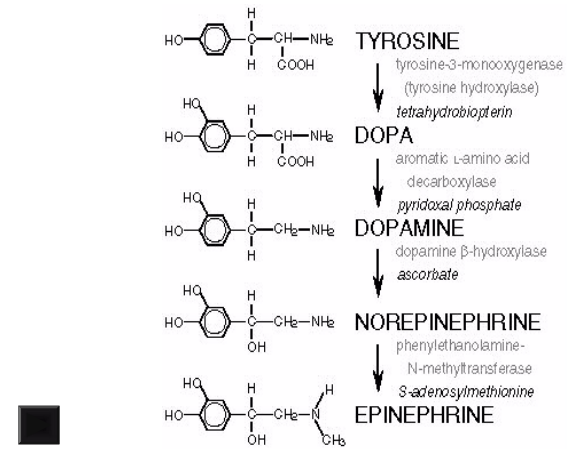


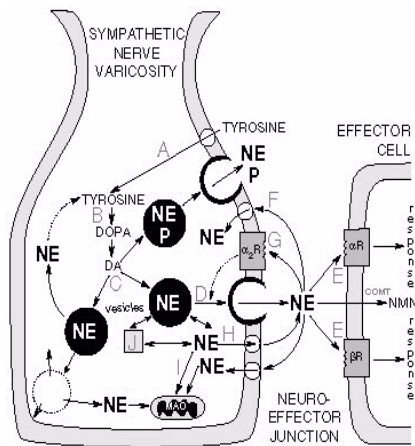
Adrenergní receptory

18. 4. 2005

Syntéza katecholaminů



Funkce katecholaminů

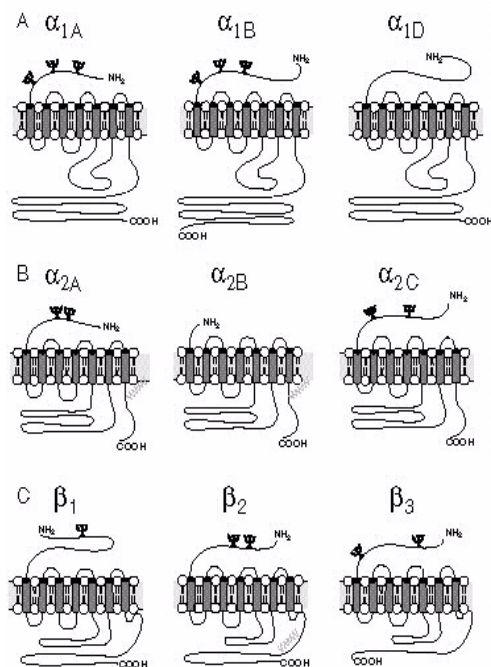


Podtypy adrenergních receptorů

α₁Adrenoceptory = α_{1A}AR, α_{1B}AR, α_{1D}AR

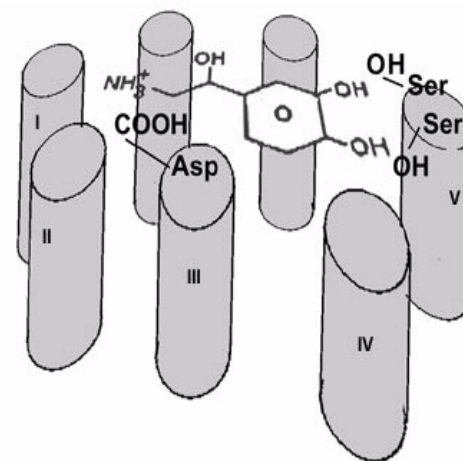
α₂Adrenoceptory = α_{2A}AR, α_{2B}AR, α_{2C}AR

