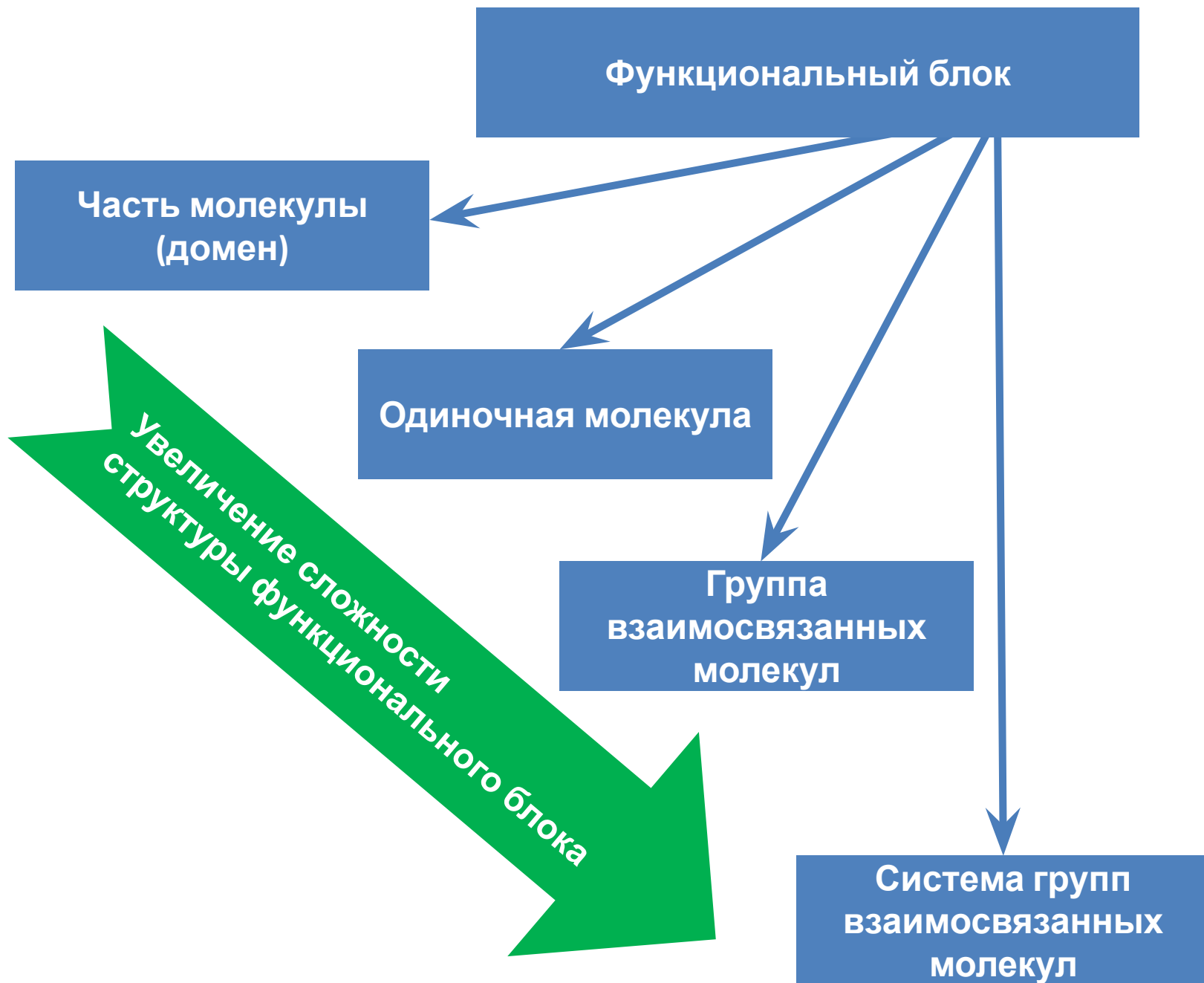


Занятие 4.

Универсальность строительных и функциональных блоков на молекулярном уровне организации биологических систем

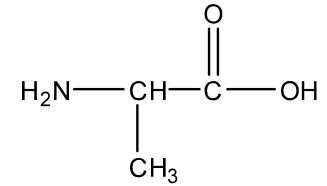
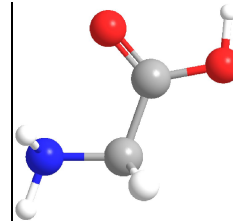
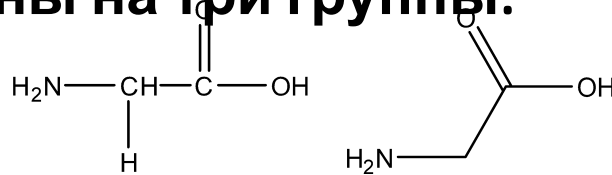
Функциональный блок – это структура,
связанная с функцией



Протеиногенные аминокислоты

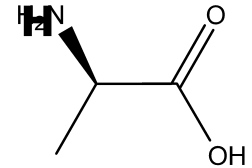
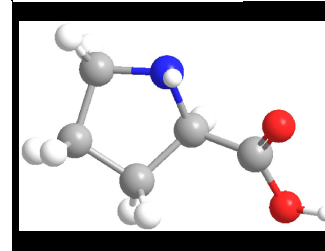
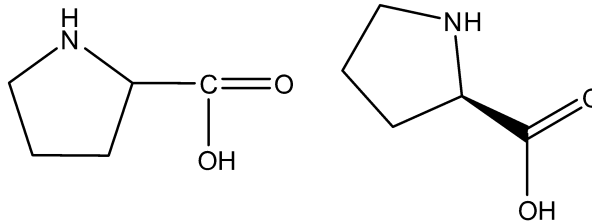
Протеиногенные аминокислоты могут быть подразделены на три группы:

1) глицин,



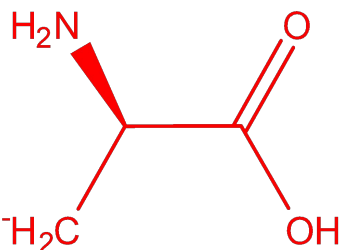
алани

2) пролин,

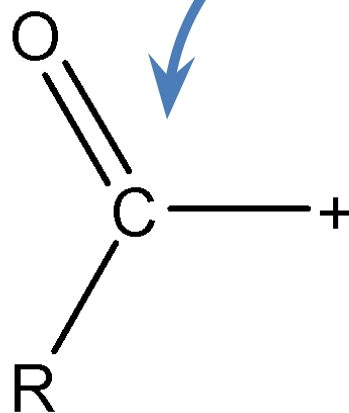


3) аланин и его производные. Если не придерживаться номенклатуры IUPAC, то становится понятным – кроме глицина и пролина, все остальные аминокислоты являются производными от аланина, который является структурной основой (носителем) функциональной части – различных радикалов (малых молекул), которые, возможно, в период становления биоты были основными организаторами гиперциклов, приведших к появлению жизни.

аланин

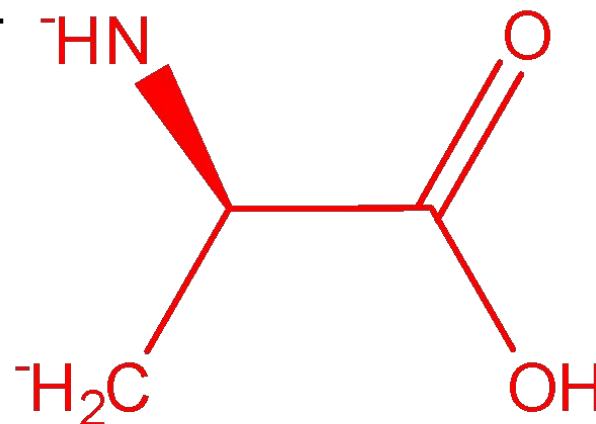


Следующая
аминокислота



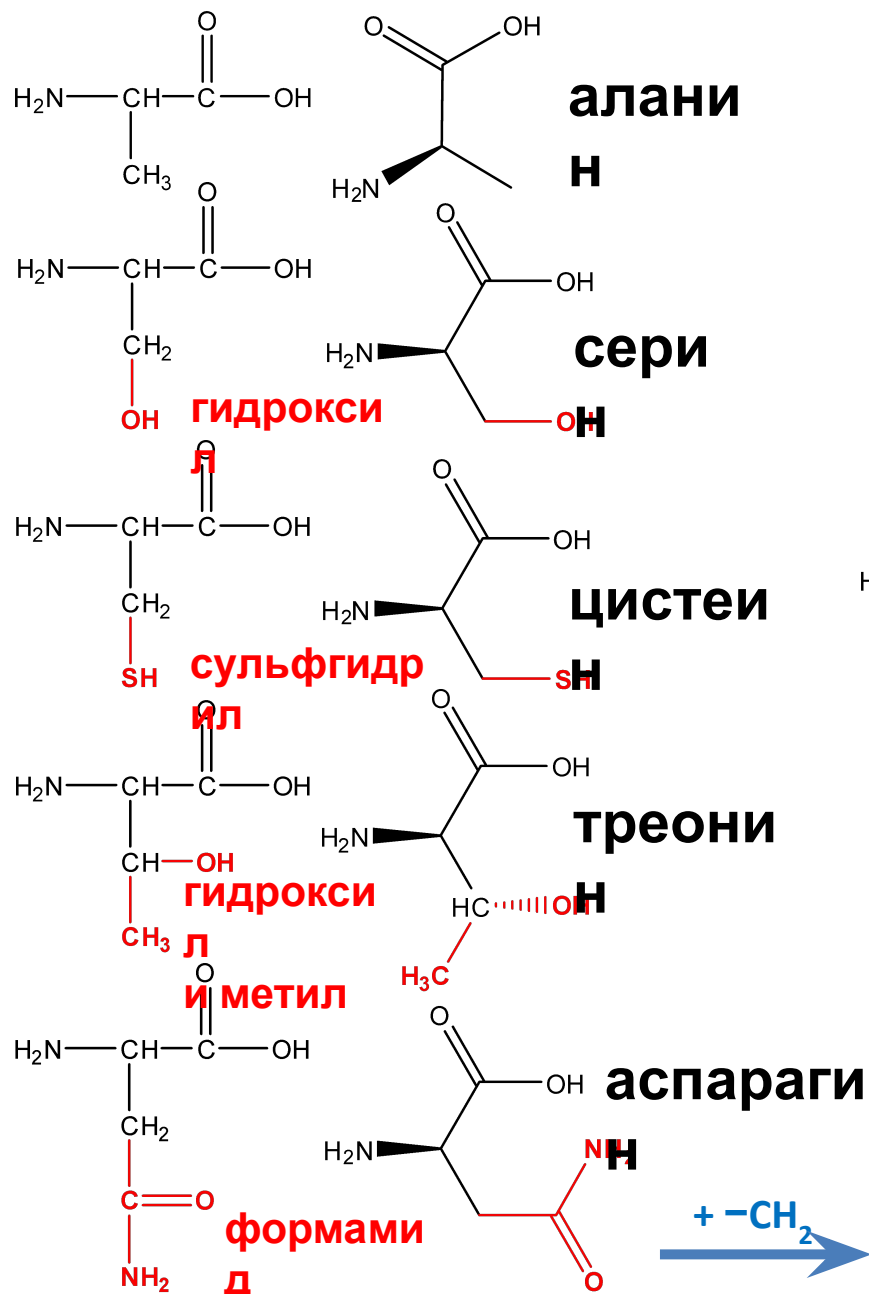
Структурная
регулярная
полимерная основа
аминокислотной цепи

