

Биофизика рецепции

Лекция 5

Проблема клеточного узнавания.

I. При формировании ткани и в ходе её функционирования важную роль играют процессы межклеточной коммуникации: узнавание и адгезия.

Узнавание - специфическое взаимодействие клетки с другой клеткой или внеклеточным матриксом.

В результате узнавания неизбежно развиваются следующие процессы:

- 1 -- прекращение миграции клеток,
- 2 -- адгезия клеток,
- 3 -- образование адгезионных и специализированных межклеточных контактов.
- 4 -- формирование клеточных ансамблей (морфогенез),
- 5 -- взаимодействие клеток между собой в ансамбле и с клетками других структур.

II. Приобретенная иммунная система основана на специфическом узнавании молекул чужеродных хозяину клеток, называемых антигенами.

Рецептор(-ы) – высокоспециализированное образование, способное воспринять, трансформировать и передать энергию внешнего стимула в нервную систему. **Рецептором может являться как концевой участок дендрита сенсорного нейрона (соматические), так и весь сенсорный нейрон (зрительные, обонятельные). Это так называемые первичночувствующие рецепторы. Кроме того, рецепторами могут быть и клетки эпителиальной природы (вторичночувствующие рецепторы).**

По внутреннему строению рецепторы бывают как простейшими, состоящими из одной клетки, так и высокоорганизованными, состоящими из большого количества клеток, входящих в состав специализированного органа чувств.

Все рецепторы характеризуются наличием специфического участка мембраны, содержащего рецепторный белок, обуславливающий процессы рецепции. **Классификации рецепторов учитывают как физическую природу воспринимаемого стимула (фото-, фоно-, термо-, электро-, барорецепторы), так и расположение их в системах организма (экстеро- и интерорецепторы). Рецепторы подразделяются в зависимости от типа адекватного для них воздействия (механо-, фото-, хеморецепторы), а также по эффектам их стимуляции (ноцицепторы, рецепторы тепловые, холодовые, тактильные, давления и т.д.).**

По числу воспринимаемых раздражителей и их модальностей рецепторы делятся на моно- и полимодальные, моно- и поливалентные. **Психофизиологическая классификация выделяет рецепторы в соответствии с органами чувств (зрительные, слуховые, обонятельные, тактильные, вкусовые), а также в соответствии с тем, на каком удалении от организма находится воспринимаемый источник раздражения (контактные и дистантные рецепторы).**

В результате протекания процессов рецепции энергия внешнего воздействия преобразуется в электрическую, что выражается в образовании рецепторного, а затем генераторного потенциалов, и в возникновении потенциалов действия, передающихся в ЦНС, или модификации спонтанной активности рецептора. **В зависимости от протекания этих процессов рецепторы делятся на физические, тонические и фазно-тонические**

1. Механорецепторы приспособлены к восприятию механической энергии раздражающего стимула. Восприятие механического раздражителя необходимо как самым низшим организмам, таким, как бактерии и простейшие, так и высокоорганизованным позвоночным животным. У беспозвоночных они представлены первичной механочувствительностью всей поверхностной мембраны (бактерии, простейшие) и специализированными рецепторами, выполняющими экстеро- и про-приоцептивные функции у многоклеточных. У позвоночных механорецепторы подразделяются на рецепторы кожи, сердечно-сосудистой системы, внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и акустико-латеральной системы. Механорецепторную функцию различных тканей и органов выполняют рецепторы реснитчатого типа, тогда как в акустико-латеральной системе рецепторными клетками являются волосково-реснитчатые. Механорецепторы представляют периферические отделы соматической, скелетно-мышечной, слуховой и вестибулярной сенсорных систем, а также боковой линии.

2. Терморецепторы воспринимают температурные раздражения. Они объединяют рецепторы кожи и внутренних органов, а также центральные термочувствительные нейроны. У позвоночных терморецепторы подразделяются на холодовые и тепловые; они обнаруживают тепловое излучение косвенно по его влиянию на температуру кожи. У некоторых позвоночных (гремучие змеи) имеются специализированные рецепторы, непосредственно воспринимающие инфракрасные лучи.

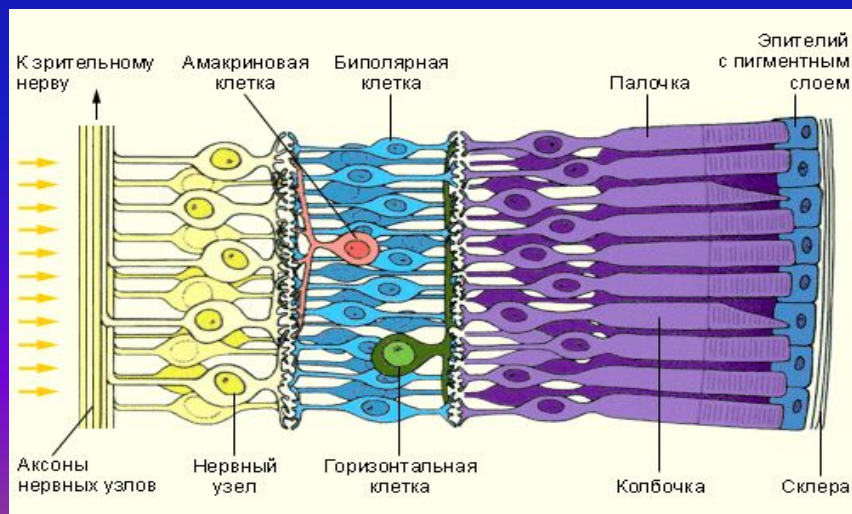
3. Хеморецепторы чувствительны к действию химических агентов. У наземных животных они образуют периферические отделы обонятельной и вкусовой сенсорных систем, тогда как для водных животных эти понятия теряют смысл, что заставляет использовать термин хемо-рецепция или химическая чувствительность. Интероцепторы (сосудистые и тканевые) участвуют в оценке химического состава внутренней среды и связаны с работой висцерального анализатора.

4. Фоторецепторы воспринимают световую энергию. Они представлены цилиарными рецепторами, т.е. производными клетки со жгутиком, и рабдомерными, у которых жгутик отсутствует, а собственно фоторецепторная часть клетки образована совокупностью микровилл.

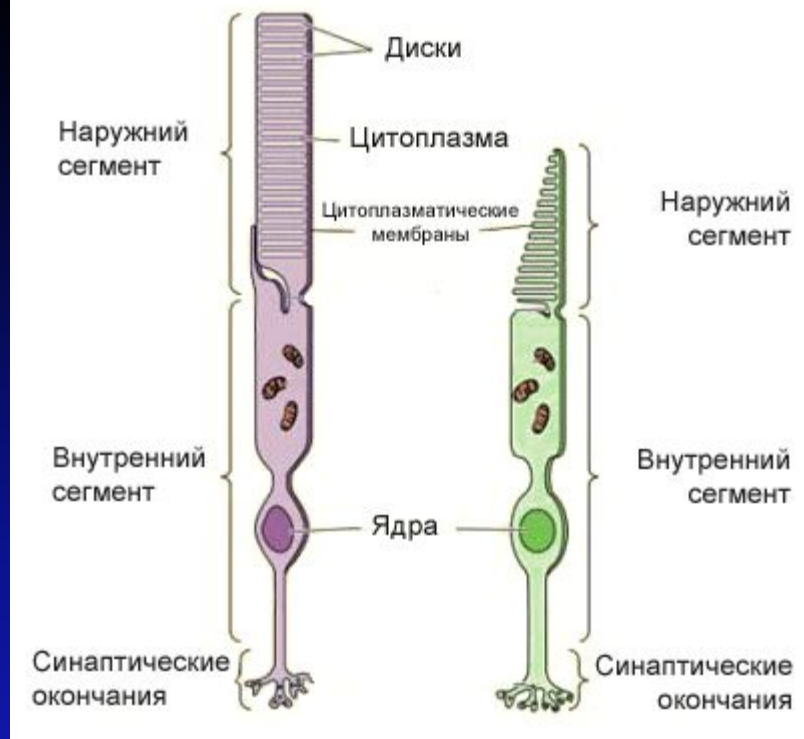
5. Электрорецепторы чувствительны к действию электромагнитных колебаний. Они обнаружены в составе боковой линии у круглоротых, пластиножаберных, многих костистых рыб и некоторых хвостатых амфибий. К ним относятся ампулированные и бугорковые электрочувствительные рецепторные органы.

6. Болевые (ноцицептивные) рецепторы воспринимают болевые раздражения. Однако наряду со специализированными нервными окончаниями болевые стимулы могут восприниматься также и другими типами сенсорных аппаратов.

Фоторецептор(-ы) – первичночувствующие рецепторы, адаптированные к восприятию зрительных раздражителей. У беспозвоночных Ф. микровиллярного типа, у позвоночных – цилиарного. В каждом Ф. позвоночных выделяют наружный и внутренний сегменты, тело и синаптическую ножку (редуцированный аксон). В наружных сегментах, обращенных к пигментному слою, располагаются мембраны дисков, содержащих светочувствительный пигмент. Наружные сегменты в течение жизни Ф. постепенно обновляются при участии фагоцитирующих пигментных клеток. В зависимости от способа развития наружного сегмента Ф. разделяются на палочки и колбочки. У первых диски наружного сегмента отделены от клеточной мембраны, у вторых – сформированы ее складками. Соотношение палочек и колбочек различно у разных видов; колбочки рассматриваются как более древний вид Ф. У многих позвоночных внутренние сегменты Ф. содержат помимо клеточных органоидов масляные капли, играющие роль интерокулярных фильтров. Синаптическая ножка формирует контакты с другими нервными элементами сетчатки. Ф. беспозвоночных (ретинулярные клетки) содержат сложную мембранную структуру рабдомер, состоящую из системы трубочек, ориентированных перпендикулярно длинной оси Ф. Фотопигменты локализуются в мембранах трубочек.

