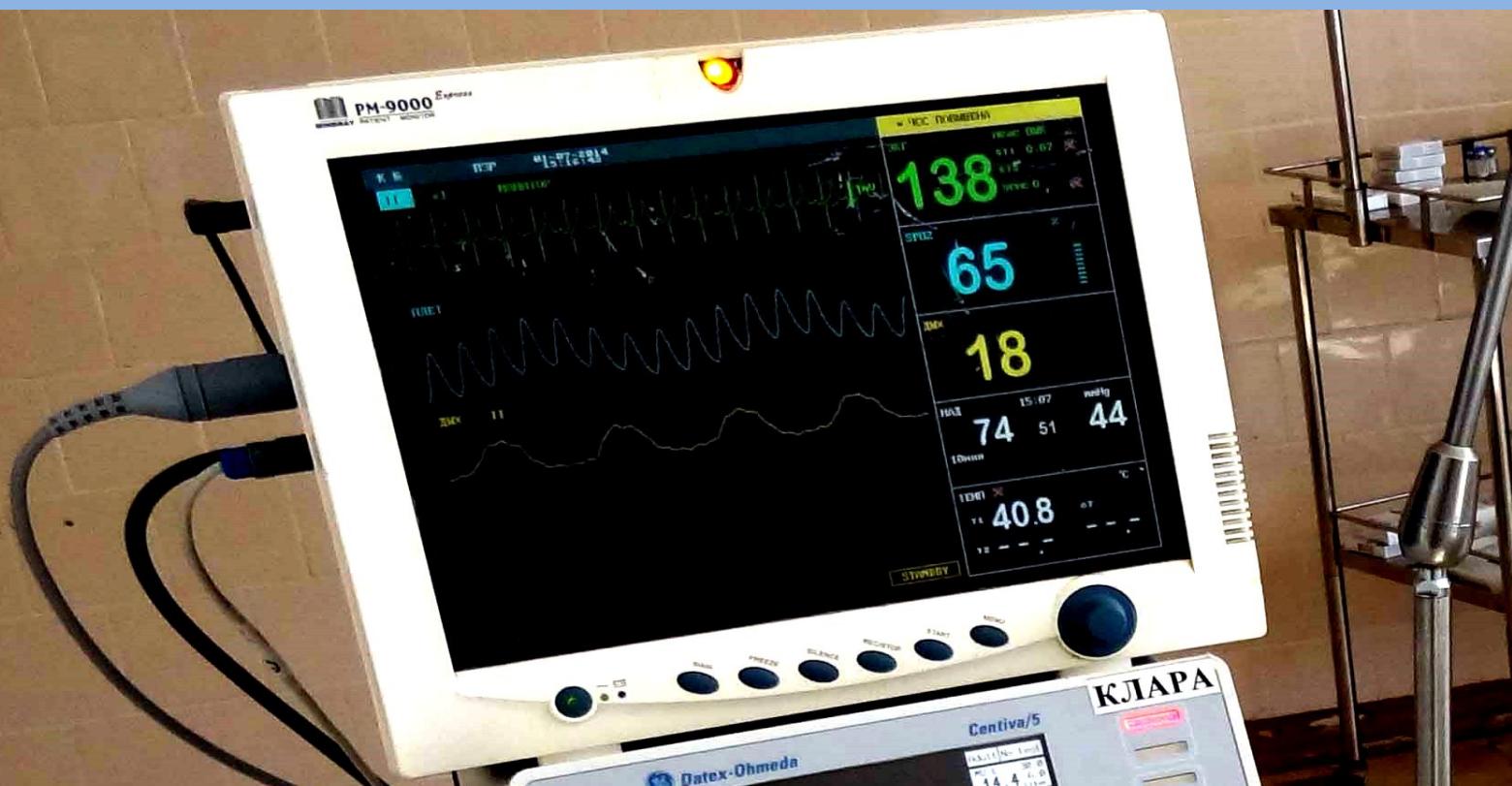


Методическое пособие
«Вазоактивные препараты»
Часть 2. Адренорецепторы



[www.airhab.org]

Хабаровское краевое научно-практическое
общество анестезиологов и реаниматологов

2. АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, СТРОЕНИЕ, ДЕЙСТВИЕ

Прежде, чем рассматривать процессы, протекающие при приеме лекарственных средств, влияющих на адренергические системы, необходимо рассмотреть адренорецепторы, на которые эти средства влияют.

История изучения адренорецепторов.

Представление о существовании на эффекторных клетках специальных образований - “рецептивных субстанций”, чувствительных к химическим агентам, впервые было выдвинуто J. N. Langley в 1905—1906 гг. В те же годы H. H. Dale установил, что алкалоиды спорыни избирательно блокируют один тип чувствительных к адреналину “мионевральных синапсов” (через которые осуществляются сужение сосудов, расширение зрачка, сокращение матки, селезенки и др. эффекты), не влияя на другой тип синапсов (через которые осуществляются расслабление желудка, кишечника и др. эффекты). По мнению H. H. Dale, это могло означать различие “рецептивных субстанций” в двух типах “мионевральных синапсов”. Это были первые сведения о том, что в клетках могут существовать несколько отличных друг от друга “адренорецептивных субстанций” (адренорецепторов).

