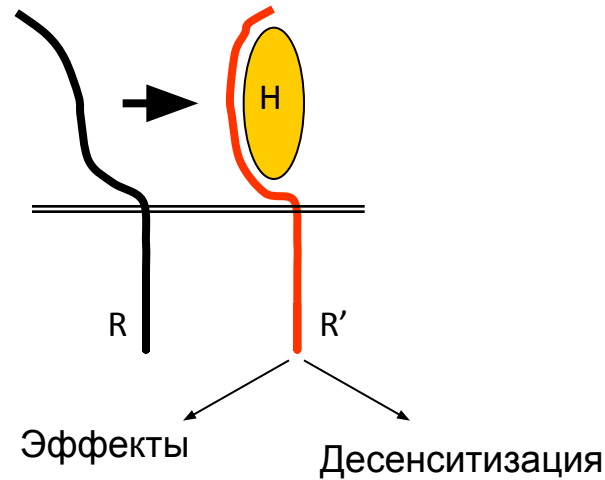


МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Общие свойства мембранных рецепторов

1. Гликозилированные белки
2. Трехдоменная структура
3. Мультирецепторный принцип действия
4. Интернализация после связывания с лигандом
5. Инициация метаболических и транскрипционных эффектов (**доминирующие** и дополнительные пути проведения сигнала)
6. Cross-talking



Индукцируемые лигандом
конформационные изменения рецептора
обеспечивают параллельно проведение
сигнала и десенситизацию рецептора

Связывание лиганда

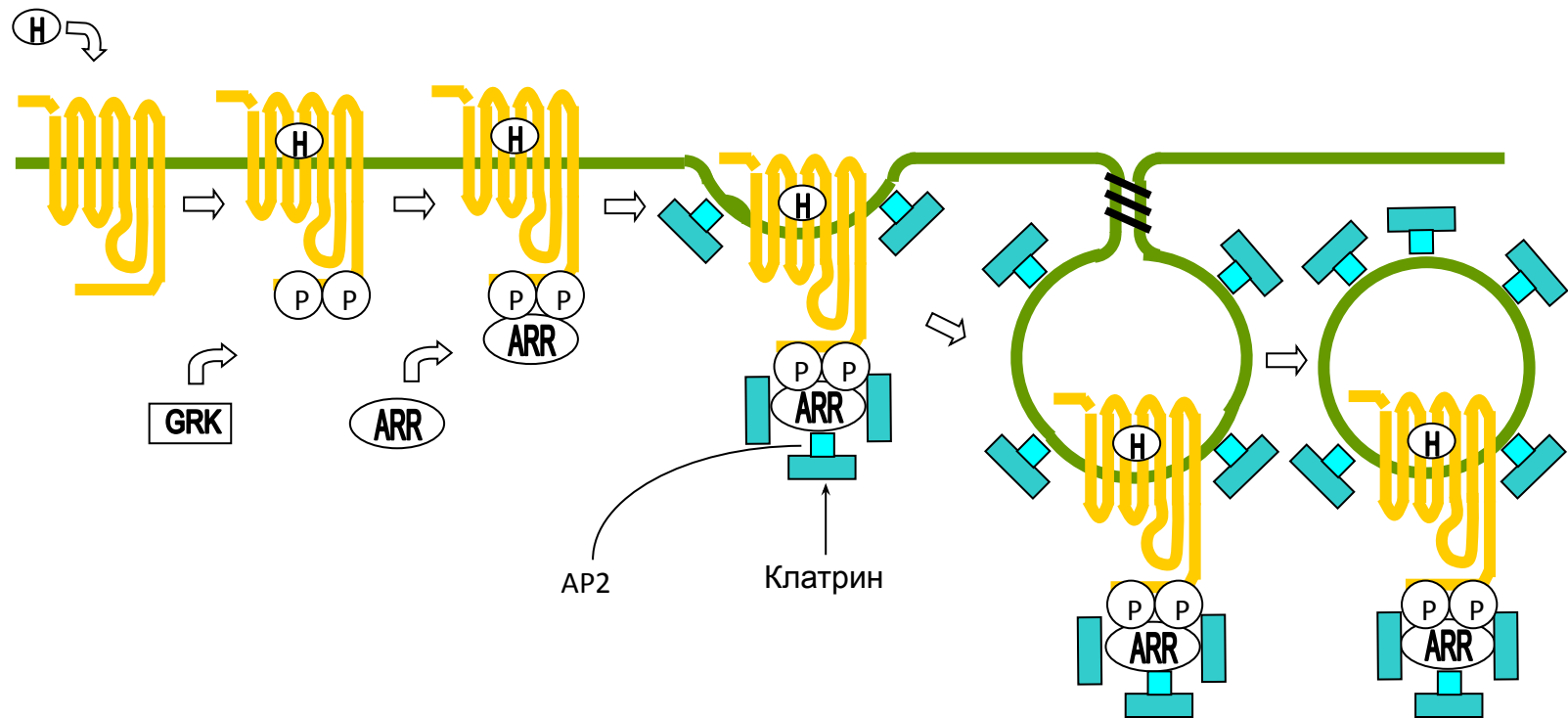
Фосфорилирование рецептора

Взаимодействие с β -аррестином

Взаимодействие с покрытыми клатрином окаймленными ямками

Зависимое от динамина слияние

Эндоцитоз



Интернализация рецепторов, сопряженных с G-белками.

H – лиганд-агонист; ARR – β -аррестин; GRK - киназа рецепторов, сопряженных с G-белками;

AP2 – комплекс адаптинов; P – фосфатные группы

Суперсемейства мембранных рецепторов, не обладающих ферментативной активностью

Сигнальный каскад	Рецепторы, сопряженные с G-белками		Рецепторы, сопряженные с адапторными белками (рецепторы с доменом смерти, рецепторы адипонектина и др.)		Рецепторы, сопряженные с тирозинкиназами
	Рецепторы, сопряженные с G-белками		Рецепторы с доменом смерти, сопряженные с адапторными белками (на примере рецептора TNF α)	Рецепторы адипонектина	Рецепторы, сопряженные с тирозинкиназами класса Janus (рецепторы цитокинов)
Адапторы/ Акцепторы сигнала	G-белки		TRADD	APPL1	Тирозинкиназы класса Janus
Пути передачи сигнала	Аденилат-циклаза	Фосфолипаза, PI3K	Протеинкиназы, каспазы	Протеинкиназы	Протеинкиназы
Низкомолекулярные внутриклеточные посредники	цАМФ	Ca ²⁺ , DAG, ИФ ₃ , PIP3	нет	нет	нет
Другие белковые посредники и активируемые протеинкиназы	ПК-А, Каскад MAP-киназ (только в некоторых органах)	ПК-С, CaMK	FADD (каспазный каскад), TRAF (Каскад MAP-киназ), RIP (активация NFkB, каспазный каскад),	Каскад MAP-киназ (MEK, ERK1/2, p38)	Белки семейства STAT, Каскад MAP-киназ, Дополнительные киназы (PI3K, ACT, Rac)

Суперсемейства мембранных рецепторов, обладающих ферментативной активностью

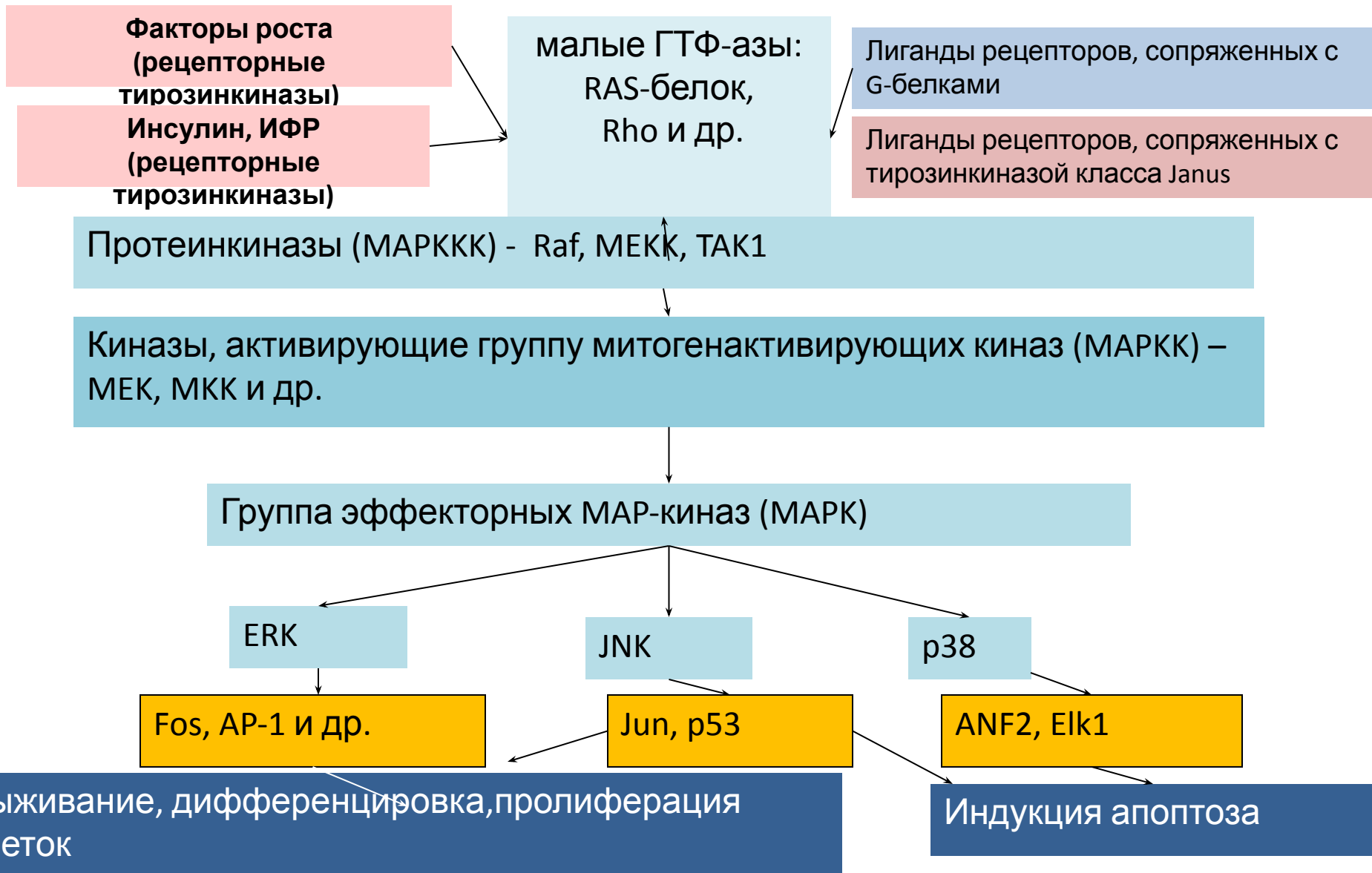
	Рецепторные тирозинкиназы		Рецепторные серинтреонинкиназы	Рецепторные гуанилатциклазы
Адапторы/ Акцепторы сигнала	нет	нет	нет	нет
Пути передачи сигнала	Адапторы/RAS-белок	Фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), Фосфолипаза	Транскрипционные факторы Smad Протеинкиназы TAK-1 (гомолог MAPKKK)	-
Низкомолекулярные внутриклеточные посредники	нет	ФИФ3 (PIP3), Ca ²⁺ , ДАГ (DAG), ИФ ₃ (IP3)	нет	цГМФ
Активируемые протеинкиназы и другие белковые посредники	Каскад MAP-киназ, (протеинкиназы ERK и др.)	ПК-С PI3K	•Транскрипционные факторы Smad •Протеинкиназы TAK-1 (гомолог MAPKKK)	цГМФ-зависимые протеинкиназы

Пути передачи сигнала

- Активируемые преимущественно одним надсемейством рецепторов (например, аденилатциклазный путь и изменение уровня цАМФ)
- Активируемые через различные надсемейства рецепторов (MAP-киназный каскад, обмен фосфатидилинозитидов и фосфоинозитидов)

Пути передачи сигнала,
активируемые через различные
надсемейства рецепторов

Каскад митогенактивирующих (МАР) киназ (МАР-киназный путь)



Обмен фосфатидилинозитидов

Фосфатидилинозитолкиназы (PIKs)

Фосфатидилинозитиды (PIs)

