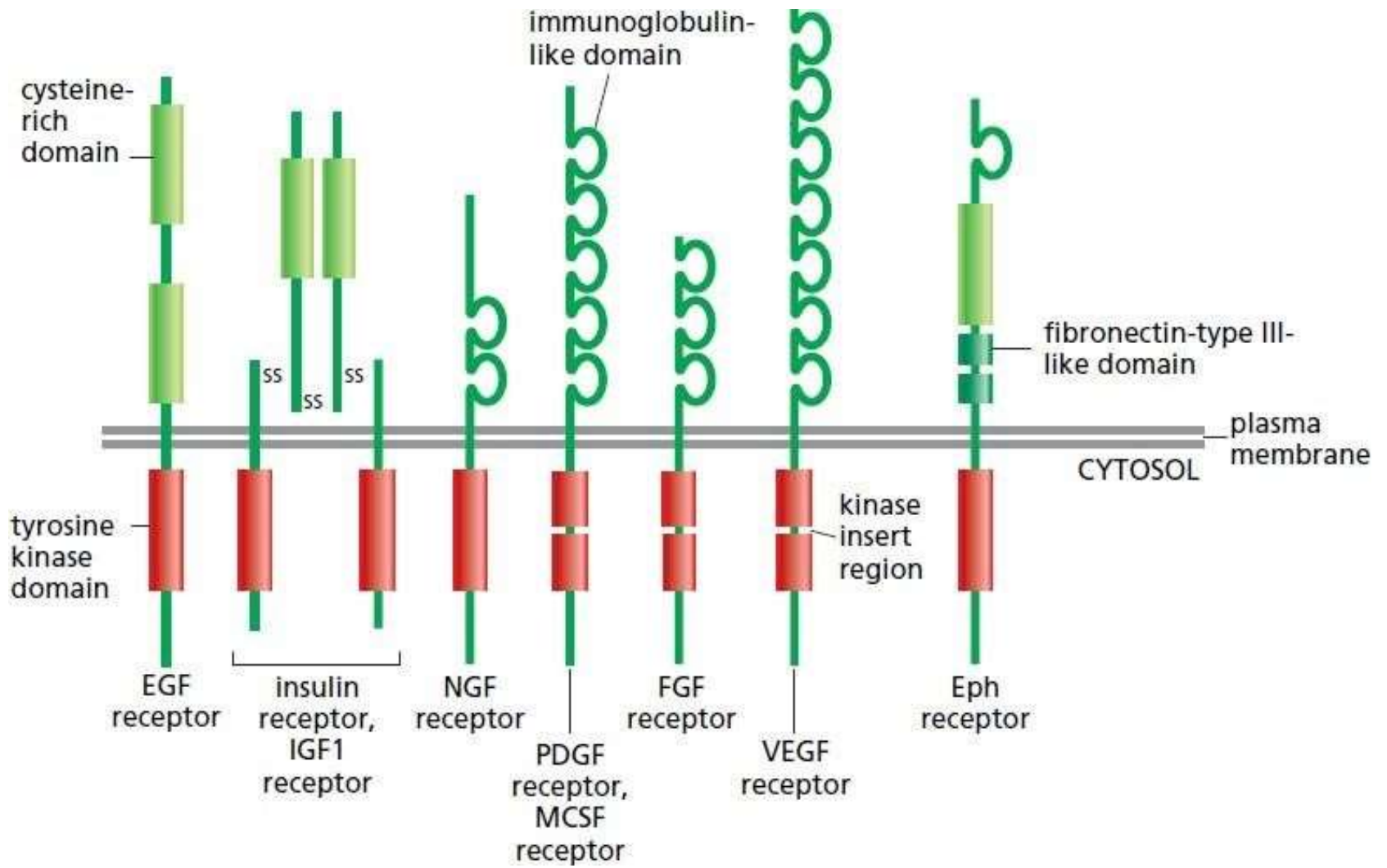
Příklady ligandů receptorových serin-threoninkináz:

- TGF- β

Receptor tyrosine kinase and adaptor proteins.



Some subfamilies of RTKs



11. RECEPTOROVÉ KINÁZY:

kinázová aktivita v intracelulární doméně •

receptorové tyrosinkinázy [FIG.] [FIG.]

- **receptorové serin-threoninkinázy**

Příklady ligandů receptorových tyrosinkináz:

- EGF
- Insulin, IGF-I
- NGF
- PDGF
- FGF
- HGF

Příklady ligandů receptorových serin-threoninkináz:

- TGF- β

12. RECEPTORY ASOCIOVANÉ S KINÁZAMI:

samostatná molekula kinázy asociovaná s intracelulární doménou

Asociované kinázy: **Jak kinázy**

Src kinázy

Příklady ligandů receptorů asociovaných s kinázami:

- Růstový hormon (GH)

- Interferony (interferon α)
- Erythropoietin

13. RECEPTORY SPOJENÉ S DOMÉNOU SMRTI:

doména smrti v intracelulární doméně

adaptorové proteiny (TRADD, FADD) [FIG.]