В 1948 г. R. P. Ahlquist, изучая сравнительную активность ряда симпатомиметических аминов, обратил внимание на то, что адреналин и норадреналин значительно превосходят изадрин (изопропилнорадреналин) по ряду эффектов (сокращение кровеносных сосудов, мигательной перепонки, матки и расслабление кишечника), но заметно уступают ему по другим эффектам (расширение кровеносных сосудов, расслабление неисчерченных мышц матки и бронхов, возбуждение миокарда). На этом основании, а в дальнейшем, базируясь также на данных, полученных с помощью различных адреноблокаторов, R. P. Ahlquist (1966) предложил разделить адренергические рецепторы на 2 типа: α -адренорецепторы и β -адренорецепторы. Исследования A. M. Lands и соавт. (1967) явились основополагающими для дальнейшего подразделения β -адренорецепторов на β_1 -адренорецепторы, ответственные за увеличение частоты и силы сокращений сердца, липолиз, и на β_2 -адренорецепторы, ответственные за расслабление неисчерченных мышц сосудов, бронхов, матки и гликогенолиз. Наконец, в последние годы получены убедительные доказательства существования пре- и постсинаптически расположенных α_1 и α_2 —адренорецепторов.

2.1. Структура адренорецепторов.

α -адренорецептор—это белок, полипептидные цепи которого включают аминокислоты 1-аргинин и цистеин. Две такие полипептидные субъединицы объединяются в димерную структуру центральным ионом двухвалентного железа с участием SH-групп цистеина. Катехоламины своей протонированной аминогруппой электростатически взаимодействуют с карбоксилом аргинина, а за счет фенольного и спиртового гидроксилов образуют хелатный комплекс с центральным ионом железа. Активные центры α_2 -адренорецепторов отличаются от таковых α_1 -адренорецепторов: они лишены тиоловых участков, роль центрального иона может выполнить не только Fe^{2+} , но и Mn^{2+} . Функциональные группы связывающих центров α_1 и α_2 -адренорецепторов имеют отличные друг от друга расположения. При этом наибольший вклад во взаимодействие с рецептором вносят ионные, донорно-акцепторные и гидрофобные связи. Таким образом, самыми эффективными и специфическими препаратами оказываются соединения, не только образующие максимальное число донорно-акцепторных связей с рецептором, но и ориентирующие свои гидрофобные фрагменты таким образом, что ионные и донорно-акцепторные связи между молекулой и рецептором оказываются экранированными от контакта с водной фазой.

Подтипы α -адренорецепторов. α -Адренорецепторы — связанные с мембраной интегральные белки, делятся на несколько подтипов, что облегчает тонкую регуляцию функций органов и тканей: α_1 -адренорецепторы, которые расположены постсинаптически и обеспечивают возбуждающие реакции (сокращение гладкой мускулатуры), и α_2 -адренорецепторы, находящиеся у окончаний адренергических нервных волокон (т. е. пресинаптические) и обеспечивающие тормозные эффекты (уменьшение высвобождения эндогенного норадреналина в ответ на нервное раздражение). Согласно многочисленным экспериментальным данным, полученным в опытах *in vitro* и *in vivo*, сужение сосудов, вызванное возбуждением постсинаптических α_2 -адренорецепторов опосредуется притоком внеклеточных ионов кальция. Наиболее существенным внутриклеточным сигналом, вызванным активацией постсинаптических α_2 -адренорецепторов, является понижение содержания цАМФ (циклический аденоизин – 3',5'-монофосфат) в клетках из-за ингибиции связанной аденилатциклазы с мембраной. Передача сигналов от α_2 -адренорецепторов к аденилатциклазе опосредуется ингибиторным G-белком с молекулярной массой 41 000. Ведущая роль в сопряже-

ний процесса возбуждения пресинаптических α_2 -адренорецепторов с угнетением высвобождения нейромедиатора принадлежит ионам кальция. Известно, что электрическое раздражение симпатического нерва вызывает деполяризацию нейрональной мембранны, вследствие чего раскрываются (активируются) потенциал-зависимые кальциевые каналы, происходит приток ионов кальция в цитоплазму, что в свою очередь приводит к высвобождению норадреналина. В отличие от указанного эффекта электрического раздражения высвобождение медиатора тирамином не зависит от наличия экстрапнейронального кальция и не изменяется под влиянием активаторов и блокаторов α_2 -адренорецепторов. Отсюда следует, что пресинаптический α_2 -адренорецептор регулирует процесс высвобождения медиатора путем усиления притока внеклеточных ионов. Существуют и другие предположения о механизмах регулирования α_2 -адренорецепторами процесса высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний: возбуждение пресинаптических α_2 -адренорецепторов повышает проницаемость ионов калия через мембранны, вследствие чего в области терминалов наступает блокада проводимости и нарушение высвобождения медиатора.