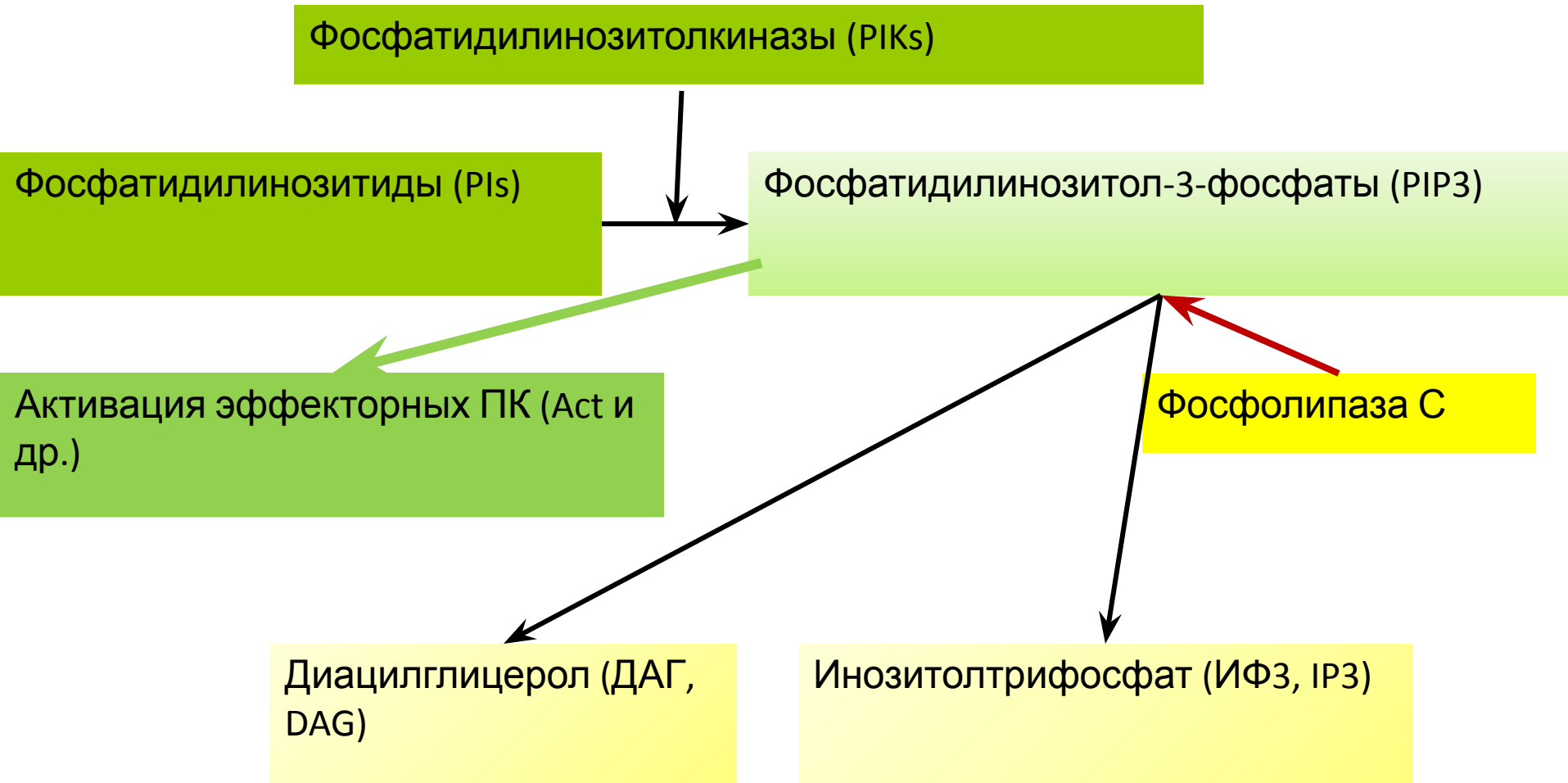
Фосфатидилинозитол-3-фосфаты (PIP3)

Активация эффекторных ПК (Akt и др.)

Фосфолипаза C

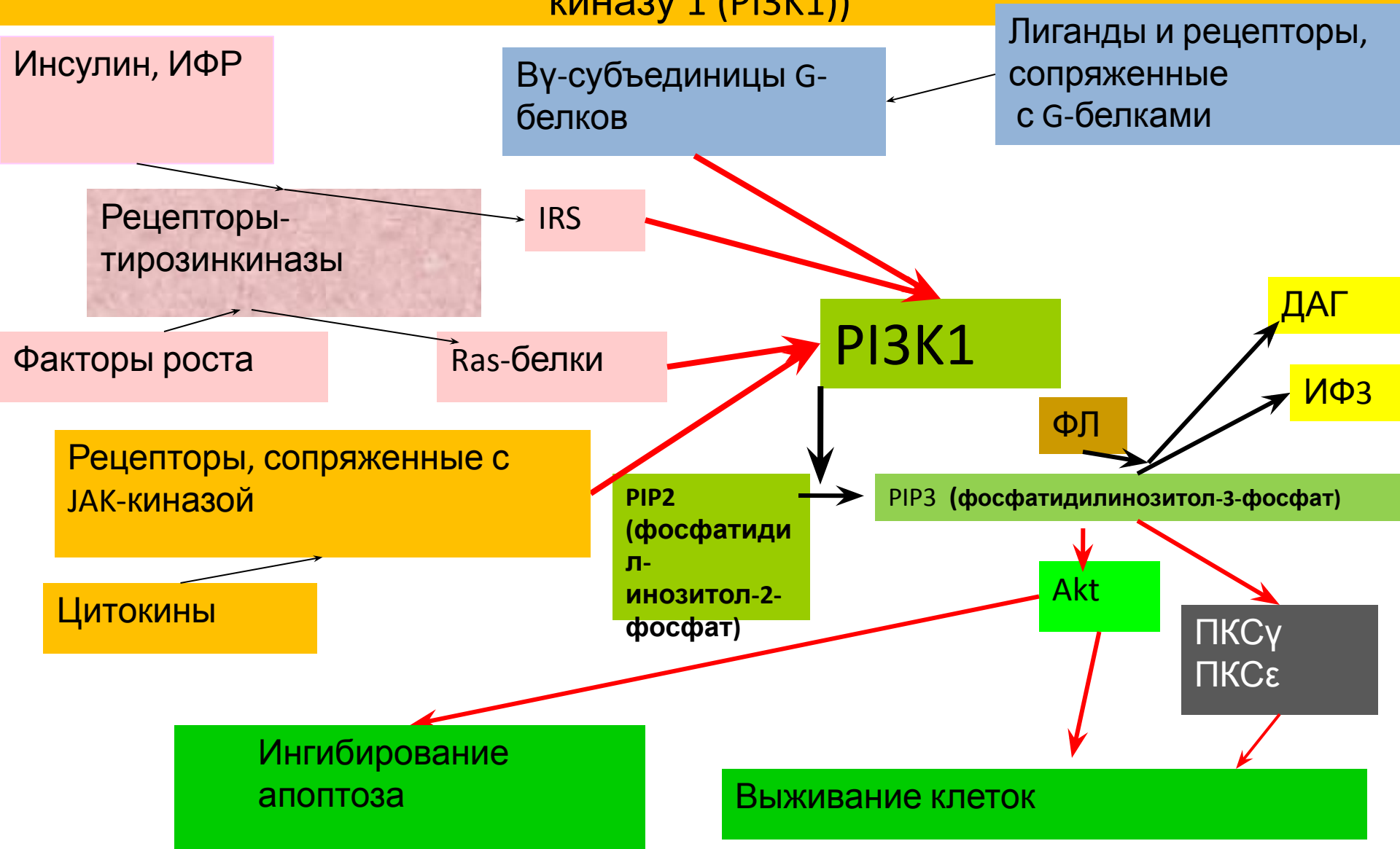
Диацилглицерол (ДАГ, DAG)

Инозитолтрифосфат (ИФ3, IP3)

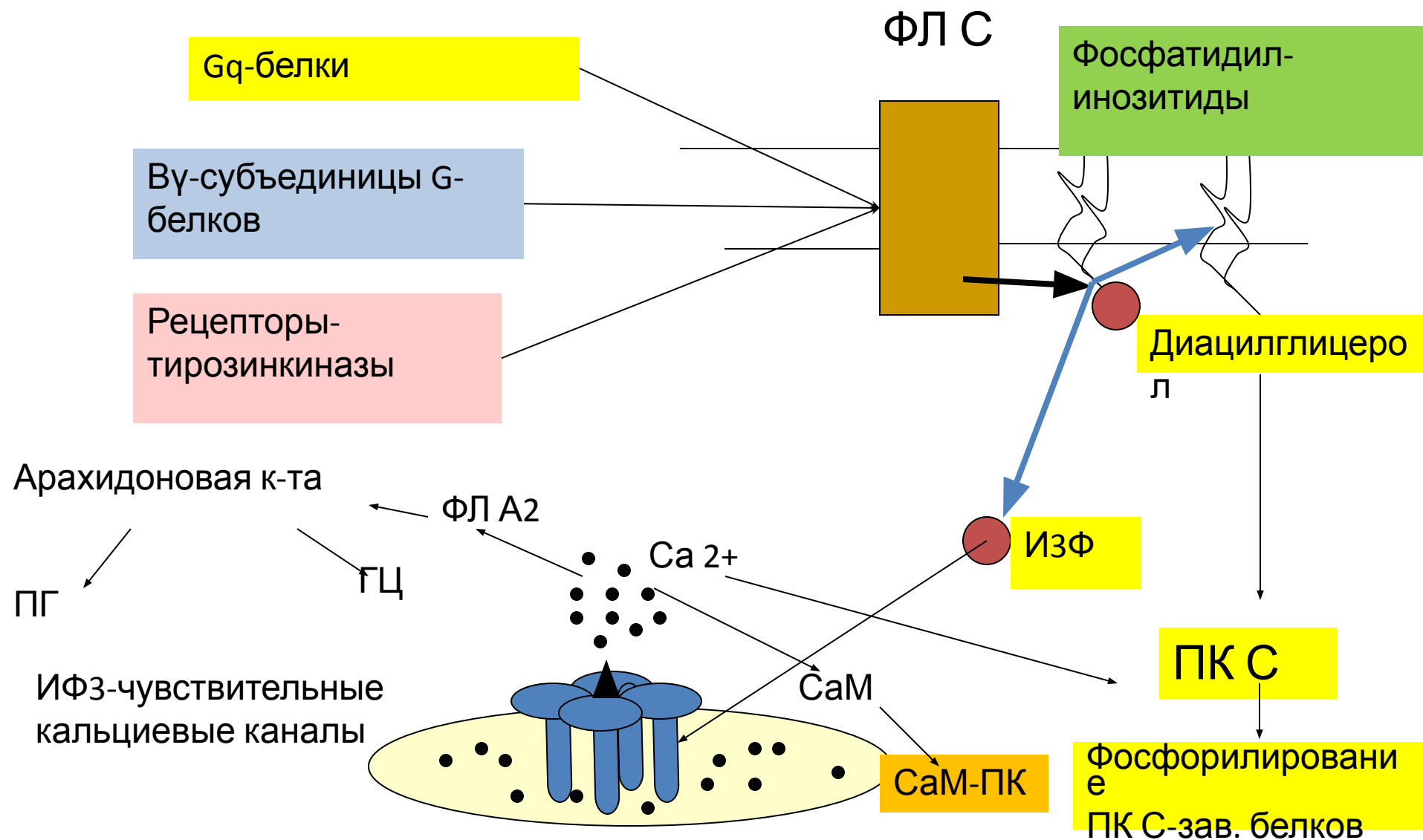


Фосфатидилинозитольный путь

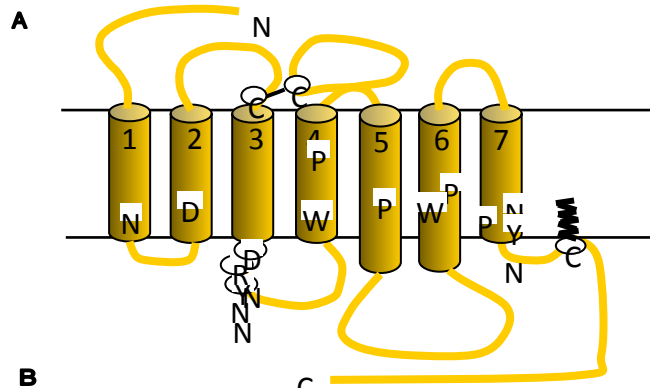
(Активация сигнальных каскадов через фосфатидилинозитол-3-киназу 1 (PI3K1))



Фосфоинозитольный путь проведения сигнала



Рецепторы, сопряженные с G-белками



Рецепторы **биогеенных аминов** (адренергические, серотонина, дофамина, мускариновые, гистамина)

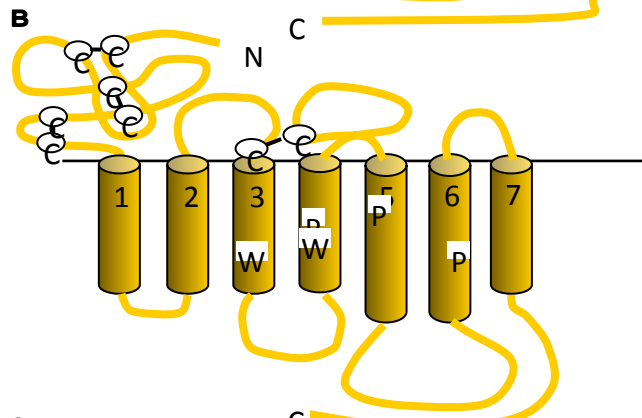
Рецепторы холецистокинина, тахикинина, нейропептида Y, тиролиберина, нейротензина, бомбезина, соматолиберина, опсинов позвоночных

Рецепторы опсинов беспозвоночных и брадикинина

Рецепторы аденозина, каннабиноида, меланокортина и обонятельные рецепторы

Рецепторы хемокинов, N-формил-метионил-лейцил-фенилаланина, комплемента C5A, гонадолиберина, **эйкозаноидов, лейкотриенов**, ФСГ, ЛГ, ТТГ, галанина, нуклеотидов, опиоидов, окситоцина, вазопрессина, соматостатина, рецепторы, активируемые протеазами

