

Занятие 5.

Тема: Механизмы передачи сигнала:

**фермент-связывающие и
фермент-содержащие рецепторы**

План занятия

- 1) Общие представления
- 2) Механизм действия рецепторов на примере
 - а) липофильных гормонов
(внутриклеточные рецепторы)
 - б) гидрофильных гормонов
(внеклеточные рецепторы)
- 3) Рецепторы цитокинов
- 4) Сигнальные пути

Терминология

Медиатор, нейромедиатор, мессенджер (от англ. – messenger – посредник) – **молекула, адресно передающая**

информацию от клетки к клетке
Вторичный мессенджер (вторичный посредник)
может иметь неравнозначные синонимы

Лиганд любое **органическое химическое соединение**, образующее комплекс с какой-либо биомолекулой (чаще с белком, например клеточным рецептором, иногда с ДНК) что вызывает клеточный ответ:

- 1) биохимический,
- 2) физиологический или
- 3) фармакологический

Гормон

от греч. ὁρμάω (лат. harmao) — возбуждаю **биологически активные вещества** органической природы, вырабатываемые в специализированных клетках желёз внутренней секреции, поступающие в кровь, связывающиеся с рецепторами клеток-мишеней и оказывающие регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции.

(secondary mediator, second messenger)— физиологически активная **регуляторная молекула, образующаяся в цитоплазме клеток** в ответ на взаимодействие сигнальной молекулы (гормона, нейромедиатора и др.) и участвует в передаче и усилении сигнала внутри клетки.

Терминология

Сайт, место связывания, площадка узнавания – **участок рецепторной молекулы либо фермента, специфично связывающийся с лигандом (субстратом) по механизму Кошланда.**

В 1958 американский биохимик **Дэниел Эдвард Кошланд** (*Daniel Edward Koshland*) предложил теорию наведенного взаимодействия, согласно которой субстрат и активный центр фермента узнают друг друга путем взаимного изменения конформации друг друга для достижения состояния максимальной конгруэнтности (комплементарности) их внешней электронной оболочки, если таковая достигается, происходит акт катализа, если нет – субстрат будет катализирован более подходящим ферментом.

В процессе взаимоиндукции трехмерной формы у фермента происходит окончательное достраивание активного и каталитического центров до трехмерной конформации, наиболее оптимальной для осуществления акта катализа, а субстрат принимает трехмерную конформацию, максимально удобную для осуществления акта катализа и максимально энергетически

Лигандом → нейромедиатор

может быть

р

Амины,
Белки,
НО, СО

гормон

Дистантного действия

Гипофизарные,
Панкреатические
Натрийуретические
пептиды, Гормоны печени,
почек
Адипокины

Локального
действия

(аутоиды)
Простагландины,

Тромбоксаны,

Лейкотриены,

Фактор активации

искусственно
синтезированное вещество,
используемое как
фармакологическое
средство, либо пищевой или
промышленный продукт

ксенобиотик

естественное вещество,
биологического
происхождения, не
являющееся
специфичным для
данного вида
метаболизмом
поступающее с пищей
или используемое как
фармакологическое
средство, либо пищевой
или промышленный
продукт

Белки

Липиды

Стероиды,
Ретиноиды,
Тироксин →

Сахара
как

ГОРМОНЫ

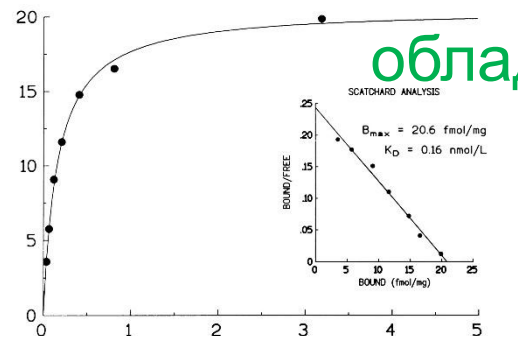
Определение понятия «клеточный рецептор»

Клеточный рецептор — молекула (белок или гетерополисахарид) или функциональная группа молекул находящаяся на поверхности клетки, клеточных органелл, или в цитоплазме, специфически реагирующая изменением своей трехмерной конфигурации в ответ на присоединение к ней определенной (специфичной) молекулы, передающей внешний регуляторный сигнал,

и передающая этот сигнал внутрь

- 1) клетки,
 - 2) клеточного ядра или
 - 3) другой клеточной органеллы,
- непосредственно,
либо при помощи вторичных посредников,
либо меняя трансмембранный ионный поток.

Чтобы быть рецептором молекулы белков должны отвечать **ряду требований**:



обладать высоким сродством (специфичностью) к

лиганду

ткани

что определяет наличие или отсутствие
данных функций в клетках органа-мишени;

❖ **кинетика связывания лиганда** должна описываться кривой с насыщением (график Скэтчарда), то есть, состоянием полной занятости медиатором всех молекул рецепторов, число которых на мембране мало и ограничено;

❖ **связывание лиганда и его клеточный (физиологический) эффект** должны быть:

обратимы,

параметры сродства должны соответствовать физиологическим концентрациям лиганда.

Мембранные рецепторы и механизм действия гидрофильных посредников

В плазматических мембранах про- и эукариотических клеток локализованы различные **специализированные рецепторные системы**, процесс функционирования которых включают реализацию следующих стадий:

- связывание первичного мессенджера с рецептором;
- передачу информации о связывании внешней сигнальной молекулы с рецептором на мембранные или цитоплазматические белковые компоненты каскада;
- формирование первичного и вторичного клеточного ответа.

См. следующий слайд

Полная передача межклеточного сигнала предполагает примерно следующую схему:

1) внешний агент (медиатор, стимул) **взаимодействует** с клеточным рецептором,

2) это **активирует** эффекторную молекулу,

3) которая **образует** молекулы вторичных посредников,

4) которые **активируют** цитоплазматические белки-мишени (обычно каскадная цепь протеинкиназ числом до семи), вызывающих генерацию последующих посредников,

5) посредники и внешний агент **исчезают**.

Механизм действия дистантных липофильных гормонов

тироксин

ретиноевая кислота и ее производные (ретиноиды)

стероидные гормоны:
холекальциферолы
половые стероиды
глюкокортикоиды
минералокортикоиды

Местом действия этих биорегуляторов являются ядра клеток-мишеней.

В крови липофильные гормоны обычно связаны со специфичным для данного гормона транспортным белком, образуя комплекс белок-гормон.

При встрече комплекса с плазматической мембраной клетки-

мишени гормон высвобождается и свободно диффундирует через мембрану в цитоплазму, где гормон взаимодействует со специфическим рецептором и в виде комплекса гормон-рецептор проникает в ядро

связываясь с рецептором, где гормон взаимодействует со специфическим рецептором и в виде комплекса гормон-рецептор

где изменяет процесс считывание генома

Рецепторы липофильных гормонов

- ❖ принадлежат к группе редких белков.
- ❖ присутствуют в клетках-мишенях в количестве $10^{-3} - 10^{-4}$ молекул на клетку и вместе с тем характеризуются высоким уровнем сродства к гормону ($K_d = 10^{-8} - 10^{-10}$ М) и высокой избирательностью.
- ❖ связывание гормона вызывает последовательный ряд событий
 - 1) конформационную перестройку молекулы рецепторного белка,
 - 2) конформационную перестройку молекул сопряженных с ним субмембранных белков,
 - 3) их диссоциацию с освобождением от белков-ингибиторов, в частности от белка теплового шока (hsp90),
 - 4) образование димеров, обладающих высоким сродством к ДНК,
 - 5) связывание димеров гормон-рецепторного комплекса с двунитевой ДНК – ключевая стадия процесса гормональной регуляции,

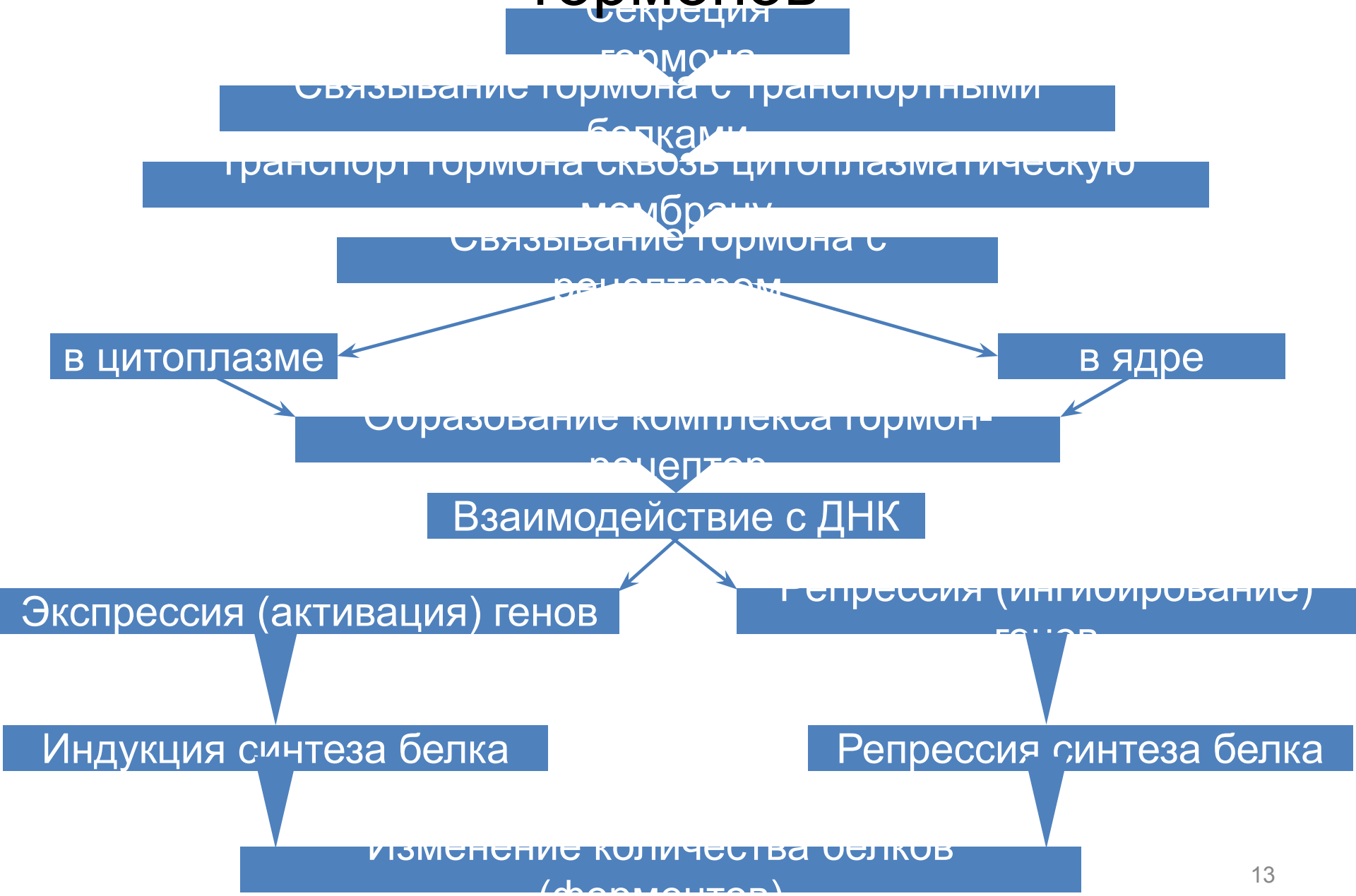
- 6) комплекс связывается с регуляторными участками генов, которые именуются гормон-респонсивные элементы (ГРЭ (HRE)).
- 7) ГРЭ – короткие симметричные фрагменты ДНК (палиндромы), выполняют функцию усилителей (энхансеров, англ. enhancer – усилитель) транскрипции.
- 8) ГРЭ разных гормонов различаются несколько иной нуклеотидной последовательностью, что существенно важно для сохранения специфичности гормонального действия.

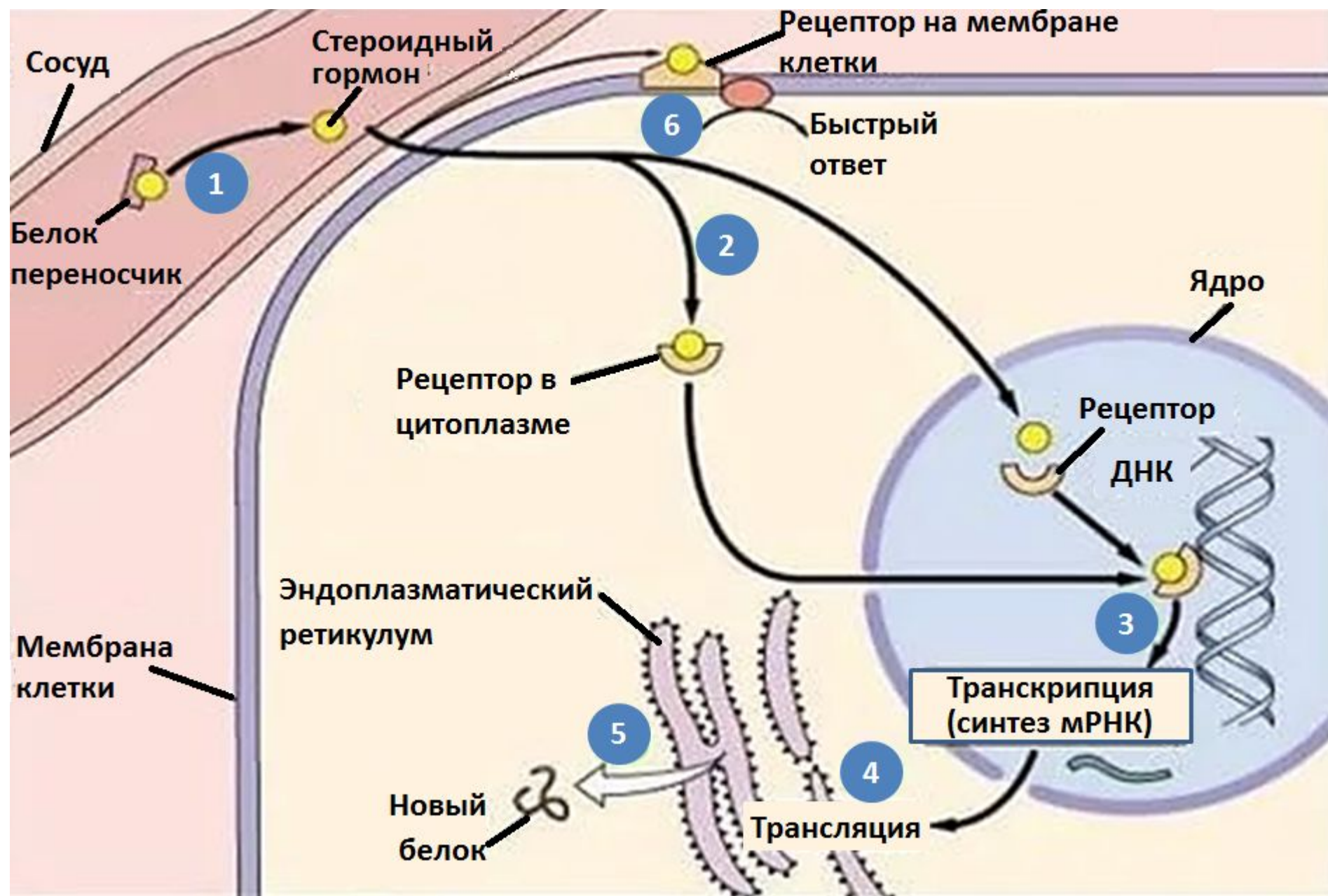
Каждый гормон-рецепторный комплекс узнает собственный участок связывания и инициирует транскрипцию лишь одного контролируемого этим участком гена.

