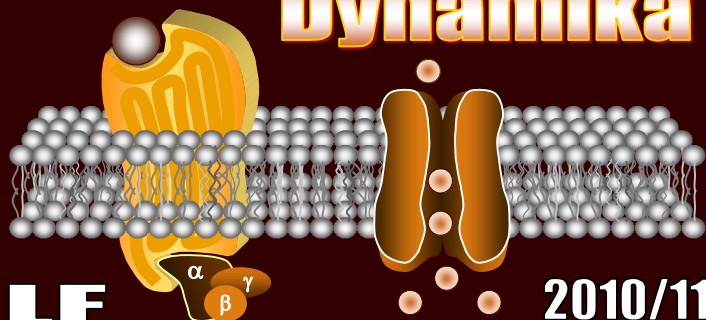


3. BIOMEMBRÁNY: Dynamika



Rozšiřuje přednášky:

- **Proteiny – přehled pro fyziologii (1. a 2.)**
- **Lipidy**
- **Biomembrány: stavba**
- **Biomembrány: transport**

**Symbol odkazující
na rozšiřující ppt**



Symboly označující animaci resp. video (dynamická prezentace daného fyziologického procesu). Plnohodnotné animace (video) spolu s podrobným výkladem studenti uvidí na přednáškách popř. praktických cvičeníh. Varianta pro tisk, která je k dispozici na internetu obsahuje jen statické popisy těchto procesů.

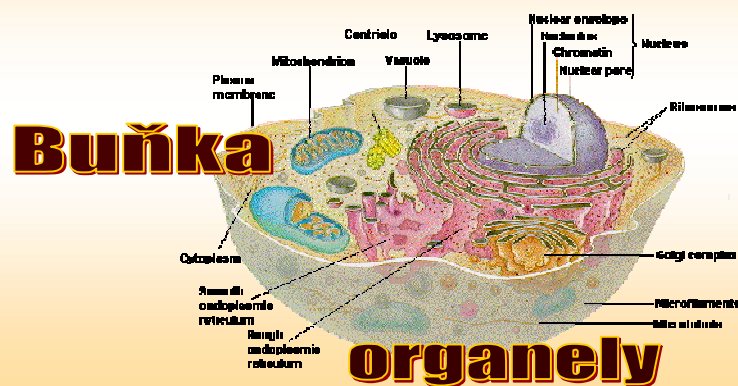


**Symbol označující odkaz na animaci volně dostupnou
Na internetu**

Ivana FELLNEROVÁ, PŘF UP Olomouc

Cytoplazmatická membrána je vysoce specializovaná štruktúra:

- **Ohraničuje buňku**
- **Tvoří většinu buněčných organel**



Ivana FELLNEROVÁ, PřF UP Olomouc

!!! Více PPT:
Stavba membrán
http://www.zoologie.upol.cz/osq/by/felnerova/fyziologie_wyuk_m ater.htm

Lipidy

Tvoří základní fosfolipidovou kostru membrán. Představují účinnou bariéru pro většinu látek a tím brání nekontrolovatelnému transportu látek mezi buňkou a vnějším prostředím.

Proteiny

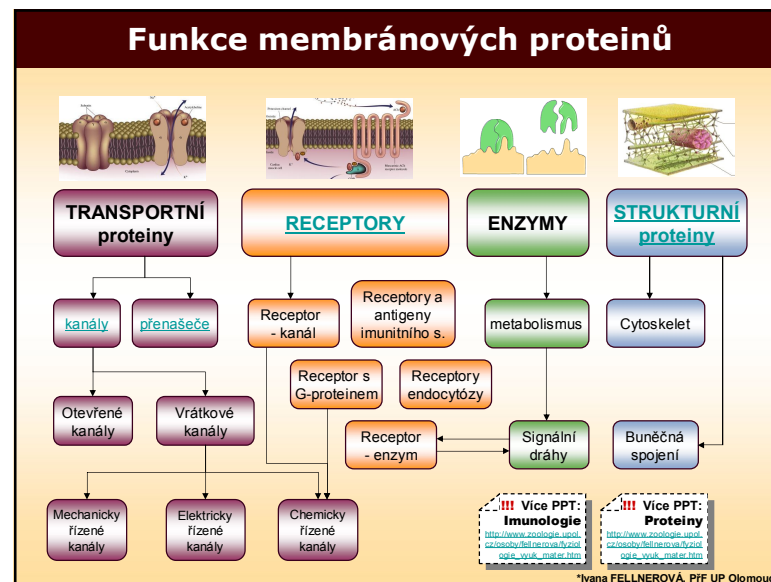
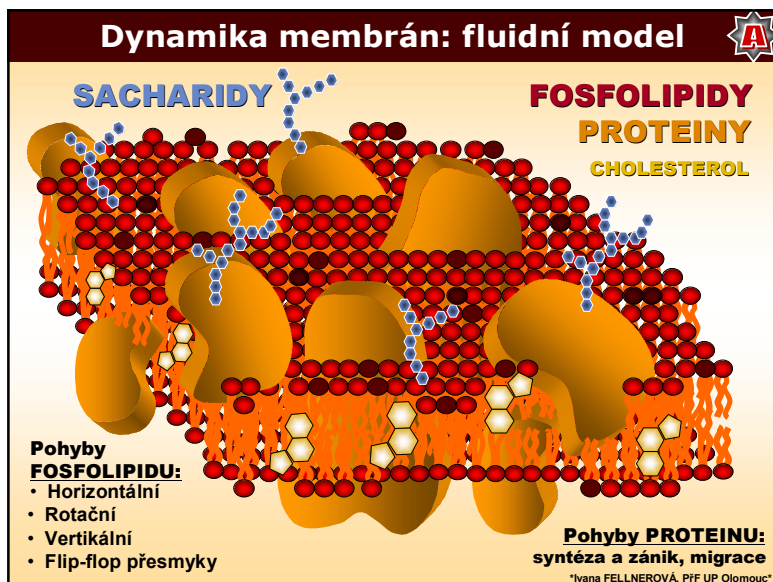
Jsou nositeli specifických funkcí (transport, mezibuněčná komunikace aj.). Spolupodílí se na vlastnostech membrán a tím i buněk.

Sacharidy

Objemově nejmenší skupina látek. Výskyt především na vnější straně buňky. Plní funkci ochrannou (glykokalyx) a regulační (např. součást receptorů)

Ivana FELLNEROVÁ, PřF UP Olomouc

Ivana FELLNEROVÁ, PřF UP Olomouc



Kanály jsou **transportní membránové proteiny**

Hrají klíčovou roli při **vzájemné komunikaci buněk**

Kanály

**Spouští kaskádu reakcí,
které kontrolují veškeré procesy v těle**

(vznik a šíření akčního potenciálu,
regulace a koordinace činnosti dalších membránových proteinů, např. v
endokrinních buňkách aj.)

Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc

KANÁLY: charakteristika

Selektivita

Kanály jsou vysoce specializované proteiny transportující jeden nebo několik částic shodujících se velikostí a nábojem

Selektivita kanálu je dána:

- průměrem středního póru kanálu
- elektrickým nábojem aminokyselin tvořící vnitřní oblast kanálu

Iontové kanály: transportují jeden nebo více podobných iontů

Aquaporiny: kanály transportující molekuly vody

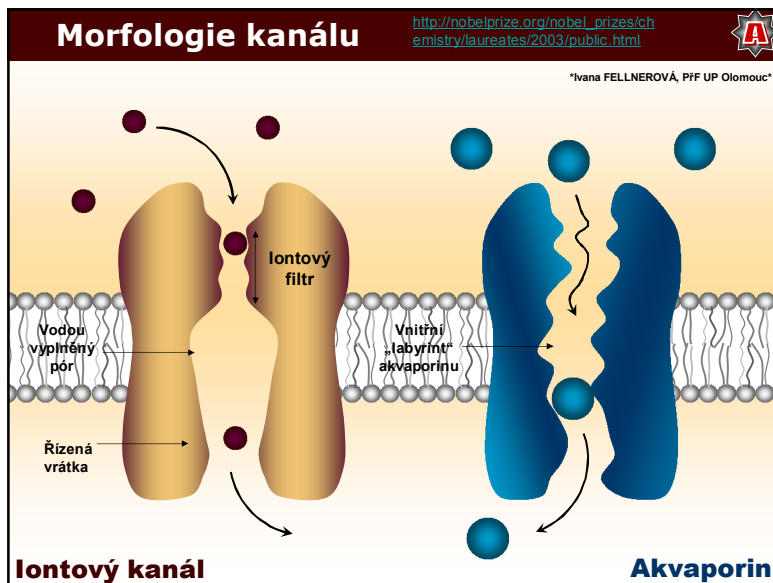
Pasivní transport

Transport nevyžaduje energii – jde o tzv. **pasivní transport**. Částice jsou vždy transportovány po směru koncentračního gradientu, tzn. z místa vyšší koncentrace do místa nižší koncentrace.

Otevřené kanály (leaking channels) – většinu času jsou otevřené

Vrátkové kanály: většinu času uzavřené, průchodnost regulována vrátky, prostřednictvím elektrických, chemických nebo mechanických vlivů.

Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc



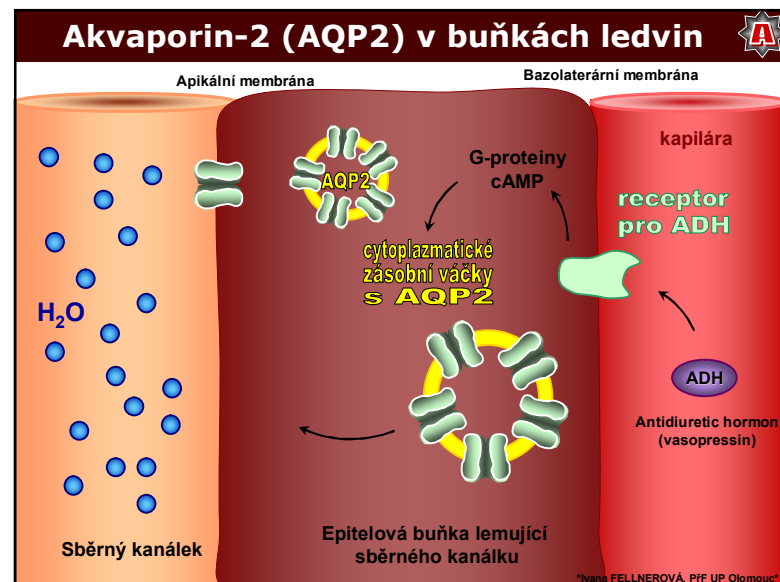
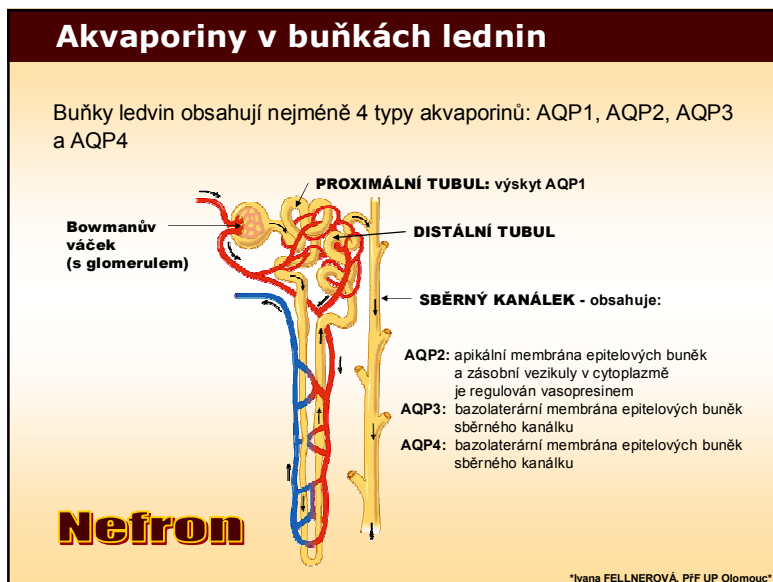
Akvaporiny – vodní kanály

