ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет

Белок мишень –β-1-адренорецептор

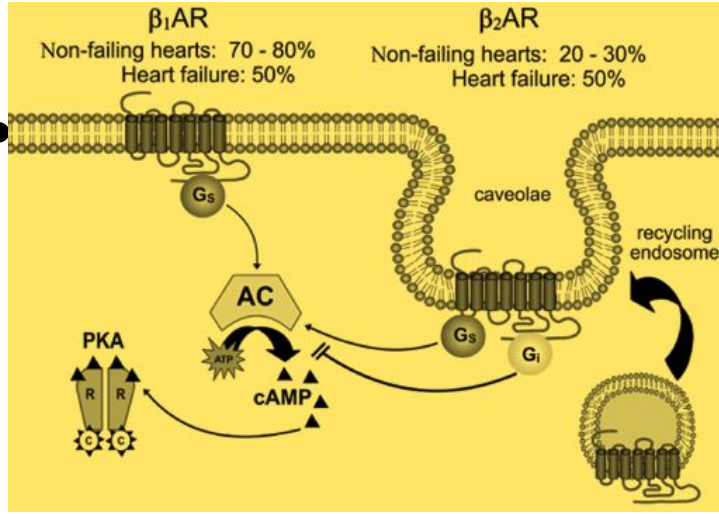
Информация о белке

Выполнила:
студентка 3 курса 6 группы
Назарова Алина Петровна

План

- Что такое адренорецептор
- β1-адренорецепторы
  a) функции
  b) локализация
  c) последствия при нарушениях
  d) коррекция при нарушениях
- Материалы и методы биоинформационного анализа beta 1 adrenergic receptor
- Поиск и сравнение 3D-моделей. Выделение трансмембранных и топологических доме сайтов связывания.

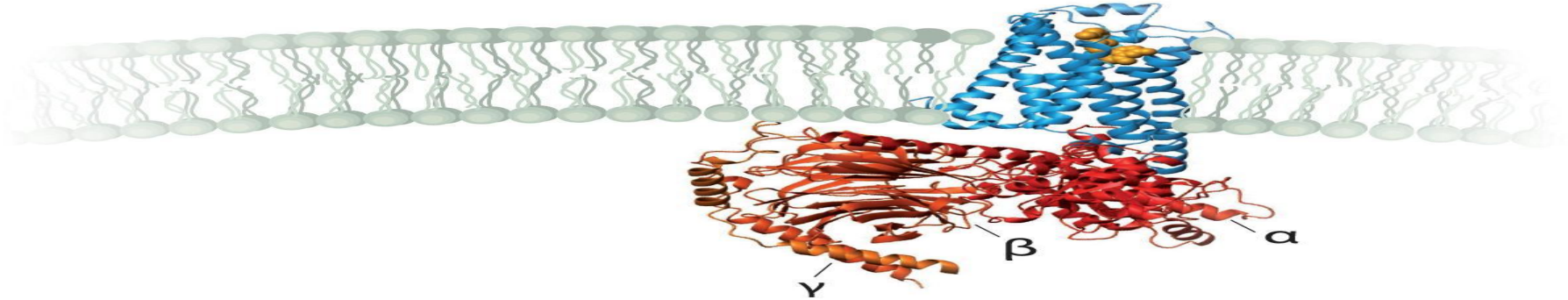
- **Адренорецепторы** — это рецепторы, чувствительные к катехоламинам.



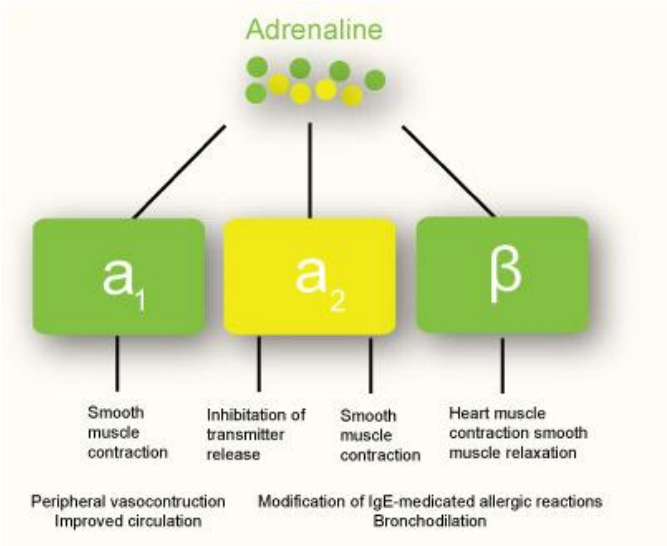
Катехоламины

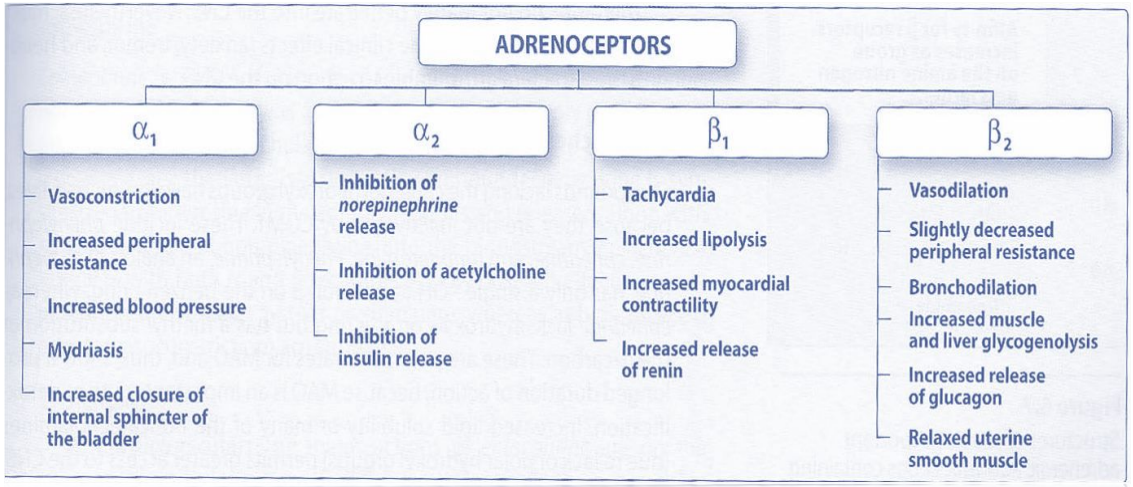
1. *адреналин* (эпинефрин);
2. *норадреналин;*
3. *дофамин.*

