

РАЗДЕЛ 1. КЛЕТКА КАК ЦЕЛОСТНАЯ, ДИНАМИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Занятие 3:

1. Филогенез эукариотической клетки.
2. Обмен веществ, роль мембран (ионные каналы).
3. Молекулярные рецепторы.

Филогенез эукариотической клетки

Только одноклеточные
и бактериальные сообщества
(пленки и маты)

Клетка

Одно и многоклеточные

Прокариот

Эукариот

Царство
бактерии

Царство археи

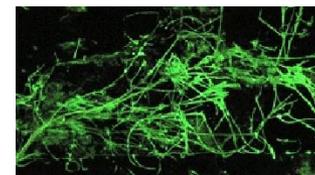
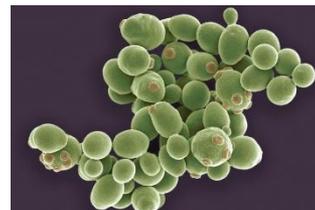
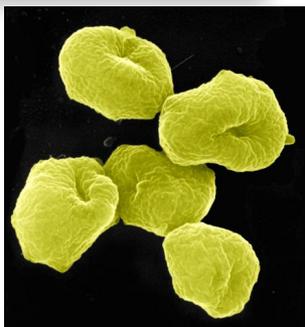
Царство
растения

Царство грибы

Царство
животные



Bacilla Vibrio



Kingdom
Protista



Cocci Spirochete

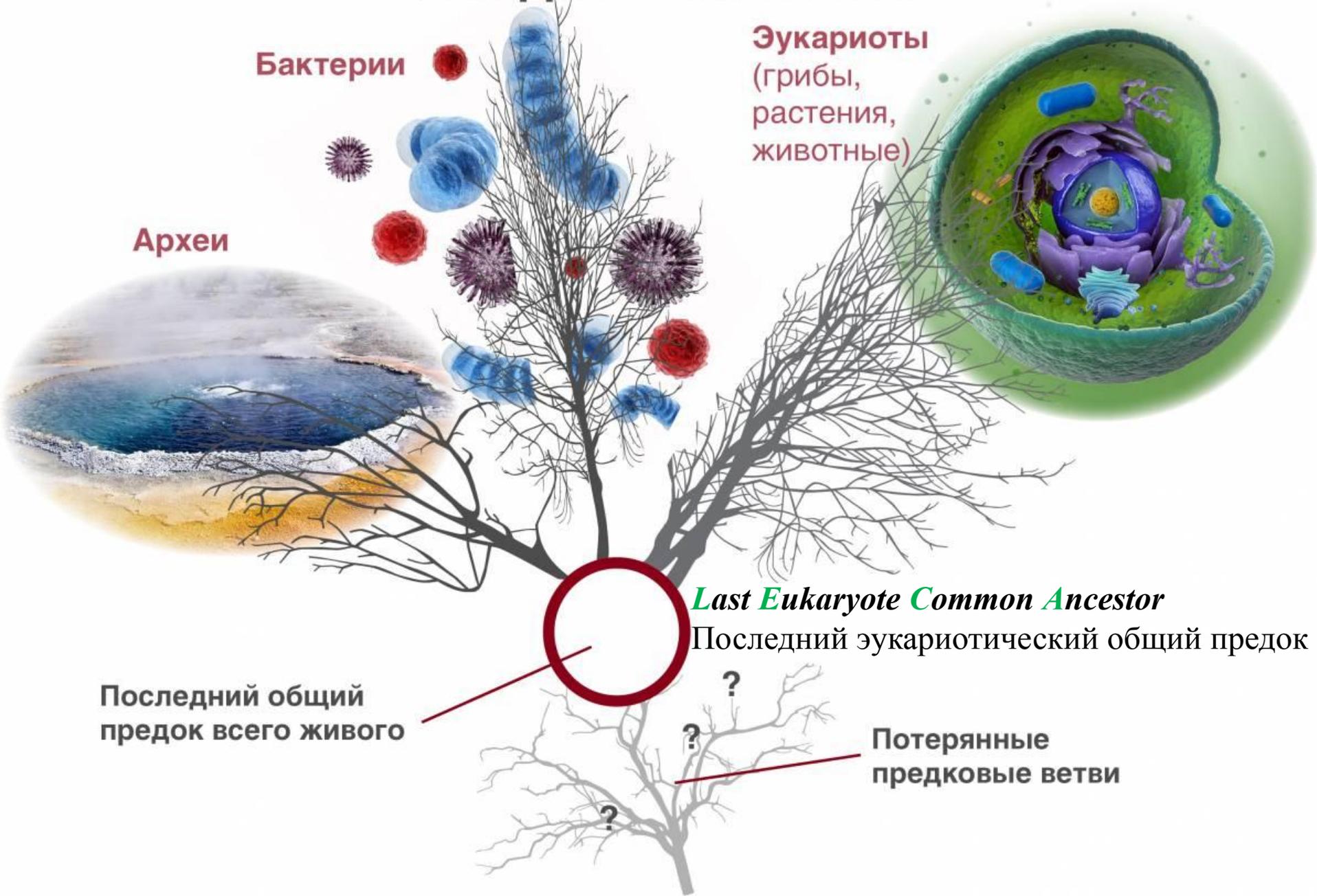
Царство вирусов – возможно, это не живая форма, но способ обмена генетической информацией при бесполом размножении

ТРИ ДОМЕНА ЖИЗНИ

Бактерии

Эукариоты
(грибы,
растения,
животные)

Археи



В 1905 К.С. Мережковский предположил, что эукариотическая клетка образовалась в результате симбиогенеза – слияния бактериальных клеток и митохондрий - у животных и хлоропластов и митохондрий - у грибов и растений.

Возможно, что клеточное ядро образовалось из когда-то поглощенного такой симбиотической клеткой ДНК содержащего вируса.

Теория симбиогенеза

1905 «Über Natur und Ursprung der Chromatophoren im Pflanzen reiche», К.С. Мережковский



LECA – последний эукариотический
общий предок

anaerobes
[Bacteria
Archea

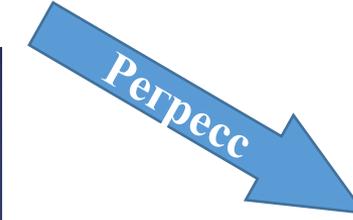
Protista



Внутриклеточный паразитизм

↓
Комменсализм

↓
Симбиоз



Эукариотическая клетка

Растения – хлоропласты и митохондрии,
преимущественно ткани,
автотрофы

**Животные – только митохондрии,
ткани и органы,
гетеротрофы**

? Virus
DNA

Last Eukaryote Common
Ancestor

aerobes
[Mitochondria
Chloroplasts



Margulis, Lynn, 1970, *Origin of Eukaryotic Cells*, Yale University Press, ISBN 0-300-01353-1

Р. Гупта предположил, что эукариотическая клетка возникла в результате симбиоза грамотрицательной бактерии, относящейся к **протеобактериям**, и археи. Этот симбиоз был создан в кислородной среде, богатой антибиотиками, секретлируемые другими микроорганизмами. Партнеры, вступили в симбиоз, при условии, что:

- 1) археи – устойчивы к антибиотикам,
- 2) протеобактерии – толерантны к кислороду.

Внутриклеточный симбионт архея впоследствии был окружен клеточной мембраной бактерий, защищающей его от действия кислорода, что породило эндоплазматический ретикулум и ядерную мембрану (R.S. Gupta, 2005) . Gupta R.S. Molecular sequences and the early history of life // Microbial Phylogeny and Evolution / Ed. J. Sapp. Oxford Univ. Press, 2005. P. 160–183.

Возможно, что основой клеточного ядра стал ДНК содержащий вирус, в который постепенно полностью мигрировали геномы протеобактерии и археи. На заключительном этапе в симбиоз вошли митохондрии и хлоропласты.

Radhey S. Gupta (Professor) Department of Biochemistry and Biomedical Sciences (HSC- 4H2) 1200 Main Street West, Hamilton, Ontario, Canada L8N 3Z5



Последний эукариотический общий предок имел значительно более сложный геном, чем у современных многоклеточных.

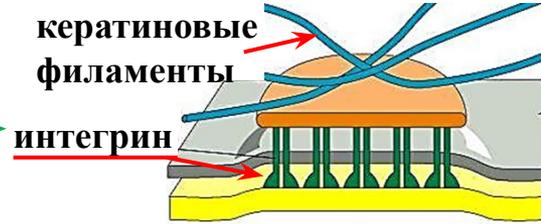
Многоклеточность осуществлялась через потерю ненужных участков генома.

В процессе совмещения геномов произошло размыкание кольцевой ДНК с преобразованием ее в линейную, возможно это послужило причиной формирования так называемых интронных участков ДНК, которых практически нет у прокариот и которые на ранних этапах симбиогенеза были нужны для «подгонки» геномов разных организмов друг к другу.

Типы соединения клеток

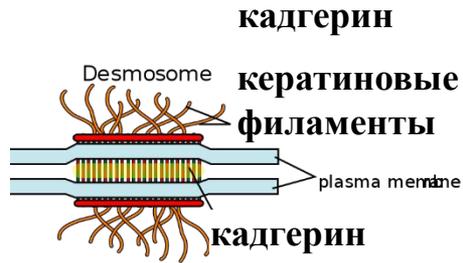
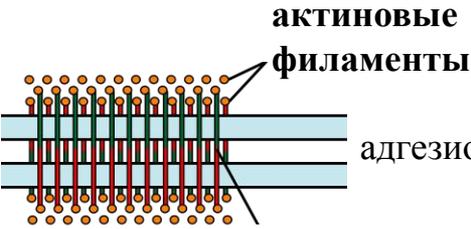
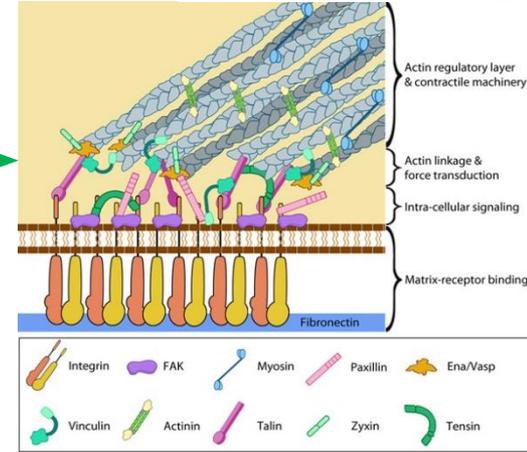
КЛЕТОЧНЫЕ КОНТАКТЫ

Клетка – Матрикс



1) полудесмосомы

2) фокальные контакты



Клетка – Клетка

1) контакты простого типа

а) адгезионные

б) интердигитация (пальцевые соединения)

2) контакты сцепляющего типа

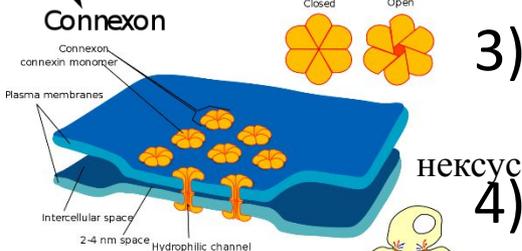
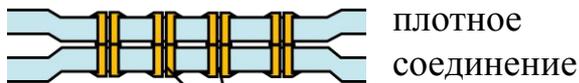
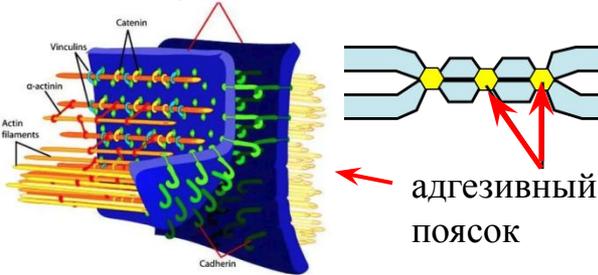
а) десмосомы и адгезивные пояски