Представление о подтипах внутри группы α_1 -рецепторов возникло при анализе результатов фармакологических экспериментов, в которых были получены сложные формы кривых зависимости доза агониста - эффект сокращения гладкой мускулатуры некоторых органов, и из обнаруженных различий аффинитета антагонистов по степени блокирования определенных сократительных реакций. Эти эксперименты продемонстрировали существование двух подтипов α -рецепторов, которые могут быть разделены на основании их обратимого связывания с лигандом WB4101 (α_{1A}) или необратимой инактивации хлорэтилклонидином (α_{1B}). Селезенка и печень содержат в основном α_{1B} -рецепторы; сердце, неокортекс, почки, каудальная артерия, семенной канатик и гиппокамп имеют примерно одинаковое число α_{1A} - и α_{1B} -рецепторов. Эксперименты с молекулярным клонированием подтвердили существование нескольких подтипов α_1 -рецепторов и установили некоторые их свойства.

Гипотеза о наличии подтипов α_2 -рецепторов возникла подобным образом на основе фармакологических экспериментов и опытов с радиолигандным связыванием. Человеческие тромбоциты, вероятно, содержат только рецепторы подтипа α_{2A} . Такие, используемые в клинике средства, как празозин, хлорпромазин, йохимбин и оксиметазолин имеют различный аффинитет к α_{2A} - и α_{2B} -рецепторам. Имеются дополнительные фармакологические данные в пользу существования α_{2C} -рецепторов. С помощью молекулярного

клонирования идентифицированы по меньшей мере три типа α_2 -рецепторов, являющихся продуктами различных генов.

Распределение α – адренорецепторов в организме представлено в таблице 2.2. Сердечная мышца содержит не только β_1 адренорецепторы, но и α_1 адренорецепторы. Их стимуляция вызывает значительное усиление сократимости миокарда без увеличения ЧСС; при этом эффект более выражен при низкой частоте сокращений, и длиться дольше, чем при β_1 адреностимуляции.

Подтипы β -адренорецепторов. Группа β -адренорецепторов, подобно α -адренорецепторам, не однородна. Различают пресинаптические β -адренорецепторы (участвующие в регуляции высвобождения нейромедиатора) и два подтипа постсинаптических β -адренорецепторов: β_1 и β_2 . E. J. Ariens и A. M. Simonis (1976) считают более целесообразным характеризовать β -адренорецепторы не искусственным разделением на β_1 - и β_2 -подгруппы, а на основании их физиологических особенностей: β -адренорецепторы для нейромедиатора норадреналина, иначе их называют “иннервированными”, или β_T (T—от слова трансмиттер) рецепторами, и β -адренорецепторы для гормона адреналина — “гормональные”, β_H (от слова hormone), или “неиннервированные”, рецепторы. Нетрудно заметить, что термин β_T совпадает с термином β_1 , β_H —с β_2 . Интерес к β -Адренорецепторам объясняется несколькими причинами:

- Они обнаружены практически во всех тканях млекопитающих (см. таблицу 2.2.) С помощью радиолигандного метода исследования установлено, что подтипы адренорецепторов (β_1 и β_2) находятся не только в одном и том же органе, но и в клетках одного типа.
- β -адренорецепторы тесно сопряжены с ферментом аденилатциклазой, катализирующей образование циклического аденоzin-3',5'-монофосфата (цАМФ): их стимуляция приводит к повышению активности аденилатциклазы и увеличению содержания цАМФ (который иногда называют “вторым посредником, или “тканевым” передатчиком возбуждений внутри клетки). Эта тесная связь β -адренорецепторов с хорошо распознанной биохимической эффективной системой облегчает исследование самих адренорецепторов.
- Эффекты, наступающие вследствие блокады или возбуждения β -адренорецепторов, приобрели непосредственную практическую значимость при лечении различных заболеваний.

- Система β -адренорецептор – протеины G – аденилатцилаза являются важной составляющей как регуляции цитокинов, так и других аспектов иммунного ответа.

Пресинаптические β -адренорецепторы выявлены на окончаниях периферических и центральных норадренергических нервных волокон. Возбуждение этих рецепторов приводит к увеличению количества высвобождаемого медиатора по принципу положительной обратной связи. Блокада пресинаптических β -адренорецепторов приводит к обратному явлению.

Вопрос о том, к какому подтипу относятся пресинаптические β -адренорецепторы, окончательно еще не выяснен. По всей вероятности, они принадлежат к β_2 -подтипу, поскольку β_1 -активаторы не влияют на высвобождение норадреналина в ответ на нервное раздражение; а β_2 -активаторы вызывают обратимое и дозависимое усиление высвобождения норадреналина. Однако в пресинаптических участках доказано присутствие и β_1 -адренорецепторов. Функциональная роль этих рецепторов до настоящего времени не раскрыта.

Постсинаптические β -адренорецепторы делятся на три подтипа: β_1 , β_2 и β_3 .

Постсинаптические β -адренорецепторы обнаружены: в сердце (их активация приводит к учащению и усилению сокращений, стимуляции гликогенолиза), в гладкой мускулатуре коронарных сосудов (уменьшение тонуса) и кишечника (расслабление), в белой и бурой жировых тканях (липолиз), в слюнных железах (повышение секреции слюны, содержащей амилазу).

Постсинаптические β -адренорецепторы хорошо изучены. Их активация приводит к расширению большинства артерий и понижению системного артериального давления, расширению трахеи и бронхов, усилинию гликогенолиза в исчерченных мышцах, расслаблению матки и мочевого пузыря; увеличению высвобождения инсулина в поджелудочной железе.

Следует отметить, что β -адренорецепторы обнаружены также в клетках, не имеющих отношения к синапсам, например в тромбокитах.