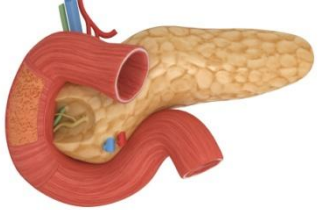
Адренорецепторы принадлежат к семейству мембранных белков, в которое входят также зрительный белок родопсин и М-холинорецептор .



- Различают несколько групп рецепторов, которые различаются по опосредуемым эффектам, локализации, а также аффинитету к различным веществам: α_1-, α_2-, β_1-, β_2, β_3-адренорецепторы.

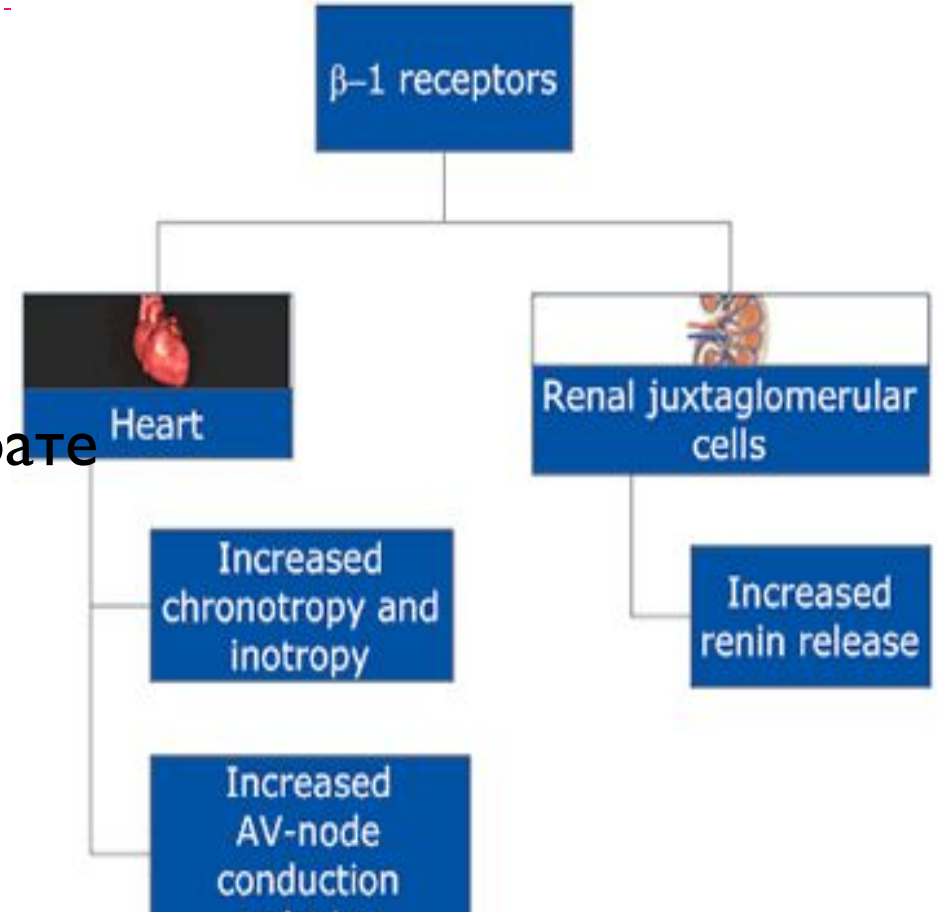


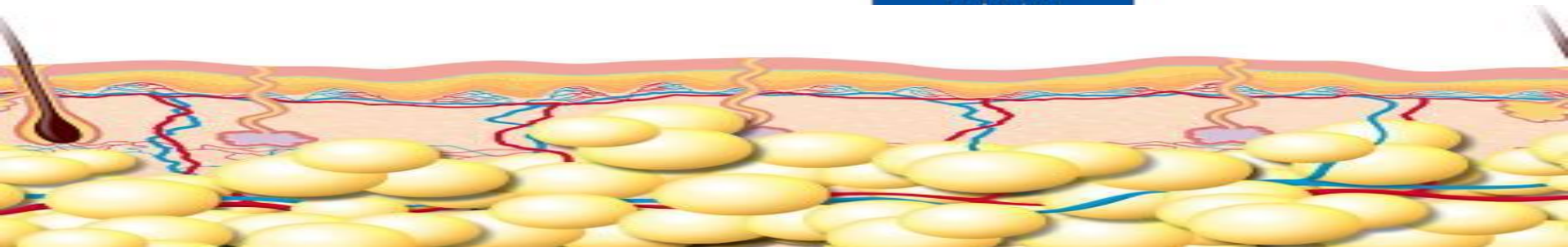




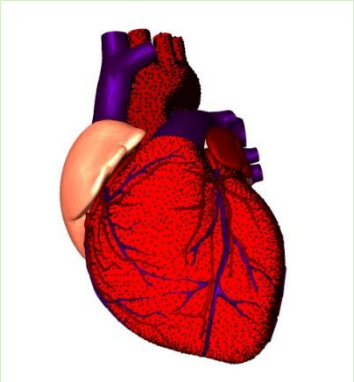
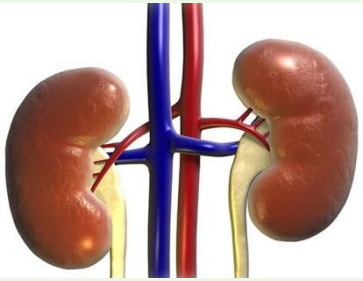
- **β1-адренорецепторы**

-доминируют в структурах сердца, островковой ткани поджелудочной железы, юкстагломерулярном аппарате почек, адипоцитах.