Связывание димеров рецептора с ГРЭ стимулирует, реже ингибирует, транскрипцию соседних генов.

Таким образом, гормон в течении нескольких часов изменяет уровень специфических мРНК ключевых белков клетки.

Механизм действия липофильных гормонов





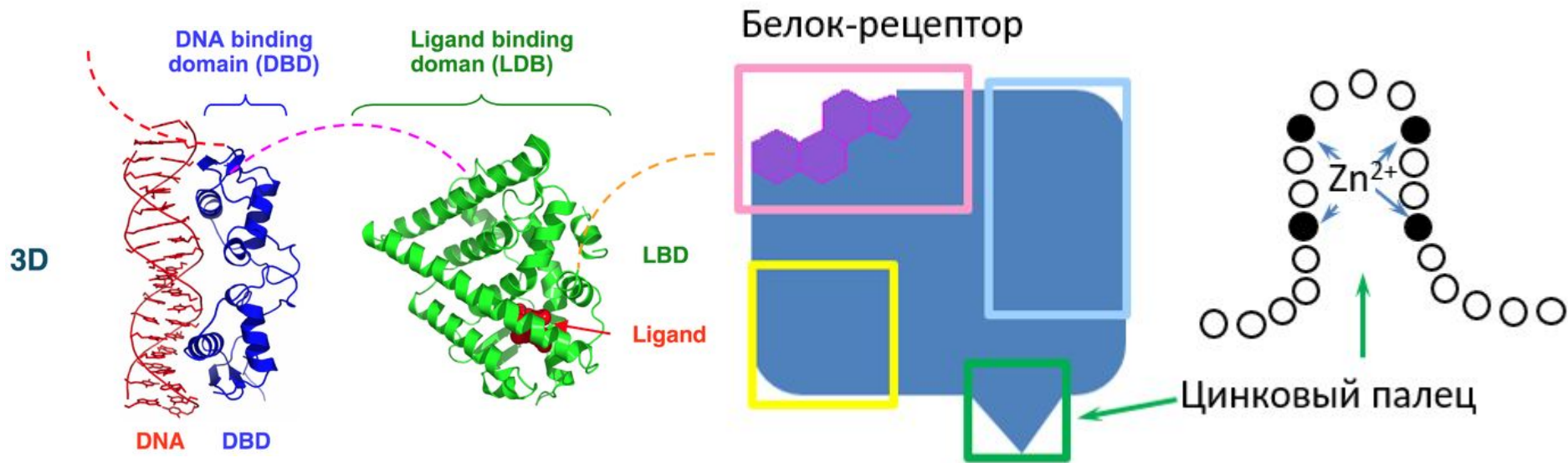
Рецепторы липофильных гормонов

- 1) во многом сходны, поскольку принадлежат к одному семейству белков;
- 2) образованы несколькими белковыми доменами, имеющими различные размеры и выполняющими разные функции;
- 3) в рецепторе имеются А) регуляторный, Б) ДНК-связывающий, В) небольшой сайт-специфичный и Г) гормон-связывающий домены.

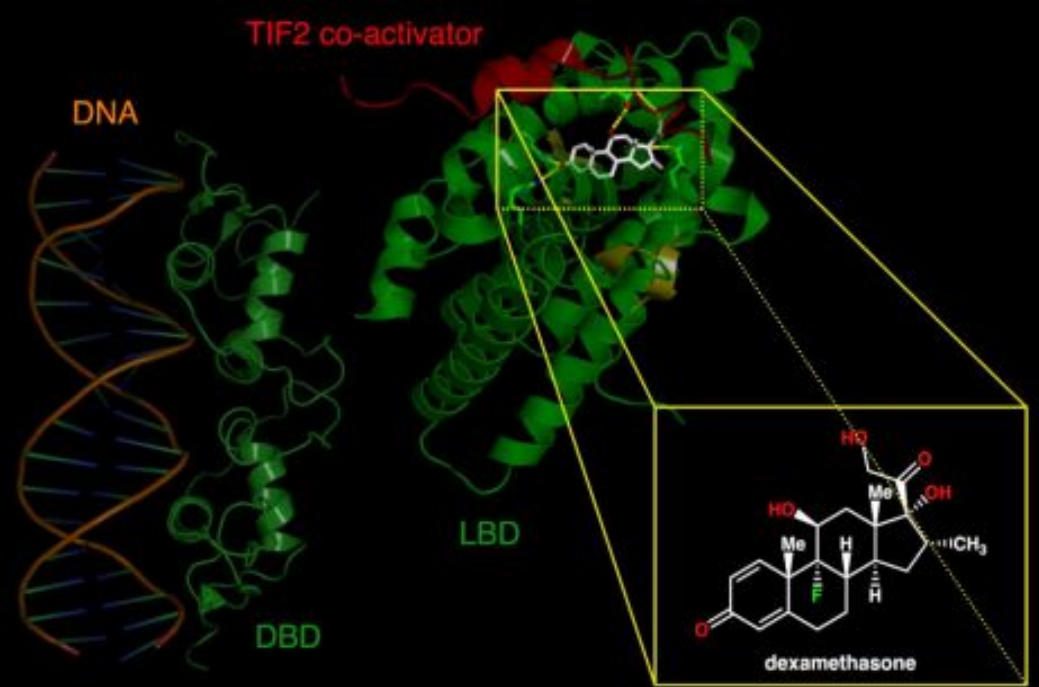
Наибольшая степень гомологии между липофильными рецепторами наблюдается в области ДНК-связывающего домена. Здесь содержатся повторяющиеся фрагменты, богатые остатками цистеина. Цистеин координационно связывает ионы цинка и образуют цинковые кластеры.

Рецепторы липофильных гормонов

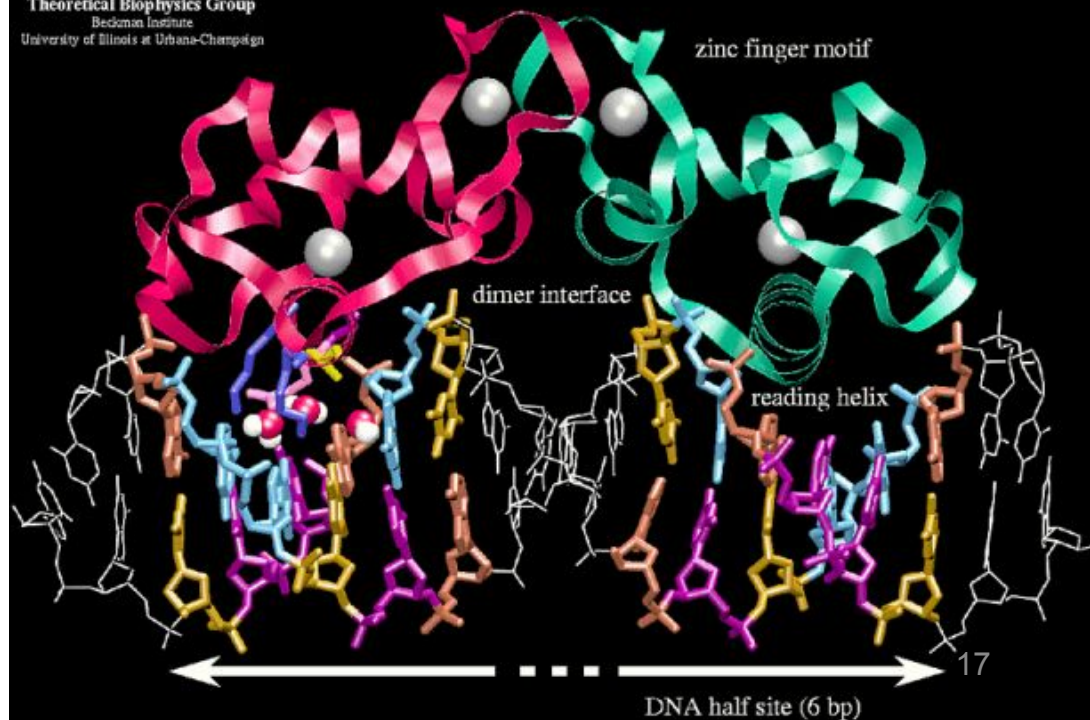
Полипептидная цепь рецептора



Рецептор стероидных гормонов



Theoretical Biophysics Group
Beckman Institute
University of Illinois at Urbana-Champaign



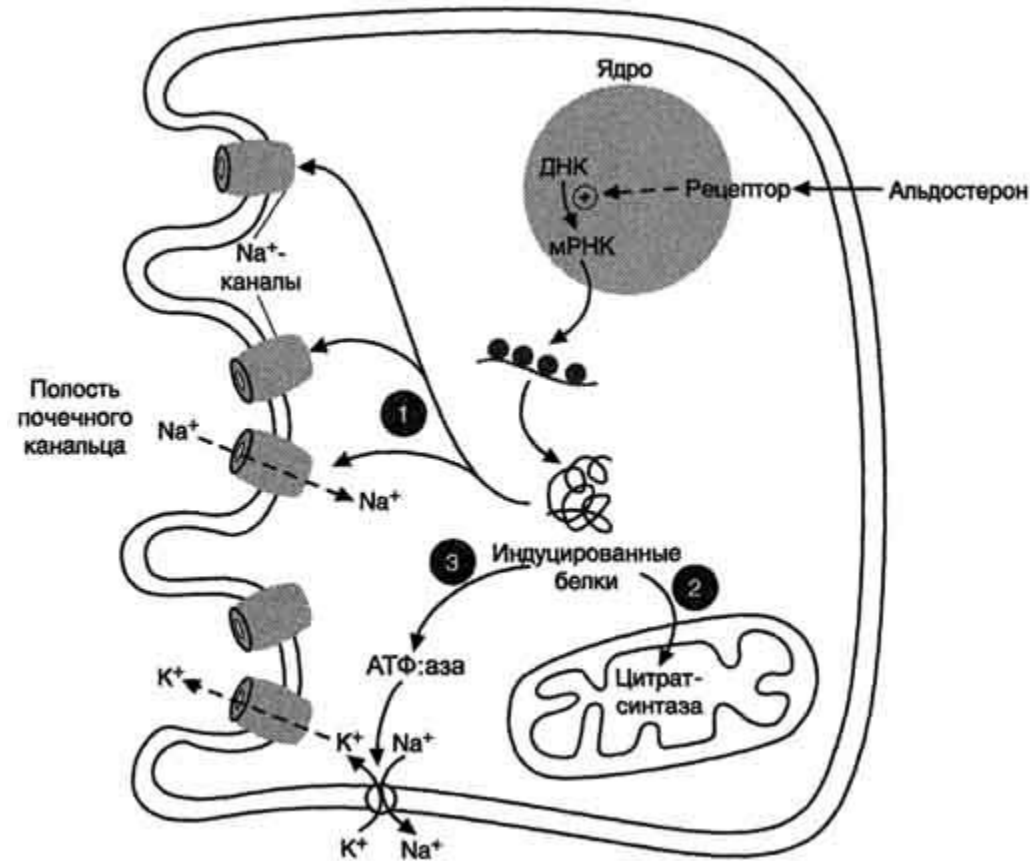
Biophysical and Structural Characterization
of Nuclear Hormone Receptors

