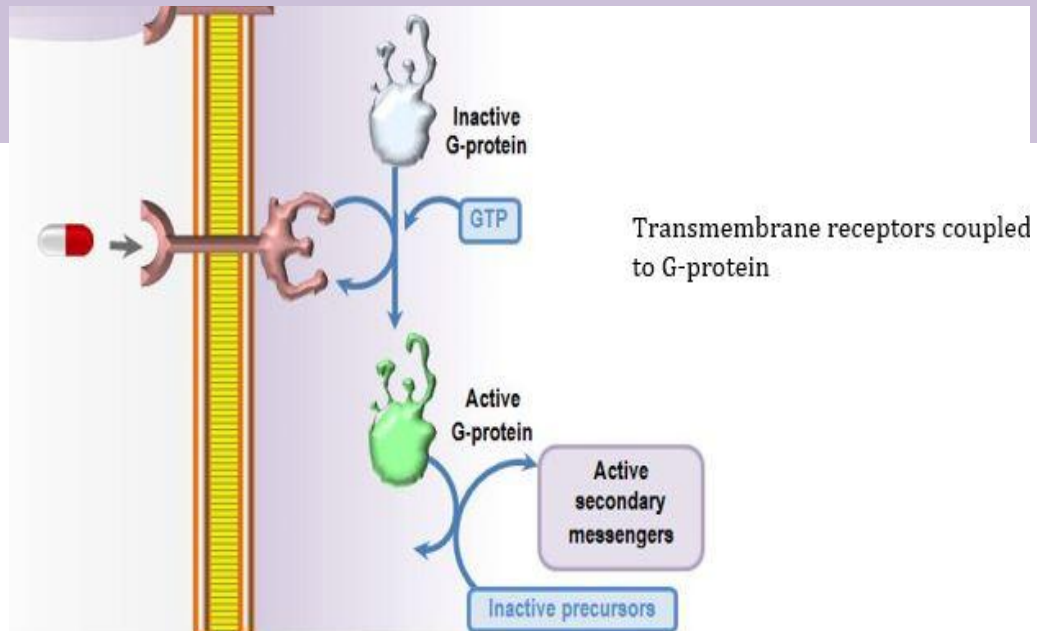


Рецепторы лекарственных веществ, сопряженные с G-белками



Васильева И.А.

3.3.42a

- **G-белок-связанный рецептор** представляют собой белки, интегрированные в плазматическую мембрану и состоящие из связки семи гидрофобных спиралей, проходящих через нее. При этом N-концевые участки спиралей находятся вне клетки, а С-концевые — со стороны цитозоля.
- Связывание агониста с внеклеточной стороны рецептора вызывает перегруппировку спиралей, в результате которой меняется структура сайта связывания для гетеротримера G-белка со стороны цитоплазмы, и эта измененная конформация связывающей поверхности G-белка способствует его активации

