

**РЕЦЕПТОРЫ И
МЕХАНИЗМЫ ИХ
ДЕЙСТВИЯ**

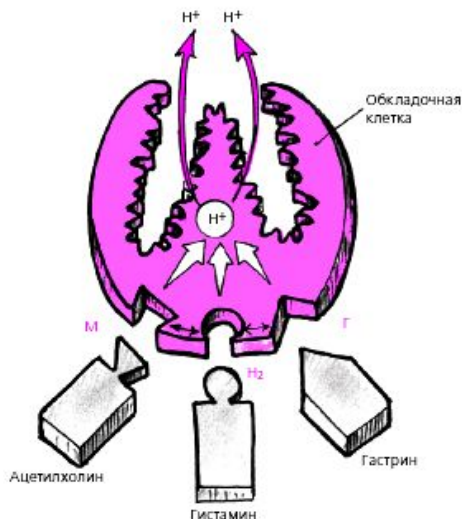
РЕЦЕПТОР – СПЕЦИФИЧЕСКИЙ БЕЛОК, КОТОРЫЙ СВЯЗЫВАЕТ СИГНАЛЬНОЕ ВЕЩЕСТВО, ЧТО ПРИВОДИТ В КОНЕЧНОМ ИТОГЕ К РАЗВИТИЮ КЛЕТОЧНОЙ РЕАКЦИИ.

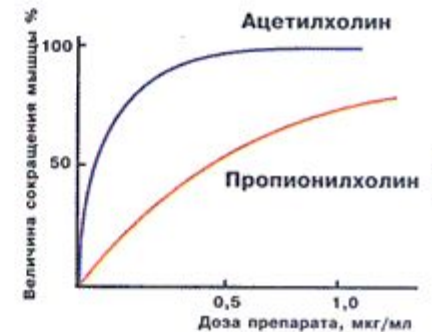
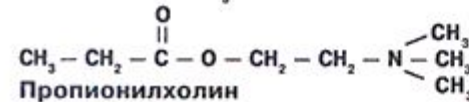
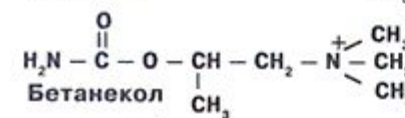
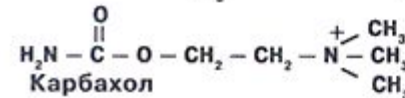
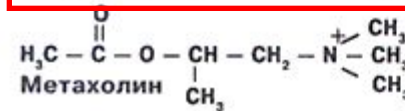
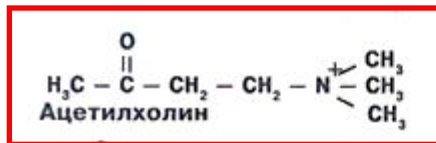
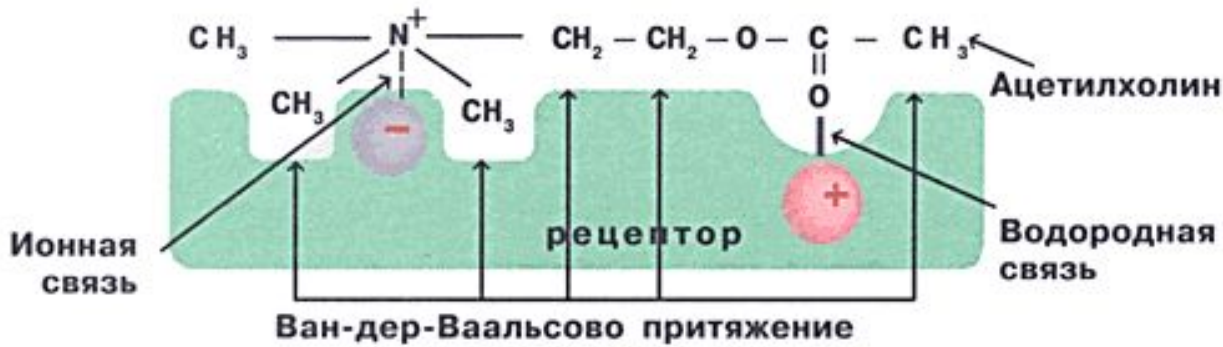
АГОНИСТ ПЕРЕВОДИТ РЕЦЕПТОР В АКТИВНОЕ СОСТОЯНИЕ, **АНТАГОНИСТ** – В НЕАКТИВНОЕ.

ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕЦЕПТОРОВ

СЕЛЕКТИВНОСТЬ

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





СРОДСТВО К ЛИГАНДУ

НАСЫЩЕНИЕ РЕЦЕПТОРА ПРОИСХОДИТ ПРИ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ ЛИГАНДА

АКТГ — 0-50 пг/мл

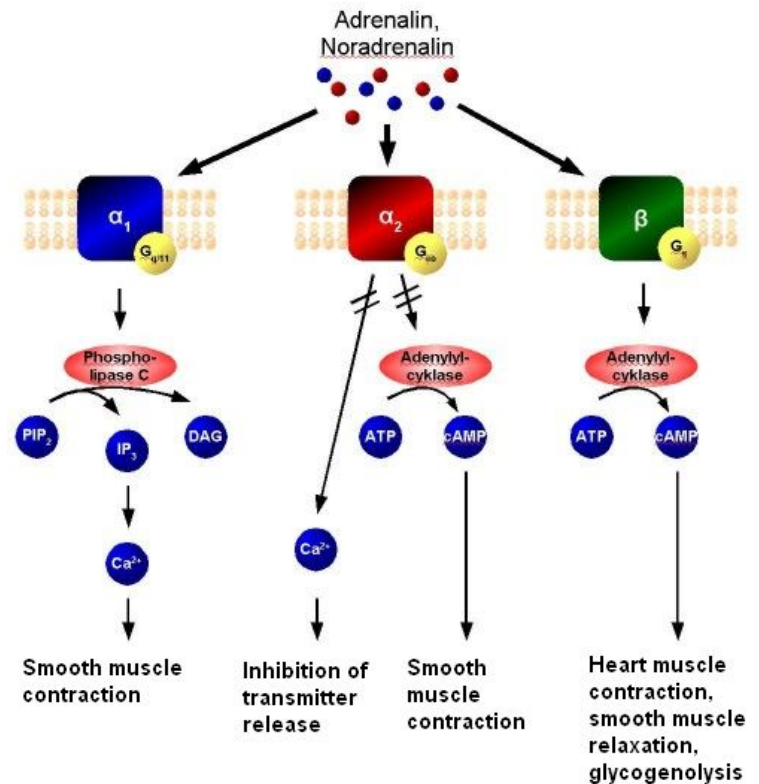
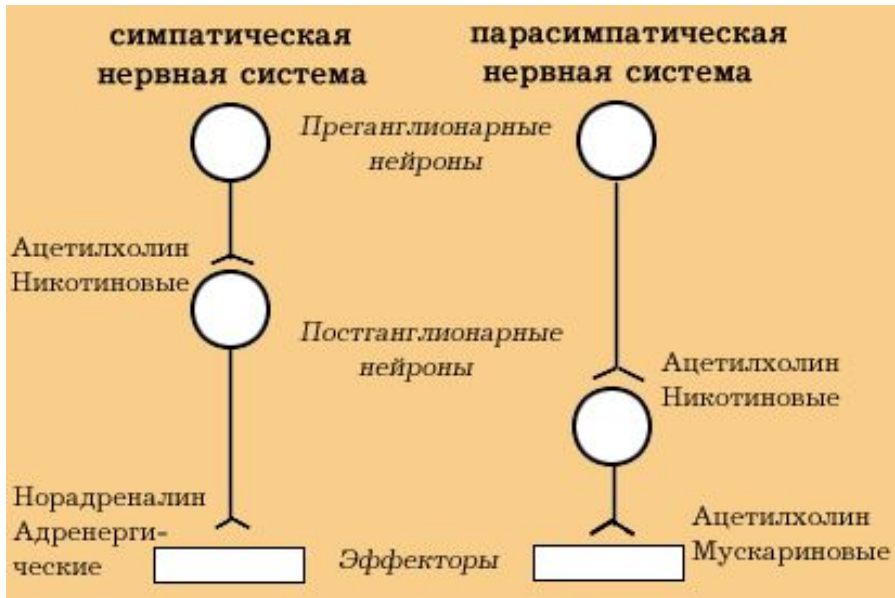
Тироксин общий (Т4) — 62-141 нмоль/л

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

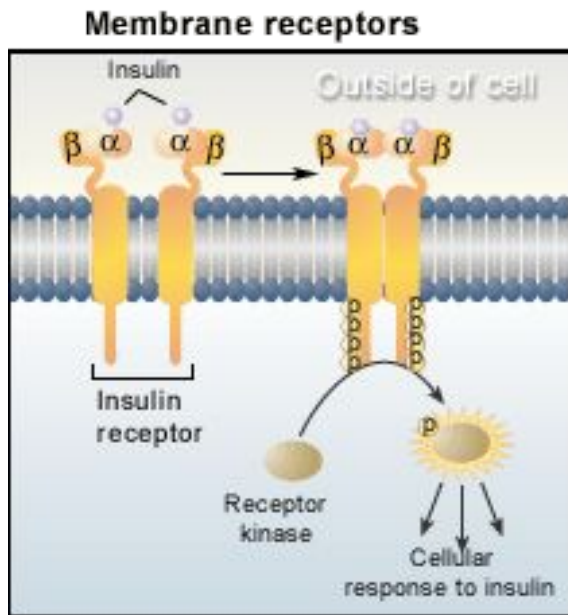
Классификация, основанная на видах **агонистов**, с которым взаимодействует рецептор (применяют, как правило, для мембранных рецепторов).

НАПРИМЕР

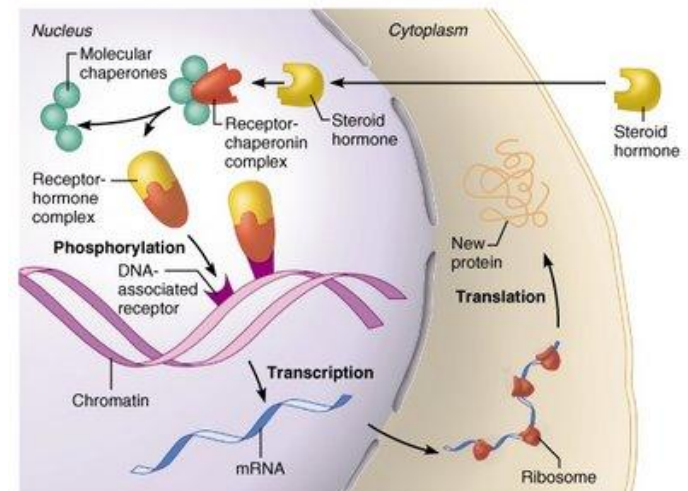
- Адренэргические
- Холинэргические
- Серотонинэргические

