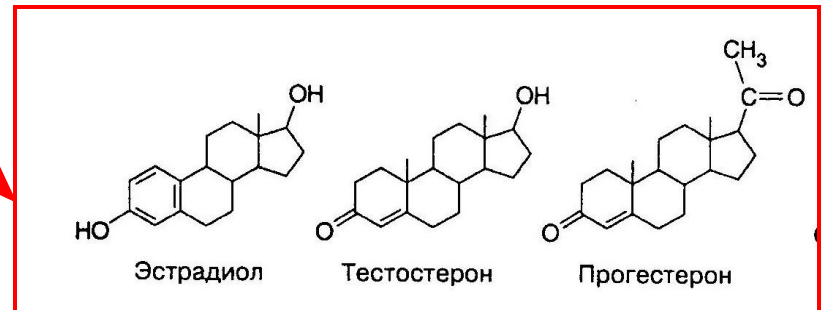


МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ (ПЕРВИЧНЫЕ ПОСРЕДНИКИ)

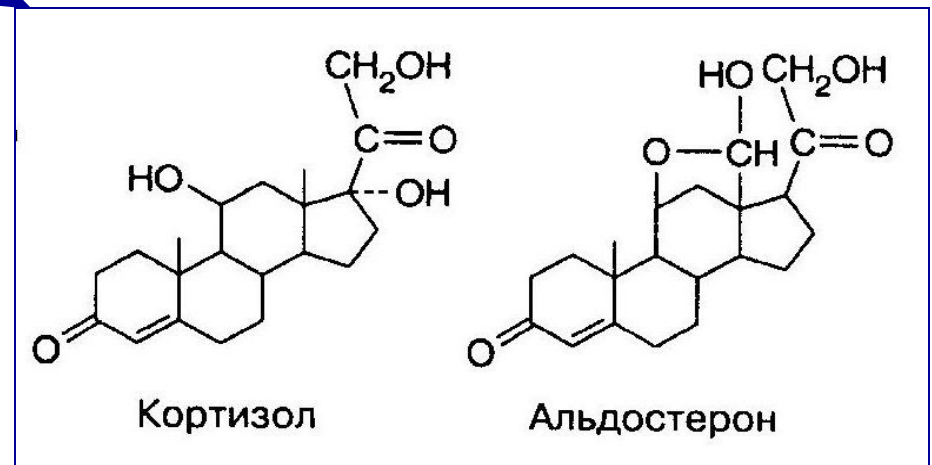
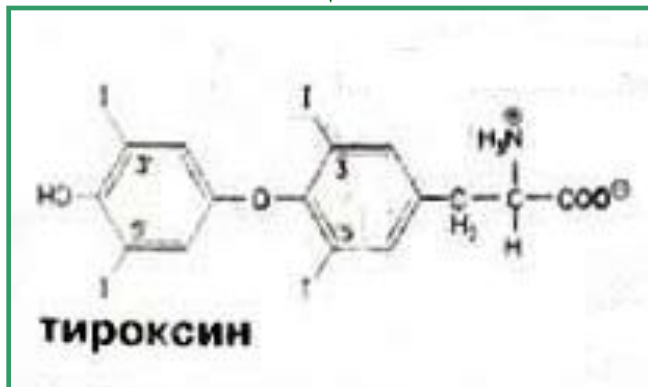
- 1** **НЕБОЛЬШИЕ
ЛИПОФИЛЬНЫЕ
МОЛЕКУЛЫ** **ДИФФУНДИРУЮТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ
И СВЯЗЫВАЮТСЯ С
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ
РЕЦЕПТОРАМИ**
- 2** **ЛИПОФИЛЬНЫЕ
МОЛЕКУЛЫ** **ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С
МЕМБРАННЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ**
- 3** **ГИДРОФИЛЬНЫЕ
МОЛЕКУЛЫ** **ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С
МЕМБРАННЫМИ
РЕЦЕПТОРАМИ**

1. НЕБОЛЬШИЕ ЛИПОФИЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

□ Стероидные гормоны, вырабатываемые половыми железами и корой надпочечников



□ Тиреоидные гормоны



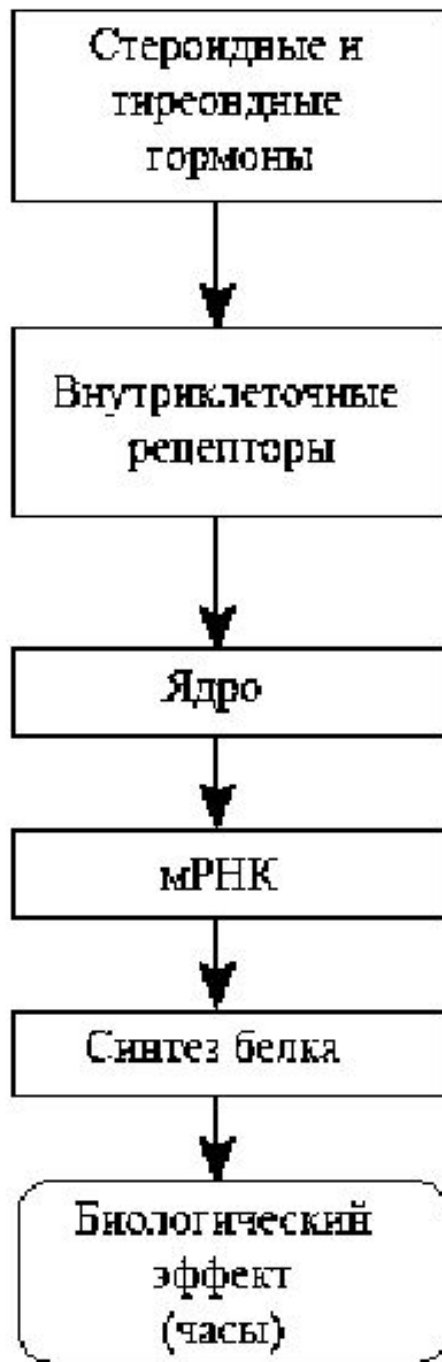
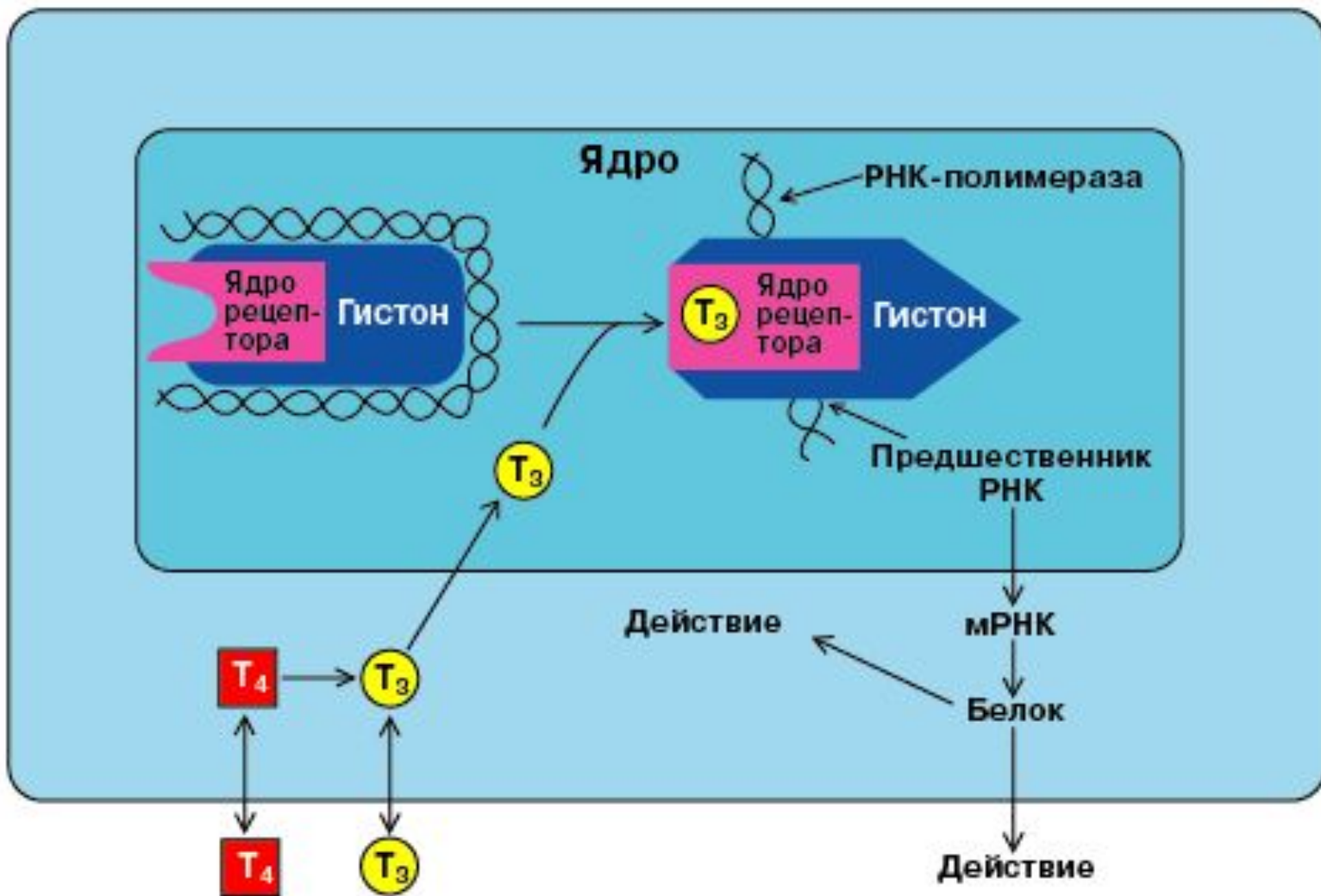


СХЕМА ДЕЙСТВИЯ СТЕРОИДНЫХ И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

внутриклеточные рецепторы имеют

□ Гормон-связывающий домен

□ ДНК-связывающий домен



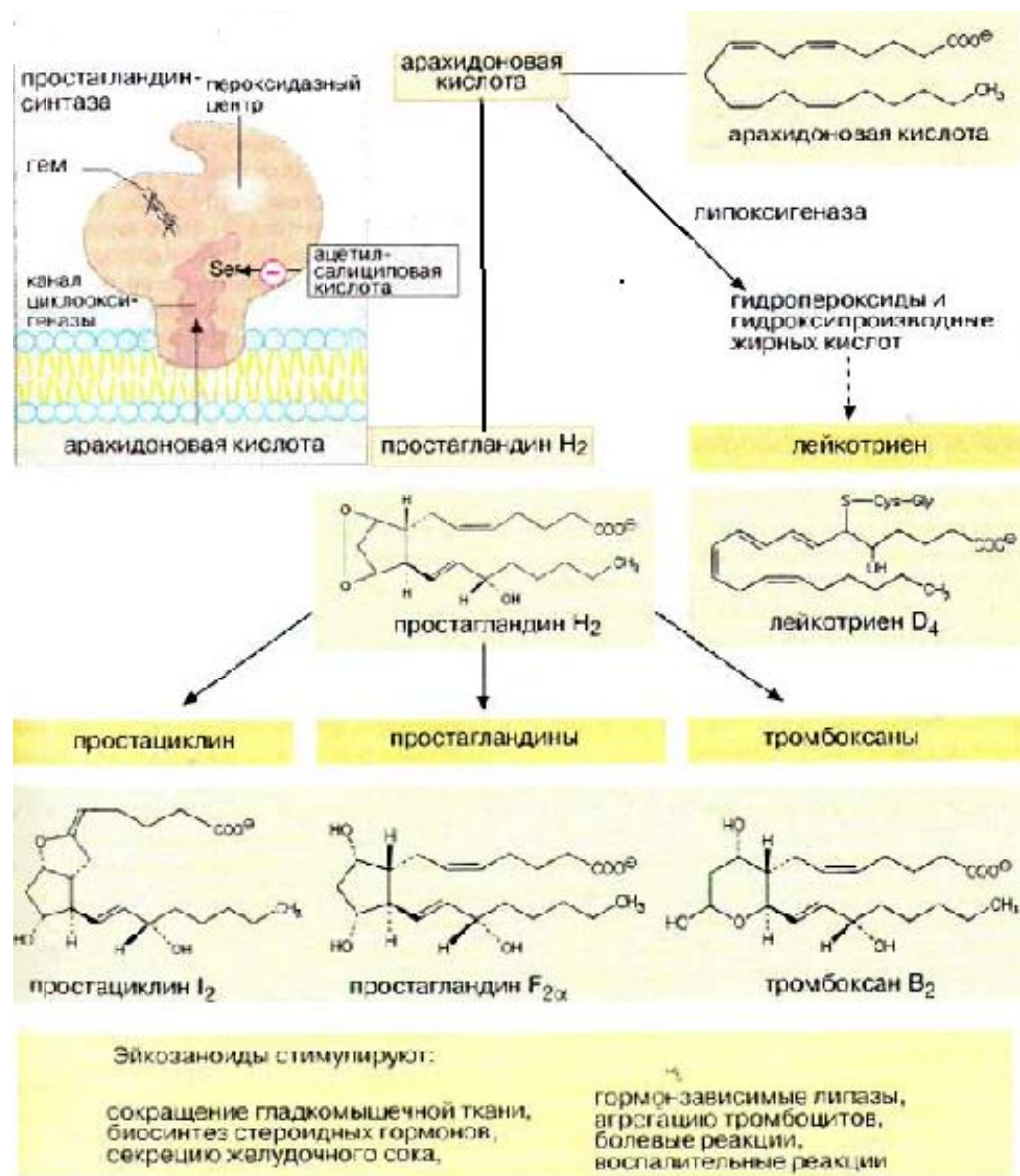
2. ЛИПОФИЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Производные арахидоновой кислоты —

ЭЙКОЗАНОИДЫ:

- ПРОСТАГЛАНДИНЫ
- ЛЕЙКОТРИЕНЫ
- ПРОСТАЦИКЛИНЫ
- ТРОМБОКСАНЫ

Первичные посредники



ЭЙКОЗАНОИДЫ ОБРАЗУЮТСЯ ПРАКТИЧЕСКИ ВО ВСЕХ КЛЕТКАХ, ИХ БИОСИНТЕЗ ИНИЦИИРУЕТСЯ

ФОСФОЛИПАЗОЙ A_2

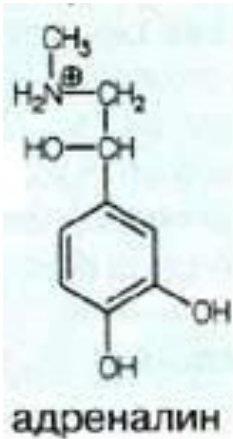
ДЕЙСТВУЮТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, ОСУЩЕСТВЛЯЮТ **ПАРАКРИННОЕ** И **АУТОКРИННОЕ** ДЕЙСТВИЕ

ЭЙКОЗАНОИДЫ РЕГУЛИРУЮТ

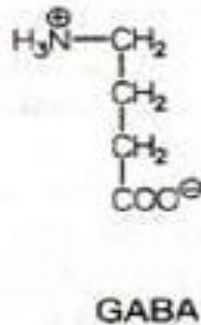
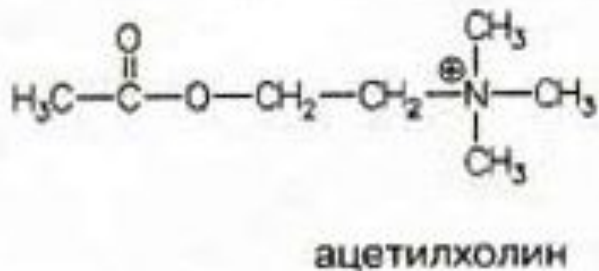
- СОКРАЩЕНИЕ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК
- БОЛЕВЫЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ
- СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА
- АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ И ДР.

3. ГИДРОФИЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

□ ГИДРОФИЛЬНЫЕ ГОРМОНЫ



□ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ

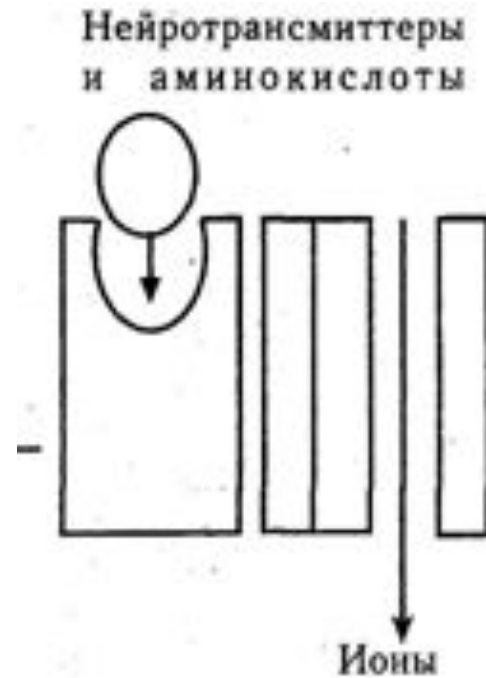


□ ФАКТОРЫ РОСТА
(эпидермальный фактор роста, фактор роста нейронов, фактор роста фибробластов и др.)

□ ЦИТОКИНЫ
(интерлейкины, интерфероны и др.)



СХЕМА ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ

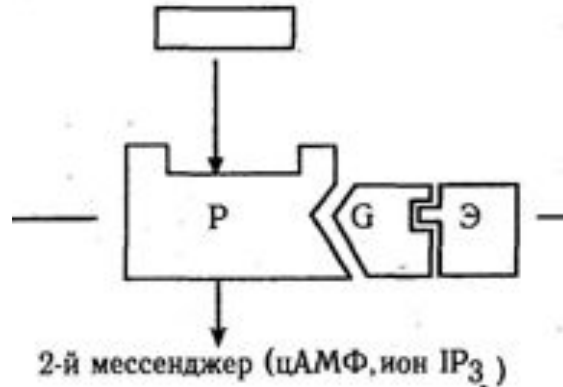


Первичные посредники

СХЕМА ДЕЙСТВИЯ ГИДРОФИЛЬНЫХ АГОНИСТОВ



Гидрофильные гормоны



Инсулин, факторы роста



РЕЦЕПТОРЫ: ОБЩИЕ СВОЙСТВА И КЛАССИФИКАЦИЯ

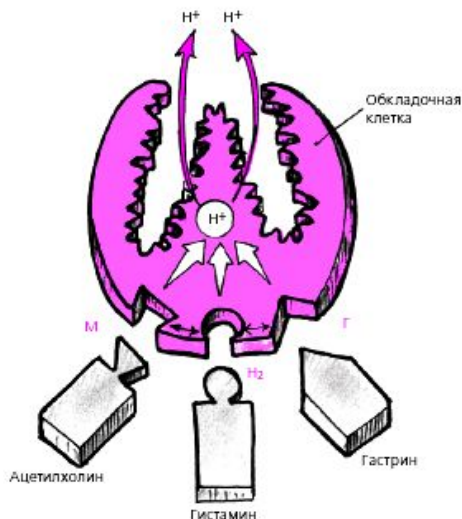
РЕЦЕПТОР – СПЕЦИФИЧЕСКИЙ БЕЛОК, КОТОРЫЙ СВЯЗЫВАЕТ СИГНАЛЬНОЕ ВЕЩЕСТВО, ЧТО ПРИВОДИТ В КОНЕЧНОМ ИТОГЕ К РАЗВИТИЮ КЛЕТОЧНОЙ РЕАКЦИИ.