3) контакты запирающего типа

а) плотное соединение

4) коммуникационные контакты

а) нексусы



Соединение трех клеток нексусами

Epidermis

Hemidesmosome

Focal contacts

Keratin 5/14

BPAg-1

Plectin

CD151

$\alpha 6 \beta 4$ Integrin

$\alpha 3 \beta 1$ Integrin

Actin

Kindlin

Talin

Vinculin

Collagen XIII

EBS

Lamina
lucida

Laminin 5

Collagen XVII

Laminin 5

Laminin 6

Nidogen

JEB

Lamina
densa

Collagen VI

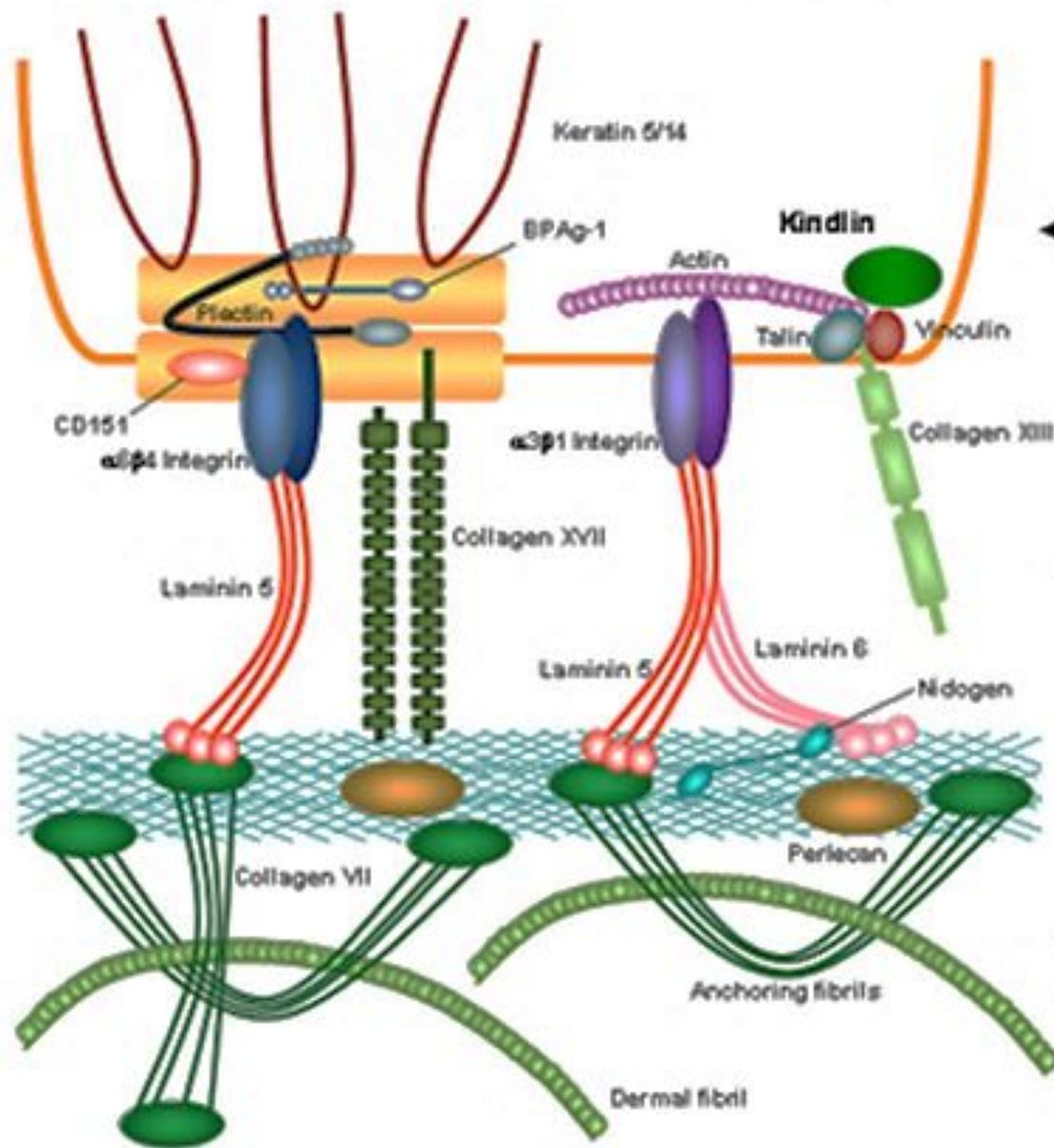
Perlecan

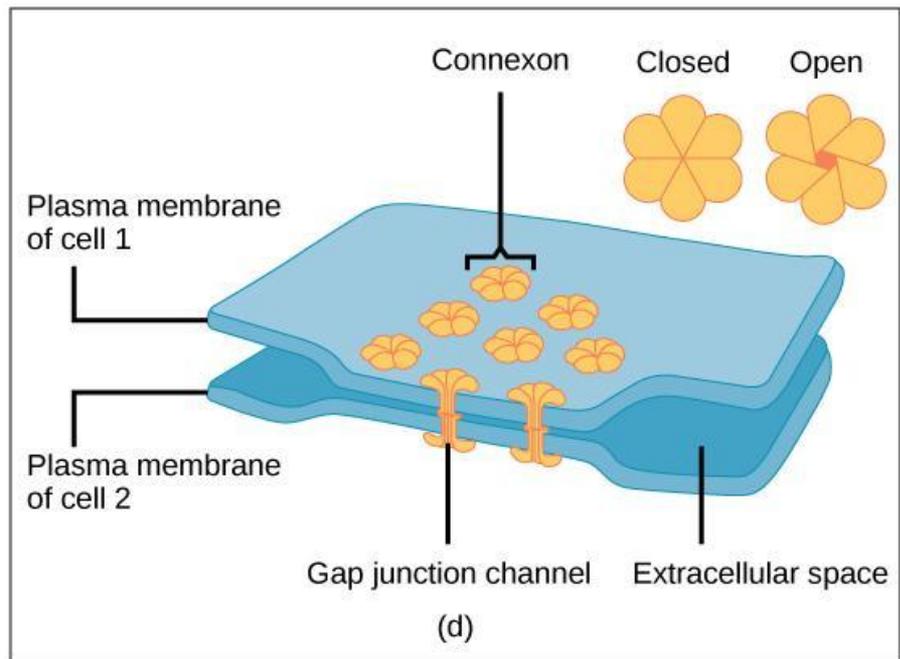
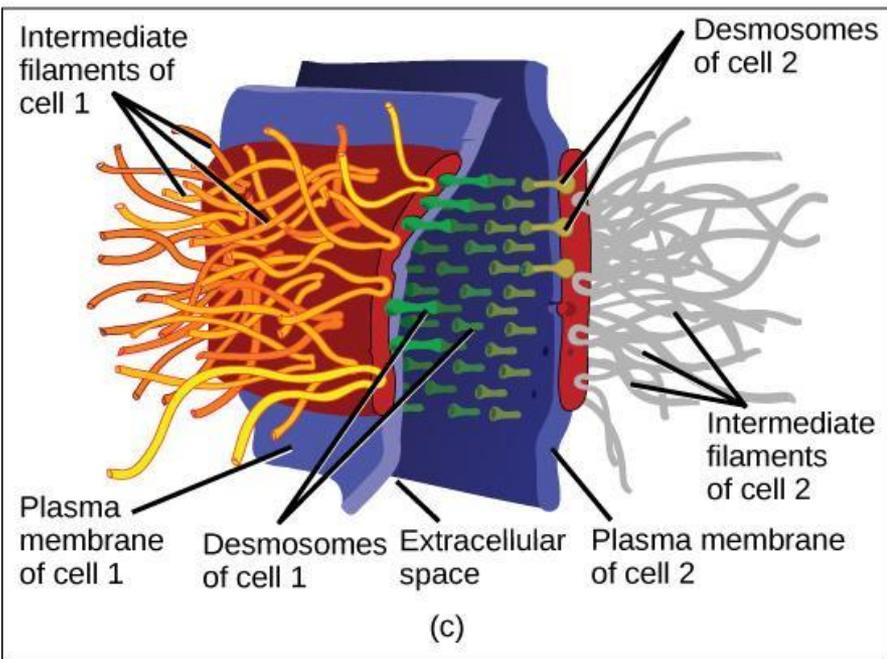
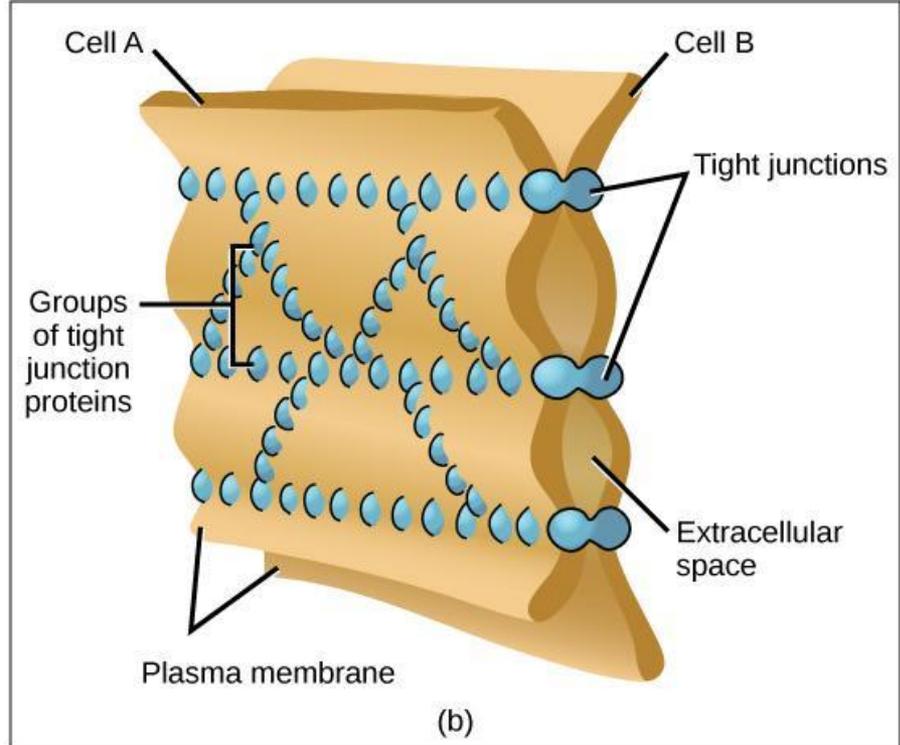
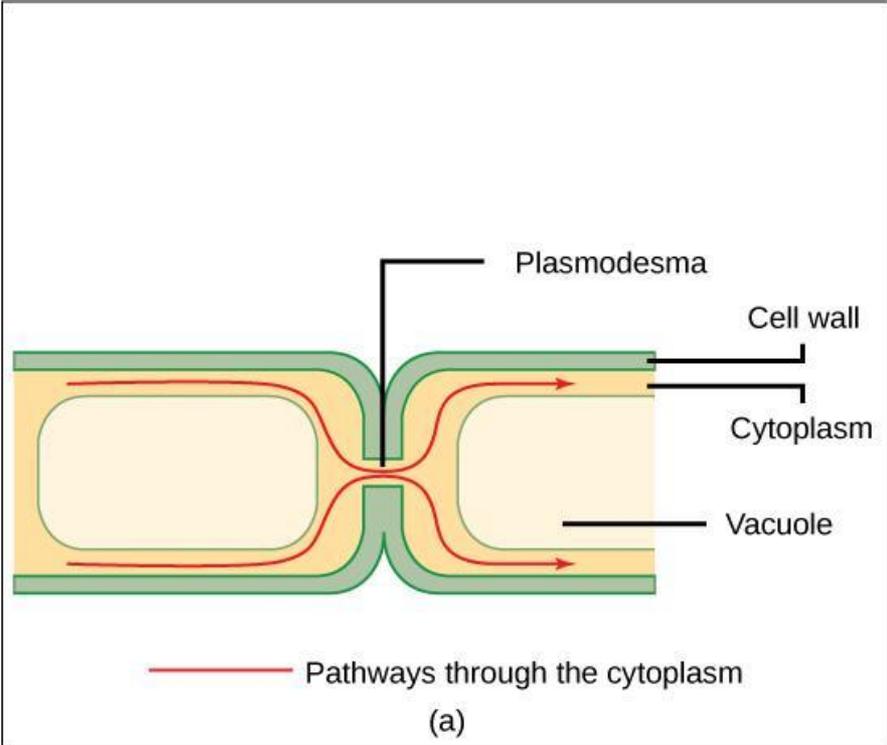
Anchoring fibrils

DEB

Dermis

Dermal fibril





Межклеточные контакты необходимы для

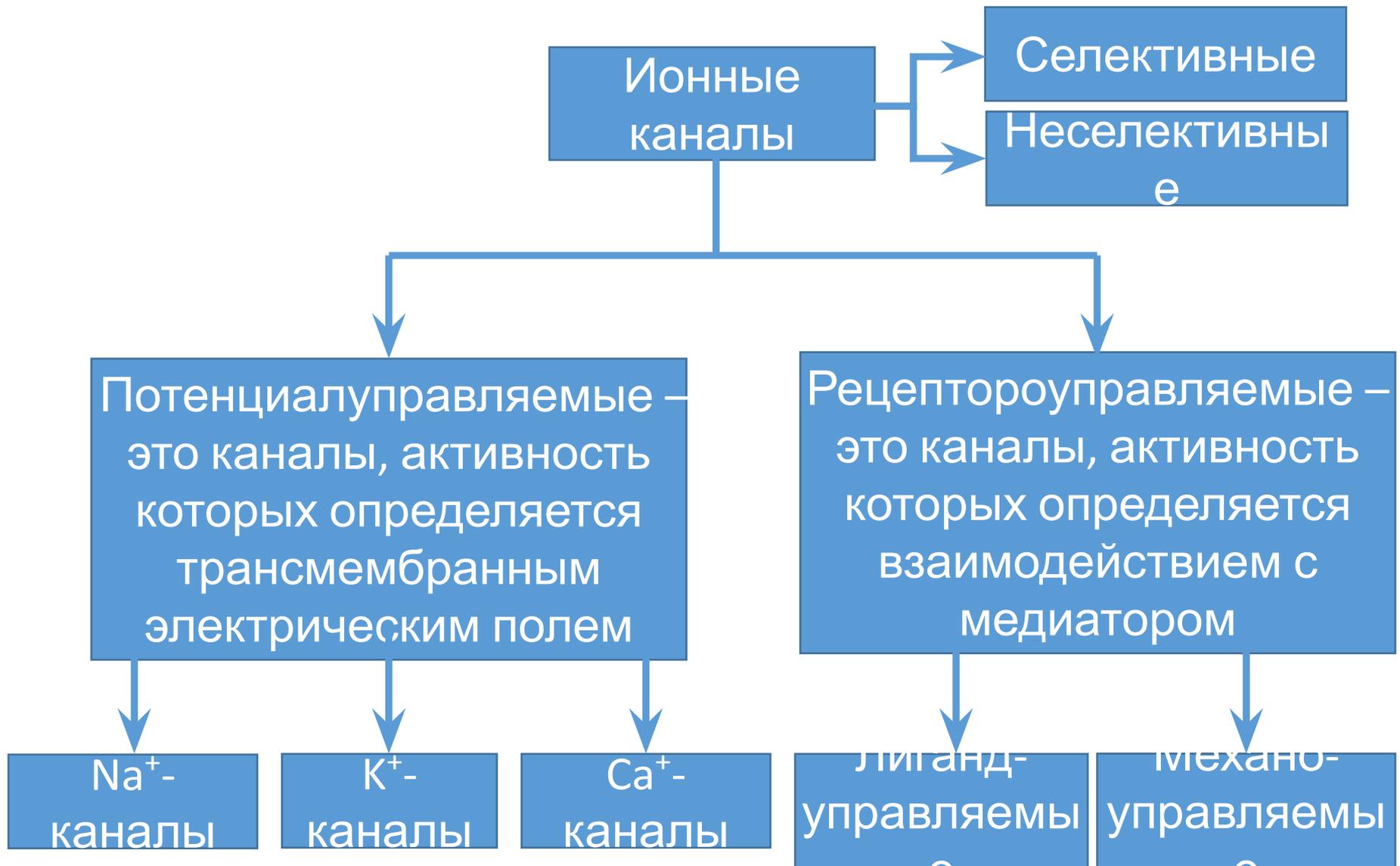
- 1) соединения клеток
- 2) информационного обмена

а) межклеточного
б) с внешней средой



Для этого клетка создает
ионные каналы

Ионные каналы



Общее представление о структуре и функциях ионных каналов

Каналообразующие белковые молекулы всех ионных каналов имеют некоторые общие признаки строения и обычно **представлены большими трансмембранными белками** с молекулярными массами выше **250 кД.**

- Состоят из нескольких субъединиц.
- Обычно важнейшие **свойства каналов** определяются их **α -субъединицей.**

Она принимает участие в формировании ионоселективной поры, сенсорного механизма трансмембранной разности потенциалов (ворот канала) и имеет места связывания для экзогенных и эндогенных лигандов.

- Другие субъединицы, входящие в структуру ионных каналов, играют вспомогательную роль, модулирующую свойства каналов.

Трехмерная пространственная структура

каналообразующей молекулы белка

располагается

в цитоплазматической
мембране

формирует

устья канала, обращенные к наружной и внутренней
сторонам мембраны,

пору, заполненную водой

«ворота» канала

от ее размеров и заряда зависят

селективность и **проницаемость**
ионного канала.

Проницаемость канала для данного
иона определяется 1) размерами,
2) величиной заряда и
3) гидратной оболочкой.

образуются участком пептидной цепи, который может легко
изменять свою конформацию и определять **открытое** или
закрытое состояние канала.

Описано > 100 разновидностей ионных каналов, для их классификации используют различные подходы.

Один из них основан на учете различий в строении каналов и в механизмах функционирования.

Ионные каналы можно разделить на несколько типов:

- **пассивные** ионные каналы, или каналы покоя;
- каналы **щелевых контактов**;
- каналы, **состояние** которых



контролируется влиянием на их **воротный механизм**

механических факторов (**механочувствительные каналы**),

разности потенциалов на мембране (**потенциалзависимые каналы**)

или **лигандов**, связывающихся с каналообразующим белком на внешней, или внутренней стороне мембраны, или поре канала (**лигандзависимые каналы**).

Пассивные каналы

каналы цитоплазматических мембран нервных волокон и их окончаний, клеток поперечно-полосатой, гладкой мускулатуры, миокарда и др. тканей

Формируют и поддерживают потенциал покоя цитоплазматической мембраны клетки

могут быть открытыми (активными) в покое, т. е. в отсутствие каких-либо воздействий

не являются строго селективными,

через них мембрана клетки может «протекать» для нескольких ионов, например K^+ и Cl^- ; K^+ и Na^+ ; Ca^{2+} .

Поэтому второе название этих каналов – **каналы утечки**.

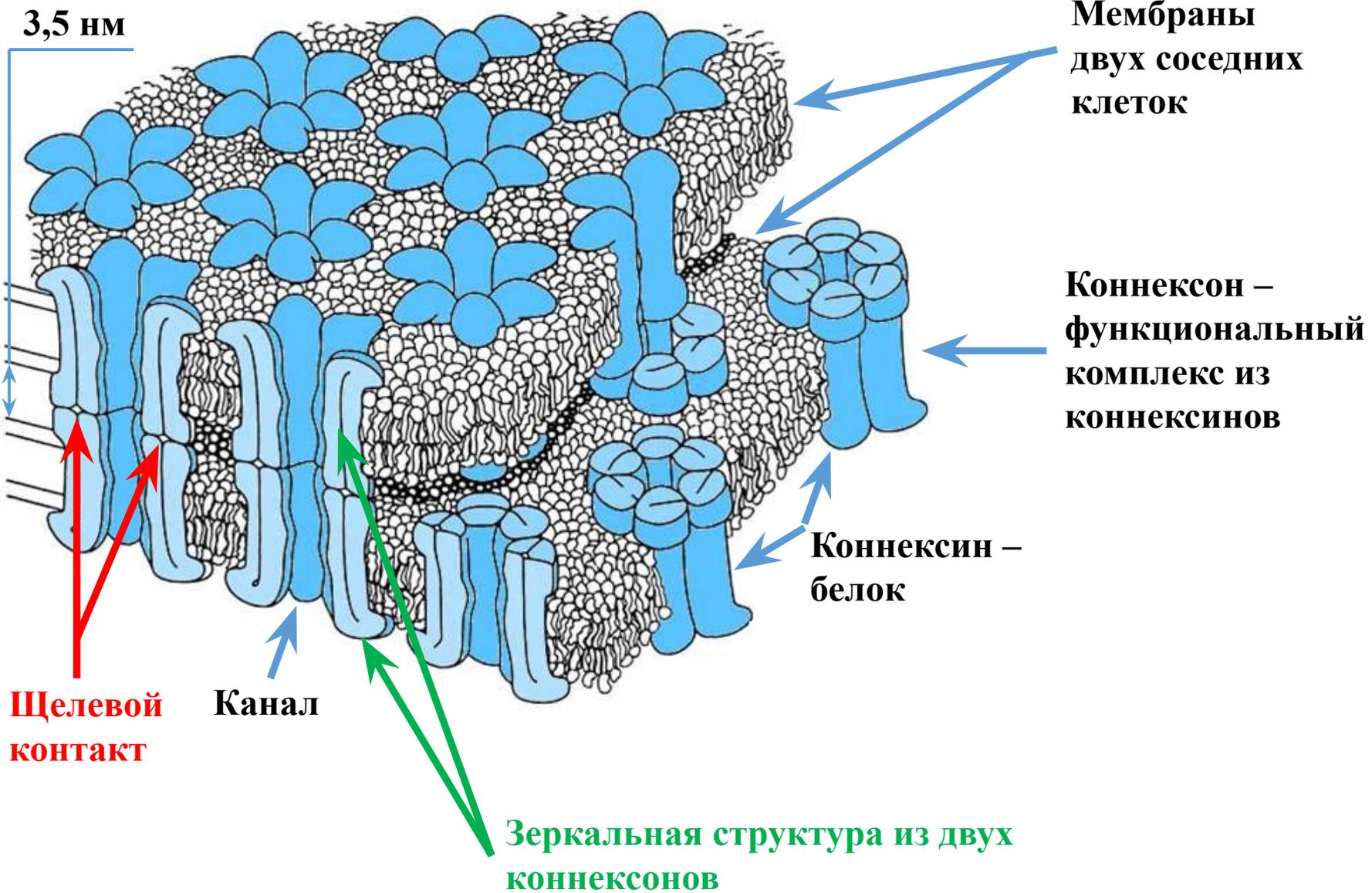
Каналы щелевых (плотных) контактов клеток

- Каналы щелевых контактов формируются в области контакта двух соседних клеток, очень близко (3,5 нм) прилежащих друг к другу.
- В мембране каждой контактирующей клетки шесть субъединиц белков коннексинов формируют гексагональную структуру – коннексон, в центре которой образуется пора или ионный канал (следующий слайд).
- В точке контакта в мембранах обеих клеток образуется зеркальная структура из двух коннексонов, и ионный канал между ними становится общим.

