

**G-БЕЛКИ, ПОНЯТИЕ И**  
**КЛАССИФИКАЦИЯ.**  
**G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫЕ**  
**РЕЦЕПТОРЫ**

**ПОДГОТОВИЛА:**

**СТУДЕНТКА 3 КУРСА, 3 МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛТЕТА, 6**  
**ГРУППЫ**

**КАЛИНОВСКАЯ Я.Д.**

# G-БЕЛКИ. ПОНЯТИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

**G-белки (англ. G proteins)** — это семейство белков, относящихся к ГТФазам и функционирующих в качестве вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах. G-белки названы так, поскольку в своём сигнальном механизме они используют замену GDP на GTP как молекулярный функциональный «выключатель» для регулировки клеточных процессов.

***G-белки были обнаружены и исследованы Альфредом Гилманом и Мартином Родбеллом, которые получили за это открытие Нобелевскую премию по физиологии и медицине 1994 года***

# ТИПЫ G-БЕЛКОВ

G-белки делятся на две основных группы — гетеротримерные («большие») и «малые».

Гетеротримерные G-белки — это белки с четвертичной структурой, состоящие из трёх субъединиц: альфа( $\alpha$ ), бета ( $\beta$ ) и гамма ( $\gamma$ ). Малые G-белки — это белки из одной полипептидной цепи, и относятся к суперсемейству Ras малых ГТФаз. Их единственная полипептидная цепь гомологична  $\alpha$ -субъединице гетеротримерных G-белков. Обе группы G-белков участвуют во внутриклеточной сигнализации.