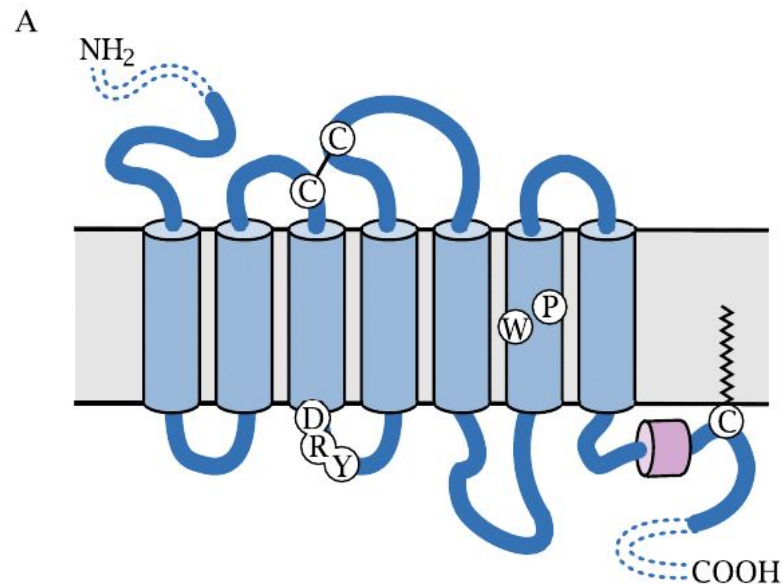
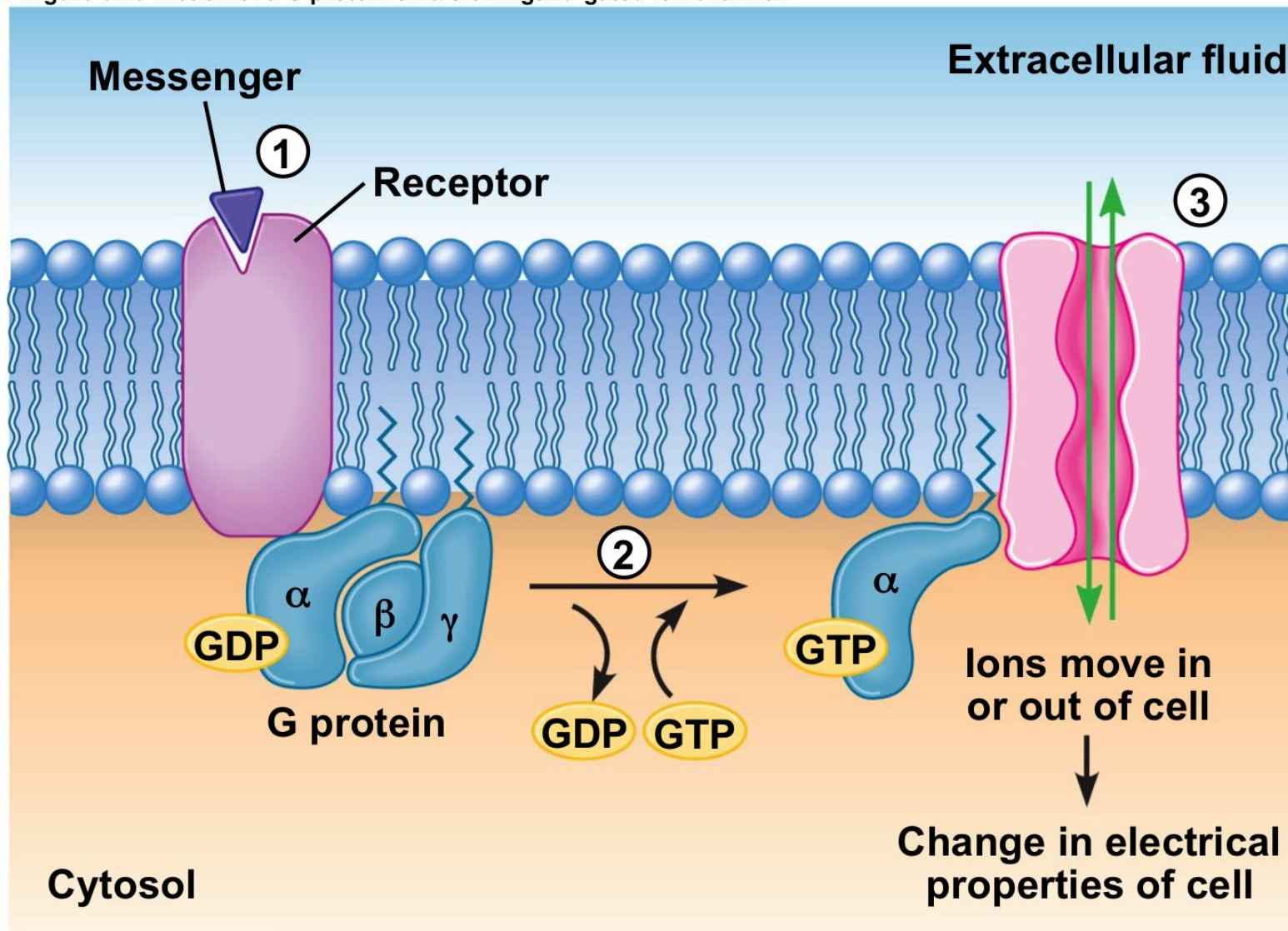


Figure 5.16 Action of a G protein on a slow ligand-gated ion channel.