Через такие ионные каналы из клетки в клетку могут перемещаться

- 1) различные **минеральные** ионы, в том числе Ca^{2+} ,
- 2) низкомолекулярные **органические** вещества.

Каналы щелевых контактов клеток обеспечивают передачу информации между клетками миокарда, гладких мышц, сетчатки глаза, нервной системы.



Ионные каналы

закрываются

открываются и

бывают

механозависимые

потенциалзависимые

лигандзависимые

в ответ на

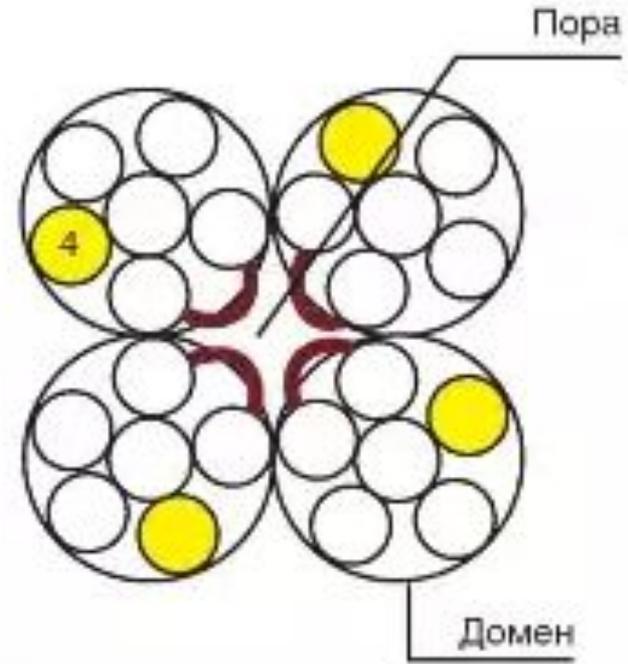
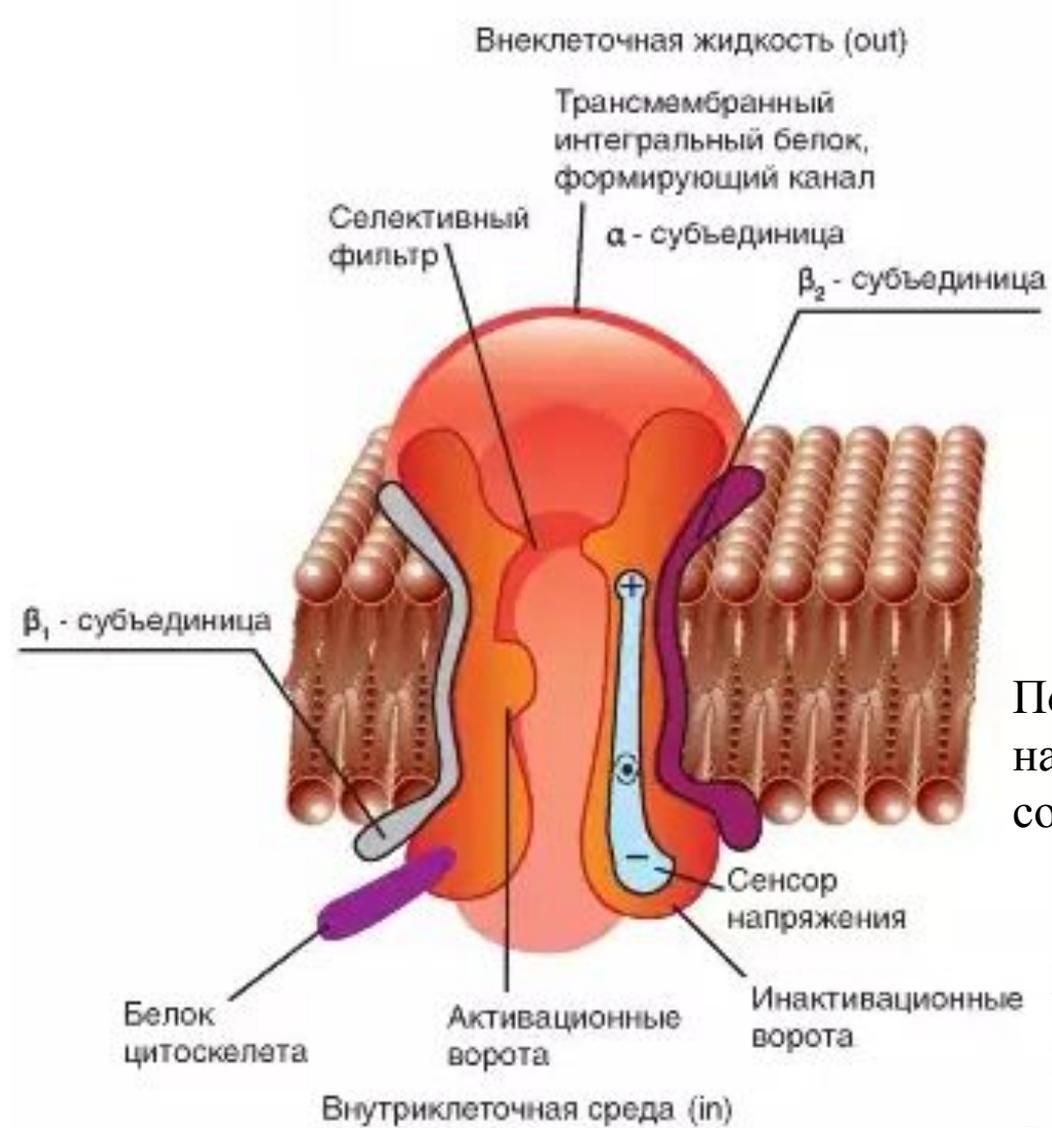
механическую деформацию

изменение потенциала покоя мембраны

низкомолекулярного медиатора с рецепторным участком

Потенциалзависимые каналы

- Состояние этих каналов управляется силами электрического поля, создаваемого величиной **разности потенциалов ($\Delta\phi$)** на мембране.
- Они могут находиться в **неактивном** (закрытом), **активном** (открытом) и **инактивированном** состояниях, которые контролируются состоянием **активационных и инактивационных ворот**, зависящим от $\Delta\phi$ на мембране.
- **В покоейся клетке потенциал зависимый канал находится обычно в закрытом состоянии**, из которого он может быть открыт или активирован.
- Вероятность его самостоятельного открытия невысока, в состоянии покоя в мембране открыто небольшое количество этих каналов.
- **Деполаризация мембраны** (уменьшение $\Delta\phi$) **активирует канал**, повышая вероятность его открытия. Для открытия канала необходимо достижение **критического уровня деполаризации**.
- Функцию **активационных ворот** выполняет электрически заряженная аминокислота (лизин или аргинин, расположенные в каждой третьей позиции на данном участке молекулы), закрывающая вход в устье канала.
- Лизин и аргинин, как **полярные аминокислоты**, являются сенсором $\Delta\phi$ на мембране; при достижении критического уровня деполаризации мембраны заряженная часть молекулы сенсора смещается в сторону липидного микроокружения каналообразующей молекулы и ворота открывают вход в устье канала (см. следующий слайд) .



Потенциал-зависимый канал может находиться в трех последовательных состояниях:

- 1) закрытый;
- 2) открытый;
- 3) инактивированный



Состояние канала зависит от величины потенциала мембраны
 Переход 1-2-3 осуществляется скачком,
 Переход 3-1 за «длительный» период

Потенциал-зависимый канал

Скорость открытия активационных ворот может быть
очень **высокой**
и **низкой**.

По этому показателю потенциалзависимые ионные каналы делят на **быстрые** (например, быстрые потенциалзависимые Na^+ каналы) и **медленные** (например, медленные потенциалзависимые Ca^{2+} каналы).

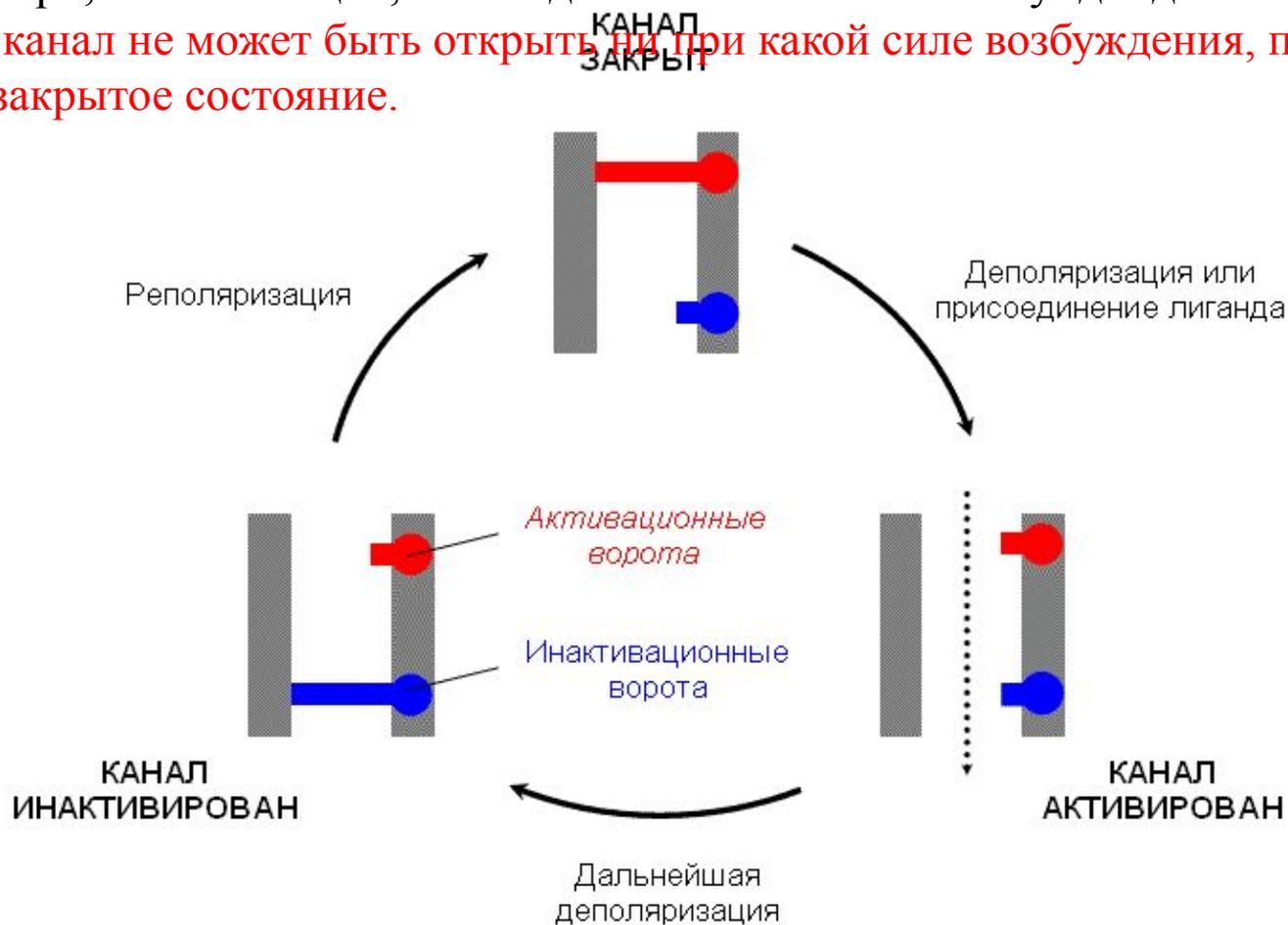
Скорость срабатывания канала зависит от подвижности **активационных ворот**.

Быстрые каналы открываются мгновенно (мкс) и остаются открытыми в среднем в течение 1 мс. Их активация сопровождается быстрым лавинообразным возрастанием проницаемости канала для определенных ионов – пропускная способность открытого канала поразительна: ток ионов происходит со скоростью до 100 000 000 ионов/с.

Медленные каналы открываются вместе с быстрыми, но скорость движения активационных ворот в них значительно меньше, поэтому и движение ионов через них начинается позднее.

Активационные ворота – последовательность аминокислот в виде плотного шарика (клубка) на нити, располагающегося у выхода устья канала. При изменении знака заряда на мембране с (+) на (–) шарик закрывает выход из устья, канал становится непроницаемым (закрытым) для иона, но **канал может быть активирован пороговым или большим стимулом.**

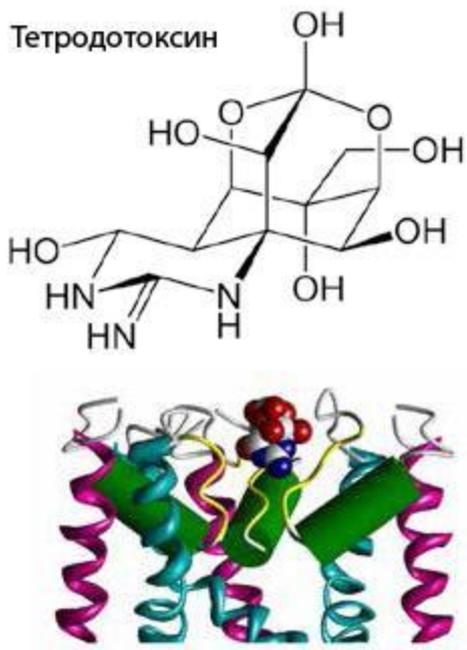
Инактивационные ворота – также последовательность аминокислот. Инактивация сопровождается прекращением перемещения ионов через канал и может протекать так же быстро, как активация, или медленно — в течение секунд и даже минут. **Все это время канал не может быть открыт ни при какой силе возбуждения, пока не перейдет закрытое состояние.**



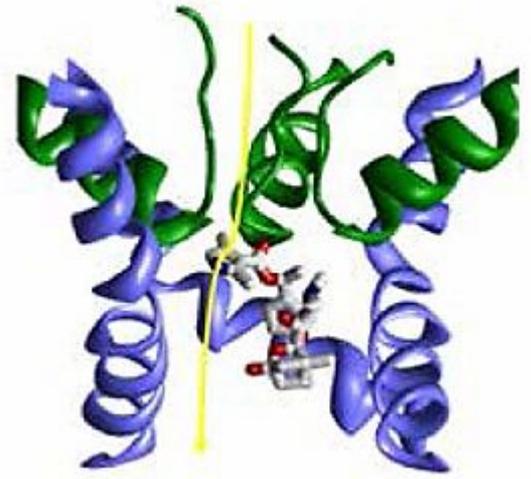
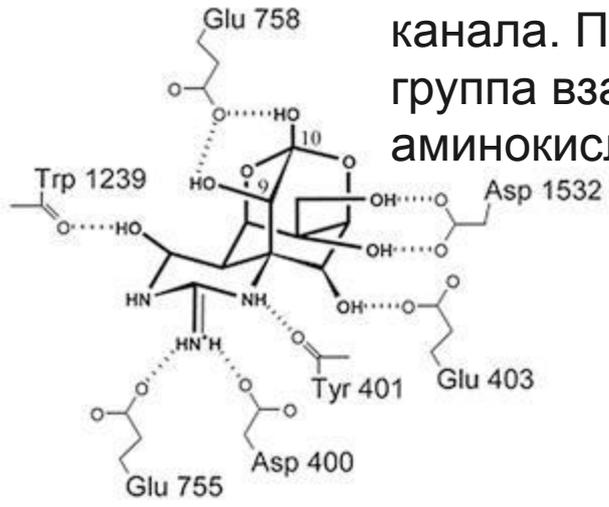
Существуют вещества, блокирующие работу потенциалзависимых ионных каналов. Таким образом, возможно еще одно состояние ионного канала – **блокированное**. Такие вещества получили название **блокаторов ионных каналов**.

Одним из первых блокаторов было описано вещество тетродотоксин (образуется в организме рыбы фугу), блокатор потенциалзависимых натриевых каналов. В эксперименте при его введении в организм животных отмечались потеря чувствительности, расслабление мышц, обездвиженность, остановка дыхания и смерть.

В клинике используют **лидокаин, новокаин, прокаин** — вещества, при введении которых в организм в небольших дозах развивается блокада потенциалзависимых натриевых каналов нервных волокон и блокируется передача в ЦНС сигналов от болевых рецепторов, это **местные обезболивающие средства**.

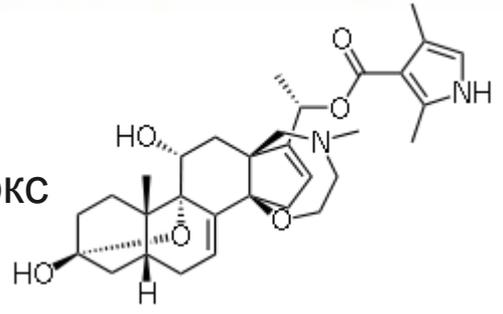


Подобно пробке, тетродотоксин входит во внешний вестибюль натриевого канала. При этом каждая его активная группа взаимодействует со своим аминокислотным остатком



Молекула батрахотоксина сидит в канале и не дает ему закрыться, пропуская ионы натрия. *Стрелкой* показан ток ионов

Батрахотоксин



Все блокаторы ионных каналов действуют одинаково – встраиваются как пробка в просвете канала. Различия между блокаторами обусловлены их местом связывания к молекулами канала.