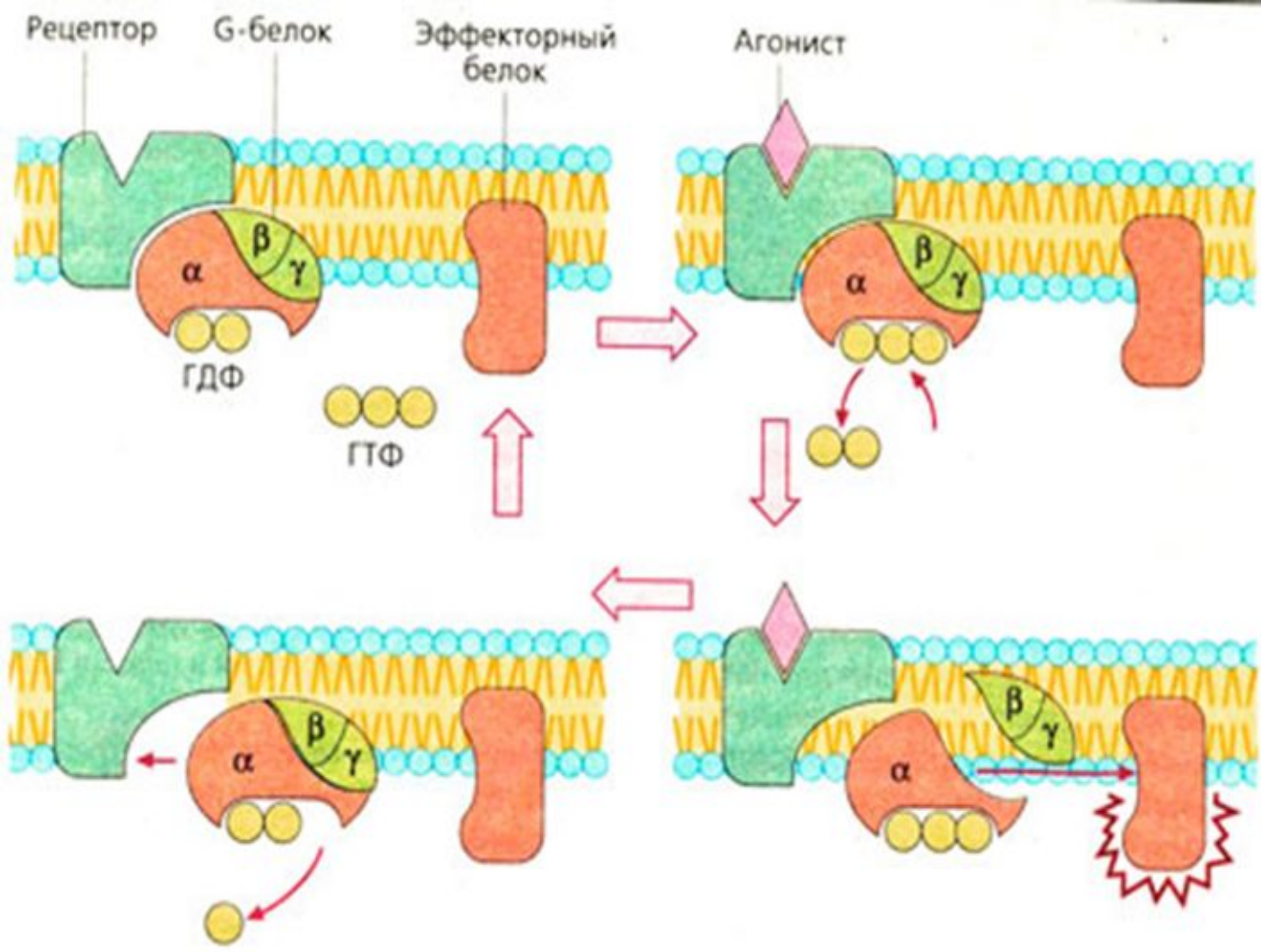
## **Гетеротримерные G-белки**

У всех гетеротримерных G-белков сходный механизм активации: они активируются при взаимодействии со специфическими рецепторами, сопряженными с G-белками, при этом обменивая ГДФ на ГТФ и распадаясь на  $\alpha$ - и  $\beta\gamma$ -субъединицы.  $\alpha$ -субъединица, связанная с ГТФ, воздействует на следующее звено в цепи передачи сигнала.  $\beta\gamma$ -субъединица также может вызывать собственные эффекты. Инактивация G-белков происходит в результате медленного гидролиза ГТФ до ГДФ  $\alpha$ -субъединицей, после чего происходит реассоциация (объединение) субъединиц.