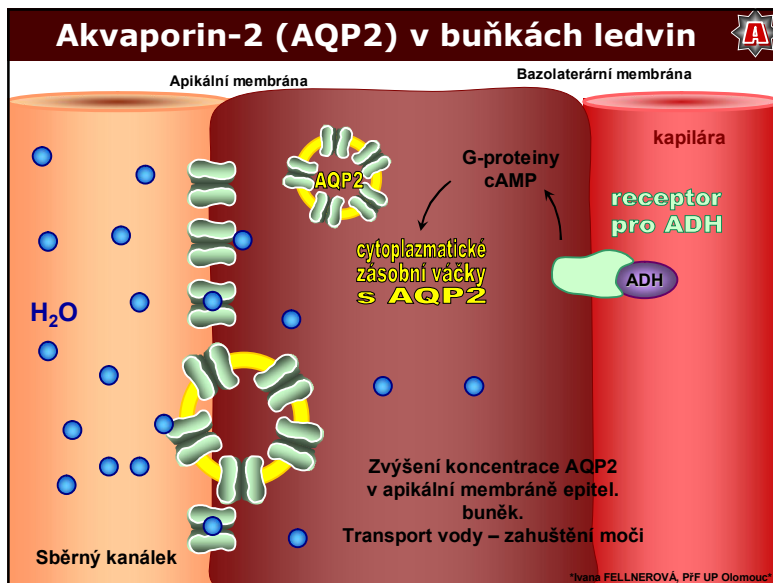
- Skupina specializovaných kanálů volně propouštějících vodu (vyskytují se u nižších i vyšších živočichů, ale i u rostlin)
- U savčích buněk je známo nejméně 10 druhů vodních kanálů
- Některé kanály transportují spolu s vodou i některé další nepolární molekuly (hl. glycerol, CO₂, amoniak, močovina aj.)-tzv. **aquaglyceroporiny**
- Buňky mají zpravidla více typů vodních kanálů

AQP-0	oko, buňky čočky	regulace vlhkosti
AQP-1	erytrocyty ledviny-proximální tubul oko-fasinkový epitel mozek příče-alveolární epitel	regulace osmotického tlaku koncentrace moči produkce vodního protředí produkce cerebrospinální tekutiny hydratace alveol
AQP-2	ledviny-sběrný kanálek	zprostředkování účinku antidiuretického hormonu
AQP-3*	ledviny-sběrný kanálek trachea-epitelové buňky	zpětná absorpce vody do krve sekrece vody do tracheje
AQP-4	ledviny-sběrný kanálek Mozek-ependymové buňky mozek-hypotalamus příče-epitel průdušek	zpětná absorpce vody rovnováha CSF tekutiny ?monitorování osmotického tlaku sekrece tekutiny
AQP-5	Slinné žlázy	produkce slin
AQP-6	Slinné žlázy	sekrece slz
AQP-7*	ledviny	nízká propustnost vody-funkce?
AQP-8	Tukové buňky	transport glycerolu z adipocytů
AQP-9	varlata a spermie varlata, pankreas, játra a další leukocyty	? ? ?

* aquaglyceroporin

Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc





2003: NOBELOVA CENA za CHEMII

Kanály v buněčných membránách

Roderick MacKinnon jako první ukázal molekulární stavbu buněčného iontového kanálu. Na základě struktury jednotlivých kanálů objasnil také princip jejich funkce.

Peter Agre provedl řadu experimentů, které vedly k vysvětlení, jak prochází voda buněčnou membránou. Objevil proteinové kanály pro transport vody – aquaporiny („vodní póry“). Další výzkum pak přinesl objasnění struktury těchto kanálů.

Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

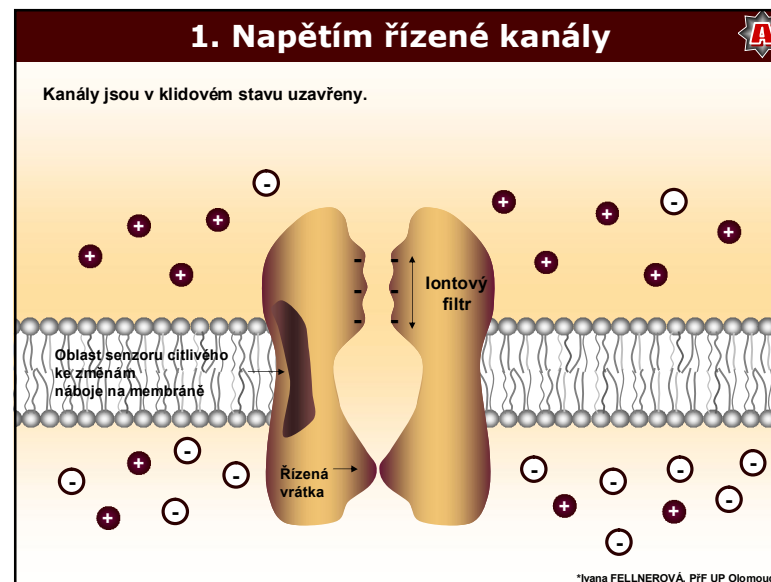
VRÁTKOVÉ KANÁLY: klasifikace

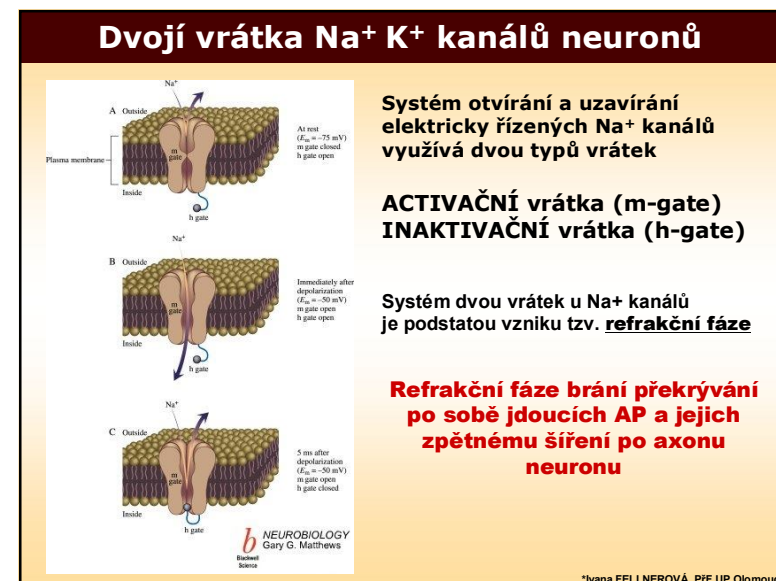
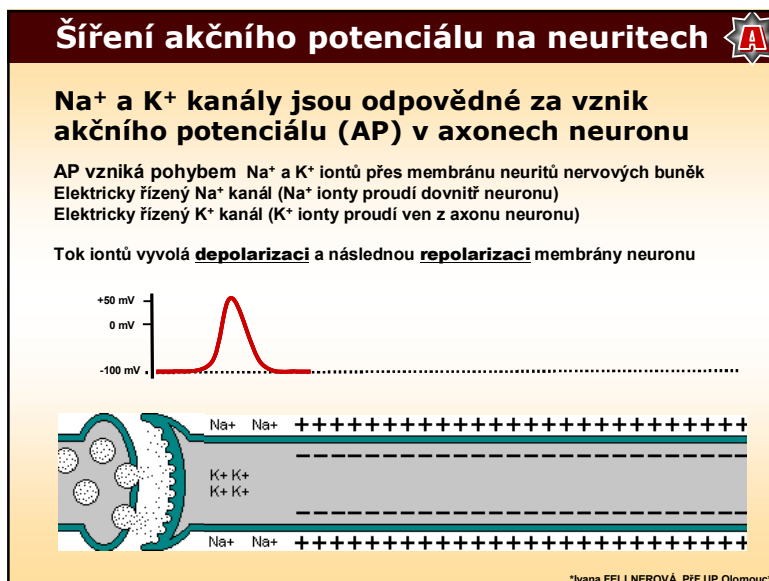
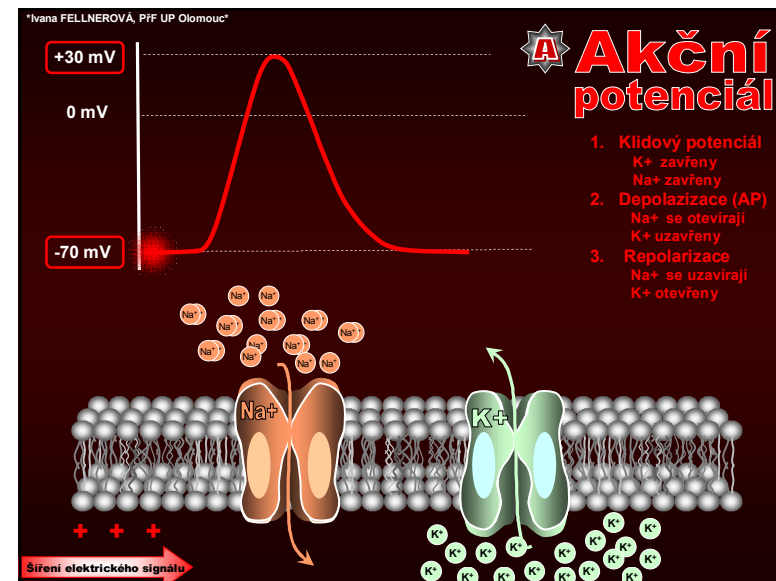
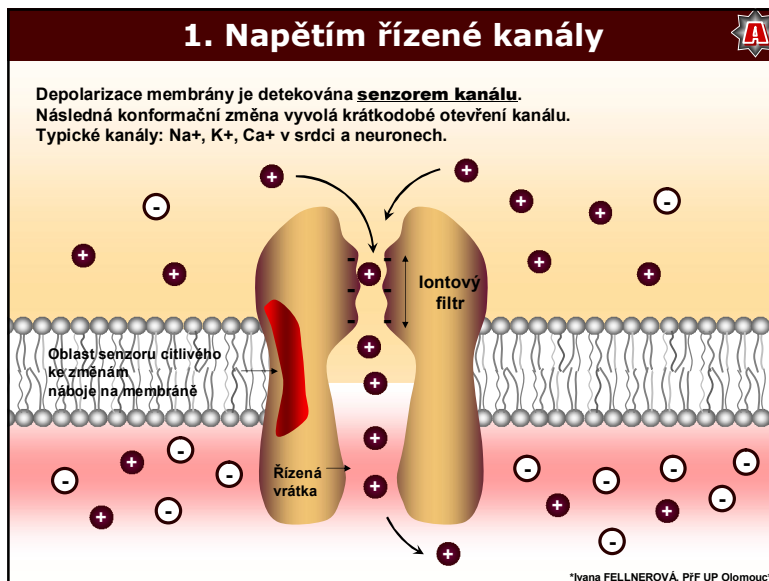
Buňka má mechanismy, kterými otvírá resp. uzavírá vrátko kanálu a tím reguluje jeho průchodnost

