

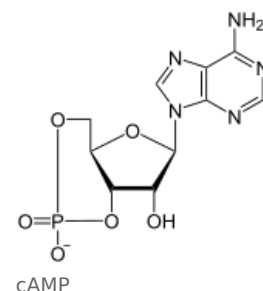
Druzí poslové

Druzí neboli sekundární poslové (anglicky *second messengers*) jsou malé, neproteinové, ve vodě rozpustné molekuly. Označují se druzí, protože první posel je signální molekula, která se váže na receptorový protein. Jsou součástí přenosu signálu v dráhách zahajovaných jak receptory spojenými s G-proteinem, tak enzymotropními receptory. Vznikají z lehce dosažitelných substrátů a mají krátký biologický poločas. Mezi druhé posly patří **cAMP**, **kalciové kationty**, **cGMP**, **inositol-1,4,5-trisfosfát**, **diacylglycerol**, **fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát** a další. S výjimkou kalciových kationtů jsou druzí poslové syntetizováni specifickými enzymy po stimulaci membránových receptorů. Následně aktivují proteinkinázy, které fosforylují aminokyseliny serin nebo threonin v různých intracelulárních proteinech. Fosforylace mění aktivitu těchto proteinů ve smyslu aktivace nebo inhibice. Aktivita druhých poslů je omezená a jsou degradovány různými enzymy.

Druhý posel	Substrát	Enzym	Efektor	Degradace
cAMP	ATP	adenylátcykláza (AC)	proteinkináza A (PKA)	fosfodiesterázy (PDE)
cGMP	GTP	guanylátcykláza (GC)	proteinkináza G (PKG)	fosfodiesterázy (PDE)
kalciové kationty (Ca^{2+})	-	uvolnění z ER po stimulaci IP_3	kalmodulin	zpětná resorpce do ER pomocí Ca^{2+} ATP-ázy
inositol-1,4,5-trisfosfát (IP_3)	fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP_2)	fosfolipáza C (PLC)	proteinkináza C (PKC)	fosfatázy - defosforylace na inositol
diacylglycerol (DAG)	fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP_2)	fosfolipáza C (PLC)	proteinkináza C (PKC)	lipázy - vznik glycerolu a volných mastných kyselin
fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát (PIP_3)	fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP_2)	fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K)	proteinkináza B (PKB)	fosfatáza PTEN - odštěpení fosfátu v poloze 3

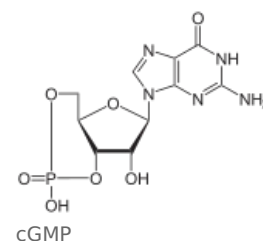
Cyklický adenosinmonofosfát (cAMP)

Cyklický AMP je tvořen z ATP enzymem **adenylátcyklázou**, která je zakotvena v cytoplazmatické membráně a aktivuje se přes G-protein po vazbě signální molekuly na membránový receptor. cAMP pak přenáší signál z cytoplazmatické membrány k metabolickým pochodům v cytoplasmě. Přenosová molekula následující cAMP je obvykle **proteinkináza A (cAMP-dependentní proteinkináza)**, která fosforyluje další proteiny. PKA-regulované proteiny se podílejí například na řízení metabolismu sacharidů a lipidů, transportu vody a iontů v ledvinách atd. cAMP nepřetrvává v buňce dlouho a je přeměněn **fosfodiesterázou** na AMP (adenosinmonofosfát).



Cyklický guanosinmonofosfát (cGMP)

Vzniká obdobně jako cAMP, tj. je tvořen enzymem **guanylátcyklázou** z GTP. Guanylátcyklázová aktivita je aktivována např. atriovým natriuretickým peptidem (ANP)^[1]. cGMP aktivuje **proteinkinázu G (cGMP-dependentní proteinkinázu)**, která fosforyluje cílové proteiny. Signální transdukci zahrnující cGMP využívají např. tyčinky v oční sítnici nebo buňky hladké svaloviny kavernózních těles penisu.



