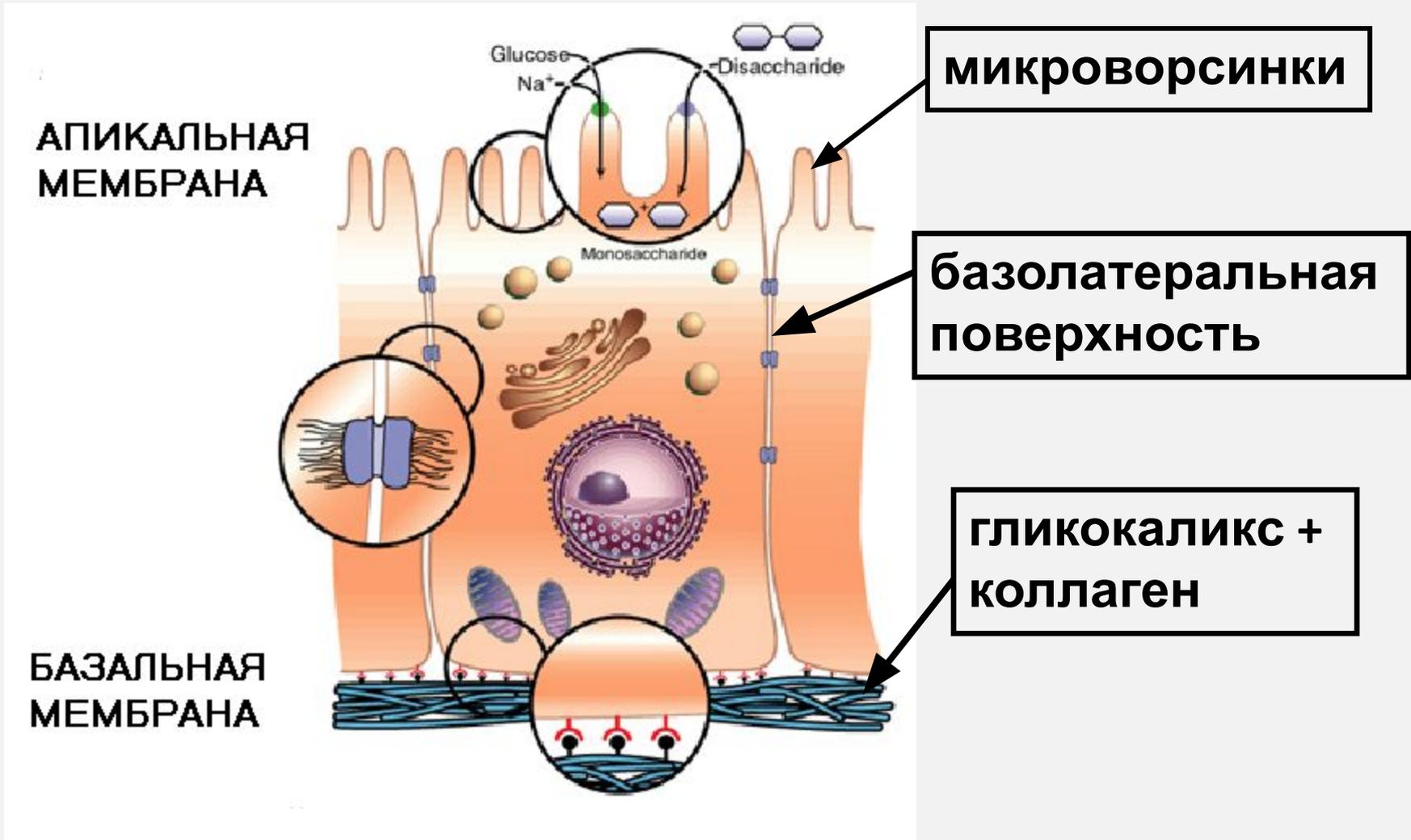


ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МНОГОМЕМБРАННЫЕ СИСТЕМЫ

ВТОРИЧНЫЙ АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ

МНОГОМЕМБРАННЫЕ СИСТЕМЫ



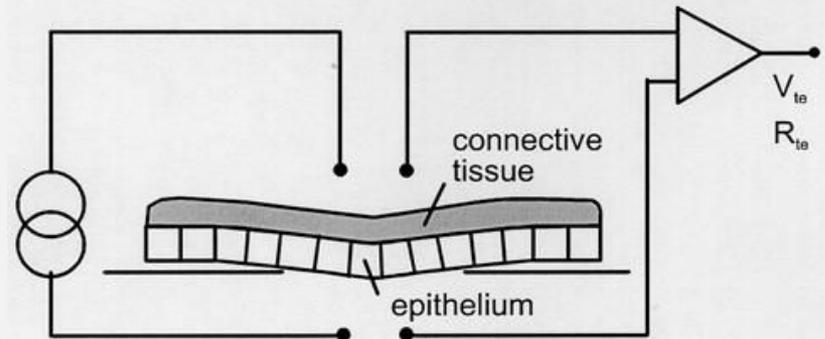
ЭКСПЕРИМЕНТЫ УССИНГА



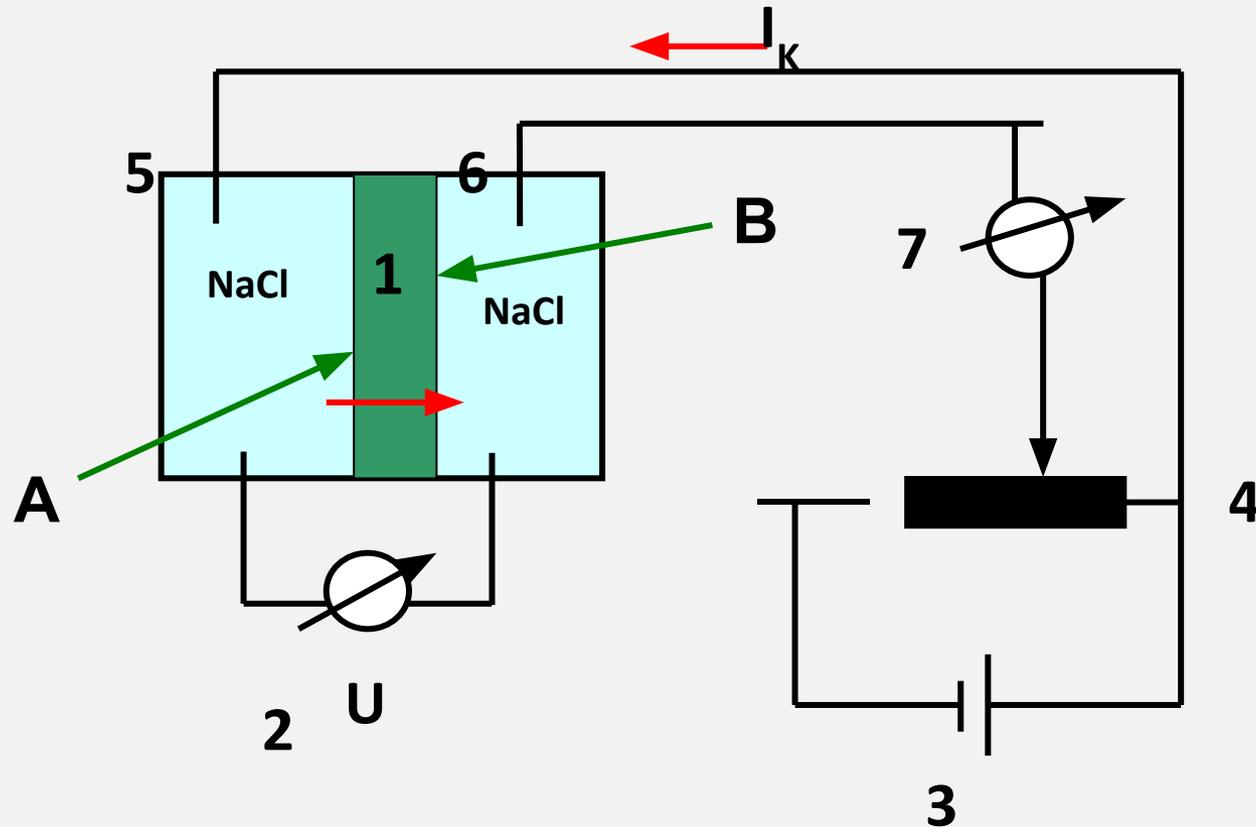
Установка Уссинга



Объект исследования

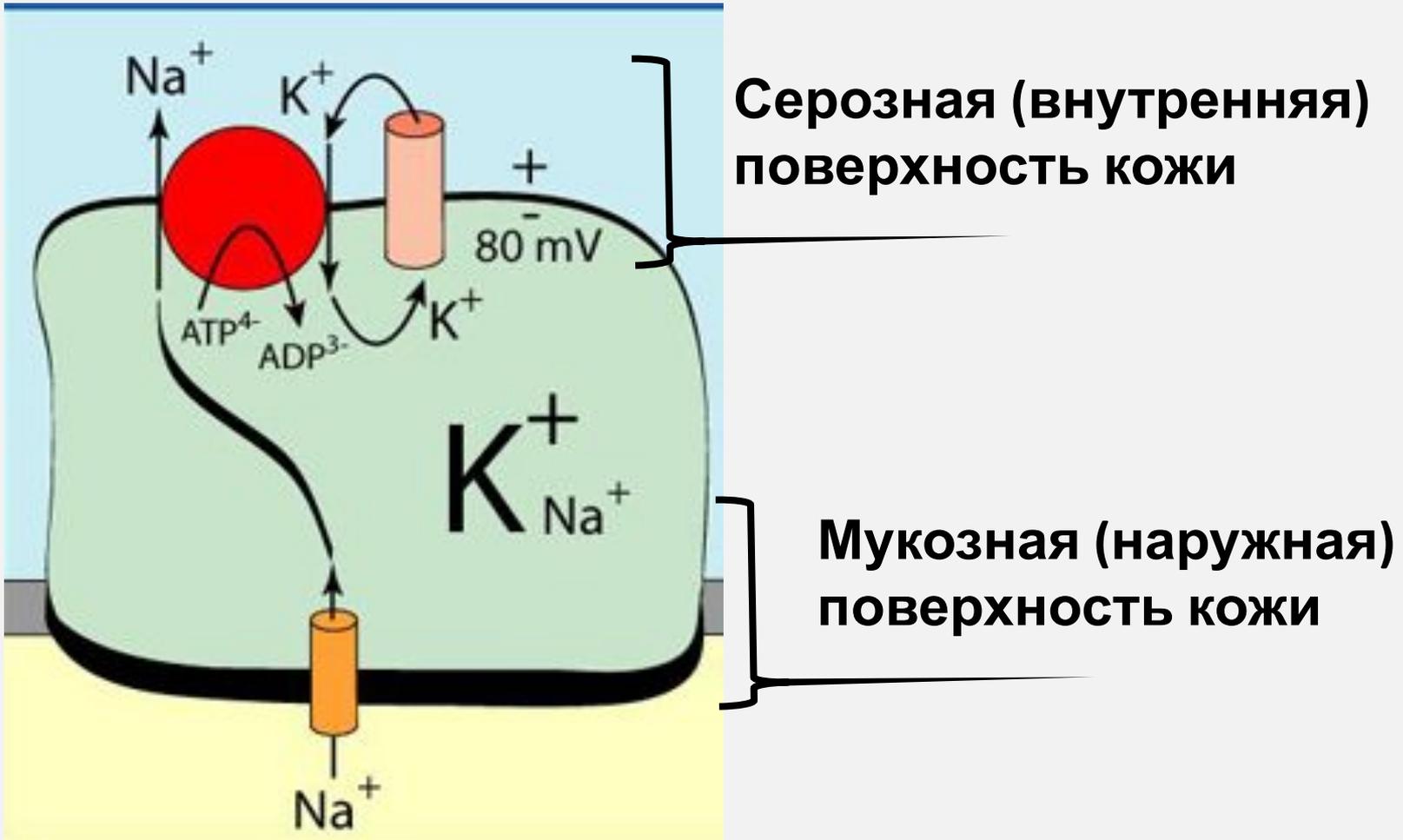


ЭКСПЕРИМЕНТ УССИНГА: ИЗУЧЕНИЕ АСИММЕТРИЧНЫХ СВОЙСТВ ЭПИТЕЛИЯ

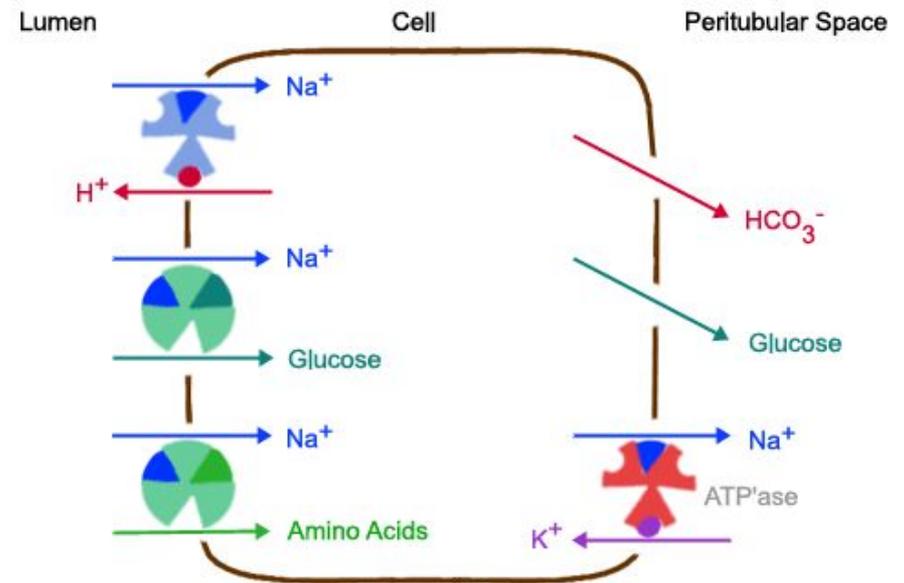
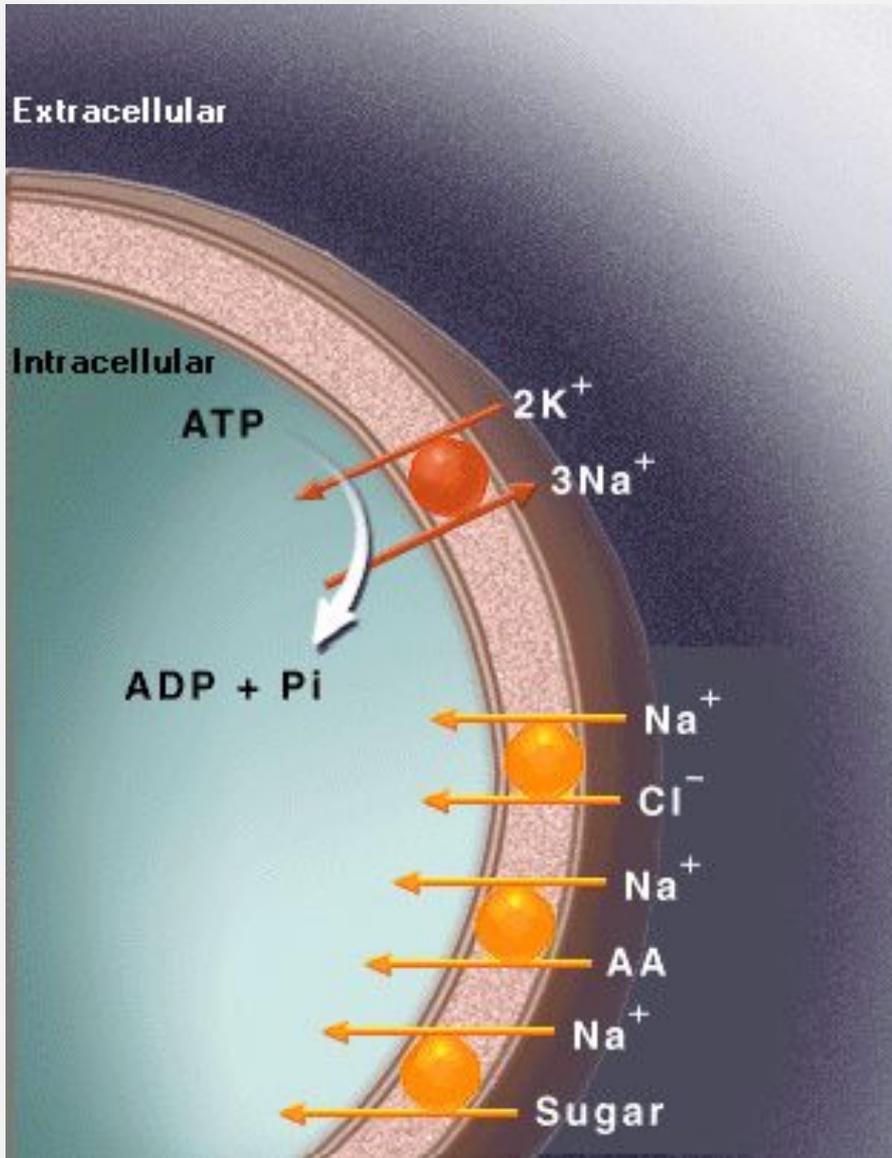