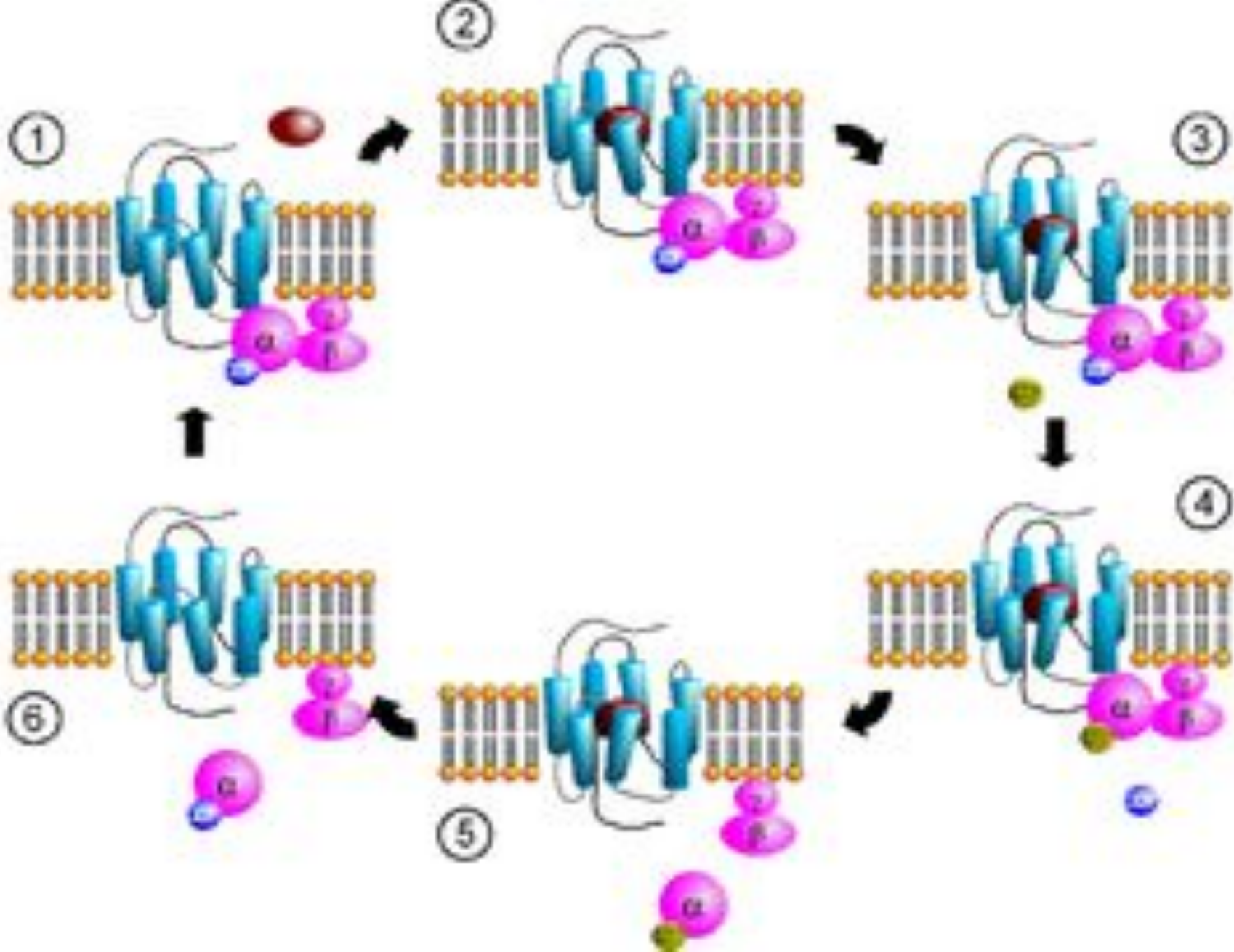
# БЕЛКИ-ПОМОЩНИКИ G-БЕЛКОВ

В работе многих G-белков участвуют вспомогательные белки. GAPs (GTPase Activating Proteins, белки-активаторы ГТФазной активности) ускоряют гидролиз ГТФ, ускоряя инактивацию G-белков. Особенно важна функция GAPs для малых G-белков, так как альфа-субъединицы гетеротримерных G-белков часто сами обладают достаточной ГТФ-азной активностью. К GAP-белкам относятся белки семейства RGS.

GEFs (Guanine nucleotide Exchange Factors, факторы обмена гуаниловых нуклеотидов), ускоряют обмен ГДФ на ГТФ и таким образом активируют G-белки. Обычно для G-белка GEF-ом служит активированный лигандом рецептор, однако в некоторых случаях белки AGS (Activator of G-protein Signaling, активаторы передачи сигнала G-белками) могут активировать G-белок независимо от воздействия на него рецептора.







Цикл активации G-белка под действием G-белок-связанного рецептора.

# G-БЕЛОК СВЯЗАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Рецепторы, сопряженные с G белком (серпетининовые рецепторы) (англ. G-protein-coupled receptors, GPCRs), также известные как семиспиральные рецепторы составляют большое семейство трансмембранных рецепторов. GPCR выполняют функцию активаторов внутриклеточных путей передачи сигнала, приводящими в итоге к клеточному ответу.

Эндогенные лиганды-агонисты, которые связываются и активируют эти рецепторы, включают гормоны, нейромедиаторы, светочувствительные вещества, пахучие вещества, феромоны и варьируются в своих размерах от небольших молекул и пептидов до белков. Нарушение работы GPCR приводит к возникновению множества различных заболеваний, а сами рецепторы являются мишенью до 40 % выпускаемых лекарств. на многочисленные схемы, было предложено разделить надсемейство на три основных класса (a, b и c).