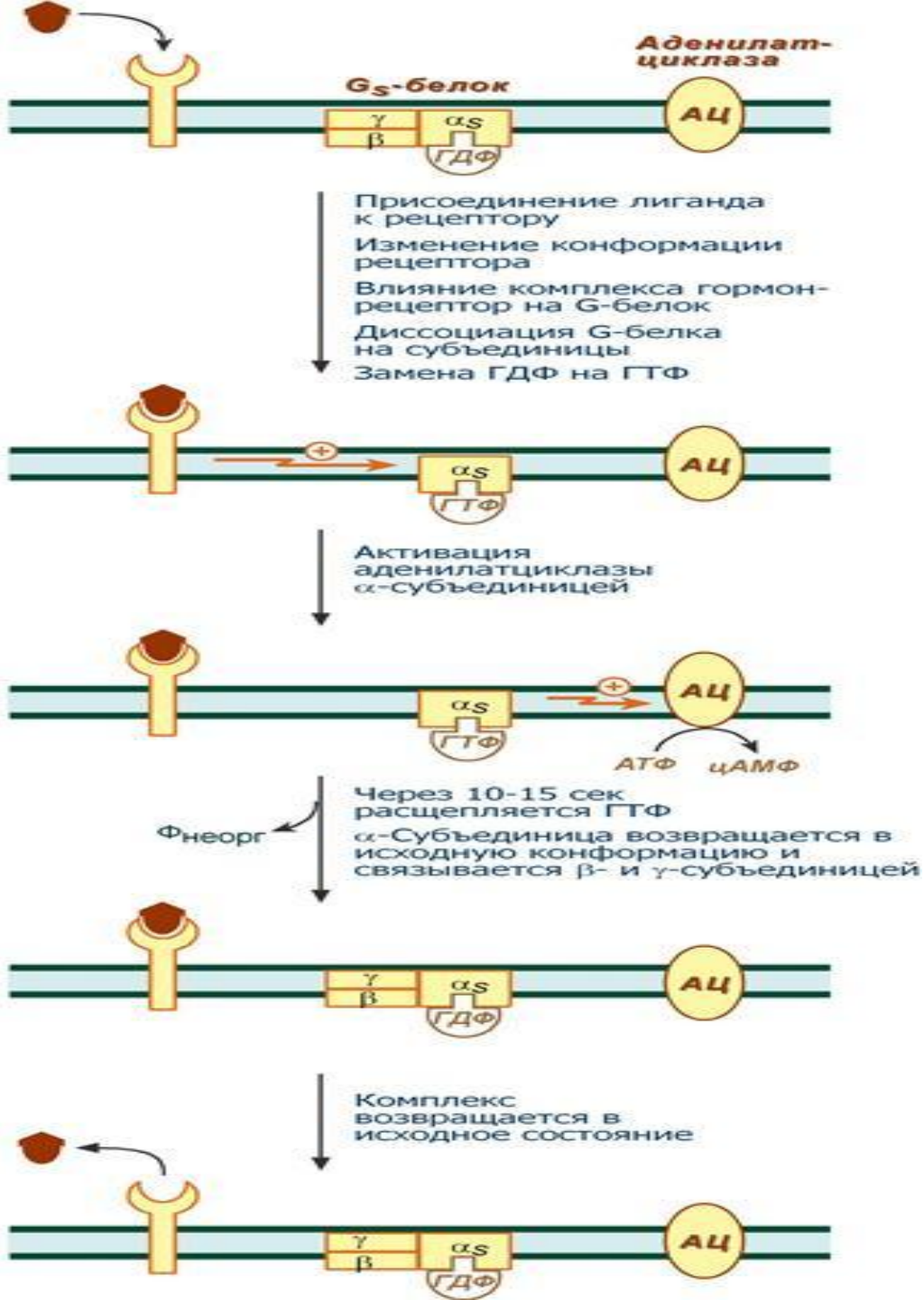
К наиболее распространённым клеточным рецепторам этого типа относят **вазопрессиновые** и **ангиотензиновые**, **α-адренорецепторы**, **β-адренорецепторы** и **м-холинорецепторы**, **опиатные** и **дофаминовые**.
Все вышеперечисленные рецепторы - мишени ЛС, составляющих обширные фармакологические группы.

