

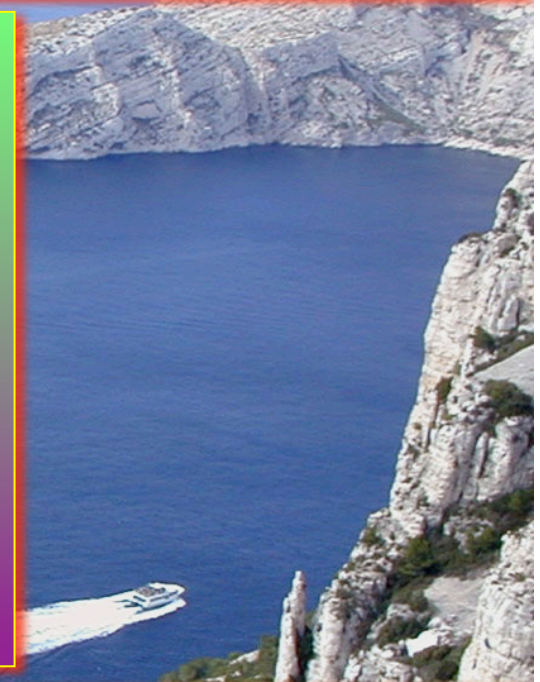
Молекулярная организация нервной системы
Лекция 3-1(17): Метаботропные рецепторы.
G-белки общие представления

**Казанский государственный
медицинский университет**

Казань

Лекция

15 февраля 2016



П.Д. Брежестовский

Институт динамики мозга

Факультет медицины

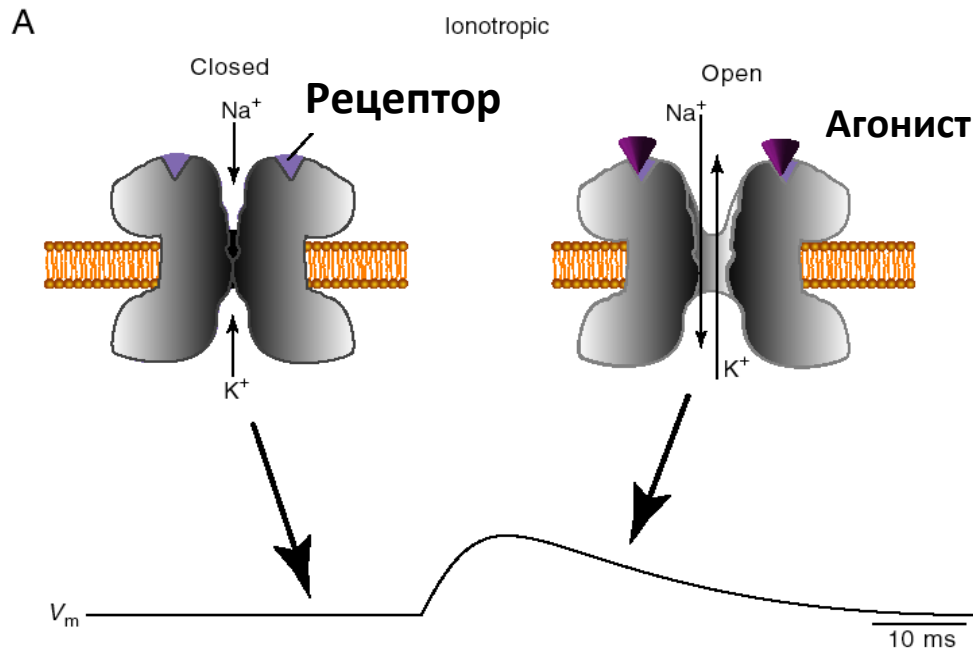
Университет Aix-Marseille

Марсель, Франция

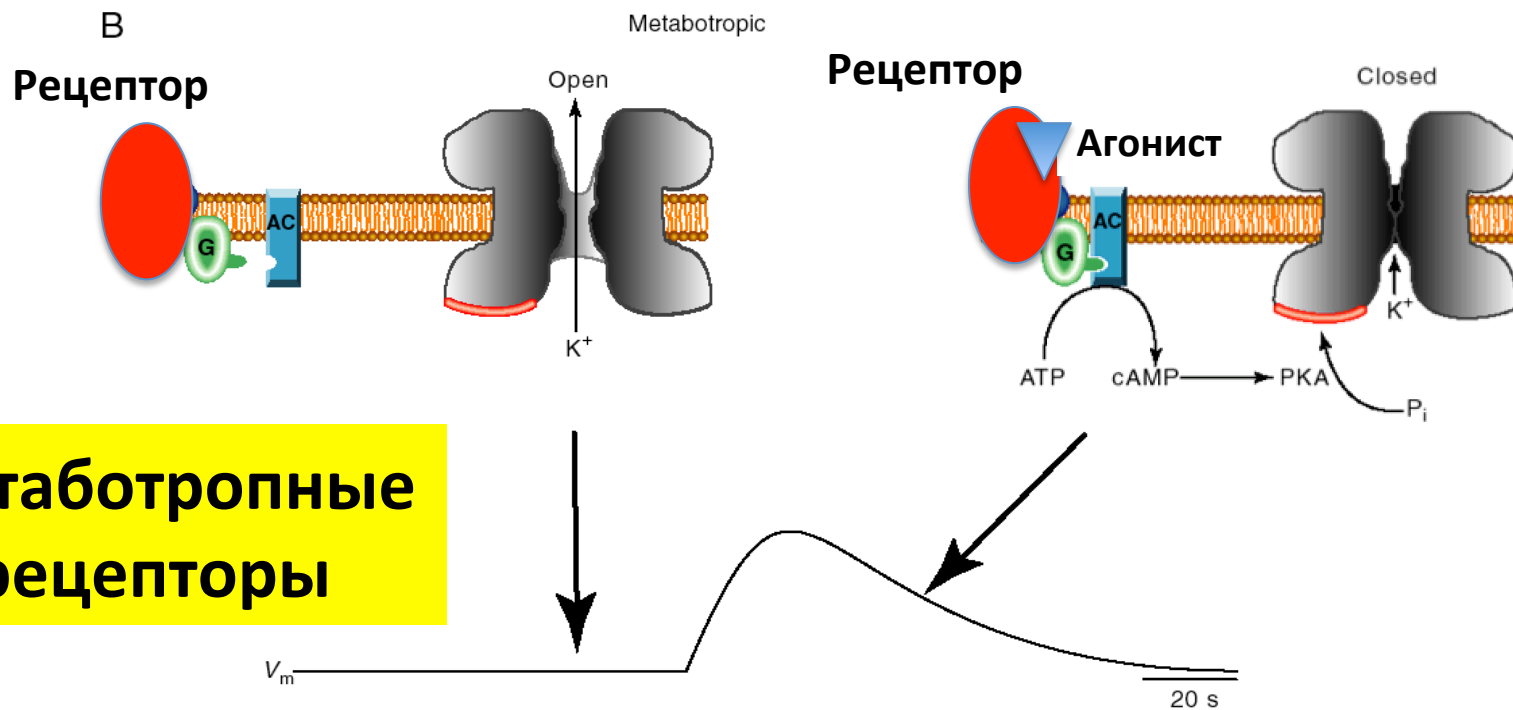
pbreges@gmail.com

Метаботропные рецепторы

- Что такое метаботропные рецепторы?
- Что такое G-белковые рецепторы?
- Типы G-белковых субъединиц
- Основные принципы действия
- Патологии



Ионотропные рецепторы

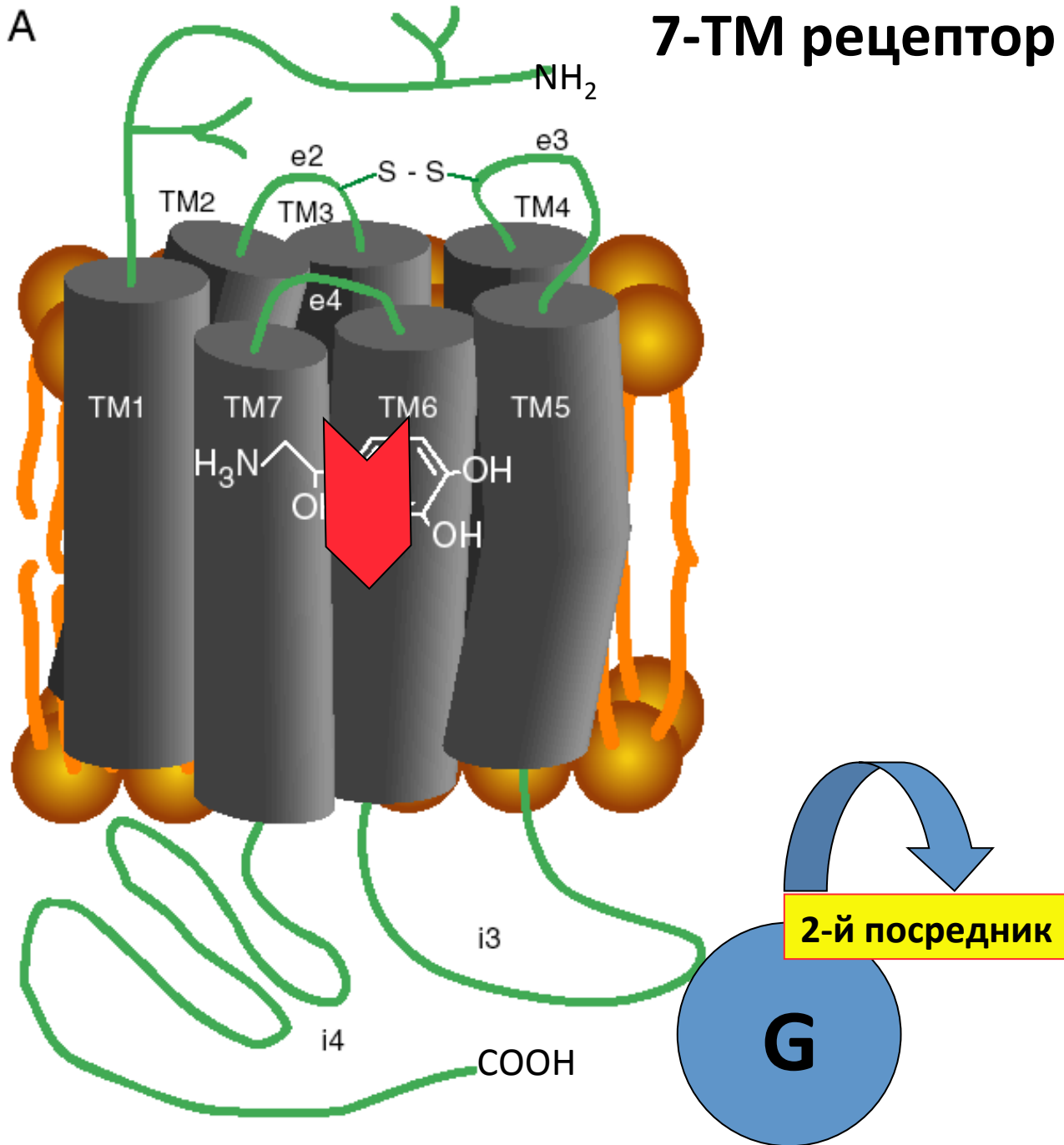


Метаботропные рецепторы

Out

A

7-TM рецептор



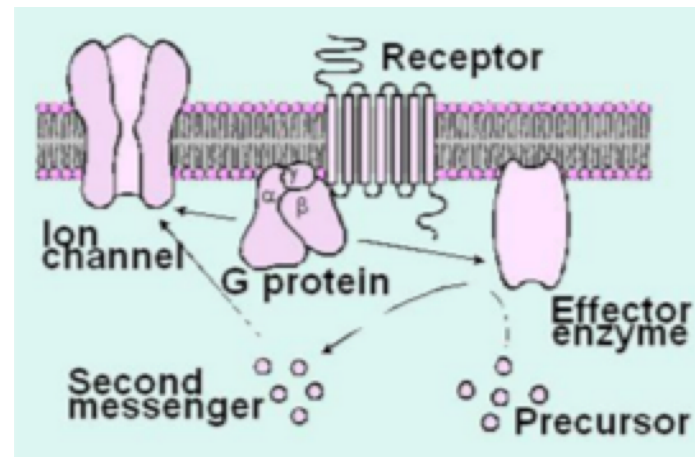
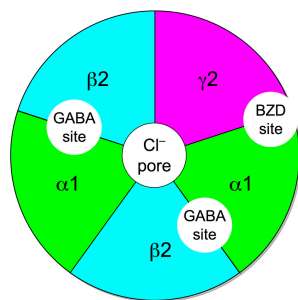
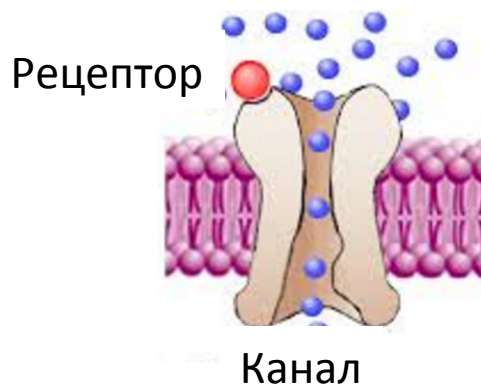
Ионотропные и метаботропные рецепторы

Ионотропные:

- Рецептор соединен с каналом
- Нейромедиатор открывает ионные каналы
- Место действия медиатора – снаружи
- Быстрая кинетика

Метаботропные:

- Рецептор соединен с G-белком
- Медиатор активирует эффекторные белки (ферменты)
- Вторичные посредники активируют канал изнутри
- Медленная кинетика