Порообразующая часть **ионного канала** может представлять собой

- 1) единый полипептид, организованный в виде нескольких идентичных трансмембранных доменов,
- 2) нескольких белковых субъединиц, которые могут быть как одинаковы (гомоолигомер), так и неодинаковы (гетероолигомер) по своей структуре.

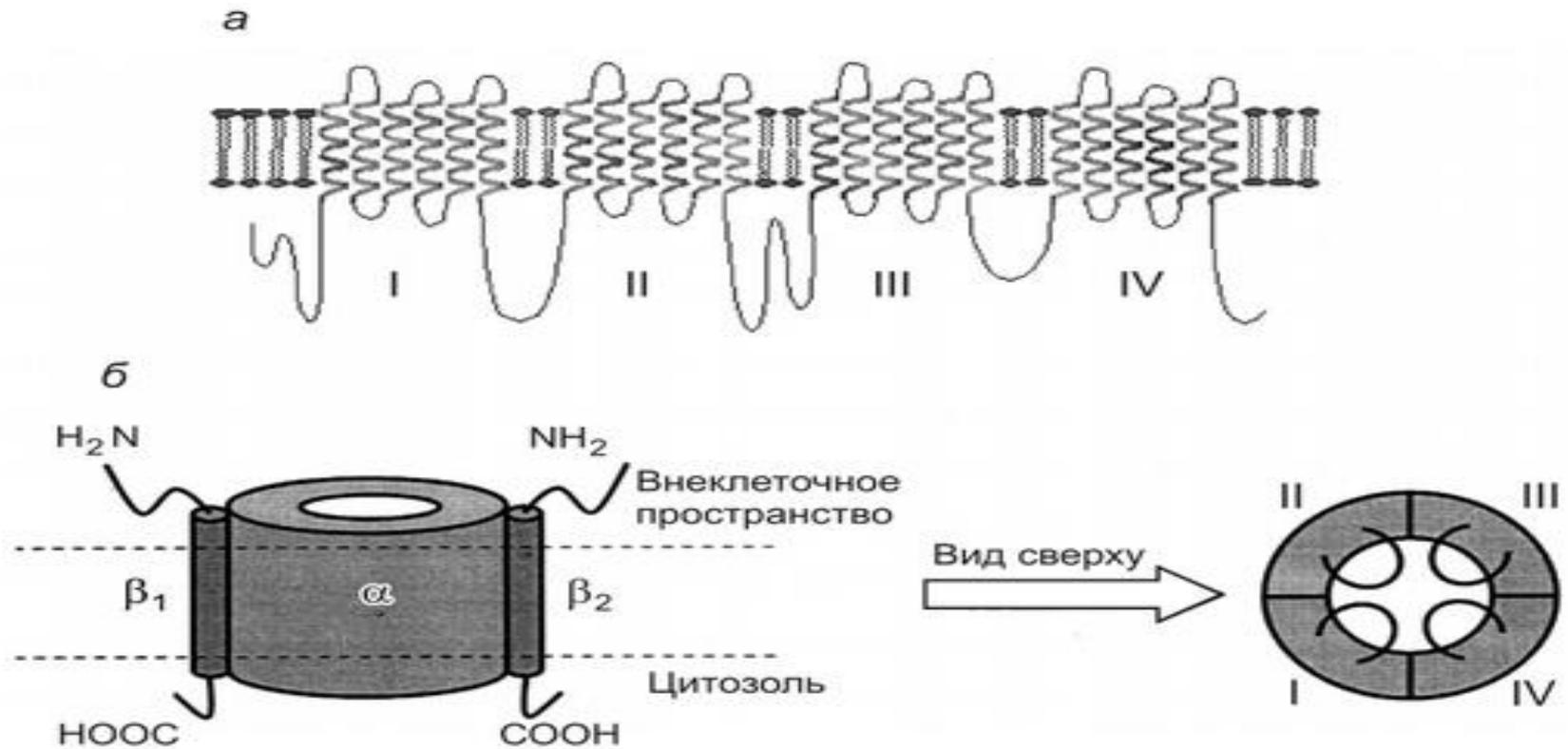
Каждая порообразующая **субъединица** или **домен** образована несколькими трансмембранными α -спиральными **сегментами** с N- и C-терминальными доменами белка, направленными внутриклеточно или внеклеточно.

Один из трансмембранных сегментов субъединицы потенциал-активируемых каналов содержит уникальный набор положительных зарядов и функционирует как *сенсор потенциала* (Armstrong, Hille, 1998, Hille, 2001).

Практически все каналы в составе образующих пору канала субъединиц имеют регуляторные домены, связывающиеся с различными регуляторными молекулами.

Каналы обладают свойством селективно пропускать ионы, которое реализуется в самом узком месте канала – *селективном фильтре*.

Потенциал зависимый канал



Строение Na^+ -ионного канала клеточной мембраны:

а – двухмерное строение α -субъединицы ионного канала клеточной мембраны;

б – слева – натриевый канал, состоящий из 4 α -субъединиц и двух β -субъединиц (вид сбоку); справа – вид натриевого канала сверху.

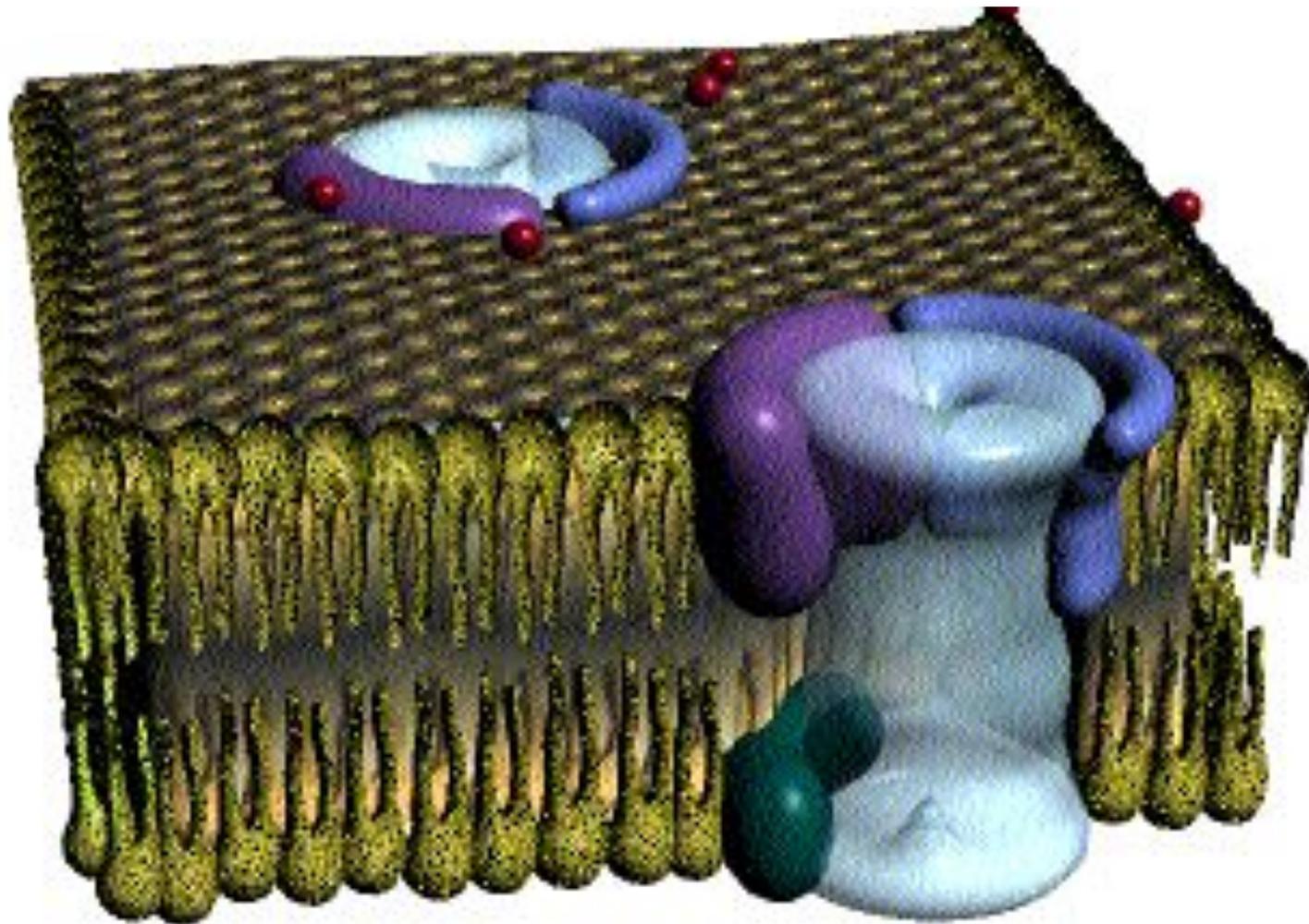
Цифрами I. II. III. IV отмечены домены α -субъединицы

Нарушение работы ионных каналов часто приводят к заболеваниям — каналопатиям. Основная причина таких нарушений — наследственные мутации, влияющие на структуру канала.

Примеры каналопатий:

- муковисцидоз
- сердечные аритмии
- синдром Бругада (натриевый канал кардиомиоцитов)
- синдром Тимоти (аномалии кальциевых каналов)
- генерализованная эпилепсия

Работа ионного канала (разным цветом выделены разные белки, образующие домены)



пропускная способность открытого канала поразительна:
ток ионов происходит со скоростью до 100 000 000 ионов/с

Лигандзависимые ионные каналы

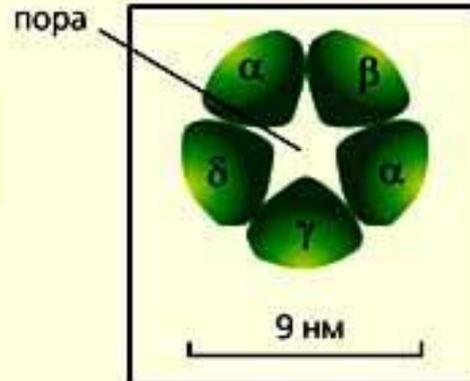
Формируются белковыми макромолекулами, одновременно выполняющими **функцию ионных каналов и селективных рецепторов лигандов.**

Поэтому за ними закрепились разные синонимические названия, например: синаптический рецептор, лигандзависимый канал.

В отличие от потенциалзависимых ионных каналов, открытие которых осуществляется в ответ на уменьшение $\Delta\phi$, лигандзависимые ионные каналы открываются (активируются) при взаимодействии участка узнавания лиганда белка рецептора молекулы с лигандом — веществом, к которому рецепторный участок узнавания имеет высокое сродство.

2 α , β , γ , δ белковые субъединицы,
образующие систему распознавания

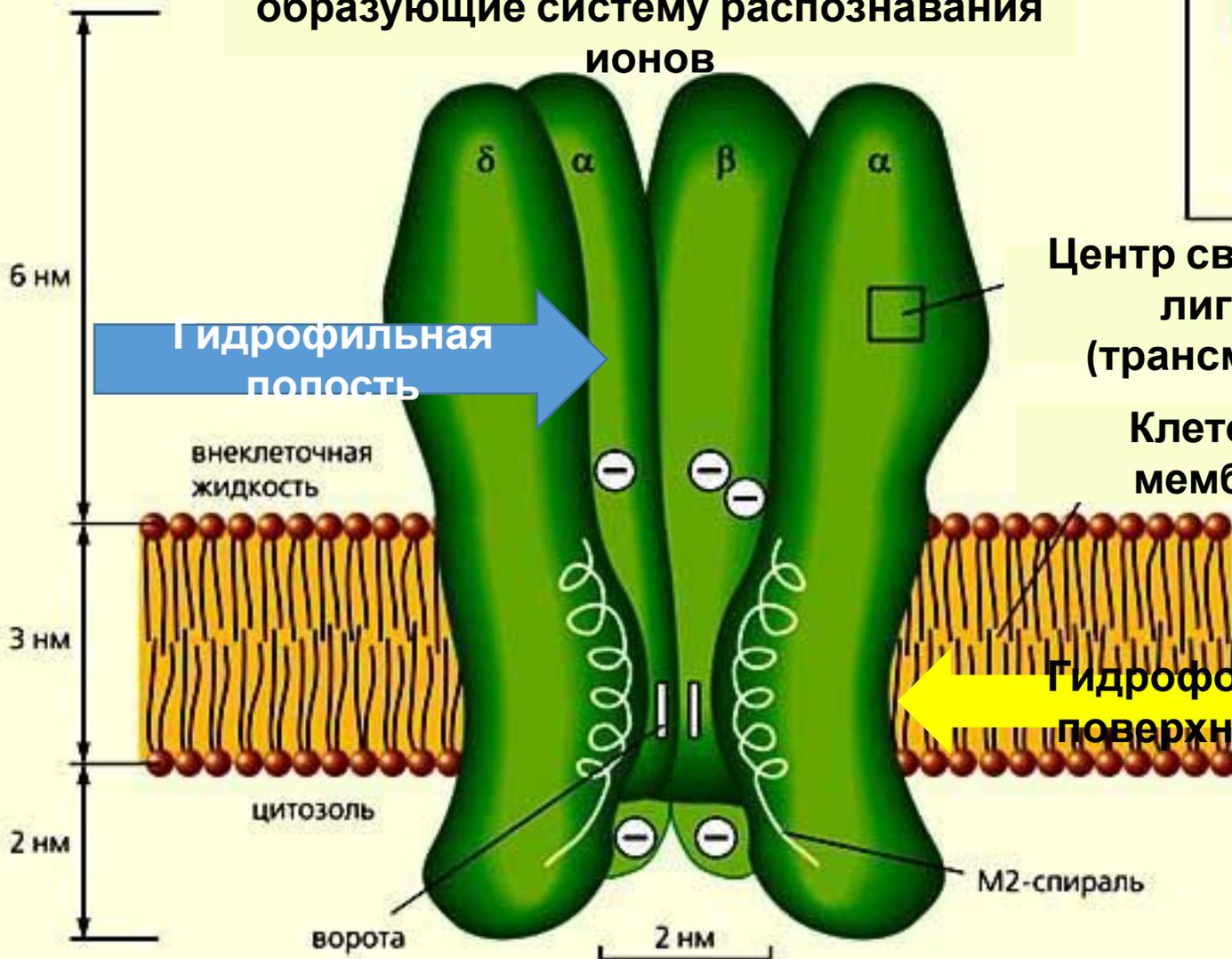
ИОНОВ



Центр связывания
лиганда
(трансммитера)

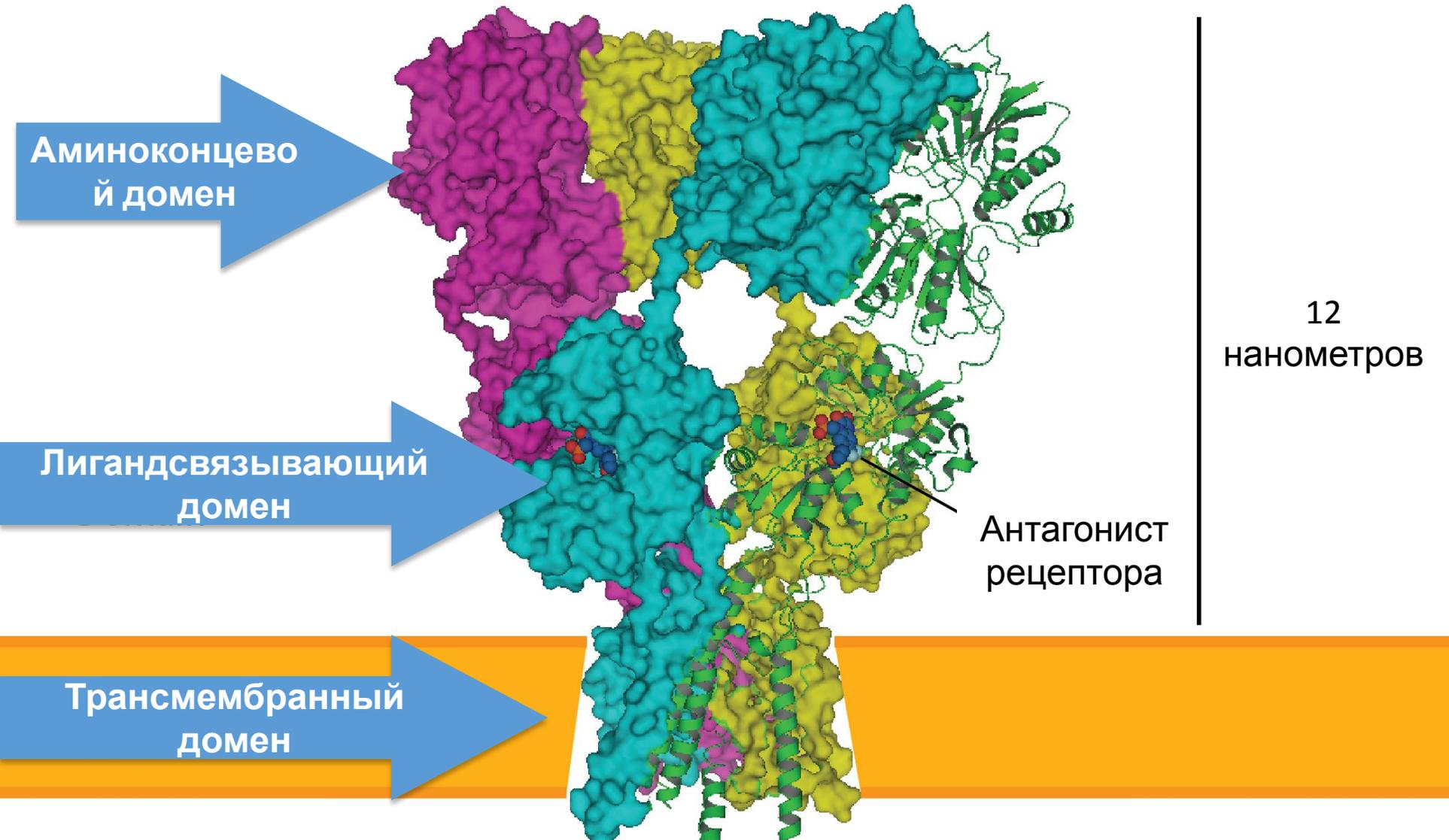
Клеточная
мембрана

Гидрофобная
поверхность



Лиганд-зависимый канал

14 нанометров



Молекулярная (белковая) структура лигандзависимого ионного канала

(разным цветом выделены разные белки, образующие домены)

Лигандзависимые ионные каналы обычно локализованы в постсинаптических мембранах нервных клеток и их отростков, а также мышечных волокон.