Различают два типа рецепторов к **вазопрессину**, посредством которых он оказывает действие, – V1 (А- и В-подтипы) и V2.

Вазопрессиновые рецепторы связаны с гетеротримерными Gq-белками и стимулируют фосфолипазно-кальциевый механизм передачи гормонального сигнала. Они представлены во многих клетках периферических органов и тканей.

- V1A-рецепторы локализованы в гладких мышцах сосудов и в печени, а также в центральной нервной системе.
- V1B-рецепторы экспрессируются в передней доле гипофиза (аденогипофизе) и головном мозге, где вазопрессин выступает в роли нейромедиатора.
- V2-рецепторы связаны с Gs-белками и стимулируют *аденилатциклазный механизм* передачи гормонального сигнала, локализованы преимущественно в почках

(Десмопрессин – синтетический аналог человеческого гормона вазопрессина, который способствует концентрированию мочи в ночное время за счет воздействия на специфические V2- рецепторы в дистальных канальцах почек.)



- Аденлатциклатный механизм передачи сигнала

- Антагонисты рецепторов **ангиотензина II**, или блокаторы AT_1 -рецепторов — одна из новых групп антигипертензивных средств. Она объединяет лекарственные средства, модулирующие функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством взаимодействия с ангиотензиновыми рецепторами.

К настоящему времени установлено существование нескольких подтипов ангиотензиновых рецепторов: AT_1 , AT_2 , AT_3 и AT_4 и др.

AT_1 -рецепторы локализируются в различных органах и тканях, преимущественно в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, коре надпочечников, почках, легких. Большинство физиологических эффектов ангиотензина II, включая и неблагоприятные, опосредуется AT_1 -рецепторами: повышение гидравлического давления в почечных клубочках, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секреция альдостерона корой надпочечников, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, гиперплазия интимы, гипертрофия кардиомиоцитов, стимуляция процессов ремоделирования сосудов и сердца. Эффекты ангиотензина II, опосредуемые AT_2 -рецепторами, были обнаружены лишь в последние годы. Большое количество в тканях плода (в т.ч. и в мозге). В постнатальном периоде количество AT_2 -рецепторов в тканях человека уменьшается

Для **адренорецепторов** характерна разная чувствительность к химическим соединениям, и поэтому их делят на α (α_1 , α_2) и β (β_1 , β_2 , β_3). Как правило, при стимуляции α -адренорецепторов обычно наблюдается усиление функции эффекторного органа, а при возбуждении β -адренорецепторов – снижение. Таким образом, эффект раздражения симпатических нервов зависит от количественного соотношения в тканях α - и β -адренорецепторов.

- α_1 -адренорецепторы находятся в сосудах кожи, почек, кишечника, сердца и др., в селезенке, радиальной мышце радужки. При их возбуждении происходит спазм и сокращение .
- α_2 -адренорецепторы находятся на пресинаптической мембране синапсов симпатической нервной системы, в ЦНС. При их возбуждении снижается высвобождение норадреналина и угнетение сосудодвигательного центра.
- β_1 -адренорецепторы расположены в миокарде, синусовом узле, атриовентрикулярном узле, печени и скелетных мышцах. При их возбуждении происходит увеличение силы сердечных сокращений, повышение возбудимости и проводимости, стимуляция гликогенолиза.
- β_2 -адренорецепторы находятся в артериолах скелетных мышц, печени, коронарных сосудах и др., в бронхах, матке, жировой ткани, на пресинаптической мембране синапсов симпатической нервной системы. При их возбуждении происходит расслабление сосудов, снижается тонус.