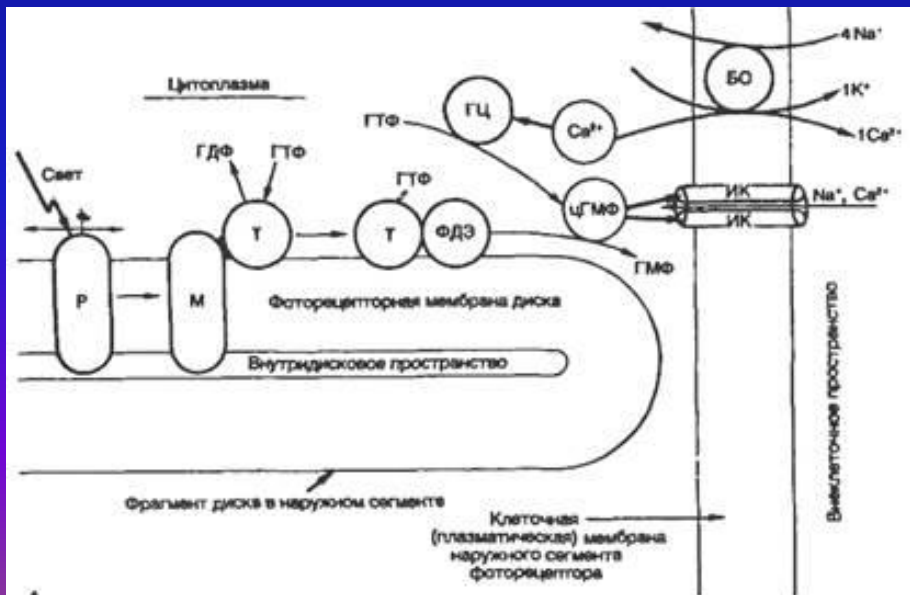


Светочувствительные клетки – палочки и колбочки – снабжены пигментом родопсином, поглощающим свет. Палочки ответственны за сумеречное, колбочки – за дневное и цветовое зрение. Восприятие цветов происходит благодаря наличию колбочек трёх типов: «красных», «зелёных» и «синих».



В основе процесса фоторецепции лежит взаимодействие квантов электромагнитного излучения с молекулами хромолипопротеидов, служащих зрительными пигментами. Следующая за этим реакция фотоизомеризации приводит к изменению ионной проницаемости мембраны Ф. и возникновению рецепторного потенциала (гиперполяризующего — у позвоночных и деполяризующего — у беспозвоночных).

Мембранные диски палочек расположены стопками, отделенными от наружной плазматической мембраны, в колбочках же наружная плазматическая мембрана образует складки, соединяясь с каждым диском с одной стороны



Фрагмент фоторецепторного диска

Р — молекула родопсина;

Р1 — молекула родопсина в фоторецепторной мембране диска;

М — метародопсин II;

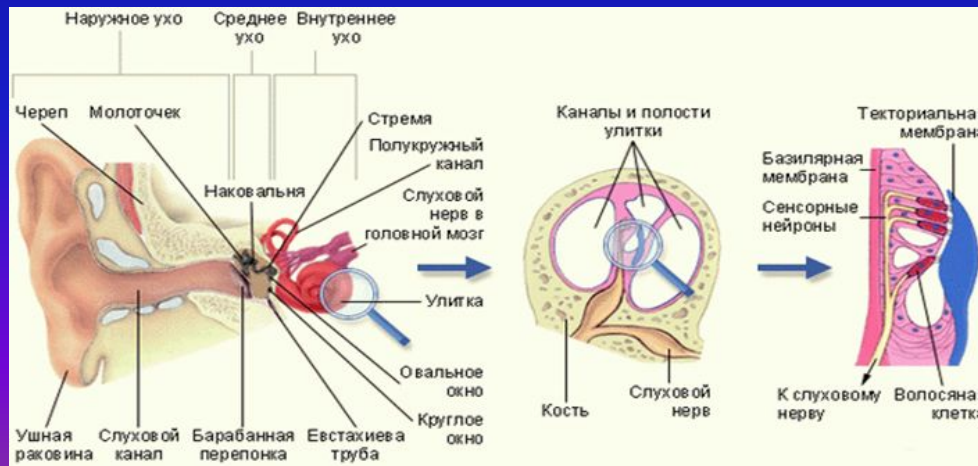
БО — белок-обменник; ИК — ионный канал;

Т — трансдуцин; ФДЭ — фосфодиэстераза;

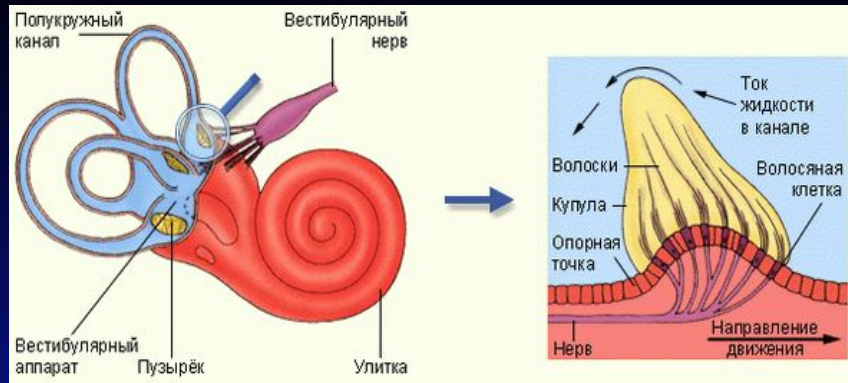
ГЦ — гуанилатциклаза; цГМФ —

циклический гуанозинмонофосфат; ГМФ — гуанозинмонофосфат;

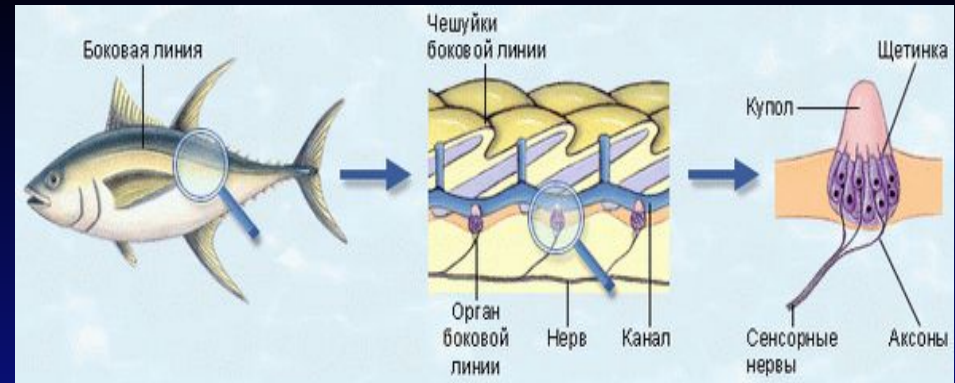
Механорецепторы – многочисленная группа рецепторов, в которых процессы восприятия и трансформации внешнего воздействия происходят при условии механического смещения или деформации рецепторного участка. М. обеспечивают рецепцию различных воздействий – механических, термических, акустических. Объединяют первичночувствующие тканевые М. позвоночных и беспозвоночных а также вторичночувствующие специализированные М. – волосковые клетки, расположенные в акустико-латеральной системе и статоцистах некоторых беспозвоночных Тканевые М. воспринимают смещение органов и тканей организма (интерорецепторы – волюморецепторы, барорецепторы), изменения в положении опорно-двигательного аппарата (проприорецепторы), воздействия на покровы тела (рецепторы кожные, тактильные сенсиллы. Специализированные М. активируются при смещениях среды, окружающей организм, или организма относительно среды Вне зависимости от деталей строения возникновение рецепторного потенциала в механорецепторах. происходит вследствие деформации рецепторной мембраны афферентного окончания или цилии волосковых клеток.



Звуки, состоящие из нескольких частот, стимулируют различные участки мембраны; нервные импульсы суммируются в слуховой зоне коры головного мозга, в результате чего возникает ощущение одного смешанного звука. Различение же громкости звука связано с тем, что каждый участок базилярной мембраны содержит набор клеток с разным порогом чувствительности.



Органом равновесия у млекопитающих является **вестибулярный аппарат**, расположенный во внутреннем ухе. Его рецепторные клетки снабжены волосками. Движение головы приводит к отклонению волосков и изменению потенциала. Если при изменении положения головы это отклонение усиливается отокониями — кристаллами карбоната кальция, расположенными поверх волосков овального и круглых мешочков, то чувствительность к скорости поворота обеспечивается инерционностью студенистой массы — купулы, — находящейся в полукружных каналах.



Боковая линия рыб реагирует на скорость и направление тока воды, предоставляя животным информацию об изменении положения собственного тела, а также о расположенных рядом предметах. Они состоят из сенсорных клеток с щетинками на концах, которые обычно лежат в подкожных каналах. Короткие трубочки, проходящие сквозь чешую, выходят наружу, образуя боковую линию. Боковые органы имеются у круглоротых, рыб и водных земноводных.

Механорецепторы



Тельце Мейснера (осязательное тельце) — инкапсулированное нервное окончание. Присутствует в дерме кожи, особенно часто в кончиках пальцев, подошвах, сосках, веках, губах и половых органах. Тельце Мейснера имеет округлую (овальную) форму, в центре его располагается спирально свёрнутое безмиелиновое разветвление миелинового волокна, которое проходит через поперечно расположенные овальные клетки, напоминающие шванновские клетки.