РЕЦЕПТОРЫ РАЗЛИЧАЮТ ПО ИХ ЛОКАЛИЗАЦИИ

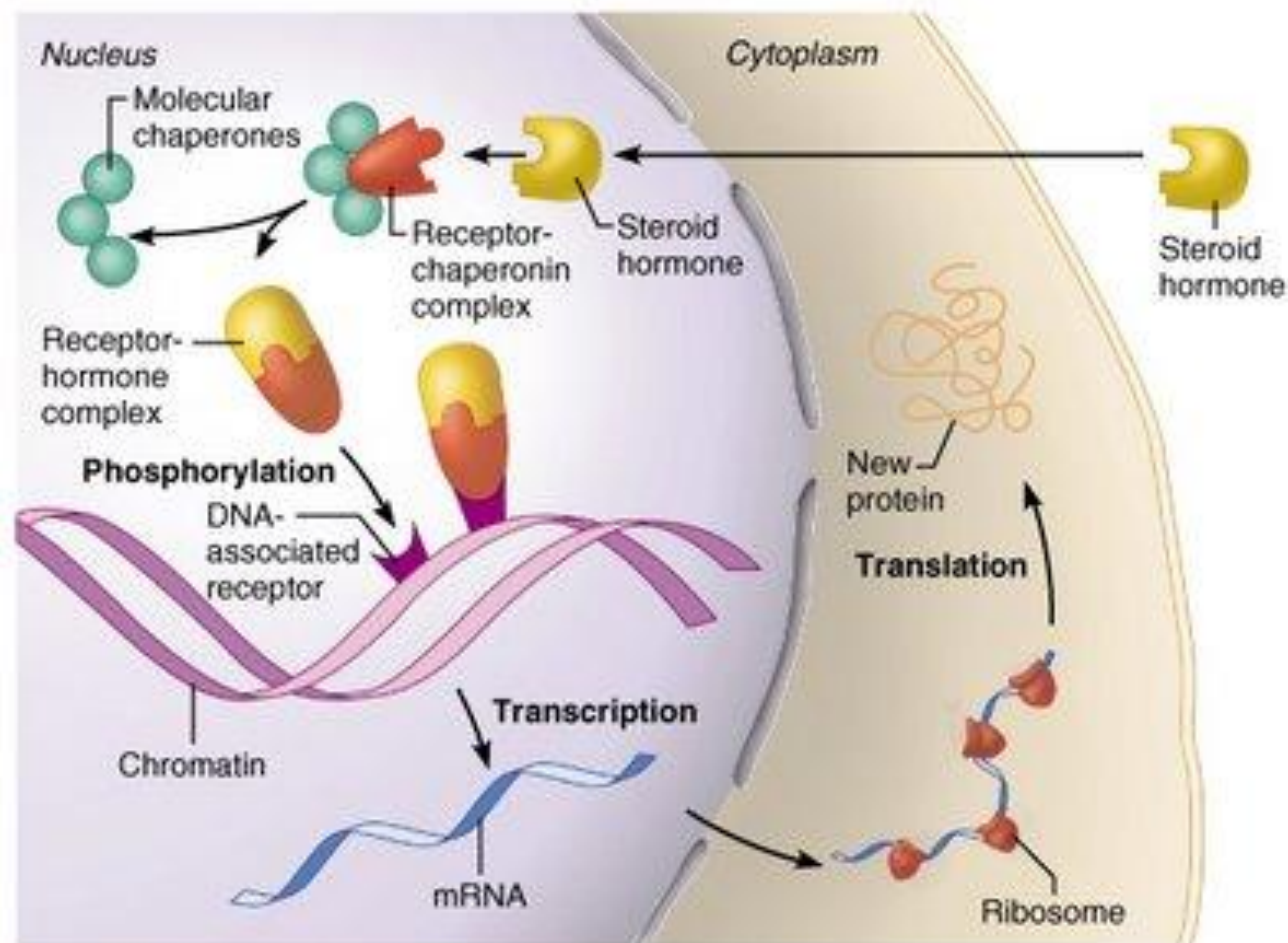
МЕМБРАННЫЕ



ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ



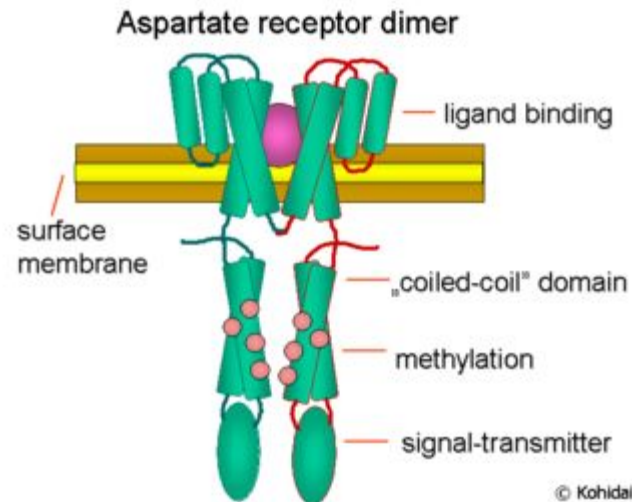
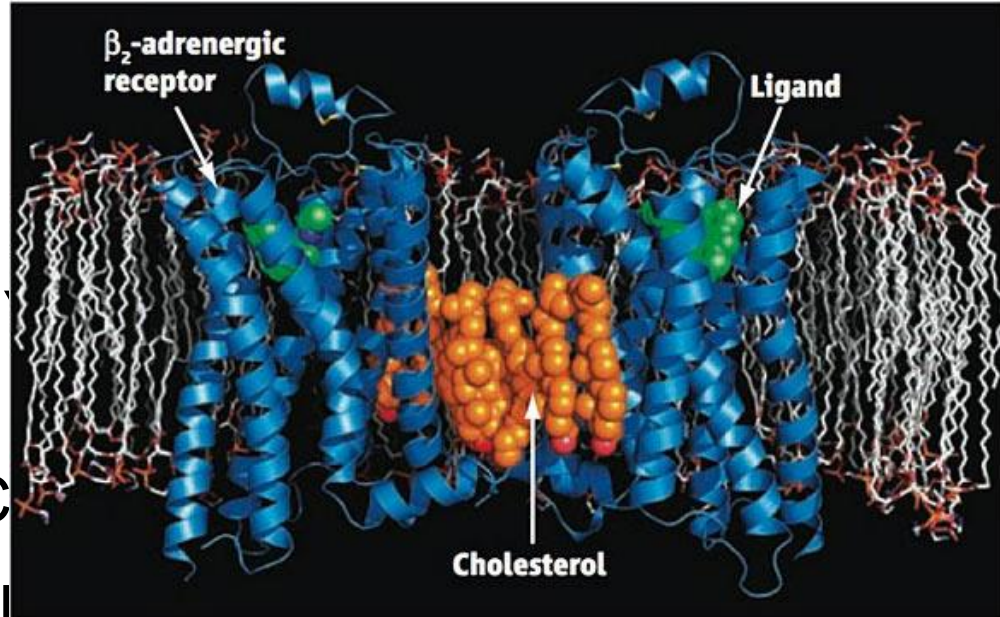
ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ГЛОБУЛЯРНЫМИ БЕЛКАМИ



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**

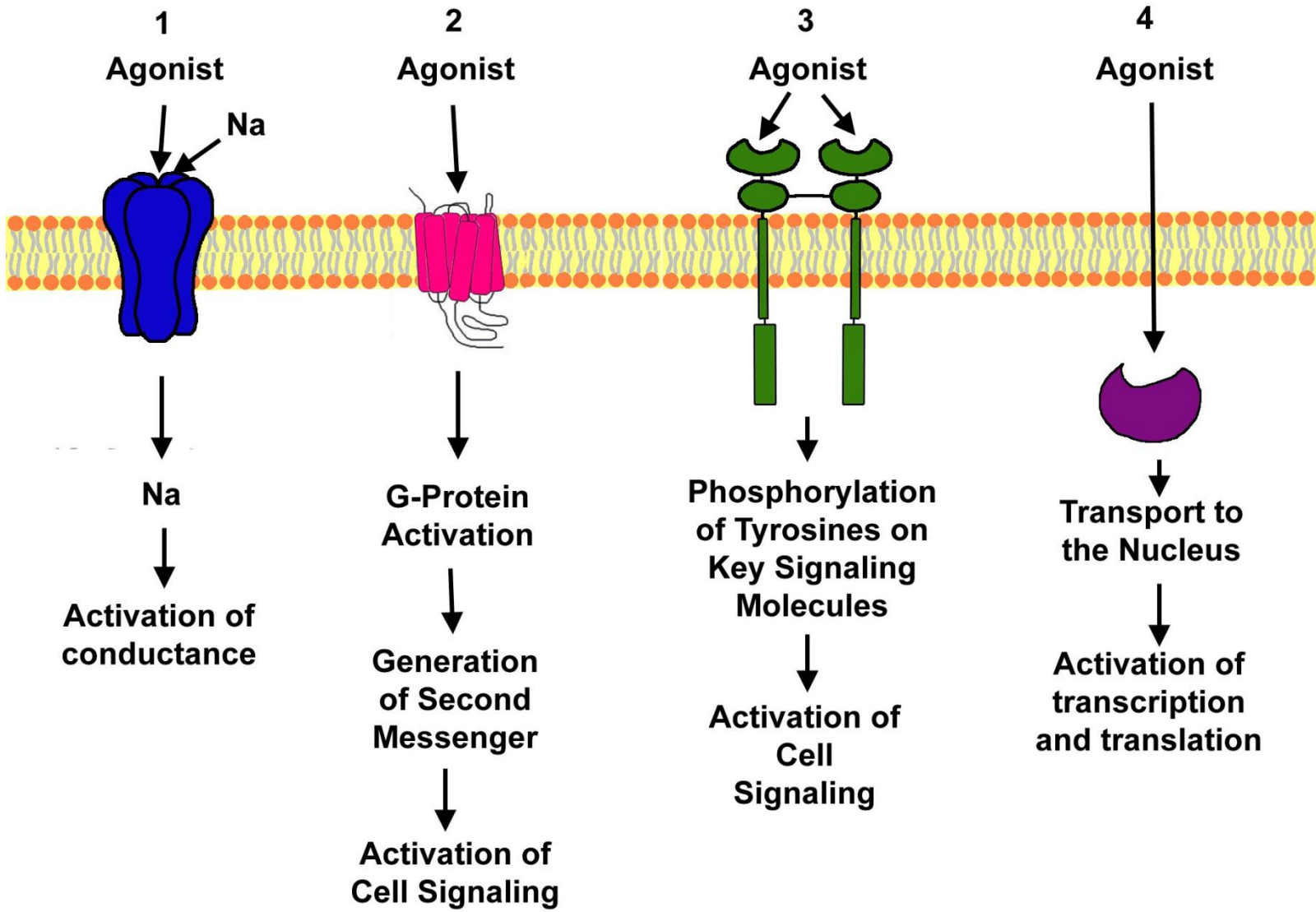
```
graph TD; A[Третий подход основан на МЕХАНИЗМЕ ПЕРЕДАЧИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО СИГНАЛА] --> B[РЕЦЕПТОРЫ-КАНАЛЫ]; A --> C[РЕЦЕПТОРЫ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ]; A --> D[РЕЦЕПТОРЫ, СОПРЯЖЕННЫЕ С G-БЕЛКАМИ]; A --> E[РЕЦЕПТОРЫ, НЕ ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ, НО СОПРЯЖЕННЫЕ С ТИРОЗИНКИНАЗОЙ];
```

РЕЦЕПТОРЫ-КАНАЛЫ

РЕЦЕПТОРЫ,
СОПРЯЖЕННЫЕ
С G-БЕЛКАМИ

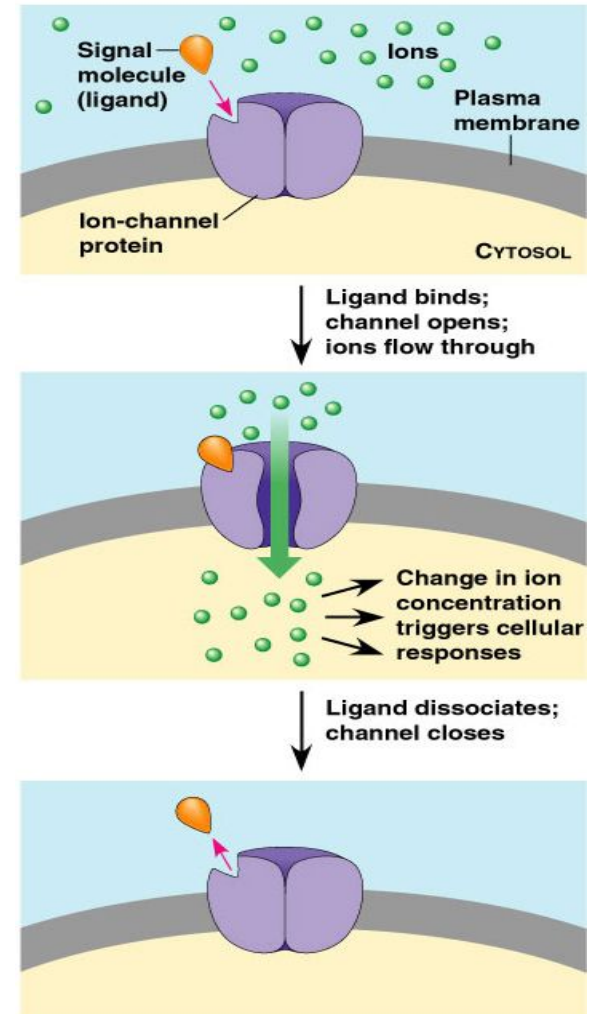
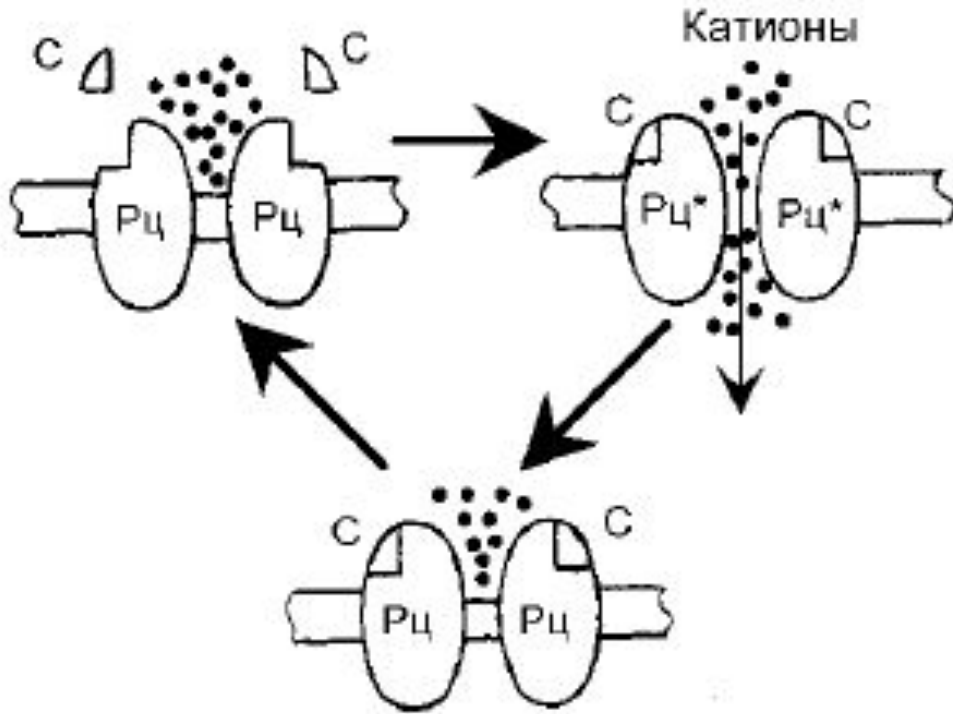
РЕЦЕПТОРЫ,
ПРОЯВЛЯЮЩИЕ
ФЕРМЕНТАТИВНУЮ
АКТИВНОСТЬ

