

3. ПЕРЕДАЧА МЕЖКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛОВ

3.1. Сигнальные молекулы

Клетки отвечают на множественные сигналы из окружающей среды. Эти сигналы, получаемые клеткой посредством специальных рецепторов, влияют на различные функции клетки, такие как деление, развитие, реакция на стресс, иммунный ответ. В ответ на стимуляцию рецептора в клетке активируются/ингибируются ферменты и различные процессы. Сигнальная молекула, которая индуцирует клеточный ответ, образует комплекс с рецептором и называется лигандом. К лигандам относятся гормоны, нейромолекулы, специфичные ферменты, а также токсины и антигены. Восприятие клетками внешних сигналов происходит благодаря взаимодействию внешних факторов с клеточными рецепторами, расположенными на наружной мембране клеток. Рецепторы распознают и связывают внешний сигнал (сигнальный агент – лиганд) и приводят в действие внутриклеточные пути передачи информации, ведущие к запуску и регуляции различных внутриклеточных процессов. Часто сигнальные молекулы называют мессенджерами. Выделяют две основные группы сигналов:

1. Природные экстраклеточные лиганды, которые взаимодействуют с рецепторами и активируют их, называют первичными мессенджерами. Среди первичных мессенджеров выделяют гормоны, нейротрансмиттеры, цитокины, лимфокины, факторы роста, хемоаттрактанты и т.д. Так, например, АТФ и глутамат являются нейротрансмиттерами (при их секреции в синапсах). Гормоны пищеварительного тракта (гастрин, холецистокин, секретин) осуществляют функции нейромодуляторов. Соматостатин функционирует как нейротрансмиттер и нейромодулятор. Фактор роста тромбоцитов действует как хемоаттрактант.

2. Внутриклеточные вещества, образующиеся в ответ на действие гормонов, нейромедиаторов и других внеклеточных сигналов, концентрация которых контролируется первичными мессенджерами, называются вторичными мессенджерами. К ним относят циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), циклический гуанидинмонофосфат (цГМФ), диацилглицерол (ДАГ), инозитолтрифосфат (ИТФ) (рис. 7), ионы кальция.

В зависимости от расстояния передачи клеточного сигнала различают эндокринную, паракринную и аутокринную сигнализацию. При эндокринной сигнализации сигнальные молекулы (первичные мессенджеры) действуют на клетки-мишени на расстоянии. Перенос таких сигнальных молекул (в первую очередь гормонов) осуществляется посредством кровеносной системы. При паракринной передаче сигнальные молекулы действуют на клетки-мишени, находящиеся по соседству с

сигнальными клетками. По механизму паракринной сигнализации действуют молекулы факторов роста, нейротрансмиттеров и нейрогормонов. При аутокринной сигнализации клетка отвечает на сигнальные молекулы, которые сама производит.