Mark Remec Pavlin

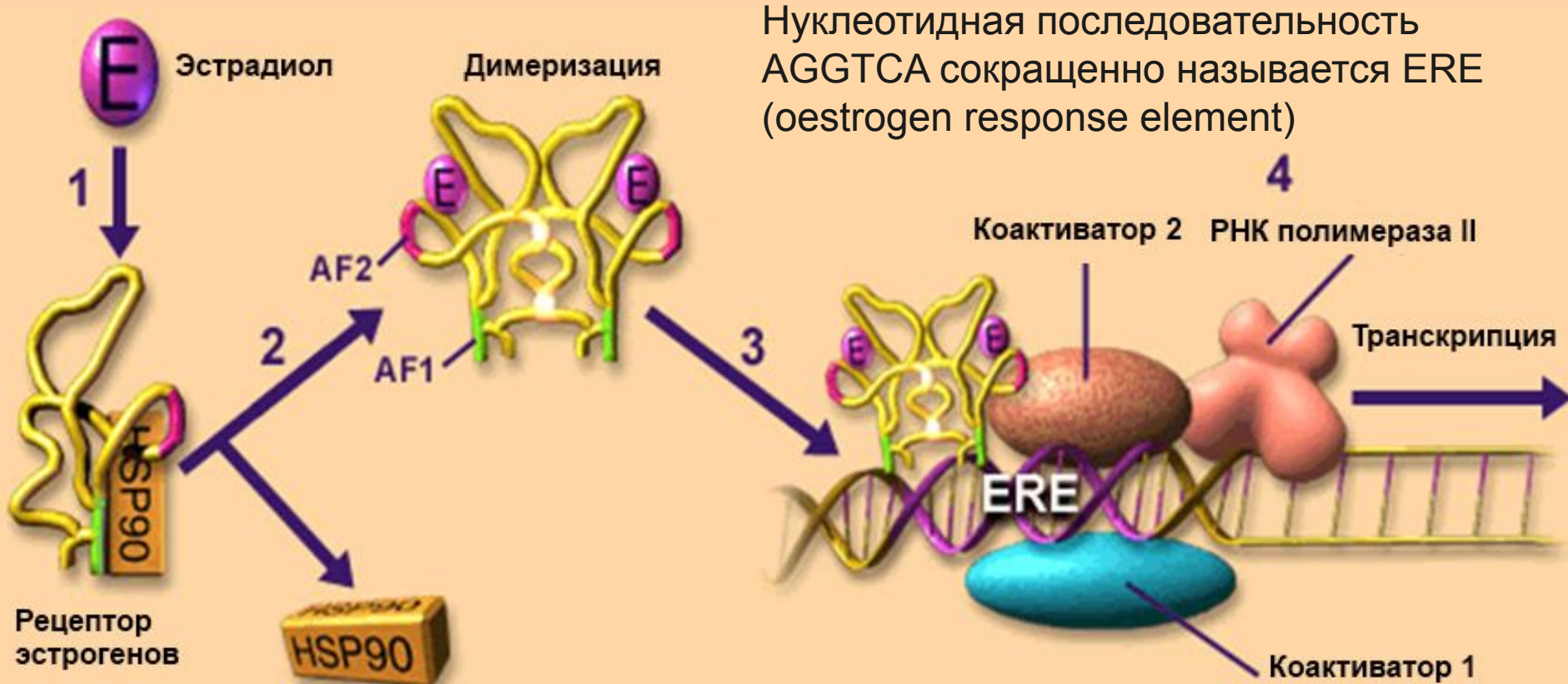
College Scholars: Biophysics

Mentor: Elias J. Fernandez, BCMB Spring 2014

Механизм действия альдостерона

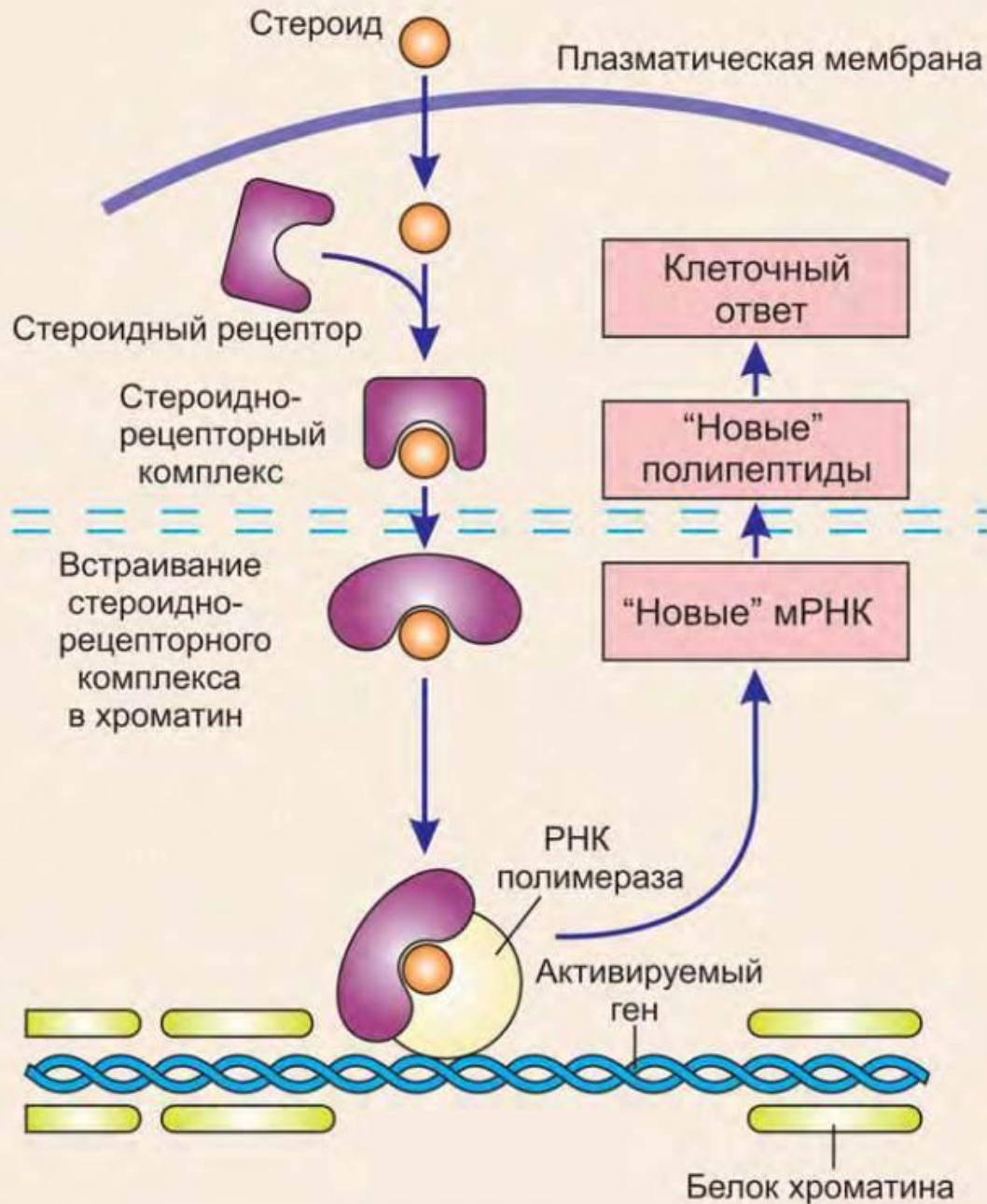


Механизм действия эстрадиола

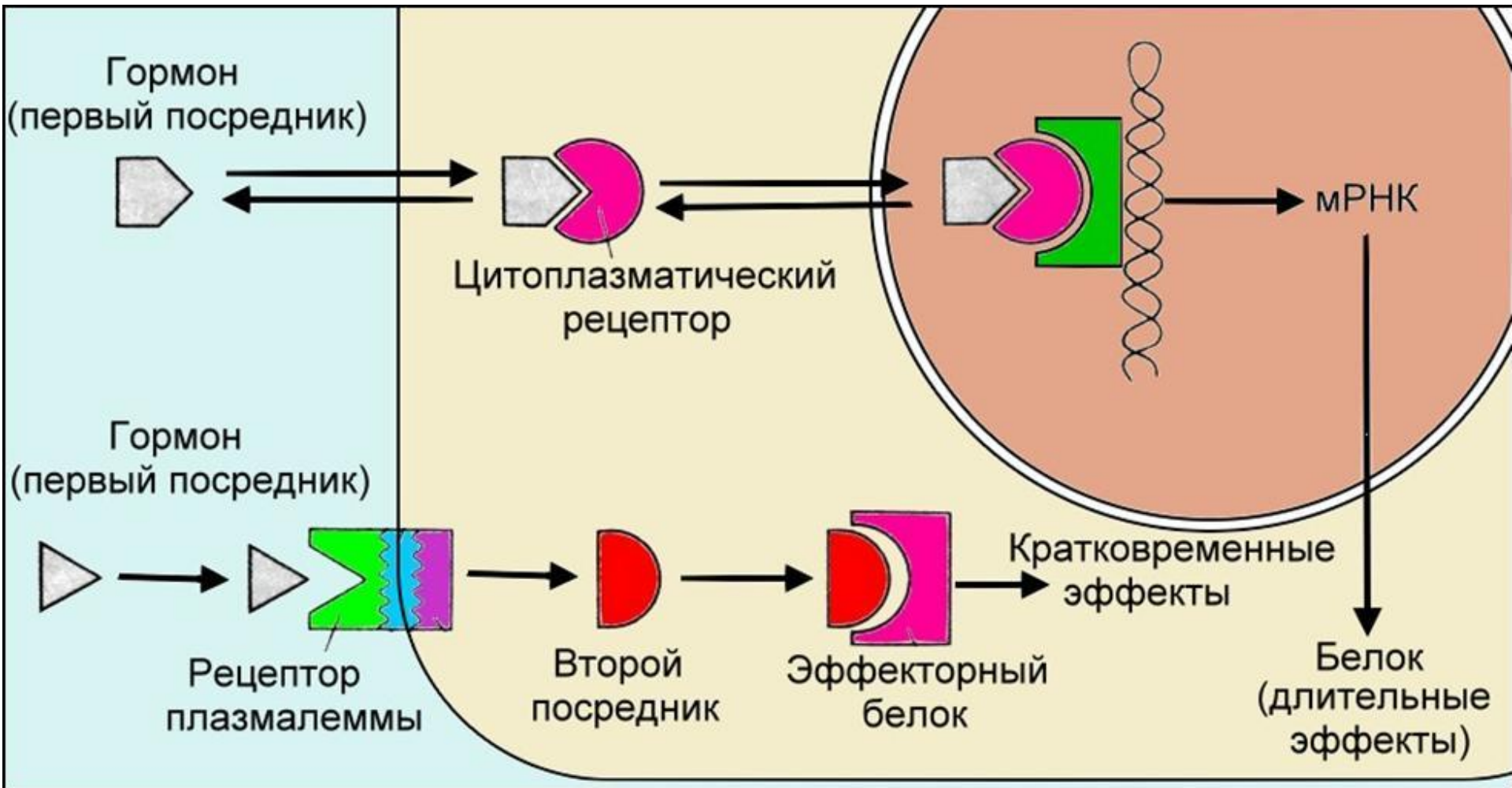


Белок Hsp90 – шаперон, помогает другим белкам правильно сворачиваться в трехмерные глобулы. Он присоединяется к белковым молекулам и сжимает их, как тисками, используя для этого энергию АТФ. Это приводит к тому, что рецептор не может выполнять свою функцию. Высвобождение Hsp90 из связи с эстрогеновым рецептором вызывает димеризацию рецептора, то есть, переход его в активную форму

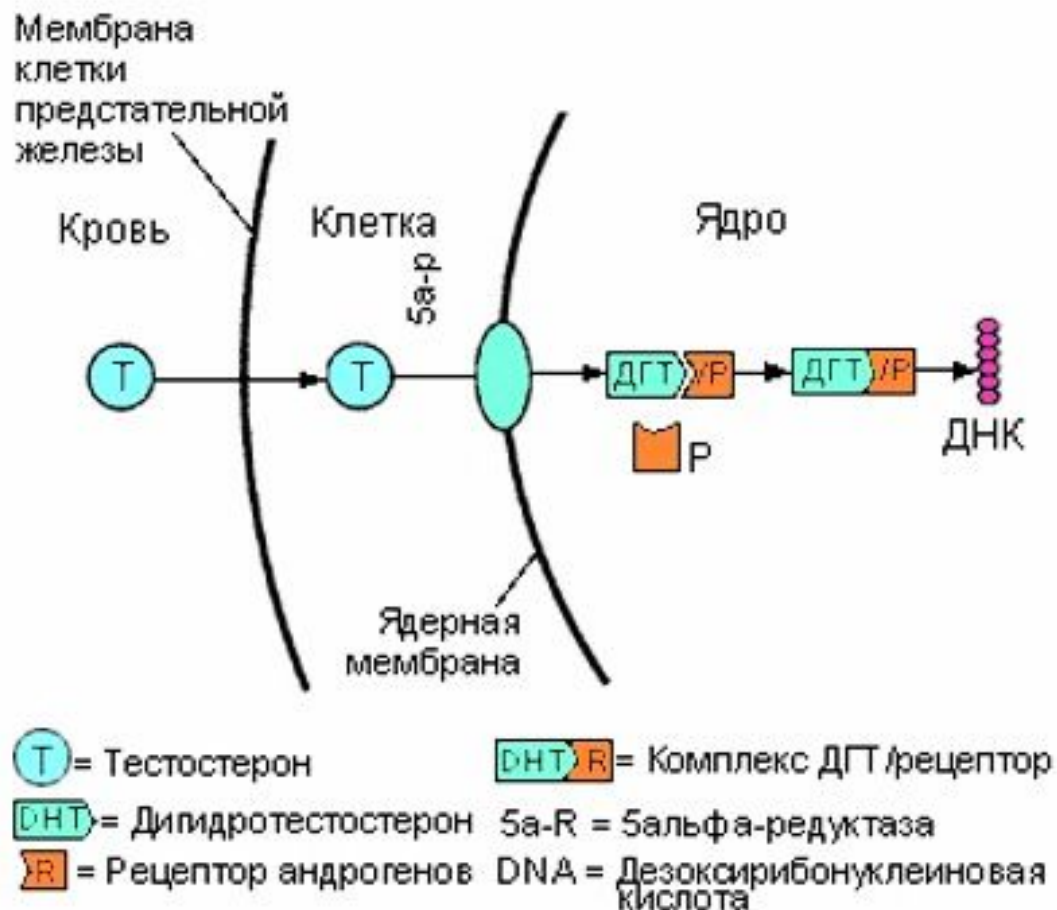
Взаимодействие липофильного гормона с внутриклеточным рецептором



Различия механизмов реализации эффектов липо- и гидрофильных гормонов



Механизм стимуляции функции клеток предстательной железы андрогенами



В семейство цинксодержащих белков входят рецепторы:

- ✓ стероидных гормонов,
- ✓ тироксина (и других тиреоидных гормонов),
- ✓ ретиноевой кислоты,
- ✓ вирусный и клеточный онкоген erb-A,
- ✓ диоксина (экологически опасный токсин)
- ✓ и множество других белков, лиганды которых пока не идентифицированы.

С помощью химического синтеза получают вещества, не идентичные гормонам, но обладающие свойством связываться с рецепторами.

Например, синтетическим путем получены оральные контрацептивы, агонисты эстрогенов и прогестерона.

Синтетические лиганды, вызывающие **тот же эффект**, что и природные гормоны, **называются агонистами гормонов**.

Лиганды, которые связываются с рецептором, но **не вызывают биологического эффекта**, называют **антагонистами**, т. е. **антагонисты блокируют действие эндогенных гормонов**.

Антагонисты гормонов применяют в терапии опухолей.

Для того чтобы оценить, является ли данная опухоль гормонозависимой и будет ли она чувствительна к действию антагонистов, необходимо на пробе ткани определить уровень экспрессии гормональных рецепторов.

Механизм действия гидрофильных гормонов

Большинство гидрофильных сигнальных веществ не способны проходить через липофильную клеточную мембрану.

Поэтому передача сигнала в клетку осуществляется через мембранные рецепторы (проводники сигнала).

Данным сигналом определяется транскрипция определенных генов и активность ферментов, которые контролируют обмен веществ и взаимодействуют с цитоскелетом.

Различают три типа рецепторов

- ✓ Рецепторы первого типа
- ✓ Ионные каналы
- ✓ Рецепторы третьего типа, сопряженные с ГТФ-связывающими белками

Рецепторы первого типа

- ✓ являются белками, имеющими **одну трансмембранную полипептидную цепь**
- ✓ **это аллостерические ферменты**, активный центр которых расположен на внутренней стороне мембраны
- ✓ многие из них являются тирозиновыми протеинкиназами

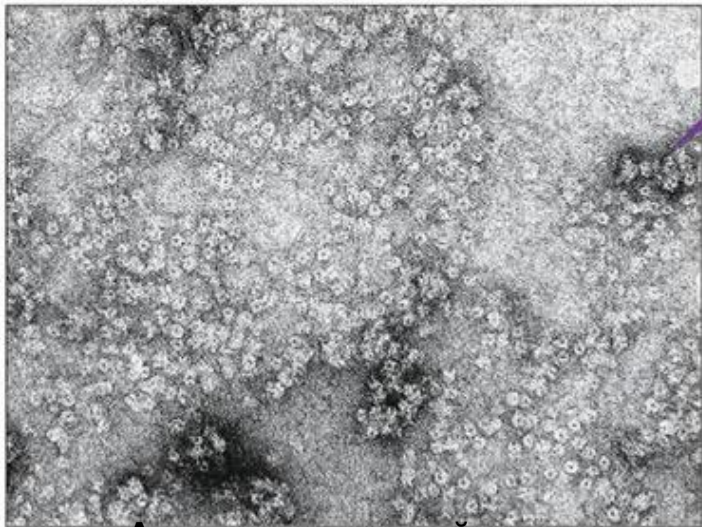
К этому типу принадлежат рецепторы инсулина, ростовых факторов и цитокинов.

- 1) связывание сигнального вещества ведет к димеризации рецептора первого типа
- 2) это активирует фермент и фосфорилирование остатков тирозина в ряде белков (в первую очередь фосфорилируется молекула рецептора (автофосфорилирование))
- 3) с фосфотирозином связывается SH_2 -домен белка-переносчика сигнала, функция которого состоит в передаче сигнала внутриклеточным протеинкиназам.

Ионные каналы (рецепторы второго типа)

- ✓ рецепторы второго типа являются олигомерными мембранными белками, образующими лиганд-активируемый ионный канал
- ✓ связывание лиганда ведет к открыванию канала для Na^+ , K^+ или Cl^- .