β1-адренорецепторы

локализация	Эффект при стимуляции(стрессе)	Эффекты при блокаде
	• увеличение силы сердечных сокращений, • увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), • увеличение проводимости в проводящей системе сердца, • увеличение риска различных аритмий	• ослабление силы сокращений, • снижение ЧСС, • ухудшение проводимости, • снижение риска аритмий
	усиление выделение ренина (запуск РААС [ренин-ангиотензин-альдостероновой системы] с последующим повышением АД)	•ослабление секреции ренина

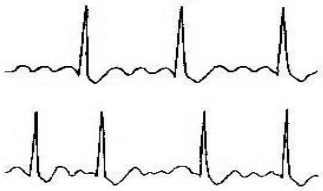
Последствия при нарушениях

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ. ГЛИКОГЕНОЛИЗ (гипергликемия, гипогликемическая кома,липолиз)

Аритмия

Снижение внутриглазного давления

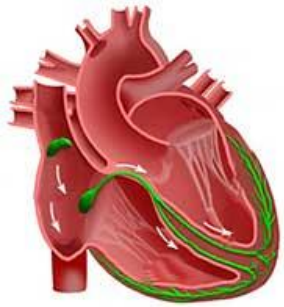
- Коронарная недостаточность
- Стенокардия
- психотропные эффекты (слабость, сонливость, депрессия, бессонница, кошмарные сновидения, галлюцинации и т.д.);

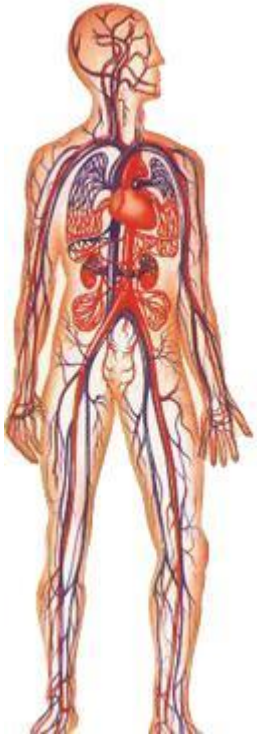


Коррекция при нарушениях

- **ДОБУТАМИН (Добутрекс)**
- Избирательно стимулирует бета-1-адренорецепторы, проявляя тем самым сильное положительное инотропное действие, повышает коронарный кровоток, улучшает кровообращение. На дофаминовые рецепторы не влияет. Вводится в/в, капельно.
- **ПОКАЗАНИЯ**: шок, развивающийся на фоне инфаркта миокарда, септкопиемии, острой дыхательной недостаточности.

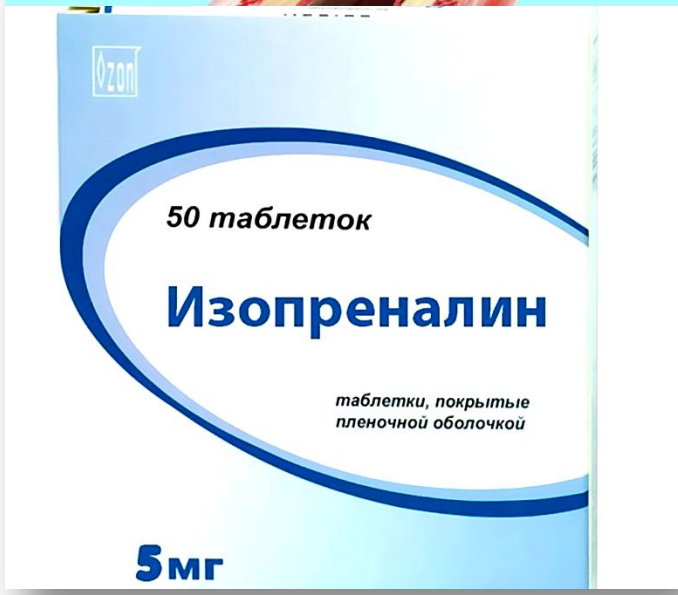
- **ДОФАМИН**
- В дозах 2-10 мкг/кг/мин - оказывает положительное инотропное действие вследствие стимуляции бета-1-адренорецепторов сердца.
- **ПОКАЗАНИЯ**: шок, развивающийся на фоне инфаркта миокарда, травмы, септикопиемии, операции на открытом сердце, при печеночной и почечной недостаточности. Путь введения - в/в. Действие препарата прекращается через 10-15 минут после введения.

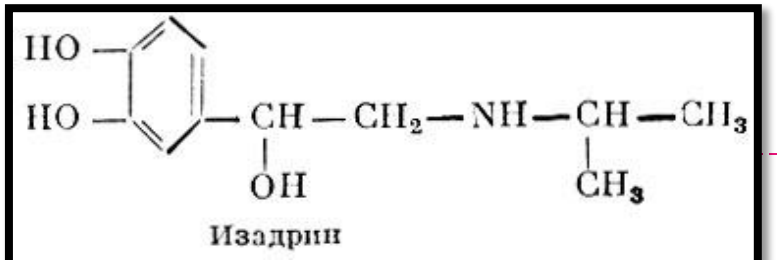




ИЗАДРИН

- Действуя на гладкую мускулатуру ЖКТ (и альфа- , и бета-адренорецепторы тормозные) изадрин уменьшает тонус мышц кишечника, расслабляет матку, а стимулируя бета-1-адренорецепторы сердца, препарат вызывает мощный кардиотонический эффект, реализующийся увеличением силы и частоты сердечных сокращений. Под влияние изадрина усиливаются все 4 функции сердца: возбудимость, проводимость, сократимость и автоматизм. Систолическое давление при этом повышается.
- **ПОКАЗАНИЯ:** при сердечных блокадах, в частности AV-узла, а также при синдроме Адамса-Стокса (таблетки сублингвально)системе сердца.





