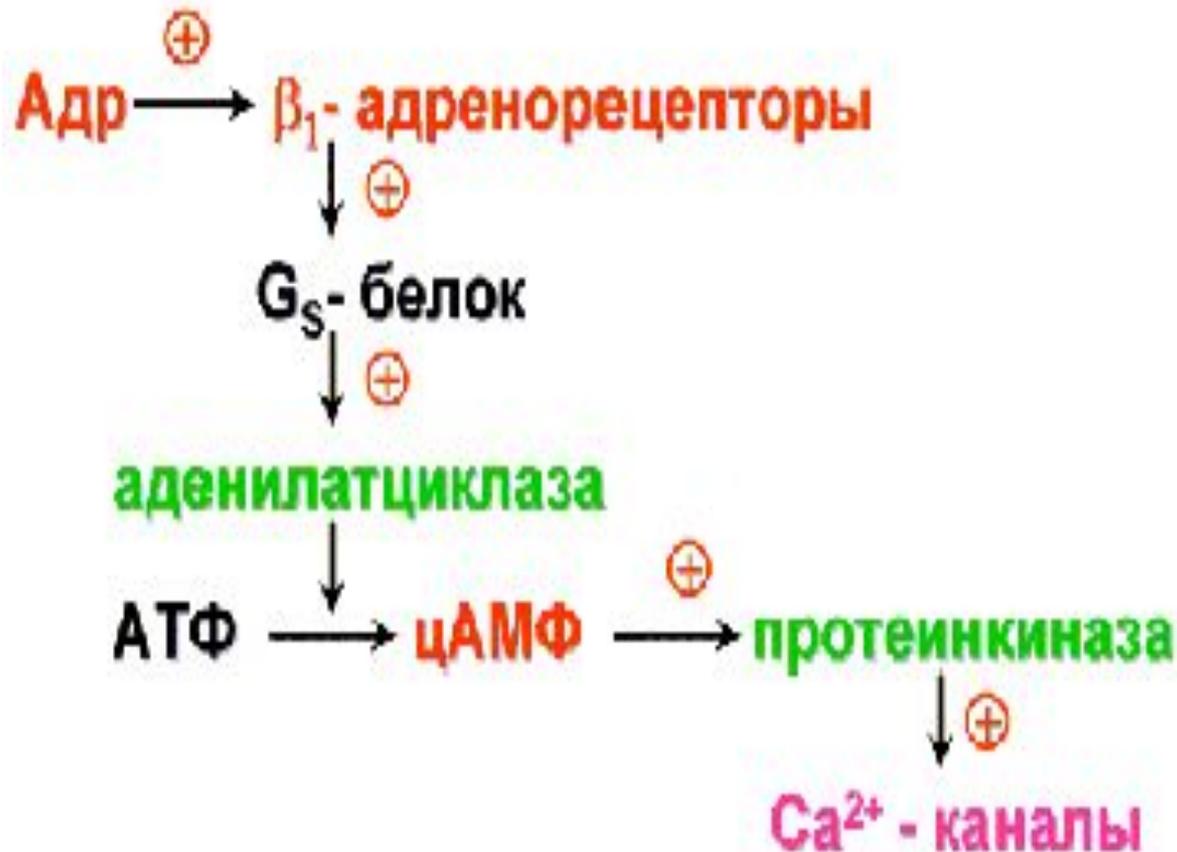


# Клеточный механизм действия медиаторов сердечных нервов

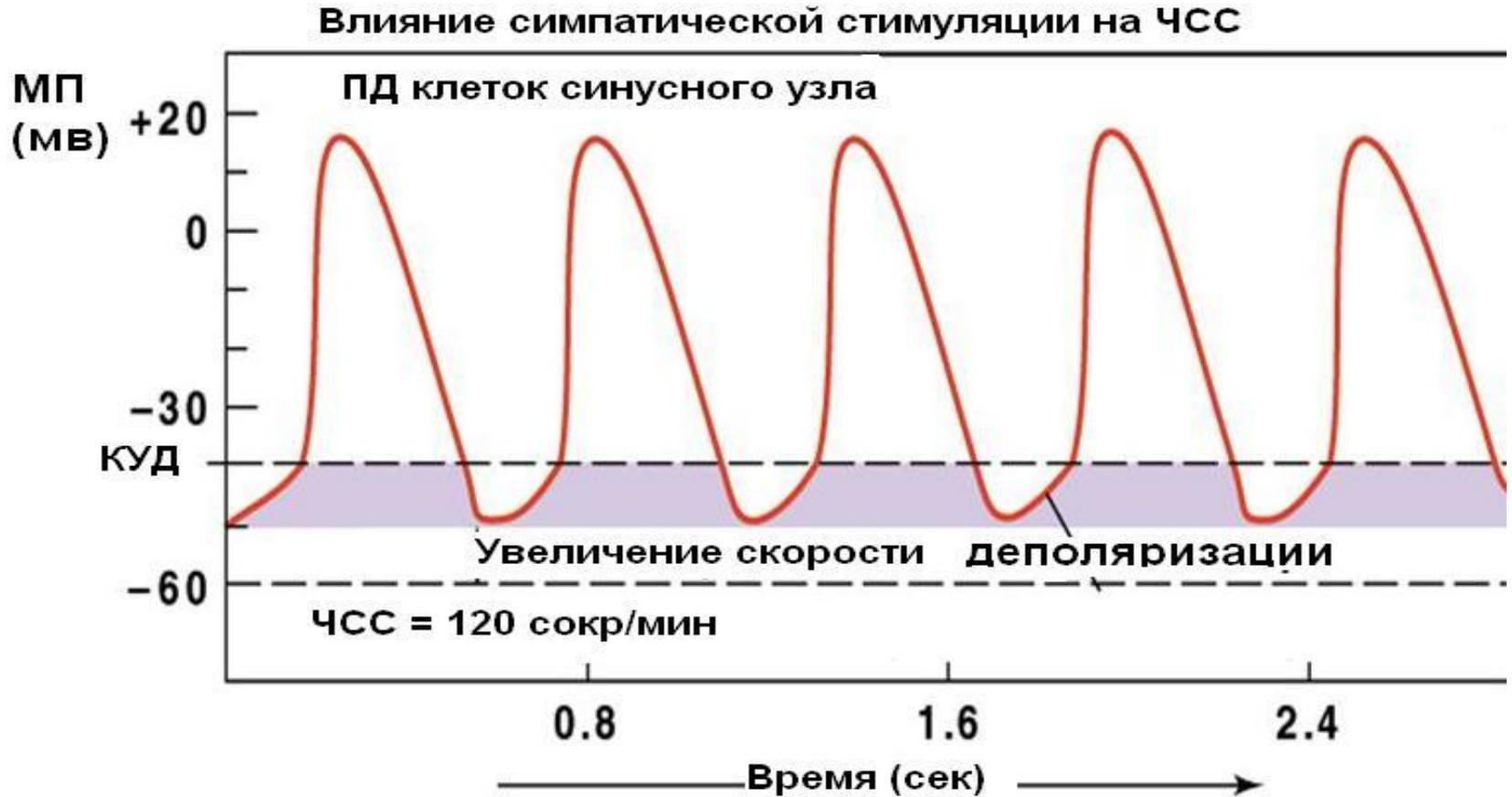
# Норадреналин

## в кардиомиоцитах:

повышение проницаемости для кальция  
через аденилатциклазный механизм



# Изменение ПД водителя ритма



# Эффекты норадреналина

## Положительные

- Инотропный
- Хронотропный
- Батмотропный
- Дромотропный

# К чему приведет избыток норадреналина?

↗ темп метаболизма → ↗ гликолиз и окисление ЖК →

↗ **кислородный запрос** → расход АТФ → дольше реполяризация, → дольше уязвимый период →

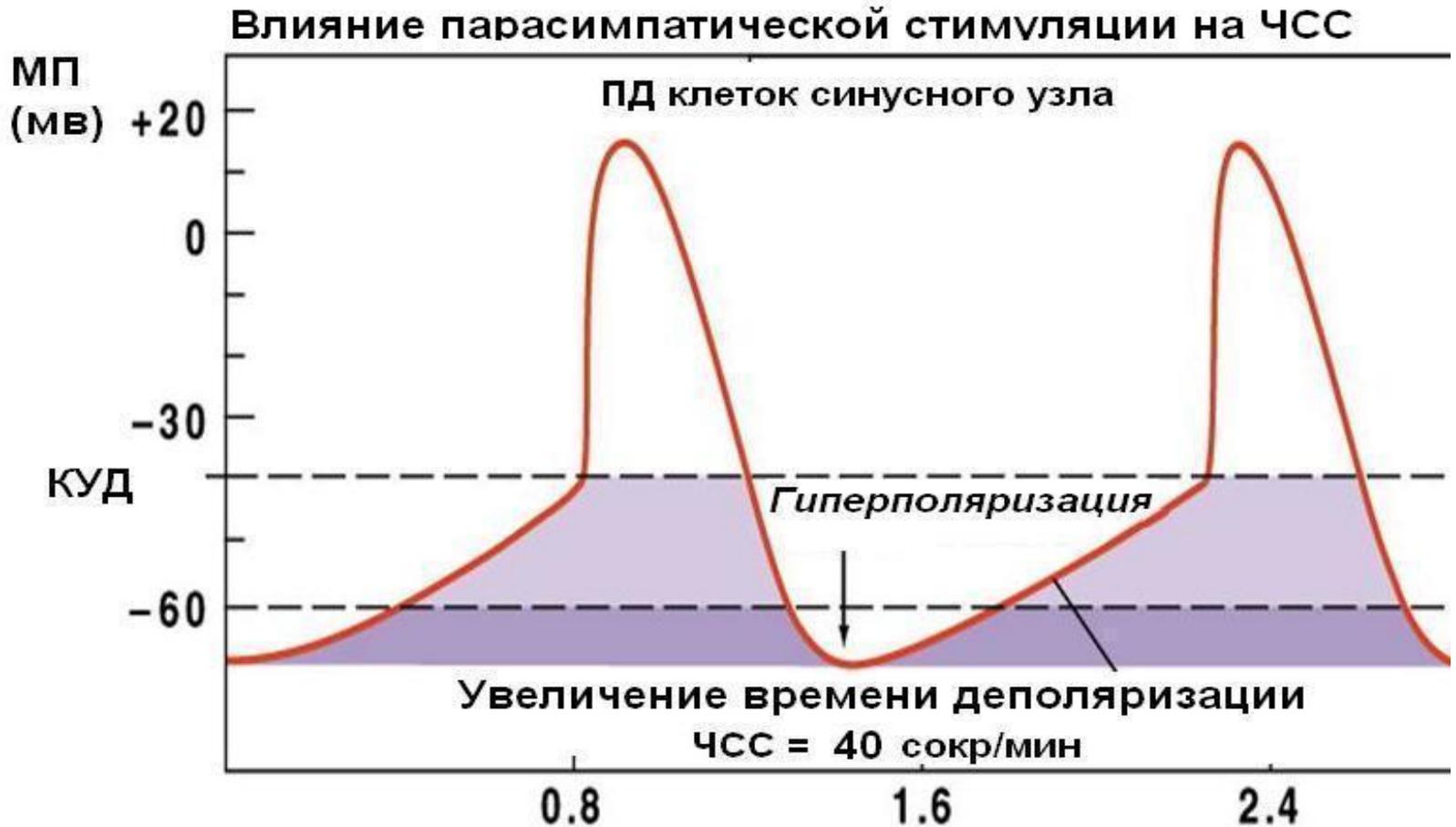
↗ **вероятность экстрасистолии.**

# Ацетилхолин

Снижение возбудимости за счет :

- увеличения проницаемости для калия
- снижения активности аденилатциклазы.

# Изменение ПД водителя ритма



# Ацетилхолин

## Отрицательные

- Хронотропный
- Инотропный
- Брадикардный
- Дромотропный

К чему приведет избыток  
ацетилхолина?