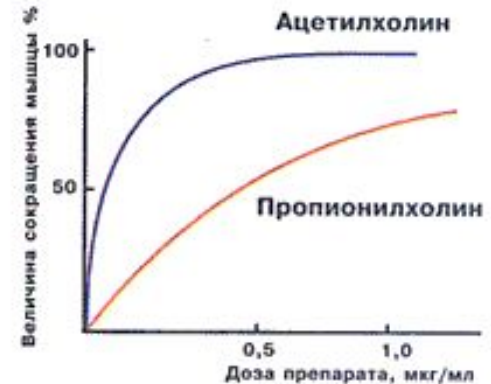
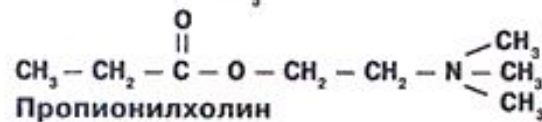
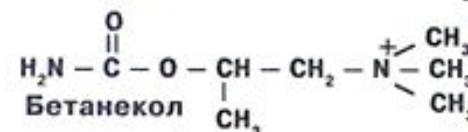
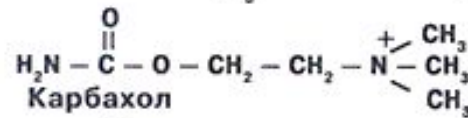
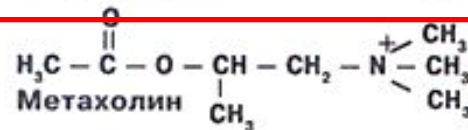
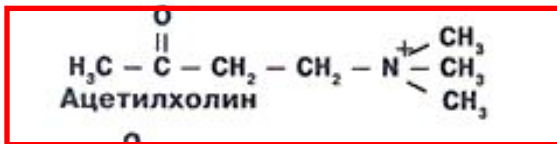
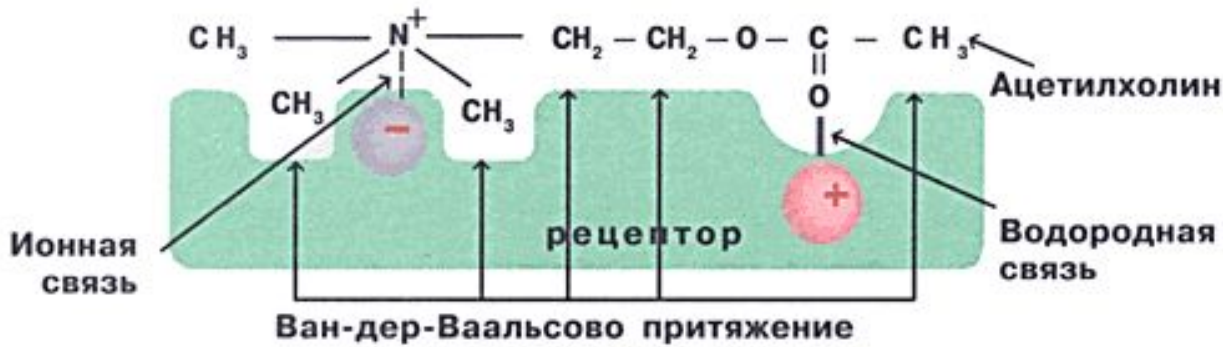
АГОНИСТ ПЕРЕВОДИТ РЕЦЕПТОР В АКТИВНОЕ СОСТОЯНИЕ, **АНТАГОНИСТ** – В НЕАКТИВНОЕ.

ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕЦЕПТОРОВ

СЕЛЕКТИВНОСТЬ

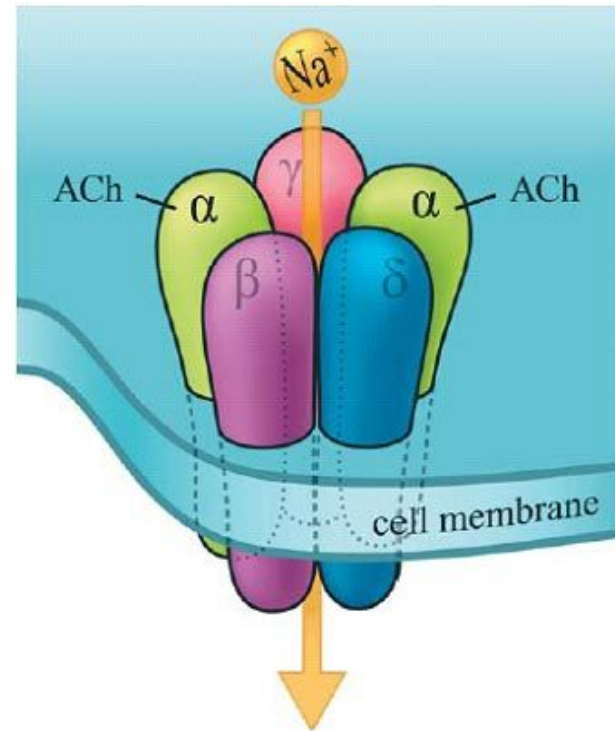
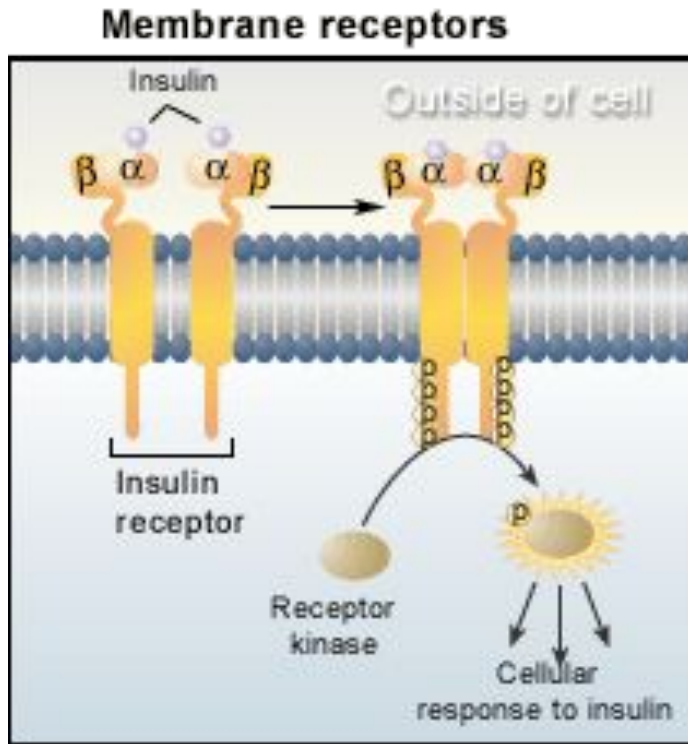
СВОЙСТВО, ОСНОВАННОЕ НА СТРОГОЙ СТРУКТУРНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ. ДАННЫЙ ЛИГАНД ДОЛЖЕН БЫТЬ ЛИБО **ЕДИНСТВЕННЫМ** ВЕЩЕСТВОМ, СВЯЗЫВАЮЩИМСЯ С РЕЦЕПТОРОМ, ЛИБО ЭФФЕКТИВНО КОНКУРИРОВАТЬ С ДРУГИМИ.





НАСЫЩАЕМОСТЬ

ЧИСЛО МЕСТ СВЯЗЫВАНИЯ С ЛИГАНДОМ ДОЛЖНО БЫТЬ КОНЕЧНЫМ.



СРОДСТВО К ЛИГАНДУ

НАСЫЩЕНИЕ РЕЦЕПТОРА ПРОИСХОДИТ ПРИ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ ЛИГАНДА

АКТГ — 0-50 пг/мл

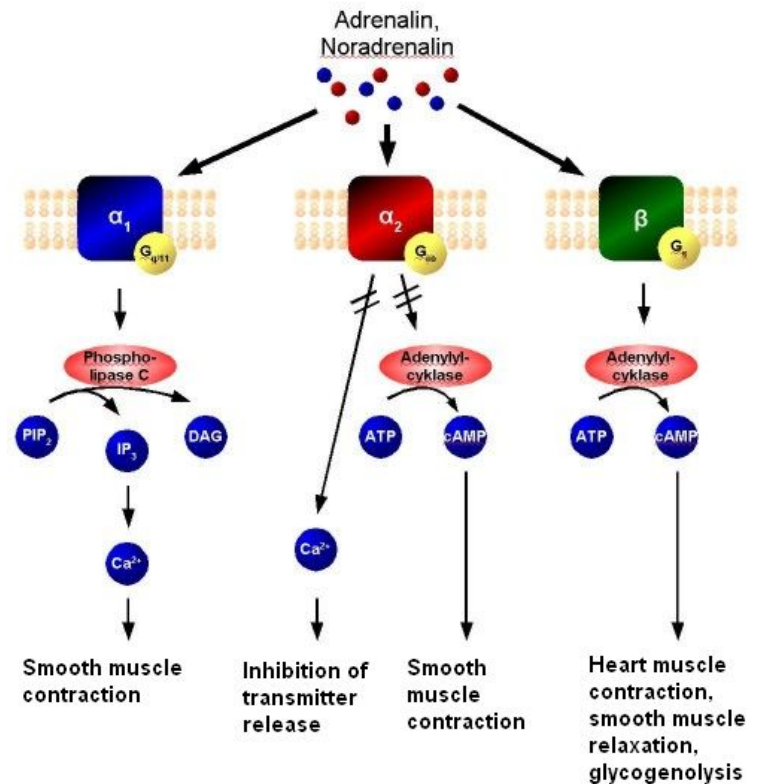
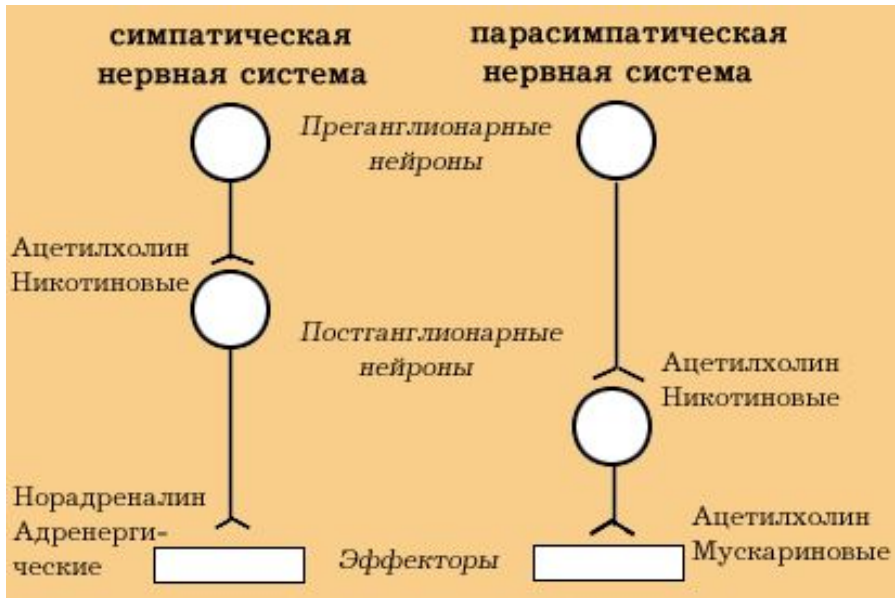
Тироксин общий (Т4) — 62-141 нмоль/л

Кальцитонин — 5,5-28 пмоль/л.

Данные приведены для плазмы крови

ТКАНЕВАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ

СВЯЗЫВАНИЕ ЛИГАНДА С РЕЦЕПТОРОМ ПРОИСХОДИТ В ТОЙ ТКАНИ, ГДЕ НАБЛЮДАЕТСЯ ЕГО БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

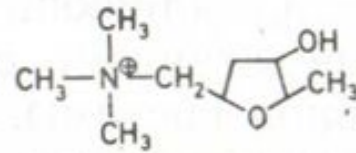


КЛАССИФИКАЦИЯ РЕЦЕПТТОРОВ

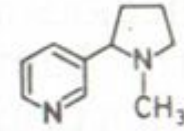
Классификация, основанная на видах **агонистов**, с которым взаимодействует рецептор (применяют, как правило, для мембранных рецепторов).

НАПРИМЕР

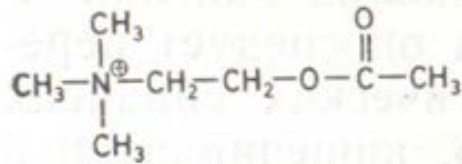
- Адренэргические
- Холинэргические
- Серотонинэргические



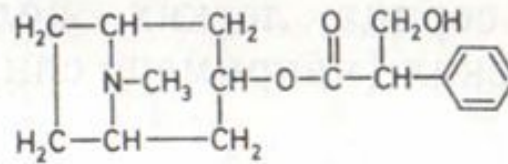
мускарин



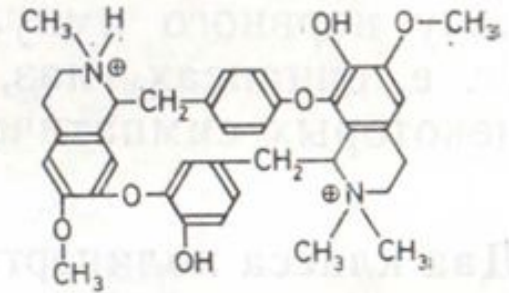
никотин



ацетилхолин



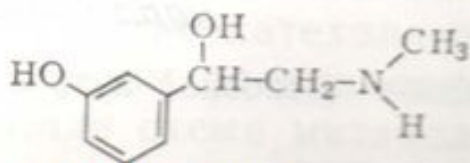
атропин



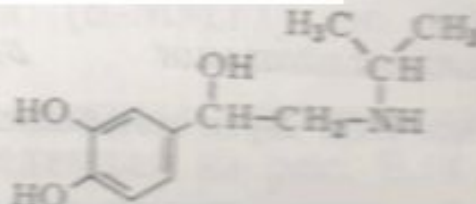
d-тубокурарин

Холинэргические лиганды и агонисты ацетилхолина мускарин и никотин и антагонисты мускаринового и никотинового холинэргических синапсов

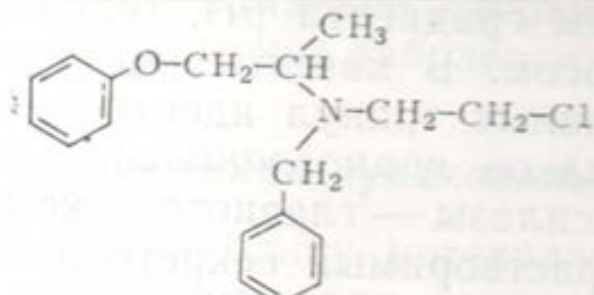
ЭФЕКТОРЫ АЛЬФА- И БЕТА-АДРЕНЭРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ



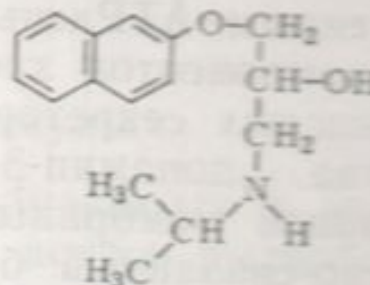
фенилэфрин (альфа-симпатомиметик)



изопrenalин (изопротеренол) бета-симпатомиметик



феноксibenзамин (альфа-блокатор)

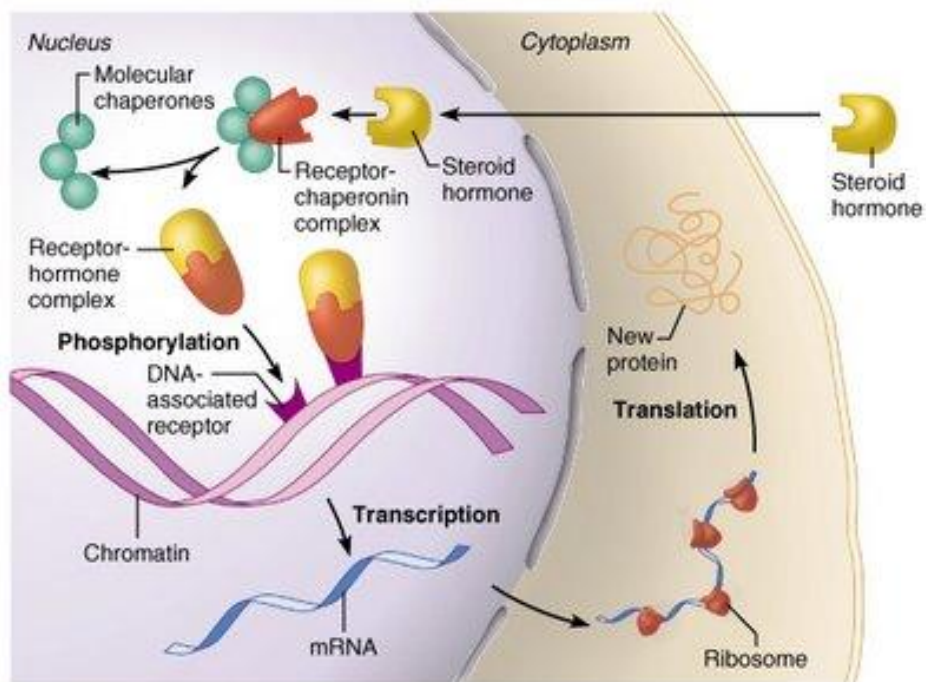


пропранолол (бета-блокатор)

