

Краткое содержание раздела 12.9 СИГНАЛИЗАЦИЯ У МИКРООРГАНИЗМОВ И РАСТЕНИЙ

- Бактерии и эукариотические микроорганизмы обладают множеством разнообразных сенсорных систем, которые позволяют им «брать пробы» окружающей среды и реагировать на воздействия окружения. В двухкомпонентной системе рецепторная His-киназа воспринимает сигнал и аутофосфорилирует остаток His, затем фосфорилирует белок-регулятор ответа по остатку Asp.
- Растения отвечают на многие стимулы окружающей среды и используют гормоны и факторы роста для того, чтобы координировать развитие и метаболическую активность своих тканей. Геном растений кодирует сотни сигнальных белков, в том числе и некоторые белки, очень похожие на используемые для передачи сигналов в клетках млекопитающих.
- Двухкомпонентные механизмы сигнализации, широко распространенные у бактерий, обнаружены в измененной форме у растений, где служат для детекции химических сигналов и света.
- Растительные рецептороподобные киназы (RLK) участвуют в восприятии множества стимулов, в том числе брассиностероидов, пептидов патогенных организмов и сигналов, участвующих в процессе развития. RLK аутофосфорилируют остатки Ser/Thr, затем активируют последующие белки, которые в некоторых случаях образуют каскад MAPK. Конечным результатом множества такого рода сигналов является усиление транскрипции специфических генов.

12.10. Сенсорная передача сигнала в процессах зрения, обоняния и вкуса

Восприятие света, запахов и вкусовых ощущений (зрение, обоняние и вкус) у животных осуществляется специализированными сенсорными нейронами, которые используют механизмы передачи сигналов, в своей основе сходные с механизмами,

работающими при действии гормонов, нейромедиаторов и ростовых факторов. Первоначальный сенсорный сигнал в большой степени усиливается с помощью механизмов, включающих регулируемые ионные каналы и внутриклеточные вторичные мессенджеры; система адаптируется к продолжительной стимуляции, изменяя свою чувствительность к стимулу (десенситизация); и наконец, сенсорные сигналы от разных рецепторов (на разных входах) интегрируются перед тем, как конечный сигнал поступит в мозг.

Система зрения использует классический механизм GPCR

В глазу позвоночных свет, входящий через зрачок, фокусируется на высокоорганизованном скоплении светочувствительных нейронов (рис. 12-35). Светочувствительные клетки глаза относятся к двум

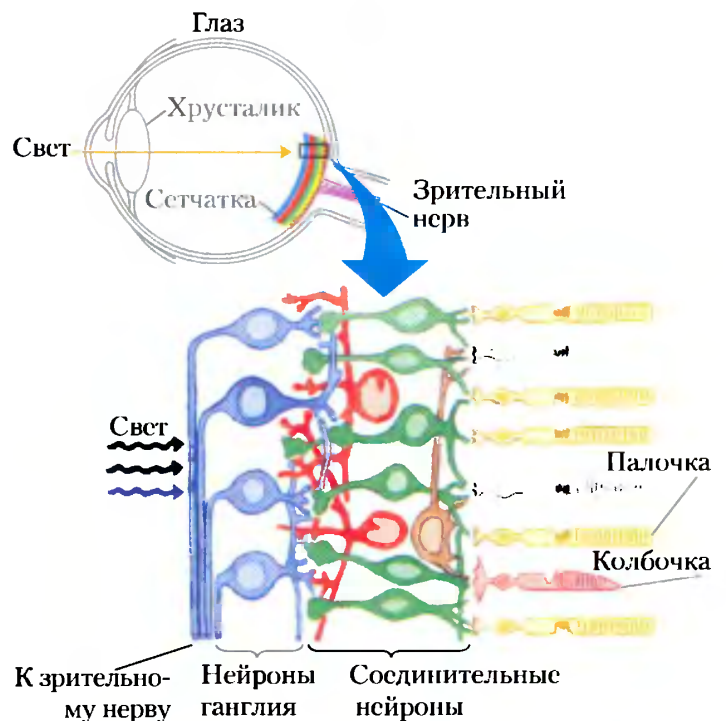


Рис. 12-35. Восприятие света глазом позвоночного. Хрусталик глаза фокусирует свет на сетчатке, которая состоит из слоев нейронов. Первичные фотосенсорные нейроны — это палочки (желтый цвет), которые отвечают за ночное зрение и зрение с высоким разрешением, и колбочки трех подтипов (розовый цвет), которые обеспечивают цветное зрение. Палочки и колбочки образуют синапсы с несколькими видами соединительных нейронов, которые передают и интегрируют электрические сигналы. В конце концов эти сигналы проходят через зрительный нерв от нейронов ганглия в мозг.

типам: палочки (около 10^9 клеток на всю сетчатку), которые воспринимают низкий уровень освещенности, но не могут определять цвета, и колбочки (около $3 \cdot 10^6$ клеток на всю сетчатку), которые менее чувствительны к свету, но могут различать цвета. Оба типа клеток представляют собой длинные, узкие специализированные сенсорные нейроны с двумя отдельными клеточными компартментами: внешний сегмент содержит множество мембранных дисков, нагруженных мембранным белком родопсином, внутренний сегмент содержит ядро и много митохондрий, которые производят АТФ, необходимый для передачи зрительного сигнала.

Подобно другим нейронам, на палочках и колбочках возникает трансмембранный электрический потенциал (V_m), обусловленный работой ионного насоса Na^+/K^+ -АТФазы в плазматической мембране внутреннего сегмента (рис. 12-36). Существенный вклад в мембранный потенциал вносит также ионный канал в наружном сегменте. Он делает воз-

можным перенос либо Na^+ , либо Ca^{2+} и регулируется (открывается) с помощью cGMP. В темноте палочки содержат достаточное количество cGMP для поддержания канала в открытом состоянии. Мембранный потенциал, таким образом, определяется суммарным транспортом Na^+ и K^+ (суммарным изменением их концентрации внутри и снаружи) через внутренний сегмент (поляризацией мембраны) и входом Na^+ через ионные каналы внешнего сегмента (деполяризацией мембраны).

