



Рецепторная функция биологических мембран.

- Одно из условий существования живых организмов – согласованное протекание всех химических и физических процессов в клетке.
- В процессе эволюции происходили отбор и закрепление тех регуляторных механизмов, которые **наиболее эффективно** обеспечивали согласованность физико-химических процессов в биологических системах.
- У многоклеточных организмов для поддержания целостности организма, координации активности тканей и осуществления гибкой регуляции физиологических функций клеток в процессе эволюции выработался сложный механизм межклеточных взаимодействий, который реализуется с помощью **сигнальных молекул**.

Пути регуляции функций клетки:

1. Изменение активности ферментов
2. Изменение компартментализации веществ.
3. Топодинамическая регуляция.
4. Химическая модификация белков.
5. Экспрессия генома.
6. Активация вторичных посредников.

1. *Первый путь регуляции* клеточных функций обусловлен изменением активности ферментов.

2. Роль компартментализации (пространственного разделения) метаболических процессов в клетках эукариот очень велика. Локализация специфических метаболических процессов в цитозоле или в клеточных органоидах облегчает независимую регуляцию этих процессов и позволяет осуществить наиболее тонкую регуляцию метаболизма. Поскольку ферменты и субстраты зачастую разделены мембраной, изменение ее проницаемости для субстратов, несомненно, скажется на ходе ферментативных реакций.

3. В связи с тем, что многие ферменты клетки встроены в цитоплазматические мембраны, существует **третий путь регуляции** клеточной активности — так называемая **топодинамическая регуляция**, основанная на динамической неоднородности распределения белков в мембране, их способности образовывать ассоциации. Объединение ферментов, катализирующих многоступенчатую последовательность метаболических реакций в макромолекулярный комплекс, позволяет координировать их работу и обеспечивает перемещение интермедиатов по метаболическому пути.

4. Четвертым способом регуляции клеточной активности является химическая модификация ферментов и других белков. В зависимости от того, какая химическая группа присоединяется к белку, различают ацетилирование (введение остатка уксусной кислоты $\text{CH}_3\text{CO}-$), аденилирование, гидроксилирование, метилирование, фосфорилирование и др.

Присоединение химической группы изменяет функциональную активность или свойства белка, например устойчивость к протеолизу. Некоторые модификации белка (гидроксилирование, метилирование) сохраняются в течение всей его жизни, другие – в течение нескольких часов, суток (ацетилирование, аденилирование), минут (фосфорилирование). Наиболее хорошо изучено **фосфорилирование** белков, которое представляет собой присоединение к белку фосфатной группы.

Ферменты, отвечающие за присоединение фосфатных групп к белковым молекулам, называют **протеинкиназами**. Источником фосфатной группы служит АТФ. Обратную реакцию (дефосфорилирование) осуществляют **протеинфосфатазы**.

5. В качестве **пятого способа** регуляции клеточной активности следует назвать **экспрессию генома**. Регуляция количества белка в клетке осуществляется посредством индукции и репрессии его синтеза, т.е. в результате изменения скорости транскрипции соответствующего гена. У многоклеточных эукариот роль индукторов выполняют специфические регуляторы, например тиреоидные и стероидные гормоны.

6. Шестым способом регуляции активности клеток является система, связанная с так называемыми **вторичными посредниками** (*медиаторами, мессенджерами*).

Вследствие взаимодействия **сигнальной молекулы** с рецептором мембраны внутри клетки вырабатываются так называемые **вторичные посредники**, которые запускают каскадный механизм, приводящий в конечном итоге к изменению активности клетки.

Виды сигнальных молекул:

- **Небольшие липофильные молекулы**, которые диффундируют через мембрану и связываются с внутриклеточными рецепторами.
- **Липофильные молекулы**, которые взаимодействуют с рецепторами клеточной мембраны.
- **Гидрофильные молекулы**, которые взаимодействуют с рецепторами клеточной мембраны (*гидрофильные гормоны, факторы роста, цитокины, нейротрансмиттеры*).

К *первой группе* относятся *стероидные гормоны*, вырабатываемые половыми железами и корой надпочечников.

Рецепторы *стероидных гормонов* обладают высокой избирательностью к лиганду. Они представлены крупными белками (50–120 кДа), в отсутствие гормона расположенными в цитоплазме или ядре и включающими ряд доменов, которые выполняют определенные функции.

Ко второй группе сигнальных молекул относятся производные арахидоновой кислоты – **эйкозаноиды** (окисленные производные полиненасыщенных жирных кислот, от греческого слова *eikosi* – 20).

Их представителями являются *простагландины, лейкотриены, простациклины и тромбоксаны*. Эйкозаноиды образуются практически во всех клетках, их биосинтез инициируется фосфолипазой А₂. Эйкозаноиды регулируют многие физиологические процессы: стимуляцию сокращения гладкомышечных клеток, болевые и воспалительные реакции, секрецию желудочного сока, агрегацию тромбоцитов и др. Наиболее хорошо из этой группы сигнальных молекул изучены простагландины.

Третью группу сигнальных молекул составляют **гидрофильные гормоны, факторы роста, лимфокины (цитокины).**

Гормоны вырабатываются специализированными эндокринными железами или клетками, транспортируются к клеткам-мишеням посредством кровотока. Иногда факторы роста и цитокины объединяют в группу гистогормонов.

Общим для них является следующее:

- вырабатываются обычными неэндокринными клетками;
- распространяются путем диффузии в межклеточное пространство;
- оказывают паракринное или аутокринное действие.

Факторы роста представляют собой белки, которые стимулируют (ингибируют) деление и развитие определенных клеток.

Примеры факторов роста:

- эпидермальный фактор роста;
- фактор роста нейронов;
- фактор роста фибробластов
(клетки соединительной ткани организма, синтезирующие внеклеточный матрикс) и др.