Рецепторы **мелатонина**

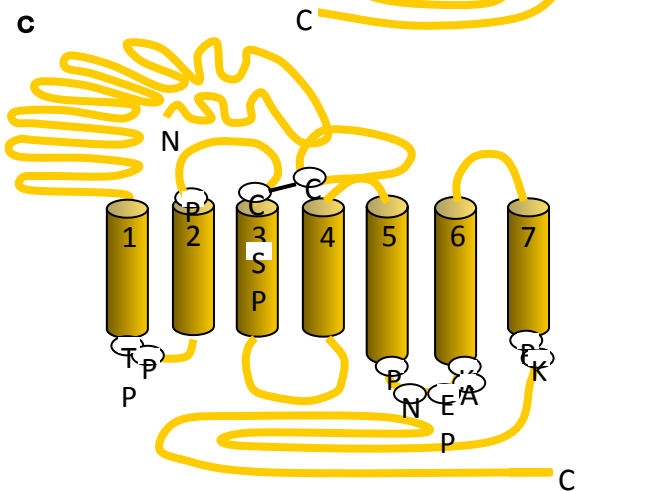


Рецепторы кальцитонина, пептида, связанного с геном кальцитонина, кортиколиберина

Рецепторы паратгормона и пептида, родственного паратгормону

Рецепторы глюкагона, глюкагоноподобного пептида, гастроингибирующего пептида, гонадолиберина, пептида гипофиза, активирующего аденилатциклазу, вазоактивного интестинального пептида, секретина

Рецепторы латротоксина



Метаботропные рецепторы глутамата

Метаботропные рецепторы гамма-аминомасляной кислоты

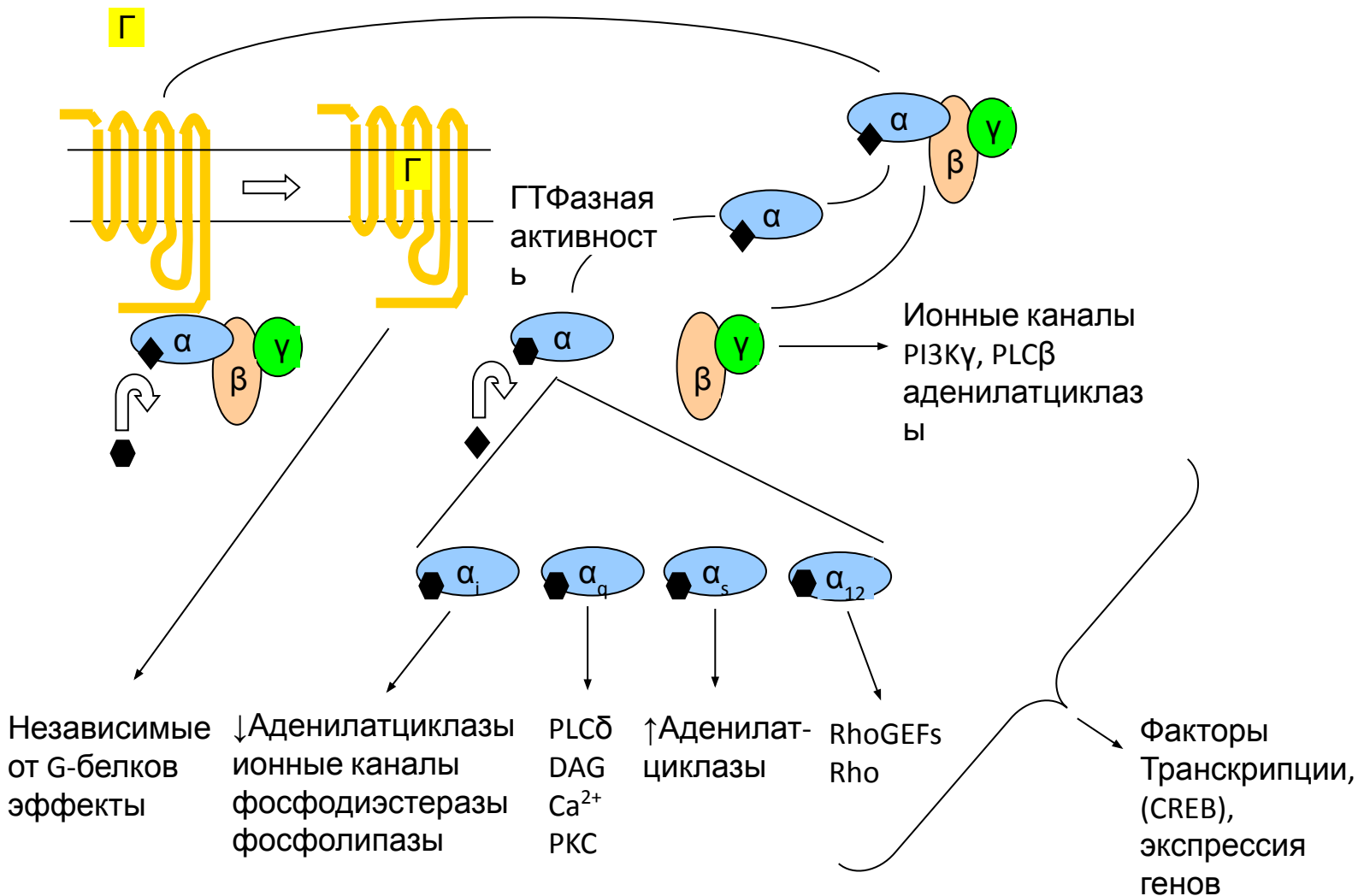
Рецепторы кальция

Вомероназальные рецепторы феромонов

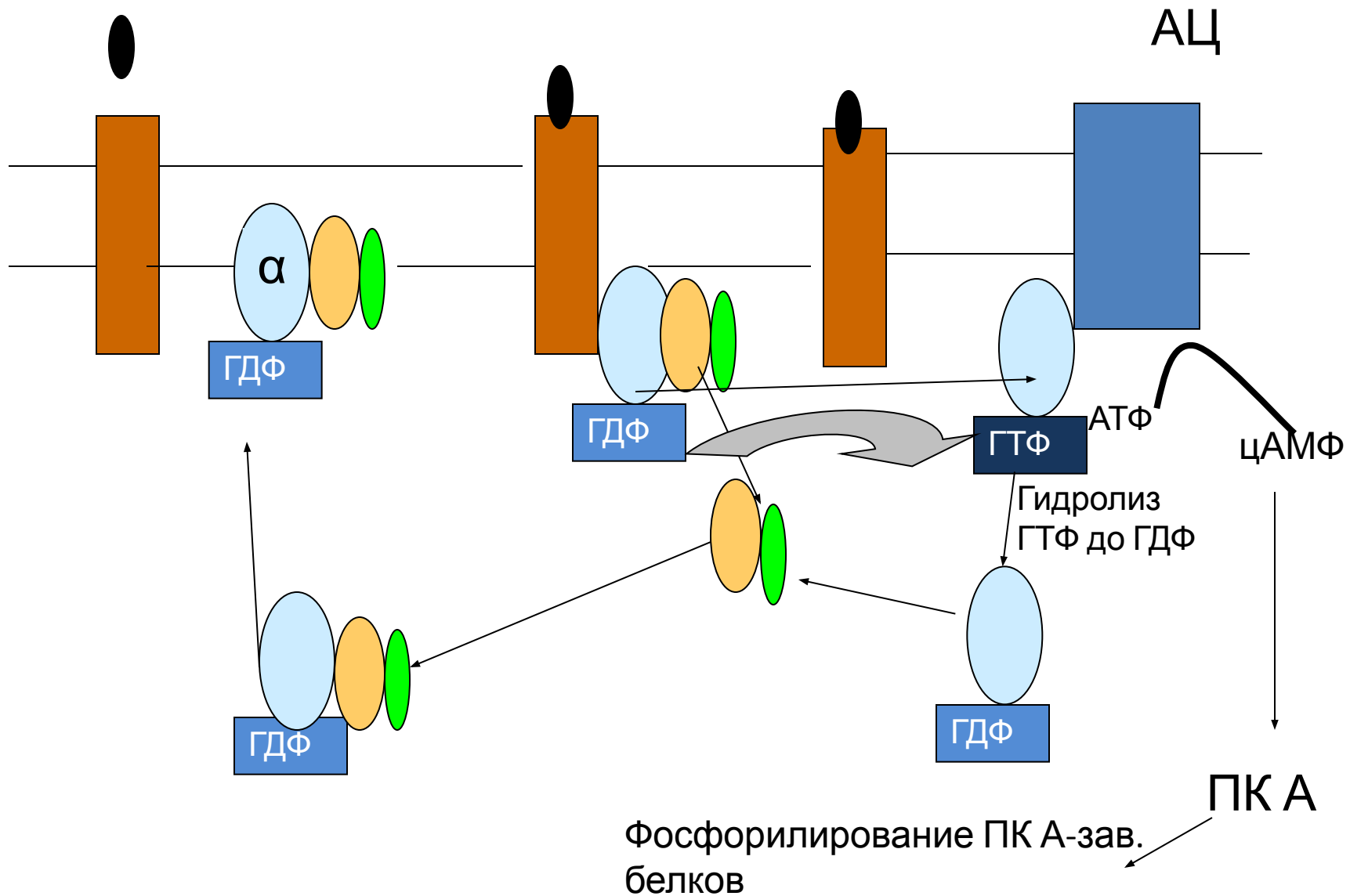
Вкусовые рецепторы

Роль G-белков и основные пути проведения сигналов рецепторами, сопряженными с G-белками

Обозначения: Г – гормон; ромб – ГДФ; шестиугольник – ГТФ; PLC – фосфолипаза C; DAG – диацилглицерол; PKC – протеинкиназа C; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; GEF – гуаниннуклеотид-обменивающий фактор; Rho – ГТФаза семейства Rho