Типичными примерами лигандзависимых ионных каналов являются каналы пре- и постсинаптических мембран, активируемые ацетилхолином, глутаматом, аспартатом, γ -аминомасляной кислотой, катехоламинами, глицином и др. синаптическими нейромедиаторами.

Обычно название канала (рецептора) отражает тип нейромедиатора, который в естественных условиях является его лигандом. Так, если это каналы нервно-мышечного синапса, в котором используется нейромедиатор ацетилхолин, то используется термин «ацетилхолиновый рецептор», если он является к тому же чувствительным к никотину, то его называют никотинчувствительным, или просто н-ацетилхолиновым, рецептором (н-холинорецептор, N-AЦХ).

Лигандзависимые каналы могут изменять проницаемость для катионов Na^+ и K^+ или для K^+ и анионов Cl^- . Такая избирательность связывания лиганда и изменения ионной проницаемости генетически закреплена в пространственной структуре макромолекулы.

Если взаимодействие медиатора и рецепторной части макромолекулы, формирующей ионный канал, непосредственно изменяет проницаемость канала, то в течение нескольких миллисекунд это меняет проницаемости постсинаптической мембраны для минеральных ионов и величину постсинаптического потенциала, например, ацетилхолиновые и глутаматные каналы.

Такие каналы названы быстрыми и локализуются, например, в постсинаптической мембране аксо-дендритных возбуждающих синапсов и аксосоматических тормозных синапсов.

Существуют **медленные лигандзависимые ионные каналы**.

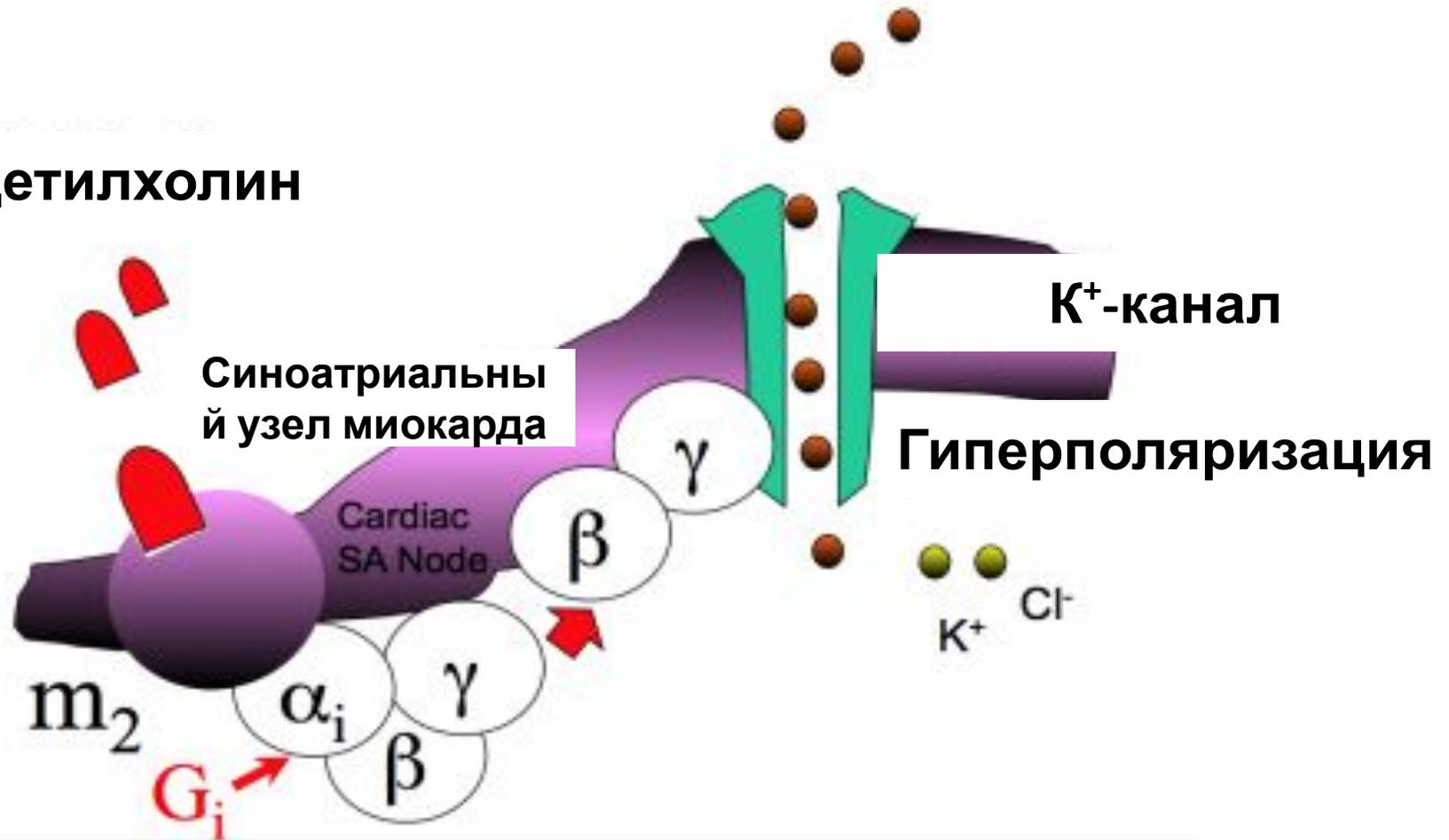
Их открытие реализуется через цепь последовательных событий: первичный медиатор (лиганд, нейромедиатор) активирует **G-белок** → он взаимодействует с **GTP** → который запускает синтез вторичных медиаторов (посредников) во внутриклеточной передаче сигнала → которые фосфорилируют ионный канал → это меняет его проницаемость для минеральных ионов → и, как следствие, величину постсинаптической $\Delta\phi$.

Эта цепь событий осуществляется уже за сотни миллисекунд.

С такими медленными лигандзависимыми ионными каналами мы встретимся при изучении механизмов регуляции работы сердца, гладких мышц.

G-protein activated channel

Ацетилхолин



Связь ионного канала с рецептором

Ацетилхолин возбуждает m_2 -рецептор, это через систему доменных белков приводит к открытию K^+ -канала синоатриального узла, входу K^+ в клетку, гиперполяризации ее мембраны и снижением ее возбудимости.

Особым типом лигандзависимых каналов являются каналы, локализованные в мембранах эндоплазматического ретикулума гладкомышечной клетки.

Их лигандом является вторичный посредник внутриклеточной передачи сигнала **инозитолтрифосфат – ИФ3**.

Описаны ионные каналы, характеризующиеся некоторыми структурными и функциональными свойствами, присущими **как потенциалзависимым, так и лигандзависимым** ионным каналам. Они являются **потенциалНЕчувствительными ионными каналами**, состояние воротного механизма которых контролируется циклическими нуклеотидами (цАМФ и цГМФ).

Циклические нуклеотиды связываются с внутриклеточной СООН-терминалью каналообразующей молекулы белка и активируют канал. Эти каналы менее избирательны для катионов и регулируют проницаемость для других ионов.

Так, Ca^{2+} , поступающая через активированные каналы из внеклеточной среды, блокирует проницаемость каналов для Na^+ .

Такие каналы встречаются в палочках сетчатки глаза, их проницаемость для Ca^{2+} и Na^+ определяется уровнем цГМФ.

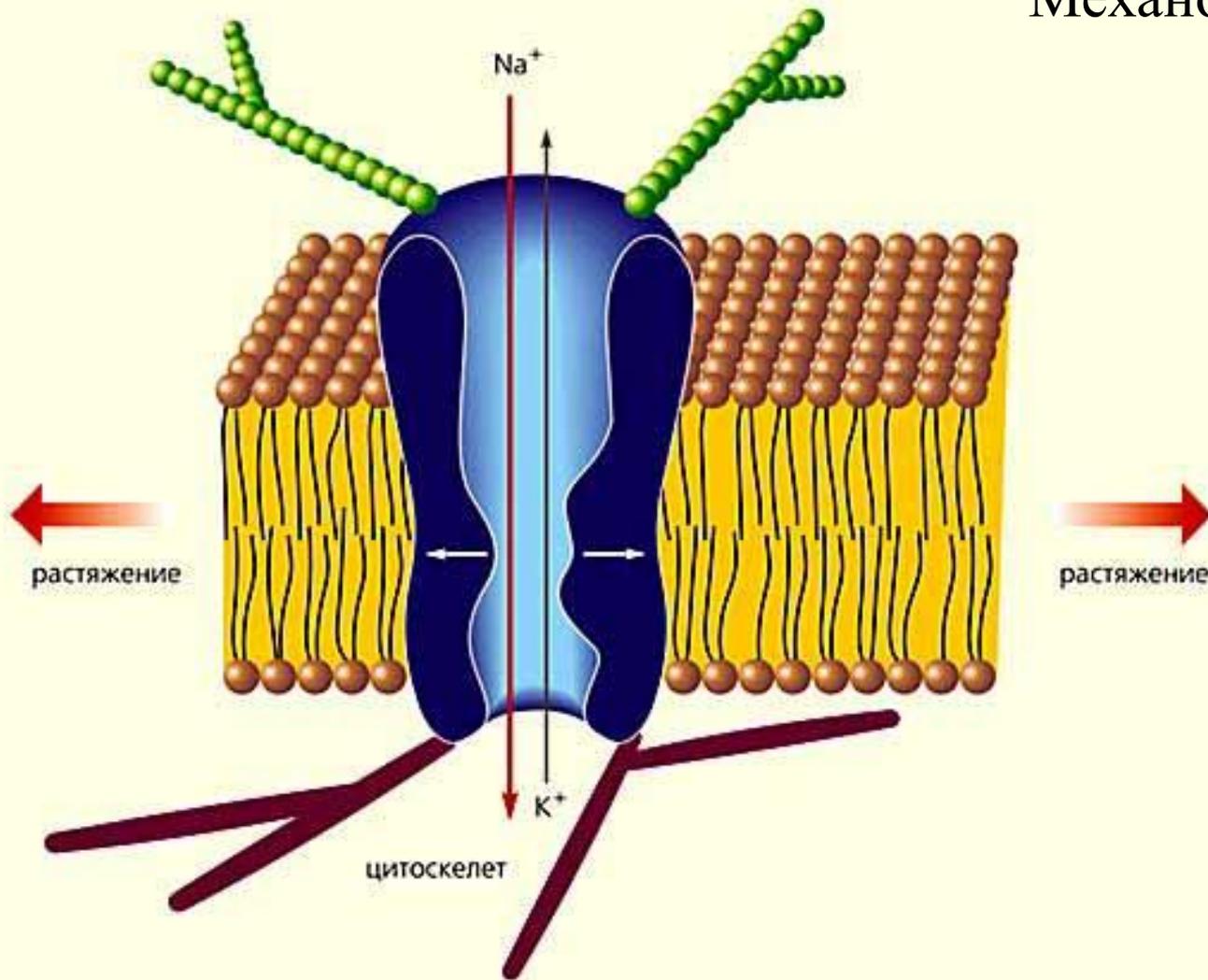
Лигандзависимые ионные каналы широко представлены в мембранных структурах, обеспечивающих синаптическую передачу сигналов от ряда сенсорных рецепторов в ЦНС; передачу сигналов в синапсах нервной системы и от нейронов к эффекторным клеткам.

Рецепторы

РЕЦЕПЦИЯ – процесс восприятия и трансформации (преобразования) энергии внешнего раздражителя в нервный импульс или сложную последовательность внутриклеточных процессов, посредством мембранных и/или цитоплазматических процессов. Функцию рецепции выполняют специальные образования – рецепторы.



Механо-зависимый канал



Пропускает ион в ответ на механическую деформацию клеточной мембраны – механо-зависимые каналы тактильных, гравитационных, болевых нейронных рецепторов и рецепторов равновесия отолитового аппарата

Сенсорные рецепторы

Механорецепторы

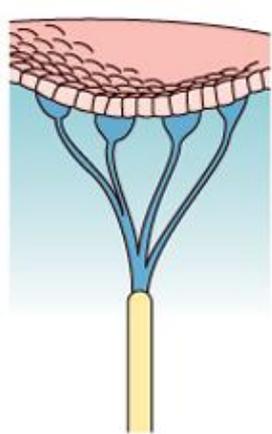
ы

Первичночувствующие:
восприятие
раздражения и
возникновение нервного
импульса происходят в
одной и той же клетке

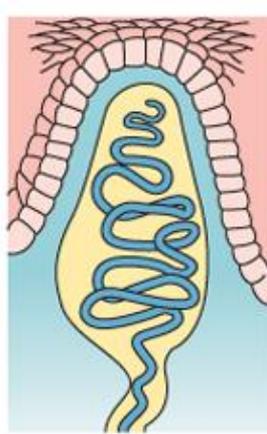
механорецепторы
кожи, мышц,
сердечно-
сосудистой системы,
внутренних органов

Вторичночувствующие:
восприятие раздражения
происходит в одной
клетке, а нервные
импульсы возникают в
другой, тесно связанной с
первой

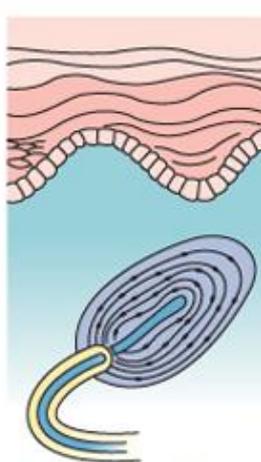
механорецепторы
органов слуха и
вестибулярного
аппарата