**Снижение возбудимости до  
невозможности возникновения  
ПД.**

Пример – в опыте Гольца

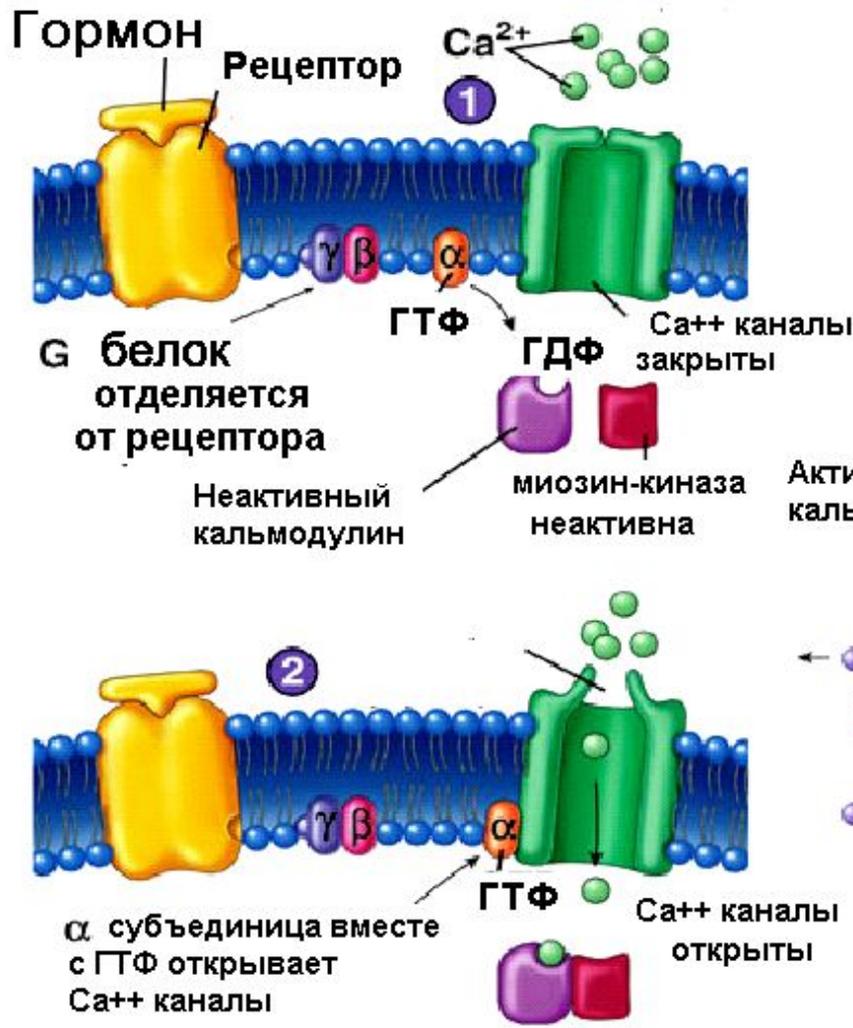
# **Физиологические свойства гладких мышц**

1. Обладают автоматией.
2. Способны к длительным  
тоническим сокращениям
3. Сокращаются в ответ на  
растяжение
4. Высоко чувствительны к  
биологически активным веществам

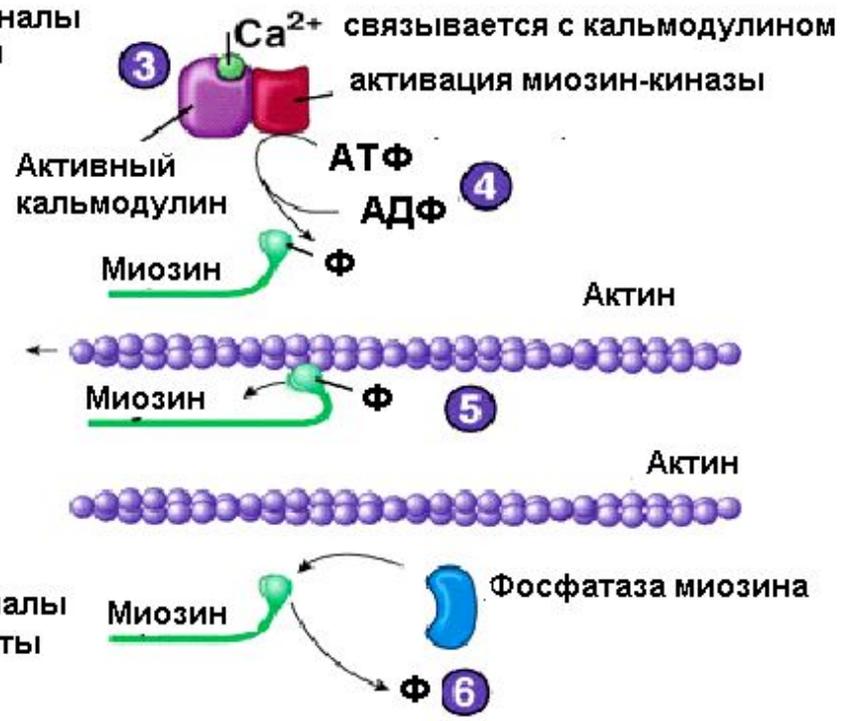
# Механизм мышечного сокращения

1. Комплекс  $Ca^{++}$  с кальмодулином
2. Активация киназы легких цепей миозина
3. Фосфорилирование головки миозина
4. Образование поперечных МОСТИКОВ

# Механизм действия БАВ



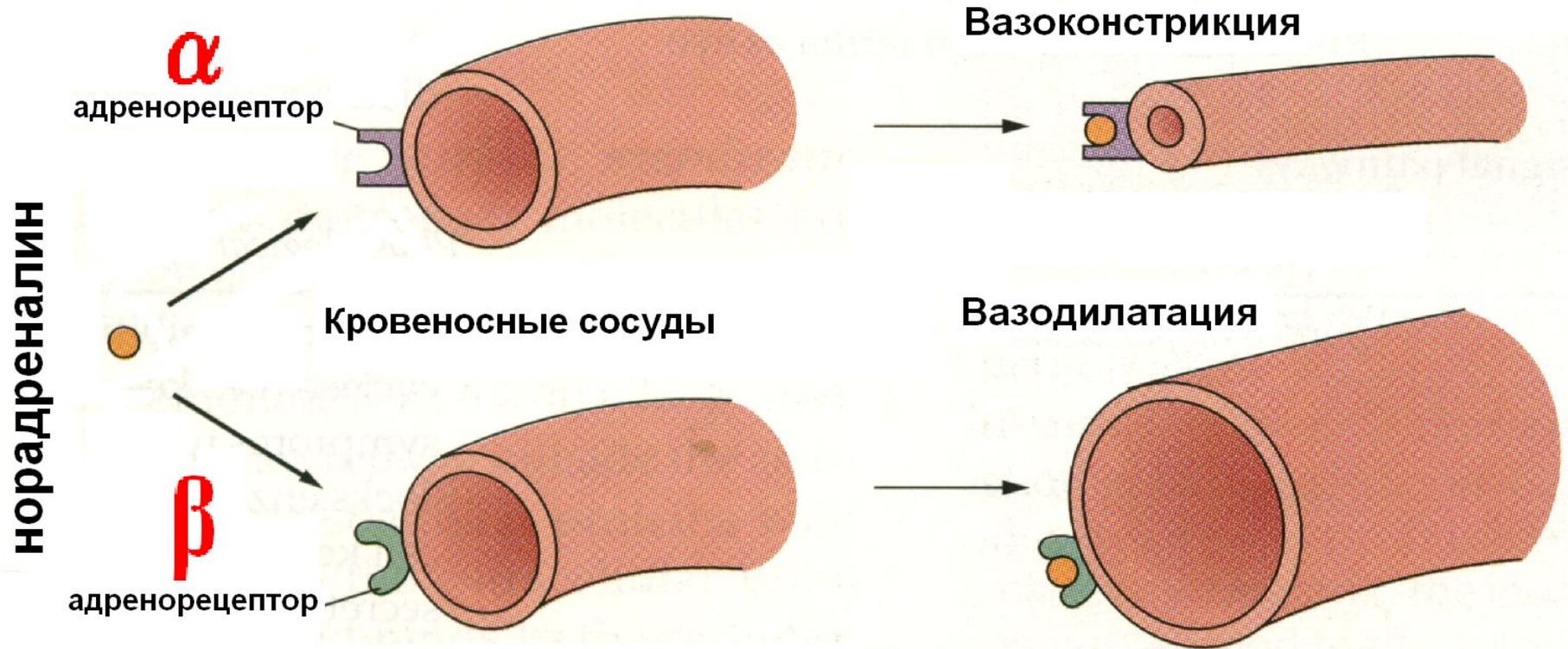
Активированный ионами Ca<sup>2+</sup> кальмодулин фосфорилирует головку миозина

