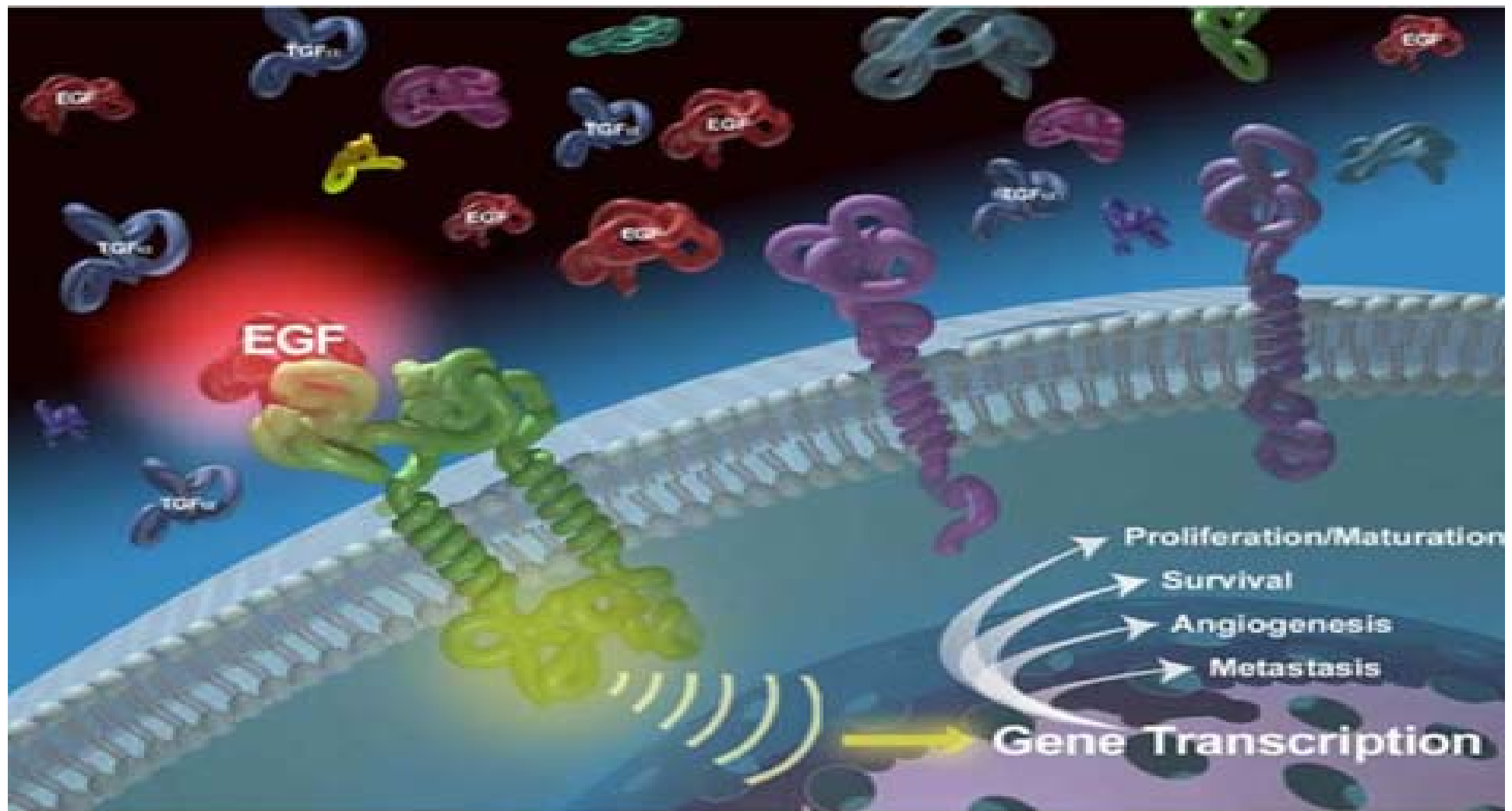


RECEPTORJI Z LASTNO ENCIMSKO AKTIVNOSTJO



Receptorji z lastno encimsko aktivnostjo

VEZAVA LIGANDA NA EKSTRACELULARNI STRANI



ENCIMSKA AKTIVNOST NA INTRACELULARNI STRANI



INTRACELULARNA DOMENA

↳ lastna encimska aktivnost

↳ povezava z intracelularnim encimom

Receptorji z lastno encimsko aktivnostjo

6 razredov:

↪ **tirozin kinazni receptorji:** fosforilacija specifičnih tirozinov

↪ **s tirozin kinazo asociirani receptorji:** povezava z encimi, ki imajo tirozin kinazno aktivnost

↪ **receptorjem podobne tirozin fosfataze:** odstranjevanje fosfatnih skupin s specifičnih tirozinov

↪ **serin/treonin kinazni receptorji:** fosforilacija specifičnih serinov/ treoninov

↪ **gvanilil ciklazni receptorji:** kataliza produkcije cGMP

↪ **s histidin kinazo asociirani receptorji:** fosforilacija lastnega histidina in prenos fosfatne skupine na intracelularni signalni protein

