

Важное свойство мембран - способность воспринимать и передавать внутрь клетки сигналы из внешней среды. "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.

Рецепторы

- ▶ 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. Рецепторы первого типа - интегральные олигомерные белки, содержащие субъединицу, имеющую центр для связывания сигнальной молекулы и центральный ионный канал (рис. 5-29).
- ▶ 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.
- ▶ В случае цитоплазматических рецепторов через мембрану проходит гормон, а информация о присутствии гормона в клетке с помощью рецептора передаётся в ядро.
- ▶ 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.

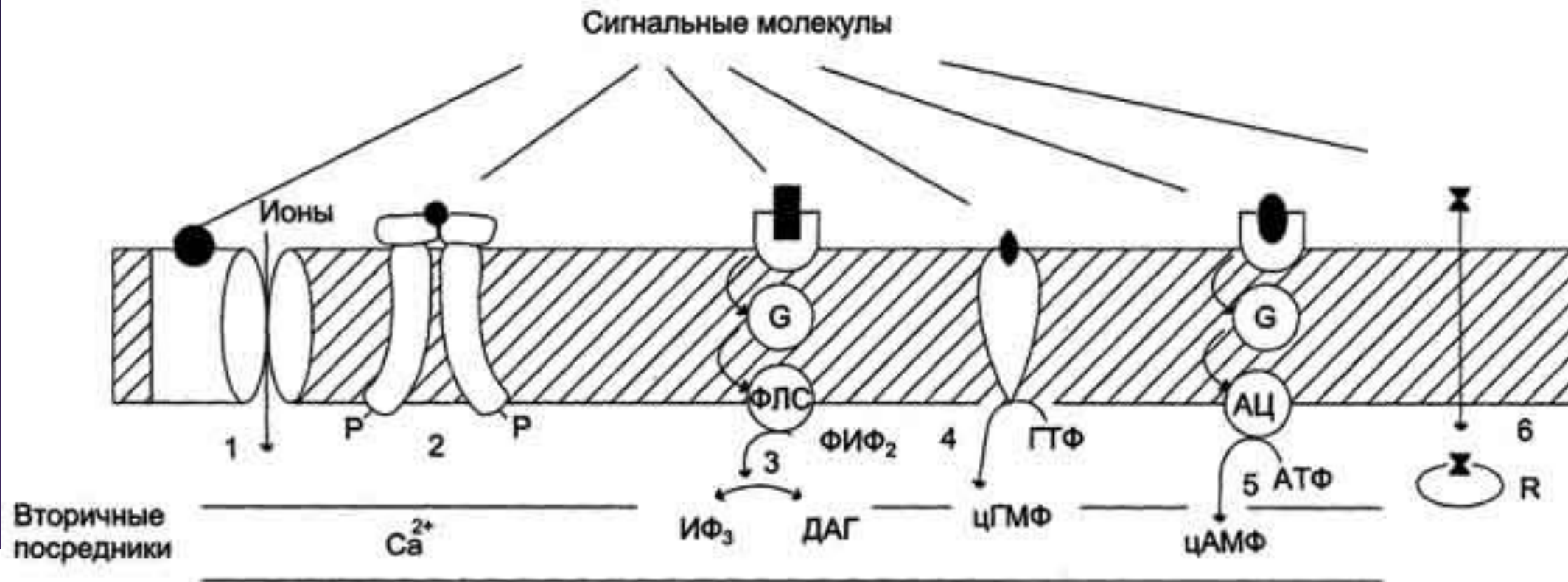


Рис. 5-29. Участие рецепторов в трансмембранной передаче сигнала. Рецепторы: 1 - связанные с ионными каналами, например рецептор ГАМК; 2 - с каталитической активностью (рецептор инсулина); 3 - передающие сигнал на фосфолипазу С, например α₁-адренорецептор; 4 - с каталитической активностью (гуанилатциклаза, рецептор ПНФ); 5 - передающие сигнал на аденилатциклазу, например β-адренорецепторы; 6 - связывающие гормон в цитозоле или ядре, например рецептор кортизола.