**Рецепторы этого семейства обнаружены только в клетках эукариот: у дрожжей, растений и животных.**

(a) amines, nucleotides,  
eicosanoids, ets.



(b) peptides hormones



(c) glucoprotein hormones,  
(TSH, LH, FSH, ets)



(d)  $\text{Ca}^{2+}$ , glutamate,  
 $\text{GABA}_B$ , ets.



(e) protease activated  
receptors (PAR)





# КЛАССИФИКАЦИЯ G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Семейство GPCR подразделяют на 6 классов на основании гомологии их аминокислотных последовательностей и функционального сходства:

1. Класс А (или 1) (Родопсиноподобные рецепторы)
2. Класс В (или 2) (Рецепторы секретинного семейства)
3. Класс С (или 3) (Метаботропные глутаматные рецепторы)
4. Класс D (или 4) (Рецепторы феромонов спаривания грибков)
5. Класс E (или 5) (Рецепторы цАМФ)
6. Класс F (или 6) (Frizzled/Smoothened)

**Класс А является на сегодняшний день самым большим, поэтому далее поделен на 19 подклассов (A1-A19). На его долю приходится около 85 % генов ПЗСК. По предположениям более половины рецепторов из данного класса кодируют обонятельные рецепторы, тогда как остальные 15 % — кодируют рецепторы эндогенных соединений.**

**Человеческий геном кодирует порядка 350 рецепторов, связанных с G-белками, которые связывают гормоны, факторы роста и другие эндогенные лиганды. Функция около 150 рецепторов, обнаруженных в геноме человека, остаётся невыясненной.**

# СТРУКТУРА РЕЦЕПТОРА G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Внеклеточная часть состоит из петель, в которых среди прочих остатков содержатся два высококонсервативных остатка цистеина, образующих дисульфидную связь, что стабилизирует структуру рецептора.

Ранние структурные модели GPCR были основаны на их некоторой схожести с бактериородопсином, для которого структура была определена как методом электронной дифракции так и рентгеноструктурным анализом .

# СТРУКТУРА РЕЦЕПТОРА G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

В 2000 году была получена структура первого GPCR млекопитающих — бычьего родопсина (1F88). Оказалось, что хотя основная черта — семь трансмембранных спиралей — сохранена, относительное их расположение заметно отличается от такового в бактериородопсине.

В 2007 году впервые была получена структура GPCR человека —  $\beta$ 2-адренэргического рецептора (2R4R, 2R4S) (2RH1). Структура этого рецептора оказалась весьма сходной со структурой зрительного родопсина быка по взаимному расположению спиралей. Однако конформация второй внеклеточной петли в этих структурах различается коренным образом. А поскольку эта петля является «крышкой», закрывающей сверху сайт связывания лиганда, то различия в её конформации подчеркивают трудности построения моделей рецепторов, связанных с G-белками, основываясь лишь на структуре зрительного родопсина.