Příklady ligandů receptorů s doménou smrti:

- Fas ligand
- TNF

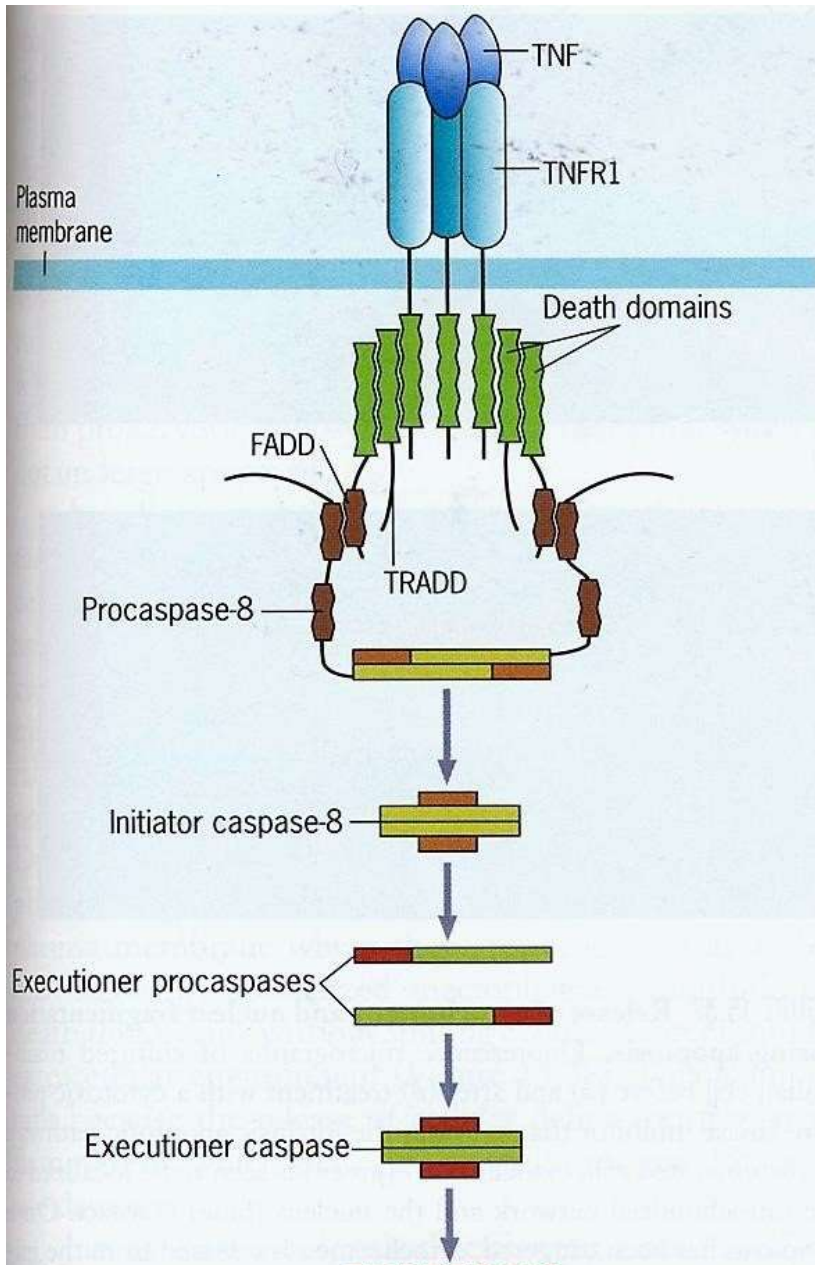


Figure 15.35

The extrinsic (receptor-mediated) pathway of apoptosis.

13. RECEPTORY SPOJENÉ S DOMÉNOU SMRTI:

doména smrti v intracelulární doméně

adaptorové proteiny (TRADD, FADD) [FIG.]

Příklady ligandů receptorů s doménou smrti:

- Fas ligand
- TNF

14. RECEPTORY REGULUJÍCÍ PROTEOLÝZU:

Receptor pro navázání ligandu prostřednictvím příslušných proteinů reguluje proteolýzu daného proteinu na základě fosforylace a následné ubikvitinace.

Příklady ligandů receptorů regulujících proteolýzu:

- IL-1

LITERATURA:

- Alberts B. et al.: Essential Cell Biology. Garland Science. New York and London, pp. 537-567, 2010.



Toto dílo podléhá licenci [Creative Commons licenci 4.0 Mezinárodní Licence](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