Суть сигнализации в палочках или колбочках сетчатки заключается в происходящем под действием света уменьшении концентрации cGMP, что приводит к закрыванию cGMP-регулируемых ионных каналов. Благодаря работе Na^+/K^+ -АТФазы плазматическая мембрана становится гиперполяризованной. Палочки и колбочки образуют синапсы с соединительными нейронами (рис. 12-31), которые переносят информацию об электрической активности к нейронам ганглия, находящегося у вну-

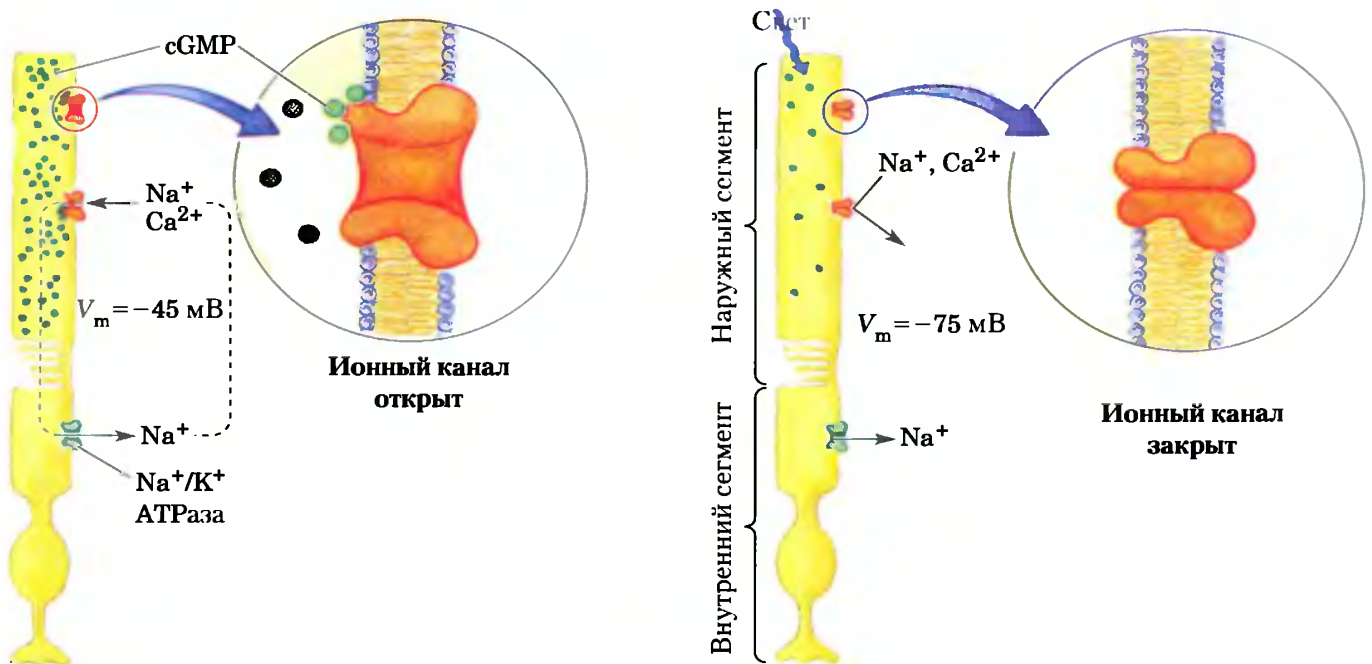



Рис. 12-36. Индуцированная светом гиперполяризация палочек. Палочка состоит из внешнего сегмента, который заполнен стопками мембранных дисков (здесь не показаны), содержащими фоторецептор родопсин, и внутреннего сегмента, в котором находятся ядро и другие органеллы. Колбочки имеют похожую структуру. Во внутреннем сегменте АТФ приводит в действие Na^+/K^+ -АТФазу, которая создает трансмембранный электрический потенциал, выкачивая наружу 3 Na^+ на каждые 2 K^+ , закачиваемые внутрь. Мембранный потенциал уменьшается из-за потока Na^+ и Ca^{2+} , поступающих в клетку через cGMP-регулируемые катионные каналы плазматической мембраны наружного сегмента. Поглощая свет, родопсин запускает процесс деградации cGMP (зеленые точки) в наружном сегменте, что приводит к закрытию катионного канала. В отсутствие входа катионов через этот канал клетка гиперполяризуется. Этот электрический сигнал передается в мозг посредством разных нейронов, показанных на рис. 12-35.

тренней поверхности сетчатки. Нейроны ганглии интегрируют информацию на выходе, полученную от многих палочек или колбочек, и отправляют результирующий сигнал через зрительный нерв на зрительную кору головного мозга.

Передача зрительного сигнала начинается, когда свет падает на родопсин, многие тысячи

молекул которого находятся в каждом диске паружных сегментов палочек и колбочек. **Родопсин** ($M_r = 40\ 000$) — интегральный белок с характерным строением GPCR, он содержит семь пронизывающих мембрану α -спиралей (рис. 12-37). N-концевой домен родопсина вдавливается в диск, а С-конец обращен в цитозоль наружного сегмента. Поглощающий свет пигмент (хромофор) **11-цис-ретиаль** ковалентно связан с **опсином**, белковым компонентом родопсина, образуя основание Шиффа с остатком Lys. Ретиаль расположен вблизи середины бислоя (рис. 12-37), его длинная ось ориентирована почти в плоскости мембраны. При поглощении фотона ретиальным компонентом родопсина энергия света вызывает фотохимические превращения; 11-цис-ретиаль превращается в **полностью транс-ретиаль** (см. рис. 1-18, б, 10-21). Такое изменение в структуре хромофора вызывает конформационные изменения в молекуле родопсина — это первая стадия проведения зрительного сигнала.

