

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, сопряженные с адапторными белками с доменом смерти (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 , PI3K	нет	нет	Ca ²⁺ , DAG, ИФ ₃ , PI3K
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)

Рецепторы,
сопряженные с
тирозинкиназами
класса Janus

Семейства рецепторов, сопряженных с JAK-киназами

Семейство 1:

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

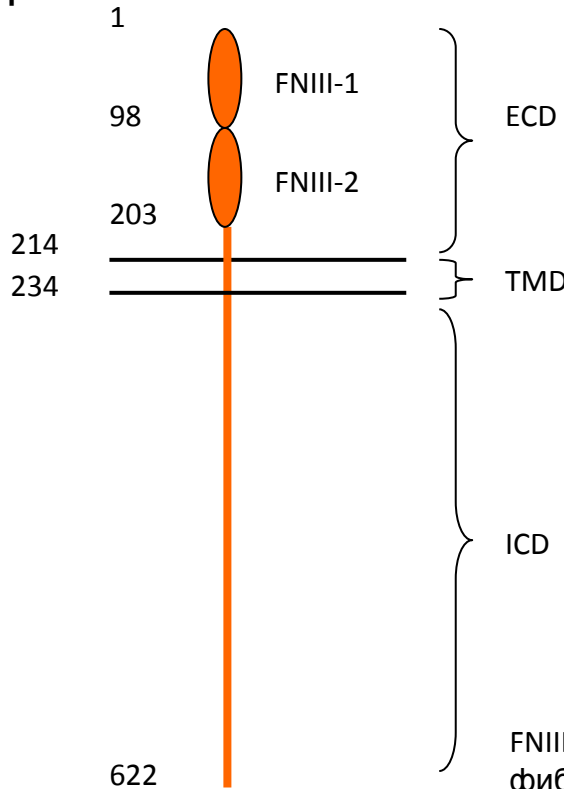
Семейство 2:

рецепторы интерферонов и ИЛ-10

Семейство 3:

рецепторы антигенов Т и В лимфоцитов

Рецептор пролактина



Модульная организация **внеклеточных доменов**

некоторых других рецепторов данного семейства

ECD

TMD

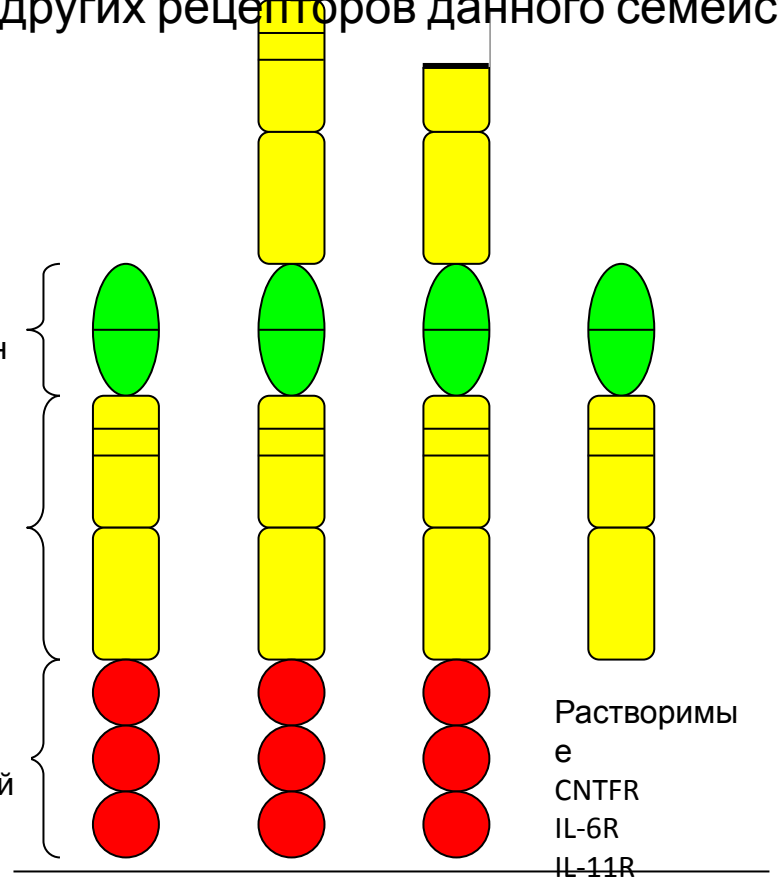
ICD

FNIII

фибронектинподобный домен

Иммуноглобин-подобный домен

Домен гомологии цитокиновых рецепторов



Растворимый
CNTFR
IL-6R
IL-11R

gp130

LIFR

OSMR

OSMR-Рецептор онкостатина M

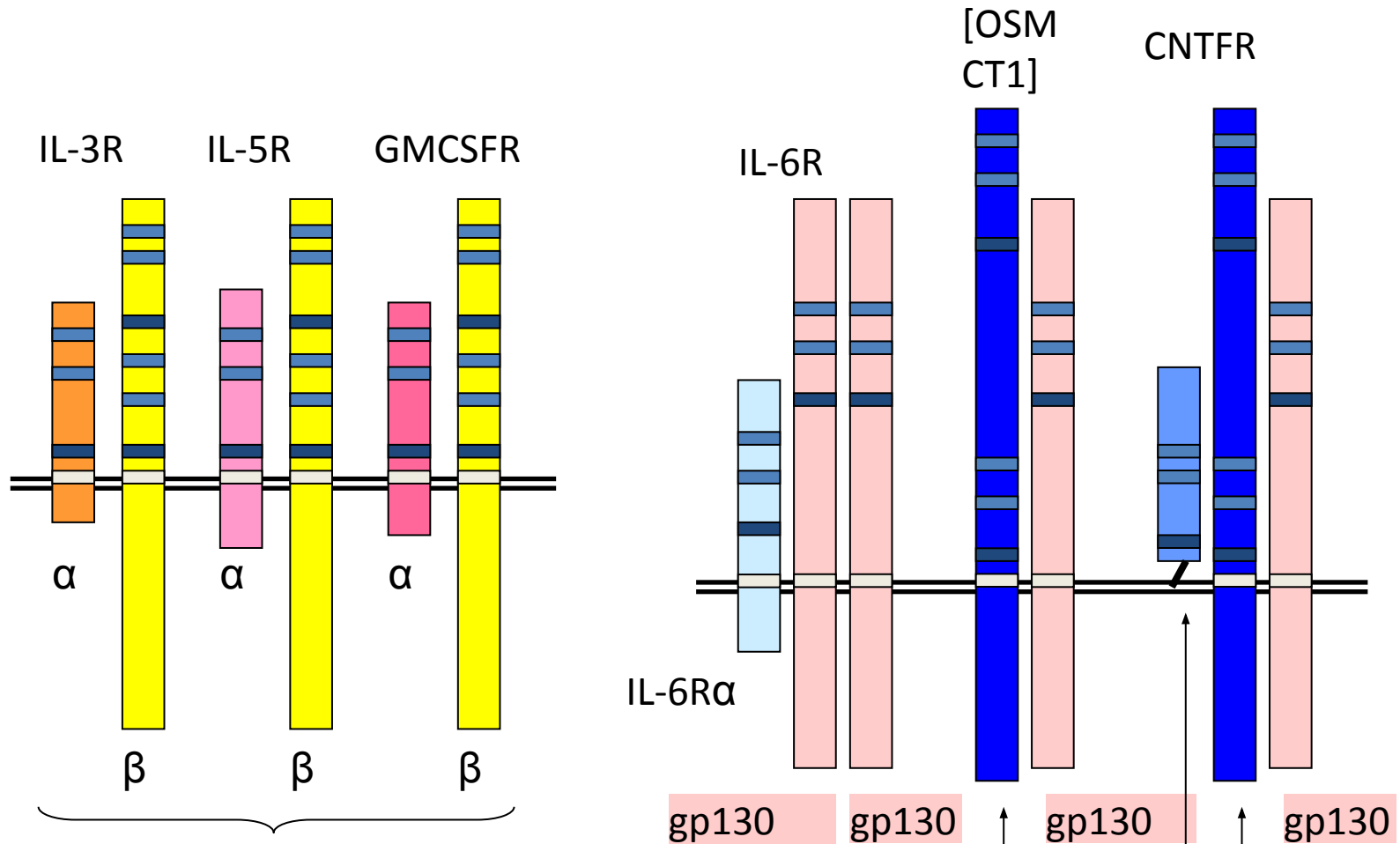
LIFR-рецептор фактора, ингибирующего

Рецепторы с ГОМОДИМЕРИЗАЦИЕЙ, активируемой лигандом

Рецепторы :

Гормона роста,
Пролактина,
Эритропоэтина,
Тромбопоэтина,
Колониестимулирующего фактора
гранулоцитов,
Лептина