Основные типы метаботропных рецепторов

Глутамат			ГАМК	Дофамин	Ацетилхолин (Мускарин)	5-НТ	Гистамин
Class I	Class II	Class III					
<i>mGluR1</i>	<i>mGluR2</i>	<i>mGluR4</i>	<i>GABA_BR1</i>	<i>D1_A</i>	<i>M1</i>	<i>5-HT₁</i>	<i>H1</i>
<i>mGluR5</i>	<i>mGluR3</i>	<i>mGluR6</i>	<i>GABA_BR2</i>	<i>D1_B</i>	<i>M2</i>	<i>5-HT₂</i>	<i>H2</i>
		<i>mGluR7</i>		<i>D2</i>	<i>M3</i>		<i>H3</i>
		<i>mGluR8</i>		<i>D3</i>	<i>M4</i>	<i>5-HT₄</i>	
				<i>D4</i>	<i>M5</i>	<i>5-HT₅</i>	
						<i>5-HT₆</i>	
						<i>5-HT₇</i>	

Нобелевские премии за исследование механизмов G-белковой сигнализации



Nobel Prize in Physiology or Medicine



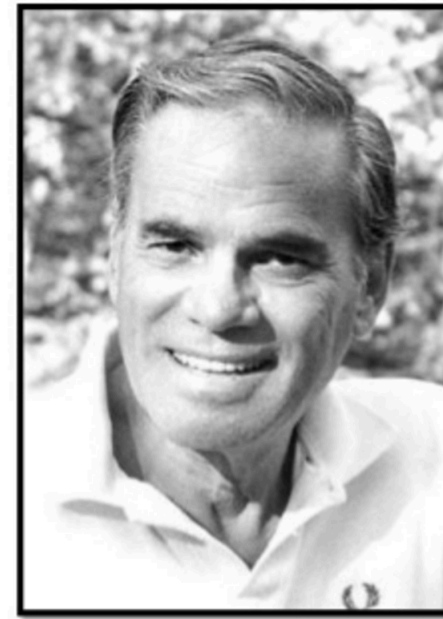
Earl Sutherland

Исследование цАМФ
и аденилатциклазы
(Премия 1971 г)



Alfgred Gilman

Исследование роли G-белков в трансмембранной
и внутриклеточной сигнализации
(Премия 1994 г)



Martin Rodbell

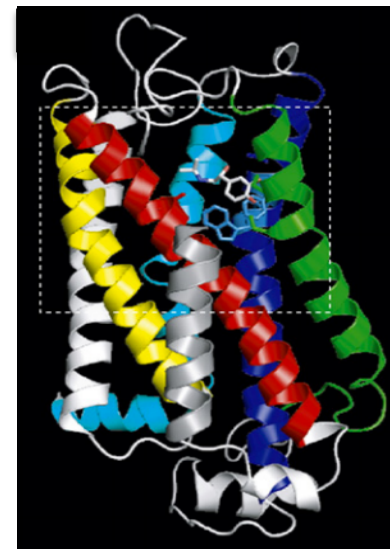
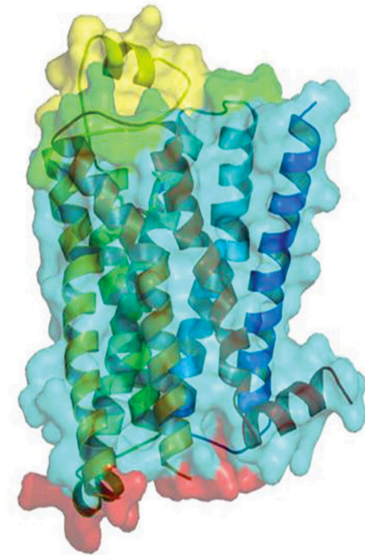
Нобелевская премия за исследование G-белок-связанных рецепторов (2012 г)