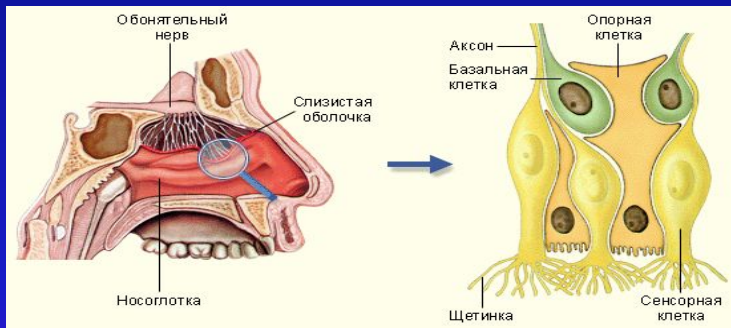


Тельца Фатера — Пачини находятся преимущественно в подкожной жировой клетчатке. Состоят из единственного нервного окончания, окружённого соединительной тканью. Реагируют на давление и вибрацию. Импульсы возбуждаются за счёт изменения проницаемости мембраны, возникающей благодаря её растяжению.

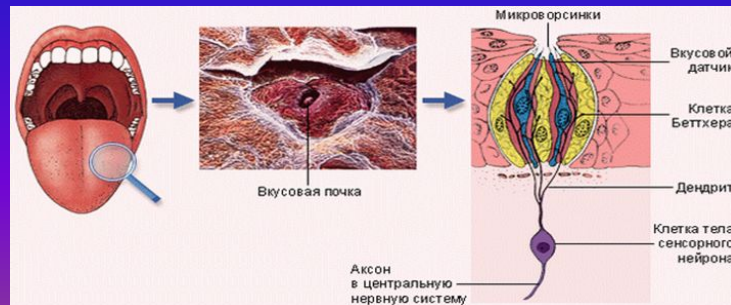
Тельце Руффини, папиллярное окончание Руффини, завиток Руффини - разветвленное нервное окончание, расположенное в подкожной ткани и, предположительно, выполняющее функции медиатора постоянного искривления кожи и, таким образом, играющее роль в ощущении давления. Реагирует также на температуру (тепло).

Диски Меркеля — группа тканевых механорецепторов млекопитающих. Состоят из нервного окончания, тесно связанного десмо- или синаптоподобным контактом с модифицированной эпителиальной клеткой Меркеля. Наиболее часто встречаются в участках кожи с высокой тактильной чувствительностью. В функциональном отношении диски Меркеля являются рецепторами давления.

Хеморецепторы – рецепторы, избирательно активируемые различными химическими соединениями и опосредующие процесс хеморецепции. В зависимости от локализации выделяют центральные, интеро- и экстерохеморецепторы. Последние адаптированы к восприятию изменений химического состава внешней среды (рецепторы общей химической чувствительности наземных и водных позвоночных, гигрорецепторы беспозвоночных) или появлению в ней специфических химических стимулов (обонятельные и вкусовые). Адекватным раздражителем интерохеморецепторов является изменение химического состава внутренней среды организма (осморецепторы, рецепторы каротидного клубочка. Морфологически хеморецепторы представлены как первичночувствующими элементами (хеморецепторы беспозвоночных, обонятельные хеморецепторы.), так и вторичночувствующими (рецепторы каротидного клубочка, вкусовые хеморецепторы).



Пахучие вещества, находящиеся в воздухе, проникают через слизь и стимулируют обонятельные клетки. Возможно, существует несколько основных запахов, каждый из которых воздействует на определённую группу рецепторов



У млекопитающих вкусовые раздражители взаимодействуют со специфическими молекулами сенсорных клеток, образующих вкусовые почки. Существуют четыре типа вкусовых ощущений: сладкое, солёное, кислое и горькое. До сих пор неизвестно, каким образом вкус зависит от внутреннего строения химического вещества

Терморцептор – группа чувствительных элементов, реагирующих на изменение температуры окружающей среды. Различают тканевые и центральные терморцепторы. Первые представлены сенсорными окончаниями, локализованными как в коже, так и во внутренних органах. Функциональная классификация разделяет тканевые терморцепторы на тепловые и холодовые. Центральные терморцепторы представлены группой клеток медиальной преоптической области, избирательно реагирующих на локальное изменение температуры и нечувствительных к изменению температуры периферических отделов ЦНС и кожи. На температуру могут реагировать как специализированные органы – тельца Руффини (тепло) и колбочки Краузе (холод), так и свободные нервные окончания, находящиеся в коже.



Концевые колбы Краузе имеют овальную форму; они находятся непосредственно под сосочками дермы, состоят из нервного волокна, свернутого в виде клубка. Размер колб Краузе до 100-120 мкм. Основная функция этих рецепторов – восприятие механического раздражения. Имеются также данные, что колбы Краузе ответственны и за восприятие холода.

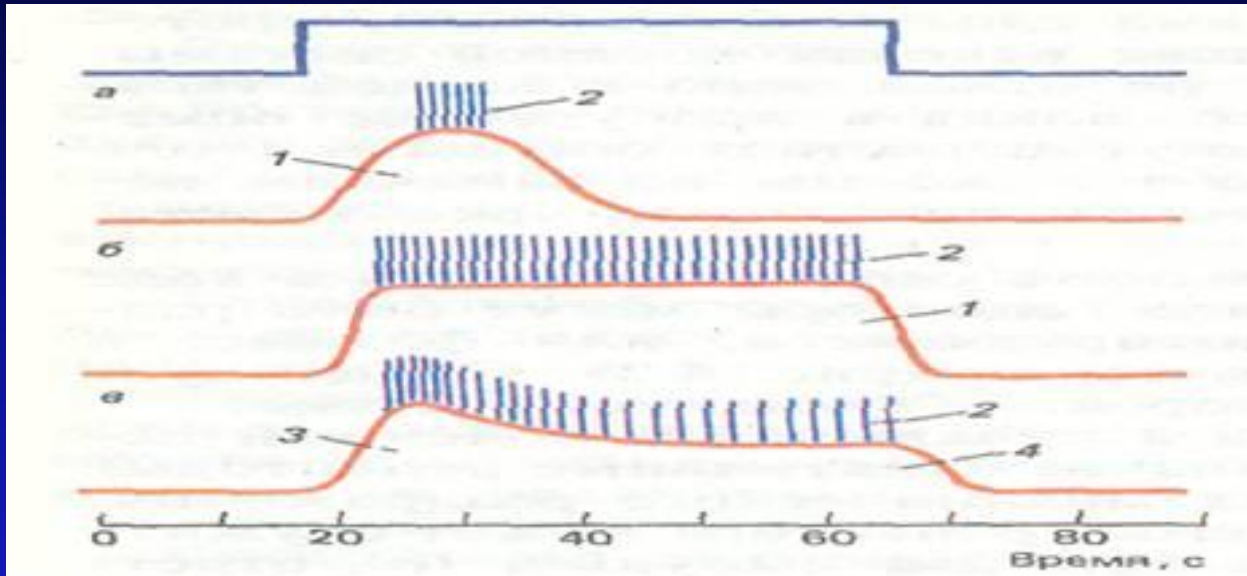
Электрорецептор(-ы) – группа вторичночувствующих рецепторов, адаптированных к восприятию градиента электрического поля у водных позвоночных. Расположены в специализированных органах боковой линии рыб и хвостатых амфибий. Представлены волосковыми клетками грушевидной формы, несущими на апикальной поверхности одну киноцилию или множественные микроворсинки. К базальной поверхности Э. подходят или внедряются в нее (в ампулах Лоренцини) афферентные волокна. Высокая чувствительность Э. обуславливает их полимодальность – в нормальных условиях обитания животного они активируются не только электро-, но и хемо-, механо-, термовоздействиями.

Рецепторы преобразуют энергию раздражителя в электрический сигнал, который возбуждает нейроны. Механизм возбуждения рецепторов связан с изменением проницаемости клеточной мембраны для ионов калия и натрия. Когда раздражение достигает пороговой величины, возбуждается сенсорный нейрон, посылающий импульс в центральную нервную систему..

Рецептивное поле сенсорного нейрона — участок с рецепторами, которые при воздействии на них определённого стимула приводят к изменению возбуждения этого нейрона.

Концепция рецептивных полей может быть применима ко всей нервной системе. Если множество сенсорных рецепторов образуют синапсы с единственным нейроном, они совместно формируют рецептивное поле этого нейрона. Например, рецептивное поле ганглионарной (ганглиозной) клетки сетчатки глаза представлено фоторецепторными клетками (палочками или колбочками), а группа ганглионарных клеток в свою очередь создаёт рецептивное поле для одного из нейронов мозга. В итоге к одному нейрону более высокого синаптического уровня сходятся импульсы от многих фоторецепторов; и этот процесс называется конвергенцией.

В зависимости от способности изменять свою активность в ходе действия длительного раздражения все рецепторы могут быть разделены на две группы: быстро адаптирующиеся, или фазные, и медленно адаптирующиеся, или тонические. Существует также и промежуточный тип рецепторов — фазно-тонические



Реакции фазных (а), тонических (б) и фазно-тонических (в) рецепторов при стационарном раздражении: 1 — рецепторный потенциал, 2 — спайковая активность, 3 — фазовый компонент рецепторного потенциала, 4 — тонический компонент рецепторного потенциала; вверху показана отметка раздражения

На основе деятельности тонических рецепторов может постоянно анализироваться и прослеживаться уровень сенсорного воздействия.