 Ретиаль — производное витамина A_1 (ретинола), образующегося из β -каротина (см. рис. 10-21). Недостаток витамина А в пище приводит к куриной слепоте (плохому зрению при слабом уровне освещенности); эта болезнь достаточно широко распространена в некоторых развивающихся странах. Устраняет это заболевание употребление в пищу витамина А или богатых им овощей (таких как морковь). ■

Возбужденный родопсин осуществляет передачу сигнала через G-белок для уменьшения концентрации cGMP

Родопсин в конформации возбужденного состояния взаимодействует со вторым белком **трансдуцином**, который находится вблизи на цитоплазматической поверхности мембраны диска (рис. 12-37). Трансдуцин (Т) принадлежит к тому же семейству гетеротримерных GTP-связывающих белков, что и G_s и G_i . Хотя он предназначен специально для передачи зрительных сигналов, трансдуцин имеет много общих функциональных свойств с G_s и G_i . Он может связываться либо с GDP, либо с GTP. В темноте GDP находится в связанном состоянии, все три субъединицы белка (T_α , T_β , T_γ) остаются вместе и никакого сигнала не посылаются. Когда родопсин возбуждается светом, он взаимодействует с трансдуцином,

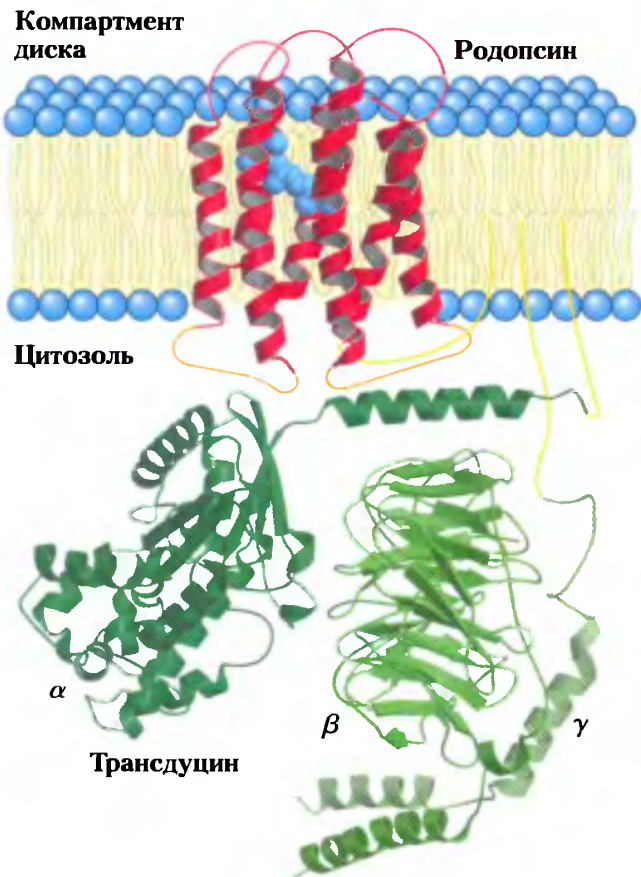


Рис. 12-37. Вероятная структура комплекса родопсина с G-белком трансдуцином (PDB ID 1 BAC). Родопсин (красный цвет) содержит семь трансмембранных спиралей, встроенных в мембрану диска наружного сегмента палочки, и ориентирован таким образом, что С-конец находится на цитозольной стороне, а N-конец — внутри диска. Хромофор 11-цис-ретиаль (голубой цвет), связанный в виде основания Шиффа с Lys²⁵⁶ седьмой спирали, расположен вблизи центра бислоя. (Это расположение напоминает локализацию адреналинсвязывающего сайта в β -адренергическом рецепторе.) Несколько остатков Ser и Thr вблизи С-конца служат субстратами фосфорилирования, которое является частью механизма десенситизации родопсина. Для цитозольных петель (оранжевый цвет), взаимодействующих с G-белком трансдуцином, пока неизвестна точная локализация. Показано вероятное расположение трех субъединиц трансдуцина (зеленый цвет). Родопсин на С-конце связан с пальмитоилом; как α -, так и γ -субъединицы трансдуцина связаны с липидами (желтый цвет), что способствует их закреплению на мембране.

катализируют замещение связанного GDP на GTP из цитозоля (рис. 12-38, стадии ① и ②). Затем трансдуцин диссоциирует на T_{α} и $T_{\beta\gamma}$, а T_{α} -GTP передает сигнал от возбужденного рецептора на ведущий компонент системы сигнализации — cGMP-фосфодиэстеразу (PDE); этот фермент превращает cGMP в 5'-GMP (стадии ③ и ④). Отметим, что это вовсе не та фосфодиэстераза циклических нуклеотидов, которая гидролизует cAMP, чтобы завершить β -адренергический

ответ. cGMP-специфичная PDE — уникальный фермент зрительных клеток сетчатки.

PDE представляет собой интегральный белок с активным центром на цитоплазматической стороне мембраны диска. В темноте прочно связанная ингибиторная субъединица очень эффективно подавляет активность PDE. Когда T_{α} -GTP соударяется с PDE, ингибиторная субъединица отделяется, и ферментативная активность немедленно возрастает на несколько порядков. Каждая