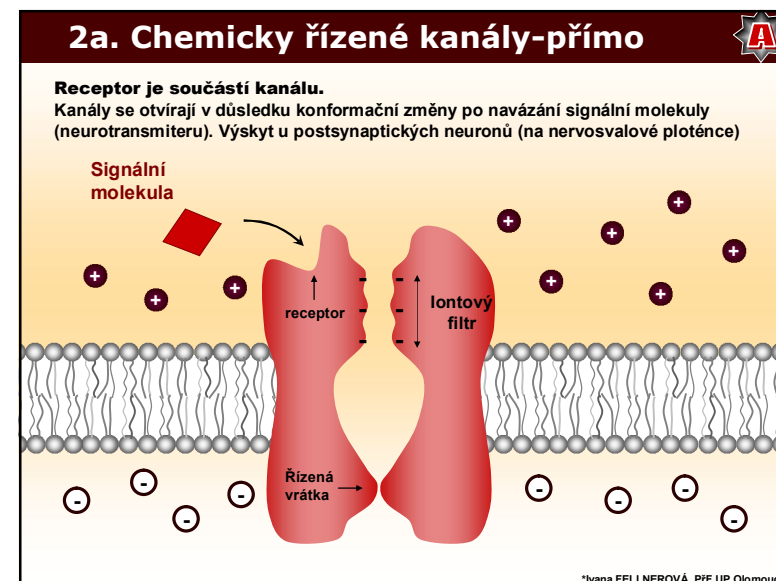
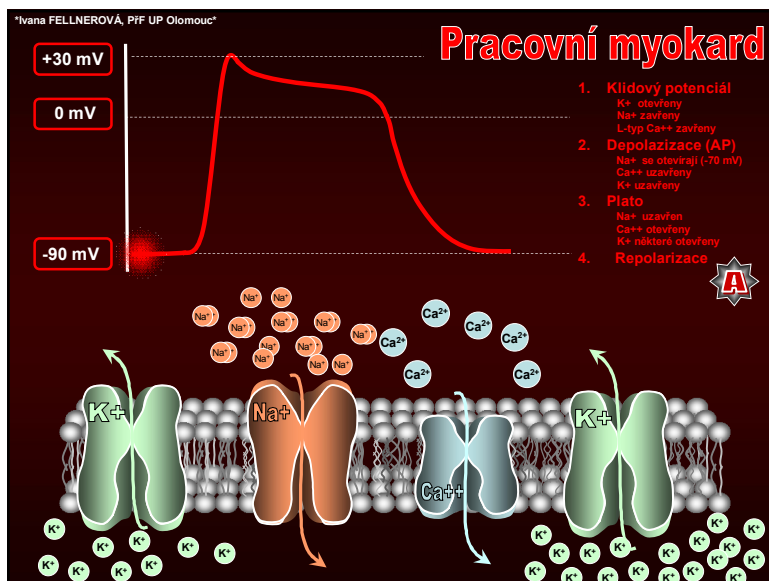
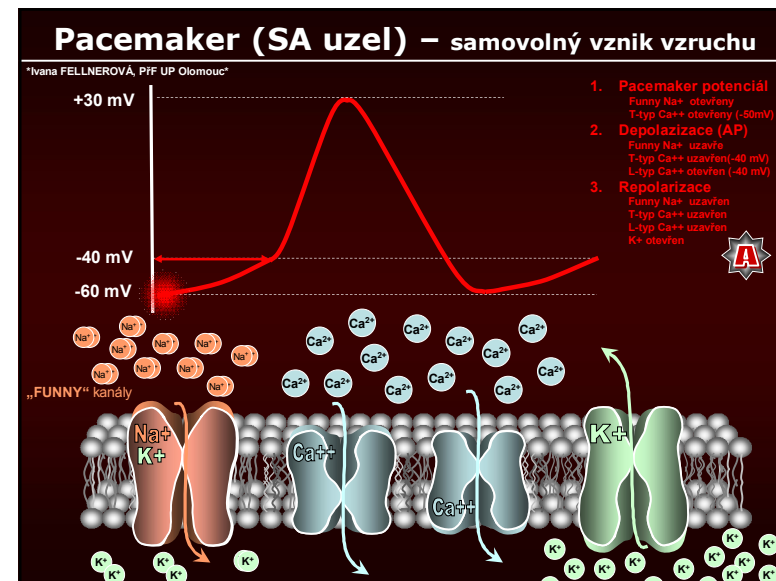
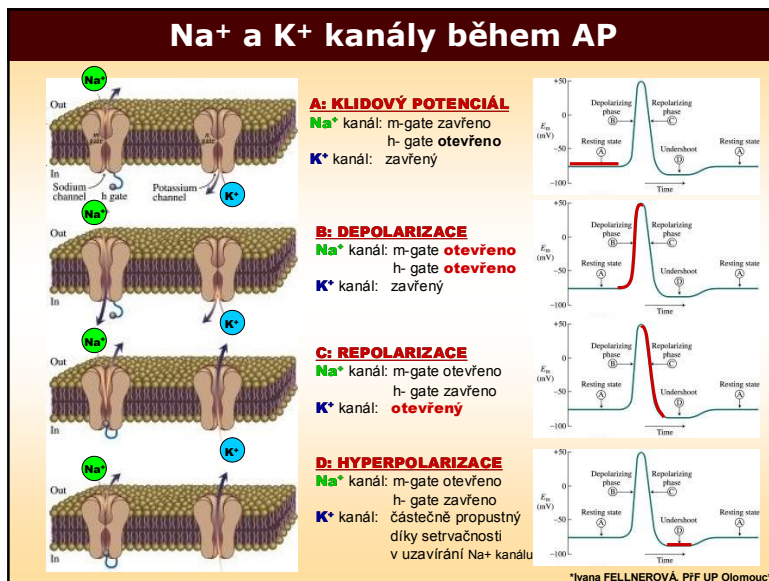
Regulace probíhá prostřednictvím **senzoru** uloženého v blízkosti vrátek. Senzor konkrétního kanálu reaguje vždy ke konkrétnímu signálu. Následkem jeho stimulace dochází ke konformační změně proteinu a otevření kanálu. Podle typu regulačního signálu kanály klasifikujeme:

- 1. NAPĚTÍM ŘÍZENÉ KANÁLY:**
Stimulace senzoru: změna distribuce iontů na membráně (změna elektrického potenciálu, depolarizace)
- 2. CHEMICKY ŘÍZENÉ KANÁLY:**
Stimulace senzoru: vazbou signální molekuly na receptor, který je buď přímo součástí kanálu nebo leží mimo něj a přenos signálu probíhá přes tzv. druhého posla
- 3. MECHANICKY ŘÍZENÉ KANÁLY:**
Stimulace senzoru: mechanicky – tahem, tlakem atp.

Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc





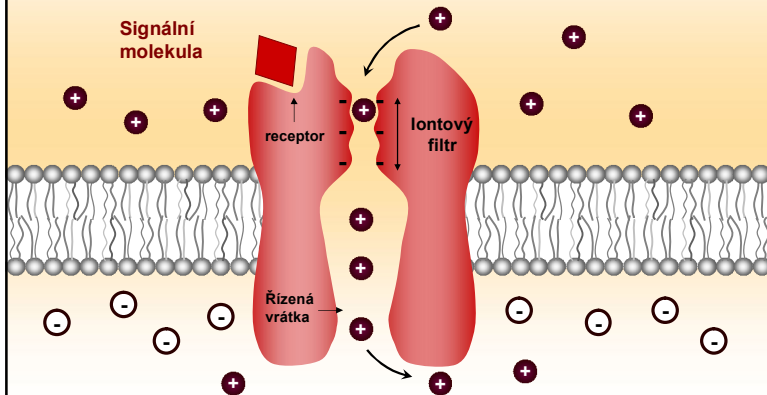


2a. Chemicky řízené kanály-přímo



Receptor je součástí kanálu.

Kanály se otvírají v důsledku konformační změny po navázání signální molekuly (neurotransmiteru). Výskyt u postsynaptických neuronů (na nervosvalové ploténce)



Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

Ionotropní receptory (= chemicky přímo řízené kanály) : přehled

Nikotin-Acetylcholinový receptor nervosvalové ploténky:

Na⁺K⁺ kanál; ligand = nikotin a acetylcholin

CTFR kanál:

Receptory Cl⁻ kanálů; ligand = plazmatické ATP. Výskyt v epitelových buňkách dýchacího a trávicího traktu (disfunkce způsobuje cystickou fibrózu)

Glutamátové receptory typu iGlu (NMDA, AMPA):

Hlavní excitační receptory

Receptory Na⁺K⁺ kanálů, částečně i Ca²⁺ kanálů; ligand = glutamát. Výskyt v mozku; Stimulační účinek na synapsích. Nezbytné pro správný rozvoj CNS. Poruchy stimulace souvisí s řadou nemocí (Alzheimer, Parkinson, roztroušená skleróza, schizofrenie) NMDA-propouští relativně dost Ca²⁺ - význam pro aktivaci Ca²⁺ dependentních enzymů. Místo vazby anestetika ketaminu a také etanolu. AMPA-méně propustný pro Ca²⁺

Receptory GABA-A:

Receptory Cl⁻ kanálů; ligand = kyselina gama-aminomáselná. Výskyt v mozku; Inhibiční účinek na synapsích (tlumí výdej dopaminu).

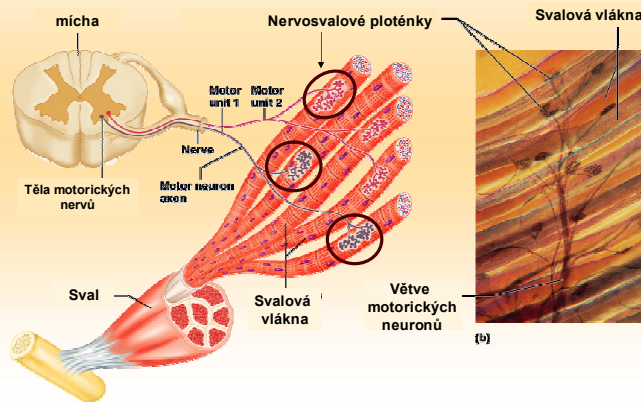
Glycinové receptory:

Receptory Cl⁻ kanálů. Inhibují přenos na synapsích.

Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

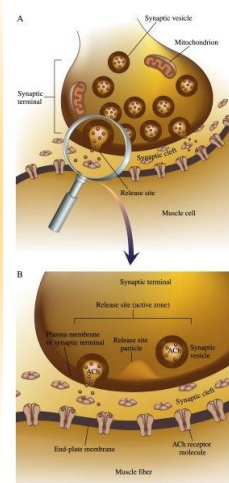
Nervosvalová ploténka a nikotin-acetylcholinové receptory