Фазный тип реагирования обеспечивает возможность отражать моменты изменения этого уровня, а фазно-тонический — объединяет в себе те и другие свойства.

Фазные рецепторы возбуждаются в начальный и конечный периоды деформации их мембран при низких (тактильные рецепторы) и высоких (фонорецепторы) частотах механического раздражения. Примером очень быстро адаптирующегося рецептора может служить тельце Пачини, генерирующее всего один-два импульса (on-ответ) в момент начала действия стационарной деформации и один-два ПД (off-ответ) в момент выключения раздражения.

Тонические рецепторы возбуждаются в течение всего периода деформации их мембран. В начальный момент действия раздражителя наблюдаются высокочастотные разряды, после которых импульсация устанавливается на более низком уровне соответственно величине приложенного давления и сохраняется в течение всего времени действия раздражителя. Примером тонического рецептора является медленный рецептор растяжения у ракообразных, активность которого может сохраняться на одном уровне в течение нескольких часов.

В фазно-тонических рецепторах электрические процессы регистрируются все время, пока длится раздражение, однако амплитуда РП и частота ПД резко снижаются при длительном его воздействии. Рецепторный потенциал таких рецепторов имеет два четко выраженных компонента: начальный — фазный, последующий — тонический.

Таким образом, организм, имея в своем составе все три типа рецепторов, получает информацию о начальных и конечных моментах воздействия раздражителя, а также о его силе и длительности.

Адаптационные процессы в рецепторах могут определяться внешними и внутренними факторами. В качестве внешнего фактора в механизме адаптации могут выступать свойства вспомогательных структур. Например, как показали специальные эксперименты, основной причиной быстрой адаптации телец Пачини являются свойства вспомогательных структур (капсулы рецептора), которые не пропускают к нервному окончанию статической составляющей раздражающего действия. Динамическая же составляющая стимула хорошо проходит через элементы капсулы, хотя и уменьшается несколько по амплитуде. Однако после удаления капсулы рецептор начинает вести себя как тонический и генерировать РП в течение действия достаточно продолжительного стимула

Внутренние факторы механизма адаптации связаны с изменениями физико-химических процессов в самом рецепторе. Сравнительный анализ характеристик мембранных ионных каналов быстро адаптирующихся и медленно адаптирующихся волокон свидетельствует о различии их натриевых и калиевых систем. Различный набор этих ионных каналов может, по-видимому, определять фазный или тонический тип активности сенсорного прибора.

В явлениях адаптации важную роль могут играть также эфферентные влияния от расположенных выше нервных центров. При наличии тормозной эфферентной регуляции процессы адаптации в рецепторах ускоряются. Например, стационарная импульсация, поступающая от центров к рецепторам растяжения ракообразных, способна превратить ответ тонического рецептора в фазный.

Таким образом, для адаптации рецепторов нет единого общего закона и в каждой сенсорной системе может быть свое сочетание факторов, которое и определяет изменение возбудительного процесса.

Проблема сопряжения между первичным взаимодействием внешнего стимула с рецепторным субстратом и генерацией рецепторного (генераторного) потенциала.

Рецепторный и генераторный потенциалы – первоначально это названия одного и того же процесса – потенциала, возникающего в рецепторных клетках.

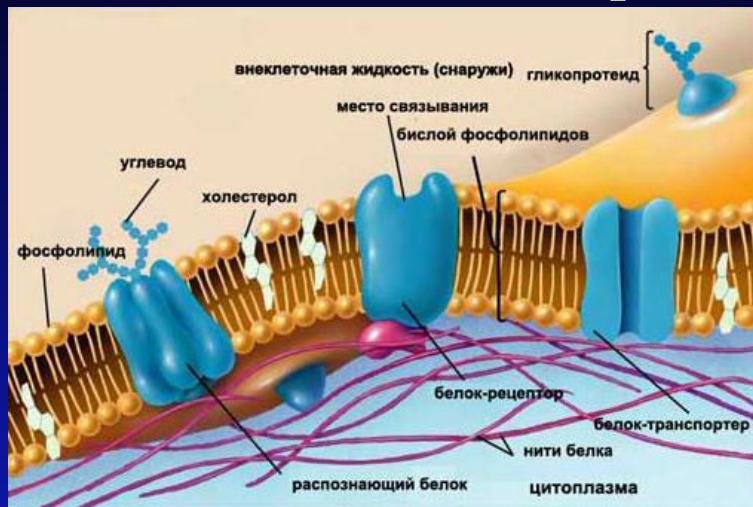
Рецепторный потенциал – изменение напряжения, возникающее в рецепторе при действии адекватного стимула вследствие изменения ионной проницаемости рецепторной мембраны, градуально зависящее от интенсивности стимула.

Генераторный потенциал – изменение напряжения в рецепторе, возникающее вследствие распространения рецепторного потенциала к центральным и проксимальным отделам рецептора и порождающее нервные импульсы.

В первичночувствующих рецепторах РП возникает в дистальных отделах (терминальных ветвлениях) дендрита, ГП. – в области аксонного холмика (зрительные, обонятельные рецепторы) или в первом перехвате Ранвьеafferентного волокна (соматические рецепторы). Во вторичночувствующих рецепторах РП возникает в рецепторной клетке, а ГП. – в окончании афферентного волокна.

В целом, несмотря на то, что РП и ГП. в ряде случаев совпадают по принадлежности (первичные рецепторы), они различаются по локализации и природе возникновения: причиной появления РП является непосредственно сенсорное воздействие, ГП возникает вследствие РП, не зависит от других факторов и развивается в области, где возможна генерация распространяющихся потенциалов.

Роль структуры плазматической мембраны в процессе передачи сигнала.



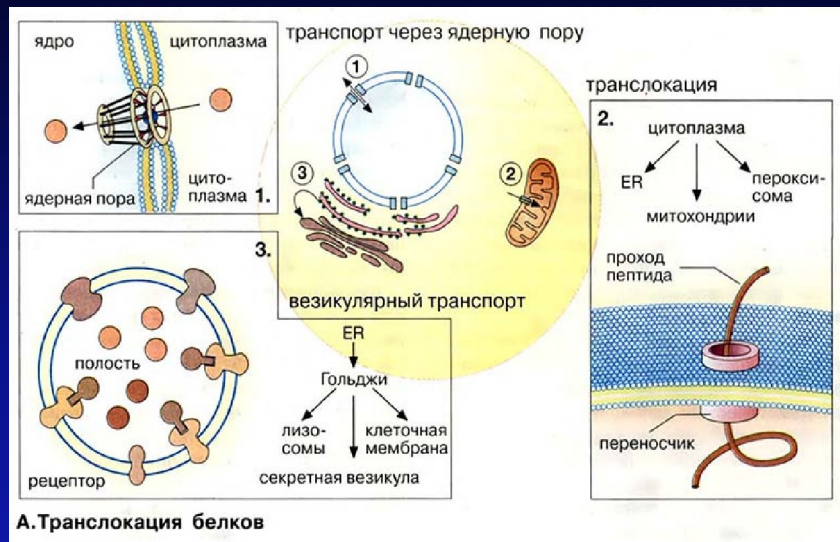
"Узнавание" сигнальных молекул осуществляется с помощью белков-рецепторов, встроенных в клеточную мембрану клеток-мишеней или находящихся в клетке. Клетку-мишень определяют по способности избирательно связывать данную сигнальную молекулу с помощью рецептора.

Если сигнал воспринимается мембранными рецепторами, то схему передачи информации можно представить так:

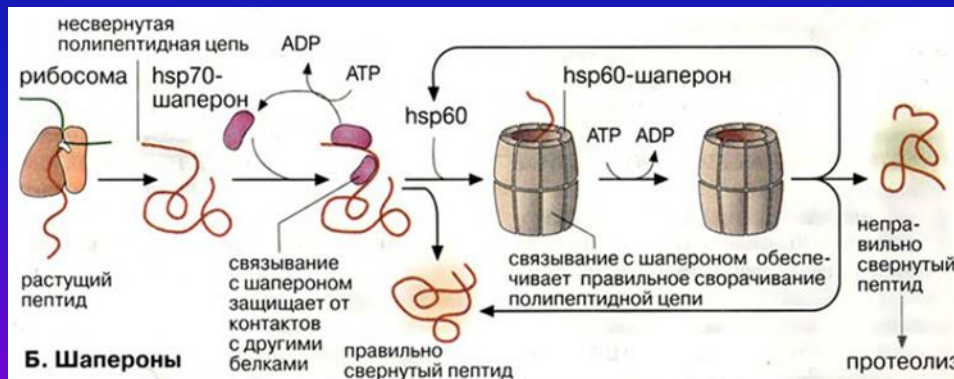
- взаимодействие рецептора с сигнальной молекулой (первичным посредником);
- активация мембранного фермента, ответственного за образование вторичного посредника;
- образование вторичного посредника цАМФ, цГМФ, ИФЗ, ДАТ или Ca^{2+} ;
- активация посредниками специфических белков, в основном протеинкиназ, которые, в свою очередь, фосфорилируя ферменты, оказывают влияние на активность внутриклеточных процессов.

Несмотря на огромное разнообразие сигнальных молекул, рецепторов и процессов, которые они регулируют, существует всего несколько механизмов трансмембранной передачи информации: с использованием аденилатциклазной системы, инозитолфосфатной системы, каталитических рецепторов, цитоплазматических или ядерных рецепторов.