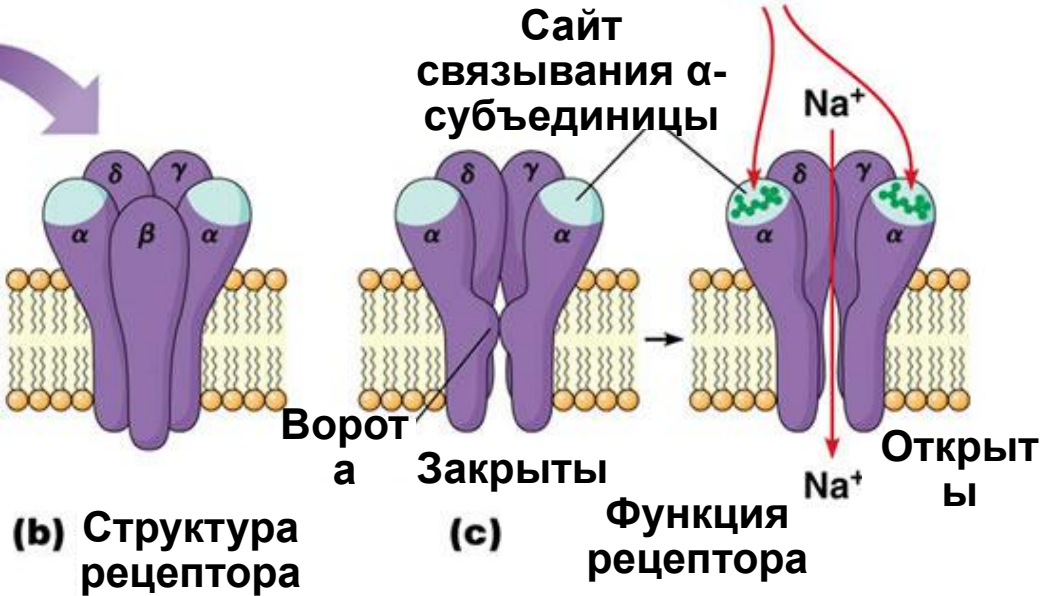
По такому механизму осуществляется действие нейромедиаторов, таких, как ацетилхолин (никотиновые рецепторы: Ca^{++} -, Na^+ - и K^+ -каналы) и γ -аминомасляная кислота (ГАМК_A-рецептор: Cl^- -канал).



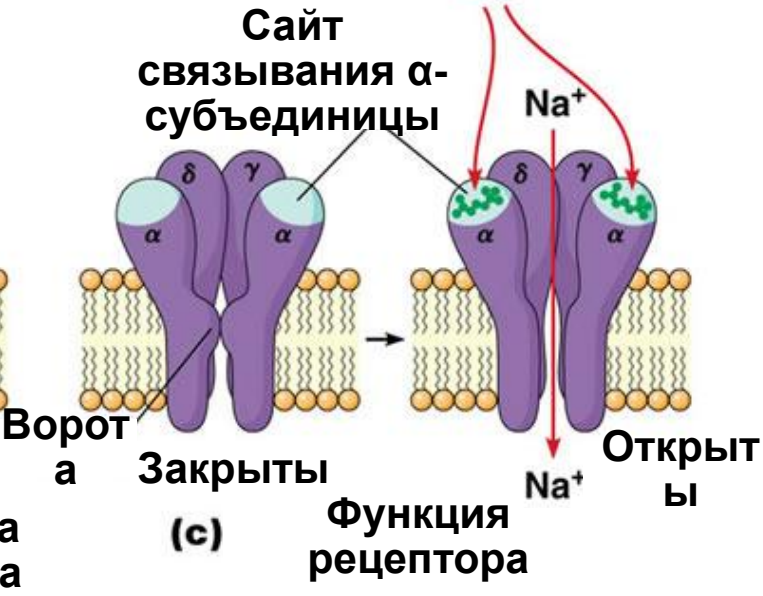
(a)

Ацетилхолиновый рецептор в электровозбудимой мембране

100 nm



(b) Структура рецептора



(с) Функция рецептора

Рецепторы третьего типа, сопряженные с ГТФ-связывающими белками

- ✓ полипептидная цепь этих белков включает семь трансмембранных тяжей, проникающих через клеточную мембрану
- ✓ такие рецепторы передают сигнал с помощью ГТФ-связывающих белков на белки-эффекторы, которые являются сопряженными ферментами или ионными каналами
- ✓ функция этих белков заключается в изменении концентрации ионов или вторичных мессенджеров.

Связывание сигнального вещества с мембранным рецептором влечет за собой один из трех вариантов внутриклеточного ответа:

- 1) рецепторные тирозинкиназы активируют внутриклеточные **протеинкиназы**,
- 2) активация лиганд-активируемых ионных каналов меняет **концентрации ионов**,
- 3) активация рецепторов, сопряженных с ГТФ-связывающими белками, индуцирует синтез веществ-посредников – **вторичных мессенджеров**

Все три системы передачи сигнала взаимосвязаны

Например, образование вторичного мессенджера цАМФ (сАМР) активирует протеинкиназу А [ПК-А (РК-А)],

вторичный мессенджер диацилглицерол [ДАГ (DAG)] активирует протеинкиназу С [ПК-С (РК-С)],

вторичный мессенджер инозитол-1,4,5-трифосфат [ИФ3 (InsP3)] увеличивает концентрацию Ca^{2+} в цитоплазме клетки.

5-HT

серотониновый
рецептор

5-HT

amino (N)
terminal

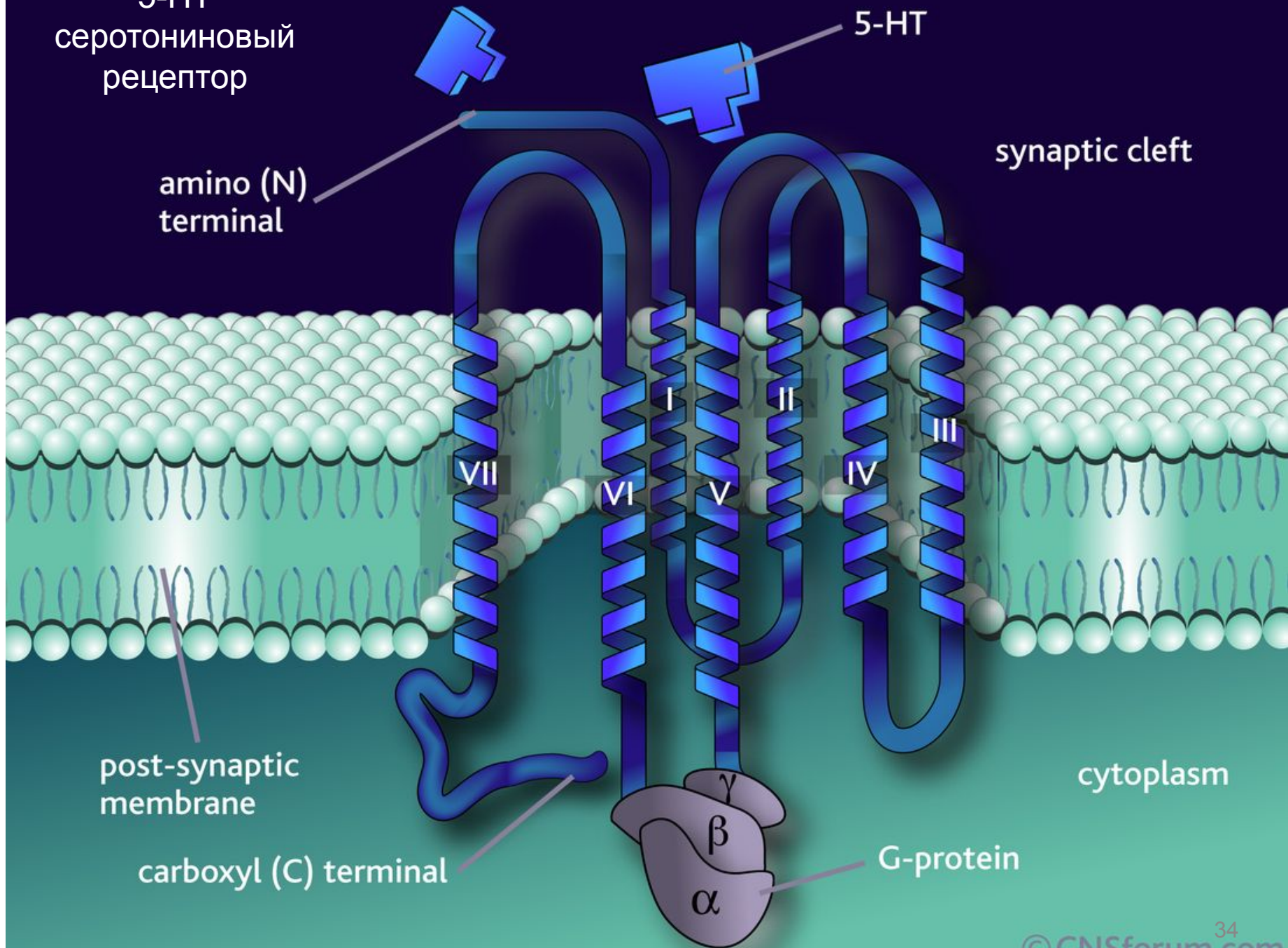
synaptic cleft

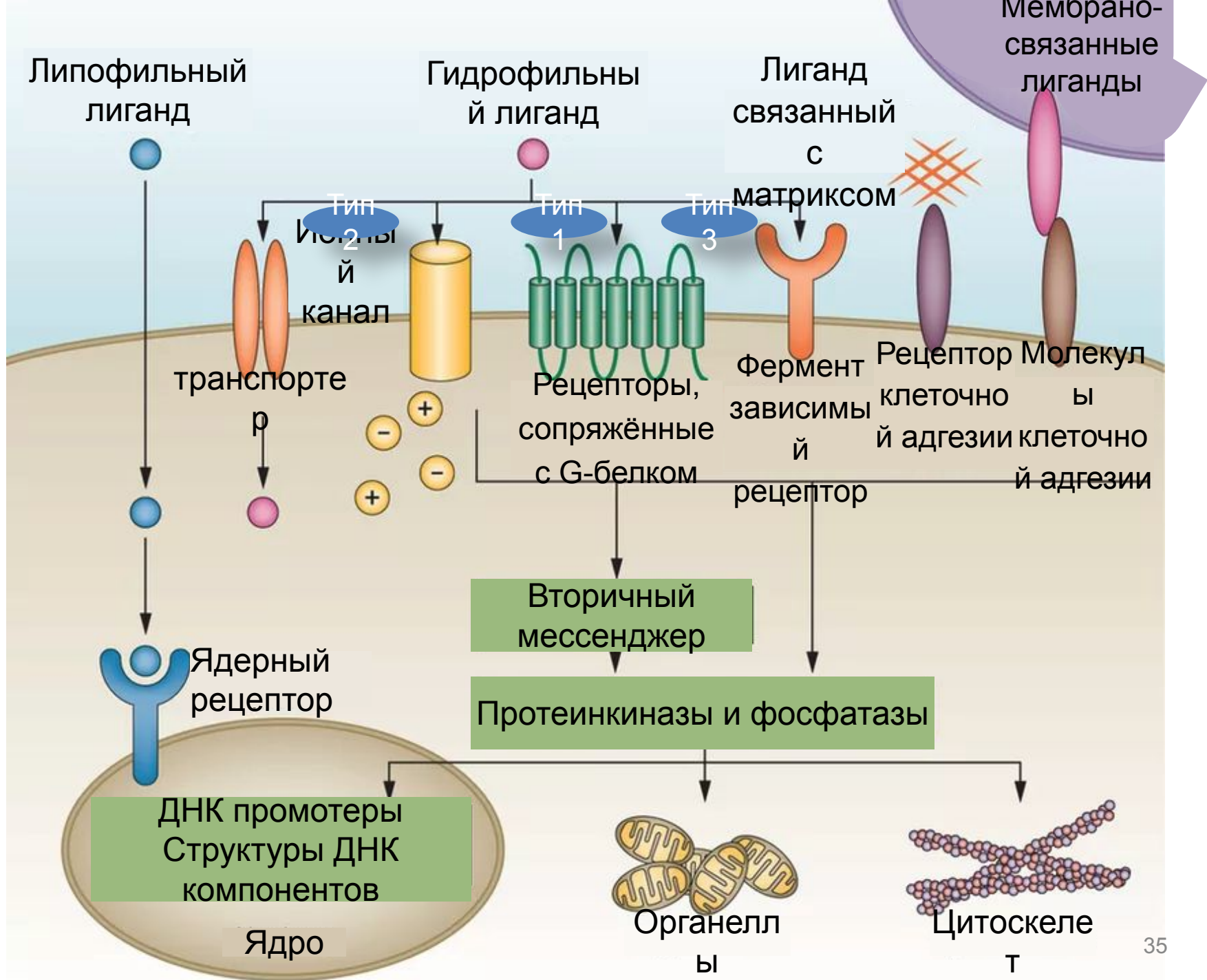
post-synaptic
membrane

carboxyl (C) terminal

cytoplasm

G-protein





Преобразование сигнала G-белками

G-белки переносят сигнал с рецептора третьего типа на белки-эффекторы.

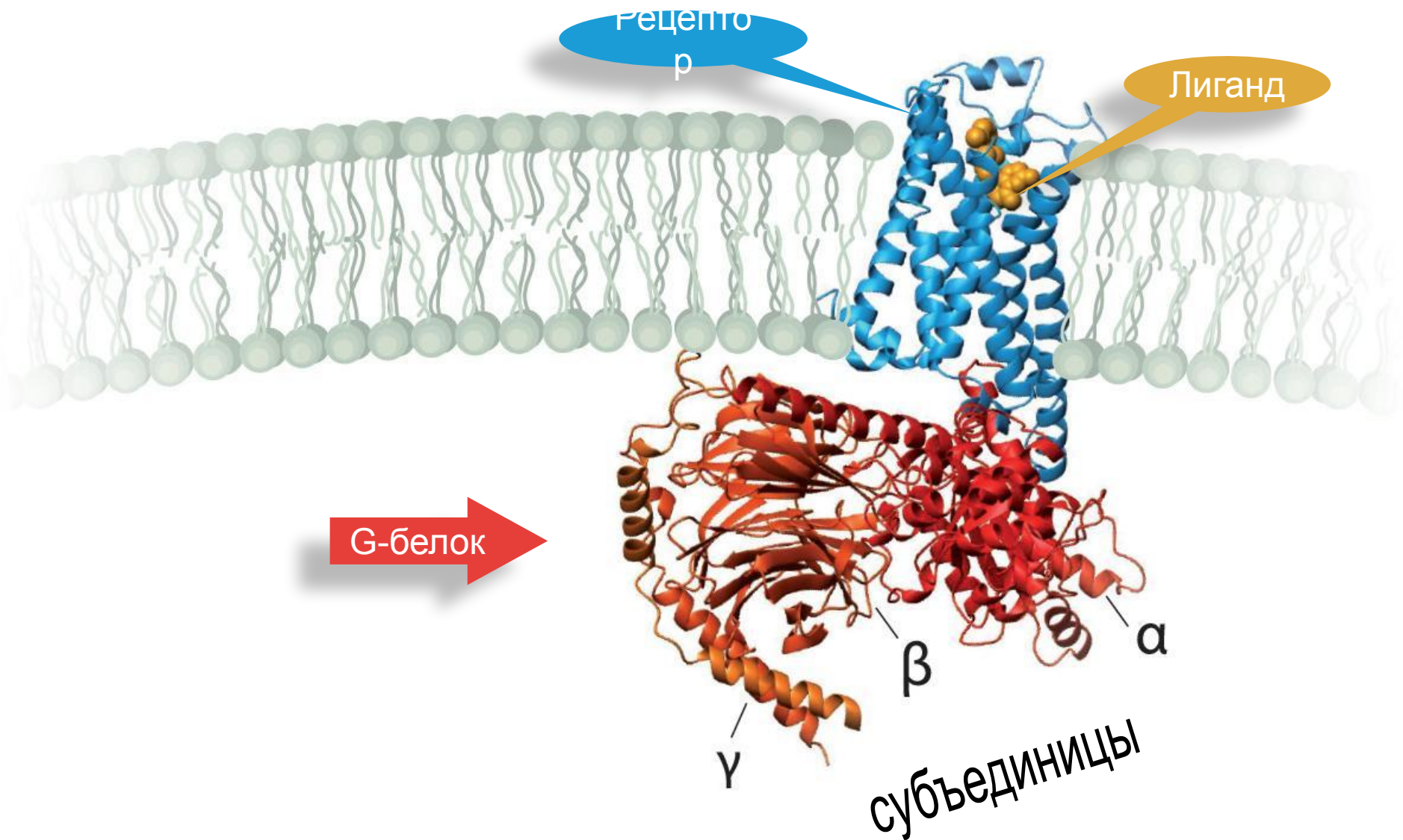
построены из трех субъединиц: α , β и γ .