Nervosvalová ploténka je speciálním spojením nervové a svalové buňky



Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

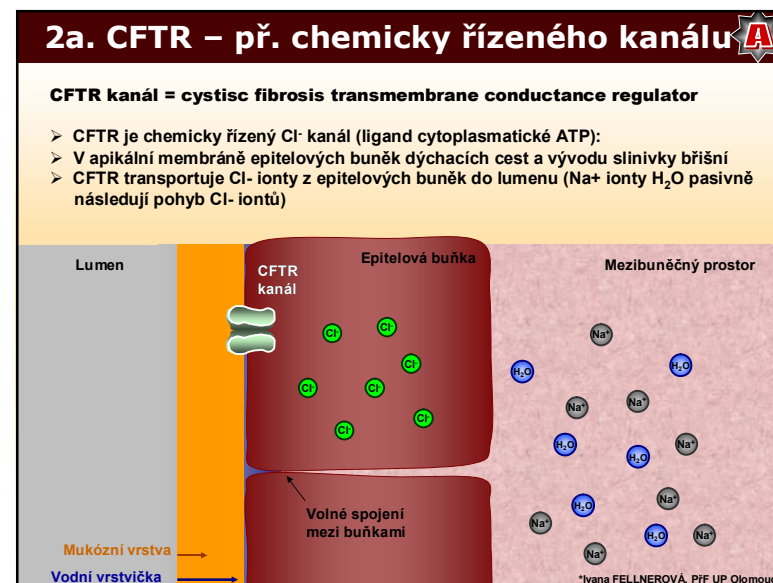
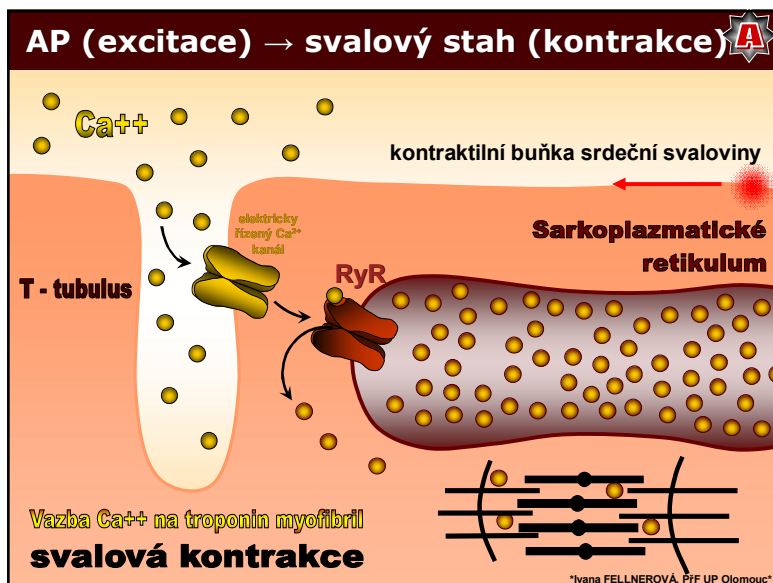
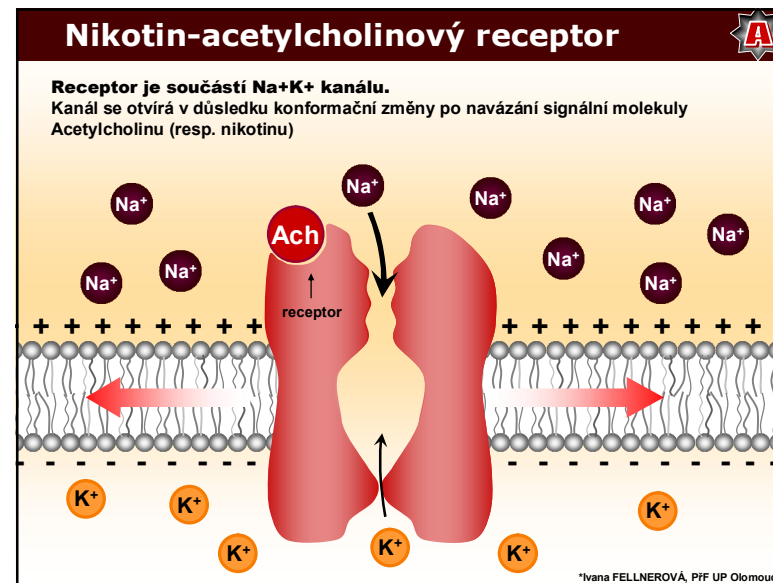
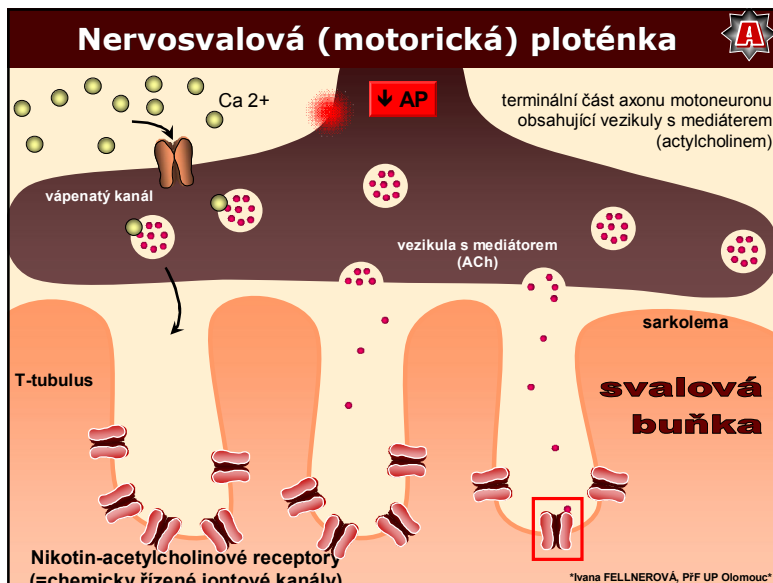
Nikotin-acetylcholinový receptor: příklad chemicky řízeného kanálu na nervosvalové ploténce



SYNAPSE nervosvalové ploténky:

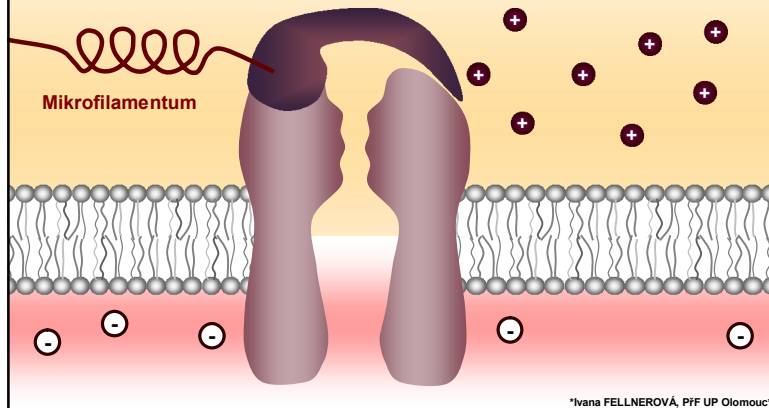
- Presynaptický neuron uvolní neurotransmitter acetylcholin.
- Postsynaptická membrána obsahuje acetylcholinové receptory
- Acetylcholin se váže na Nikotin-acetylcholinový receptor postsynaptické svalové buňky a iniciuje jeho otevření pro Na⁺ a K⁺ ionty
- Tok Na⁺ a K⁺ iontů vyvolá depolarizaci membrány, otevření elektricky řízených Ca²⁺ kanálů a následně svalové kontrakci

Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc



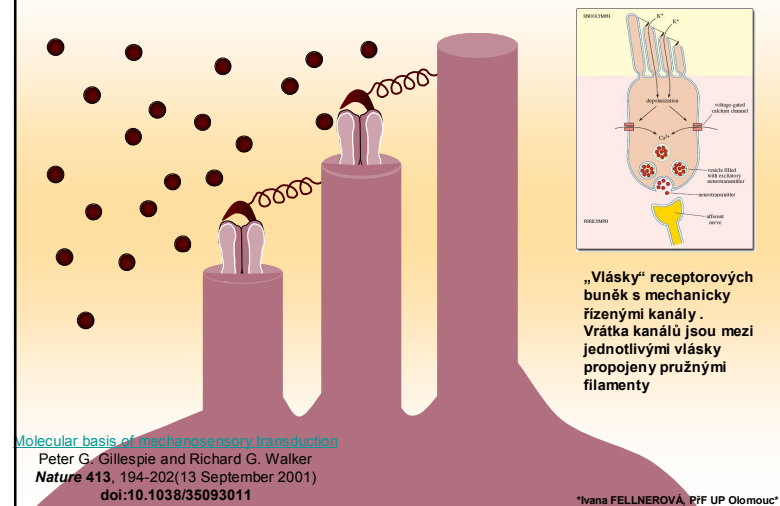
3. Mechanicky řízené kanály

Otevření kanálů je vyvoláno tlakem, tahem, kontaktem s pohybující se tekutinou atp. Mechanické spojení mezi kanálem a membránou je zprostředkováno **mikrofilamentem** (napínací struna), která otvírá kanál, je-li membrána napnutá.



Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

Princip otvírání mechanicky regulovaných kanálů



Molecular basis of mechanosensory transduction
Peter G. Gillespie and Richard G. Walker
Nature 413, 194-202 (13 September 2001)
doi:10.1038/35093011

Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

Mechanicky řízené kanály: příklady

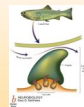
MECHANORECEPTORY v kůži

Existuje přímá korelace mezi počtem mikrofilament a kožní senzitivitou.

Receptorové buňky POSTRANNÍ ČÁRY RYB

Proudění vody pohybuje vlásky receptorových buněk a tím reguluje propustnost mechanicky řízených kanálů a následnou depolarizaci

<http://www.blackwellpublishing.com/matthews/haircell.html> WWW animace



Ca²⁺ kanál v ER svalových buněk

Je spojen mechanicky s elektricky řízeným Ca²⁺ kanálem v T tubulech – po jejich otevření se otevře i

Vláskové buňky VNITŘNÍHO UCHA:

1. Vestibulární (rovnovážný) aparát – 3 polokruhovitě chodby- obsahující tzv. ampule/vyvýšeniny (Crista ampullaris). Součástí ampul jsou smyslové buňky jejichž vlásky jsou zanořeny do gelové substance (kupyly). Pohyb se přenáší přes gelovou substanci na vlásky s mechanicky regulovanými kanály.

vláskovitých b. posunem a macula statica (gelovitá vrstva na povrchu s otolity)

2. Sluchové ústrojí (Cortiho orgán hlemýžďe - vnitřní ucho)

Pohyb vlásků je vyvoláno pohybem endolymfy a dotykem tekotriální membrány. Při vychýlení „vlásků“ těchto receptorových buněk dojde k otevření mechanicky řízených draselných kanálů, což vede ke změně potenciálu.

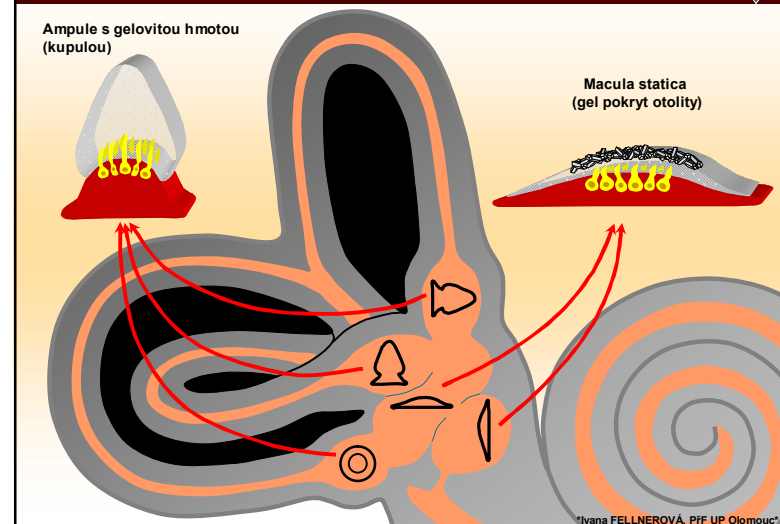
<http://www.blackwellpublishing.com/matthews/ear.html>

Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

Vestibulární ústrojí vnitřního ucha

Ampule s gelovitou hmotou (kupulou)

Macula statica (gel pokryt otolity)



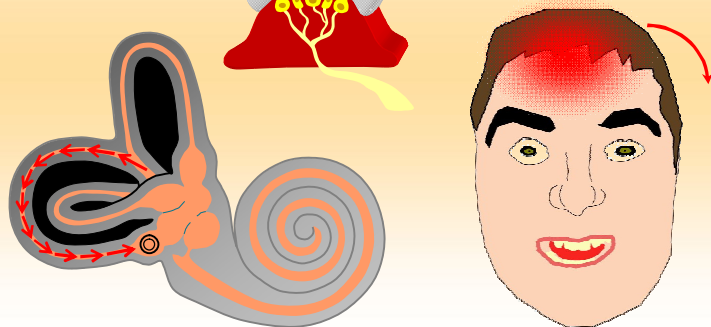
Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

Vnímání otáčivého pohybu



Pohyb hlavy je přenášen na endolymfu. Její pohyb ohýbá gelovité kupuly.

