

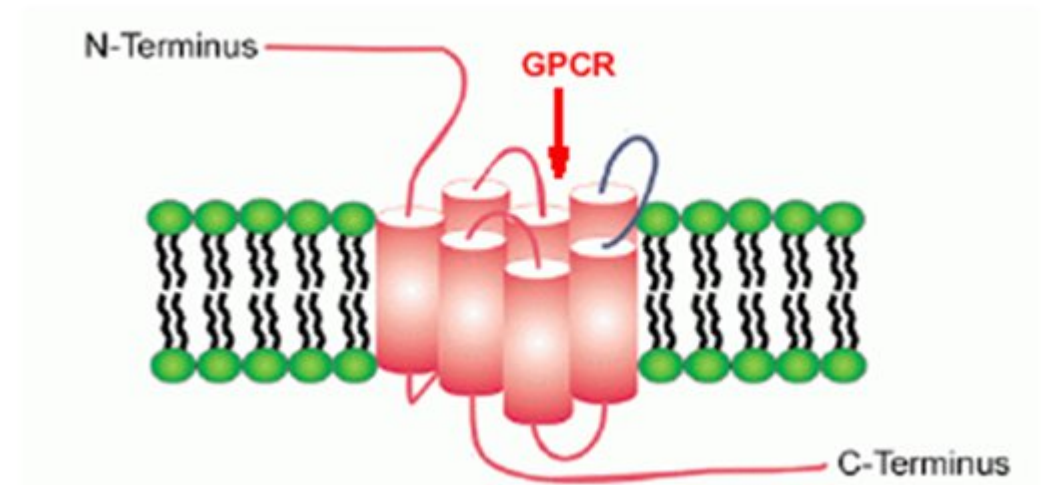


G-белковые рецепторы (GPCR)



Введение

- G-белковые рецепторы (GPCR) — это обширное семейство трансмембранных рецепторов, играющих ключевую роль в передаче сигналов в клетках млекопитающих. Эти рецепторы задействованы в большом количестве физиологических процессов, включая зрение, вкус, запах, регуляцию кровообращения, секрецию гормонов и многие другие.



Место GPCR в общей классификации рецепторов:

- GPCR принадлежат к классу мембранных рецепторов, расположенных на поверхности клеток. Их уникальная особенность состоит в том, что они активируют G-белки, которые запускают разнообразные внутриклеточные сигнальные пути, включая фосфолипазы, аденилатциклазу и кальций-зависимые механизмы.

История открытия GPCR: начало. Концепция химического рецептора

Начало XIX века

- Иоганнес Петер Мюллер сформулировал концепцию "химического чувства", предполагая существование рецепторов, воспринимающих химические раздражители.

Первая половина XX века

- Открытия Павлова и Шеррингтона заложили основу понимания сенсорных рецепторов и передачи сигналов в нервной системе.

История открытия GPCR: первые успехи в идентификации

1960-е гг.

- Альфред Гилман и Мартин Родбелл начали изучать, как гормоны активируют клеточные реакции. Они открыли понятие "G-белки", посредников между рецепторами и внутренними клеточными системами.

1970-е гг.

- Роберт Лефковиц начал исследования бета-адренергических рецепторов, доказав их принадлежность к большой семье GPCR.

История открытия: Нобелевская премия и признание

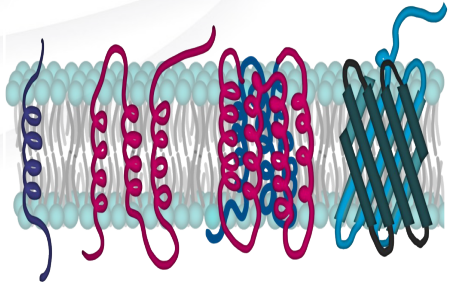
1994 г.

- Альфред Гилман и Мартин Родбелл получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие G-белков и их роль в сигнализации.

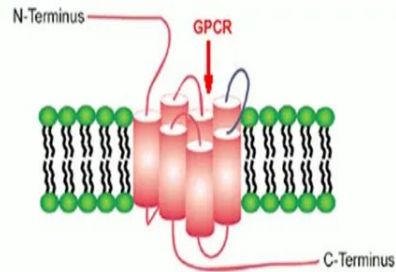
2012 г.

