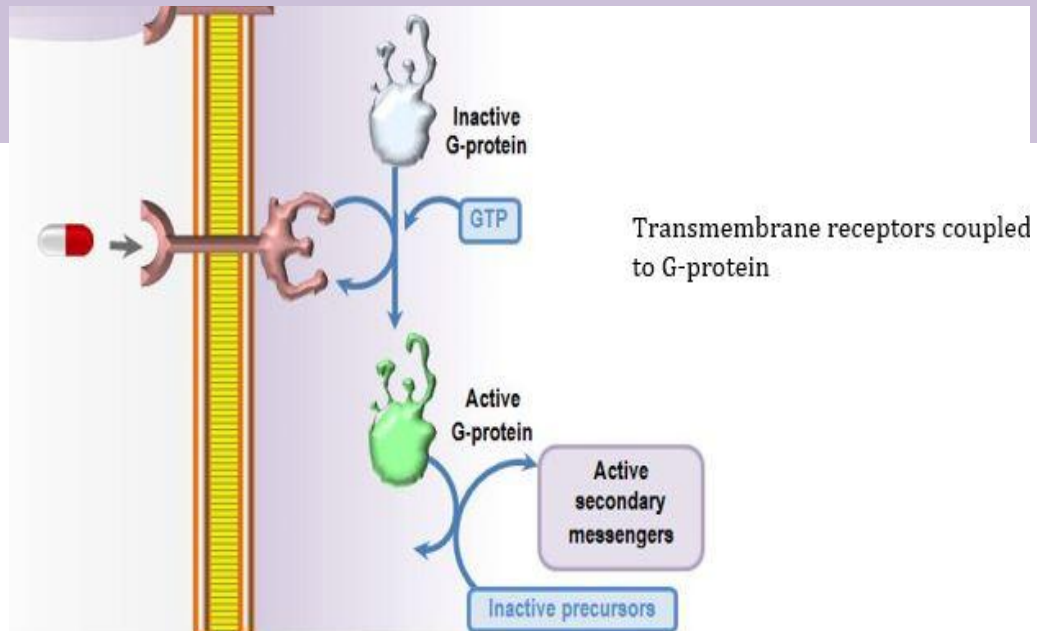


# Рецепторы лекарственных веществ, сопряженные с G-белками



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