TIROZIN KINAZNI RECEPTORJI

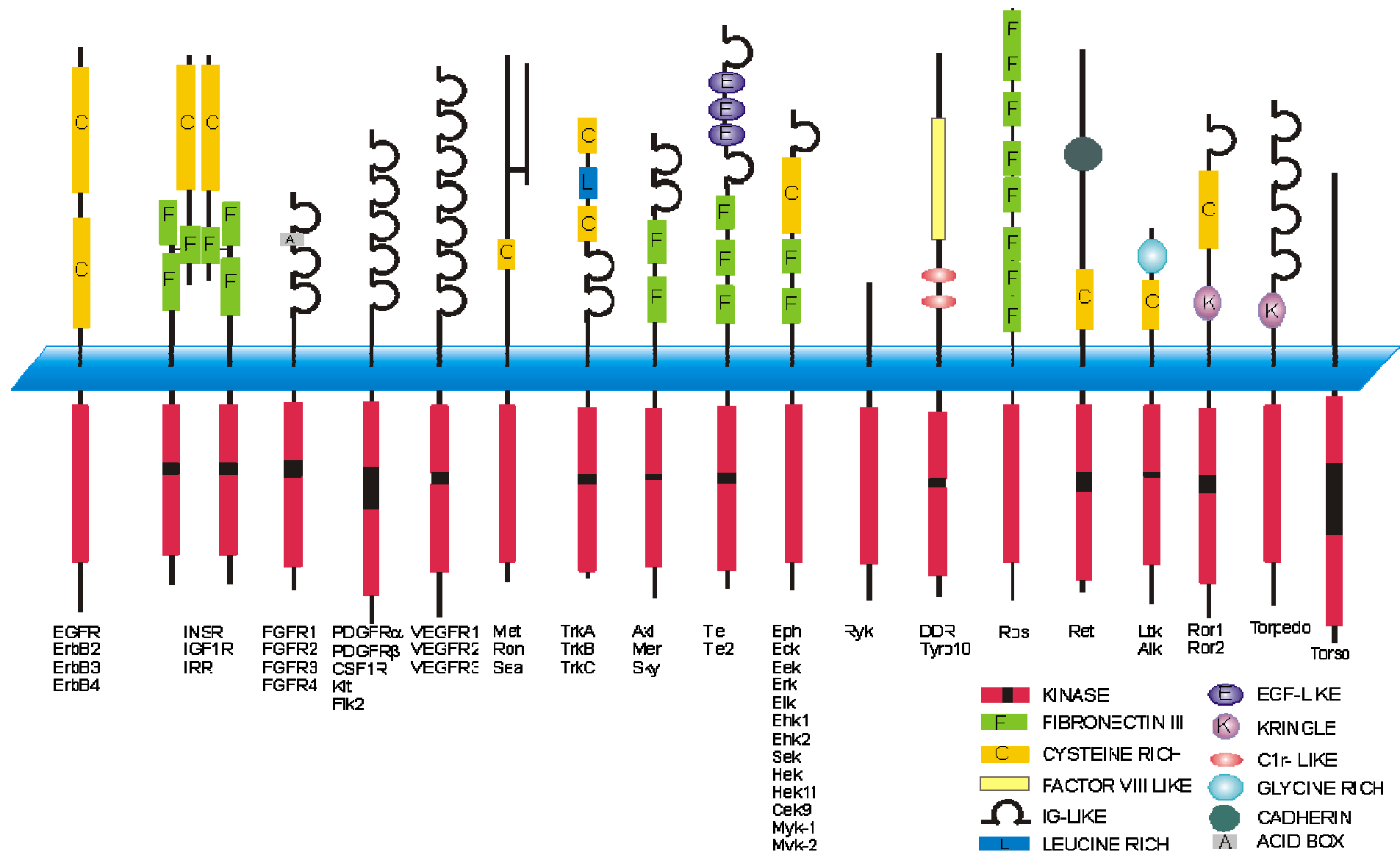
- ↪ ekstracelularna domena za vezavo liganda (rastni faktorji, hormoni, citokini)
- ↪ transmembranska domena
- ↪ intracelularna **tirozin kinazna domena** s katalitično aktivnostjo



dodajanje fosfatnih
skupin na tirozine

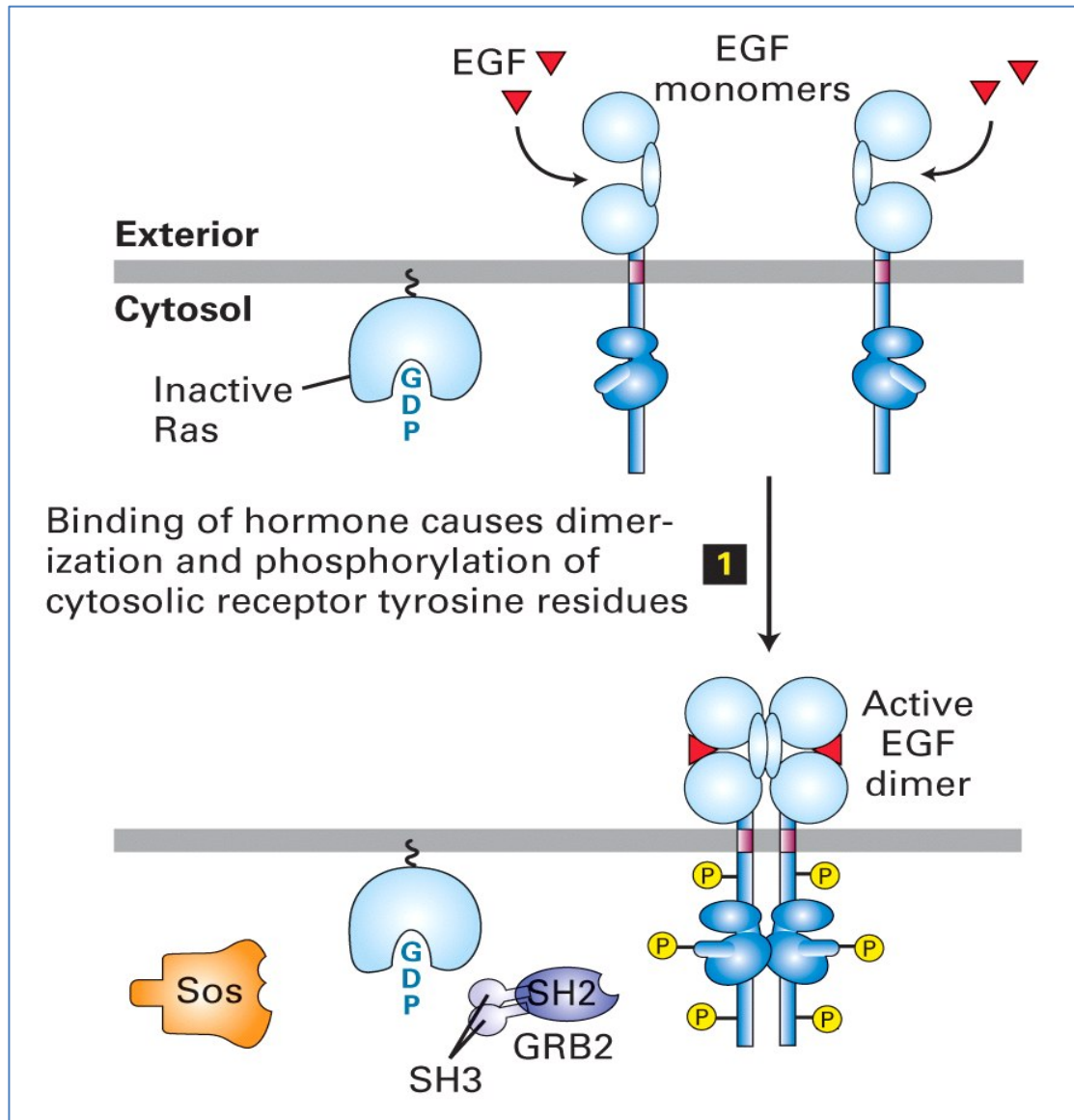
- ↪ funkcije: celična proliferacija, diferenciacija, celično preživetje, regulacija metabolizma
- ↪ pomembna signalna pot Ras-MAPK
- ↪ več poddružin