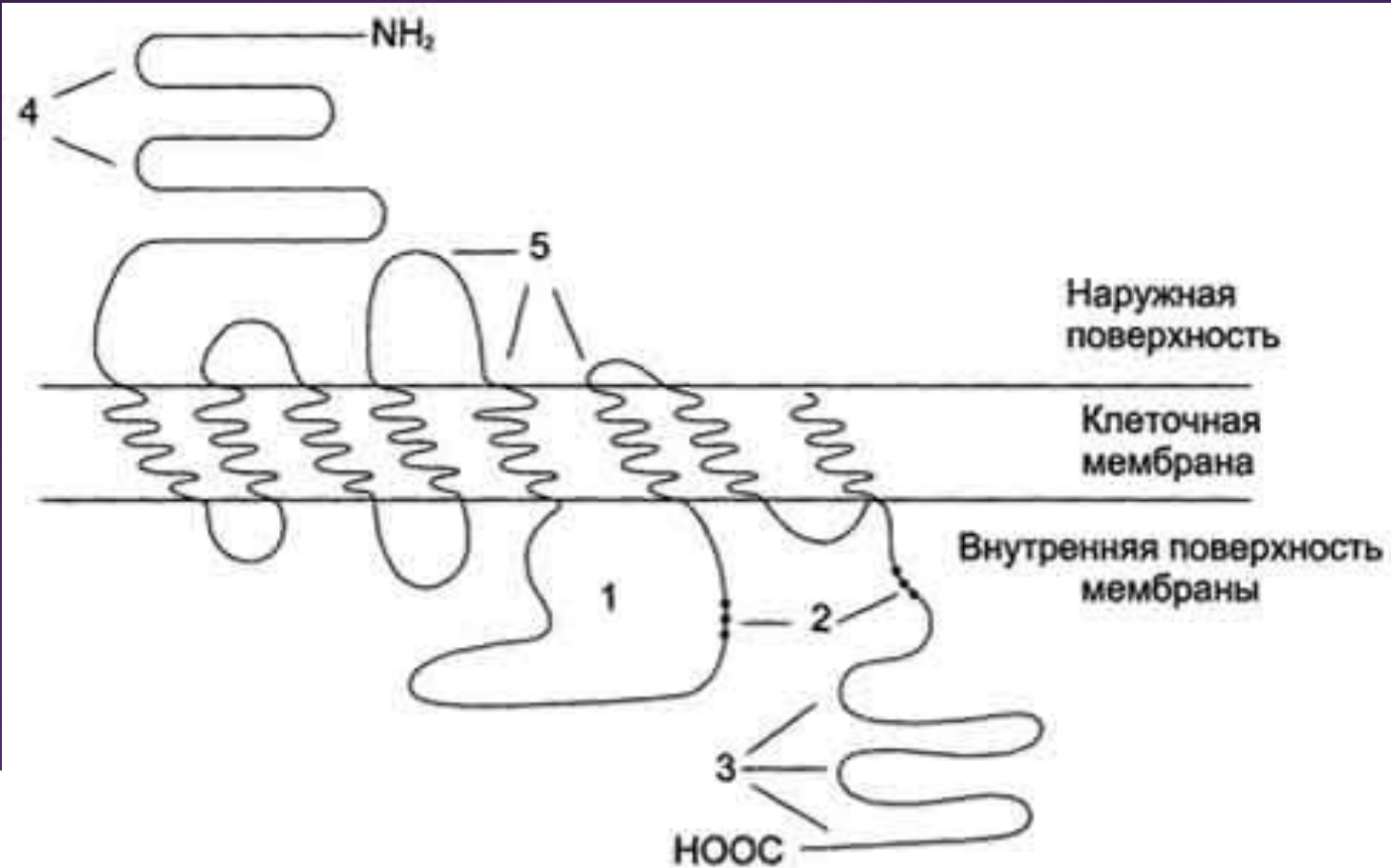
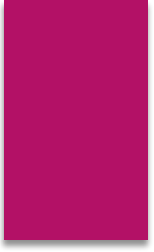


Рис. 5-30. Мембранная организация β_2 -адренорецептора. 1 - фрагмент рецептора, участвующий в связывании G_s -белка; 2, 3 - участки возможного фосфорилирования протеинкиназой A (2) и киназой β -адренорецептора (3); 4 - участок гликозилирования; 5 - участок связывания адреналина.