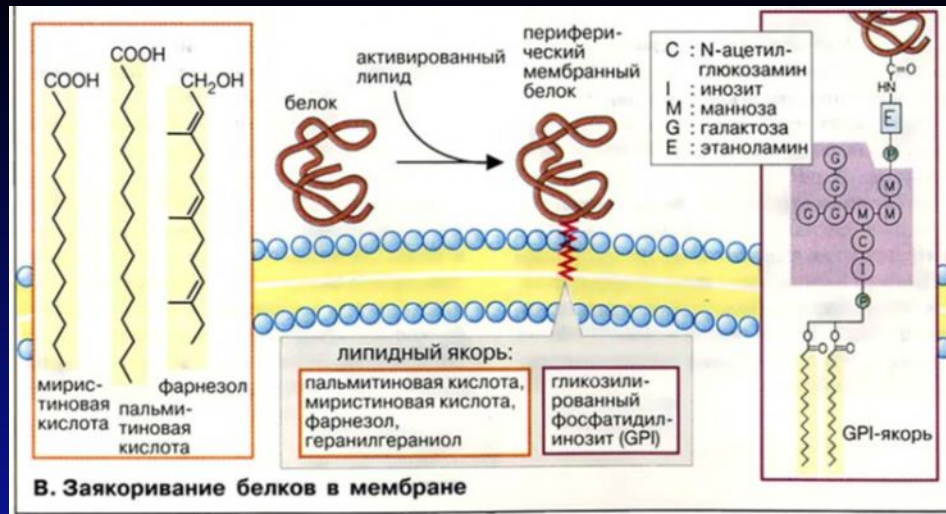
Рецептор-опосредованный внутриклеточный транспорт.



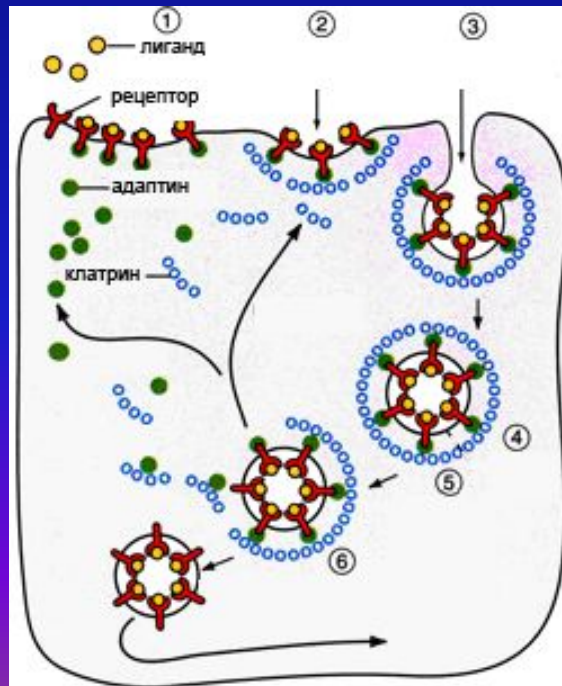
1. Пориновый комплекс. Из цитоплазмы в ядро белки попадают через крупный (125 000 кДа) заполненный водой *пориновый комплекс*. Транспорт белков через комплекс энергозависим и поэтому может регулироваться. Ядерные белки несут одну или несколько *сигнальных последовательностей* с помощью которых они связываются с пориновым комплексом и импортируются с сохранением третичной структуры



Импорт белков из цитоплазмы в органеллы осуществляется *белками-переносчиками*, которые представляют собой белковые комплексы, переносящие линейные полипептиды через биомембраны энергозависимым образом. Специфичность процесса обеспечивается за счёт связывания сигнальной последовательности с ближайшим рецептором. Процессы развёртывания и вторичной укладки белков контролируются *шаперонами*



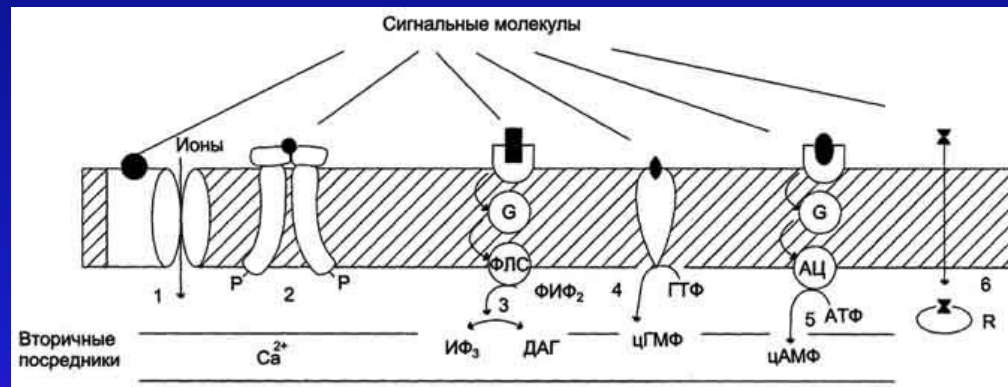
Везикулярный транспорт. Перенос белков от одних органелл к другим происходит с помощью *везикул*. Везикулы отпочковываются от мембран одной органеллы, а затем исчезают, сливаясь с мембраной другой органеллы. Белки переносятся в полости пузырька или в составе мембран подобно интегральным белкам.



Опосредуемый рецепторами эндоцитоз представляет собой избирательный концентрирующий механизм, позволяющий клеткам захватывать большие количества специфических лигандов без поглощения соответственно большего объема внеклеточной жидкости. При этом поглощаются макромолекулы, для которых на плазмалемме существуют рецепторы, которые обладают высоким сродством к определенным веществам. Везикулы, образующиеся при таком эндоцитозе, формируются в месте инвагинаций плазмалеммы, покрытых с цитоплазматической стороны волокнистым материалом — мембранным белком клатрином. С помощью окаймленных ямок, в которых располагаются соответствующие рецепторы, интернализуются ряд веществ, например, липопротеины низкой плотности, факторы роста, гормоны и пр

Различные клетки организма в зависимости от выполняемых ими функций имеют определённый набор рецепторов. В мембране одной клетки может быть более десятка разных типов рецепторов. Взаимодействуя с рецептором, внеклеточные химические посредники оказывают влияние на метаболизм и функциональное состояние (пролиферация, секреция и т.д.) клеток-мишеней.

По локализации различают мембранные, цитоплазматические и ядерные рецепторы. По другой классификации все рецепторы можно разделить на быстроотвечающие (в пределах миллисекунд) и медленноотвечающие, в пределах нескольких минут или даже часов, что характерно для гормонов, передающих сигнал на внутриклеточные рецепторы.

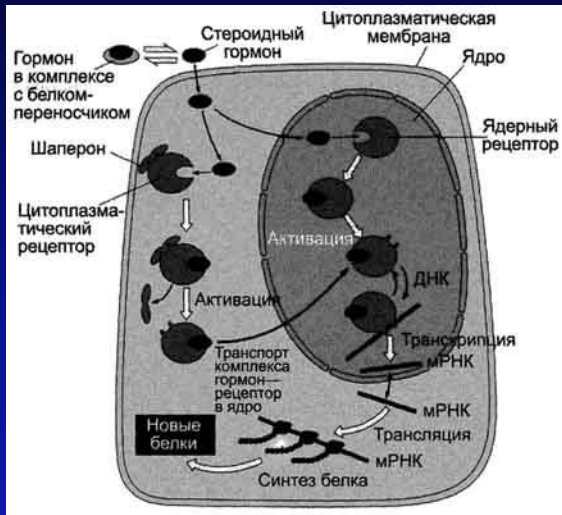


Участие рецепторов в трансмембранной передаче сигнала. Рецепторы:

- 1 - связанные с ионными каналами, например рецептор ГАМК;
- 2 - с каталитической активностью (рецептор инсулина);
- 3 - передающие сигнал на фосфолипазу C, например α_1 -адренорецептор;
- 4 - с каталитической активностью (гуанилатциклаза, рецептор ПНФ);
- 5 - передающие сигнал на аденилатциклазу, например β -адренорецепторы;
- 6 - связывающие гормон в цитозоле или ядре, например рецептор кортизола

Передача сигнала с помощью внутриклеточных рецепторов

Передача сигнала липидорастворимых стероидных гормонов и тироксина возможна только при прохождении этих гормонов через плазматическую мембрану клеток-мишеней



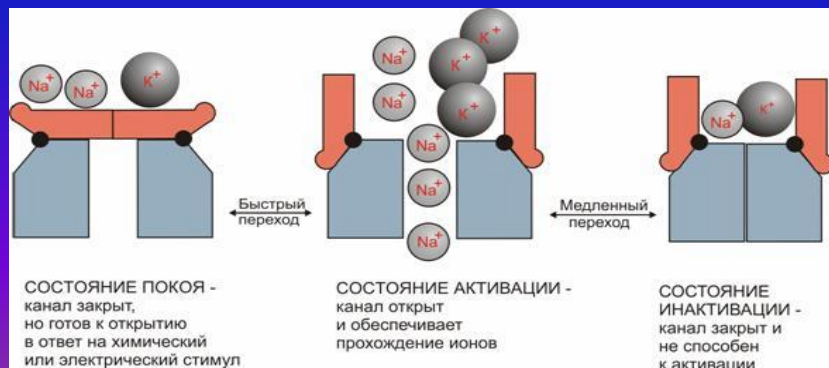
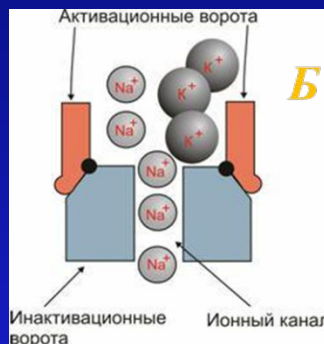
Рецепторы гормонов могут находиться в цитозоле или в ядре. Цитозольные рецепторы связаны с белком-шапероном (часто это группа белков-шаперонов). Ядерные и цитозольные рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов содержат ДНК-связывающий домен, характеризующийся наличием двух структур "цинковых пальцев".