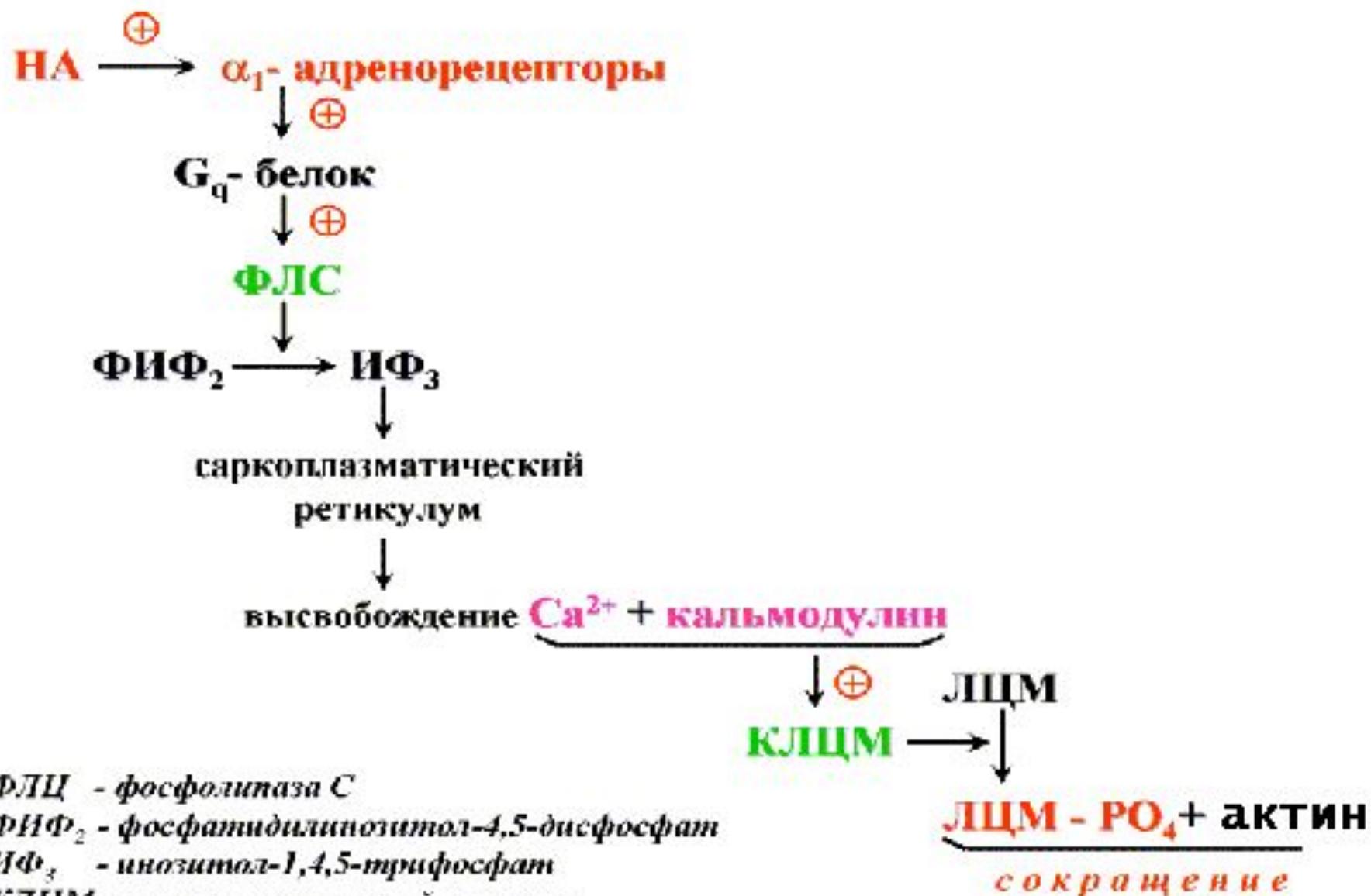


# Сосуды иннервируются симпатическими нервами

Постганглионарные волокна выделяют  
**НОРАДРЕНАЛИН**

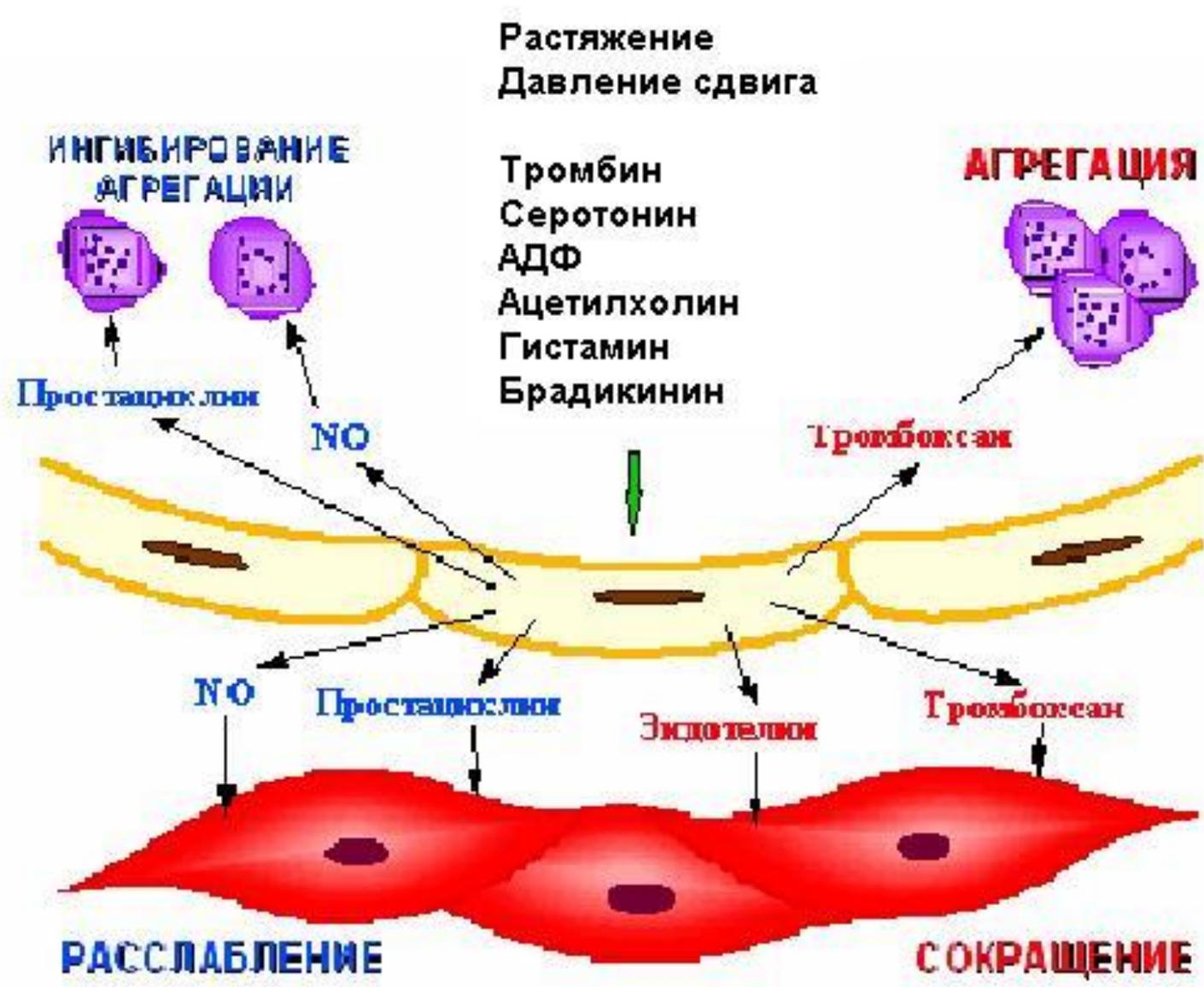
Реакция гладких мышц на норадреналин  
и адреналин зависит от типа  
адренорецепторов





# Эндотелий сосудов

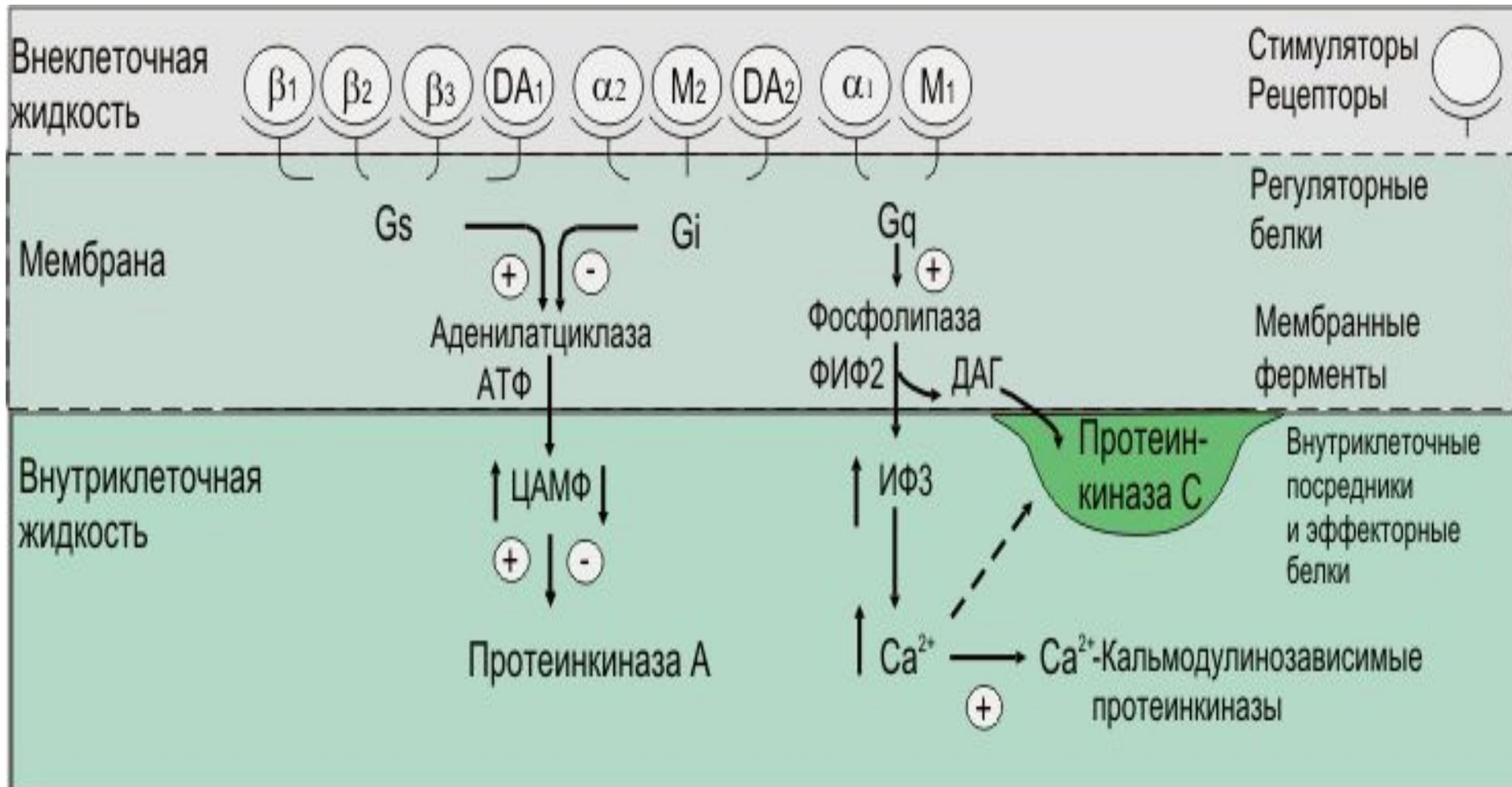
1. Саморегуляция клеточного роста и восстановления
2. Местная регуляция сосудистого гладкомышечного тонуса: синтез простагландинов, эндотелинов, оксида азота (NO)
3. Антикоагулянтные свойства поверхности
4. Реализация защитных (фагоцитоз) и иммунных реакций (связывание иммунных комплексов)



# Клеточные рецепторы делятся на следующие классы

- мембранные
  - рецепторы, сопряжённые с G-белками
  - рецепторные тирозинкиназы
  - сопряженные с ионными каналами
- цитоплазматические
- ядерные

# Мембранные рецепторы

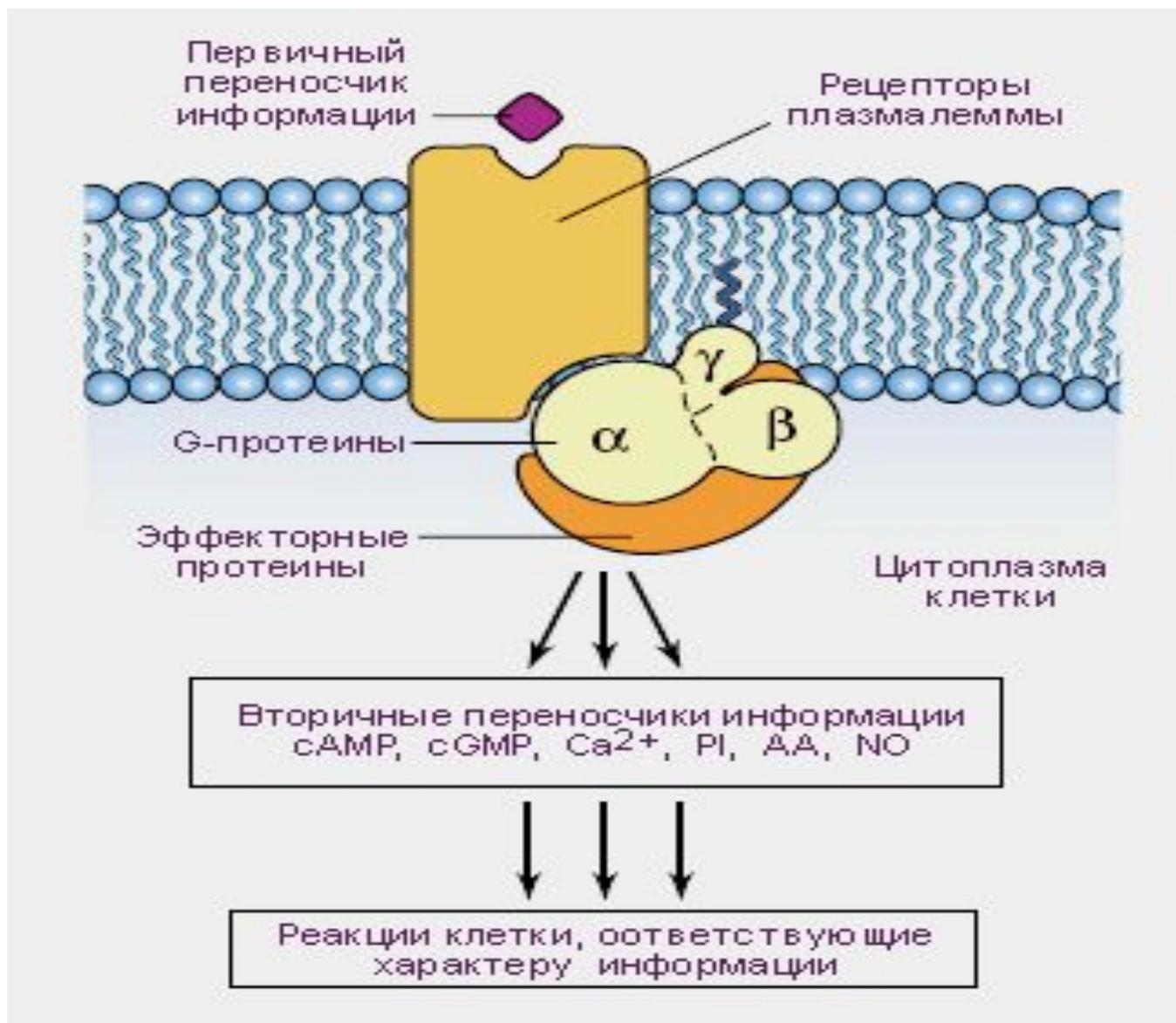


# G-белки - ГТФ-связывающие белки, гуанин-нуклеотидсвязывающие белки

- Виды G-белков:
- G<sub>s</sub>-белок – стимулирует аденилатциклазу;
- G<sub>i</sub>-белок – ингибирует аденилатциклазу;
- G<sub>o</sub>-белок - распространён в нервной системе;
- G<sub>q</sub>-белок – активирует фосфолипазу C;
- Три сенсорных белка (мембранные рецепторы в сенсорных системах):
- G<sub>t</sub> (трансдуцин);
- G<sub>olf</sub> (в обонятельном эпителии);
- G<sub>gust</sub> (гастдуцин – вовлечён в процесс восприятия горького вкуса).

# Строение G-белка

- Гетеротримерные G-белки состоят из трёх субъединиц (СЕ):  $\alpha, \beta, \gamma$ .
- Функция и специфичность G-белка обычно определяется  $\alpha$ -СЕ.
- Как правило,  $\beta$  и  $\gamma$ -СЕ прочно связаны между собой.



# Регуляторный цикл G-белка:

- 1) Рецептор, активированный лигандом, катализирует освобождение ГДФ, связанного с  $\alpha$ -СЕ G-белка и связывание ГТФ  $\rightarrow$  активация G-белка;
- 2) Диссоциация G-белка на  $\alpha$ -ГТФ и  $\beta\gamma$ -димер;
- 3) Активация или торможение различных белков-мишеней в клетке  $\alpha$ -ГТФ (чаще) или  $\beta\gamma$ -димером (через вторичные посредники);
- 4) Гидролиз  $\alpha$ -ГТФ до  $\alpha$ -ГДФ  $\rightarrow$  деактивация.
- 5)  $\alpha$ -ГДФ +  $\beta\gamma$ -димер = неактивный G-белок.