1 – кожа лягушки; 2 – вольтметр; 3 и 4 – внешний источник эдс и прибор для измерения напряжения, подаваемого электродами 5 и 6; 7 – амперметр I_k – короткозамкнутый ток; А – наружная (мукозная), В – внутренняя(серозная) сторона кожи лягушки

МОДЕЛЬ УССИНГА



ВТОРИЧНЫЙ АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ



ВТОРИЧНЫЙ АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ

ТРАНСПОРТ САХАРОВ И АМИНОКИСЛОТ ЗА СЧЕТ

ЭНЕРГИИ ГРАДИЕНТА Na^+ , КОТОРЫЙ СОЗДАЕТСЯ

БЛАГОДАРЯ РАБОТЕ Na/K НАСОСА

ХАРАКТЕРИСТИКИ

1. **СТЕРЕОСПЕЦИФИЧНОСТЬ** (стереоизомеры сахаров и аминокислот транспортируются с разной скоростью)
2. **СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ** (флоридзин ингибирует транспорт сахаров, но не аминокислот)
3. **ВЗАИМНОЕ КОНКУРЕНТНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ** (вещества одного класса тормозят перенос друг друга)
4. **ЭФФЕКТ НАСЫЩЕНИЯ** (транспорт с помощью переносчика)

$$J = \frac{J_{\max} [S]}{K + [S]}$$

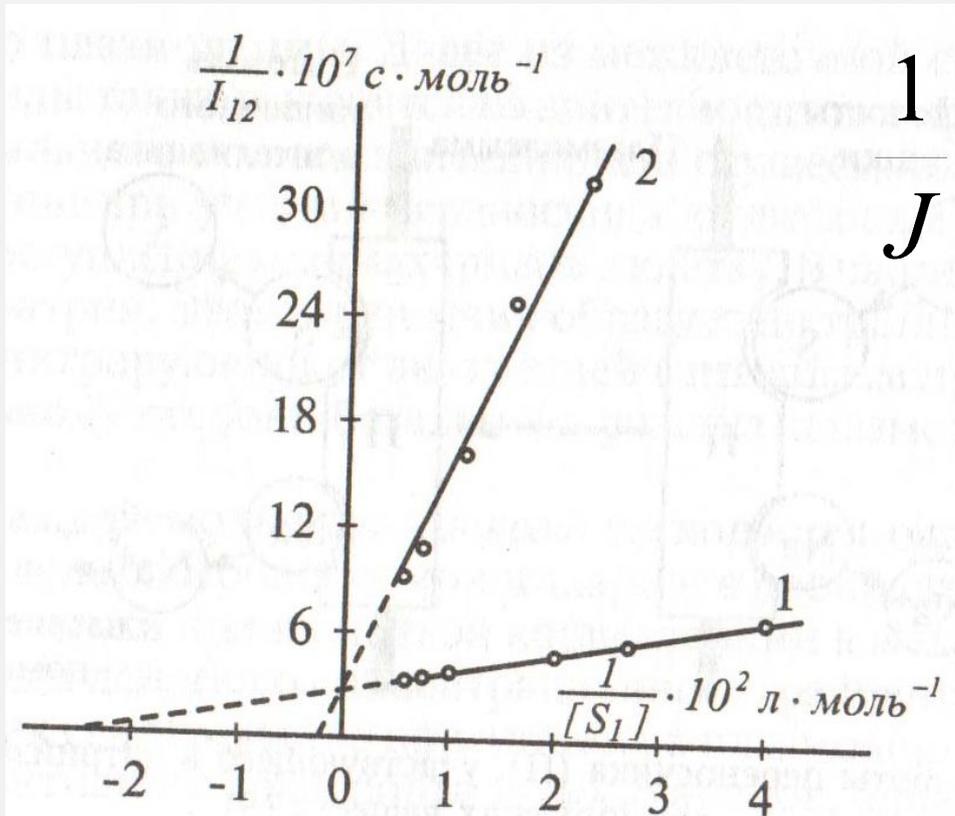
Уравнение для транспорта сахаров

J_{max} = 12 мкмоль / м² с – одинакова для всех моносахаридов

K характеризует сродство переносчика к моносахариду и различна для разных моносахаридов при нормальном содержании ионов натрия в среде:

K для глюкозы 1,4 ммоль/л, галактозы – 0,35 ммоль/л, для пентоз – от 2,8 до 19,6 ммоль/л

Графики Лайнуивера – Берка для транспорта 6-дезоксид-глюкозы через эпителий кишки, показывающие зависимость транспорта сахара от концентрации ионов Na в среде

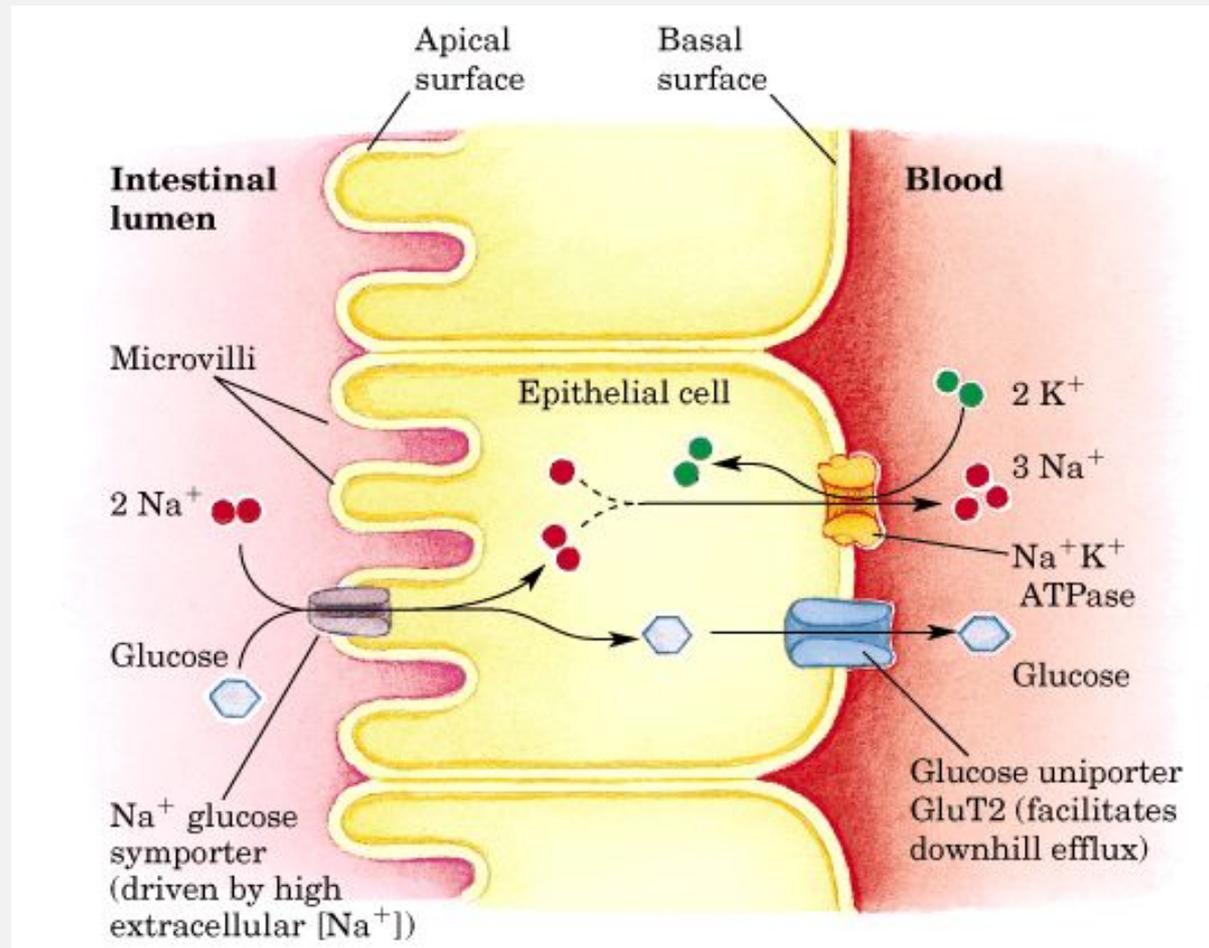


$$\frac{1}{J} = \frac{K_M}{J_{\max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{J_{\max}}$$

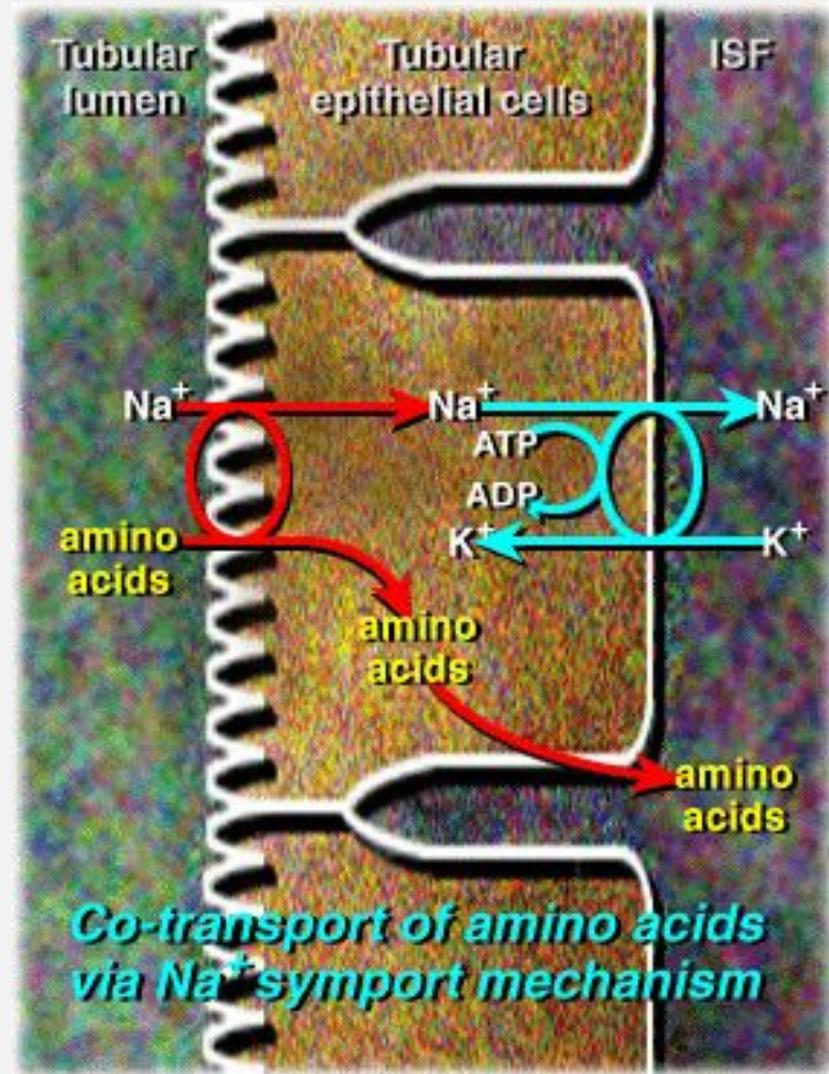
1 $[\text{Na}]_e = 145 \text{ mmol/l}$

2 $[\text{Na}]_e = 0 \text{ mmol/l}$

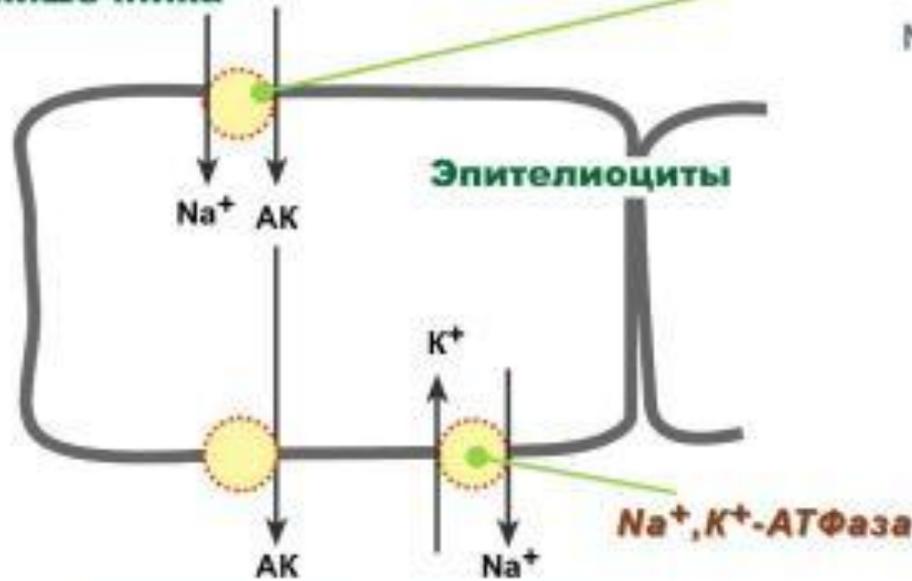
ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗЫ, СОПРЯЖЕННЫЙ С ИОНАМИ НАТРИЯ



ТРАНСПОРТ АМИНОКИСЛОТ, СОПРЯЖЕННЫЙ С ИОНАМИ НАТРИЯ



Просвет тонкого кишечника



Взаимодействие транспортеров на апикальной и базальной мембранах энтероцита

Белок-переносчик

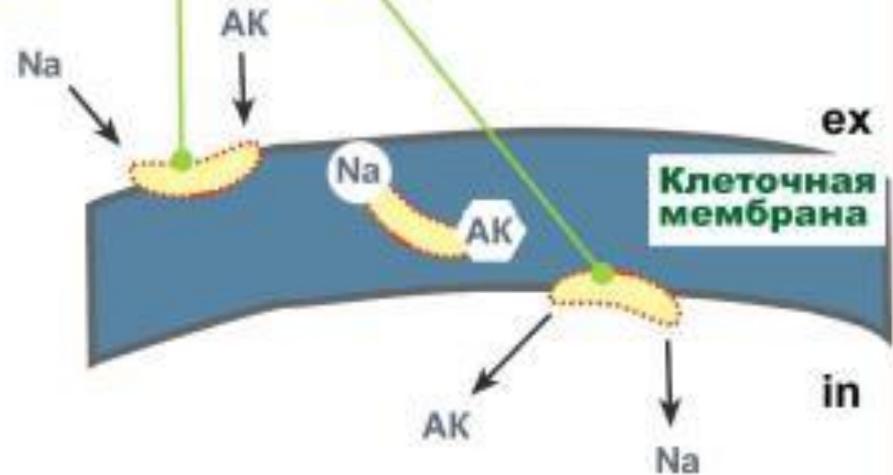


Схема одновременного переноса аминокислот и натрия через апикальную мембрану энтероцита

В настоящее время выделяют **5**
транспортных систем:

- для **крупных нейтральных**, в том числе алифатических и ароматических аминокислот,
- для **малых нейтральных** – аланина, серина, треонина,
- для **основных аминокислот** – аргинина и лизина,
- для **кислых аминокислот** – аспартата и глутамата,
- для **малых аминокислот** – глицина, пролина и оксипролина.

РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОЧНОЙ АКТИВНОСТИ

1. Способы регуляции клеточной активности: обзор.
2. Способы межклеточной коммуникации.
3. Классификация первичных посредников
4. Рецепторы: общие признаки, классификация

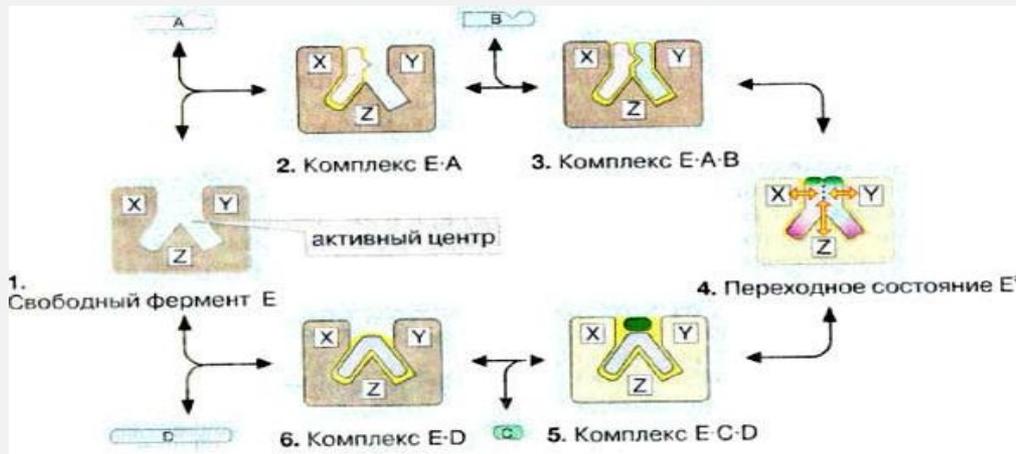
СПОСОБЫ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОЙ АКТИВНОСТИ

- I. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ И КОФАКТОРОВ С ФЕРМЕНТАМИ
- II. ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ
- III. ИЗМЕНЕНИЕ КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИИ ВЕЩЕСТВ В КЛЕТКЕ
- IV. ТОПОДИНАМИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
- V. ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОМА
- VI. РЕГУЛЯТОРНЫЕ СИСТЕМЫ С УЧАСТИЕМ ВТОРИЧНЫХ ПОСРЕДНИКОВ

I. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ И КОФАКТОРОВ С ФЕРМЕНТАМИ

1. РЕГУЛЯЦИЯ НА УРОВНЕ КАТАЛИТИЧЕСКОГО (АКТИВНОГО) ЦЕНТРА

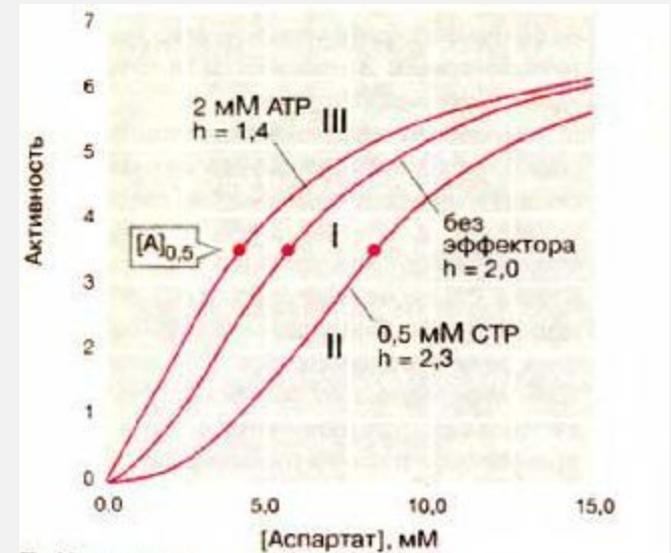
АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТА ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ЕГО КАТАЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

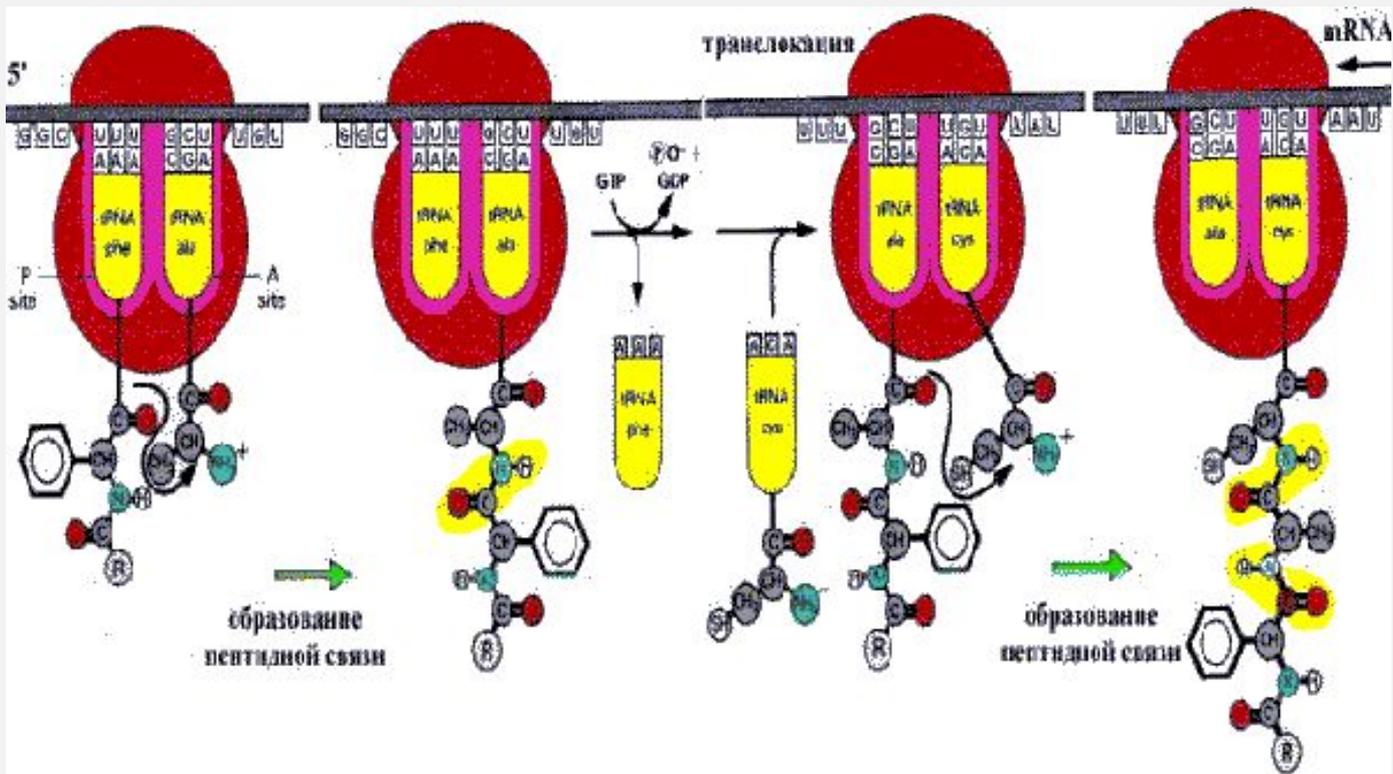


ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ И КОФАКТОРОВ С ФЕРМЕНТАМИ

2. РЕГУЛЯЦИЯ НА УРОВНЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТА РЕГУЛИРУЕТСЯ ЛИГАНДАМИ: СУБСТРАТОМ, КОНЕЧНЫМ ПРОДУКТОМ РЕАКЦИИ, КОФЕРМЕНТОМ, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТСЯ С АЛЛОСТЕРИЧЕСКИМ ЦЕНТРОМ





СИНТЕЗ БЕЛКА НА РИБОСОМЕ

В клетках животных многие белки синтезируются в виде молекул—предшественников, требующих модификации для приобретения биологической активности.

II. ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ

(ПОСТТРАНСЛЯЦИОННАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ)

ковалентные модификации белка

- ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ
- ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ
- АЦЕТИЛИРОВАНИЕ
- МЕТИЛИРОВАНИЕ
- ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ
- ОГРАНИЧЕННЫЙ ПРОТЕОЛИЗ

ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ - присоединение OH^- к определенным остаткам аминокислот

ПРИМЕР: коллаген синтезируется в виде проколлагена. Гидроксилирование остатков пролина и лизина проколлагеновых цепей приводит к образованию стабилизирующих перекрестных сшивок. Затем – отщепление концевых пептидов и образование конечного продукта – прочной нерастворимой молекулы коллагена.

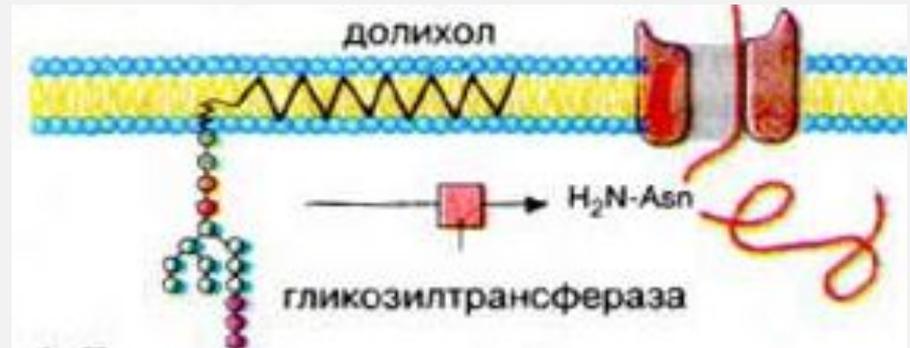


ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ

- присоединение углеводных остатков, образование гликопротеинов

Происходит в ЭПС и комплексе Гольджи

Перенос олигосахаридов



Укорачивание олигосахаридов



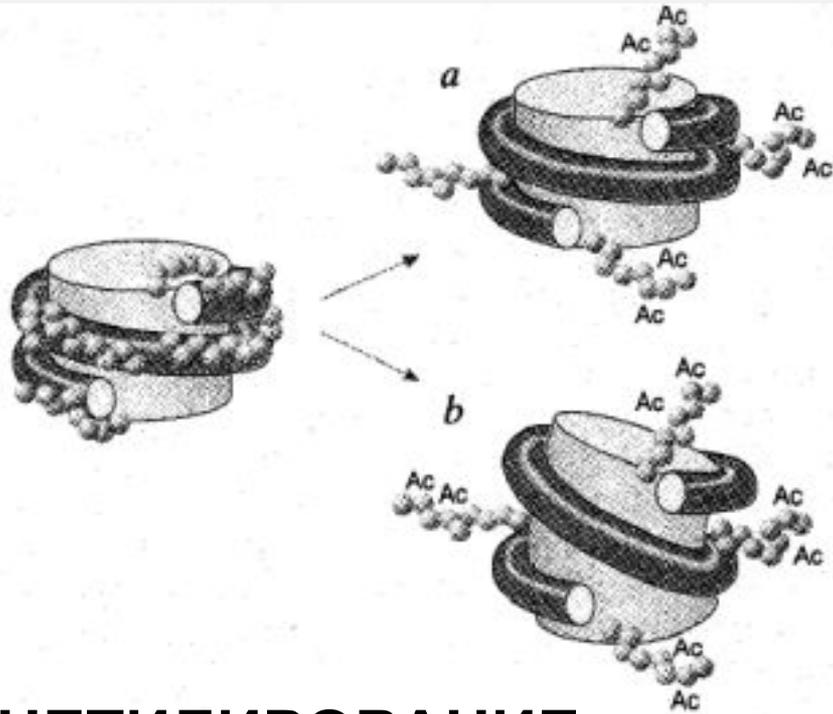
АЦЕТИЛИРОВАНИЕ и МЕТИЛИРОВАНИЕ

Присоединение ацильной или метильной группы

ПРИМЕР: ацетилирование или метилирование гистонов, что влияет на транскрипцию



Аминокислотная последовательность гистона H4



ПОСТТРАНСЛЯЦИОННАЯ
МОДИФИКАЦИЯ ГИСТОНОВ
ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЕ НА
ТРАНСКРИПЦИОННУЮ
АКТИВНОСТЬ ГЕНОВ

ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ:
ИЗМЕНЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ
ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ЗАРЯДА
ГИСТОНОВ, ЧТО ВЛИЯЕТ НА
ПРОЧНОСТЬ СВЯЗИ
ГИСТОНОВ С
ОТРИЦАТЕЛЬНО
ЗАРЯЖЕННЫМ ОСТОВОМ
ДНК.

АЦЕТИЛИРОВАНИЕ
НЕЙТРАЛИЗУЕТ
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ
ЗАРЯД ЛИЗИНА,
ФОСФОРИЛОВАНИЕ
ПРИДАЕТ
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД
СЕРИНУ

ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

□ Присоединение фосфатной группы.

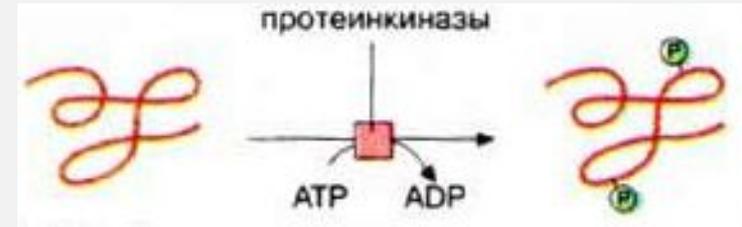
□ Обратимый процесс.

□ Фосфорилируется остаток серина (треонина) или тирозина.