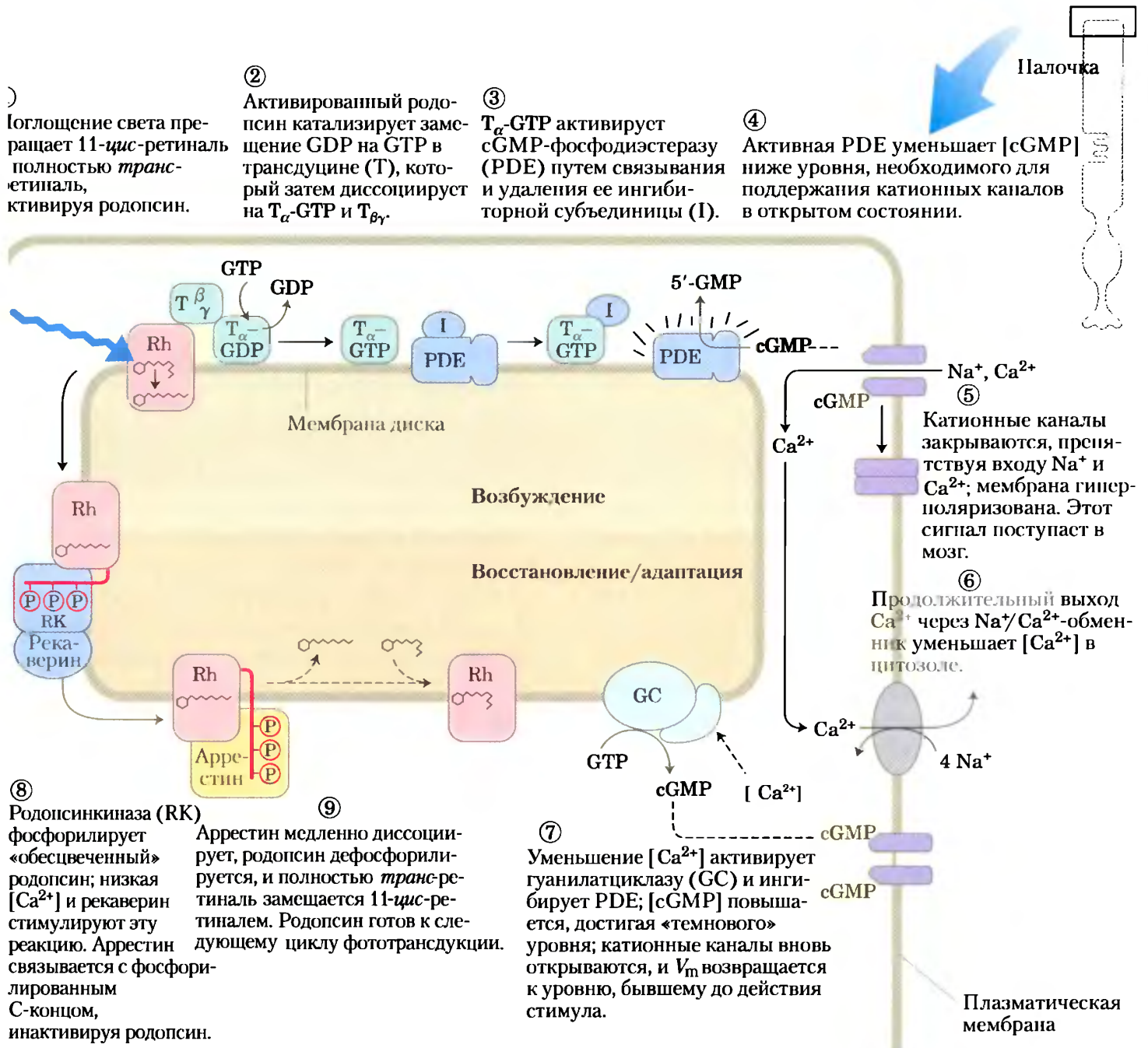


Рис. 12-38. Молекулярные «последствия» поглощения фотона родопсином в наружном сегменте палочки. Вверху (стадии ①–⑤) — возбуждение; внизу (стадии ⑥–⑨) — восстановление и адаптацию после освещения.

молекула активной PDE разрушает множество молекул cGMP с образованием биологически неактивного 5'-GMP. При этом концентрация cGMP в наружном сегменте понижается за доли секунды. При новой, более низкой концентрации cGMP cGMP-регулируемые ионные каналы закрываются, блокируя обратный вход Na^+ и Ca^{2+} в наружный сегмент и вызывая гиперполяризацию мембраны клетки палочки или колбочки (стадия ⑤). В этом процессе первоначальный стимул — фотон — изменяет V_m клетки.

За несколько стадий процесса передачи зрительного сигнала происходит огромное его усиление. Каждая возбужденная молекула родопсина активирует по крайней мере 500 молекул трансдуцина, каждая из которых может активировать молекулу PDE. Этой фосфодиэстеразе свойственно поразительно высокое число оборотов — каждая активированная молекула гидролизует 4 200 молекул cGMP в секунду. Связывание cGMP с cGMP-регулируемыми ионными каналами является кооперативным процессом (по крайней мере, три молекулы cGMP должны присоединиться, чтобы открыть один канал), и относительно небольшое изменение в концентрации cGMP проявляется, таким образом, в большом изменении ионной проводимости. Результатом этого усиления является высокая чувствительность к свету. Поглощение одного фотона закрывает 1000 или более ионных каналов и примерно на 1 мВ изменяет мембранный потенциал клетки.

Зрительный сигнал быстро прекращается

Ваш взгляд движется по этой строке и изображения первых слов быстро исчезают — еще прежде, чем вы увидите следующие слова. В этот короткий интервал времени происходит множество биохимических процессов. Очень скоро после прекращения освещения палочек или колбочек фоточувствительная система выключается. α -Субъединица трансдуцина (с присоединенным GTP) обладает GTPазной активностью. В течение миллисекунд после уменьшения интенсивности света GTP гидролизует и T_α реассоциирует с $T_{\beta\gamma}$. Ингибиторная субъединица PDE, которая была связана с T_α -GTP, высвобождается и реассоциирует с PDE, сильно ингибируя этот фермент. Чтобы вернуть концентрацию cGMP к ее «темновому» уровню, фермент гуанилатциклаза пре-

вращает GTP в cGMP (стадия ⑦ на рис. 12-38) по реакции, которая ингибируется высокой концентрацией Ca^{2+} (>100 нМ). При освещении уровень кальция падает, поскольку стационарная концентрация Ca^{2+} в наружном сегменте создается в результате выкачивания Ca^{2+} с помощью $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника плазматической мембраны и движения Ca^{2+} внутрь через открытые cGMP-регулируемые каналы. В темноте этот процесс обеспечивает $[\text{Ca}^{2+}] \approx 500$ нМ, что достаточно, чтобы ингибировать синтез cGMP. После короткого освещения вход Ca^{2+} замедляется и $[\text{Ca}^{2+}]$ падает (стадия ⑥). Ингибирование гуанилатциклазы облегчается, и циклаза превращает GTP в cGMP, чтобы вернуть систему в состояние до действия стимула (стадия ⑦).

Родопсин тоже подвергается изменениям в ответ на продолжительное освещение. Конформационные изменения, индуцированные поглощением света, приводят к тому, что в C-концевом домене становятся доступными несколько остатков Thr и Ser. Они быстро фосфорилируются **родопсинкиназой** (стадия ⑧ на рис. 12-38), по структуре и функции гомологичной β -адренергической киназе (β ARK), которая десенситизирует β -адренергический рецептор (рис. 12-8). При высокой концентрации ионов кальция Ca^{2+} -связывающий белок реверсии ингибирует родопсинкиназу, но ингибирование снимается, когда концентрация Ca^{2+} падает после освещения, как описано выше. Фосфорилированный C-концевой домен родопсина связывается с белком **аррестином 1**, что препятствует дальнейшему взаимодействию между активированным родопсином и трансдуцином. Аррестин 1 — близкий гомолог аррестина 2 (β arr; рис. 12-8). Для возвращения молекулы возбужденного родопсина в исходное состояние надо удалить полностью *транс*-ретиналь, заменив его на *11-цис*-ретиналь; на это требуется относительно длительное время (от секунд до минут), после чего родопсин готов к новому раунду возбуждения (стадия ⑨ на рис. 12-38).