Последовательность событий, приводящих к активации транскрипции:

- гормон проходит через двойной липидный слой клеточной мембраны.
- взаимодействие гормона с рецептором (R) приводит к изменению конформации рецептора и снижению сродства к белкам-шаперонам, отделяющимся от комплекса гормон-рецептор.
- комплекс гормон-рецептор проходит в ядро, взаимодействует с регуляторной нуклеотидной последовательностью в ДНК - энхансером или сайленсером.
- увеличивается (при взаимодействии с энхансером) или уменьшается (при взаимодействии с сайленсером) доступность промотора для РНК-полиМеразы.
- соответственно увеличивается или уменьшается скорость транскрипции структурных генов.
- увеличивается или уменьшается скорость трансляции.
- изменяется количество белков, которые могут влиять на метаболизм и функциональное состояние клетки.

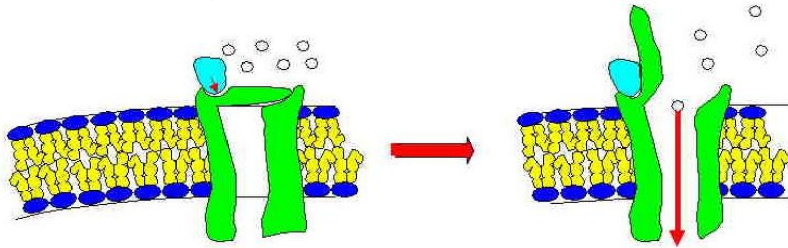
Рецепторы первого типа - интегральные олигомерные белки, содержащие субъединицу, имеющую центр для связывания сигнальной молекулы и центральный ионный канал. Присоединение медиатора к рецептору и последующие изменения конформации рецептора вызывает изменение конформации канала для катионов. Канал открывается, Na или K переносятся в геолоплазму постсинаптической клетки, мембрана частично деполяризуется.

Схемы электровозбудимого (А) и хемовозбудимого (Б) Na^+ - канала



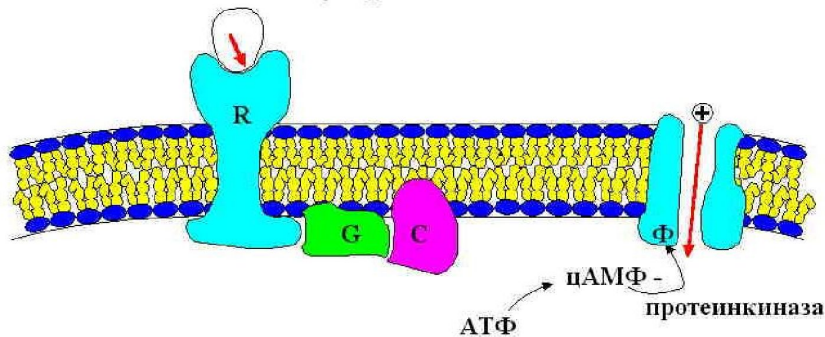
Канальный белок (гликопротеид) имеет внутренний просвет, который открывается или закрывается с помощью *воротного механизма*. Воротный механизм устроен достаточно сложно, поскольку имеет двое ворот — *активационные* и *инактивационные*. Положение воротного механизма (открыт или закрыт) управляется с помощью *сенсора напряжения* в электровозбудимых мембранах или с помощью рецептора сигнальных молекул в хемовозбудимых мембранах. Во внутренней области канала расположен *селективный фильтр*, благодаря которому через пору могут проходить ионы только одного типа

Прямо-хемоуправляемый канал



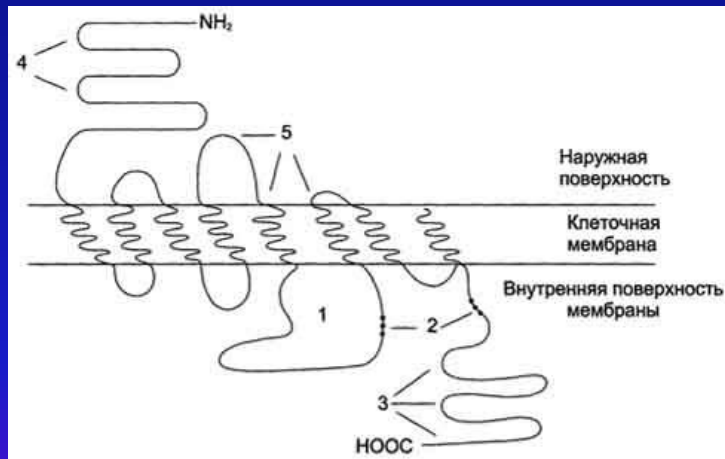
Индуктор, соединяясь с рецептором, вызывает конформационный переход, приводящий к открытию канала. После открытия канала средство рецептора к индуктору падает и он отделяется от рецептора

Косвенно-хемоуправляемый канал



Состоит из нескольких белковых фракций. На *R*-белок садится индуктор, вызывая конформационные изменения этого белка. *R*-белок «механически» взаимодействует с *G*-белком, который, в свою очередь, взаимодействует с *C*-белком. *C*-белок осуществляет реакцию $ATP \rightarrow cAMP + 2P$ и активизирует протеинкиназу, которая присоединяет Φ к белку-каналу, после чего канал открывается.

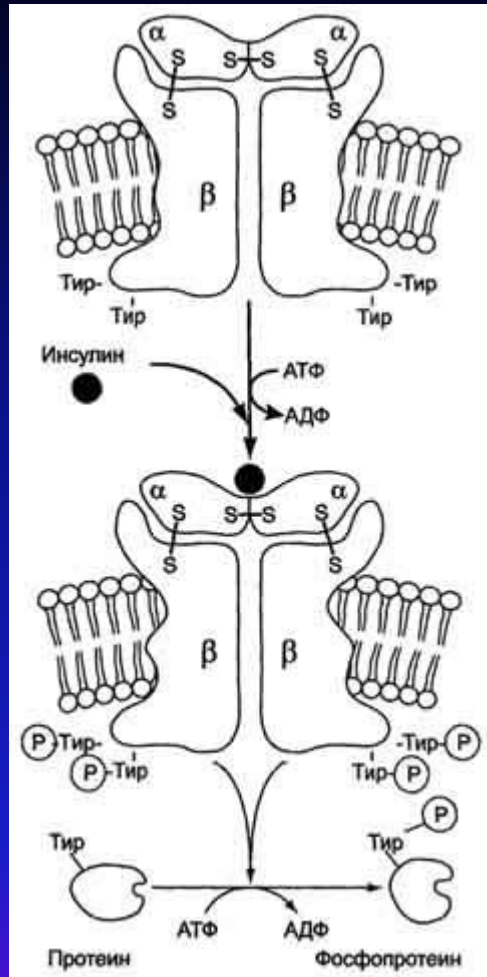
Рецепторы второго типа, локализованные в мембранах и не связанные с каналами, подразделяют на 2 большие группы: **каталитические рецепторы**, обладающие собственной тирозин-киназной или гуанилатциклазной активностью, и **рецепторы**, взаимодействующие через G-белок с мембранным ферментом. Связывание лиганда (например, гормона) с рецептором на наружной стороне клеточной мембраны приводит к изменению активности цитоплазматического фермента, который, в свою очередь, инициирует клеточный ответ, т.е. через мембрану переносится информация, а не заряды или какие-либо растворённые молекулы.



Мембранная организация β₂-адренорецептора (В).

1 - фрагмент рецептора, участвующий в связывании G_s-белка;
2, 3 - участки возможного фосфорилирования протеинкиназой А (2) и киназой β-адренорецептора (3);
4 - участок гликозилирования; 5 - участок связывания адреналина.

Рецептор инсулина - тирозиновая протеинкиназа, фосфорилирующая белки по ОН-группам тирозина.

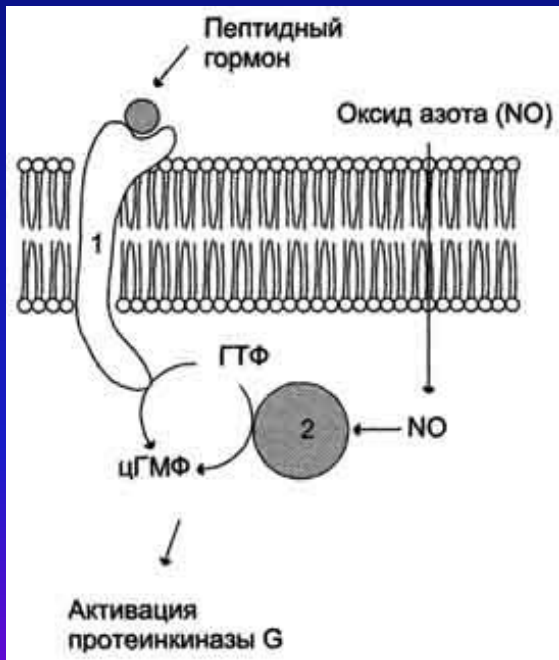
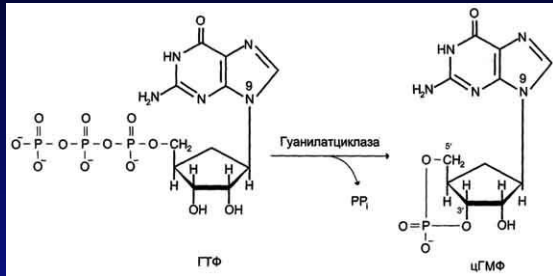


Рецептор состоит из двух α - и двух β -субъединиц, связанных дисульфидными связями и нековалентными взаимодействиями, гликопротеины с углеводной частью на наружной стороне мембраны. Центр связывания инсулина образован N-концевыми доменами α -субъединиц. β -Субъединицы пронизывают мембранный бислой и не участвуют в связывании инсулина.