Изадрин

Блокаторы

Метопролол

Показания:

— артериальная гипертензия (в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами), в том числе гиперкинетический тип, тахикардия;

— ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда (вторичная профилактика-комплексная терапия), профилактика приступов стенокардии;

— нарушения ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия);

— гипертиреоз (комплексная терапия);

— профилактика приступов мигрени.

Атенолол

Показания:

-артериальная гипертензия;

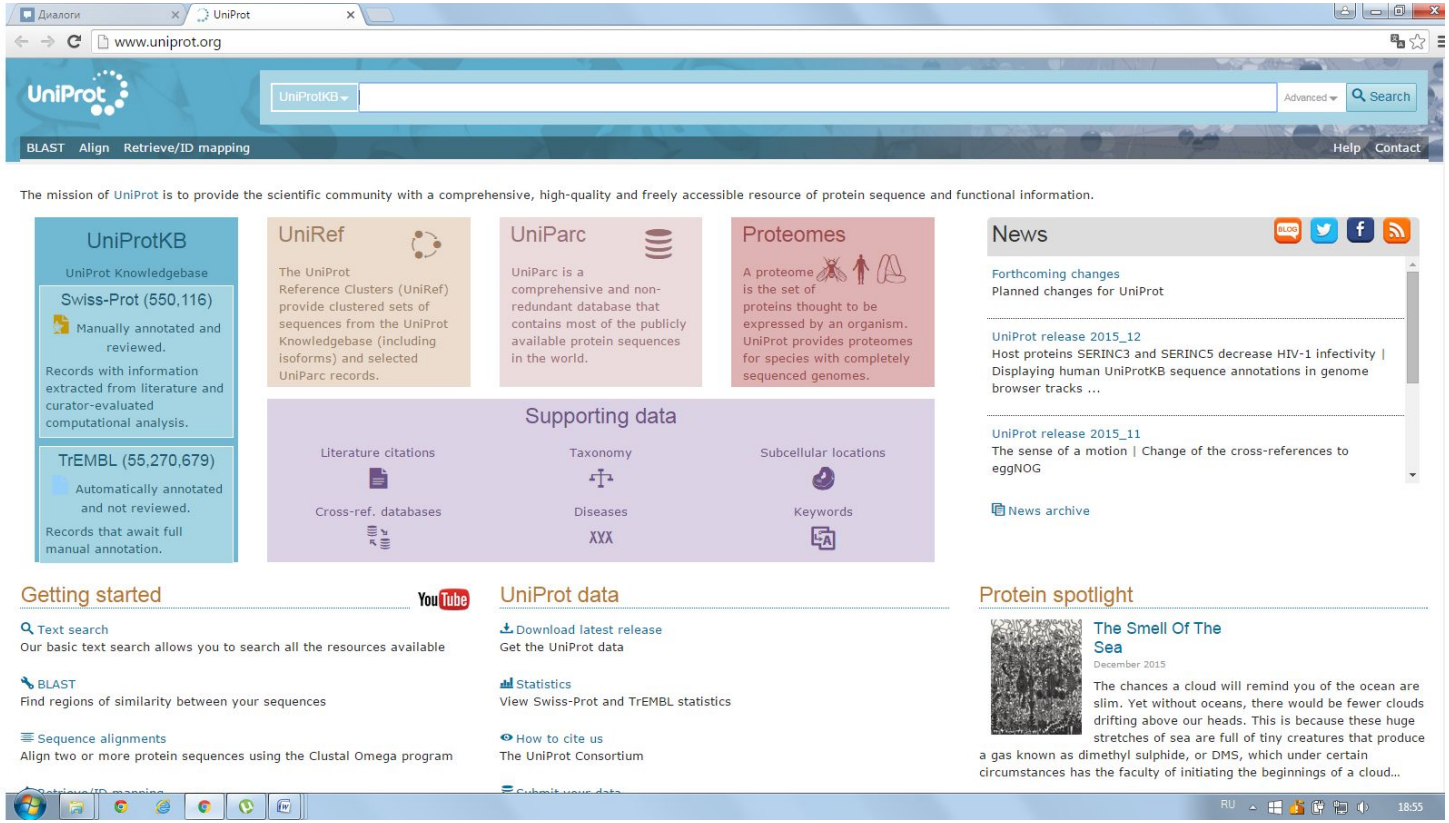
— профилактика приступов стенокардии (за исключением стенокардии Принцметала);

— нарушения сердечного ритма: синусовая тахикардия, профилактика наджелудочковой тахиаритмии, желудочковая экстрасистолия.