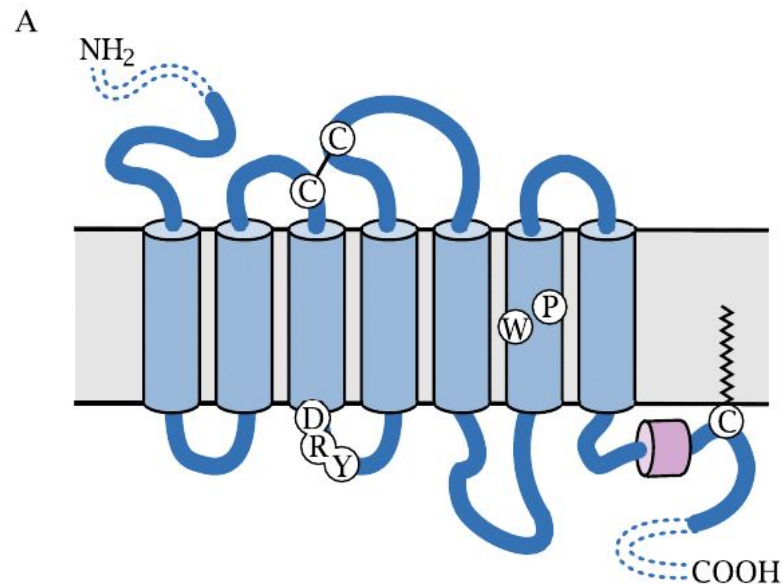
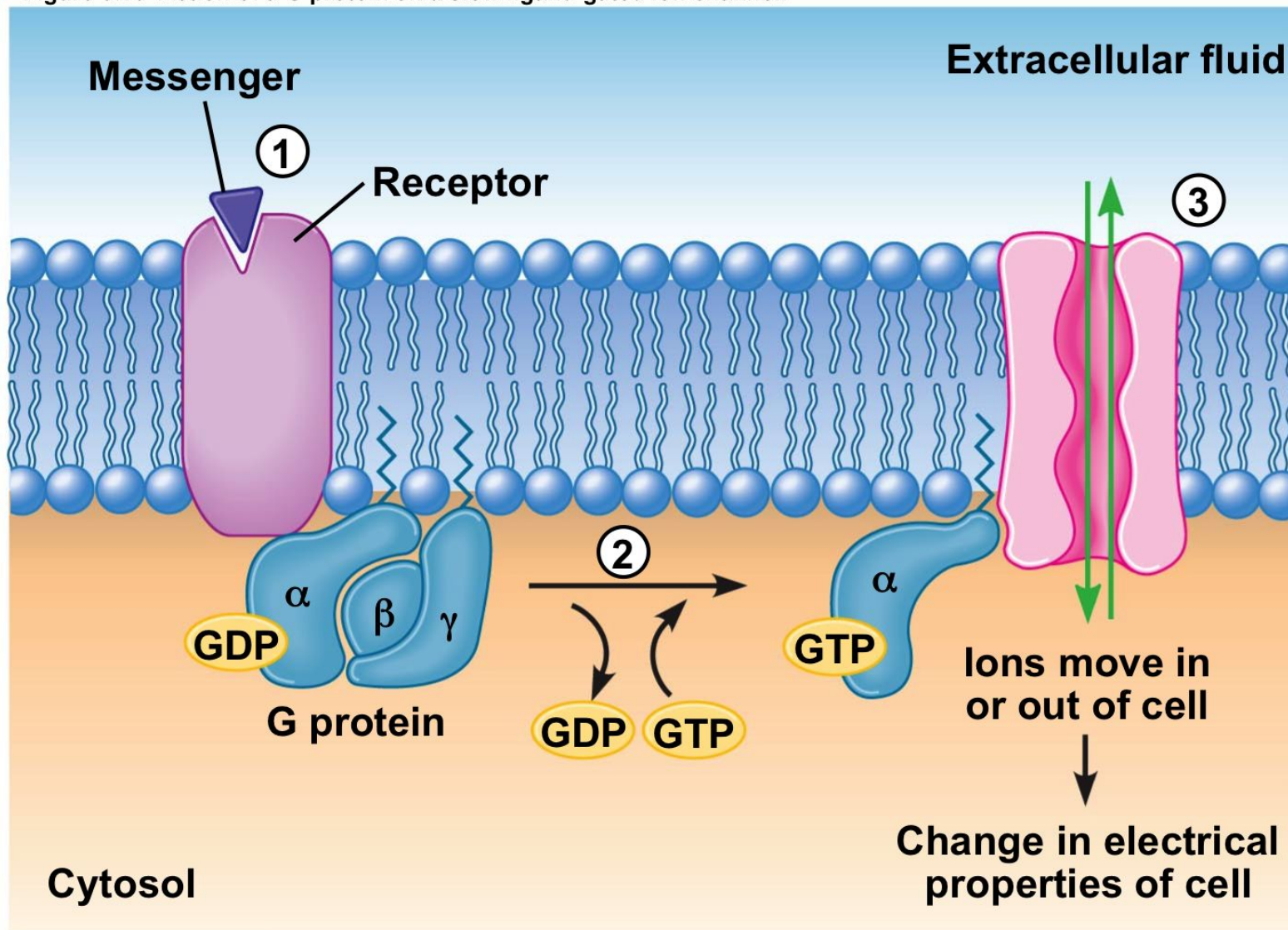


Figure 5.16 Action of a G protein on a slow ligand-gated ion channel.