Рецепторы с гетеродимеризацией



Субъединица β: сходство спектра эффектов

Субъединица α: клеточная специфичность действия индивидуального цитокина

IL-11R:
IL-11Rα + 2gp130

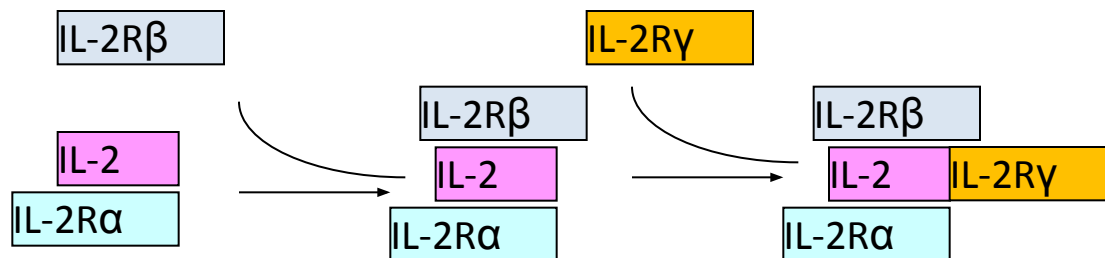
LIFBP

CNTFRα

Таблица 5.7. Рецепторы группы IL-2R

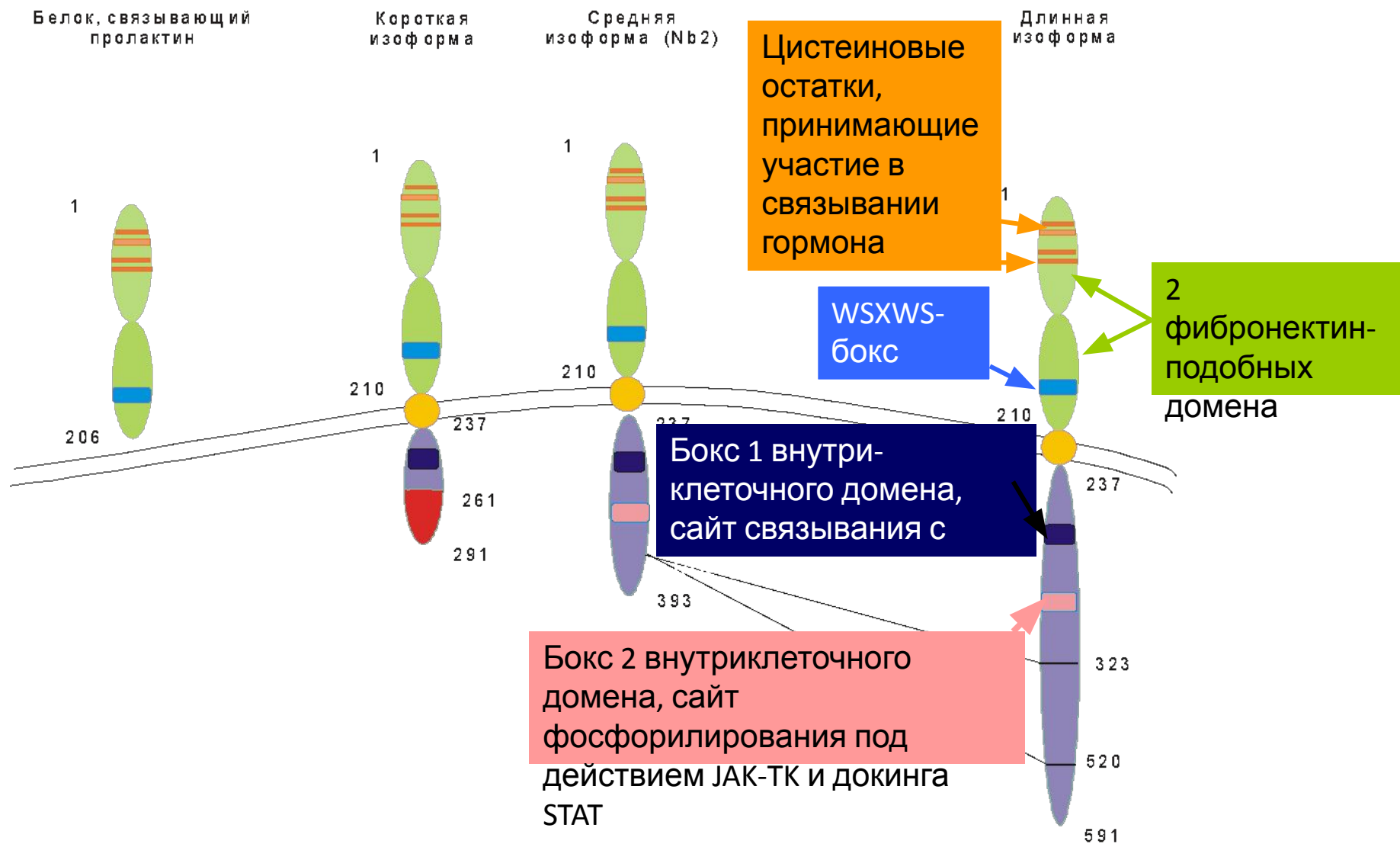
Лиганд	Рецептор
IL-2	IL-2R α + IL-2R β + IL-2Rγ
IL-4	IL-4R α + IL-2Rγ
IL-7	IL-7R α + IL-2Rγ
IL-9	IL-9R α + IL-2Rγ
IL-13	IL-13R α + IL-4R α
IL-15	IL-15R α + IL-2R β + IL-2Rγ
IL-21	IL-21R α + IL-2Rγ

Сборка функционального рецептора IL-2

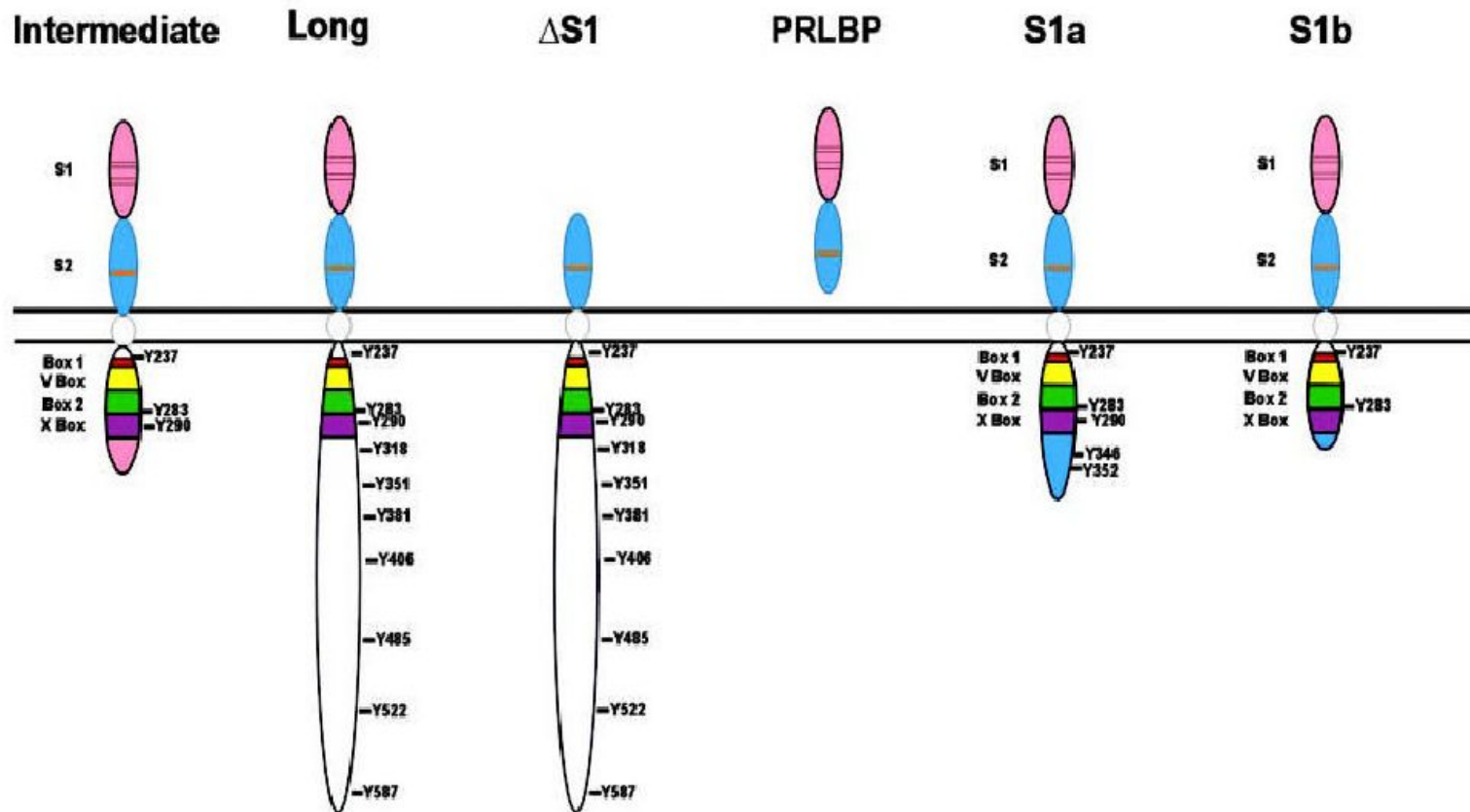


Изоформы рецепторов,
сопряженных с
тирозинкиназами
класса Janus

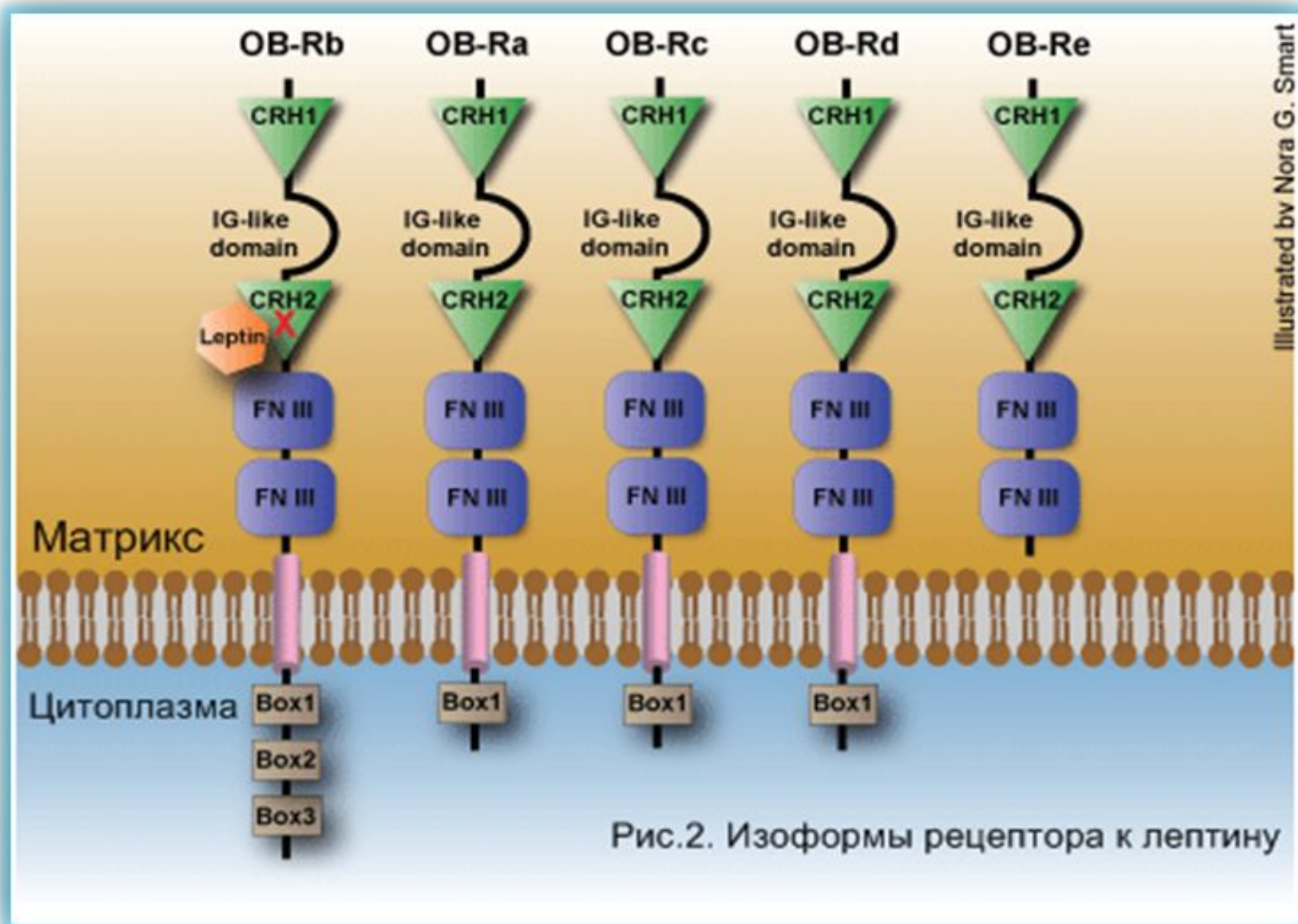
Структурные варианты рецептора пролактина крысы



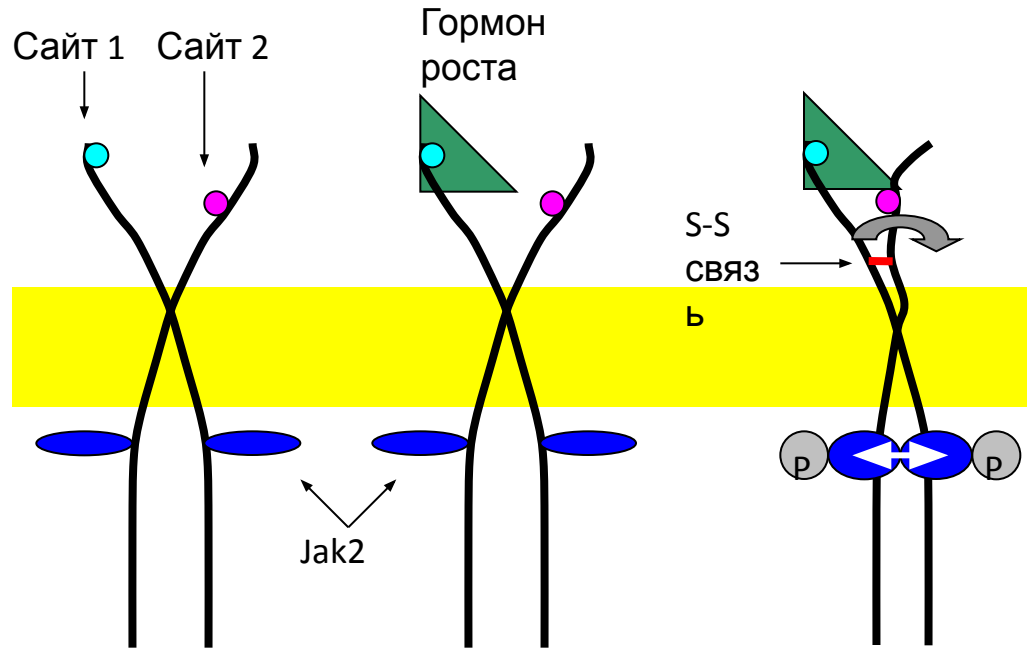
Human Prolactin Receptor Isoforms



Ligand Binding (K_D)	1.3×10^{-9} M	1.3×10^{-9} M	8.0×10^{-9} M	1.3×10^{-8} M	3.0×10^{-9} M	3.0×10^{-9} M
Mass (kDa)	50	90	70	32	56	42
Jak2/Stat5 activation	++	++	+	-	-	-