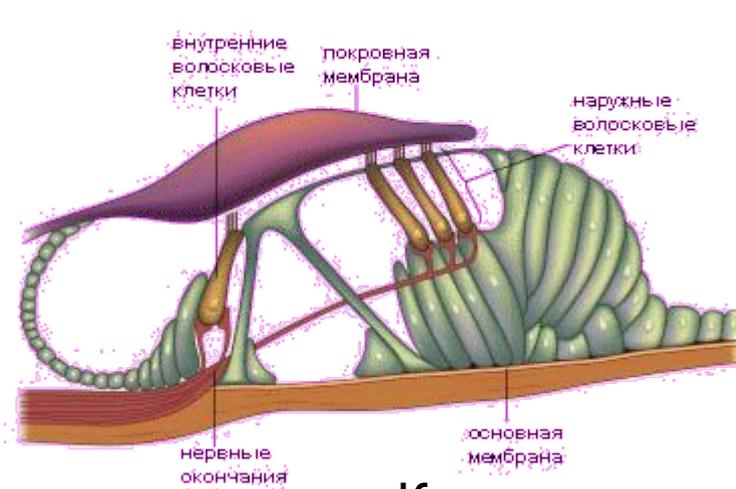
Диск Меркеля



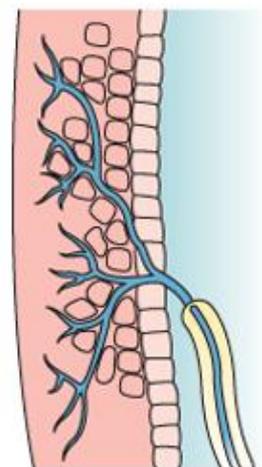
Тельце Мейснера



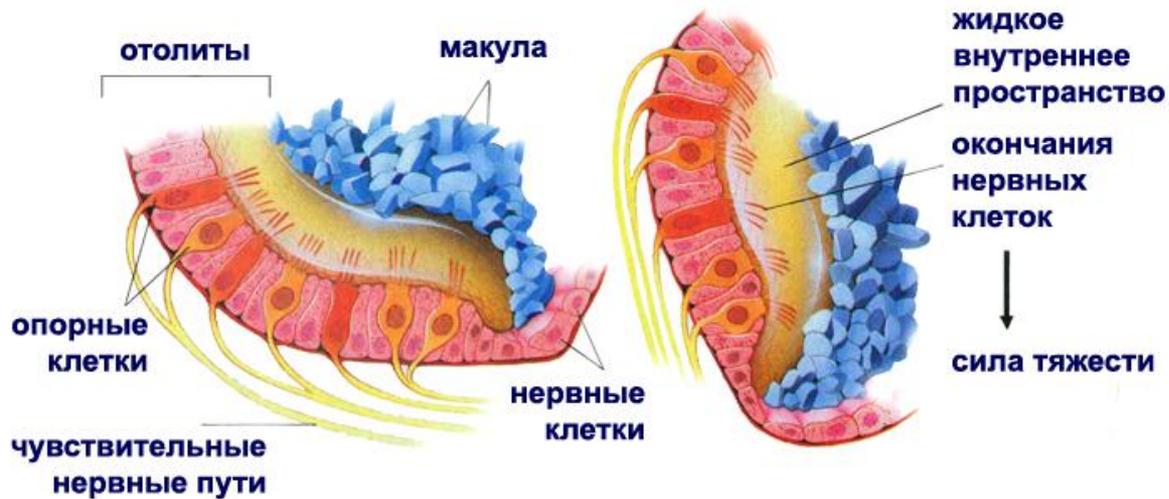
Тельце Фатера-Пачини



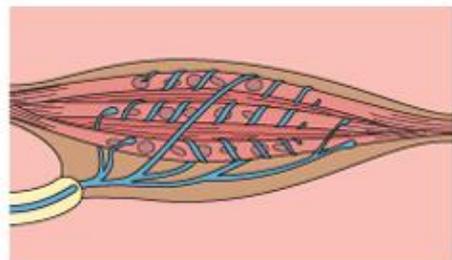
Кортиев орган



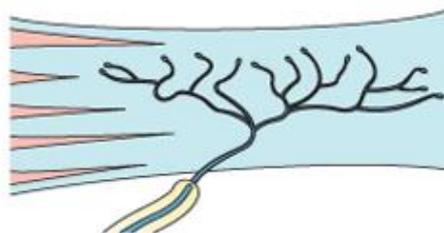
Свободные нервные окончания



Орган равновесия



Мышечное веретено



Сухожильный орган Гольджи

Терморецепторы

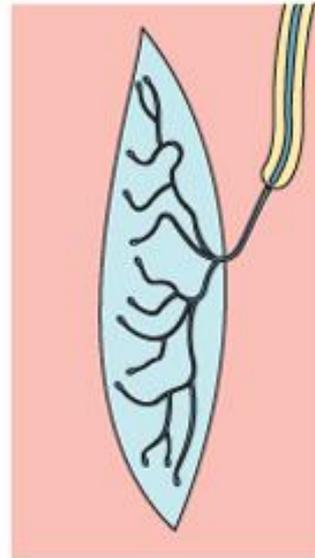
Реакция на разность температур между глубокими и поверхностными рецепторами

Центральные

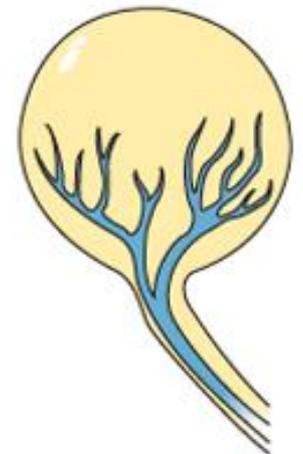
медиа́льная преоптическая область гипоталамуса (центральные нейроны-термосенсоры), ретикулярная формация среднего и спинного мозга

Периферические

неинкапсулированные нервные окончания: кожа, подкожные ткани, кожные и подкожные сосуды



Тельце Руффини



Колбочка Краузе

Реакция на превышение порога раздражения. 1 тип: механо- и тепловые рецепторы; 2 тип - хеморецепторы,

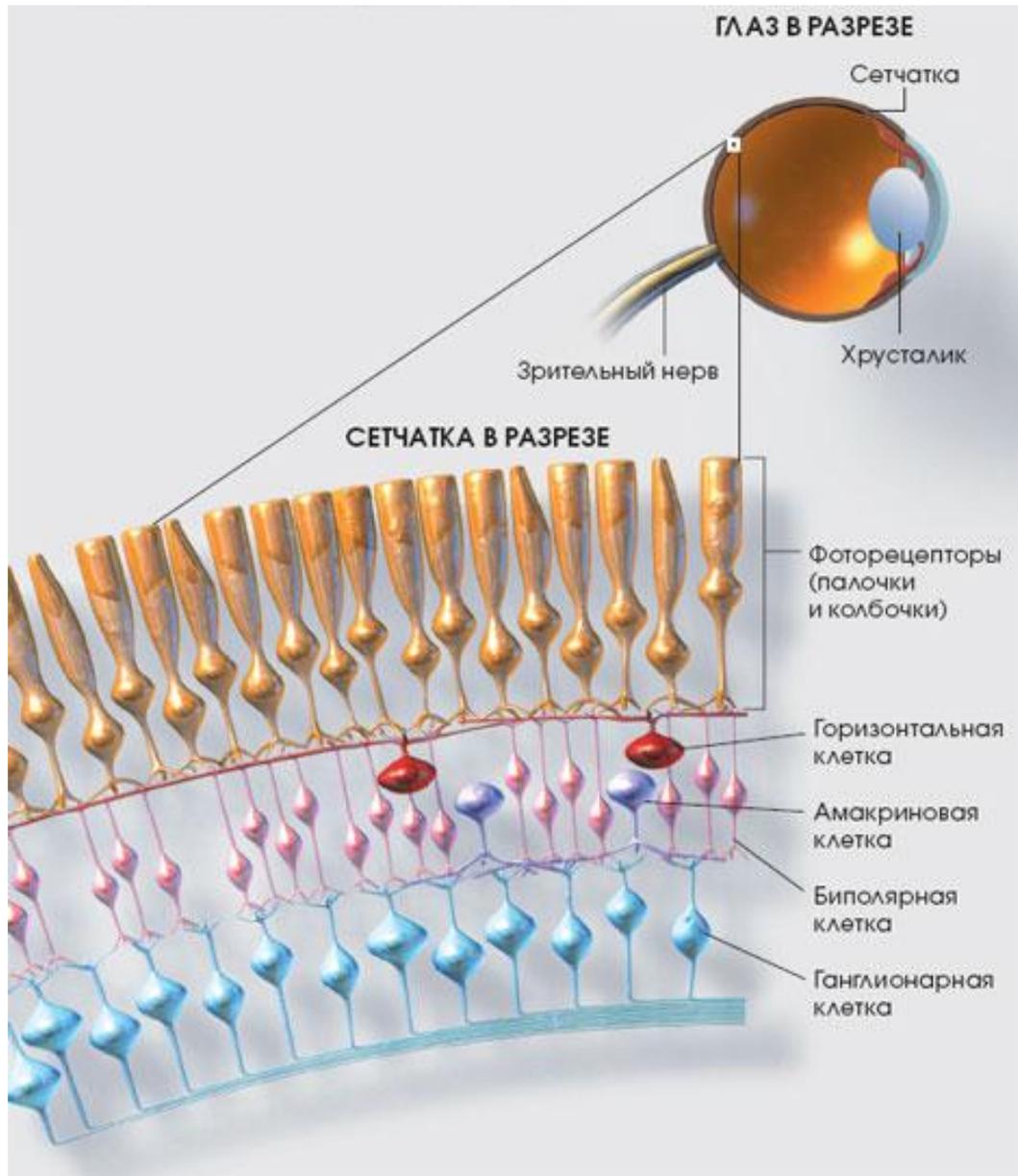
Ноцицепторы

Свободные нервные окончания безмиелиновые (медленные нервные волокна)

и мие

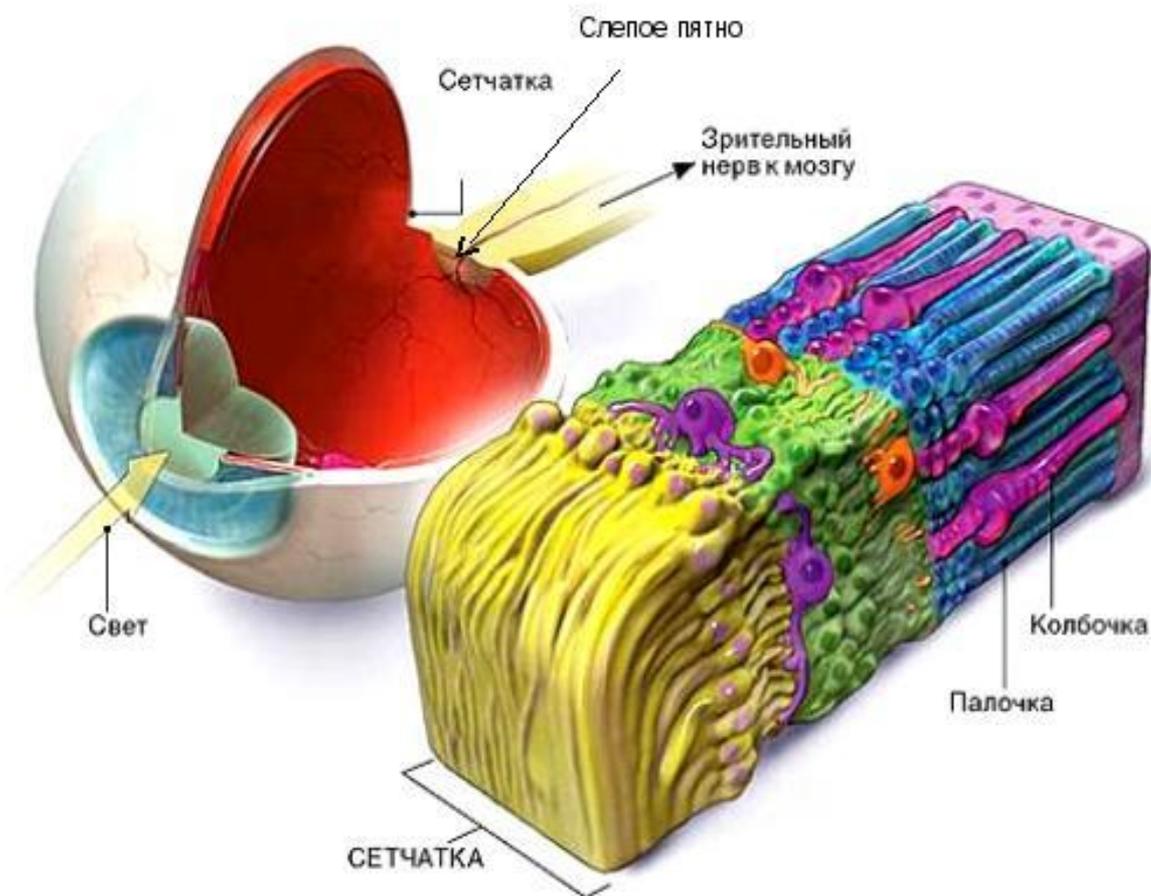


Электромагнитные рецепторы



Под действием фотона родопсин разрушается на люмиродопсин и метародопсин, который гидролизуется с водой с образованием 11-*транс*-ретинала и опсина. Выделяемая за 200 фемтосекунд! в этом процессе энергия возбуждает потенциал действия в нейронах сетчатки.

3D организация сетчатки

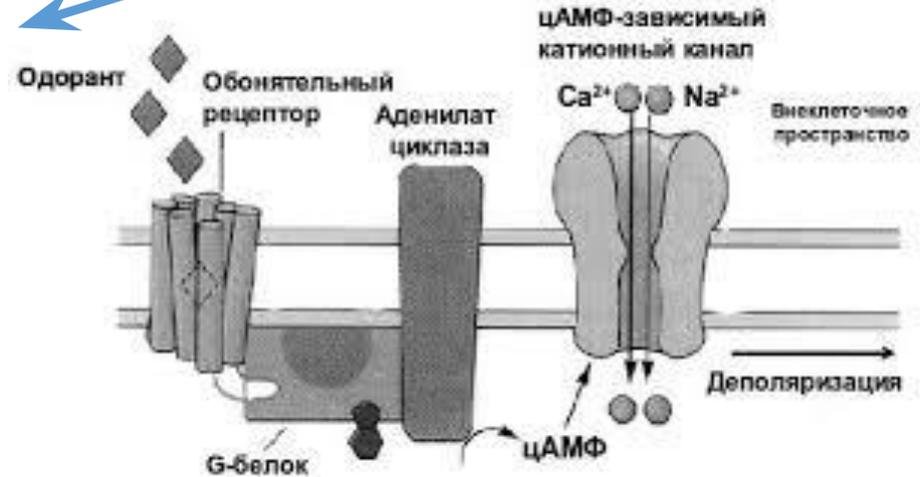


Палочки
125 миллионов

Колбочки
7 миллионов

Хеморецепторы

Центральные (медуллярные) хеморецепторы расположены непосредственно в ростральных отделах вентральной дыхательной группы, в структурах голубого пятна (locus coeruleus), ретикулярных ядрах шва ствола мозга, реагируют на водородные ионы в окружающей их межклеточной жидкости мозга

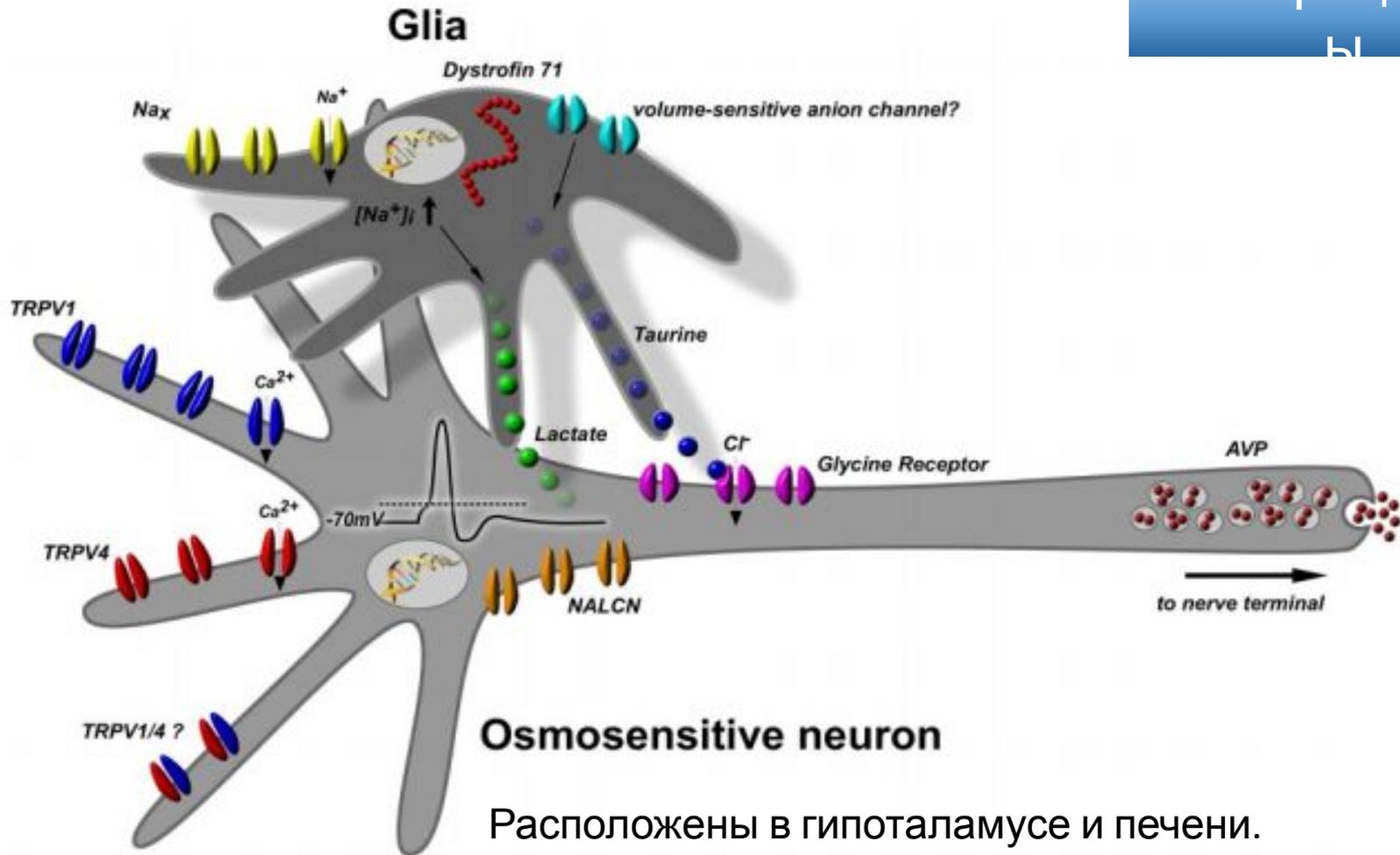


Периферические (артериальные) хеморецепторы расположены в каротидных тельцах в области бифуркации общих сонных артерий и в аортальных тельцах в области дуги аорты, реагируют как на изменение концентрации водородных ионов, так и парциального давления кислорода в артериальной крови.

Обонятельные (запахи – опасные, нейтральные, приятные, феромоны).

Вкусовые (горькое, кислое, сладкое, соленое, умами).