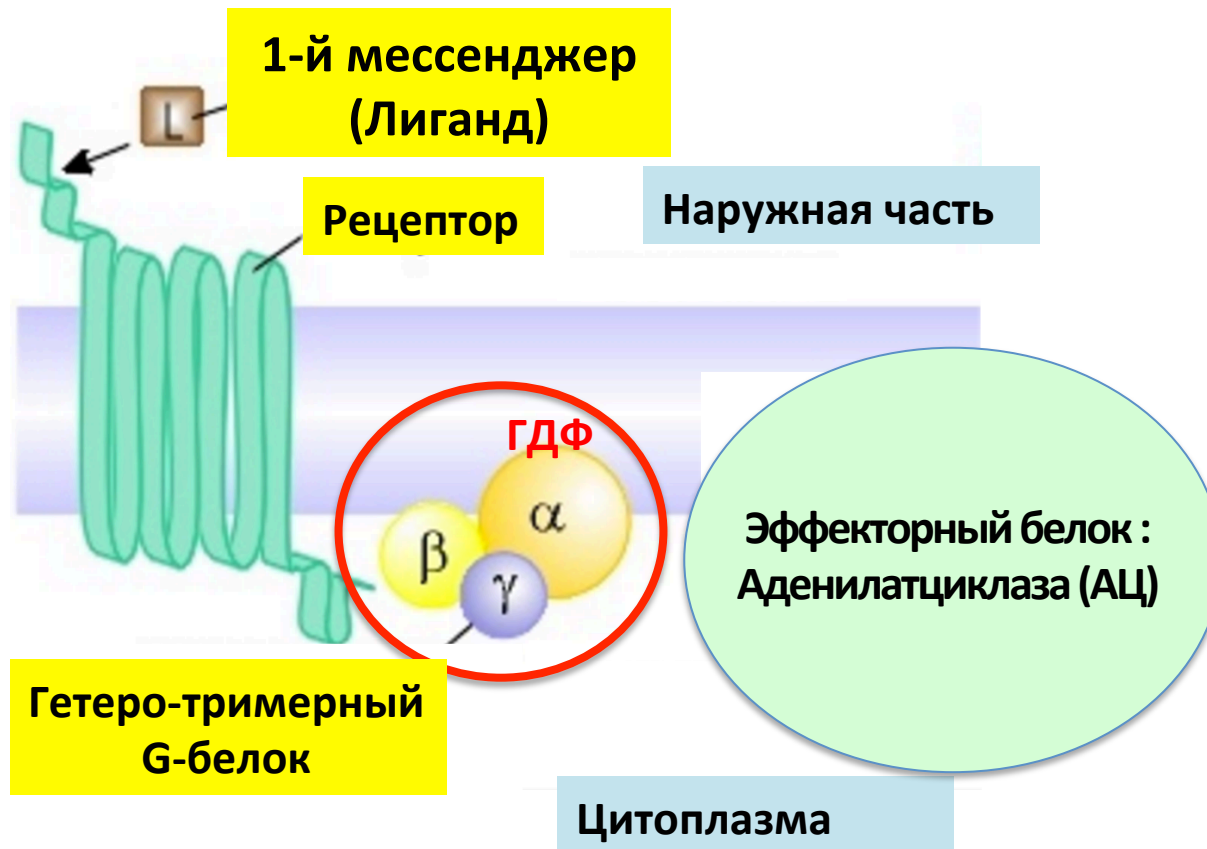
Роберт Лефковиц



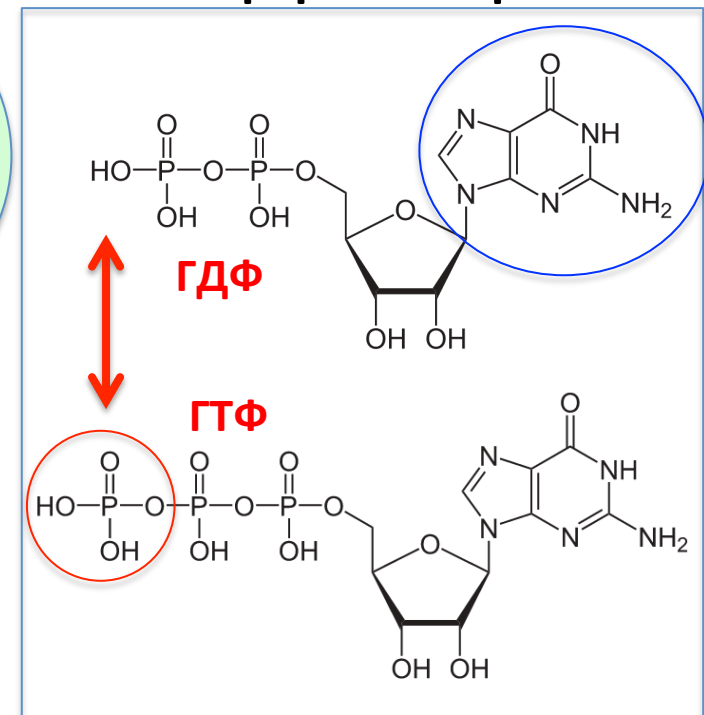
Брайан Кобилка



Общая схема передачи сигнала G-белок связанными рецепторами



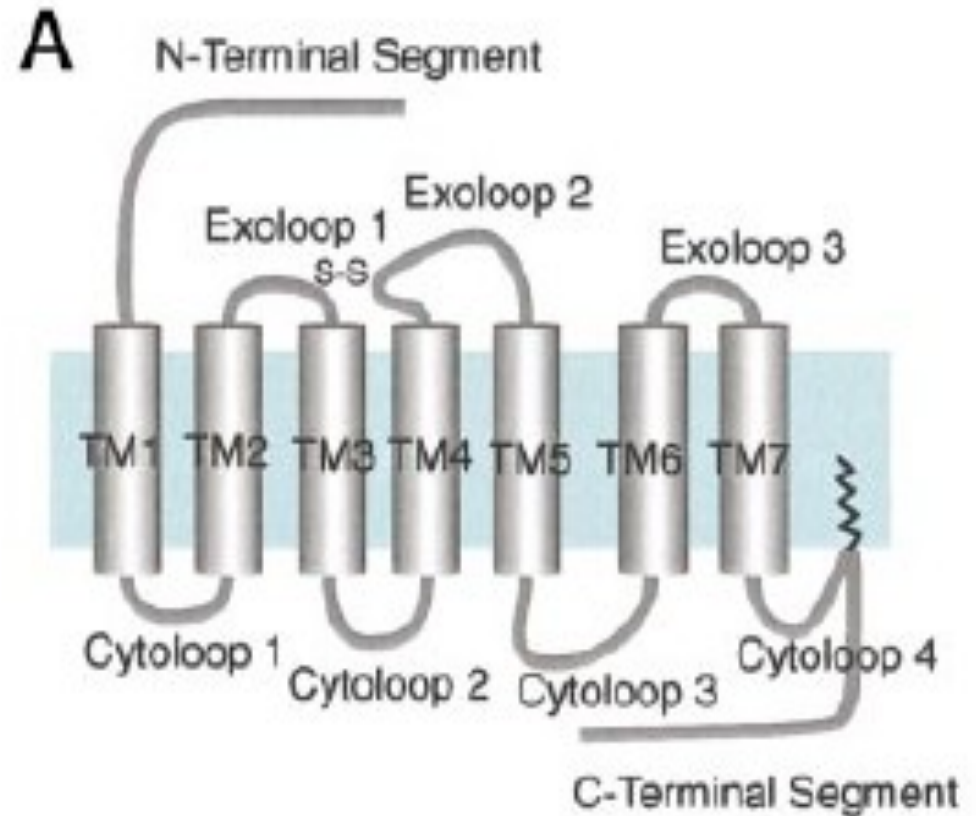
- Рецептор
- G-белок
- Эффектор



G-белок - от Guanosine

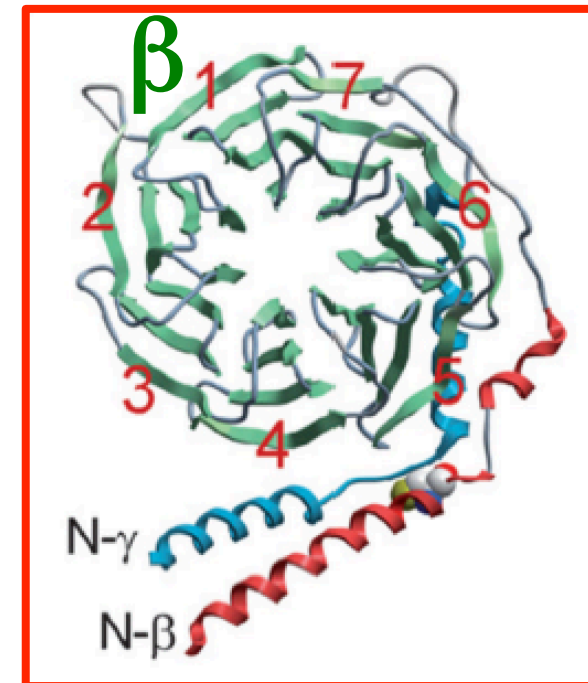
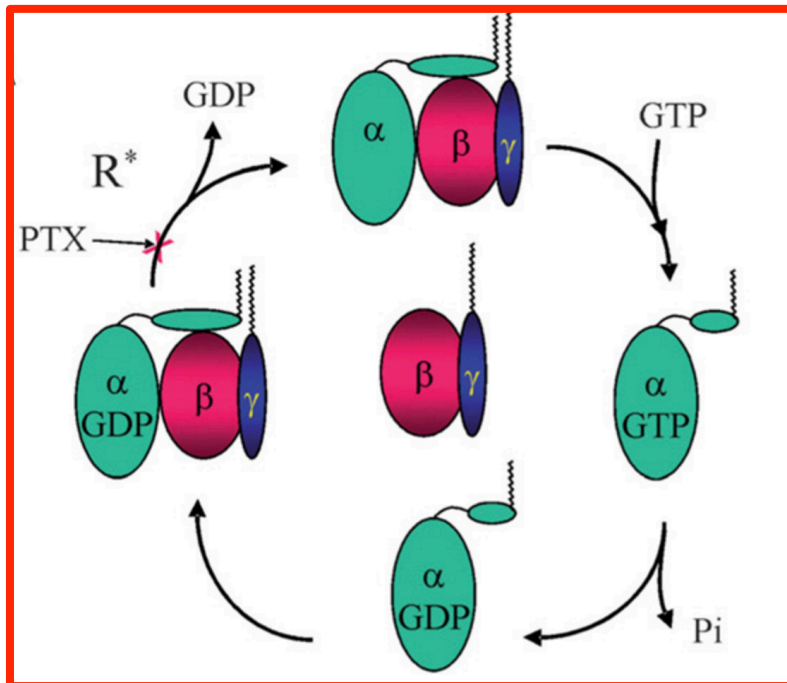
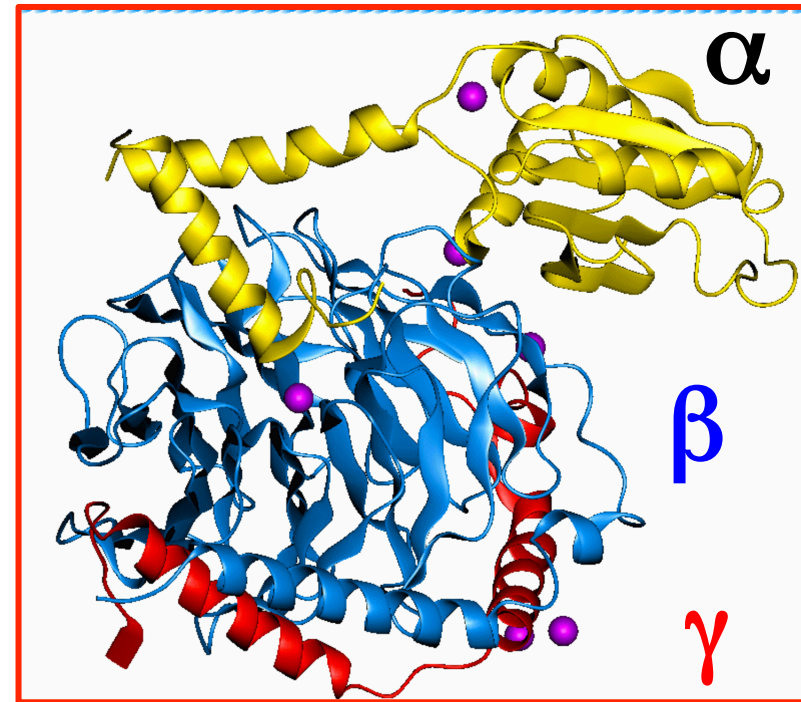
G-белок сопряженные 7-ТМ рецепторы

- **Общая организация:**
 - N-терминальный сегмент
 - 7-ТМ (20-27 аминокислот)
 - Три наружных петли
 - Три внутренних петли
 - С-терминальный сегмент
- **Вариации рецепторов:**
 - N-сегмент (7-595 а.к.)
 - Петли (5-230 а.к.)
 - С-сегмент (12-359 а.к.)

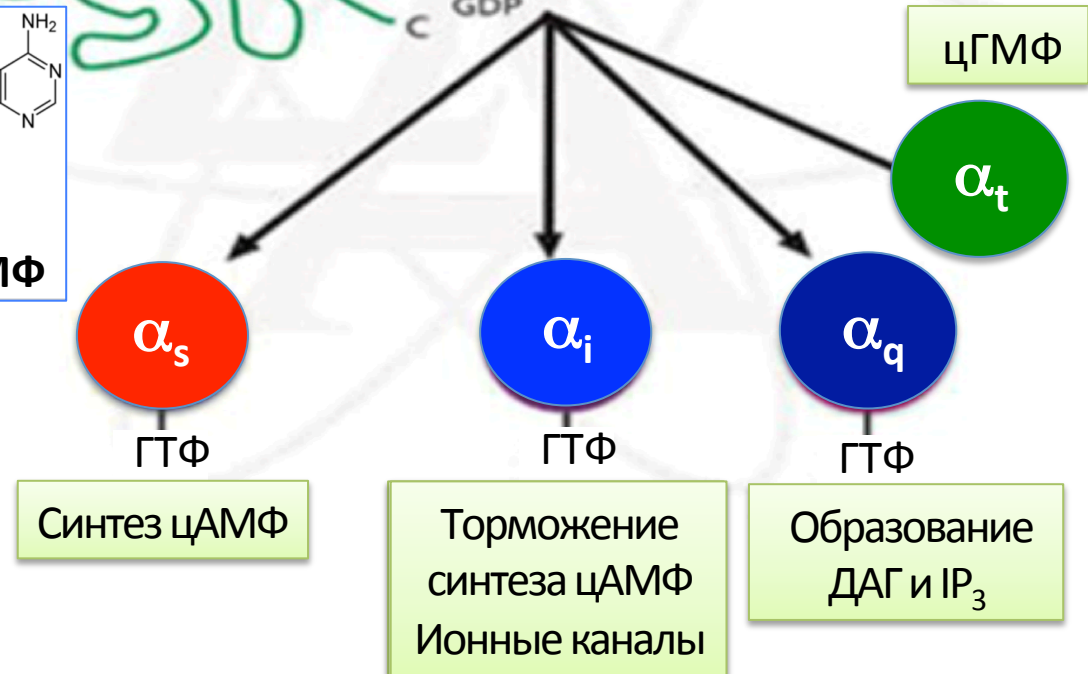
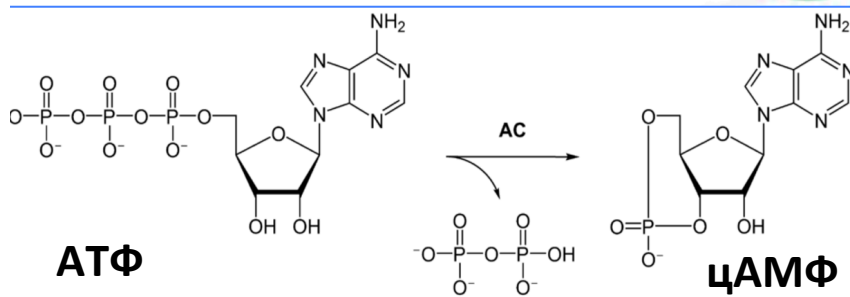
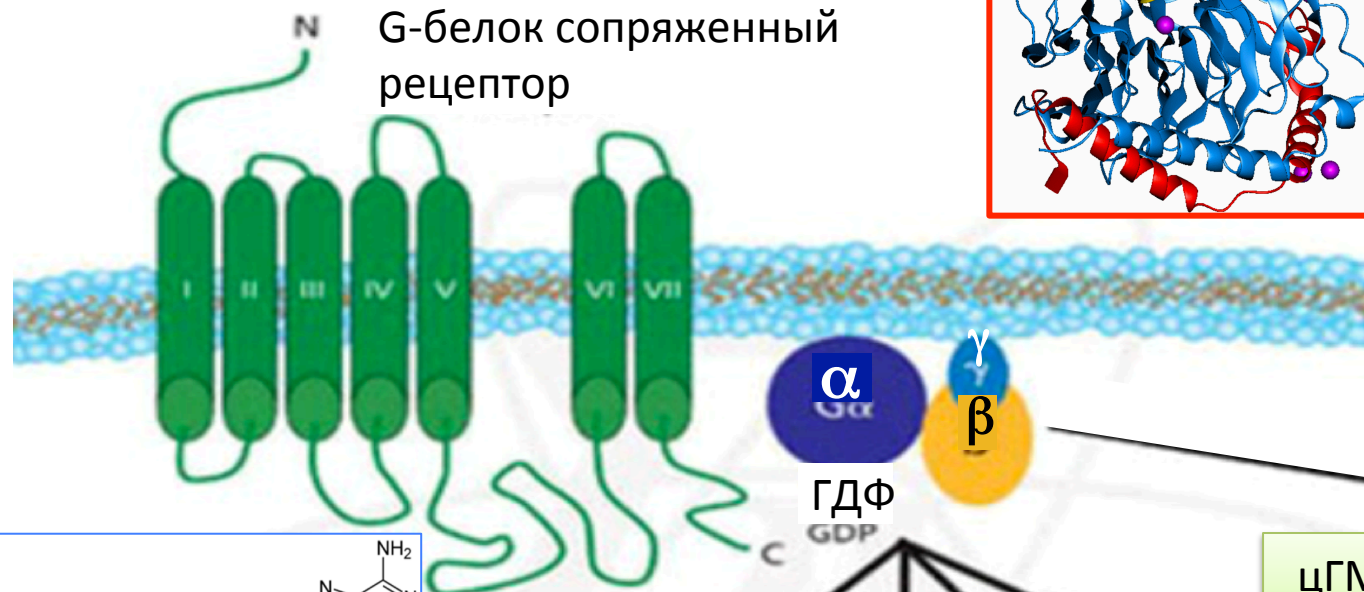
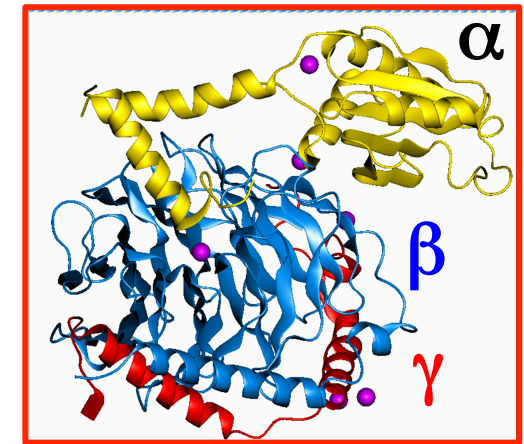


G-белок субъединицы

- **Общая организация:**
 - **α субъединица:**
 - размер 350 – 400 а.к.
 - мол.вес 40-45 кДа
 - 4 класса (17 типов)
 - **β субъединица: 37 кДа**
 - **γ субъединица: 8 кДа**



Основные альфа субъединицы G-белка



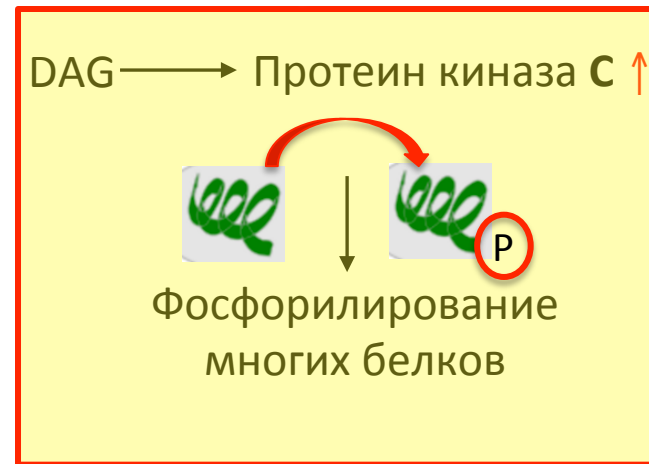
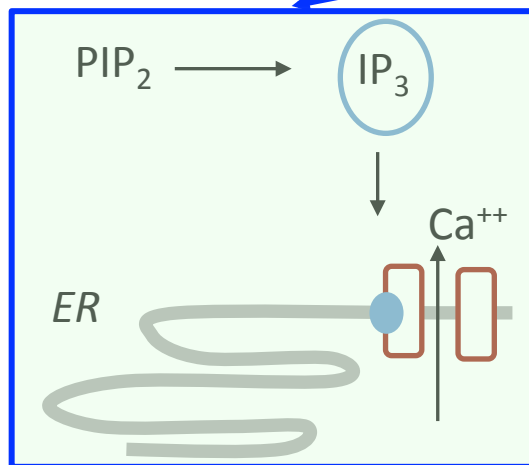
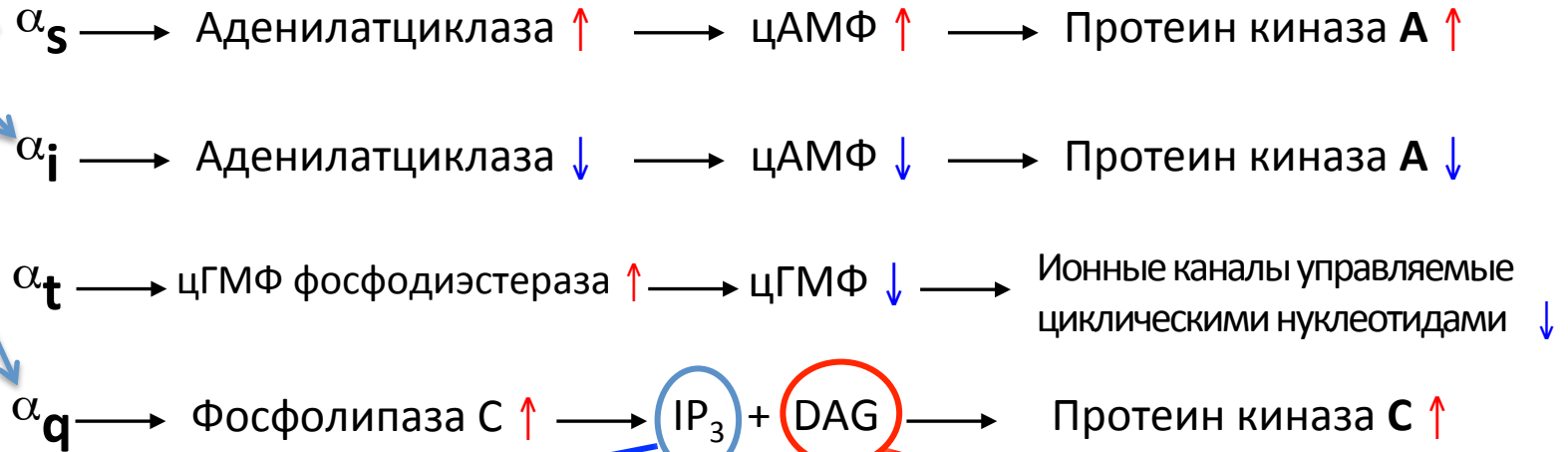
Пути регуляции G_{α} -белками