**В 2008 году была получена структура опсина, очищенного от родопсина, с разрешением 2,5 ангстрема.**

# АКТИЦВАЦІЯ G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

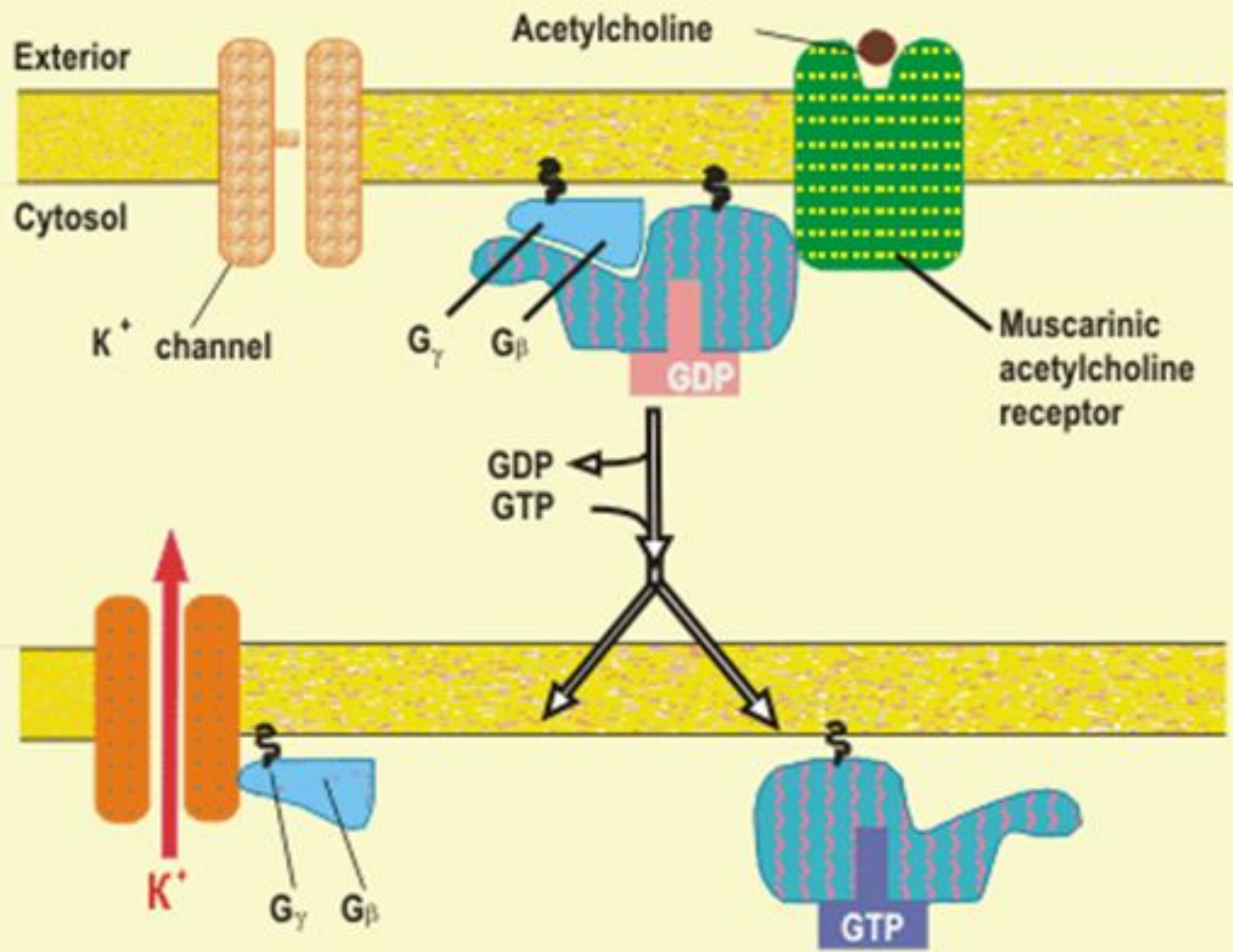
C-концевой участок рецептора локализован на цитоплазматической стороне плазматической мембраны и содержит высококонсервативные цистеиновые остатки, характерные для всего семейства G-белок связывающих рецепторов. В неактивном состоянии G белки обычно находятся вблизи рецептора. Фактически они представляют собой комплекс, сформированный из 3-х различных субъединиц, названных: Альфа, Бетта и Гамма.

# АКТИЦВАЦИЯ G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

До активации все три субъединицы связаны вместе. Когда рецептор активируется присоединением лиганда, на  $\alpha$ -субъединице происходит обмен GDP на GTP (откуда и термин G белок). Два состояния G белка (on или off) определяются гуаниновым нуклеотидом, который он в данный момент связывает. Неактивный G белок связывает GDP, активный связывает GTP. Будучи в активном состоянии, G белок передает сигналы далее в клетку. Однако G белок остается в активном состоянии только в течение короткого периода времени (секунды или меньше), после чего он дефосфорилируется его собственной GTP-азой. Этот гидролиз представляет механизм отрицательной обратной связи, который обеспечивает кратковременность нахождения G белка в активном состоянии.