РЕЦЕПТОРЫ РАЗЛИЧАЮТ ПО ИХ ЛОКАЛИЗАЦИИ

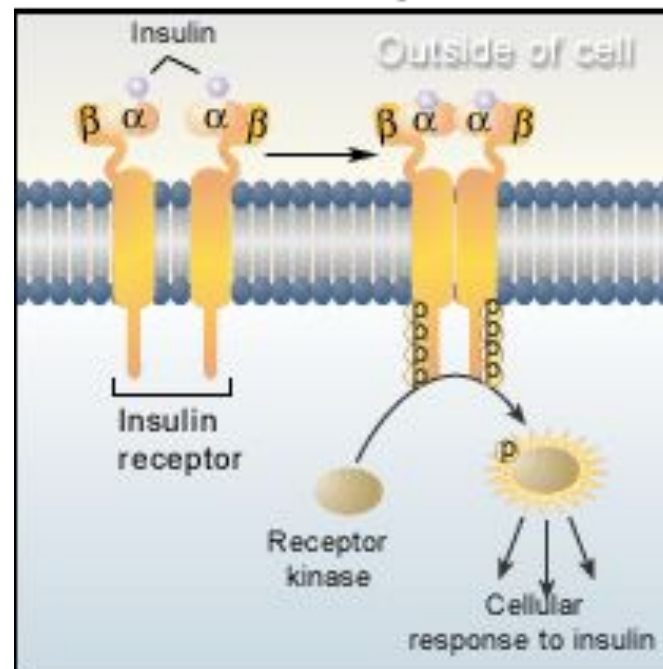
ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ

МЕМБРАННЫЕ

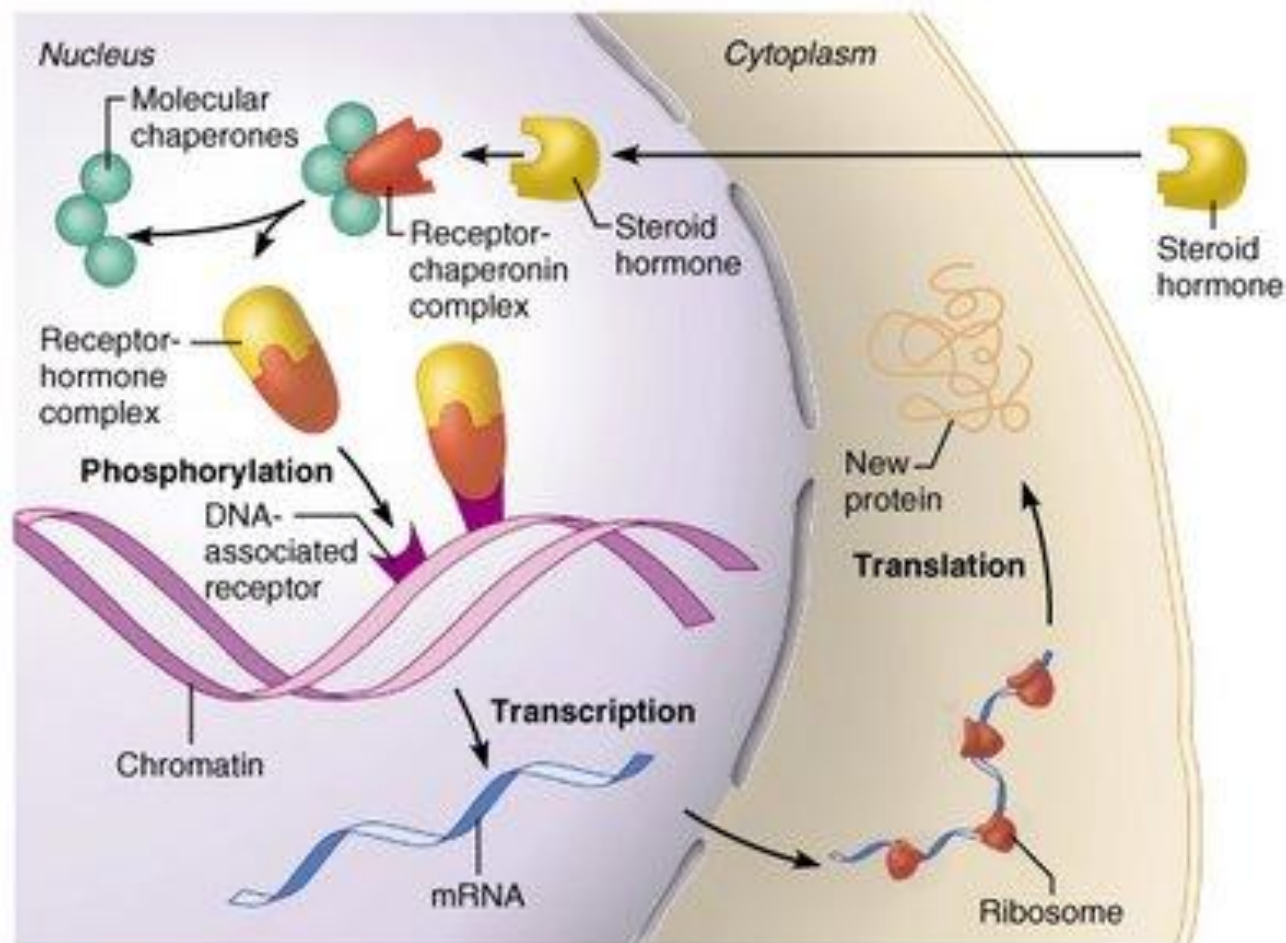


Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Membrane receptors



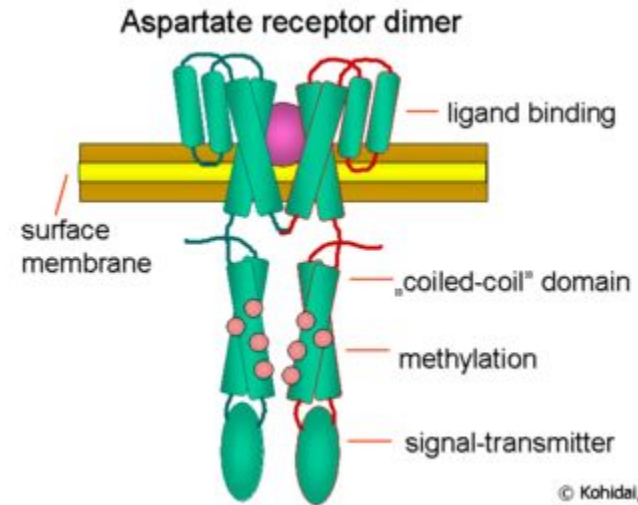
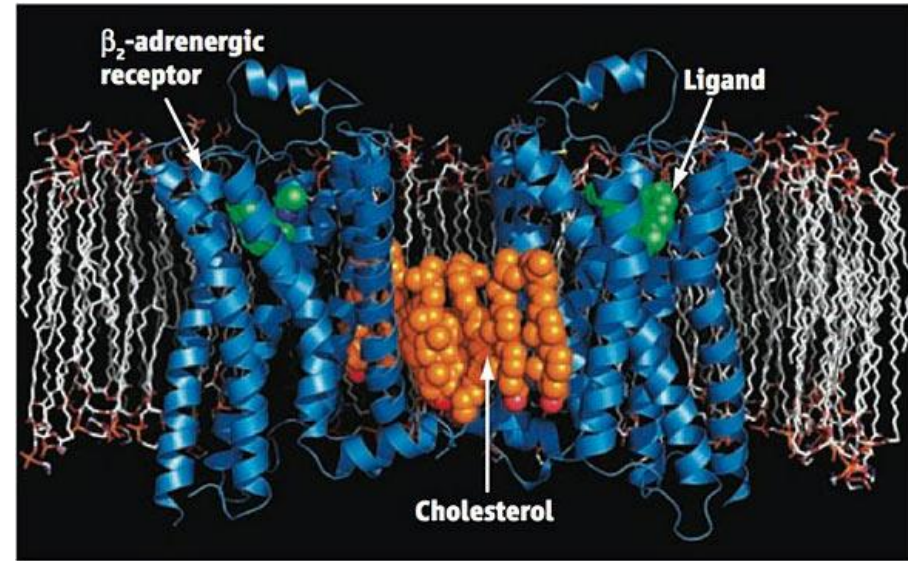
ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ГЛОБУЛЯРНЫМИ БЕЛКАМИ



**МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ
ЯВЛЯЮТСЯ ИНТЕГРАЛЬНЫМИ
БЕЛКАМИ**

ОБЩИЙ ПЛАН СТРОЕНИЯ:

- ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ ДОМЕН
СПЕЦИФИЧЕН К ВНЕШНЕМУ
СИГНАЛУ
- ТРАНСМЕМБРАННЫЙ УЧАСТОК
- УЧАСТОК, ПОГРУЖЕННЫЙ В
ЦИТОПЛАЗМУ, СПЕЦИФИЧЕН К
АССОЦИИРОВАННОМУ С
РЕЦЕПТОРОМ
ВНУТРИКЛЕТОЧНОМУ БЕЛКУ



Третий подход основан на **МЕХАНИЗМЕ ПЕРЕДАЧИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО СИГНАЛА**

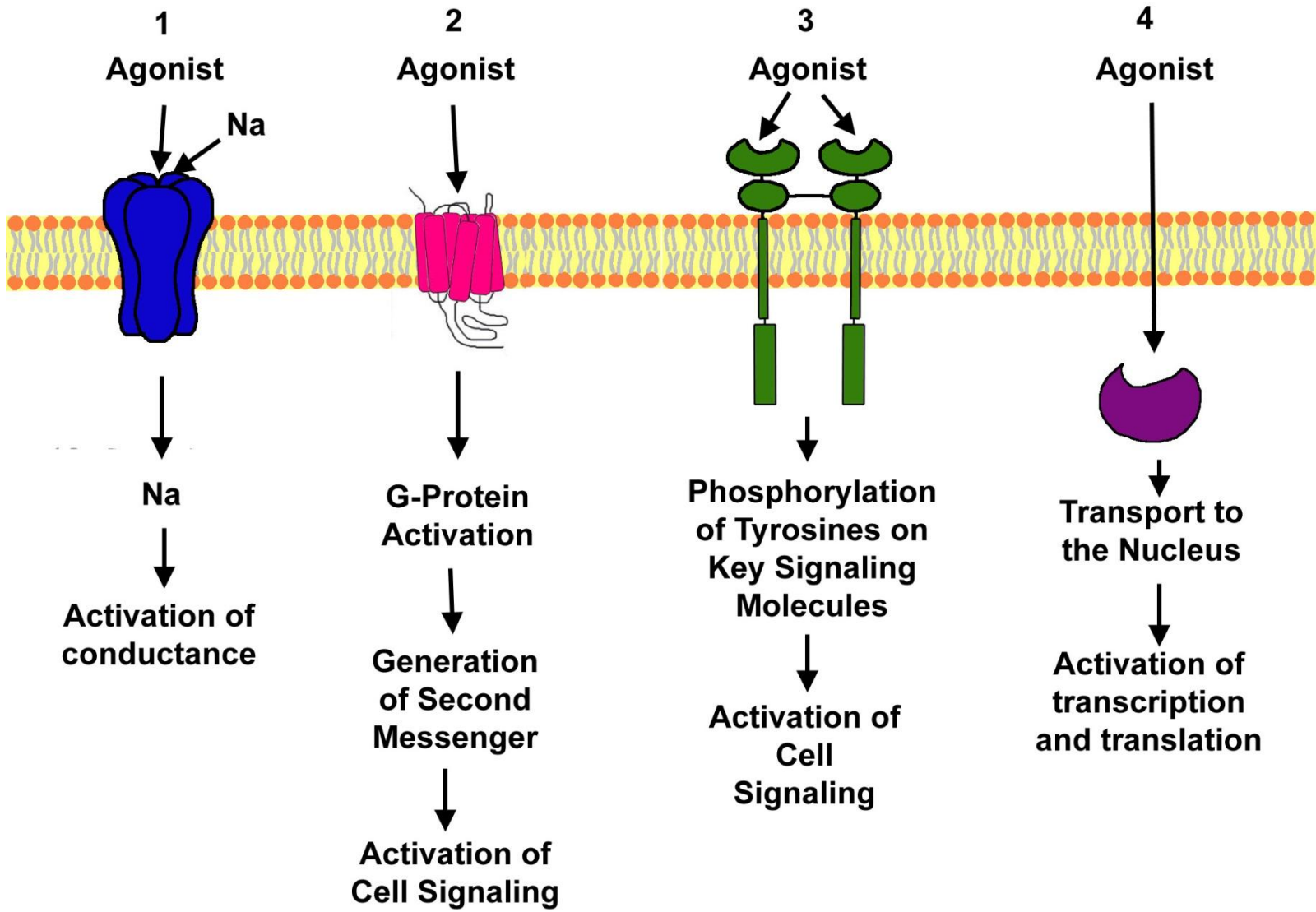
РЕЦЕПТОРЫ-КАНАЛЫ

РЕЦЕПТОРЫ, СОПРЯЖЕННЫЕ С G-БЕЛКАМИ

РЕЦЕПТОРЫ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ

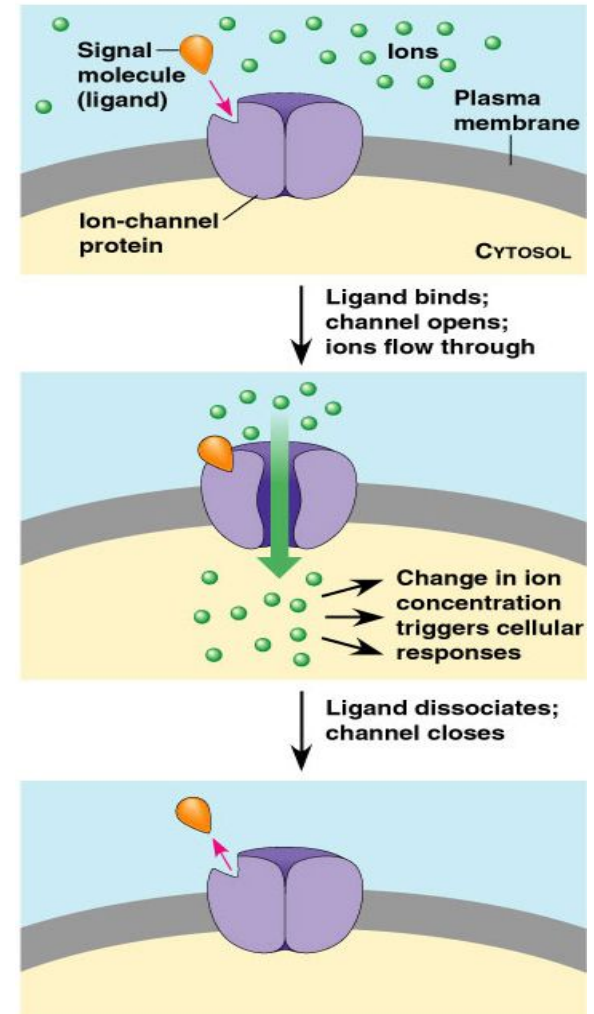
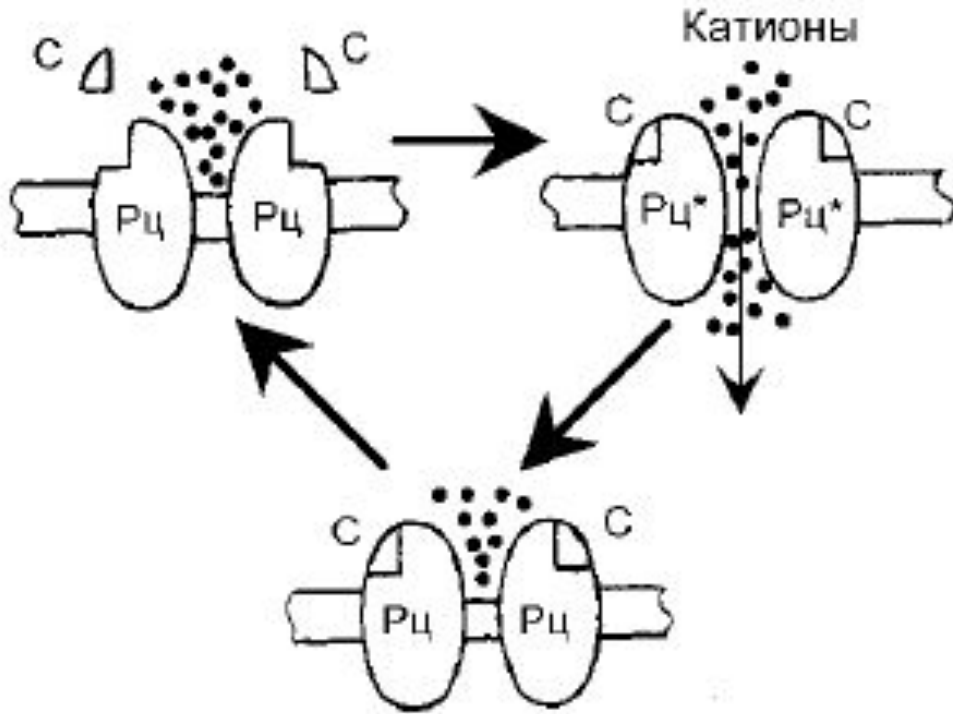
РЕЦЕПТОРЫ, НЕ ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ, НО СОПРЯЖЕННЫЕ С ТИРОЗИНКИНАЗОЙ

РЕЦЕПТОРЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ

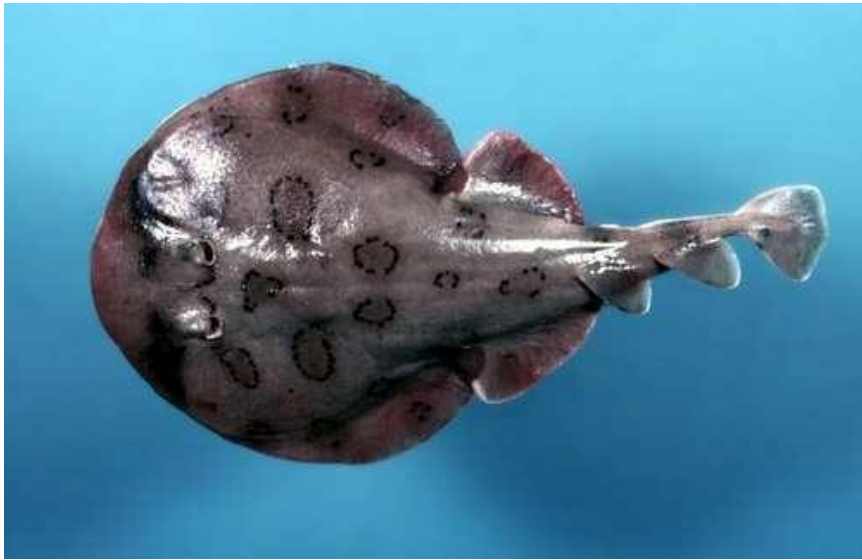


РЕЦЕПТОРЫ-КАНАЛЫ

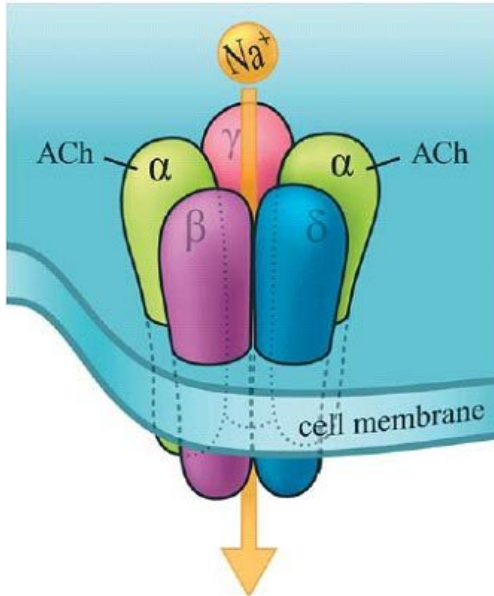
МЕХАНИЗМ РАБОТЫ РЕЦЕПТОРА-КАНАЛА

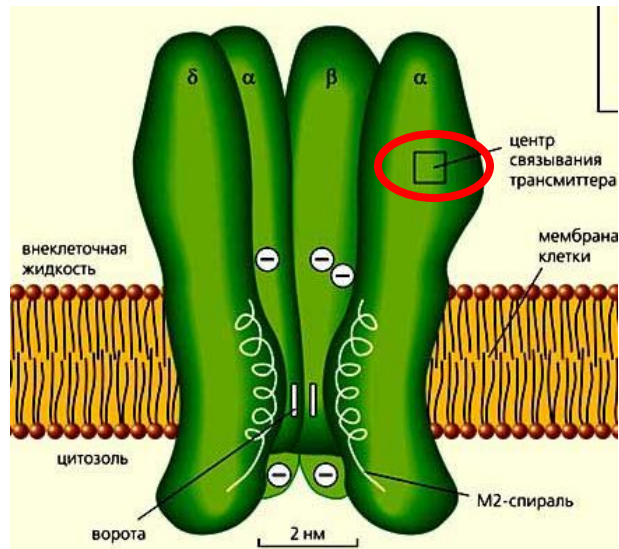


СВЯЗЫВАНИЕ С ЛИГАНДОМ ПРИВОДИТ К КОНФОРМАЦИОННЫМ ПЕРЕСТРОЙКАМ РЕЦЕПТОРА, ЧТО ВЫЗЫВАЕТ ОТКРЫВАНИЕ ИОННОГО КАНАЛА



Электрический скат, из электрического органа которого были выделены и очищены никотиновые холинэргические рецепторы, расшифрована их аминокислотная последовательность