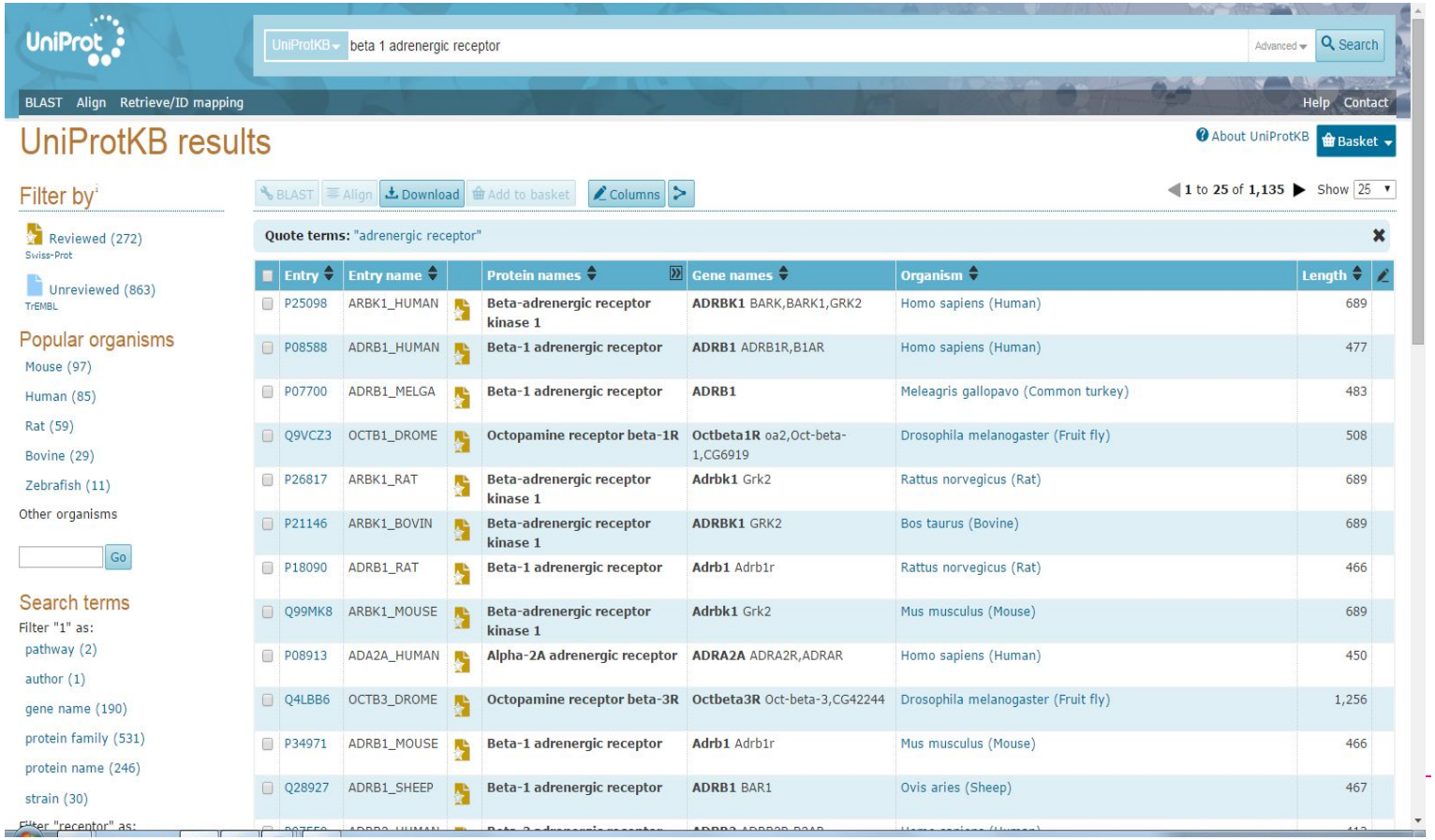
Лабеталол

Показания:
Применяют лабеталол для снижения артериального давления при гипертензии (подъеме артериального давления) разной степени. В отличие от обычных бета-адреноблокаторов он оказывает быстрый антигипертензивный эффект.

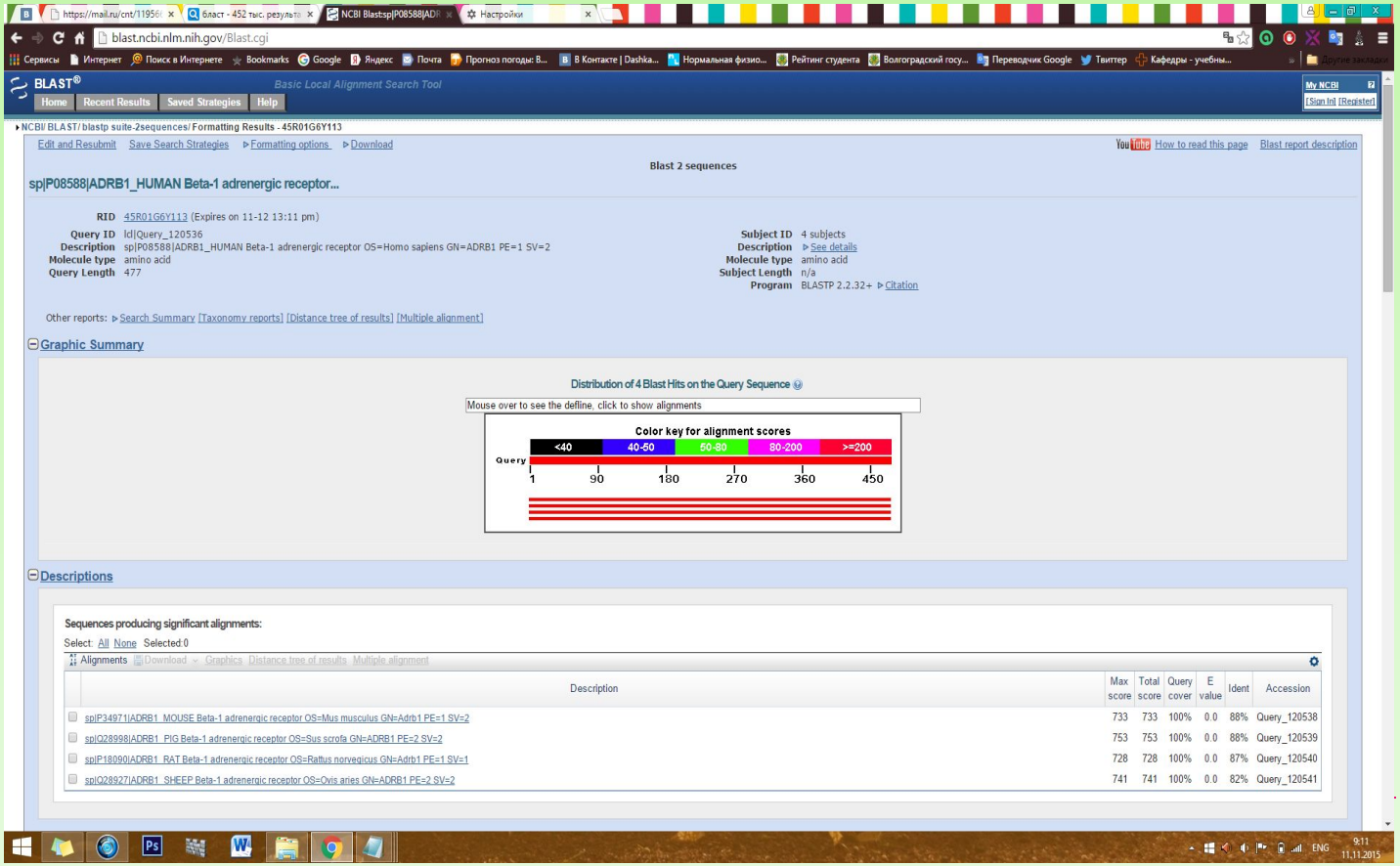
Материалы и методы биоинформационного анализа beta 1 adrenergic receptor