Препараты, стимулирующие адренорецепторы, называют адреномиметиками, а угнетающие – адреноблокаторами (адренолитиками)

Адреномиметики

По преимущественному влиянию на α - или β -адренорецепторы адреномиметики подразделяют на:

- **α -адреномиметики** (средства, преимущественно стимулирующие α - адренорецепторы);
- **β -адреномиметики** (средства, преимущественно стимулирующие β - адренорецепторы);
- **α -, β -адреномиметики** (средства, стимулирующие α - и β -адренорецепторы).

✓ **α -Адреномиметики**

По преимущественному влиянию на α_1 - или α_2 -адренорецепторы делят на α_1 -адреномиметики и α_2 -адреномиметики.

- α_1 -Адренорецепторы локализованы на постсинаптической мембране эффекторных клеток, получающих симпатическую иннервацию: гладкомышечных клеток сосудов, радиальной мышцы радужки, сфинктера мочевого пузыря, простатической части уретры, предстательной железы.

Стимуляция α_1 -адренорецепторов (связанных с Gg-белками) вызывает сокращение гладких мышц

✓ **α_2 -Адреномиметики (стимуляторы α_2 -адренорецепторов)**

- α_2 -Адренорецепторы находятся в сосудах в основном вне синапсов. Стимуляция внесинаптических α_2 -адренорецепторов (связанных с G₁-белками, угнетающими аденилатциклазу) уменьшает уровень цАМФ и активность протеинкиназы А. В результате повышается активность киназы легких цепей миозина и фосфорилирование легких цепей миозина под действием этого фермента, что облегчает взаимодействие актина с миозином и приводит к сокращению гладких мышц кровеносных сосудов.

✓ ***β -Адреномиметики (стимуляторы β -адренорецепторов)***

- β_1 -Адренорецепторы преимущественно локализованы в сердце в мембране кардиомиоцитов. Стимуляция β_1 -адренорецепторов (связанных с G_s белками) приводит к \uparrow поступления Ca^{2+} в кардиомиоциты через кальциевые каналы \rightarrow концентрация цитоплазматического $Ca^{2+} \uparrow \rightarrow$ ЧСС \rightarrow облегчение атриовентрикулярной проводимости и повышению автоматизма, повышается также автоматизм волокон Пуркинье.

В клетках рабочего миокарда кальций связывается с тропонином С (является составной частью тропонин-тропомиозинового комплекса). При этом происходит изменение конформации комплекса и устраняется его тормозное влияние на сократительные белки миокарда, облегчается взаимодействие актина с миозином, что приводит к **увеличению силы сердечных сокращений**.

При стимуляции β_1 -адренорецепторов юктагломерулярных клеток почек \uparrow секреция ренина \rightarrow повышается образование ангиотензина II.

- ***β_2 -Адреномиметики (стимуляторы β_2 -адренорецепторов)***

- Внесинаптические β_2 -адренорецепторы в основном находятся в мембранах гладкомышечных клеток бронхов, матки, кровеносных сосудов. При стимуляции этих рецепторов (связанных с G_s -белками, стимулирующими аденилатциклазу) происходит расслабление гладких мышц бронхов, \downarrow тонус и сократительная активность миометрия, расширяются кровеносные сосуды. Расслабление гладких мышц при стимуляции β_2 -адренорецепторов связано с \uparrow уровня цАМФ в гладкомышечных клетках, что приводит к активации цАМФ-зависимой протеинкиназы А, которая угнетает киназу легких цепей миозина \rightarrow не происходит фосфорилирования легких цепей миозина и нарушается взаимодействие актина с миозином. Кроме того, при повышении уровня цАМФ в гладкомышечных клетках снижается концентрация кальция, что также приводит к снижению тонуса и сократительной активности гладких мышц.
- Стимуляторы β_2 -адренорецепторов - одна из основных групп ЛС, применяемых при лечении бронхообструктивных заболеваний.

- **M-холинномиметики** стимулируют M-холинорецепторы, расположенные в мембране клеток эффекторных органов и тканей, получающих парасимпатическую иннервацию.