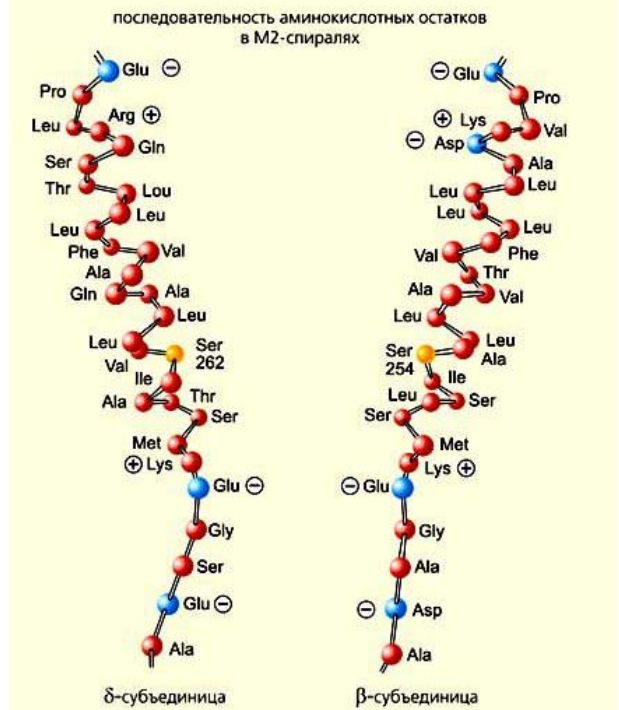


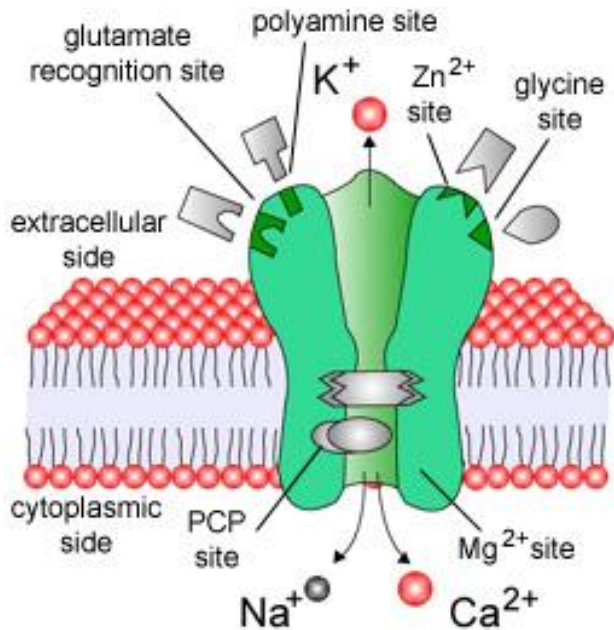
СОСТОИТ ИЗ 5
СУБЪЕДИНИЦ (2 α , β ,
 γ , δ)

ИМЕЕТ **2 участка**
ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ
АЦЕТИЛХОЛИНА

ПРОНИЦАЕМ ДЛЯ
ИОНОВ НАТРИЯ,
КАЛИЯ, КАЛЬЦИЯ

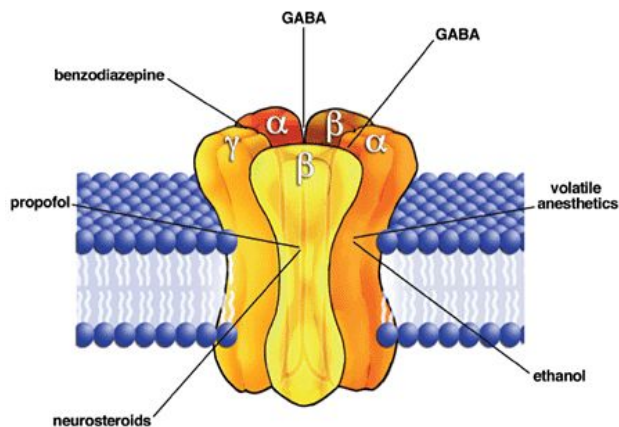
БЛОКАТОР -
 α БУНГАРОТОКСИН





ДРУГИЕ ПРИМЕРЫ:

1. РЕЦЕПТОРЫ К ГЛУТАМАТУ
2. РЕЦЕПТОРЫ К АСПАРТАТУ
3. ГЛИЦИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ
4. ГАМК-рецепторы



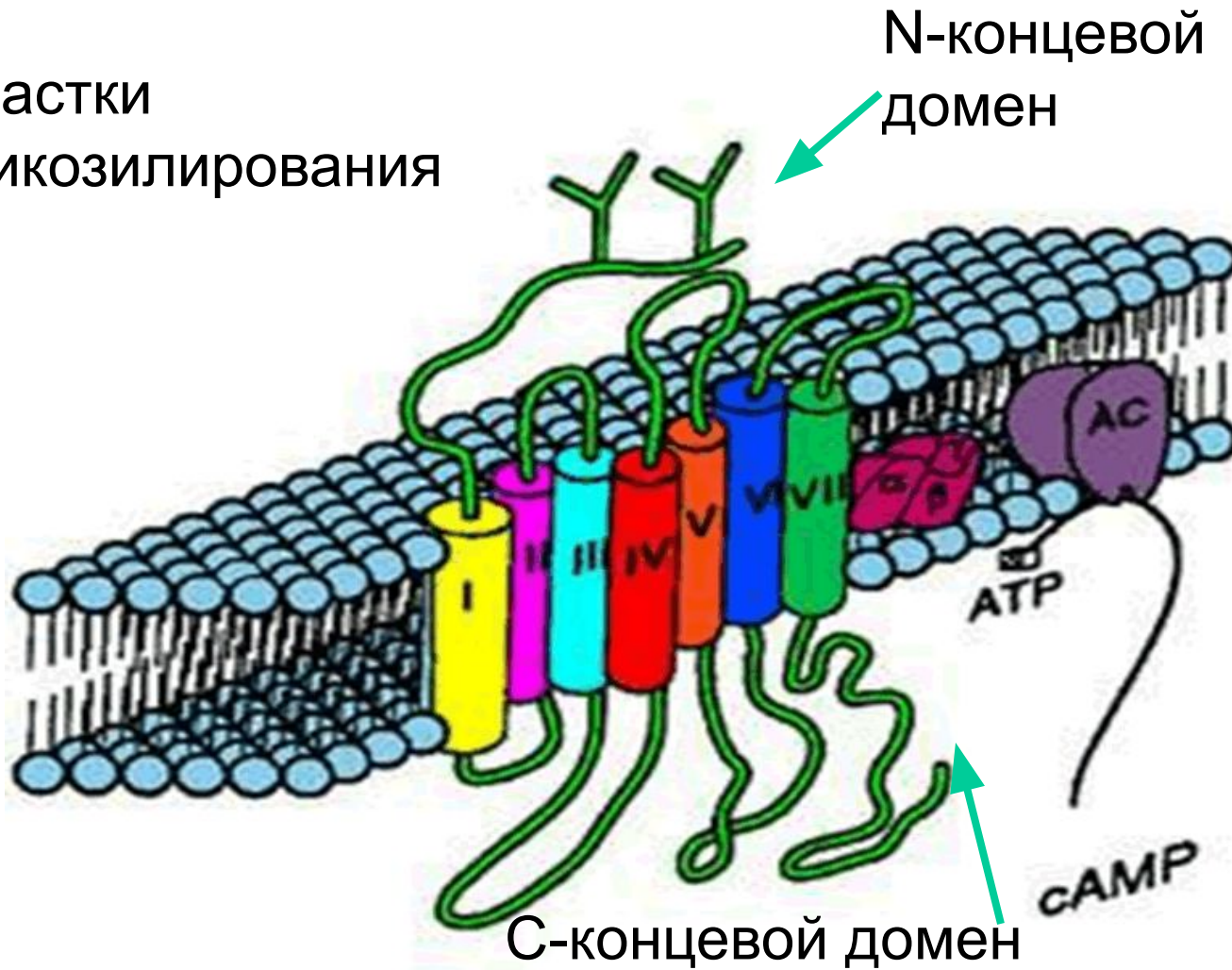
1,2 проницаемы для катионов

3,4 проницаемы для ионов хлора

РЕЦЕПТОРЫ, СОПРЯЖЕННЫЕ С G- БЕЛКАМИ

СТРУКТУРА РЕЦЕПТОРОВ, СОПРЯЖЕННЫХ С G-БЕЛКОМ

Участки
гликозилирования



ПРИМЕРЫ АГОНИСТОВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА РЕЦЕПТОРЫ, СОПРЯЖЕННЫЕ С G- БЕЛКАМИ

АДРЕНАЛИН, НОРАДРЕНАЛИН

АЦЕТИЛХОЛИН

СЕРОТОНИН

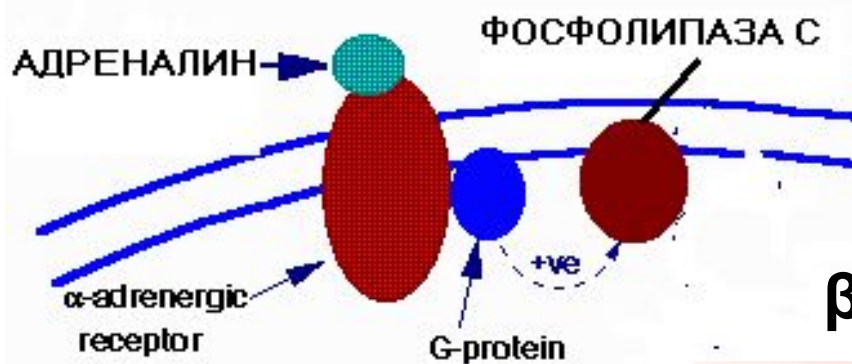
ГИСТАМИН

ОПИОИДЫ, КАННАБИНОИДЫ

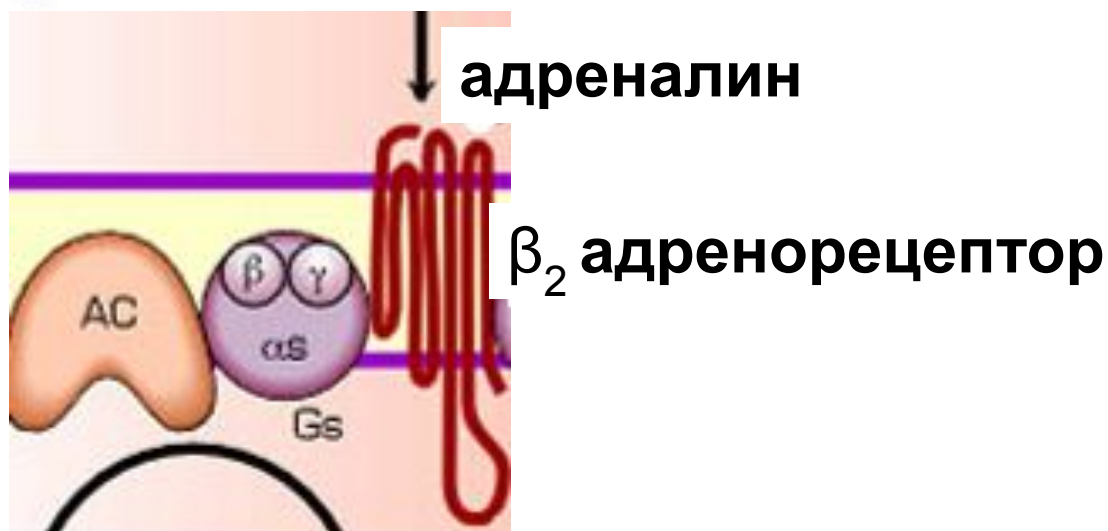
ГОРМОНЫ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ (АКТГ,
ВАЗОПРЕССИН, АНГИОТЕНЗИН)

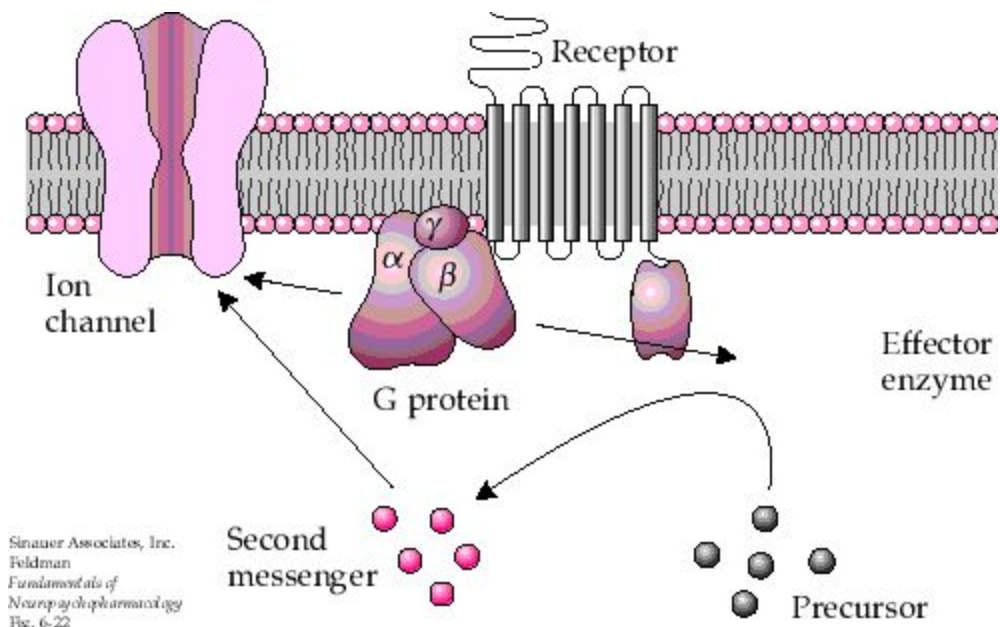
ПРИМЕРЫ РЕЦЕПТОРОВ, СОПРЯЖЕННЫХ С G-БЕЛКОМ