Гипотетический механизм активации рецептора гормона роста

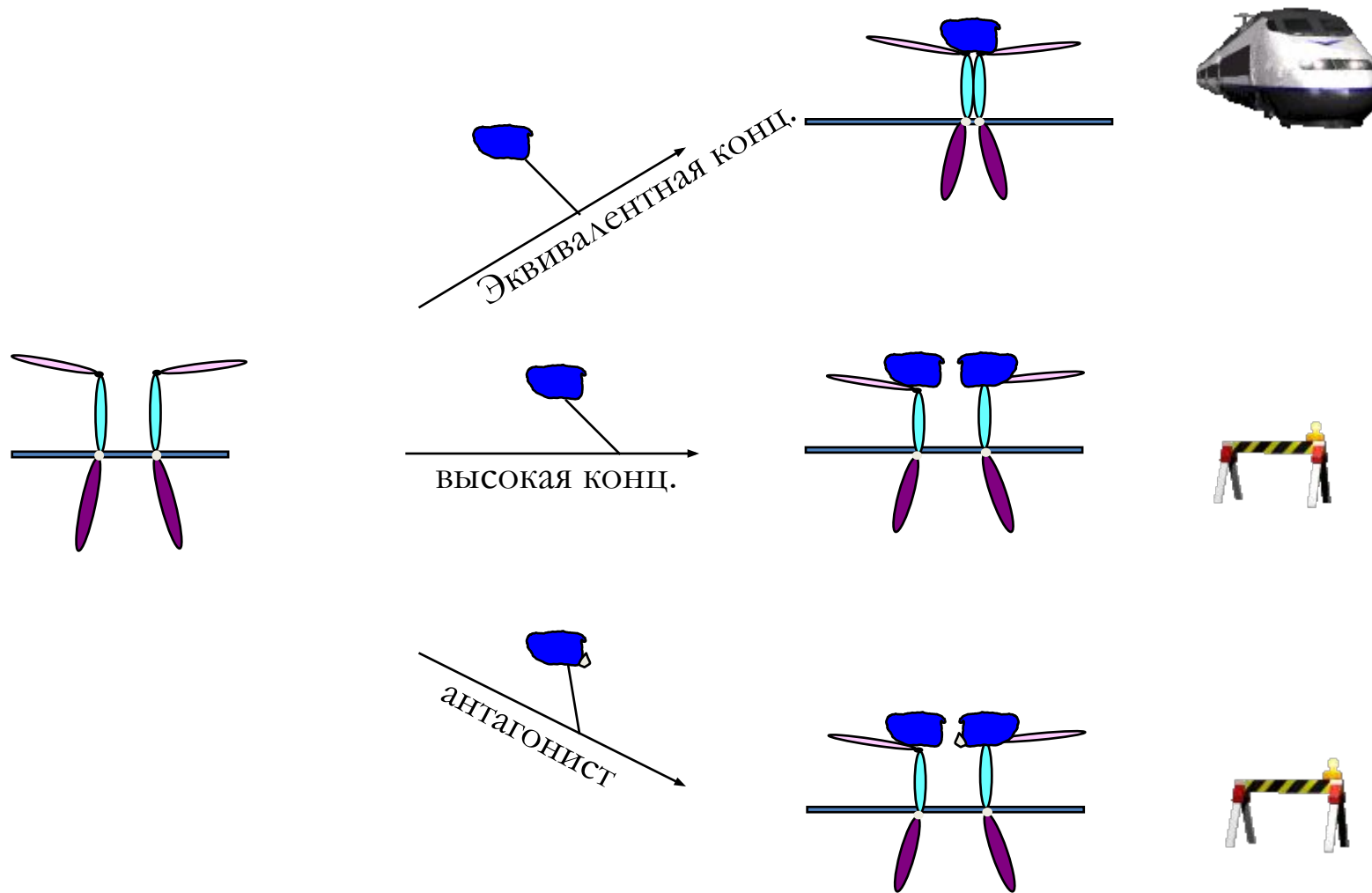


Гомодимерные рецепторы:

Гормона роста,
Пролактина,
Эритропоэтина,
Тромбопоэтина,
Колонiestимулирующего фактора гранулоцитов,
Лептина

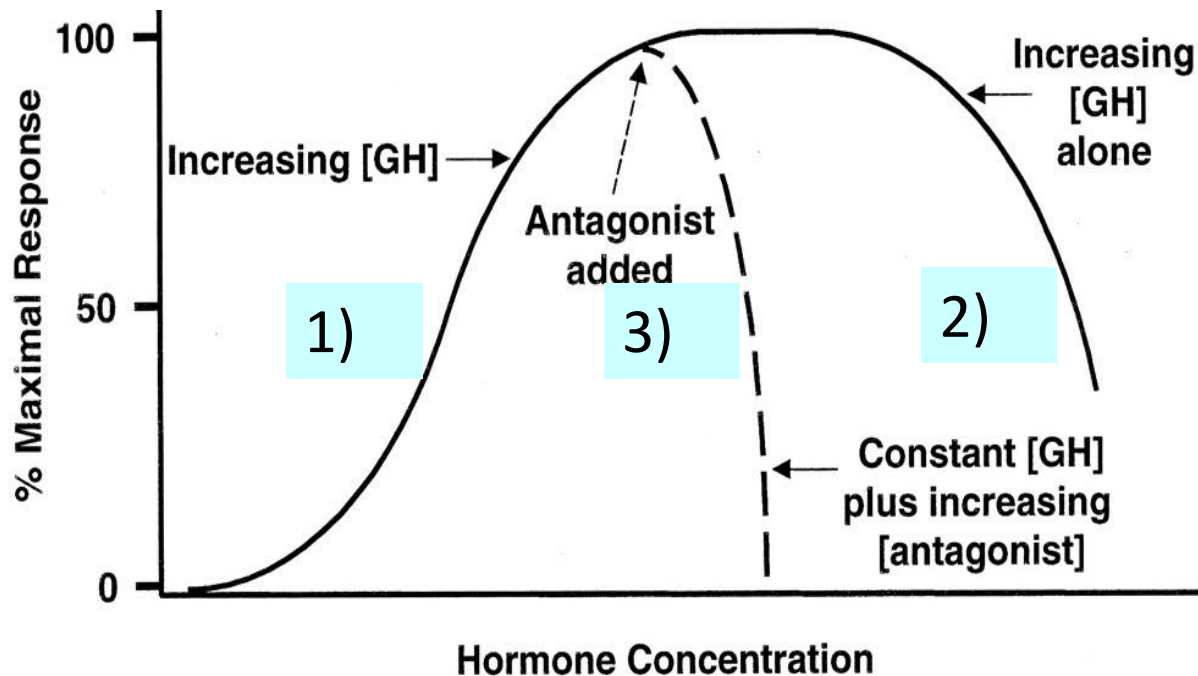
Роль димеризации рецепторов

ЦИТОКИНОВ



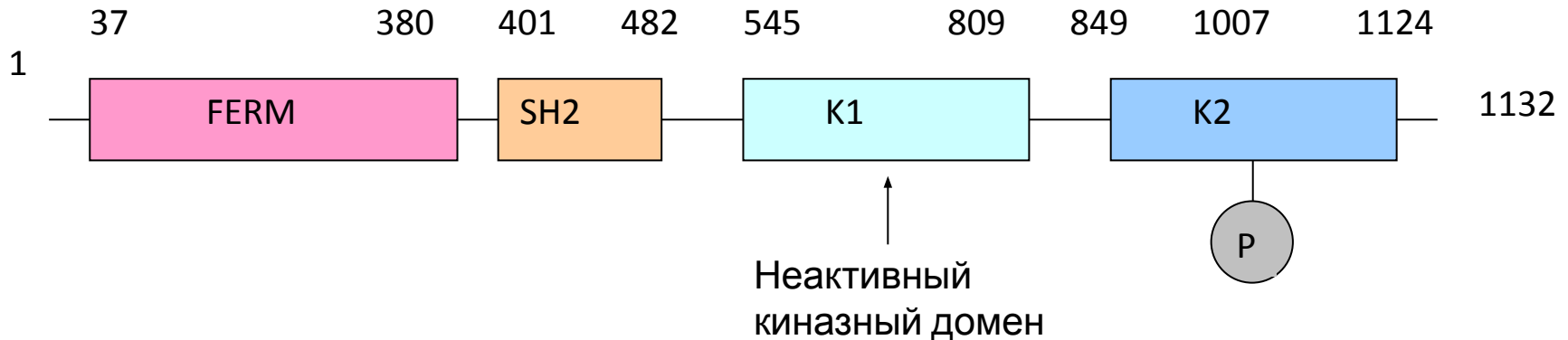
Зависимость действия СТГ от его концентрации

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



Доменная организация тирозинкиназы

Jak2



Домен FERM (по названиям белков 4.1, ezrin/radixin/moesin) **узнает** гидрофобную, обогащенную пролином последовательность в примембранной области цитоплазматического домена (**бокс 1**) в рецепторах цитокинов:

I L P R V P V P - Рц гормона роста

I F P R V P G P - Рц пролактина

W E E K I P N P - Рцβ колоние-стимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов

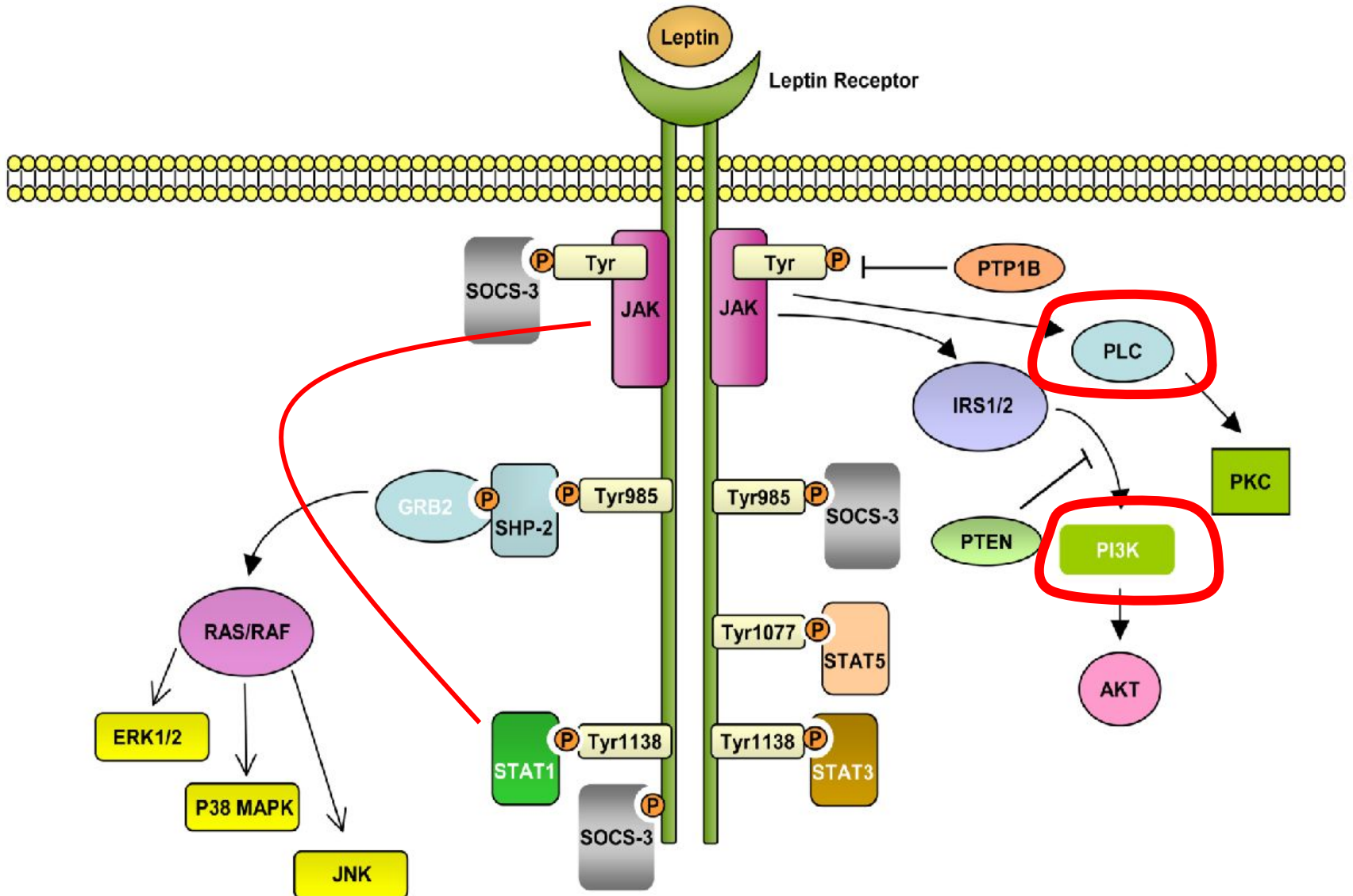
F Y P D I P N P - Рц фактора, ингибирующего лейкоз