α -субъединица обладает свойством связывать гуаниновые нуклеотиды [ГТФ (GTP) или ГДФ (GDP)].

проявляют слабую ГТФ-азную активность и похож на другие ГТФ-связывающие белки, такие, как ras и фактор элонгации Tu (EF-Tu)

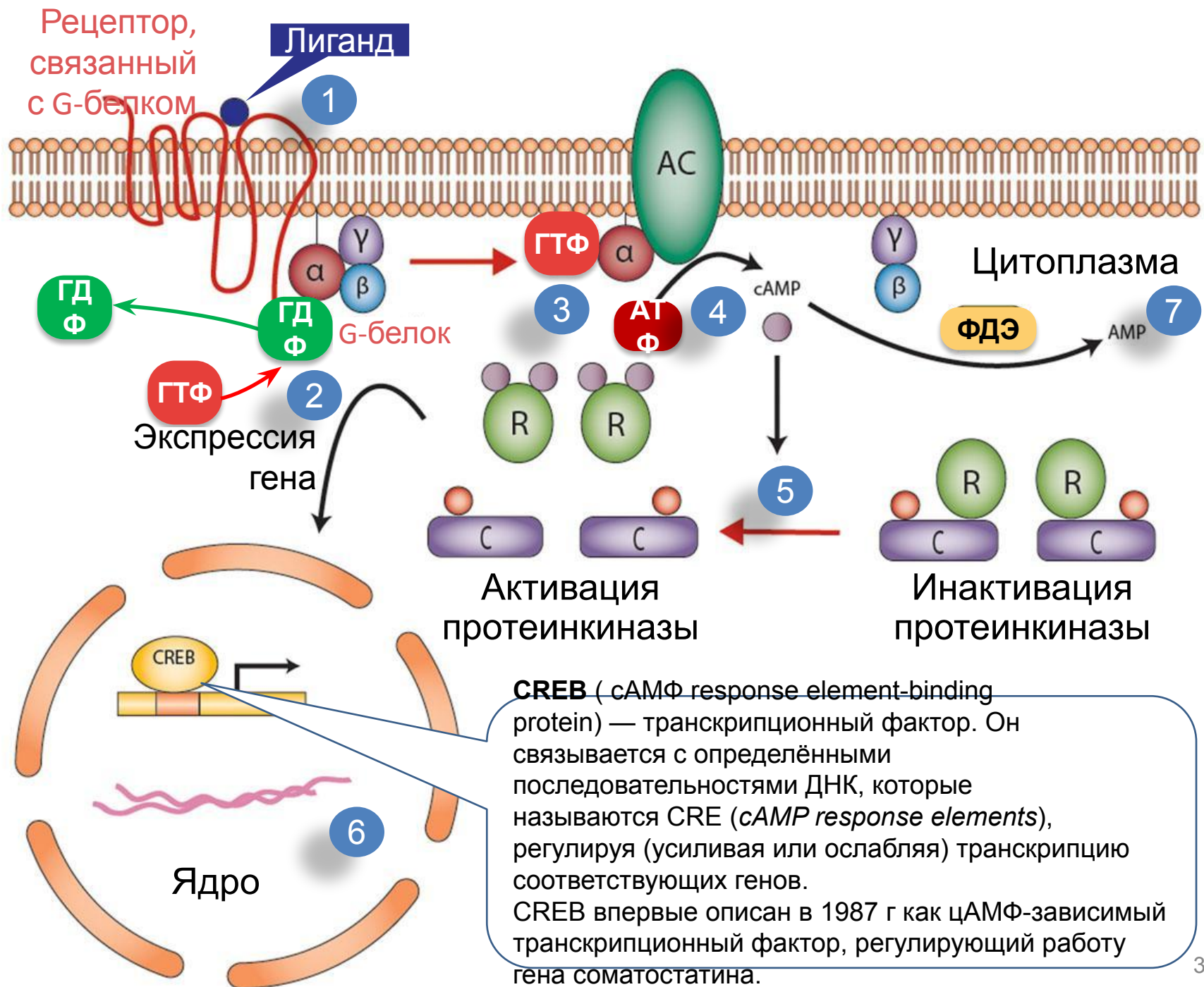
связаны с ГДФ в неактивном состоянии.

Рецептор, связанный с G-белком



Передача сигнала с помощью рецептора третьего типа осуществляется поэтапно:

- 1) связывание сигнального вещества с рецептором третьего типа меняет его конформацию так, что рецептор связывает G-белок
- 2) связывание G-белка с рецептором высвобождает ГДФ, на место которого α -субъединице встает ГТФ в (1) (см. следующий слайд)
- 3) в результате G-белок активируется, отделяется от рецептора и диссоциирует на α -субъединицу и комплекс из β -, γ -субъединиц
- 4) ГТФ- α субъединица связывается с белками-эффекторами и изменяет их активность, в результате чего происходит открывание или закрывание ионных каналов, активация или ингибирование ферментов (3, 4, 5) и изменение активности генома (6). (7) – удаление сАМР фосфодиэстеразой (ФДЭ) (см. следующий слайд).



5) медленный гидролиз связанного ГТФ до ГДФ переводит α -субъединицу в неактивное состояние и она вновь связывается с β , γ -комплексом, т.е. G-белок возвращается в исходное состояние 1).

Таким образом, работа рецептора третьего типа может быть представлена как цикл биохимических реакций.

Вторичные мессенджеры

Вторичные мессенджеры (посредники) – внутриклеточные вещества, передающие информацию от мембранного рецептора на исполняющие внутриклеточные белки (чаще протеинкиназы).

Их концентрация строго контролируется гормонами, нейромедиаторами и другими внеклеточными сигналами.

Они образуются из доступных субстратов и имеют короткий биохимический период полужизни.

Наиболее важными вторичными мессенджерами являются цАМФ (cAMP), цГТФ (cGTP), Ca^{2+} , инозитол-1,4,5-трифосфат [ИФ3 (InsP3)], диацилглицерол [ДАГ (DAG)] и монооксид азота (NO).

Циклический АМФ

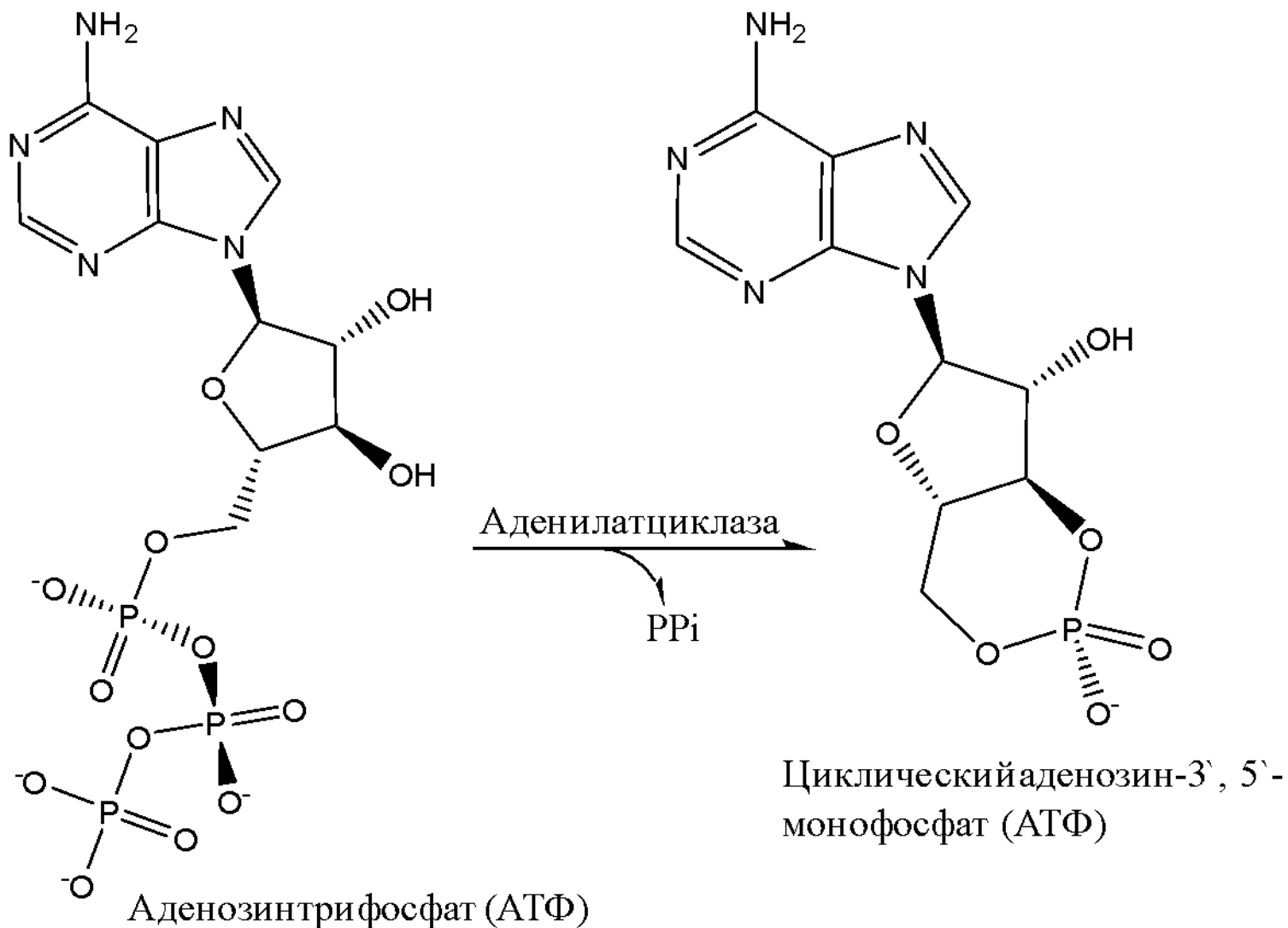
Биосинтез: нуклеотид цАМФ (3',5'-циклоаденозинмонофосфат, сАМР) синтезируется мембранными аденилатциклазами – семейством ферментов, катализирующих реакцию циклизации АТФ (АТР) с образованием цАМФ и неорганического пирофосфата. (см. следующий слайд)

Расщепление цАМФ с образованием АМФ (АМР) катализируется фосфодиэстеразами, которые ингибируются высокими концентрациями производных метилксантина, например кофеином.

Активность аденилатциклазы контролируется G-белками, сопряженными с рецепторами третьего типа, управляемыми внешними сигналами.

Большинство G-белков (Gs-белки) активируют аденилатциклазу, некоторые G-белки ее ингибируют (Gi-белки). Некоторые аденилатциклазы активируются комплексом Ca^{2+} /кальмодулин.⁴²

Синтез циклического АМФ



Механизм действия

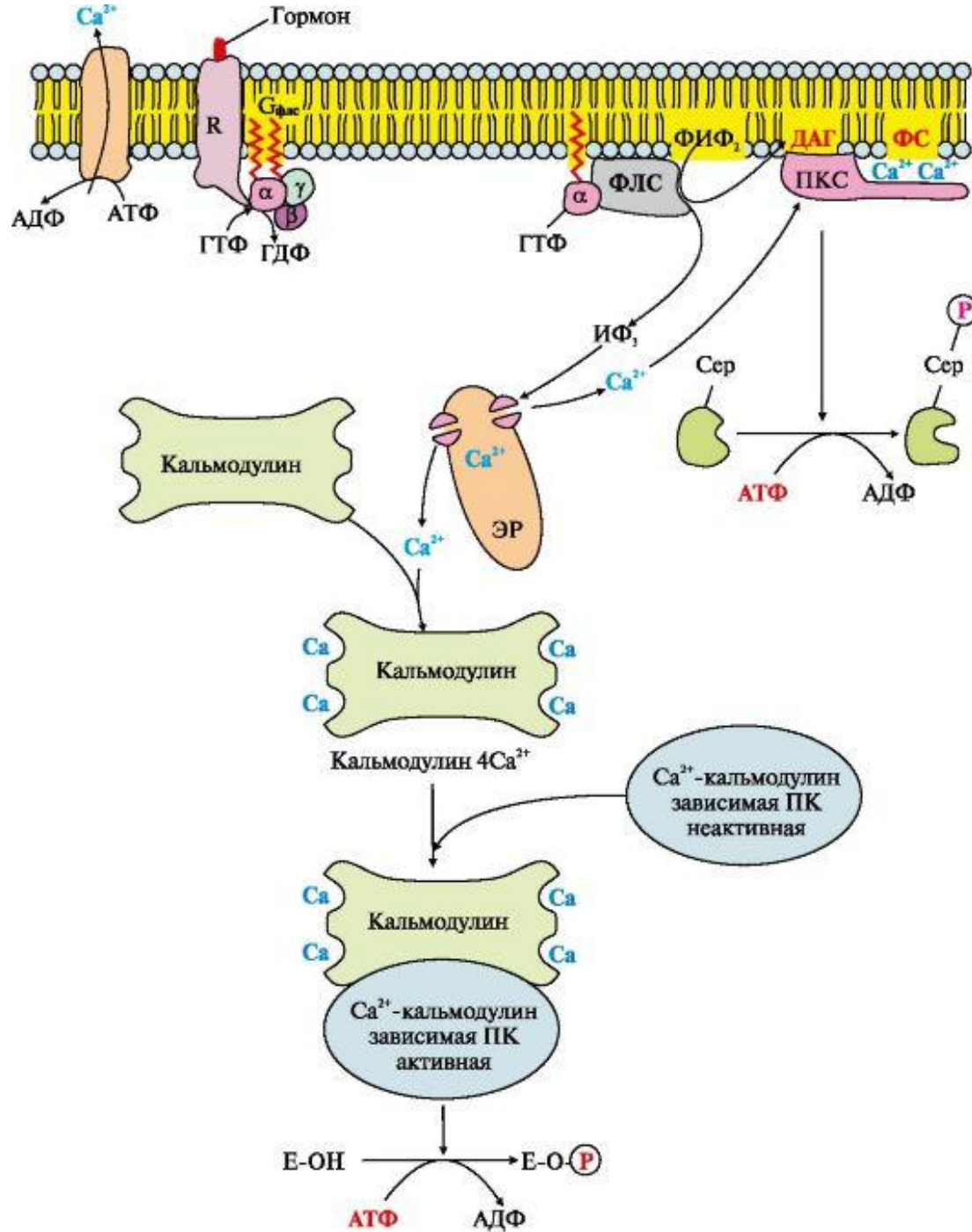
цАМФ является аллостерическим эффектором протеинкиназ А (ПК-А) и ионных каналов.