Аденилатциклазный путь

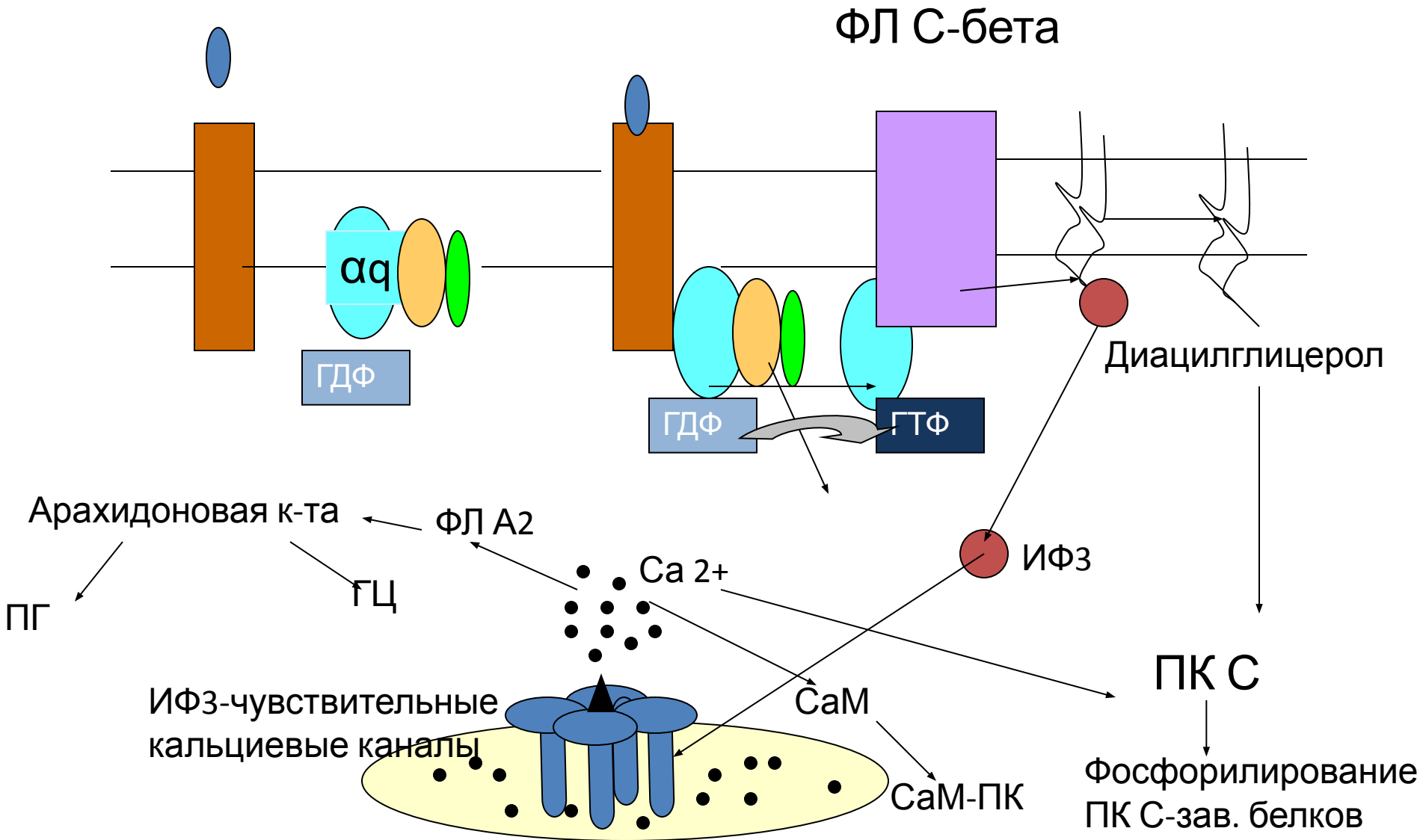


Фосфоинозитидный путь проведения сигнала

Типы фосфолипаз

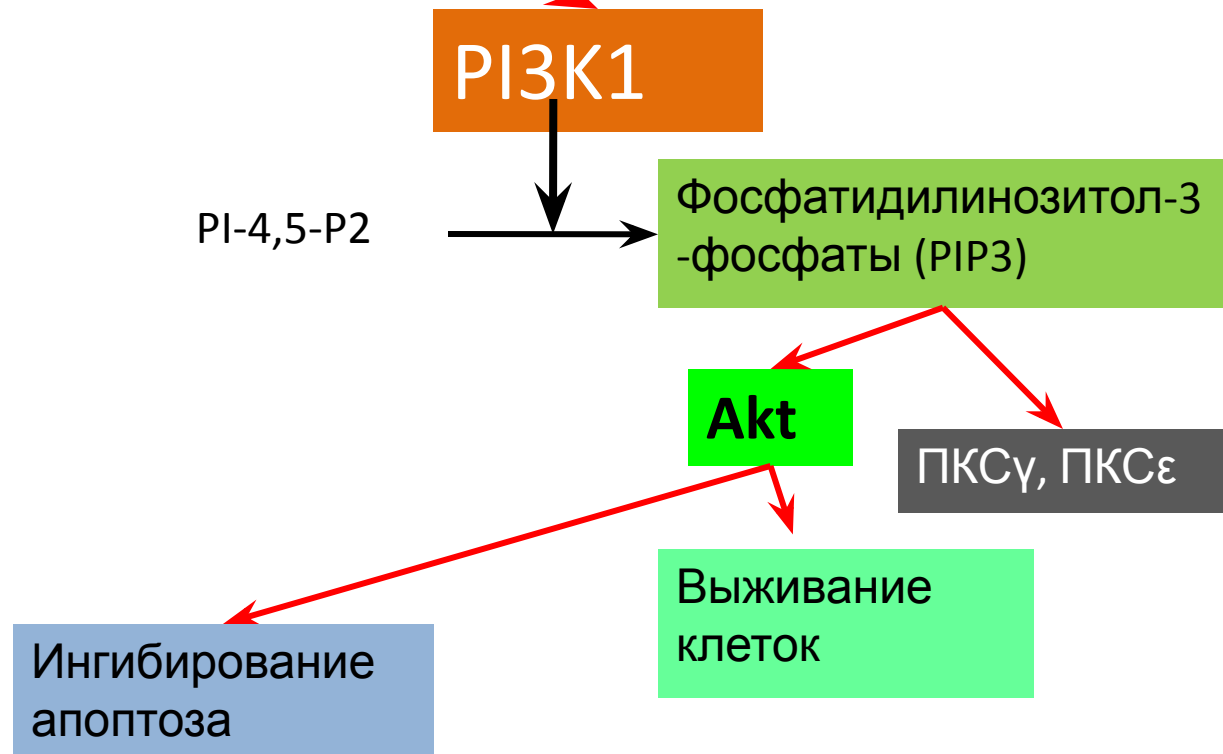
1. Фосфолипаза С-бета (активируется $\beta\gamma$ -субъединицами G-белка и белками Gq)
2. Фосфолипаза С дельта (активируется белками Gq)
3. Фосфолипаза С гамма (активируется рецепторами-тирозинкиназами)
4. *Фосфолипаза A2 (активируется ионами кальция)*

Фосфоинозитольный путь проведения сигнала

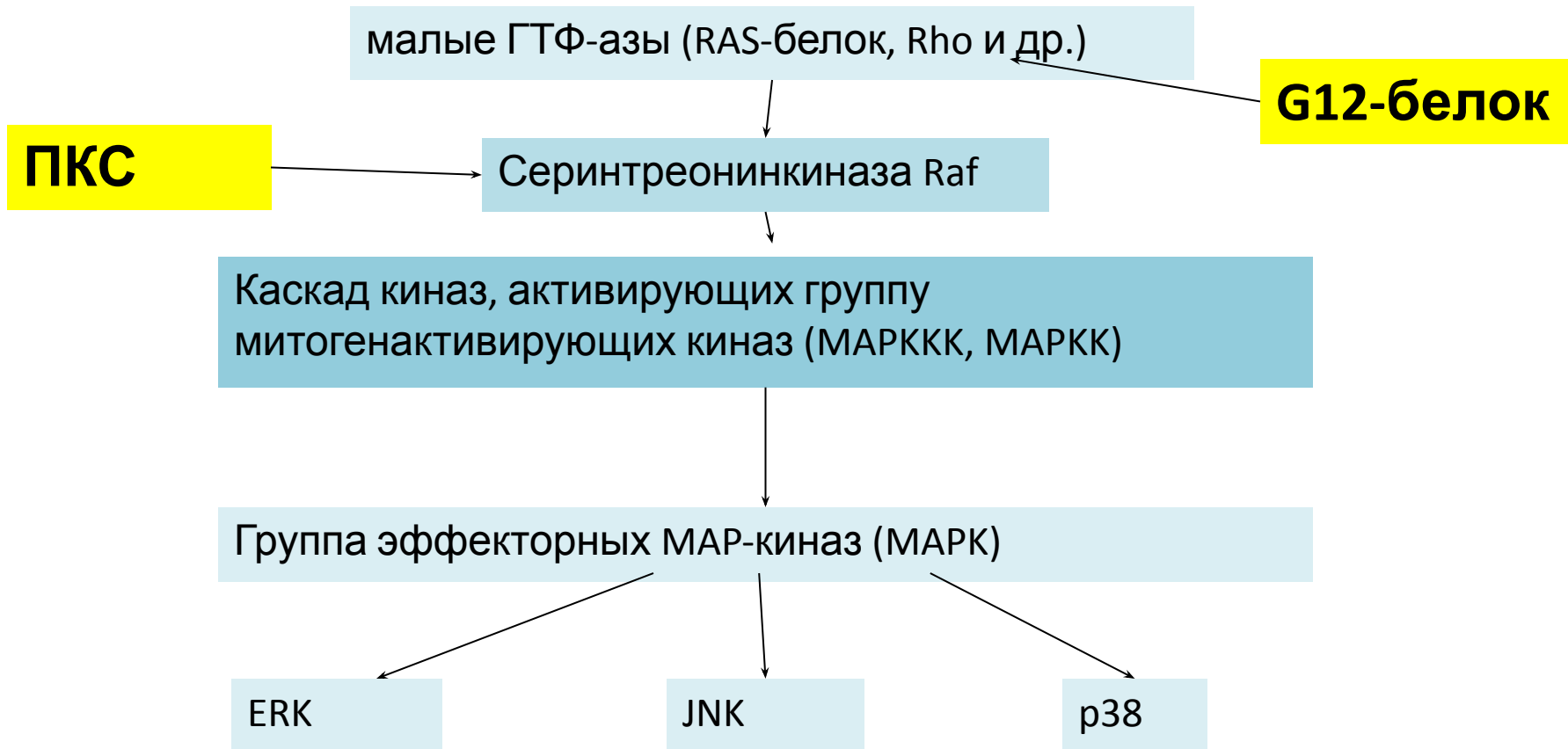


Активация сигнальных каскадов через фосфатидилинозитол-3-киназу 1 (PI3K1)

**Вγ-
субъединиц
ы G-белков**



MAP-киназный путь



Рецепторы, сопряженные с JAK-киназами

Семейства рецепторов, сопряженных с JAK-киназами

Семейство 1:

рецепторы гормонов семейства СТГ, лептина, эритропоэтина, интерлейкинов (кроме ИЛ-10)

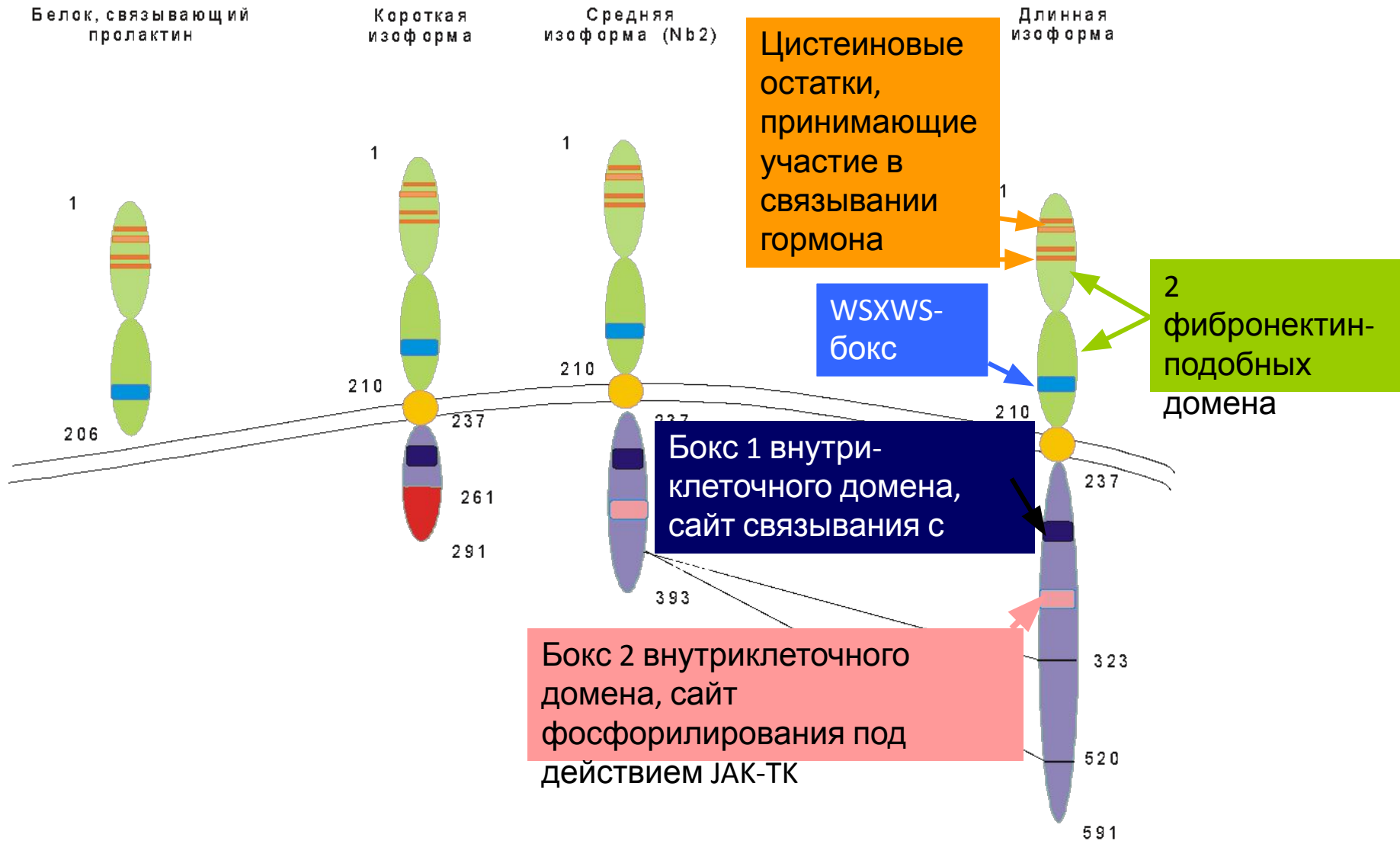
Семейство 2:

рецепторы интерферонов и ИЛ-10

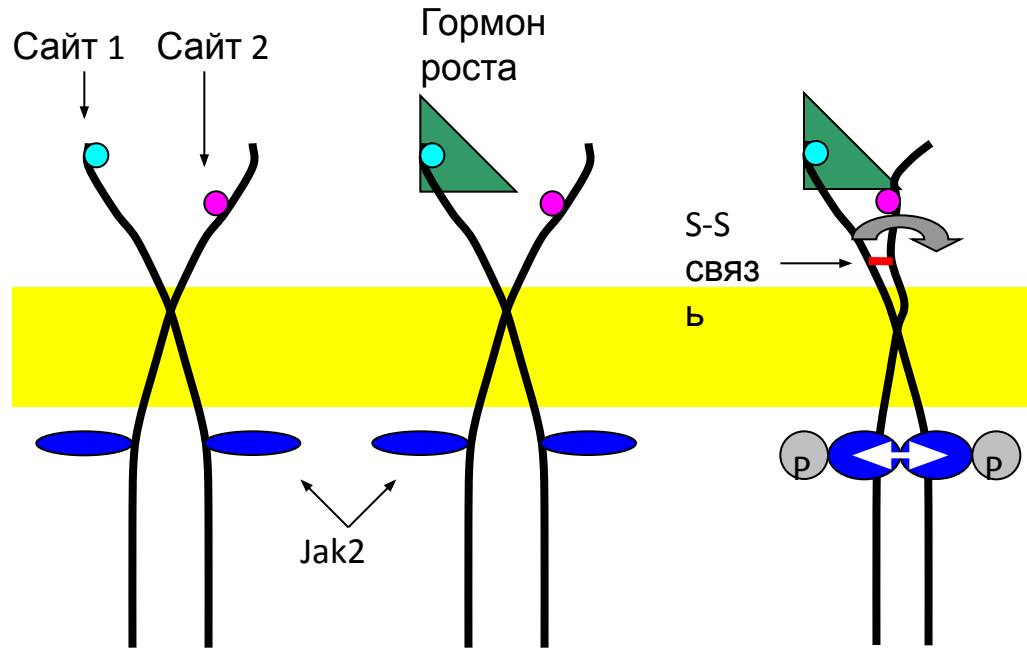
Семейство 3:

рецепторы антигенов Т и В лимфоцитов

Структурные варианты рецептора пролактина

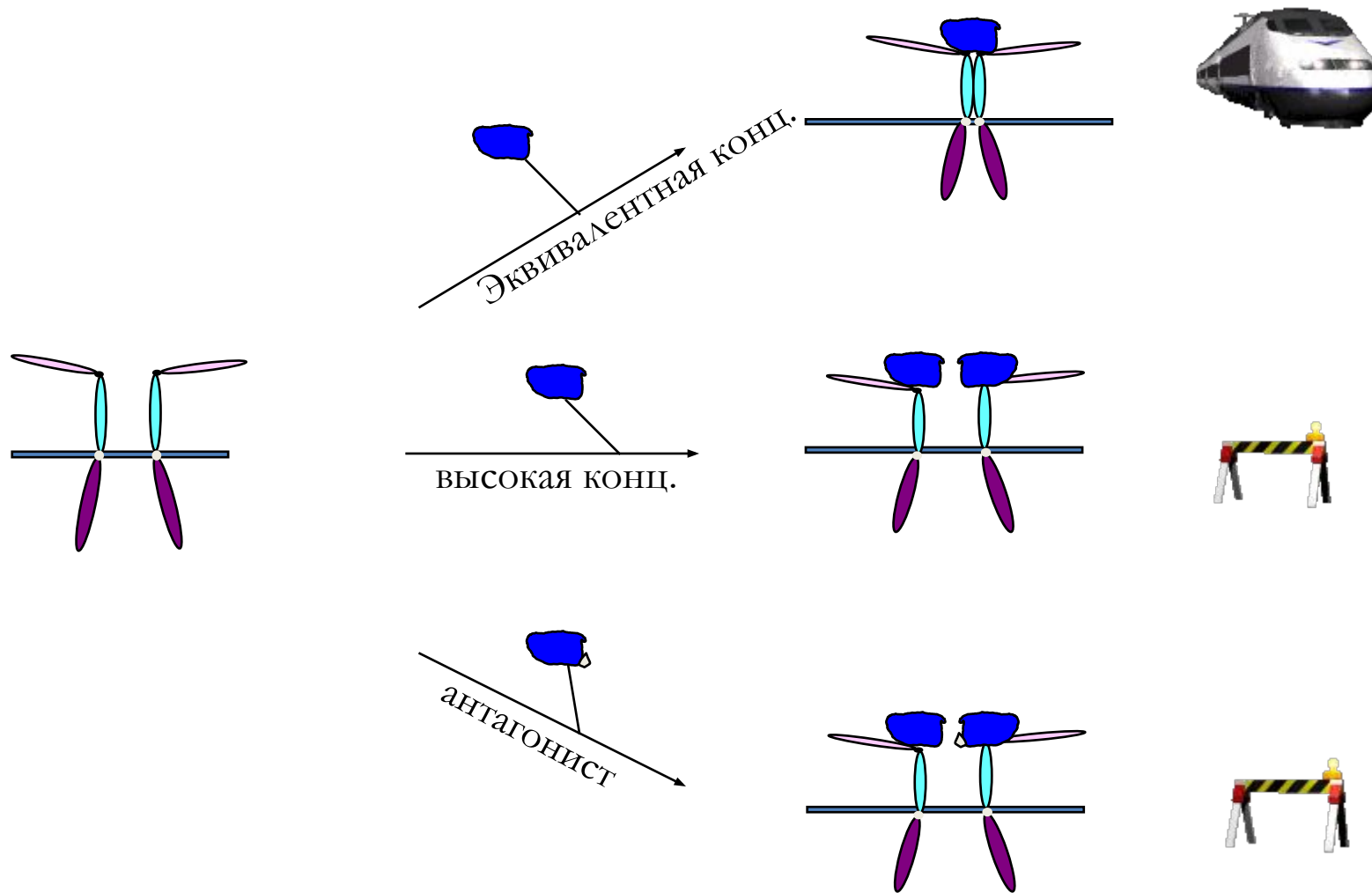


Гипотетический механизм активации рецептора гормона роста



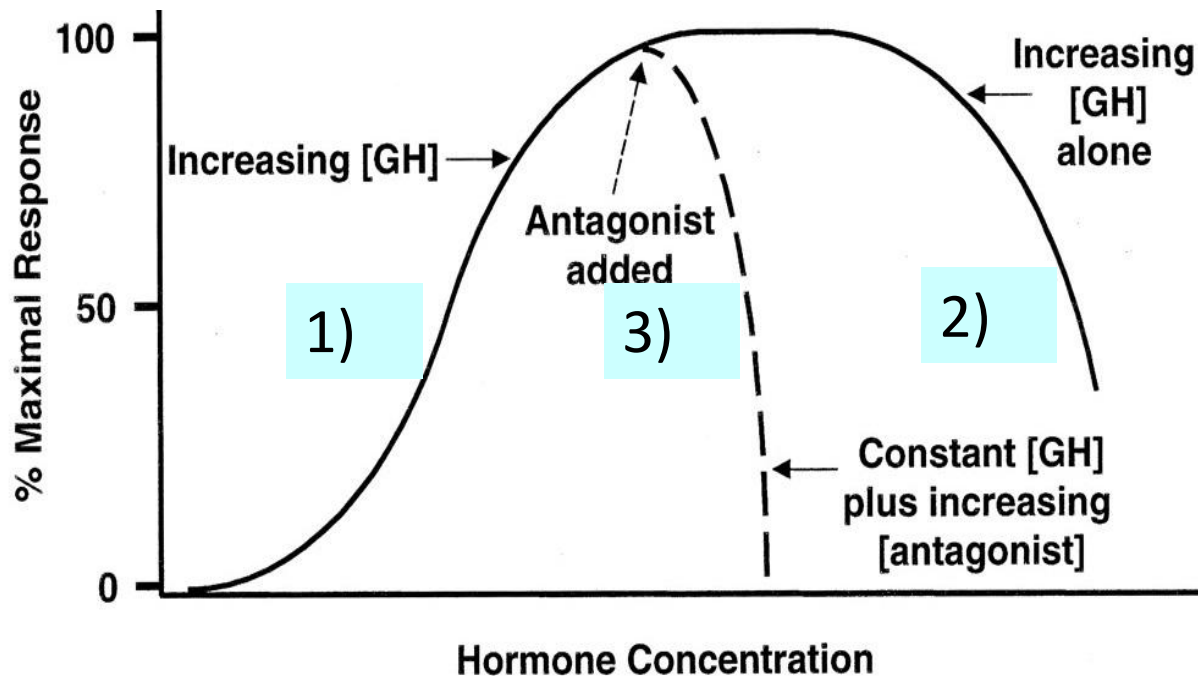
Роль димеризации рецепторов

ЦИТОКИНОВ

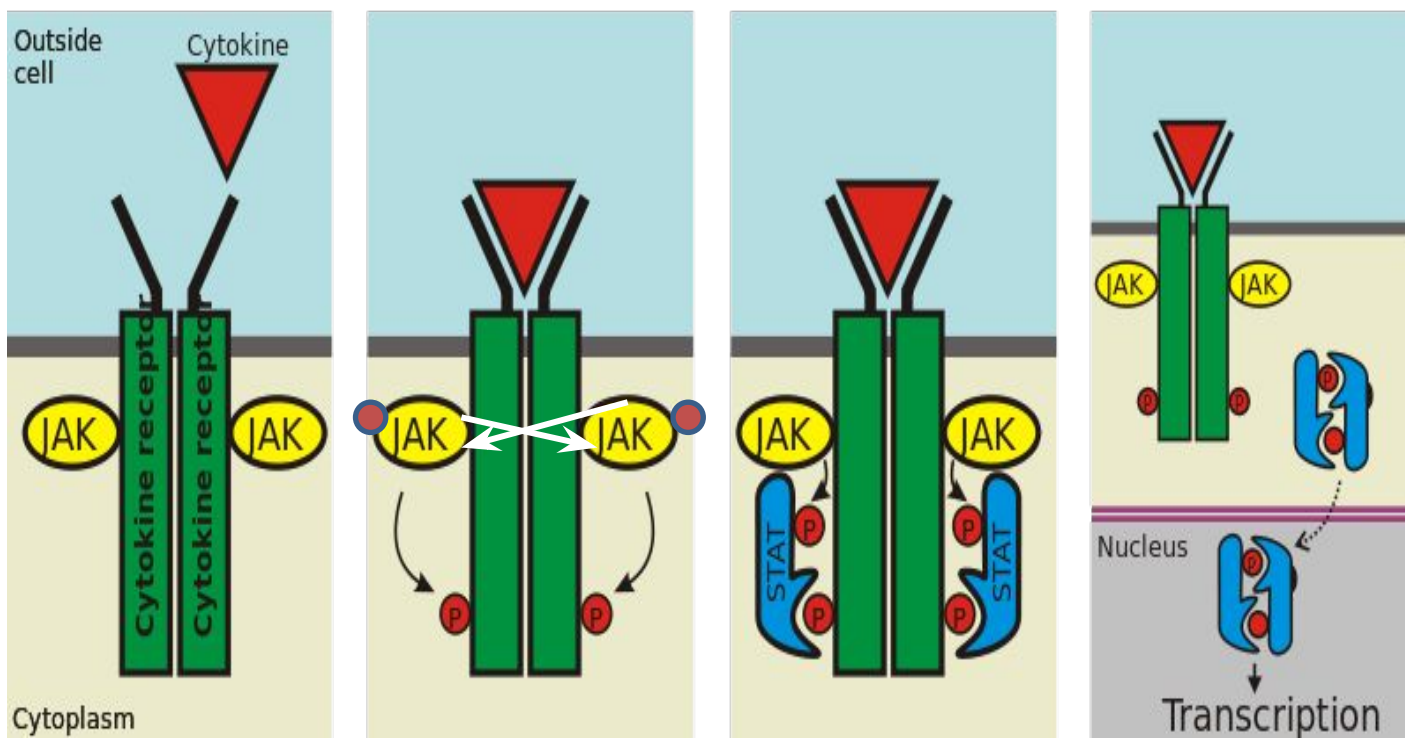


Зависимость действия СТГ от его концентрации

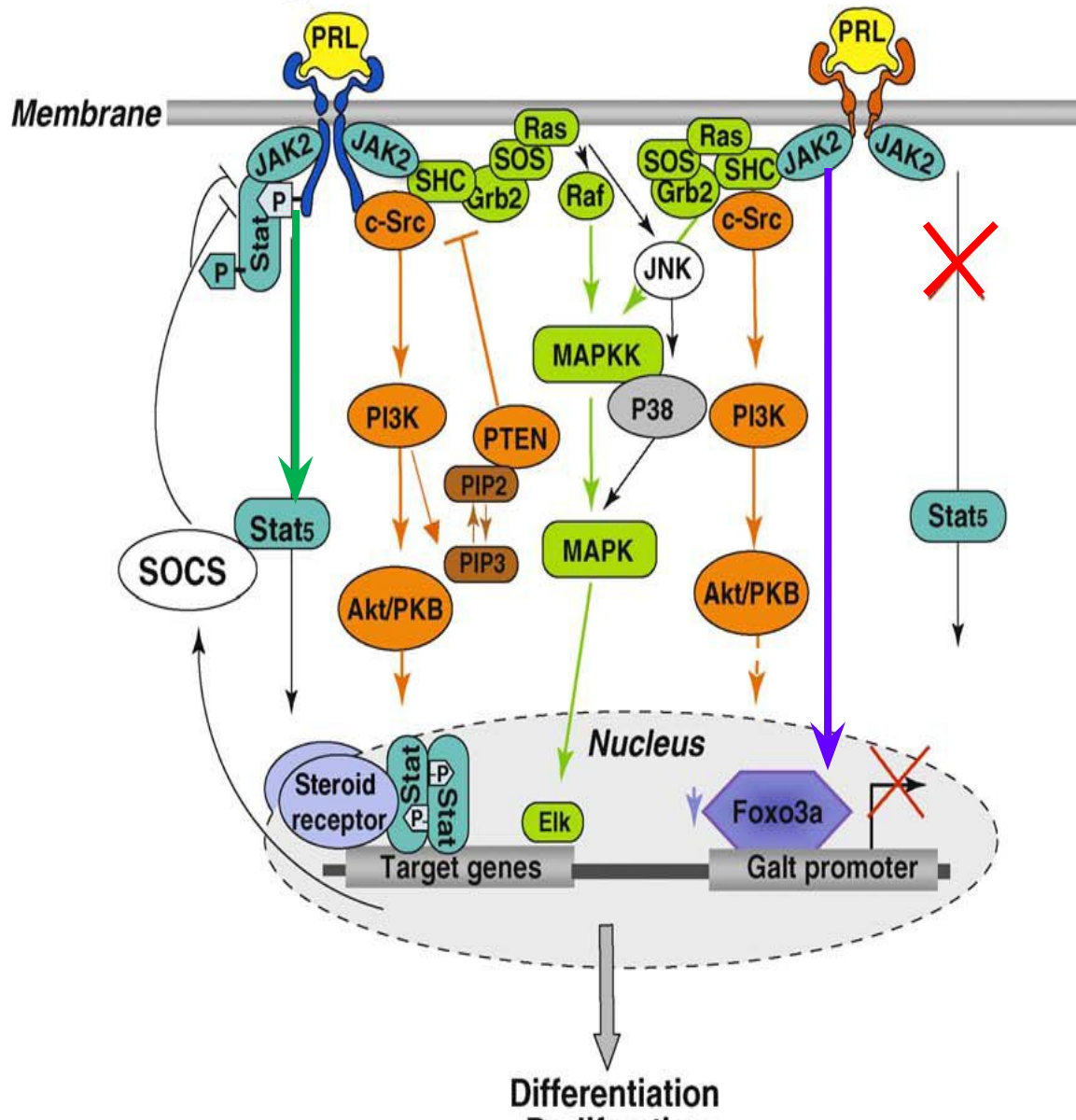
- 1) низкая концентрация
- 2) высокая концентрация
- 3) добавление антагониста