I W P N V P D P - gp130 (общая субъединица Рц ряда цитокинов)

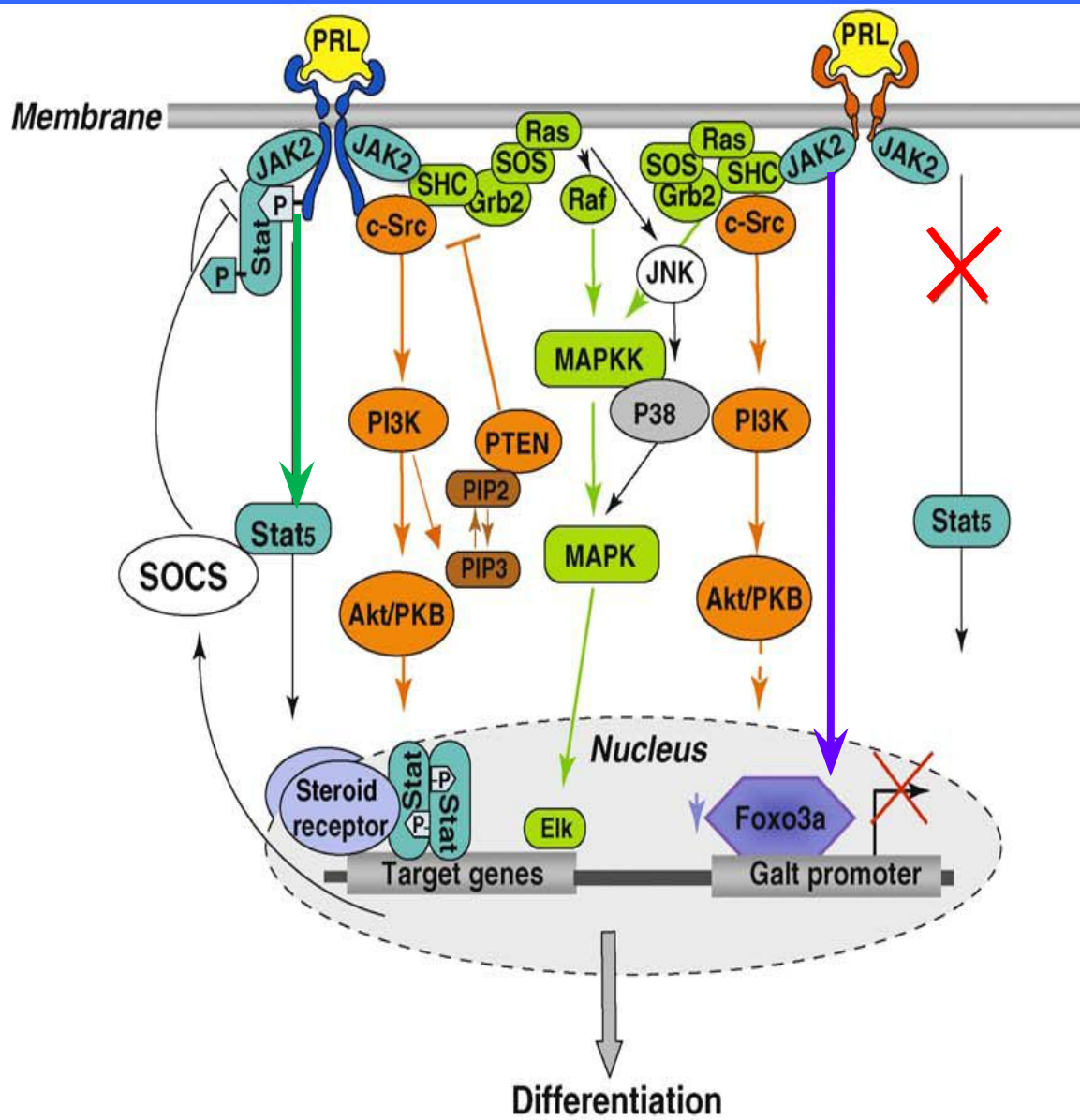
Избирательность взаимодействия киназ Janus с рецепторами цитокинов

Гормон/цитокин	Тур-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

Сигнализация через полноразмерный рецептор лептина

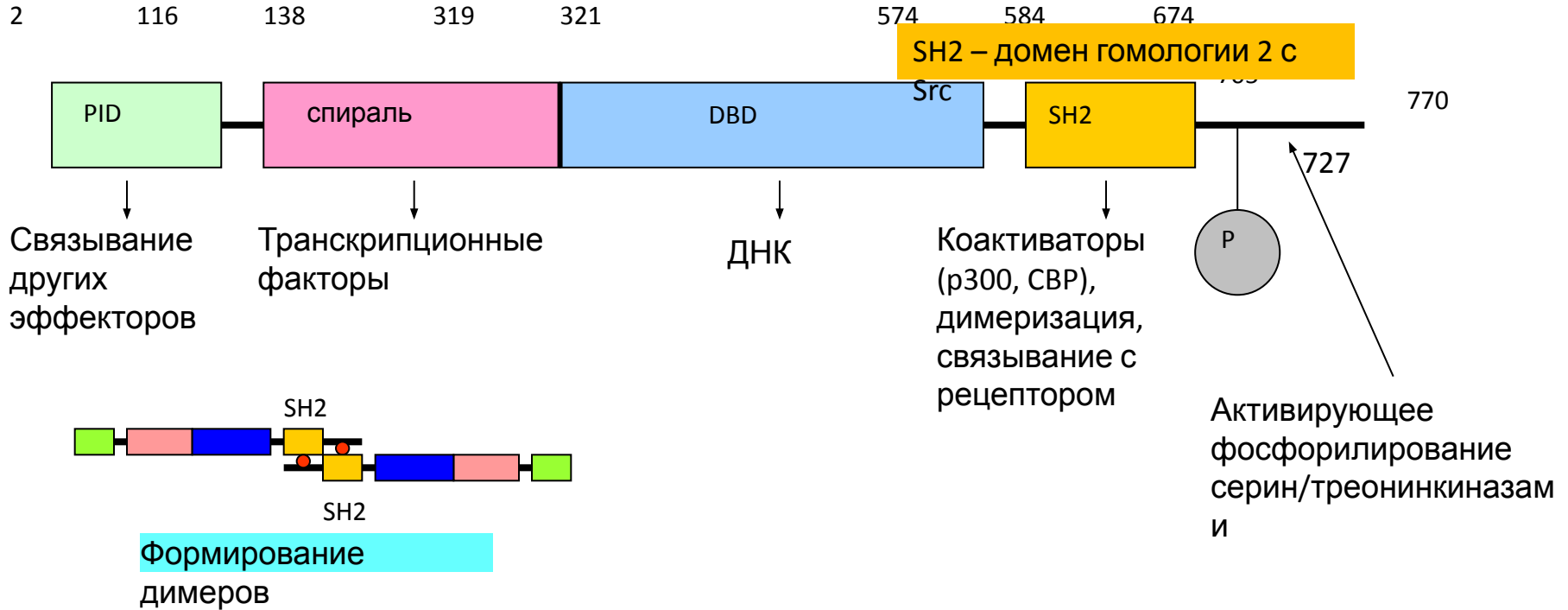


Пути проведения сигнала гомодимерами длинных и коротких изоформ рецептора пролактина



Доменная организация транскрипционного фактора Stat3

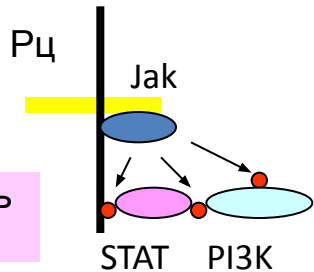
PID – домен взаимодействия с белками; DBD – ДНК-связывающий домен; SH2 – домен гомологии 2 с Src



Консенсусный STAT-связывающий элемент ДНК:

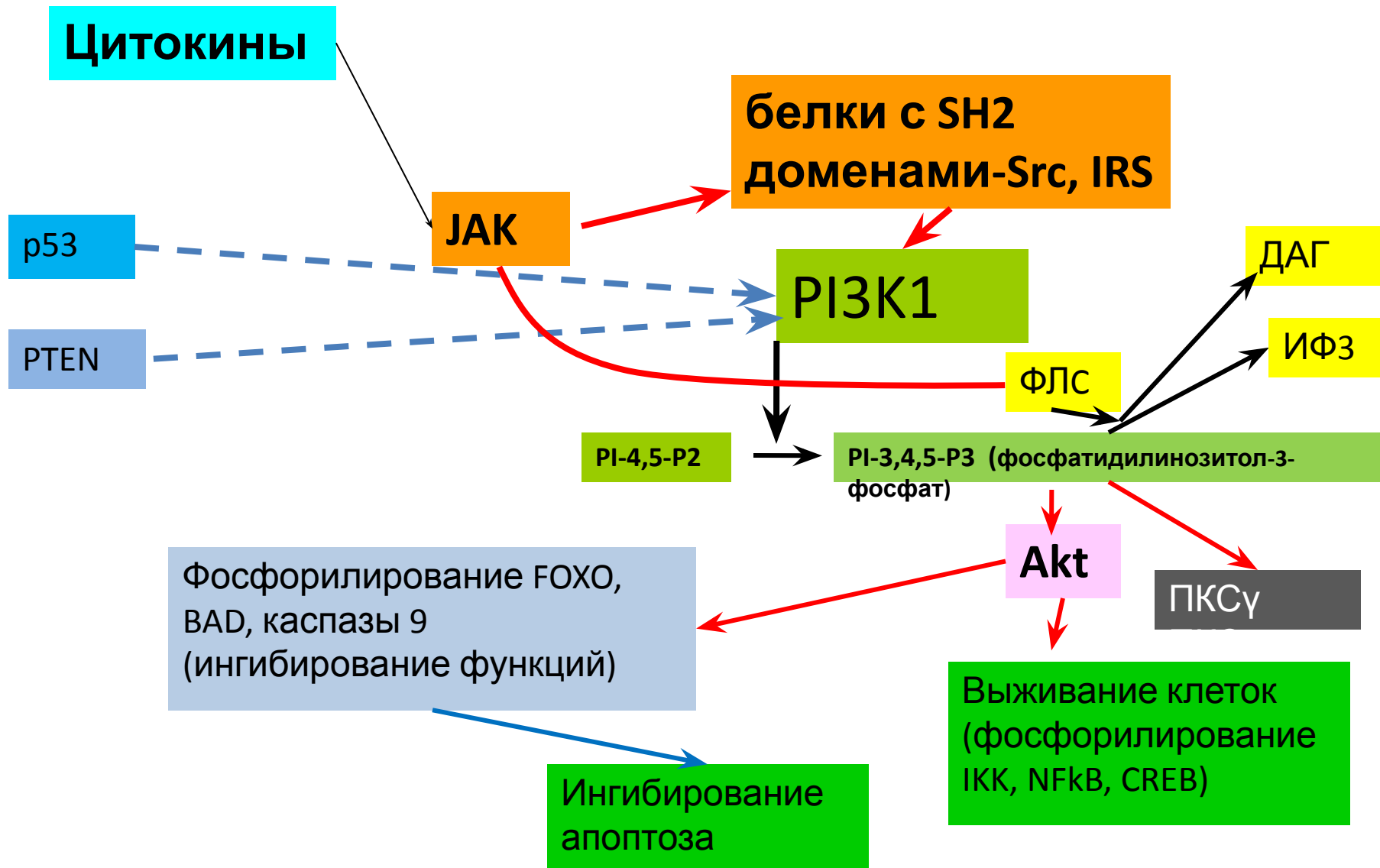
TTCNNGAA

STATs могут служить в качестве адапторов

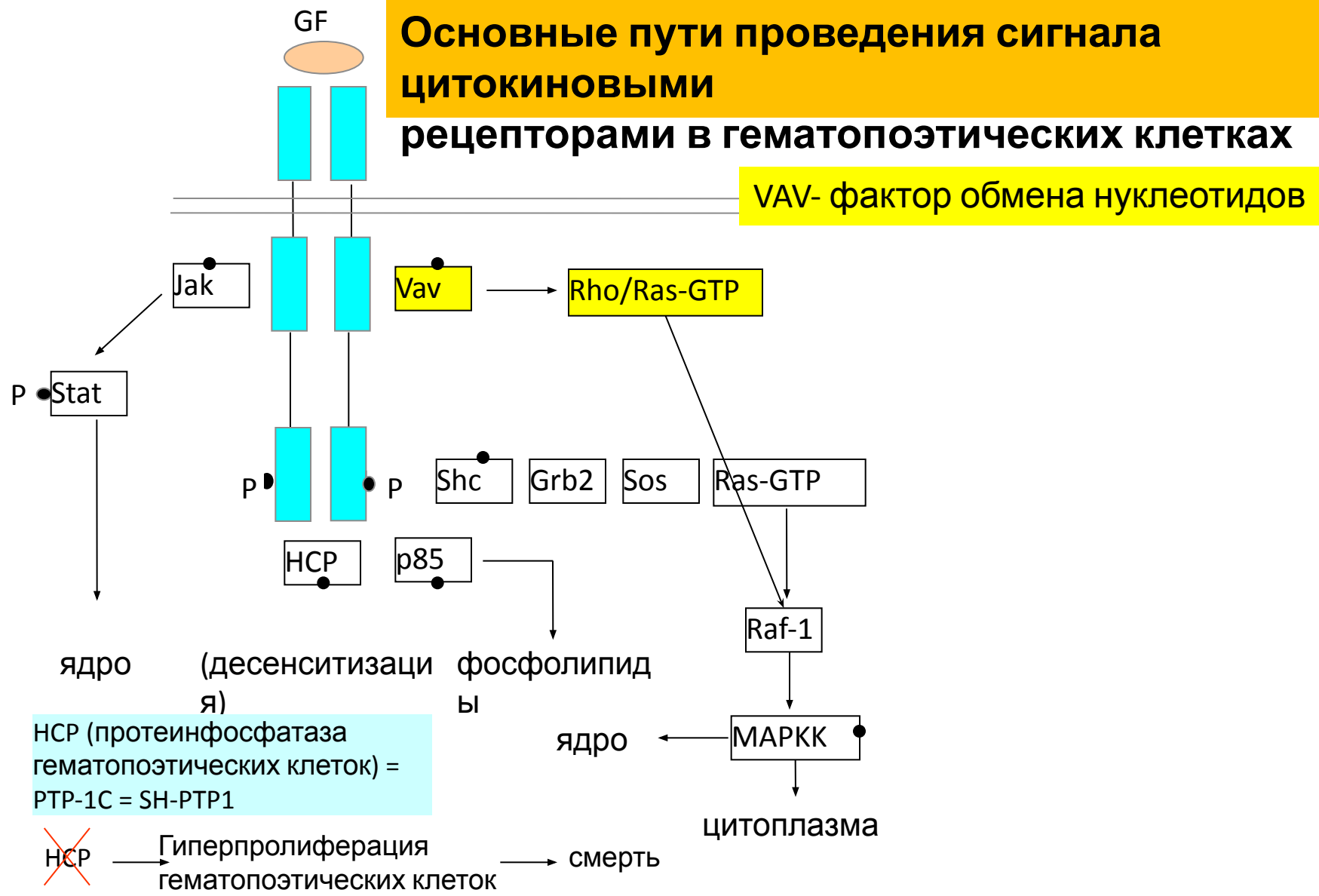


Фосфатидилинозитольный путь

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

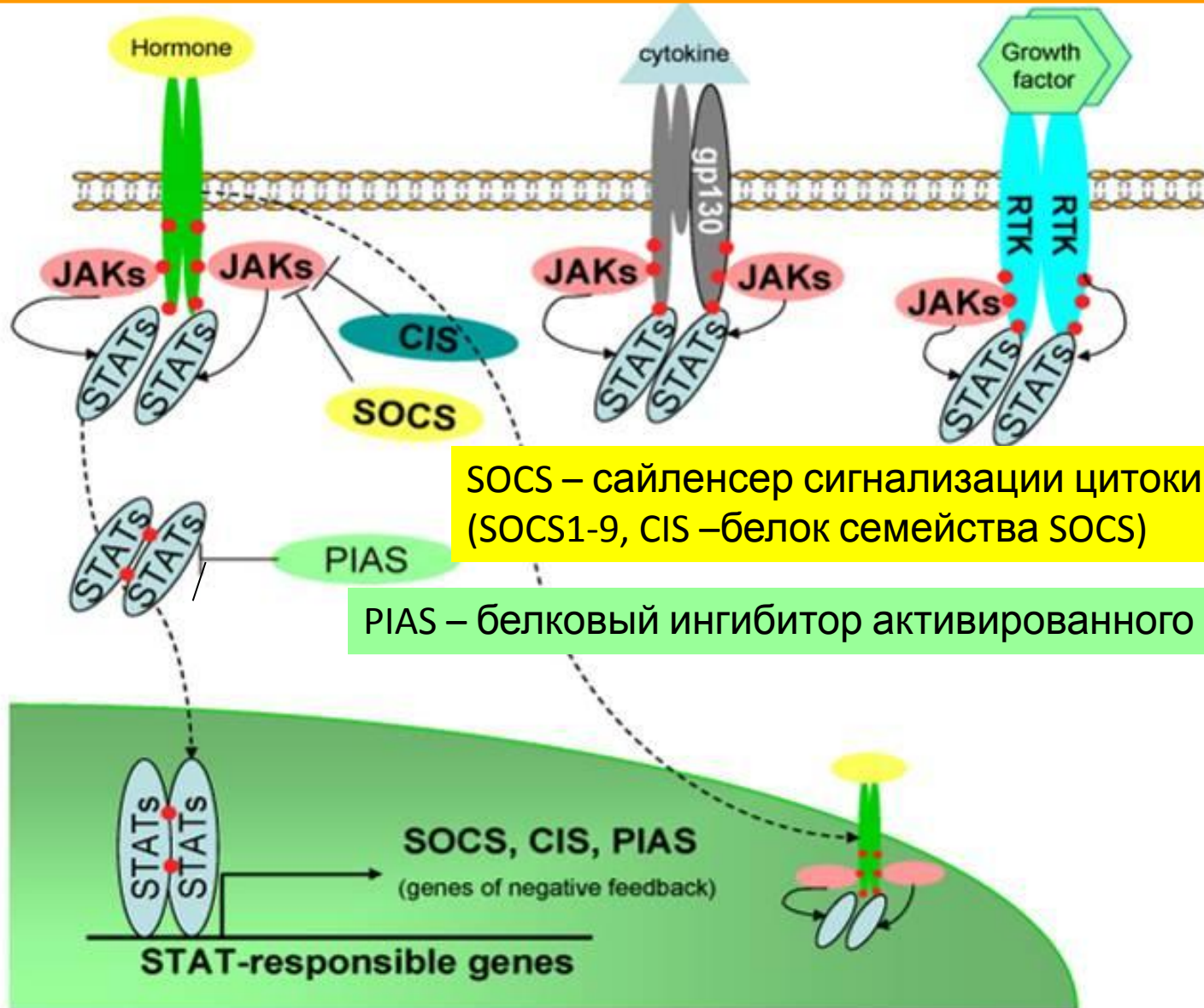


Основные пути проведения сигнала цитокиновыми рецепторами в гематопоэтических клетках



Терминация рецепторного цикла

Негативная обратная связь и терминация рецепторного цикла



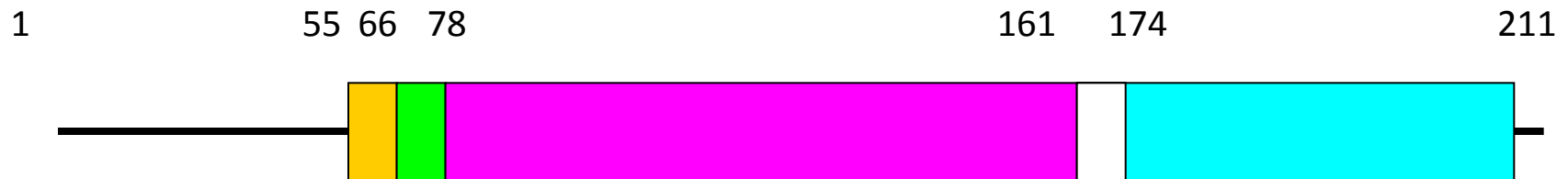
SOCS – сайленсер сигнализации цитокинов (SOCS1-9, CIS – белок семейства SOCS)

PIAS – белковый ингибитор активированного STAT

STAT-responsive genes

SOCS, CIS, PIAS
(genes of negative feedback)

Доменная организация супрессора цитокиновой сигнализации SOCS1



KIR – область, ингибирующая киназу

KIR

ESS

SH2

SH2 – область 2 гомологии с киназой Src

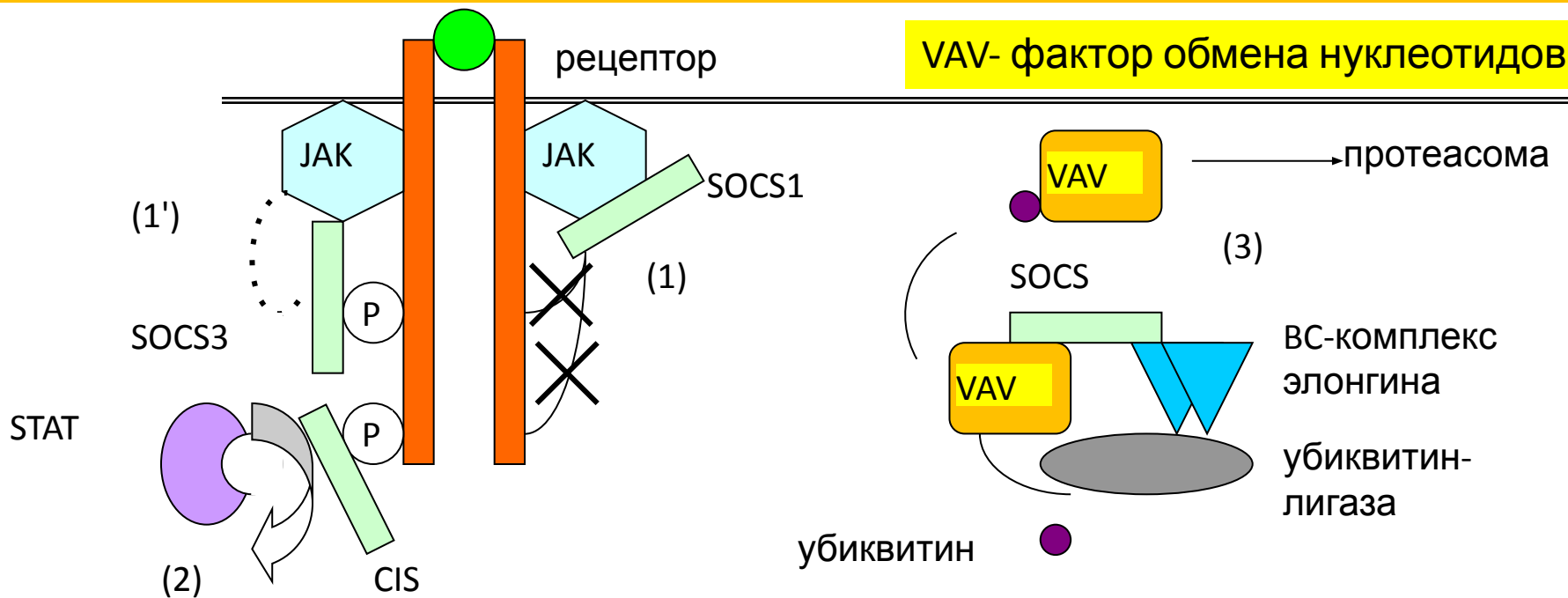
SOCS

Блокирование доменом KIR сайта связывания субстрата Jak2 (механизм 1')