Колбочки специализируются на цветовом зрении

Цветовое зрение колбочек основано на сенсорной передаче сигнала — механизме, идентичном описанному выше, но запускаемому немного отличающимися световыми рецепторами. Три типа колбочек предназначены для регистрации света различных областей спектра, они используют три

похожих фоторецепторных белка (опсина). Каждая колбочка экспрессирует только один вид опсина, но все опсины близки родопсину по размеру аминокислотной последовательности и, по-видимому, по трехмерной структуре. Различия между опсинами, тем не менее, достаточно существенны, чтобы хромофор 11-*цис*-ретиаль размещался в трех несколько отличающихся компартментах, из-за чего три фоторецептора характеризуются различными спектрами поглощения (рис. 12-39). Мы различаем цвета и оттенки, интегрируя «выход» сигнала с колбочек трех типов, каждый из которых содержит один из трех фоторецепторов.

У человека цветовая слепота, например неспособность отличать красное от зеленого, — очень широко распространенный генетически наследуемый признак. Различные виды цветовой слепоты возникают из-за различных мутаций опсина. Одна из форм слепоты обусловлена потерей красных фоторецепторов; имеющие этот дефект люди называются **минус-красными дихроматами** (они видят только два основных цвета). У других не достает зеленого пигмента, они являются **минус-зелеными дихроматами**.

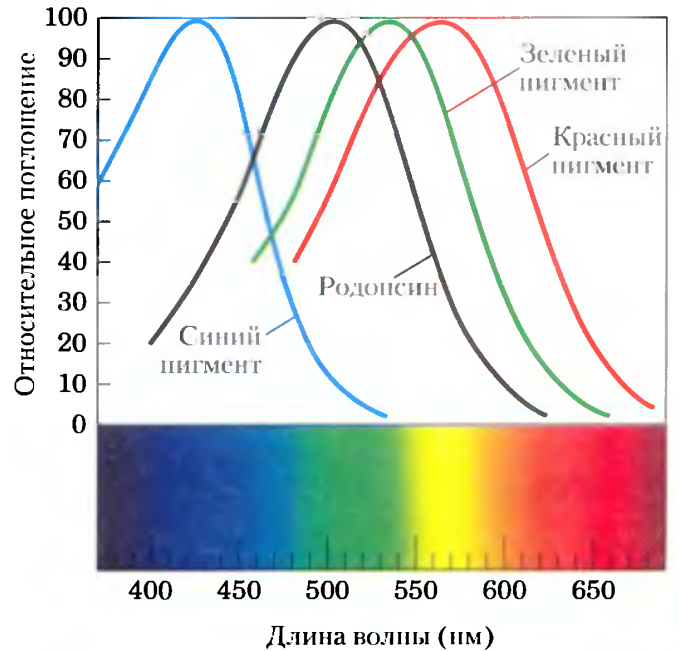


Рис. 12-39. Спектры поглощения очищенного родопсина и красных, зеленых и синих рецепторов колбочек. Спектры, полученные от отдельных клеток-колбочек, выделенных из трупного материала; пики находятся при 420, 530 и 560 нм, максимум поглощения родопсина — 500 нм. Человеческий глаз позволяет увидеть свет с длиной волны 380–750 нм.

Дополнение 12-4



МЕДИЦИНА

Цветовая слепота: эксперимент Джона Дальтона был завершен после смерти ученого

Химик Джон Дальтон (известный как автор атомной теории) страдал цветовой слепотой. Он считал вероятным, что стекловидное тело его глаз (жидкость, которая заполняет глазное яблоко позади хрусталиков) имело голубую окраску в отличие от бесцветной жидкости в нормальных глазах. Он предложил, чтобы после его смерти его глаза были проанализированы на предмет определения цвета стекловидного тела. Его желание было исполнено. Через день после смерти Дальтона в июле 1844 г. Джозеф Рэнсом извлек его глаза и обнаружил, что стекловидное тело было абсолютно бесцветным. Как и многие ученые, Рэнсом неохотно выбрасывал образцы. Он поместил глаза Дальтона в сосуд с консервантом (рис. 1), где они оставались в течение полутора столетий.

И вот в середине 1990-х гг. английские молекулярные биологи взяли образцы сетчатки глаз Дальтона и выделили ДНК. Используя геничные последовательности, известные для опсинов красных и зеленых фотопигментов, они амплифицировали соответствующие

последовательности (применяя методики, описанные в гл. 9) и определили, что у Дальтона был ген опсина для красного фотопигмента, но не было гена опсина для зеленого фотопигмента. Дальтон был дихроматом, не различавшим зеленый цвет; это заболевание называют дальтонизмом по имени ученого. Так через 150 лет после смерти ученого начатый им эксперимент по проверке гипотезы о причине его цветовой слепоты был, наконец, завершен.



Рис. 1. Глаза Дальтона

В некоторых случаях присутствуют и красные, и зеленые фоторецепторы, но в них содержатся измененные аминокислотные последовательности, что вызывает сдвиги в их спектре поглощения, приводящие к аномалиям цветного зрения. В зависимости от того, какой пигмент изменен, такие люди являются **аномальными трихроматами с дефектами красного или зеленого пигмента**. Проверка генов зрительных рецепторов позволила поставить диагноз цветовой слепоты у одного известного «пациента» спустя более чем столетие после его смерти (доп. 12-4)! ■

Обоняние и вкус у позвоночных основаны на сигнальных механизмах, подобных механизмам зрительной системы

Сенсорные клетки, ответственные за восприятие запаха и вкуса, имеют много общего с палочками и колбочками, которые регистрируют свет. Обонятельные нейроны несут ряд длинных тонких жгутиков, простирающихся от одного конца клетки до слизистого слоя, который покрывает клетку. Эти жгутики обеспечивают большую площадь поверхности для взаимодействия с обонятельными сигналами. Рецепторы обонятельных стимулов являются белками мембраны жгутиков с хорошо знакомой структурой GPCR с семью трансмембранными α -спиралями. Обонятельным сигнальным фактором может быть любое из множества соединений, для которых имеются специфические рецепторные белки. Наша способность различать запахи обусловлена наличием сотен разных обонятельных рецепторов на языке и носовых каналах, затем поступающая от рецепторов информация интегрируется в головном мозге для того, чтобы распознать общую картину; при этом набор запахов, которые мы способны различать, значительно превосходит число рецепторов.