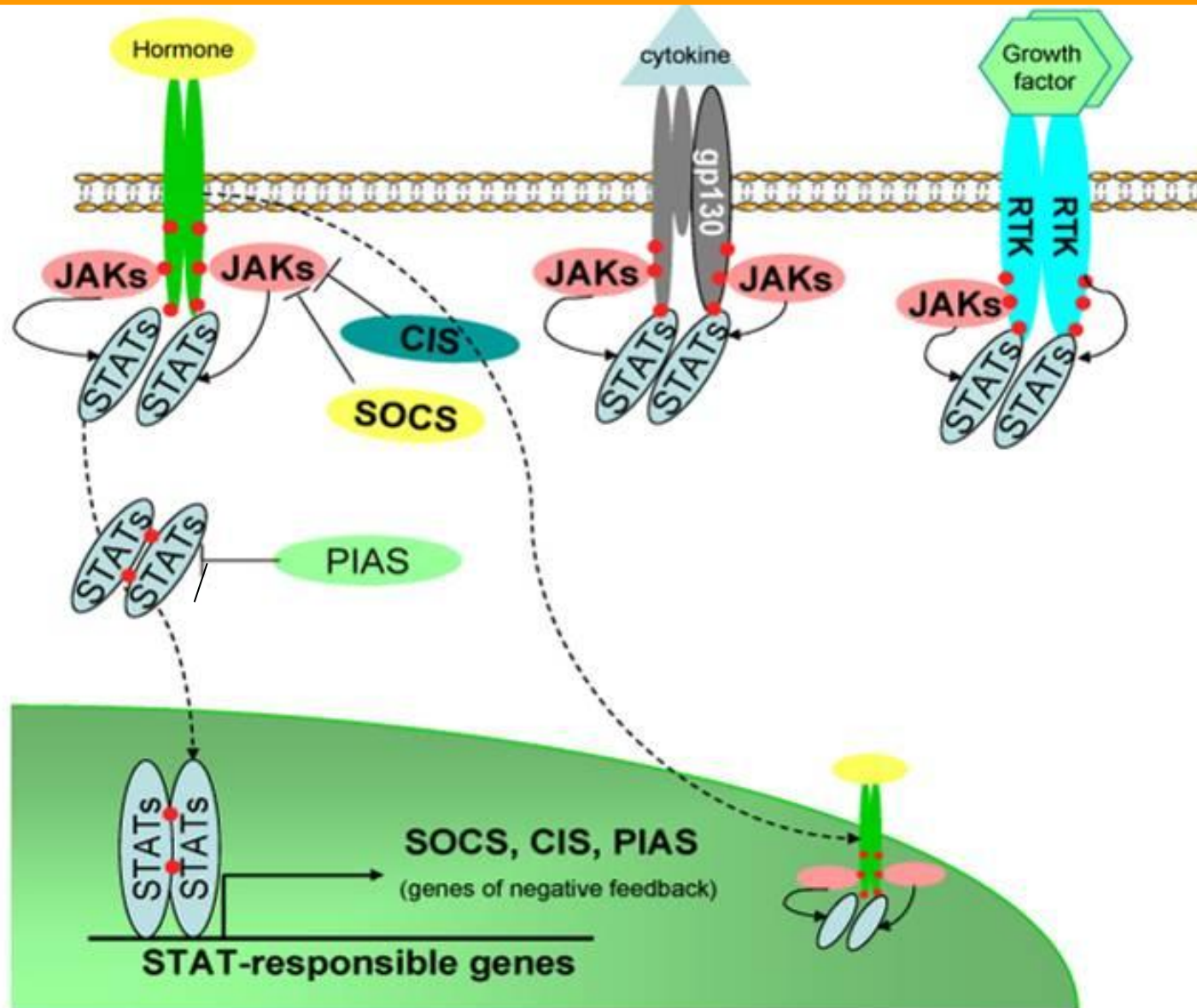
Активация STAT-пути



Пути проведения сигнала гомодимерами длинных и коротких изоформ рецептора пролактина



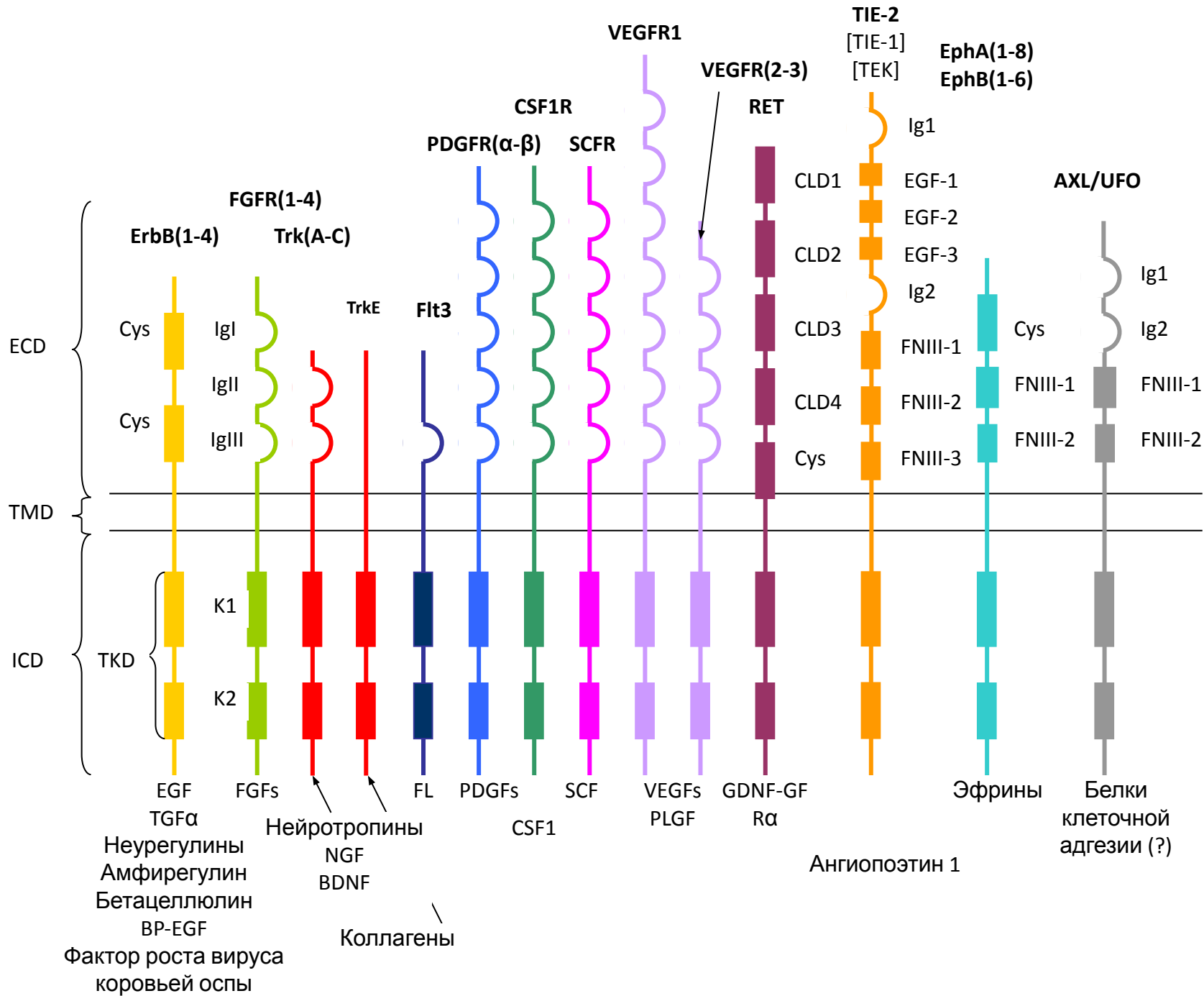
Негативная обратная связь и терминация рецепторного цикла



Избирательность взаимодействия киназ Janus с рецепторами цитокинов

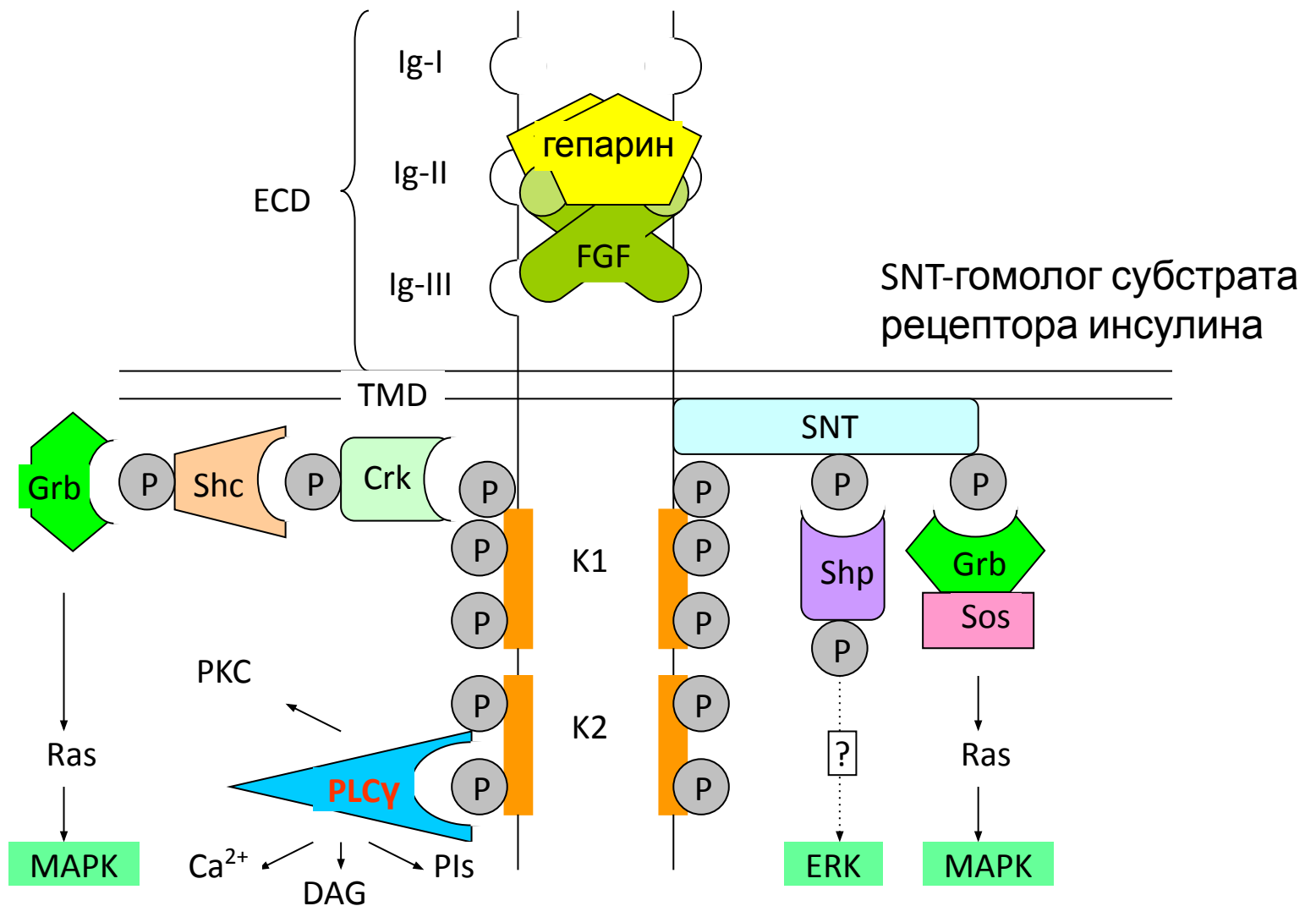
Гормон/цитокин	Тир-киназа
ILs-2,4,7, ILs-3,5, GM-CSF, G-CSF, IFN-gamma	Jak1,2
ILs-2,4,7	Jak3
Epo, GH, PRL	Jak2
ILs-6,11, CNTF, LIF	Jak1,2, Tyk2
IL-12	Jak2, Tyk2
IFNs-alpha/beta	Jak1, Tyk2