β-Adrenoceptory = β₁, β₂, β₃

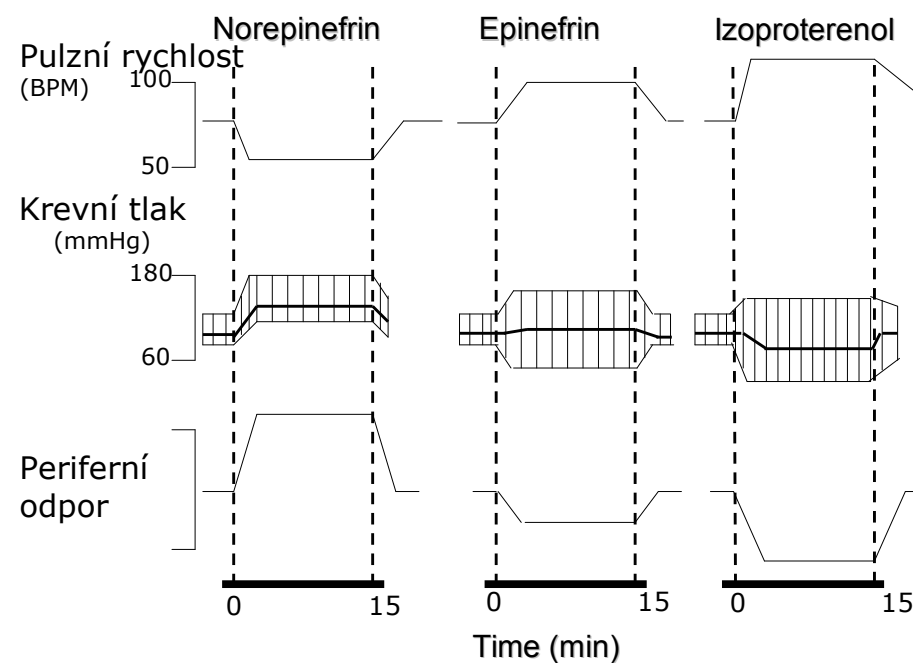


Podtypy adrenergických receptor

Vazba NA na β -receptor



Agonista	Receptor
Norepinefrin	α_1 , α_2 , β_1
Epinefrin	α_1 , α_2 , β_1 , β_2
Dopamin	DA_1 , α_2 , β_1 , α_1



Charakteristiky podtypů adrenergických receptorů

Receptor	Agonisté	Antagonisté	Tkáň	Odpovědi
α_1	Epi \geq NE \gg Iso		CHSB HSBRV Játra	Kontrakce Kontrakce Glykogenolýza; Glukoneogeneze
			Střevní svalovina	Hyperpolarizace a relaxace
			Srdce	\uparrow kontraktilita arytmie

CHSB= cévní hladké svalové buňky
HSBRV-hladké svalové buňky reprodukčního a vylučovacího systému

Charakteristiky podtypů adrenergických receptorů

Receptor	Agonisté	Antagonisté	Tkáň	Odpovědi
α_2	Epi \geq NE \gg Iso		CHSB	Kontrakce
			β buňky pankreatu	\downarrow Sekrece inzulínu
			Destičky	Agregace
			Nervová zakončení	\downarrow uvolnění NE

CHSB= cévní hladké svalové buňky

Charakteristiky podtypů adrenergických receptorů

Receptor	Agonisté	Antagonisté	Tkáň	Odpovědi
β_1	Iso > Epi \approx NE		Srdce	\uparrow síla a rychlost kontrakce & AV nodálního vedení
			Juxtaglomerulární buňky	\uparrow Sekrece reninu
β_2	Iso>Epi \gg NE		Hladká svalovina: Bronchiální, GIT, CHSB, Příčně pruhovaný sval	Relaxace
			Játra	Glykogenolýza; K ⁺ uptake Glykogenolýza Glukoneogeneze

Charakteristiky podtypů adrenergických receptorů

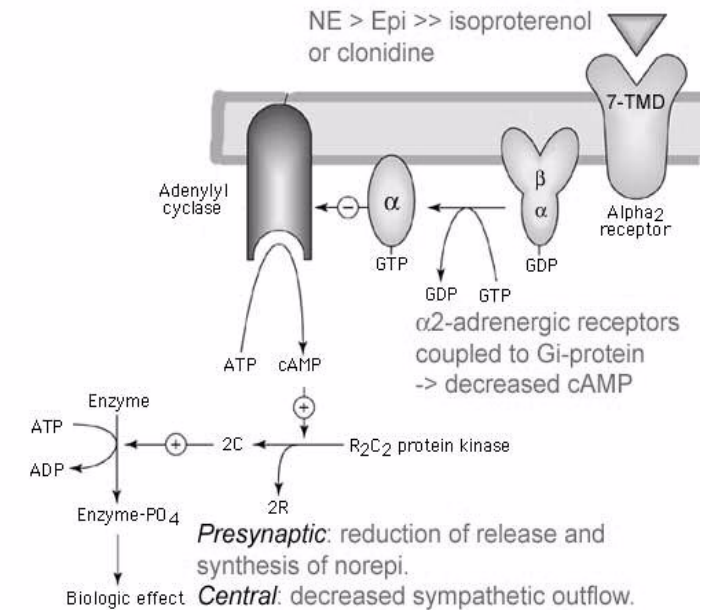
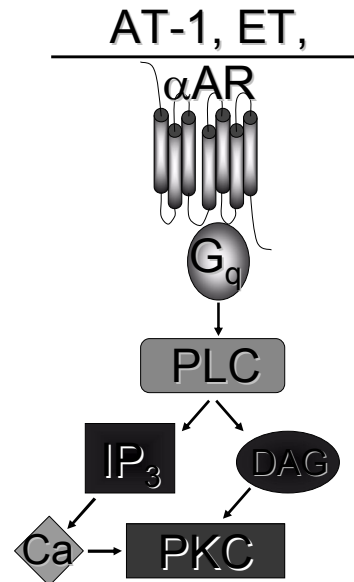
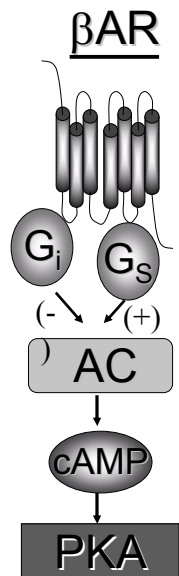
Receptor	Agonisté	Antagonisté	Tkáň	Odpovědi
β_3	Iso=NE>Epi		Tuková tkáň	Lipolýza