- Брайан Кобилка и Роберт Лефковиц были удостоены Нобелевской премии за раскрытие молекулярной структуры и механизма работы GPCR.

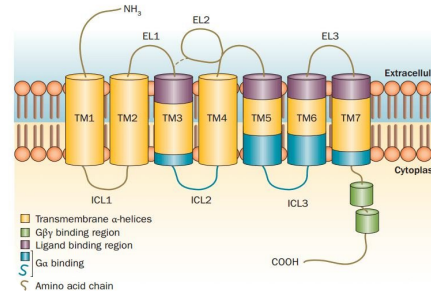
Общее строение GPCR



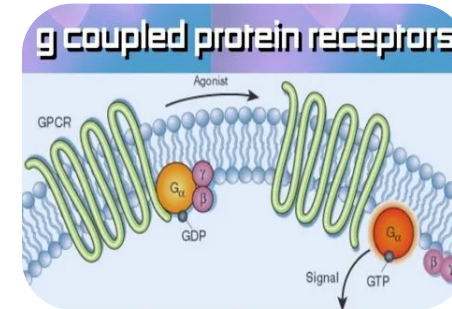
Семь трансмембранных альфа-спиральных доменов: Основу структуры GPCR образуют семь α -спиралей, пересекающих клеточную мембрану. Каждая спираль расположена перпендикулярно мембране и образует центральный карман, куда связывается лиганд.



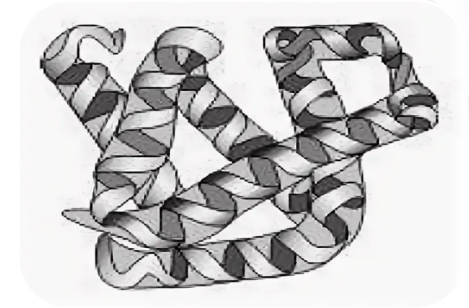
Внешний домен: Выступает наружу и способен связывать растворимые лиганды, такие как пептиды, гормоны или молекулы запаха.



Интрамембранный домен: Состоит из семи α -спиралей, стабилизированных гидрофобными остатками аминокислот.



Внутренний домен: Находится внутри клетки и связывается с G-белками, передавая сигнал внутрь клетки.



Третичная структура: Все семь спиралей образуют сложную трехмерную структуру, удерживаясь вместе гидрофобными взаимодействиями и водородными связями.

Типы субъединиц G-белков:

α -субъединица: Самая крупная и активная часть G-белка, содержащая гуанин-нуклеотидсвязывающий центр. Её активность регулируется обменом GDP на GTP.

$\beta\gamma$ -комплекс: Две небольшие субъединицы, отделяющиеся от α -субъединицы после активации и способные самостоятельно передавать сигнал.

Основные типы α -субъединиц G-белков:

Gs

- Стимулирует аденилатциклазу, приводя к повышению уровня цАМФ (циклического аденозинмонофосфата).

Gi/o

- Угнетает аденилатциклазу, снижая уровень цАМФ, а также активирует другие сигнальные пути.

Gq/11

- Стимулирует фосфолипазу C, вызывая высвобождение кальция и синтез диацилглицерола.

G12/13

- Запускает сигнальный путь через маленькие G-белки типа Rho, влияя на актиновый цитоскелет и клеточное перемещение.

Механизм активации

Связывание лиганда с рецептором: Лиганд (гормон, нейромедиатор, молекула запаха и т.д.) связывается с внешним сайтом рецептора, вызывая его конформационное изменение. Это изменение передается на трансмембранные домены, изменяя их ориентацию и создавая площадку для связывания G-белка.

Активация G-белка: После связывания лиганда рецептор активирует G-белок, прикрепляющийся к нему изнутри клетки. Происходит обмен GDP (гуанозиндифосфата) на GTP (гуанозинтрифосфат), активируя α -субъединицу. Активированная α -субъединица отделяется от $\beta\gamma$ -комплекса, что позволяет ей мигрировать к эффектору.

Взаимодействие с эффектором: Отделившаяся α -субъединица взаимодействует с эффекторами, такими как аденилатциклаза, фосфолипаза C или ионные каналы. Воздействие на эффектор приводит к запуску каскадов внутриклеточных реакций, таких как повышение уровня цАМФ, освобождение кальция или открытие каналов.