Дофаминовые рецепторы. Эти рецепторы также относятся к классу адренергических рецепторов, но отличаются от α - и β -рецепторов, в частности их основным лигандом является дофамин. Они особенно важны для функционирования головного мозга, внутренних органов и сосудов почек. Дофаминовые рецепторы найдены в центральной нервной системе. Они разделяются на две группы D_1 и D_2 рецепторы. Группа D_1 рецепторов включает в себя D_{1A} , D_{1B} и D_5 .

рецепторы. Действие этих рецепторов связано с протеином G, который стимулирует аденилатциклазу и вызывает увеличение внутриклеточного цАМФ. Группа D₂ рецепторов включает в себя D₂, D₃ и D₄ рецепторы. Они также связаны с протеином G, но их активация ингибирует аденилатциклазу и соответственно – образование цАМФ.

Периферические дофаминергические рецепторы также подразделяются на группы DA₁ и DA₂. DA₁ рецепторы локализуются постсинаптически на поверхности гладкомышечных клеток почечных, коронарных, церебральных и мезентериальных артерий. Они сопряжены с аденилатциклазой, поэтому их активация сопровождается расширением сосудов за счет увеличения активности аденилатциклазы и увеличения продукции цАМФ. Наиболее мощный вазодилатирующий эффект наблюдается в почечных артериях, где кровоток увеличивается на 35-77%. Недавние исследования показали, что DA₁ рецепторы находятся также в почечных трубочках и вызывают увеличение натрийуреза за счет регуляции калий/натриевого насоса (см рис 2.1. и 2.2.)

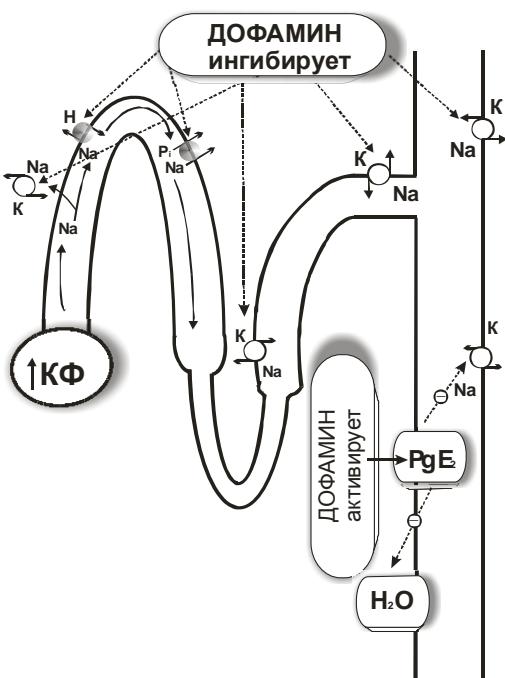


Рис.2.1.Гемодинамические и прямые канальцевые эффекты дофамина в почках.

Дофамин увеличивает кровоток в кортикальном и мозговом слоях почечной ткани, а также повышает уровень клубочковой фильтрации. Увеличение кровотока в мозговом слое приводит к «вымыванию мочи», снижает гиперосмолярность и концентрационную емкость. Дофамин напрямую снижает активность Na⁺ - K⁺ АТФазы в проксимальной части канальца, восходящей части петли Генле, дистальных и собирательных трубочках. Также дофамин ингибирует Na⁺ - K⁺ и Na⁺ - P_i насосы в проксимальной части канальца. За счет увеличения локального образования простагландинов Е₂, дофамин снижает эффекты антидиуретического гормона и ингибирует активность Na⁺ - K⁺ АТФазы в соби-

рательном тракте мозгового слоя почечной ткани. Эти эффекты дофамина сопровождаются увеличением экскреции натрия, воды и фосфора. (*PgE₂* – простагландин E₂, **KФ** – клубочковая фильтрация)

Периферические DA₂ рецепторы располагаются как пресинаптически так и постсинаптически на нервных окончаниях и симпатических ганглиях. Особенно обильно пресинаптическими DA₂ рецепторами снабжены нервные окончания почечных и мезентериальных сосудов. За счет подавления активности аденилатциклазы их активация приводит к угнетению высвобождения норадреналина. Это снижает симпатический тонус и вызывает расширение сосудов. Постсинаптические DA₂ рецепторы находятся в интимальном слое почечных, мезентериальных и церебральных сосудов; их активация также может вызвать вазодилатацию, механизм которой заключается в высвобождении эндотелиальных вазоактивных факторов.

DA₂ рецепторы находятся в коре надпочечников; их активация сопровождается угнетением аngiotenzinoposredованной секреции альдостерона. Также эти рецепторы находятся в гипофизе (снижение высвобождения пролактина), рвотном центре (вызывают тошноту и рвоту).