Рецепторы адреналина - адренорецепторы

- ▶ Адренорецепторы различают по распределению в организме - центральные и периферические. Центральные адренорецепторы, локализованные в различных областях мозга, участвуют в регуляции функций ЦНС, периферические - контролируют работу внутренних органов.
- ▶ Все адренорецепторы классифицируют на два типа - α - и β -, но каждый тип имеет несколько подтипов, наиболее распространённые из них - α_1 -, α_2 -, β_1 -, и β_2 -рецепторы. В зависимости от своего анатомического расположения клетки одного типа, например гладко-мышечные клетки сосудов или адипоциты, содержат разные типы рецепторов.
- ▶ Несмотря на значительное подобие между α - и β -рецепторами и их подтипами, они кодируются разными генами. Адренорецепторы принадлежат к семейству белков, имеющих 7 трансмембранных α -спиралей (которые принято называть доменами). Длина N- и C-концов, а также длина 1-4 доменов различается у разных типов и подтипов рецепторов
- ▶ Адренорецепторы - гликопротеины, включающие в свой состав различные углеводные фрагменты. Гликозилированию подвергаются расположенные в области N-конца остатки аспарагиновой кислоты.



β -Адренорецепторы встречаются практически во всех тканях организма. Количество β -адренорецепторов, приходящееся на клетку, варьирует от 300 до 4000.

Центр связывания адреналина образован аминокислотными остатками третьего, пятого и шестого доменов. Другой функционально важный центр - область взаимодействия с G-белками, участвующими в формировании клеточного ответа. Остатки серина и треонина в области третьего внутреннего домена и С-конца адренорецептора могут фосфорилироваться под действием протеинкиназы А или специфической киназой р-адренорецептора. Фосфорилирование приводит к изменению конформации рецептора и снижению сродства к G-белку или препятствует связыванию с G-белком.


α -Адренорецепторы различают по локализации (например, гепатоциты имеют α_1 -рецепторы, адипоциты - α_2 -адренорецепторы) и механизму трансформации биологического сигнала. Эффекторные системы, связанные с α_1 - и α_2 -адренорецепторами, включают G-белки разного типа

Рецепторы с тирозинкиназной активностью

Тирозиновые протеинкиназы - ферменты, фосфорилирующие специфические белки по тирозину, подразделяют на 2 типа - мембранные (рецепторные) и цитоплазматические. Внутриклеточные тирозиновые протеинкиназы принимают участие в процессах передачи сигнала в ядро. Рецепторные тирозиновые протеинкиназы участвуют в трансмембранной передаче сигналов.

Примером рецепторной тирозиновой протеинкиназы может служить рецептор инсулина (рис. 5-31). 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, α - и β -Субъединицы - гликопротеины с углеводной частью на наружной стороне мембраны. Вне мембраны на её поверхности находятся α -субъединицы. 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. Активация и изменение специфичности обусловлены конформационными изменениями рецептора инсулина после связывания гормона и аутофосфорилирования.

Ключевой белок, фосфорилируемый тирозиновой протеинкиназой, - субстрат инсулинового рецептора-1