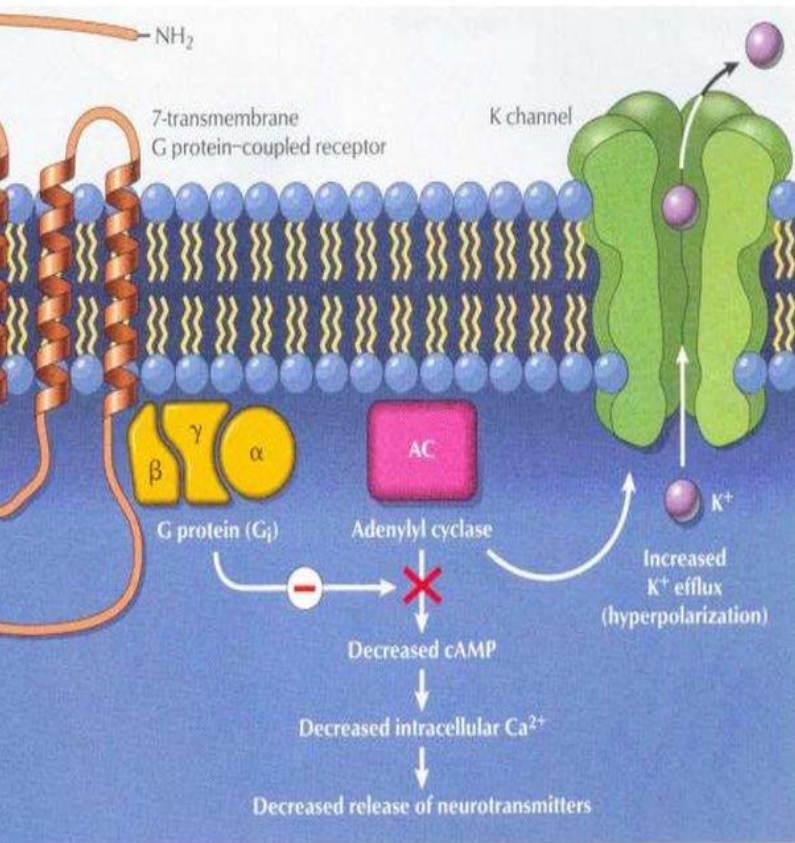
M-холинорецепторы подразделяют на несколько подтипов, которые проявляют неодинаковую чувствительность к разным фармакологическим веществам (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5). Все M-холинорецепторы относятся к мембранным рецепторам, взаимодействующим с G-белками, а через них с определенными ферментами или ионными каналами.

- **M_1 -холинорецепторы** также сопряжены с G_q -белками. Стимуляция M_1 -холинорецепторов клеток желудка приводит к ув.концентрации цитоплазматического Ca^{2+} и ув. секреции этими клетками гистамина. Гистамин в свою очередь, действуя на париетальные клетки желудка, стимулирует секрецию соляной кислоты.
- **M_2 -холинорецепторы** мембран кардиомиоцитов взаимодействуют с G_i -белками, угнетающими аденилатциклазу. При их стимуляции в клетках ↓ синтез цАМФ и, как следствие, активность цАМФ-зависимых протеинкиназ, фосфорилирующих белки. В кардиомиоцитах нарушается фосфорилирование кальциевых каналов, в результате меньше Ca^{2+} поступает в клетку во время деполяризации мембраны → ↓ автоматизм синоатриального узла → ↓ ЧСС

при стимуляции M_2 -холинорецепторов активируются калиевые каналы и усиливается выход калия из клетки, что приводит к гиперполяризации мембраны и развитию тормозных эффектов

- **M₃**-холинорецепторы гладкомышечных клеток и клеток экзокринных желез взаимодействуют с G_q-белками, которые активируют фосфолипазу C. При участии этого фермента из фосфолипидов клеточных мембран образуется инозитол-1,4,5-трифосфат, который способствует высвобождению Ca²⁺ из саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума (внутриклеточного депо кальция). В результате при стимуляции M₃-холинорецепторов концентрация Ca²⁺ в цитоплазме клеток увеличивается, что вызывает повышение тонуса гладких мышц внутренних органов и увеличение секреции экзокринных желез. Кроме того, в мембране эндотелиальных клеток сосудов располагаются неиннервируемые (внесинаптические) M₃-холинорецепторы. При их стимуляции увеличивается высвобождение из эндотелиальных клеток эндотелиального релаксирующего фактора (NO), который вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов. Это приводит к снижению тонуса сосудов и уменьшению АД.