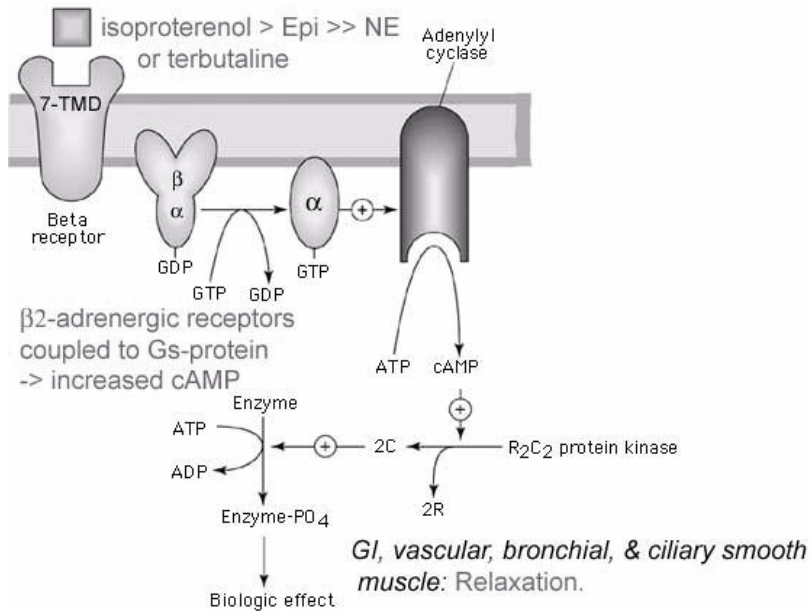
Adrenergní receptory a jejich efektorové systémy

Adrenergní Receptor	G protein	Biochemický efektor
α_1 podtypy	G_q	↑ Fosfolipáza C
	G_q	↑ Fosfolipáza D
	$G_q, G_i/G_o$	↑ Fosfolipáza A ₂
	G_q	↑ aktivita Ca ²⁺ kanálu

Adrenergní receptory a jejich efektorové systémy

Adrenergní receptor	G Protein	Biochemické efekty
β_1	G_s	↑ Adenylát cyklázová aktivita ↑ Ca ²⁺ vstup cestou kalciových kanálů L-typu
β_2	G_s	↑ Adenylát cyklázová aktivita
β_3	G_s	↑ Adenylát cyklázová aktivita

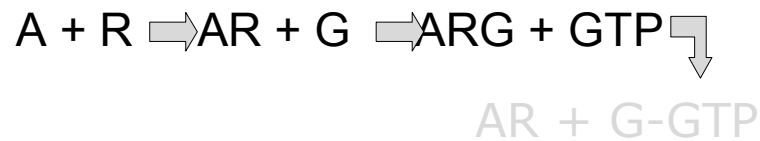




Desenzitizace

- Po dlouhodobé stimulaci receptoru dochází k jeho desenzitizaci, kdy receptor disociuje z G-proteinu, což vede k zábraně další aktivace efektorových enzymů.
- Mechanismy desenzitizace:
- Fosforylace: může být řízena:
 - second messenger kinázami** (heterologní desenzitizace nebo non-agonist-specifická desenzitizace)
 - G-protein-coupled receptor kinázami (GRKs)**, které se vyznačují fosforylací pouze u receptorů obsazených agonisty, takže dochází k „pro agonistu-specifické“ neboli homologní desenzitizaci.
- Rodina GRK má 7 členů s různou tkáňovou distribucí.
- GRK2 (=kináza-1 β -adrenergního receptoru (β ARK-1)) fosforyluje β AR, což vede k následné vazbě β -arestinu na tento receptor. β -arestiny jsou ubikvitárně exprimované proteiny, které se specificky vážou na GPCR obsazené agonisty, které byly fosforylovány prostřednictvím GRK. Vazba β -arestinu vede k uvolnění G-proteinů z receptorů.