Каталитический центр тирозиновой протеинкиназы находится на внутриклеточных доменах β -субъединиц. В отсутствие гормона инсулиновые рецепторы не проявляют тирозинкиназной активности. Присоединение инсулина к центру связывания на α -субъединицах активирует фермент, причём субстратом служит сама тирозиновая протеинкиназа (β -субъединицы), т.е. происходит фосфорилирование β -субъединицы по нескольким тирозиновым остаткам. Фосфорилирование β -субъединиц происходит по механизму межмолекулярного трансфосфорилирования, т.е. одна β -цепь фосфорилирует другую β -цепь той же молекулы рецептора. Это, в свою очередь, приводит к изменению субстратной специфичности тирозиновой протеинкиназы; теперь она способна фосфорилировать другие внутриклеточные белки.

Ключевой белок, фосфорилируемый тирозиновой протеинкиназой, - субстрат инсулинового рецептора-1 (IRS-I). Фосфорилированный IRS-I активирует ферменты, например тирозиновую фосфопротеинфосфатазу, и белки, участвующие в регуляции клеточных процессов. Дефосфорилирование рецептора под действием тирозиновой фосфопротеинфосфатазы возвращает его в неактивное состояние.

Гуанилатциклаза катализирует образование цГМФ из ГТФ, одного из важных посредников внутриклеточной передачи сигнала



Регуляция активности мембранной (1) и цитозольной (2) гуанилатциклазы.

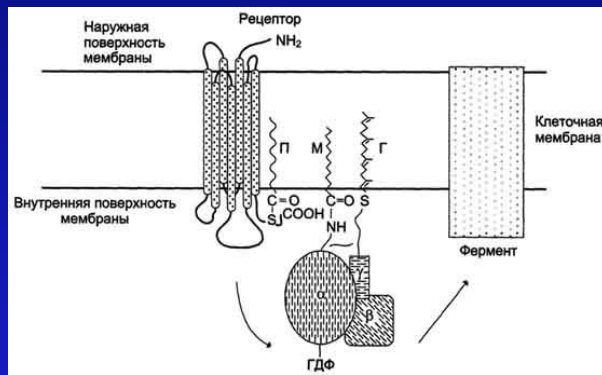
Цитозольная форма гуанилатциклазы состоит из двух субъединиц (α и β) и содержит в своём составе простетическую группу - гем. В области гема связывается активатор этой формы гуанилатциклазы - оксид азота (NO). Мембраносвязанная гуанилатциклаза - трансмембранный гликопротеин, внутриклеточный домен которого проявляет каталитическую активность, внеклеточный домен служит рецептором. Присоединение активатора к рецептору вызывает изменение конформации в мембранном и цитозольном доменах и, как следствие, активацию гуанилатциклазы.

В клетках тканей выявлены 3 основных типа внутриклеточных рецепторных белков, с которыми взаимодействует цГМФ: цГМФ-зависимая протеинкиназа (протеинкиназа G), цГМФ-регулируемые ионные каналы и цГМФ-регулируемая фосфодиэстераза, специфичная к цАМФ (катализирует превращение цАМФ в АМФ).

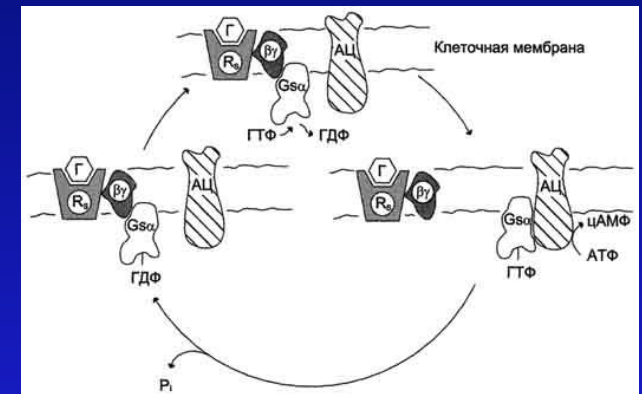
цГМФ играет важную роль в регуляции Ca^{2+} -гомеостаза в различных типах клеток. Повышение концентрации цГМФ приводит к понижению концентрации Ca^{2+} как в результате активации Ca^{2+} -АТФ-аз, так и за счёт подавления рецепторзависимого поступления этого иона в цитоплазму клетки.

G-белки (ГТФ-связывающие белки) - универсальные посредники при передаче сигналов от рецепторов к ферментам клеточной мембраны, катализирующим образование вторичных посредников гормонального сигнала.

Различают неактивную форму G-белка - комплекс $\alpha\beta\gamma$ -ГДФ и активированную форму $\alpha\beta\gamma$ -ГТФ. Активация G-белка происходит при взаимодействии с комплексом активатор-рецептор, изменение конформации G-белка снижает сродство α -субъединицы к молекуле ГДФ и увеличивает к ГТФ. Замена ГДФ на ГТФ в активном центре G-белка нарушает комплементарность между α -ГТФ и $\beta\gamma$ -субъединицами. Рецептор, связанный с сигнальной молекулой, может активировать большое количество молекул G-белка, таким образом обеспечивая усиление внеклеточного сигнала на этом этапе

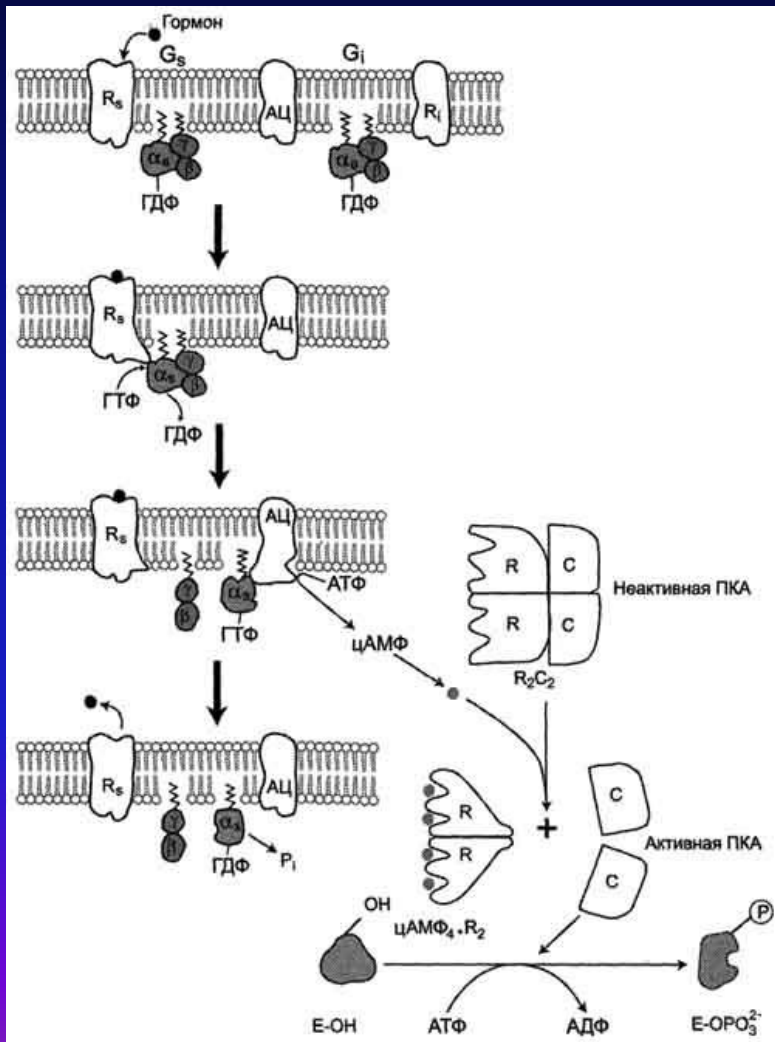


G-белки - олигомеры, состоящие из α , β и γ -субъединиц. В структуре G-белков отсутствуют α -спиральные, пронизывающие мембрану домены. G-белки относят к группе "заякоренных" белков



Активированная α -субъединица G-белка (α -ГТФ) взаимодействует со специфическим белком клеточной мембраны и изменяет его активность. Такими белками могут быть ферменты аденилатциклаза, фосфолипаза C, фосфодиэстераза цГМФ, Na⁺-каналы, K⁺-каналы. Следующий этап цикла функционирования G-белка - дефосфорилирование ГТФ, связанного с α -субъединицей, причём фермент, катализирующий эту реакцию, - сама α -субъединица.

Фермент аденилатциклаза, катализирующий превращение АТФ в цАМФ, - ключевой фермент аденилатциклазной системы передачи сигнала. При участии аденилатциклазной системы реализуются эффекты сотни различных по своей природе сигнальных молекул - гормонов, нейромедиаторов, эйкозаноидов.



Фермент имеет 12 трансмембранных доменов. Внеклеточные фрагменты аденилатциклазы гликозилированы. Цитоплазматические домены аденилатциклазы имеют два каталитических центра, ответственных за образование цАМФ. Из 8 изученных изоформ аденилатциклазы 4 - Ca^{2+} -зависимые (активируются Ca^{2+}). Регуляция аденилатциклазы внутриклеточным кальцием позволяет клетке интегрировать активность двух основных вторичных посредников цАМФ и Ca^{2+} .