# 7-доменный мембранный рецептор

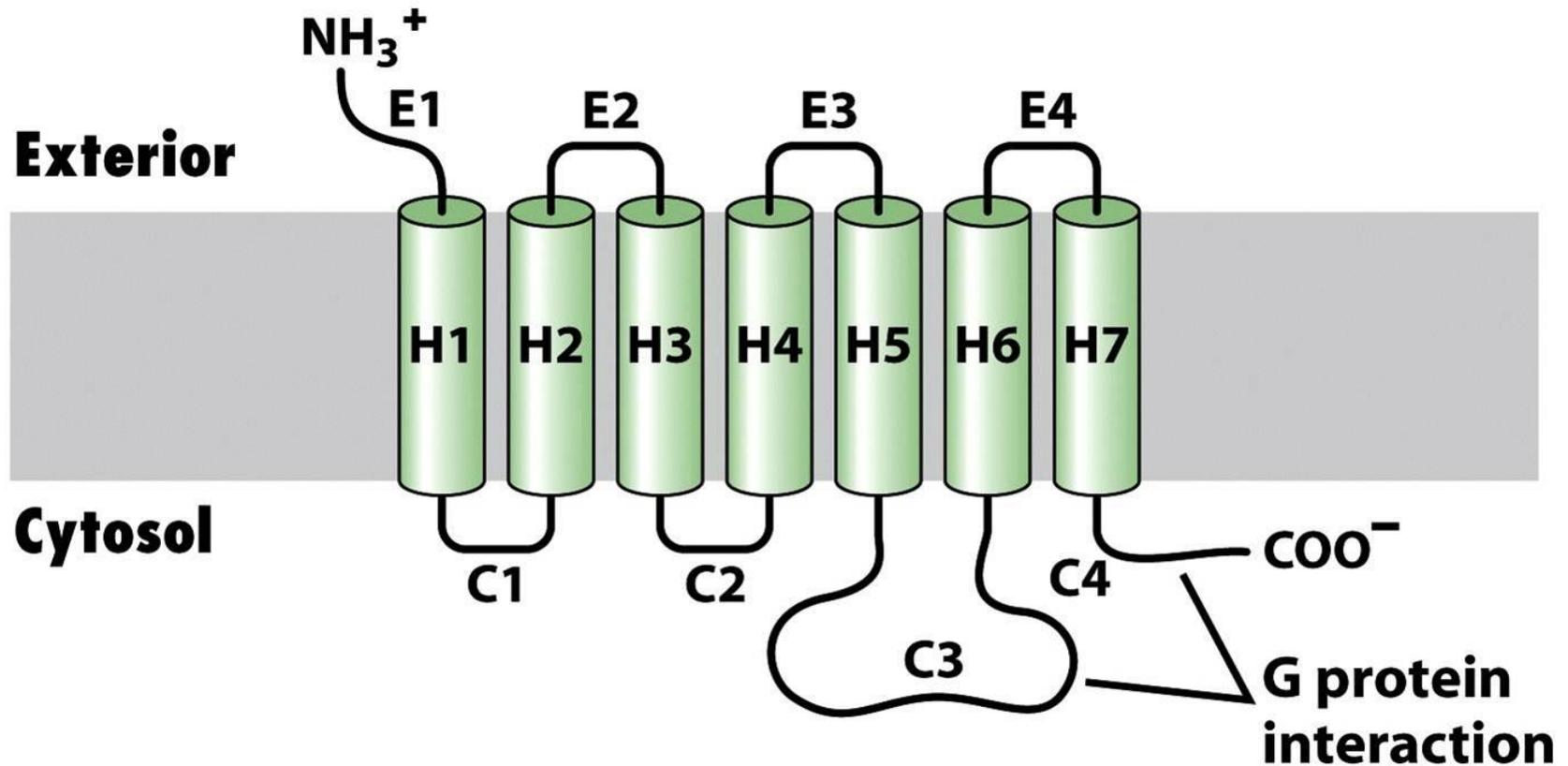
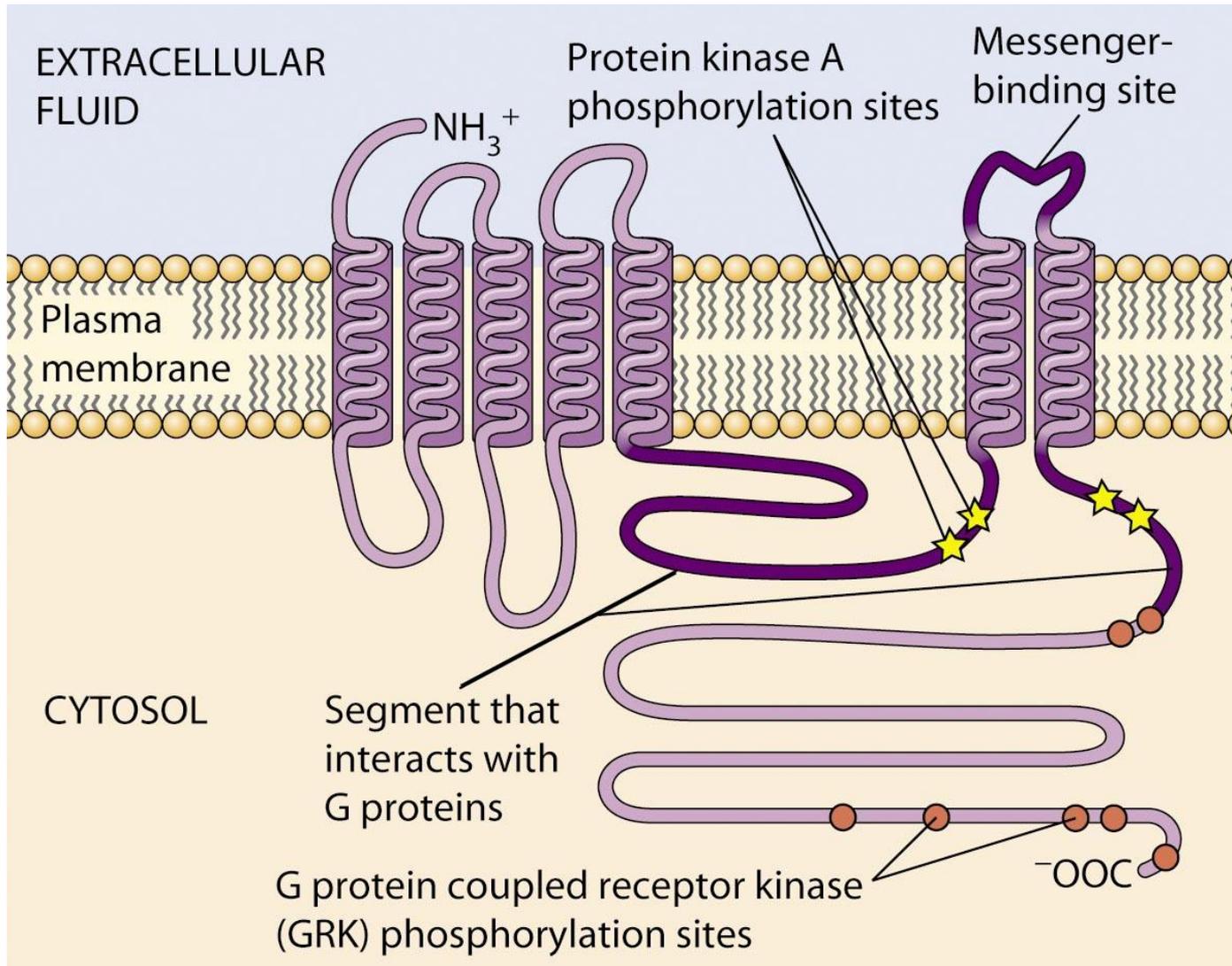
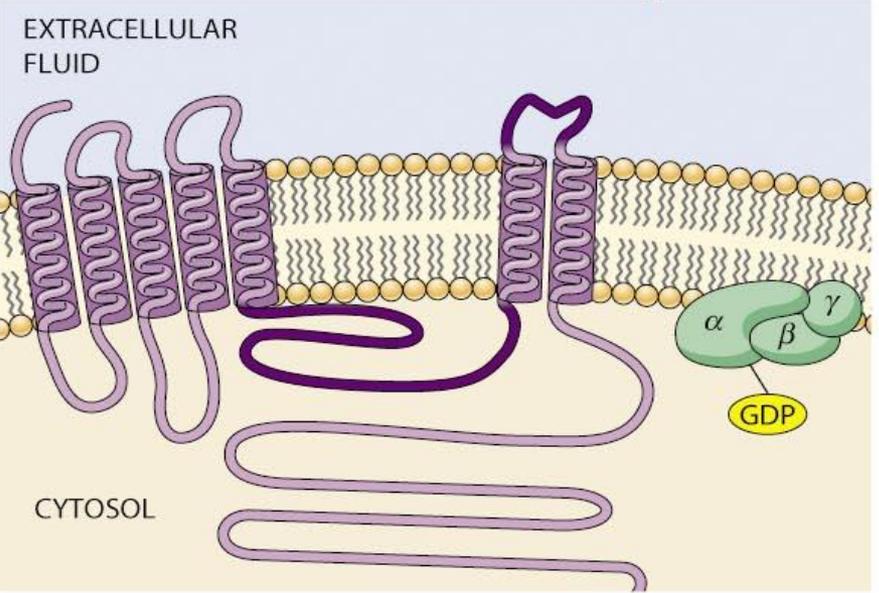


Figure 15-10  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

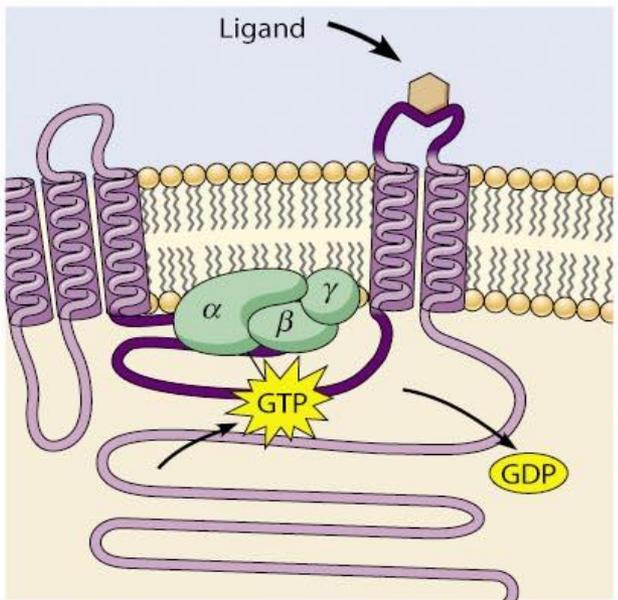
# GPCR



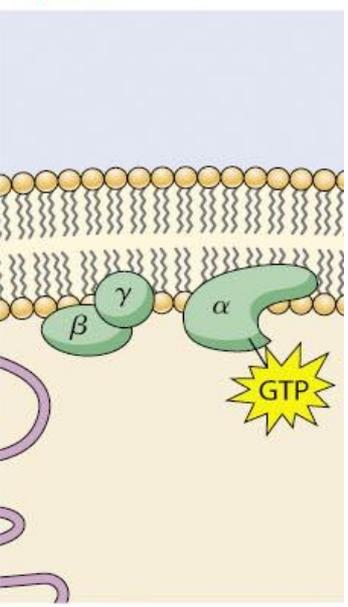
**1 Resting state:** Receptor is not bound to ligand;  $G_{\alpha}$  subunit is bound to GDP and associated with  $G_{\beta\gamma}$ .



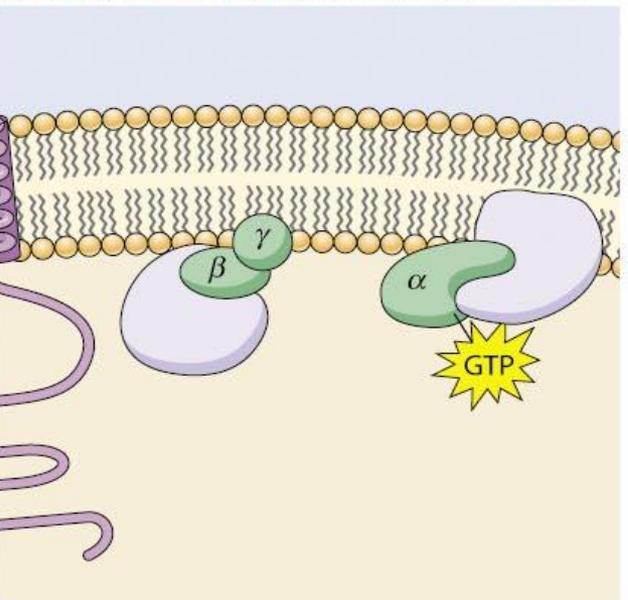
**2 Ligand binds receptor;** the receptor binds a G protein;  $G_{\alpha}$  releases GDP and acquires GTP.