РЕЦЕПТОРЫ, НЕ
ПРОЯВЛЯЮЩИЕ
ФЕРМЕНТАТИВНУЮ
АКТИВНОСТЬ, НО
СОПРЯЖЕННЫЕ С
ТИРОЗИНКИНАЗОЙ

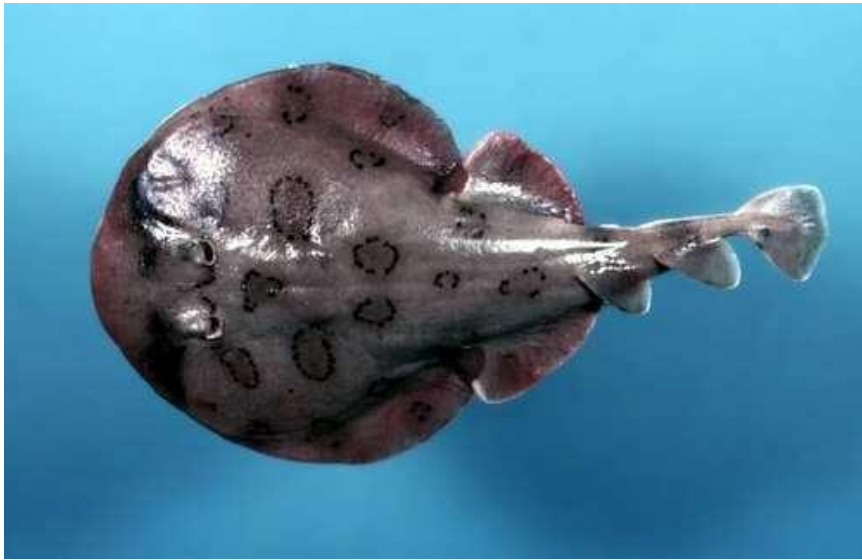


РЕЦЕПТОРЫ-КАНАЛЫ

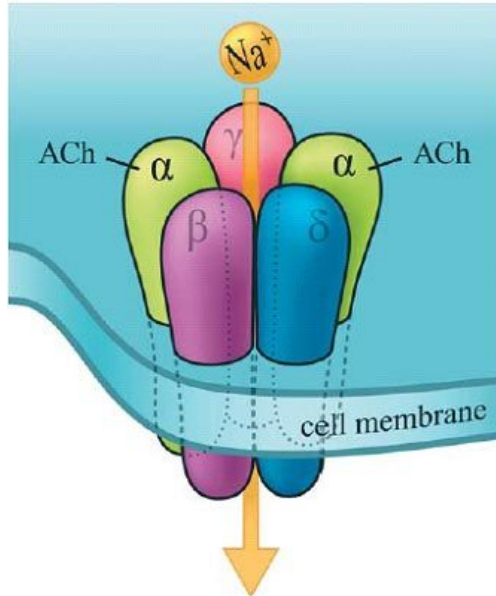
МЕХАНИЗМ РАБОТЫ РЕЦЕПТОРА-КАНАЛА

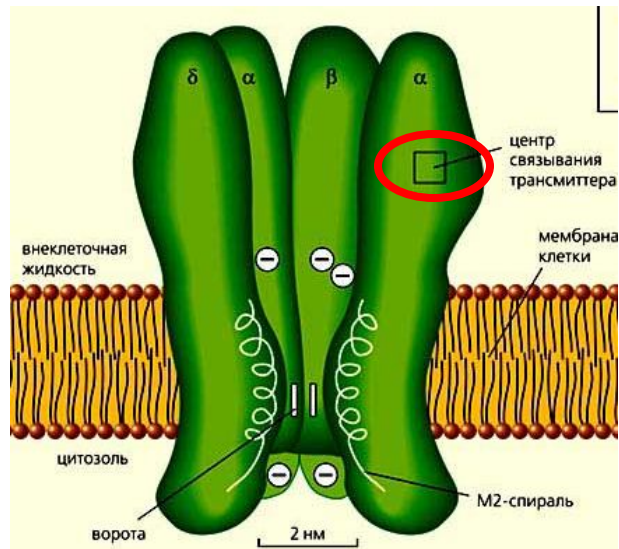


СВЯЗЫВАНИЕ С ЛИГАНДОМ ПРИВОДИТ К КОНФОРМАЦИОННЫМ ПЕРЕСТРОЙКАМ РЕЦЕПТОРА, ЧТО ВЫЗЫВАЕТ ОТКРЫВАНИЕ ИОННОГО КАНАЛА



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



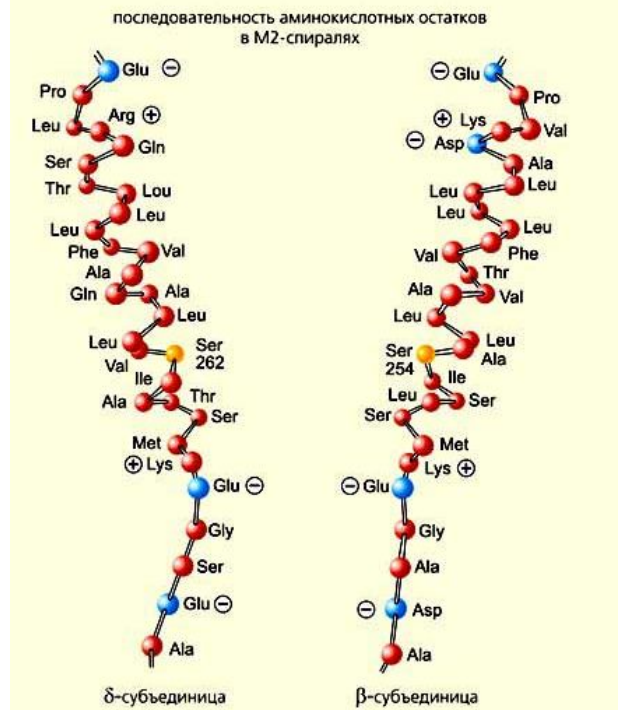


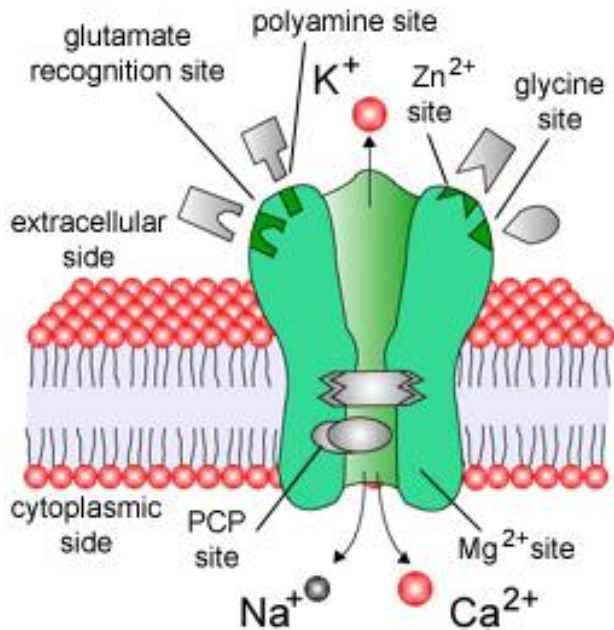
СОСТОИТ ИЗ 5
СУБЪЕДИНИЦ (2α, β,
γ, δ)

ИМЕЕТ **2 участка**
ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ
АЦЕТИЛХОЛИНА

ПРОНИЦАЕМ ДЛЯ
ИОНОВ НАТРИЯ,
КАЛИЯ, КАЛЬЦИЯ

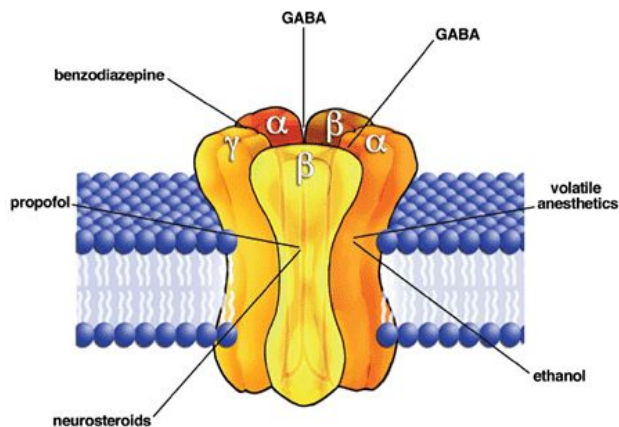
БЛОКАТОР -
αБУНГАРОТОКСИН





ДРУГИЕ ПРИМЕРЫ:

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



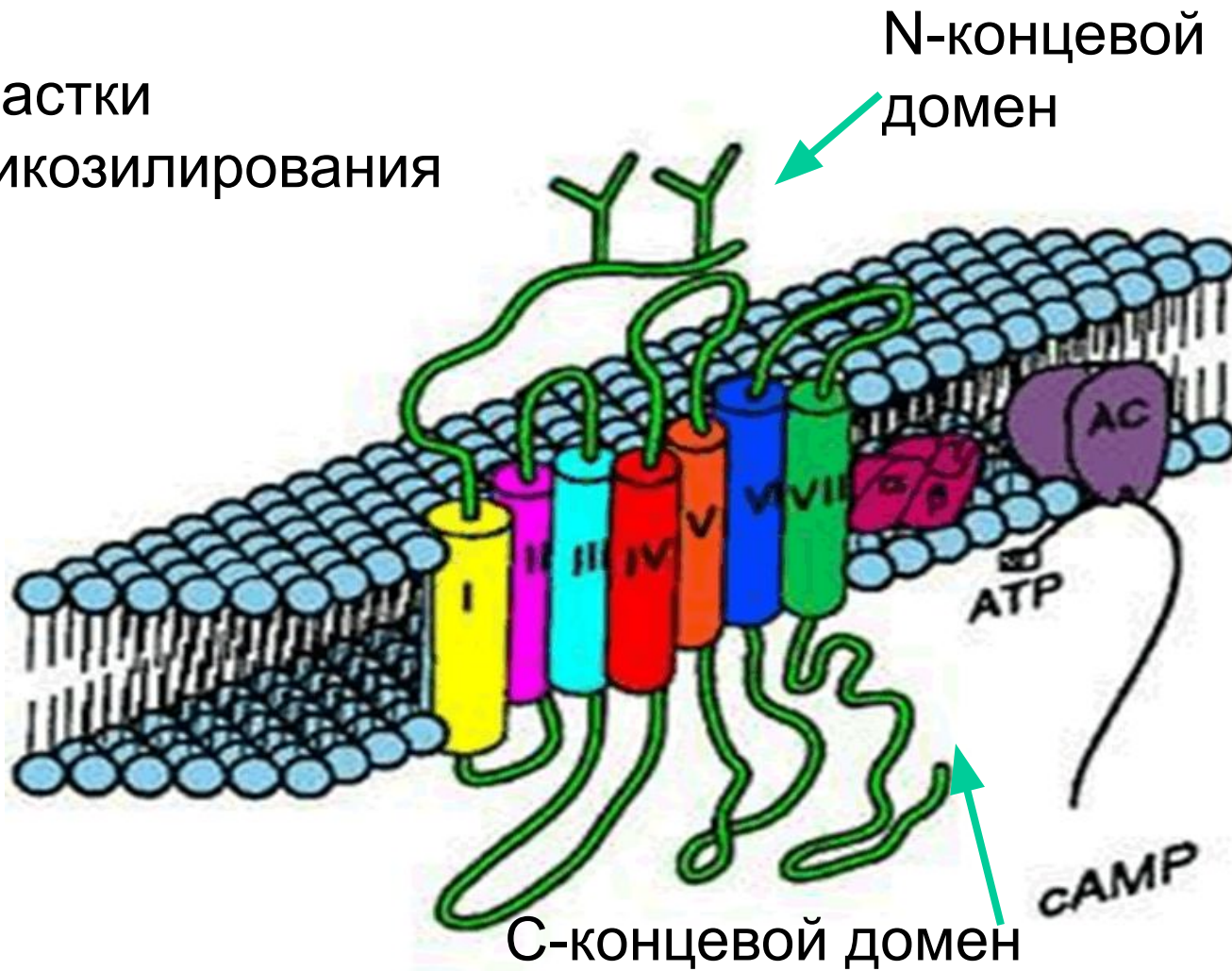
1,2 проницаемы для катионов

3,4 проницаемы для ионов хлора

РЕЦЕПТОРЫ, СОПРЯЖЕННЫЕ С G- БЕЛКАМИ

СТРУКТУРА РЕЦЕПТОРОВ, СОПРЯЖЕННЫХ С G-БЕЛКОМ

Участки
гликозилирования



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

АДРЕНАЛИН, НОРАДРЕНАЛИН

АЦЕТИЛХОЛИН

СЕРОТОНИН

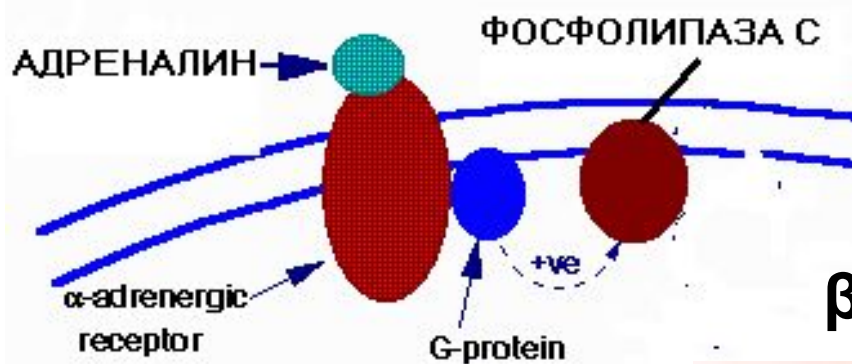
ГИСТАМИН

ОПИОИДЫ, КАННАБИНОИДЫ

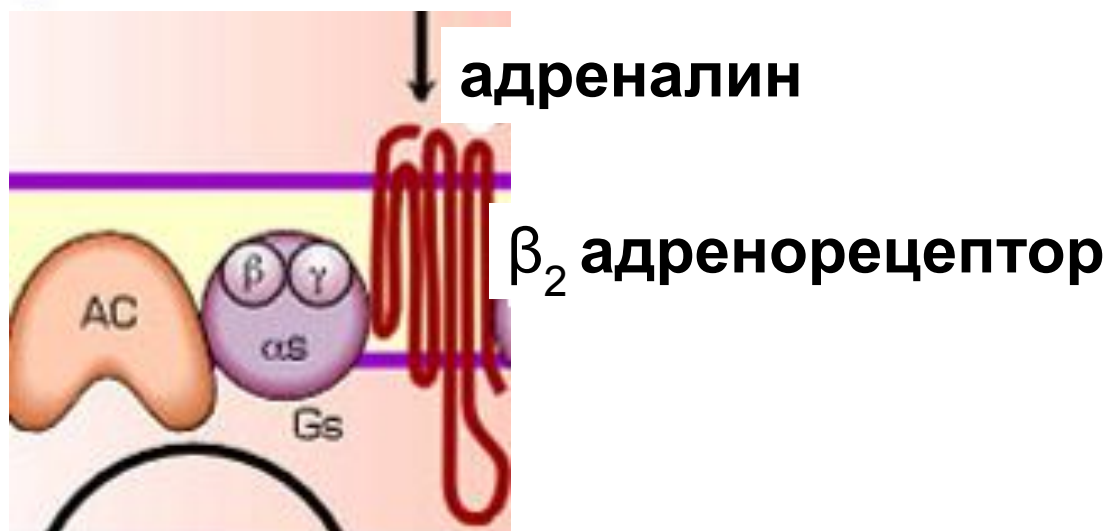
ГОРМОНЫ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ (АКТГ,
ВАЗОПРЕССИН, АНГИОТЕНЗИН)

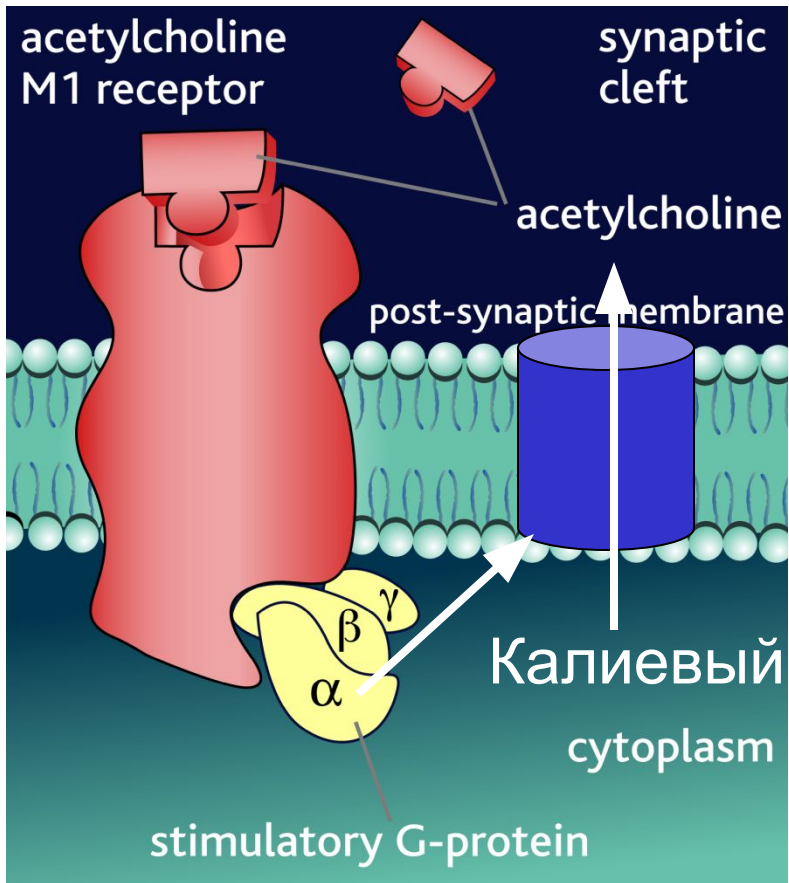
ПРИМЕРЫ РЕЦЕПТОРОВ, СОПРЯЖЕННЫХ С G-БЕЛКОМ