Podružine tirozin kinaznih receptorjev



EGF receptor

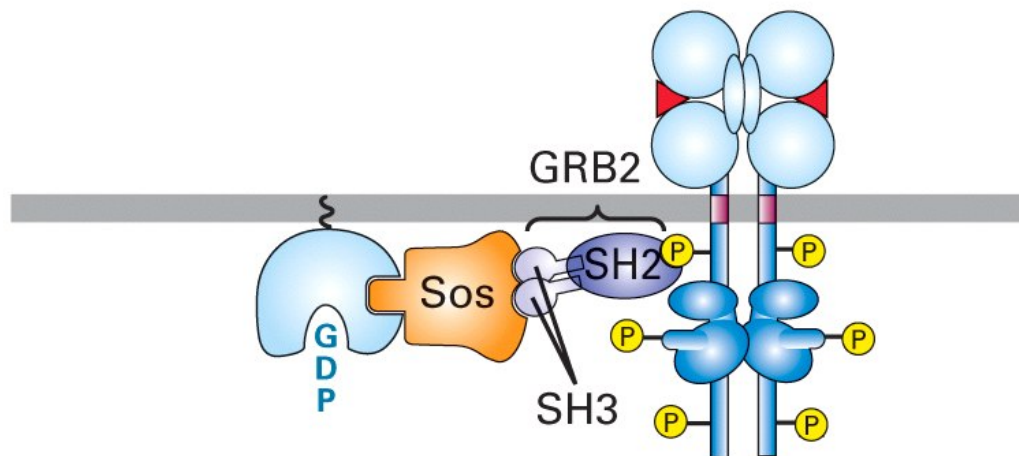
SIGNALNA POT Ras-MAPK



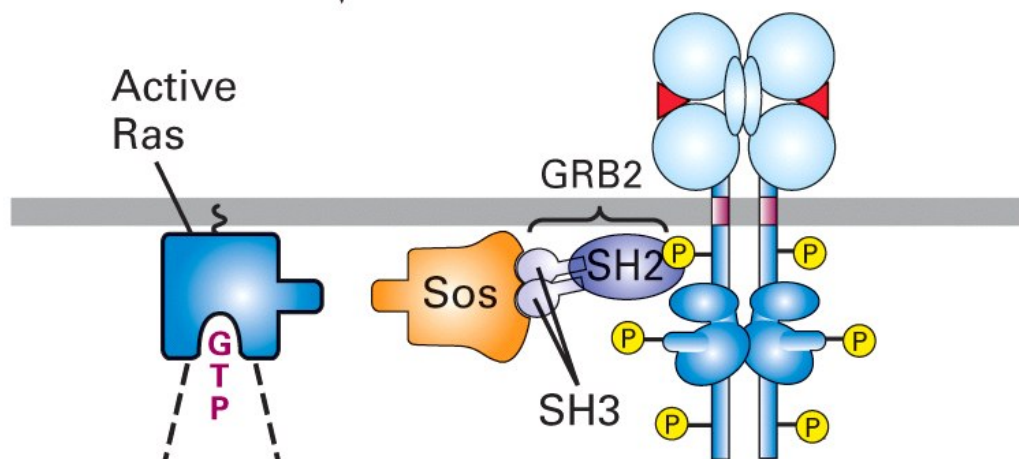
vezava
epidermalnega
rastnega faktorja

dimerizacija
receptorja

transfosforilacija



3 Sos promotes dissociation of GDP from Ras; GTP binds and active Ras dissociates from Sos



Active Ras

Signaling

vezava
adaptorskega
proteina Grb2,
proteina Sos

aktivacija proteina
Ras

aktivacija kinaze Raf

aktivacija kinaze MEK

aktivacija kinaze ERK

fosforilacija
transkripcijskih faktorjev

EGFR kot tarča protitumorske terapije

↪ **povečana ekspresija EGFR** na rakavih celicah (tudi do 2 mio/celico)