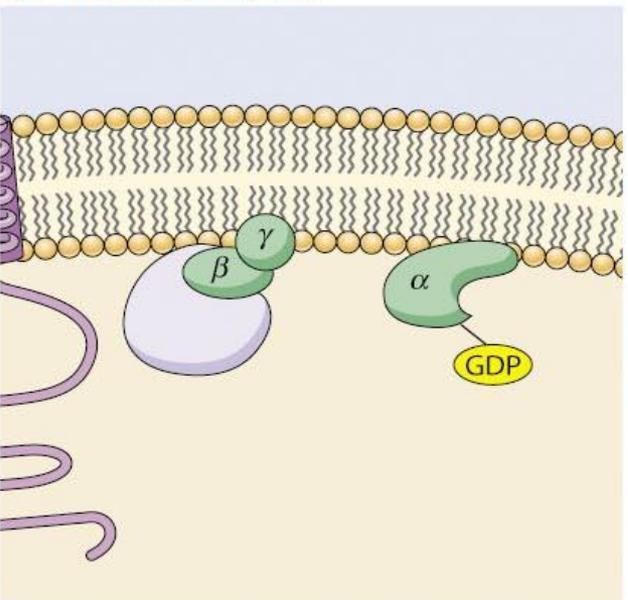
**3  $G_{\alpha}$  and  $G_{\beta\gamma}$  subunits separate.**



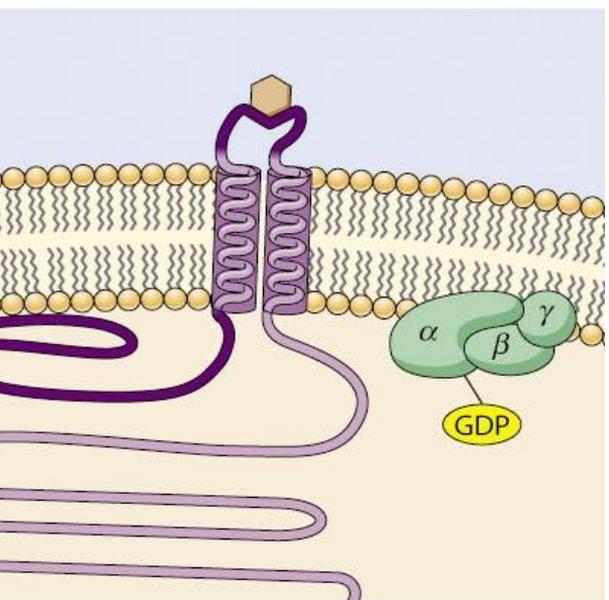
**4 G protein subunits activate or inhibit target proteins,** initiating signal transduction events.

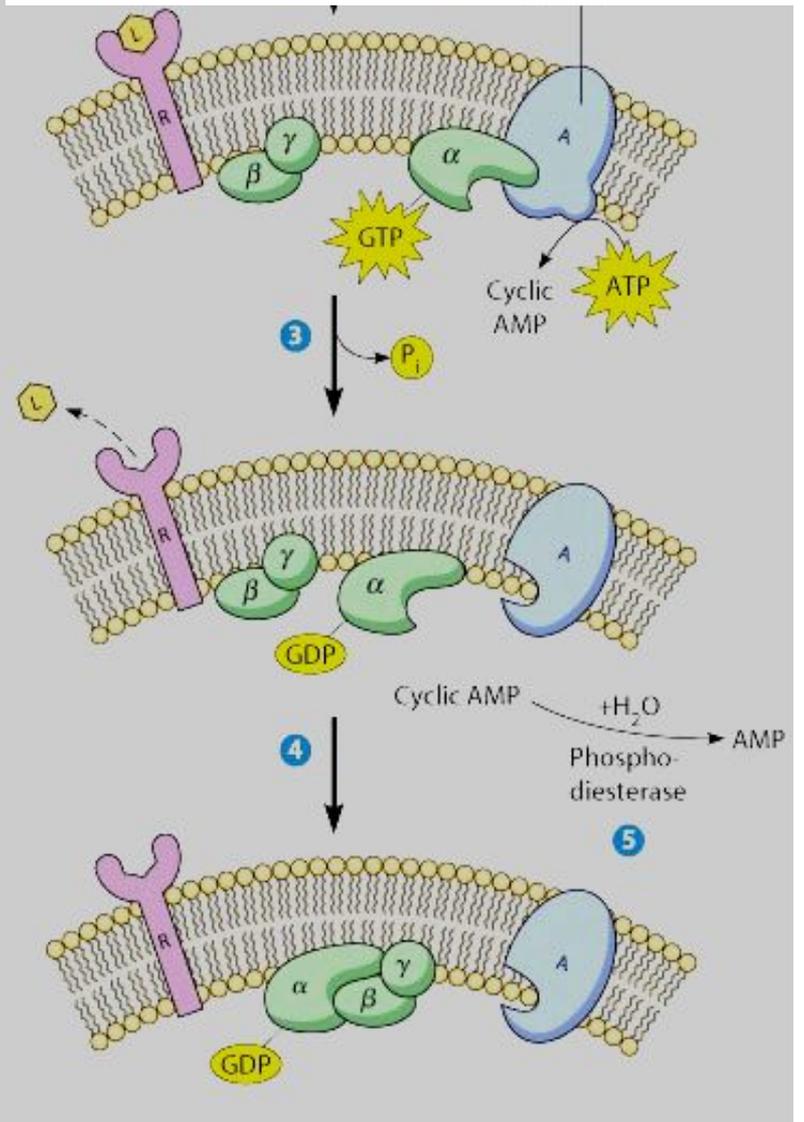
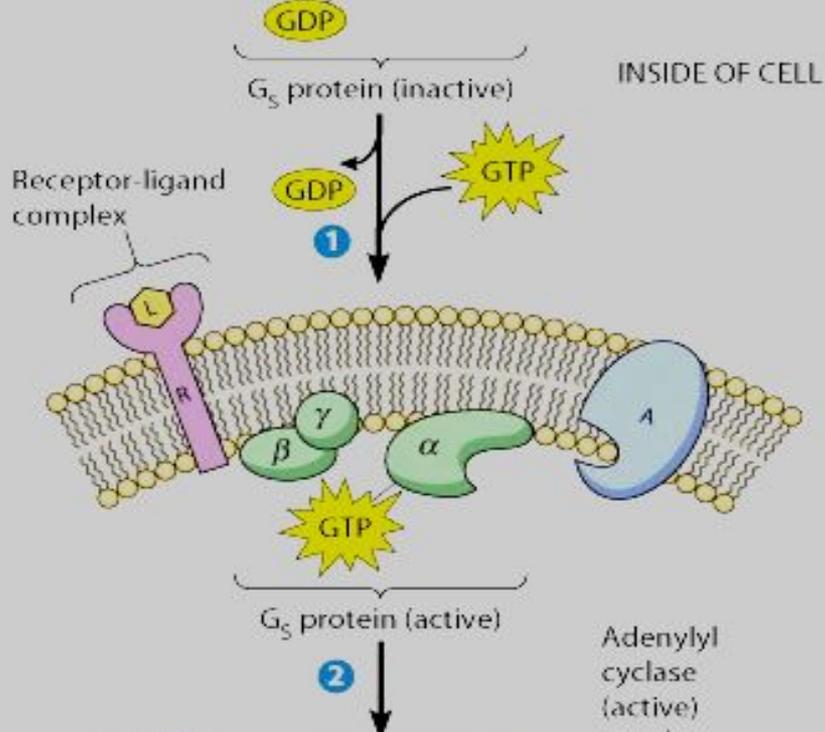
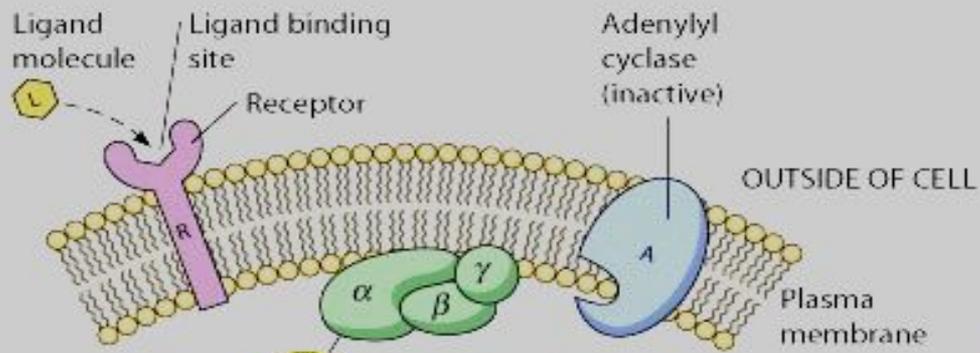


**5 The  $G_{\alpha}$  subunit hydrolyzes its bound GTP to GDP,** becoming inactive.



**6 Subunits recombine to form an inactive G protein.**





## Основные пары «рецептор-G-белок»

<b>Gs</b>	$\beta$ -адренорецептор; D <sub>1,5</sub> -рецептор (дофамин); H <sub>2</sub> -рецептор (гистамин); 5HT <sub>4,6,7</sub> -рецептор (серотонин); рецептор глюкагона; V <sub>2</sub> -рецептор (вазопрессин); рецептор кальцитонина.
<b>Gi/Go</b>	$\alpha$ <sub>2</sub> -адренорецептор; M <sub>2,4</sub> -рецептор (ацетилхолин), D <sub>2-4</sub> -рецептор (дофамин); 5HT <sub>1</sub> -рецептор (серотонин); $\delta$ , $\mu$ , $\kappa$ -рецепторы опиатов; рецепторы соматостатина; ГАВА <sub>B</sub> -рецепторы ГАМК;
<b>Gq</b>	$\alpha$ <sub>1</sub> -адренорецептор; M <sub>1,3,5</sub> -рецептор (ацетилхолин), H <sub>1</sub> -рецептор (гистамин); 5HT <sub>2</sub> -рецептор (серотонин); V <sub>1</sub> -рецептор (вазопрессин); B <sub>1,2</sub> -рецептор (брадикинин); ET <sub>1,2</sub> -рецептор (эндотелин); ССК <sub>2</sub> -рецептор (холецистокинин).

Gs-белок – стимулирует аденилатциклазу;  
Gi-белок – ингибирует аденилатциклазу;

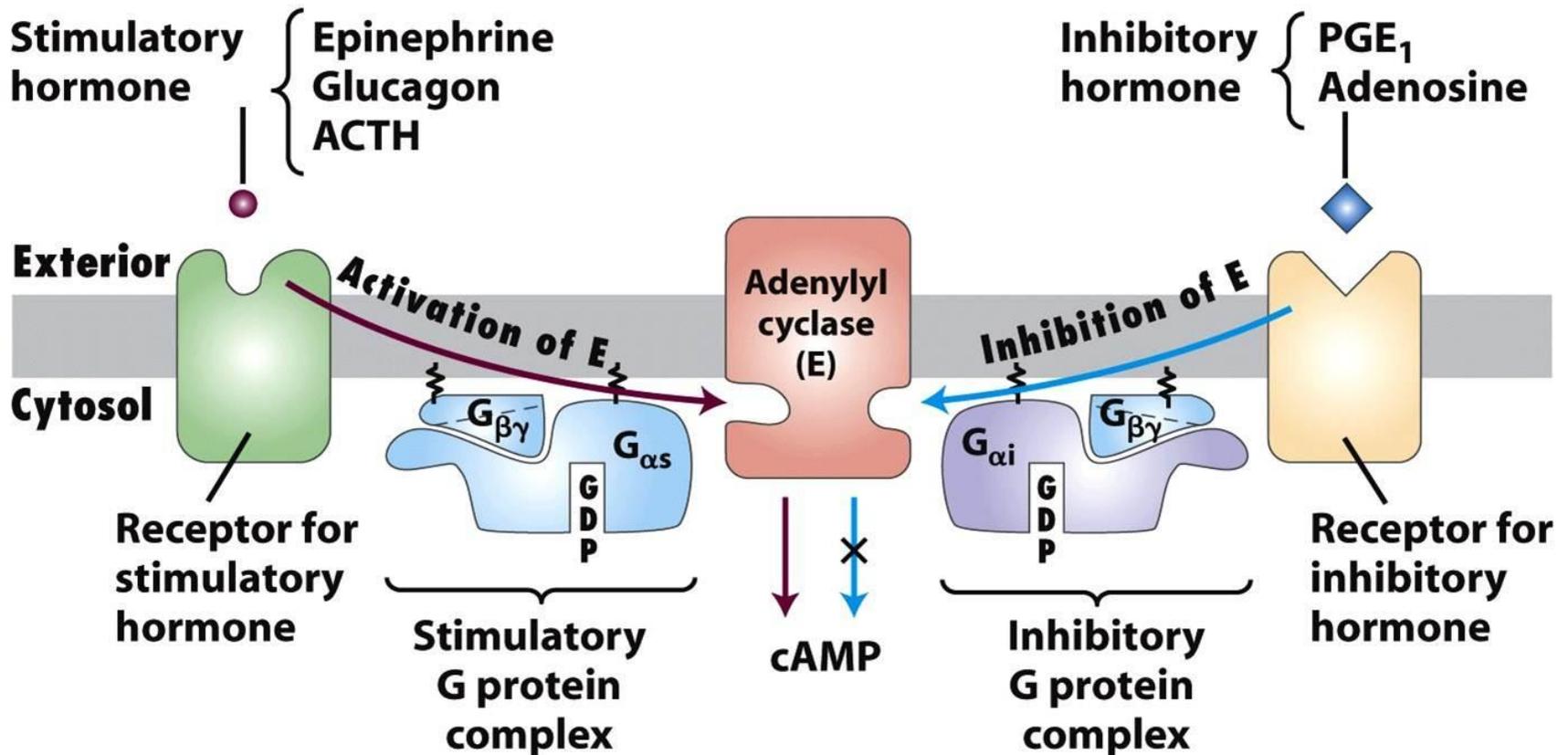
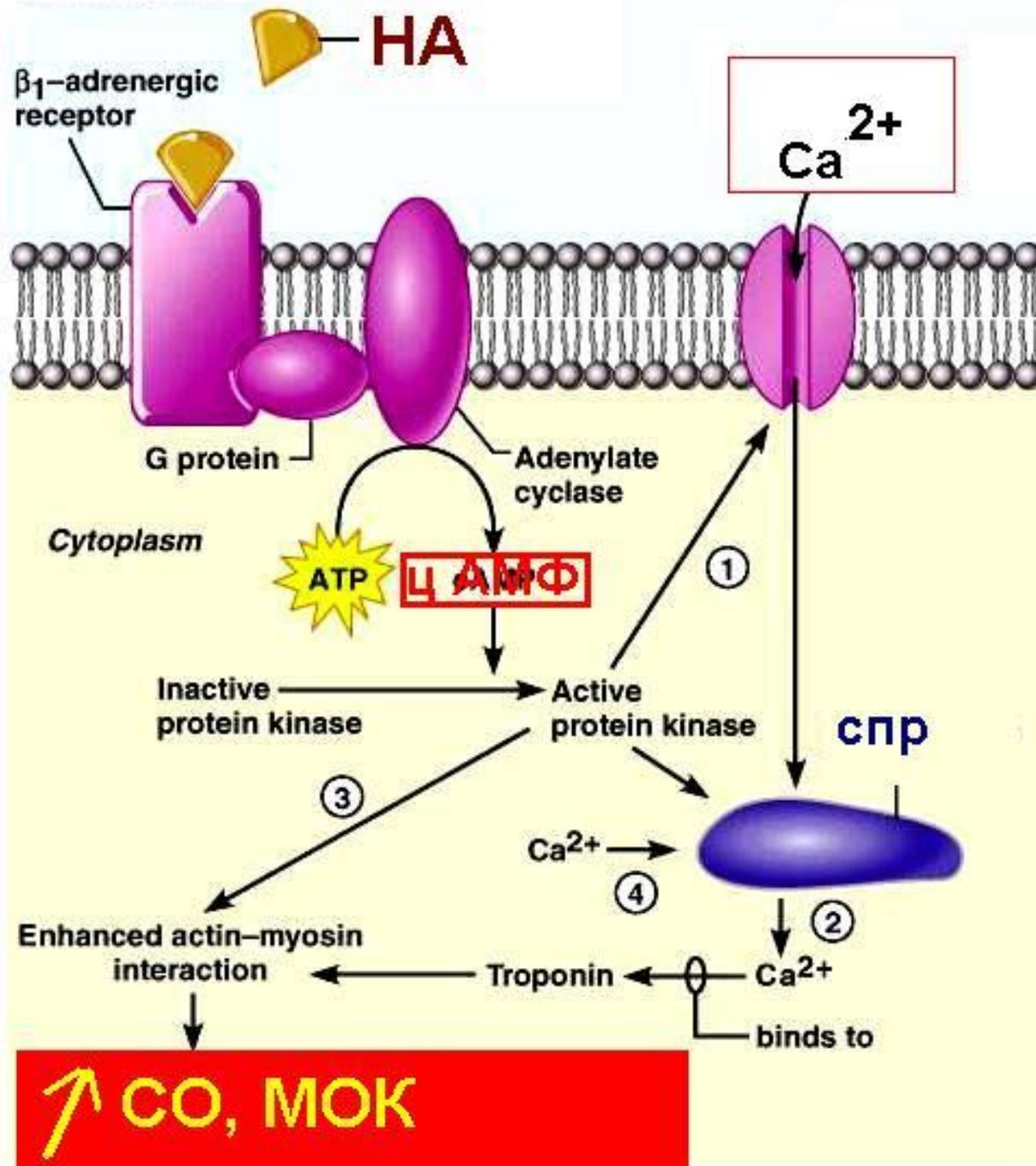