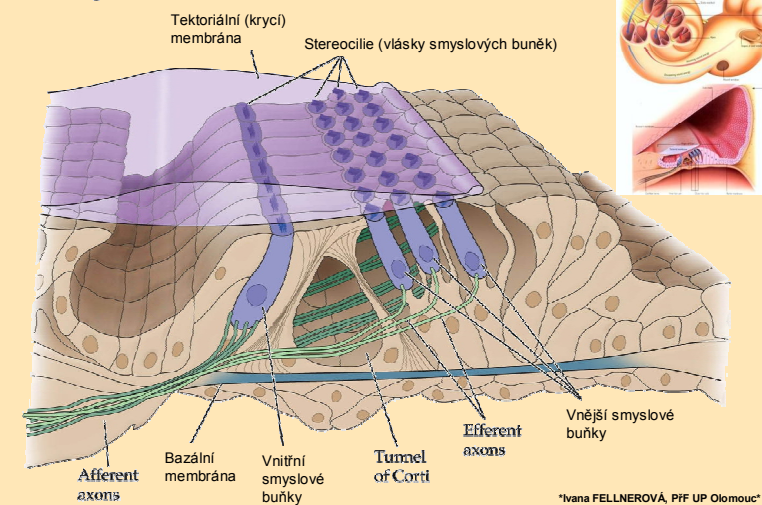
Pohyb gelu ohýbá vlásky receptorových buněk. Otevírání mechanicky řízených kanálů depolarizuje receptorové buňky



Ivana FELLNEROVÁ, Pf UP Olomouc

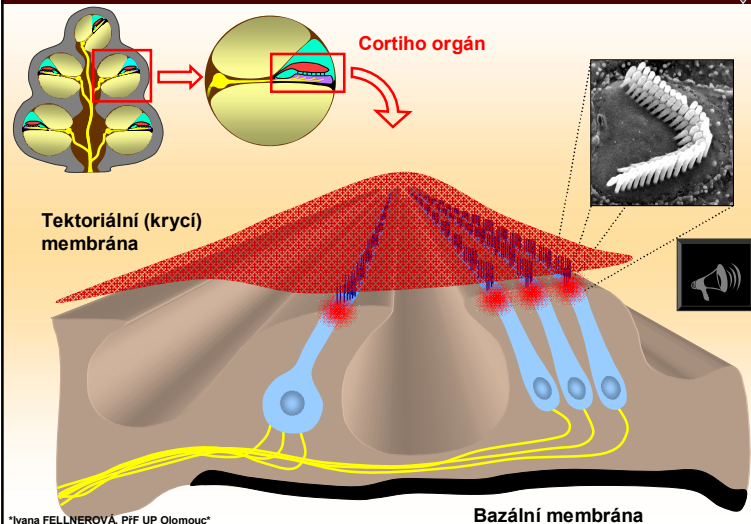
Cortiho orgán vnitřního ucha

(b) The organ of Corti



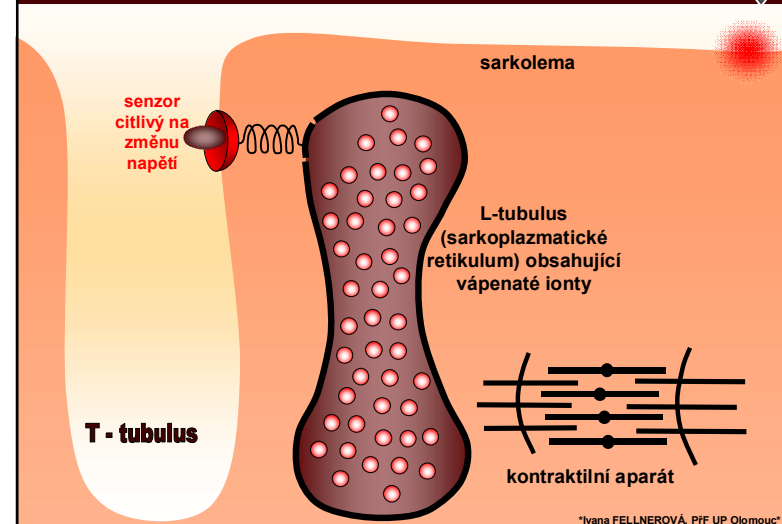
Ivana FELLNEROVÁ, Pf UP Olomouc

Cortiho orgán a mechanicky řízené kanály



Ivana FELLNEROVÁ, Pf UP Olomouc

Svaly a mechanicky řízené kanály



Ivana FELLNEROVÁ, Pf UP Olomouc

PŘENAŠEČE

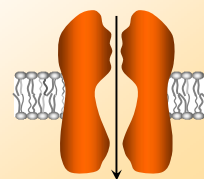
- ❑ Transportní membránové proteiny
- ❑ Specificky vážou a změnou svojí konformace přenášejí částice přes membránu
- ❑ Transportují jednu nebo více částic současně
- ❑ Transport pasivní (bez energie) nebo aktivní (vyžaduje energii)

Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

KANÁLY x PŘENAŠEČE: srovnání

Kanály:

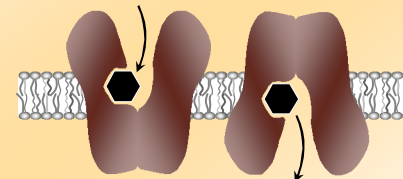
~~ATP~~ Prostá difúze



- ❑ Spojují **přímo** vnější a vnitřní prostředí buňky
- ❑ Tvoří **vodou vyplněný pór**
- ❑ Transportují malé molekuly, především **ioty a vodu**
- ❑ Transport probíhá **velmi rychle**

Přenašeče:

~~ATP~~ Prostá difúze **ATP** Aktivní transport

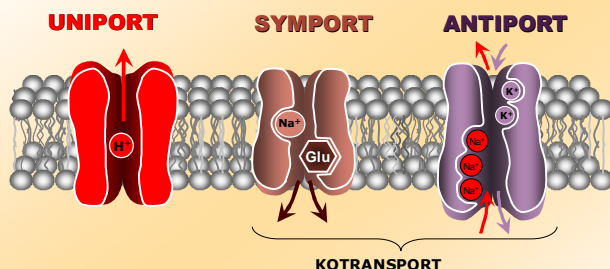


- ❑ Nikdy **přímo nespojují** vnější prostředí s vnitřním
- ❑ Vyskytují se ve **dvou konformacích** – jsou otevřeny buď **ven** z buňky nebo **dovnitř** buňky
- ❑ Transportují **větší molekuly** [glukóza, nukleotidy]
- ❑ Transport je pomalejší ale vysoce selektivní

Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

Přenašeče: kategorie

1. Z hlediska směru a počtu transportovaných molekul



2. Z hlediska nároků na energii

- ❑ Pasivní transport (nevyžaduje energii) - transport částic z místa vyšší koncentrace do místa nižší koncentrace (po směru koncentračního spádu)
- ❑ Aktivní transport: Transportní proteiny přenášejí částice z místa nižší koncentrace do místa vyšší koncentrace: proti koncentračnímu spádu
 - Primární aktivní transport: vyžaduje přímo energii ATP (pumpy, ATP-ázy)
 - Sekundární aktivní transport: spotřebovává energii nepřímou (vždy kotransport)

Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

Přenašeče: přehled zástupců

GLUT – pasivní přenašeče glukózy

Uniport. Výskyt hl. v buňkách slinivky, jater, svalů, tukových buněk

Na⁺ K⁺ pumpy (sodno-draselná pumpa)

Antiport. Výskyt u všech buněk. Pumpují 3 Na⁺ ven a 2K⁺ dovnitř

SGLT (sodiu-glukozový transportér)

Symport. Sekundární aktivní transport. Výskyt v epitelu tenkého střeva

Přenašeče AMK (např. v nervových buňkách na synapsích – glutamát aj.)

Přenašeče dopaminu (DAT-dopamin active transporter)

Transport dopaminu ze synaptické štěrbině zpět do neuronu

H⁺ pumpy na vnitřní membráně mitochondrií.

Uniport. Pumpují pomocí energie elektronu H⁺ do prostoru mezi vnější a vnitřní membránou mitochondrií.

Ca²⁺ pumpy buněk svalů

Uniport. Pumpy plazmatické membrány pumpují vápník ven z buňky
Pumpy na membráně mitochondrií pumpují vápník dovnitř (vytváří gradient)

Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

GLUT

př. PASIVNÍHO přenašečového transportu (usnadněná difúze)

GLUT

GLUCOSE TRANSPORTER

GLUT umožňuje vstup glukózy do buněk pasivně (nevyžaduje energii)

Typy glukózových transportérů

GLUT 1 vyskytují se ve většině buněk těla ; V dospělosti nejčastější výskyt v membránách erytrocytů a nervových b. **Velmi citlivé** ke koncentraci glukózy (adaptace k vysokým nárokům buněk CNS) ;

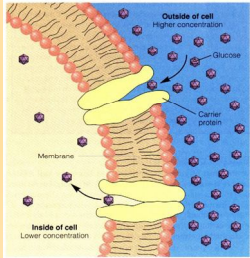
GLUT 2 výskyt v **játrech, pankreatu** a epitelech **tenkého střeva** a ledvin

GLUT 3 výskyt v **neuronech**

GLUT 4 výskyt v buňkách **inzulinem regulovaných tkání** jako je kosterní svalovina a tuková tkáň

GLUT 5 výskyt v **epitelu tenkého střeva**; ve skutečnosti **transporter pro fruktózu**

(GLUT 6 - GLUT 12 : stále předmětem výzkumu)



Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

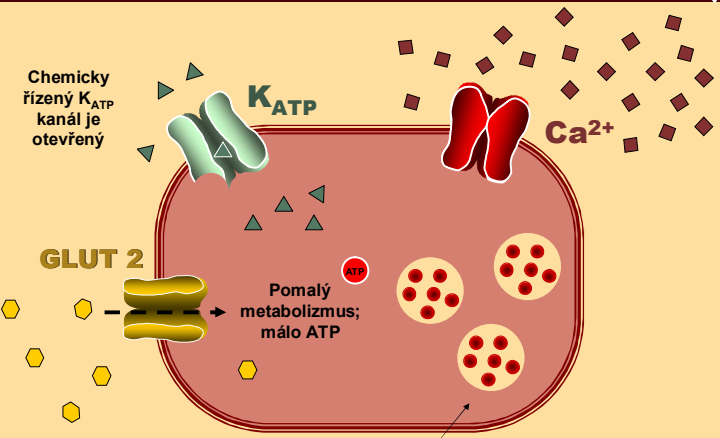
GLUT 2 β buněk slinivky břišní

Chemicky řízený K_{ATP} kanál je otevřený

GLUT 2

Pomalý metabolismus; málo ATP

NÍZKÁ GLYKÉMIE



Vezikuly s inzulinem

Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

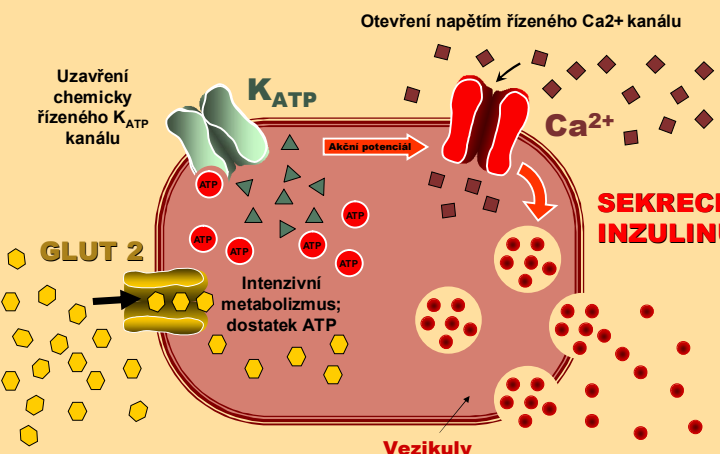
GLUT 2 β buněk slinivky břišní

Uzavření chemicky řízeného K_{ATP} kanálu

GLUT 2

Intenzivní metabolismus; dostatek ATP

ZVÝŠENÁ GLYKÉMIE



SEKRECE INZULINU

Vezikuly s inzulinem

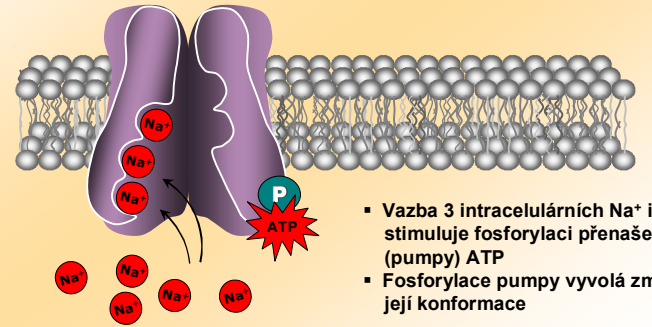
Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

Sodíko-draslíková pumpa ($Na^+ K^+ ATPase$)

1.

