

Аденозиновые рецепторы

Повышение концентрации аденозина во внеклеточном пространстве отражает усталость клеток.

Клетки «чувствуют» аденозин за счет аденозиновых рецепторов. Эти белки пронизывают мембрану клетки семью «стежками» (Рис 1).

Аденозиновые рецепторы представлены четырьмя близкородственными белками, когда-то появившимися в результате «копирования» одного гена. Каждый белок обозначаются латинской буквой А с цифрой и иногда буквой в нижнем индексе: А1, А2А, А2В, А3.

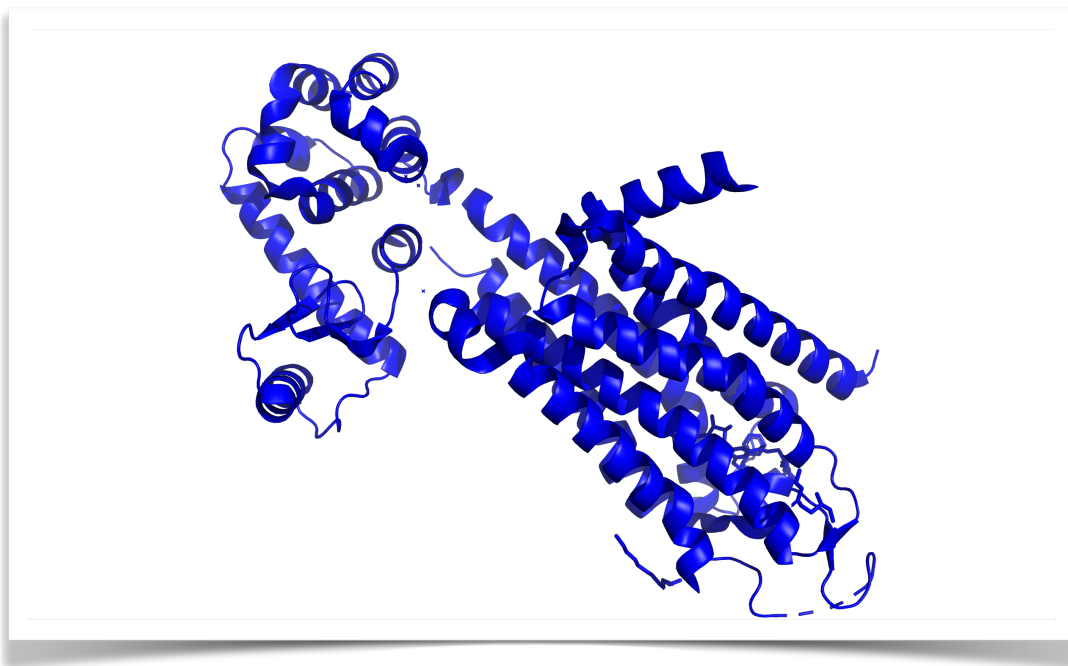


Рис.1 А2а аденозиновый рецептор, с которым я работала в практикуме. На рисунке изображена структура белка, на которой можно посчитать 7 альфа-спиралей, пронизывающих мембрану.

Внутри клетки аденозиновые рецепторы образуют петлю, к которой прикреплен молекулярный «адаптер» — G-белок. Когда аденозин входит с внешней стороны в связывающий участок — щель между «стежками» рецептора, — конформация рецептора и впоследствии G-белка изменяется. G-белок переходит в другое положение и запускает внутри клетки каскад биохимических изменений, сигнализирующий клетке, что пора отдохнуть.

Нейронам подается сигнал о том, что пора спать. Клеткам сердца — что пора уменьшить активность, а также — вырастить новые сосуды для снабжения ткани кислородом, уменьшить воспаление.

Неудивительно, что аденозиновые рецепторы являются популярной мишенью для создания лекарственных средств.

Лекарства, действующие на эти рецепторы, можно использовать для расширения бронхов при бронхоспазме. Аденозин и подобные ему вещества — хорошие средства для лечения аритмии. А еще через эти рецепторы можно воздействовать на боль, воспаление и нарушения сна.

Самыми известными природными антагонистами данных рецепторов являются кофеины. Они напоминают аденозин без остатка рибозы (Рис. 2: А, Б). Поэтому они способны связываться с рецептором, блокируя их. При этом клетки мозга не чувствуют накопившегося аденозина, а человеку не хочется спать.