РЕЦЕПТОРНЫЕ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

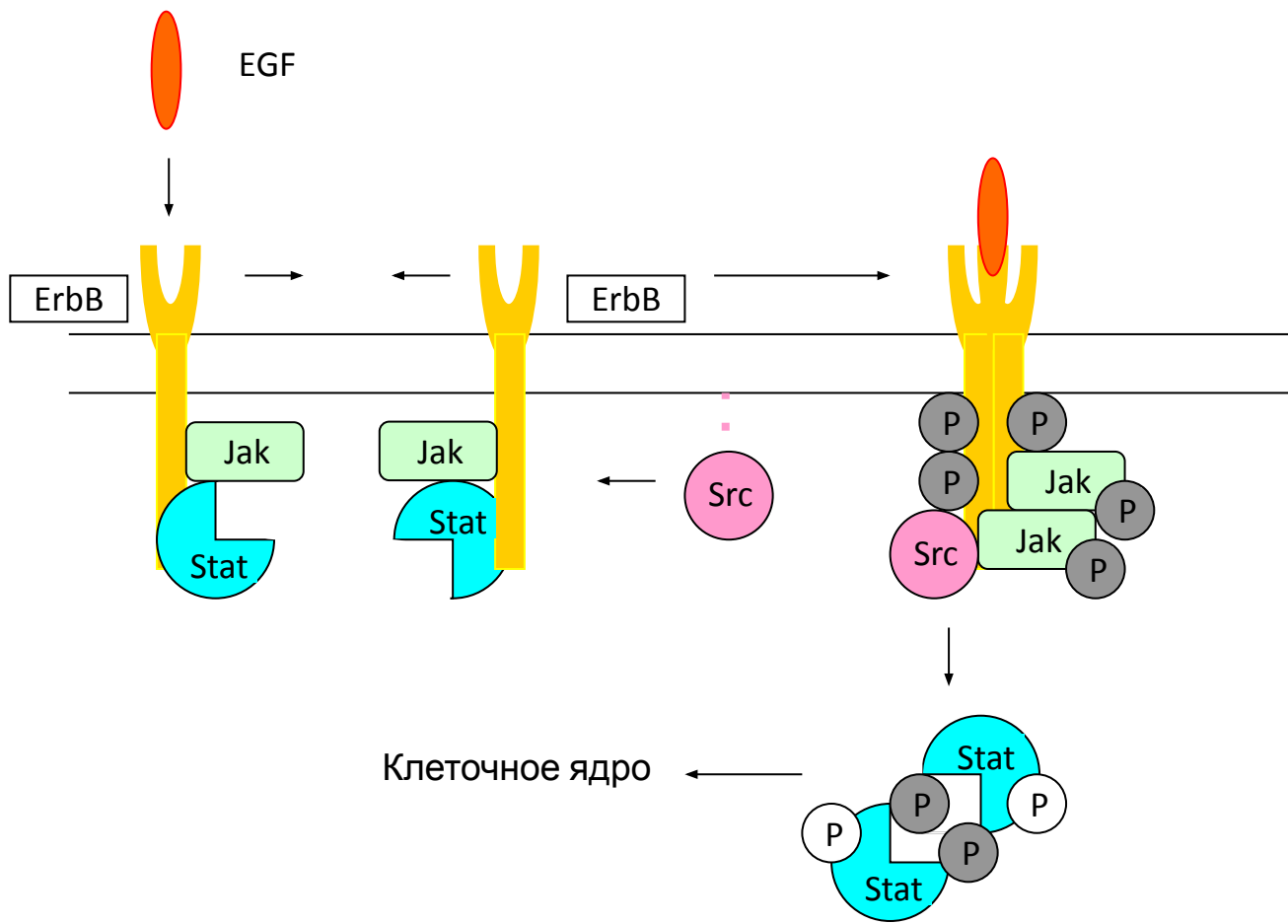


Типы фосфолипаз

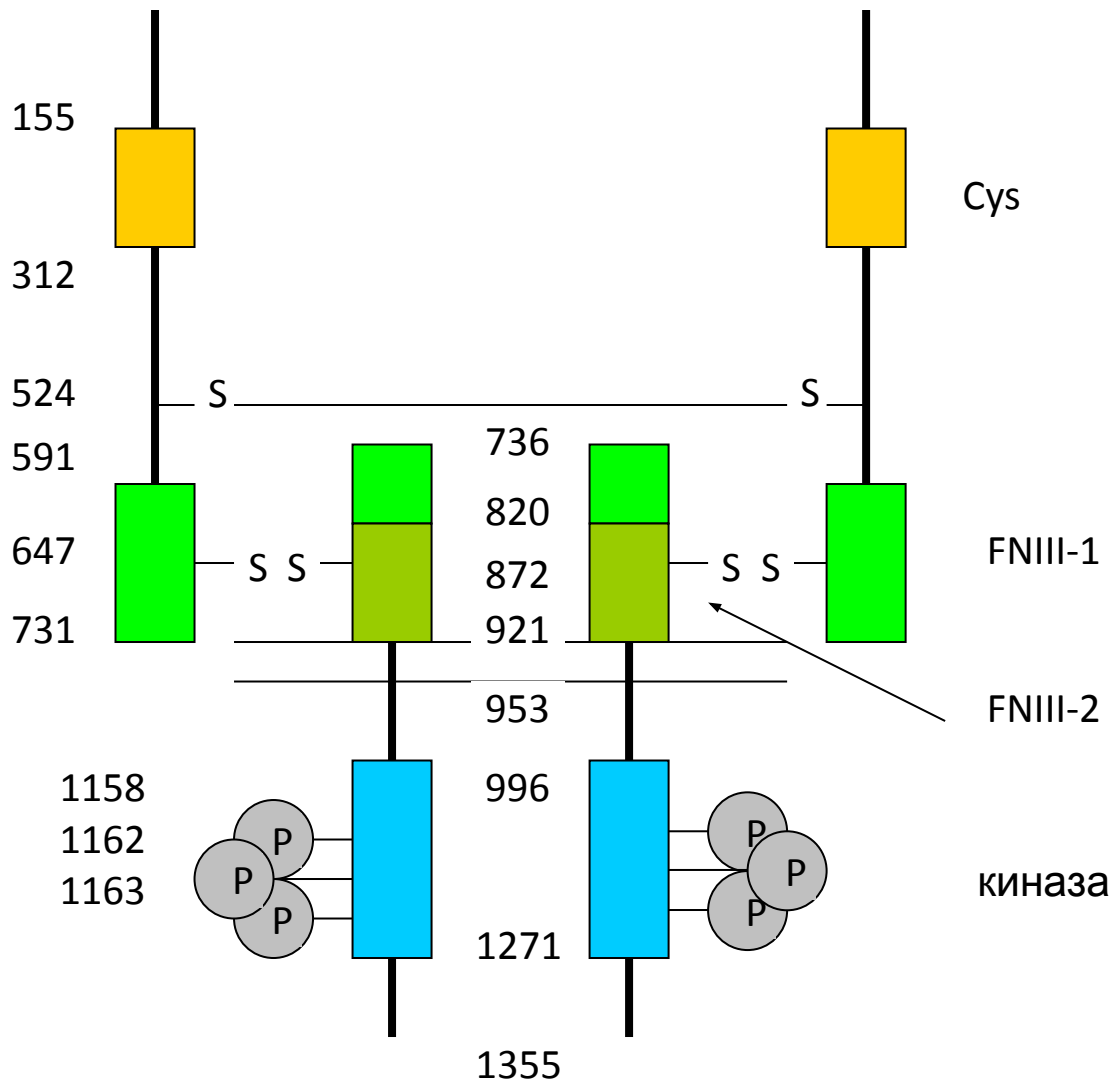
1. Фосфолипаза-бета (активируется $\beta\gamma$ -субъединицами G-белка и белками Gq)
2. Фосфолипаза C дельта (активируется белками Gq)
3. Фосфолипаза C гамма (активируется рецепторными тирозинкиназами)
4. Фосфолипаза A2 (активируется ионами кальция)



Пути проведения сигнала рецепторами факторов роста фибробластов



Активация транскрипционных факторов группы STAT рецепторами семейства ErbB



Тетрамерный рецептор

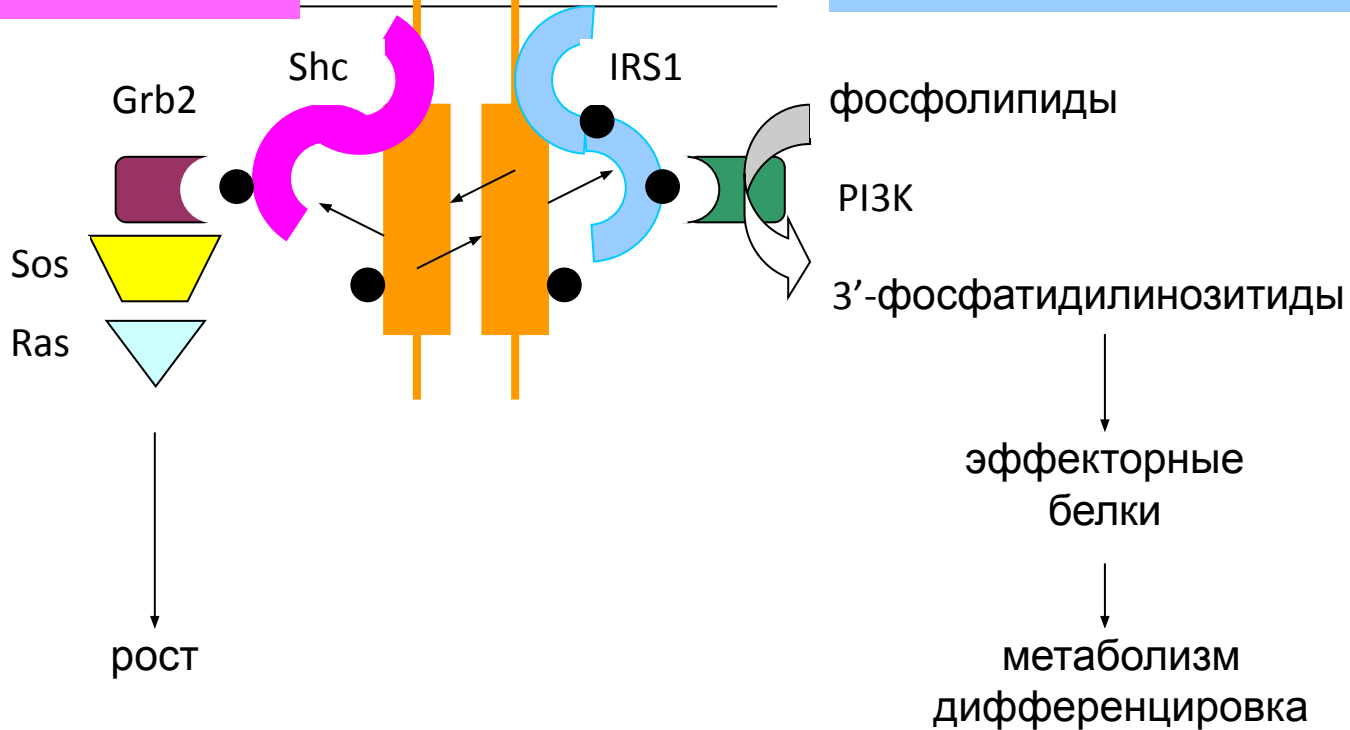
инсулина

Shc -
трансформирующий
белок с доменом
гомологии с Src

инсулин

INSR

IRS – субстрат
рецептора инсулина



Конкурирующие пути проведения сигнала
тетрамерными рецепторными
тирозинкиназами

РЕЦЕПТОРНЫЕ серинтреонинкиназы

Система мембранных рецепторов серинтреонинкиназ.

Рецептируемые сигнальные соединения

Рецептируемые гормоны:

- ТРФ-бета
- Активины
- Ингибины
- ФРМК

Ростовые и дифференцировочные факторы:

- Белки морфогенеза кости (BMPs)

Система мембранных рецепторов серинтреонинкиназ.