Vazba 3 intracelulárních Na^+ iontů stimuluje fosforylaci přenašeče (pumpy) ATP

Fosforylace pumpy vyvolá změnu její konformace

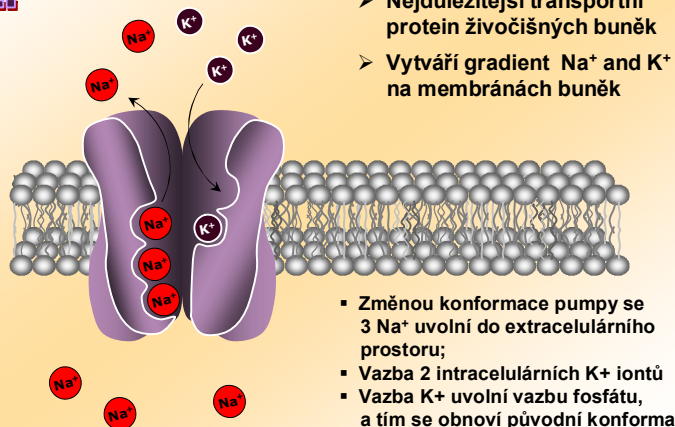


Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

Sodíko-draslíková pumpa ($\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$)



2.



- Nejdůležitější transportní protein živočišných buněk
- Vytváří gradient Na^+ and K^+ na membránách buněk

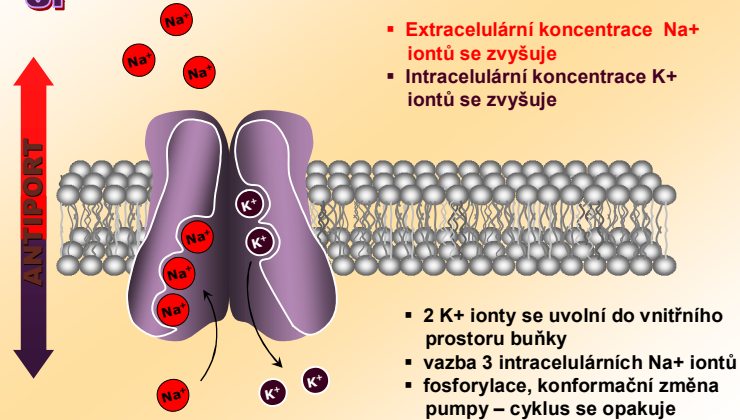
- Změnou konformace pumpy se 3 Na^+ uvolní do extracelulárního prostoru;
- Vazba 2 intracelulárních K^+ iontů
- Vazba K^+ uvolní vazbu fosfátu, a tím se obnoví původní konformace

Ivana FELLNEROVÁ, PŘF UP Olomouc

Sodíko-draslíková pumpa ($\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$)



3.



- Extracelulární koncentrace Na^+ iontů se zvyšuje
- Intracelulární koncentrace K^+ iontů se zvyšuje

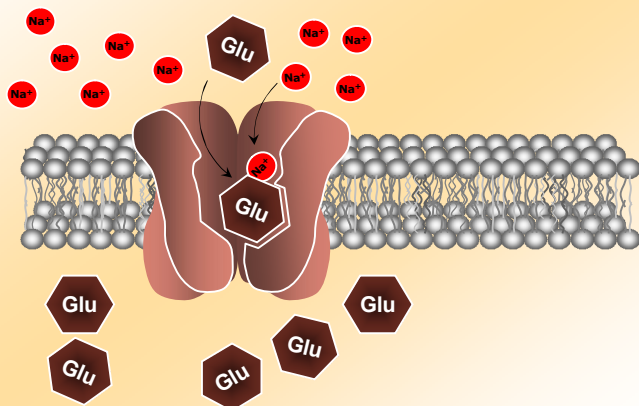
- 2 K^+ ionty se uvolní do vnitřního prostoru buňky
- vazba 3 intracelulárních Na^+ iontů
- fosforylace, konformační změna pumpy – cyklus se opakuje

Ivana FELLNEROVÁ, PŘF UP Olomouc

Na^+ glukózový transportér (SGLT)



Koncentrační gradient Na^+ a K^+ udržovaný na membráně prostřednictvím Na^+K^+ pumpy je využíván, mimo jiné, dalšími přenašeči (sekundární aktivní transport)

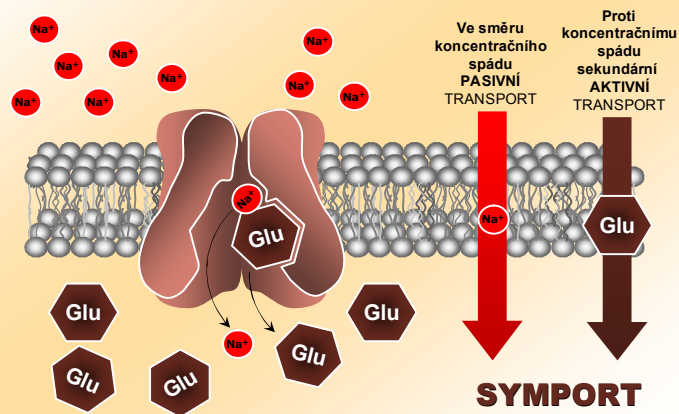


Ivana FELLNEROVÁ, PŘF UP Olomouc

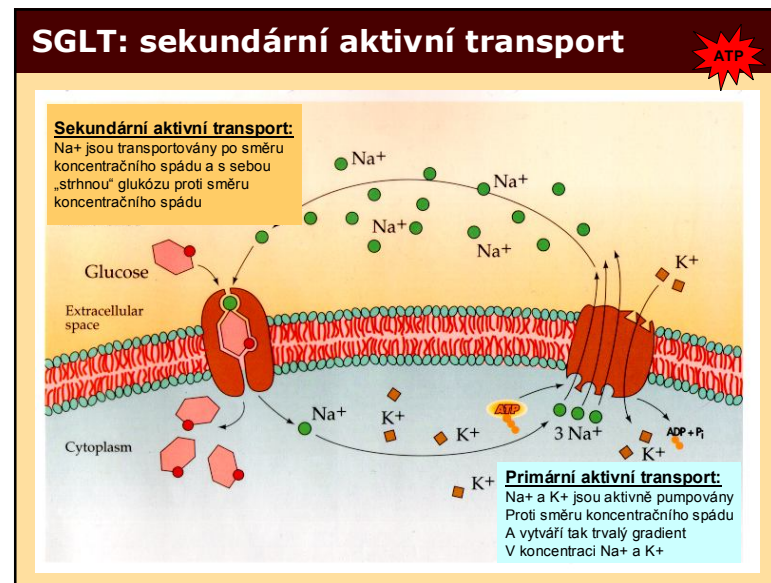
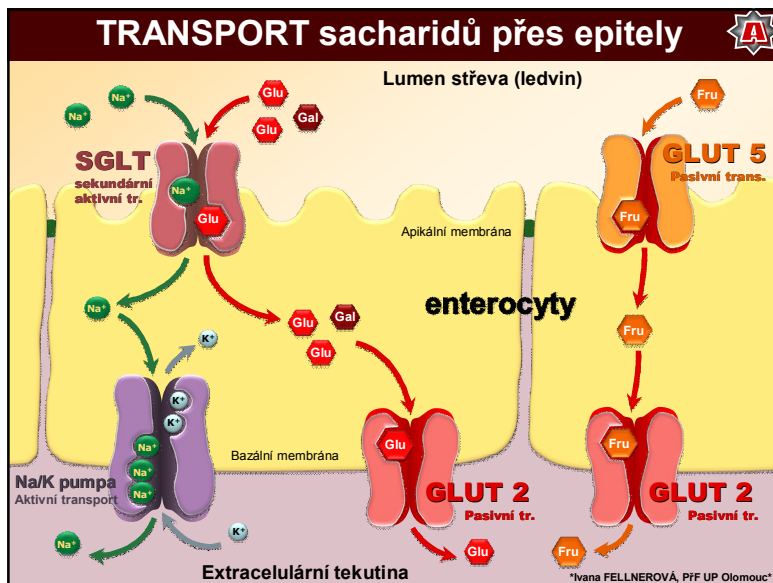
Na^+ glukózový transportér (SGLT)



Koncentrační gradient Na^+ a K^+ udržovaný na membráně prostřednictvím Na^+K^+ pumpy je využíván, mimo jiné, dalšími přenašeči (sekundární aktivní transport)



Ivana FELLNEROVÁ, PŘF UP Olomouc

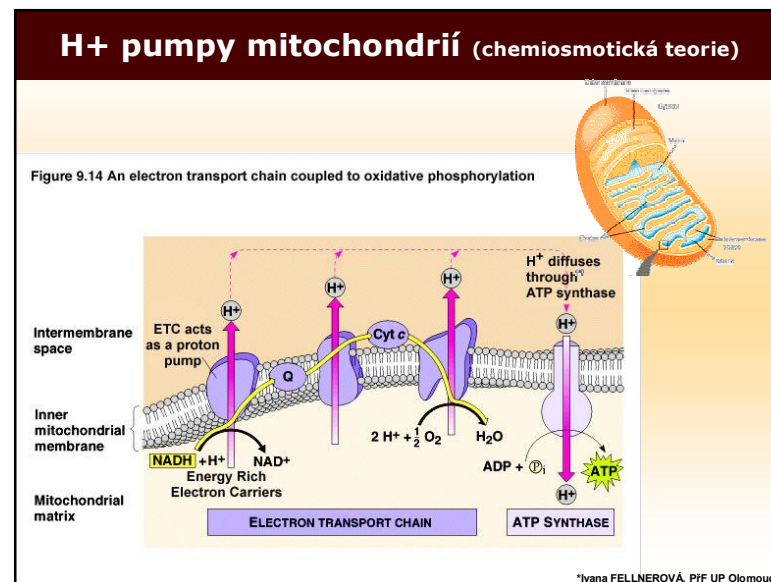


Transport glukózy : přehled

PASIVNÍ transport : GLUT		
Většina tkání v těle:	GLUT 1	do buňky
Kosterní svalstvo Tuková tkáň	GLUT 4	do buňky (inzulin-závislé)
Jaterní buňky	GLUT 2	do buňky (syntéza glukogenu) z buňky (glykogenolýza)
Epitel tenkého střeva		
vnější membrána	GLUT 5	fruktóza do buňky
vnitřní membrána	GLUT 2	glukóza z buňky

SEKUNDÁRNÍ AKTIVNÍ transport : SGLT		
Epitel tenkého střeva		
vnější membrána	Na ⁺ -glu transporter	aktivně dovnitř buňky

Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc



Transportéry AMK

EAAT (excitatory amino acid carrier)

Skupina membránových transportérů především pro glutamát, aspartát a cystein (Synonyma u potkánů/dřívější názvy: GLAST-glutamát-aspartát transporter, GLT-glutamát transporter)

Vychytávají neuopřenašeče (hl.glutamát) uvolněné na synapsi, a transportují ho zpět do nervových zakončení proti koncentračnímu spádu.

Antiport: transport glutamátu spolu se 3 Na⁺ a 1 H⁺ dovnitř a 1 K⁺ ven (tzv. elektrogenní transport využívající elektrochemického gradientu iontů na membráně)-

Výskyt: hl. membrána neuronu v mozku (astrocyty) ale také např. buňky myokardu aj.

vGluT (vesikulární glutamátový transportér)

Skupina vesikulárních transportérů pro glutamát

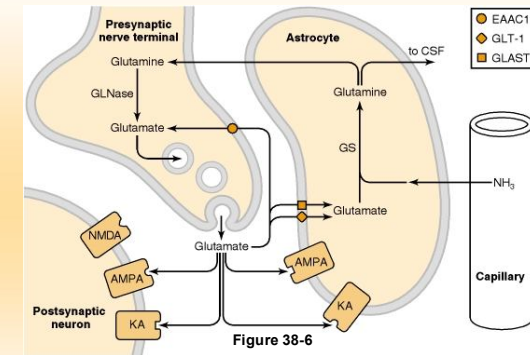
Patří do skupiny SLC (solute carrier) transportních proteinů, které stransportují společně heterogenní skupiny polárních i nepolárních molekul.

Vychytává a koncetrue glutamát ve vesikulách nervových zakončení.