Завершение цикла: Через некоторое время α -субъединица расщепляет GTP на GDP, возвращаясь в неактивное состояние и воссоединяясь с $\beta\gamma$ -комплексом. Рецептор возвращается в первоначальное состояние, готовое снова воспринимать лиганд.

Примеры лигандов, взаимодействующих с GPCR:

Нейромедиаторы:

Ацетилхолин

- воздействует на мускариновые и никотиновые рецепторы, влияя на нервную передачу.

Дофамин

- активирует дофаминовые рецепторы, участвуя в регуляции движения, мотивации и эмоций.

Норадреналин

- стимулирует адренергические рецепторы, регулируя симпатическую нервную систему.

Гормоны:

Мелатонин

- связывается с мелатониновыми рецепторами, регулируя суточные ритмы и сон.

Лептин

- активирует рецепторы лептина, участвуя в регуляции пищевого поведения и энергии.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ)

- взаимодействует с рецепторами АКТГ, регулируя выработку глюкокортикоидов.

Примеры лигандов, взаимодействующих с GPCR:

Свет и запах:

Фотоны света

- возбуждают фоторецепторы сетчатки глаза, вызывая зрительный сигнал.

Запахи

- активизируют обонятельные рецепторы, заставляя клетки ощущать ароматы.

Внешние лиганды:

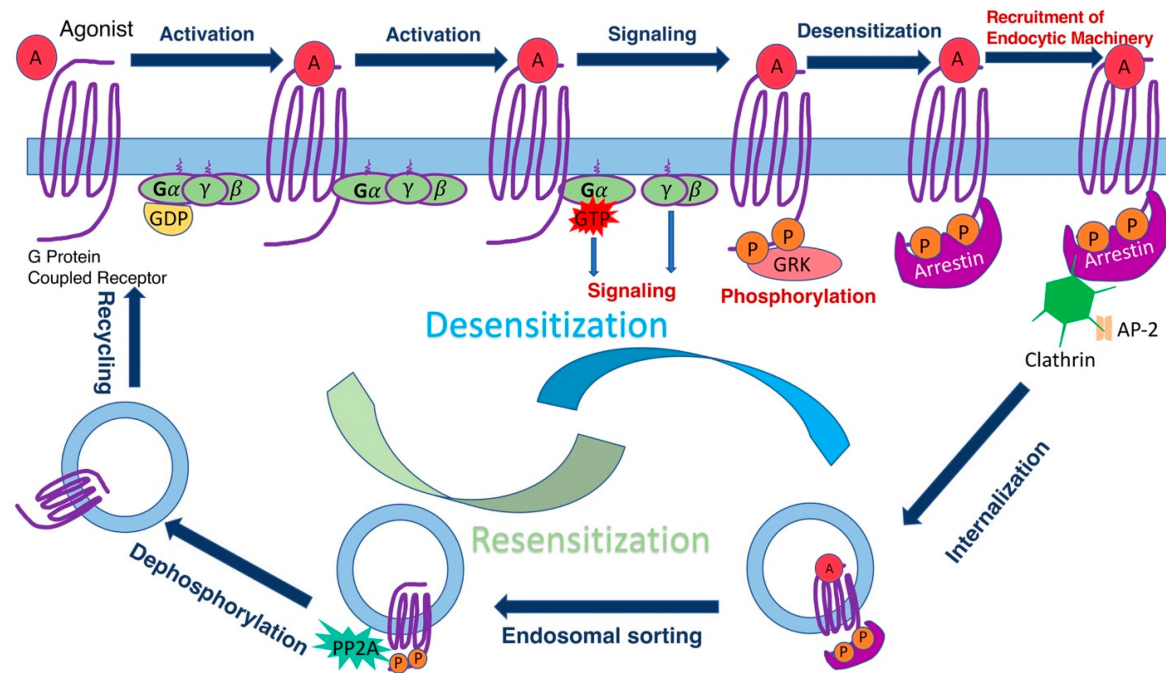
Опиоиды

- активируют опиоидные рецепторы, вызывая обезболивающий эффект и эйфорию.

Простагландины

- взаимодействуют с соответствующими рецепторами, вызывая воспаление и боль.