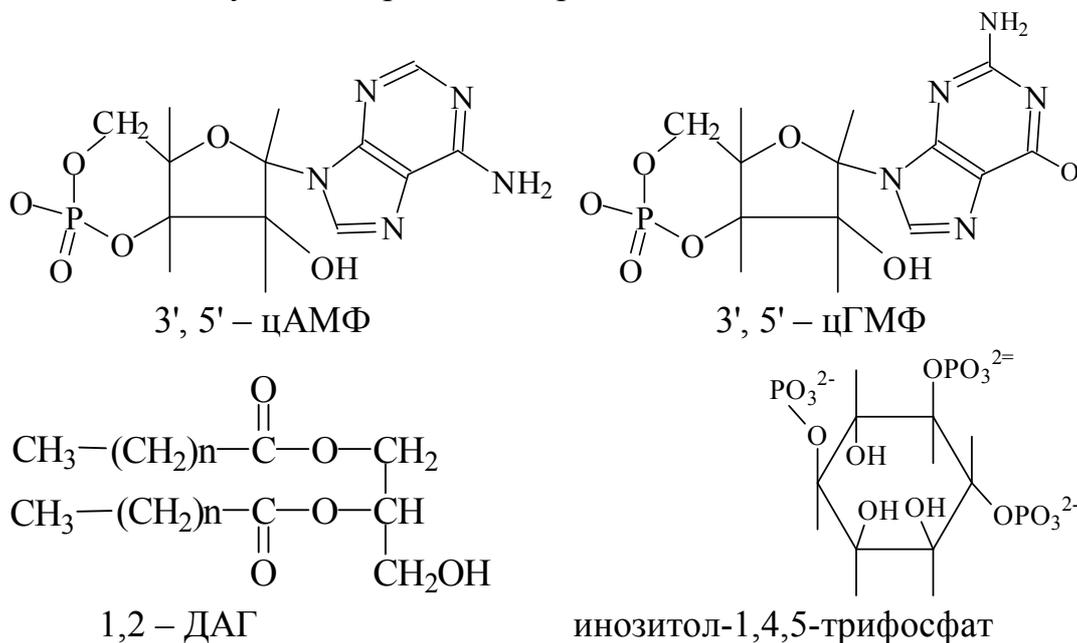


Рис. 7. Структура вторичных мессенджеров

3.2. Рецепторы

Восприятие клетками внешних сигналов происходит в основном благодаря взаимодействию лигандов с определенными рецепторами, расположенными на поверхностной мембране клеток. Связывание лиганда с рецептором осуществляется за счет слабых взаимодействий – ионных, ван-дер-ваальсовых, гидрофобных. Лиганды могут быть гидрофильными и гидрофобными, иметь малый или относительно большой размер. Рецепторы гидрофильных лигандов располагаются на плазматической мембране и называются поверхностными. Рецепторы гидрофобных лигандов располагаются в цитозоле (цитозольные рецепторы) или на ядре (ядерные рецепторы). К ним относятся стероидные и тиреоидные рецепторы. Поверхностные рецепторы связывают адреналин, ацетилхолин, серотонин, инсулин и т.д. Стероидные рецепторы – внутриклеточные. Они, как правило, содержатся в цитозоле, но также могут присутствовать на клеточной мембране и на ядрах.

Поверхностные (мембранные или трансмембранные) рецепторы – это интегральные мембранные белки, которые связывают межклеточные сигнальные молекулы, такие как гормоны, нейротрансмиттеры, цитокины,

факторы роста и т.д. Связывание лигандов с поверхностными рецепторами запускает ряд реакций в клетке. При этом механизм действия мессенджеров может быть прямым, при котором рецептор также действует как эффектор, и косвенным, который включает также действие вторичных мессенджеров.

По прямому механизму действуют рецепторы-каналы, к которым относят никотиновые и ацетилхолиновые рецепторы. При воздействии медиатора или гормона эти рецепторы избирательно меняют проницаемость мембраны для конкретного вида ионов. Наиболее хорошо изученным рецептором – ионным каналом является ацетилхолиновый никотиновый рецептор (рис. 8).

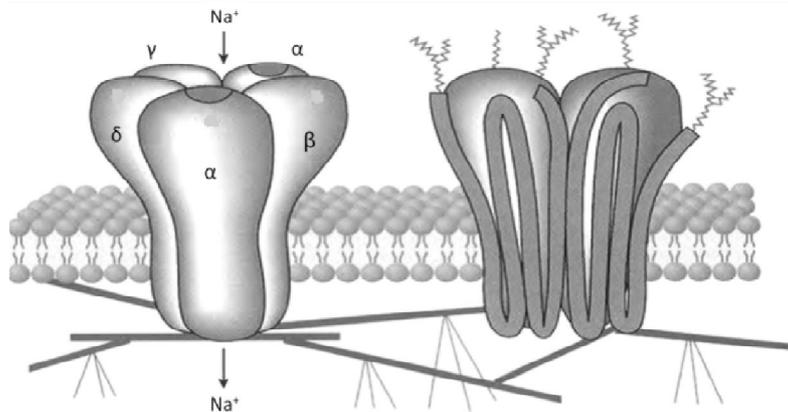


Рис. 8. Структура холинергического рецептора никотинового типа

Свое название никотиновый ацетилхолиновый рецептор получил из-за его сродства к никотину. Никотин связывается непосредственно с α -субъединицей рецептора и стимулирует открывание неспецифического катионного канала, сформированного различными комбинациями $\alpha 2$, β , γ , δ и ϵ субъединиц. Эти рецепторы являются неспецифическими ионными каналами, которые проводят Na^+ и K^+ . Никотиновые рецепторы являются членами суперсемейства мембранных белков, которые включают ионотропные рецепторы для серотонина (5-гидрокситриптамина), глицина и γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Глициновые и ГАМК-рецепторы являются анионными каналами. Все они обладают одинаковыми свойствами – один и тот же белок является и рецептором, и ионным каналом.

Примером рецепторов, действующих по косвенному механизму, являются рецепторы мускариновые, которые были названы так благодаря их способности связывать алкалоид мускарин, выделенный из ядовитых грибов. Стимуляция рецептора активирует фосфолипазу C, приводя к высвобождению вторичного мессенджера – инозитол-3-фосфата и последующей мобилизации внутриклеточного кальция. В передаче сигнала с β -адренергического рецептора участвуют белки, названные G-белками.