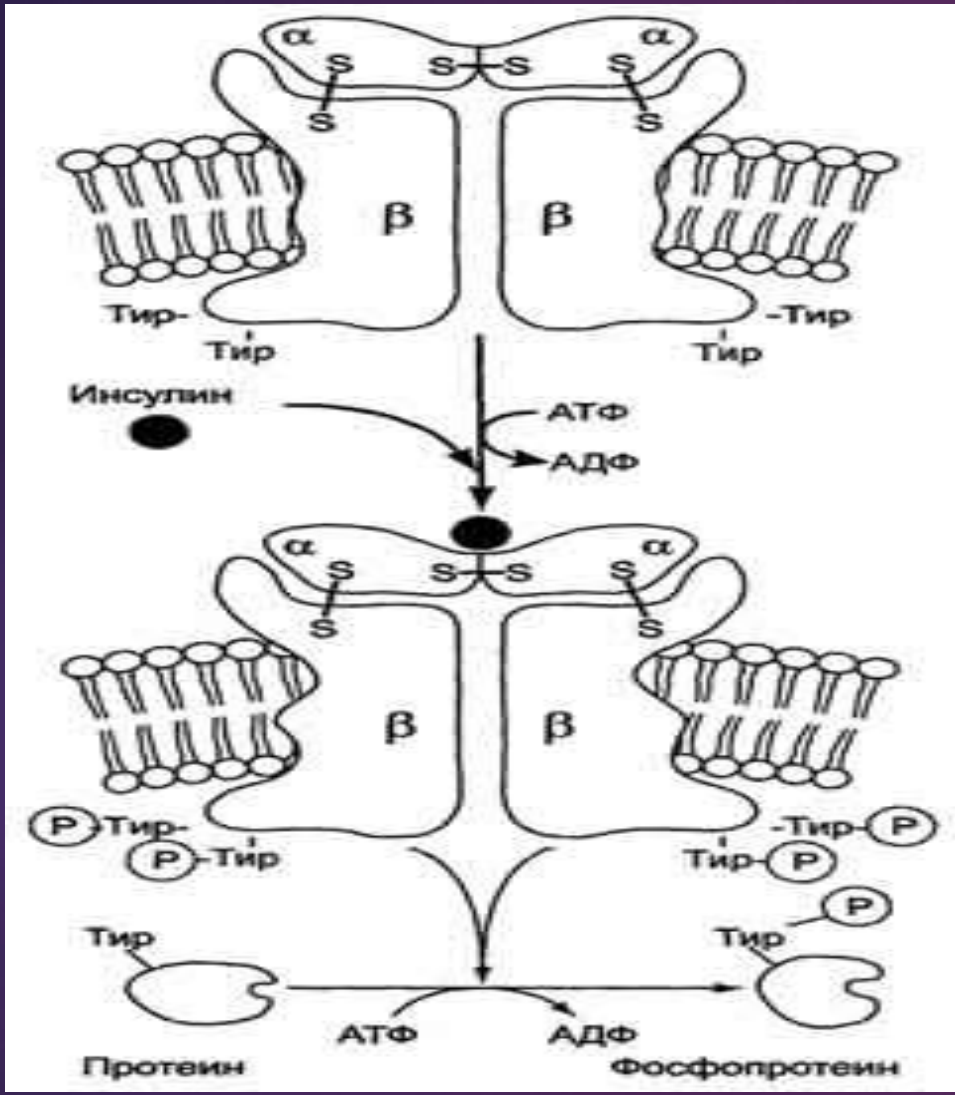


РИС. 5-31. АКТИВАЦИЯ РЕЦЕПТОРА ИНСУЛИНА - ТИРОЗИНОВОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ.

Рецепторы с гуанилатциклазной активностью

Гуанилатциклаза катализирует образование цГМФ из ГТФ, одного из важных посредников внутриклеточной передачи сигнала (рис. 5-32, 5-33). Гуанилатциклаза находится в клетке, как в мембранносвязанном состоянии, так и в цитозольном.

Соотношения этих двух форм фермента в различных тканях разное. Например, в клетках тонкого кишечника 90% гуанилатциклазы находится в мембранах, а в лёгких и печени - лишь 20%. Цитозольная и мембранносвязанная гуанилатциклазы различаются не только по локализации, но и по молекулярной массе, активности, способу регуляции.

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), образующийся из аргинина под действием фермента синтазы оксида азота



Рис. 5-32. Образование 3',5'-циклического ГМФ (цГМФ).