Аминокислотный остаток +
заместитель протона аланина



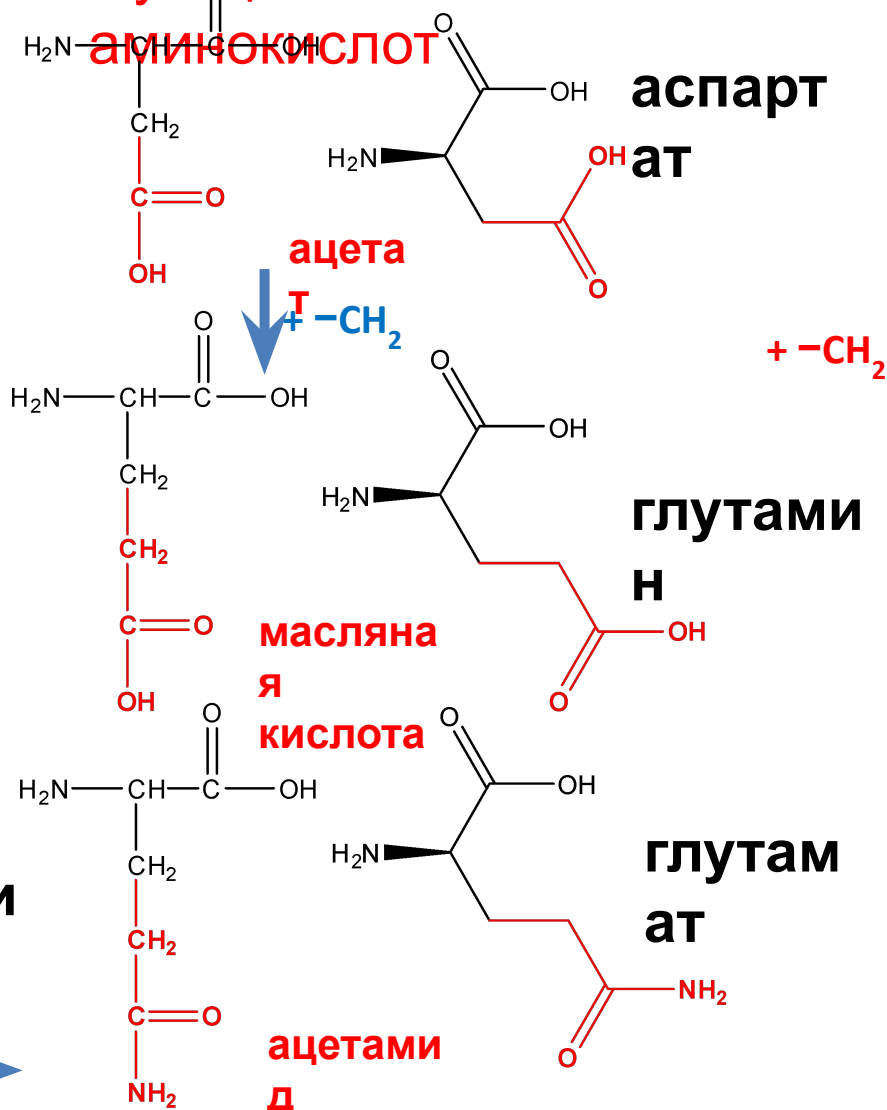
Структурно-
функциональный
нерегулярный блок

Протеиногенные аминокислоты



Структурная часть
аминокислот

Функциональная часть
аминокислот



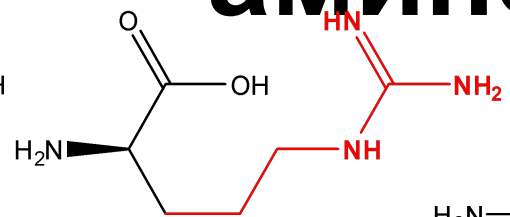
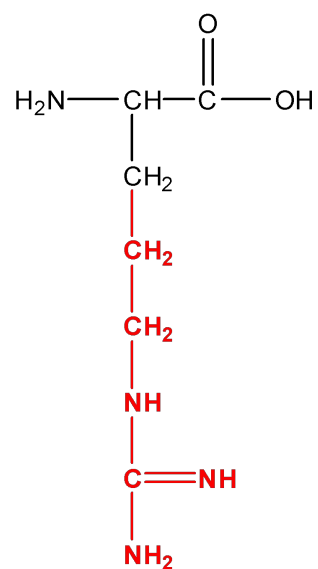
протеиногенные аминокислоты

структурная часть

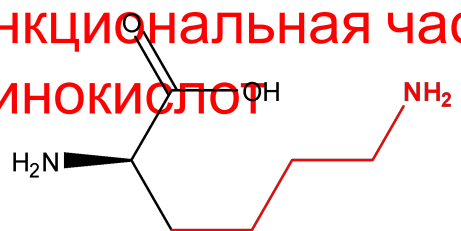
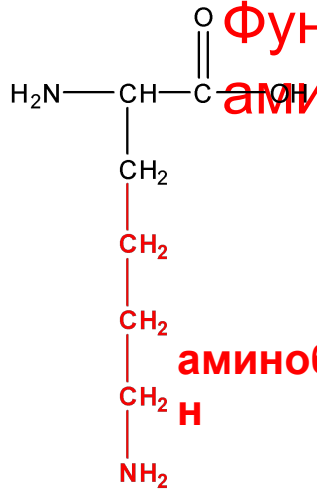
аминокислот

Функциональная часть

аминокислот

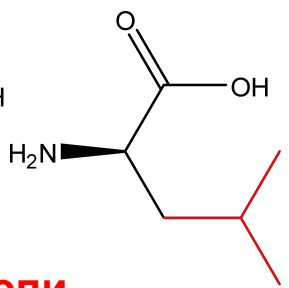
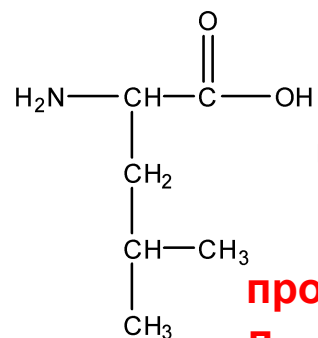


аргинин
L-этилгуанидин



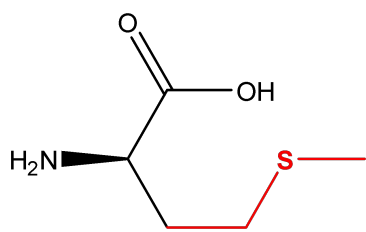
ЛИЗИ

аминобутан



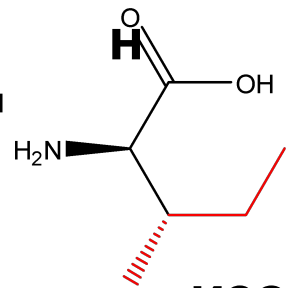
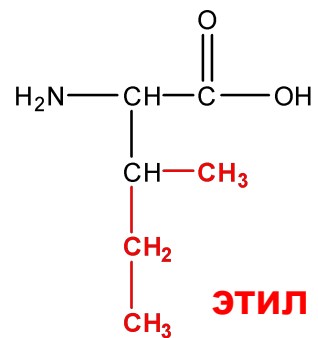
пропил

лейцин



метионин

диметилсульфат



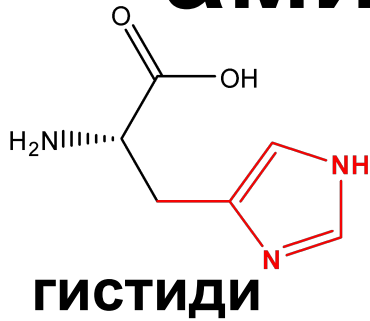
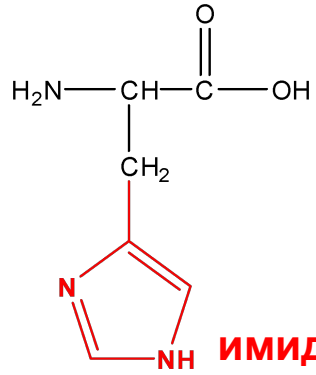
валин

Н

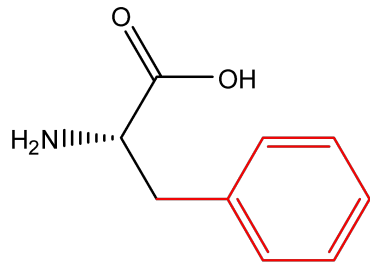
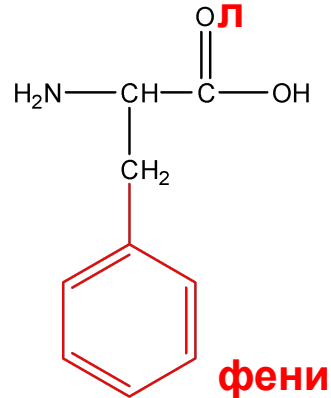
изолейцин

два

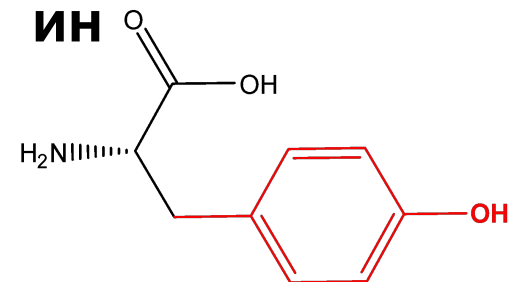
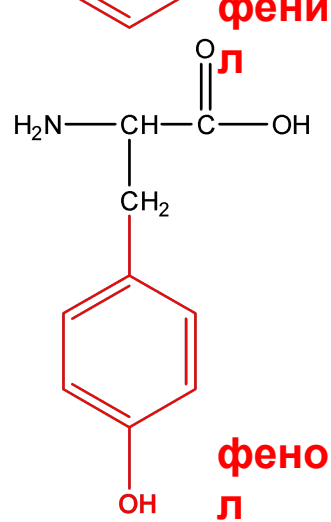
протеиногенные аминокислоты



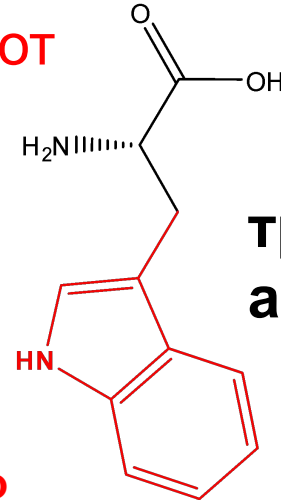
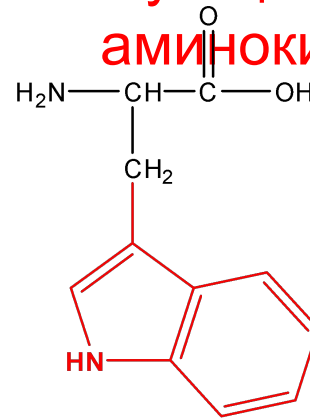
ГИСТИДИН



ФЕНИЛАЛАНИН



ТИРОЗИН

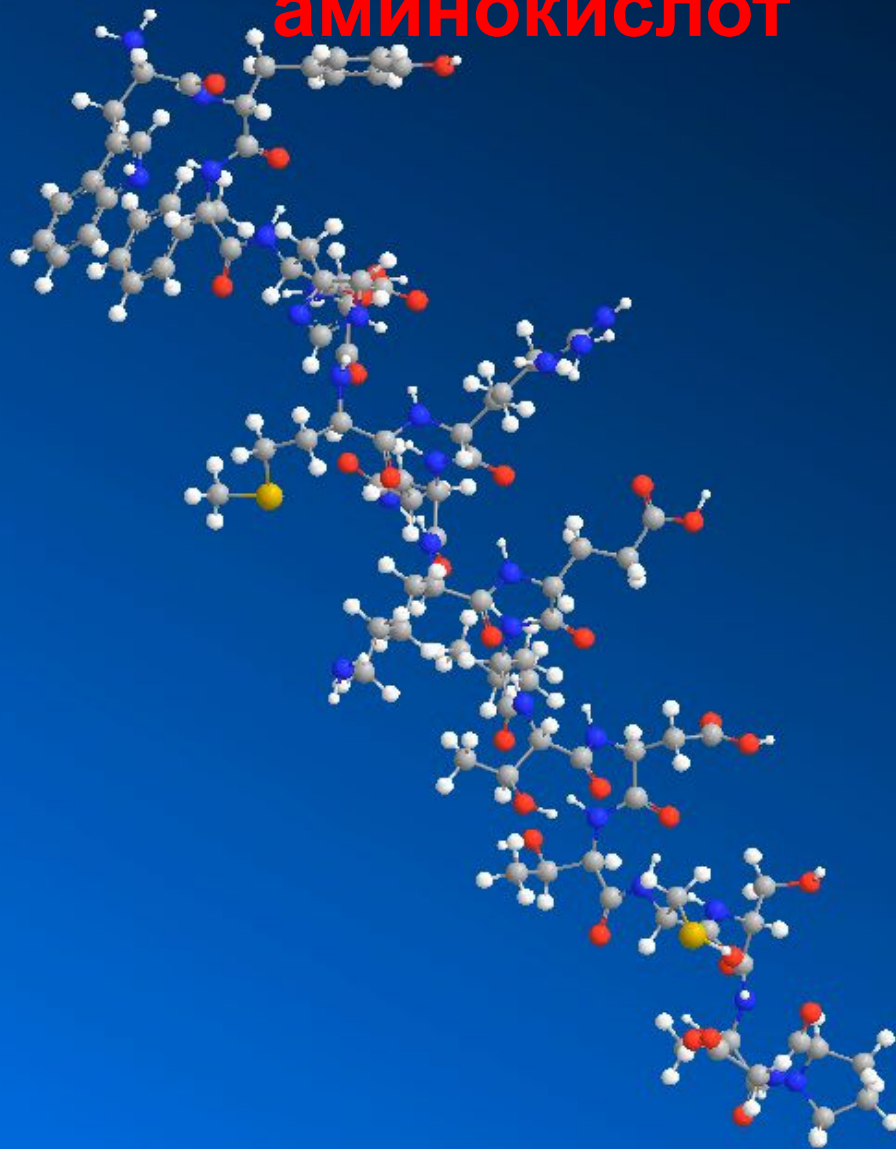


ТРИПТОФАН

Функциональная часть аминокислот обеспечивает формирование трехмерной структуры белка, его гидрофильных или гидрофобных участков, активных центров ферментов и рецепторных участков, является объектом посттрансляционной модификации белков – присоединения дополнительных радикалов к уже

- Если принять во внимание полярность и заряд радикала R (функциональной части), то можно разделить аминокислоты на четыре класса:
- —аминокислоты с неполярными (гидрофобными) R-группами (аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, пролин, триптофан, фенилаланин);
- —аминокислоты с полярными (гидрофильными) незаряженными R-группами (глицин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин, глутамин);
- —аминокислоты с отрицательно заряженными R-группами (кислые аминокислоты — аспарагиновая и глутаминовая кислоты);
- —аминокислоты с положительно заряженными R-группами (основные аминокислоты — лизин, аргинин, гистидин).