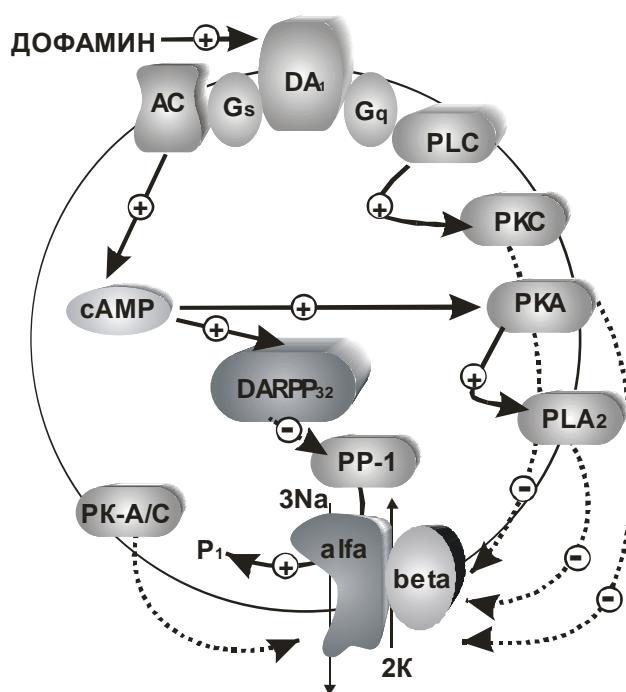


Рис. 2.2. Предполагаемый механизм регуляции активности дофамином Na⁺ - K⁺ АТФазы. Протеинкиназы А и С вызывают фосфорилирование α-субъединицы Na⁺ - K⁺ АТФазы, в то время как протеинфосфатаза 1, наоборот вызывая дефосфорилирование, повышает активность фермента. Баланс между фосфорилированием и дефосфорилированием поддерживает базальную активность Na⁺ - K⁺ АТФазы. В восходящей части петли Генле стимуляция DA₁ рецептора, связанного с аденилатцилазой приводит к увеличению концентрации цАМФ. В свою очередь это активирует DARPP32 – ингибитор протеинфосфатазы 1, что уменьшает дефосфорилирование и

соответственно активность Na⁺ - K⁺АТФазы. В клетках проксимальных, дистальных трубочек и собирательного тракта нет экспрессии DARPP₃₂. В этих зонах стимуляция фосфолипазы С и DA₁ рецептора, связанного с аденилатцилазой приводит к активации протеинкиназ А и С, что усиливает фосфорилирование α-субъединицы и ингибирует активность Na⁺ - K⁺ АТФазы. (AC – аденилатцилаза, cAMP – циклический аденоцимонофосфат, G_q – протеин G_q, стимулирующий фосфолипазу С, G_s - G-протеин, стимулирующий протеинкиназу А, PKA – протеинкиназа А, PKC – протеинкиназа С, PLA – фосфолипаза А , PLC – фосфолипаза С).

2.2. Рецепторная избирательность

Таблица 2.1.

Рецепторная избирательность.

Группа агонистов	Относительный аффинитет к рецепторам
α-агонисты	
Фенилэфрин, метоксамин	$\alpha_1 > \alpha_2 >>> \beta$
Клонидин, метилнорадреналин	$\alpha_2 > \alpha_1 >>> \beta$
Смешанные α-, β-агонисты	
Норадреналин	$\alpha_1 = \alpha_2 ; \beta_1 > \beta_2$
Адреналин	$\alpha_1 = \alpha_2 ; \beta_1 = \beta_2$
β-агонисты	
Добутамин	$\beta_1 > \beta_2 >>> \alpha$
Изопротеренол	$\beta_1 = \beta_2 >>> \alpha$
Тербуталин, метапротеренол	$\beta_2 > \beta_1 >>> \alpha$
Дофаминовые агонисты	
Дофамин	$D_1 = D_2 >> \beta >> \alpha$

В таблице 2.1. дана сравнительная характеристика используемых в клинике относительно селективных в отношении α- и β-адренорецепторов симпатомиметиков и некоторых неселективных средств. Селективность означает, что вещество предпочтительно связывается с одной подгруппой рецепторов в концентрациях, слишком малых, чтобы взаимодействовать с другой подгруппой. Например, норадреналин преимущественно активирует β₁-рецепторы по сравнению с β₂-рецепторами. Однако селективность обычно не абсолютна, и при повышении концентрации вещество может также связываться с другими родственными классами рецепторов. В результате «числовая» субклассификация адренорецепторов клинически важна только для средств, имеющих относительно выраженную селективность.

Таблица 2.2.

Локализация и эффекты ряда адренергических рецепторов

Орган	Рецептор	Эффект
Сердце	α ₁ - адренорецепторы	Увеличение сократимости миокарда без увеличения ЧСС
	β ₁ -адренорецепторы	Увеличение сократимости, проводимости и ЧСС

Легкие	α_1 - адренорецепторы	Сужение бронхов
	β_2 -адренорецепторы	Расширение бронхов
Верхний отдел ЖКТ	α_1 - адренорецепторы	Сокращение сфинктеров
	β_2 -адренорецепторы	Снижение тонуса и сократительной активности
Печень	α_1 - адренорецепторы	Гликогенолиз
	β_2 -адренорецепторы	Глюконеогенез
Поджелудочная железа	α_1 - адренорецепторы	Снижение секреции инсулина
	β_2 -адренорецепторы	Повышение секреции инсулина
Кровеносные сосуды кишечника	α_1 - адренорецепторы	Сужение
	β_2 -адренорецепторы	Расширение
Глаз	α_1 - адренорецепторы	Сокращение радиальной мышцы радужки (мидриаз)
	β_2 -адренорецепторы	Расслабление ресничной мышцы
Слюнные железы	α_1 - адренорецепторы	Повышение секреции
Мочевой пузырь	α_1 - адренорецепторы	Сокращение сфинктера
	β_2 -адренорецепторы	Расслабление детрузора