α_1 АДРЕНОРЕЦЕПТОР



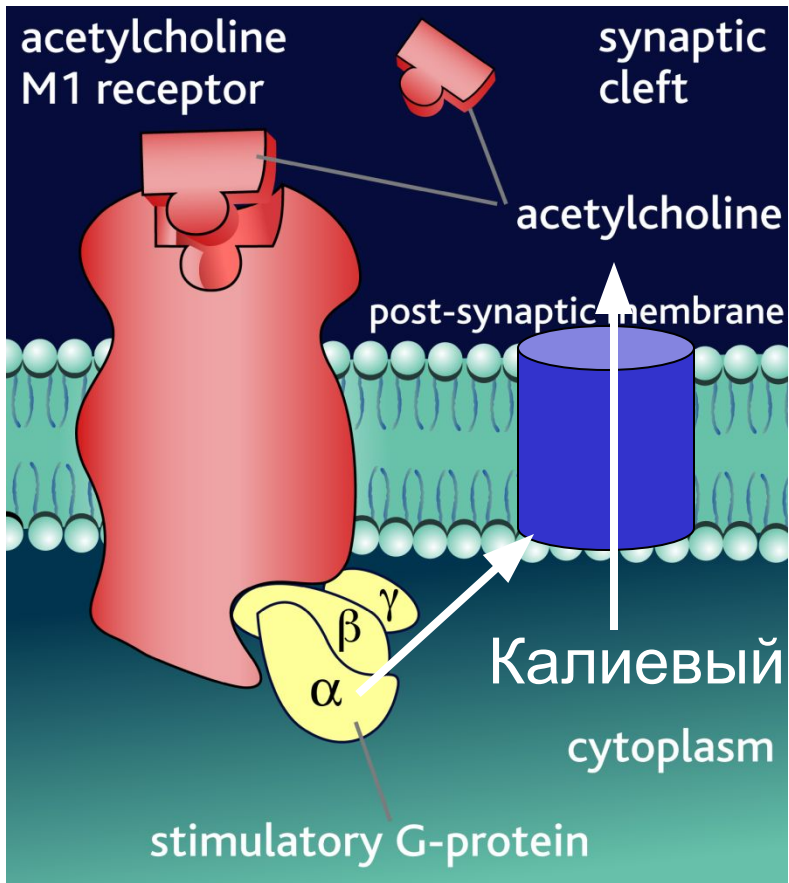
β_2 АДРЕНОРЕЦЕПТОР



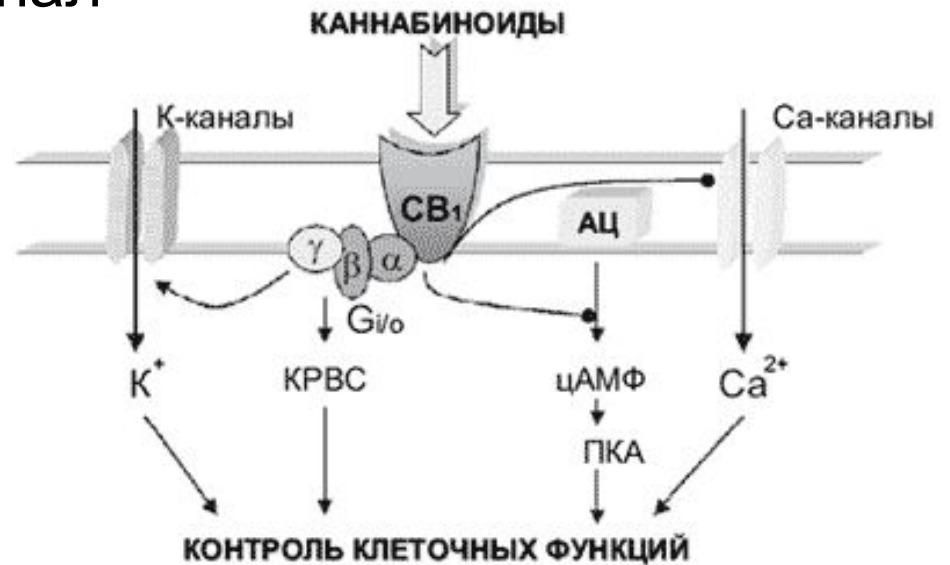


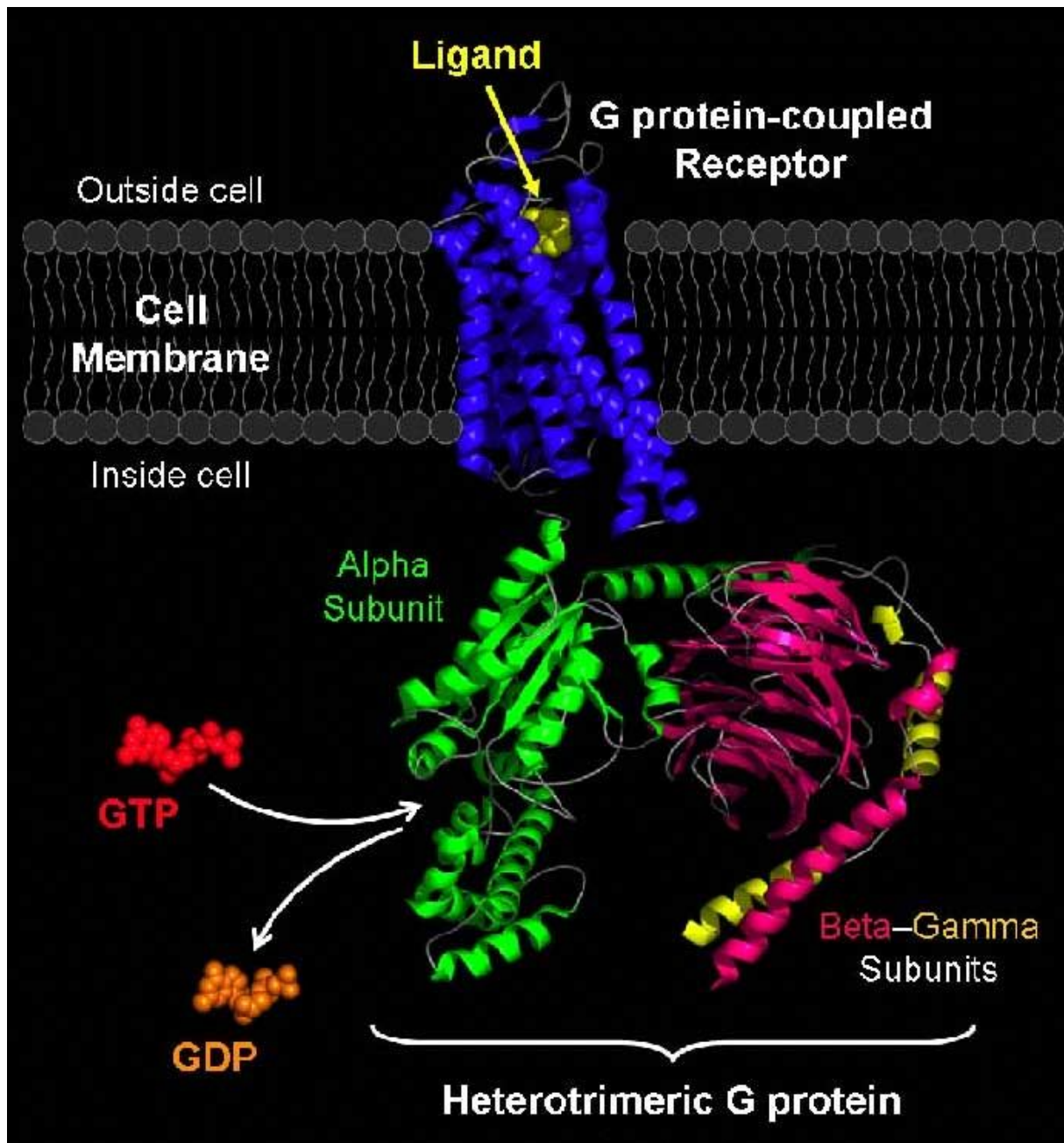
Sinauer Associates, Inc.
 Feldman
*Fundamentals of
 Neuropsychopharmacology*
 Fig. 6-22

Кроме ферментов,
 G-белки могут
 взаимодействовать
 с ион-
 транспортными
 системами,
 например,
 каналами,
 ионообменниками.



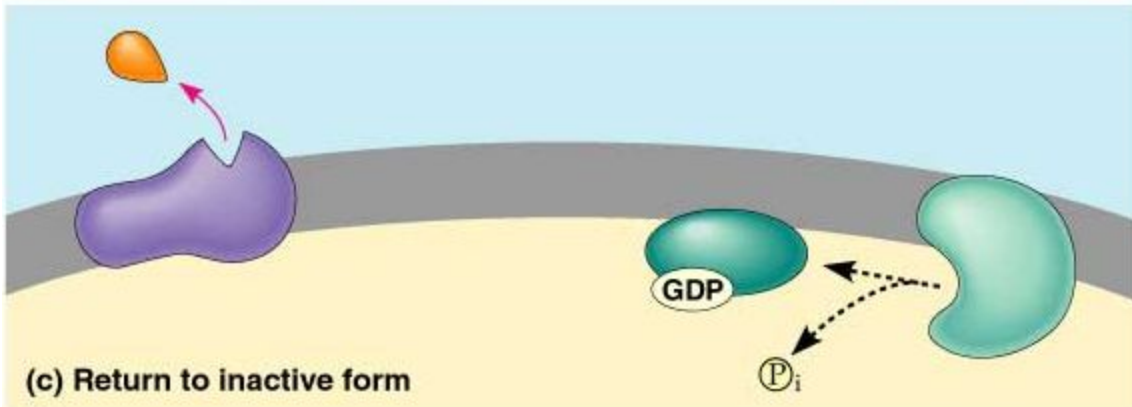
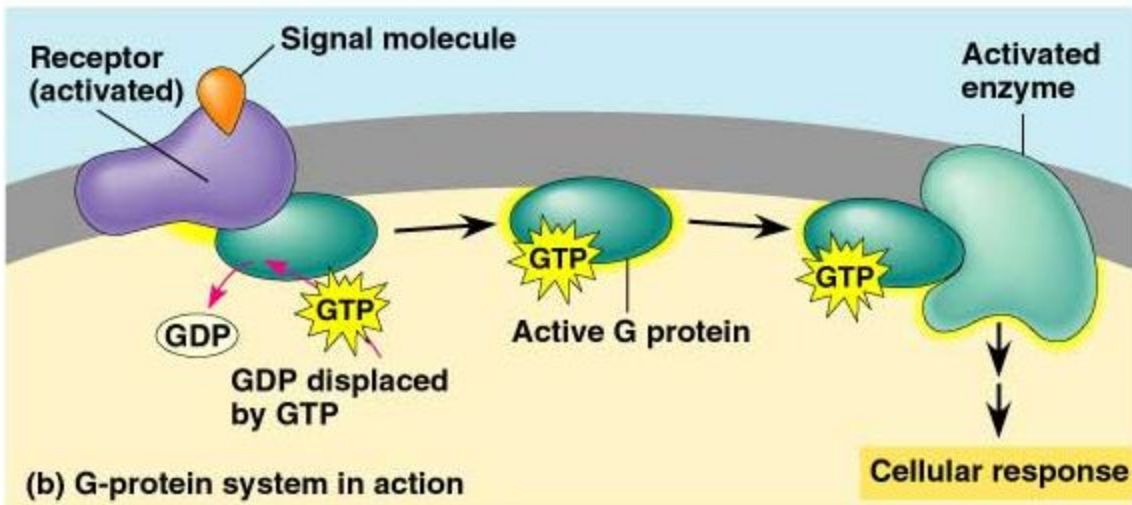
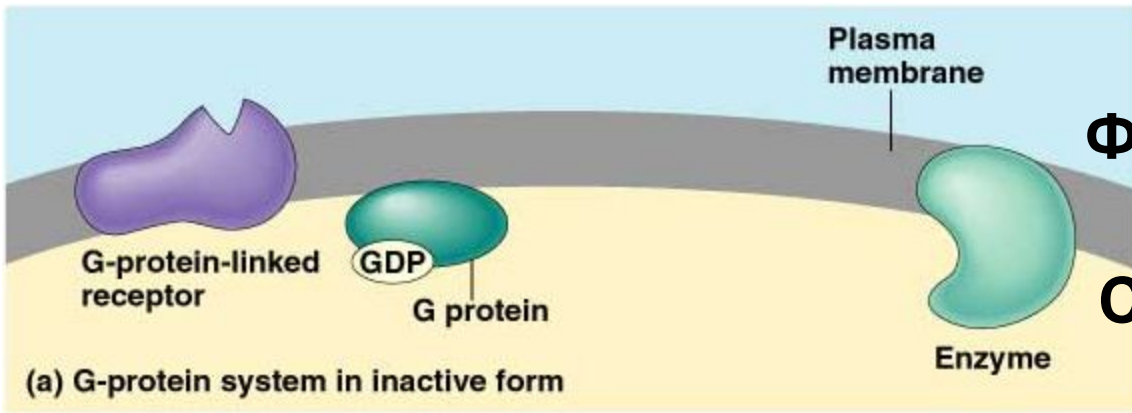
Калиевый канал

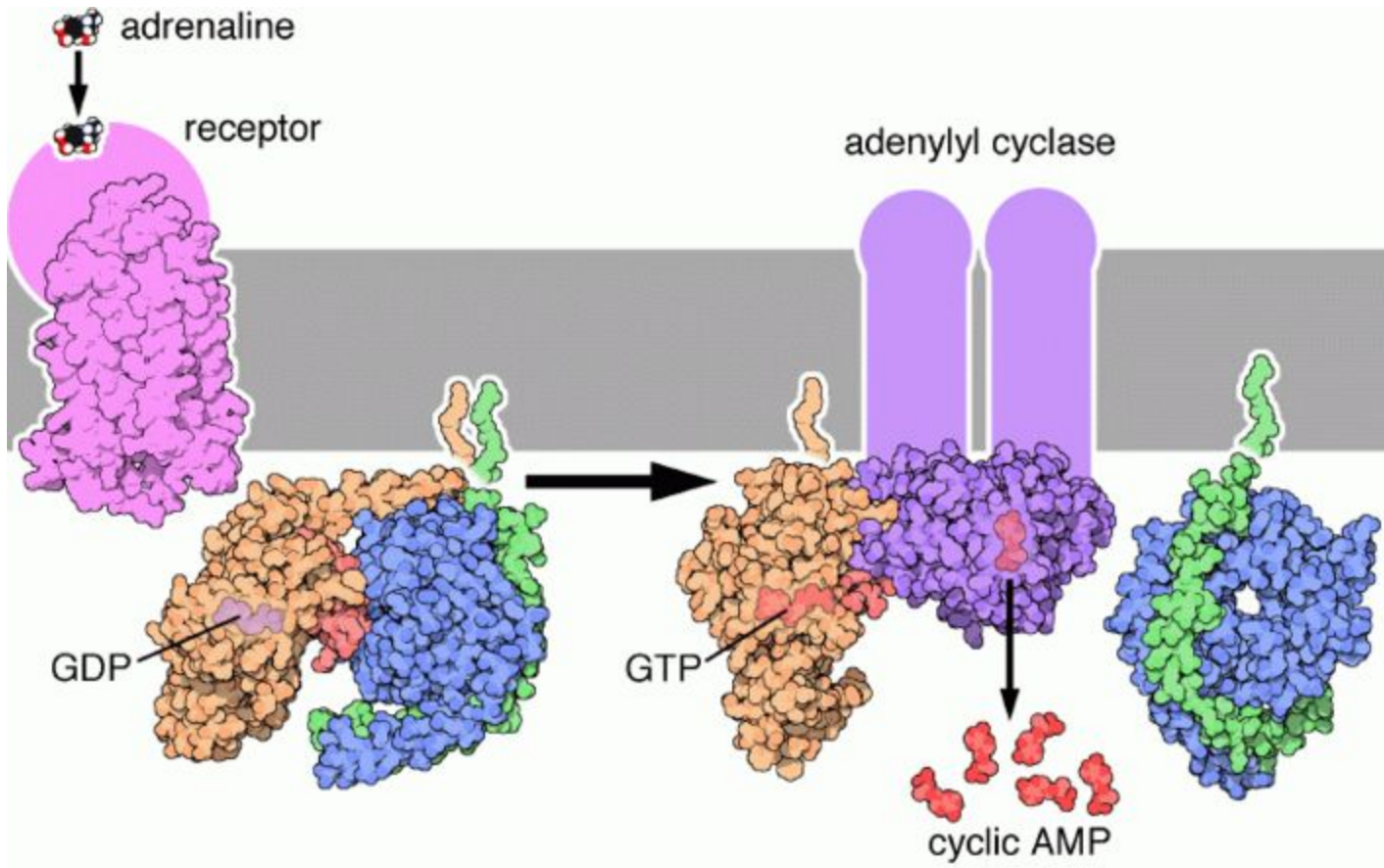




СТРУКТУРА G-БЕЛКА

МЕХАНИЗМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕЦЕПТОРОВ, СОПРЯЖЕННЫХ С G- БЕЛКОМ





ВИДЫ G-БЕЛКОВ

ИДЕНТИФИЦИРОВАНО ОКОЛО 20 ВИДОВ G-БЕЛКОВ

G_s и G_i БЕЛКИ ДЕЙСТВУЮТ НА АДЕНИЛАТЦИКЛАЗУ

G_o ИНГИБИРУЕТ Ca -КАНАЛЫ В НЕЙРОНАХ

G_q АКТИВИРУЕТ ФОСФОЛИПАЗУ C

G_k ОТКРЫВАЕТ КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ В СЕРДЕЧНЫХ И ДРУГИХ КЛЕТКАХ

G-БЕЛКИ СЕНСОРНЫХ КЛЕТОК (ТРАНСДУЦИН ИЛИ G_t В ПАЛОЧКАХ И ДР.)

G-белки, отмеченные цветом, выделены и очищены

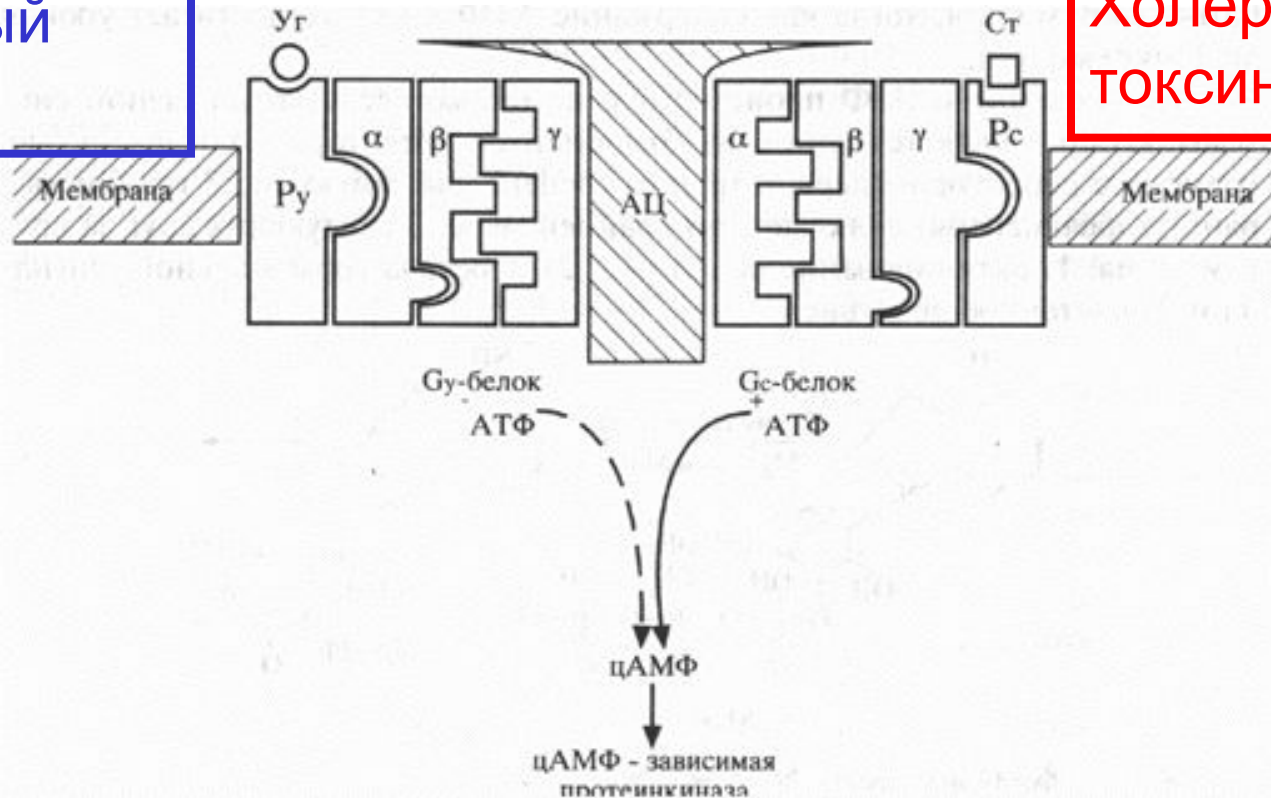
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ **БАКТЕРИАЛЬНЫХ ТОКСИНОВ** ПОЗВОЛИЛО ОБНАРУЖИТЬ ДВА ВИДА G-БЕЛКОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЕ

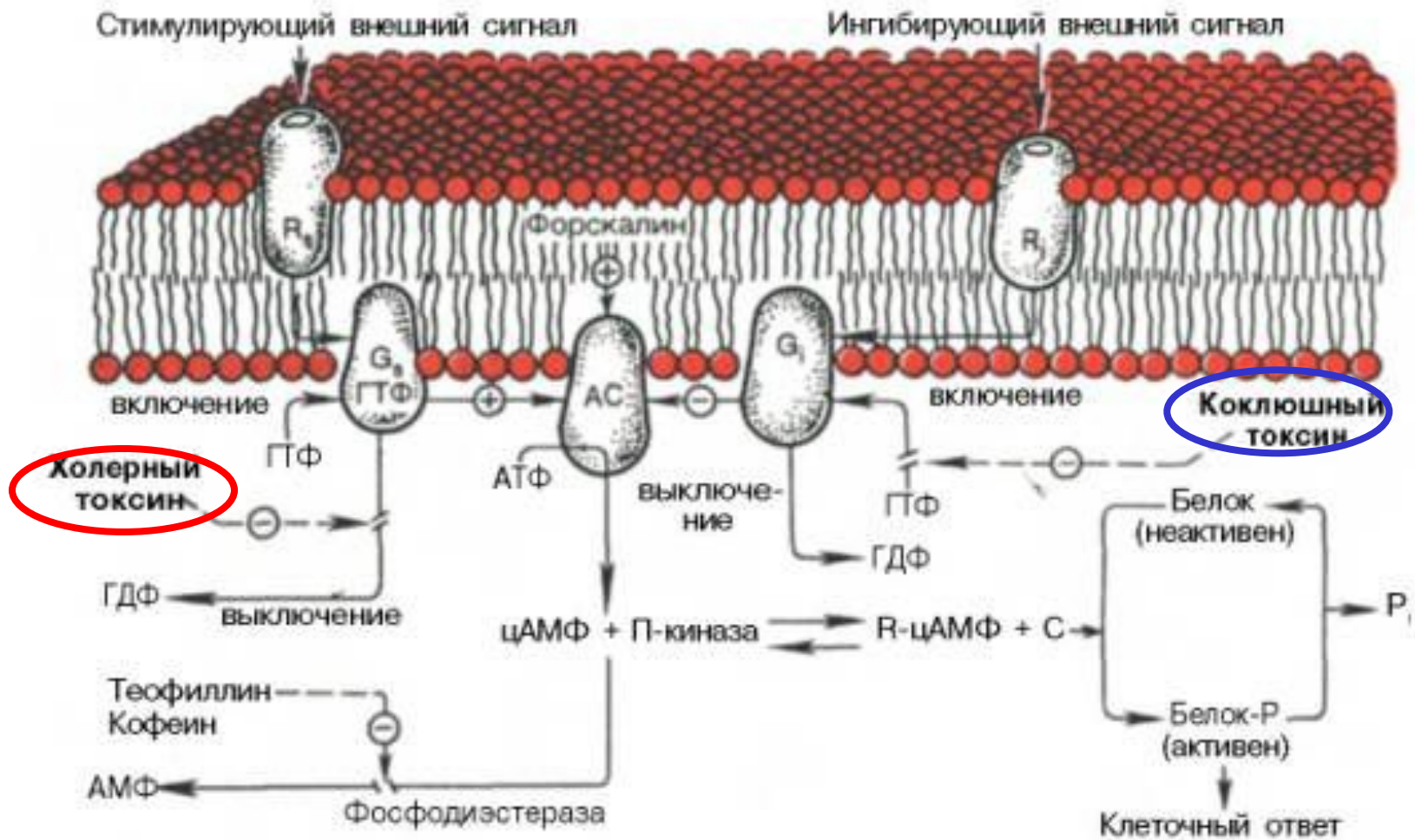
ингибирующий

стимулирующий

Коклюшный
ТОКСИН

Холерный
ТОКСИН





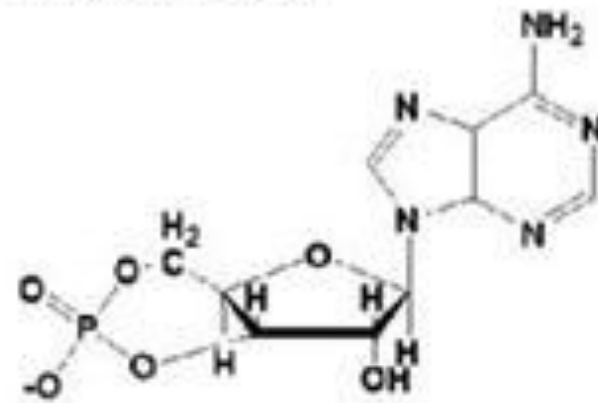
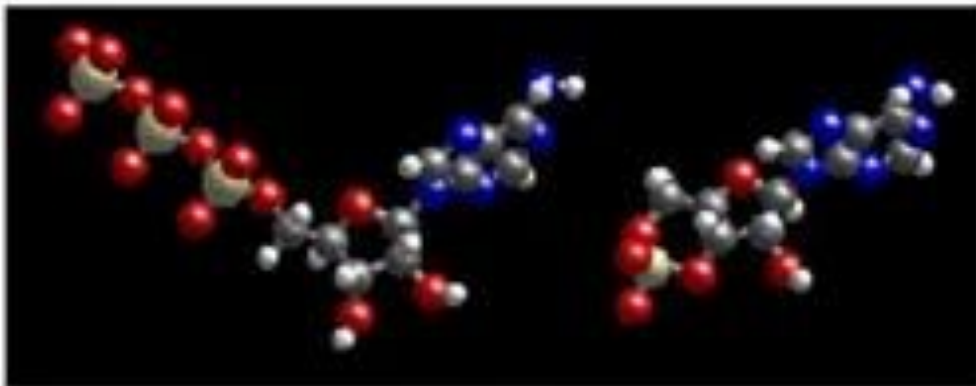
Холерный токсин, также как и **коклюшный**, содержит фермент АДФ-рибозилазу.

АДФрибозилирование **α -субъединицы G_s белка** приводит к **ее необратимому активированию**, т.е. препятствует гидролизу ГТФ. Итог – активация аденилатциклазы и непрекращающаяся наработка цАМФ.

АДФрибозилирование **α -субъединицы G_i белка** **препятствует его диссоциации** на субъединицы. Результат – устранение ингибирующего действия на аденилатциклазу, и она остается активной.

ЦИКЛИЧЕСКИЕ НУКЛЕОТИДЫ В РОЛИ ВТОРИЧНЫХ ПОСРЕДНИКОВ

цАМФ - внутриклеточный регулятор метаболизма



Аденилат-циклаза

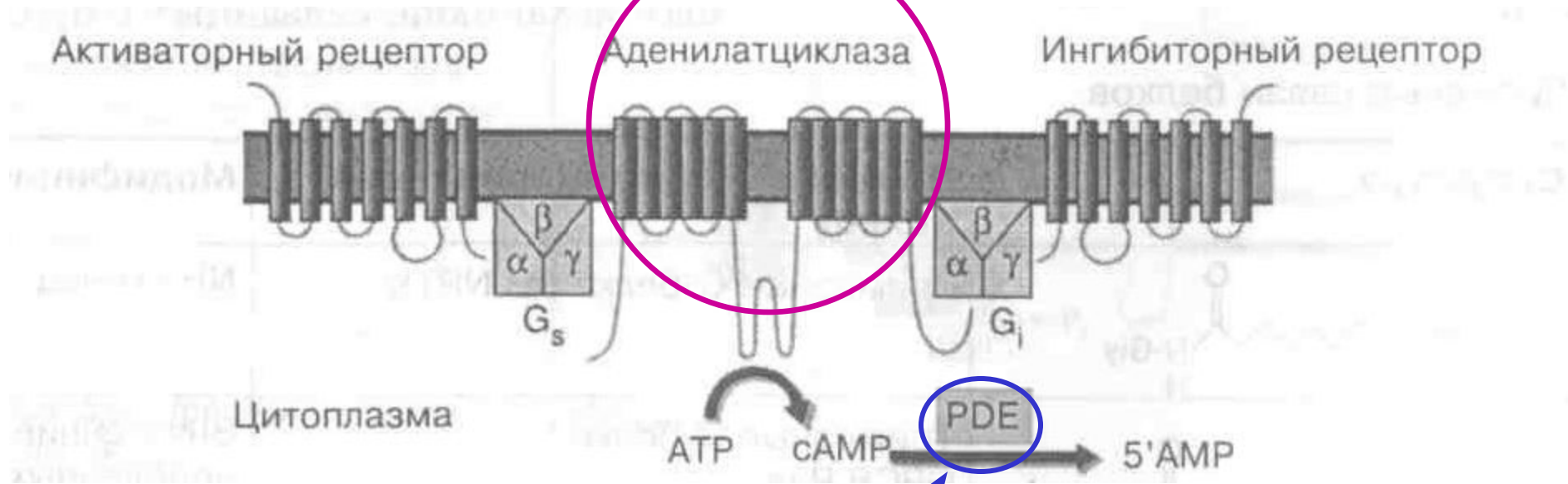


цАМФ

цАМФ открыт при изучении стимуляции гликогенолиза в печени адреналином.

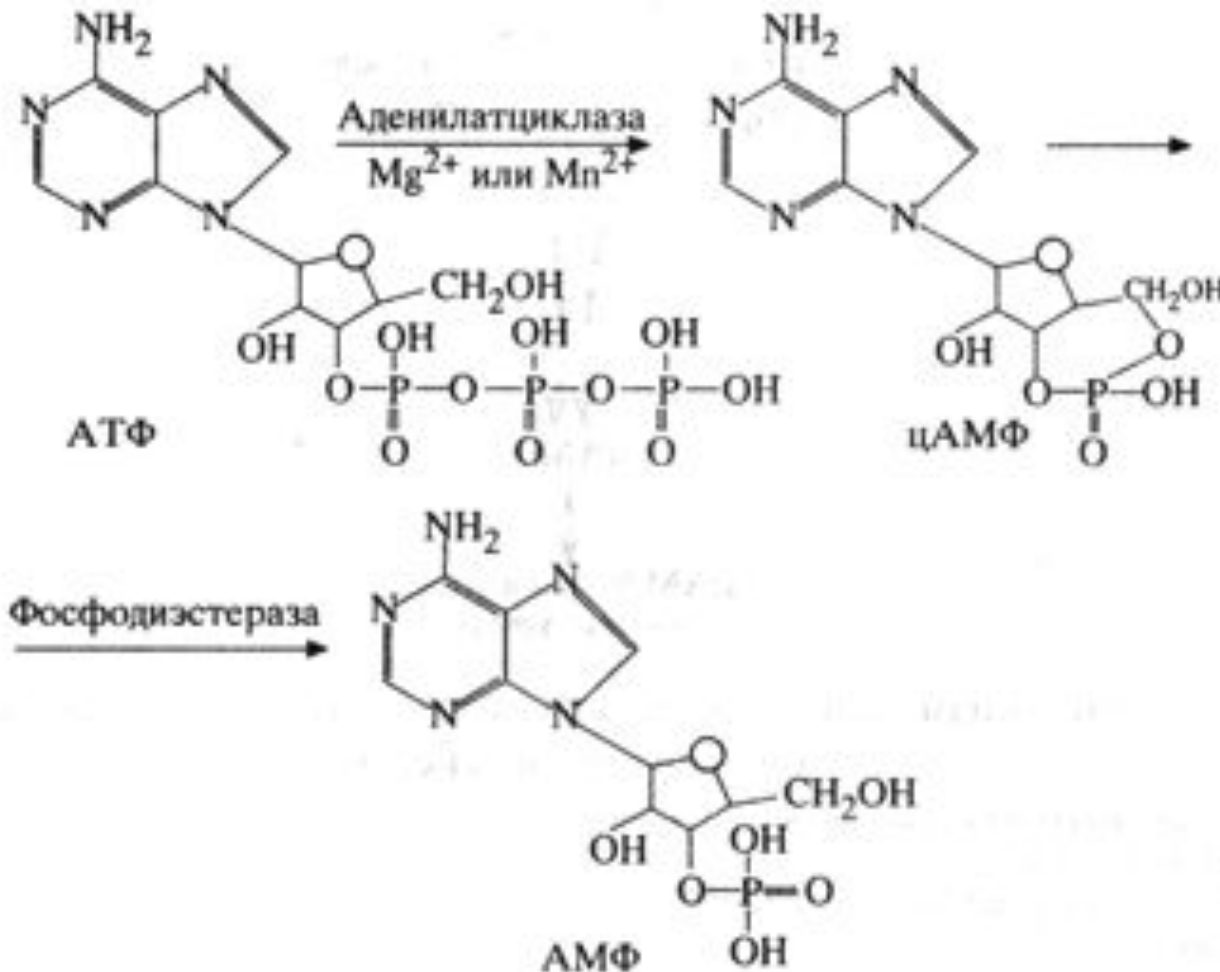
Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) – первое соединение, которое Сазерленд назвал вторичным посредником.

Фермент, который образует цАМФ, - аденилатциклаза

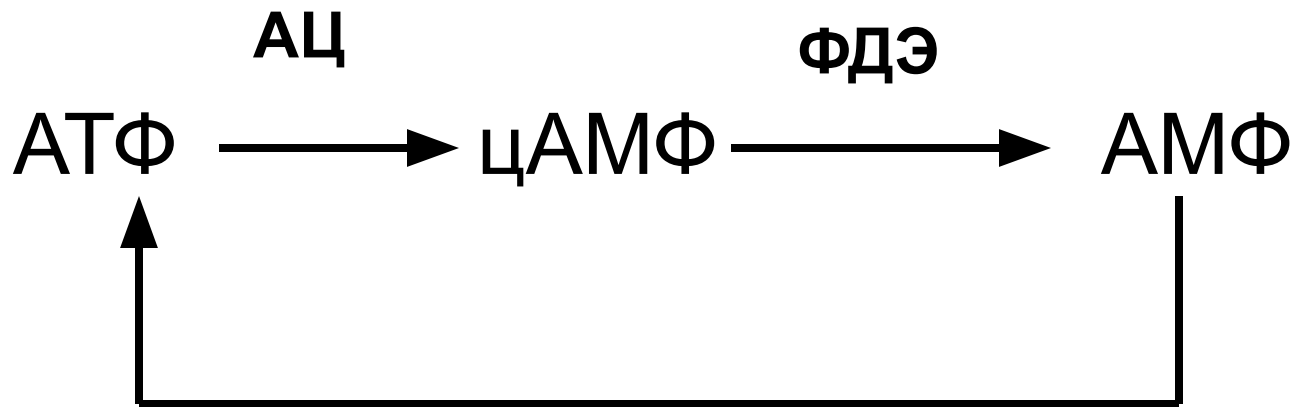


Фермент, который разрушает цАМФ (переводит в нециклическую форму) – фосфодиэстераза

ОБРАЗОВАНИЕ И РАЗРУШЕНИЕ цАМФ



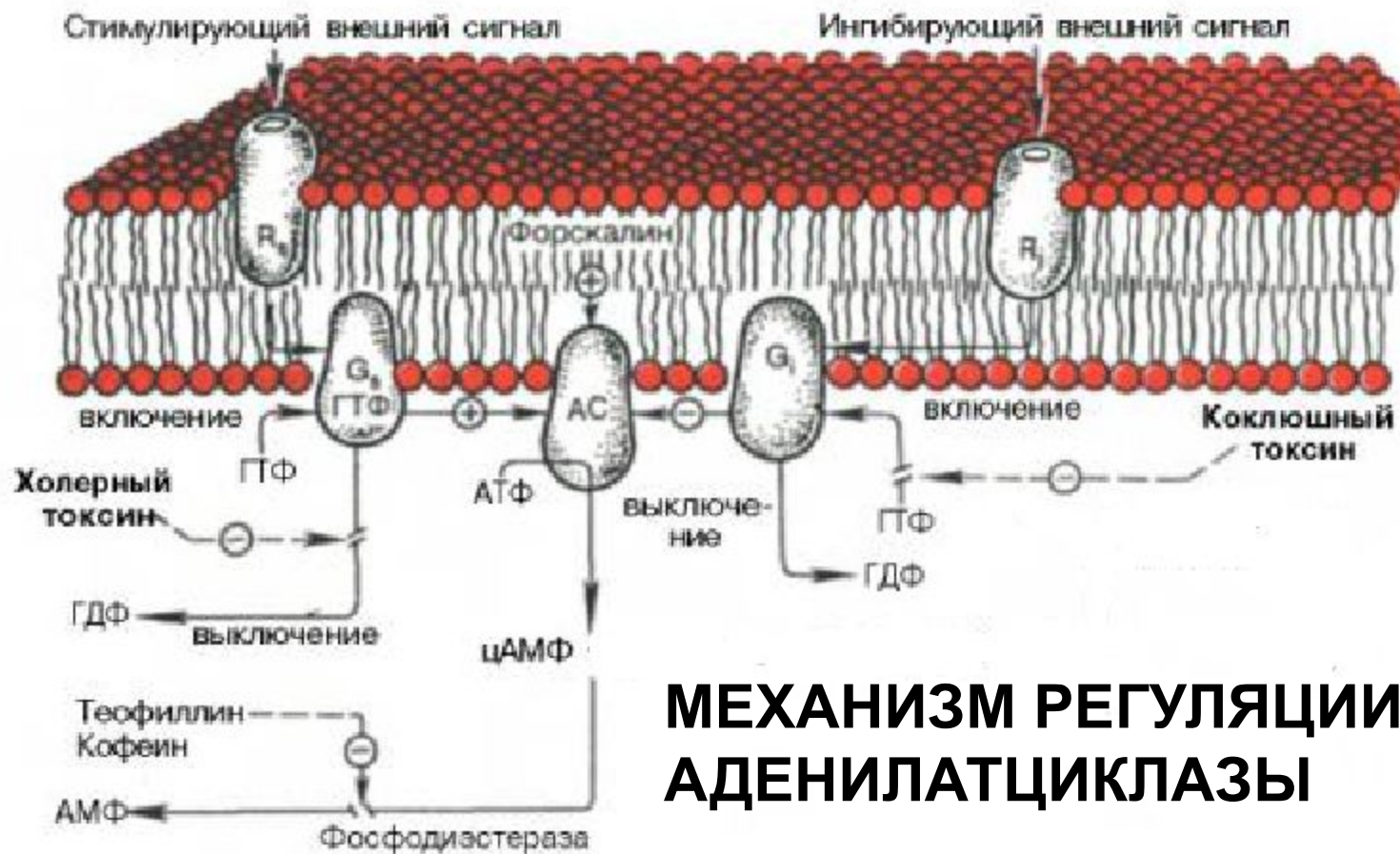
Внутриклеточная концентрация цАМФ определяется скоростью синтеза и распада этого соединения