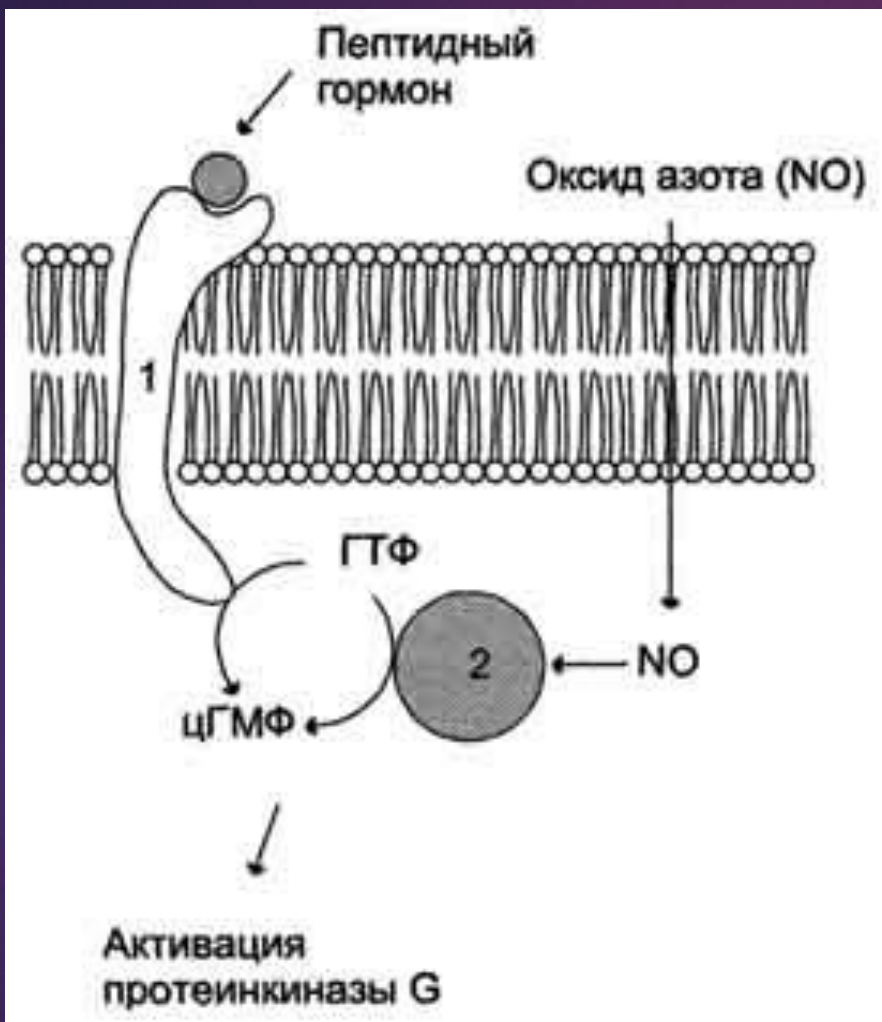


РИС. 5-33. РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ МЕМБРАННОЙ (1) И ЦИТОЗОЛЬНОЙ (2) ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ.

Мембранно-связанная гуанилатциклаза - трансмембранный гликопротеин. Внутриклеточный домен гуанилатциклазы 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 тканях человека присутствуют 3 типа мембранно-связанных гуанилатциклаз, в активации которых принимают участие специфические регуляторы - предсердный натрийуретический фактор (ПНФ), натрийуретический пептид из мозга и кишечный пептид гуанилин.

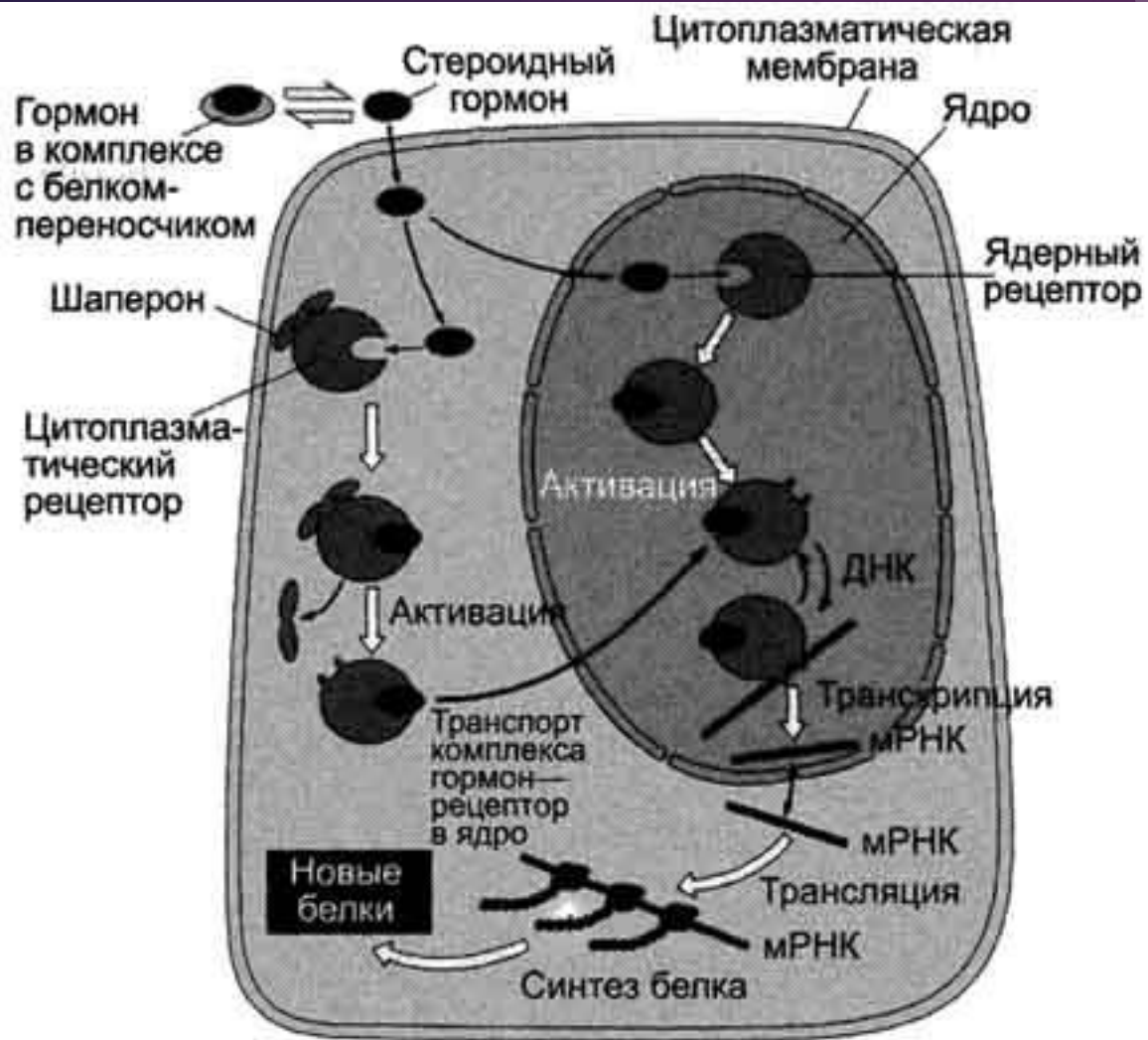
В клетках тканей выявлены 3 основных типа внутриклеточных рецепторных белков, с которыми взаимодействует цГМФ: цГМФ-зависимая протеинкиназа (протеинкиназа G), цГМФ-регулируемые ионные каналы и цГМФ-регулируемая фосфодиэстераза, специфичная к цАМФ (катализирует превращение цАМФ в АМФ).