Figure 15-21  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

Эффект норадреналина  
в клетках миокарда  
обусловлен  
взаимодействием с  
 $\beta_1$ -адренорецепторами



# Ацетилхолин

Влияние АХ сказывается преимущественно в уменьшении ЧСС.

Однако уменьшение ЧСС вместе с некоторым ослаблением силы сокращений могут снижать МОК до 50% и более

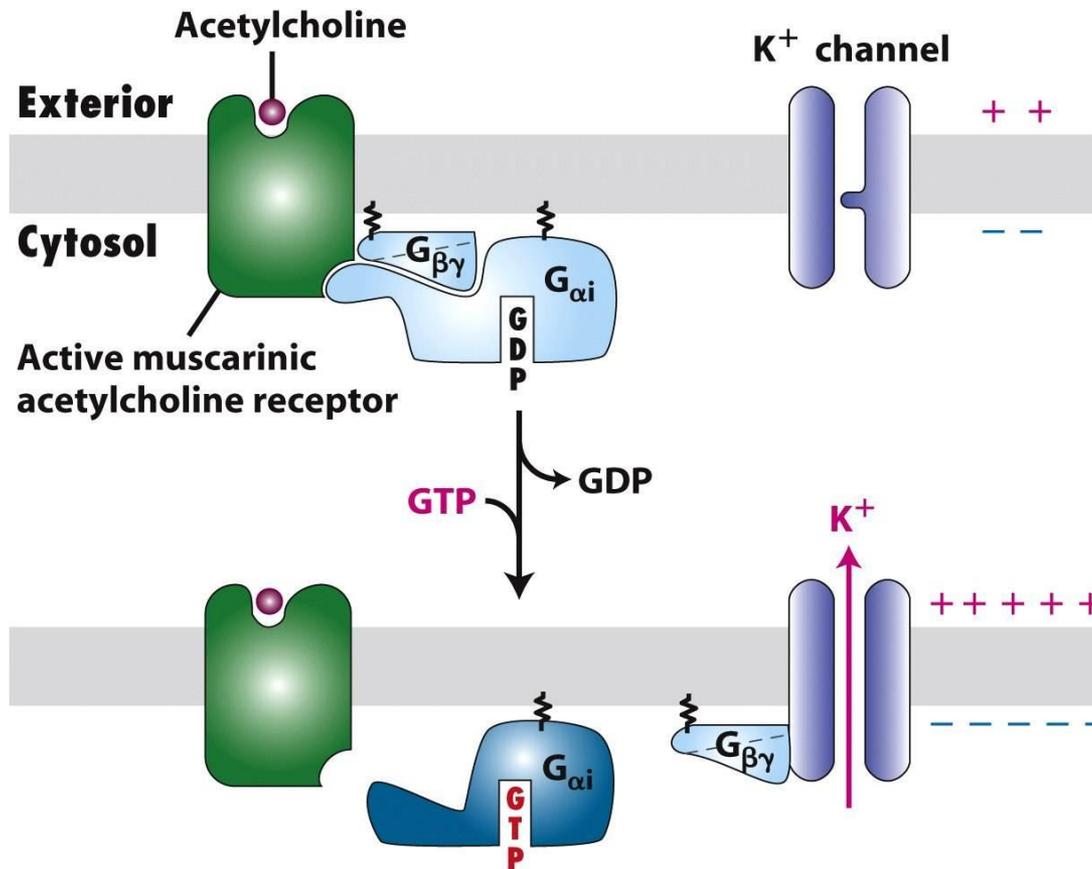


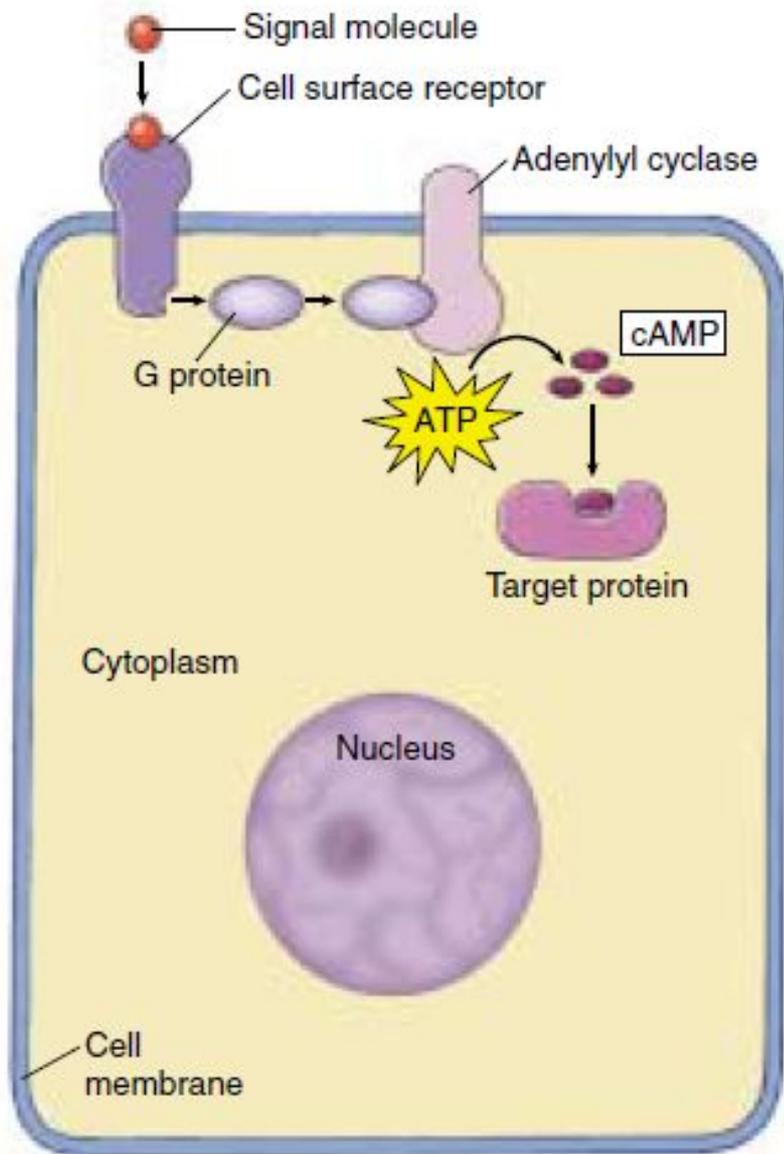
Figure 15-15  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

# Протеинкина́зы

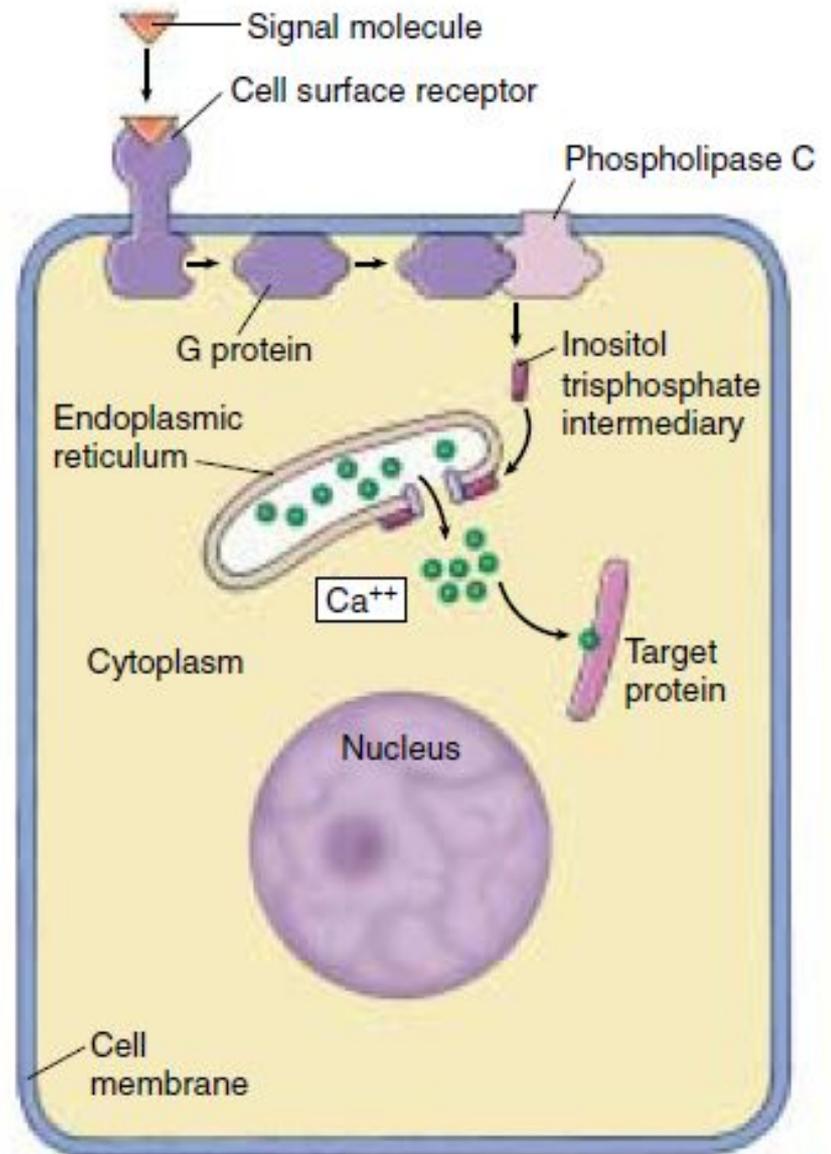
- — подкласс ферментов киназ (фосфотрансфераз).
- Протеинкиназы модифицируют другие белки путем фосфорилирования остатков аминокислот, имеющих гидроксильные группы (серин, треонин и тирозин) или гетероциклической аминогруппы гистидина.