В неактивном состоянии G-белки обычно находятся вблизи рецептора. Фактически они представляют собой комплекс, сформированный из 3 различных субъединиц, названных α , β и γ . До активации все три субъединицы связаны вместе. Когда рецептор активируется присоединением лиганда, на α -субъединице происходит обмен гуанозиндифосфата (ГДФ) на гуанозинтрифосфат (ГТФ). Два состояния G-белка (on или off) определяются гуаниновым нуклеотидом, который он в данный момент связывает. Неактивный G-белок связывает ГДФ, активный связывает ГТФ. Будучи в активном состоянии, G-белок передает сигналы далее в клетку (рис. 9).

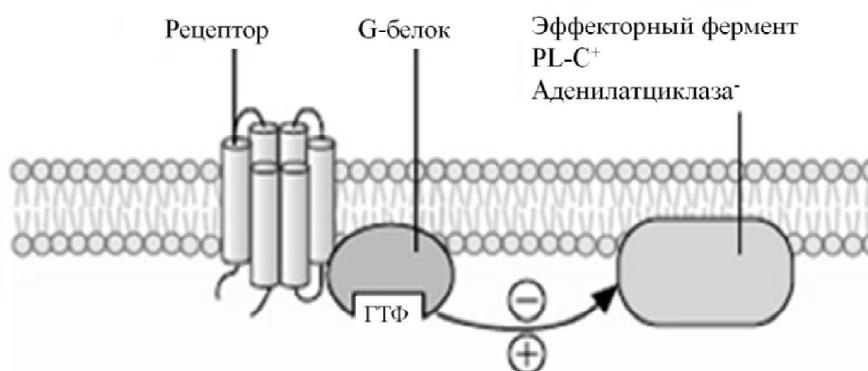


Рис. 9. Механизм работы мускаринового рецептора

Стероидные рецепторы являются представителями транскрипционных факторов (специфичных факторов/белков, связывающих определенные последовательности ДНК), контролирующими транскрипцию ДНК путем промотирования или блокирования РНК-полимеразы. Стероидные рецепторы способны связываться в цитоплазме с белками теплового шока (БТШ), которые препятствуют транспорту рецептора через ядерную мембрану. Среди ядерных рецепторов наиболее изученными являются рецепторы активаторов пролиферации пероксисом. Эти белки играют ключевую роль в регуляции энергообмена и липидного обмена.

3.3. Взаимодействие лиганд – рецептор

Связывание лиганда с рецептором изменяет конформацию последнего. Образование комплекса лиганд – рецептор аналогично образованию фермент-субстратного комплекса, который имеет следующие свойства: специфичность, высокую аффинность, насыщаемость, обратимость и специфичный физиологический ответ. Аналогично взаимодействию субстрата с ферментом лиганд всегда связывается со своим рецептором с высоким сродством. Отношение между

концентрацией лиганда в растворе и количеством рецепторов, занятых лигандом, может быть описано качественно с точки зрения аффинности рецептора.

Количественно аффинность рецептора может быть описана константой диссоциации (K_d), представляющей собой концентрацию свободных лигандов, при которой связывание с рецепторным белком составляет половину от максимального, т.е. занята только половина рецепторов. Чем больше сродство между рецептором и лигандом, тем ниже будет константа диссоциации, и наоборот. K_d – это аналог константы Михаэлиса (K_m) – меры кинетики ферментативной реакции (см. главу 4). В применении к рецепторам концентрация связанного лиганда (B) может рассматриваться аналогично максимальной скорости (V_{max}) в уравнении Михаэлиса. В отличие от ферментативной кинетики, при которой субстрат превращается в продукт, в химии рецепторов лиганд остается неизменным и диссоциирует из приемника целым и невредимым.

Активация рецептора вызывает функциональный ответ в клетке. Этот ответ теряется (десенсibilизация рецептора), когда рецептор постоянно стимулируется агонистом – химическим веществом, который связывается с рецептором и вызывает ответную реакцию. Агонист часто имитирует действие естественного лиганда. Десенсibilизированный рецептор больше не реагирует на агонист и является неактивным. Десенсibilизация рецептора происходит по различным механизмам. В одном из них изменяется клеточное расположение рецептора или он удаляется путем эндоцитоза (механизм нисходящей регуляции рецепторов). В еще одном механизме свойства рецептора изменяются так, что его константа диссоциации увеличивается. Третий механизм приводит к изменениям в рецепторе, которые делают последний неспособным инициировать клеточный ответ. Группа соединений, называемая антагонистом, может ингибировать клеточный ответ, вызванный активированным рецептором. Антагонисты предотвращают связывание лиганда с рецептором и его активацию.