□ Несмотря на большое количество остатков серина (треонина) или тирозина, фосфорилированию избирательно подвергается их малое (1 – 3) число.

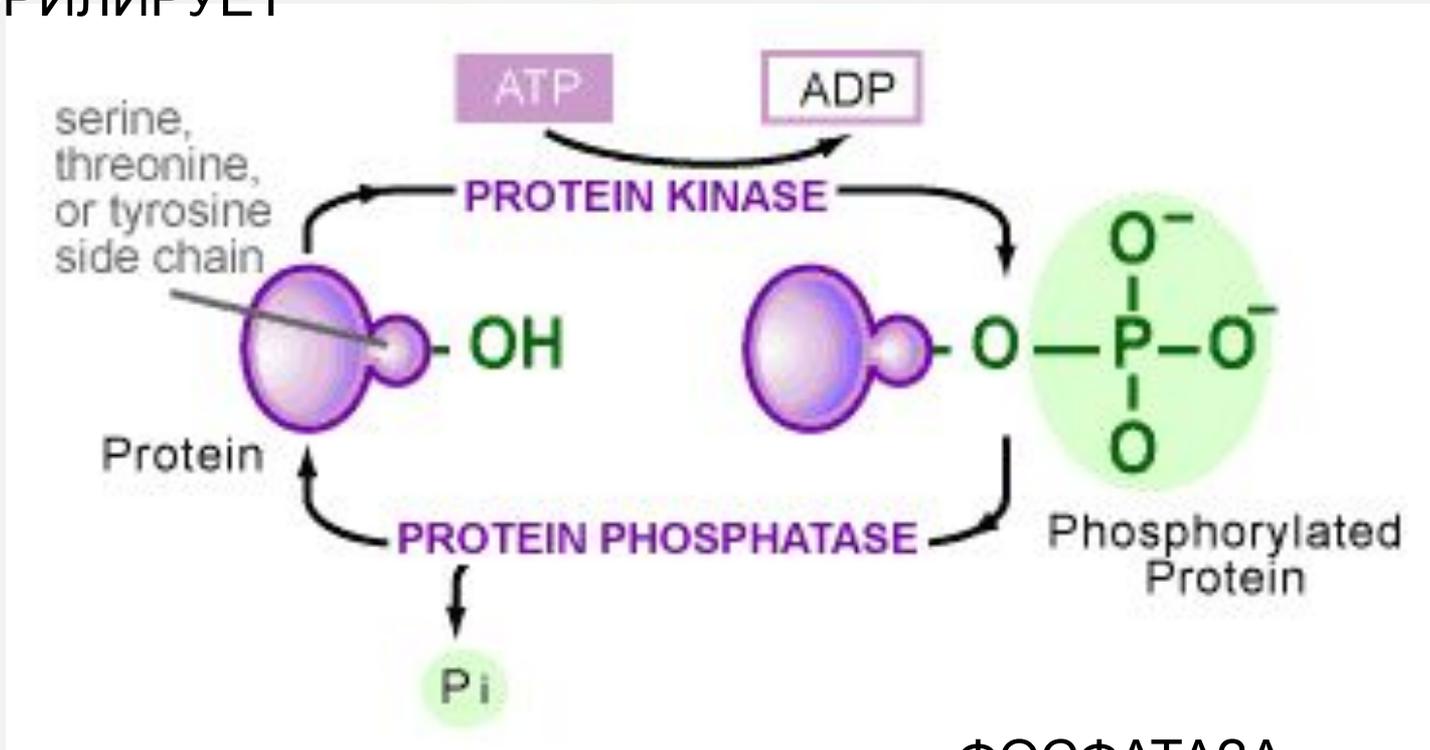
□ В зависимости от конкретного случая более активным может быть либо фосфо- либо дефосфофермент.

□ Фосфорилированию подвергаются, кроме ферментов, белки транспортных систем, цитоскелета и др.



ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

КИНАЗА
ФОСФОРИЛИРУЕТ



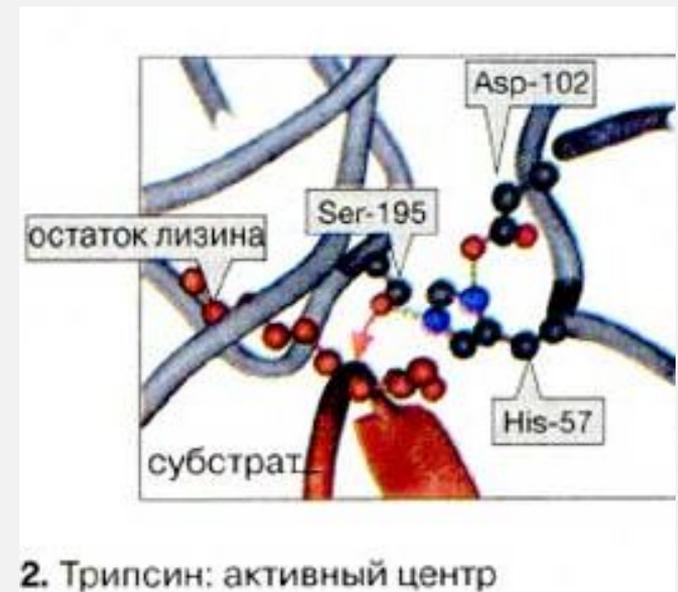
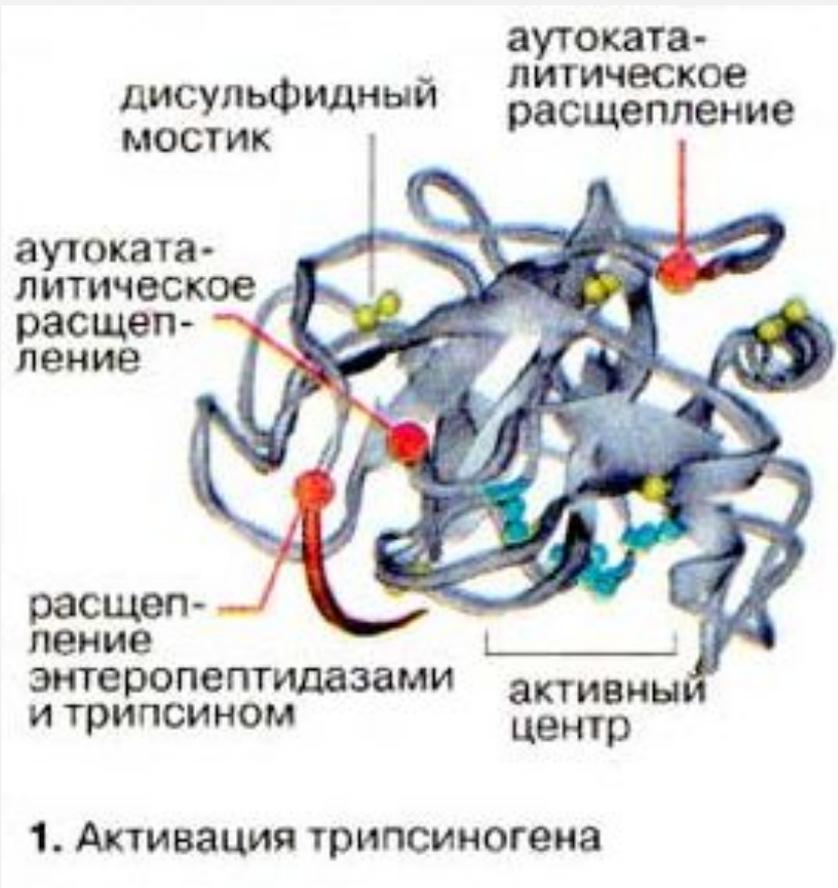
ФОСФАТАЗА
ДЕФОСФОРИЛИРУЕТ

ОГРАНИЧЕННЫЙ ПРОТЕОЛИЗ – избирательное расщепление белка на фрагменты при участии протеаз

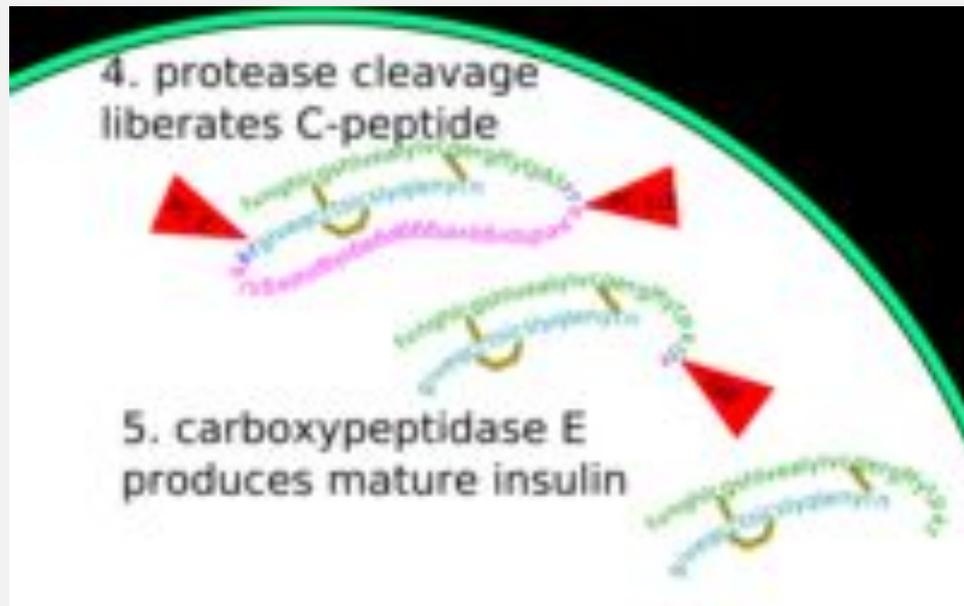
Многие ферменты производятся в виде протоферментов. Для их активизации происходит отщепление фрагмента полипептидной цепи. Благодаря **ограниченному протеолизу** клетка в ответ на сигнал может увеличить количество активного фермента без транскрипции и трансляции.



ПРИМЕР: АКТИВАЦИЯ ТРИПСИНОГЕНА

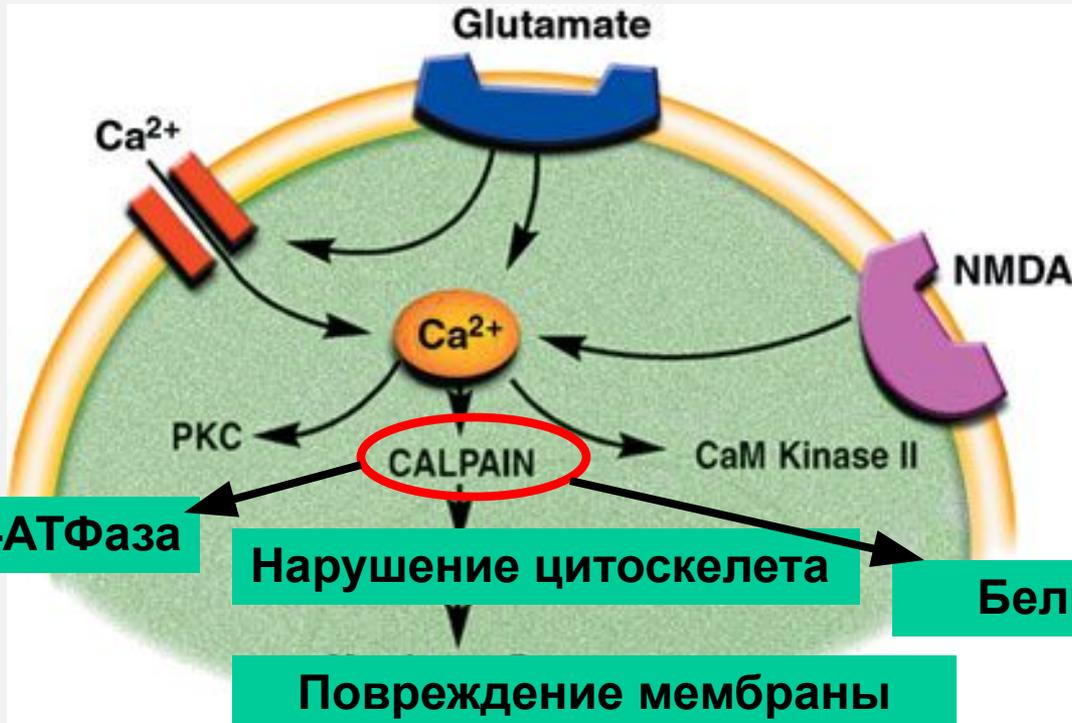


1 энтеропептидаза 3.4.21.9 2 трипсин 3.4.21.4



Инсулин синтезируется в виде проинсулина и представляет собой одноцепочечную молекулу. После удаления специфическими протеазами полипептидного сегмента он преобразуется в двухцепочечную молекулу с внутри— и межцепочечными дисульфидными мостиками.

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ Ca^{2+} -ЗАВИСИМАЯ ПРОТЕАЗА КАЛЬПАИН



ПОДВЕРГАЕТ
ПРОТЕОЛИЗУ
МНОГИЕ
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ
БЕЛКИ: БЕЛКИ
КАНАЛОВ,
ЦИТОСКЕЛЕТА И ДР.