Важно отметить, что кофеин способен имитировать все взаимодействия с рецептором (Рис.3), кроме двух водородных связей, образуемых рибозой и необходимых для активации рецептора. [1]

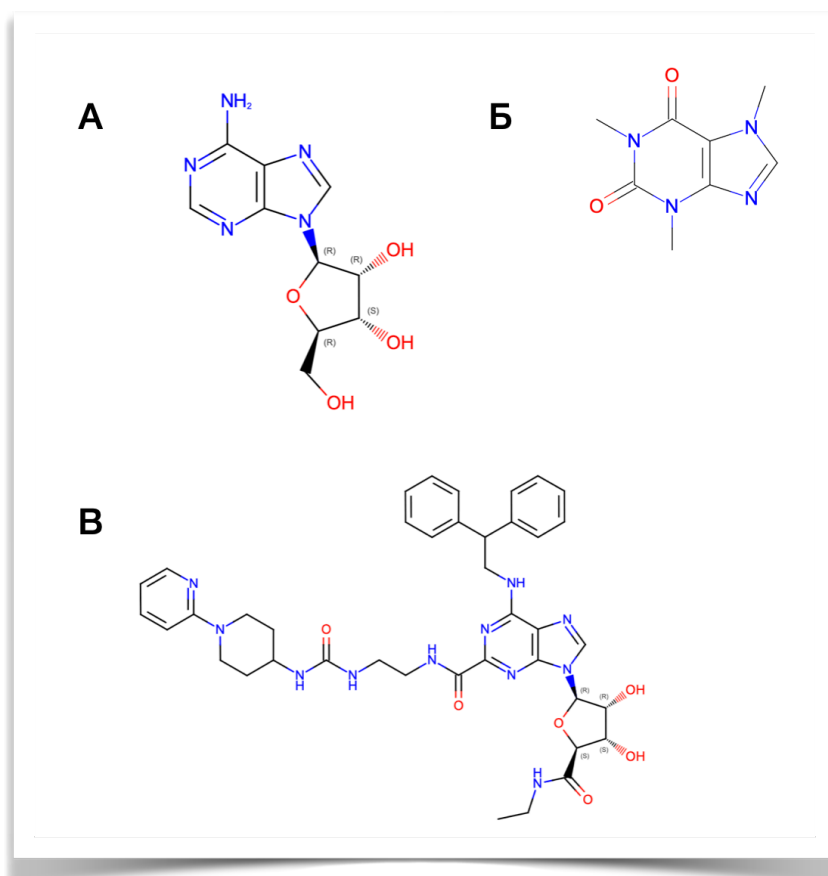


Рис. 2 А- Аденозин, Б - Кофеин, В - UK-432097 (УКА - лиганд), с которым я работала в практикуме

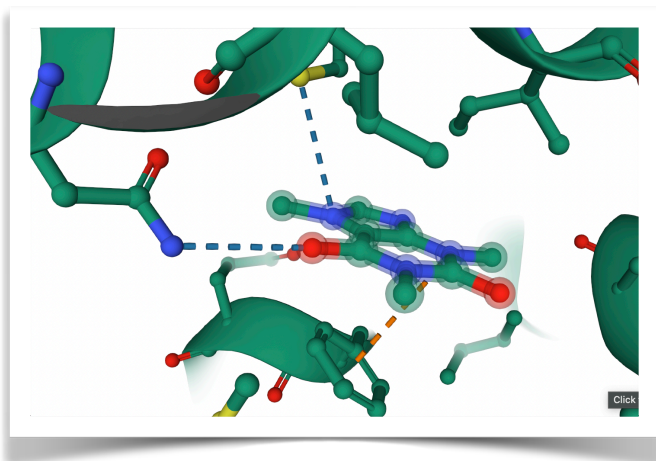


Рис. 3 Взаимодействие кофеина с аденозиновым рецептором.

Лиганд UK-432097 (УКА):

Лиганд UK-432,097 содержит в своем составе не только аденозин, но и остаток рибозы (Рис. 2: В). Поэтому, как мы дальше увидим (Рис. 4), он способен не только связываться с аденозиновым рецептором, но и активировать его за счет наличия водородной связи между рибозой и гистидином (His 278). Таким образом, УКА-лиганд является агонистом [2]. Он использовался в исследованиях по лечению легочных заболеваний [3].

Взаимодействие аденозинового рецептора A2a и лиганда UK-432097 (УКА):

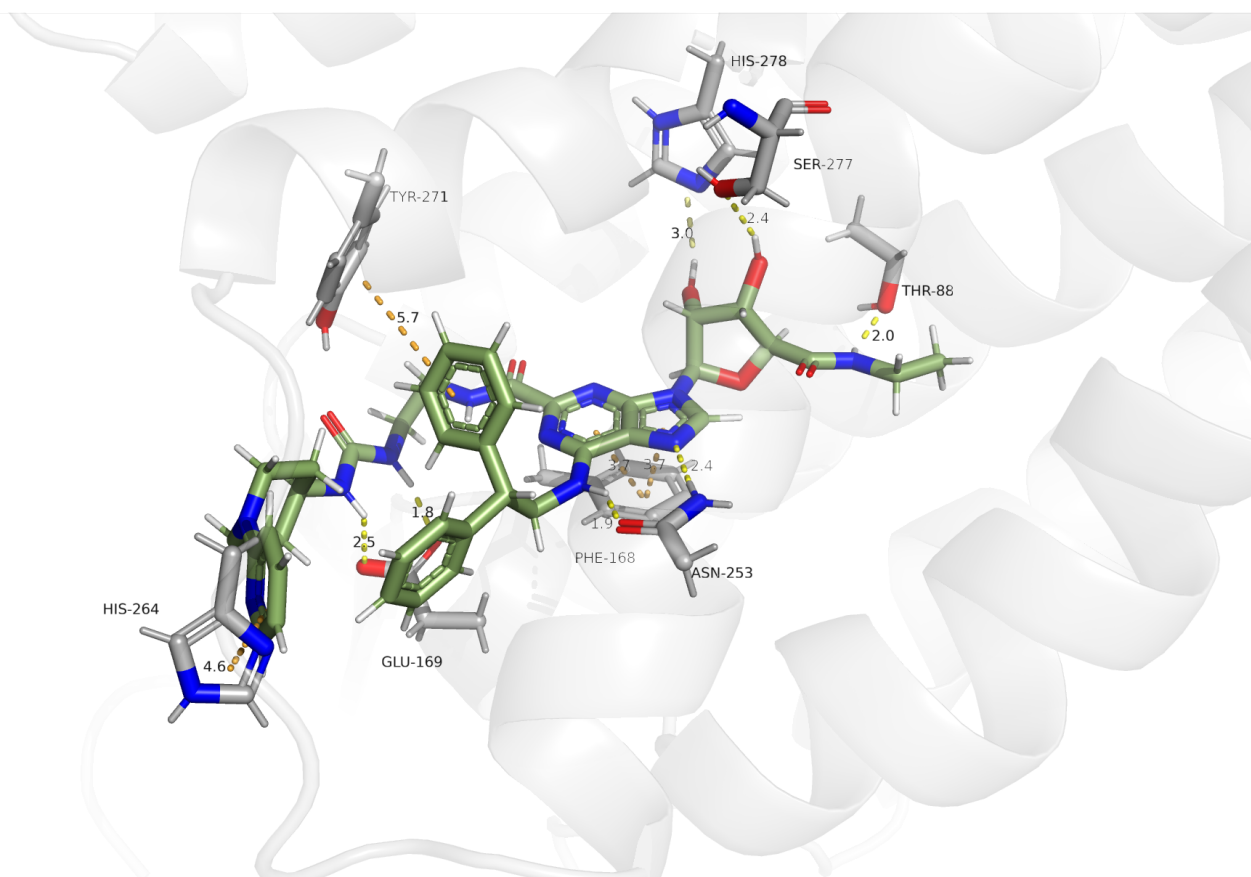


Рис. 3 Взаимодействие лиганда с боковыми радикалами аминокислот рецептора. Желтым цветом выделены - водородные связи, оранжевым - стэкинг взаимодействия.

Наиболее важные взаимодействия это 2 водородные связи рибозы с His278 и Ser277, которые активируют рецептор. А также стэкинг - взаимодействие с Phe168, закорявающее лиганд между альфа-спиралями.

Возможно, данный лиганд способен активировать рецептор эффективнее, чем аденозин так как он прочнее взаимодействует с рецептором за счет дополнительных связей, повышая вероятность его активации.

Наверное, поэтому именно UKA-лиганд, а не аденозин был использован в качестве лекарственного средства в некоторых исследованиях.

Ссылки на литературные источники:

[1] <https://biomolecula.ru/articles/adenozinovye-retseptory-istoriia-velikogo-obmana>

[2] Structure of an agonist-bound human A2A adenosine receptor, doi: 10.1126/science.1202793. Epub 2011 Mar 10.

[3] <https://www.rcsb.org/ligand/UKA>