РЕСИНТЕЗ АТФ

β-адренорецепторы

α₂ адренорецептор



ХАРАКТЕРИСТИКИ цАМФ КАК ВТОРИЧНОГО ПОСРЕДНИКА

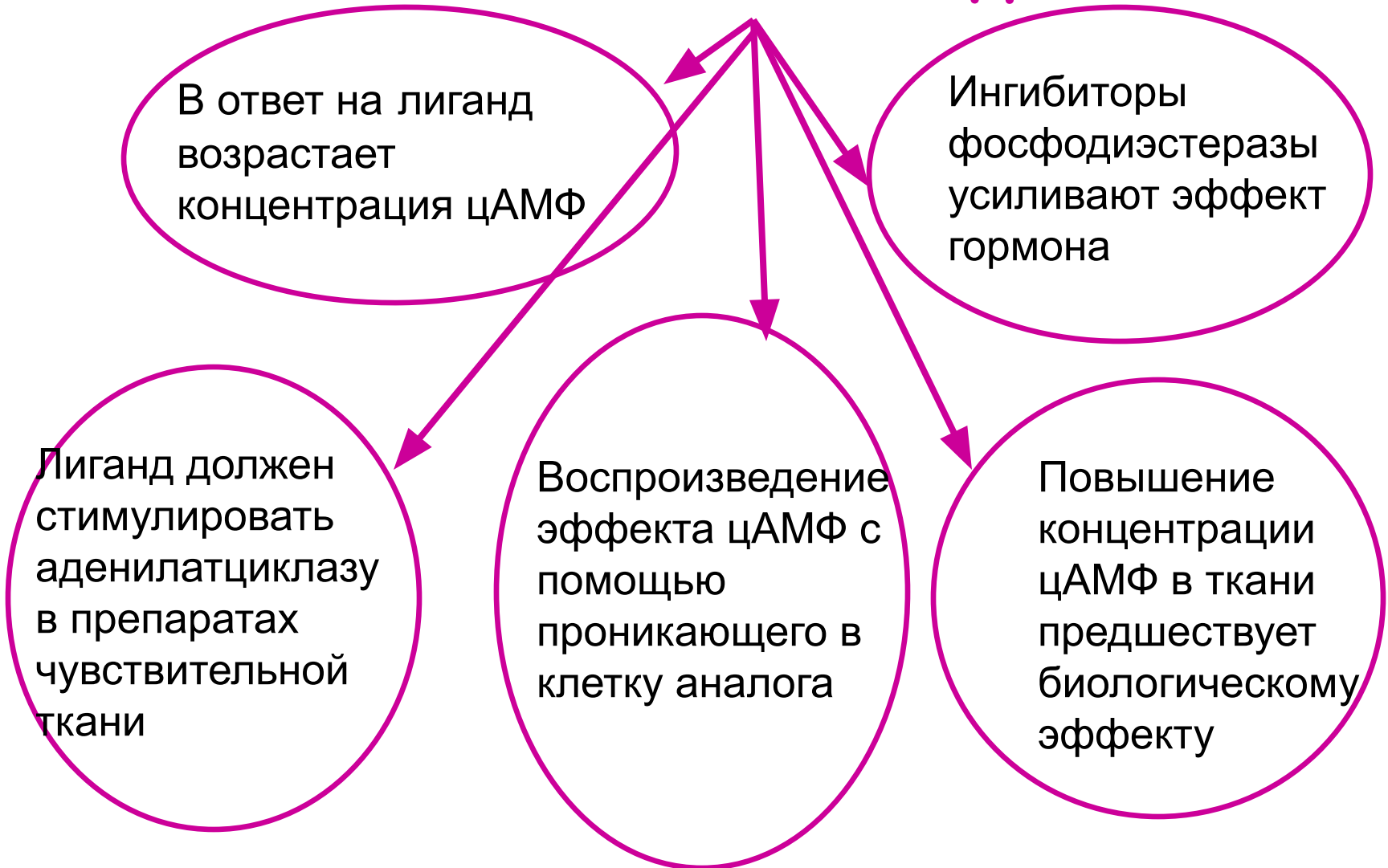
В ответ на лиганд
возрастает
концентрация цАМФ

Ингибиторы
фосфодиэстеразы
усиливают эффект
гормона

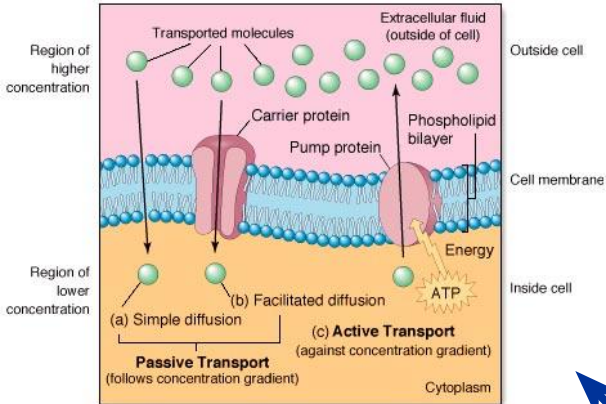
Лиганд должен
стимулировать
аденилатциклазу
в препаратах
чувствительной
ткани

Воспроизведение
эффекта цАМФ с
помощью
проникающего в
клетку аналога

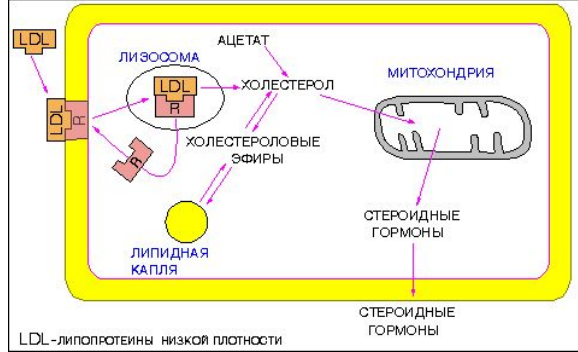
Повышение
концентрации
цАМФ в ткани
предшествует
биологическому
эффекту



ПРИМЕРЫ ЦАМФ-ЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ



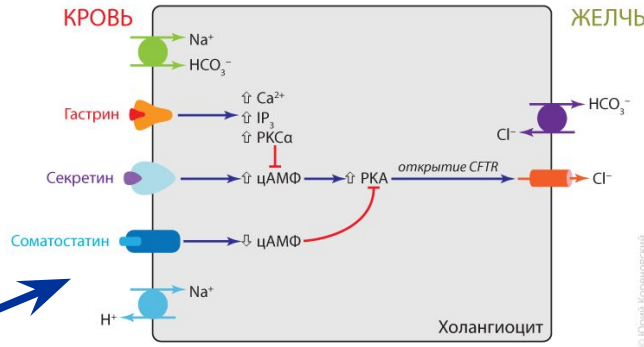
ИЗМЕНЕНИЕ
ПРОНИЦАЕМОСТИ
КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН



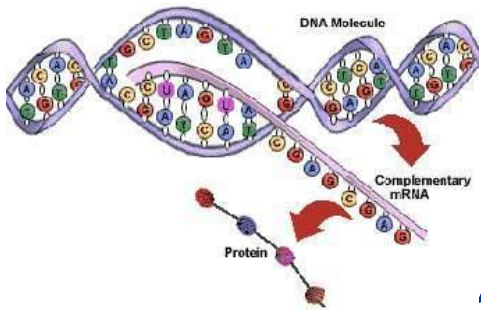
СИНТЕЗ
СТЕРОИДНЫХ
ГОРМОНОВ

СЕКРЕЦИЯ ЭКЗО- И
ЭНДОКРИННЫХ
ЖЕЛЕЗ

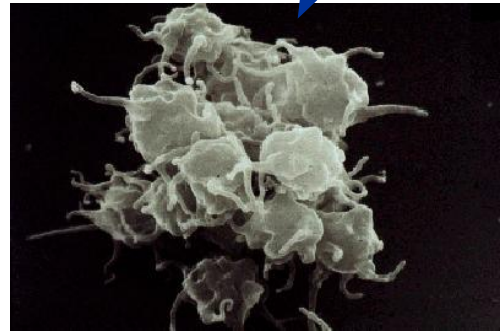
**цАМФ-
зависимые
процессы**



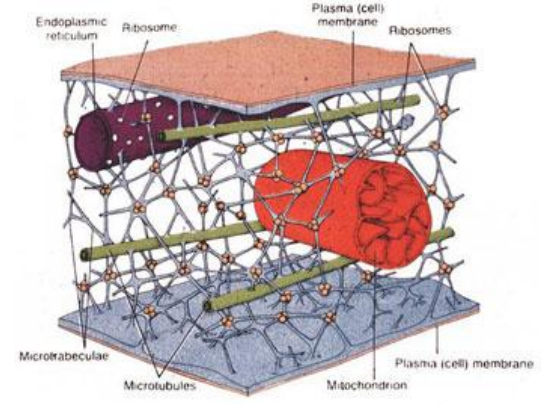
ПЕРЕМЕЩЕНИЯ
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ
СТРУКТУР

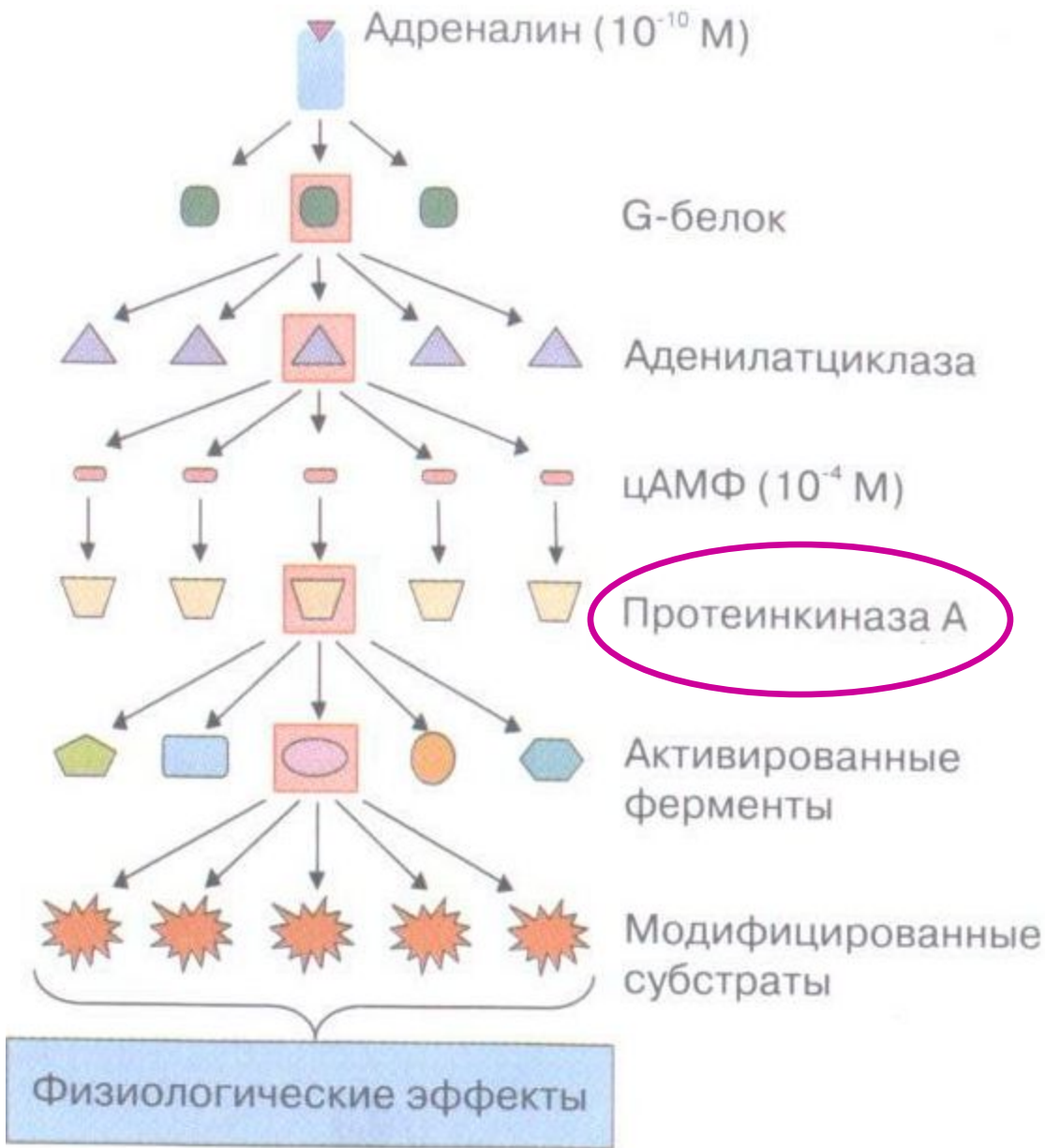


ТРАНСКРИПЦИЯ
ГЕНОВ



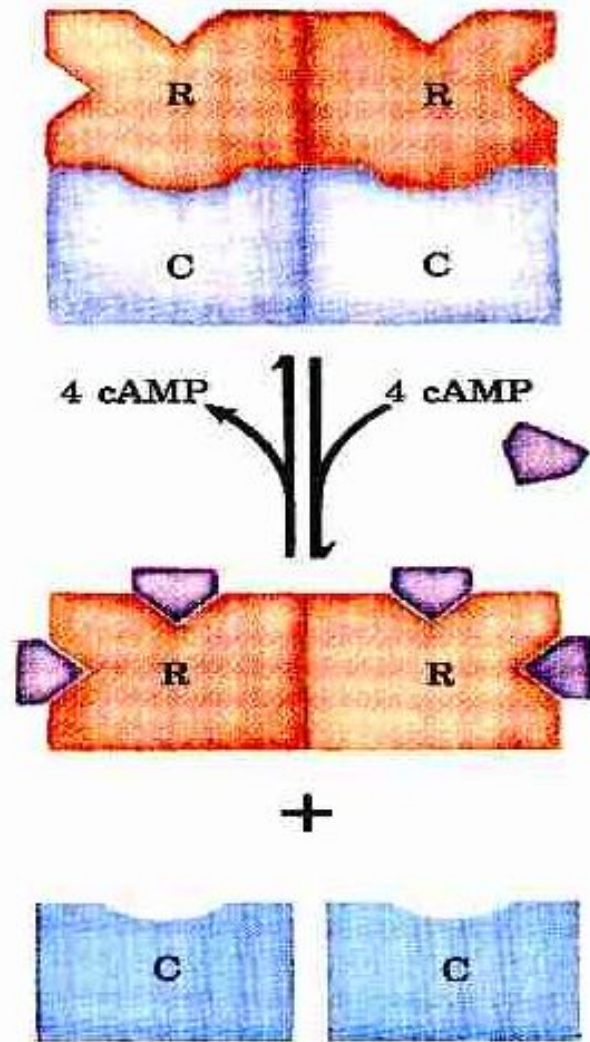
ПОДВИЖНОСТЬ,
АГРЕГАЦИЯ КЛЕТОК





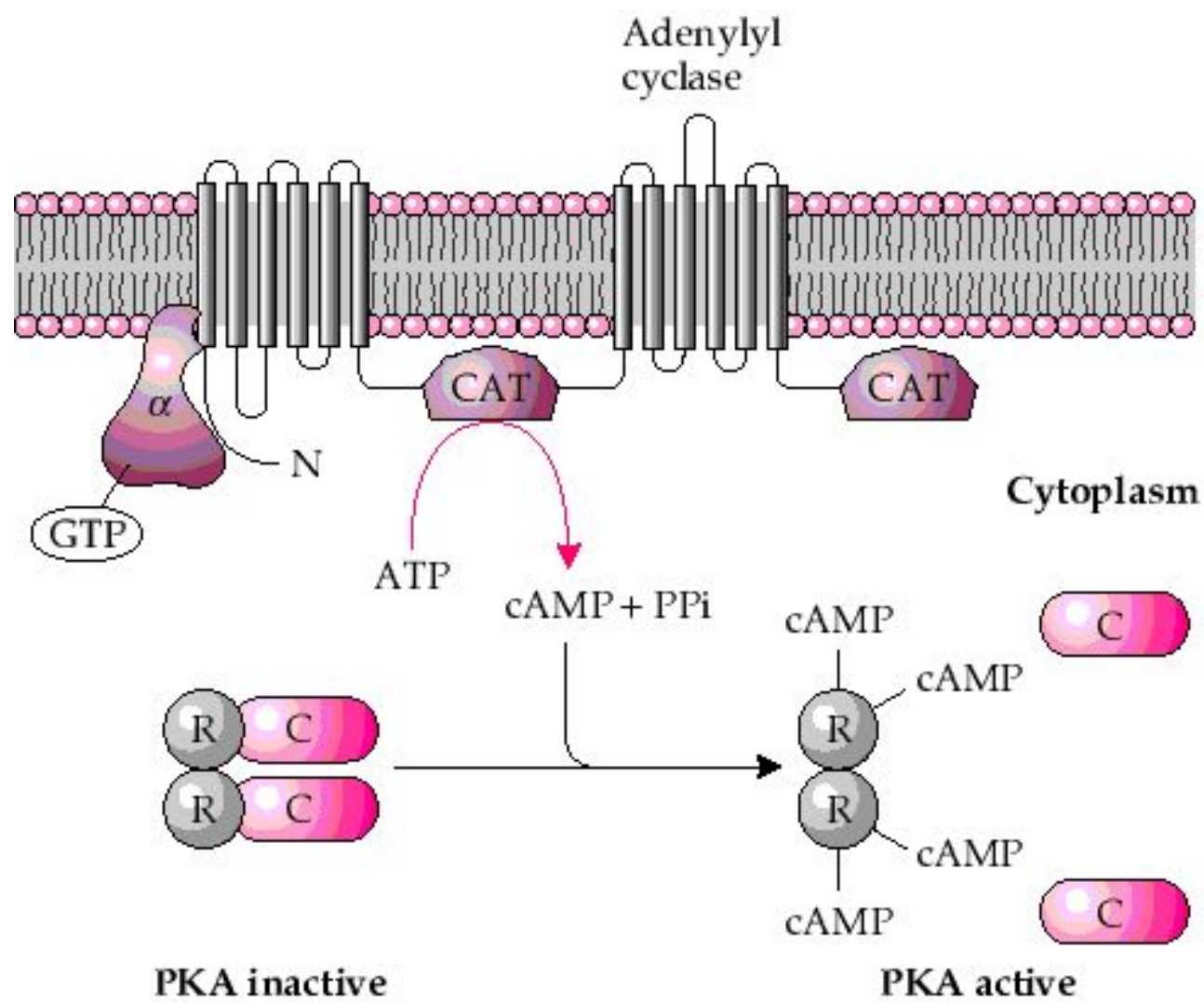
МЕХАНИЗМ КАСКАДНОГО УСИЛЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНОГО СИГНАЛА С УЧАСТИЕМ цАМФ

ПРОТЕИНКИНАЗА А



Протеинкиназа А в неактивном состоянии состоит из 2 регуляторных и 2 каталитических субъединиц.