Условный белок из всех аминокислот





Аланин выполняет роль регулярного структурного остова (скелета белка).

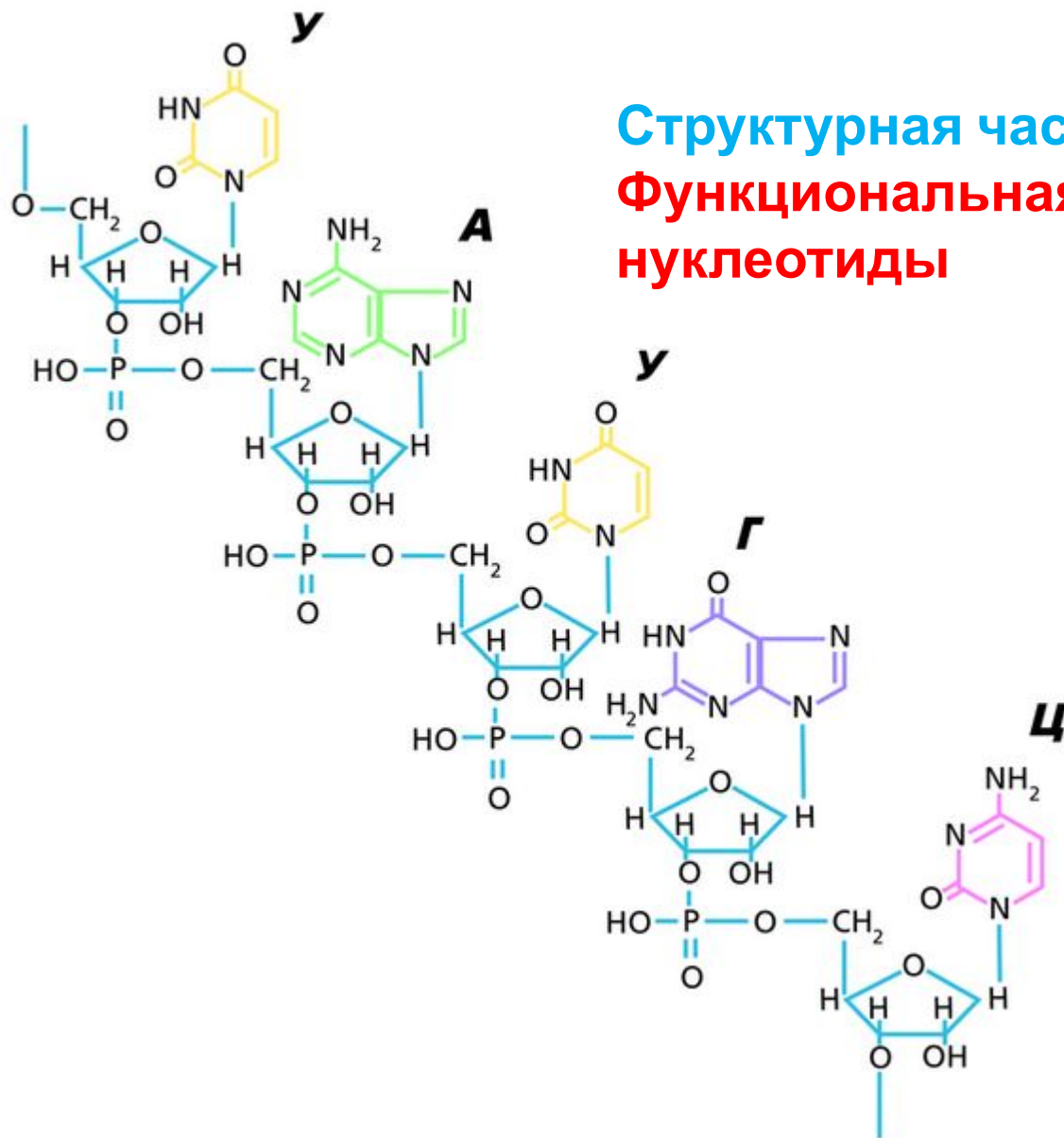
Регулярность белка как полимера нарушается остатками аминокислот (радикалами), а также включением в цепь глицина или пролина. Пролин необходим для осуществления поворота белковой цепи в обратном направлении.

Аланиновую цепь можно считать аналогом рибозофосфатного остова РНК и ДНК.

Структурная часть белка

Функциональная часть белка

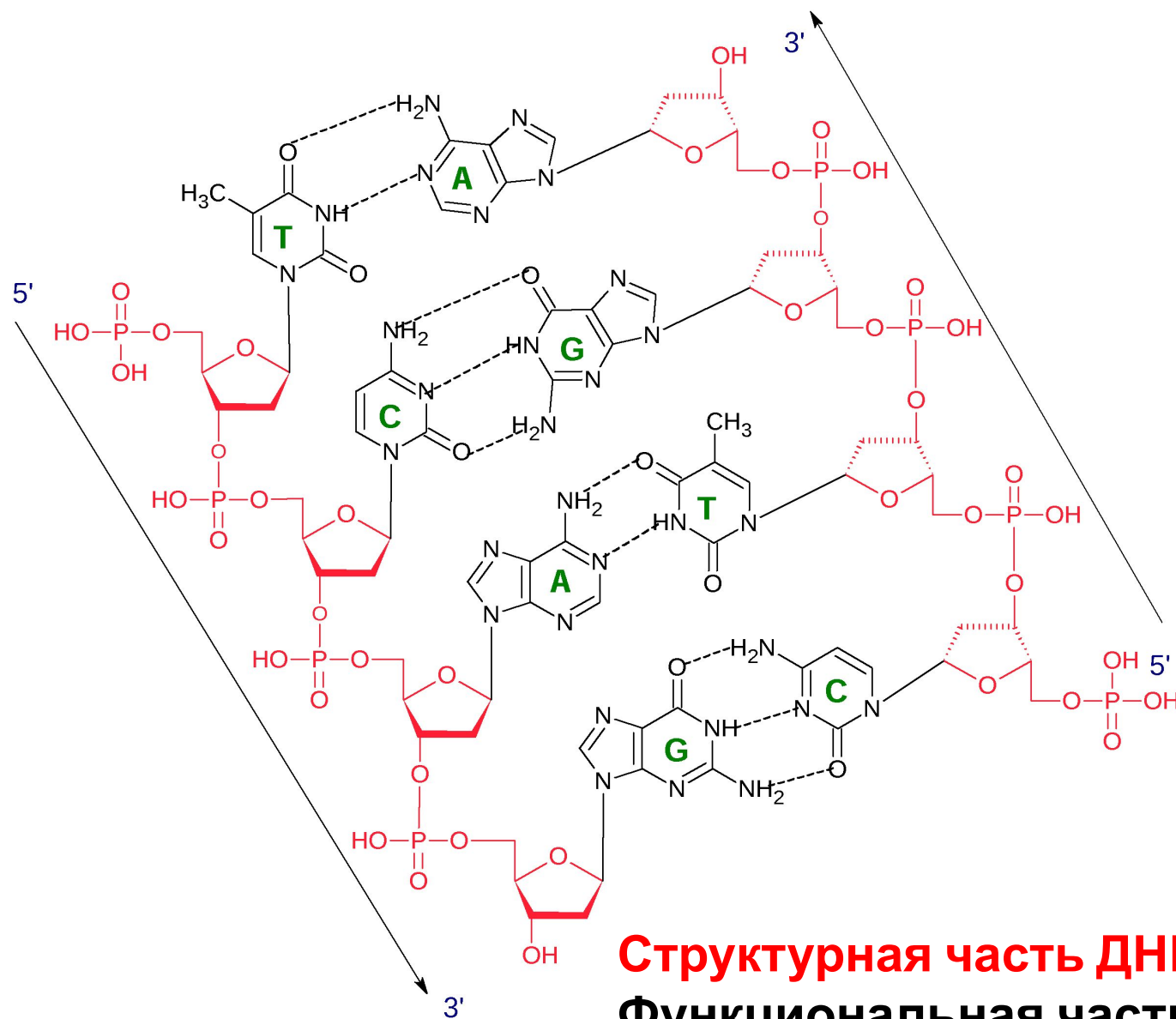
Регулярная структурная часть РНК представлена сахарофосфатным остовом (синий цвет), а функциональная (нерегулярная) часть – нуклеотидами



Структурная часть РНК

**Функциональная часть РНК –
нуклеотиды**

Регулярная структурная часть ДНК представлена сахарофосфатным остовом (красный цвет), а функциональная (нерегулярная) часть – нуклеотидами



Структурная часть ДНК

**Функциональная часть ДНК –
нуклеотиды**

На уровне сложных молекул функциональные блоки, реализующие как общие, так и специализированные функции – стандартны, их число относительно невелико.

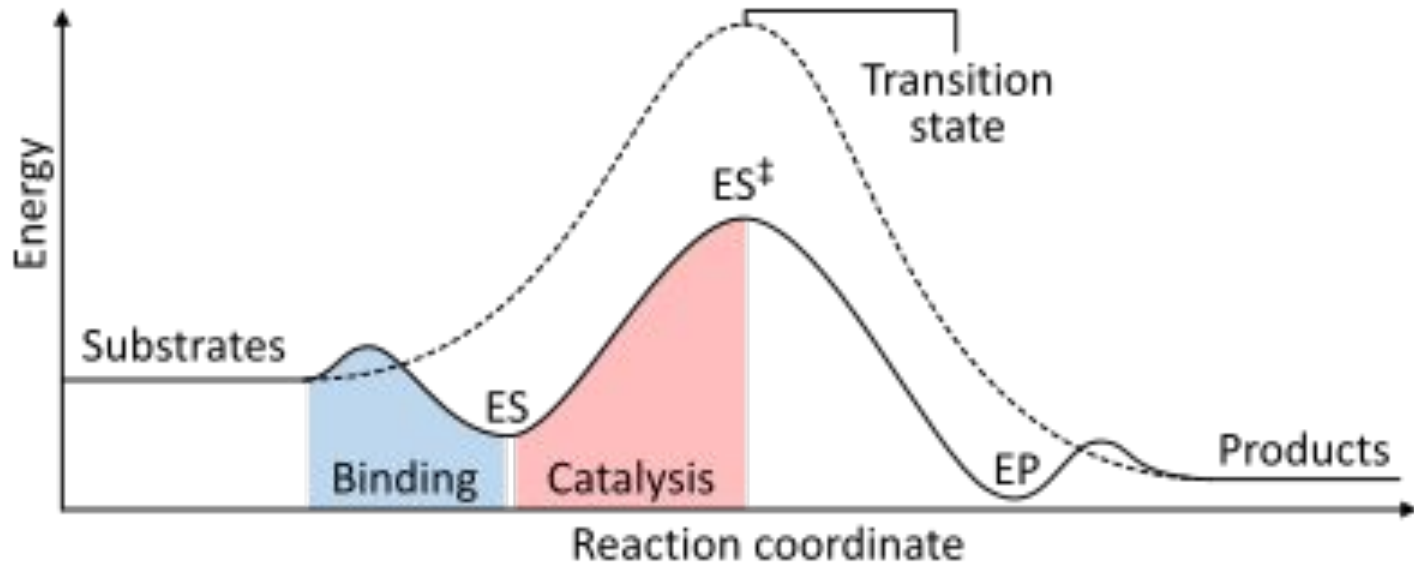
Из них формируется все разнообразие ферментативных, рецепторных и структурных молекул.

То есть, из небольшого набора функциональных блоков как из кубиков формируется большое количество более сложных функциональных структур.

Организация активных центров ферментов

Фермент – катализатор биологического происхождения (белок – энзим, или РНК – рибозим).