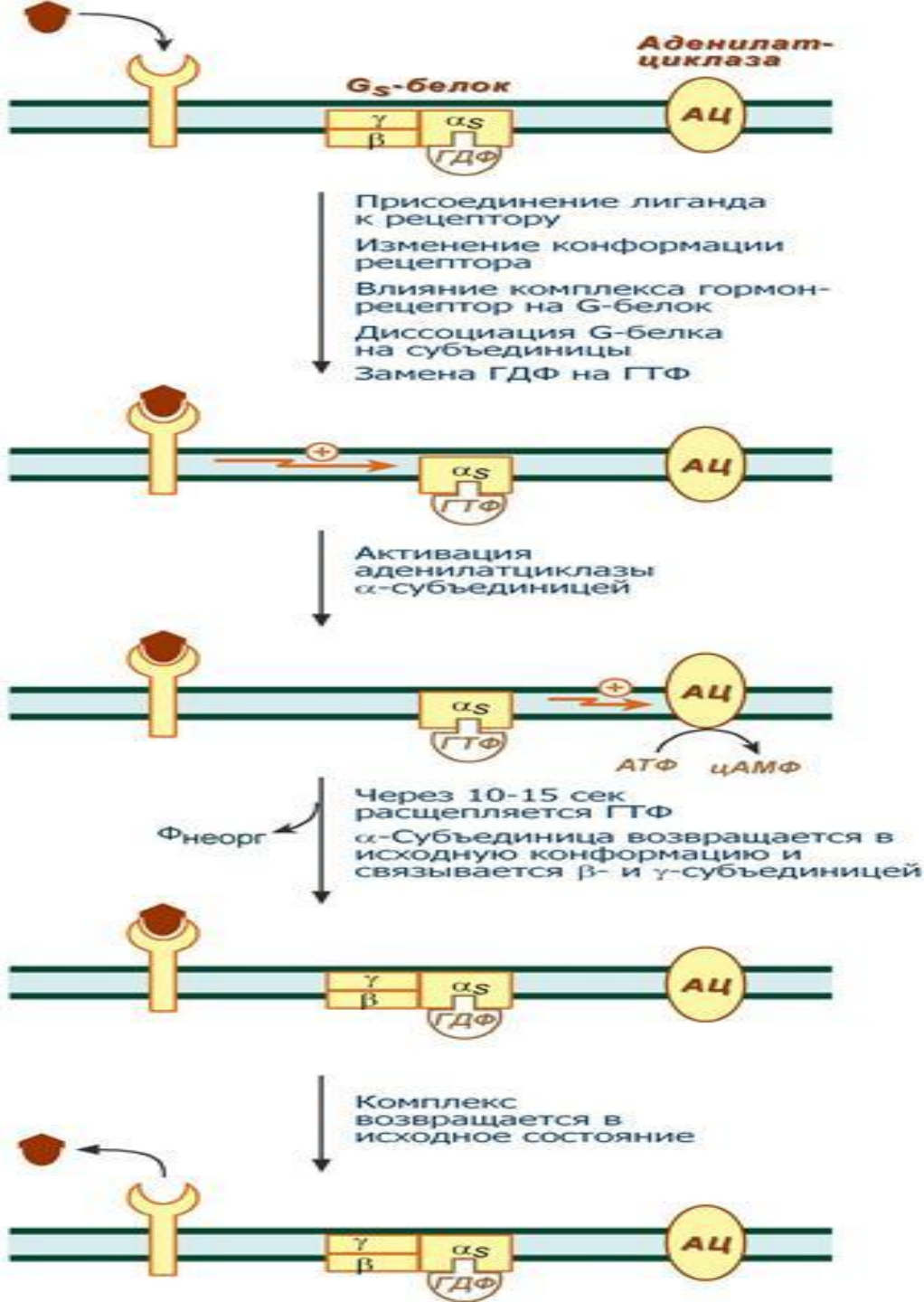
К наиболее распространённым клеточным рецепторам этого типа относят **вазопрессиновые** и **ангиотензиновые**, **α-адренорецепторы**, **β-адренорецепторы** и **м-холинорецепторы**, **опиатные** и **дофаминовые**.  
Все вышеперечисленные рецепторы - мишени ЛС, составляющих обширные фармакологические группы.

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.)