Ингибирование активности Jak2 связыванием домена SH2 SOCS1 с фосфотирозилом Jak2 (механизм 1)

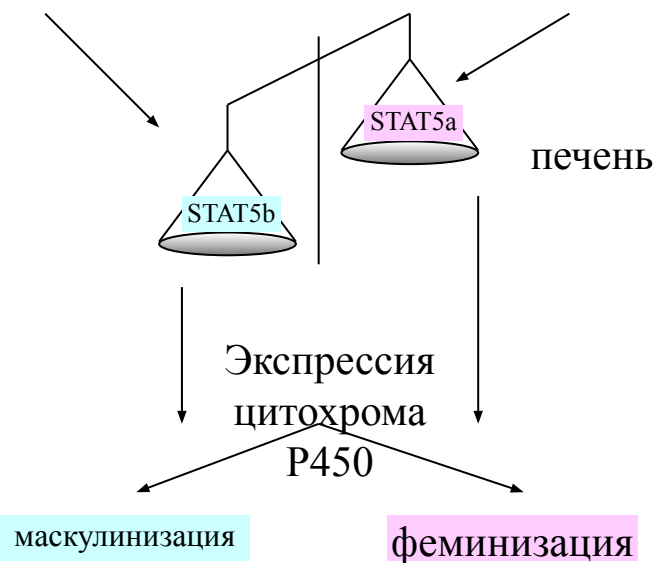
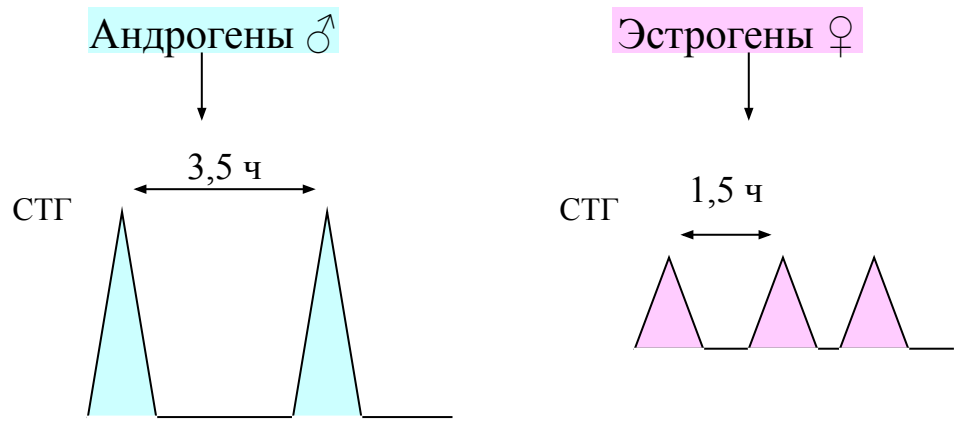
SOCS – специфичный для семейства домен

Пути терминации проведения цитокинного сигнала с участием SOCS

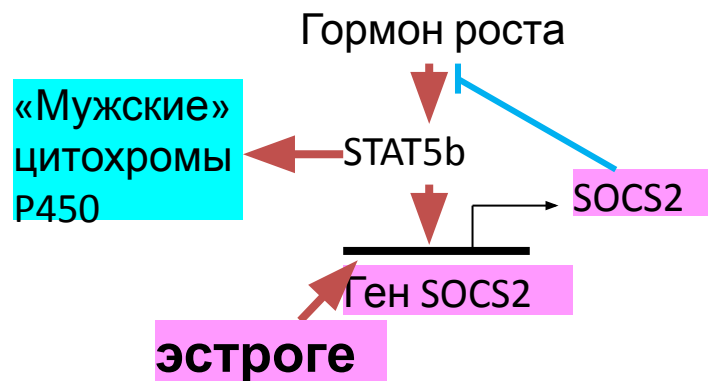


Ритмичность секреции СТГ:

роль в половой дифференцировке экспрессии цитохромов Р450 в печени

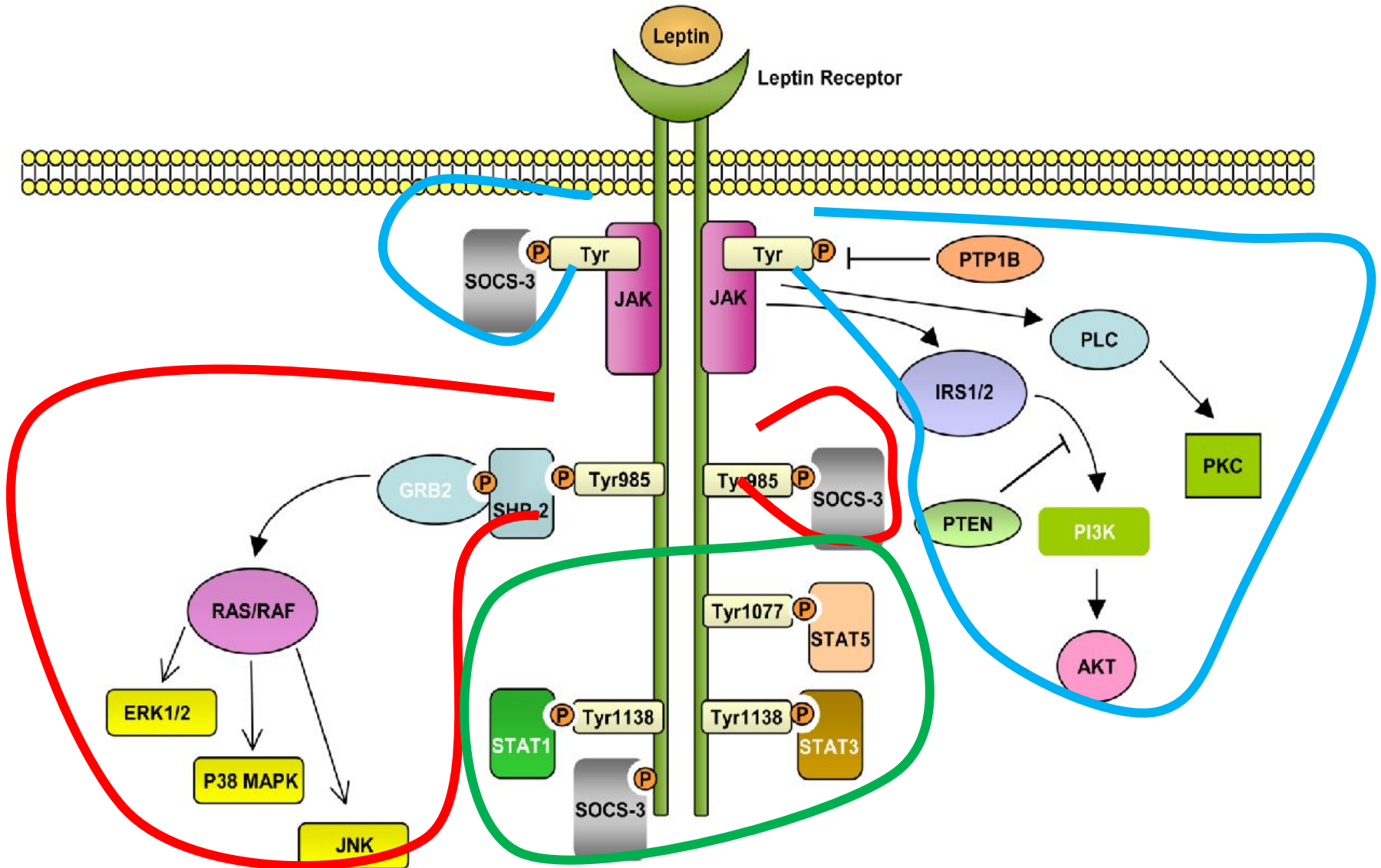


Один из механизмов половой дифференцировки



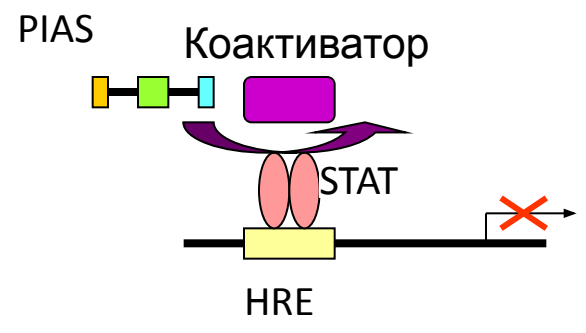
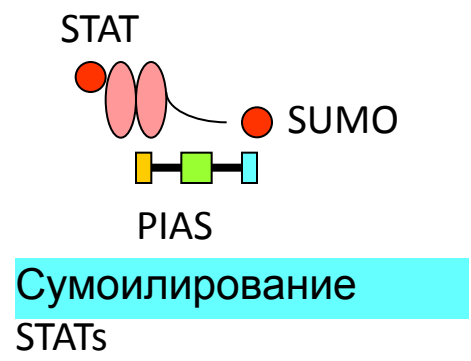
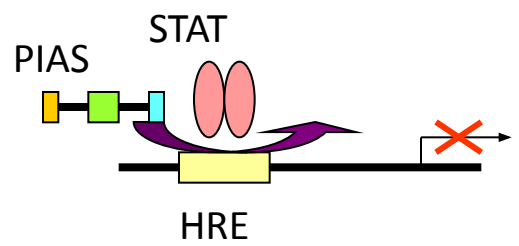
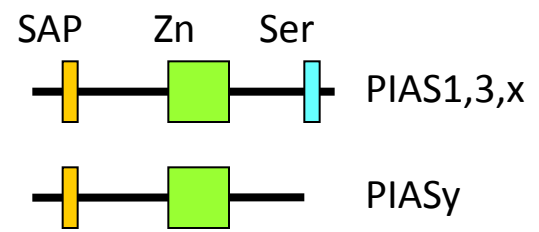
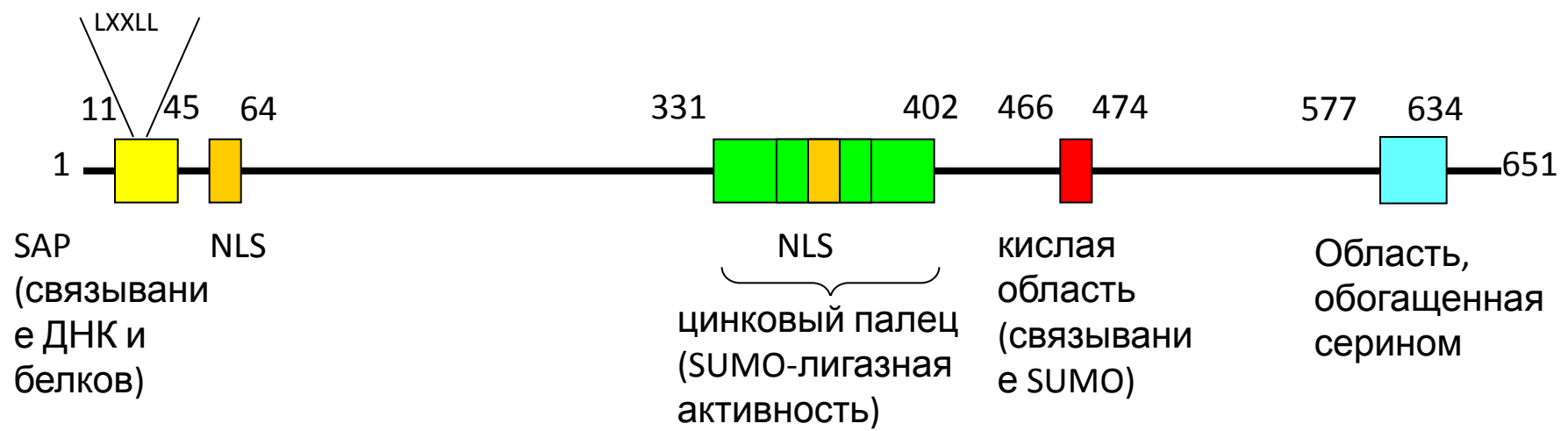
Н Известно 9 представителей семейства SOCS