Катализаторы снижают энергию активации химических реакций (энергетический, или активационный, барьер), не влияя на полное изменение свободной энергии в ходе реакции и на конечное состояние равновесия, ускоряют достижение состояния равновесия химической реакции



Фермент (энзим) состоит из трех обязательных функциональных блоков, либо трех и четвертого факультативного

1. Апофермент – тело фермента
(белковая часть)

Активный центр состоит из

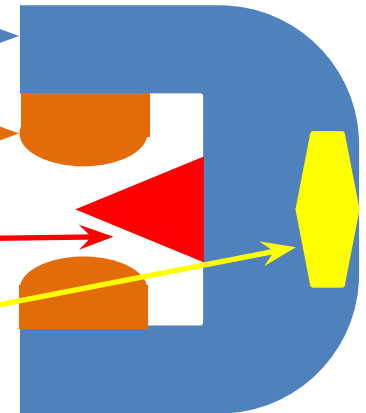
2. субстратного

центра

3. каталитического

центра

4. Аллостерический центр



максимально удален от активного центра

отсутствует у 50% энзимов

Функциональность:

1) апофермент — твердое тело, **площадка для размещения активного центра**, формируемого субстратным и каталитическим центрами;

В активном центре выделяют два участка:

- 2) **субстратный(ядерный, контактный)** центр — связывается с субстратом и определяет **селективность фермента (способность связываться только с определенной молекулой, либо группой похожих молекул)**;
- 3) **каталитический центр** — непосредственно осуществляющая химическую реакцию часть фермента, не селективен и **может входить в структуру различных ферментов**, поэтому количество различных видов каталитических центров значительно меньше, чем число ферментов;
- 4) **аллостерический** центр — группа далеко удаленных от активного центра аминокислот апофермента, **регулирует активность фермента метаболитами субстратного разложения**

Каталитический центр может быть
либо 1) только аминокислотным (обычно 2-3
аминокислоты),
либо 2) дополнительно содержать **кофактор**:

- I) **ВИТАМИН** (органический акцептор катализируемого химического радикала, связан с каталитическим центром нековалентными связями),
- II) **АТОМ МИКРОЭЛЕМЕНТА** (Br, Fe, I, Co, Mn, Cu, Mo, Se, F, Cr, Zn) – «оттягивает» на себя часть общей электронной оболочки катализируемого химического радикала, делая его более подвижным, и отрывает его от катализируемой молекулы, связаны с каталитическим центром нековалентными связями
- III) **ПРОСТЕТИЧЕСКАЯ ГРУППА** – сложная органическая молекула (полисахарид, гликопептид, гликолипид, протеолипид), связанная с **АКТИВНЫМ** центром **КОВАЛЕНТНОЙ СВЯЗЬЮ**.

Каталитический центр – химически активное образование,
функция – трехмерная координация валентных связей:

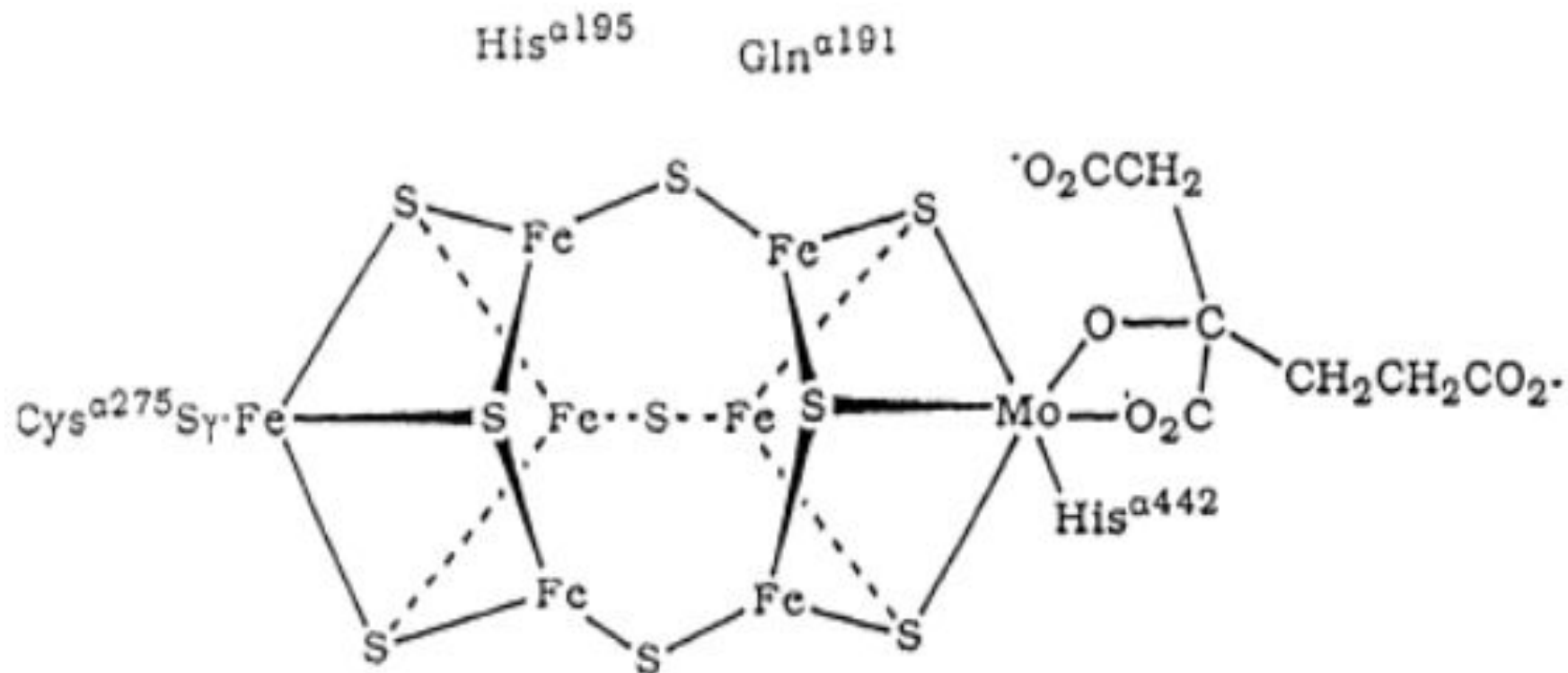
- 1) меняет валентные углы, длины и энергию связей,
 - 2) захватывает и механически перемещает
реакционноспособную группу атомов (радикал) в необходимое
место другой молекулы, где создает новую ковалентную связь.
- Образован уникальной группой атомов, находящихся в
уникальной трехмерной конфигурации, обеспечивающей
функциональность.

Вся остальная часть молекулы энзима или рибозима служит
только основой организации уникальной трехмерной
конфигурации атомов каталитического центра, и обеспечивает
необходимые для осуществления химической реакции
конформационные перемещения катализируемых радикалов в
трехмерном пространстве.

- **Механизмы катализа:**

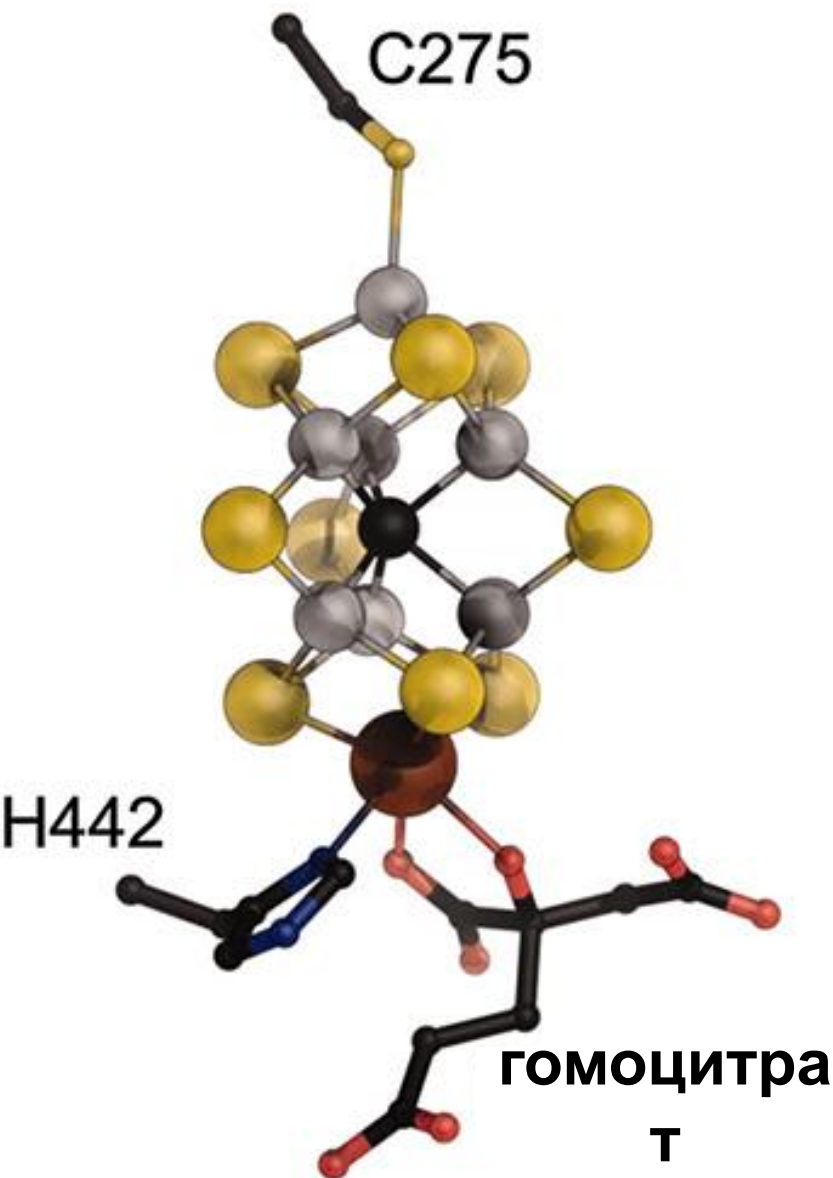
- 1. Кислотно-основной катализ – в активном центре фермента находятся группы специфичных аминокислотных остатков, которые являются хорошими донорами или акцепторами протонов. Такие группы представляют собой мощные катализаторы многих органических реакций (Доноры $-\text{COOH}$ $-\text{NH}^{3+}$ $-\text{SH}$, Акцепторы $-\text{COO}^-$ $-\text{NH}_2$ $-\text{S}^-$)
- 2. Ковалентный катализ – ферменты реагируют со своими субстратами, образуя при помощи ковалентных связей очень нестабильные фермент-субстратные комплексы, из которых в ходе внутримолекулярных перестроек образуются продукты реакции.

Организация каталитического центра нитрогеназы *Klebsiella pneumoniae*, фермента, расщепляющего атмосферный азот



Тот же Fe-Мо-кофактор: кластер [4Fe-3S] связан тремя сульфидными связями с [Мо-3Fe-3S] субкластером, гомоцитрат координирован с ионом Мо через два атома кислорода. Молекула азота связывается четырьмя ионами железа.

3D организация каталитического центр нитрогеназы *Klebsiella pneumoniae*



Структура железо-молибденового кофактора, катализирующего фиксацию атмосферного азота. Серые шарики — Fe, желтые — S, черные — C, большой коричневый шарик — Mo. Н и С — аминокислоты (гистидин и цистеин), к которым прикрепляется кофактор; 442 и 275 — позиции, в которых находятся эти аминокислоты в аминокислотной последовательности фермента.

Spatzal T., Aksoyoglu M., Zhang L., Andrade S.L., Schleicher E., Weber S., Rees D.C., Einsle O. **Evidence for interstitial carbon in nitrogenase FeMo cofactor** // Science. 2011 Nov 18;334(6058):940. doi: 10.1126/science.1214025.

Субстратный центр

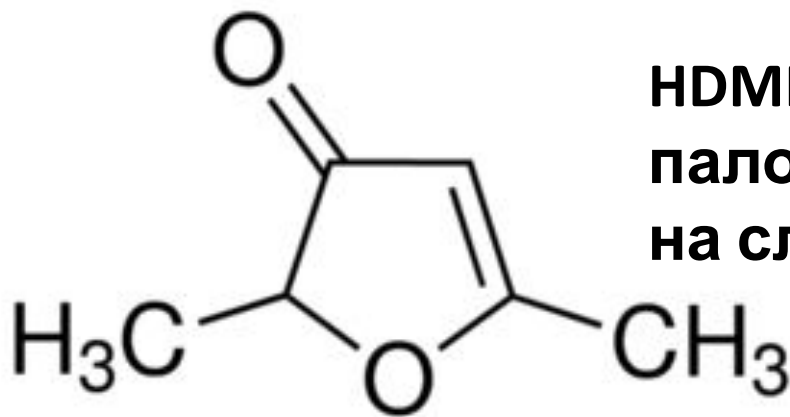
Функция – место узнавания и связывания субстрата.

Она реализуется по механизму Кошланда – взаимного наведения. То есть, субстрат, встретившись с молекулой собственного фермента, вызывает ее конформационную перестройку. В результате молекула фермента образует полость (карман), конгруэнтную электронной оболочке молекулы субстрата с которой он взаимодействует электростатически с образованием слабых химических связей.