- Аденилатциклазный 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  $\alpha$  ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ) и  $\beta$  ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ). Как правило, при стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов обычно наблюдается усиление функции эффекторного органа, а при возбуждении  $\beta$ -адренорецепторов – снижение. Таким образом, эффект раздражения симпатических нервов зависит от количественного соотношения в тканях  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов.

- $\alpha_1$ -адренорецепторы находятся в сосудах кожи, почек, кишечника, сердца и др., в селезенке, радиальной мышце радужки. При их возбуждении происходит спазм и сокращение .
- $\alpha_2$ -адренорецепторы находятся на пресинаптической мембране синапсов симпатической нервной системы, в ЦНС. При их возбуждении снижается высвобождение норадреналина и угнетение сосудодвигательного центра.
- $\beta_1$ -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.
- $\beta_2$ -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  $\alpha$ - или  $\beta$ -адренорецепторы адреномиметики подразделяют на:

- **$\alpha$ -адреномиметики** (средства, преимущественно стимулирующие  $\alpha$  - адренорецепторы);
- **$\beta$ -адреномиметики** (средства, преимущественно стимулирующие  $\beta$  - адренорецепторы);
- **$\alpha$ -,  $\beta$ -адреномиметики** (средства, стимулирующие  $\alpha$  - и  $\beta$ -адренорецепторы).

✓  **$\alpha$ -Адреномиметики**

По преимущественному влиянию на  $\alpha_1$ - или  $\alpha_2$ -адренорецепторы делят на  $\alpha_1$ -адреномиметики и  $\alpha_2$ -адреномиметики.

- $\alpha_1$ -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  $\alpha_1$ -адренорецепторов (связанных с Gg-белками) вызывает сокращение гладких мышц

✓  **$\alpha_2$ -Адреномиметики (стимуляторы  $\alpha_2$ -адренорецепторов)**

- $\alpha_2$ -Адренорецепторы находятся в сосудах в основном вне синапсов. Стимуляция внесинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов (связанных с G<sub>1</sub>-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.



✓  ***$\beta$ -Адреномиметики (стимуляторы  $\beta$ -адренорецепторов)***

- $\beta_1$ -Адренорецепторы преимущественно локализованы в сердце в мембране кардиомиоцитов. Стимуляция  $\beta_1$ -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  $\beta_1$ -адренорецепторов юктагломерулярных клеток почек  $\uparrow$  секреция ренина  $\rightarrow$  повышается образование ангиотензина II.

- ***$\beta_2$ -Адреномиметики (стимуляторы  $\beta_2$ -адренорецепторов)***
- Внесинаптические  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -адренорецепторов - одна из основных групп ЛС, применяемых при лечении бронхообструктивных заболеваний.

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

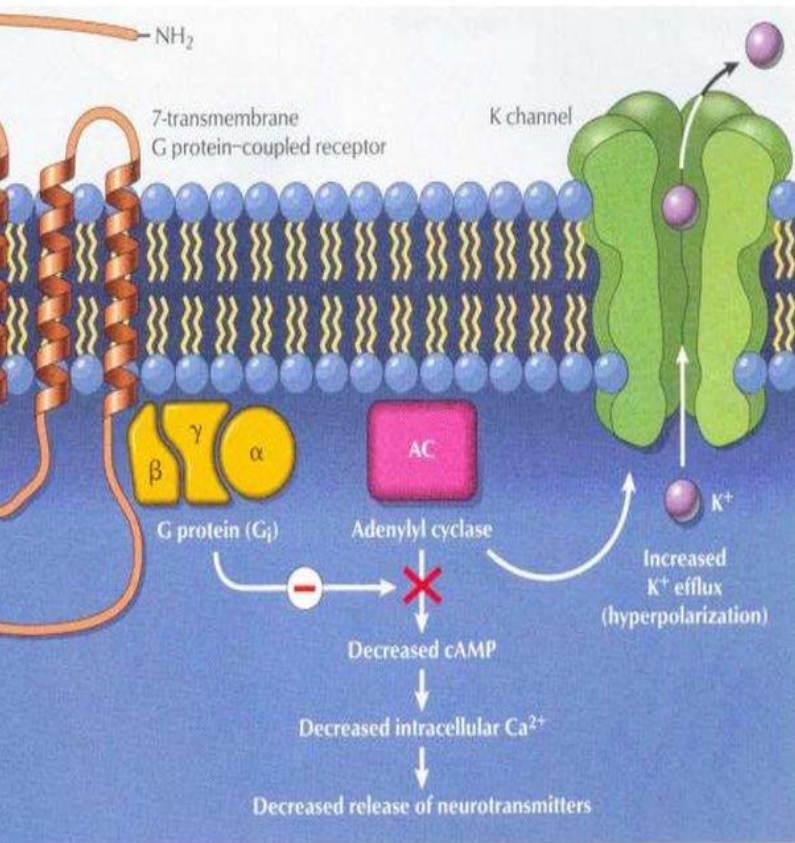
M-холинорецепторы подразделяют на несколько подтипов, которые проявляют неодинаковую чувствительность к разным фармакологическим веществам ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$ ,  $M_5$ ). Все M-холинорецепторы относятся к мембранным рецепторам, взаимодействующим с G-белками, а через них с определенными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