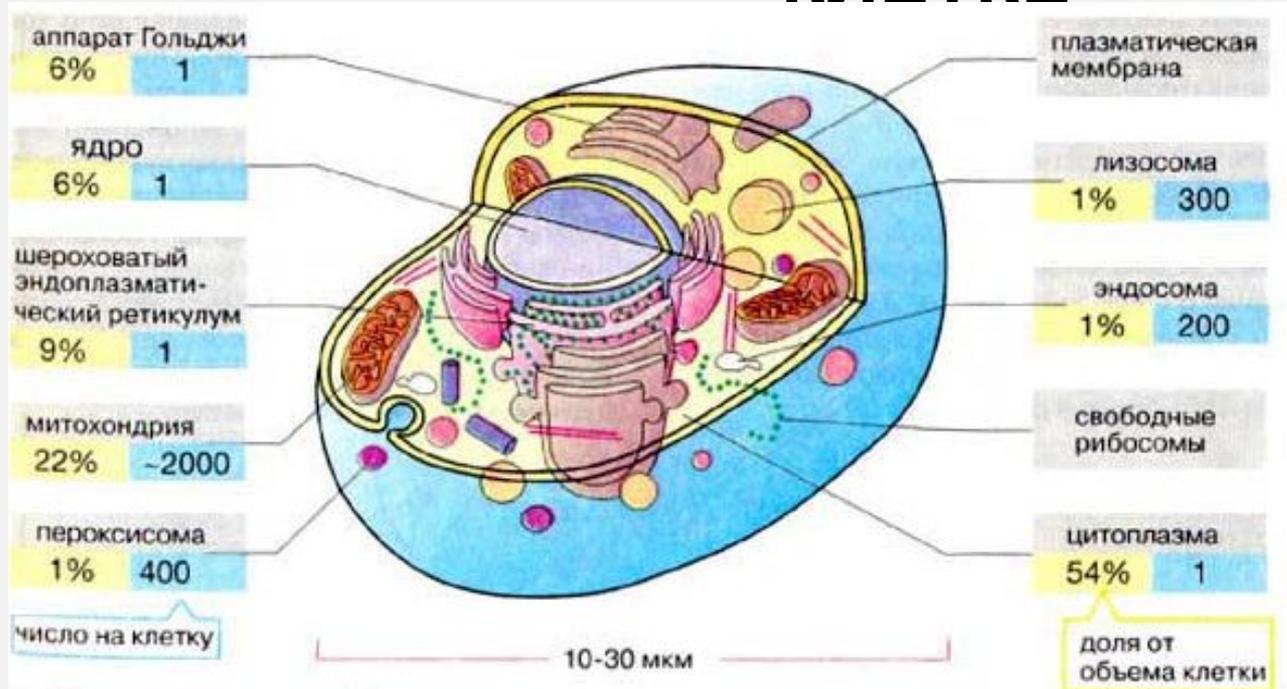
Ca-ATФаза

Нарушение цитоскелета

Белки ионных каналов

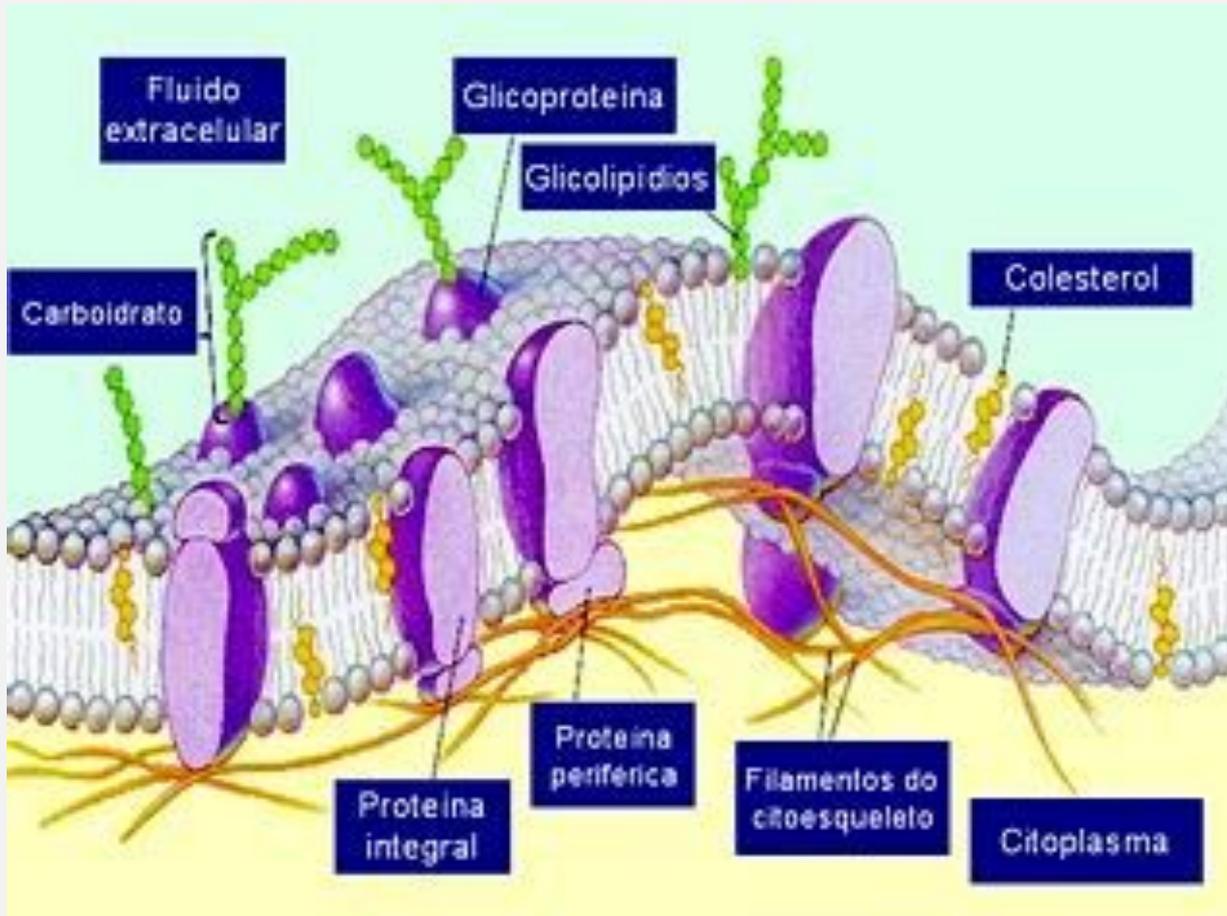
Повреждение мембраны

III. ИЗМЕНЕНИЕ КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИИ ВЕЩЕСТВ В КЛЕТКЕ



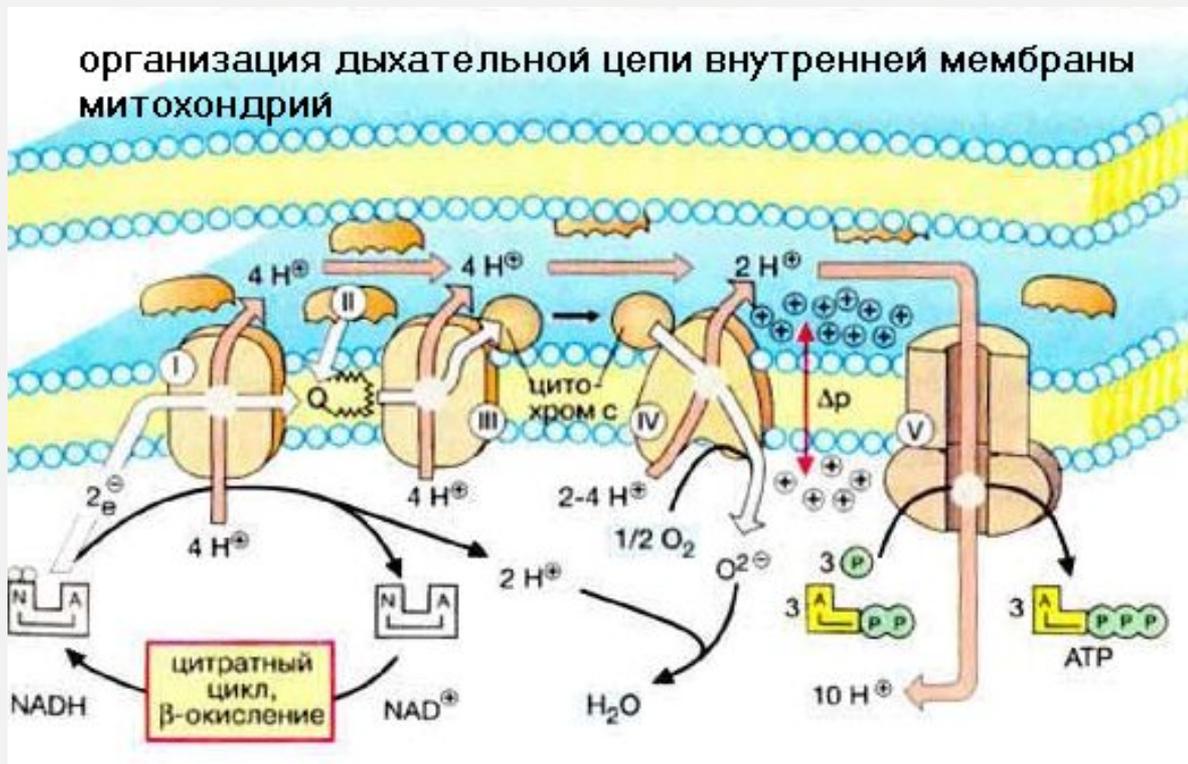
Ферменты и субстраты разделены мембраной, изменение ее проницаемости для субстратов, влияет на ход ферментативных реакций.

IV.ТОПОДИНАМИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ



Основана на динамической неоднородности распределения белков в мембране, их способности образовывать ассоциации.

ПРИМЕР: дыхательная цепь в митохондри

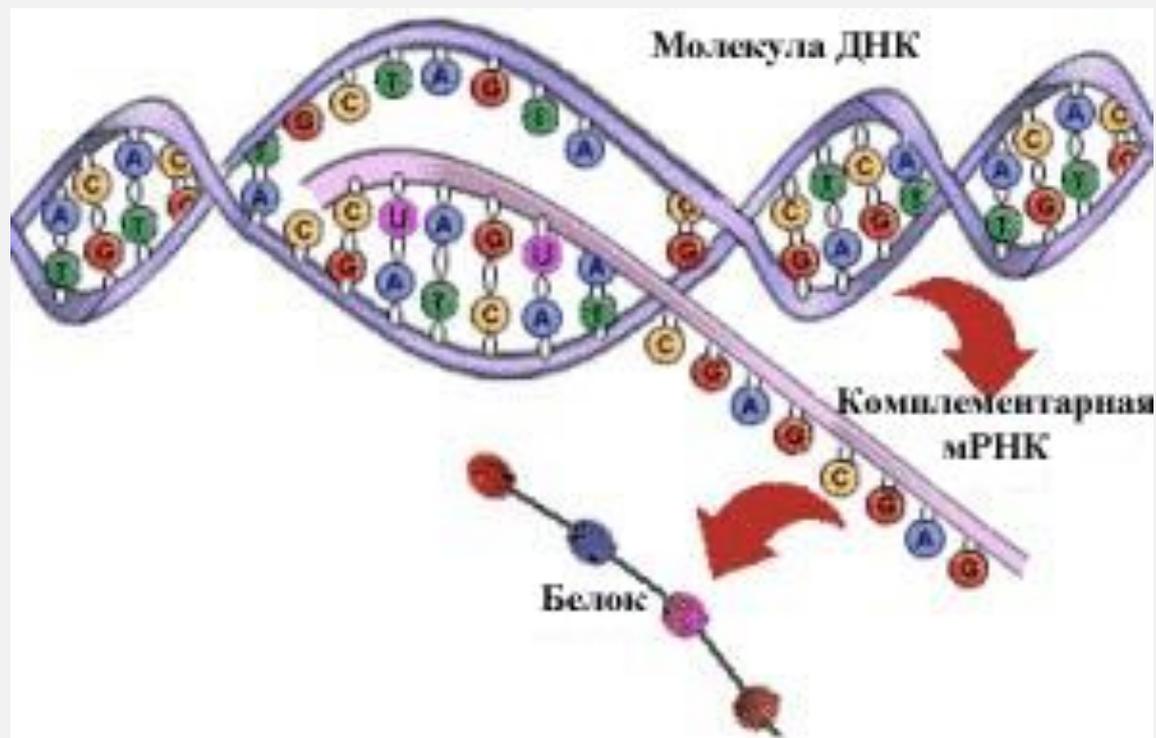


I, III, IV –
белковые
комплексы

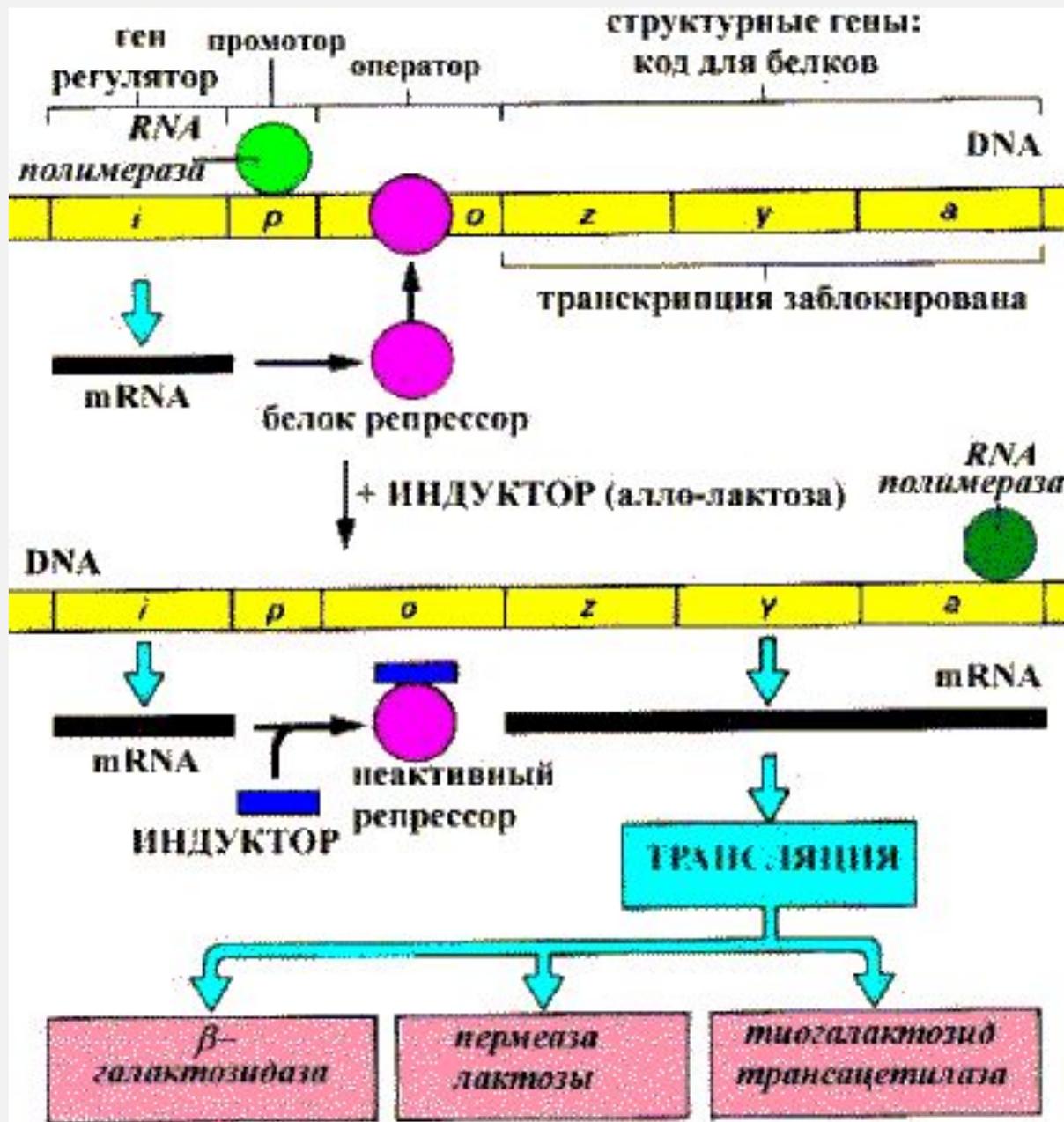
II –
сукцинатдегид-
рогеназа

V – АТФ-синтаза

V.ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОМА



РЕГУЛЯЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКА В КЛЕТКЕ ПОСРЕДСТВОМ **ИНДУКЦИИ** И **РЕПРЕССИИ СИНТЕЗА**, Т.Е. ИЗМЕНЕНИЕМ СКОРОСТИ ТРАНСКРИПЦИИ