Эффектор

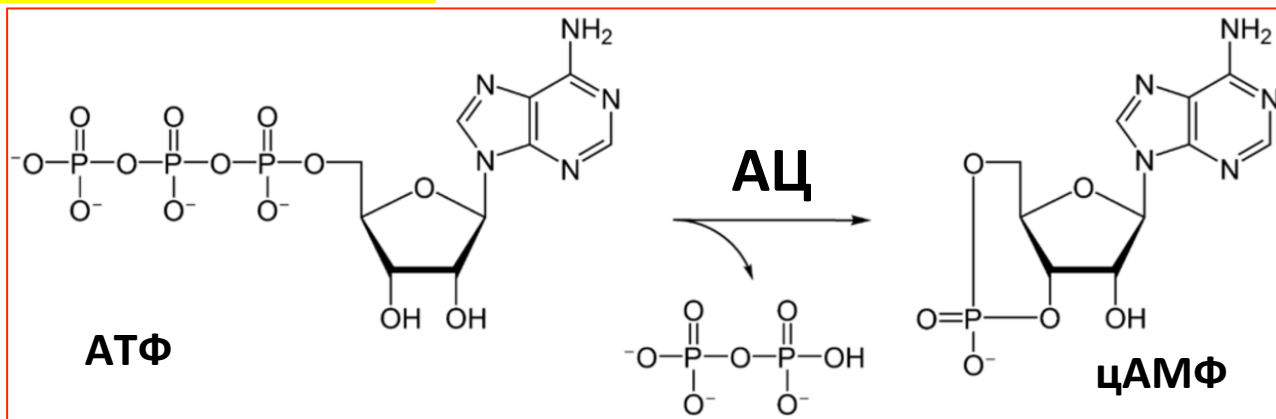
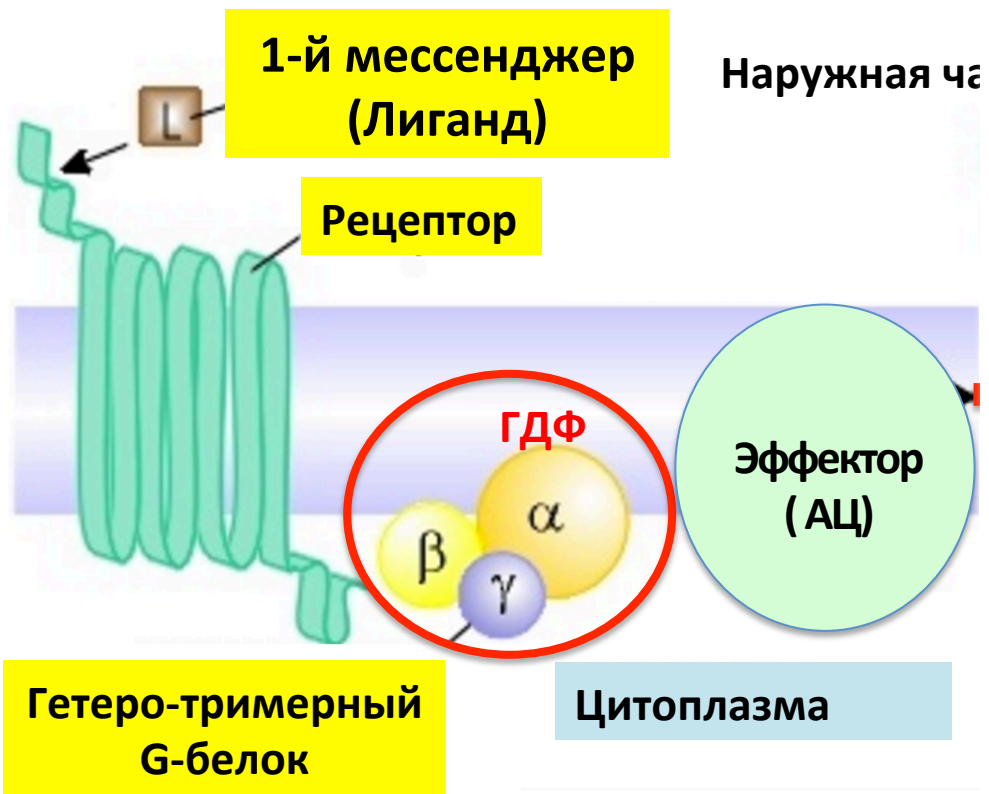
2-й посредник

Мишень

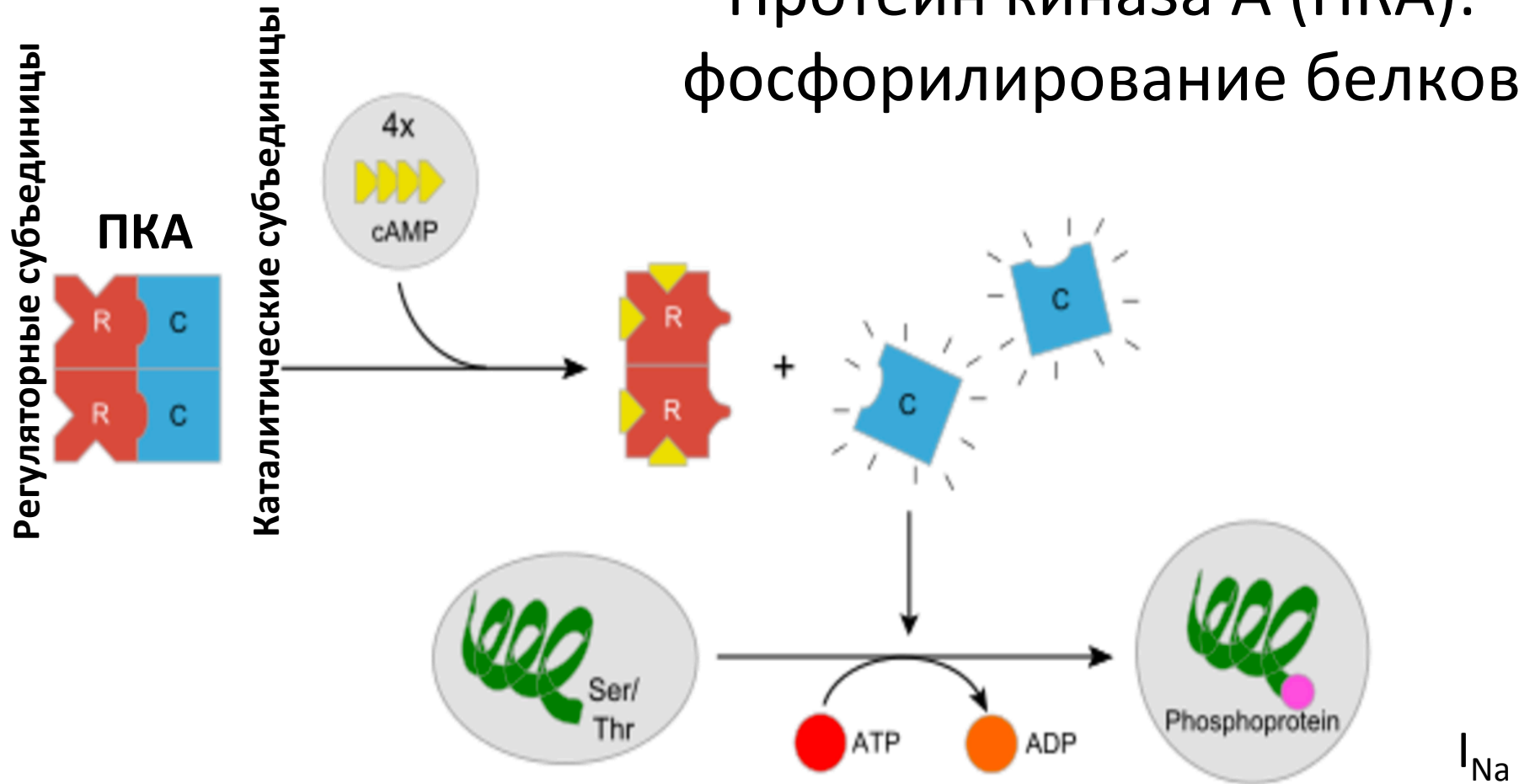


s – stimulation
 i – inhibition
 q - cleavage
 t - transducin

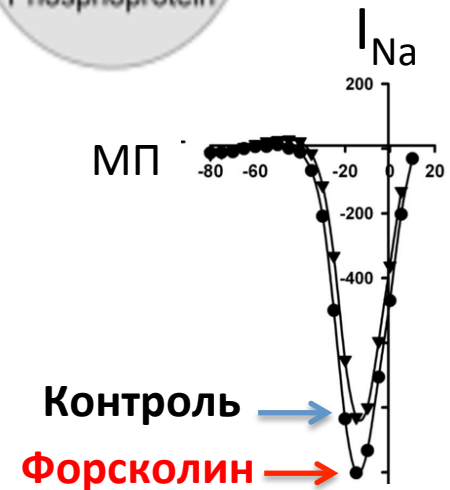
Общая схема передачи сигнала G-белок сопряженными рецепторами



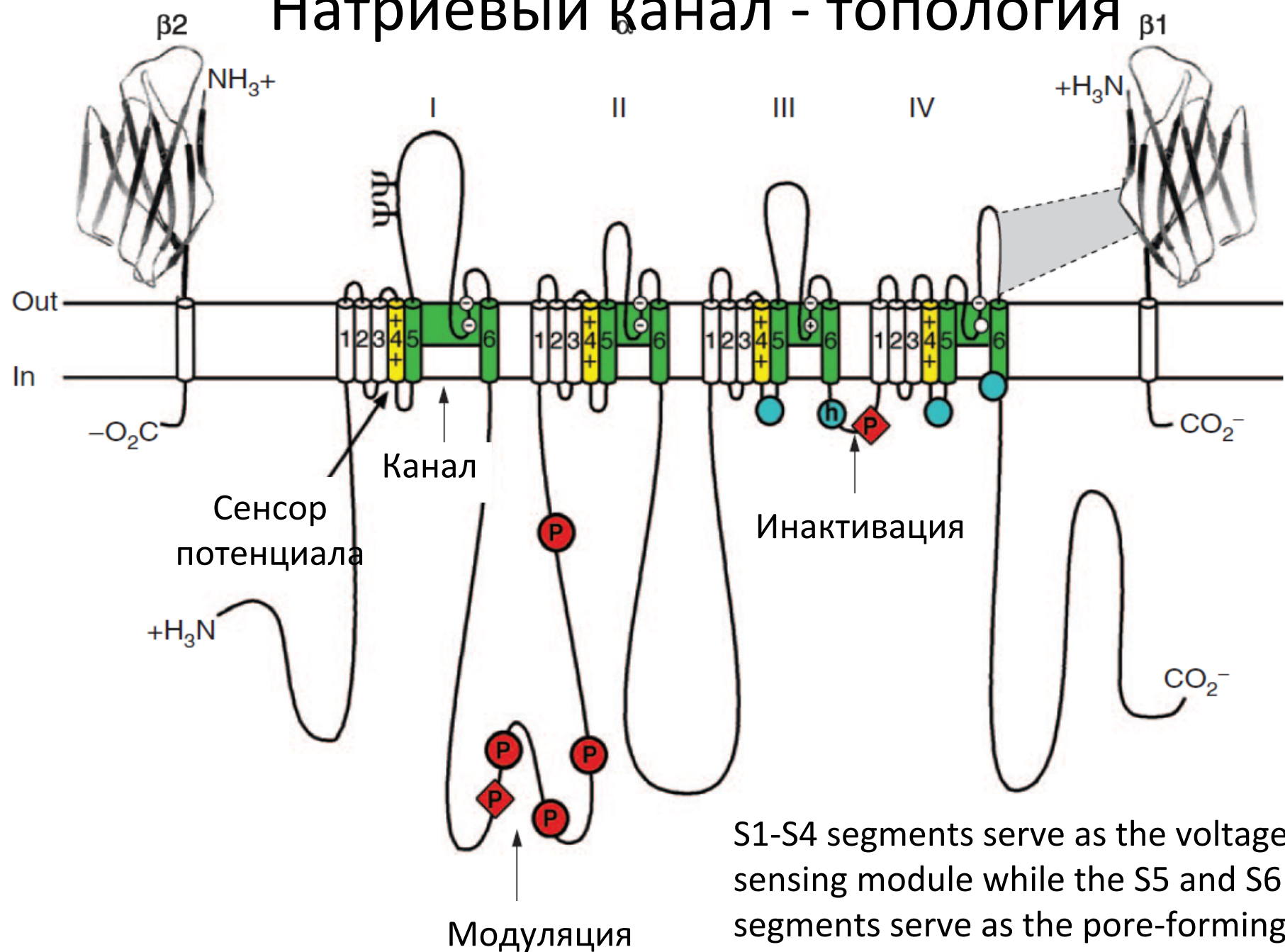
Протеин киназа А (ПКА): фосфорилирование белков