Heterologní desenzitizace

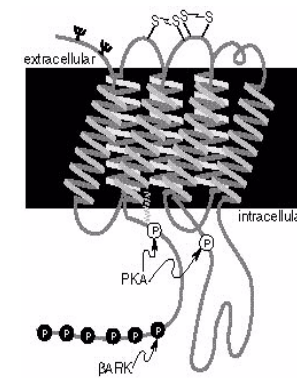


●G-GTP aktivuje AC

●AC aktivuje PKA \Rightarrow β AR-P \downarrow

~~β AR~~

Homologní desenzitizace



-Adrenoceptory

- AR fungují jako most mezi sympatickým nervstvem a kardiovaskulárním systémem.
- α 1AR se exprimují v mnoha tkáních a hrají roli v mnoha regulačních procesech, např. při regulaci krevního tlaku.
- Všechny subtypy α 1 adrenoceptorů jsou schopny aktivovat signalizaci Ca interakcí s G proteiny rodiny Gq, což vede k aktivaci fosfolipázy C (PLC) a k hydrolyze fosfoinositol-4,5-bifosfátu vázaného v membráně, což vede k tvorbě diacylglycerolu (DAG) a inositol-(1,4,5)-trisfosfátu [Ins(1,4,5)P3].
- α 2AR: hladké svalové buňky cév, rostrální ventrolaterální medulla oblongata, nervová zakončení.

α -1-adrenergní receptory

- Jsou členy G protein-coupled receptorové superrodiny.
- aktivují mitogenní odpovědi
- regulují růst a proliferaci mnohých buněk.
- Gen pro α -1D-adrenergní receptor obsahuje 2 exony a 1 intron mezi nimi, který rozděluje kódující sekvenci. α (1A)- a α (1D)-adrenergní receptory ovlivňují zastavení fáze G(1)-S buněčného cyklu.

α 1A adrenergní receptor ADRA1A

- Alternativní sestřih genu pro alfa – 1A adrenergní receptor vytváří 4 transkripční varianty, které kódují 4 různé izoformy s odlišnými C-konci, ale podobnými vaznými vlastnostmi pro ligandy.

α - 1B adrenergní- receptor ADRA1B

- α -1B-adrenergní receptor indukuje neoplastickou transformaci v některých buněčných liniích. Je proto považován za **protoonkogen**. Exprese α (1B)-adrenergního receptoru způsobuje progresi buněčného cyklu a může indukovat transformaci citlivých buněčných linií.
- Obsahuje 2 exony a 1 velký intron (20 kb), který přerušuje kódující sekvenci.

α -2-adrenergní receptory

- Hrají kritickou roli v regulaci uvolnění neurotransmiterů ze sympatických nervů a z adrenergních neuronů v CNS
- Podtyp α 2A inhibuje uvolnění transmiterů při vysokých stimulačních frekvencích, zatímco podtyp α 2C moduluje neurotransmisi při nižších hladinách nervové aktivity.
- Gen pro podtyp α 2C neobsahuje introny.

α -2-adrenergní receptory

- α 2B subtyp je asociován s eIF-2B, protein pro výměnu guaninového nukleotidu, který se účastní v regulaci translace (posttranslačních úprav).
- Polymorfní varianta (se ztrátou 3 kyselin glutamových z repeat elementu kyselin glutamových) má:
 - ✓ Sníženou fosforylaci a desenzitizaci řízenou G protein-coupled receptor kinázou.
 - ✓ Snížený bazální metabolický obrat u obézních.
 - ✓ Gen neobsahuje introny.