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. Эти эффекты опосредованы действием протеинкиназы G на мембранные белки, участвующие в обмене Ca^{2+} .

Передача сигнала с помощью внутриклеточных рецепторов

Передача сигнала липидорастворимых стероидных гормонов и тироксина возможна только при прохождении этих гормонов через плазматическую мембрану клеток-мишеней (рис. 5-43).

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 нуклеотид-ной 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.



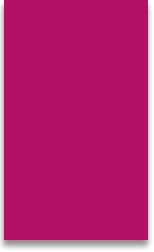
Цитокины — небольшие пептидные информационные молекулы. Цитокины имеют молекулярную массу, не превышающую 30 кД.

Цитокин выделяется на поверхность клетки А и взаимодействует с рецептором находящейся рядом клетки В. Таким образом, от клетки А к клетке В передается сигнал, который запускает в клетке В дальнейшие реакции.

Их основными продуцентами являются лимфоциты.

Кроме лимфоцитов их секретируют макрофаги, гранулоциты, ретикулярные фибробласты, эндотелиальные клетки и другие типы клеток. воздействия.

Они регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические



Группировка цитокинов по механизму действия позволяет разделить цитокины на следующие группы:

- провоспалительные, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа
- противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления
- регуляторы клеточного и гуморального иммунитета — (естественного или специфического), обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими).

Факторы роста

В поддержании жизни высших организмов ключевую роль играет контроль пролиферации, дифференцировки и направленного движения клеток. Нормальное протекание этих процессов обеспечивает правильное развитие и защитные реакции организма. Постоянно регенерирующие ткани (например эпителий или клетки крови) также требуют строгой регуляции пролиферации стволовых клеток. Утрата или ослабление контроля могут быть причиной тяжелых заболеваний, включая рак и атеросклероз. Необходимая регуляция клеточной пролиферации, дифференцировки и клеточной подвижности осуществляется с помощью различных механизмов. Одним из них является взаимодействие клетки с ростовыми факторами.

Специфичность сигнализации

Для исследователей, имеющих представление о количестве сигнальных молекул, о соответствующем количестве рецепторов, о трансмембранных системах передачи сигналов, вторичных посредниках, остаётся загадкой, как протеинкиназы выбирают соответствующий фермент метаболического пути для фосфорилирования. Исследователи для объяснения этого явления предлагают "гипотезу мишени" (от англ, *targeting hypothesis*). По этой гипотезе специфичность протеинкиназ и фосфопротеинфосфатаз достигается путём образования компартментов на мембране, в состав которых входят не только сами протеинкиназы и фосфопротеинфосфатазы, но и специфические белки-субстраты. Наличие остатка миристиновой или пальмитиновой кислоты в структуре белков-субстратов - условие их "заякоривания" в соответствующем мембранном компартменте.

Однако в большинстве случаев процесс активации какого-либо метаболического процесса находится под контролем не одной, а нескольких систем внутриклеточной сигнализации, поэтому важным фактором ответа клеток служит взаимосвязь этих систем.