2 регуляторных субъединицы
2 каталитических субъединицы



Натриевый канал - топология

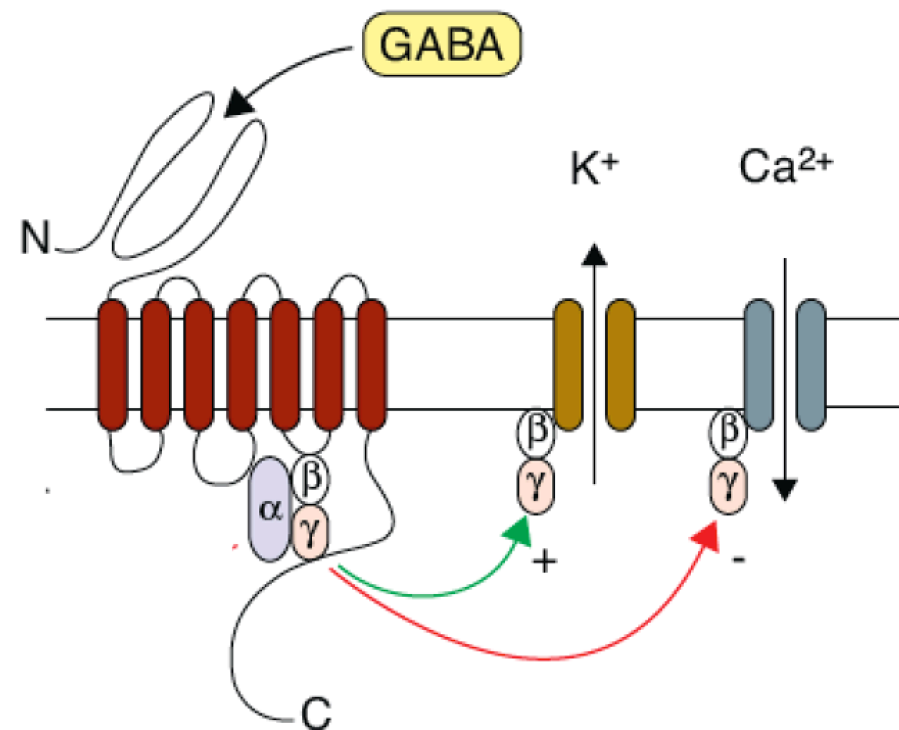
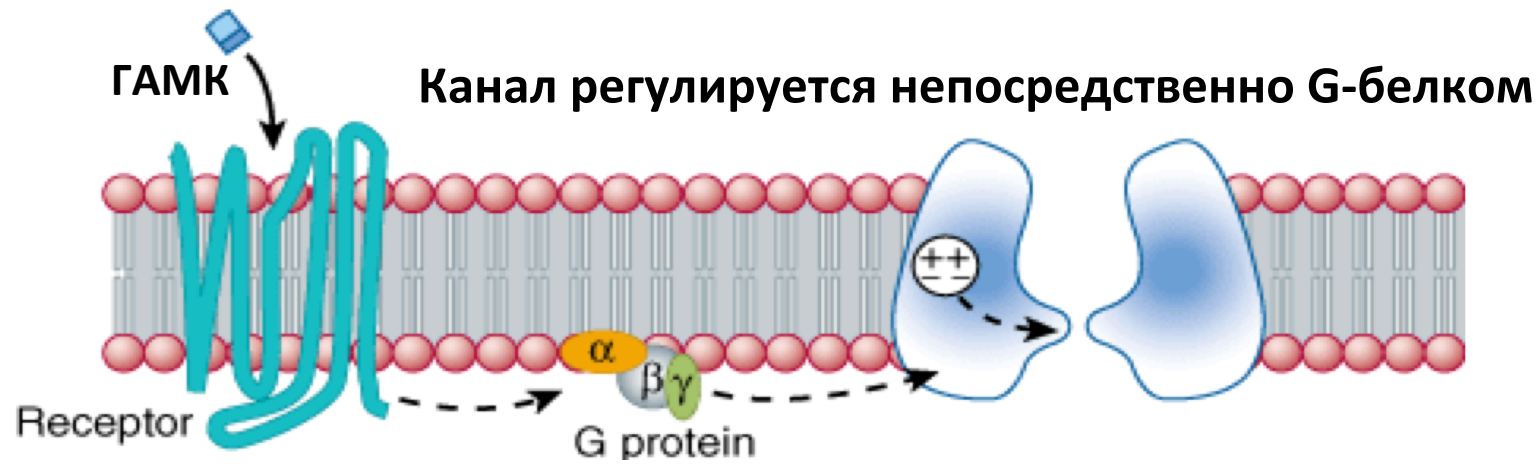


S1-S4 segments serve as the voltage-sensing module while the S5 and S6 segments serve as the pore-forming module

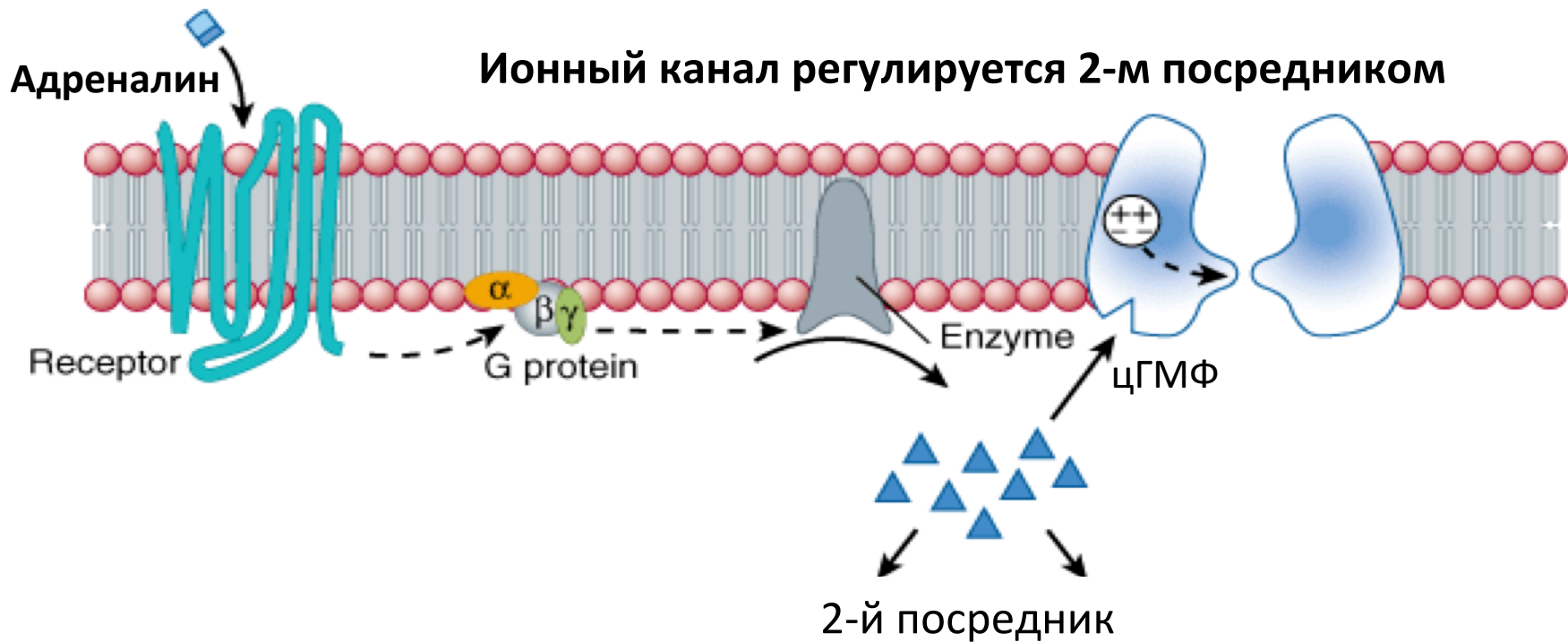
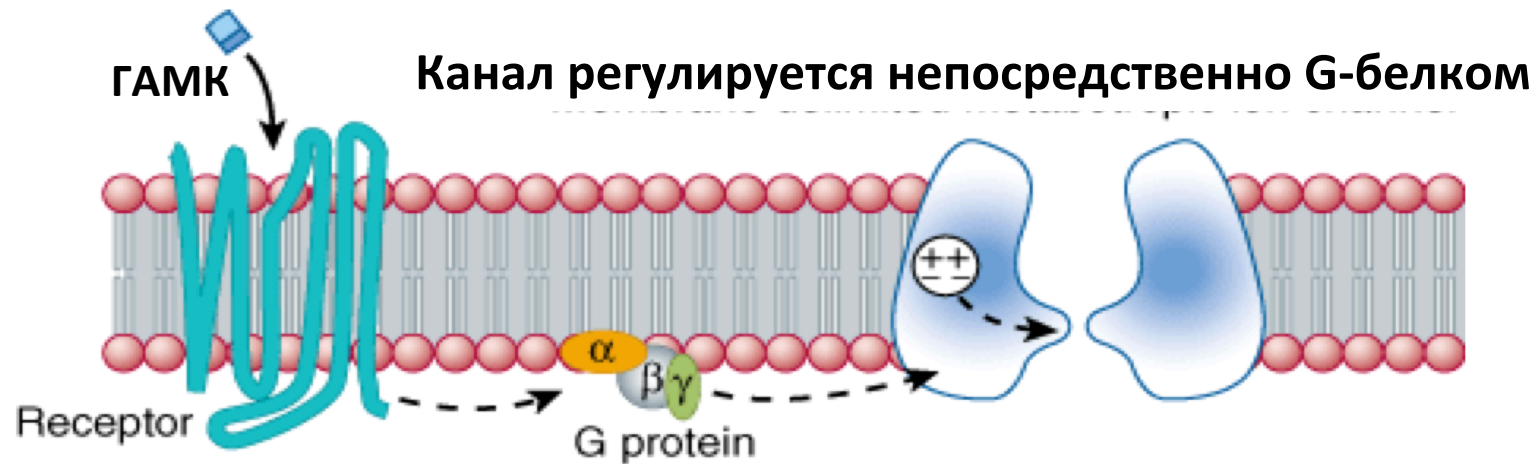
Основные пути сигнализации G-белками

- Активация ионных каналов
- Регуляция вторичных (2-х) посредников:
 - Регуляция аденилатциклазы
 - Регуляция фосфодиэстеразы
 - Регуляция фосфолипазы

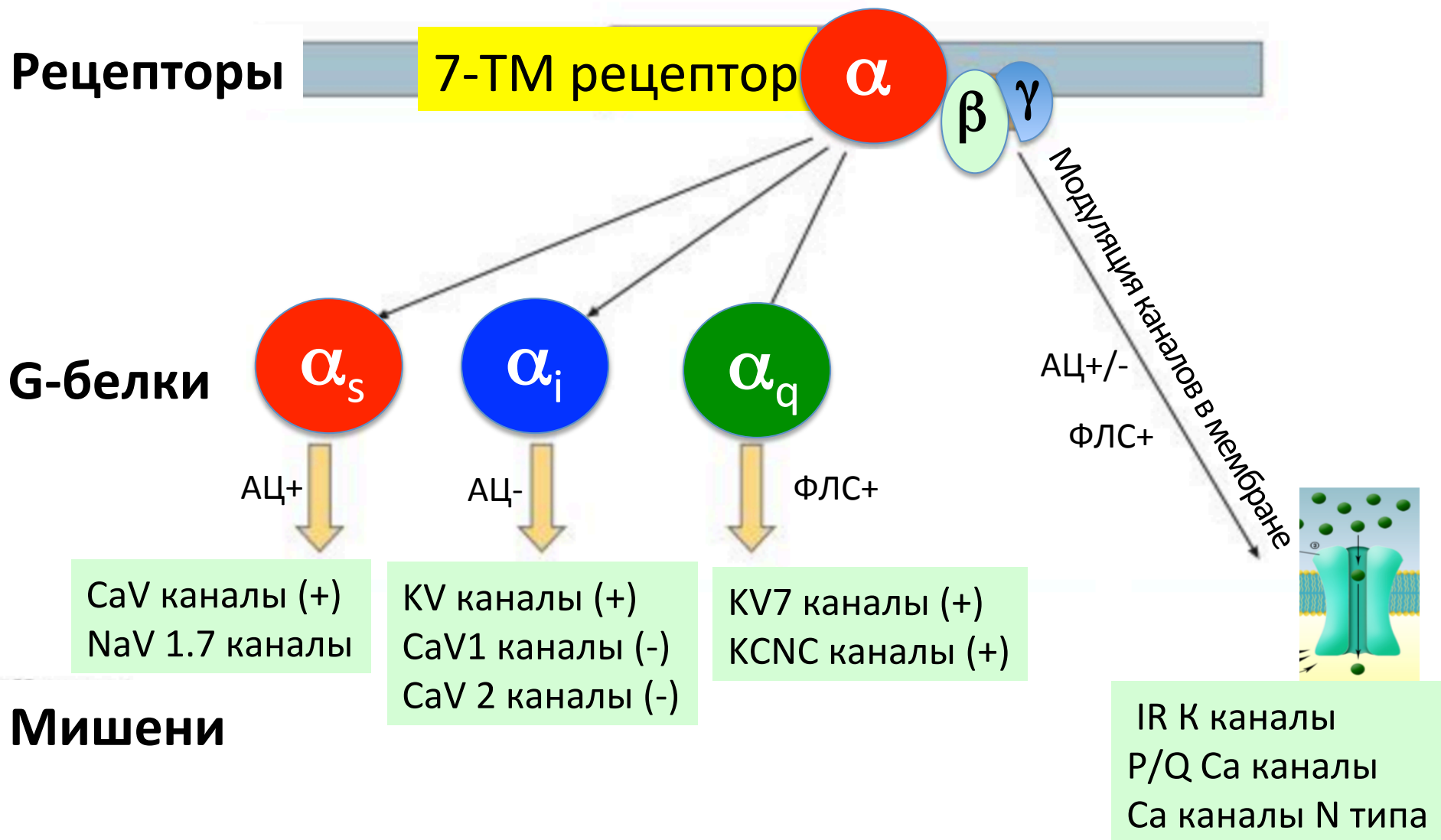
Индуцируемая G-белками активация каналов