β -2-adrenergní receptory

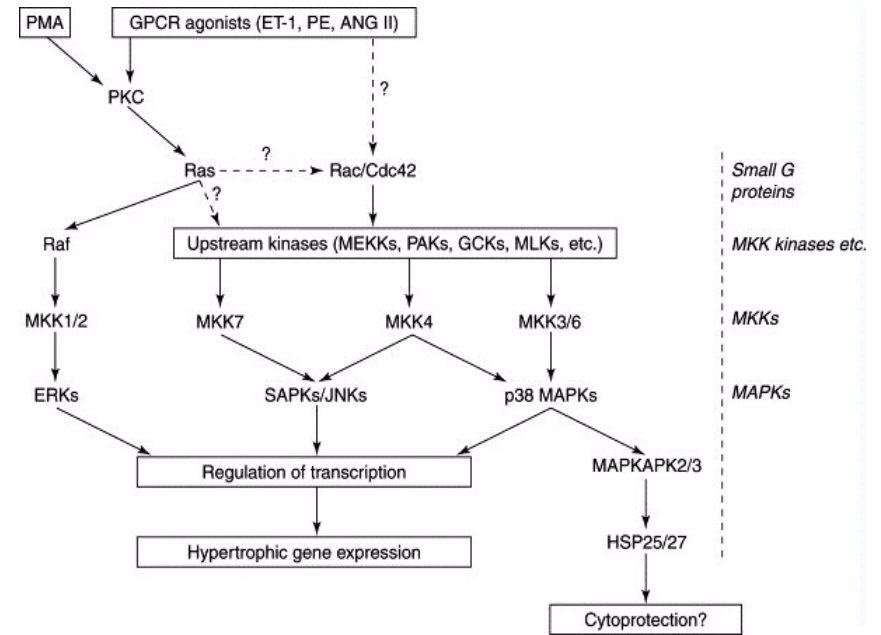
- Tento receptor je přímo spojen s jedním ze svých konečných efektorů, kalciovým kanálem třídy C typu L Ca(V).
- Tento receptorově-kanálový komplex obsahuje také G protein, adenylát cyklázu, cAMP-dependentní kinázu a fosfatázu PP2A.
- Gen neobsahuje introny.
- Různé polymorfní formy genu, bodové mutace a downregulace tohoto genu jsou asociovány s nočním astmatem, obezitou a T2 DM.

β 3 adrenergní receptor (produkt genu ADRB3)

- Lokalizace v tukové tkáni
- Účastní se regulace lipolýzy a termogeneze.
- Jako β adrenergní receptor se účastní adrenalinem nebo noradrenalinem indukované aktivace adenylát cyklázy přes aktivaci G proteinů.

β 3 adrenergí receptor

- Polymorphismy byly asociovány s typem 2 DM
- β -3-adrenoceptory jsou exprimovány v endotelu lidských koronárních odporových arterií a účastní se adrenergí vazodilatace přes NO a hyperpolarizaci cév.
- Polymorfismus Trp64Arg v genu pro β (3)-AR má snad vliv:
 - ✓ na uvolňování leptinu z tukové tkáně
 - ✓ na vznik inzulinové rezistence při redukci fetálního růstu
 - ✓ na nárůst centrální adipozity během metabolického syndromu



GPCR regulace (viz předchozí obrázek)

- GPCR regulace srdeční hypertrofie stimulací G-protein-coupled receptorů (GPCR) agonisty [např. endothelin 1 (ET-1), noradrenalin a angiotensin II (ANGII)] vede k aktivaci mnohých „downstream“ cest, včetně cest extracelulárně regulovaných kináz (ERK) a stresem aktivovaných protein kináz (c-Jun N-terminální kinázy (SAP/JNK)), které se účastní např. v signalizaci vedoucí k hypertrofii přetíženého myokardu.
- Stimulace Gq-coupled receptorů (např. angiotenzin-1 receptor AT1R) aktivuje malé G-proteiny Ras mechanismem závislým na protein kináze C (PKC).
- Ras aktivuje cestu ERK a následně nepřímo aktivuje také JNK a p38 mitogenem-aktivované protein kinázy (MAPK), MEKK (MAPK Kinase Kinase), p21-aktivované kinázy (PAKs), kinázy germinálního centra (GCK), a kinázy mixovaných linií (MLK).
- ERK jsou aktivovány MAPK kinázami MKK1 a MKK2, SAPK/JNK jsou aktivovány pomocí MKK4 a MKK7 a p38 MAPK jsou aktivovány MKK3 a MKK6.
- MAPK potom fosforylují jiné kinázy a transkripční faktory, které se účastní v hypertrofickém růstu. Zkratky: cell division cycle 42 (Cdc42), a GTP binding protein; Rac: small GDP/GTP binding protein of the Ras family; PMA, phorbol-12-myristate-13-acetate, a phorbol ester.