Kotransport s H⁺ a Pi

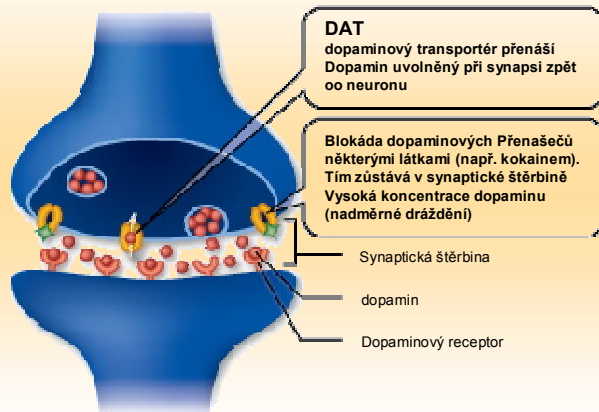
Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc

GLUTAMÁT-přenos



Major steps in glutamatergic neurotransmission. Glutamate released from the presynaptic neuron is taken up into the perineuronal astrocyte via the glutamate transporter-1 (GLT-1) and the glutamate—aspartate transporter (GLAST) or the neuronal excitatory amino acid carrier-1 (EAAC1). Glutamate receptors are expressed on neurons (NMDA, AMPA, kainate [KA] subtypes) and astrocytes (AMPA, KA subtypes). Ammonia (NH₃) removal by glutamine synthetase (GS) occurs only in the astrocyte. In acute liver failure, decreased expression of GLT-1 and concomitant increases of extracellular glutamate may signify impaired neuron—astrocyte trafficking. GLNase, glutaminase; CSF, cerebrospinal fluid.

DOPAMIN-přenos



Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc

Receptory

Buněčné receptory jsou aktivovány
vazbou ligandu

Aktivace receptoru spouští buněčnou odpověď

Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc

BUNĚČNÉ RECEPTORY: klasifikace

Podle místa VÝSKYTU

- ❑ na **membráně** (receptor je transmembránovým proteinem): váže lipofilní i lipofóbní molekuly vně membrány
- ❑ V **cytosolu**: váže lipofilní signální molekuly, které difundují přes membránu
- ❑ v **jádře**: váže lipofilní signální molekuly, které difundují přes buněčnou i jadernou membránu

Podle typu LIGANDU

- ❑ **aminokyselinové**: např. glutamátové, glycinové, GABA, histaminové
- ❑ **peptidové**: např. inzulinový, opiátové r. aj.
- ❑ **monoaminové**: dopaminové, α a β adrenergní receptory
- ❑ **acetylcholinové**: nikotin-acetylcholinový, muskarinový receptor

Podle STAVBY a MECHANISMU PŘENOSU

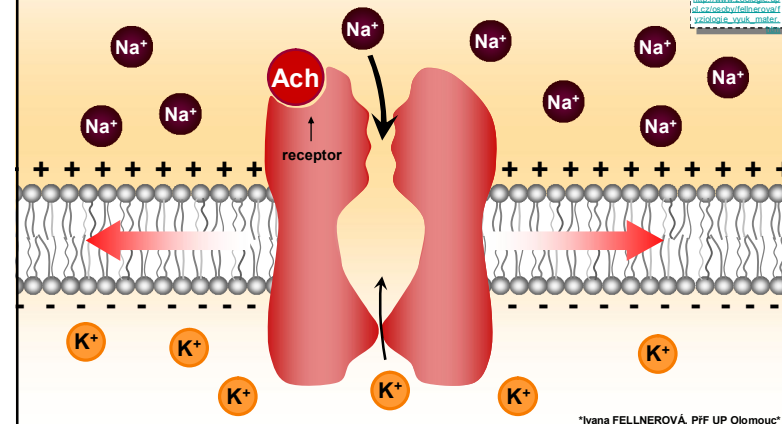
- ❑ **Receptor-iontový kanál**: chemicky řízený kanál, který se otvírá vazbou ligandu
- ❑ **Receptor spřažený s G-proteinem**: vazbou ligandu je aktivován G-protein, který stimuluje otevření kanálu nebo intracelulární enzymatickou aktivitu
- ❑ **Receptor-enzym**: vazbou ligandu na receptor dojde k aktivaci enzymatické domény
- ❑ **Integrin-receptor**: vnitřní část receptoru-integrin- ovlivňuje uspořádání cytoskeletu

Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc

Nikotin-acetylcholinový receptor

Receptor je součástí Na⁺K⁺ kanálu.

Kanál se otvírá v důsledku konformační změny po navázání signální molekuly Acetylcholinu (resp. nikotinu)



Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc

Receptory spřažené s G proteiny (metabotropní receptory) a „druhý posel“

Velké nebo polární signální molekuly nemohou vstupovat přímo do buněk, a proto je pro přenos signálu přes buněčnou membránu potřeba další molekula - tzv. **druhý posel (second messenger)**. Ten je prostředníkem mezi extracelulární signální molekulou (první posel) a vnitrobuněčným efektem.

Příklady molekul fungujících jako druhý posel:

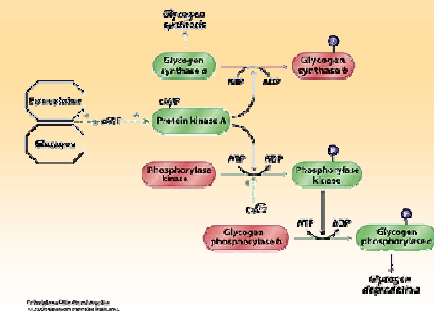
- ❑ **Hydrofilní molekuly** (lokalizované v cytosolu)
cAMP, cGMP, IP₃, ionty, hl. Ca²⁺ vpuštěný do buňky otevřením kanálu
- ❑ **Hydrofóbní molekuly** v membráně
Např. glycerol a fosfatidylinositol. Pohybují se v membráně k efektorovému proteinu vázanému na membránu
- ❑ **Plyny**
NO, CO – mohou difundovat jak přes membránu tak v cytosolu

Látky fungující jako „druhý posel“ jsou v buňce opakovaně syntetizovány, štěpeny popř. uvolňovány na základě specifických reakcí

Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc

DRUHÝ POSEL a Nobelova cena 1971

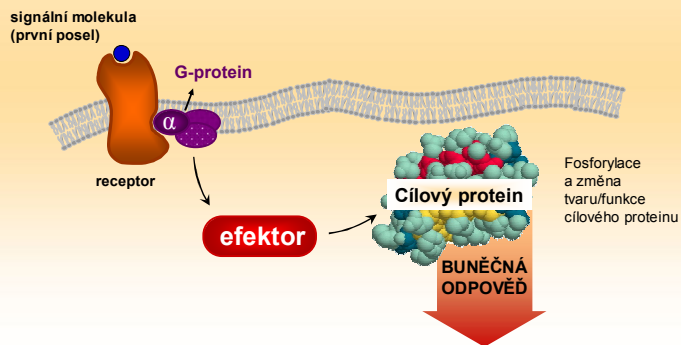
Za objev „druheho posla“ získal americký biochemik a farmakolog **Earl Wilbur Sutherland Jr.** (1915 – 1974) v r. 1971 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu. Popsal, jak adrenalin stimuluje v jaterních buňkách štěpení glykogenu na glukózu, aniž by samotný hormon vstoupil do buňky. Izoloval cAMP, který v buňce aktivuje různé metabolické procesy. Nově definovanou molekulu nazval „druhý posel“



Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc

G proteiny: spojení mezi signální molekulou a efektem

Membránový receptor se signální molekulou („první posel“) a „druhý posel“ nejsou v přímém kontaktu, proto je potřeba jiné molekuly, která by je „propojila“. Takovou molekulou jsou tzv. **G-proteiny**



Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

1994: NOBELOVA CENA /Fyziologie, medicína G-proteiny



Alfred G. Gilman

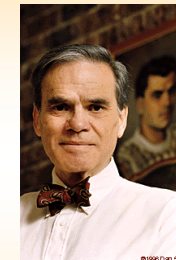
*1941
Americký farmakolog a biochemik



Nobelova cena za objev G-proteinů a objasnění jejich funkce při transdukcí signálu. V době udělení Nobelovy ceny: New Haven, CT, USA
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, TX, USA

Martin Rodbell

(1925-1998)
Americký biochemik a molekulární endokrinolog



Nezávisle na A.G. Gilmanovi objevil G-proteiny a objasnili jejich funkci při přenosu signálu. Definoval funkci G proteinů jako prostředníku mezi hormonálním buněčným receptorem a vnitrobuněčnými enzymy. Studoval hormon glukagon a mechanismus jeho účinku na metabolismus jaterních buněk. Objevil přes 20 G-proteinů a poukázal na jejich souvislost s řadou nemocí (např. cholera, cukrovka, alkoholismus, nádory aj.)

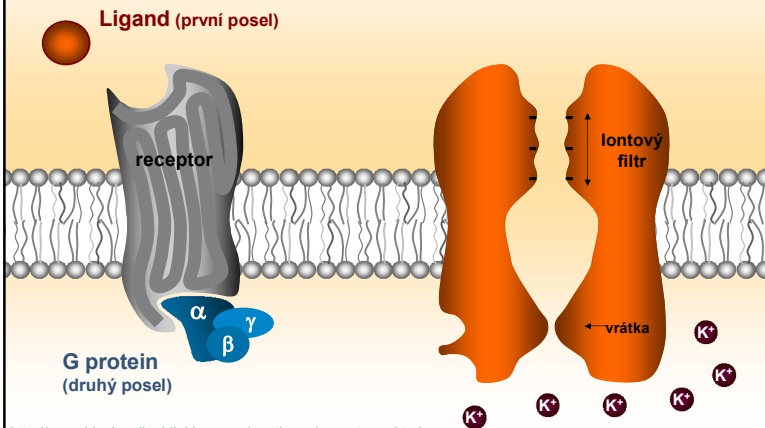
Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

2a. Receptor spřažený s G-proteinem



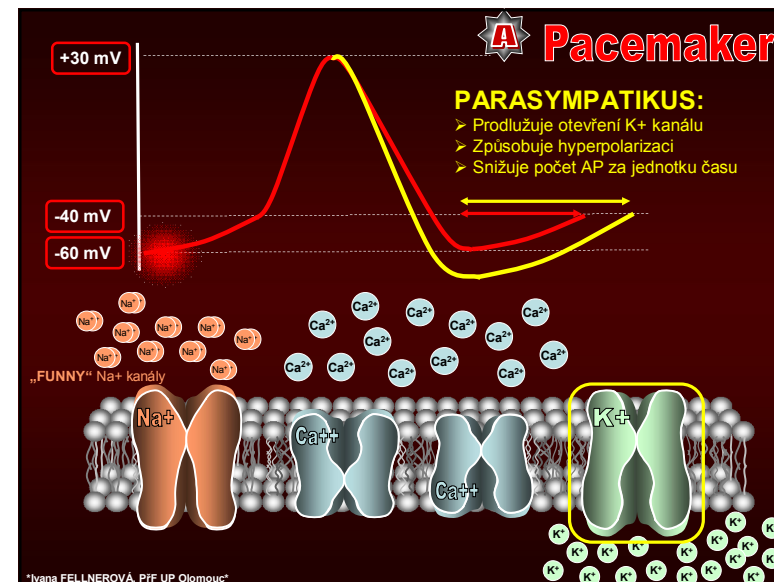
Příklad: Muscarinní Ach receptor

Acetylcholin (uvolněný z parasympatického nervového zakončení) nepřímo otevře K⁺ kanály ve svalových buňkách myokardu



<http://www.blackwellpublishing.com/matthews/neurotrans.html>

Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

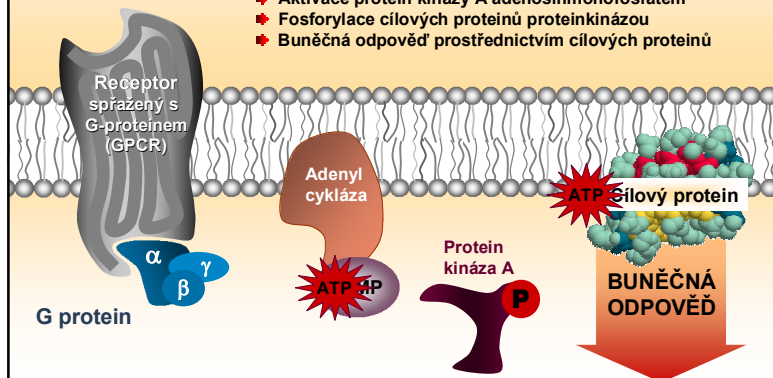


Ivana FELLNEROVÁ, PfF UP Olomouc

2b. Receptor spřažený s G-proteinem

Signální molekula
(první posel)