Активация ионных каналов индуцируемая G-белками

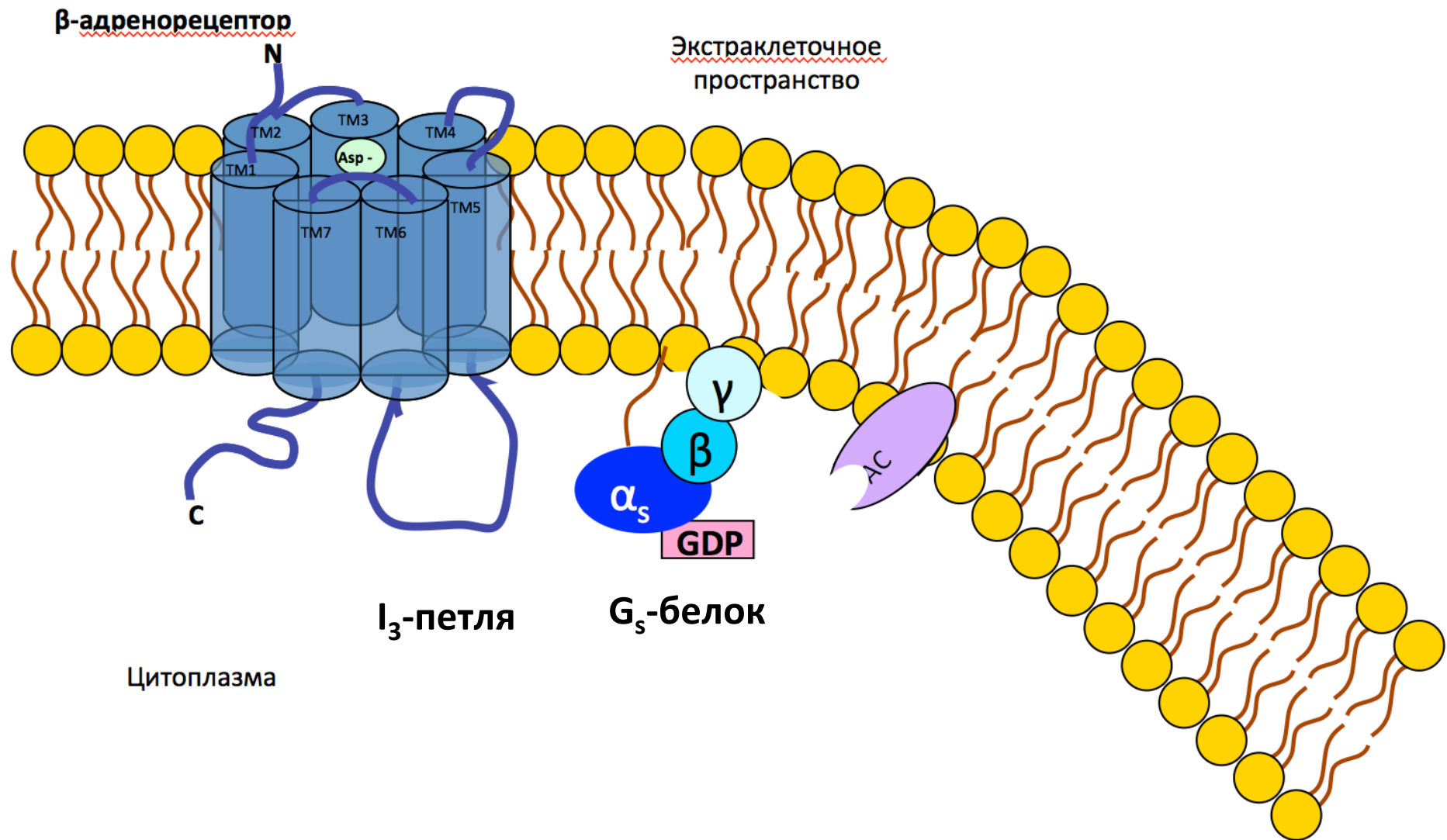


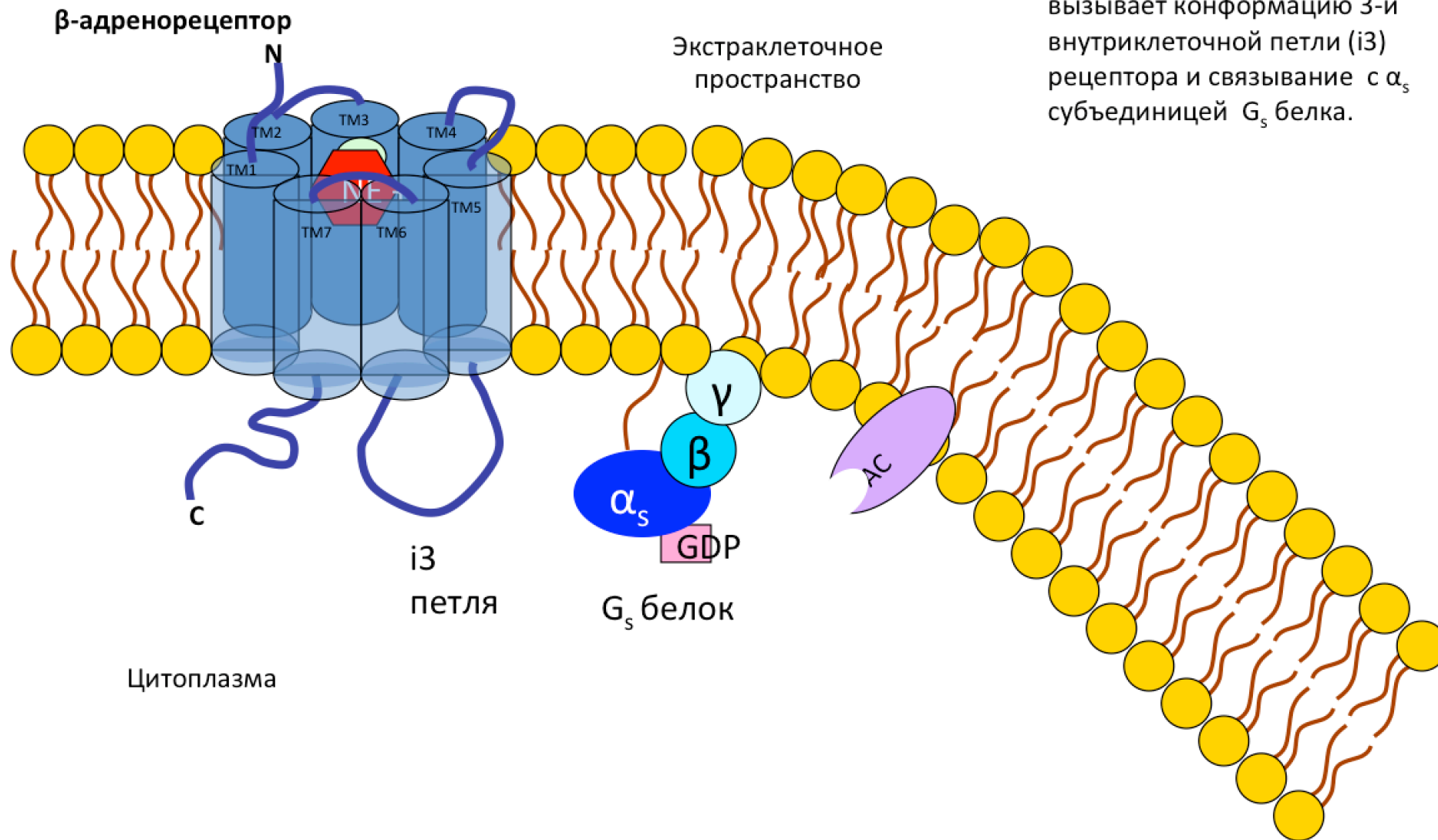
Некоторые типы ионных каналов активированных G-белками