Цитокины участвуют в воспалительных, иммунных и других защитных реакциях организма. В связи с этим они вырабатываются клетками иммунной системы.

Примерами цитокинов могут служить *интерлейкины* и *интерфероны*.

Системы регуляции клеточной активности, обусловленной вторичными посредниками.

Выделяют **4 типа сигнализации** действия сигнальных молекул :

- **Эндокринная сигнализация** предполагает, что сигнальные молекулы, чаще всего гормоны, образуются в клетках (эндокринные железы), находящихся на значительном расстоянии от клеток-мишеней, к которым доставляются, как правило, с током крови.

- При **паракринной регуляции** сигнальные молекулы, выделяемые секреторной клеткой, действуют на близлежащие клетки-мишени. Синаптическая передача, характерная только для нервной системы, в настоящем пособии рассматриваться не будет.
- При **аутокринной сигнализации** сигнальная молекула, продуцируемая данной клеткой, оказывает воздействие на эту же самую клетку. Этим путем действуют многие факторы роста.

● **Межклеточная коммуникация** посредством внеклеточных сигнальных молекул включает несколько **основных этапов**:

1. Биосинтез сигнальных молекул
2. Секреция сигнальных молекул
3. Транспорт сигнальных молекул к клеткам-мишеням
4. Восприятие сигнала специфическим рецептором.
5. Изменение клеточного метаболизма или экспрессии генов, запускаемое лиганд*-рецепторным комплексом
6. Устранение действия сигнального механизма и прекращение клеточного ответа на сигнал.

* — Под лигандом здесь понимается сигнальная молекула.

Механизм передачи сигнала с участием вторичных посредников



Клеточный рецептор — молекула на поверхности клетки, клеточных органелл или растворенная в цитоплазме, специфически реагирующая изменением своей пространственной конфигурации на присоединение к ней молекулы определенного химического вещества, передающего внешний регуляторный сигнал и, в свою очередь, передающая этот сигнал внутрь клетки или клеточной органеллы, нередко при помощи так называемых **вторичных посредников** или трансмембранных ионных токов.

Характеристики рецепторов:

1. Селективность
2. Насыщаемость
3. Сродство к лиганду.
4. Тканевая специфичность
5. Обратимость действия

1. **Селективность.** Это свойство основано на строгой структурной специфичности. Данный лиганд должен быть либо единственным веществом, связывающимся с рецептором, либо эффективно конкурировать с другими за места связывания.
2. **Насыщаемость.** Число мест связывания должно быть конечным
3. **Сродство к лиганду.** Насыщение происходит при физиологических концентрациях **агониста**.
 - *Агент, который переводит рецептор в активное состояние, называется **агонистом**.*
 - *В неактивное состояние рецептор переводит **антагонист**.*

4. Тканевая специфичность Связывание агониста происходит в той ткани, где наблюдается его биологическое действие.

5. Обратимость действия. Блокада связывания агониста с рецептором должна приводить к обратимости биологического эффекта.

- **Классификация основанная на механизме передачи внеклеточного сигнала. Согласно этому подходу, выделяют 4 типа рецепторов:**

1. *Рецепторы-каналы.* Связывание с лигандом приводит к изменению конформации рецептора, что позволяет определенным ионам проходить через канал. Результатом активации таких рецепторов является изменение мембранного потенциала или внутриклеточного уровня вторичного посредника.

Примеры: ионные каналы и никотиновый ацетилхолиновый рецептор в нервно-мышечном соединении; Ca^{2+} -каналы саркоплазматического ретикулума.

2. Рецепторы, сопряженные с G-белками. В результате связывания лиганда с рецептором активируется G-белок, который стимулирует или ингибирует ферменты, производящие вторичные посредники.

Примеры: холинергические, адренергические и др.

3. Каталитические рецепторы, проявляющие ферментативную активность. Этот класс рецепторов включает несколько **подтипов**:

- рецепторы, проявляющие гуанилатциклазную активность;
- рецепторы, проявляющие фосфатазную активность;
- рецепторы, проявляющие тирозинкиназную активность.

К последней подгруппе принадлежат рецепторы инсулина, многих ростовых факторов.

● 4. **Рецепторы, не проявляющие каталитической активности, но сопряженные с тирозинкиназой.**

Связывание с лигандом приводит к димеризации мономерных рецепторов, которые активируют тирозинкиназу.

Примеры: рецепторы цитокинов, интерферонов, некоторых ростовых факторов.

Другая классификация клеточных рецепторов:

1. Механорецепторы (*рассматриваются позже*)
2. Терморецепторы (*вообще не рассматриваются*)
3. **Хеморецепторы**
 - а) **ионотропные**
 - б) **метаботропные** →

Хеморецепторы:

1. Рецептор-канал (**рис.б**);
2. Рецептор сопряженный с G-белком (**рис.а**);
3. Рецептор проявляющий ферментативную активность (**рис. г-ж**);
4. Рецептор сопряженный с тирозинкиназой (но не проявляющий ферментативной активности) (**рис. в**)

1. Строение и механизм действия рецепторов-каналов.

Рецепторы-каналы - **никотиновые ацетилхолиновые рецепторы**, находящиеся на постсинаптической мембране нервно-мышечного соединения. Никотиновый ацетилхолиновый рецептор представляет собой гликопротеин, состоящий из **5 субъединиц (2α , β , γ , δ)**, которые кодируются 4 разными генами. Он имеет 2 участка для связывания ацетилхолина. Связывание **2 молекул ацетилхолина** с рецептором вызывает его конформационные изменения, что приводит к открыванию канала.

Время открытого состояния канала составляет примерно **1 мсек**.

б) Регулируемые ионные каналы (ацетилхолин)