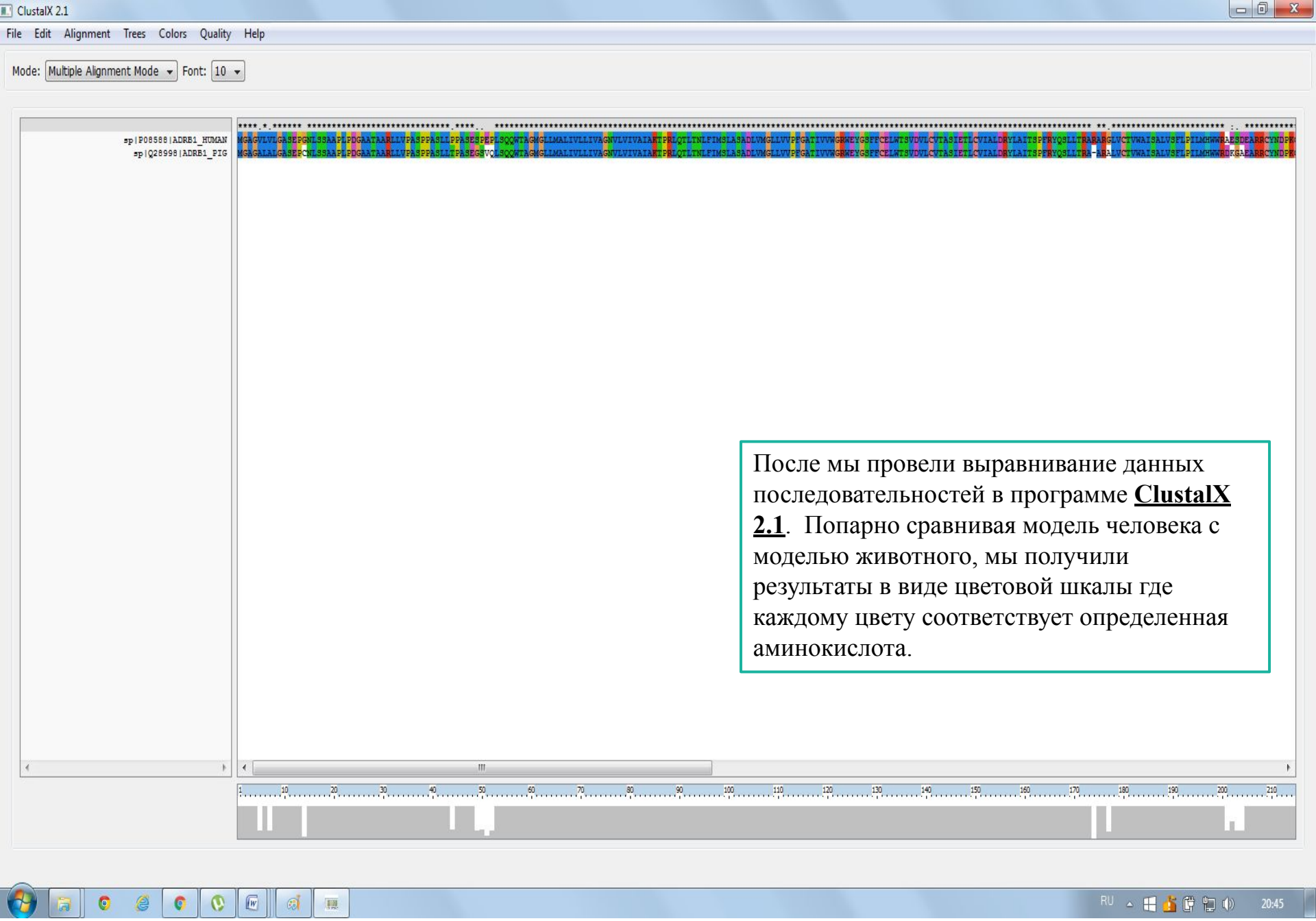


- Для исследования необходимого нам подвида нашего рецептора мы скачали нуклеотидные последовательности в расширении .fasta, которые мы скачали с интернет ресурса UniProt. Для достоверности результатов нашего исследования мы взяли 5 проверенных последовательности: человек, мышь, свинью, кролика, овцу.



- Для обработки и построения данных использовались:
- электронная таблица **Exel**
- BLAST (англ. BasicLocalAlignmentSearchTool)— семейство компьютерных программ, служащих для поиска гомологов белков или нуклеиновых кислот, для которых известна первичная структура (последовательность) или её фрагмент.





После мы провели выравнивание данных последовательностей в программе **ClustalX 2.1**. Попарно сравнивая модель человека с моделью животного, мы получили результаты в виде цветовой шкалы где каждому цвету соответствует определенная аминокислота.