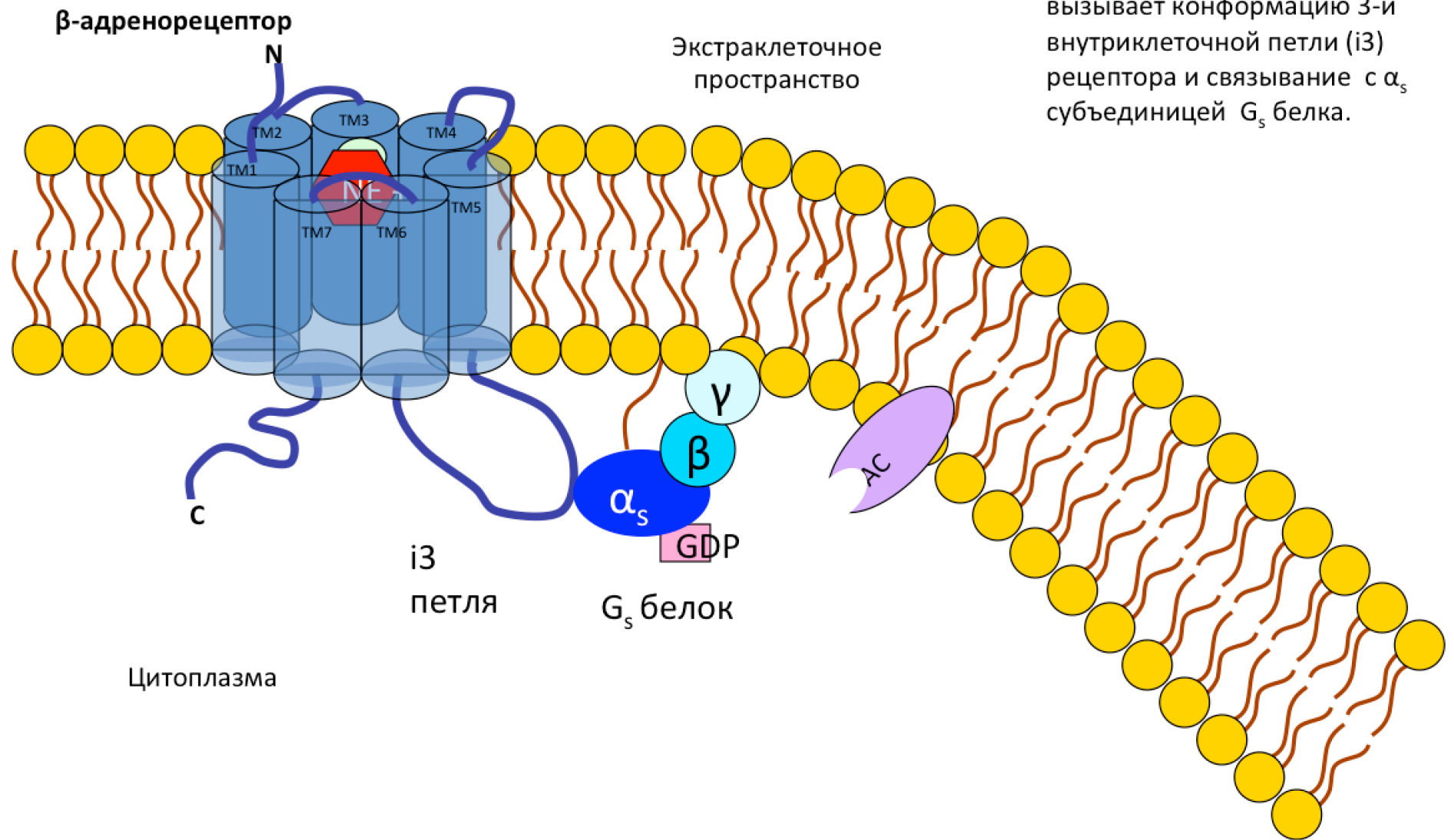
α_s

Регуляция аденилатциклазы

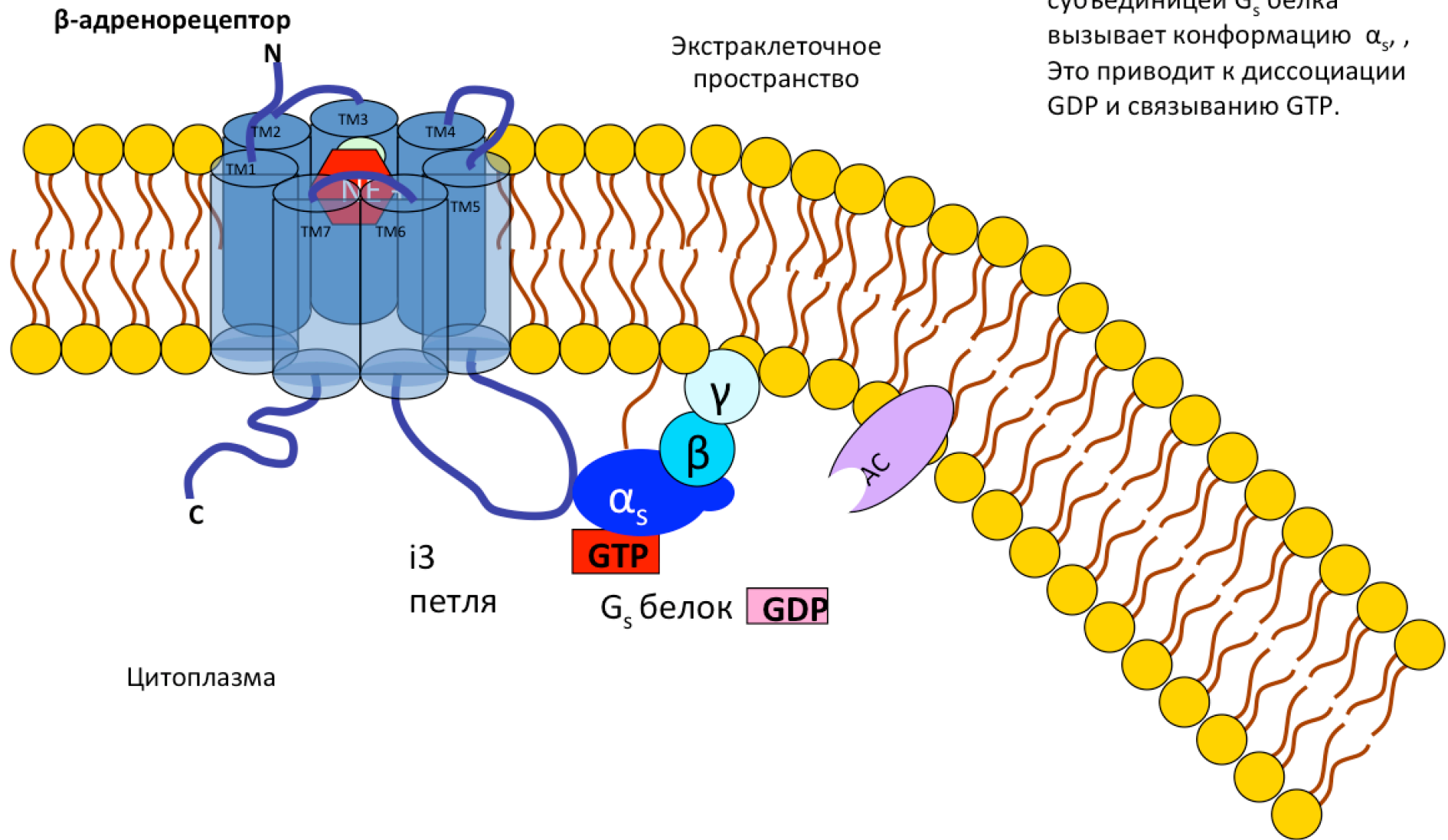




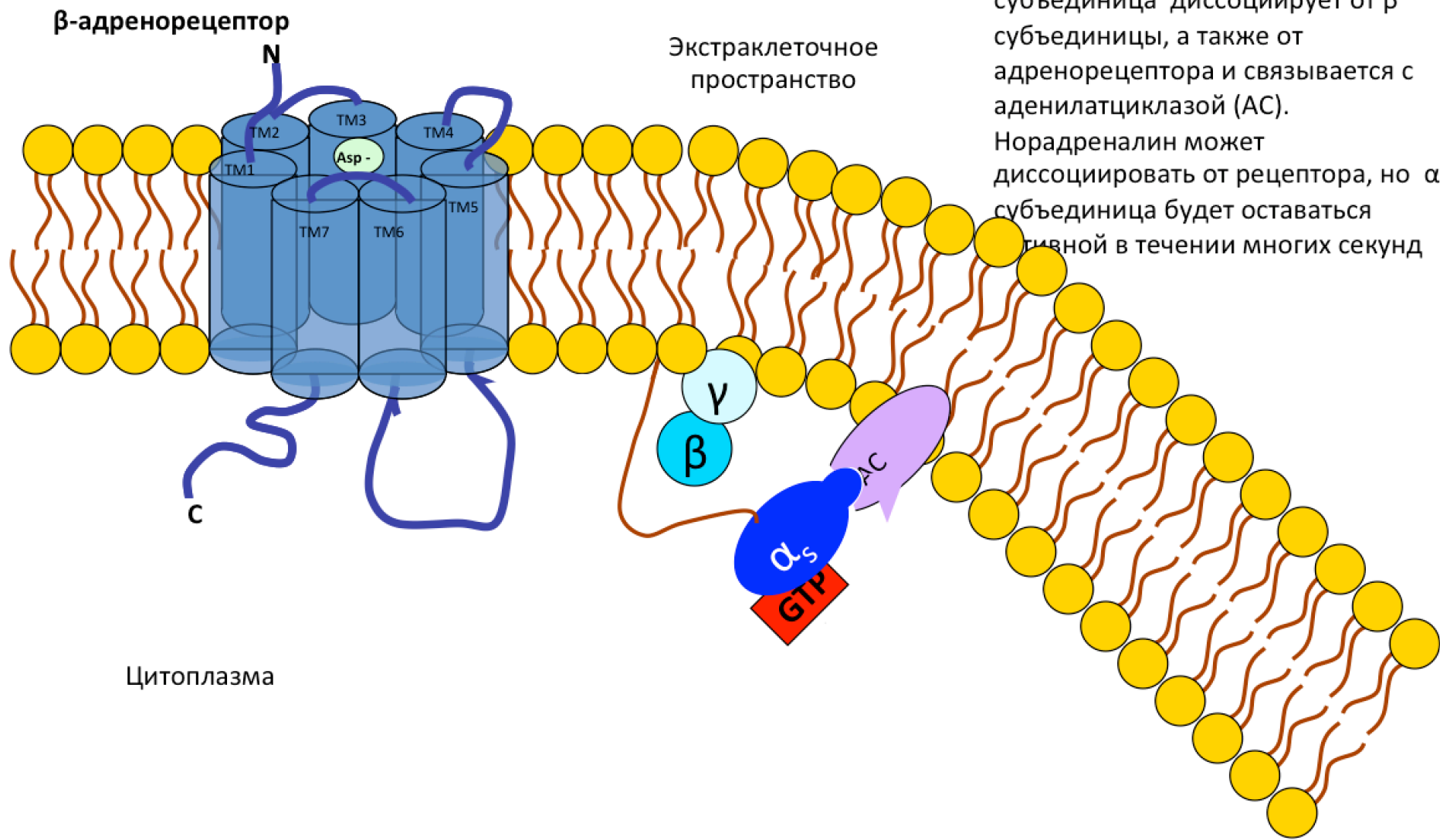
2) Связывание норадреналина вызывает конформацию 3-й внутриклеточной петли (i3) рецептора и связывание с α_s субъединицей G_s белка.



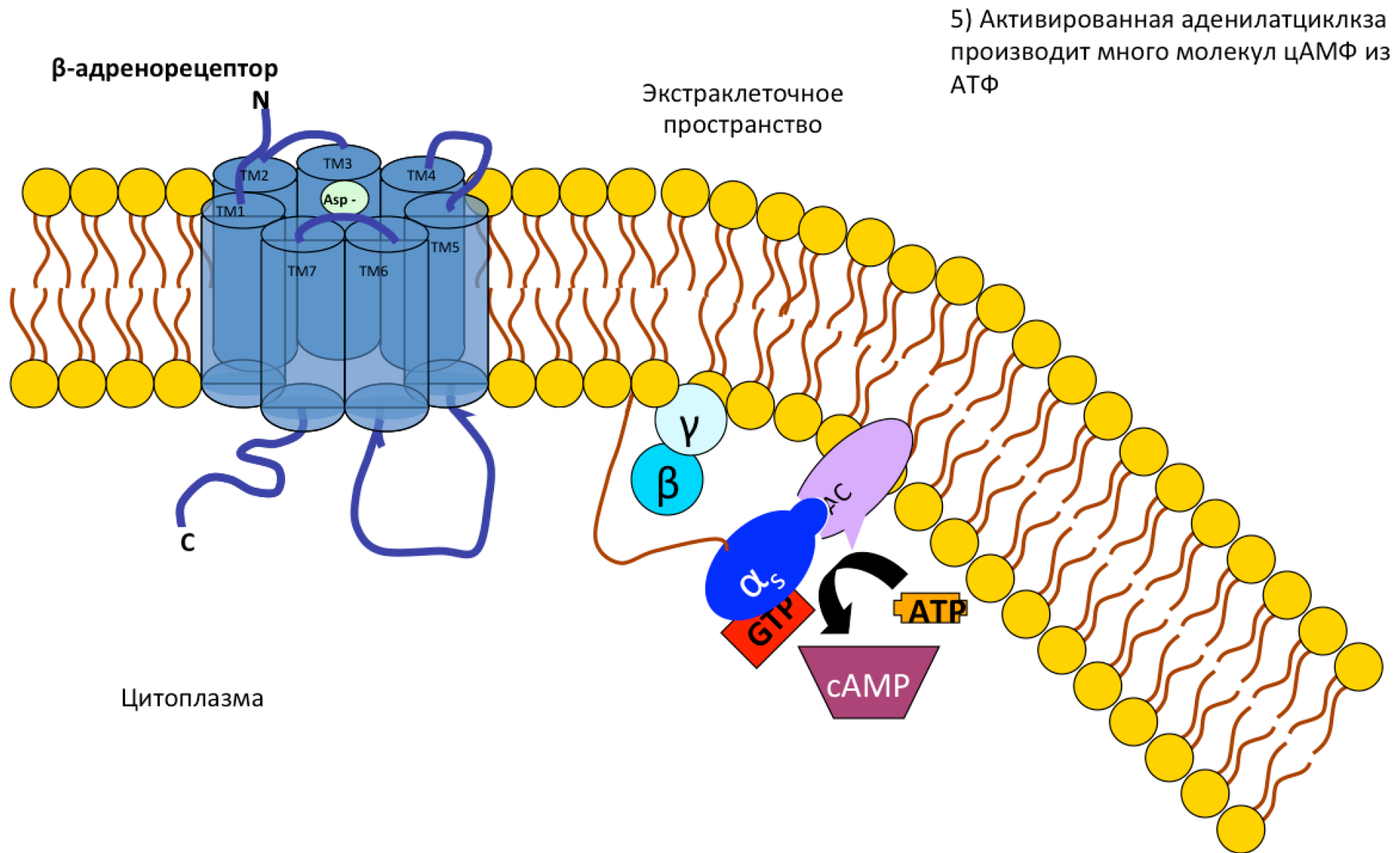
2) Связывание норадреналина вызывает конформацию 3-й внутриклеточной петли (i3) рецептора и связывание с α_s субъединицей G_s белка.

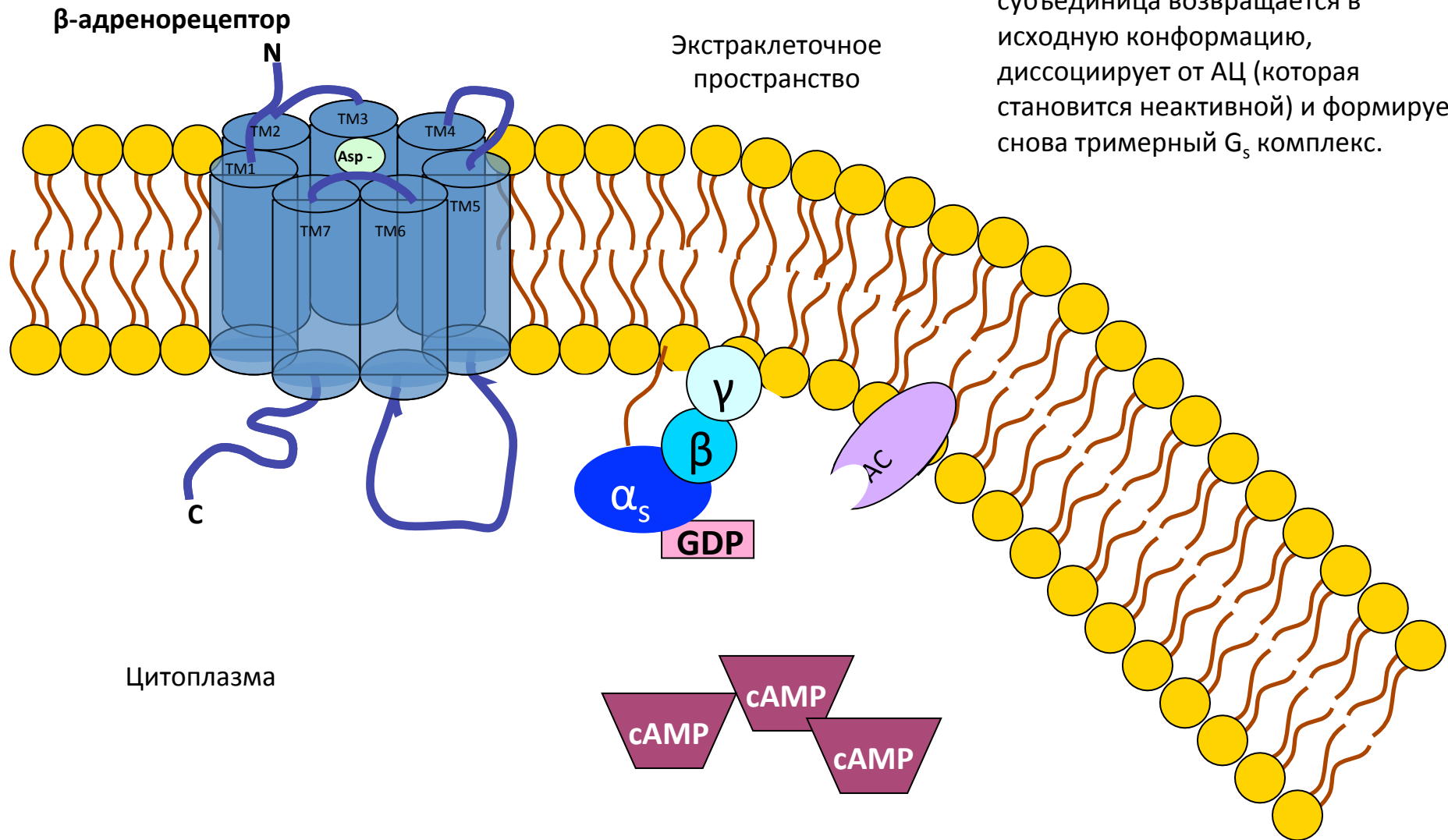


3) Связывание i3 петли с α_s субъединицей G_s белка вызывает конформацию α_s, Это приводит к диссоциации GDP и связыванию GTP.