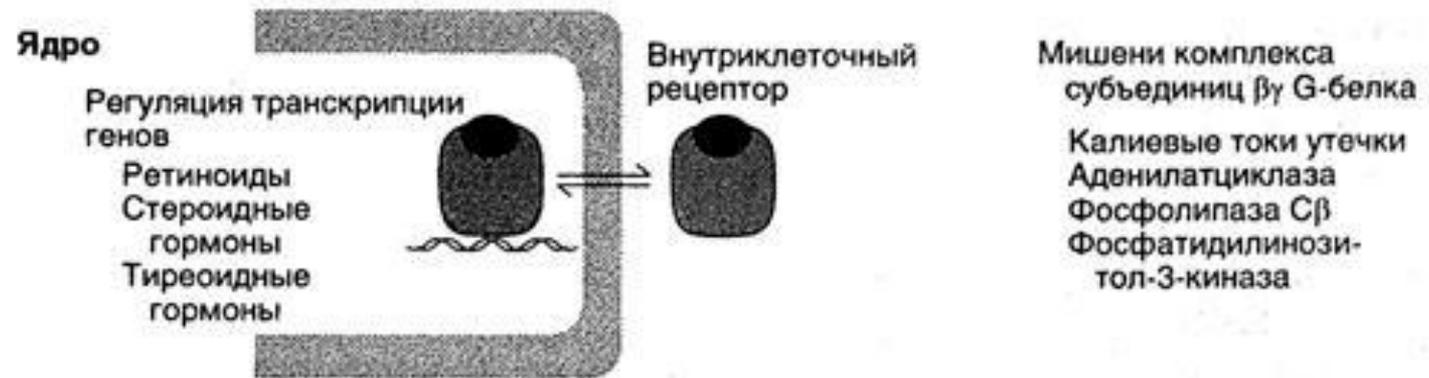
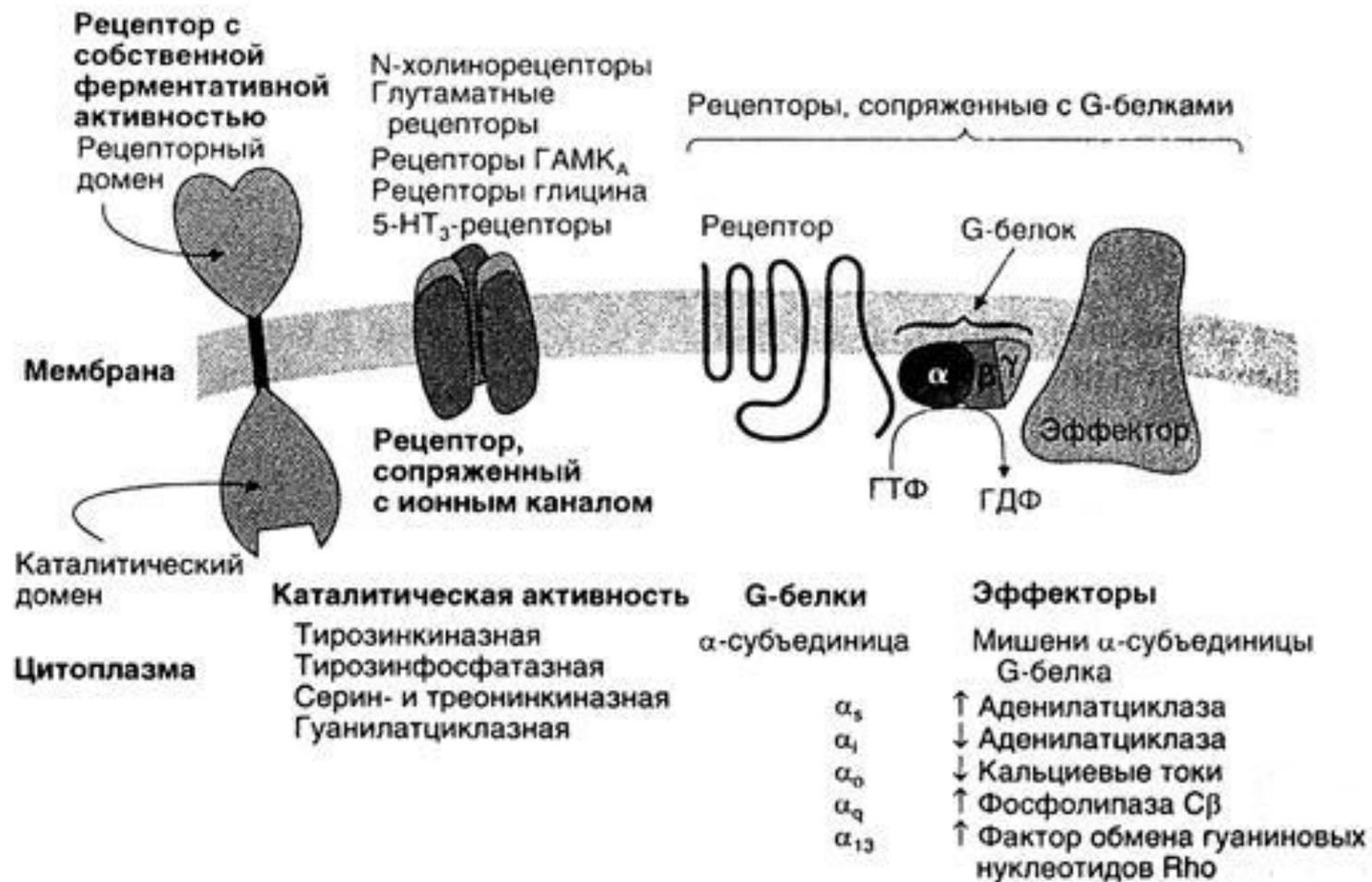
Натриевые (расположены в плотной субстанции нефронов).

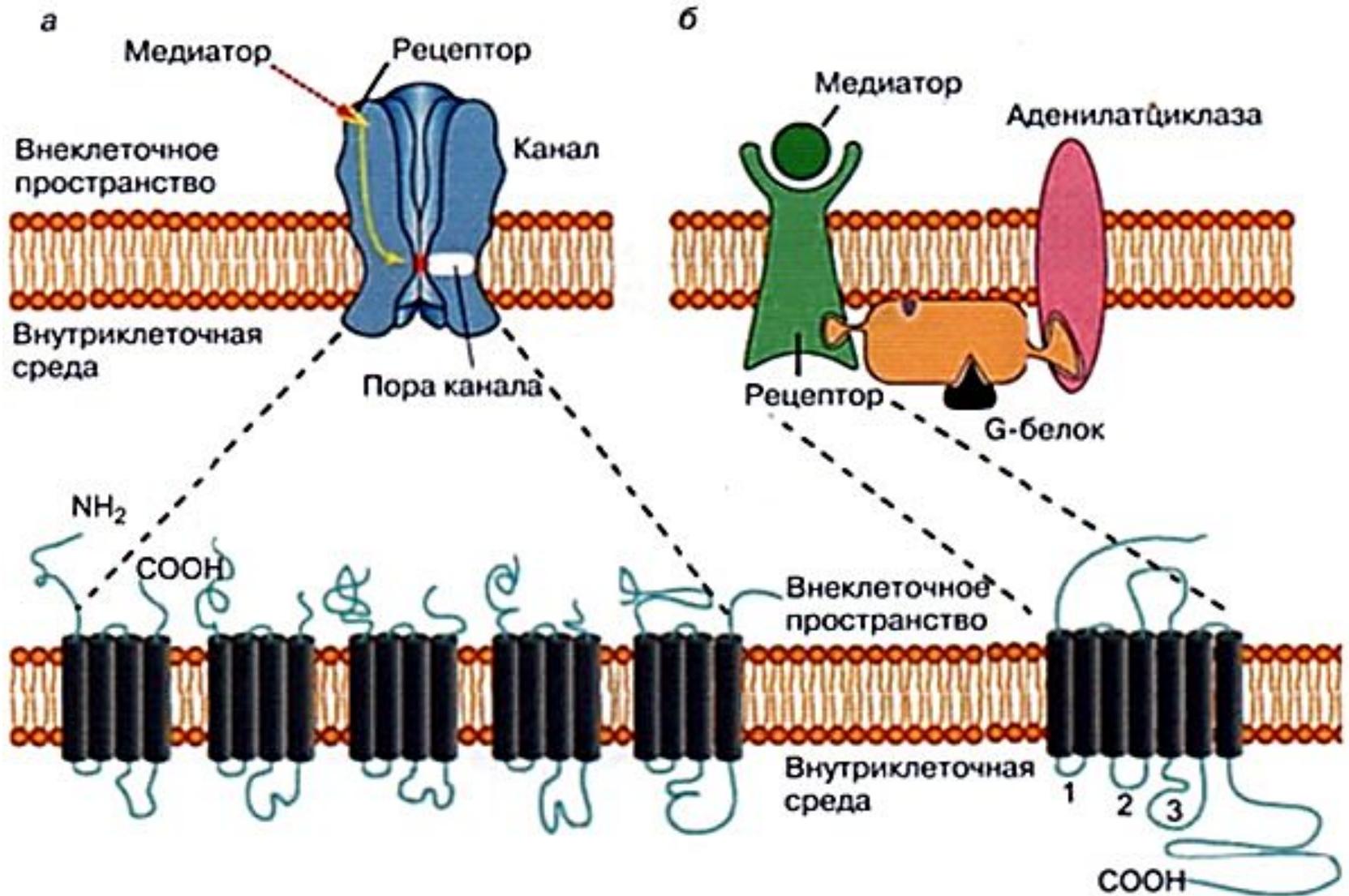


Osmosensitive neuron

Расположены в гипоталамусе и печени. Реагируют на изменение осмотического давления плазмы крови. Между осморецепторами печени и гипоталамуса, а также нефронами почек существуют прямые рефлекторные связи.

Молекулярные рецепторы





Структура рецепторов

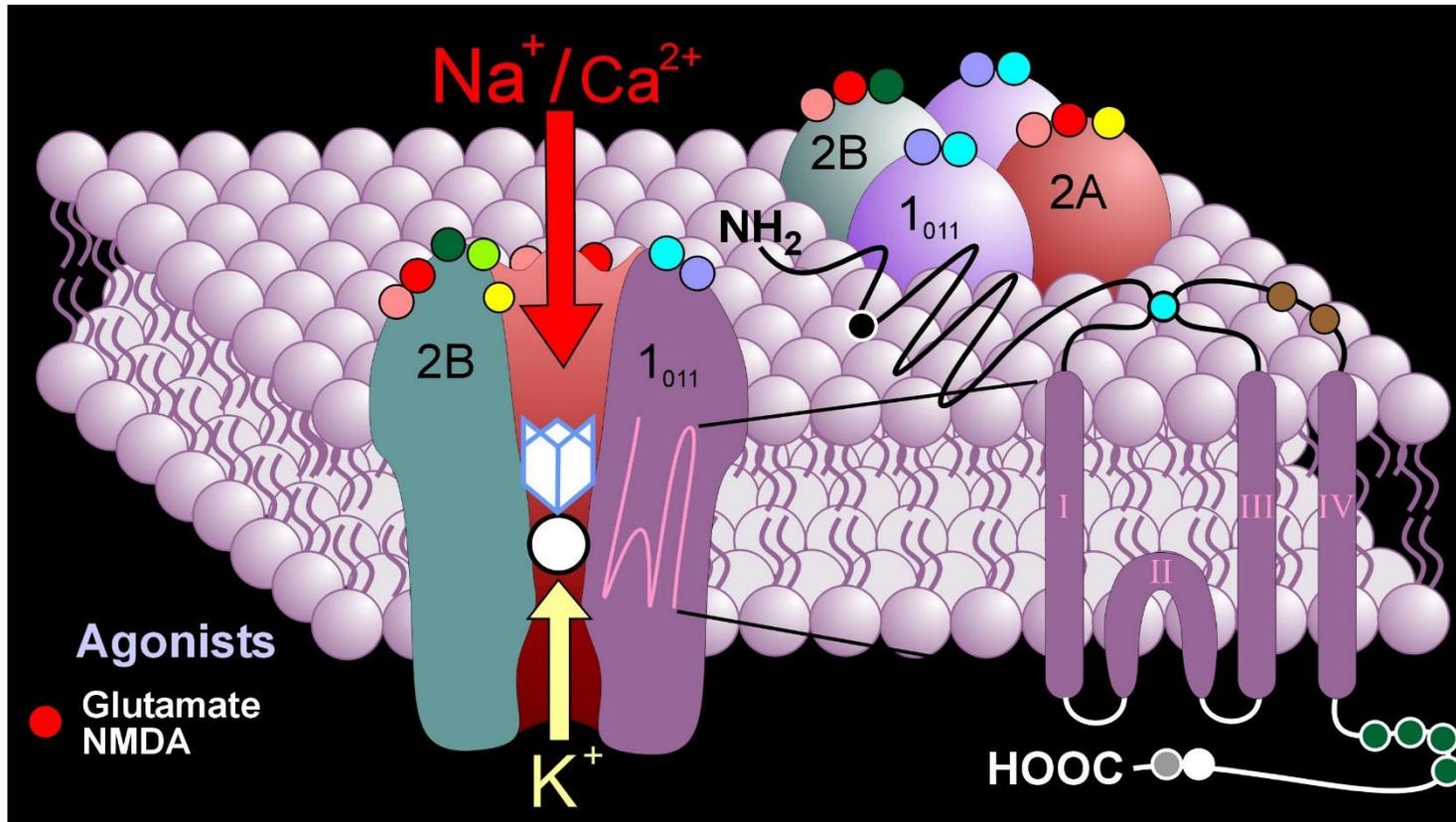
а) ионотропного и б) связанного с G-белком

Мембранные рецепторы сопряженные с ионными каналами

Механизм работы:

- Активация рецептора
- Открытие ионного канала
- Изменение электрического потенциала клеточной мембраны
- Изменение функционального состояния клетки

Молекулярная организация ионотропного рецептора



NMDA-рецептор представляет из себя рецепторно-ионотропный комплекс, включающий в себя:

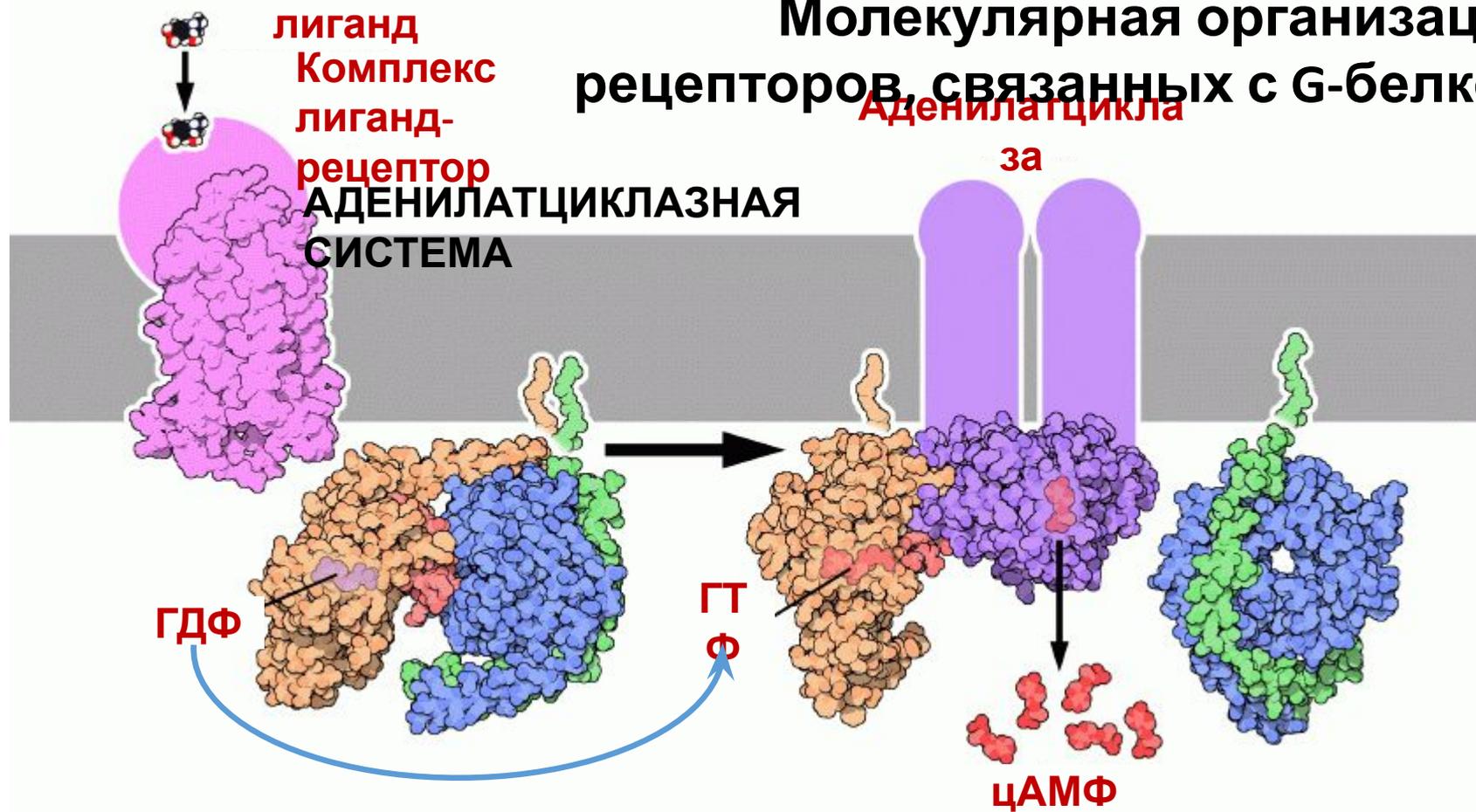
- 1) сайт специфического связывания медиатора (L-глутаминовой кислоты);
- 2) регуляторный, или коактивирующий сайт специфического связывания глицина;
- 3) аллостерические модуляторные сайты, расположенные на мембране (полиаминовый) и в ионном канале (сайты связывания фенциклидина, двухвалентных катионов и потенциалзависимый Mg^{2+} -связывающий участок).