2.3. Молекулярные механизмы симпатомиметического действия

Эффекты катехоламинов опосредуются поверхностными рецепторами клеток, которые представляют собой белки, связанные с клеточной мембраной. Эти белки образуют так называемую сигнальную систему, состоящую из трех фундаментальных компонентов: сам рецептор, протеин G и эффектор. Протеины (белки) G являются связующим звеном в этом сигнальном мембранным комплексе, задачей которого является модуляция внеклеточного сигнала и обеспечение последующих внутриклеточных реакций. G – протеин представляет собой полипептид пронизывающий мемрану, и соответственно состоящий из внеклеточного и внутриклеточного сегментов. Структурно G-белок является гетеротримером, состоящим из α , β - и γ -субъединиц. Различные G-белки отличаются α -субъединицами; меньшие вариации обнаружены между β - и γ -

субъединицами. В зависимости от аминокислотной последовательности в α -субъединице G-протеины подразделяются на несколько подгрупп, отличающихся друг от друга не только по строению, но и по функциональной активности.

К наиболее важным для функционирования адренорецептора G-белкам относятся:

- G_S - стимулирующий аденилатциклазу
- G_i - угнетающий этот фермент
- G_q - связывающий α -рецептор с фосфолипазой С.

Активация протеина G регулируется через гуанинтрифосфатазный цикл. В спокойном состоянии α -субъединица протеина G тесно связана с гуаниндинифосфатом (ГДФ). Взаимодействие катехоламинов с рецептором способствует высвобождению ГДФ из α -субъединицы протеина G. В результате образуется гуанинтрифосфат, который взаимодействуя с протеином G вызывает его дестабилизацию и высвобождение α -субъединицы, которая регулирует активность эффекторов: аденилатциклазы, цГМФ-fosфодиэстеразы, фосфолипазы С, ионных каналов. Инактивируется α -субъединица гидролизом связанного ГТФ с образованием ГДФ и фосфата и последующей реассоциацией α -субъединицы с β - и γ -субъединицами.

Комплекс β - γ -субъединиц может иметь дополнительные независимые эффекты, хотя их физиологическое значение пока не выяснено.

2.3.1. β -рецепторы.

Механизм действия β -агонистов изучен весьма детально. Активация всех трех подтипов рецепторов (β_1 , β_2 и β_3) приводит к активации аденилатциклазы и интенсифицирует превращение АТФ в цАМФ. Активация аденилатциклазы вызывается стимулирующим G_S -белком. цАМФ является основным вторичным мессенджером β -рецепторной активации. Например в печени многих видов животных активация β -рецепторов усиливает синтез цАМФ, что приводит к каскаду реакций, кульминацией которых является активация гликогенфосфорилазы. В сердце активация β -рецепторов увеличивает входжение Ca^{2+} через клеточную мембрану и его секвестрацию внутри клетки. Активация β -рецепторов содействует также расслаблению гладкой мышцы. Вероятно это происходит за счет фосфорилирования киназы легких цепей миозина, превращающей ее в неактивную форму.

Строение системы β -адренорецептор—аденилатциклаза.

Установлено, что система адренорецептор—аденилатциклаза (аденилатциклазный комплекс) состоит, по крайней мере, из трех белковых компонентов:

- Рецепторная часть, которая расположена на внешней стороне клеточной мембраны. Она обладает способностью “распознавать” агонистов и антагонистов термостабильного белка (он носит названия N-белок)
- Часть, связывающая гуаниновый нуклеотид. Выполняет регуляторную роль в сопряжении “агонист-рецепторное взаимодействие — активация аденилатциклазы”
- Термолабильного каталитического белка—аденилатциклазы, который является вторичным внутриклеточным мессенджером

В гормончувствительной аденилатциклазной системе имеются рецепторы, как стимулирующие активность аденилатциклазы (β -адренорецепторы), так и ингибирующие ее (α_2 -адренорецепторы, мускариновые холинорецепторы). В соответствии с этим имеются два гуаниннуклеотидных регуляторных компонента.

Основным компонентом системы β -адренорецептор — аденилатциклаза является лигандсвязывающий фрагмент. Он представляет собой белок с молекулярной массой 60000—65000 Да. По видимому, специфичность β_1 - и β_2 -адренорецепторов, обусловлена наличием остатков нескольких разных аминокислот в области активного центра. Лигандсвязывающие фрагменты β_1 - и β_2 -адренорецепторов иммунологически идентичны. и являются гликопротеидами. Специальное исследование углеводного участка показало, что они состоят из комплексных и высокомолекулярных углеводных (маноза) цепочек.

Разумеется, в лигандсвязывающем фрагменте системы β -адренорецептор — аденилатциклаза имеется участок непосредственного взаимодействия с лигандами (связывающий центр).

Взаимодействие лигандсвязывающего фрагмента с регуляторным G-белком и каталитическим фрагментом аденилатциклазы представляется в виде трех взаимосвязанных циклов.

Первый, β -адренорецепторный (лигандсвязывающий) цикл. Здесь β -активатор (гормон) связывается с рецептором и образует комплекс гормон - рецптор с низким сродством. Затем этот двойной комплекс, уже во втором цикле соединяется с G-белком и образует тройной комплекс: «гормон-рецептор- G белок». Образование этого комплекса, таким образом, повышает связывающее сродство рецептора и стабилизирует комплекс «гормон-рецептор».

Второй цикл заключается в связывании гуанозинтрифосфата (ГТФ) с одной из субъединиц G-белка (имеющей молекулярную массу 45000 Д) и высвобождении гуанозидифосфата (ГДФ). Практически функция β -адренорецептора определяется тем, что он переводит комплекс G-ГТФ в комплекс G-ГДФ. Связывание ГТФ с субъединицей G-белка приводит к конформационному изменению G-белка и дает начало двум событиям: во-первых, дестабилизирует тройной комплекс «гормон-рецептор- G белок», в результате чего рецептор переходит в состояние низкого сродства (т. е. ГТФ вызывает понижение сродства рецептора к активатору), а во-вторых, дает начало третьему циклу,

В третьем цикле о вновь образованный комплекс G-ГТФ соединяется с каталитическим фрагментом аденилатциклазы, при этом аденилатциклаза переходит в активную форму. Основным результатом этой реакции является синтез циклического аденоzinмонофосфата (цАМФ), который в свою очередь активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы. Последние фосфорилируют многие клеточные белки, включая кальциевые каналы, белок фосфоламбан, входящий в саркоплазматический ретикулум и другие.

Затем аденилатциклаза в результате ряда превращений вновь переходит в неактивную форму благодаря присущему G-белкам свойству расщеплять ГТФ на ГДФ и P_0^{3-} , вследствие чего происходит дестабилизация активированного комплекса «G белок – каталитический фрагмент аденилатциклазы».

Если активатор (гормон) удалить или доставить блокатор, то циклы вышеотмеченных событий не возобновятся, так как нет стимула для образования решающего промежуточного комплекса «гормон – рецептор – протеин G»

Наибольшие противоречия касаются строения и функции β_3 -адренорецепторов. Имеются данные, что активация β_3 -адренорецепторов может сопровождаться снижением сократимости миокарда, так как эти рецепторы связаны с протеином Gi. То есть их активация наоборот сопровождается уменьшением образования цАМФ и снижением внутриклеточной концентрации кальция. Также эффекты β_3 адренорецепторов могут реализовываться через оксид азота, вызывающий отрицательный инотропный эффект.

2.3.2. α -рецепторы.

При связывании адреномиметика с α -адренорецептором происходит конформационная перестройка последнего. Это приводит к изменению транспорта ионов через плазматическую мембрану клетки, повышению содержания - “мобилизация” - ионизированного кальция в цитоплазме и укорочению миофиламентов.

Содержание ионов кальция во внутриклеточной среде чрезвычайно низко вследствие наличия мощных связывающих систем, обладающих значительной предпочтительностью к двухвалентным катионам по сравнению с одновалентными. В зависимости от органа повышение содержания кальция в цитоплазме под действием адреномиметика осуществляется путем различных сочетаний четырех механизмов:

- открытие потенциалзависимых кальциевых каналов после деполяризации клеточной мембраны
- открытие кальциевых каналов, связанных с адренорецепторами,
- высвобождение кальция, связанного с поверхностью клеточной мембраны
- высвобождения внутриклеточно резервированного кальция.

Этим разнообразием механизмов можно объяснить неодинаковое влияние блокаторов кальциевых каналов на эффекты α -адреномиметиков, поскольку одна группа постсинаптических α -адренорецепторов преимущественно регулирует поступление внеклеточного кальция, а другая - процесс мобилизации внутриклеточного кальция.

Ключевым этапом функционирования α -адренорецепторов является их взаимодействие с одним из представителей гуаниновых нуклеотидных регуляторных протеинов – белком Gq (см. рис.2.1.):

- В присутствии гуанинтрифосфата (ГТФ) G_q активирует фосфолипазу С
- Активированная фосфолипаза С расщепляет фосфатидилинозитол–кислый фосфолипид, выстилающий главным образом внутреннюю поверхность бислоя плазматической мембраны, на 1,2-диацилглицерол (DAG) и инозитол-трициклический фосфат (IP₃)
- IP₃ приводит к высвобождению кальция из внутриклеточных запасов
- DAG стимулирует фосфокиназу С, что приводит к фосфорилированию кальциевых каналов