В неактивном состоянии ПК-А является тетрамером, две каталитические субъединицы (К-субъединицы) которого ингибированы регуляторными Р-субъединицами (аутоингибирование).

При связывании цАМФ Р-субъединицы диссоциируют из комплекса и К-единицы активируются.

Фермент может фосфорилировать остатки серина и треонина, находящиеся в ключевых положениях в цепи, в более чем 100 различных белках, в том числе во многих ферментах и факторах транскрипции.

В результате фосфорилирования изменяется функциональная активность этих белков (см. слайд 39)

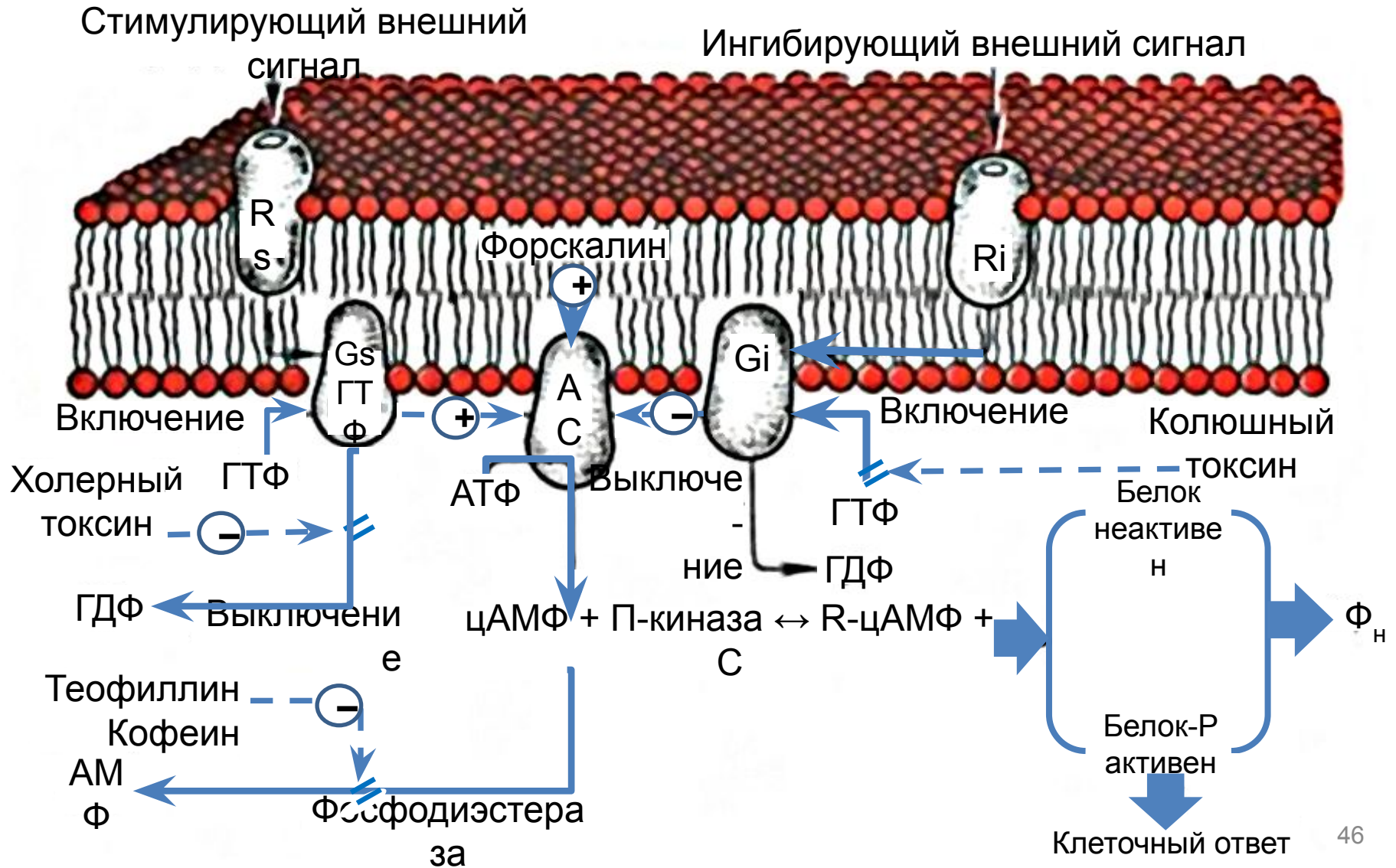


Кроме цАМФ функции вторичного мессенджера могут выполнять цГМФ (сGMP), либо фосфоинозитолдифосфат, инозитолтрифосфат, диацилглицерол (ДАК), все соединения различаются по метаболизму и механизму действия.

На рис. показан механизм с участием фосфоинозитолдифосфата

Цепь реакции с участником внутриклеточного посредника цАМФ

Пояснения см. на следующем слайде



Цепь реакций с участником внутриклеточного посредника цАМФ

R_s — возбуждающий рецептор,

R_i — тормозный рецептор,

G_s — возбуждающий G-белок,

G_i — тормозный G-белок,

ГТФ — гуанозин-трифосфат,

АТФ — аденозитрифосфат,

ГДФ — гуанозиндифосфат,

АС — аденилатциклаза,

АМФ — аденозинмонофосфат,

цАМФ — циклический аденозинмонофосфат,

Фн — неорганический фосфат

На схеме показаны также фармакологические препараты и токсины, которые запускают (+) или ингибируют (—) некоторые реакции.

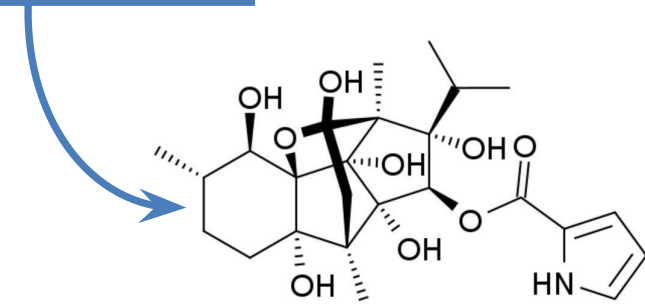
Роль ионов кальция

Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме нестимулированной клетки очень низка (10-100 нМ).

Низкий уровень поддерживается кальциевыми АТФ-азами (кальциевыми насосами) и натрий-кальциевыми обменниками.

Резкое повышение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме (до 500-1000 нМ) происходит в результате открывания кальциевых каналов плазматической мембраны или внутриклеточных кальциевых депо (гладкого и шероховатого эндоплазматического ретикулума).

Канал может быть открыт деполяризацией мембран или действием сигнальных веществ, нейромедиаторов (глутамат и АТФ), вторичных мессенджеров (ИФ3 и цАМФ), а также вещества растительного происхождения – рианодина.



В цитоплазме и клеточных органеллах имеется множество белков способных связывать Ca^{2+} , некоторые из них выполняют роль буфера.

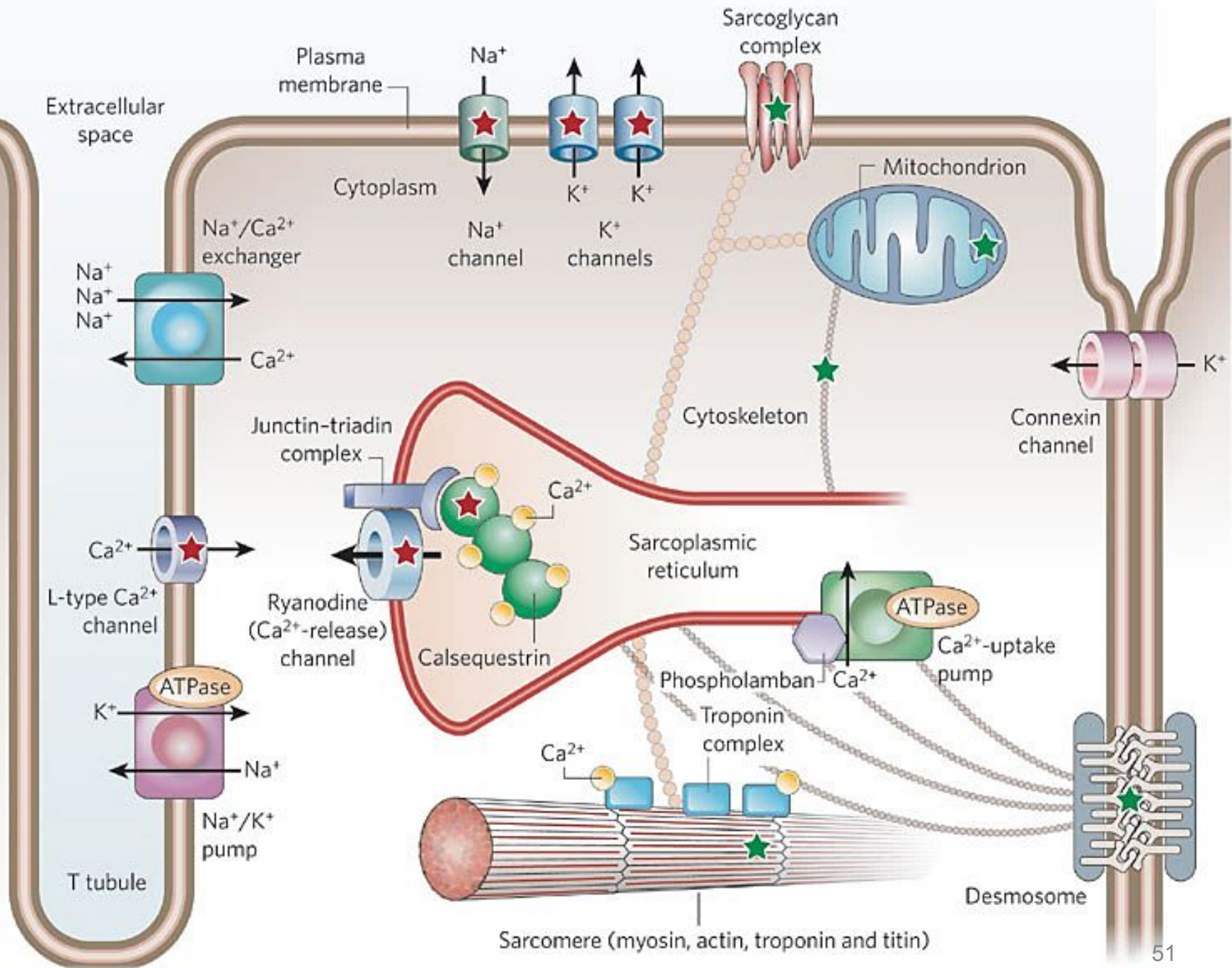
При высокой концентрации в цитоплазме Ca^{2+} оказывает на клетку цитотоксическое действие. Поэтому $[\text{Ca}^{2+}]$ в отдельной клетке испытывает кратковременные всплески, увеличиваясь в 5-10 раз, а стимуляция клетки увеличивает лишь частоту этих флуктуаций.

Действие кальция

Опосредовано специальными Ca^{2+} -связывающими белками («кальциевыми сенсорами»): аннексин, кальмодулин и тропонин.

Кальмодулин — сравнительно небольшой белок (17 кДа) — присутствует во всех животных клетках.

При связывании четырех Ca^{2+} (на схеме голубые кружочки) кальмодулин переходит в активную форму, взаимодействующую с многочисленными белками. За счет активации кальмодулина Ca^{2+} оказывают влияние на активность ферментов, ионных насосов и компонентов цитоскелета.



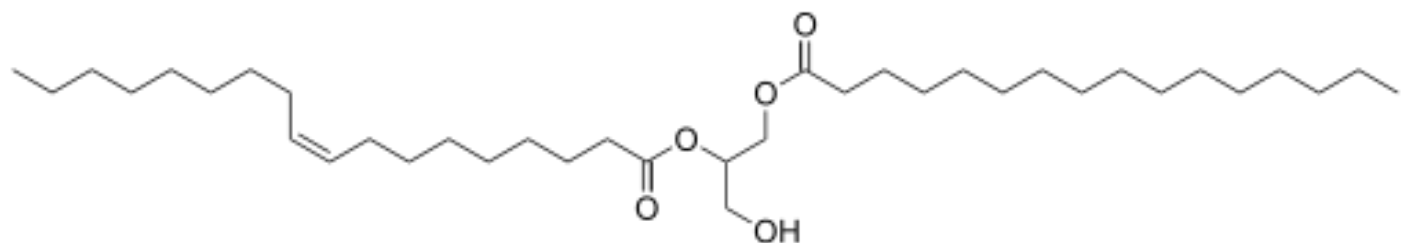
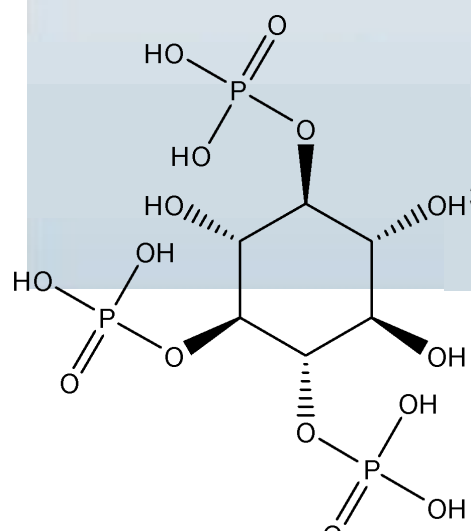
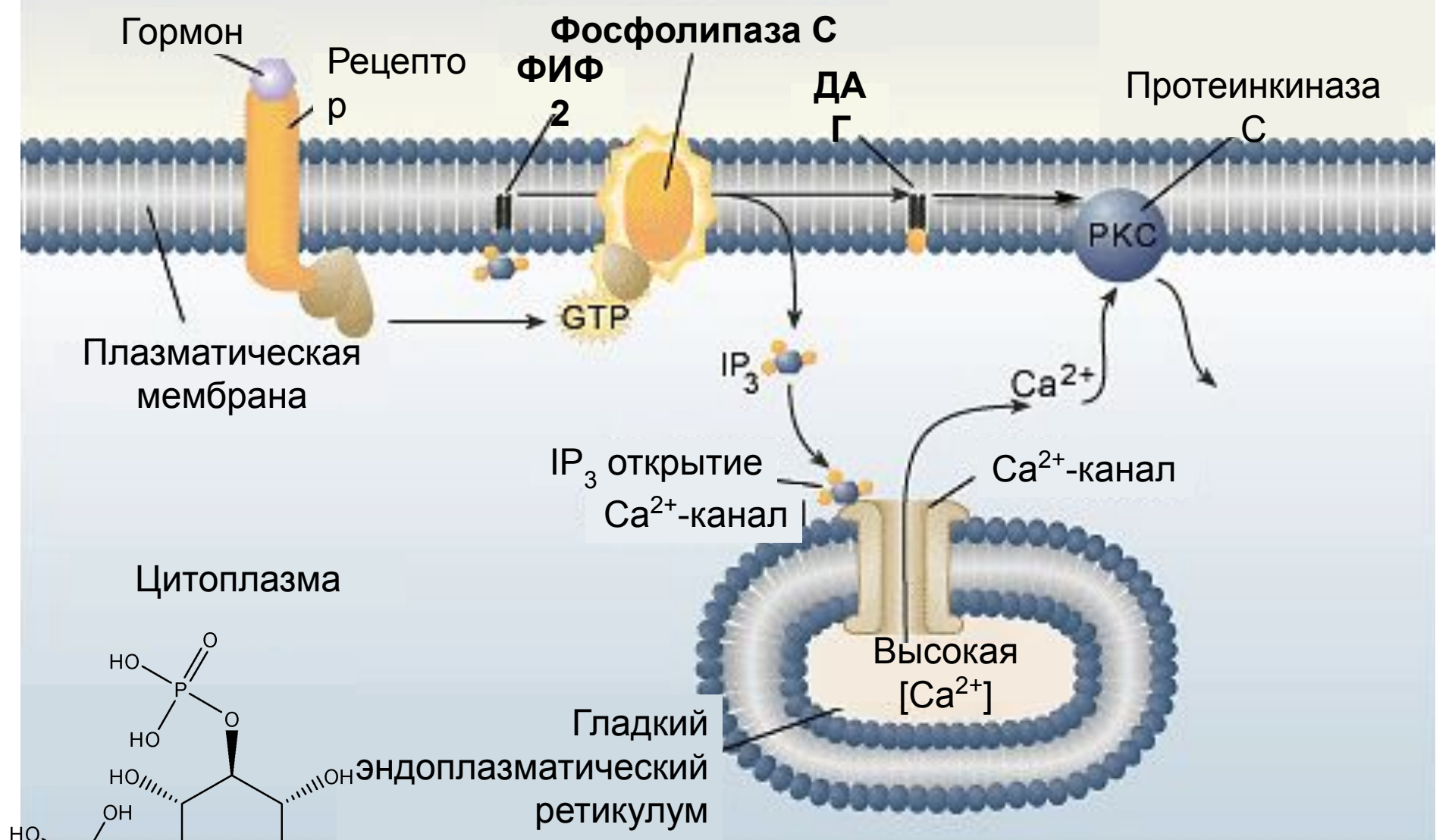
Инозит-1,4,5-трифосфат и диацилглицерин