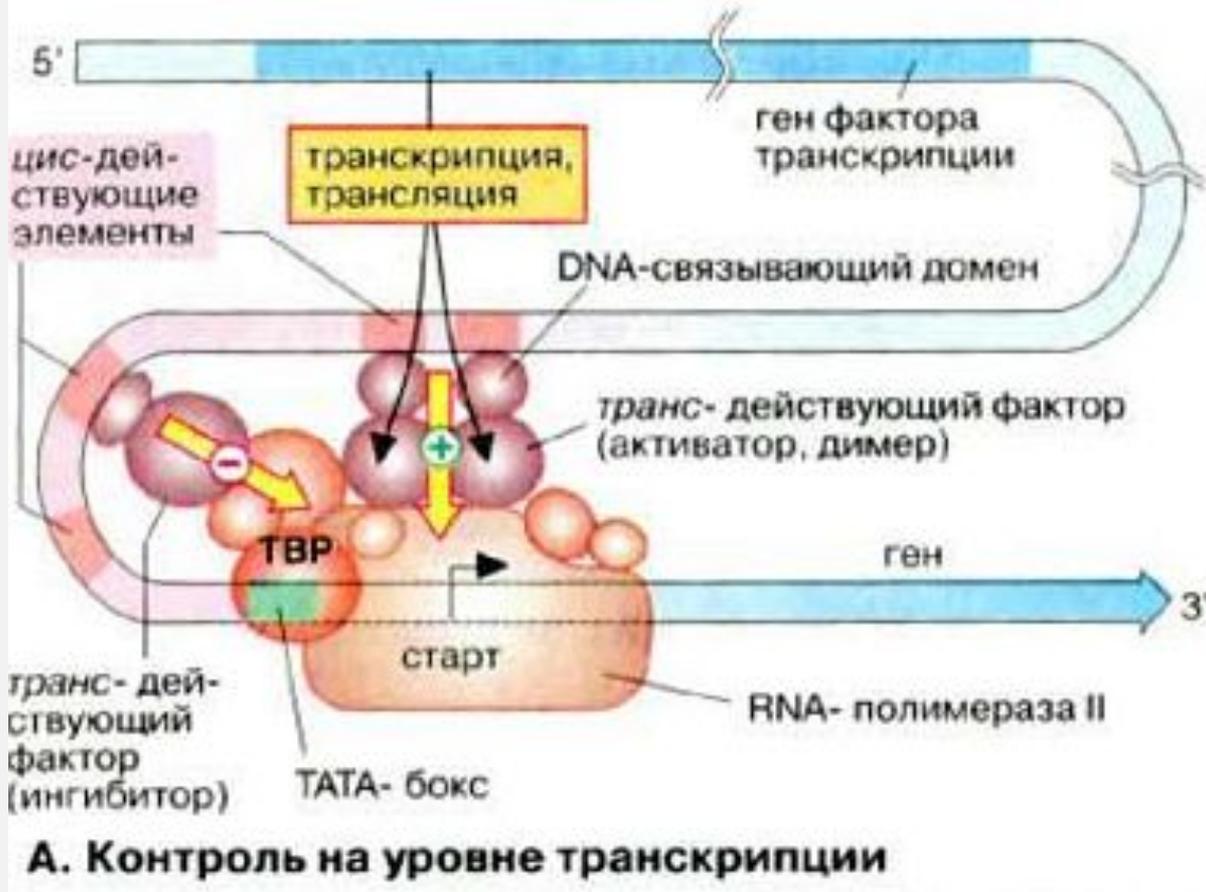
**РЕГУЛЯЦИЯ
СИНТЕЗА
БЕЛКА У
ПРОКАРИОТ
ИНДУКТОРОМ
СИНТЕЗА
СЛУЖИТ
СУБСТРАТ**

Во всех эукариотических клетках экспрессия генов контролируется **регуляторными белками**, которые связываются с определенными участками ДНК и либо стимулируют, либо подавляют транскрипцию.

Регуляторные элементы, стимулирующие транскрипцию, называют **ЭНХАНСЕРАМИ** (от англ. enhance – усиливать).

Белки, подавляющие транскрипцию, называют **САЙЛЕНСЕРАМИ** (от англ. silence – заглушать)

КОНТРОЛЬ НА УРОВНЕ ТРАНСКРИПЦИИ



РЕГУЛЯЦИЯ
СИНТЕЗА БЕЛКА
У ЭУКАРИОТ

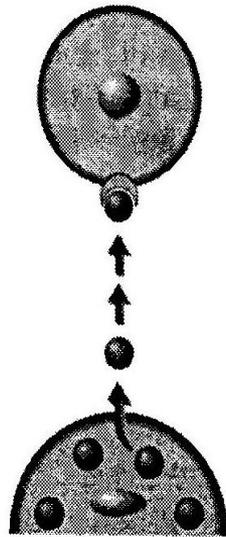
ИНДУКТОРЫ
СИНТЕЗА –
**СТЕРОИДНЫЕ
ГОРМОНЫ**

VI. РЕГУЛЯТОРНЫЕ СИСТЕМЫ С УЧАСТИЕМ ВТОРИЧНЫХ ПОСРЕДНИКОВ

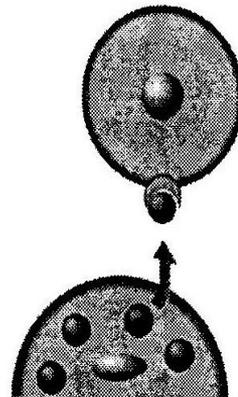


СПОСОБЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ

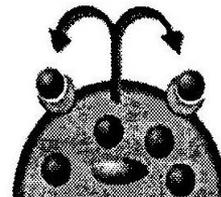
СПОСОБЫ ДОСТАВКИ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ К КЛЕТКАМ



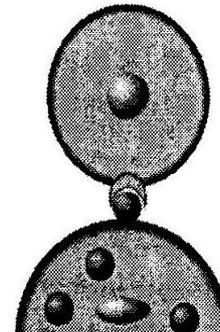
Эндокринный



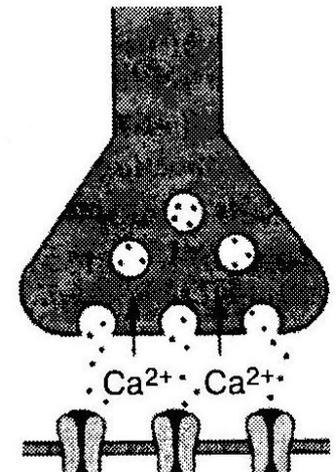
Паракринный



Аутокринный



Юстакринный



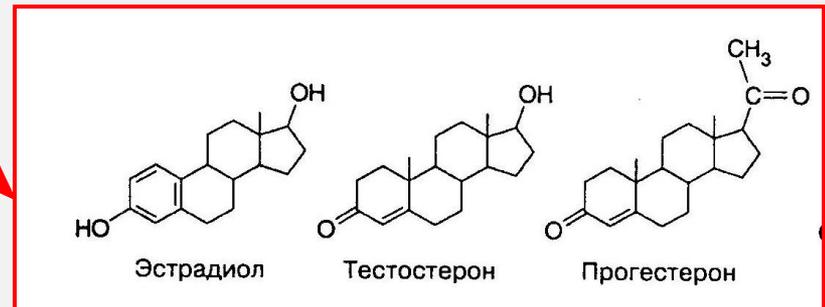
НЕЙРОКРИННЫЙ

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ (ПЕРВИЧНЫЕ ПОСРЕДНИКИ)

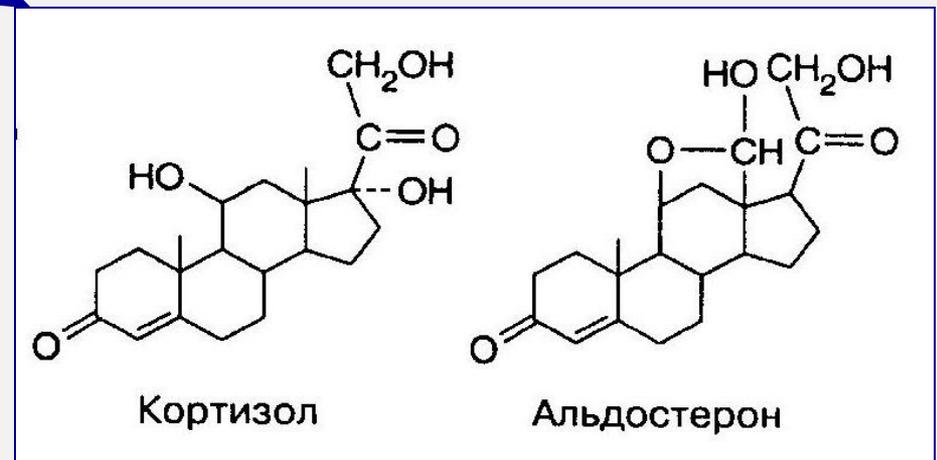
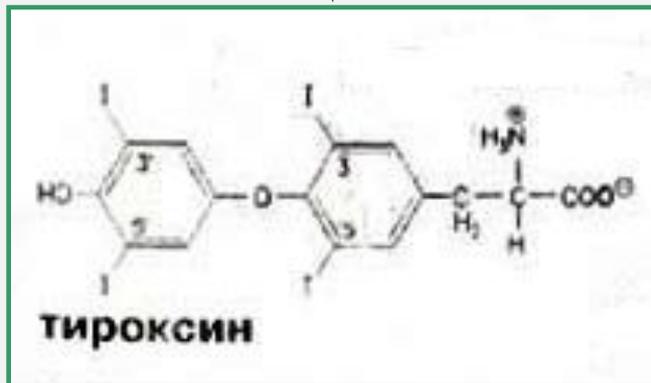
- 1** **НЕБОЛЬШИЕ
ЛИПОФИЛЬНЫЕ
МОЛЕКУЛЫ** **ДИФФУНДИРУЮТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ
И СВЯЗЫВАЮТСЯ С
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ
РЕЦЕПТОРАМИ**
- 2** **ЛИПОФИЛЬНЫЕ
МОЛЕКУЛЫ** **ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С
МЕМБРАННЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ**
- 3** **ГИДРОФИЛЬНЫЕ
МОЛЕКУЛЫ** **ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С
МЕМБРАННЫМИ
РЕЦЕПТОРАМИ**

1. НЕБОЛЬШИЕ ЛИПОФИЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

□ Стероидные гормоны, вырабатываемые половыми железами и корой надпочечников



□ Тиреоидные гормоны



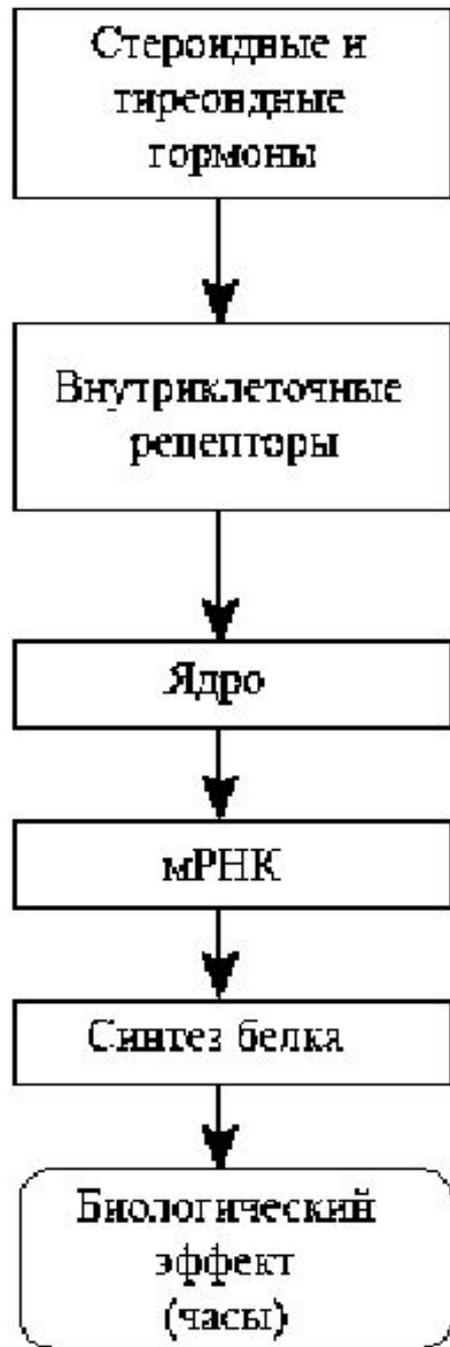
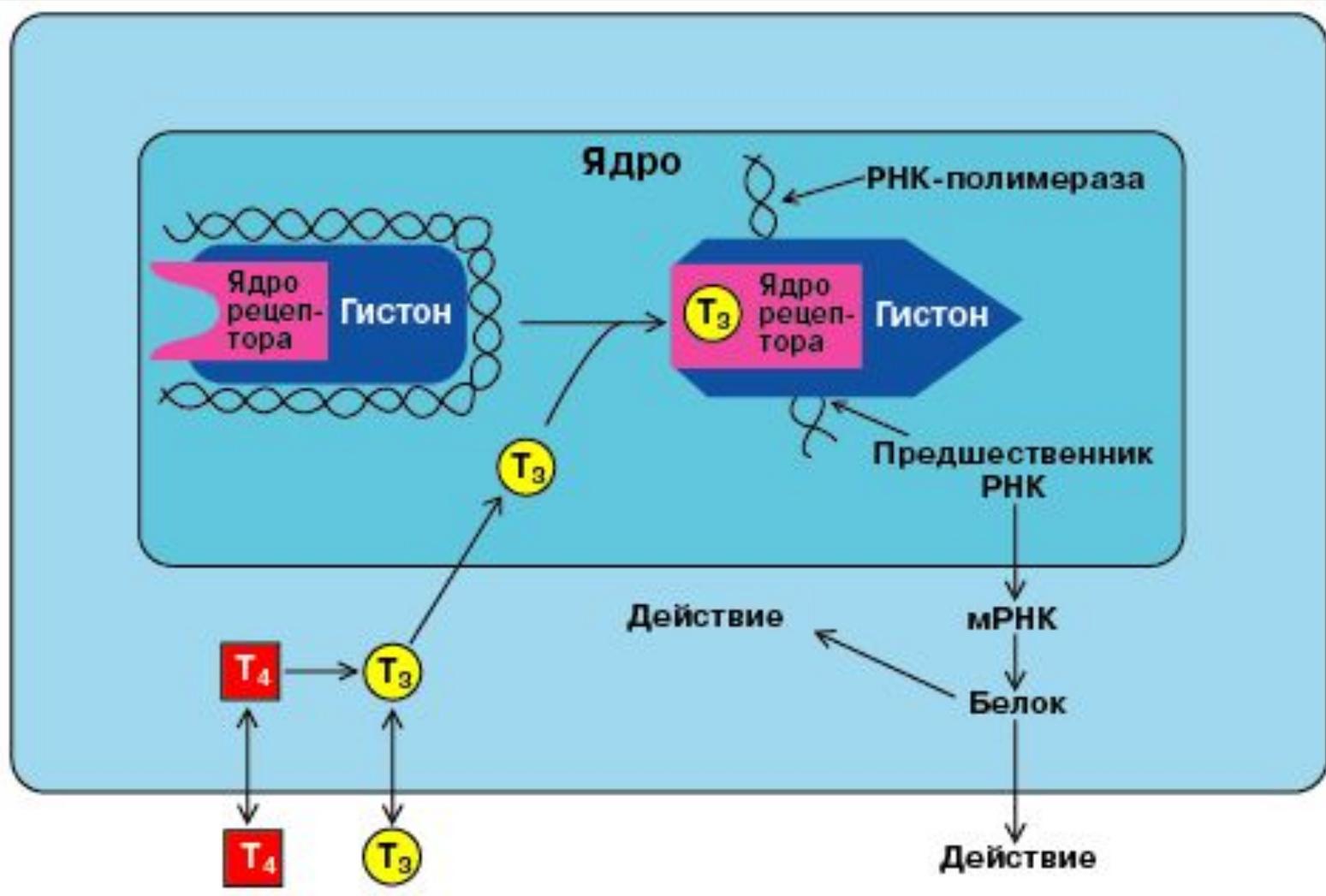