α АДРЕНОРЕЦЕПТОР

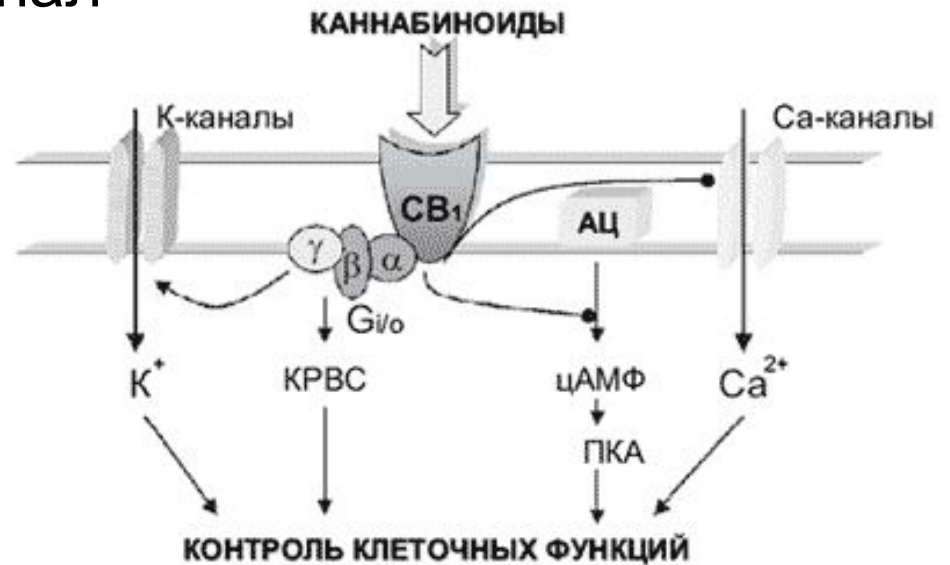


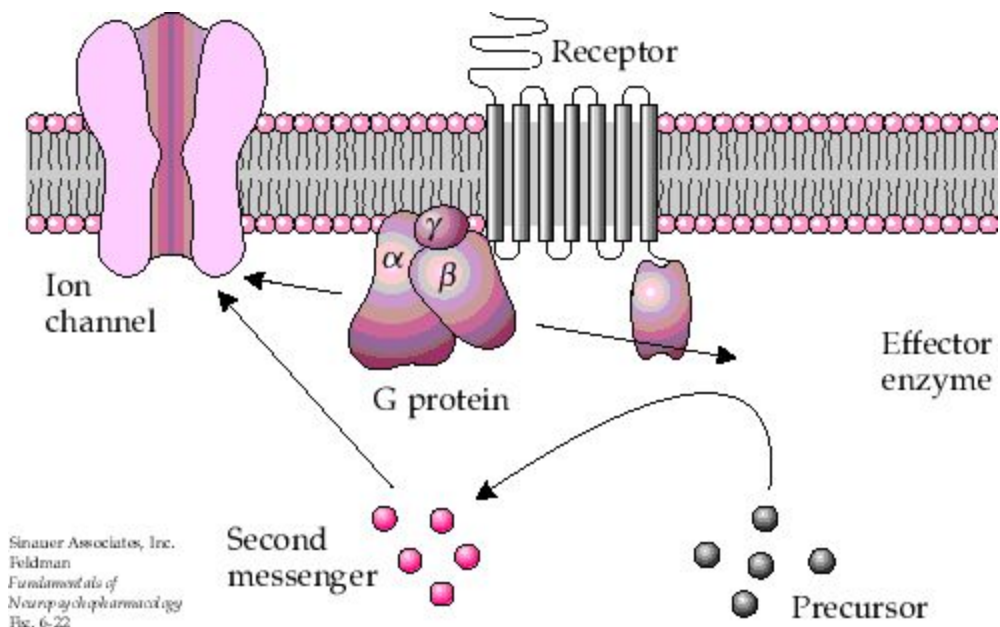
β_2 АДРЕНОРЕЦЕПТОР





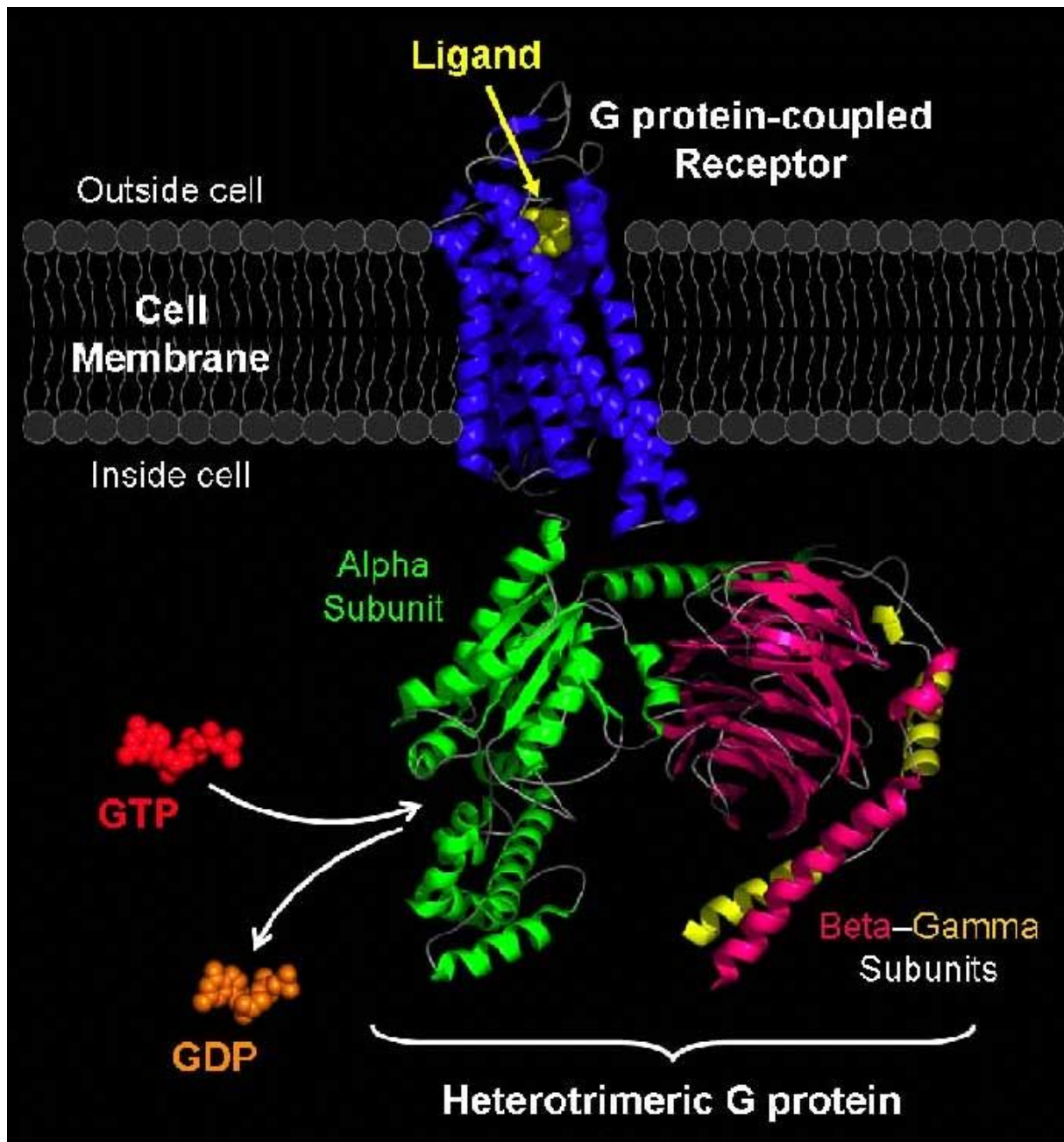
Калиевый канал





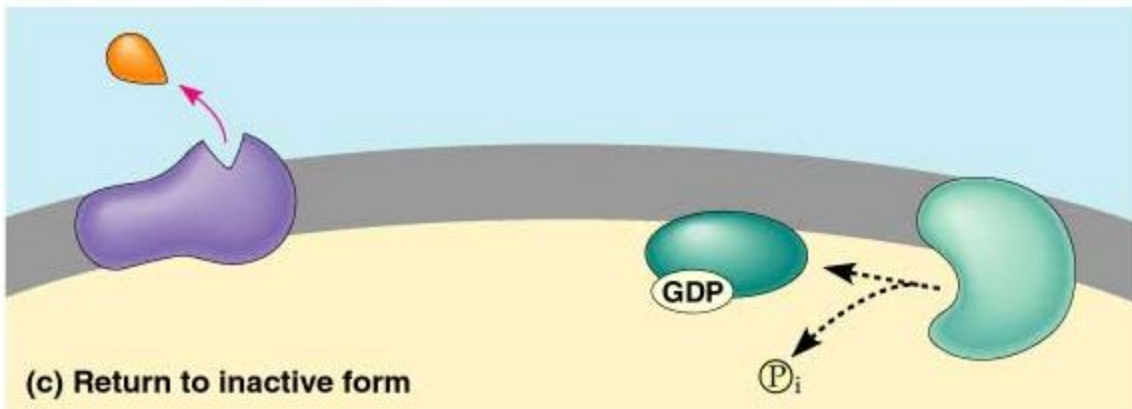
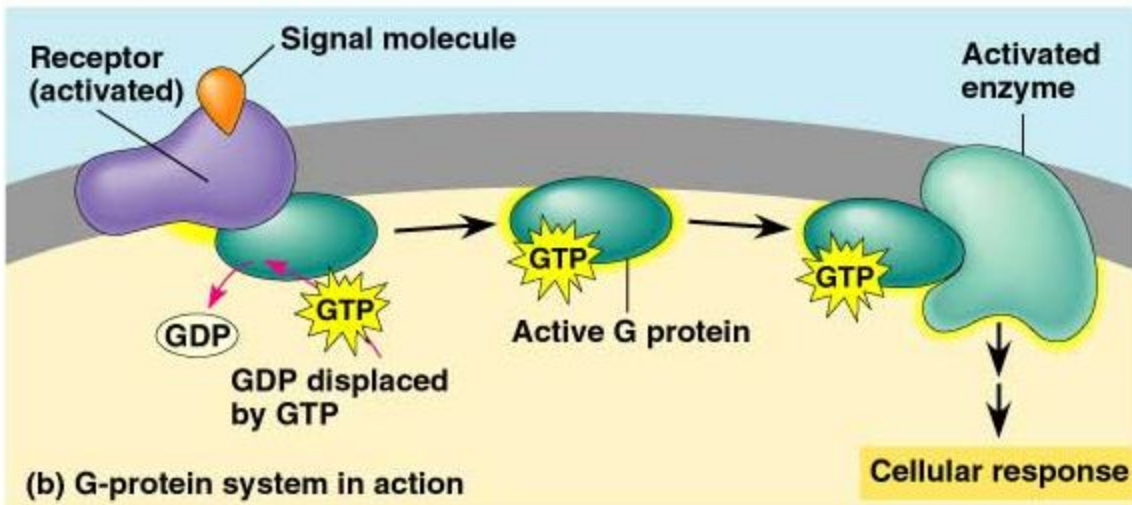
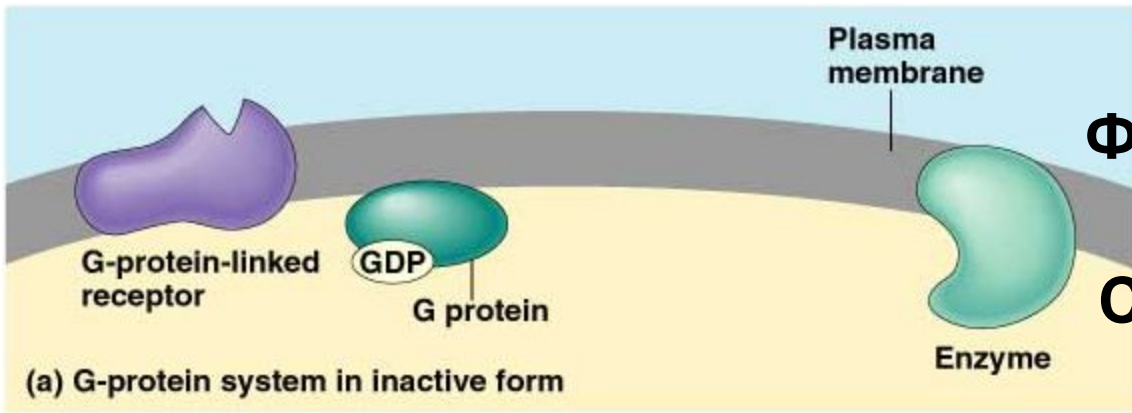
Sinauer Associates, Inc.
 Feldman
*Fundamentals of
 Neuropsychopharmacology*
 Fig. 6-22

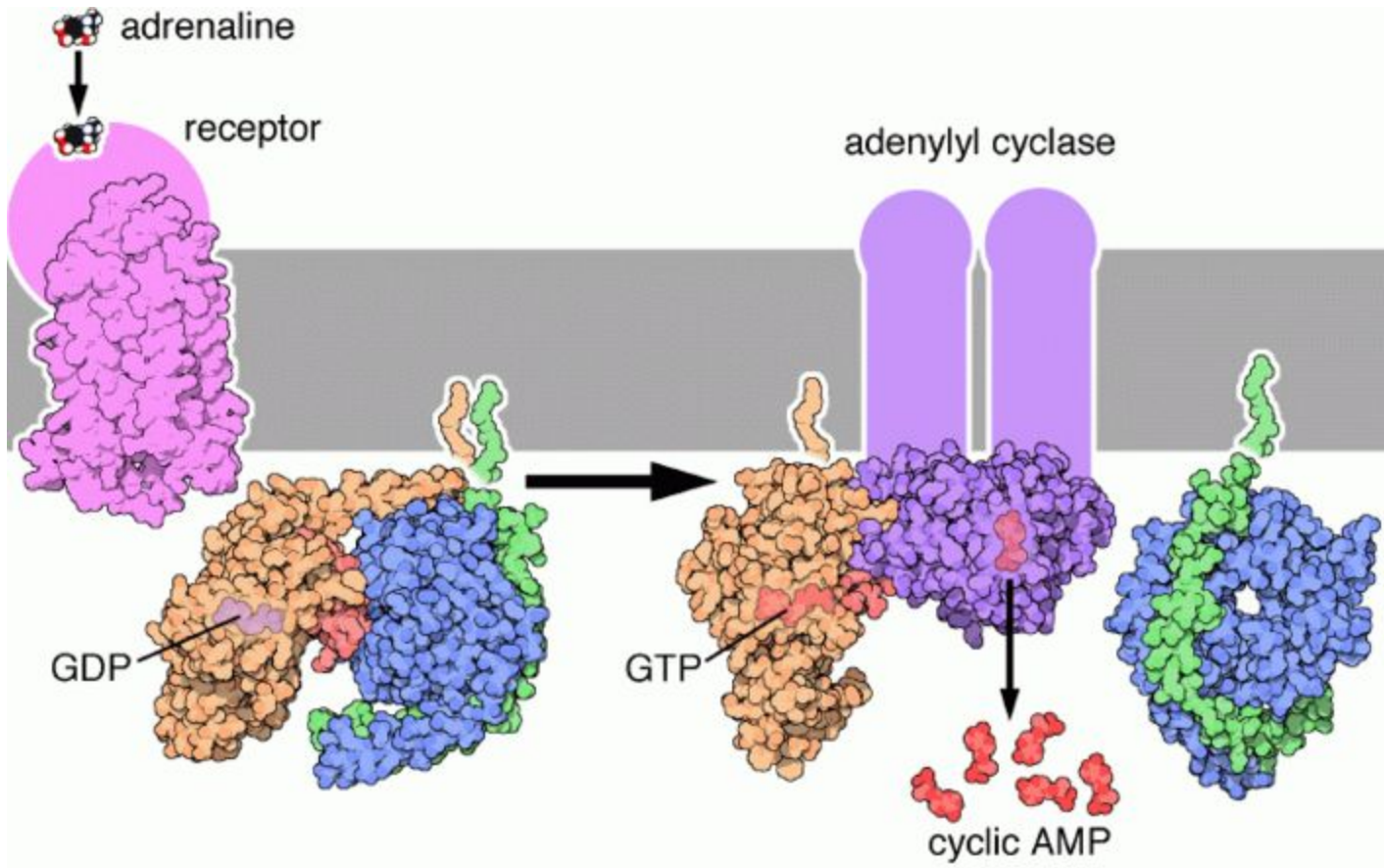
Кроме ферментов,
 G-белки могут
 взаимодействовать
 с ион-
 транспортными
 системами,
 например,
 каналами,
 ионообменниками.