- **M<sub>3</sub>**-холинорецепторы гладкомышечных клеток и клеток экзокринных желез взаимодействуют с G<sub>q</sub>-белками, которые активируют фосфолипазу C. При участии этого фермента из фосфолипидов клеточных мембран образуется инозитол-1,4,5-трифосфат, который способствует высвобождению Ca<sup>2+</sup> из саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума (внутриклеточного депо кальция). В результате при стимуляции M<sub>3</sub>-холинорецепторов концентрация Ca<sup>2+</sup> 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) M<sub>3</sub>-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 <sub>1</sub>	ЦНС Энтерохромаффинподобные клетки желудка	Выделение гистамина, который стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка
M <sub>2</sub>	Сердце	Уменьшение частоты сердечных сокращений; Угнетение атриовентрикулярной проводимости; Снижение сократительной активности предсердий
	Пресинаптическая мембрана окончаний постганглионарных парасимпатических волокон	Снижение высвобождения ацетилхолина
M <sub>3</sub> (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 <sub>3</sub> (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 ( $\mu$ ,  $\delta$ ) и блокируя кальциевые каналы ( $\kappa$ )

- 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:  $\mu$ - (мю),  $\kappa$ - (каппа) и  $\delta$ - (дельта).
- Стимуляция  $\mu$ -рецепторов приводит к возникновению супраспинальной анальгезии и эйфории, угнетению дыхания и формированию лекарственной зависимости (при длительном применении).
- Стимуляция  $\kappa$ -рецепторов вызывает супраспинальную анальгезию, миоз, седацию.
- Все препараты этой группы обладают выраженным анальгезирующим действием.

Рецепторы	Локализация	Лиганды	Некоторые эффекты
<b>Мю</b> ( $\mu_1, \mu_2$ )	Головной мозг, спинной мозг, ЖКТ	$\beta$ -Эндорфин	-угнетение дыхания; -эйфория; -спинальная анальгезия; -изменение моторики ЖКТ - зависимость (физ.>псих.)
<b>Каппа</b> ( $\kappa_{1,2,3}$ )	Головной мозг, Периферические чувствительные нейроны	Энкефалины	-спинальная анальгезия; -угнетение дыхания (в < степени, чем $\mu_2$ ); -миоз; -седация; -дисфория; -зависимость (псих.>физ.)
<b>Дельта</b> ( $\delta_{1,2}$ )	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 <sub>1</sub> -Адренорецепторы Мускариновые ( $m_1$ и $m_2$ ) рецепторы Серотониновые 5-HT <sub>2</sub> -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)  $\alpha$ -адренорецепторы
- В)  $\beta$ -адренорецепторы
- Г) н-холинорецепторы
- Д) опиатные
- Е) дофаминовые

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

А) ангиотензиновые

Б)  $\alpha$ -адренорецепторы

В)  $\beta$ -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)  $\beta$ -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)  $\beta$ -адренорецепторы