Роль SOCS-3 в терминировании сигнализации через полноразмерный рецептор лептина



Пути терминации проведения цитокинового сигнала с участием

PIAS



Блокада связывания STATs с коактиватором или функционирование в качестве корепрессора

Нарушения цитокиновой сигнализации

- **Инактивирующая мутация рецептора СТГ – карликовость Ларона**
- Инактивирующая мутация гена СТГ – карликовость Пальтауфа
- Нарушение ритма секреции СТГ при нормальном среднем уровне - карликовость

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-C PI3K	•Транскрипционные факторы Smad •Протеинкиназы TAK-1 (гомолог MAPKKK)	цГМФ-зависимые протеинкиназы

РЕЦЕПТОРНЫЕ серинтреонинкиназы

Система мембранных рецепторов серинтреонинкиназ.

Рецептируемые сигнальные соединения

Рецептируемые гормоны:

- ТРФ-бета
- Активины
- Ингибины
- АМГ

Ростовые и дифференцировочные факторы:

- Морфогенные белки кости (BMPs)
- Факторы роста и дифференцировки (GDF)
- Факторы лево-правосторонней детерминации (Lefty=левши)
- Миостатин

Система мембранных рецепторов серинтреонинкиназ.

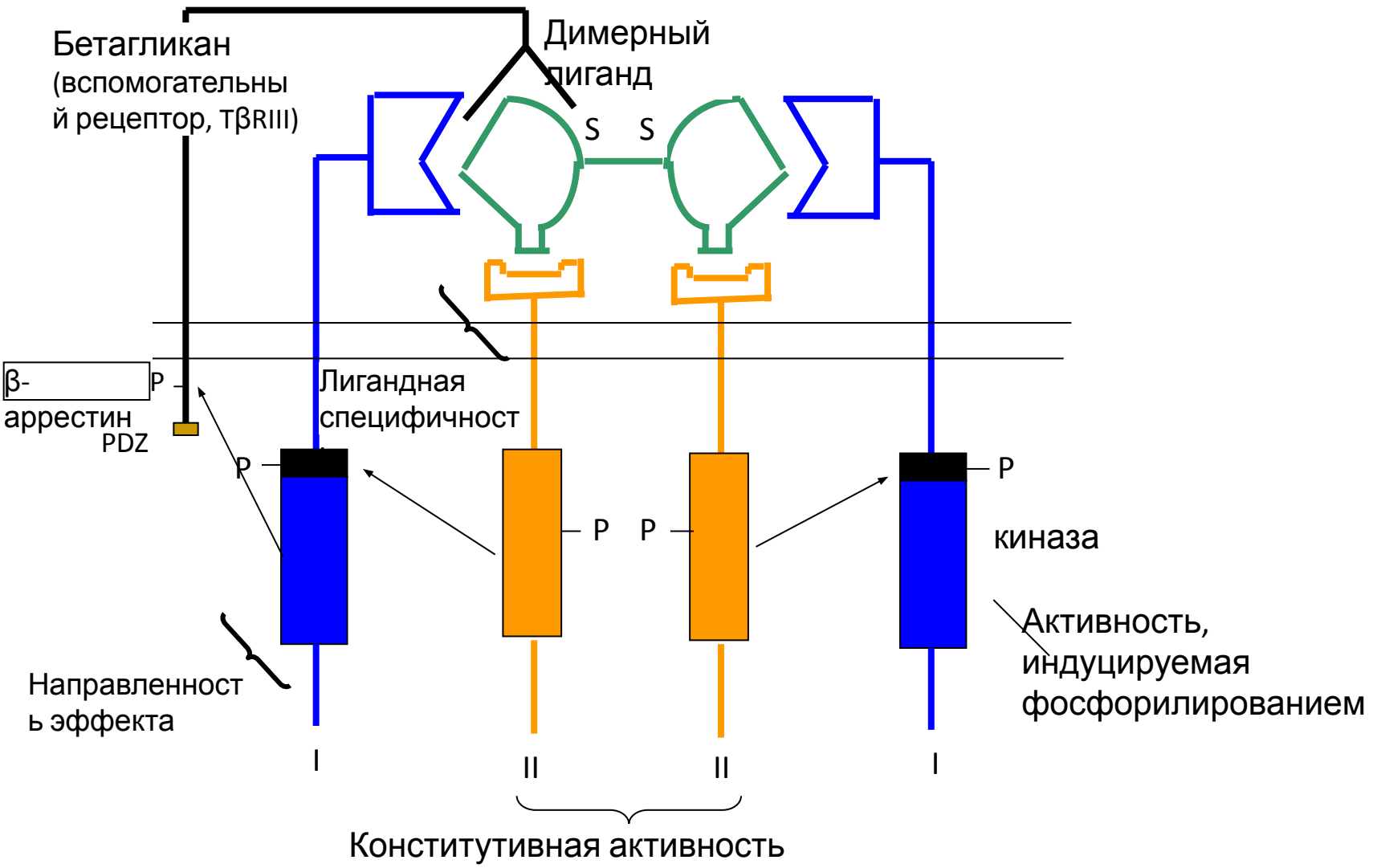
Типы рецепторов

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 серин/треонинкиназ

Система мембранных рецепторов серинтреонинкиназ.

Функции типов рецепторов

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**

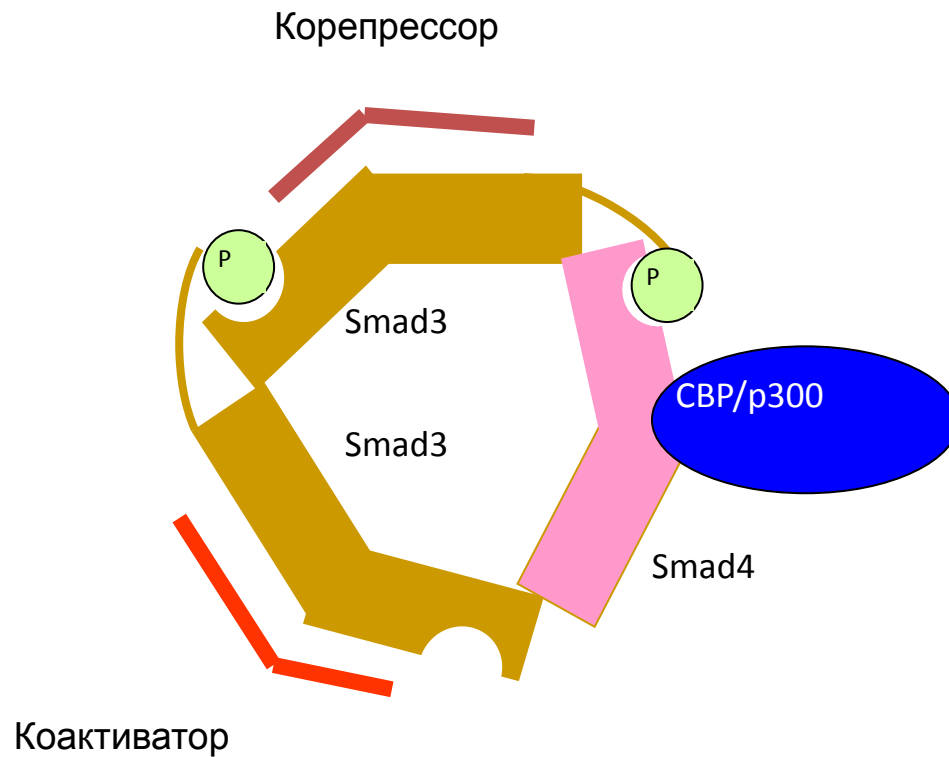
Транскрипционные факторы SMADs

Регулируемые рецепторами-серинтреонинкиназам и (R-SMADs)= SMADs 1, 2, 3, 5, 8

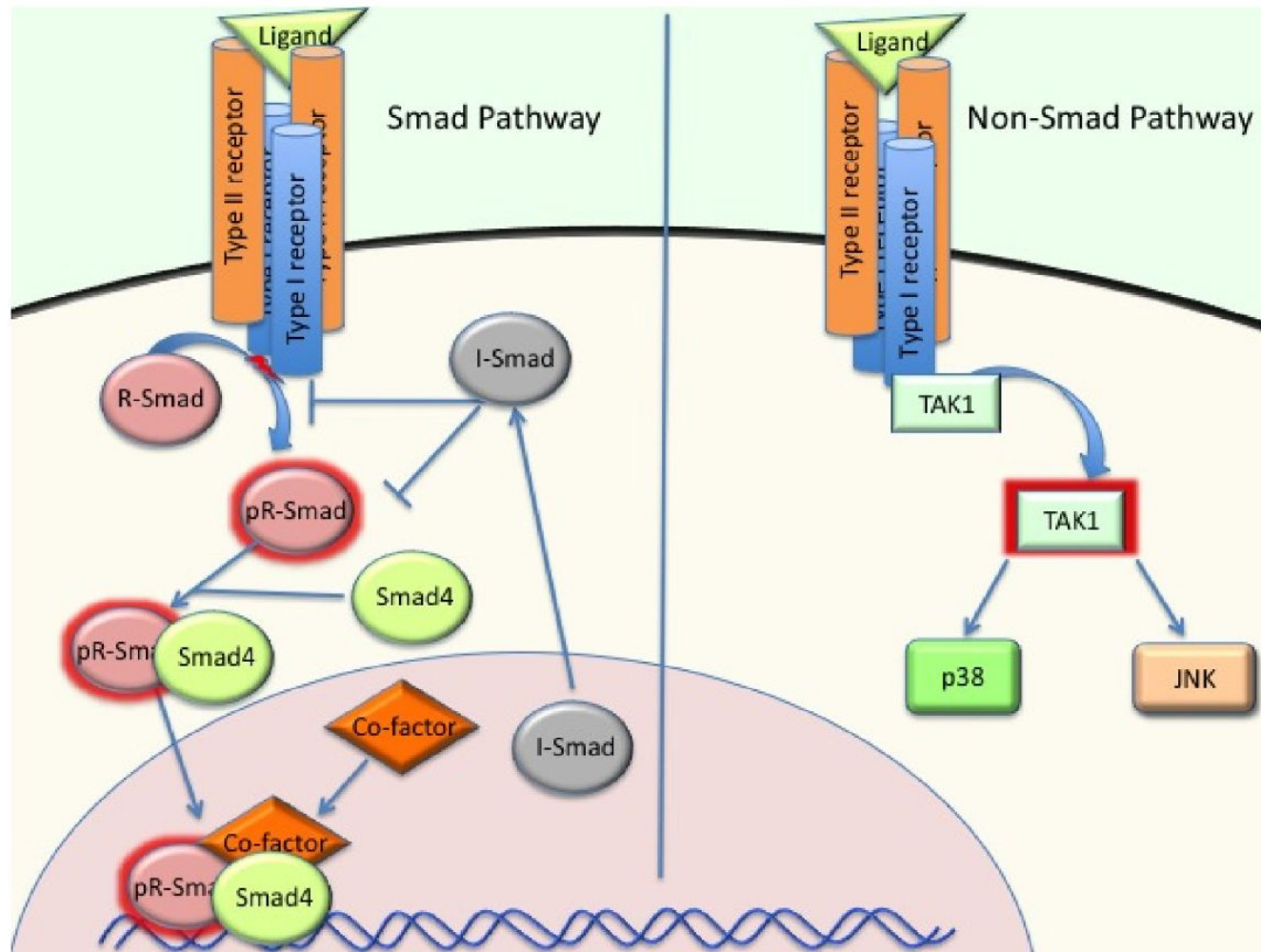
SMAD4 – кофакторный SMAD (Co-SMAD), образует комплекс с активированными R-SMADs, который транслоцируется в ядро