СТРУКТУРА G-БЕЛКА

МЕХАНИЗМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕЦЕПТОРОВ, СОПРЯЖЕННЫХ С G- БЕЛКОМ





ВИДЫ G-БЕЛКОВ

ИДЕНТИФИЦИРОВАНО ОКОЛО 20 ВИДОВ G-БЕЛКОВ

G_s и G_i БЕЛКИ ДЕЙСТВУЮТ НА АДЕНИЛАТЦИКЛАЗУ

G_o ИНГИБИРУЕТ Ca -КАНАЛЫ В НЕЙРОНАХ

G_q АКТИВИРУЕТ ФОСФОЛИПАЗУ C

G_k ОТКРЫВАЕТ КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ В СЕРДЕЧНЫХ И ДРУГИХ КЛЕТКАХ

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

G-белки, отмеченные цветом, выделены и очищены

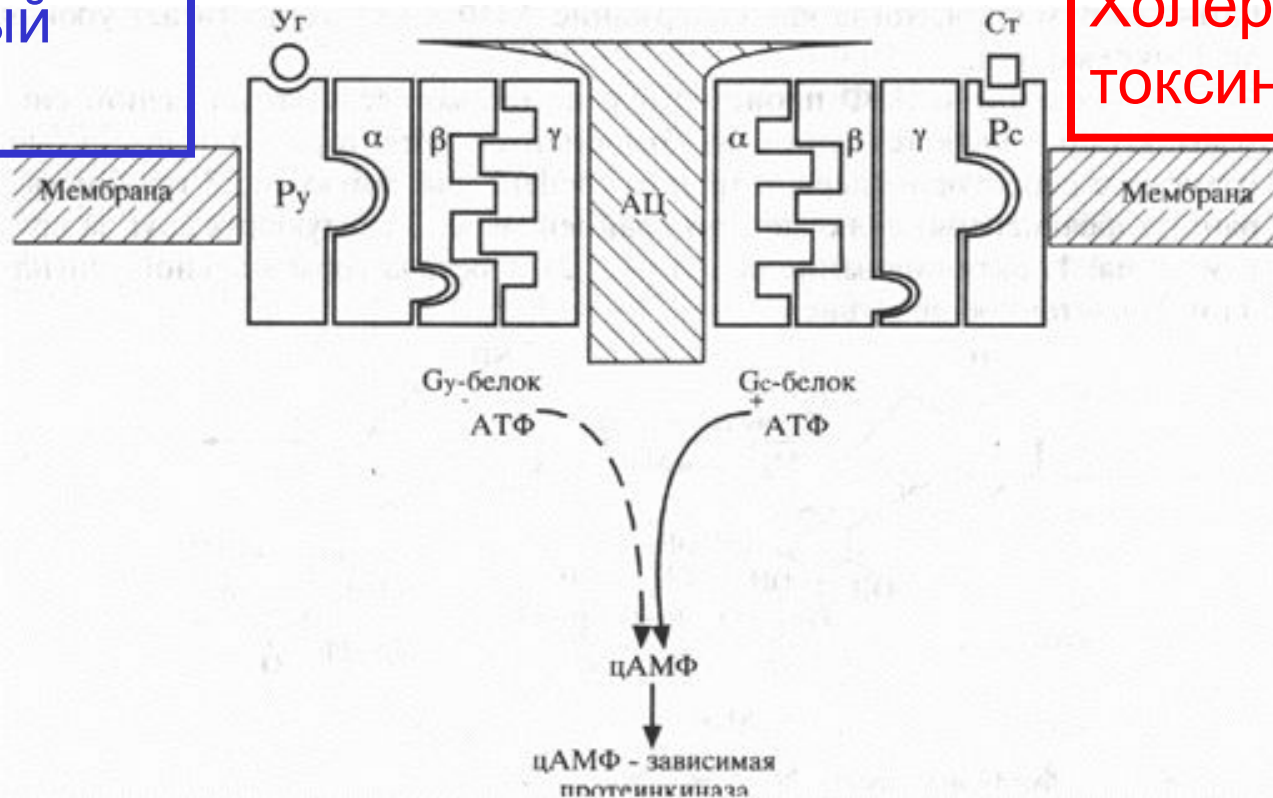
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ТОКСИНОВ ПОЗВОЛИЛО ОБНАРУЖИТЬ ДВА ВИДА G-БЕЛКОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЕ

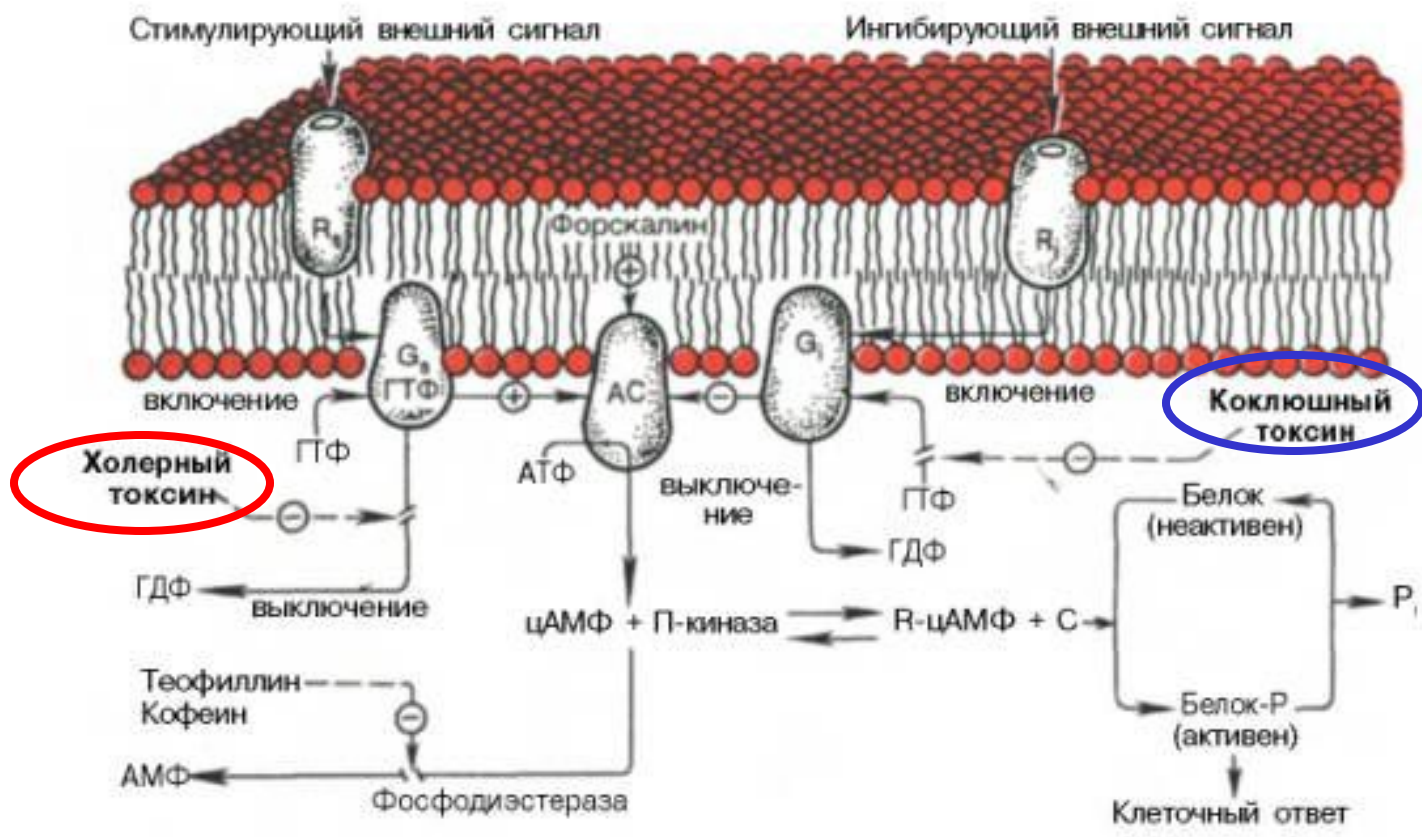
ингибирующий

стимулирующий

Коклюшный
ТОКСИН

Холерный
ТОКСИН



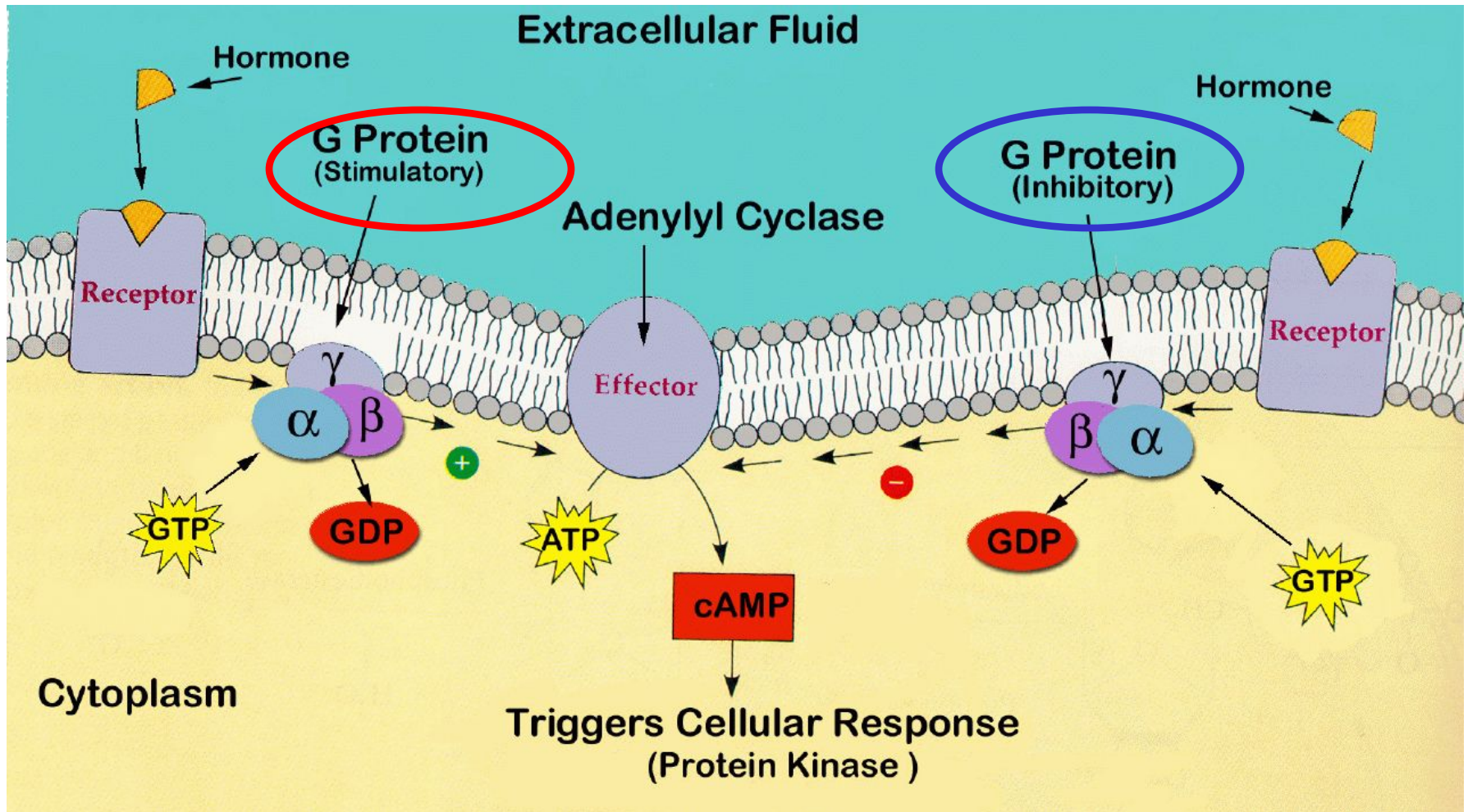


Холерный токсин, также как и **коклюшный**, содержит фермент АДФ-рибозилазу.