Десенситизация рецепторов GPCR



- Десенситизация (десенсибилизация) — это процесс постепенного снижения чувствительности рецепторов к постоянным или продолжительным воздействиям лиганда. Этот механизм защищает клетки от перегрузки и поддерживает стабильную внутриклеточную среду. Процесс десенситизации включает несколько этапов:

Внутренняя доставка рецептора (Internalization)

- Постоянное связывание лиганда вызывает быстрый внутренний транспорт рецептора из плазматической мембраны в везикулы внутри клетки.
- Этот процесс контролируется особыми белками, называемыми ARRESTIN и GRKs (G-protein coupled receptor kinases).

Фосфорилирование рецептора

- Кинозы GRK фосфорилируют рецептор, изменяя его конформацию и мешая дальнейшему связыванию G-белков.
- Такое изменение временно дезактивирует рецептор, позволяя организму регулировать силу сигнала.

Рекрутирование arrestins

- Аррестины (ARRESTINS) связываются с фосфорилированным рецептором, экранируя его от G-белков и способствуя интернализации рецептора.
- Это удаляет рецептор из мембраны, уменьшая его доступность для последующих воздействий лиганда.

Реперкуссия и ресенситизация

- Спустя некоторое время рецепторы возвращаются обратно в мембрану, вновь став активными и готовыми к восприятию сигнала.
- Скорость ресенситизации варьируется в зависимости от типа рецептора и интенсивности предыдущего воздействия.

Примеры GPCR-сигнальных путей: пути, регулируемые Gs-подобными белками

Adenylyl cyclase activation:

- После активации Gs-подобного белка происходит активация аденилатциклазы, что приводит к повышению уровня цАМФ (циклического аденозинмонофосфата). Это стимулирует последующие реакции, такие как активация протеинкиназы А (РКА), которая фосфорилирует различные белки-мишени.

Пример:

- Адренергические рецепторы (β -adrenergic receptors) активируют Gs, вызывая расслабление гладкой мускулатуры и учащение сердцебиения.

Примеры GPCR-сигнальных путей: пути, регулируемые Gq-подобными белками

Phospholipase C activation

- Gq-подобные белки активируют фосфолипазу C, которая гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат (PIP_2), генерируя два вторичных мессенджера: IP_3 (инозитол-три-фосфат) и DAG (диацилглицерин).

Результат:

- IP_3 вызывает выброс кальция из внутриклеточных депо, а DAG активирует протеинкиназу C (PKC), которая участвует в дальнейшем сигнальном каскаде.

Пример:

- Мускариновые рецепторы (M_1/M_3) активируют Gq, вызывая сокращение гладкой мускулатуры и усиление секреторной активности.

Классификация GPCR (семейства)



Методы изучения GPCR:

Методы кристаллографии и криоэлектронной микроскопии

- Кристаллография: получение атомарной структуры рецепторов в комплексе с лигандами.
- Крио-ЭМ: новейший метод, позволяющий видеть трехмерную структуру рецепторов с высоким разрешением.

Моделирование молекулярной динамики

- Компьютерное моделирование: построение моделей, объясняющих взаимодействие рецепторов с лигандами и G-белками.
- Docking-лиганд-рецептор: предсказание силы и специфичности связывания лигандов с рецепторами.

Спектральные методы

- Fluorescent resonance energy transfer (FRET): изучение пространственной близости между рецепторами и G-белками.
- Surface plasmon resonance (SPR): измерение кинетики связывания лигандов с рецепторами.

GPCR в фармакологии

G-белковые рецепторы (GPCR) — самые популярные мишени для лекарственных препаратов (~30% всех лекарств). Это объясняется их участием в большинстве физиологических процессов: от регулирования сердцебиения до контроля боли и иммунитета.

Преимущества GPCR:

Широкий спектр действий.

Высокая эффективность и избирательность.

Легкость в разработке новых препаратов.

Примеры препаратов:

Антигистамины (H_1 -
антигистаминные препараты).

Гипотензивные (антагонисты
ангиотензина).

Антидепрессанты
(серотониновые рецепторы).