Обонятельный стимул поступает в сенсорные клетки путем диффузии через воздух. В слизистом слое, покрывающем обонятельные нейроны, молекула пахучего вещества (одоранта) связывается непосредственно с обонятельным рецептором или со специфическим связывающим белком, который переносит одорант к рецептору (рис. 12-40). Взаимодействие между одорантом и рецептором приводит к изменению конформации рецептора, результатом чего является замещение связанного GDP на GTP на G-белке G_{olf} , аналогов транс-

дуцина и G_s β -адренергической системы. Затем активированный G_{olf} активирует аденилатциклазу жгутиковой мембраны, которая синтезирует сАМР из АТР, и локальная концентрация сАМР повышается. сАМР-регулируемые Na^+ - и Ca^{2+} -каналы мембраны открываются, а вход Na^+ и Ca^{2+} вызывает небольшую деполяризацию, называемую **рецепторным потенциалом**. Если на рецептор попадает достаточное число молекул одоранта, то рецепторный потенциал достаточно силен, чтобы возбудить в нейроне потенциал действия. Он передается в мозг в несколько стадий и регистрируется как специфический запах. Все эти события происходят за время от 100 до 200 мс.

Когда обонятельный стимул перестает действовать, передающая сигнал система отключает сама себя различными способами. сАМР-зависимая фосфодиэстераза возвращает концентрацию сАМР к тому уровню, который был до действия стимула. G_{olf} гидролизует связанный GTP до GDP, тем самым самоинактивируясь. Фосфорилирование рецептора специфической киназой препятствует его взаимодействию с G_{olf} по механизму, аналогичному тому, который реализуется при десенситизации β -адренергического рецептора и родопсина. И наконец, некоторые одоранты ферментативно разрушаются под действием оксидаз.

Ощущение вкуса у позвоночных обусловлено деятельностью вкусовых нейронов, сгруппированных во вкусовых сосочках на поверхности языка. В этих сенсорных нейронах серпентиновые рецепторы сопряжены с гетеротримерным G-белком **гастдуцином** (очень похожим на трансдуцин в палочках и колбочках). Молекулы со сладким вкусом — те, которые связываются с рецепторами на «сладких» вкусовых сосочках. Когда такая молекула связывается с рецептором, гастдуцин активируется путем замещения связанного GDP на GTP и затем стимулирует образование сАМР аденилатциклазой. Происходящее вследствие этого увеличение концентрации сАМР активирует РКА, которая фосфорилирует K^+ -каналы в плазматической мембране, заставляя их закрываться. Уменьшение выхода ионов K^+ деполяризует мембрану (рис. 12-41). Другие вкусовые сосочки специализируются на ощущении горьких, кислых или соленых веществ, в механизме передачи сигнала при этом используются различные комбинации вторичных мессенджеров и ионных каналов.

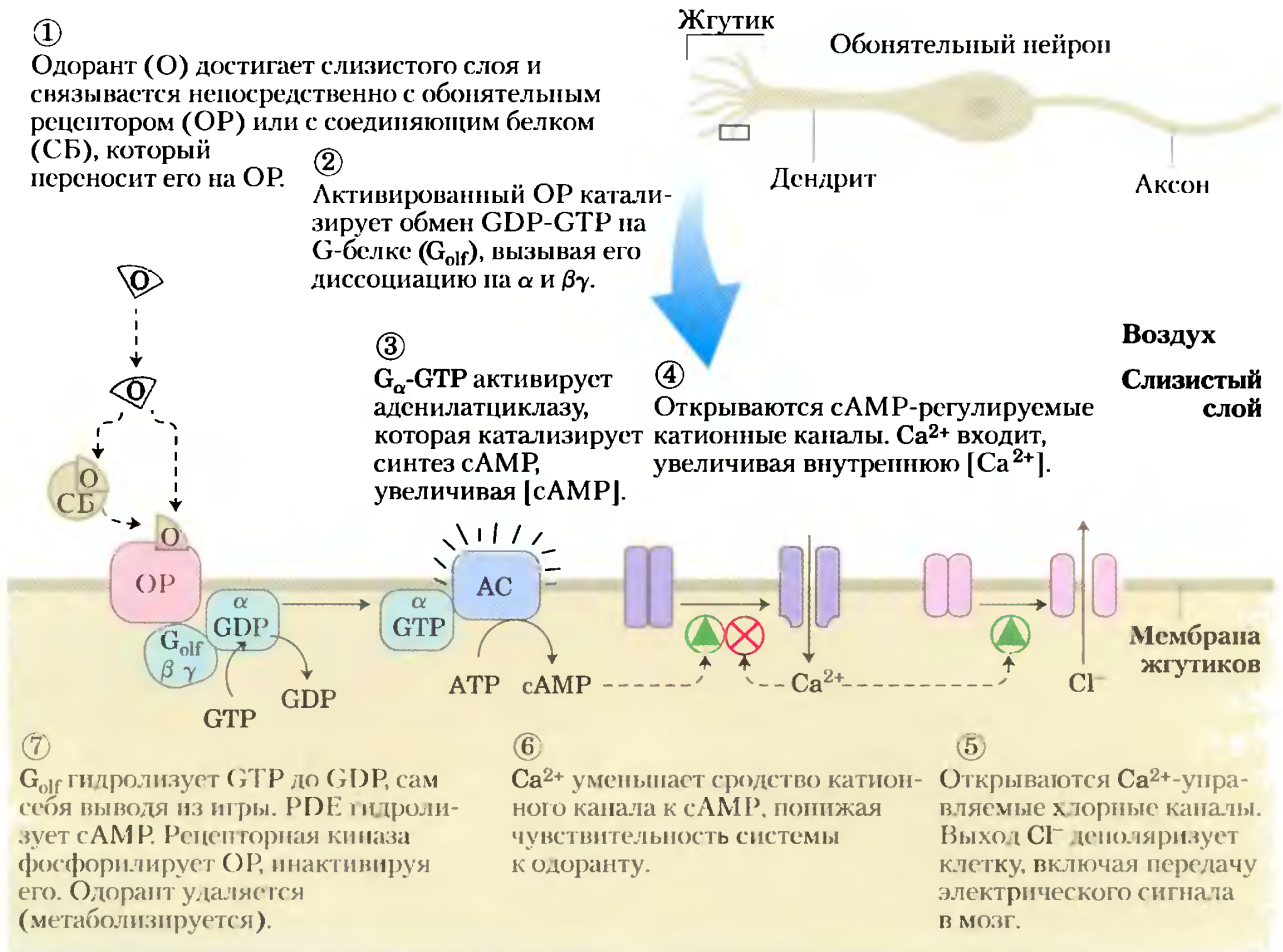


Рис. 12-40. Молекулярный уровень восприятия запахов. Эти взаимодействия происходят в жгутиках обонятельных рецепторных клеток.