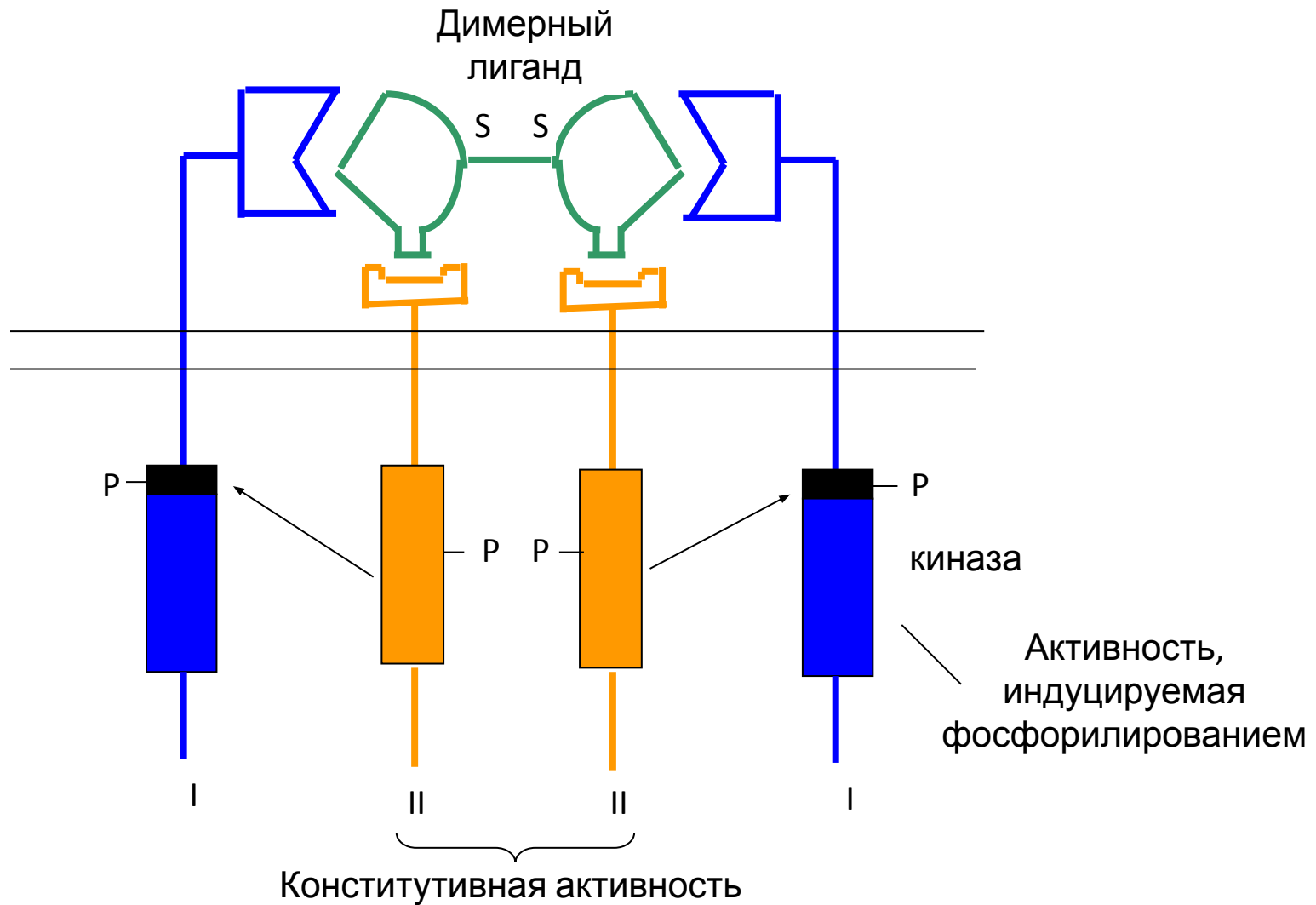
Типы рецепторов

1. Рецептор типа I и Рецептор типа II

- гомологичны по структуре
- N-концевой внеклеточный домен: гликозилированный лигандсвязывающий
- Короткий трансмембранный домен
- **C-концевой внутриклеточный домен: участок серинтреонинкиназы**

2. Вспомогательные рецептор типа III (бетагликан):

- N-концевой внеклеточный домен: длинный, сильно гликозилирован, лигандсвязывающий
- Короткий трансмембранный домен
- C-концевой внутриклеточный домен: короткий, не обладает киназной активностью
- есть растворимая форма



Организация рецепторных серинтреонинкиназ

Система мембранных рецепторов серинтреонинкиназ.

Функции рецепторных вариантов

1. Вспомогательные рецептор типа III (бетагликан):

- снабжает истинные рецепторы лигандом
- не является абсолютно необходимым для проведения сигнала

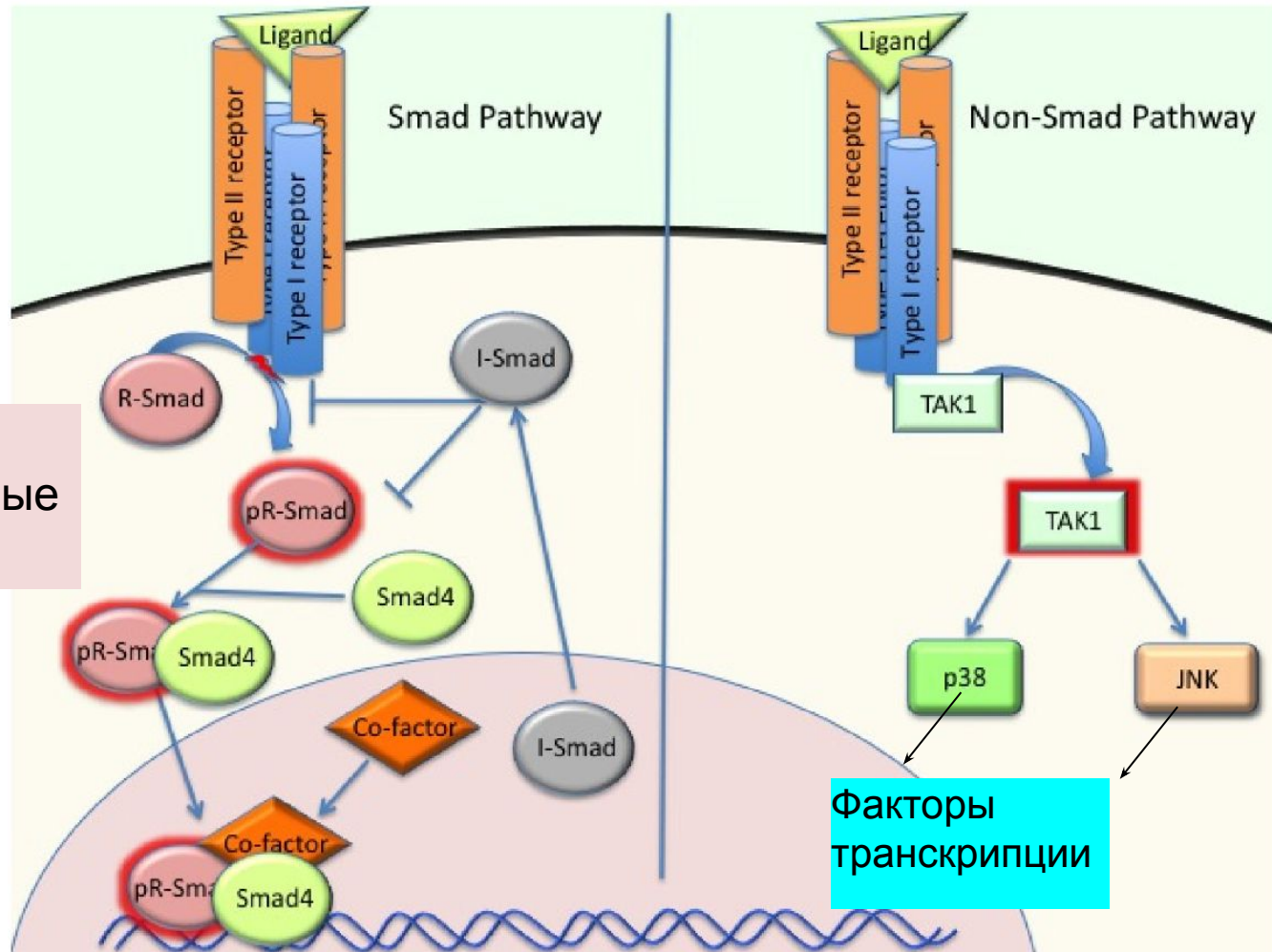
2. Рецептор типа II:

- Конститутивно активен
- Определяет гормональную специфичность сигнала
- После взаимодействия с лигандом сближается с рецептором типа I и фосфорилирует а/к его примембранного участка по серину и треонину

3. Рецептор типа I:

- Может связывать лиганд
- Конститутивно неактивен
- Определяет проведение сигнала и направленность эффекта

Основные пути проведения сигнала рецепторными серин/треонинкиназами



РЕЦЕПТОРНЫЕ гуанилатциклазы

Система мембранных рецепторов гуанилатциклаз Рецептируемые лиганды

- Натрийуретические пептиды А, В и С
- Гуанилины
- Термостабильный бактериальный энтеротоксин

Система мембранных рецепторов гуанилатциклаз.

Структура и типы рецепторов

Структура:

Внеклеточный домен:

- Гликозилирован,
- лигандсвязывающий карман
- 3 петли, образованные дисульфидными связями

Короткий трансмембранный домен

Внутриклеточный домен:

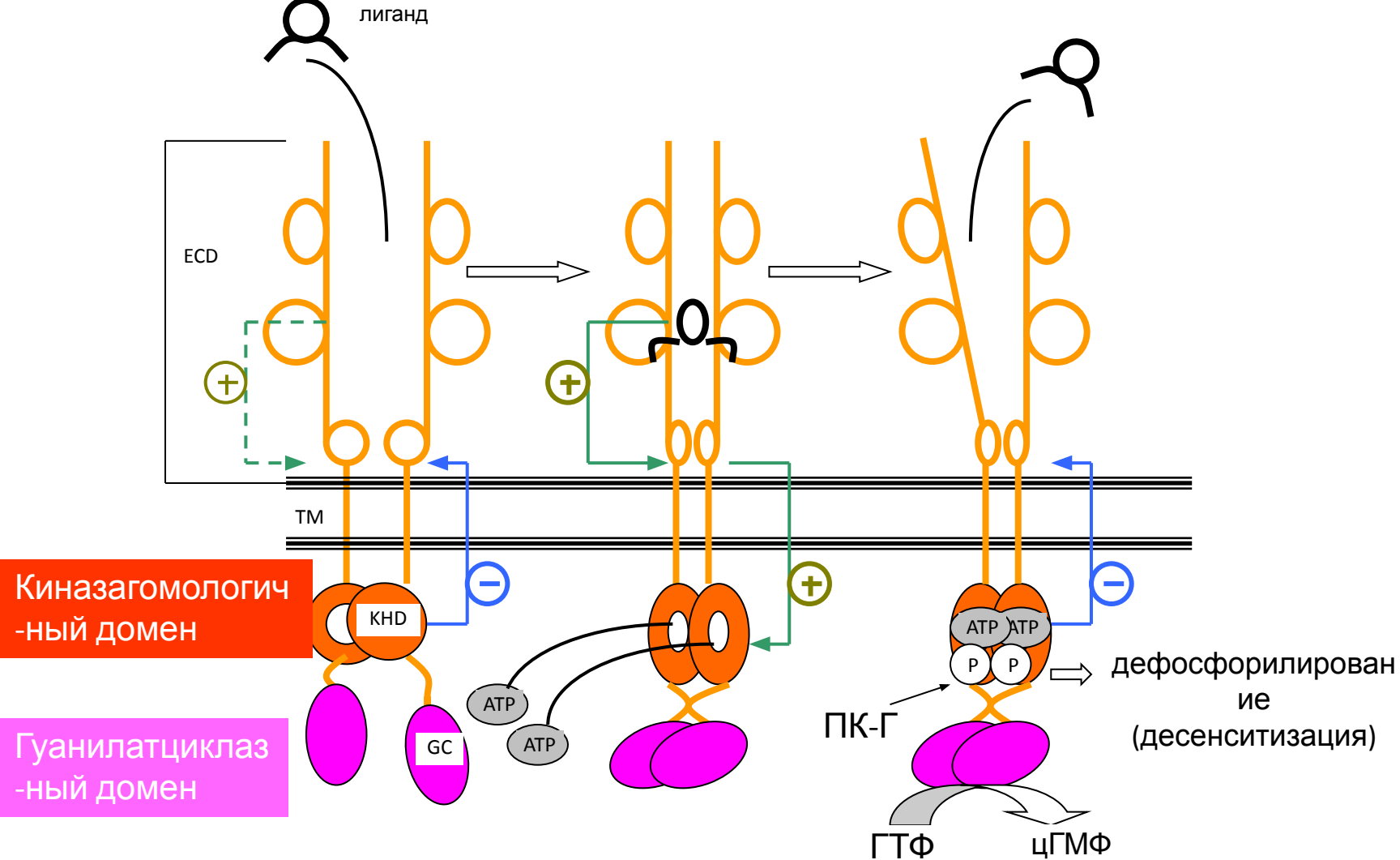
- примембранный киназа-гомологичный домен,
- С-концевой гуанилатциклазный домен

Типы рецепторов:

NPR-A (ГЦ-A)

NPR-B (ГЦ-B)

NPR-C (ГЦ-C) – клиренс-рецептор с коротким внутриклеточным доменом



Цикл рецепторов-гуанилатциклаз.

ECD – внеклеточный домен; TM – трансмембранный домен;
 KHD – киназа-гомологичный домен; GC – гуанилатциклазный домен;
 ПК-Г – протеинкиназа Г; P – фосфат. Знаками «+» и «-» обозначены положительные и отрицательные внутримолекулярные взаимодействия