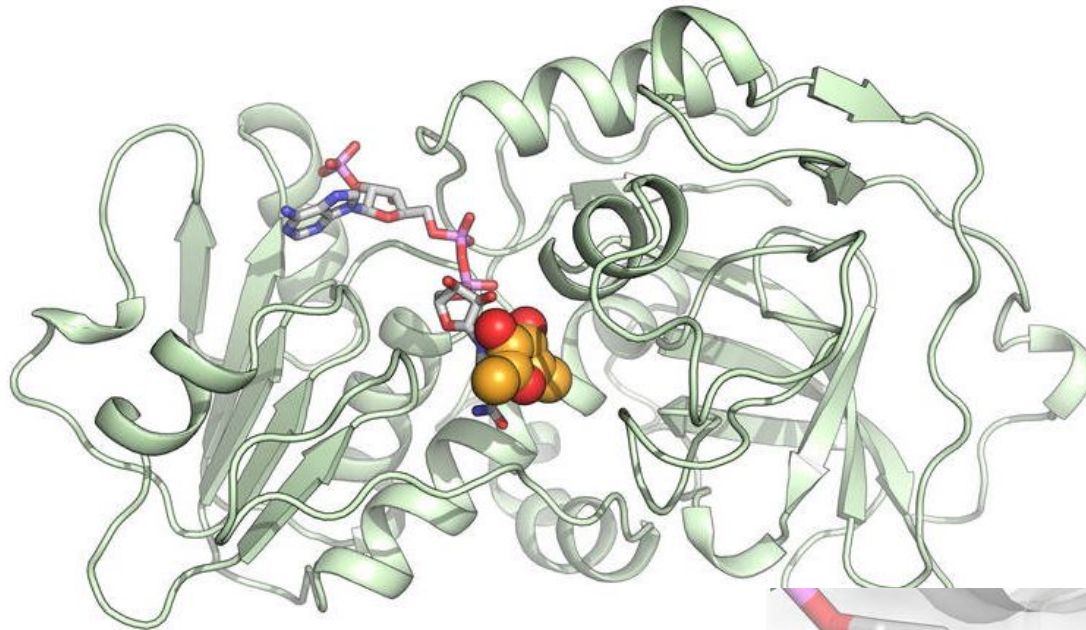
Субстрат в полости субстратного центра располагается таким образом, чтобы быть максимально приближенным к каталитическому центру и после образования комплекса субстрат-фермент происходит дополнительное изменение конформации фермента, в результате которой катализируемый участок молекулы оказывается точно в каталитическом центре.

На следующем слайде показано, как предшественник
HDMF

(4-гидрокси-2,5-диметил-3(2H)-фуранон) связывается с
ольфакторным рецептором с собственной
ферментативной активностью где он восстанавливается с
помощью двух электронов, переносимых с НАДФ (серые,
синие и красные палочки), реакция сопровождается
формированием запаха клубники.

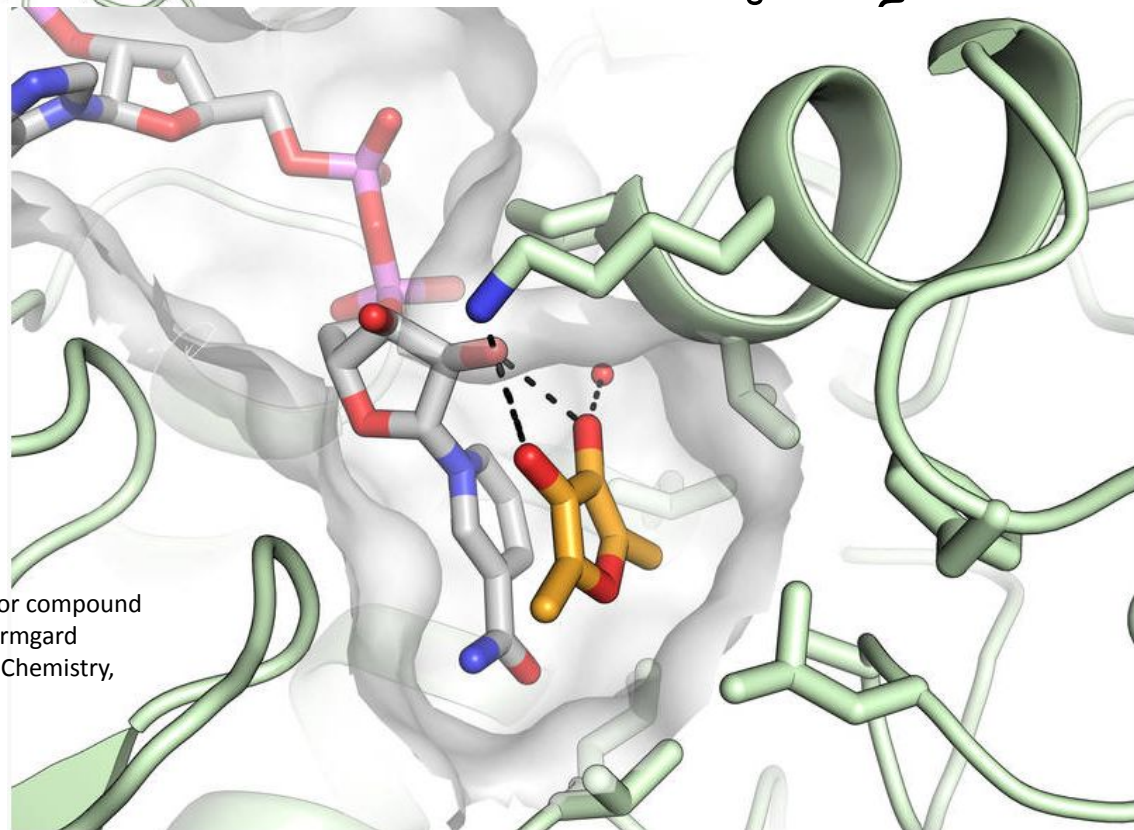


**HDMF – красные и желтые
палочки
на следующем слайде**



Предшественник НДМФ – оранжевые и красные сферы, связывается с ферментом ФЭО (зеленый). Кофермент НАДФН обеспечивает доставку электронов для перехода предшественника в НДМФ – ключевого компонента

Детальный рисунок субстрат связывающего кармана (серые полупрозрачные поверхности) – показан перенос двух электронов (пунктир и красный шарик) от НАДФН к прекурсору НДМФ.

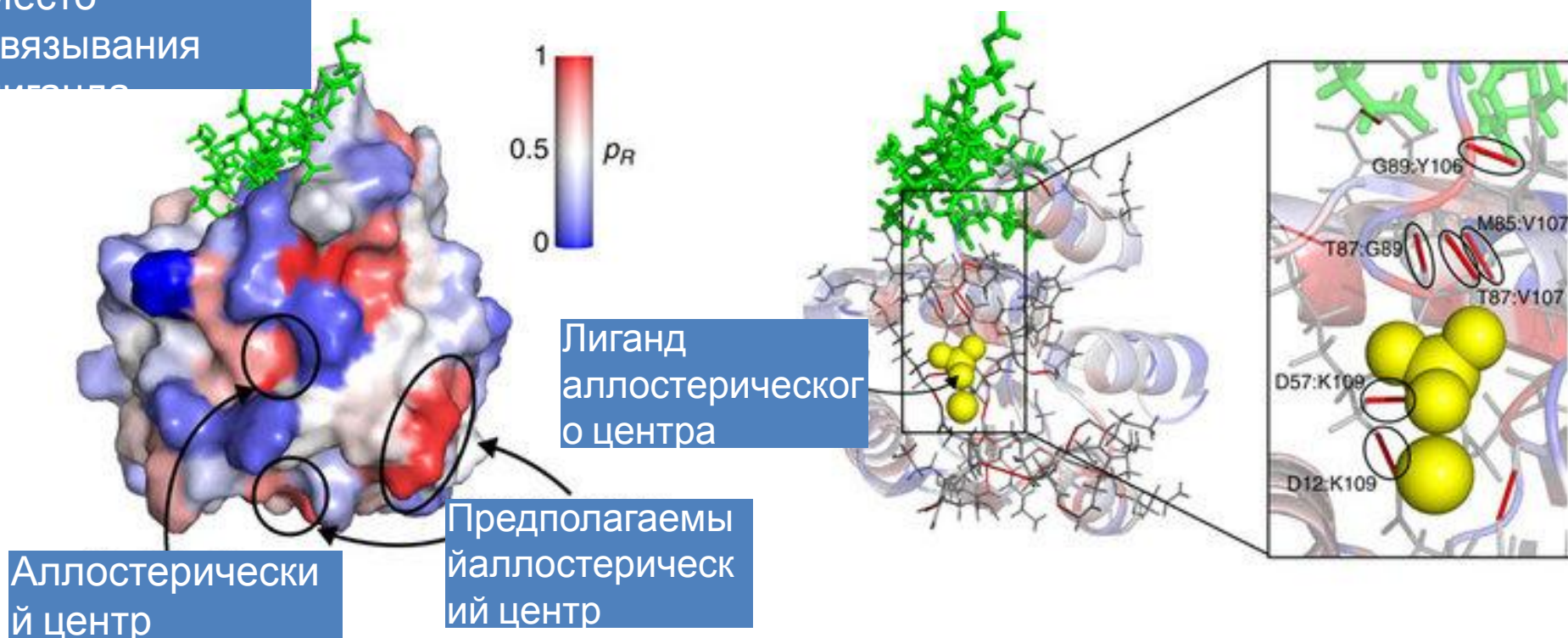


Structural basis for the enzymatic formation of the key strawberry flavor compound 4-hydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanone; André Schiefner, Quirin Sinz, Irmgard Neumaier, Wilfried Schwab, and Arne Skerra; The Journal of Biological Chemistry, April 15, 2013; [doi/10.1074/jbc.M113.453852](https://doi.org/10.1074/jbc.M113.453852)+

Аллостерический центр

Центр, регулирующий активность фермента. Связывание с аллостерическим центром какой-либо молекулы (называемой активатором или ингибитором, а также эффектором, модулятором, регулятором) вызывает изменение пространственной конфигурации белка-фермента (активного центра) что меняет скорость ферментативной реакции. В качестве такого регулятора может выступать продукт (метаболит) данной или одной из последующих реакций, субстрат реакции или иное вещество.

Аллостерические ферменты в большинстве случаев являются белками с четвертичной структурой, при этом активный и регуляторный центры могут находиться в разных субъединицах.



Аллостерическое фосфорилирование белка CheY.

CheY – белок хемотаксиса бактерий, привязывающийся к жгутиковому двигателю, вызывает изменение направления его вращения, регулируя таким образом кувыркающиеся движения кишечной палочки. Это регулирование достигается через фосфорилирование CheY протеина, что повышает его сродство к жгутиковому двигателю.

- Выделяют 6 классов ферментов:
- **I класс – Оксидоредуктазы** (Ферменты этого класса катализируют окислительно-восстановительные реакции, лежащие в основе биологического окисления.
Коферментами этого класса являются НАД, НАДФ, ФАД, ФМН, убихинон, глутатион, липоевая кислота).
- **II класс – Трансферазы** (Трансферазы катализируют реакции переноса различных групп от одного субстрата (донор) к другому (акцептор), участвуют в реакциях взаимопревращения различных веществ, обезвреживания природных и чужеродных соединений. Коферментами являются пиридоксальфосфат, коэнзим А, тетрагидрофолиевая кислота, метилкобаламин).

- **III класс – Гидролазы** (осуществляют разрыв внутримолекулярных связей в субстрате (за исключением С-С связей) путем присоединения элементов H_2O , подразделяются на 13 подклассов. Сохранены тривиальные названия, например, пепсин, трипсин. Коферменты отсутствуют. Наиболее часто встречаются следующие рабочие названия гидролаз: 1. Эстеразы – гидролиз сложноэфирных связей. 2. Липазы – гидролиз нейтральных жиров (триацилглицеролов). 3. Фосфатазы – гидролиз моноэфиров фосфорной кислоты. 4. Гликозидазы – гидролизуют О- и S-гликозидные связи. 5. Протеазы, пептидазы – гидролиз белков и пептидов. 6. Нуклеазы – гидролиз нуклеиновых кислот.).

- **IV класс – Лиазы** (ферменты, катализирующие разрыв C-O, C-C, C-N и других связей, а также обратимые реакции отщепления различных групп негидролитическим путем. Коферментами служат пиридоксальфосфат, тиаминдифосфат, участвует магний, кобальт.
- **V класс – Изомеразы** (ферменты, катализирующие изомерные превращения в пределах одной молекулы. Изомеразы – сложные ферменты. К их коферментам относятся пиридоксальфосфат, дезоксиаденозилкобаламин, глутатион, фосфаты моносахаридов.
- **VI класс – Лигаза** (синтетаза – ферменты, катализирующие присоединение друг к другу двух молекул с использованием энергии высокоэнергетических связей АТФ (или других макроэргов). Лигаза – сложные ферменты. Они содержат нуклеотидные (УТФ), биотиновые (витамин Н), фолиевые коферменты.