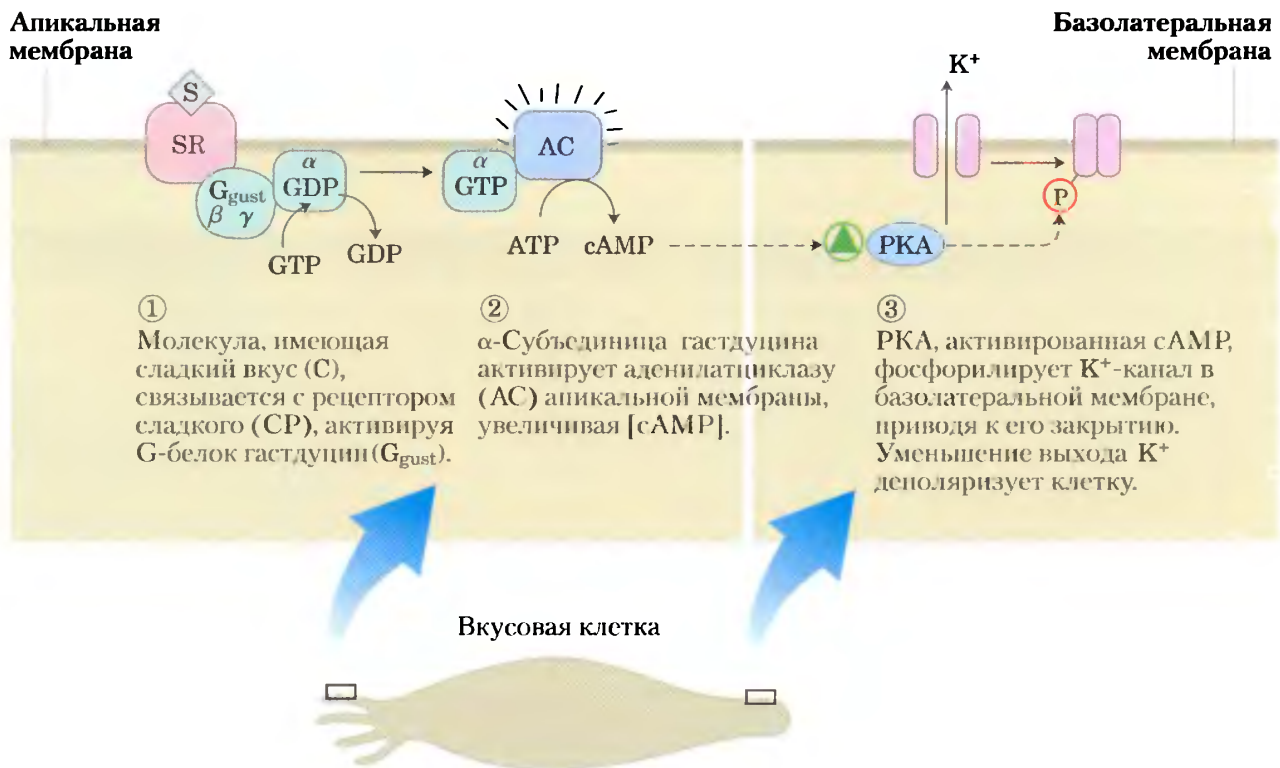


Рис. 12-41. Механизм передачи вкусового сигнала от сладких веществ.

GPCR сенсорных систем и гормональной сигнализации имеют общие свойства

Мы рассмотрели четыре системы передачи сигналов (гормональная сигнализация, зрение, обоняние, вкус), в которых мембранные рецепторы посредством G-белки сопрягаются с ферментами, генерирующими вторичные мессенджеры. Очевидно, что сигнальные механизмы возникли на ранних стадиях эволюции; при исследованиях геномов было обнаружено несколько сотен генов, кодирующих GPCR у позвоночных, членистоногих (у дрозофилы и комара) и круглого червя *Caenorhabditis elegans*. Даже обычные пивные дрожжи р. *Saccaromyces* используют GPCR и G-белки для обнаружения объекта для спаривания. Основные структуры стали консервативными, а модификации дали новым организмам способность реагировать на множество стимулов (табл. 12-8). Из приблизительно 29 000 генов в геноме человека 1000 кодируют GPCR, включая сотни рецепторов к обонятельным стимулам, а также «сиротские» рецепторы, для которых природные лиганды пока неизвестны.

Все хорошо изученные системы передачи сигнала, которые действуют посредством гетеротримерных G-белков, имеют некоторые общие особенности (рис. 12-42). Рецепторы содержат семь трансмембранных сегментов, домен (обычно петля между спиралями 6 и 7), взаимодействующий с G-белком, и цитоплазматический домен на C-конце, который подвергается обратимому фосфорилированию по нескольким остатками Ser и

Thr. Лигандсвязывающий сайт (или световой рецептор) погружен глубоко в мембрану и включает в себя остатки из нескольких трансмембранных сегментов. Связывание лиганда (или поглощение света) индуцирует конформационное изменение в рецепторе, при этом открывается домен, который может взаимодействовать с G-белком. Гетеротримерные G-белки активируют или ингибируют эффекторные ферменты (аденилатциклазу, PDE или PLC), которые изменяют концентрацию вторичного мессенджера (сAMP, сGMP, IP₃ или Ca²⁺). В гормончувствительных системах конечным результатом является активация протеинкиназы, которая регулирует какой-либо клеточный процесс путем фосфорилирования ключевого для этого процесса белка. В сенсорных нейронах другой результат — изменение мембранного потенциала и последующий электрический сигнал, который проходит к другому нейрону на пути, связывающем сенсорную клетку с головным мозгом.