Druzí poslové odvození z fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátu

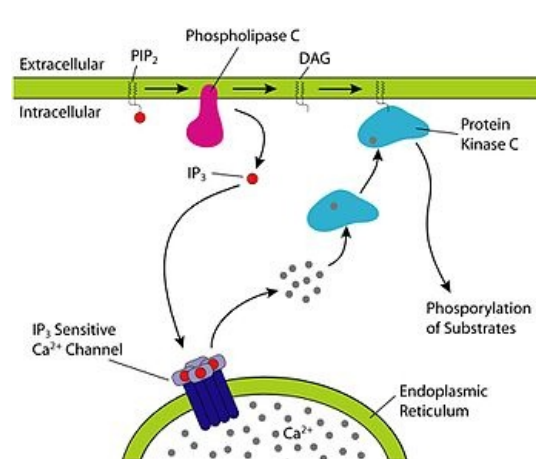
Fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP_2 , též $\text{PtdIns}(4,5)\text{P}_2$) je fosfolipid nacházející se v cytoplazmatické membráně. Z fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátu mohou být syntetizováni druzí poslové, kteří ovlivňují 2 odlišné proteinkinázy.

Fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát

Fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát (PIP_3 , též $\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$) je syntetizován fosforylací PIP_2 enzymem **fosfatidylinositol-3-kinasou** (PI3K). Zůstává vázán ve vnitřním listu cytoplazmatické membrány a zde aktivuje **fosfatidylinositol-dependentní kinasu 1** (PDK1), která fosforyluje (a tím aktivuje) **proteinkinázu B**. Proteinkináza B (PKB, též nazývaná AKT) fosforyluje proteiny regulující proliferaci, buněčný cyklus a apoptózu.

Diacylglycerol a inositol-1,4,5-trisfosfát

Signální molekula se naváže na receptor, a to vede k aktivaci enzymu fosfolipázy C, který štěpí fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát na 1,2-diacylglycerol (DAG) a inositol-1,4,5-trisfosfát (IP_3 , též $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$). Oba jsou druhými posly. IP_3 difunduje cytolem, naváže se na kalciový kanál v endoplazmatickém retikulu a tím ho otevírá. Kalciové kationty se uvolňují



Fosfatidylinositolová dráha

z endoplazmatického retikula a zvyšují hladinu Ca^{2+} v cytosolu. DAG zůstává zanořený v cytoplazmatické membráně. DAG a kalciové ionty společně aktivují **proteinkinázu C**, která následně fosforyluje proteiny asociované s cytoskeletem a tím ovlivňuje kontrakci, migraci a sekreci v buňkách.

Kalciové kationty

Ca^{2+} je častější sekundární posel než cAMP. Zvyšování koncentrace Ca^{2+} způsobuje kontrakci svalové buňky nebo sekreci určitých látek. Buňky stále obsahují určité množství Ca^{2+} , ale extracelulární hladina je daleko vyšší než intracelulární. Intracelulární hladina se zvyšuje otevřením kalciových kanálů v endoplazmatickém retikulu, které je způsobené navázáním IP_3 na tyto kanály. Kalciové kationty by se mohly považovat za třetí posly. Kalciové kationty aktivují další proteiny buď přímo nebo pomocí **kalmodulinu**, proteinu vázajícího Ca^{2+} . Kalmodulin s navázanými kalciovými ionty aktivuje CaM-kinázy, které fosforylují další proteiny.

Odkazy

Související články

- Buněčná signalizace
- Hormony
- G-protein
- Inzulin

Reference

1. MATOUŠ, Bohuslav, et al. *Základy lékařské chemie a biochemie*. 1. vydání. Praha : Galén, 2010. 540 s. ISBN 978-80-7262-702-8.

Použitá literatura

- GOETZ, Petr, et al. *Vybrané kapitoly z lékařské biologie, díl 2.*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2002. ISBN 80-246-0320-9.
- BRUCE, Alberts, D BRAY a A JOHNSON, et al. *Základy buněčné biologie*. 1. vydání. Ústí nad Labem : Espero Publishing, 1998. 630 s. ISBN 80-902906-0-4.
- MATOUŠ, Bohuslav, et al. *Základy lékařské chemie a biochemie*. 1. vydání. Praha : Galén, 2010. 540 s. ISBN 978-80-7262-702-8.
- KOOLMAN, Jan a Klaus-Heinrich RÖHM. *Barevný atlas biochemie*. 1. vydání. Praha : Grada, 2012. 512 s. ISBN 978-80-247-2977-0.