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

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

ВИДЫ G-БЕЛКОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЕ



РЕЦЕПТОРЫ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ

□ РЕЦЕПТОРНЫЕ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

**□ МЕМБРАННО СВЯЗАННАЯ
ГУАНИЛАТЦИКЛАЗА**

РЕЦЕПТОРНЫЕ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

Агонисты:

□ факторы роста

□ инсулин

Факторы роста

Семейство тромбоцитарных факторов роста (PDGF)

PDGF A

PDGF B

VEGF

PLGF

CSF-1

SCF (стабильный фактор)

Семейство факторов роста фибробластов (FGF)

α FGF

β FGF

int 2

K-FGF

FGF-5

GFG-6

KGF

FGF-8

FGF-9

Семейство инсулинов

Инсулин

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)

Инсулиноподобный фактор роста-2 (IGF-2)

Семейство эпидермальных факторов роста (EGF)

Фактор роста опухолей α

Семейство факторов роста нервов (NGF)

NGF

BDNF

NT-3, 4, 5

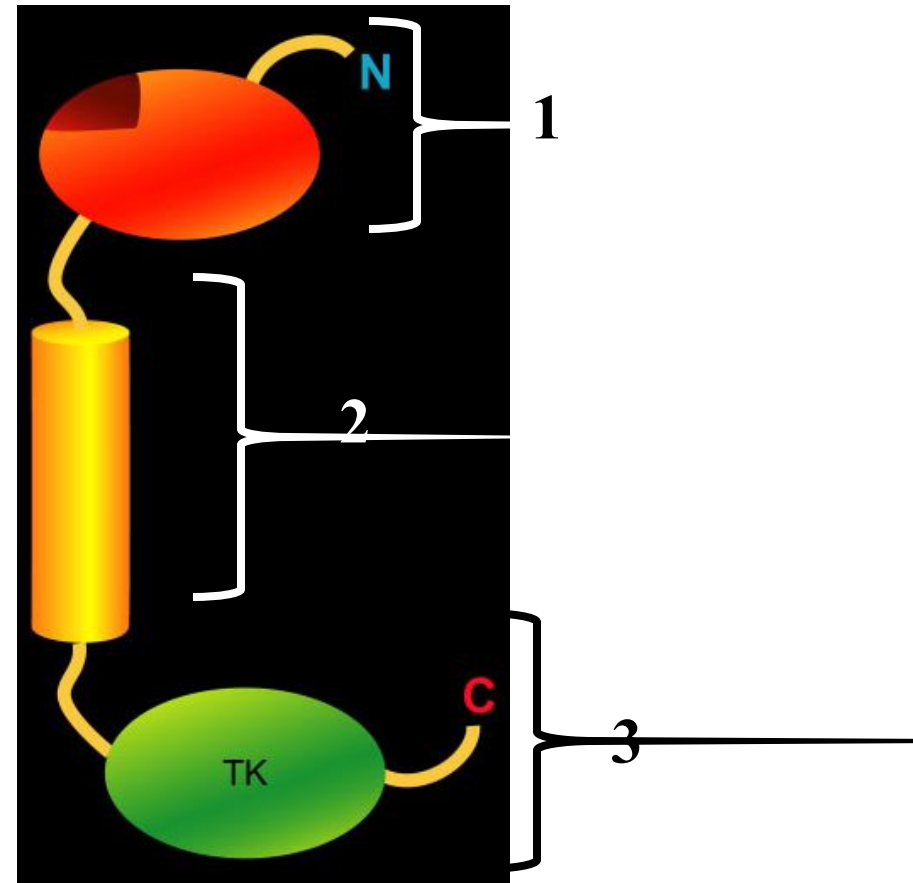
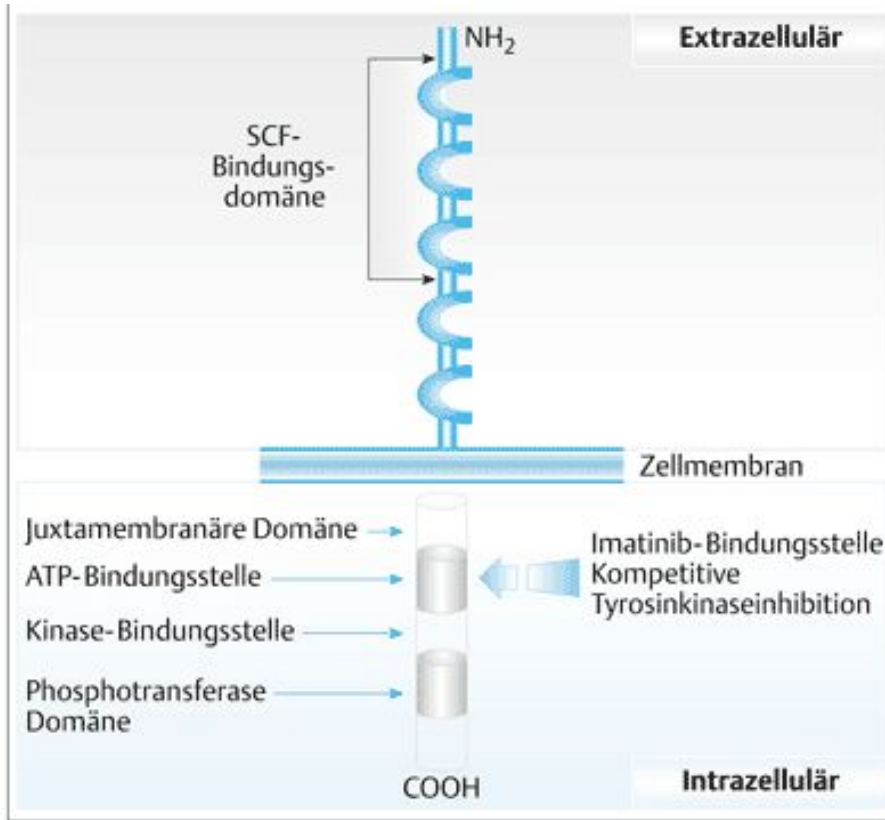
Семейство факторов роста гепатоцитов (HGF)

Факторы роста (GF) или митогены

стимулируют рост
клетки и ее
прохождение через
МИТОЗ.

GF - полипептиды,
состоящие из 50-100
аминокислот.

РЕЦЕПТОРНАЯ ТИРОЗИНКИНАЗА



1 – внеклеточный N-концевой участок, связывающий агонисты;

2 – трансмембранный участок;

3 – внутриклеточный тирозинкиназный домен

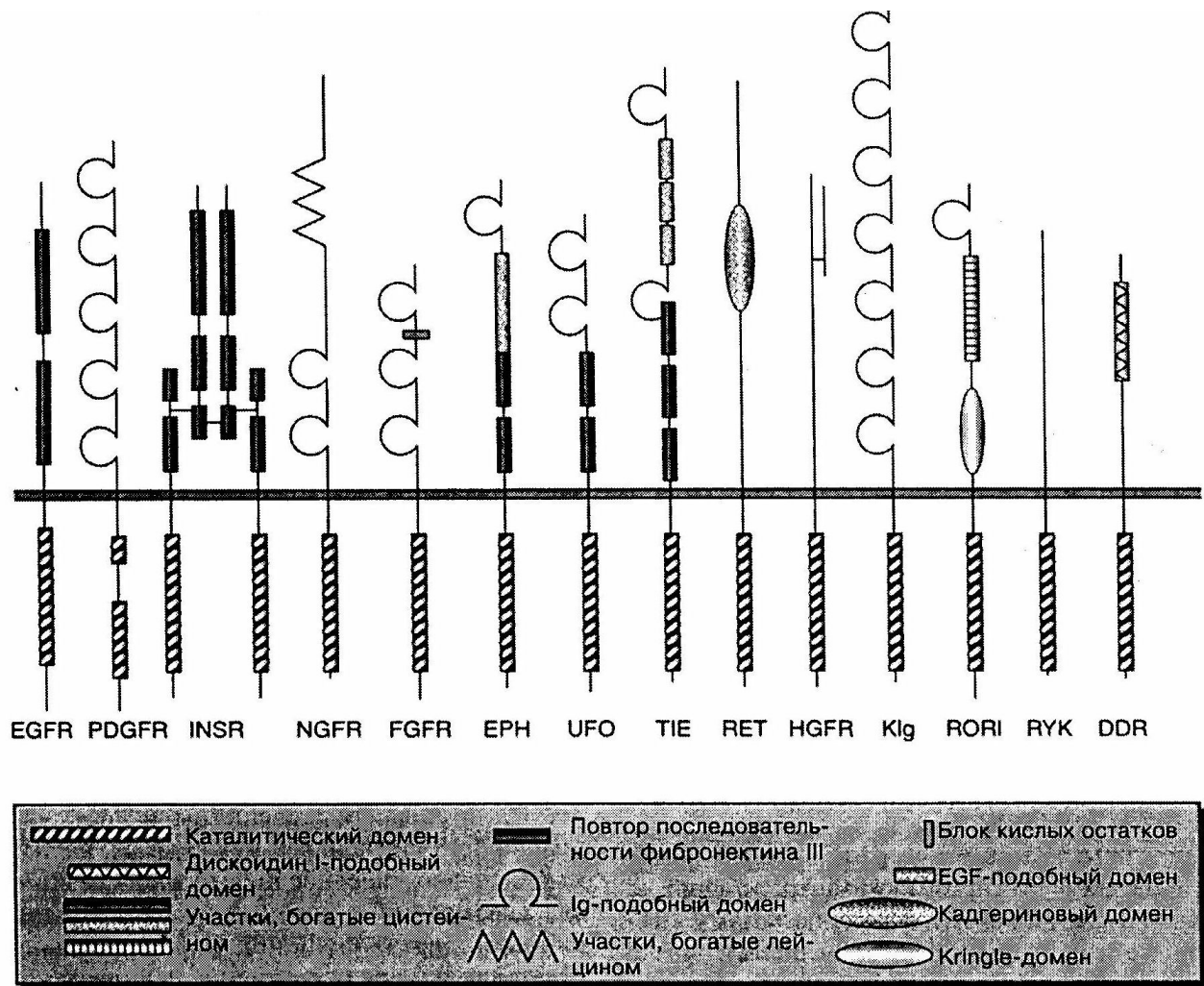
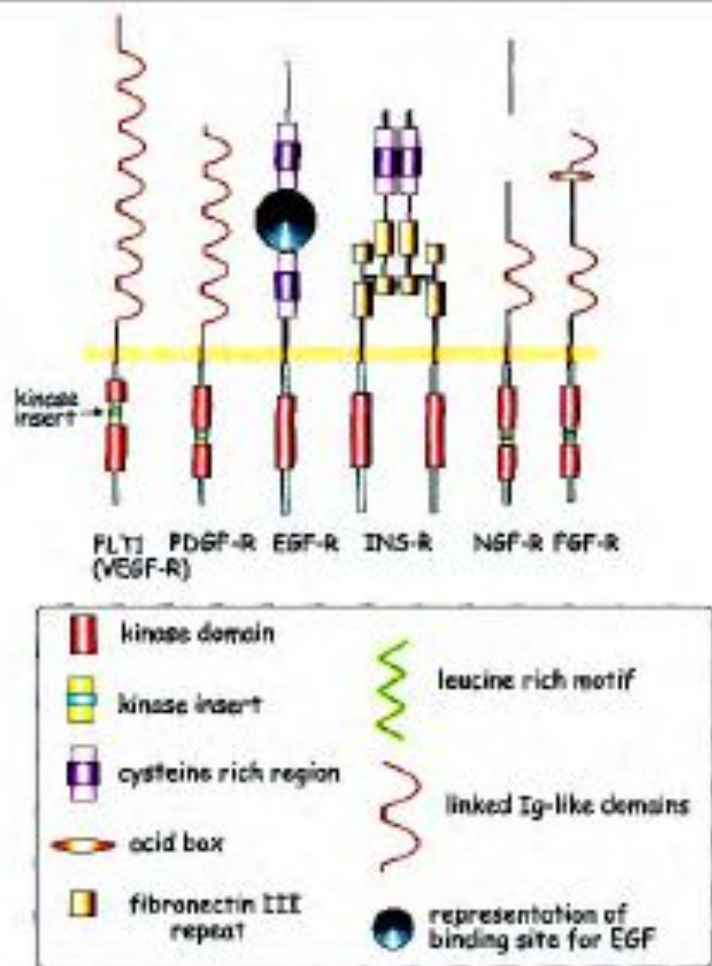


Рис. 10-1. Примеры различных рецепторных тирозинкиназ (RPTK). Все рецепторы этого типа содержат цитоплазматический киназный домен. Во внеклеточных доменах имеются аминокислотные последовательности, найденные также в перцепторных белках. Функция этих участков неизвестна. (Воспроизведено с изменениями с разрешения авторов из Geer P. et al: Receptor protein tyrosine kinases and their signal transduction pathways. *Annu Rev Cell Biol* 1994; 10:254.)

КЛАССИФИКАЦИЯ ТИРОЗИНКИНАЗНЫХ РЕЦЕПТОРОВ



I.Группа рецепторов с участками, богатыми цистеином

.Семейство рецепторов эпидермального фактора роста (EGF)

. Семейство рецепторов инсулина и инсулиноподобного фактора роста

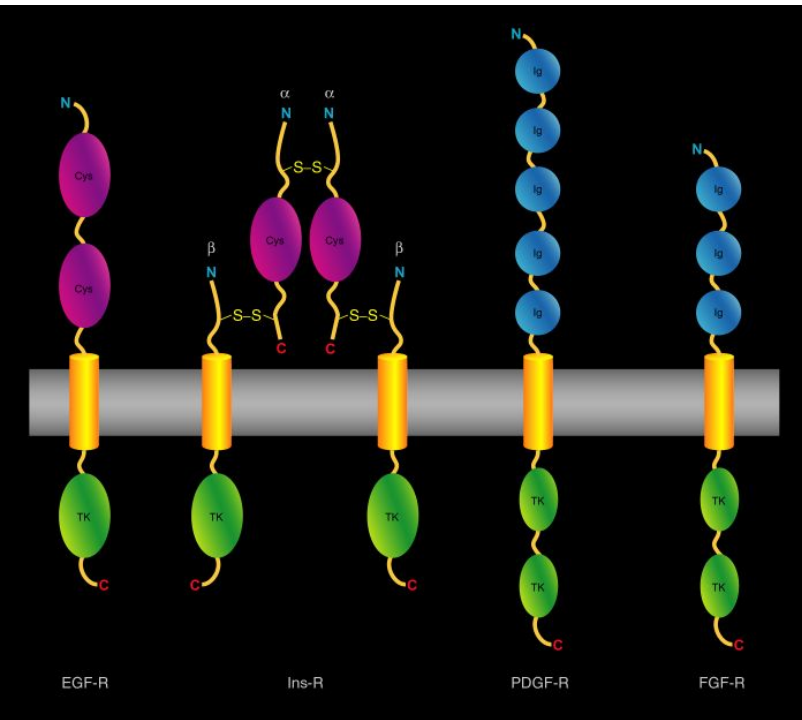
. Семейство рецепторов фактора роста гепатоцитов

II. Семейство с иммуноглобулинподобными доменами во внеклеточной области и дополнительным регуляторным участком в тирозинкиназном домене

1. Рецепторы фактора роста тромбоцитов содержат 5 таких доменов.

2. Рецепторы фактора роста фибробластов содержат 3 домена.

3. Рецепторы фактора роста нервов содержат два домена и участки, богатые лейцином.