Роль рецепторных посредников

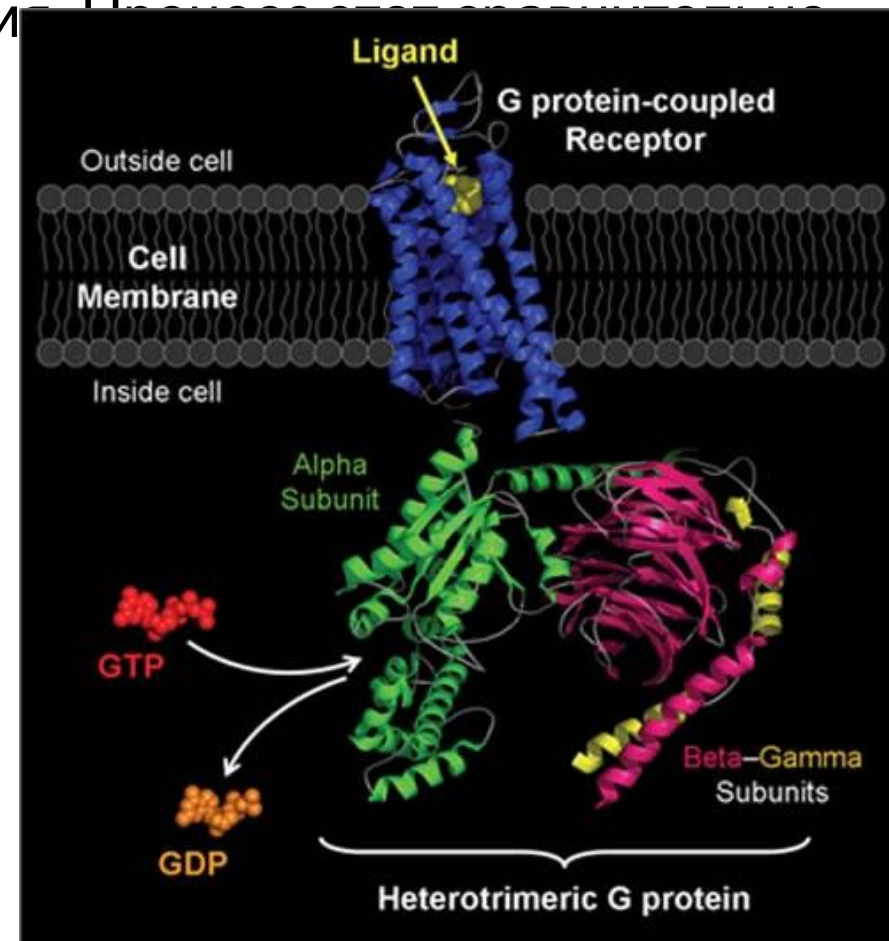
- В последнее десятилетие, благодаря расшифровке генома человека, список различных групп рецепторов насчитывает **более 30** и продолжает пополняться.
- **Во всем многообразии рецепторов можно выделить 4 следующих типа:**
 - 1) рецепторы, осуществляющие контроль за функцией ионных каналов (н-холинорецепторы, глутаматные рецепторы);
 - 2) рецепторы, сопряженные с эффектором через систему G-протеины — вторичные посредники или G-протеины — ионные каналы (рецепторы некоторых белковых гормонов и пептидов — ангиотензина, брадикинина, эндотелина и др.; биогенных аминов — адреналина, дофамина, гистамина, серотонина; липидов — канабиноидов, простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов; нуклеозидов и нуклеотидов — аденозина, АТФ, АДФ и др., а также ионов Ca^{2+});
 - 3) рецепторы, осуществляющие прямой контроль за функцией эффекторного фермента (они непосредственно связаны с тирозинкиназой и регулируют фосфорилирование белков — рецепторы инсулина и гормонов роста);
 - 4) рецепторы, контролирующие транскрипцию ДНК — растворимые цитозольные или ядерные белки (рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов).

Рецепторы, связанные с G-белками

G-белки – большое надсемейство гуанин-связывающих белков, регуляторы, включающие или выключающие активность других молекул.

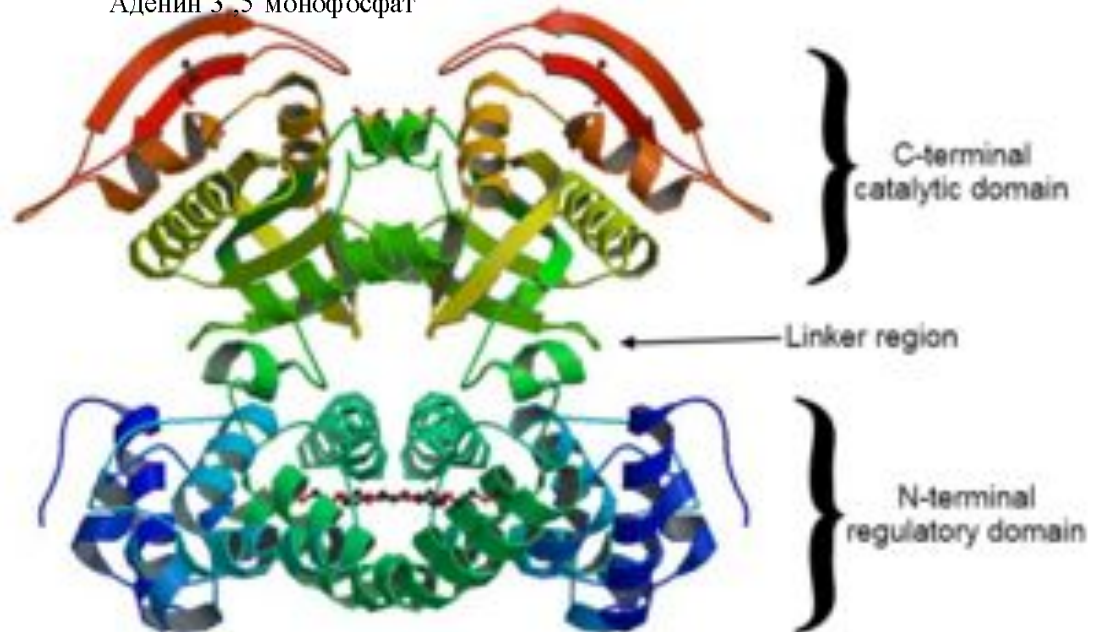
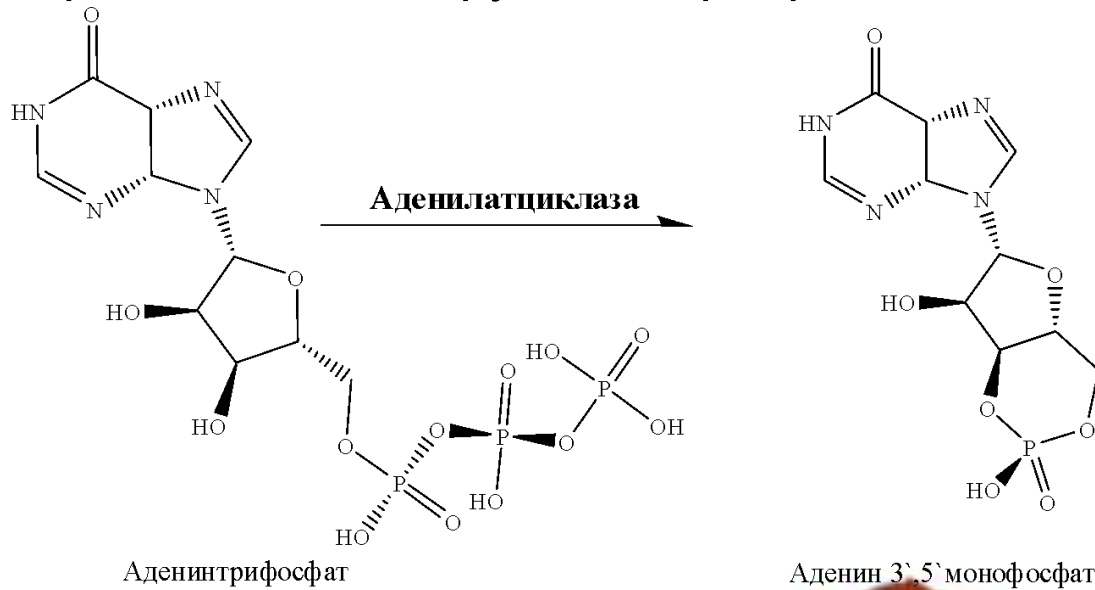
В неактивном состоянии они связаны с гуанозиндифосфатом (ГДФ). При связывании рецептора с лигандом ГДФ замещается на ГТФ, в результате чего происходит активация. Процесс происходит в течение миллионных долей секунды. В течение G-белки могут стимулировать (G_s), либо ингибировать (G_i) аденилатциклазу или гуанилатциклазу.

Семи-доменный рецептор, расположенный в мембране, сопряжен с G-белком, состоящим из трех субъединиц α , β и γ .



Аденилатциклаза

Фермент, катализирующий превращение АТФ в цАМФ



Аденилатциклаза

Рецепторы, активирующие аденилатциклазу:

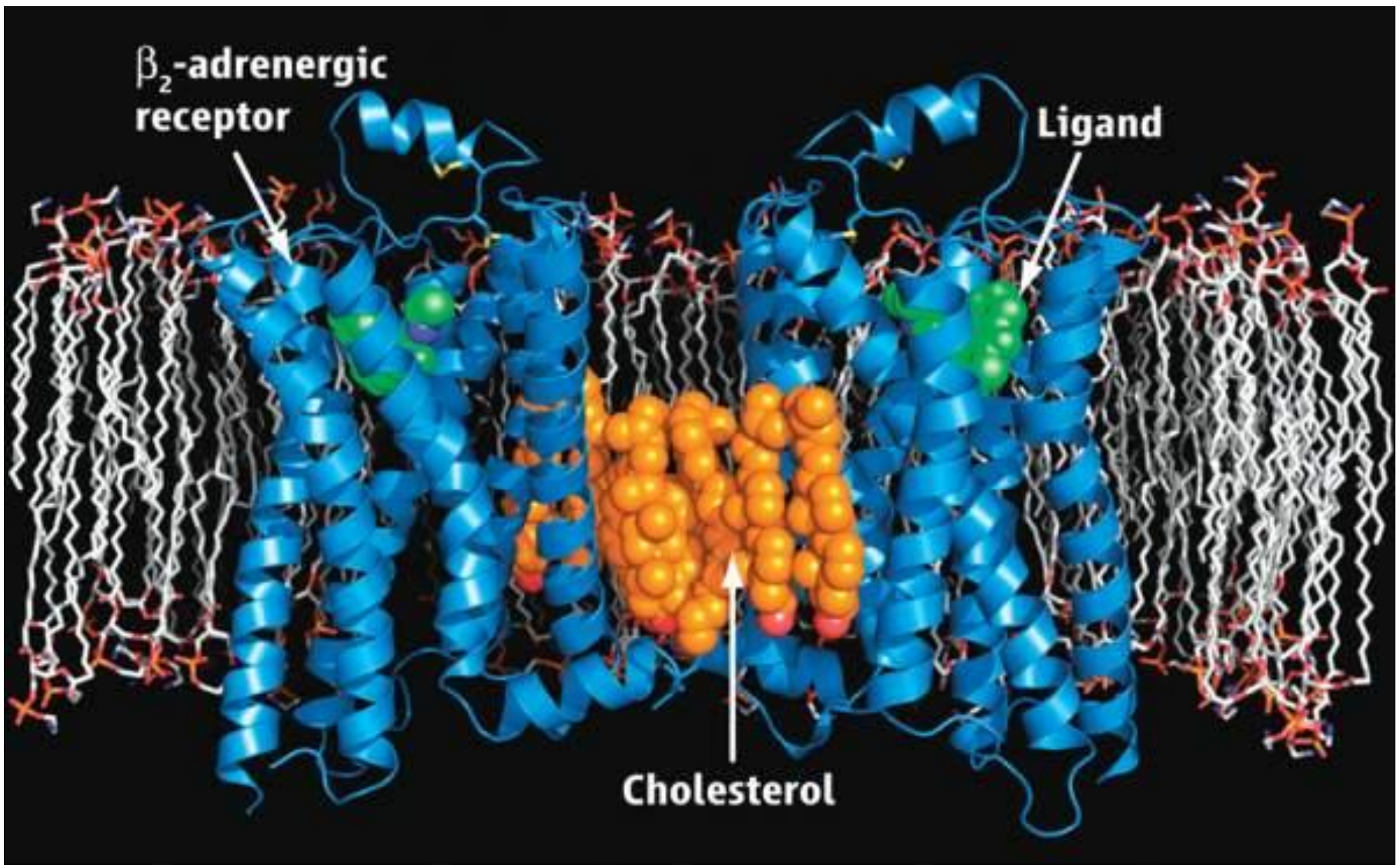
- β -адренорецепторы – адреналовые;
- D-рецепторы 1-го и 5-го типа – дофаминовые;
- 5-HT-рецепторы 4, 6, 7-го типа – серотониновые;
- H_2 -рецепторы – гистаминовые;
- A_2 -рецепторы – аденозиновые;
- V_2 -рецепторы – вазопрессиновые.

Рецепторы, ингибирующие аденилатциклазу:

- α_2 -адренорецепторы – адреналовые;
- D_2 -рецепторы – дофаминовые;
- 5-HT-рецепторы 1-го и 5-го типа – серотониновые;
- м-холинорецепторы 2-го и 4-го типа;
- A_1 -рецепторы – аденозиновые;
- все опиоидные рецепторы (μ_1 , μ_2 , δ , κ).