Функционирование системы трансмембранной передачи сигналов обеспечивают белки: Rs-рецептор сигнальной молекулы, которая активирует аденилатциклазу, и Ri-рецептор сигнальной молекулы, которая ингибирует аденилатциклазу; G_s -стимулирующий и G_i -ингибирующий аденилатциклазу белки; ферменты аденилатциклаза (АЦ) и протеинкиназа А (ПКА)

Последовательность событий, приводящих к активации аденилатциклазы:

- связывание активатора аденилатциклазной системы, например гормона (Г) с рецептором (R_s), приводит к изменению конформации рецептора и увеличению его сродства к G_s -белку. В результате образуется комплекс $[Г][R][O-ГДФ]$;
- присоединение $[Г][R]$ к $G-ГДФ$ снижает сродство α -субъединицы G_s -белка к ГДФ и увеличивает сродство к ГТФ. ГДФ замещается на ГТФ;
- это вызывает диссоциацию комплекса. Отделившаяся субъединица α , связанная с молекулой ГТФ, обладает сродством к аденилатциклазе:



- взаимодействие α -субъединицы с аденилатциклазой приводит к изменению конформации фермента и его активации, увеличивается скорость образования цАМФ из АТФ;
- конформационные изменения в комплексе $[\alpha-ГТФ][АЦ]$ стимулируют повышение ГТФ-фосфатазной активности α -субъединицы. Протекает реакция дефосфорилирования ГТФ, и один из продуктов реакции - неорганический фосфат (P_i) отделяется от α -субъединицы, а комплекс $[\alpha-ГДФ]$ сохраняется; скорость гидролиза определяет время проведения сигнала;
- образование в активном центре α -субъединицы молекулы ГДФ снижает его сродство к аденилатциклазе, но увеличивает сродство к $\beta\gamma$ -субъединицам. G_s -белок инактивируется;
- если рецептор связан с активатором, цикл функционирования G_s белка повторяется.

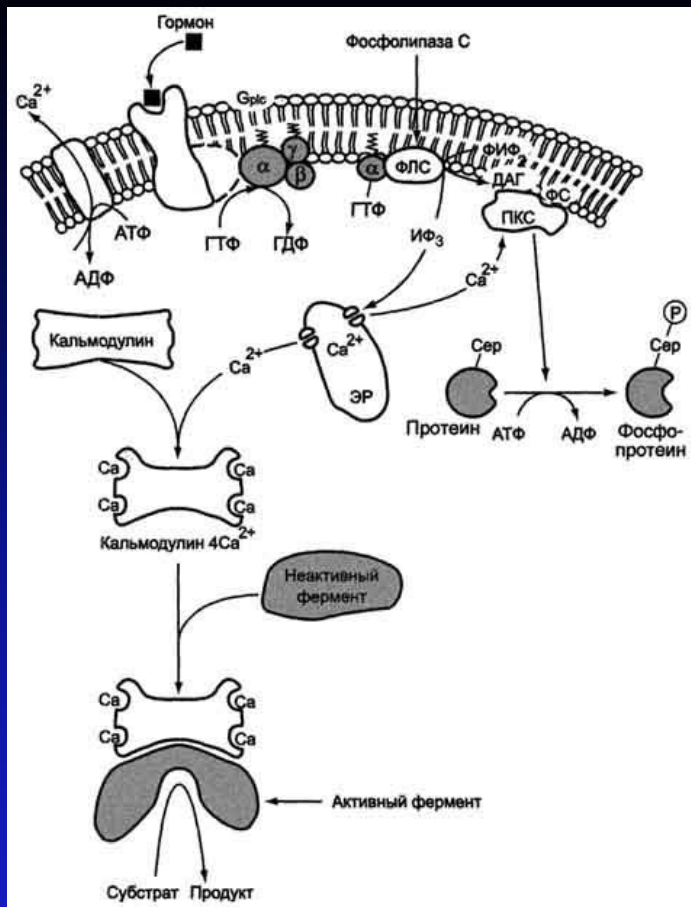
Активация протеинкиназы А (ПКА)

- Молекулы цАМФ могут обратимо соединяться с регуляторными субъединицами ПКА.
- Присоединение цАМФ к регуляторным субъединицам (R) вызывает диссоциацию комплекса C_2R_2 на комплекс $цАМФ_4 R_2$ и $C + C$.
- Активная протеинкиназа А фосфорилирует специфические белки по серину и треонину, в результате изменяются конформация и активность фосфорилированных белков, а это приводит к изменению скорости и направления регулируемых ими процессов в клетке.
- Концентрация цАМФ в клетке может регулироваться, она зависит от соотношения активностей ферментов аденилатциклазы и фосфодиэстеразы.

Каскадный механизм усиления и подавления сигнала.

Передача сигнала от мембранного рецептора через G-белок на фермент аденилатциклазу служит примером каскадной системы усиления этого сигнала. Одна молекула, активирующая рецептор, может "включать" несколько G-белков, и затем каждый активирует несколько молекул аденилатциклазы с образованием тысяч молекул цАМФ. На этом этапе сигнал усиливается в 10^2 - 10^3 раз. Образующийся цАМФ "включают" другой фермент - протеинкиназу А, усиливая сигнал ещё в 1000 раз. Фосфорилирование ферментов протеинкиназой А ещё больше усиливает сигнал, в результате суммарное усиление равно 10^6 - 10^7 раз. Таким образом, по механизму каскадного усиления одна молекула регулятора способна изменить активность миллионов других молекул.

Каждый из этапов в ферментном каскаде находится под контролем специальных подавляющих этот сигнал механизмов. Например, длительное действие гормона приводит к десенсibilизации мембранных рецепторов: они либо инактивируются, либо вместе с гормоном погружаются в клетку посредством эндоцитоза. В результате десенсibilизации рецепторов степень активации аденилатциклазной системы снижается. Если в клетке длительное время повышена концентрация цАМФ (повышена активность протеинкиназы А), может происходить фосфорилирование кальциевых каналов, что приводит к повышению концентрации Ca^{2+} в клетке. Кальций активирует Ca^{2+} -зависимую фосфодиэстеразу, катализирующую превращение цАМФ в АМФ. В результате инактивации протеинкиназы А (R_2C_2) снижается скорость фосфорилирования специфических ферментов. Завершает "выключение" системы фосфопроteinфосфатаза, дефосфорилирующая фосфопроteinны.



Функционирование
инозитолфосфатной системы
трансмембранной передачи
сигнала обеспечивают: R
(рецептор), фосфолипаза C, G_{plc} -
белок, активирующий
фосфолипазу C, белки и
ферменты мембран и цитозоля.

Последовательность событий, приводящих к активации фосфолипазы C:

- связывание сигнальной молекулы, например гормона с рецептором (R), вызывает изменение конформации и увеличение сродства к G_{plc} -белку.
- образование комплекса $[G][K][C_{plc}-GDP]$ приводит к снижению сродства α -протомера C_{plc} -белка к ГДФ и увеличению сродства к ГТФ. ГДФ заменяется на ГТФ.
- это вызывает диссоциацию комплекса; отделившаяся α -субъединица, связанная с молекулой ГТФ, приобретает сродство к фосфолипазе C.
- α -ГТФ взаимодействует с фосфолипазой C и активирует её. Под действием фосфолипазы-C происходит гидролиз липида мембраны фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (ФИФ₂).
- в ходе гидролиза образуется и выходит в цитозоль гидрофильное вещество инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ₃). Другой продукт реакции диацилглицерол (ДАГ) остаётся в мембране и участвует в активации фермента протеинкиназы C (ПКС).
- инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ₃) связывается специфическими центрами Ca_{2+} -канала мембраны ЭР, это приводит к изменению конформации белка и открытию канала - Ca^{2+} поступает в цитозоль. В отсутствие в цитозоле ИФ₃ канал закрыт.

Активация протеинкиназы С

- Повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле клетки увеличивает скорость взаимодействия Ca^{2+} с неактивным цитозольным ферментом протеинкиназой С (ПКС) и белком кальмо-дулином, таким образом сигнал, принятый рецептором клетки, раздваивается.
- Связывание протеинкиназы С с ионами кальция позволяет ферменту вступать в кальций-опосредованное взаимодействие с молекулами "кислого" фосфолипида мембраны, фосфатидилсерина (ФС). Диацилглицерол, занимая специфические центры в протеинкиназе С, ещё более увеличивает её сродство к ионам кальция.
- На внутренней стороне мембраны образуется ферментативный комплекс - $[\text{ПКС}][\text{Ca}^{2+}][\text{ДАГ}][\text{ФС}]$ - активная протеинкиназа С, фосфорилирующая специфические ферменты по серину и треонину.

Участие белка кальмодулина в инозитолфосфатной передаче сигнала

В клетках многих тканей присутствует белок кальмодулин, который функционирует как внутриклеточный рецептор Ca^{2+} , он имеет 4 центра для связывания Ca^{2+} . Комплекс [кальмодулин] - $[4 \text{Ca}^{2+}]$ не обладает ферментативной активностью, но взаимодействие комплекса с различными белками и ферментами приводит к их активации.

Как и большинство систем трансмембранной передачи сигналов, инозитолфосфатная система имеет не только механизм усиления, но и механизм подавления сигнала. Присутствующие в цитозоле инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ_3) и диацилглицерол (ДАТ) в мембране могут в результате серии реакций опять превращаться в фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (ФИФ_2). Ферменты, катализирующие восстановление фосфолипида, активируются фосфорилированием протеинкиназой С. Концентрация Ca^{2+} в клетке снижается до исходного уровня при действии Ca^{2+} -АТФ-аз цитоплазматической мембраны и ЭР, а также $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -и $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ -транслоказ (активный антипорт) клеточной и митохондриальной мембран.