Все эти системы самоинактивируются. Связанный GTP превращается в GDP благодаря присущей G-белкам GTPазной активности, которая часто усиливается активирующими GTPазу белками (GAP — от англ. *GTPase-activating proteins*) или RGS-белками (англ. *regulators of G-protein signaling*; см. рис. 12-5). В некоторых случаях эффекторные ферменты, которые являются мишенями G-белковой модуляции, также выполняют функцию GAP. Механизм десенситизации, включающий фосфорилирование C-концевой области после связывания аррестина, очень распространен, а может быть, и универсален.

Таблица 12-8 Некоторые вещества, передающие сигнал через GPCR

γ-Аминомасляная кислота (ГАМК)	Кальцитонин	Секретин
АТР (внеклеточный)	Каннабиноиды	Серотонин
Аденозин	Катехоламины	Соматостатин
Ангиотензин	Кортикотропин-релизинг-фактор	Тиротропин
Ацетилхолин (мускариновый рецептор)	Лейкотриены	Тиротропин-высвобождающий гормон
Брадикинин	Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	Фактор активации тромбоцитов
Вазоактивный кишечный пептид	Мелатонин	Фактор, высвобождающий гормон роста
Вазопрессин	Обонятельные стимулы	Факторы сраивания у дрожжей
Вкусовые стимулы	Опиоиды	Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)
Гистамин	Окситоцин	Холецистокинин
Глутамат	Простагландины	Циклический АМР (<i>Dictyostelium discoideum</i>)
Глюкагон	Свет	
Дофамин		

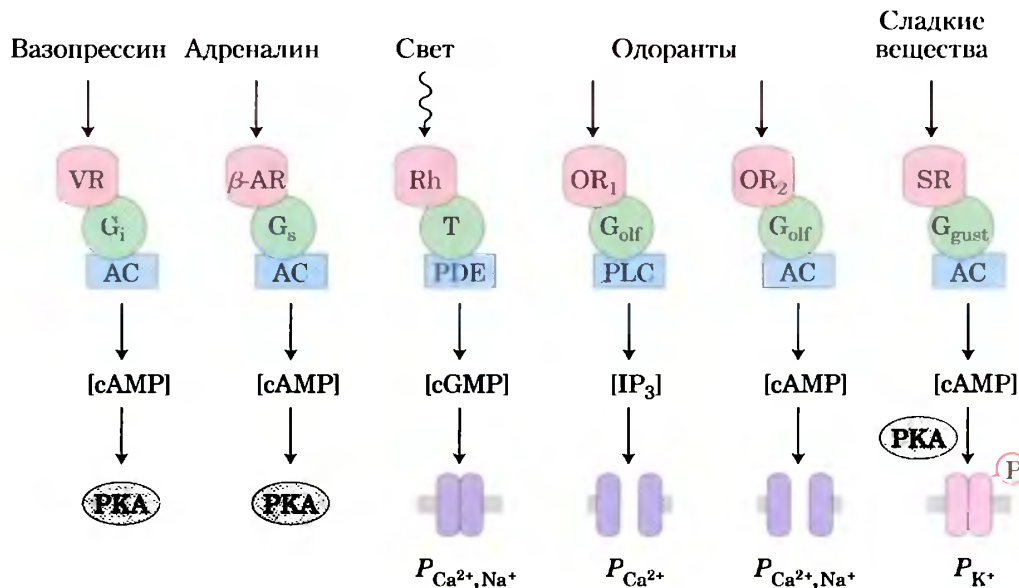


Рис. 12-42. Общие свойства сигнальных систем, отвечающих на гормоны, свет, запахи и вкусы. GPCR обеспечивают специфичность сигнала, а их взаимодействие с G-белками обеспечивает его усиление. Гетеротримерные G-белки активируют эффекторные ферменты: аденилатциклазу (AC), фосфолипазу C (PLC) и фосфодиэстеразы (PDE), разлагающие cAMP или cGMP. Изменения концентрации вторичных мессенджеров (cAMP, cGMP, IP_3) приводят к изменениям ферментативной активности при фосфорилировании или к изменениям проницаемости (P) поверхностных мембран для Ca^{2+} , Na^+ и K^+ . Происходящая в результате деполяризация или гиперполяризация сенсорной клетки (сигнал) передается через соединительные нейроны к сенсорным центрам в головном мозге. В наиболее хорошо изученных случаях установлено, что десенситизация включает в себя фосфорилирование рецептора и связывание белка (аррестина), который прерывает взаимодействие рецептора с G-белком. VR — рецептор вазопрессина, β -AR — β -адренергический рецептор. Другие сокращения для рецепторов и G-белков те же, что и ранее.

Краткое содержание раздела 12.10 СЕНСОРНАЯ ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА В ПРОЦЕССАХ ЗРЕНИЯ, ОБОНЯНИЯ И ВКУСА

- Зрение, обоняние и вкус у позвоночных обеспечиваются GPCR, использующими гетеротримерные G-белки для изменения мембранного потенциала V_m сенсорного нейрона.
- В палочках и колбочках сетчатки свет активирует родопсин, который стимулирует замену GDP на GTP в G-белке трансдуцине. Свободная α -субъединица трансдуцина активирует cGMP-фосфодиэстеразу, которая понижает концентрацию cGMP и вследствие этого закрывает cGMP-зависимые ионные каналы в наружном сегменте нейрона. Происходящая в результате этого гиперполяризация палочки или колбочки передает сигнал на следующий нейрон сенсорного пути и, в конечном итоге, в головной мозг.
- В обонятельных нейронах стимулы запускают, действуя через GPCR и G-белки, либо увеличение концентрации cAMP (активируя аденилатциклазу), либо увеличение содержания Ca^{2+} (путем активации фосфолипазы C). Эти вторичные мессенджеры действуют на ионные каналы и соответственно на V_m .
- Вкусные нейроны содержат GPCR, которые реагируют на вкусовые вещества путем изменения концентрации cAMP, что в свою очередь изменяет V_m , регулируя (открывая или закрывая) ионные каналы.
- У разных видов наблюдается высокая степень консервативности в наборе сигнальных белков и механизмах передачи сигналов.