# Протеинкиназы

- Протеинкиназа А, или цАМФ-зависимая протеинкиназа,
- Протеинкиназы С это семейство протеинкиназ, содержащее порядка десяти изоферментов, которые классифицируют по вторичным посредникам на три семейства: традиционные, или классические, оригинальные, или нестандартные и нетипичные
- Традиционным протеинкиназам С для активации требуется  $Ca^{2+}$ , диацилглицерол или фосфатидилхолин.
- Оригинальные протеинкиназы С активируются молекулами диацилглицерола, и не требуют  $Ca^{2+}$ .
- Нетипичные изоформы, не требуют ни  $Ca^{2+}$ , ни диацилглицерола для активации.



(a) cAMP pathway



(b) Ca<sup>++</sup> pathway

## цАМФ-зависимая протеинкиназа (А)

- Состоит из 2-х регуляторных и 2-х каталитических СЕ.
- Регуляторные СЕ подавляют ферментативную активность комплекса.
- Для активации необходимо отделение регуляторных СЕ от комплекса.

# Протеинкиназа А

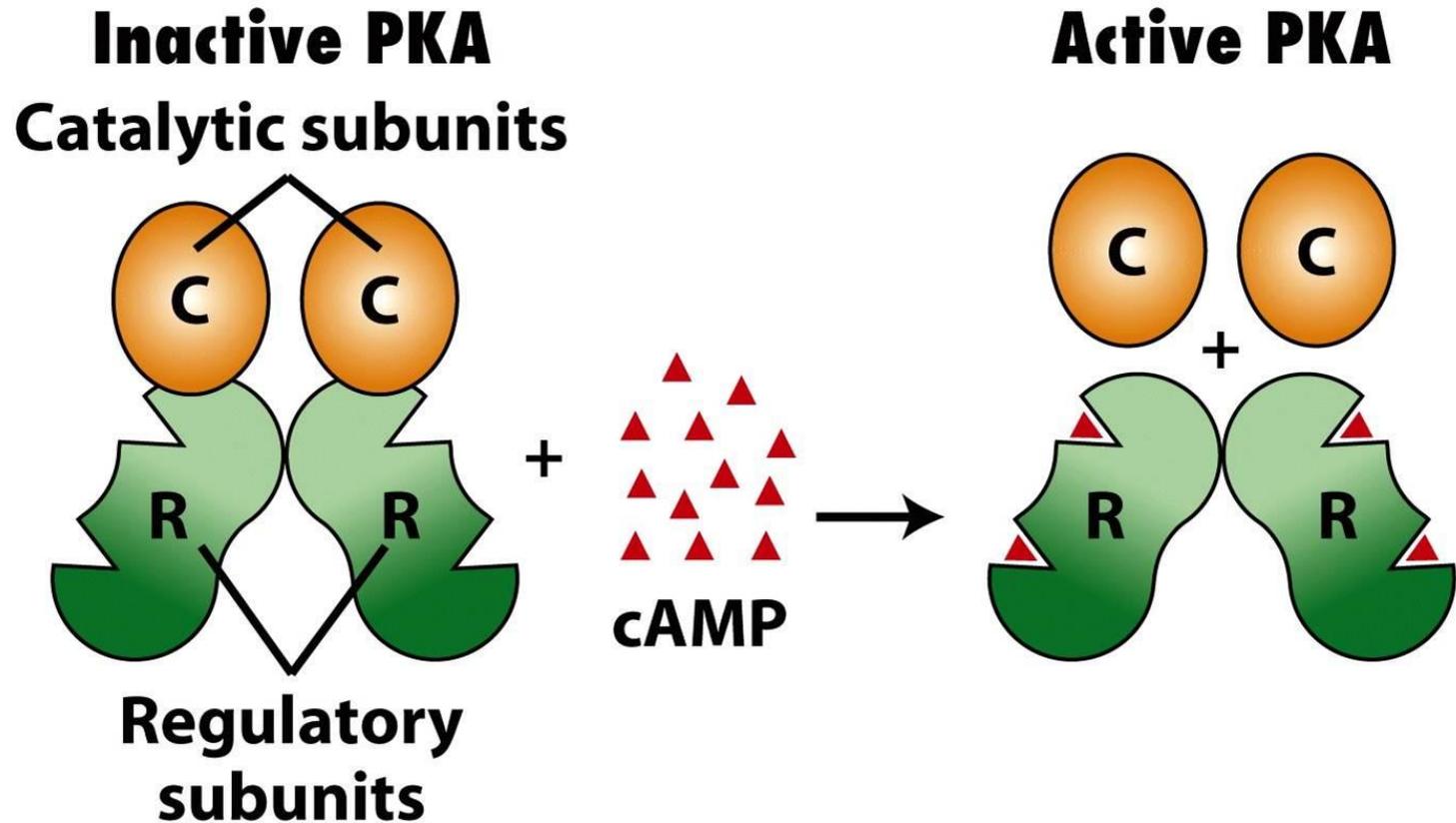


Figure 15-23a  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

# Мишени для протеинкиназы А

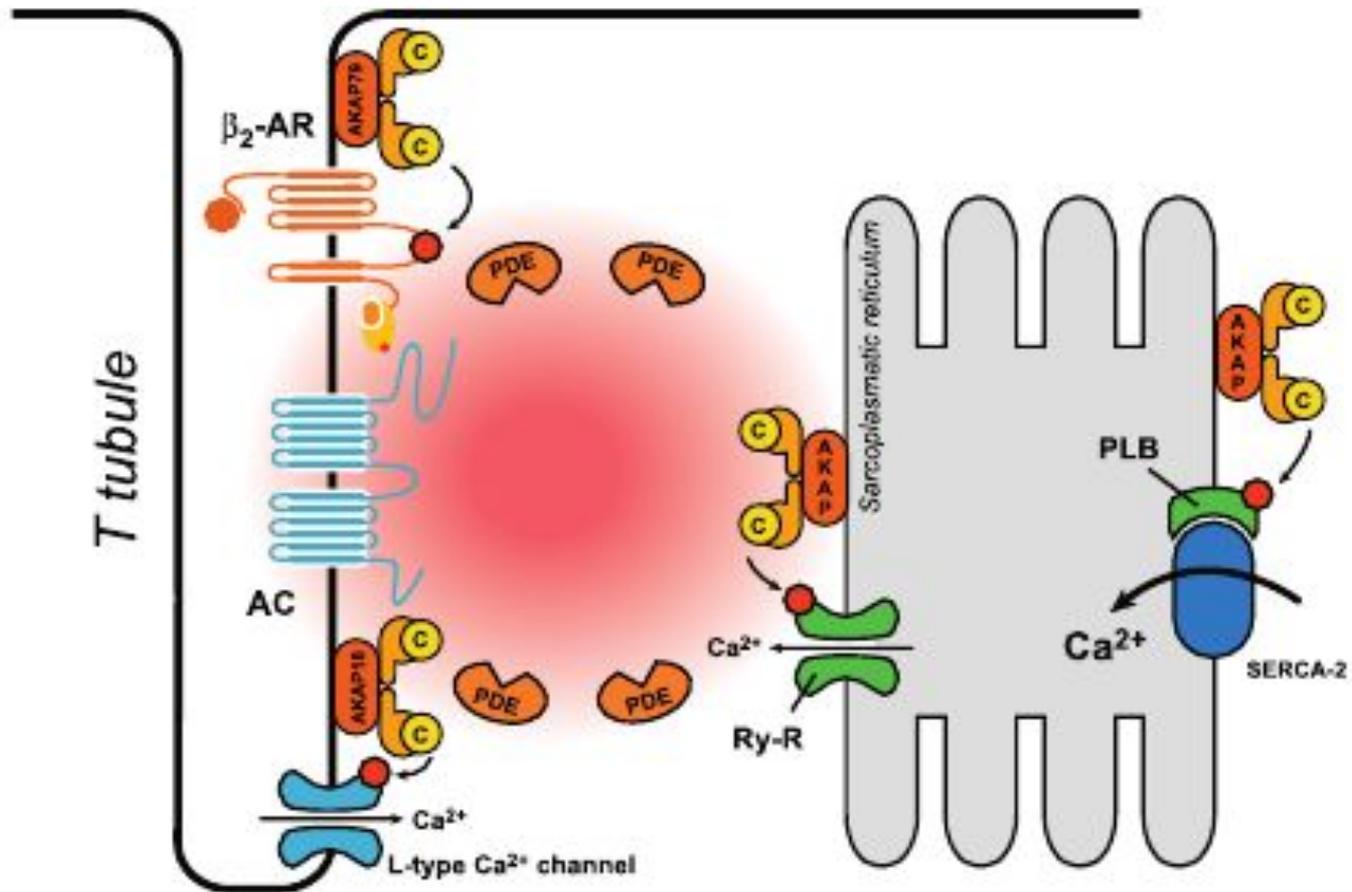
В сердце:

- 1) L-тип Ca-каналов,
- 2) Рианодиновый рецептор (RyR),
- 3) Тропонин I,
- 4) миозин-связывающий белок С,
- 5) фосфоламбан.

# Ключевым регулятором расслабления миокарда является белок мембраны саркоплазматического ретикулума

## фосфоламбан

- Фосфорилирование фосфоламбана при участии вторичного посредника цАМФ ускоряет гидролиз АТФ, активирует кальциевый насос саркоплазматического ретикулума, повышает сродство ионов  $Ca^{2+}$  к  $Ca^{2+}$ -АТФазе, увеличивая скорость активного транспорта ионов  $Ca^{2+}$  из саркоплазмы внутрь саркоплазматического ретикулума.
- **Фосфоламбан стимулируется НА**
- Положительный инотропный эффект, возникающий при стимуляции этого типа рецепторов адреналином или норадреналином, проявляется в активации как сокращения миокарда, так и расслабления. Сила сокращения сердечной мышцы возрастает при увеличении скорости выхода ионов  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума в саркоплазму и связывания с тропонином С. Расслабление миокарда прямо зависит от скорости депонирования ионов  $Ca^{2+}$  в саркоплазматический ретикулум при участии фосфоламбана.



Протеинкиназа А находится вблизи своих мишеней благодаря заякоривающим белкам (АКАР – А-kinase anchored protein)