povečana aktivnost
signalne poti Ras-MAPK



hitrejša rast, invazivnost rakavih celic

↪ EGFR je primerna tarča za ciljano protitumorsko terapijo

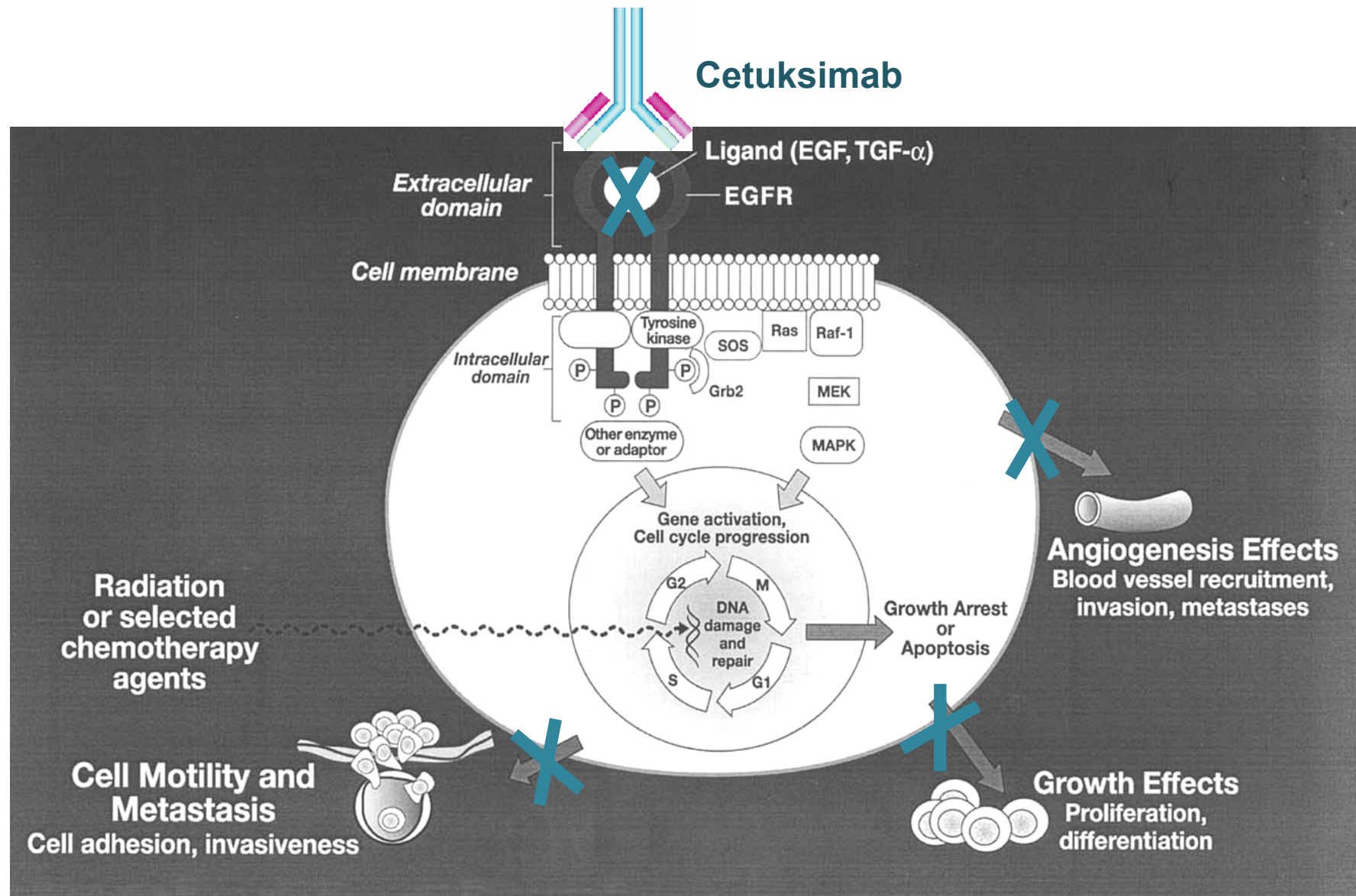
↪ dva tipa inhibitorjev delovanja EGFR:

- **monoklonska protitelesa** → vežejo se na ekstracelularno domeno

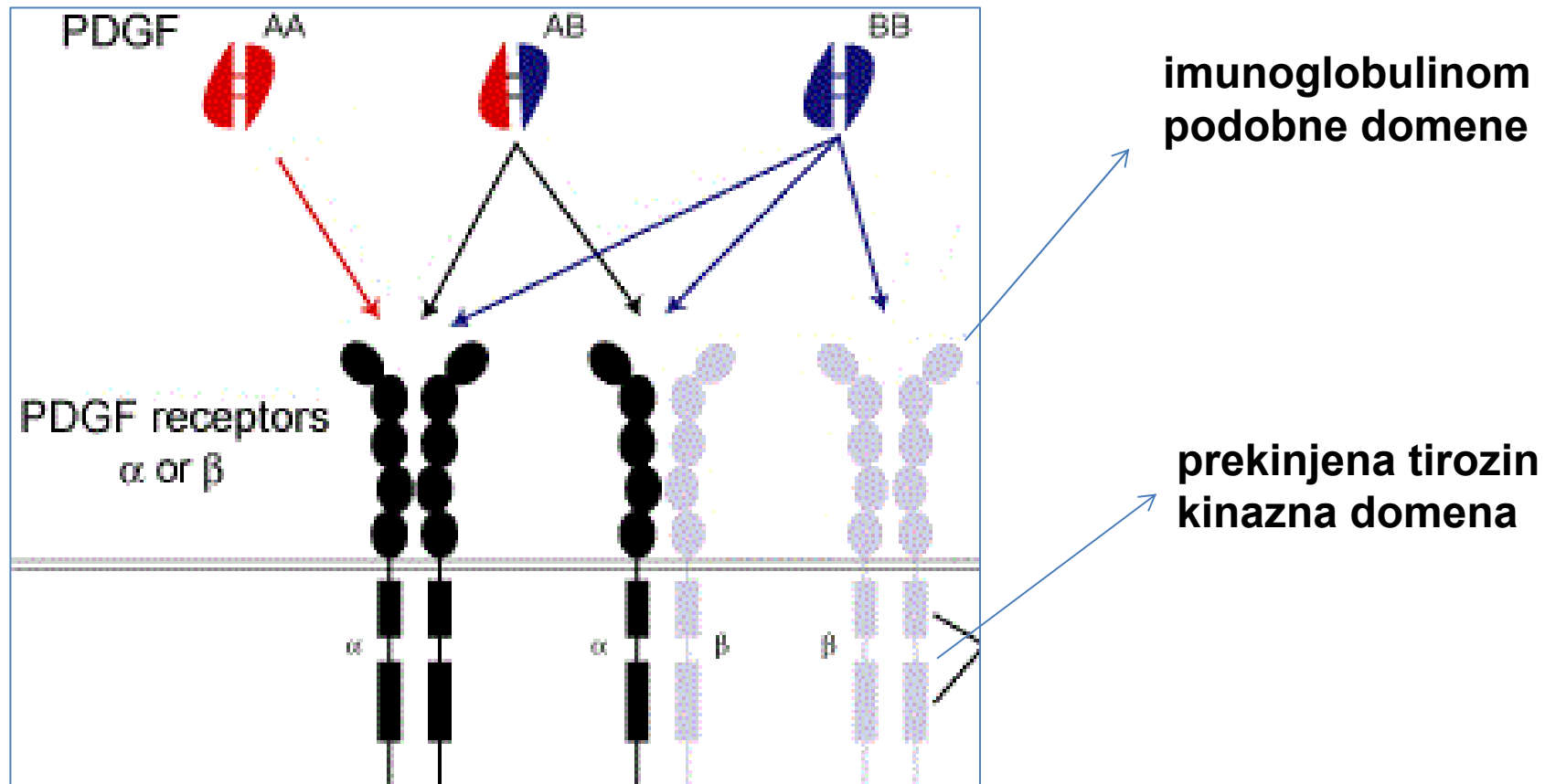
- **majhne molekule** → vežejo se na intracelularno domeno

↪ prisotne mutirane oblike EGFR (najpogostejša je mutirana oblika EGFRvIII, ki se aktivira neodvisno od vezave liganda) → **specifična tarča**

Kombinirano zdravljenje z monoklonskimi protitelesi in radiacijo/kemoterapijo



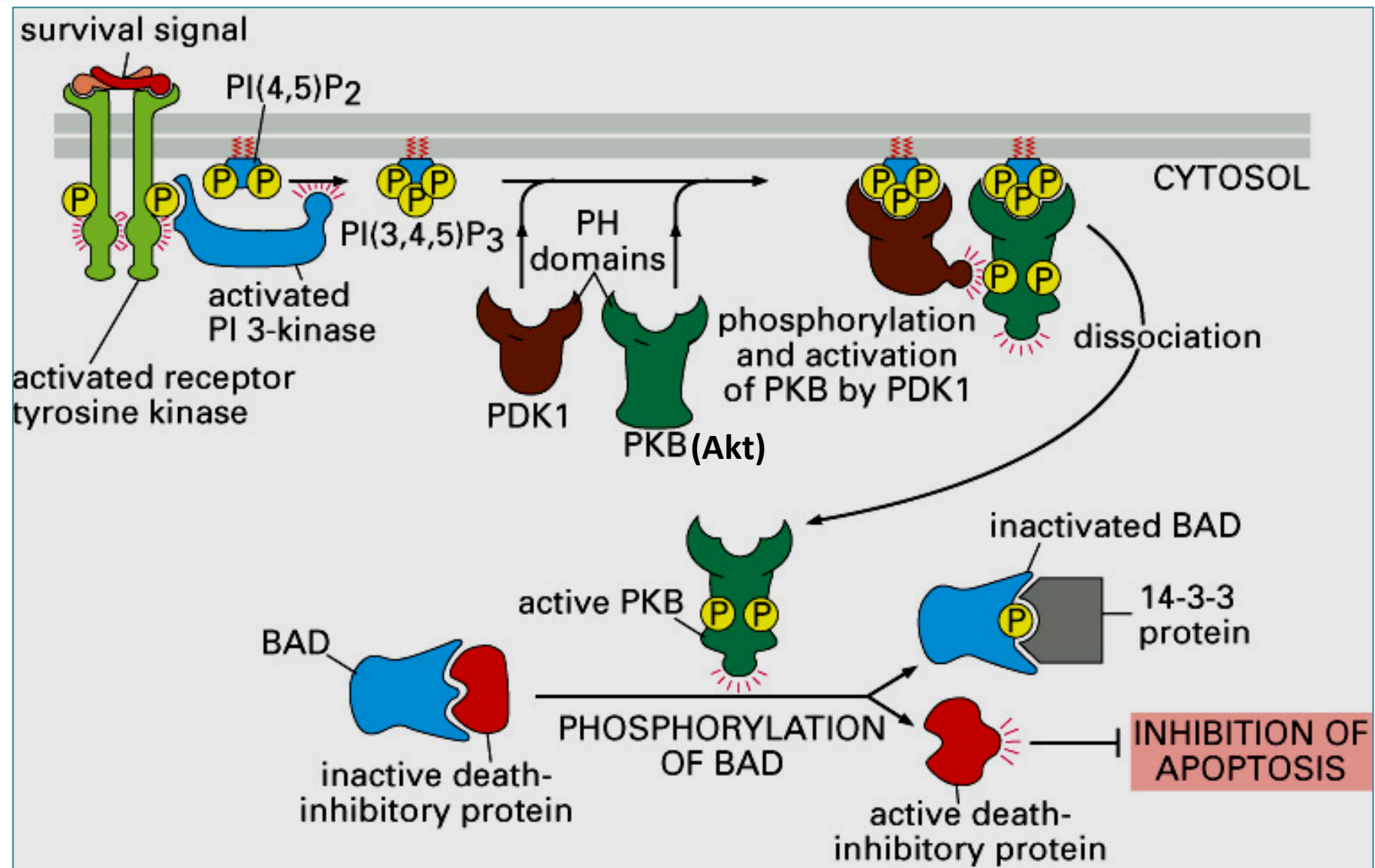
PDGF receptor



⇒ signalne poti vključene v spodbuditev celične proliferacije, migracije, diferenciacije, ...