**В последние годы выяснены механизмы участия  $\beta$ -гамма субъединицы G белка в регуляции активности  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  каналов.**





# РЕГУЛЯЦИЯ G-БЕЛОК-ЗАВИСИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Рецепторы, связанные с G-белками теряют чувствительность после длительной экспозиции со своими лигандами. Различают две формы потери чувствительности (десенситизации): 1) гомологичную, при которой сокращается число активированных рецепторов; и 2) гетерологическую, при которой активированный рецептор вызывает сокращение числа рецепторов других типов. Ключевой реакцией подобного сокращения числа рецепторов является фосфорилирование внутриклеточного (или, что то же, цитоплазматического) домена рецептора протеинкиназами.

# РЕГУЛЯЦИЯ G-БЕЛОК-ЗАВИСИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Фосфорилирование цАМФ-зависимыми протеинкиназами цАМФ-зависимые киназы (протеинкиназа А) активируются цепью сигналов с G-белка (который был активирован рецептором) посредством аденилатциклазы и цАМФ. По механизму обратной связи эти активированные киназы фосфорилируют рецептор. Чем дольше рецептор остаётся активным, тем больше киназ активируется, тем больше рецепторов фосфорилируется.

# РЕГУЛЯЦИЯ G-БЕЛОК-ЗАВИСИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Фосфорилирование GRK-киназами.

Киназы рецепторов, связанных с G-белками (GRK-киназы) — это протеинкиназы, фосфорилирующие лишь активные рецепторы, связанные с G-белками.

Фосфорилирование рецептора может иметь такие последствия:

1. Транслокация: Рецептор, заодно с частью окружающей его мембраны, захватывается внутрь клетки, где дефосфорилируется при кислых значениях внутри везикул среды и возвращается обратно. Этот механизм используется для регуляции при долговременном воздействии, например, гормонов, позволяя возвращение чувствительности (ресенситизацию) после её потери. Иначе, рецептор может претерпеть лизосомальное расщепление или остаться интернализированным.
2. Связывание аррестина: Фосфорилированный рецептор может связаться с молекулами аррестина, которые не допустят его связывания с G-белками (и активации их), эффективно выключая рецептор на короткое время. Этот механизм используется, например, в родопсине клеток сетчатки для компенсации воздействия яркого света.

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Рецепторы, связанные с G-белками вовлечены в широкий круг физиологических процессов. Вот некоторые примеры:

1. зрение: опсины используют реакцию фотоизомеризации для превращения электромагнитного излучения в клеточные сигналы. Родопсин, например, использует превращение 11-цис-ретинала в полностью-транс-ретиனால் для этой цели;
2. обоняние: рецепторы обонятельного эпителия связывают пахучие вещества (обонятельные рецепторы) и феромоны (вомероназальные рецепторы);
3. регуляция поведения и настроения: рецепторы в мозге млекопитающих связывают несколько различных нейромедиаторов, включая серотонин, дофамин, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и глутамат;



# ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

4. регуляция активности иммунной системы и воспаления: хемокиновые рецепторы связывают лиганды, которые осуществляют межклеточную коммуникацию в иммунной системе; рецепторы, такие как гистаминовый рецептор, связывают медиаторы воспаления и вовлекают определенные типы клеток в воспалительный процесс;
5. функционирование вегетативной нервной системы: как симпатическая, так и парасимпатическая нервная система регулируются посредством рецепторов, связанных с G-белками, ответственных за многие автоматические функции организма, такие как поддержание кровяного давления, частоты сердечных сокращений и пищеварительных процессов.

# ПРИМЕРЫ G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

## 1.Карта белка рецептора мускаринового

Ацетилхолиновый мускариновый рецептор относится к классу серпентиновых рецепторов , осуществляющих передачу сигнала через гетеротримерные G- белки .