Ингибирующие I-SMADs 6 и 7

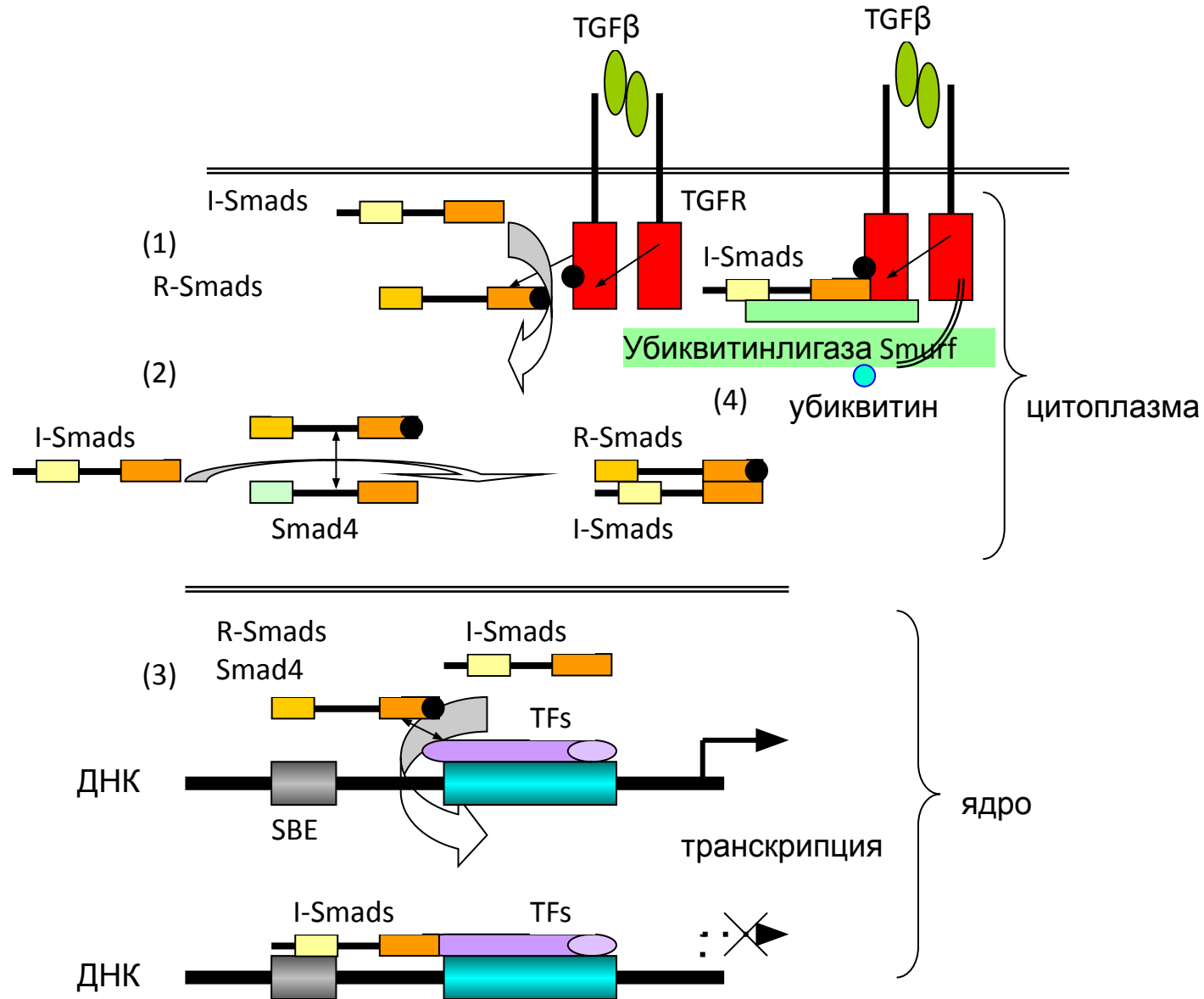
R-Smads образуют гетеротримерные комплексы с Smad4 за счет фосфорилированных С-концов

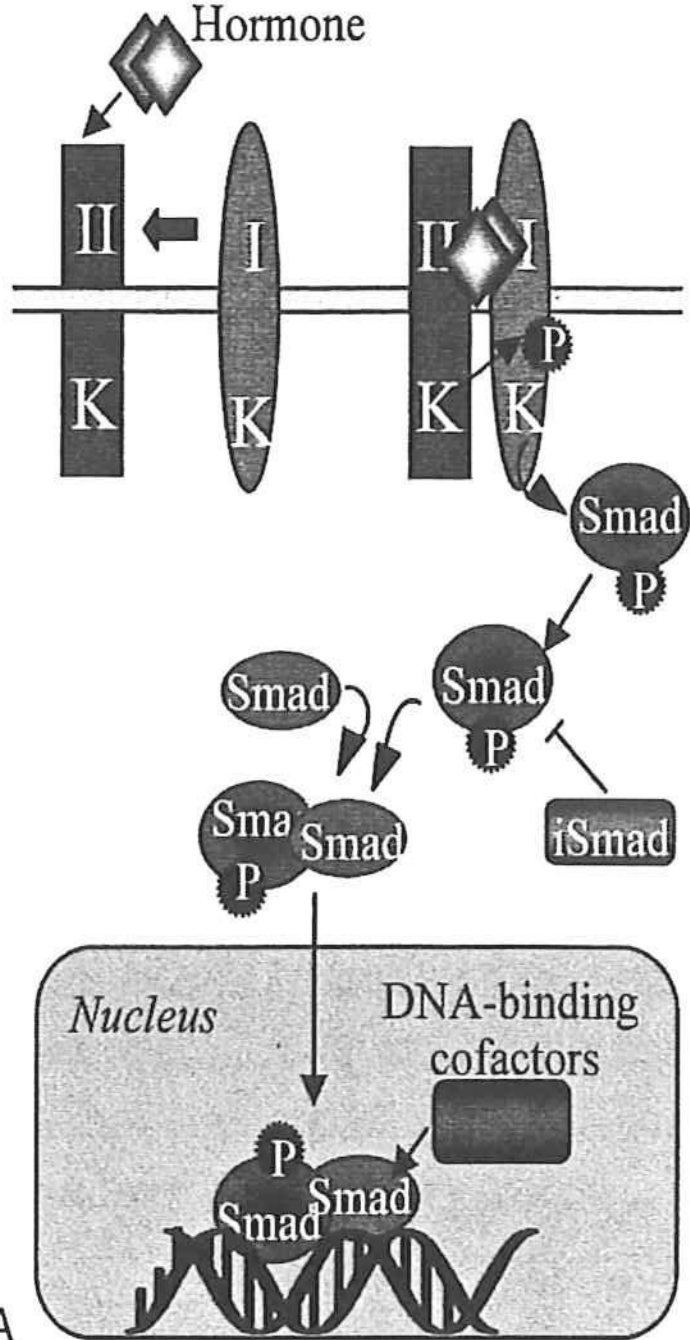


Основные пути проведения сигнала рецепторными серин/треонинкиназами



Регуляция активности регулируемыми рецепторами Smads (R-Smads) ингибиторными Smads (I-Smads)





Варианты передачи сигнала

Ligand	Type II Receptor	Type I Receptor	Smads
TGFβ Family			
TGFβ	TβRII	ALK5	2,3
Activin	ActRIIB	ALK4	2,3
BMP Family			
BMPs	BMPRII	ALK3,5	1,5,8
	ActRIIB		
GDFs	ActRIIB	ALK3,5,6	1,2,5,8
	BMPRII		
AMH	AMHRII	ALK2,3,6	1,5,8

Стимуляция остеогенеза морфогенными белками кости (BMPs)

Морфогенные белки кости (BMPs)

BMP-рецепторы ALK 1, 2, 3 и 6

R-Smad/Smad4

Другие транскрипционные факторы

Runx2

Dlx5

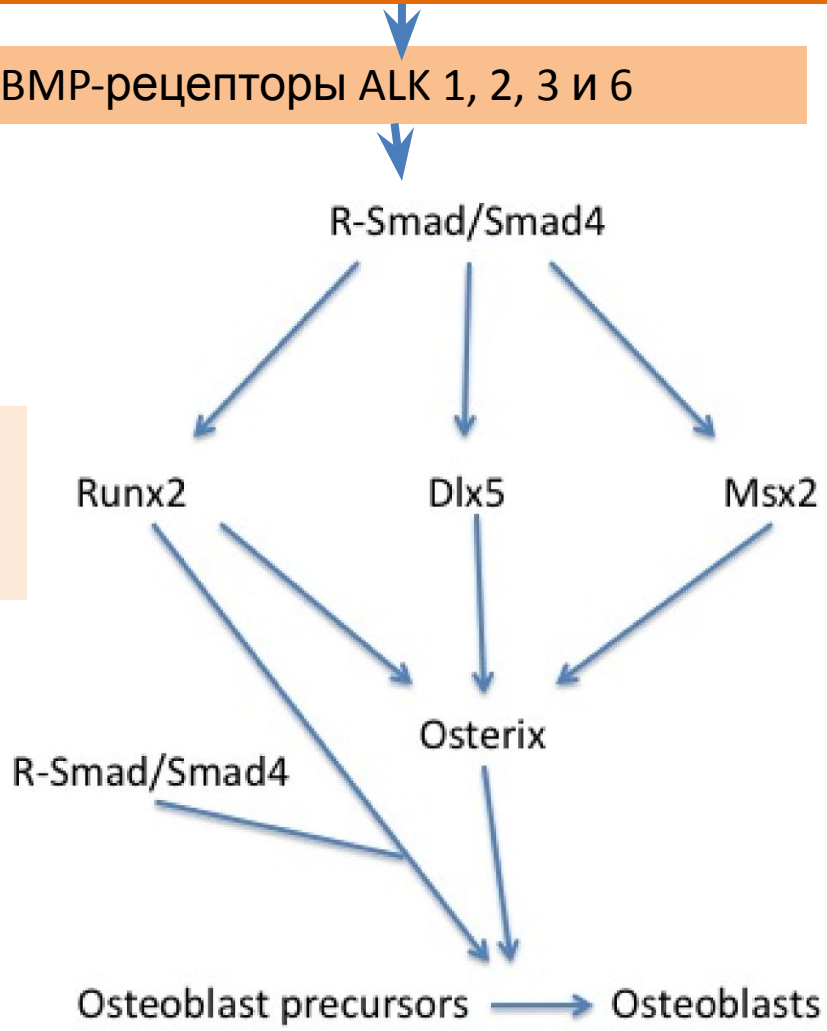
Msx2

Osterix

R-Smad/Smad4

Osteoblast precursors

Osteoblasts



Инактивирующие мутации, антипролиферативного каскада посредников ТРФ-бета

Инактивирующая мутация	Опухоли, несущие мутацию
ТРФ-бета	Рак ободочной кишки Папиллярная карцинома кожи Сквамозноклеточная карцинома
Рецептор II ТРФ-бета	Рак ободочной кишки Рак желудка
Рецептор I ТРФ-бета	Рак простаты Рак ободочной кишки Рак желудка Саркома, ассоциированная со СПИДом