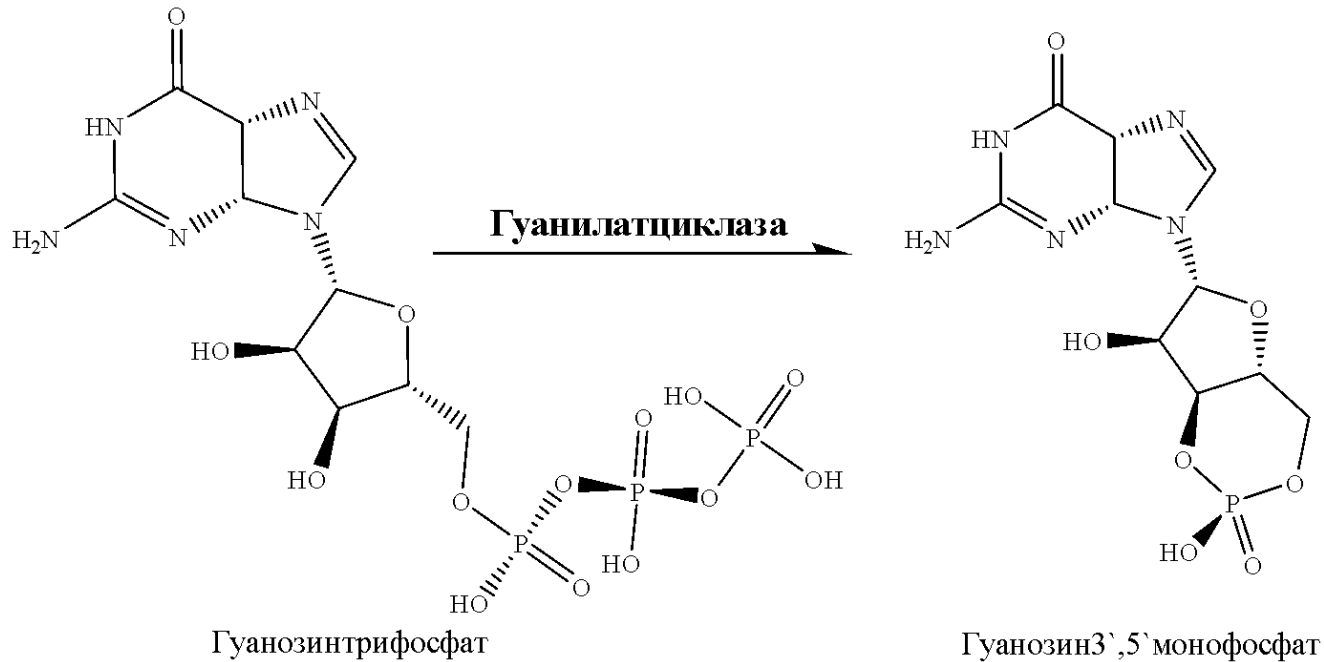
Эффекты цАМФ:

- 1) активация протеинкиназ, катализирующих фосфорилирование ферментов и структурных белков клеток;
- 2) транспорт ионов кальция в нервные окончания, клетки желез, миокард, скелетные мышцы, тромбоциты;
- 3) депонирование ионов кальция в гладких мышцах.



Доменная структура β_2 -адренорецептора

Гуанилатциклаза



С активностью гуанилатциклазы связаны рецепторы натрийуретического пептида

A-натрийуретический пептид (**A**trial)

B-натрийуретический пептид (**B**rain)

C-натрийуретический пептид (выделяется в основном

эндотелием)

Фосфолипаза С

Фосфолипаза С (КФ 3.1.4.3)

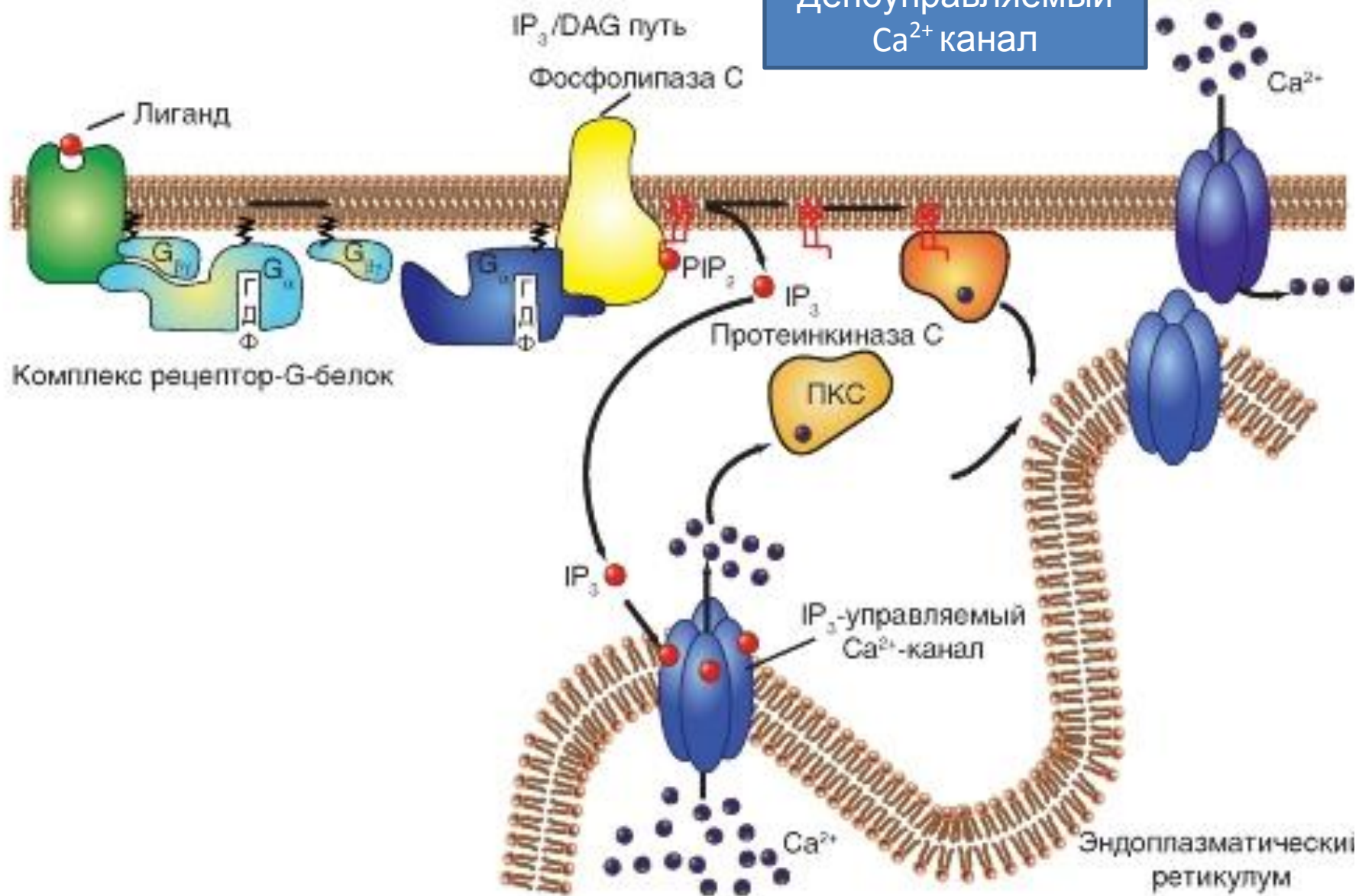
— фермент, гидролизующий фосфодиэфирную связь между глицериновым остатком фосфолипида и полярной фосфатной группой.

Рецепторы, связанные с фосфолипазой С:

альфа₁-адренорецепторы;
P_{2Y}-пуриновые рецепторы;
5-НТ₂-рецепторы серотонина;
V₁-рецепторы вазопрессина;
M_{1,3}-холинорецепторы;
рецепторы окситоцина;
H₁-рецепторы гистамина;
рецепторы холецистокинина



Депонизируемый Ca^{2+} канал



Тирозинкиназа

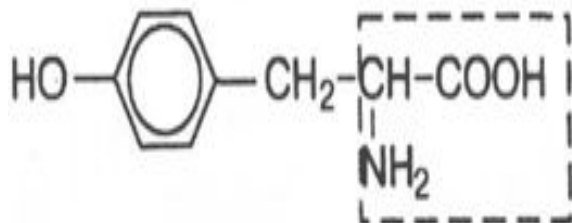
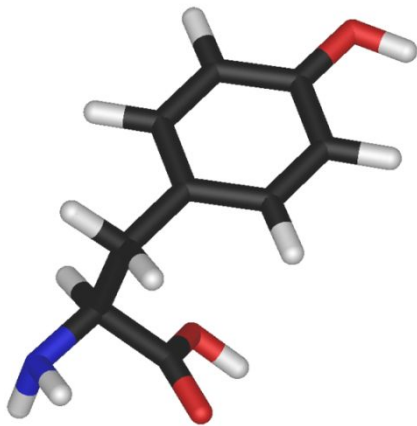
Тирозинкиназа – фермент, присоединяющий фосфат к остаткам тирозина в белках.

Семейство тирозин-специфических **протеинкиназ** относится к каталитическим белкам-рецепторам, однократно пронизывающим мембрану.

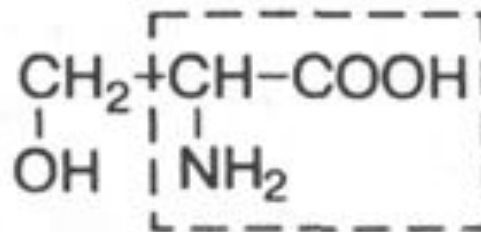
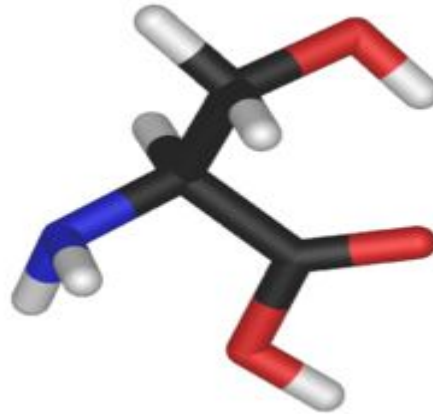
Каталитический домен находится с внутренней стороны плазматической мембраны. При связывании лиганда тирозинкиназа активируется и переносит фосфатную группу от АТФ на гидроксильную группу тирозинового остатка в определенных белках. К этому семейству протеинкиназ относятся рецепторы инсулина и факторов роста, такие как тромбоцитарный фактор роста и фактор роста эпидермиса

**Протеинкиназы — подкласс ферментов киназ (фосфотрансфераз).
Протеинкиназы модифицируют другие белки путем
фосфорилирования остатков аминокислот, имеющих гидроксильные
группы (серин, треонин и тирозин).**

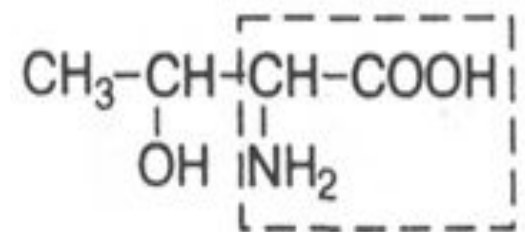
Тирозин



Серин



Треонин



Тирозиновые протеинкиназы

- *Цитоплазматические протеинкиназы (non-specific protein-tyrosine kinase) – 2.7.10.2*

Регулируют многие процессы в клетке, участвуют в передаче интегрин-зависимых сигналов в клетку, которые побуждают ее деление.

- *Трансмембранные протеинкиназы (receptor protein-tyrosine kinase) – 2.7.10.1*

Рецепторы, связанные с тирозиновыми протеинкиназами располагаются на поверхности клеток и связывают полипептидные факторы роста, цитокины и гормоны. Тирозиновые протеинкиназы принимают участие в передаче сигнала в клетке путем фосфорилирования специфических остатков тирозина белков-мишеней.

Пример структуры цитоплазматической тирозиновой протеинкиназы

Human Tyr-Protein Kinase C-Scr

Первым изученным геном тирозинкиназы, не связанной с рецептором, был ген из семейства Src, протоонкогенных тирозиновых киназ. Протеинкиназы этого семейства содержатся почти во всех клетках животных. Было показано, что вирус саркомы Рауса (англ.) (RSV) содержит мутантную копию нормального клеточного гена Src.