4) После связывания с ГТФ, α_s субъединица диссоциирует от β субъединицы, а также от адренорецептора и связывается с аденилатциклазой (AC). Норадреналин может диссоциировать от рецептора, но α_s субъединица будет оставаться активной в течении многих секунд



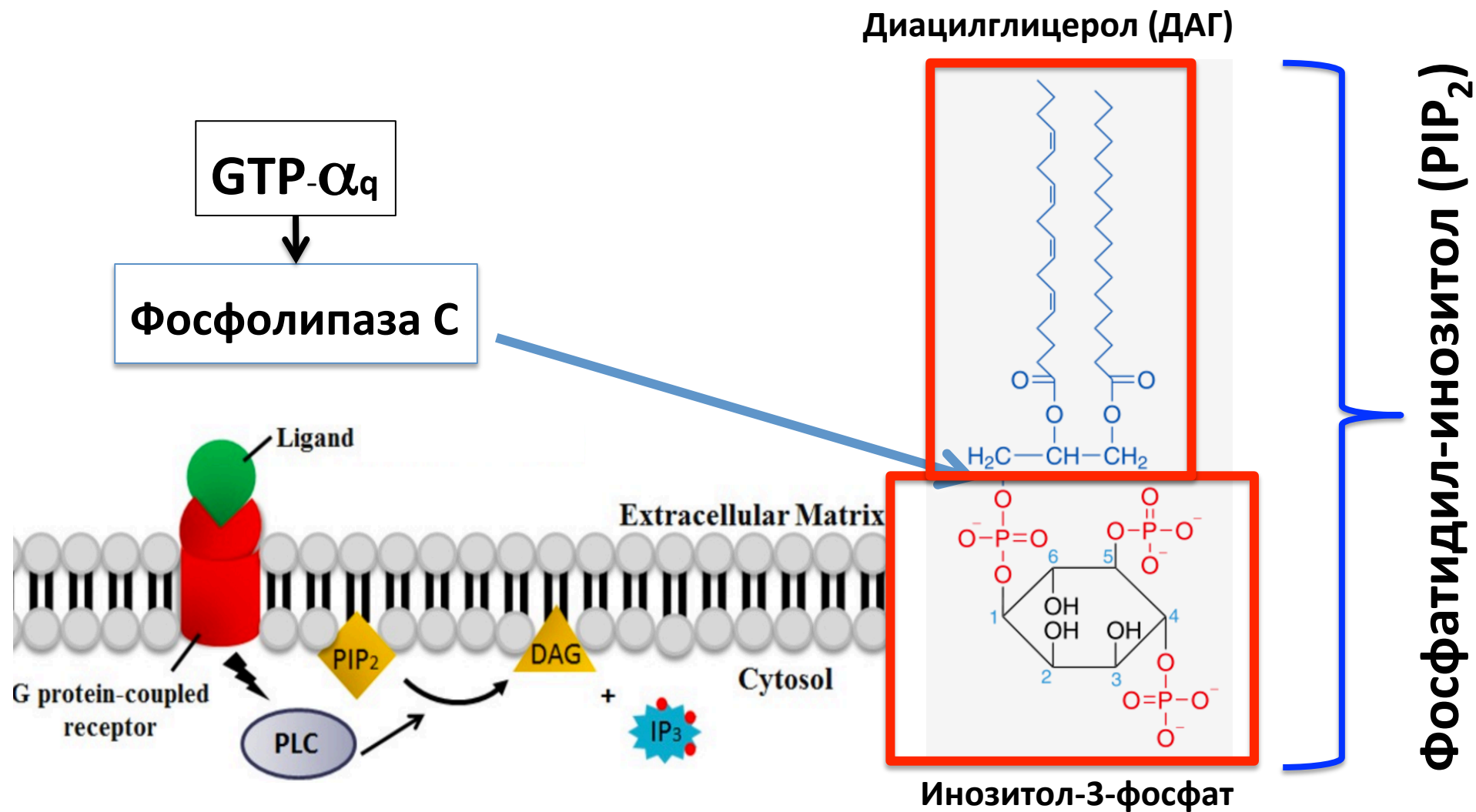


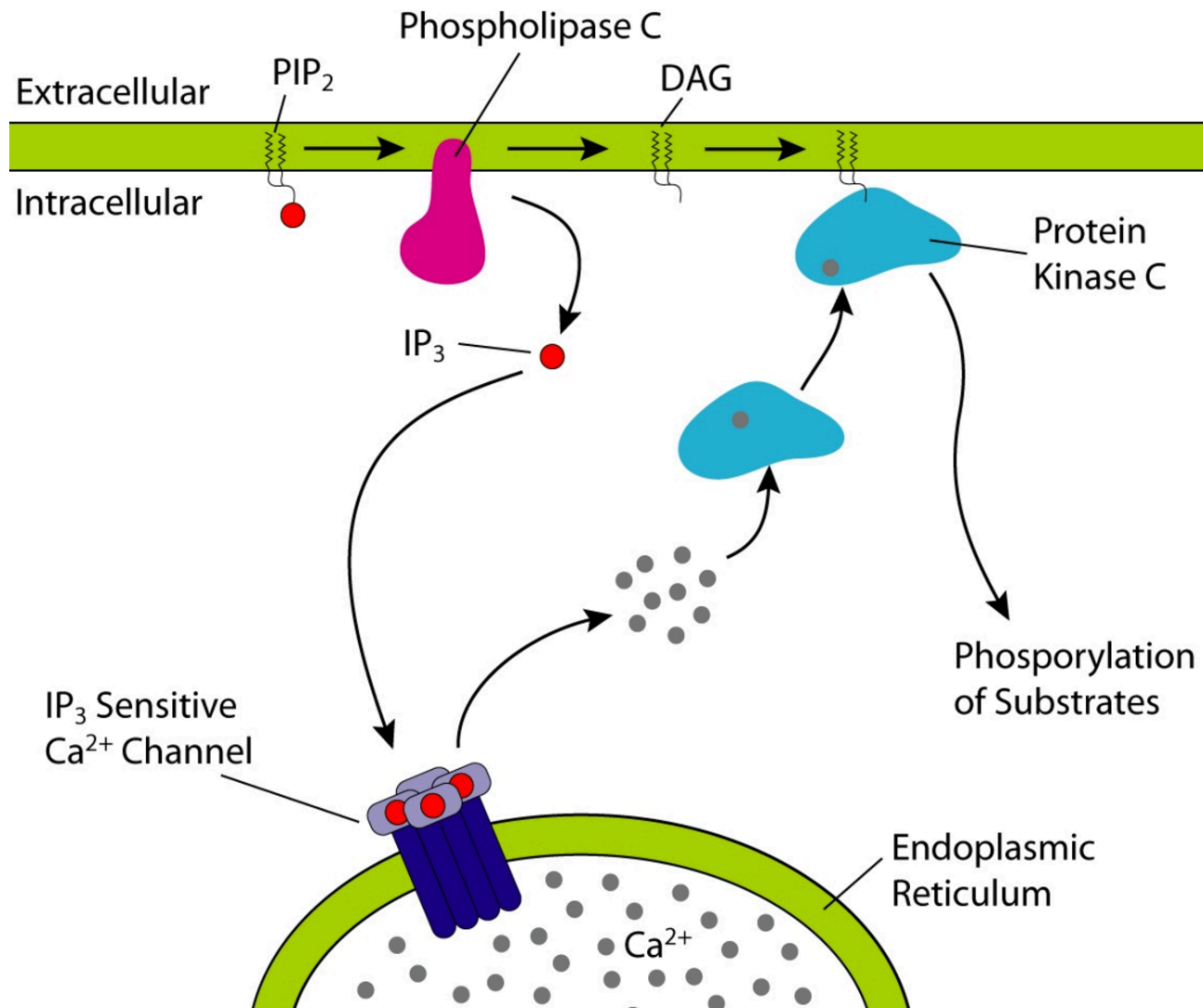
б) После гидролиза ГТФ в ГДФ, α_s субъединица возвращается в исходную конформацию, диссоциирует от АЦ (которая становится неактивной) и формирует снова тримерный G_s комплекс.

α_q

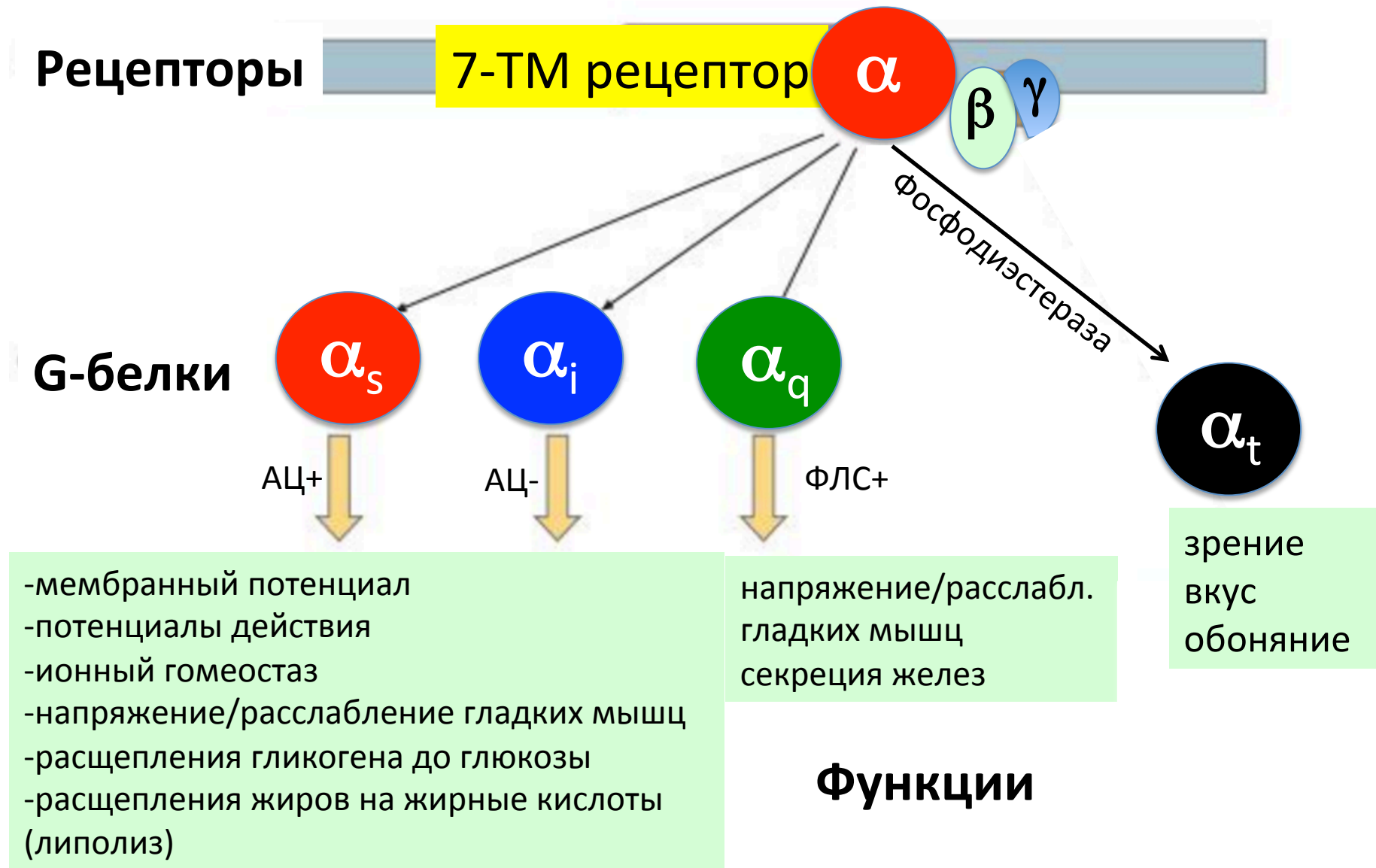
Активация фосфолипазы

Активация фосфолипазы





Некоторые функции G-белков



Патологии связанные с нарушением G-белков

- Шизофрения
- Депрессия
- Наркотическая зависимость
- Психические нарушения
- Эпилепсия
- Болезнь Паркинсона
- Аутизм

Метаботропные рецепторы

- Наиболее распространенное и высоко консервативное семейство рецепторов
- Одна субъединица – 7 трансмембранных доменов
- Связывание лиганда активирует G-белки, которые активируют разные эффекторы
- Некоторые эффекторы являются ионными каналами

На память

- Наиболее распространенное и высоко консервативное семейство рецепторов
- Связывание лиганда активирует G-белки, которые активируют разные эффекторы
- Общая схема передачи сигнала:
7-ТМ рецептор → G-белок → Эффектор
- G-белок – тример, из α , β и γ субъединиц
- Регулируют активность:
 - аденилатциклазы
 - фосфолипазы
 - ионных каналов

На память:

Эффекты опосредуемые G-белками

- **Передача сенсорных сигналов, нейротрансмиссия**
- **Активация и регуляция ионных каналов:**
 - мембранный потенциал
 - потенциалы действия
 - ионный гомеостаз
- **Эффекты опосредуемые цАМФ:**
 - активация Ca каналов
 - напряжение/расслабление гладких мышц
 - расщепления гликогена до глюкозы (гликогенолиз)
 - (липолиз) расщепления жиров на жирные кислоты
- **Эффекты опосредуемые фосфолипазой:**
 - напряжение/расслабление гладких мышц
 - секреция желез

Литература

- Zalewska, M., Siara, M., & Sajewicz, W. (2014). G protein-coupled receptors: abnormalities in signal transmission, disease states and pharmacotherapy. *Acta Pol Pharm*, 71(2), 229-243.
- Palczewski, K., & Orban, T. (2013). From atomic structures to neuronal functions of G protein-coupled receptors. *Annual review of neuroscience*, 36, 139-164.
- Eglen, R. M. (2012). Overview of muscarinic receptor subtypes. In *Muscarinic Receptors* (pp. 3-28). Springer Berlin Heidelberg.
- Niswender, C. M., & Conn, P. J. (2010). Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 50, 295.
- Pin, J. P., Galvez, T., & Prézeau, L. (2003). Evolution, structure, and activation mechanism of family 3/C G-protein-coupled receptors. *Pharmacology & therapeutics*, 98(3), 325-354.

Филогенетическое древо G-белок сопряженных рецепторов