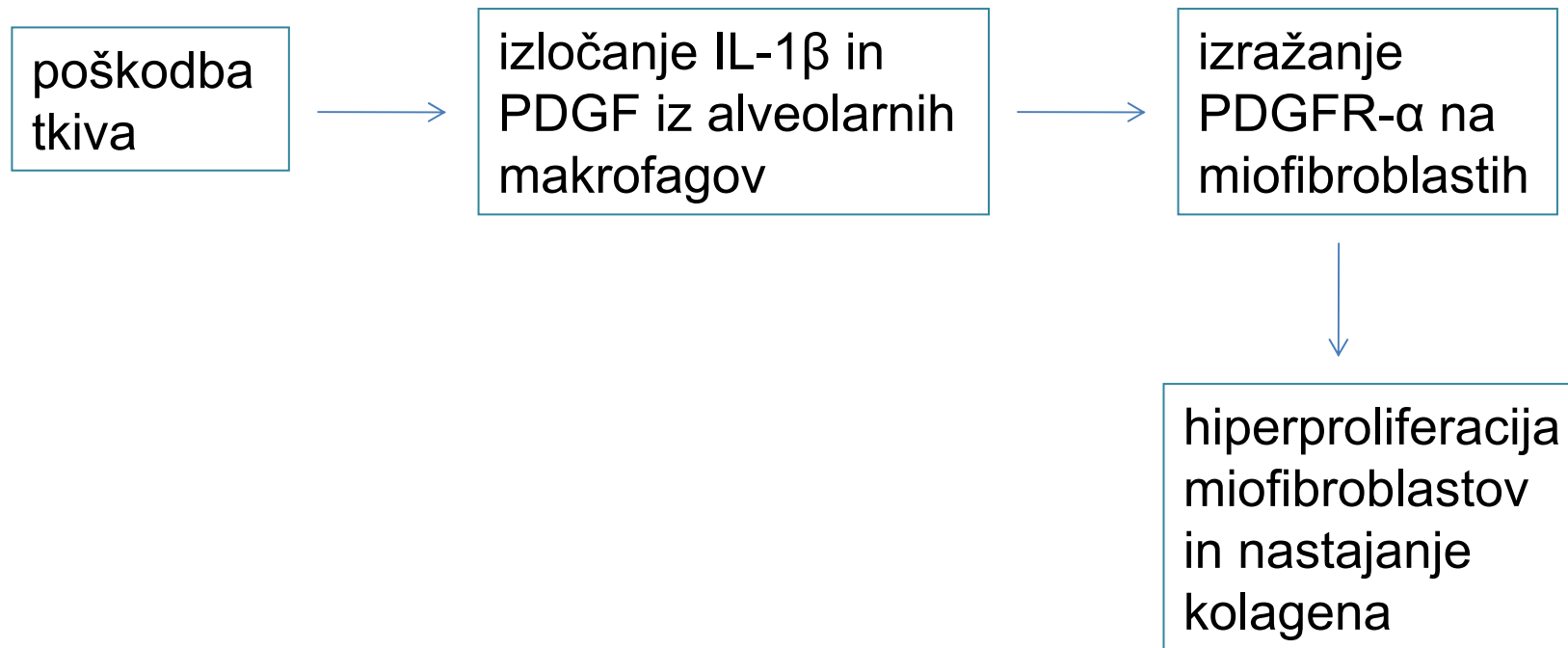
⇒ pomembna vloga PDGF pri regulaciji embrionalnega razvoja