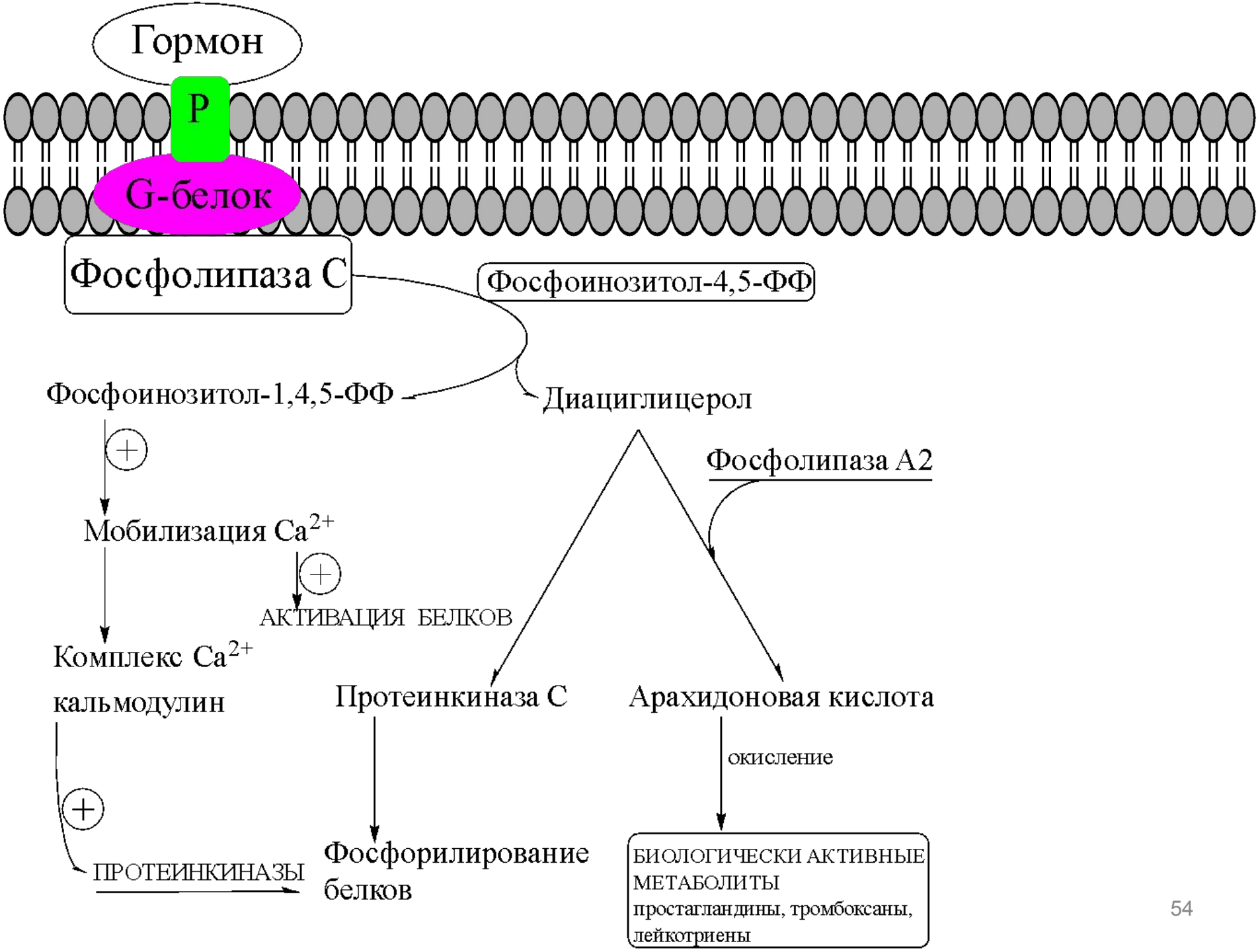
Фосфолипаза С гидролизует фосфатидинозит-4,5-дифосфат [ФИФ₂ (PInsP₂)], что приводит к образованию двух вторичных мессенджеров:

инозитол-1,4,5-трифосфата (ИФ₃) и диацилглицерола (ДАГ).

Гидрофильный ИФ₃ поступает в эндоплазматический ретикулум [ЭР (ER)] и индуцирует высвобождение ионов Ca^{2+} из запасающих везикул.

Липофильный ДАГ остается в мембране и активирует протеинкиназу С, которая в присутствии Ca^{2+} фосфорилирует различные белковые субстраты, модулируя их функциональную активность.





Рецепторы с собственной ферментативной активностью

имеют

- 1) внеклеточный лиганд-связывающий домен,
- 2) трансмембранный участок и
- 3) внутриклеточную часть,

внутриклеточная часть обладает ферментативной активностью, либо тесно связана с другим ферментом.

Рецепторы с собственной ферментативной активностью бывают:

- 1. с тирозинкиназной активностью;**
- 2. с серин-треонин киназой активностью;**
- 3. связанные с тирозинкиназами;**
- 4. с гуанилатциклазной активностью;**
- 5. с тирозинфосфатазной активностью.**

1. **Рецепторы с тирозинкиназной активностью** при связывании с сигнальной молекулой димеризуются, что включает их активность и они фосфорилируют специфичные белки-эффекторы по остаткам тирозина. Активированные рецепторы часто фосфорилируют сами себя, что называется аутофосфорилированием.

Например, таким образом действует инсулин и цитокины, относящиеся к факторам роста.

2. **Рецепторы с серин-треонин киназной активностью** способны осуществлять как аутофосфорилирование, так и фосфорилирование внутриклеточных белков. По этому механизму действуют цитокины (TGF β , морфогенетические белки кости).

3. Рецепторы, **связанные с тирозинкиназами** не являются ферментами, но тесно связаны с тирозинкиназами, находящимися в цитозоле, т.е. они ассоциированы с тирозинкиназной активностью.

Так действуют соматотропный гормон, пролактин, цитокины-интерфероны (α , β , γ), колониестимулирующие факторы, интерлейкины, эритропоэтин.

4. Рецепторы с **гуанилатциклазной активностью** образуют вторичный мессенджер цГМФ из ГТФ.

По этому механизму действуют натрийуретические пептиды.

5. Рецепторы с **тирозинфосфатазной активностью** — примером служит общий лейкоцитарный антиген CD-45 (англ. *Cluster of Differentiation*). Он представлен на всех клетках крови, кроме зрелых эритроцитов, и обеспечивает прохождение сигнала от антигена внутрь клетки.

Рецепторы цитокинов

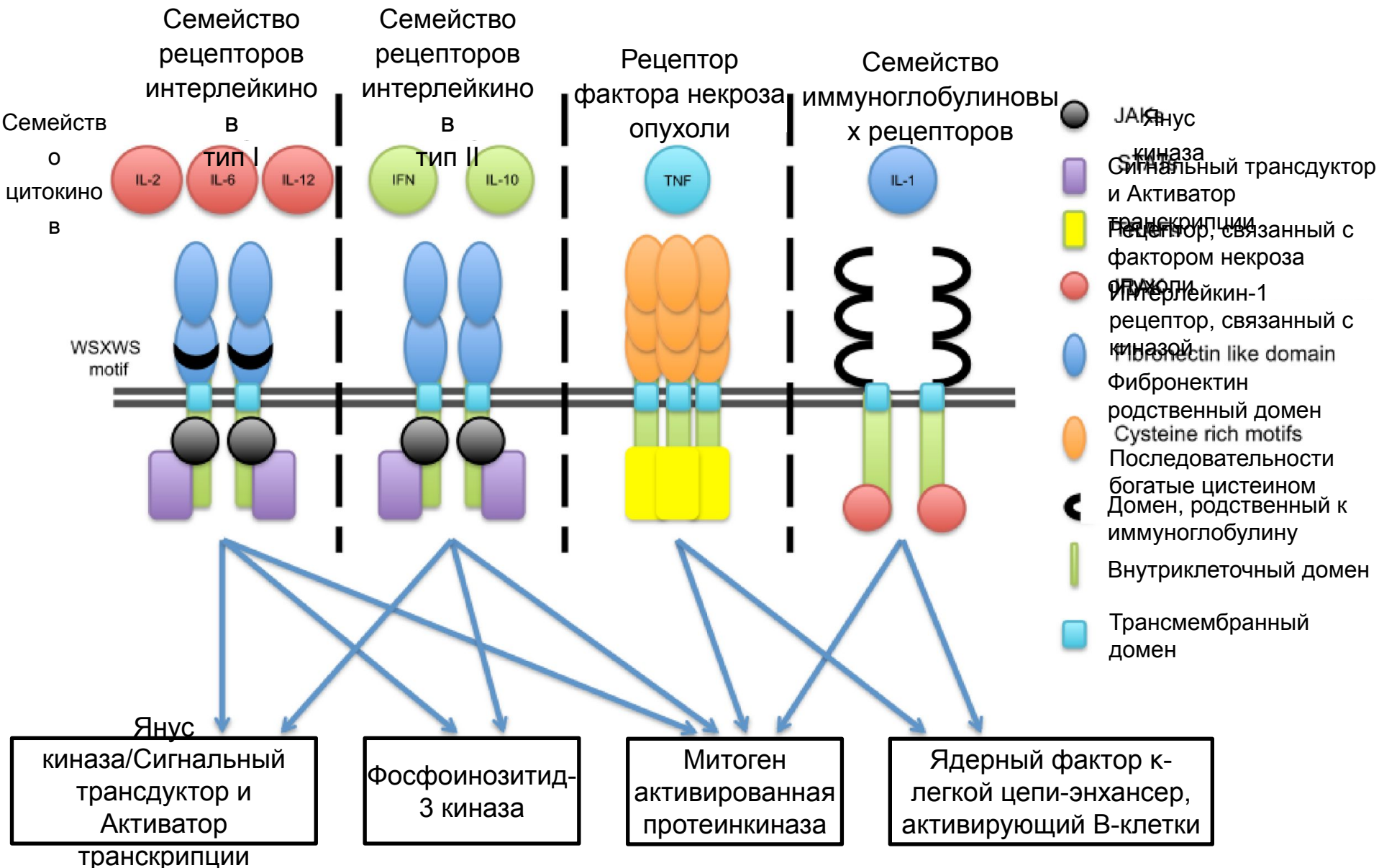
Цитокины — гидрофильные сигнальные вещества, действие которых опосредовано тирозинкиназными рецепторами на внешней стороне плазматической мембраны (см. следующий слайд).

Связывание цитокинов с рецептором (1) через ряд промежуточных стадий (2-5) активирует транскрипцию определенных генов (6).

Сами цитокиновые рецепторы не обладают тирозинкиназной активностью (за немногими исключениями).

После связывания с цитокином (1) молекулы рецептора ассоциируют, образуя гомодимеры.

Семейство цитокиновых рецепторов



Цитокиновые рецепторы могут образовывать гетеродимеры за счет связывания со вспомогательными белками-переносчиками сигнала [БПС (STR)] или стимулировать димеризацию самих БПС. Цитокиновые рецепторы класса I могут агрегировать с тремя типами БПС: белками GP130, βc или γc .

Эти вспомогательные белки сами не способны связывать цитокины, но они осуществляют передачу сигнала на тирозинкиназы.