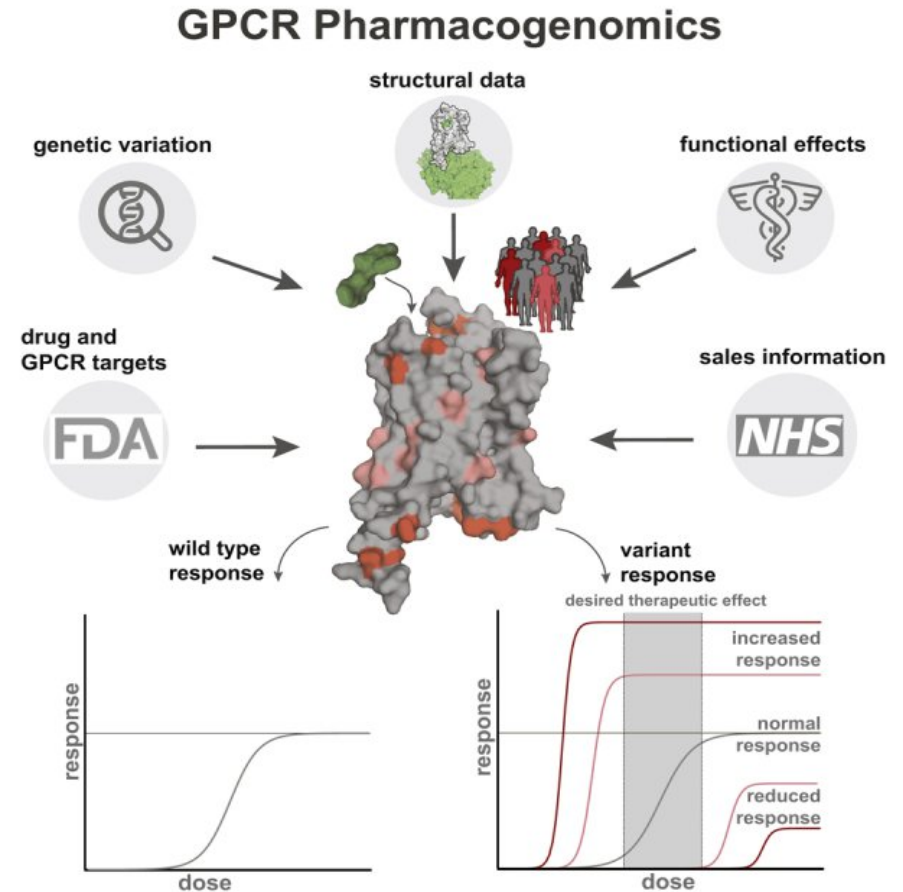
**Новые направления разработки
лекарственных средств:**

Разработка лекарств,
действующих на альтернативные
пути (β -arrestin).

Поиск новых мишеней для
лечения диабета, ожирения и
аутоиммунных заболеваний.

GPCR в фармакогенетике

- G-белковые рецепторы (GPCR) являются важными объектами интереса в фармакогенетике, так как их полиморфизмы могут значительно влиять на эффективность и безопасность лекарственных препаратов.



Влияние полиморфизмов GPCR на фармакологию:

ADRB1 (β 1-адренергический рецептор)

- Полиморфизмы ADRB1 могут изменять чувствительность организма к бета-блокаторам, влияя на их эффективность и переносимость.

OPRD1 (μ -опиоидный рецептор)

- Варианты этого гена могут изменять болевую чувствительность и реакцию на опиоидные анальгетики.

HTR2A (серотониновый рецептор 2A)

- Полиморфизмы HTR2A влияют на эффективность антидепрессантов и риск побочных эффектов.

Заключение

G-белковые рецепторы (GPCR) представляют собой крупнейшее семейство мембранных рецепторов, участвующих в регуляции практически всех физиологических процессов в организме. Они реализуют множество сигнальных путей, влияя на зрение, обоняние, вкус, регулирование артериального давления, секрецию гормонов и другие функции.

- Главная задача: Передача внешних сигналов внутрь клетки через G-белки.
- Основная характеристика: Уникальная структура с семью трансмембранными сегментами.
- Важность: Являются основной мишенью для разработки лекарственных препаратов.

Таким образом, глубокое понимание механизмов работы GPCR и их роли в физиологии и патологии открывает широкие перспективы для разработки новых лекарств и персонализированного подхода к лечению.

Спасибо за внимание!