Семейство мускариновых рецепторов впервые было обнаружено благодаря их способности связывать алкалоид мускарин . Мускариновые рецепторы были изначально разделены фармакологически на M1 и M2 типы, на основании различия в их чувствительности к пирензепину , оказавшемуся селективным антагонистом M1 рецептора. Показано, что стимуляция M1 рецептора активирует фосфолипазу C ( PLC ), приводя к высвобождению вторичного мессенджера инозитол 3-фосфата и последующей мобилизации внутриклеточного кальция .

# ПРИМЕРЫ G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Показано также, что ингибирование M2 рецептора подавляет активность аденилатциклазы, приводя к уменьшению внутриклеточного уровня cAMP. Мускариновые рецепторы можно разбить на подтипы в соответствии с их способностью мобилизовать внутриклеточный кальций (m1, m3, m5) или ингибировать аденилатциклазу (m2, m). Подтипы m1, m3 и m5 рецептора активируют фосфолипазы A2, C и D, тирозинкиназу и вход кальция. Подтипы M2, M также увеличивают активность фосфолипазы A2. В передаче сигнала с b-адренергического рецептора G белки.

# ПРИМЕРЫ G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

## **2.Карта белка рецептора адренергического бета**

При молекулярном клонировании гена и кДНК бета-адренаргического рецептора млекопитающих выявились неожиданные особенности. Во-первых, оказалось, что в данном гене нет интронов и, следовательно, вместе с генами гистонов и интерферона он составляет единственную группу генов млекопитающих, лишенных этих структур. Во-вторых, удалось установить, что бета-адренергический рецептор имеет близкую гомологию с родопсином (по крайней мере в трех пептидных участках) - белком, инициирующим зрительную реакцию на свет.

Действуя как лиганд, адреналин связывается с рецепторами, экспонированными на поверхности разнообразных типов клеток повсюду в организме. Эти рецепторы называются  $\beta$ -адренергическими и являются серпентиновыми. Адреналин не проникает в клетку. Активность серпентиновых рецепторов не зависит от димеризации рецепторов.

# ПРИМЕРЫ G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

## 3.Рецепторы, связывающие G-белки: гликозилирование

Следует отметить, что NH<sub>2</sub> концевой участок рецепторов, связывающих G-белки, находится на экстраклеточной стороне мембраны и содержит потенциальные места гликозилирования. Существенная роль гликолизирования в связывании лиганда была показана посредством мутационного анализа мускариновых рецепторов .



# РЕЦЕПТОРЫ ГОРМОНОВ СОПРЯЖЕННЫЕ С G-БЕЛКАМИ

Многие гормоны активируют рецепторы, которые регулируют активность белков клеток-мишеней (например, ферментов или белков ионных каналов) не напрямую, а объединяясь с группами белков клеточных мембран, называемыми гетеротримерными ГТФ-связанными белками (G-белками). Известно более 1000 G-белок-сопряженных рецепторов, все они имеют 7-трансмембранных сегментов, образующих петли внутри и снаружи мембраны клетки. Некоторые части рецептора, выступающие в цитоплазму клетки (главным образом расположенный в цитоплазме клеточный хвост рецептора), объединены с G-белками, включающими три части (отсюда — тримерные):  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -субъединицы.

# РЕЦЕПТОРЫ ГОРМОНОВ СОПРЯЖЕННЫЕ С G-БЕЛКАМИ

Когда лиганд (гормон) взаимодействует с внеклеточной частью рецептора, в нем происходят конформационные изменения, активирующие G-белок и индуцирующие внутриклеточные сигналы, которые либо 1) открывают или закрывают ионные каналы мембраны, либо 2) изменяют активность ферментов в цитоплазме клетки.

Трехкомпонентные G-белки получили свое название благодаря своей способности связываться с гуанозиновыми нуклеотидами.

**Таким образом, в зависимости от взаимодействия рецептора гормона с тормозящим или активирующим G-белком гормон может либо увеличивать, либо снижать активность ферментов в клетке. Эта комплексная система мембран клеток и G-белков потенциально обеспечивает многообразие ответов различных тканей-мишеней организма на действие различных гормонов.**

**Спасибо за внимание!!!**