| Подтипы холинорецепторов | Локализация рецепторов | Эффекты, вызываемые стимуляцией холинорецепторов |
|-------------------------------------|---|--|
| <i>M-холинорецепторы</i> | | |
| M ₁ | ЦНС Энтерохромаффинподобные клетки желудка | Выделение гистамина, который стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка |
| M ₂ | Сердце | Уменьшение частоты сердечных сокращений; Угнетение атриовентрикулярной проводимости; Снижение сократительной активности предсердий |
| | Пресинаптическая мембрана окончаний постганглионарных парасимпатических волокон | Снижение высвобождения ацетилхолина |
| M ₃ (иннервируемые) | Крутовая мышца радужной оболочки; Цилиарная (ресничная) мышца глаза; | Сокращение, сужение зрачков; Сокращение, спазм accommodation (глаз устанавливается на ближнюю точку видения) |
| | Гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, желчного пузыря и желчных протоков, мочевого пузыря, матки; Экзокринные железы (бронхиальные железы, железы желудка, кишечника, слюнные, слезные, носоглоточные и потовые железы) | Повышение тонуса (за исключением сфинктеров) и усиление моторики желудка, кишечника и мочевого пузыря; Повышение секреции |
| M ₃ (неиннервируемые) | Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов | Выделение эндотелиального релаксирующего фактора (NO), который вызывает расслабление гладких мышц сосудов |



посредством G-белков ингибируют аденилатциклазу и тормозят синтез ц. АМФ; - вызывают гиперполяризацию мембран, открывая калиевые каналы (μ , δ) и блокируя кальциевые каналы (κ)

- Экзогенные **опиоиды** поступают в организм извне и связываются с опиоидными рецепторами. Первым открытым опиоидом был морфин. Механизм действия агонистов опиатных рецепторов заключается в стимулировании ими рецепторов: μ - (мю), κ - (каппа) и δ - (дельта).
- Стимуляция μ -рецепторов приводит к возникновению супраспинальной анальгезии и эйфории, угнетению дыхания и формированию лекарственной зависимости (при длительном применении).
- Стимуляция κ -рецепторов вызывает супраспинальную анальгезию, миоз, седацию.
- Все препараты этой группы обладают выраженным анальгезирующим действием.

| Рецепторы | Локализация | Лиганды | Некоторые эффекты |
|--------------------------------------|---|-------------------|--|
| Мю (μ_1, μ_2) | Головной мозг, спинной мозг, ЖКТ | β -Эндорфин | -угнетение дыхания; -эйфория; -спинальная анальгезия; -изменение моторики ЖКТ - зависимость (физ.>псих.) |
| Каппа ($\kappa_{1,2,3}$) | Головной мозг, Периферические чувствительные нейроны | Энкефалины | -спинальная анальгезия; -угнетение дыхания (в < степени, чем μ_2); -миоз; -седация; -дисфория; -зависимость (псих.>физ.) |
| Дельта ($\delta_{1,2}$) | Головной мозг, периферические чувствительные нейроны | Динорфины | -незначительная анальгезия; -кардиопротекция |

Дофаминовые рецепторы присутствуют как в центральной нервной системе, так в периферических органах.

Дофаминомиметики.

- 1) *непрямого* действия, влияющие на **пресинаптические** дофаминовые рецепторы, регулирующие синтез и выделение дофамина и норадреналина;
отечественных препаратов относятся леводопа, мидантан и другие, стимулирующие синтез дофамина и предположительно задерживающие его разрушение, способствующие освобождению дофамина из гранул пресинаптических окончаний, применяемые для лечения болезни Паркинсона.