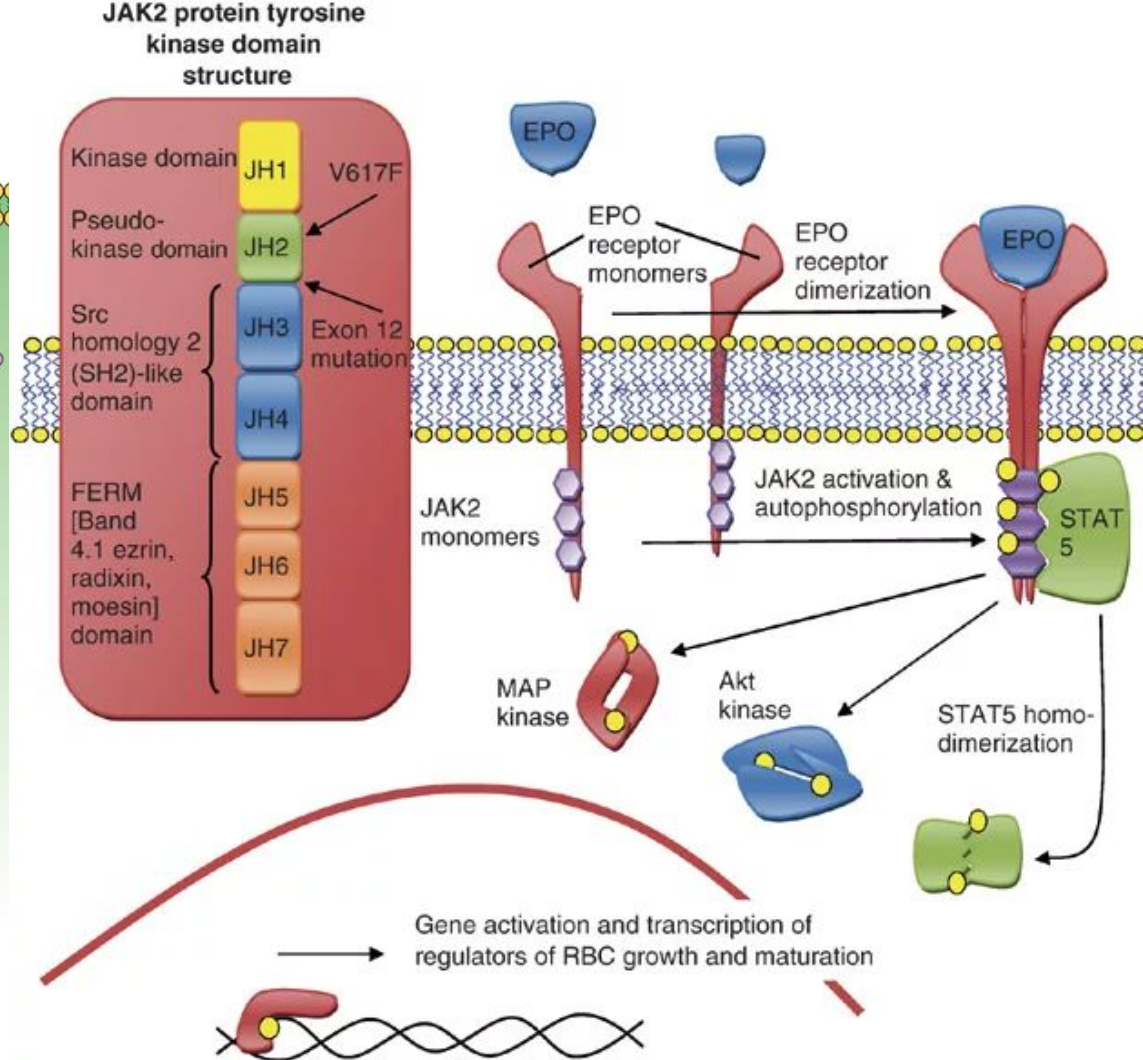
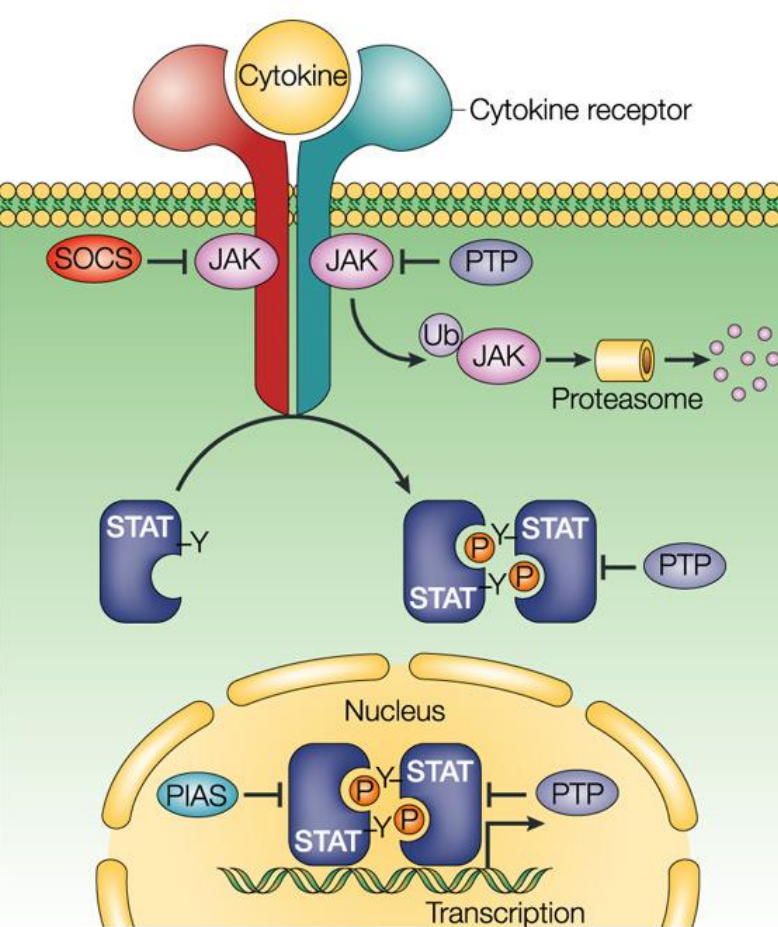
Например, рецептор ИЛ-6 (IL-6) после связывания с лигандом стимулирует димеризацию белка GP130.

Димер мембранного белка GP130 связывает и активирует цитоплазматическую тирозинкиназу ЯК-семейства (Янус-киназы, имеющие два активных центра).

Янус-киназы фосфорилируют цитокиновые рецепторы, БПС и различные цитоплазматические белки, которые осуществляют дальнейшую передачу сигнала; они также фосфорилируют факторы транскрипции — переносчики сигнала и активаторы

ПСАТ белки относятся к семейству БПС, имеющих в структуре SH₂-домен, узнающий остатки фосфотирозина. Поэтому они обладают свойством ассоциировать с фосфорилированным цитокиновым рецептором. Если затем происходит фосфорилирование молекулы ПСАТ, фактор переходит в активную форму и образует димер. После транслокации в ядро димер в качестве фактора транскрипции связывается с промотором иницируемого гена и индуцирует его транскрипцию.

Некоторые цитокиновые рецепторы могут за счет протеолиза утрачивать экстрацеллюлярный лигандсвязывающий домен. Домен поступает в кровь, где конкурирует за связывание с цитокином, что снижает концентрацию цитокина в крови.



Работа янус киназы



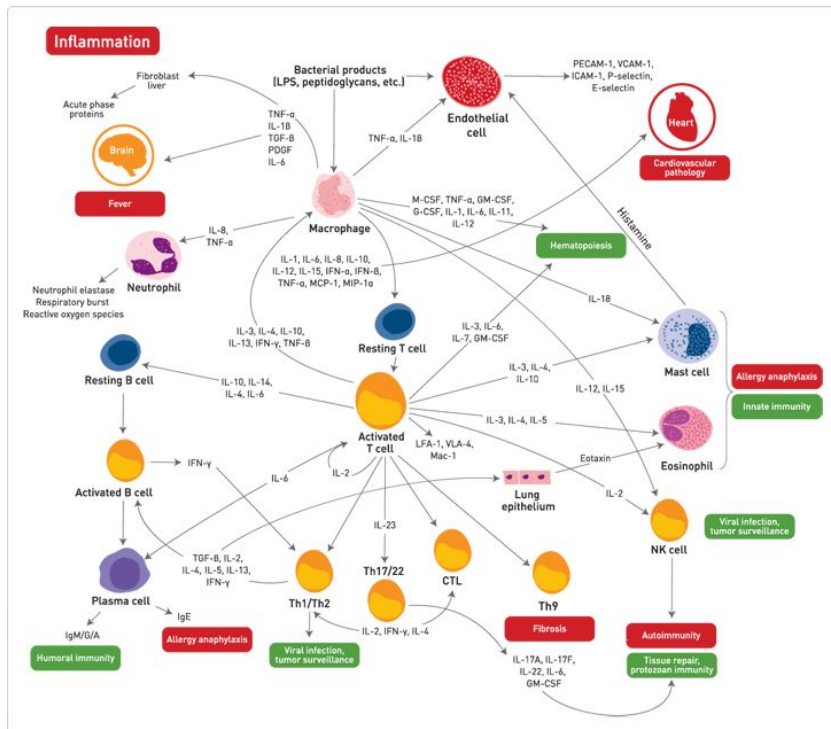
Двуликий Янус

ЕРО – рецептор эритропоэтина
 STAT белки – семейство факторов транскрипции эукариот, участвуют в передаче сигнала от большого числа цитокинов и факторов роста
 MAP семейство киназ – это *митоген-активируемые протеинкиназы*.

Дополнительная информация

В совокупности цитокины образуют регуляторную сеть (каскад цитокинов) с многофункциональным действием.

Взаимоперекрывание между цитокинами приводят к тому, что в действии многих из них наблюдается синергизм, а некоторые цитокины являются антагонистами. Часто в организме можно наблюдать весь каскад цитокинов со сложной обратной связью.



Сеть цитокиновых взаимодействий при воспалении

Внимание! Это демонстрация.
Не для попыток заучивания

Сигнальные пути

Иногда активация рецептора внешним стимулом сразу приводит к ответу клетки.

Например, когда нейротрансмиттер ГАМК активирует свой рецептор, входящий в состав ионного канала на поверхности нейрона, канал начинает пропускать ионы хлорида, что приводит к изменению мембранного потенциала всей клетки.

В других случаях активация рецептора лишь инициирует цепь событий, передающих регуляторный стимул внутри клетки через более или менее длинную цепь посредников. Такая цепь называется сигнальным путем.

Сигнальный путь Notch относительно короток. Активация этого рецептора позволяет протеазе расщепить его, часть белка может затем попасть в клеточное ядро и выполнять функции регулятора транскрипции.

В результате клетка начинает синтезировать другие белки и изменяет свое поведение.

Более сложный сигнальный путь инициируют факторы роста.

Некоторые из их рецепторов являются киназами и после активации фосфорилируют себя и другие белки, тем самым изменяя способность к межбелковому взаимодействию.

Например, эпидермальный фактор роста, связывая свой рецептор, активирует его аутокаталитическое фосфорилирование.

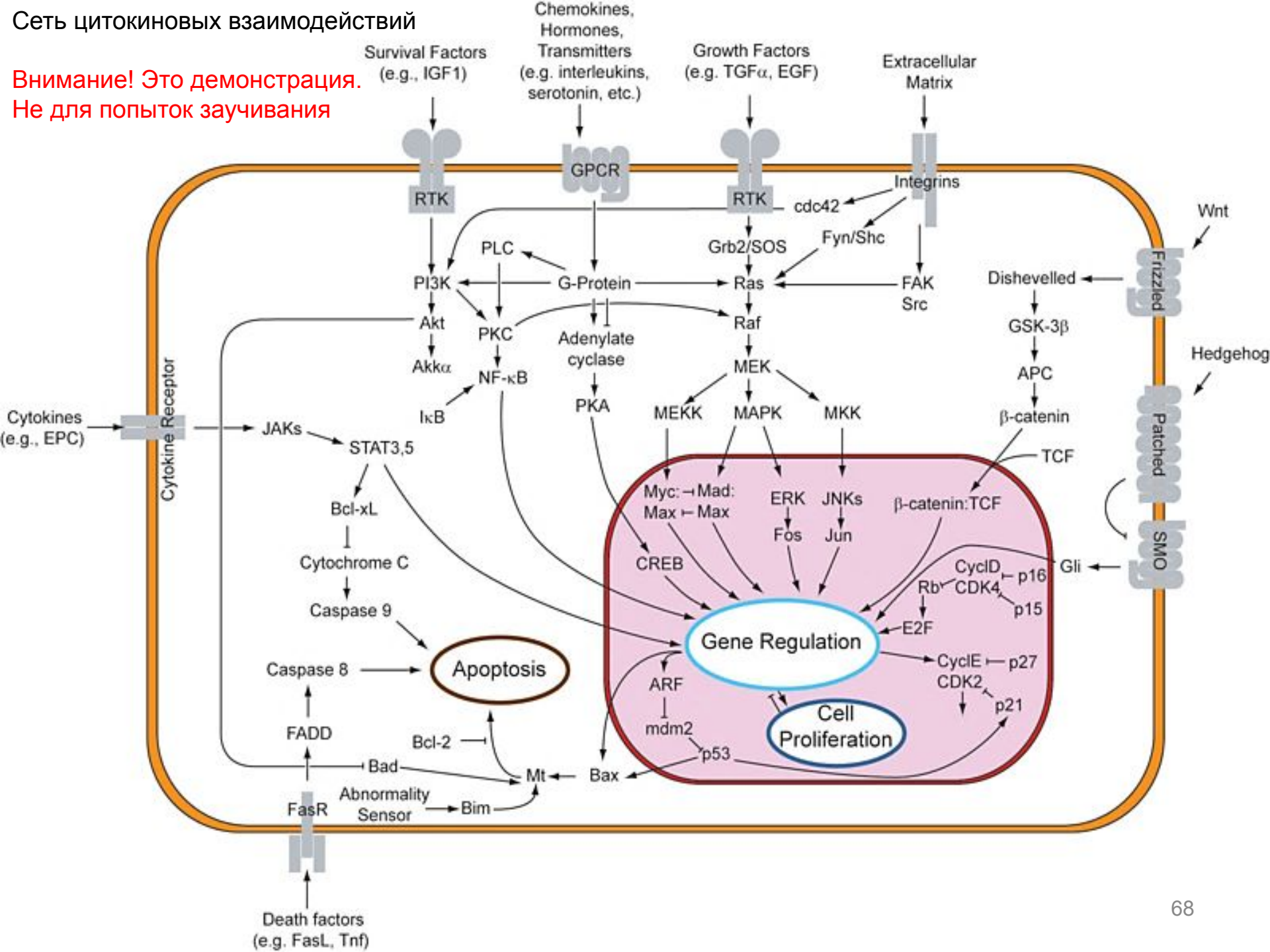
Фосфорилированный рецептор может связывать адапторный белок GRB2, передающий сигнал на следующий посредник.

Далее это может привести к активации сигнального пути Ras-MAPK.

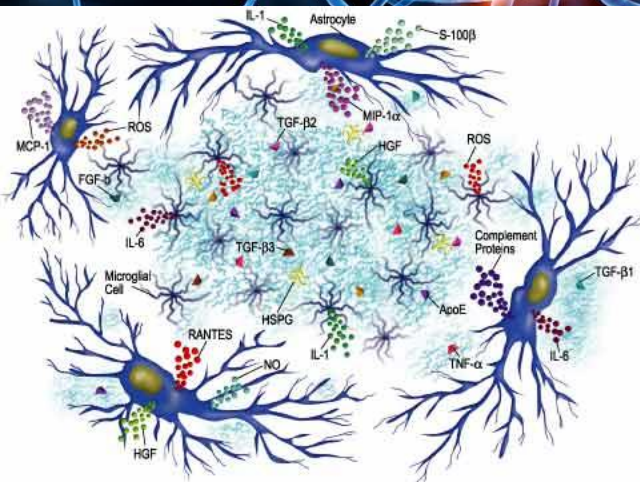
В нем киназа MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) может далее активировать фактор транскрипции С-мус и изменять функционирование ряда генов, влияющих на клеточный цикл.

Сеть цитокиновых взаимодействий

Внимание! Это демонстрация.
Не для попыток заучивания



Всем спасибо



Тренируйте память и
болезнь Альцгеймера минует вас