Мембранные рецепторы сопряженные с G-белками

Механизм работы:

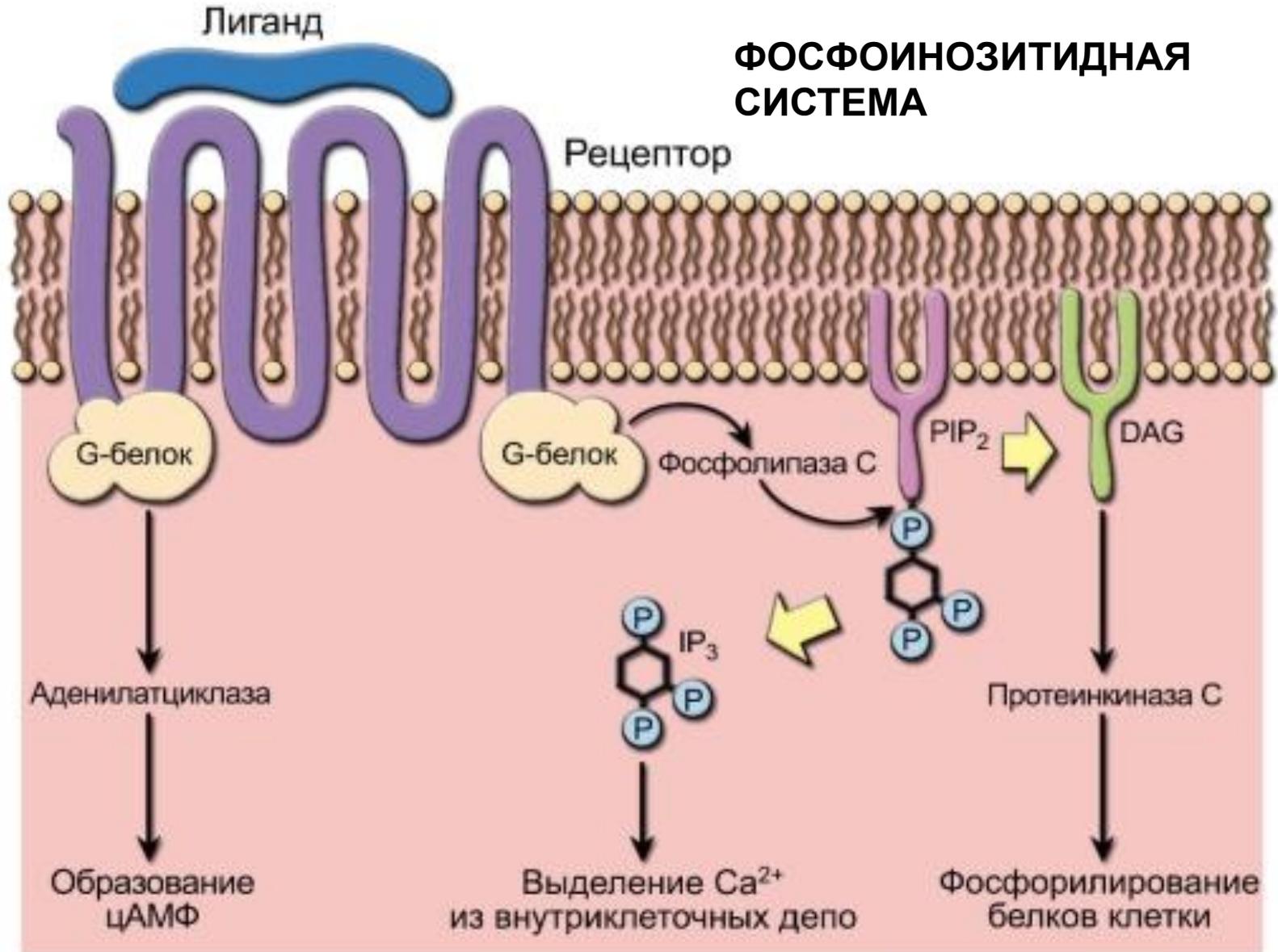
- Активация рецептора
- Активация G-белка
- Активация фермента, катализирующего образование второго посредника
- Образование второго посредника
- Активация протеинкиназы
- Фосфорелирование эффекторного белка
- Изменение функционального состояния клетки

Молекулярная организация рецепторов, связанных с G-белком



Лиганд связывается с участком узнавания политопного рецептора, это меняет его конформацию и запускает активность гуанозинфосфатазы, образующей ГТФ из ГДФ, последний активирует аденилатциклазу, преобразующую аденозинмонофосфат в его циклическую форму. цАМФ активирует каскад внутриклеточных киназ, последняя из которых запускает клеточный ответ.

Молекулярная организация рецепторов, связанных с G-белком



G-белки двух типов:

G_s – стимулирующие клеточный ответ

G_i – ингибирующие клеточный ответ

Лиганды (первичные посредники) – гидрофильные амины, аминокподобные вещества, пептиды:

ацетилхолин, гистамин, катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин), серотонин, гормоны гипофиза

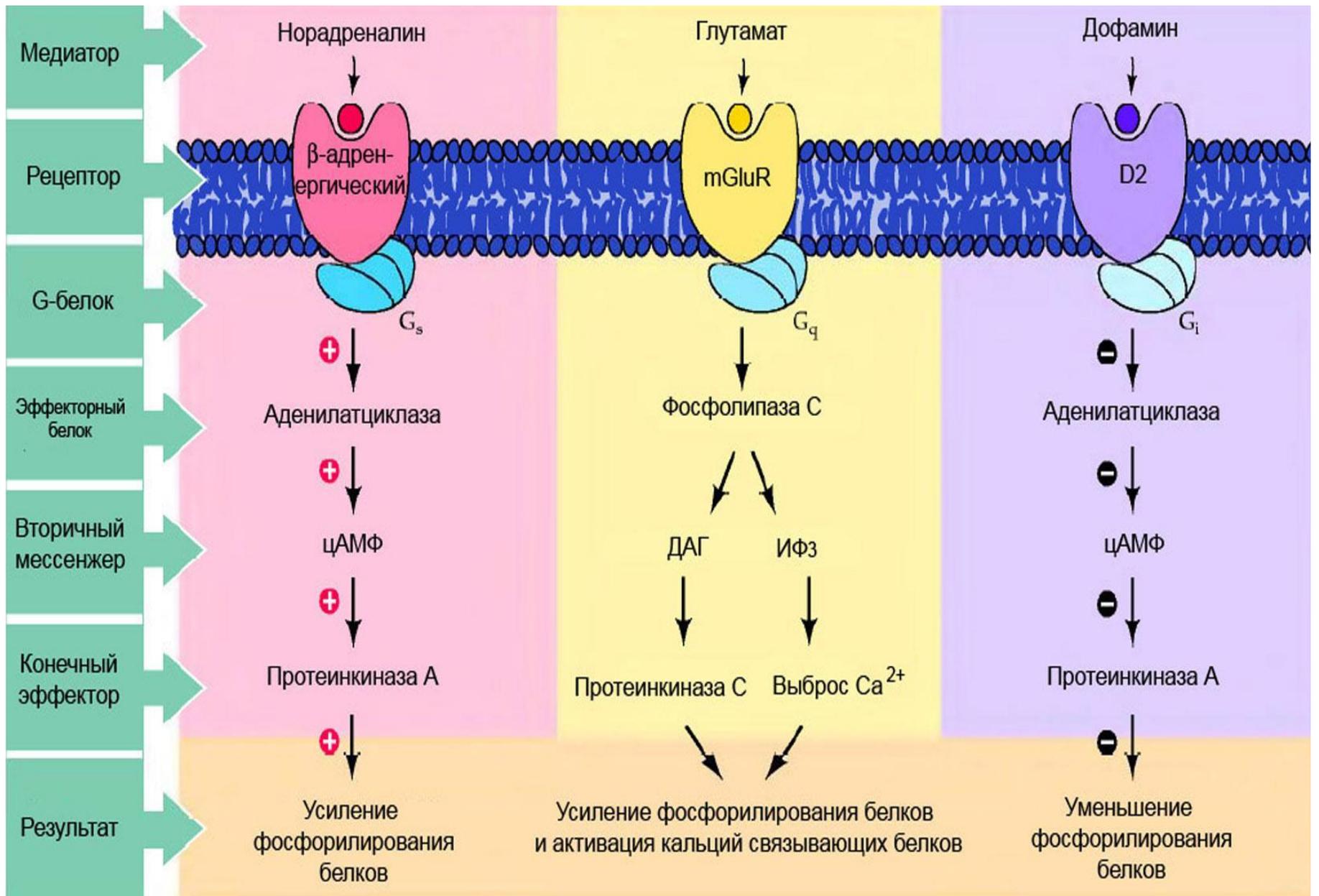
Вторичные посредники (мессенджеры):

циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ – гуанилатциклазная система),

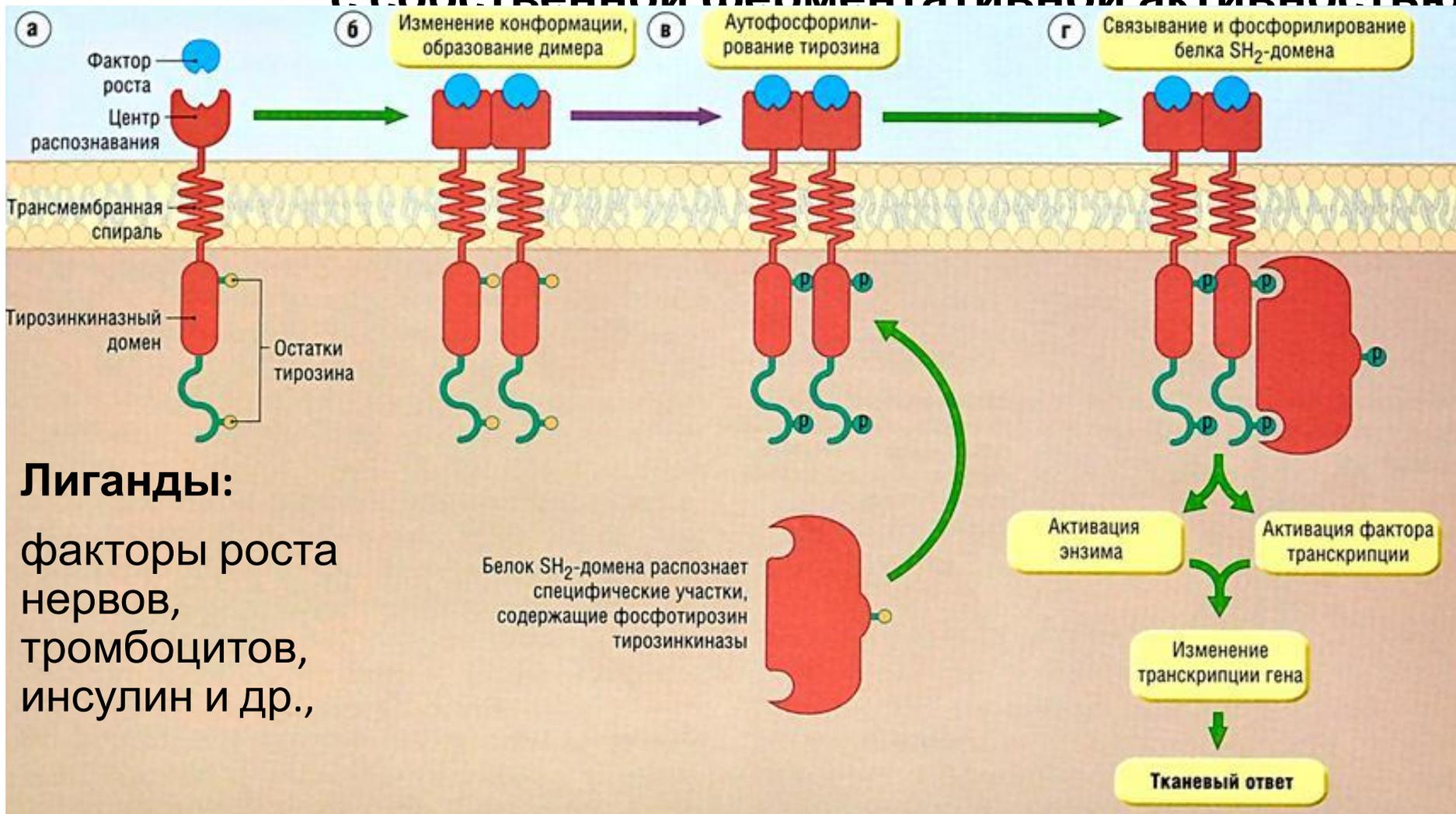
диацилглицерол (ДАГ)

инозитолдифосфат (ИТФ₂)

инозитолтрифосфат (ИТФ₃)



Молекулярная организация монопептидных рецепторов с собственной ферментативной активностью

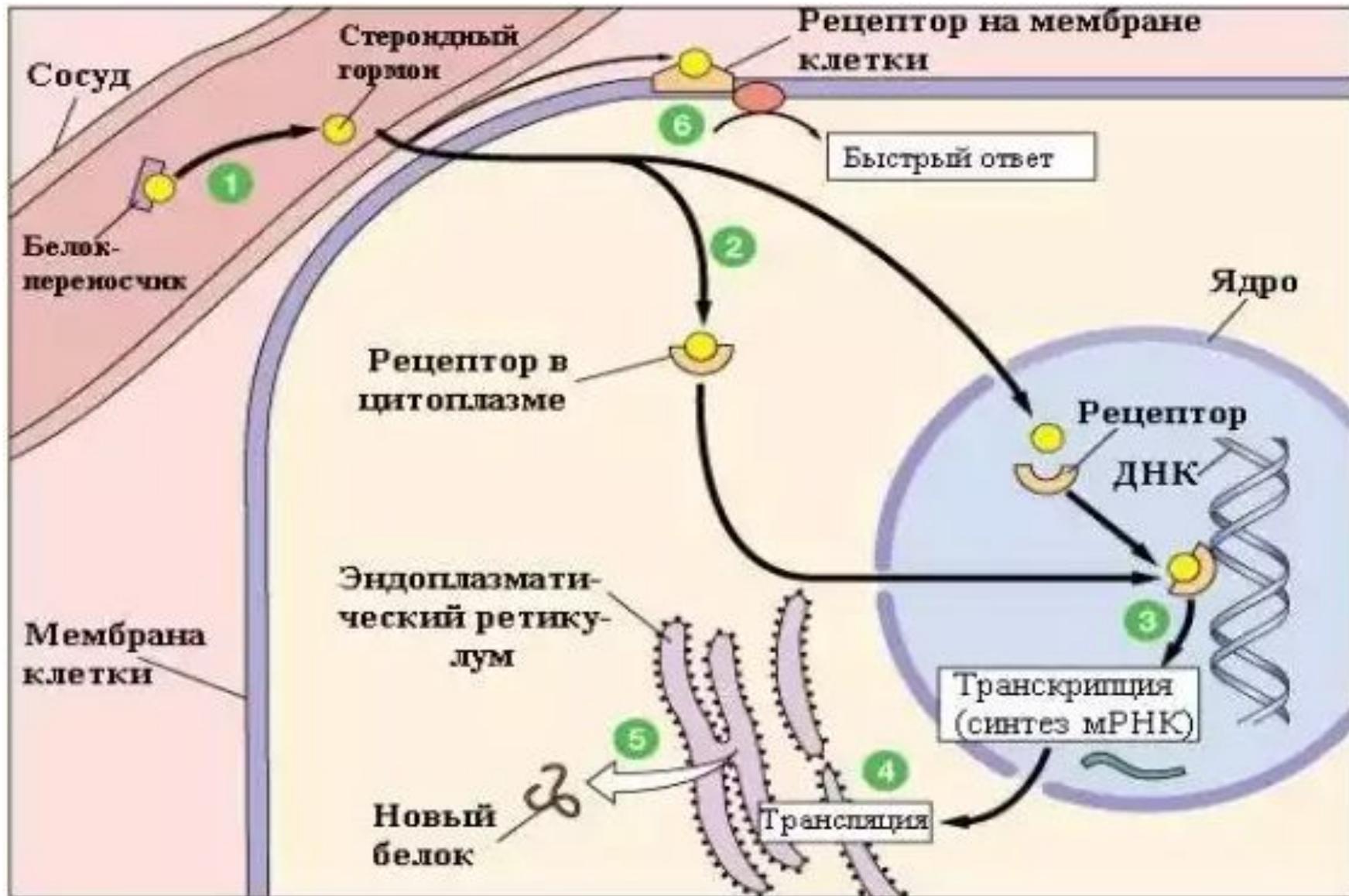


Лиганды:

факторы роста
нервов,
тромбоцитов,
инсулин и др.,

Внутриклеточные (ядерные) рецепторы – факторы транскрипции

Только гидрофобные молекулы!



Лиганды ядерных рецепторов (жирорастворимые вещества):

дийодтирозин, трийодтирозин, ретиноиды, стероидные гормоны (холекальциферолы, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, дигидротестостерон, прогестины, эстрогены)