После присоединения 4 молекул цАМФ к регуляторным субъединицам происходит диссоциация комплекса, и каталитические субъединицы приобретают активность



Sinauer Associates, Inc.
 Feldman
Fundamentals of
Neuropharmacology
 Fig. 6-27

БЕЛКИ-СУБСТРАТЫ ДЛЯ ПРОТЕИНАКИНАЗЫ А

- БЕЛКИ ИОННЫХ КАНАЛОВ

- ИОНООБМЕННИКИ

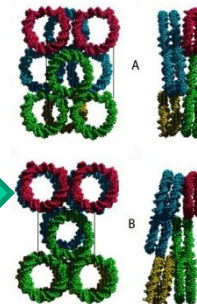
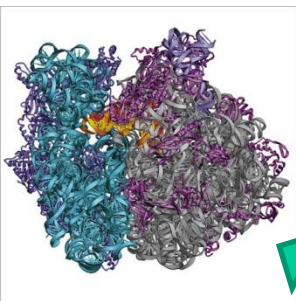
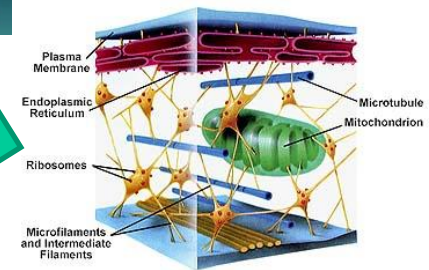
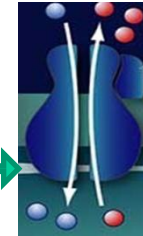
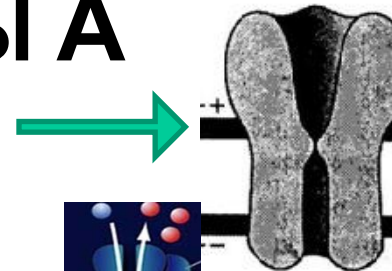
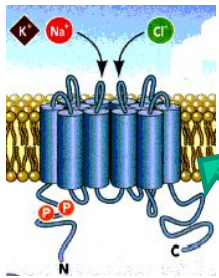
- ТРАНСПОРТНЫЕ АТФазы

- БЕЛКИ ЦИТОСКЕЛЕТА

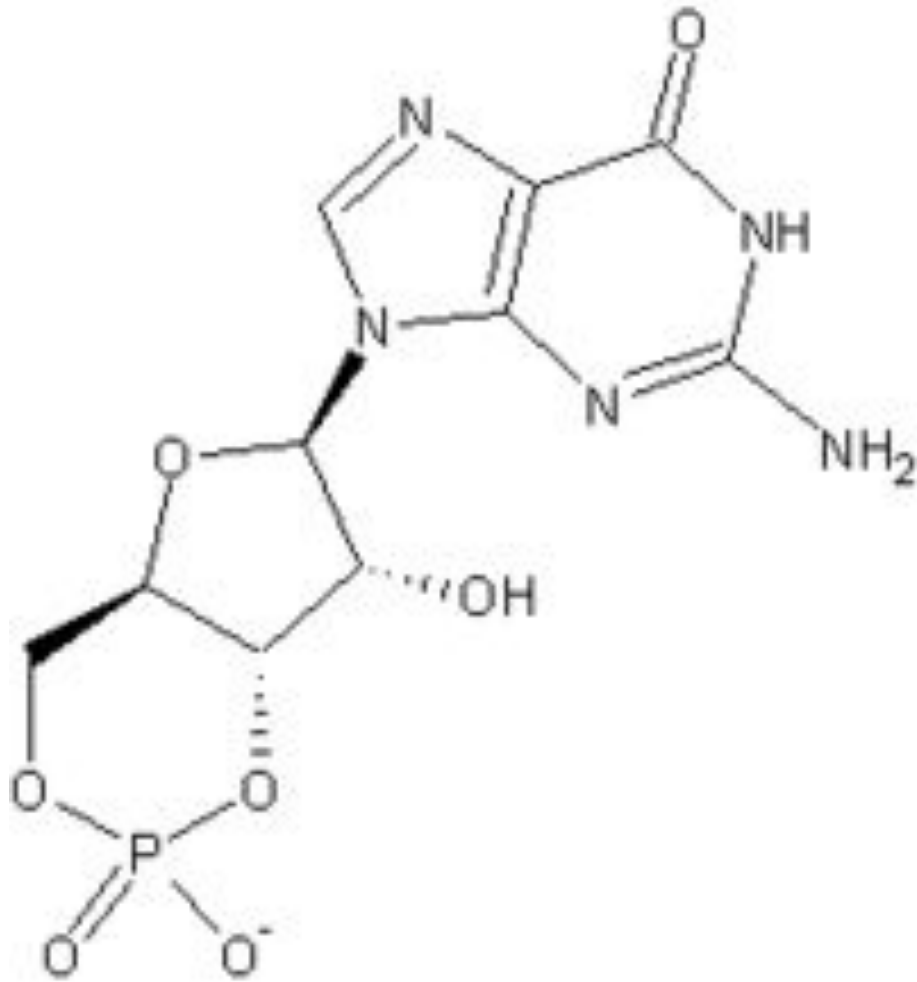
- ФЕРМЕНТЫ, РЕГУЛИРУЮЩЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ПРОЦЕССЫ

- БЕЛКИ РИБОСОМ

- ЯДЕРНЫЕ БЕЛКИ



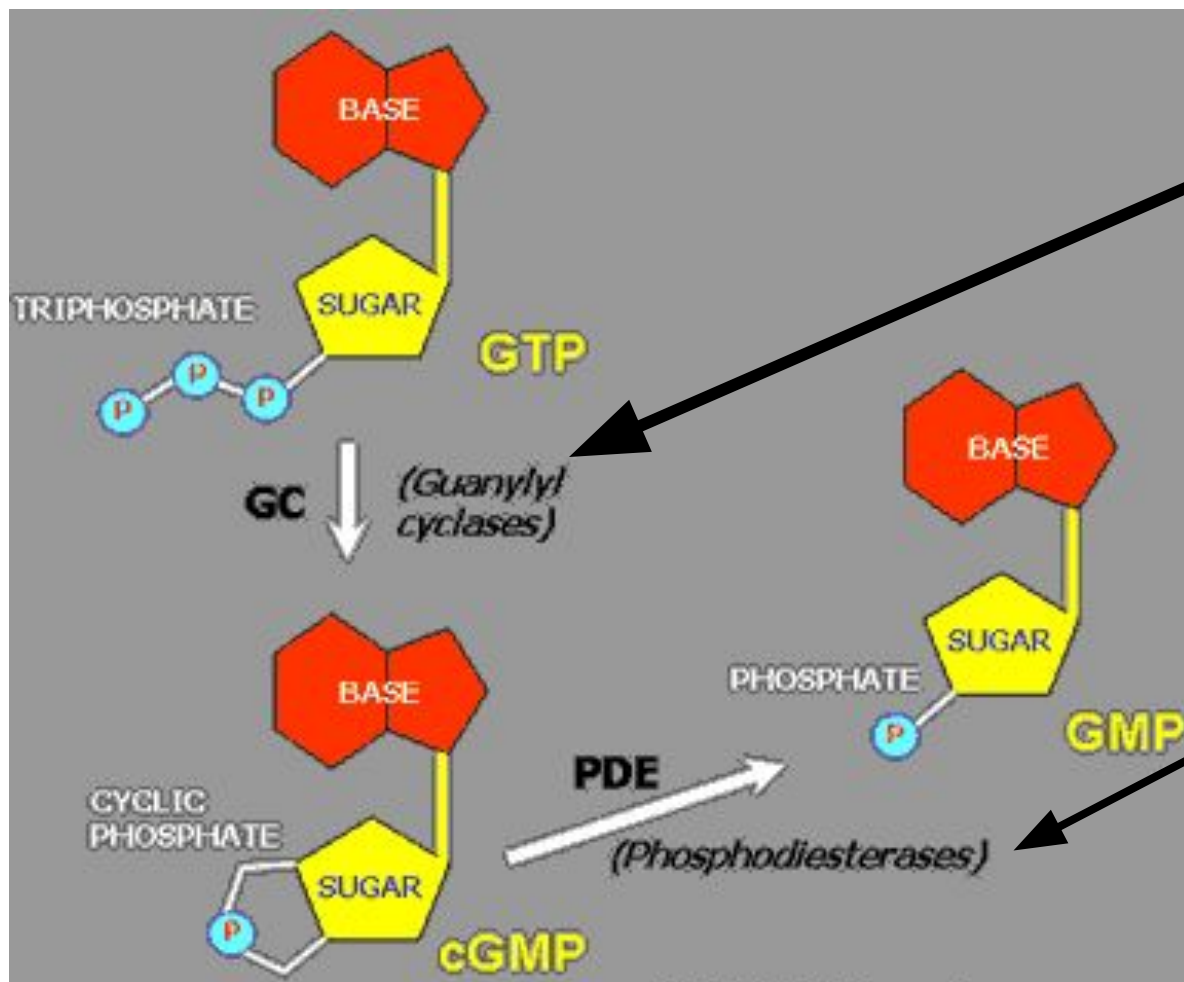
цГМФ



ОКАЗАЛОСЬ, ЧТО И
цГМФ ЯВЛЯЕТСЯ
ВТОРИЧНЫМ
ПОСРЕДНИКОМ



ОБРАЗОВАНИЕ И РАСПАД цГМФ



ФЕРМЕНТ, КОТОРЫЙ
ОБРАЗУЕТ цГМФ, ЭТО
ГУАНИЛАТЦИКЛАЗА

ФЕРМЕНТ, КОТОРЫЙ
ЕГО РАЗРУШАЕТ -
ФОСФОДИЭСТЕРАЗА



цГМФ- зависимые процессы

цГМФ играет важную роль в регуляции **Ca²⁺-гомеостаза** в различных типах клеток.

Повышение концентрации цГМФ приводит к понижению концентрации Ca²⁺ в результате

- активации Ca²⁺-АТФ-аз
 - активации Na/Ca-обменника
 - подавления рецепторзависимого поступления Ca²⁺ в клетку
- Эти эффекты опосредованы действием протеинкиназы G на мембранные белки, участвующие в обмене Ca²⁺.

ПК G фосфорилирует Na,K-АТФазу эпителиоцитов почечных канальцев, что приводит к торможению насоса.

Результат: ослабление реабсорбции ионов натрия, а значит и воды из первичной мочи.

ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ цГМФ

ОПОСРЕДОВАННЫЙ БАВ

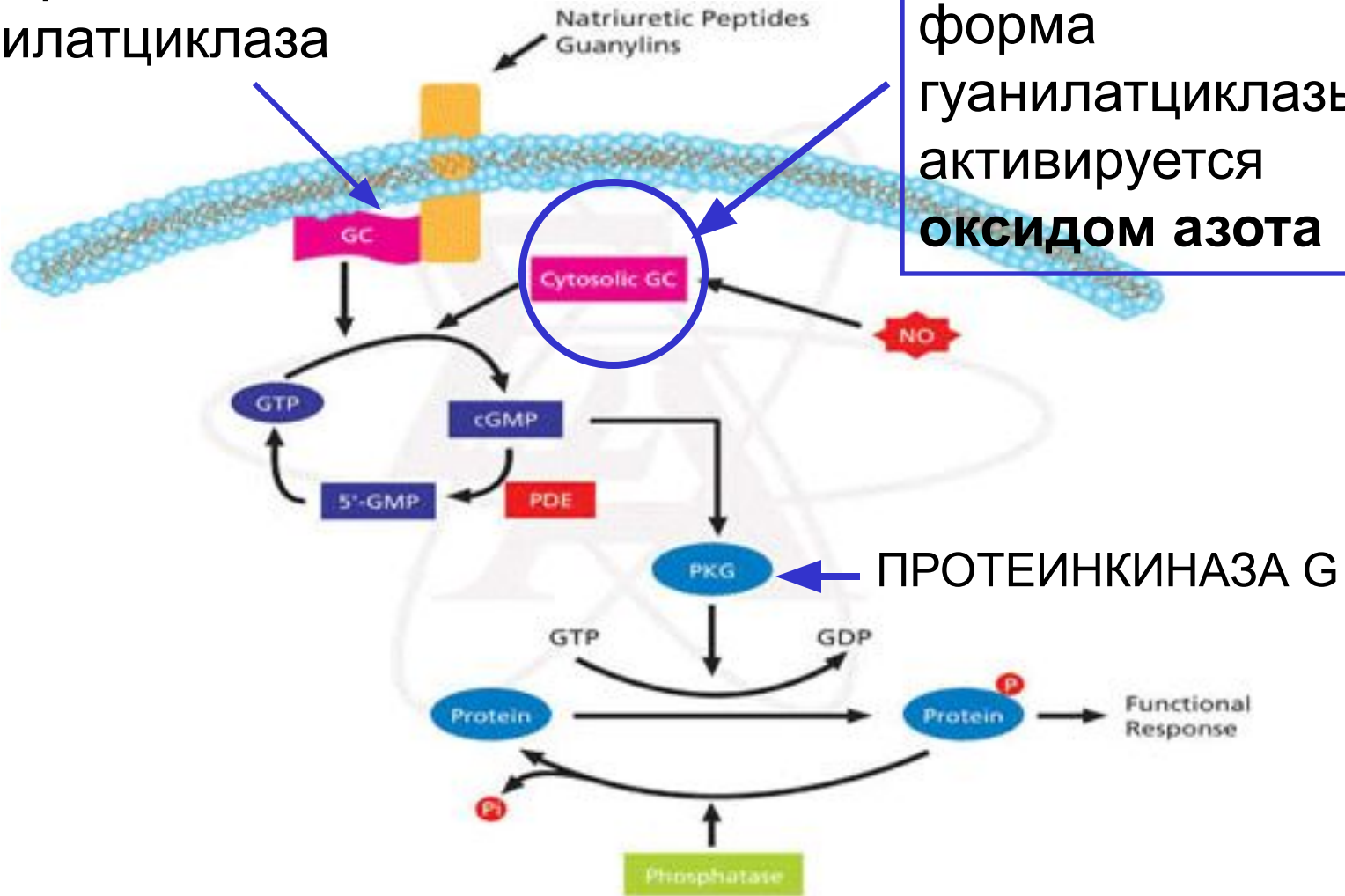
Например,
натрийуретическим
пептидом

ОПОСРЕДОВАННЫЙ
ОКСИДОМ АЗОТА (**NO**)

ДВЕ ФОРМЫ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ

Мембранная гуанилатциклаза

Растворимая форма гуанилатциклазы активируется оксидом азота

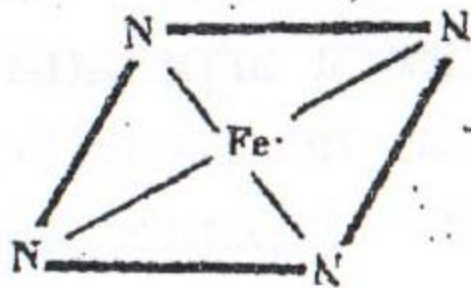


МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА

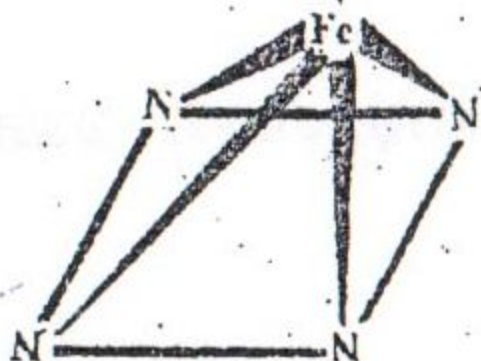
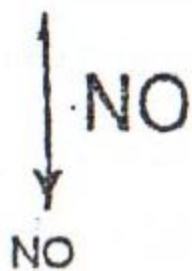
NaУП + R → ↑ГЦ → ↑цГМФ → ↑ПК G

ОСОБЕННОСТИ цГМФ-ЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ

- ОТСУТСТВУЮТ G-БЕЛКИ
- СВЯЗЫВАНИЕ АГОНИСТА С РЕЦЕПТОРОМ **ВСЕГДА** ПРИВОДИТ К АКТИВАЦИИ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ



НЕАКТИВИРОВАННАЯ



АКТИВИРОВАННАЯ

РАСТВОРИМАЯ ФОРМА ГЦ

ГЕТЕРОДИМЕР

СОДЕРЖИТ SH-группы

СОДЕРЖИТ ГЕМ

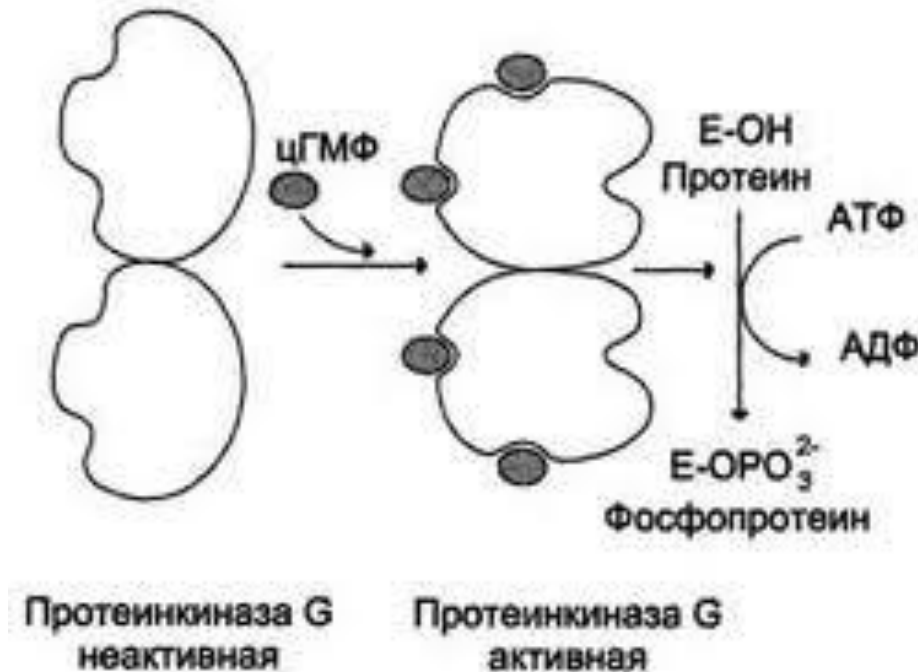
АКТИВИРУЕТСЯ

ОКСИДОМ АЗОТА

ШИРОКО

РАСПРОСТРАНЕНА

ПРОТЕИНКИНАЗА G



Протеинкиназа G в неактивной форме состоит из 2 субъединиц, имеет 2 регуляторных центра, с которыми соединяются 2 молекулы цГМФ. Кроме того, в ходе активации этого фермента не происходит диссоциация на субъединицы