# PKA в мышечных клетках и клетках печени

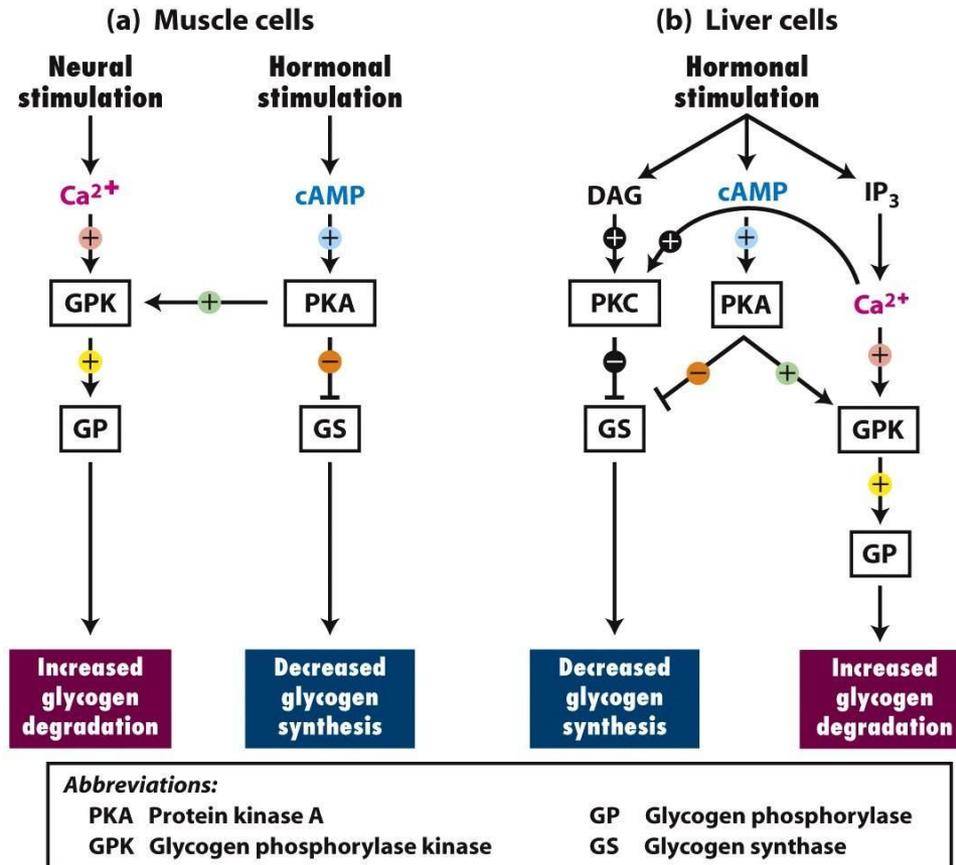


Figure 15-32  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

# Протеинкиназа С

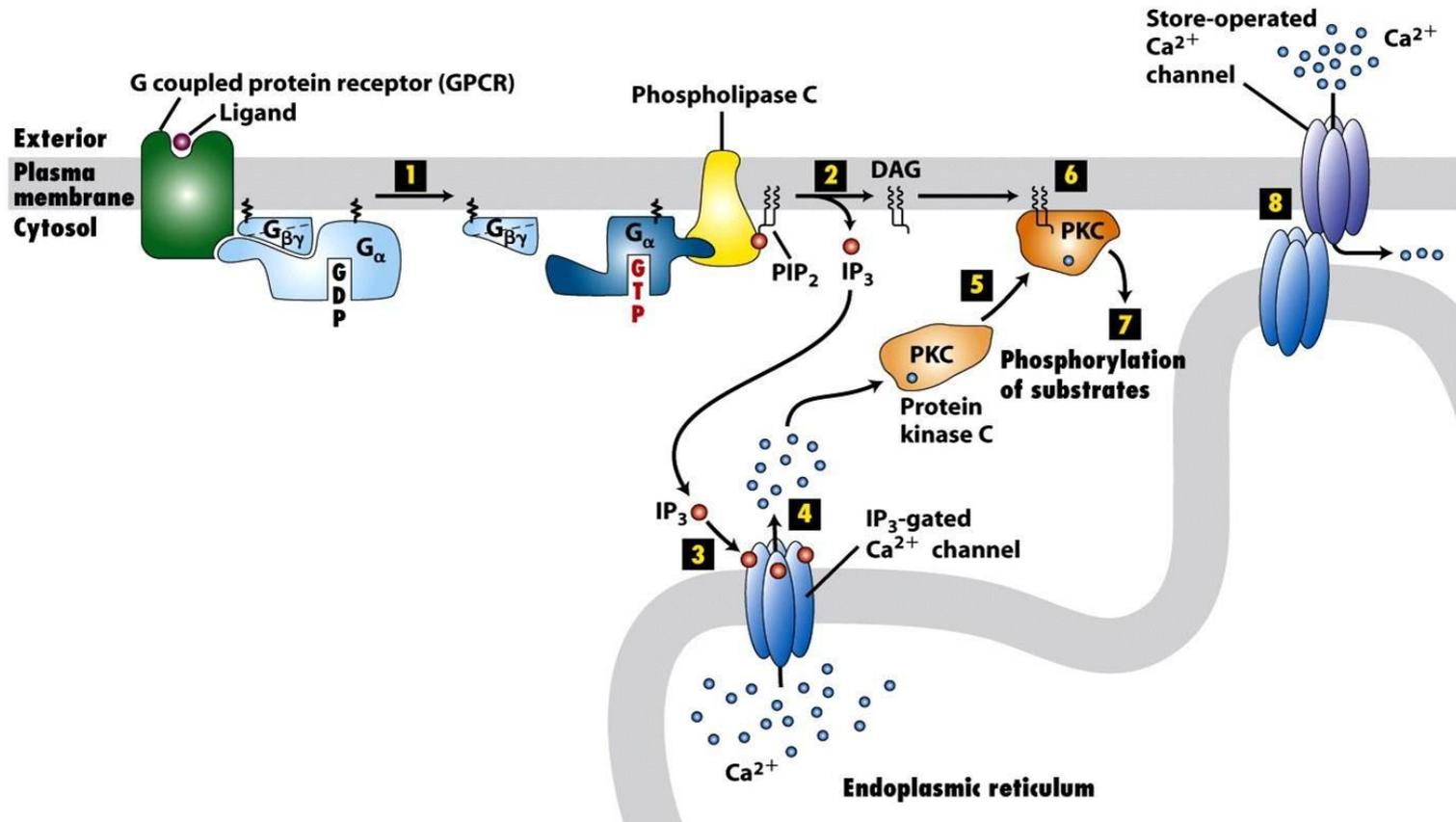
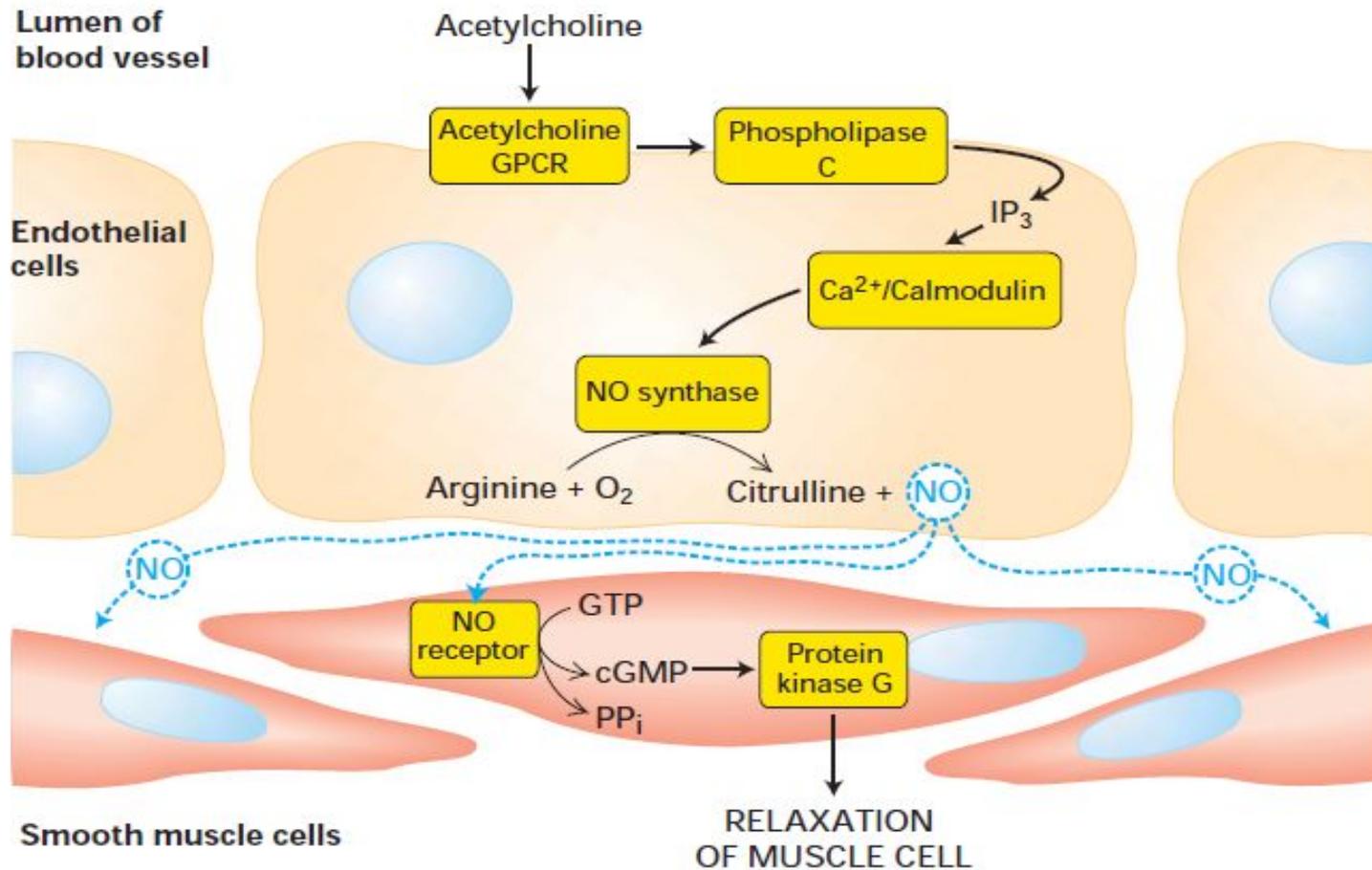


Figure 15-30  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

# Протеинкиназа G

цГМФ зависимые протеинкиназы ( ПК-G ) не способны к аутофосфорилированию.



**TABLE 15-1 Major Classes of Mammalian Trimeric G Proteins and Their Effectors\***

<b>G<sub>α</sub> CLASS</b>	<b>ASSOCIATED EFFECTOR</b>	<b>2ND MESSENGER</b>	<b>RECEPTOR EXAMPLES</b>
<b>G<sub>αs</sub></b>	<b>Adenylyl cyclase</b>	<b>cAMP (increased)</b>	<b>β-Adrenergic (epinephrine) receptor; receptors for glucagon, serotonin, vasopressin</b>
<b>G<sub>αi</sub></b>	<b>Adenylyl cyclase K<sup>+</sup> channel (G<sub>βγ</sub> activates effector)</b>	<b>cAMP (decreased) Change in membrane potential</b>	<b>α<sub>2</sub>-Adrenergic receptor Muscarinic acetylcholine receptor</b>
<b>G<sub>αolf</sub></b>	<b>Adenylyl cyclase</b>	<b>cAMP (increased)</b>	<b>Odorant receptors in nose</b>
<b>G<sub>αq</sub></b>	<b>Phospholipase C</b>	<b>IP<sub>3</sub>, DAG (increased)</b>	<b>α<sub>1</sub>-Adrenergic receptor</b>
<b>G<sub>αo</sub></b>	<b>Phospholipase C</b>	<b>IP<sub>3</sub>, DAG (increased)</b>	<b>Acetylcholine receptor in endothelial cells</b>
<b>G<sub>αt</sub></b>	<b>cGMP phosphodiesterase</b>	<b>cGMP (decreased)</b>	<b>Rhodopsin (light receptor) in rod cells</b>

\*A given G<sub>α</sub> subclass may be associated with more than one effector protein. To date, only one major G<sub>αs</sub> has been identified, but multiple G<sub>αq</sub> and G<sub>αi</sub> proteins have been described. Effector proteins commonly are regulated by G<sub>α</sub> but in some cases by G<sub>βγ</sub> or the combined action of G<sub>α</sub> and G<sub>βγ</sub>.

IP<sub>3</sub> = inositol 1,4,5-trisphosphate; DAG = 1,2-diacylglycerol.

SOURCES: See L. Birnbaumer, 1992, *Cell* **71**:1069; Z. Farfel et al., 1999, *New Eng. J. Med.* **340**:1012; and K. Pierce et al., 2002, *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **3**:639.

Table 15-1

*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

**TABLE 15-2 Cellular Responses to Hormone-Induced Rise in cAMP in Various Tissues\***

<b>TISSUE</b>	<b>HORMONE INDUCING RISE IN cAMP</b>	<b>CELLULAR RESPONSE</b>
<b>Adipose</b>	<b>Epinephrine; ACTH; glucagon</b>	<b>Increase in hydrolysis of triglyceride; decrease in amino acid uptake</b>
<b>Liver</b>	<b>Epinephrine; norepinephrine; glucagon</b>	<b>Increase in conversion of glycogen to glucose; inhibition of glycogen synthesis; increase in amino acid uptake; increase in gluconeogenesis (synthesis of glucose from amino acids)</b>
<b>Ovarian follicle</b>	<b>FSH; LH</b>	<b>Increase in synthesis of estrogen, progesterone</b>
<b>Adrenal cortex</b>	<b>ACTH</b>	<b>Increase in synthesis of aldosterone, cortisol</b>
<b>Cardiac muscle</b>	<b>Epinephrine</b>	<b>Increase in contraction rate</b>
<b>Thyroid gland</b>	<b>TSH</b>	<b>Secretion of thyroxine</b>
<b>Bone</b>	<b>Parathyroid hormone</b>	<b>Increase in resorption of calcium from bone</b>
<b>Skeletal muscle</b>	<b>Epinephrine</b>	<b>Conversion of glycogen to glucose</b>
<b>Intestine</b>	<b>Epinephrine</b>	<b>Fluid secretion</b>
<b>Kidney</b>	<b>Vasopressin</b>	<b>Resorption of water</b>
<b>Blood platelets</b>	<b>Prostaglandin I</b>	<b>Inhibition of aggregation and secretion</b>

\*Nearly all the effects of cAMP are mediated through protein kinase A (PKA), which is activated by binding of cAMP.

SOURCE: E. W. Sutherland, 1972, *Science* 177:401.

Table 15-2

*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

**TABLE 15-3 Cellular Responses to Hormone-Induced Rise in Cytosolic Ca<sup>2+</sup> in Various Tissues\***

<b>TISSUE</b>	<b>HORMONE INDUCING RISE IN CA<sup>2+</sup></b>	<b>CELLULAR RESPONSE</b>
<b>Pancreas (acinar cells)</b>	<b>Acetylcholine</b>	<b>Secretion of digestive enzymes, such as amylase and trypsinogen</b>
<b>Parotid (salivary) gland</b>	<b>Acetylcholine</b>	<b>Secretion of amylase</b>
<b>Vascular or stomach smooth muscle</b>	<b>Acetylcholine</b>	<b>Contraction</b>
<b>Liver</b>	<b>Vasopressin</b>	<b>Conversion of glycogen to glucose</b>
<b>Blood platelets</b>	<b>Thrombin</b>	<b>Aggregation, shape change, secretion of hormones</b>
<b>Mast cells</b>	<b>Antigen</b>	<b>Histamine secretion</b>
<b>Fibroblasts</b>	<b>Peptide growth factors (e.g., bombesin and PDGF)</b>	<b>DNA synthesis, cell division</b>

\*Hormone stimulation leads to production of inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>), a second messenger that promotes release of Ca<sup>2+</sup> stored in the endoplasmic reticulum.

SOURCE: M. J. Berridge, 1987, *Ann. Rev. Biochem.* **56**:159; M. J. Berridge and R. F. Irvine, 1984, *Nature* **312**:315.

Table 15-3

*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company