- Navázání signální molekuly a aktivace G-proteinu
- Disociace G-proteinu a navázání α podjednotky na enzym adenylát cyklázu
- Přeměna ATP na cAMP (katalyzováno adenylát cyklázou)
- Aktivace protein kinázy A adenosinmonofosfátem
- Fosforylace cílových proteinů proteinkinázou
- Buněčná odpověď prostřednictvím cílových proteinů



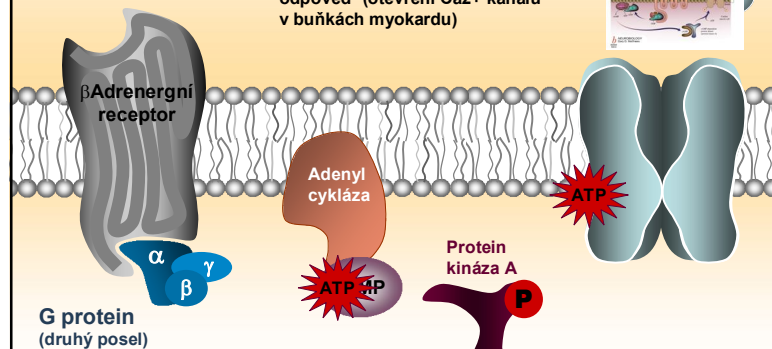
<http://www.blackwellpublishing.com/matthews/neurotrans.html>

Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc

Př. GPCR: β -Adrenergní receptor buněk myokardu

NORADRENALIN
(první posel)

- Ligand noradrenalin stimuluje β -Adrenergní receptory.
- Tím je nepřímo (prostřednictvím druhého posla) stimulovaná buněčná odpověď (otevření Ca^{2+} kanálů v buňkách myokardu)

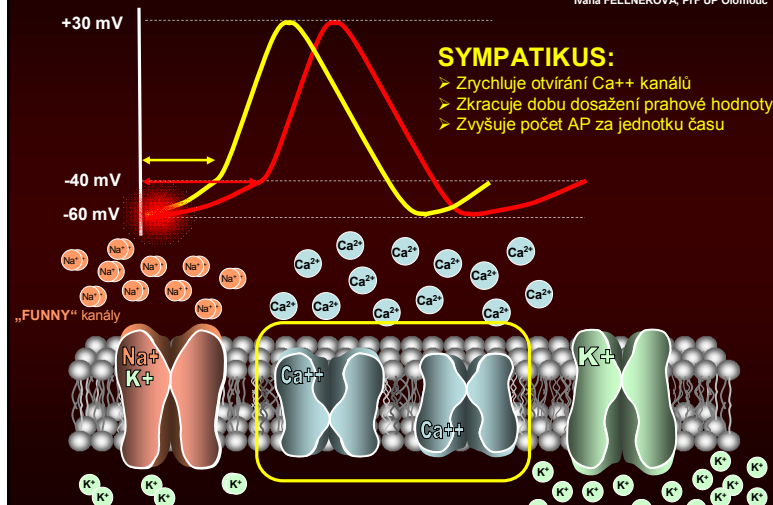


<http://www.blackwellpublishing.com/matthews/neurotrans.html>

Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc

Vliv sympatiku na SA uzel

Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc

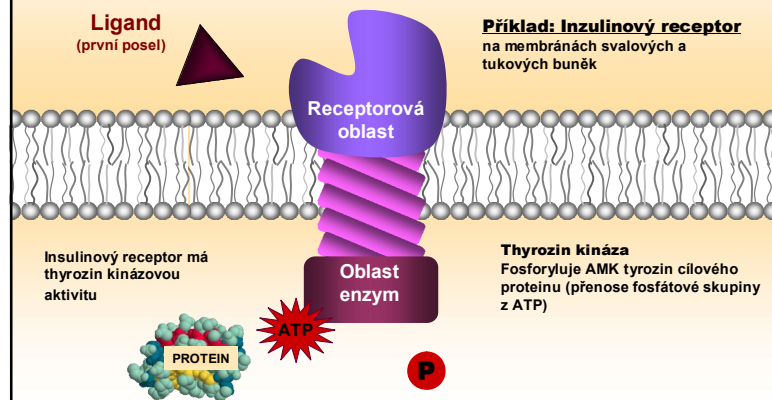


3. Receptor-enzym

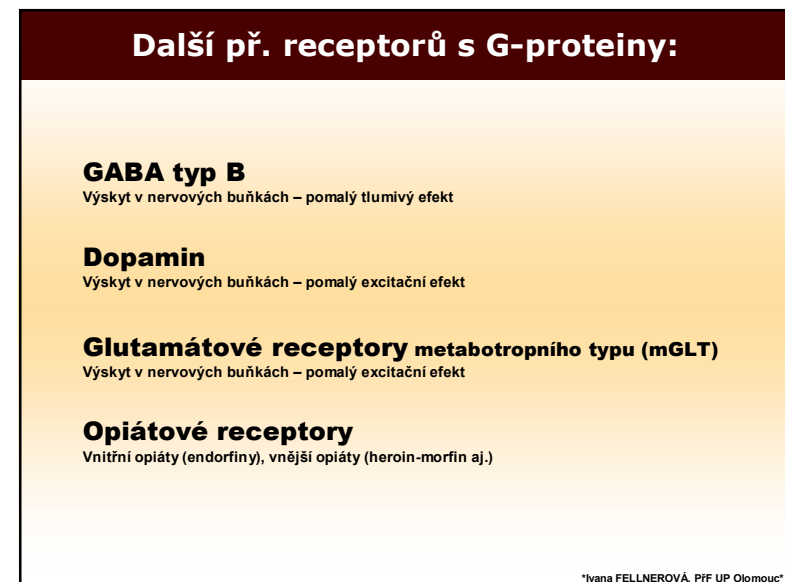
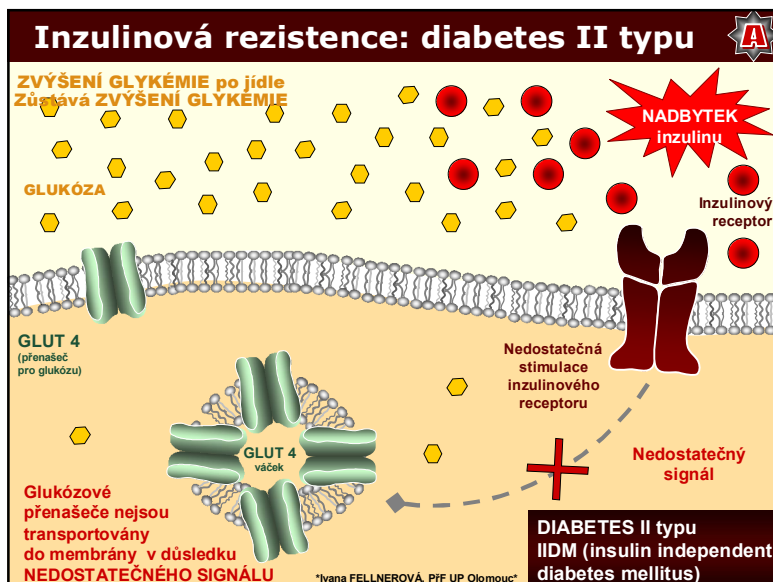
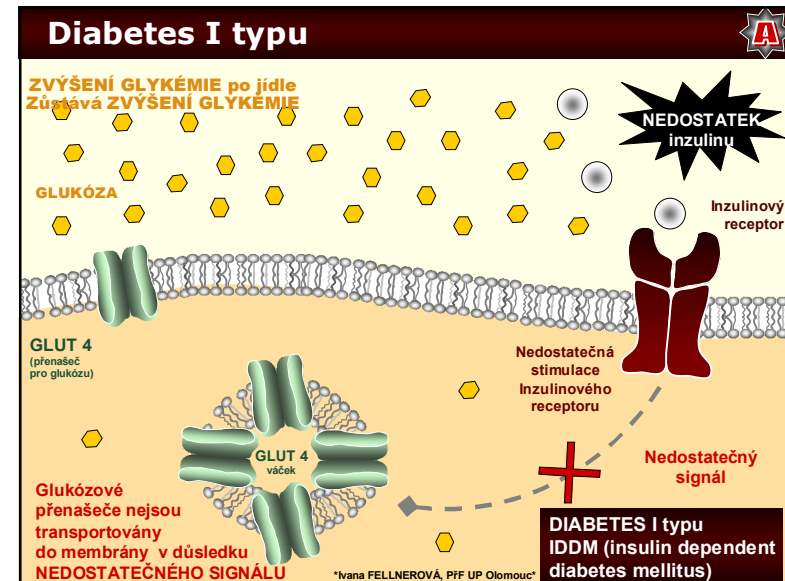
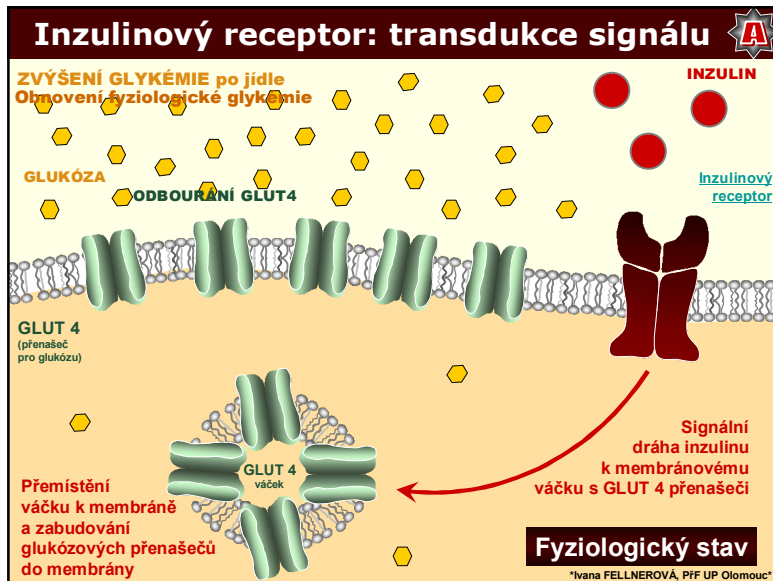
Receptor-Enzym má dvě části: Receptorová část leží vně membrány, enzymatická na vnitřní straně membrány. Vazbou ligandu na Vnější receptorovou část se aktivuje vnitřní, enzymatická (katalytická) část. ta může mít buď thyrozin kinázovou aktivitu nebo guanyl cyklázovou aktivitu.

Ligand
(první posel)

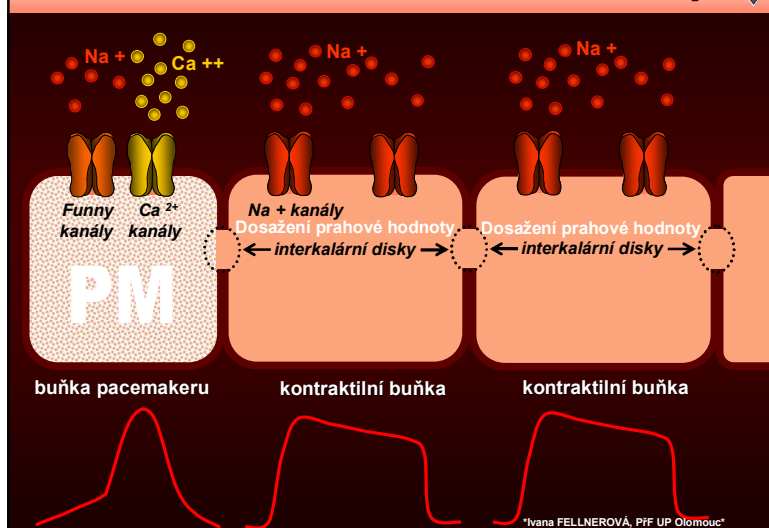
Příklad: Inzulínový receptor
na membránách svalových a tukových buněk



Ivana FELLNEROVÁ, PFF UP Olomouc



ŠÍŘENÍ SIGNÁLU interkalárními disky



Cytoskelet