Descriptions

Sequences producing significant alignments:

Select: All None Selected:0

Alignments Download Graphics Multiple alignment

	Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
	tr|G1U552|G1U552_RABIT Uncharacterized protein OS=Oryctolagus cuniculus GN=P2RY1 PE=3 SV=1	742	742	100%	0.0	97%	30939

- **В системе BLAST (модуль BLAST P) оценками сходства белков служили 5 показателей:**
- **Max score - Максимальная оценка выравнивания из базы данных последовательностей;**
  Total score - Общий балл от всех выравниваний;
  Query cover - процент запросов, охватывающих выравнивание последовательностей базы данных;
  Значение E – значение показывает достоверность данного выравнивания;
  Max ident - самый высокий процент идентичности

- На основе параметров обеих программ составляем итоговую таблицу сравнения. Т. к. величины имеют различные размерности, переводим данные в ранговую форму. *Наименьшее значение в колонке «Общее» говорит о наибольшей схожести последовательностей человека и данного организма.*

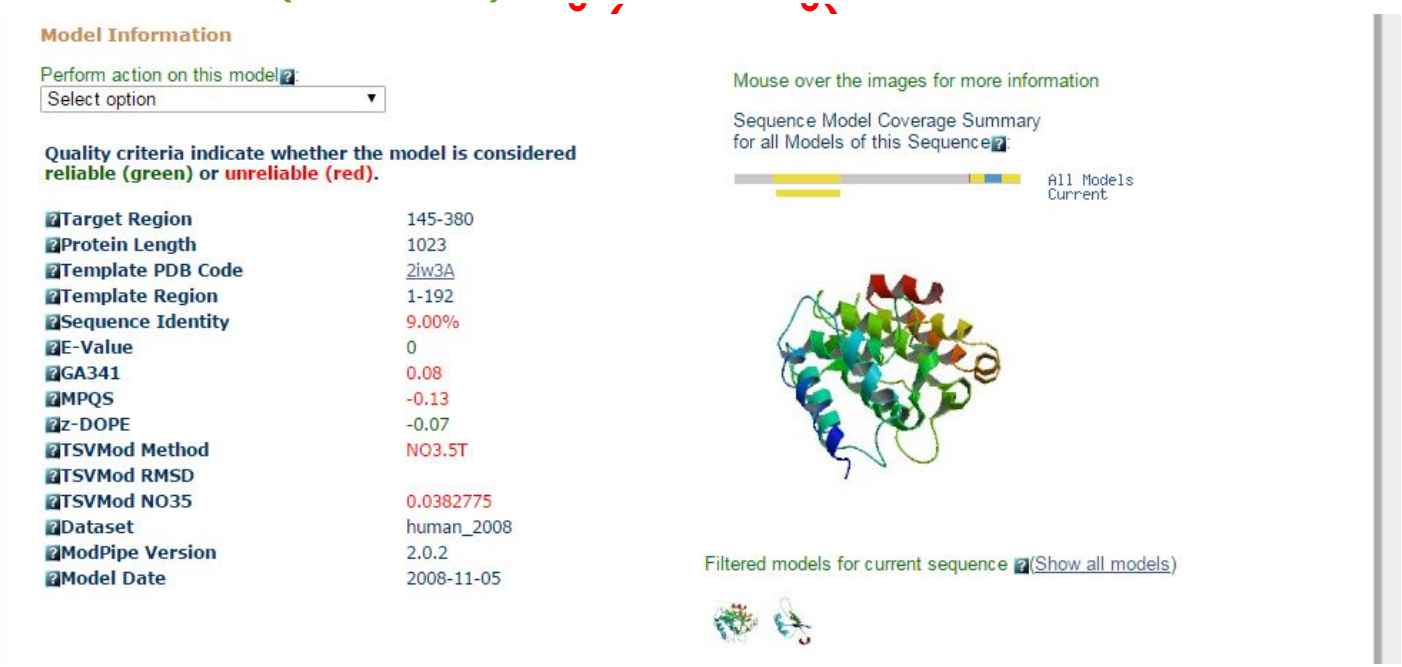
Анализ сходства первичных последовательностей Beta-1B adrenergic receptor человека к этому же рецептору других организмов.

	BLAST					Clustal	Ранги					Среднее	Ранг	
Организм	Max Score	Gen Score	Quality	E	Ident	Clustal	Max Score	Gen Score	Quality	E	Ident	Blast	Clustal	Общее
Mouse	733	733	1	0,00E+00	0,84	0,03863	2	2	1	1	3	1,8	1	1,4
Pig	753	753	1	0,00E+00	0,88	0,05021	1	1	1	1	1	1,0	3	2,0
Rat	728	728	1	0,00E+00	0,88	0,03970	4	4	1	1	1	2,2	2	2,1
Sheep	741	741	1	0,00E+00	0,82	0,08137	2	2	1	1	4	3,0	4	3,5