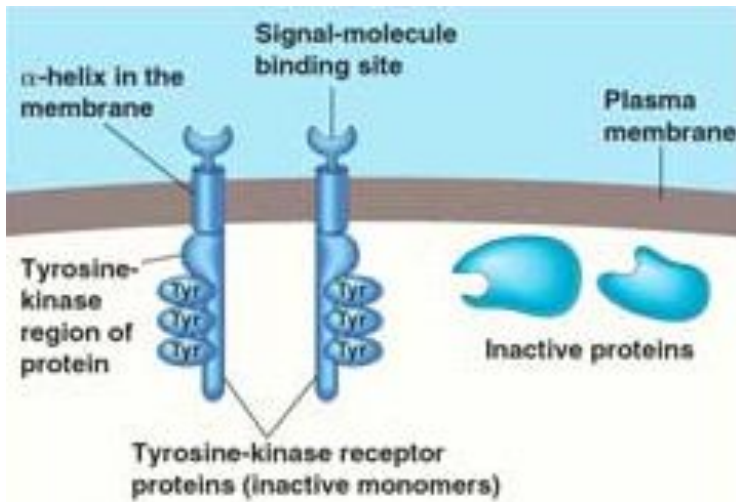


ПРИМЕРЫ
АГОНИСТОВ
РЕЦЕПТОРНЫХ
ТИРОЗИНКИНАЗ:

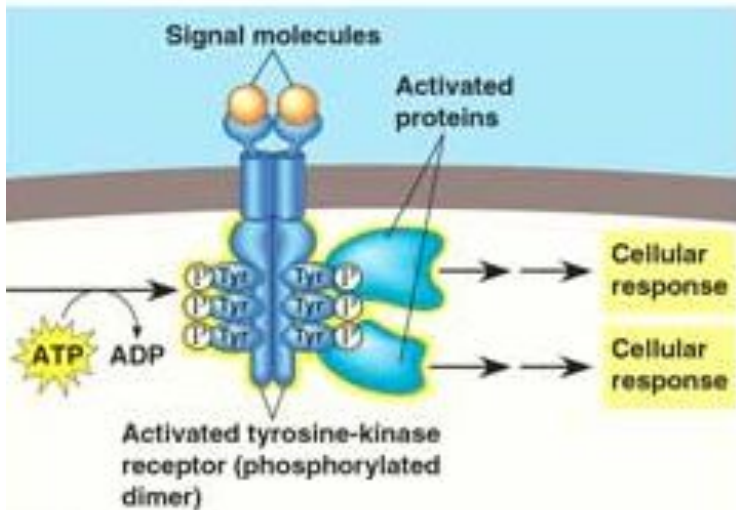
- ФАКТОРЫ РОСТА
- ИНСУЛИН

МЕХАНИЗМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕЦЕПТОРНОЙ ТИРОЗИНКИНАЗЫ (РТК)

- ДИМЕРИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ
- ТРАНСАВТОФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ТИРОЗИНОВЫХ ОСТАТКОВ
- ФОРМИРОВАНИЕ УЧАСТКОВ ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ БЕЛКОВ-СУБСТРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ SH₂ и SH₃ ДОМЕНЫ
- ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ СВЯЗЫВАЮЩИХСЯ С РТК БЕЛКОВ



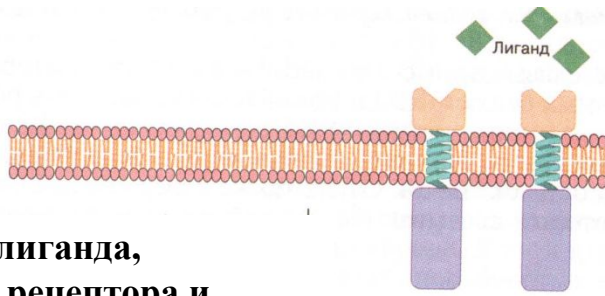
(a) Inactive tyrosine-kinase receptor system



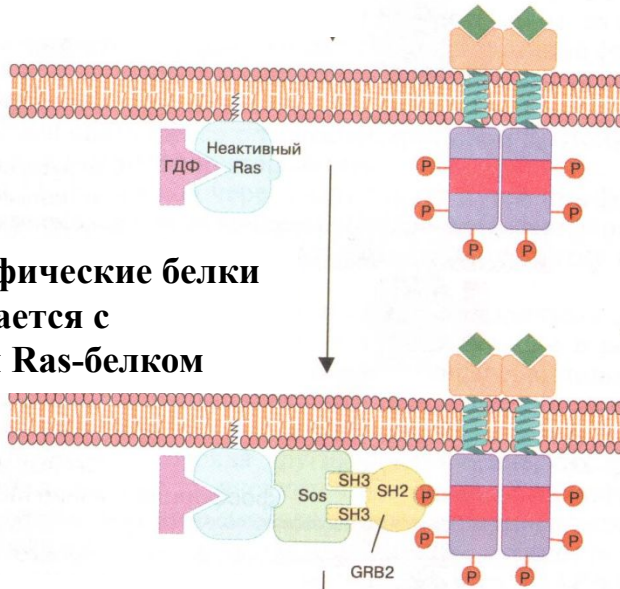
(b) Activated system

МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ Ras-БЕЛКА

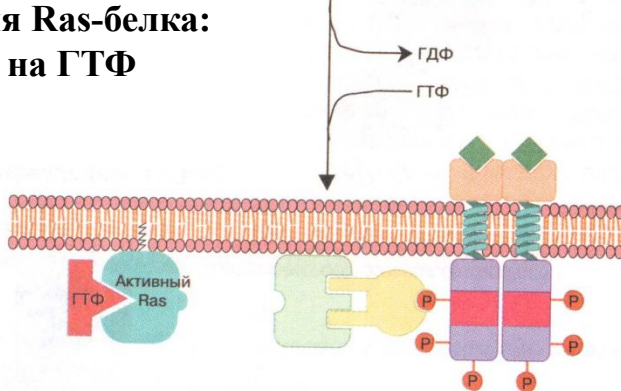
Связывание лиганда, димеризация рецептора и трансавтофосфорилирование



Через специфические белки РТК связывается с неактивным Ras-белком



Активизация Ras-белка: замена ГДФ на ГТФ



Ключевой компонент сигнального пути, связанного с рецепторной тирозинкиназой – **Ras-белок.**

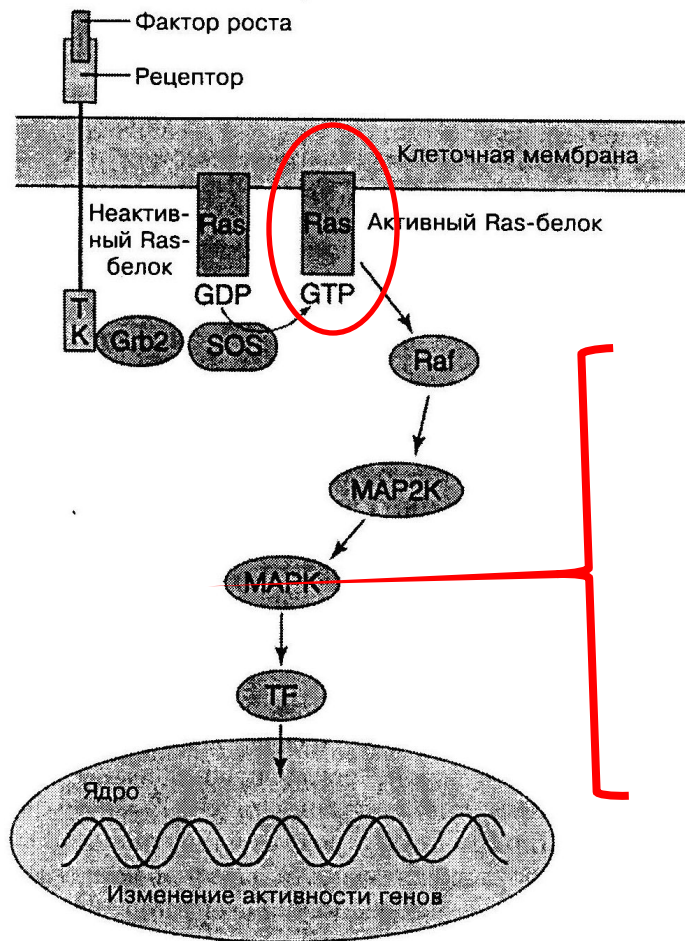
Ras-БЕЛОК – МОНОМЕРНАЯ ГТФаза

В **АКТИВНОМ** СОСТОЯНИИ Ras-БЕЛОК
КОНТАКТИРУЕТ С **ГТФ**, В **НЕАКТИВНОМ** – С **ГДФ**

АКТИВАЦИЯ И ИНАКТИВАЦИЯ **Ras-БЕЛКА**
ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ДВУМЯ СПЕЦИФИЧЕСКИМИ
БЕЛКАМИ (**GEF** и **GAP**)

ПОСЛЕ АКТИВАЦИИ Ras-БЕЛКА В ПРОЦЕСС
ВКЛЮЧАЕТСЯ НЕСКОЛЬКО ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ
КИНАЗ (КИНАЗНЫЙ КАСКАД)

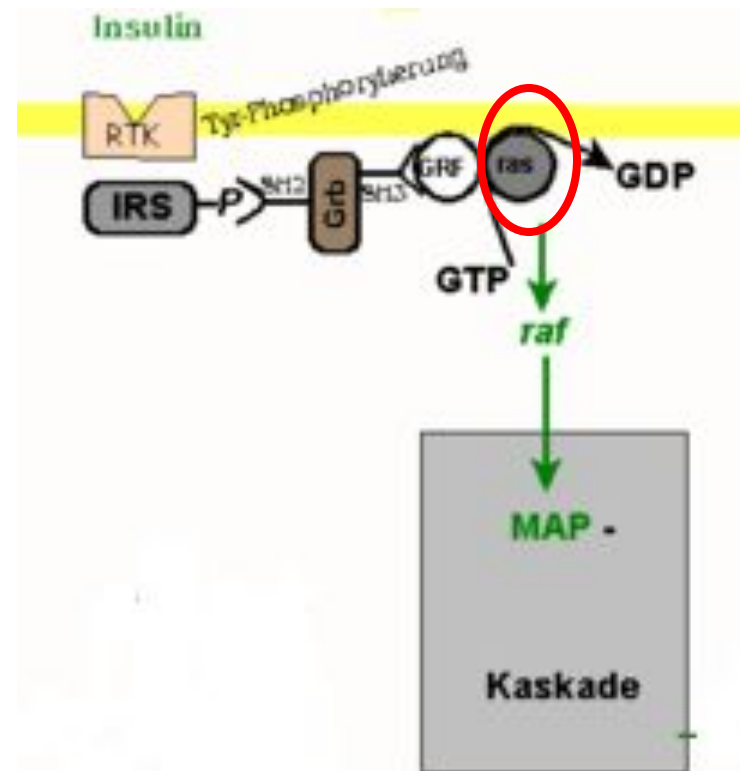
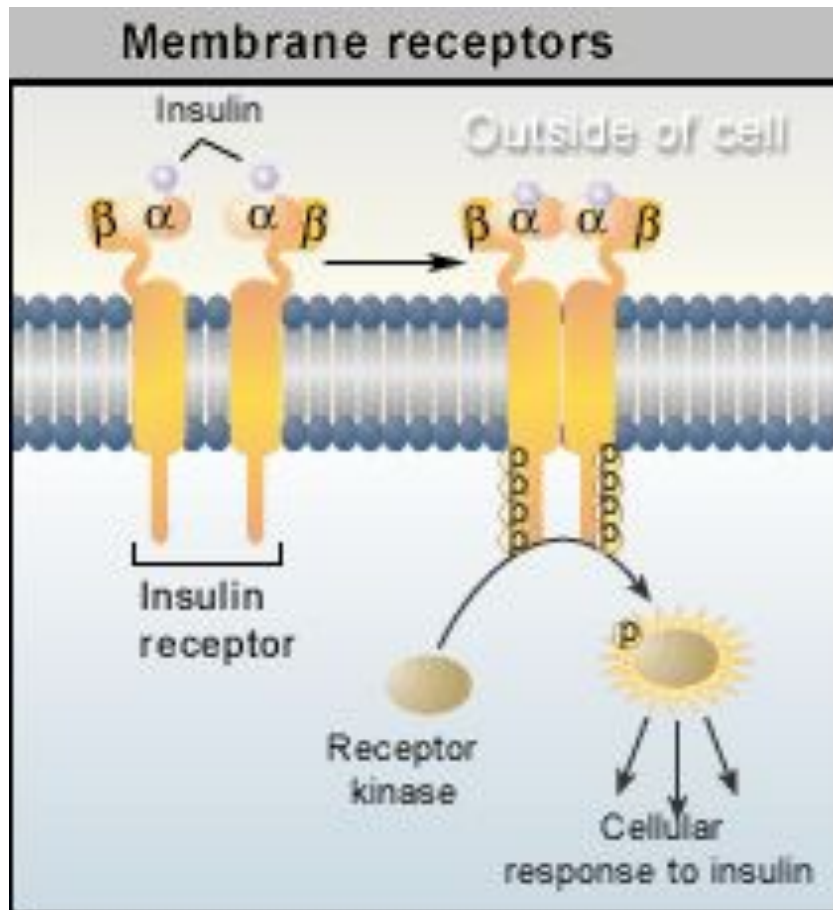
ЭФФЕКТ – ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК



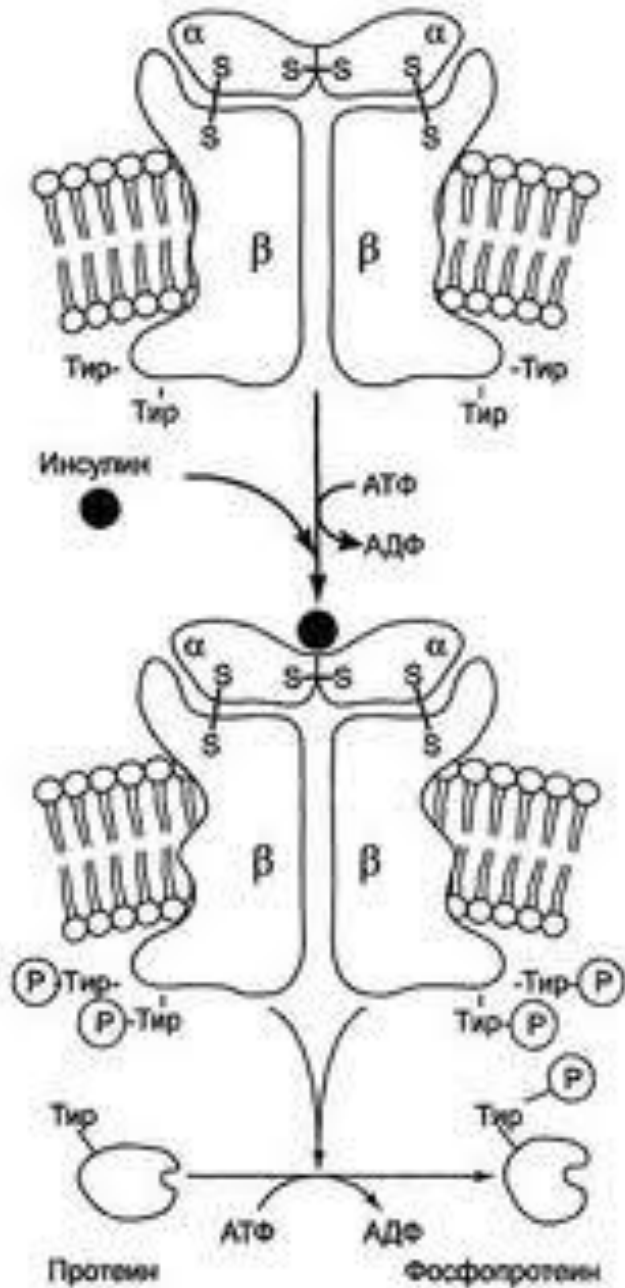
Каскад внутриклеточных протеинкиназ, фосфорилирующих многие субстраты, в т.ч. и факторы транскрипции

Рис. 10-4. Сигнальный механизм Ras-белка. Эта упрощенная модель изображает взаимодействие активированного киназного домена рецептора с промежуточной молекулой Grb2-белка, который затем присоединяет и активирует SOS-белок, заменяющий связанный с Ras-белком GDP на GTP. Эта замена запускает киназный каскад, регулирующий клеточное деление. (Воспроизведено с изменениями с разрешения авторов из Ganong WF: Review of Medical Physiology, 17th ed. Appleton & Lange, 1995, p. 41.)