- 2) *прямого* действия, влияющие на **постсинаптические** дофаминовые рецепторы.
– психостимуляторы, обладающие дофаминергическими свойствами (фенамин (амфетамин)), способствующие освобождению дофамина и норадреналина из гранул пресинаптических нервных окончаний и тормозящие обратный нейрональный захват дофамина. Меридил (метилфенидат) – психостимулятор, обладающий способностью освобождать дофамин из гранул пресинаптических нервных окончаний

- **Дофаминолитики.**
- Препараты нейролептического действия, блокирующие постсинаптические дофаминовые рецепторы с одновременным блокированием пресинаптических дофаминовых рецепторов. Считается, что подавление дофаминергической передачи нервных импульсов в различных областях ЦНС вызывает различия в спектре психотропной активности и характере побочных эффектов препаратов этой группы.

-

| | | |
|---|--|--|
| Рецепторы, сопряжённые с G-белками (II тип) | β-Адренорецепторы Рецепторы тиреотропного гормона Рецепторы адренокортикотропного гормона Рецепторы лютеинизирующего гормона Рецепторы паратгормона (костная ткань) Рецепторы вазопрессина (почки) Рецепторы глюкагона (жировая ткань) | Аденилатциклазный путь: активация аденилатциклазы (G_s -белок) и ингибирование аденилатциклазы (G_i -белок) |
| | α ₁ -Адренорецепторы Мускариновые (m_1 и m_2) рецепторы Серотониновые 5-HT ₂ -рецепторы Рецепторы ангиотензина Рецепторы вазопрессина (печень) | Прямое воздействие G-белков на ионные каналы или «обменники»: кальциевые каналы; калиевые каналы; натриево-водородный «обменник»; магниевый транспортёр Фосфоинозитидный путь: «классический» фосфоинозитидный путь; фосфоинозитидный путь с активацией фосфолипазы A_2 |

- Тест.

1. Что из себя представляет G-белок-связанный рецептор?

- А) представляют собой белки, интегрированные в плазматическую мембрану и состоящие из связки семи гидрофобных спиралей, проходящих через нее
- Б) представляют собой белки, интегрированные в плазматическую мембрану и состоящие из связки семи гидрофильных спиралей, проходящих через нее
- В) особый класс белков с аномальной третичной структурой, не содержащими нуклеиновые кислоты

- Тест.

1. Что из себя представляет G-белок-связанный рецептор?

А) представляют собой белки, интегрированные в плазматическую мембрану и состоящие из связки семи гидрофобных спиралей, проходящих через нее

Б) представляют собой белки, интегрированные в плазматическую мембрану и состоящие из связки семи гидрофильных спиралей, проходящих через нее

В) особый класс белков с аномальной третичной структурой, не содержащими нуклеиновые кислоты

2. К G-белок-связанный рецепторам типа не относятся:

- А) ангиотензиновые
- Б) α -адренорецепторы
- В) β -адренорецепторы
- Г) н-холинорецепторы
- Д) опиатные
- Е) дофаминовые

2. К G-белок-связанный рецепторам типа не относятся:

А) ангиотензиновые

Б) α -адренорецепторы

В) β -адренорецепторы

Г) н-холинорецепторы (м-холинорецепторы!)

Д) опиатные

Е) дофаминовые

- 3. Ацеклидин и пилокарпин — вызывают локальные (при местном применении) или общие эффекты возбуждения ? рецепторов: миоз, спазм аккомодации, снижение внутриглазного давления; брадикардия, замедление предсердно-желудочковой проводимости; бронхоспазм, повышение тонуса и моторики желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, матки; секреция жидкой слюны, усиление секреции бронхиальных, желудочных и других экзокринных желез. На какой рецептор воздействуют препараты?
- А) м-холинорецепторы
- Б) н-холинорецепторы
- В) опиоидные рецепторы
- Г) β -адренорецепторы

- 3. Ацеклидин и пилокарпин — вызывают локальные (при местном применении) или общие эффекты возбуждения ? рецепторов: миоз, спазм аккомодации, снижение внутриглазного давления; брадикардия, замедление предсердно-желудочковой проводимости; бронхоспазм, повышение тонуса и моторики желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, матки; секреция жидкой слюны, усиление секреции бронхиальных, желудочных и других экзокринных желез. На какой рецептор воздействуют препараты?
- А) м-холинорецепторы
- Б) н-холинорецепторы
- В) опиоидные рецепторы
- Г) β -адренорецепторы