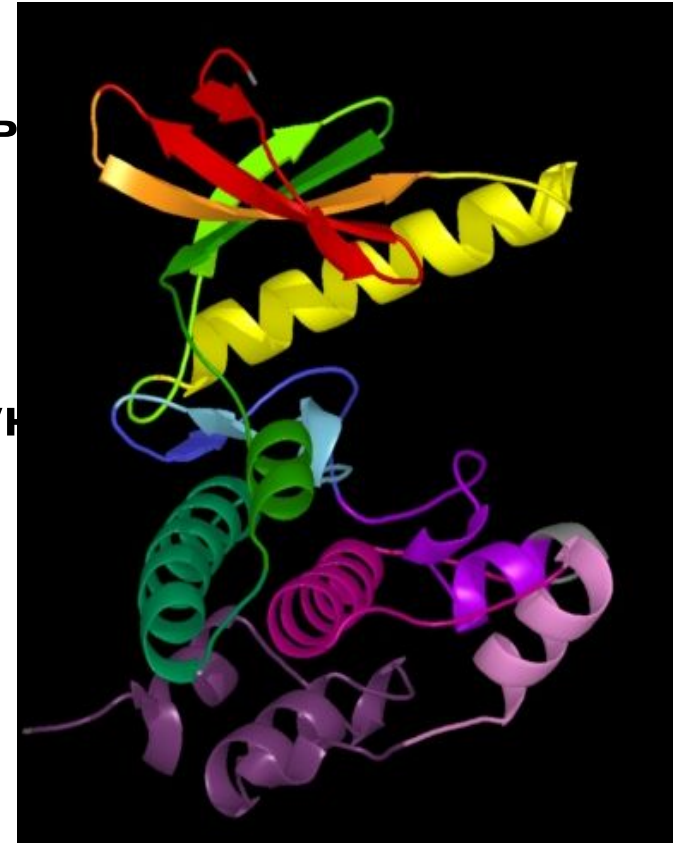
```
264-  RESLRLEVKLGGCFGEVWMGTWNGTTRVAIKTLKPGTMSPEAFLEAQVMKKLRHEKLVQLYAVVSEEPYIYI
      VTEYMSKGSLLDFLKGETGKYLRLPQLVDMAAQIASGMAYVERMNYVHRDLRAANILVGENLVCKVADFGLARLIED
      NEYTARQGAKFPIKWTAPEAAALYGRFTIKSDVWSFGILLTELTTKGRVPYPGMVNREVLDQVERGYRMPCPPECPES
```

Серин/треонин — специфичные протеинкиназы

Phosphorylase Kinase

Киназа фосфорилазы (ЕС 2.7.11.19) была открыта Кребсом в 1959 году и является первым описанным ферментом семейства серин/треониновых протеинкиназ.

Киназа фосфорилазы превращает неактивную гликогенфосфорилазу В в активную форму гликогенфосфорилазу А, последняя отщепляет от гликогена остатки глюкозо-1-фосфата. Киназа фосфорилазы активируется протеинкиназой А.



```
16- YENYEPKEILGRGVSSVVRRCIHKPTCKEYAVKIIDVTGGGSFSAEEVQELREATLKEVDILRKVSGHPNIIQL
KDTYETNTFFFLVFDLMKKGELFDYLTEKVTLSEKETRKIMRALLEVICALHKLNIVHRDLKPENILLDDDMNIKLT
DFGFSCQLDPGEKLREVCCTPSYLAPEIIIECSMNDNHPGYGKEVDMWSTGVIMYTLLAGSPFFWHRKQMLMLRMIMS
GNYQFGSP EWDDYS DTVKDLVSRFLV VQPQKRYTAE EALAH PFFQOY -290
```

Протеинкиназа А

cAMP-Dependent Protein Kinase (EC 2.7.11.1)

Протеинкиназа А относится к семейству ферментов, активность которых зависит от уровня циклического АМФ (цАМФ) в клетке. Протеинкиназа А является самой изученной из всех протеинкиназ, ее функции разнообразны, она участвует в регуляции метаболизма гликогена, липидов и сахаров, ее субстратами могут быть другие протеинкиназы или другие метаболические ферменты.



```
40- LDQFERIKTLGTGSFGRVMLVKHKETGNHYAMKILDKQKVVKLKQIEHTLNEKRILQAVNFPFLVKLEFSFKDN
    SNLYMVMEEYVPGGEMFSHLRRIGRFSEPHARFYAAQIVLTFEYLSLDLIYRDLKPENLLIDQQGYIQVTDFGFAKR
    VKGRTWTLTCGTPEYLAPEIILSKGYNKAVDWWALGVLIYEMAAGYPPFFADQPIQIYEKIVSGKVRFP SHFSSDLKD
    LLRNLLQVDLTKRFGNLKNGVNDIKNHKWF -300
```

Ca²⁺/кальмодулин — зависимые протеинкиназы

Ca²⁺/кальмодулин-зависимые киназы, или CaM киназы, (КФ 2.7.11.17) регулируются Ca²⁺/кальмодулиновым комплексом.

CaM киназы классифицируются на два класса: специализированные CaM киназы (напри

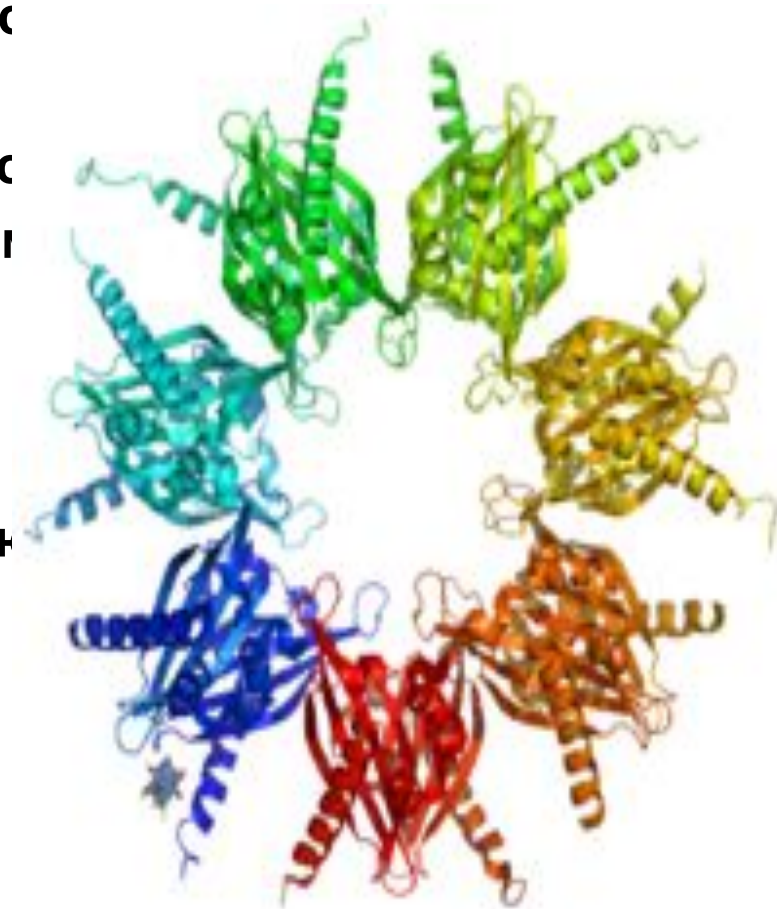
киназа легких цепей миозина, которая фосфорилирует молекулы миозина, вызывая мышечное сокращение) и

многофункциональные CaM киназы (играют роль во многих процессах: секреции

нейромедиаторов, регуляции

Транскрипционных факторов, в метаболизме гликогена),

порядка 2 % белков головного мозга представлены CaM второго типа.



Ca²⁺/кальмодулин-зависимая киназа

В процессе эволюции образовались также рецепторы, **локализованные внутри клеток**. Их лиганды, например, стероидные или тиреоидные гормоны, обладают способностью за счет своих гидрофобных свойств проникать через мембраны путем пассивной диффузии или активного транспорта.

Структура и функции внутренних рецепторов менее изучены, чем мембранных, поскольку их труднее выделить, не изменив при этом их первоначальной структуры. Известно присутствие рецепторов различных лигандов на рибосомах (к антибиотикам), в ядре (к стероидным и тиреоидным гормонам, тиазолидиндионам, жирным эссенциальным кислотам, фибратам), в комплексе Гольджи (к гормонам), в микросомах (к гормонам). Биологический смысл такой внутриклеточной рецепции заключается в более глубоком и продолжительном изменении функций клетки в ответ на получение внешнего сигнала.

Внутриклеточные рецепторы



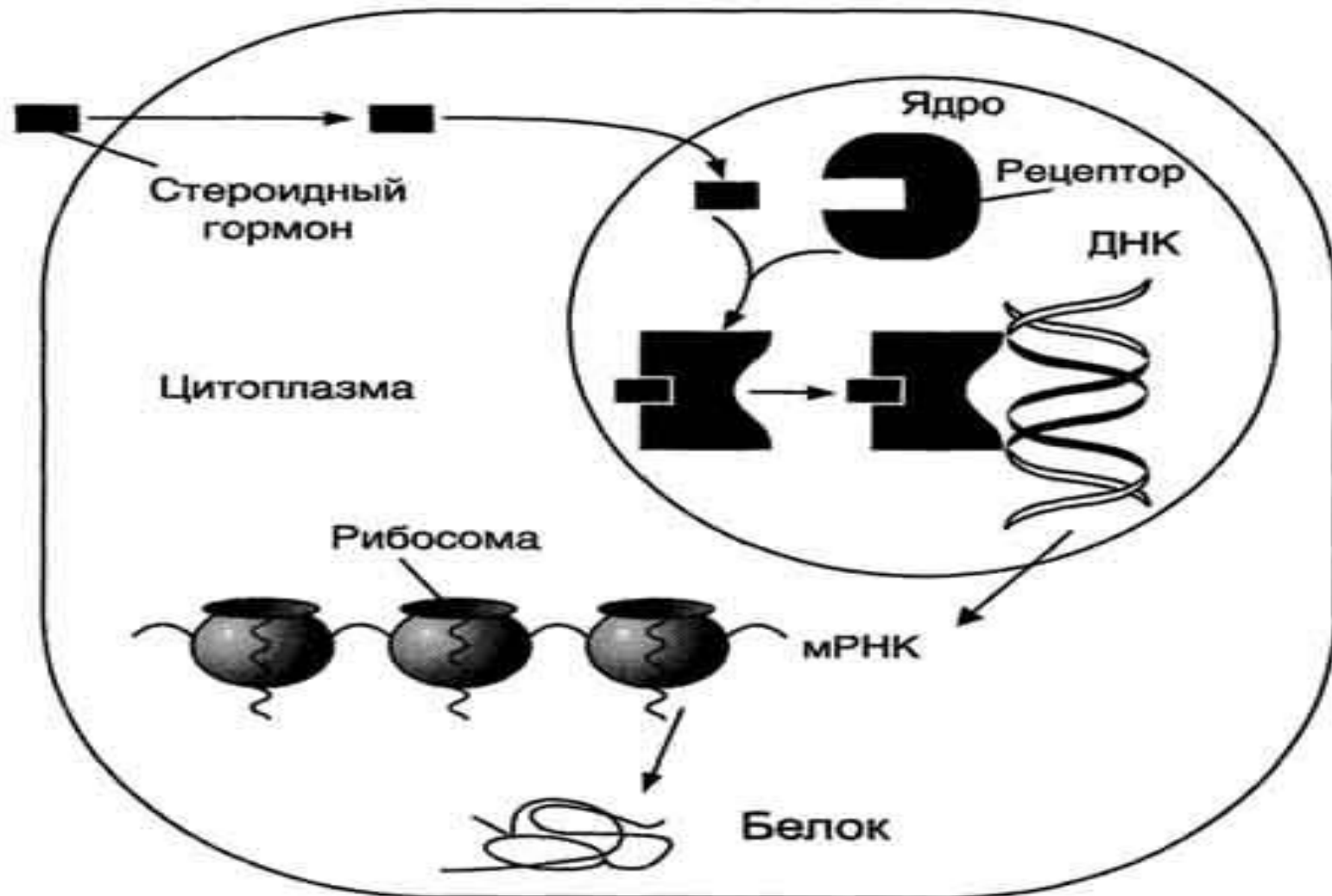
Доменная структура эстрогенового рецептора

Показан комплекс гормон рецепторный комплекс. Две молекулы эстрогена (белые шарики) включены в два домена рецептора.

Передача сигналов через внутриклеточные рецепторы.

- Стероидные и тиреоидные гормоны связываются с рецепторами внутри клетки и регулируют скорость транскрипции специфических генов .
- В отсутствие гормона внутриклеточные рецепторы связаны обычно с другими белками в цитозоле или ядре. Например, рецепторы глюкокортикоидов образуют в цитозоле комплекс с шапероном, что препятствует связыванию рецептора с молекулой ДНК .
- Взаимодействие гормона с центром связывания на С-концевом участке полипептидной цепи рецептора вызывает конформационные изменения и освобождение рецептора от шаперона. Происходит объединение 2 молекул рецептора с образованием гомодимера. Димер рецептора узнаёт специфическую последовательность нуклеотидов, которая расположена в промоторной области гена. Взаимодействие со специфическим участком ДНК HRE (от англ, hormone response element, элемент, реагирующий на воздействие гормона) обеспечивает центральный домен рецептора.

- Этот домен содержит аминокислотную последовательность, образующую 2 "цинковых пальца". В каждом "цинковом пальце" атом цинка связан с 4 остатками цистеина.
- В структуре одного "цинкового пальца" имеется последовательность аминокислот, отвечающая за связывание с ДНК, а второй "цинковый палец" содержит последовательность аминокислот, участвующую в димеризации рецепторов.
- Взаимодействие комплекса гормон-рецептор с определённой последовательностью нуклеотидов в промоторной части ДНК приводит к активации транскрипции.
- Рецепторы тиреоидных гормонов всегда связаны с ДНК. В отсутствие гормонов соответствующие рецепторы ингибируют экспрессию генов. Напротив, взаимодействие с гормоном превращает их в активаторы транскрипции.



- Передача гормональных сигналов через внутриклеточные рецепторы (рецепторы стероидных гормонов могут находиться в цитоплазме и ядре).

Биохимические пути, как линейные, так и циклы, также представляют собой функциональные блоки, но более высокого уровня организации.