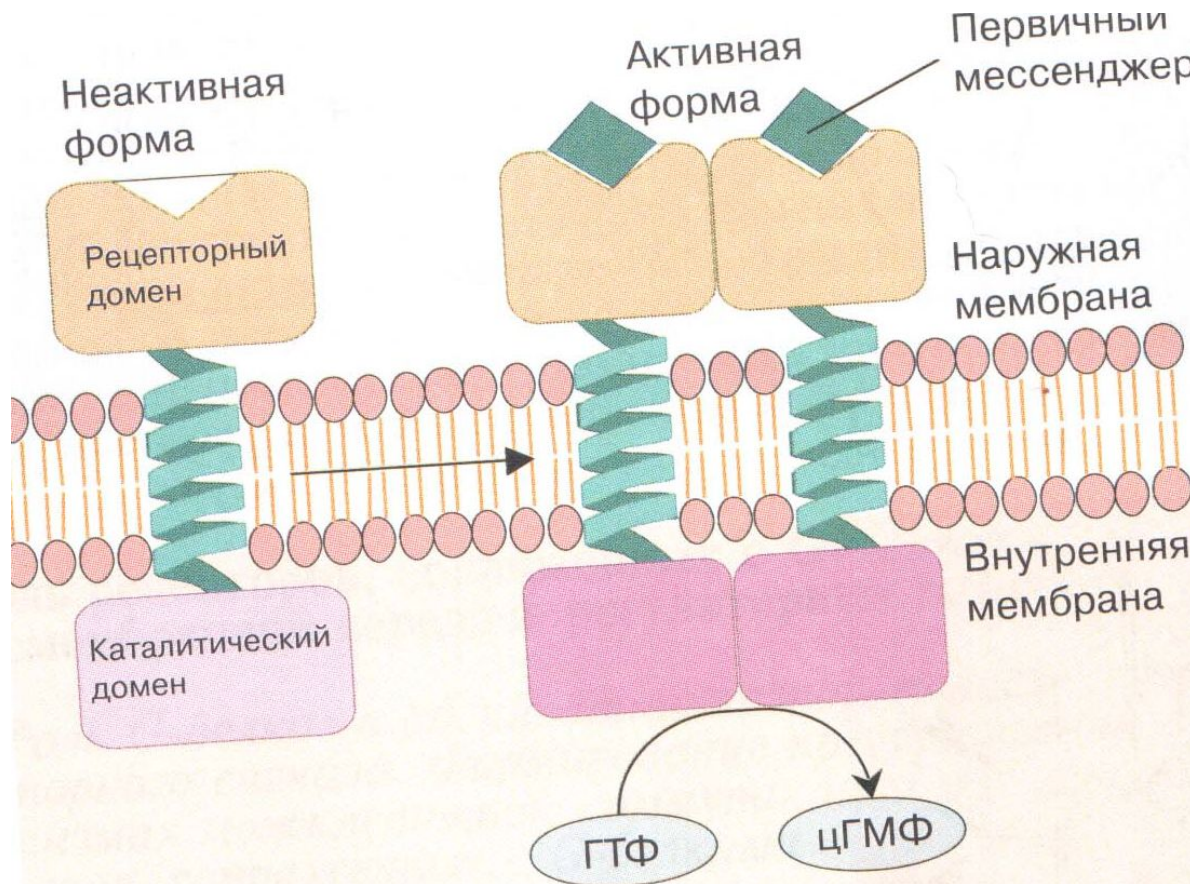
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА



МЕМБРАННОСВЯЗАННАЯ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗА



АГОНИСТЫ:

Na-УРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД

ПЕПТИДЫ,
СЕКРЕТИРУЕМЫЕ
ЯИЧНИКАМИ И
СТИМУЛИРУЮЩИЕ
ПОДВИЖНОСТЬ
СПЕРМАТОЗОИДОВ

РЕЦЕПТОРЫ, НЕ ПРОЯВЛЯЮЩИЕ
ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ, НО
СОПРЯЖЕННЫЕ С ТИРОЗИНКИНАЗОЙ

Эти рецепторы при активации связываются с **цитоплазматическими тирозинкиназами** и образуют сигнальный комплекс.

- Рецепторы цитокинов
- Рецепторы антигенов на Т- и В-лимфоцитах
- Fc – рецепторы

АГОНИСТЫ – ЦИТОКИНЫ

□ Интерлейкины (IL)

□ Интерфероны (IFNs)

□ Колониестимулирующие факторы (CSFs)

□ Фактор некроза опухоли (TNF)

IL-1	интерлейкин 1	G-CSF	гранулоцитколонийстимулирующий фактор
IL-2	интерлейкин 2	GM-CSF	гранулоцит-макрофагколонийстимулирующий фактор
IL-3	интерлейкин 3	MIF	фактор, подавляющий миграцию макрофагов
IL-4	интерлейкин 4	M-CSF	макрофаг-колонийстимулирующий фактор
IL-5	интерлейкин 5	TNF α	фактор некроза опухолей α
IL-6	интерлейкин 6	TNF β	фактор некроза опухолей β
IFN- α	интерферон α		
IFN- β	интерферон β		
IFN- γ	интерферон- γ		



Цитокины — группа гормоноподобных *белков и пептидов*

синтезируются и секретируются клетками иммунной системы и другими типами клеток.

ФУНКЦИИ цитокинов:

- управляют *развитием и гомеостазом иммунной системы*
- осуществляют контроль за *ростом и дифференцировкой клеток крови* (системой гемопозеза)
- принимают участие в *неспецифических защитных реакциях* организма, оказывая влияние на воспалительные процессы, свертывание крови, кровяное давление
- принимают участие в регуляции роста, дифференцировки и продолжительности жизни клеток, а также в управлении апоптозом



ЛИМФОЦИТ ИНТЕРФЕРОН

ИММУНОГЛОБУЛИН

ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ И ЭФФЕКТЫ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ

Цитокин	Основной источник	Основное биологическое действие
IL-1	Макрофаги	Медиатор острой фазы воспаления; усиливает иммунный ответ
IL-2	T-лимфоциты	Обеспечивает активацию и рост T-лимфоцитов
IL-3	T-лимфоциты	Гемопоэтический фактор роста, «мультиколониестимулирующий фактор»
IL-4	T-лимфоциты	Действует на B- и T-лимфоциты, стимулирует клеточные факторы роста; способствует переключению изотипа IgE
IL-5	T-лимфоциты	Фактор роста B-лимфоцитов; стимулирует продукцию IgA; обеспечивает рост и дифференцировку эозинофилов
IL-6	Макрофаги, T-лимфоциты	Фактор дифференцировки B-лимфоцитов, белок острой фазы воспаления
IL-7	Стромальные клетки тимуса и селезенки	Фактор роста юных T- и B-лимфоцитов
TNF	Макрофаги, T-клетки, тучные клетки, NK-клетки	Похож на IL-1, но обладает большей противоопухолевой активностью
IFN- α IFN- β IFN- γ	B-лимфоциты, макрофаги Фибробласты, эпителиальные клетки T-лимфоциты	Противовирусная и противоопухолевая активность; активация макрофагов, повышение цитотоксичности лимфоцитов и NK-клеток
GM-CSF	T-лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки.	Фактор роста гранулоцитов, макрофагов и эозинофилов; активирует фагоцитарную активность нейтрофилов; повышает эозинофил-опосредованную цитотоксичность; способствует высвобождению гистамина из базофилов.

ЦИТОКИНОВЫЙ РЕЦЕПТОР

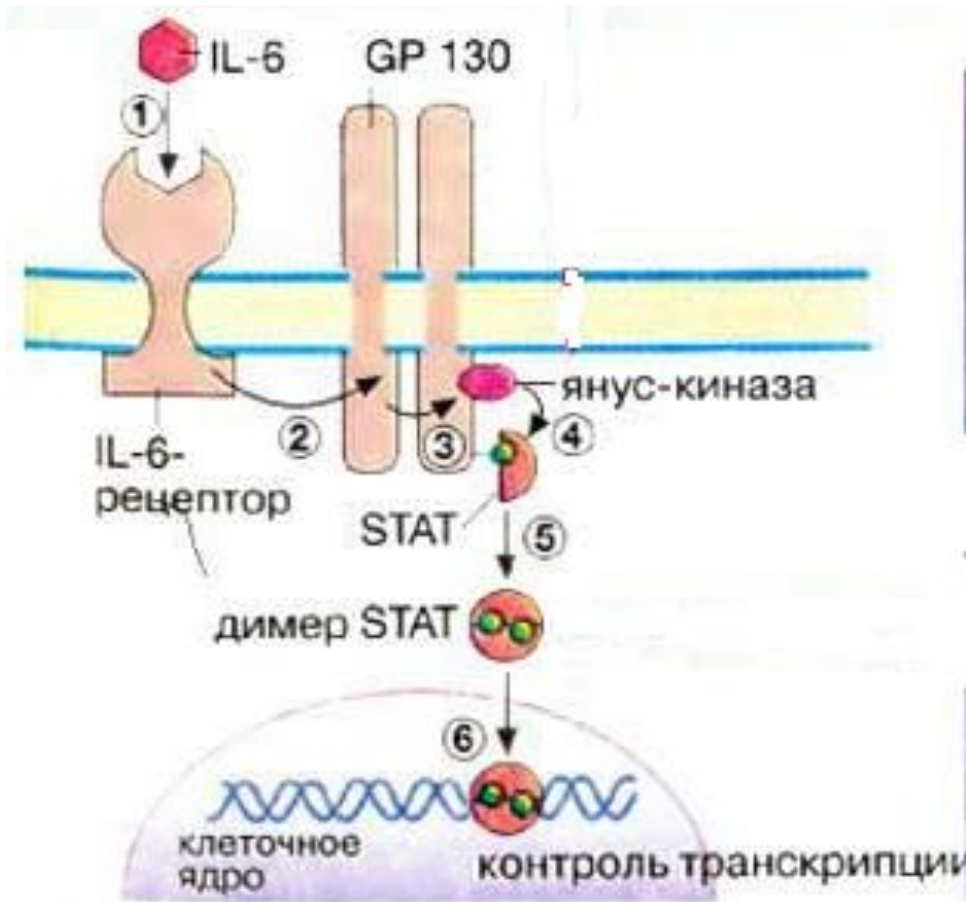


Эти рецепторы **не имеют** киназного участка в своем составе и фосфорилируются особыми цитоплазматическими киназами (**JANUS KINASES - JAKs**).

Расположены на внутренней поверхности мембраны вблизи рецептора.

JAKs фосфорилируют остатки тирозина как на рецепторах, так и на сигнальных белках, связывающихся с рецепторами.

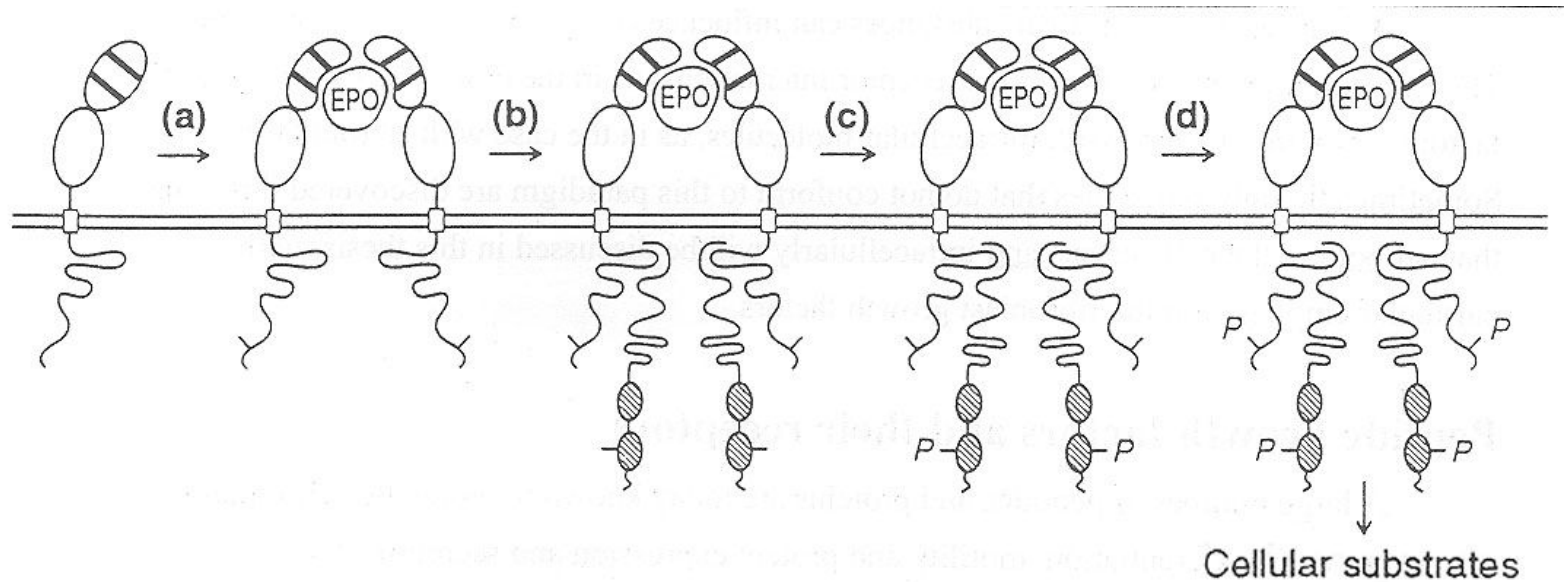
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ



STAT – фактор транскрипции
(signal transducers and activation of
transcription)

- 1 – СВЯЗЫВАНИЕ РЕЦЕПТОРА С ЛИГАНДОМ**
- 2 – СТИМУЛЯЦИЯ ДИМЕРИЗАЦИИ БЕЛКА-ПЕРЕНОСЧИКА СИГНАЛА. ЭТИ БЕЛКИ ПЕРЕДАЮТ СИГНАЛ НА ТИРОЗИНКИНАЗУ**
- 3 – АКТИВАЦИЯ ТИРОЗИНКИНАЗЫ (ЯНУС-КИНАЗЫ, ИМЕЮЩЕЙ 2 АКТИВНЫХ ЦЕНТРА)**
- 4 – ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ (STAT)**
- 5 – ФАКТОР ПЕРЕХОДИТ В АКТИВНУЮ ФОРМУ И ОБРАЗУЕТ ДИМЕР**
- 6 – ТРАНСЛОКАЦИЯ ДИМЕРА В ЯДРО И ИНДУКЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ**

ЦИТОКИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ



a) СВЯЗЫВАНИЕ С ЛИГАНДОМ ВЫЗЫВАЕТ ДИМЕРИЗАЦИЮ РЕЦЕПТОРОВ

b) АССОЦИАЦИЯ С ЦИТОЗОЛЬНОЙ ТИРОЗИНКИНАЗОЙ

c) ЕЕ АКТИВАЦИЯ

d) ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЦИТОЗОЛЬНЫМИ СУБСТРАТАМИ