SIGNALNA POT PI3K-Akt



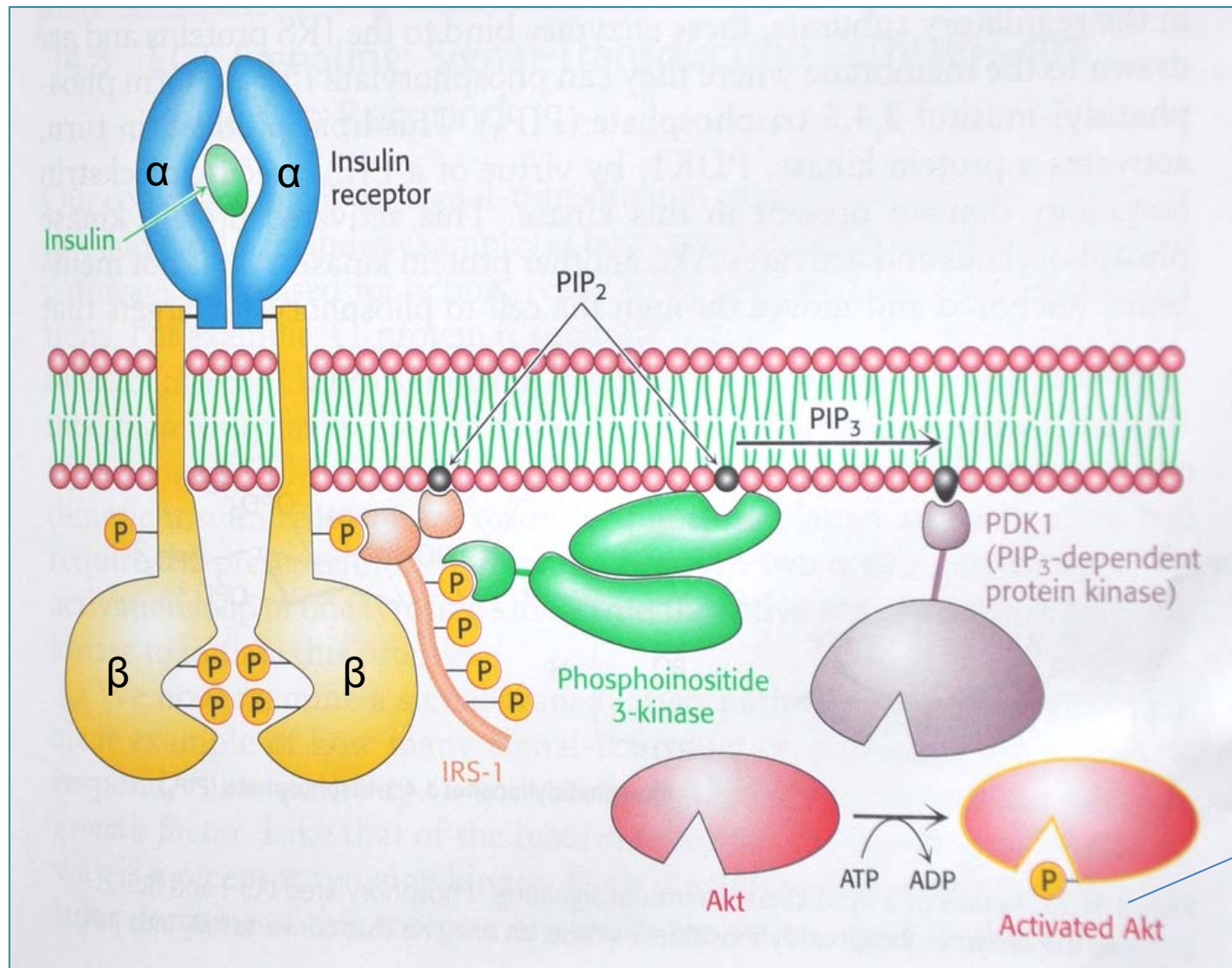
PDGFR in pljučna fibroza

- ↪ pljučna fibroza: pretirano nastajanje vezivnega tkiva v pljučih
- ↪ povečana proliferacija miofibroblastov → izločanje kolagena
- ↪ **vloga PDGF**: deluje kot **mitogen in kemoatraktant za miofibroblaste**



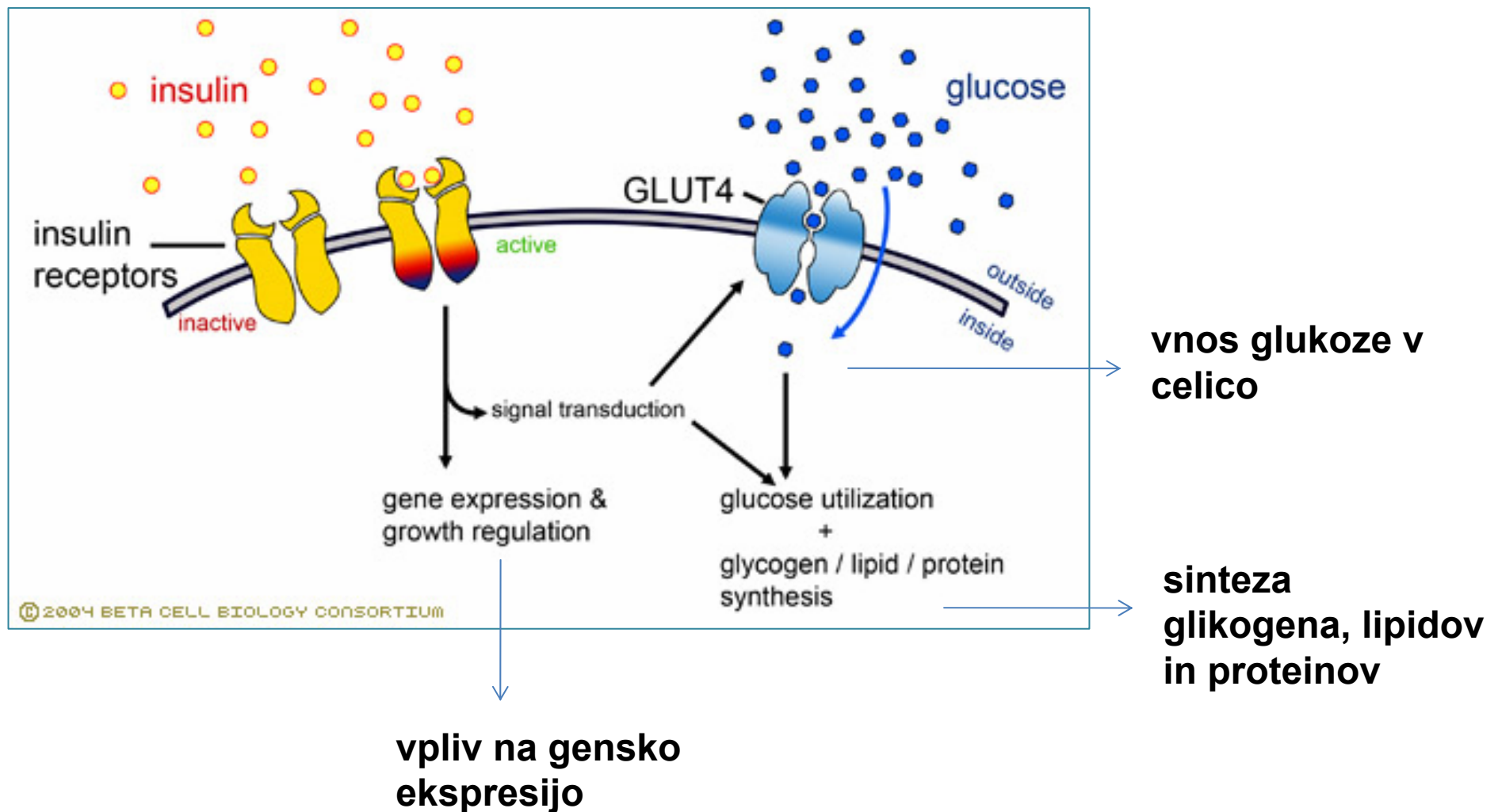
Inzulinski receptor

☞ že v neaktivni obliki je **dimer**



transport
GLUT4 do
membrane

Inzulinski receptor



⇒ Vloga inzulinskega receptorja pri diabetesu tipa 2?