СХЕМА ДЕЙСТВИЯ СТЕРОИДНЫХ И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

внутриклеточные рецепторы имеют

□ Гормон-связывающий домен

□ ДНК-связывающий домен

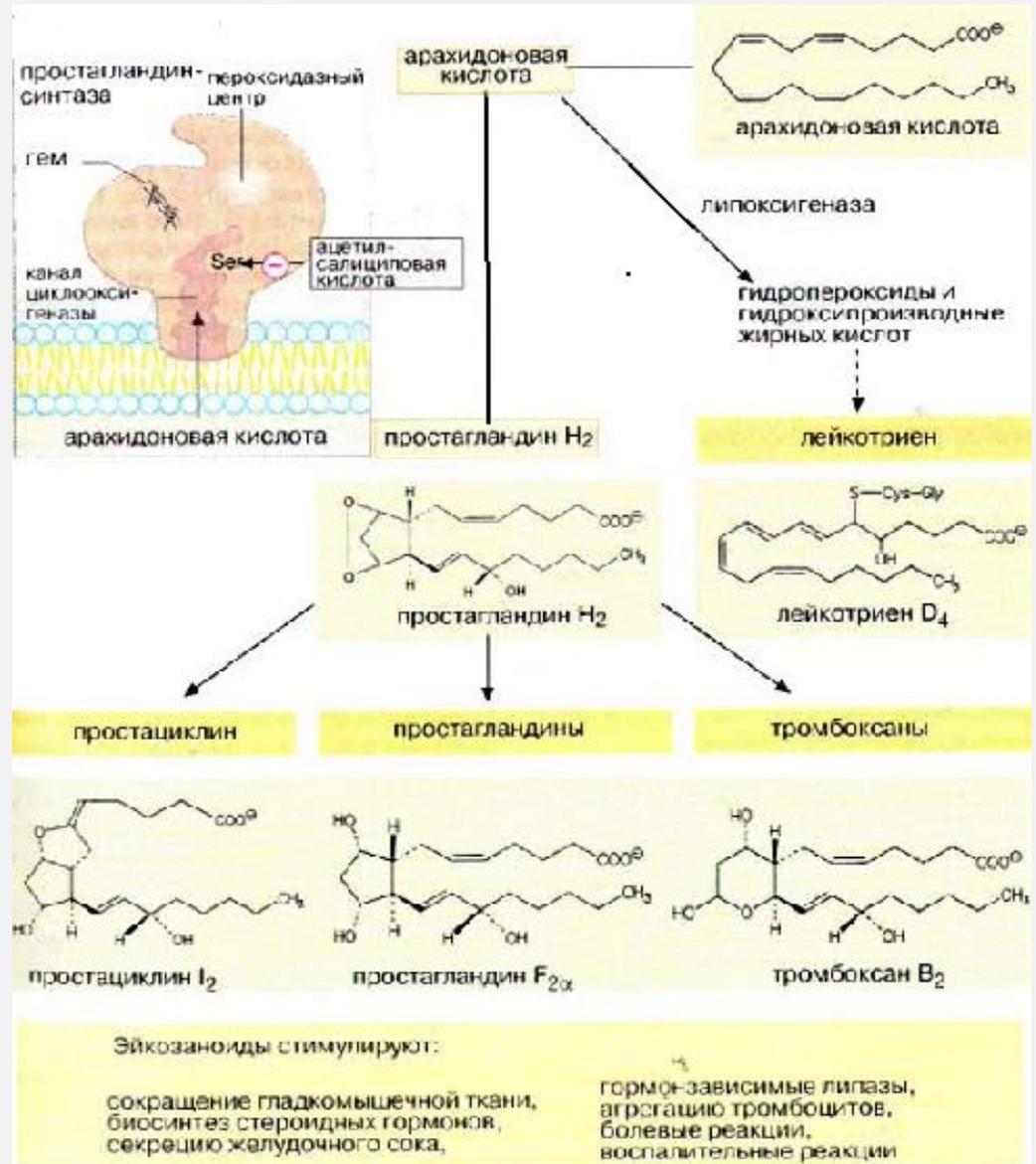


2. ЛИПОФИЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Производные арахидоновой кислоты —

ЭЙКОЗАНОИДЫ:

- ПРОСТАГЛАНДИНЫ
- ЛЕЙКОТРИЕНЫ
- ПРОСТАЦИКЛИНЫ
- ТРОМБОКСАНЫ



ЭЙКОЗАНОИДЫ ОБРАЗУЮТСЯ ПРАКТИЧЕСКИ ВО ВСЕХ КЛЕТКАХ, ИХ БИОСИНТЕЗ ИНИЦИИРУЕТСЯ

ФОСФОЛИПАЗОЙ A_2

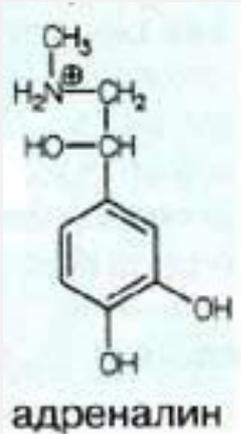
ДЕЙСТВУЮТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, ОСУЩЕСТВЛЯЮТ **ПАРАКРИННОЕ** И **АУТОКРИННОЕ** ДЕЙСТВИЕ

ЭЙКОЗАНОИДЫ РЕГУЛИРУЮТ

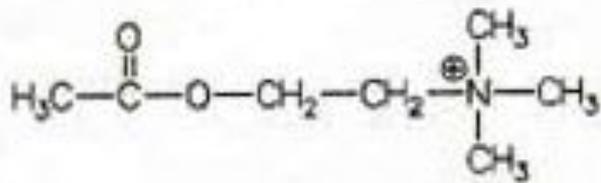
- СОКРАЩЕНИЕ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК
- БОЛЕВЫЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ
- СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА
- АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ И ДР.

3. ГИДРОФИЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

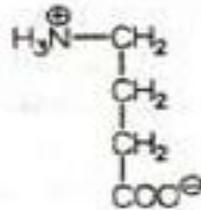
□ ГИДРОФИЛЬНЫЕ ГОРМОНЫ



□ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ



ацетилхолин



GABA

□ ФАКТОРЫ РОСТА

(эпидермальный фактор роста, фактор роста нейронов, фактор роста фибробластов и др.)

□ ЦИТОКИНЫ

(интерлейкины, интерфероны и др.)

СХЕМА ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ

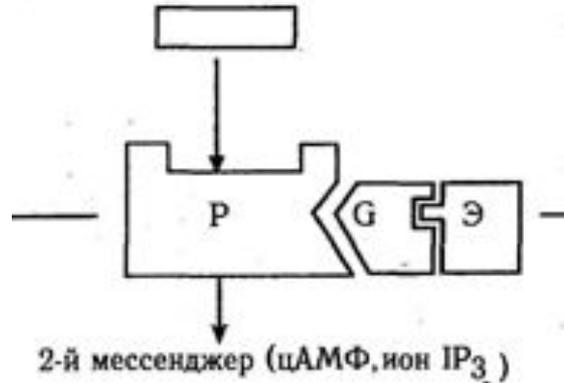


Первичные посредники

СХЕМА ДЕЙСТВИЯ ГИДРОФИЛЬНЫХ АГОНИСТОВ



Гидрофильные гормоны



Инсулин, факторы роста

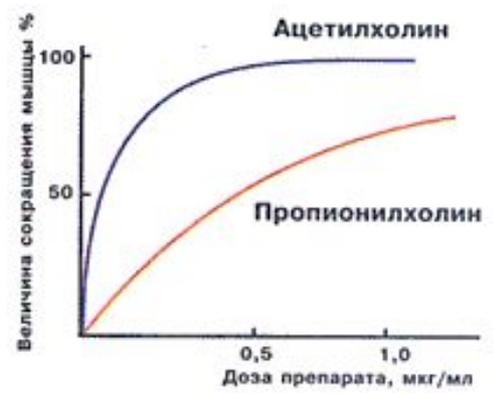
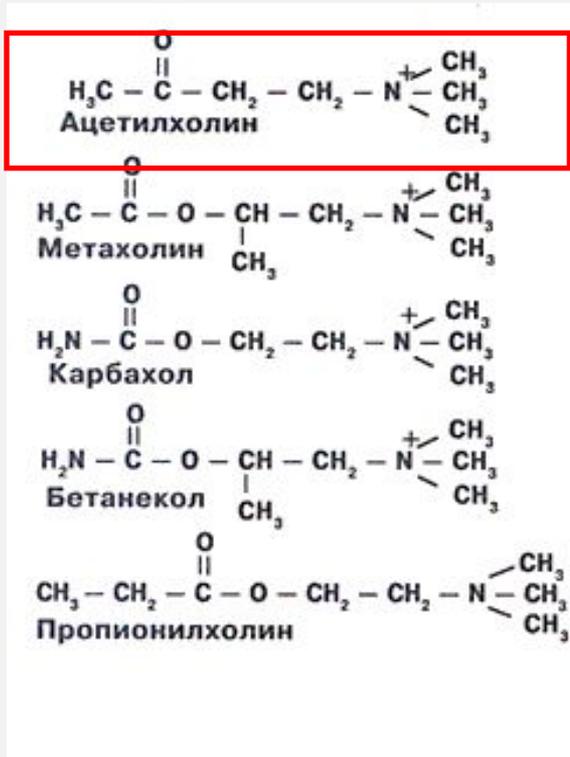
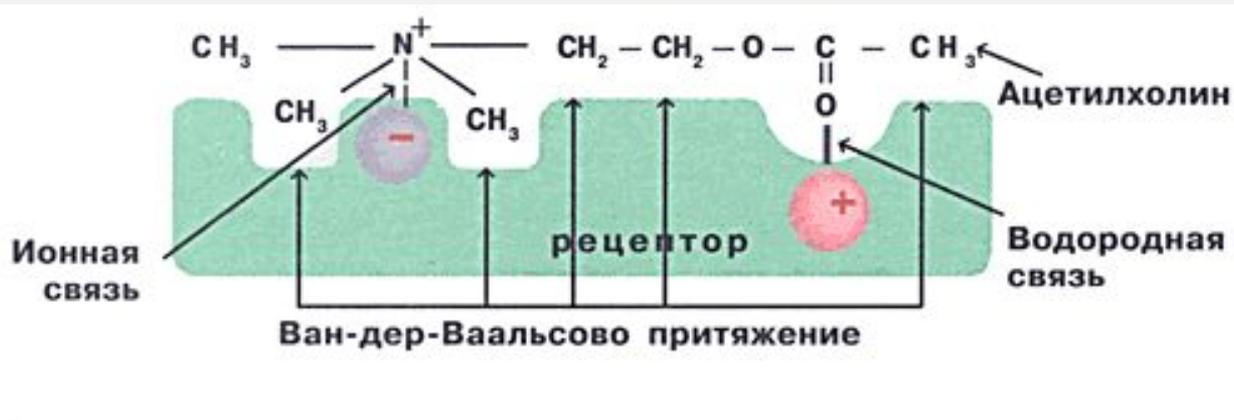


РЕЦЕПТОРЫ: ОБЩИЕ СВОЙСТВА И КЛАССИФИКАЦИЯ

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

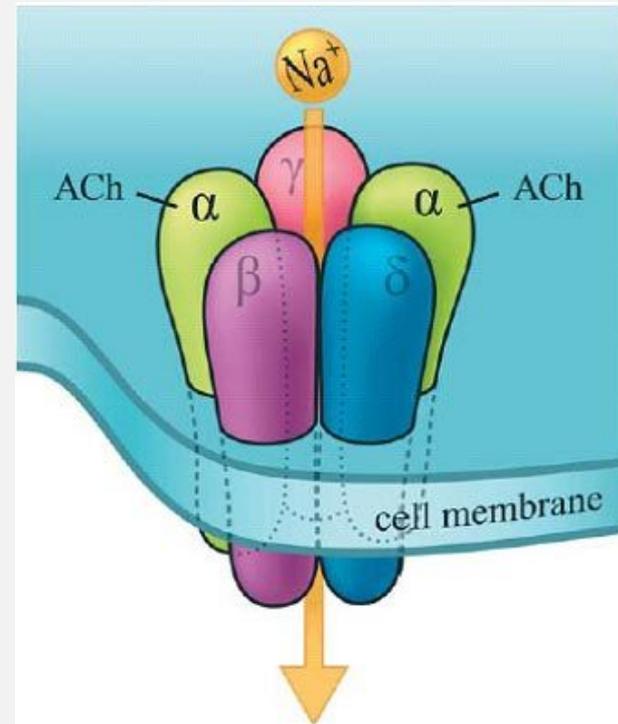
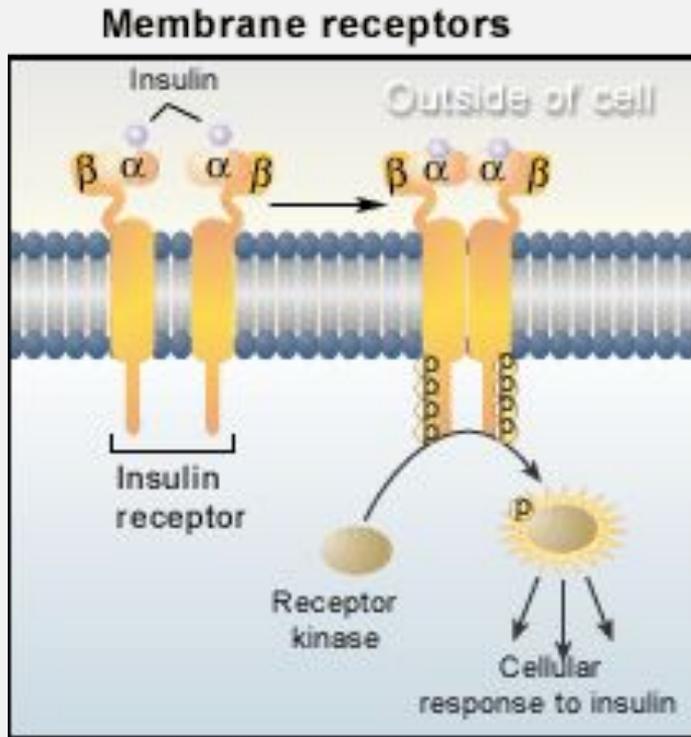
АГОНИСТ ПЕРЕВОДИТ РЕЦЕПТОР В АКТИВНОЕ СОСТОЯНИЕ, **АНТАГОНИСТ** – В НЕАКТИВНОЕ.

ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕЦЕПТОРОВ



НАСЫЩАЕМОСТЬ

ЧИСЛО МЕСТ СВЯЗЫВАНИЯ С ЛИГАНДОМ ДОЛЖНО БЫТЬ КОНЕЧНЫМ.