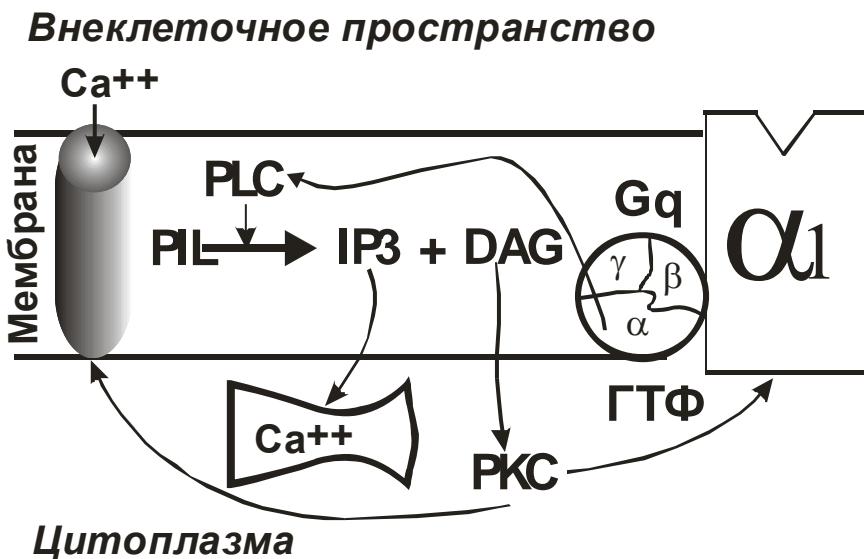


Рис. 2.1. Схема активации α_1 – адренорецептора.

При воздействии активатора на α_1 адренорецептор, происходит диссоциация регуляторного протеина Gq с высвобождением субъединицы α , для чего необходим ГТФ. В результате диссоциации происходит активация фосфолипазы С (PLC). Итогом этих реакций является образование из фосфатидилинозитола (PIL) инозитол 1,4,5 – трифосфата (IP₃) и диацилглицерола (DAG), каждый из которых повышает внутриклеточную концентрацию кальция: IP₃ – за счет высвобождения из внутриклеточных запасов, DAG – за счет фосфорилирования мембранных кальциевых каналов.

Повышение содержания ионизированного кальция в цитоплазме, независимо от того, каким оно обусловлено механизмом, является главным (основным) внутриклеточным сигналом, вызванным агонистами при действии на альфа₁-адренорецепторы.

α_2 -рецепторы угнетают активность аденилатциклазы и вызывают снижение внутриклеточного уровня цАМФ. Несмотря на то, что этот эффект хорошо документирован, нельзя сказать, является ли это действие единственным или основным следствием активации α_2 -рецепторов. Так, агонисты α_2 -рецепторов вызывают агрегацию тромбоцитов и снижение содержания цАМФ в тромбоцитах, однако неизвестно, является ли агрегация результатом снижения уровня цАМФ. α_2 -угнетение аденилатциклазы регулируется G_i-белком, связанным с α_2 -рецептором. Как именно активация G_i ведет к ингибированию аденилатциклазы — невыяснено. Существуют два возможных механизма:

- 1) свободные β - γ -комpleksы G_i комбинируются со свободными α -субъединицами G_S, инактивируя их;
- 2) α -субъединицы G_i прямо ингибируют активность аденилатциклазы. Есть некоторые свидетельства в пользу каждого из этих

механизмов. Кроме того, ряд эффектов α_2 -адренорецепторов не зависит от их способности угнетать аденилатциклазу, а реализуется через активацию калиевых каналов и закрытие кальциевых каналов.

2.3.3. Дофаминовые рецепторы.

Рецептор D₁ обычно ассоциируется со стимуляцией аденилатциклазы. Например, вызванное D₁-рецептором расслабление гладких мышц, вероятно, происходит вследствие аккумуляции цАМФ в сосудистых зонах, где дофамин является вазодилататором. Было показано, что D₂-рецепторы угнетают активность аденилатциклазы, открывают калиевые каналы и уменьшают ток ионов кальция.

2.4. Регуляция рецепторов Согласно современным представлениям, эта регуляция осуществляется двумя основными механизмами: изменением количества (концентрации) рецепторов на мембранах и изменениями сродства к активаторам и сопряжения рецептора с аденилатциклазой.

Ответы, вызываемые стимуляцией адренорецепторов, не являются неизменными. Количество рецепторов на поверхности клетки и их функциональная активность могут регулироваться катехоламинами, другими гормонами и лекарственными средствами, зависеть от возраста пациента и перенесенных им заболеваний. Эти изменения модифицируют величину физиологического ответа ткани на катехоламины. Один из наиболее хорошо изученных примеров рецепторной регуляции — это десенситизация адренорецепторов, которая может наблюдаться после применения катехоламинов и других симпатомиметиков. После воздействия агониста на клетку или ткань в течение определенного периода времени эти структуры часто становятся менее реактивными при дальнейшей стимуляции тем же агентом. Синонимами десенситизации являются такие термины как толерантность, рефрактерность и тахифилаксия. Этот процесс имеет существенную клиническую значимость, поскольку может лимитировать терапевтический ответ на симпатомиметические средства.

Широко исследуются механизмы десенситизации клеток к β -адреностимуляции. Полагают, что существует по меньшей мере три различных механизма.

Первый механизм заключается в том, что в некоторых клетках десенситизация вызывается посредством секвестрации рецепторов (быстрое и преходящее состояние, при котором рецепторы делаются временно неспособными активироваться агонистами).

Второй механизм типа down-регуляции (т. е. уменьшение числа рецепторов в клетке) может наблюдаться при действии на receptor ферментов или при ингибиции их синтеза.

Третий механизм - фосфорилирование цитоплазматической части рецептора протеинкиназой A или киназой β -адренорецепторов (β -APK), может нарушать связывание β -адренорецепторов с G_S частично путем облегчения ассоциаций фосфорилированного β -адренорецептора с арестинподобным белком.