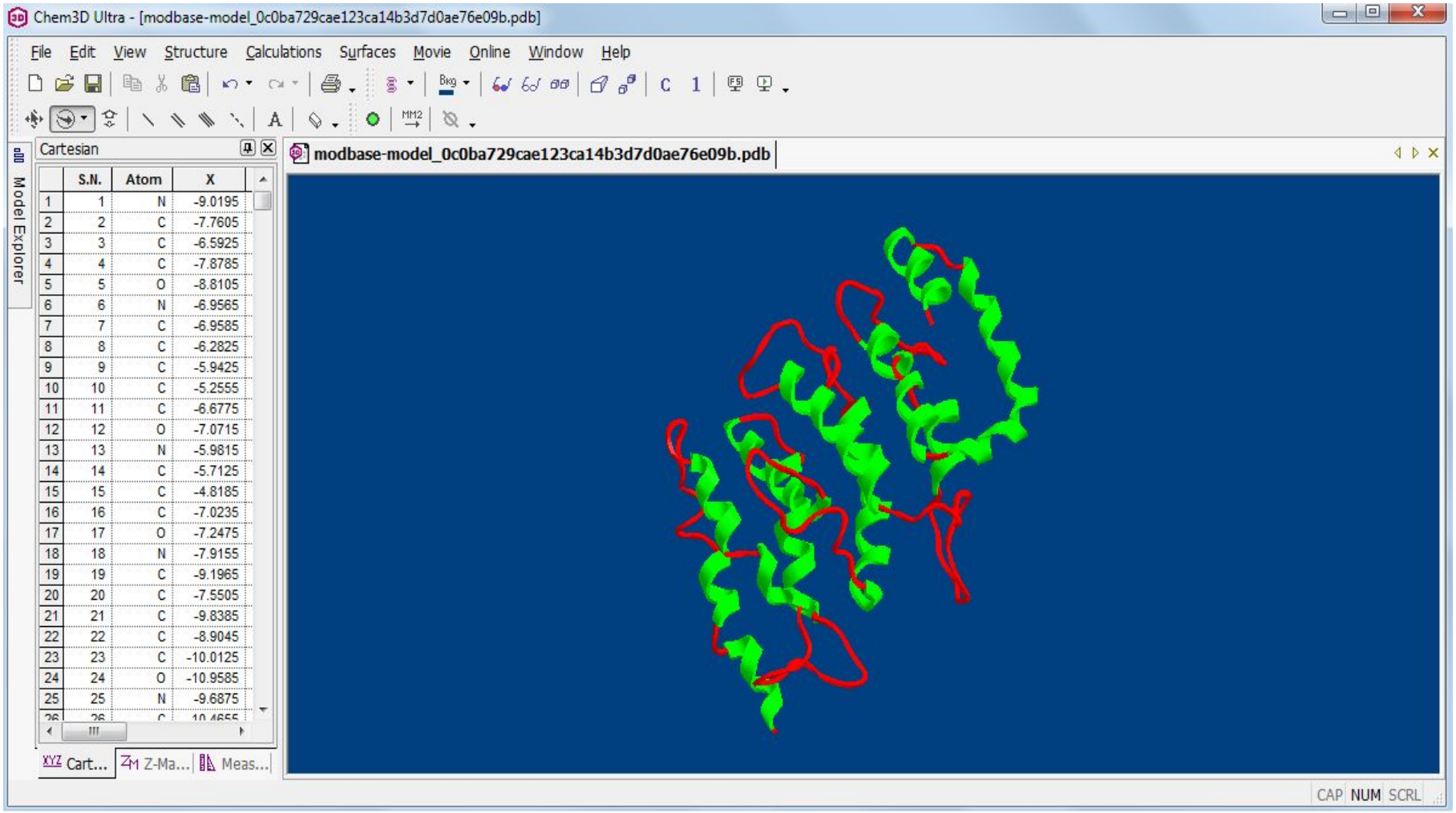
*-это полное совпадение
:-это хорошое совпадение
.-удовлетворительное
_-нет сходства

Поиск и сравнение 3D-моделей. Выделение трансмембранных и топологических доменов, сайтов связывания.

- На сайте Modbase представлено множество моделей ADRB1человека. Необходимо из них найти наиболее качественную модель.
- **Критерии качества модели: модель считается качественной, если показатель надежный (зеленый), некачественной, если**

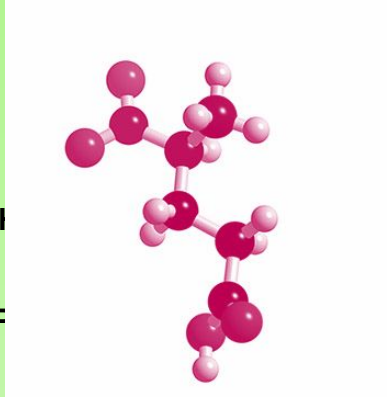


Человек



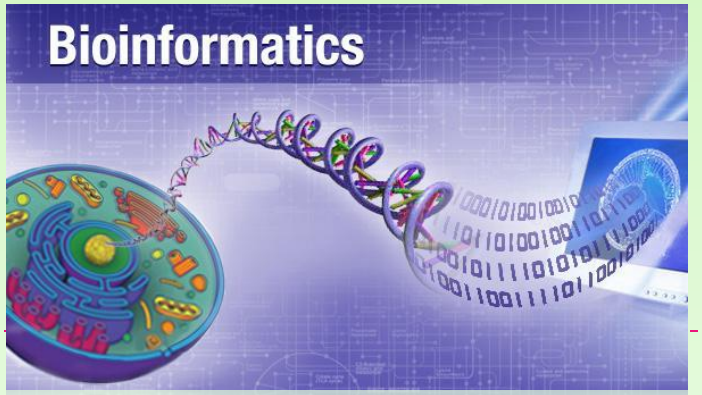
	S.N.	Atom	X
1	1	N	-9.0195
2	2	C	-7.7605
3	3	C	-6.5925
4	4	C	-7.8785
5	5	O	-8.8105
6	6	N	-6.9565
7	7	C	-6.9585
8	8	C	-6.2825
9	9	C	-5.9425
10	10	C	-5.2555
11	11	C	-6.6775
12	12	O	-7.0715
13	13	N	-5.9815
14	14	C	-5.7125
15	15	C	-4.8185
16	16	C	-7.0235
17	17	O	-7.2475
18	18	N	-7.9155
19	19	C	-9.1965
20	20	C	-7.5505
21	21	C	-9.8385
22	22	C	-8.9045
23	23	C	-10.0125
24	24	O	-10.9585
25	25	N	-9.6875

Заключение



- В результате выполненной работы была обобщена информация о фун белка **beta 1 adrenergic receptor**, были найдены первичные аминокислотные последовательности животных (человек, мышь, свинь кролик, овца), проведено сравнение двумя методами и найдено, что наиболее близкими по сходству последовательностями обладают аминокислоты мыши. Эти результаты могут быть использованы для разработки методик и переносе данных, полученных на животных по отношению к человеку.

- Была сформирована база 3D моделей для данного белка, которая будет использована для поиска новых лекарственных веществ. Таким образом, биоинформационные методы позволяют проводить сравнительный анализ белков, выявляя особенности тех или иных белков при сравнении с человеческими белками, а так же формировать трехмерные модели белков, которые могут быть использованы для изучения функций, создания новых лекарств и т.д.



Список литературы

- http://www.happydoctor.ru/
- http://www.medcampus.ru/
- http://www.rusmedserver.ru/

Спасибо за внимание !!!