СРОДСТВО К ЛИГАНДУ

НАСЫЩЕНИЕ РЕЦЕПТОРА ПРОИСХОДИТ ПРИ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ ЛИГАНДА

АКТГ — 0-50 пг/мл

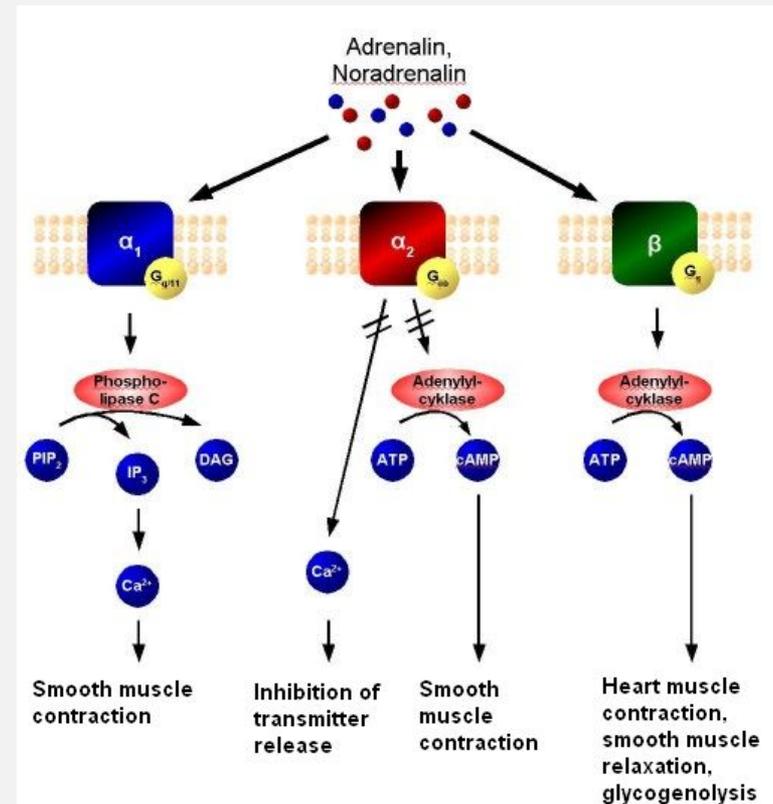
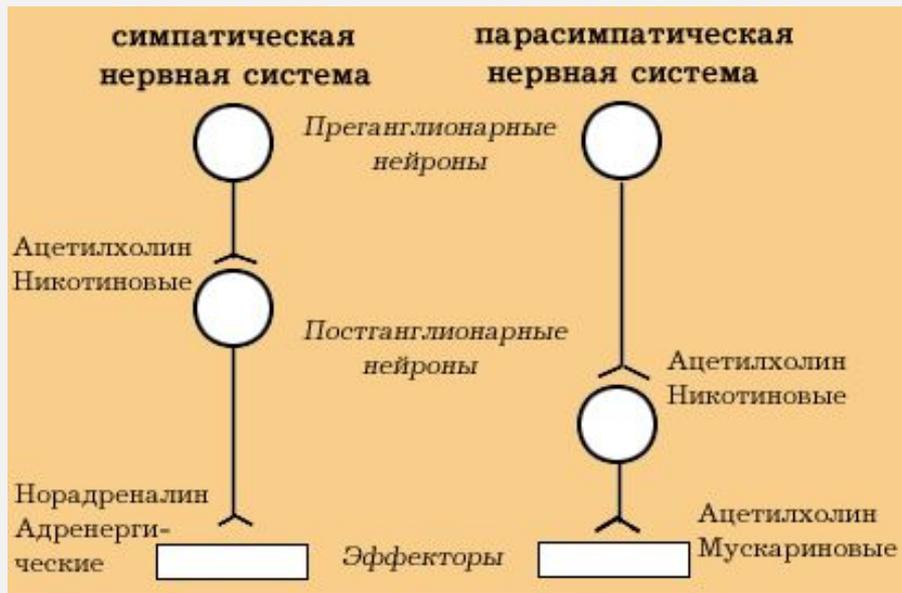
Тироксин общий (Т4) — 62-141 нмоль/л

Кальцитонин — 5,5-28 пмоль/л.

Данные приведены для плазмы крови

ТКАНЕВАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ

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



КЛАССИФИКАЦИЯ РЕЦЕПТТОРОВ

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

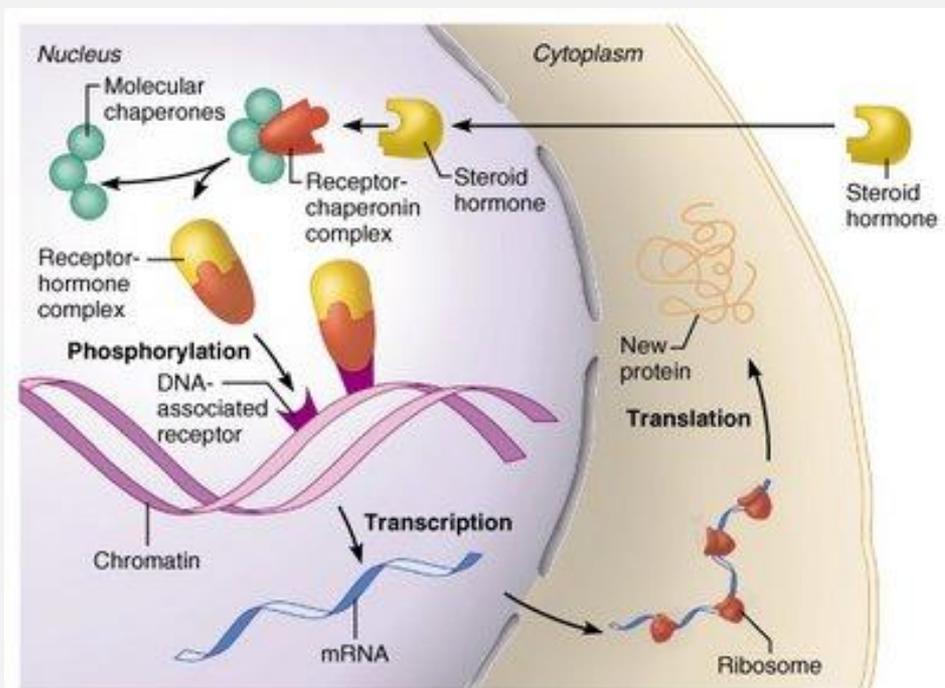
НАПРИМЕР

- Адренэргические
- Холинэргические
- Серотонинэргические

РЕЦЕПТОРЫ РАЗЛИЧАЮТ ПО ИХ ЛОКАЛИЗАЦИИ

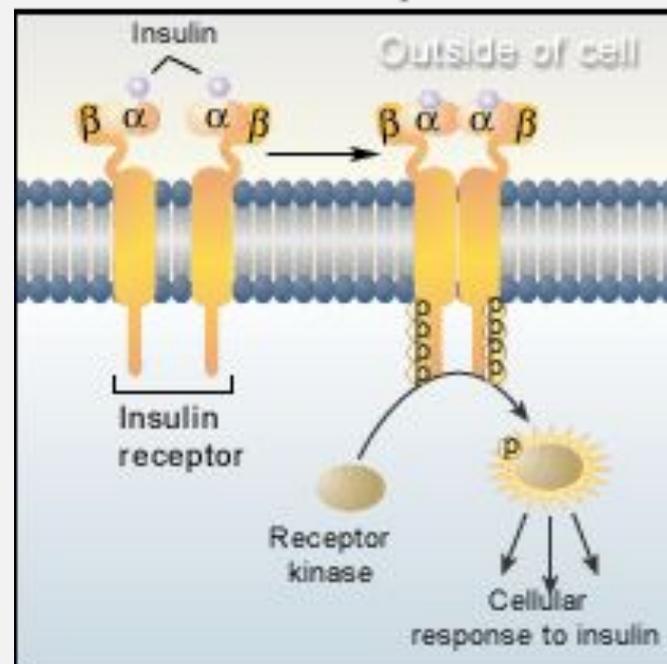
ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ

МЕМБРАННЫЕ

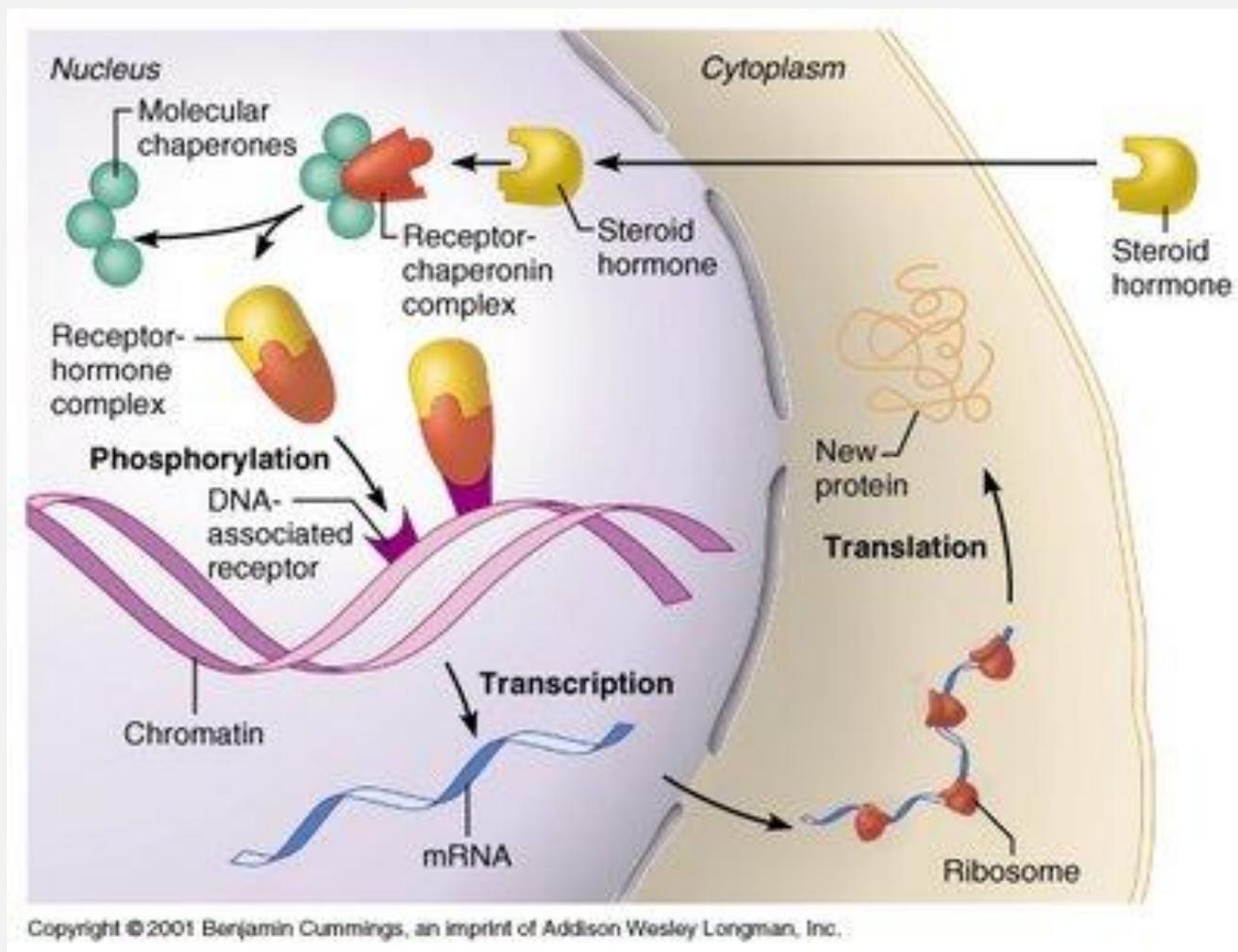


Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Membrane receptors



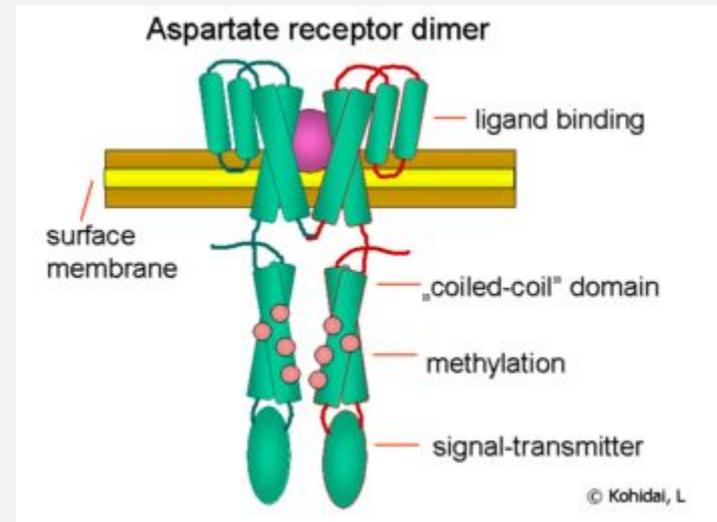
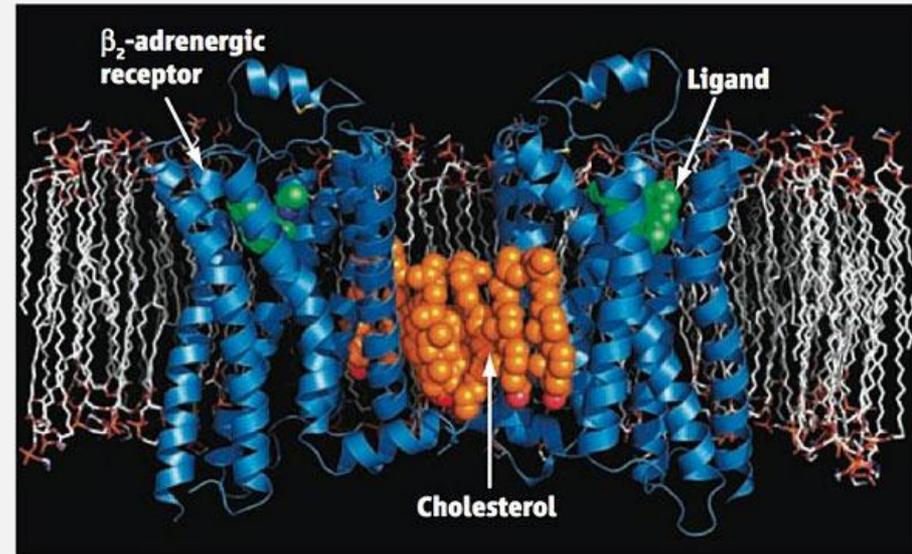
ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ГЛОБУЛЯРНЫМИ БЕЛКАМИ



**МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ
ЯВЛЯЮТСЯ ИНТЕГРАЛЬНЫМИ
БЕЛКАМИ**

ОБЩИЙ ПЛАН СТРОЕНИЯ:

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



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

РЕЦЕПТОРЫ-КАНАЛЫ

РЕЦЕПТОРЫ, СОПРЯЖЕННЫЕ С G-БЕЛКАМИ

РЕЦЕПТОРЫ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ

РЕЦЕПТОРЫ, НЕ ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ, НО СОПРЯЖЕННЫЕ С ТИРОЗИНКИНАЗОЙ

РЕЦЕПТОРЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ

