



В. С. ЛИЧКО¹, В. О. МАЛАХОВ², К. А. АРХИПОВА³

¹Медичний інститут Сумського державного університету

²Харківська медична академія післядипломної освіти

³Інститут радіофізики та електроніки ім. О. Я. Усикова НАН України, Харків

Сучасні уявлення про функціональний стан адренергічної системи в умовах гіпоксії

Наведено узагальнені відомості про головні аспекти функціонування адренергічної системи в умовах гіпоксії як частини сигнальної системи. Докладно описано основні механізми порушення адренореактивності на рівні рецепції — від пов'язаних з поліморфізмом β_2 -адренорецепторів до механізмів десенситизації (фосфорилування, секвестрації, down-регуляції). Сучасні уявлення про сигнальні трансмембранні та внутрішньоклітинні системи дають змогу розробляти нові стратегії фармакологічної корекції гіпоксичних станів на основі виявлених молекулярних порушень.

Ключові слова: гіпоксія, гомеостаз, адренорецептор, мембрана, фосфорилування, аденілатциклаза, клітина-мішень.

У межах концептуальної схеми патогенезу інфаркту головного мозку (ІМ) мембрано-рецепторно-му комплексу (МРК) клітини як первинно реактивної системи відводять центральне місце. Зміни функцій МРК розглядають як основний дефект, який запускає каскад біологічних реакцій у відповідь на гіпоксію в цілому. Це зрозуміло, оскільки кожна клітина перебуває під постійним впливом різних інформаційних сигналів (біологічно активних речовин, гормонів, алергенів, мікроорганізмів тощо), причому перші події розгортаються на рівні клітинних мембран та їх рецепторів [2, 29]. Не випадково, що МРК є ефекторною мішенню для лікувального впливу фармакологічних препаратів. Сигнальні системи, відповідальні за розпізнавання і проведення інформаційного сигналу, відіграють ключову роль у координації роботи багатоклітинних ансамблів, зокрема при міжклітинних взаємодіях, які відбуваються при гіпоксії [1, 5, 32].

Як відомо, центральною подією у відповіді клітини на зовнішній регуляторний сигнал є трансмембранна передача інформації до неї. За сучасними уявленнями, сигнал-провідна система (СПС) складається принаймні з трьох самостійних молекуляр-

них блоків, синтез яких кодується різними генами. Це рецептор (дискримінатор), який здійснює селекцію та зв'язування сигнальної молекули, каталітичний білок (фермент аденілатциклаза або фосфоліпаза С у фосфоінозитидній сигнальній системі) виступає як підсилювач і регуляторний компонент, представлений у клітині G-білками, які відіграють роль перетворювачів і здійснюють сполучення двох перших компонентів [14, 22, 28]. Поряд із G-білками в процесі сполучення важливу роль відіграє ліпідний матрикс мембран, що створює середовище, в якому відбувається взаємодія компонентів СПС. Саме тому G-білки і мембранні ліпіди об'єднані в єдину сполучну систему. Останніми роками важливе місце у трансмембранній передачі різних регуляторних сигналів відводять цитоскелету клітини, який відповідає за латеральну рухливість рецепторних молекул та їх зв'язок із каталітичним компонентом [28, 31].

Великий інтерес становлять нові дані про суперсімейство мембранних рецепторів, котрі опосередковують проведення трансмембранного сигналу через G-білки. Відомо понад 100 гомологічних за структурою рецепторів, багато з яких представлені на нейронах, клітинах макро- і мікроглії, еритроцитах і так званих клітинах запалення. Активація цих

© В. С. Личко, В. О. Малахов, К. А. Архіпова, 2015

рецепторів призводить зокрема до вазоконстрикції, секреції різних біологічно активних речовин, мікросудинної проникності, хемотаксису клітин заpalення [6, 28, 33].

Останні роки ознаменувалися успіхами в розкритті молекулярних механізмів регуляції функції рецепторів, пов'язаних з G-білком. Найбільш вивчено 9 субтипів адренергічних рецепторів, патогенетична роль яких у вченні про ішемію є провідною [12].

Виділено 3 підтипи α_1 -адренорецепторів, пов'язані з G_q -білком, які активують фосфоліпазу C, утворюючи такі вторинні месенджери, як інозитрифосфат і діацилгліцерин. Усі три β -адренорецептори (β_1 , β_2 , β_3) пов'язані з G_s -білком (стимулювальним), котрий активує аденілатциклазу, що спричиняє підвищення рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Три підтипи α_2 -адренорецепторів пов'язані з G_i -білком, який спричиняє інгібування аденілатциклази і зменшення внутрішньоклітинного рівня цАМФ. Доведено парадоксальну можливість функціонального поєднання α_2 -адренорецептора з G_s -білком.

β_2 -Адренорецептори експресовані практично в усіх клітинах організму. Так, їх виявлено на клітинах церебрального ендотелію, гладеньких м'язах артерій, поверхні імунних клітин, включаючи опасисті, макрофаги, еозинофіли, нейтрофіли і лімфоцити, а також на еритроцитах [7, 13, 29].

Найхарактерніша властивість усіх рецепторів, пов'язаних з G-білками, зокрема β_2 -адренорецепторів, — наявність семи гідрофобних доменів (по 20—30 амінокислотних залишків), тобто ділянок, які пронизують мембрану. Незважаючи на те, що ліганди адренергічних рецепторів є гідрофільними молекулами, доведено, що ліганд-зв'язувальні ділянки β_2 -адренорецепторів локалізовані в їх трансмембранній зоні. Про це свідчить те, що видалення позаембранних ділянок β_2 -адренорецептора не змінює зв'язування лігандів, тоді як спрямовані точкові мутації амінокислотних залишків у трансмембранних ділянках суттєво впливають на зв'язування як агоністів, так і антагоністів [3, 19].

Нещодавно з'явилися дані, пов'язані з так званим генетичним поліморфізмом β_2 -адренорецепторів, ген яких локалізується поряд з кластером гена інтерлейкіну-4 на хромосомі 5q. Заміна Asp-113 на Asn призводить до практично повної втрати рецепторами здатності зв'язувати як агоністи, так і антагоністи, а мутації по залишках Asp-79 і Asn-318 — до різкого погіршення спорідненості β_2 -адренорецепторів до агоністів без зміни спорідненості до антагоністів. На зв'язування агоністів, але не антагоністів, впливають заміни залишків Ser-204, Ser-207 і Ser-319. Для зв'язування ліганда необхідні амінокислотні залишки, які входять у 2—7-й трансмембранні сегменти, котрі мають бути зближені один з одним для формування в мембрані «кишені», де потопає ліганд [16, 17]. Не-

щодавно було доведено, що заміна залишку Asp-113 на залишок Glu, коли незначно змінюється геометрія «кишені», призводить до того, що класичні антагоністи β_2 -адренорецепторів — альпренолол і пропранолол — починають частково активувати рецептор, причому спорідненість мутантного β_2 -адренорецептора до агоністів знижується на 2—4 порядки [17]. Цей факт має надзвичайно важливе значення для розуміння феномену, виявленого ще в 1980-х: при деяких патологічних станах (зокрема при гіпоксії) спостерігається парадоксальний ефект обзидану — стимуляція (замість гальмування в нормі) адренезалежного глікогенолізу в лімфоцитах [11, 20].

Наявність мутації β_2 -адренорецепторів доведено не лише у хворих, а й у практично здорових осіб. Так, близько половини осіб у популяції мають поліморфізм β_2 -адренорецепторів (заміна Arg-16-Glu), близько чверті — заміну Gln-27-Glu. Обидві заміни локалізовані в N-термінальній ділянці рецептора [16].

Поліморфізм β_2 -адренорецепторів має патогенетичне значення, зумовлюючи порушення проведення регуляторного сигналу в адренореактивній системі. Так, доведено, що при поліморфізмі Thr-164-Ile спостерігається значна зміна здатності рецептора сполучатися з G_s -білком, що призводить до зниження активності аденілатциклази вдвічі. Поліморфізм Arg-16-Glu призводить до вираженішого механізму десенситизації за допомогою down-регуляції. І навпаки, заміна Gln-27-Glu спричиняє зменшення десенситизації за допомогою зазначеного механізму [12, 17].

Висловлено припущення, що виявлений поліморфізм генотипу β_2 -адренорецепторів у практично здорових осіб не лише визначає гетерогенність відповіді на катехоламіни, а і може бути основою для формування в майбутньому особливостей перебігу захворювань у цій групі [12, 15, 16].

Що стосується механізмів порушення адренореактивності на рівні рецепції, то, крім молекулярних механізмів, пов'язаних з поліморфізмом β_2 -адренорецепторів, виділяють ще механізми десенситизації: фосфорилування β_2 -адренорецепторів, секвестрацію їх і down-регуляцію [18, 20].

β_2 -Адренорецептори — субстрат принаймні для трьох класів протеїнкіназ: цАМФ-залежної протеїнкінази (протеїнкіназа А), протеїнкінази-С і особливої протеїнкінази β_2 -адренорецепторів. У всіх випадках фосфорилування β_2 -адренорецептора призводить до його десенситизації, проте різні протеїнкінази фосфорилують β_2 -адренорецептор у різних ділянках: протеїнкіназа С — за залишком Ser-346 у проксимальній частині його цитоплазматичного С-кінцевого «хвоста», а протеїнкіназа β_2 -адренорецептора — за багатьма залишками Ser і Thr у дистальній частині цитоплазматичного С-кінцевого «хвоста» рецептора. Важливо, що протеїнкіназа С фосфорилує β_2 -адренорецептор незалежно від того, окупований він чи ні. Саме з ефектом протеїн-

кінази С пов'язана так звана гетерологічна десенситизація β_2 -адренорецептора при впливі різних медіаторів запалення, яка має місце в умовах гіпоксії [21, 24].

Протеїнкіназа β_2 -адренорецептора фосфорилує його лише в комплексі з агоністом і потребує наявності цитозольного білка (β -арестин) з молекулярною масою 48 кДа, який, будучи гомологічним до α -субодиниці G_s -білка взаємодіє з β_2 -адренорецептором, таким чином запобігаючи сполученню рецептора з G_s -білком [28].

Протеїнкіназа А також бере участь в десенситизації β_2 -адренорецепторів, фосфорилуючи третій цитоплазматичний фрагмент і проксимальну частину цитоплазматичного «хвоста». Фосфорилування цих ділянок рецептора, які взаємодіють з G_s -білком, призводить до порушення сполучення β_2 -адренорецептора з G_s -білком [10, 18].

Важливе значення у функціонуванні β_2 -адренорецептора відіграє не лише фосфорилування, а й глікозилювання і пальмітилювання. β_2 -Адренорецептор, глікозилюваний за залишками Asn, локалізований у N-кінцевому фрагменті рецептора. Деглікозилювання β_2 -адренорецептора, як відомо, не впливає на його функціонування, проте припускають, що глікозилювання необхідне для правильної орієнтації молекули рецептора в мембрані або для захисту його від позаклітинних протеаз. Що стосується пальмітилювання β_2 -адренорецепторів (залишок Cys-341 молекули рецептора, модифікований залишком пальмітату), то його біологічну роль не з'ясовано, хоча значення залишку Cys-341 у функціонуванні β_2 -адренорецептора дуже важливе, тому що його заміна на Gly призводить до втрати рецептором здатності стимулювати G-білок [19, 24].

Останніми роками з'явилися цікаві дані про те, що за тривалої дії агоністів відбувається десенситизація не лише при прямій дії на рецептори, а й на рівні безпосередньо G-білків. Відомо, що тривала активація β_2 -адренорецепторів індукує зниження рівня G_s -білків і підвищення концентрації G_i - (інгібувальних) білків, що призводить до інгібування аденілатциклази [25, 30].

Ще один механізм десенситизації — секвестрація або інтерналізація рецепторів усередину клітини після окупації їх агоністом. Цей механізм необхідний для дефосфорилування за допомогою фосфатаз і подальшого повторного рециркулювання рецепторів на поверхню клітини. Секвестрація не залежить від фосфорилування і цАМФ, але потребує обов'язкової окупації рецептора агоністом і відбувається в перші хвилини взаємодії агоніста та рецептора [26, 28].

Down-регуляція як механізм десенситизації виникає після тривалого впливу агоністом (протягом годин). Першим етапом цього процесу є секвестрація рецепторів, далі відбувається їх протеолітична деградація в цитоплазмі. Down-регуляція може бути зумовлена дестабілізацією матриксної РНК

для β_2 -адренорецептора з наступним зниженням синтезу його *de novo*. Цей механізм вмикається за допомогою транскрипційного фактора (CREB (cAMP response element binding)), який зв'язується в клітинному ядрі з так званим цАМФ-реагуювальним елементом CRE (cAMP response element), локалізованим у промоторній зоні гена β_2 -адренорецептора. Цей процес зв'язування стимулює синтез відповідної мРНК. Порушення з'єднання внаслідок процесу фосфорилування β_2 -адренорецептора протеїнкіназою А, а також протеїнкіназою β_2 -адренорецептора призводить до зменшення рівня цАМФ і, відповідно, до зменшення стимуляції CREB, що своєю чергою спричиняє зниження транскрипції мРНК β_2 -адренорецептора [20, 23, 33].

Ген β_2 -адренорецептора має три так званих глюкокортикоїд-реагуювальних елементи (glucocorticoid response elements (GRE)), стимуляція яких глюкокортикоїдами призводить до збільшення транскрипції мРНК β_2 -адренорецептора та його експресії на клітинах [4, 8].

Серед механізмів десенситизації є пов'язаний із підвищеною експресією в клітині мРНК-транскриптів фосфодіестерази (ФДЕ) 3В і 4D у результаті тривалого впливу β -агоністів. Активність ФДЕ визначає рівень цАМФ у клітині, а вазодилатувальний ефект теofilінів пов'язаний з інгібуванням активності цього ферменту. Також відомо, що активність ізоензиму ФДЕ 3 важлива для контролю релаксації гладенької мускулатури судинної системи, а ізоензиму ФДЕ 4 — для контролю над клітинами запалення (опасисті клітини, еозинофіли, макрофаги), а також над Т-лімфоцитами і структурними клітинами, такими як сенсорні та ендотеліальні клітини. У зв'язку з цим, розробка найбільш селективних інгібіторів ФДЕ 4 (її генетичних підтипів, наприклад 4D), позбавлених виражених побічних ефектів, як нових протизапальних ліків — один із стратегічних напрямів сучасної терапії імунного компонента ІМ [28].

Розрізняють два патерни десенситизації: гомологічний і гетерологічний. Перший варіант виникає внаслідок впливу агоніста на власний рецептор. Відносно β_2 -адренорецепторів розглянуто механізми цього процесу, який є, по суті, авторегуляційним зі зворотним зв'язком. Гомологічна десенситизація складається з двох фаз. Швидка фаза характеризується зворотними процесами: фосфорилуванням рецептора протеїнкіназою А і протеїнкіназою β_2 -адренорецепторів, а також інтерналізацією β_2 -адренорецепторів. Повільна фаза зумовлена зменшенням щільності рецепторів на мембрані внаслідок підвищеної протеолітичної деградації рецепторів або зниження синтезу *de novo* [26, 28].

Гетерологічна десенситизація виникає внаслідок активації однієї рецепторної системи, що призводить до зміни іншої. Цей перехресний зв'язок між рецепторними системами називають також трансрегуляцією рецепторів. Вона існує для хімічно

різних гетерологічних лігандів. Ключовою подією розвитку гетерологічної десенситизації β_2 -адренорецептора при ІМ є фосфорилування рецептора, індуковане протеїнкіназою С, яка активує через фосфоінозитидний механізм різні медіатори запалення, а також прозапальні цитокині [18, 21].

Припускають, що ці самі механізми гомо- і гетерологічної десенситизації лежать в основі десенситизації β_2 -адренорецепторів при всіх ЦВЗ, а також рецепторів для медіаторів запалення (гістаміну, аденозину, фактора, який активує тромбоцити, тощо), котрі викидаються у великій кількості при ІМ. Механізми десенситизації рецепторів сприяють обмеженню надмірного впливу медіаторів запалення [15, 24].

Ймовірно, для реалізації запального процесу при ІМ, його зворотності або підтримання має значення ефективність негативного контролю як у межах рецепторних систем, включаючи феномен десенситизації, так і з боку протизапальних рецепторних систем (адренергічної, глюкокортикоїдної) [15, 27].

Однак проблема дефектності негативного контролю при ІМ має, ймовірно, універсальний характер, виявляючись на різних рівнях регуляції (рецепторному, післярецепторному, клітинному тощо).

Останніми роками важливе місце в трансмембранній передачі різних регуляторних сигналів відводять цитоскелету клітини, який є відповідальним, зокрема, за латеральну мобільність рецепторних молекул та їх з'єднання з аденілатциклазою [12, 33]. У низці робіт при дослідженні розподілу сумарних цитоскелетних білків еритроцитів виявлено його зменшення не лише при ЦВП, а й інших захворюваннях (bronхіальна астма, гепатит), що можна розглядати як одне з важливих післярецепторних порушень [24, 28, 29].

Установлено, що у хворих з ІМ під впливом адреналіну відбувається зменшення вмісту цитоскелетних білків, а під впливом β -адреноблокатора (обзидану) — його збільшення.

Це свідчить не лише про особливості розподілу цитоскелетних білків в еритроцитах хворих з ІМ, а і про тісний зв'язок між адренореактивними системами еритроцита і його цитоскелетом [10, 11].

Таким чином, для ІМ характерна множинність дефектів по ходу СПС, що визначає характерні для гіпоксичного ураження дефектні механізми регуляції, котрі спричиняють інверсовані реакції як на агоністи, так і на антагоністи.

Напрямок ефекту регуляторного сигналу залежить від основних клініко-патогенетичних варіантів захворювання. Особливу групу становлять хворі з «перекручуванням» кінцевого ефекторного механізму (так звані парадоксальні реакції), причому ця зміна реагування напряму залежить від тяжкості перебігу і періоду захворювання [3, 16, 25].

Застосування адреноміметиків, а також ендогенна гіперкатехоламінемія, яка має місце в го-

стрий період ІМ, можуть спричинити десенситизацію β -адренорецепторів, яку слід враховувати при аналізі порушень адренореактивності. Ймовірно, саме з усуненням цього механізму пов'язане деяке підвищення кількості β -адренорецепторів після закінчення гострого періоду захворювання [7, 11].

Деякі препарати, які широко використовують при лікуванні багатьох захворювань, мають здатність усувати десенситизацію β -адренорецепторів. До них належать Інтал (кетотифен, задитен). Кетотифен може запобігати десенситизації і відновлювати чутливість до ізопротеренолу у практично здорових осіб, підвищуючи кількість β -адренорецепторів та їх афінитет. Збільшення щільності рецепторів пов'язане з використанням глюкокортикоїдів, що встановлено в експериментальних роботах і клінічних дослідженнях [27].

Структурна гомологія, здавалося б, далеких за своїм призначенням рецепторів пояснюється механізмами, які лежать в основі трансмембранної передачі інформаційних сигналів різної природи. Зміни рецепторного компонента, котрий виконує функцію розпізнавання, селекції та передачі сигналу на післярецепторні компоненти системи, ймовірно, визначають збочену кінцеву відповідь клітини-мішені [1, 22].

Важливим елементом сполучної системи є ліпідний матрикс мембран. За патологічних умов можуть істотно підвищуватися рідинні властивості ліпідів. Відома модульовальна роль рідинного оточення мембран у забезпеченні латеральної рухливості рецепторних молекул у площині мембран, від якої залежить зближення рецепторних субодиниць β -адренорецепторів. Також важливим є те, що рівень в'язкості ліпідного матриксу може визначати, з яким типом G-білка (G_s або G_q) з'єднуватиметься рецептор [3, 9, 14].

Таким чином, зміни МРК при ІМ не лише є центральною патогенетичною ланкою, яка визначає адекватність функціональної активності клітини щодо зовнішніх інформаційних сигналів, а і мають універсальний характер, що дає підставу для припущення про гостру церебральну гіпоксію як мембрано-рецепторну патологію.

Розробка молекулярно-генетичних методів аналізу функціонального стану рецепторів сприятиме відкриттю нових їх видів та уявлень про субмолекулярну структуру рецепторних доменів і навіть створення химерних рецепторів, більш ефективних, ніж нативні.

Сучасні уявлення про сигнальні трансмембранні та внутрішньоклітинні системи дають змогу розробляти нові стратегії фармакологічної корекції гіпоксичних станів на основі виявлених молекулярних порушень. У цьому сенсі концепція ІМ як мембрано-рецепторної патології, котра характеризується первинністю, універсальністю мембрано-рецепторних змін може бути базисом для майбутніх досліджень в ангіоневрології.

Література

1. Авдонин П. В., Ткачук В. А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. — М.: Наука, 1994. — 288 с.
2. Вислобоков А. И., Копылов А. Г., Бовтюшко В. Г. Кальциевые каналы клеточных мембран // Успехи физиол. наук. — 2008. — Т. 26, № 1. — С. 93—110.
3. Крутецкая З. И., Лонский А. В. Биофизика мембран: Учеб. пособие. — СПб: Изд-во СПбГУ, 1994. — 288 с.
4. Кульберг А. Я. Рецепторы клеточной мембраны. — М.: Высш. шк., 1987. — 103 с.
5. Левицкий Д. О. Кальций и биологические мембраны. — М.: Высш. шк., 1990. — 124 с.
6. Минеев В. Н., Лалаева Т. М. Поверхностная архитектура и цитоскелет эритроцитов и их модуляция адренергическими агентами // Терапевт. архив. — 2004. — № 3. — С. 12—17.
7. Ткачук В. А. Гормональная регуляция транспорта Ca^{2+} в клетках крови и сосудов // Рос. физиол. журн. — 2006. — Т. 84, № 10. — С. 1006—1018.
8. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Рецепторы физиологически активных веществ. — М.: Медицина, 1987. — 400 с.
9. Хомутовский О. А., Луцик М. О., Передрай О. Ф. Электронная гистохимия рецепторов клеточных мембран. — К.: Наук. думка, 1986. — 168 с.
10. Этингоф Р. Н. Молекулярные аспекты изучения рецепторов: некоторые новые тенденции // Успехи совр. биол. — 2009. — Т. 3, вып. 3. — С. 384—399.
11. Barnes P. J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoceptors // Eur. Respir. Rev. — 2010. — Vol. 8 (55). — P. 210—215.
12. Collins S., Caron M. G., Lefkowitz R. J. From ligand binding to gene expression: new insights into the regulation of protein coupled receptors // Trends Pharmacol. Sci. — 2013. — Vol. 17. — P. 37—39.
13. Cook S. J., Small R. C., Berry J. L. et al. β -Adrenoceptor subtypes and plasmalemmal K^+ -channels in trachealis muscle // Br. J. Pharmacol. — 2013. — Vol. 109. — P. 1140—1148.
14. Daaka Y., Luttrell L. V., Lefkowitz R. J. Switching of the coupling of the β_2 -adrenergic receptor to different G proteins by protein kinase A // Nature. — 2013. — Vol. 390. — P. 88—91.
15. Dixon R. A., Kobilka B. R., Strader D. J. et al. Cloning of the gene cDNA for mammalian beta-adrenergic receptor and homology with rhodopsin // Nature. — 1986. — Vol. 321, N 6065. — P. 75—79.
16. Green S. A., Cole G., Jacinto M. et al. A polymorphism of the human β_2 -adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor // J. Biol. Chem. — 2014. — Vol. 268. — P. 23116—23121.
17. Hadcock J. R., Wang H. H., Malbon C. C. Agonist-induced destabilization of β -adrenergic receptor mRNA // J. Biol. Chem. — 2011. — Vol. 264. — P. 19928—19933.
18. Hausdorff W. P., Caron M. G., Lefkowitz R. J. Turning off the signal: desensitization of β -adrenergic receptor function // FASEB J. — 2014. — Vol. 4. — P. 2881—2889.
19. Johnson M. The β -adrenoceptor // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2014. — Vol. 158. — P. 146—153.
20. Kume H., Takagi K. Inhibition of β -adrenergic desensitization by K^+ /Ca channels in human // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 159. — P. 452—460.
21. Lefkowitz R. J., Caron M. G. Adrenergic receptors. Models for the study of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins // J. Biol. Chem. — 2010. — Vol. 263 (11). — P. 4993—4996.
22. Liggett S. B., Levi R., Metzger H. G-protein coupled receptors, nitric oxide and the IgE receptor in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 152. — P. 394—402.
23. Middleton E. Airway smooth muscle, asthma and calcium ions // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 75, N 5. — P. 643—650.
24. O'Dowd B. F., Hnatowitch M., Caron M. G. et al. Palmitoylation of the human β_2 -adrenergic receptor // J. Biol. Chem. — 2009. — Vol. 264 (13). — P. 7564—7569.
25. Pelaia G., Marsico S. A. Regulation of β_2 -adrenergic receptors and the implication for bronchial asthma: an update // Monaldi Arch. Chest Dis. — 2011. — Vol. 49. — P. 125—130.
26. Reishaus E., Innis M., MacIntyre N. et al. Mutations in the gene encoding for the β_2 -adrenergic receptors in normal and asthmatic subjects // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 2014. — Vol. 8. — P. 334—339.
27. Sawatz D. J., Bassell D. B., Homey C. J. High affinity binding of reovirus type 3 to cells that lack beta-adrenergic receptor activity // Life Sci. — 2004. — Vol. 40, N 4. — P. 399—406.
28. Seybold J., Newton R., Wright L. et al. Induction of phosphodiesterases 3B, 4A4, 4D1, 4D2 and 4D3 in Jurkat T-cells and in human peripheral blood T-lymphocytes by 88 bromo-cAMP and Gs-coupled receptors agonists. Potential role in β_2 -adrenoreceptor desensitization // J. Biol. Chem. — 2012. — Vol. 272. — P. 20575—20588.
29. Sibley D. R., Lefkowitz R. J. Molecular mechanisms of receptor desensitization using the beta-adrenergic receptor coupled adenylate cyclase system as a model // Nature. — 2009. — Vol. 317. — P. 124—129.
30. Strader D. J., Candelore M. R., Hill W. S. A single amino acid substitution in the beta-adrenergic receptor promotes partial agonist activity from antagonists // J. Biol. Chem. — 2012. — Vol. 264 (28). — P. 16470—16477.
31. Szentivanyi A. The radioligand binding approach in the study of lymphocytic adrenoceptors and the constitutional basis of atopy // J. Allergy Clin. Immunol. — 2013. — Vol. 65 (1). — P. 5—11.
32. Venter J. C., Fraser C. M. Structure and molecular biology of transmitter receptors // Am. Rev. Respir. Dis. — 2008. — Vol. 141. — P. 99—105.
33. Zor U. Role of cytoskeletal organization in the regulation of adenylate cyclase/cyclic adenosine monophosphate by hormones // Endocrine Rev. — 2011. — Vol. 4, N 1. — P. 1—21.

В. С. ЛЫЧКО¹, В. А. МАЛАХОВ², Е. А. АРХИПОВА³

¹Медицинский институт Сумского государственного университета

²Харьковская медицинская академия последипломного образования

³Институт радиофизики и электроники им. А. Я. Усикова НАН Украины, Харьков

Современные представления о функциональном состоянии адренергической системы в условиях гипоксии

Приведены обобщенные сведения о главных аспектах функционирования адренергической системы в условиях гипоксии как части сигнальной системы. Подробно описаны основные механизмы нарушения адренореактивности на уровне рецепции — от связанных с полиморфизмом β_2 -адренорецепторов до механизмов десенситизации (фосфорилирования, секвестрации, down-регуляции). Современные представления о сигнальных трансмембранных и внутриклеточных системах позволяют разрабатывать новые стратегии фармакологической коррекции гипоксических состояний на основе выявленных молекулярных нарушений.

Ключевые слова: гипоксия, гомеостаз, адренорецептор, мембрана, фосфорилирование, аденилатциклаза, клетка-мишень.

Література

1. Авдонин П. В., Ткачук В. А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. — М.: Наука, 1994. — 288 с.
2. Вислобоков А. И., Копылов А. Г., Бовтюшко В. Г. Кальциевые каналы клеточных мембран // Успехи физиол. наук. — 2008. — Т. 26, № 1. — С. 93—110.
3. Крутецкая З. И., Лонский А. В. Биофизика мембран: Учеб. пособие. — СПб: Изд-во СПбГУ, 1994. — 288 с.
4. Кульберг А. Я. Рецепторы клеточной мембраны. — М.: Высш. шк., 1987. — 103 с.
5. Левицкий Д. О. Кальций и биологические мембраны. — М.: Высш. шк., 1990. — 124 с.
6. Минеев В. Н., Лалаева Т. М. Поверхностная архитектура и цитоскелет эритроцитов и их модуляция адренергическими агентами // Терапевт. архив. — 2004. — № 3. — С. 12—17.
7. Ткачук В. А. Гормональная регуляция транспорта Ca^{2+} в клетках крови и сосудов // Рос. физиол. журн. — 2006. — Т. 84, № 10. — С. 1006—1018.
8. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Рецепторы физиологически активных веществ. — М.: Медицина, 1987. — 400 с.
9. Хомутовский О. А., Луцки М. О., Передрай О. Ф. Электронная гистохимия рецепторов клеточных мембран. — К.: Наук. думка, 1986. — 168 с.
10. Этингоф Р. Н. Молекулярные аспекты изучения рецепторов: некоторые новые тенденции // Успехи совр. биол. — 2009. — Т. 3, вып. 3. — С. 384—399.
11. Barnes P. J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoceptors // Eur. Respir. Rev. — 2010. — Vol. 8 (55). — P. 210—215.
12. Collins S., Caron M. G., Lefkowitz R. J. From ligand binding to gene expression: new insights into the regulation of protein coupled receptors // Trends Pharmacol. Sci. — 2013. — Vol. 17. — P. 37—39.
13. Cook S. J., Small R. C., Berry J. L. et al. β -Adrenoceptor subtypes and plasmalemmal K^+ -channels in trachealis muscle // Br. J. Pharmacol. — 2013. — Vol. 109. — P. 1140—1148.
14. Daaka Y., Luttrell L. V., Lefkowitz R. J. Switching of the coupling of the β_2 -adrenergic receptor to different G proteins by protein kinase A // Nature. — 2013. — Vol. 390. — P. 88—91.
15. Dixon R. A., Kobilka B. R., Strader D. J. et al. Cloning of the gene cDNA for mammalian beta-adrenergic receptor and homology with rhodopsin // Nature. — 1986. — Vol. 321, N 6065. — P. 75—79.
16. Green S. A., Cole G., Jacinto M. et al. A polymorphism of the human β_2 -adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor // J. Biol. Chem. — 2014. — Vol. 268. — P. 23116—23121.
17. Hadcock J. R., Wang H. H., Malbon C. C. Agonist-induced destabilization of β -adrenergic receptor mRNA // J. Biol. Chem. — 2011. — Vol. 264. — P. 19928—19933.
18. Hausdorff W. P., Caron M. G., Lefkowitz R. J. Turning off the signal: desensitization of β -adrenergic receptor function // FASEB J. — 2014. — Vol. 4. — P. 2881—2889.
19. Johnson M. The β -adrenoceptor // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2014. — Vol. 158. — P. 146—153.
20. Kume H., Takagi K. Inhibition of β -adrenergic desensitization by K^+ / Ca channels in human // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 159. — P. 452—460.
21. Lefkowitz R. J., Caron M. G. Adrenergic receptors. Models for the study of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins // J. Biol. Chem. — 2010. — Vol. 263 (11). — P. 4993—4996.
22. Liggett S. B., Levi R., Metzger H. G-protein coupled receptors, nitric oxide and the IgE receptor in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 152. — P. 394—402.
23. Middleton E. Airway smooth muscle, asthma and calcium ions // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 75, N 5. — P. 643—650.
24. O'Dowd B. F., Hnatowitch M., Caron M. G. et al. Palmitoylation of the human β_2 -adrenergic receptor // J. Biol. Chem. — 2009. — Vol. 264 (13). — P. 7564—7569.
25. Pelaia G., Marsico S. A. Regulation of β_2 -adrenergic receptors and the implication for bronchial asthma: an update // Monaldi Arch. Chest Dis. — 2011. — Vol. 49. — P. 125—130.
26. Reishaus E., Innis M., MacIntyre N. et al. Mutations in the gene encoding for the β_2 -adrenergic receptors in normal and asthmatic subjects // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 2014. — Vol. 8. — P. 334—339.
27. Sawatz D. J., BassellDubey R., Homey C. J. High affinity binding of reovirus type 3 to cells that lack beta-adrenergic receptor activity // Life Sci. — 2004. — Vol. 40, N 4. — P. 399—406.
28. Seybold J., Newton R., Wright L. et al. Induction of phosphodiesterases 3B, 4A4, 4D1, 4D2 and 4D3 in Jurkat T-cells and in human peripheral blood T-lymphocytes by 88 bromo-cAMP and Gs-coupled receptors agonists. Potential role in β_2 -adrenoreceptor desensitization // J. Biol. Chem. — 2012. — Vol. 272. — P. 20575—20588.
29. Sibley D. R., Lefkowitz R. J. Molecular mechanisms of receptor desensitization using the beta-adrenergic receptor coupled adenylate cyclase system as a model // Nature. — 2009. — Vol. 317. — P. 124—129.
30. Strader D. J., Candelore M. R., Hill W. S. A single amino acid substitution in the beta-adrenergic receptor promotes partial agonist activity from antagonists // J. Biol. Chem. — 2012. — Vol. 264 (28). — P. 16470—16477.
31. Szentivanyi A. The radioligand binding approach in the study of lymphocytic adrenoceptors and the constitutional basis of atopy // J. Allergy Clin. Immunol. — 2013. — Vol. 65 (1). — P. 5—11.
32. Venter J. C., Fraser C. M. Structure and molecular biology of transmitter receptors // Am. Rev. Respir. Dis. — 2008. — Vol. 141. — P. 99—105.
33. Zor U. Role of cytoskeletal organization in the regulation of adenylate cyclase/cyclic adenosine monophosphate by hormones // Endocrine Rev. — 2011. — Vol. 4, N 1. — P. 1—21.

В. С. ЛЫЧКО¹, В. А. МАЛАХОВ², Е. А. АРХИПОВА³

¹Медицинский институт Сумского государственного университета

²Харьковская медицинская академия последипломного образования

³Институт радиофизики и электроники им. А. Я. Усикова НАН Украины, Харьков

Современные представления о функциональном состоянии адренергической системы в условиях гипоксии

Приведены обобщенные сведения о главных аспектах функционирования адренергической системы в условиях гипоксии как части сигнальной системы. Подробно описаны основные механизмы нарушения адренореактивности на уровне рецепции — от связанных с полиморфизмом β_2 -адренорецепторов до механизмов десенситизации (фосфорилирования, секвестрации, down-регуляции). Современные представления о сигнальных трансмембранных и внутриклеточных системах позволяют разрабатывать новые стратегии фармакологической коррекции гипоксических состояний на основе выявленных молекулярных нарушений.

Ключевые слова: гипоксия, гомеостаз, адренорецептор, мембрана, фосфорилирование, аденилатциклаза, клетка-мишень.

V. S. LYCHKO ¹, V. O. MALAKHOV ², K. A. ARKHIPOVA ³

¹ Medical Institute of Sumy State University

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

³ O. Ya. Usikov Institute for Radiophysics and Electronics of the NAS of Ukraine

Modern concepts of adrenergic system functioning in hypoxia

The integrated aspects of the adrenergic system functioning in hypoxic conditions are presented and summarized in the paper. The basic mechanisms of adrenergic reactivity disorders at the reception are described: from the polymorphism associated with β_2 -adrenergic receptors to the mechanisms of desensitization (phosphorylation, sequestration, down-regulation). Modern concepts of the transmembrane and intracellular signaling systems allow to develop new therapeutic strategies of pharmacological correction for patients with hypoxia due to molecular disorders..

Key words: hypoxia, homeostasis, adrenergic receptor, membrane, phosphorylation, adenylate cyclase, the target cell.