GVANILIL CIKLAZNI RECEPTORJI

- ↪ ekstracelularna domena za vezavo liganda (NO, hormoni)
- ↪ transmembranska domena
- ↪ intracelularna **gvanilil ciklazna domena** s katalitično aktivnostjo



kataliza nastanka
cGMP

- ↪ funkcije: relaksacija gladkih mišic, celična rast in diferenciacija, vpliv na ionske kanalčke, ...

- ↪ dve glavni skupini receptorjev:

- **membransko vezana izoforma** (vezava natriuretičnih peptidov)
- **topna izoforma** (vezava dušikovega oksida)

Receptor za atrijski natriuretični faktor

↪ tri oblike receptorja (NPR-A, NPR-B, NPR-C)

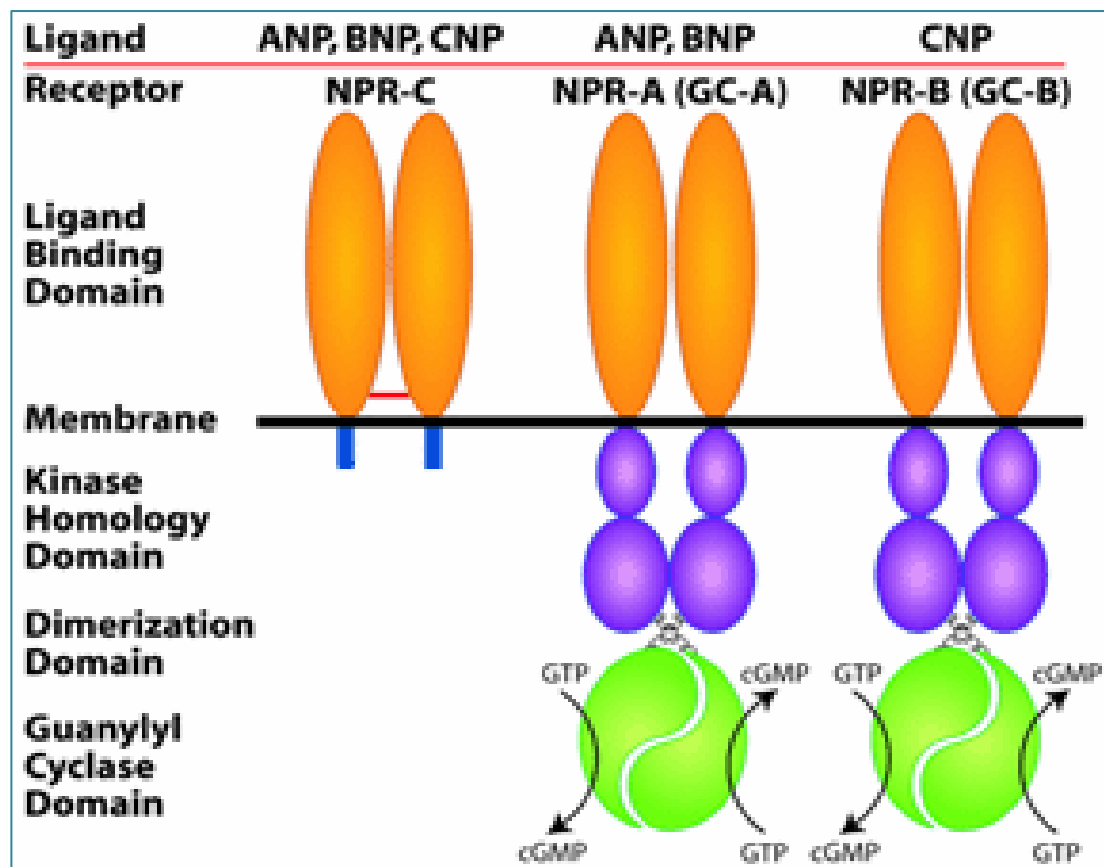
↪ **natriuretični peptidi** → družina strukturno podobnih peptidnih hormonov, ki regulirajo homeostazo soli in vode ter razširjajo krvne žile:

- ANP (atrijski natriuretični peptid)
- BNP (možganski natriuretični peptid)
- CNP (C-tip natriuretičnega peptida)

↪ receptorji so lokalizirani v tkivih kardiovaskularnega sistema, ledvicah in možganih

↪ vloga: uravnavanje krvnega pritiska, celična rast, centralni živčni sistem, preoblikovanje krvožilja, razvoj kosti, metabolizem, ...

Receptor za atrijski natriuretični faktor



povišan krvni tlak



izločanje ANP iz mišičnih celic atrijske



vezava ANP na NPR in aktivacija gvanilil ciklazne katalitične domene



nastanek cGMP in aktivacija PKG



sproščanje Na^+ in vode iz ledvic, relaksacija gladkih mišic v steni žil

Receptor za dušikov oksid

- ↪ je topna gvanilil ciklaza in je **popolnoma intracelularen receptor**
- ↪ **heterodimer**: ena α in ena hem vezavna β podenota
- ↪ vsaka podenota vsebuje C-terminalno gvanilil ciklazno katalitično domeno
- ↪ NO se veže na molekulo hema
- ↪ vloga: **širjenje žil**

