

## 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 $\alpha$ )	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 <sup>2+</sup> , DAG, ИФ <sub>3</sub> , PI3K	нет	нет	Ca <sup>2+</sup> , DAG, ИФ <sub>3</sub> , PI3K
Другие белковые посредники и активируемые протеинкиназы	ПК-A, Каскад MAP-киназ (только в некоторых органах)	ПК-C, 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)

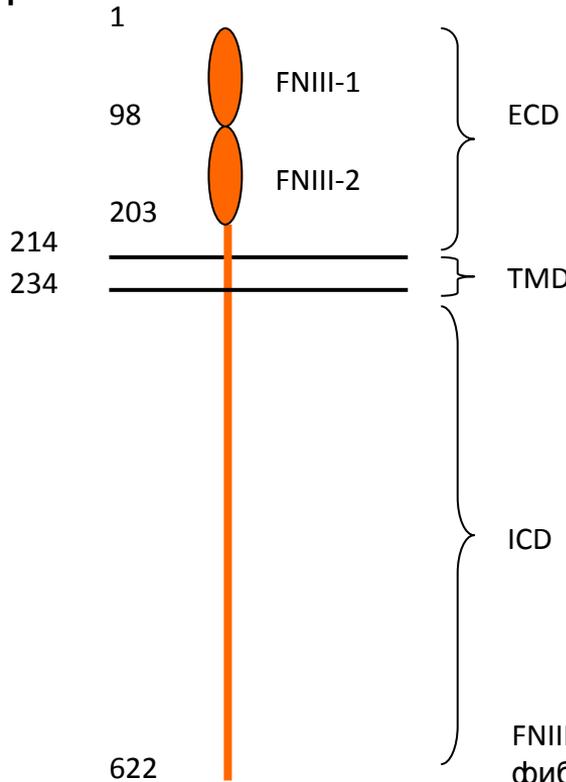
## **Семейство 2:**

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

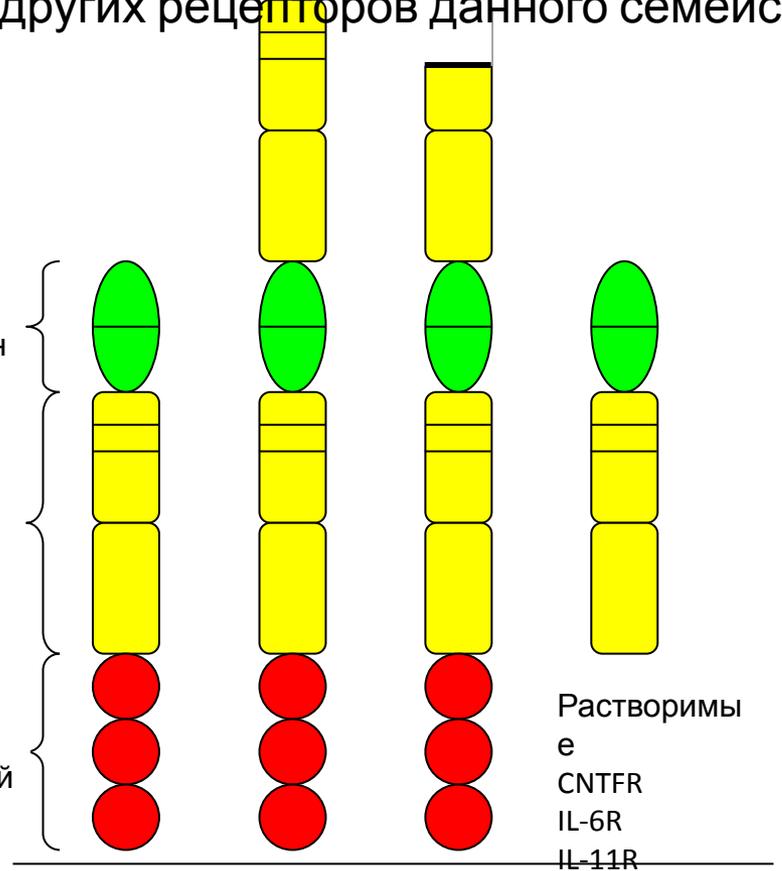
ICD

FNIII

фибронектинподобный домен

Иммуноглобин-подобный домен

Домен гомологии цитокиновых рецепторов



gp130

LIFR

OSMR

OSMR-Рецептор онкостатина M

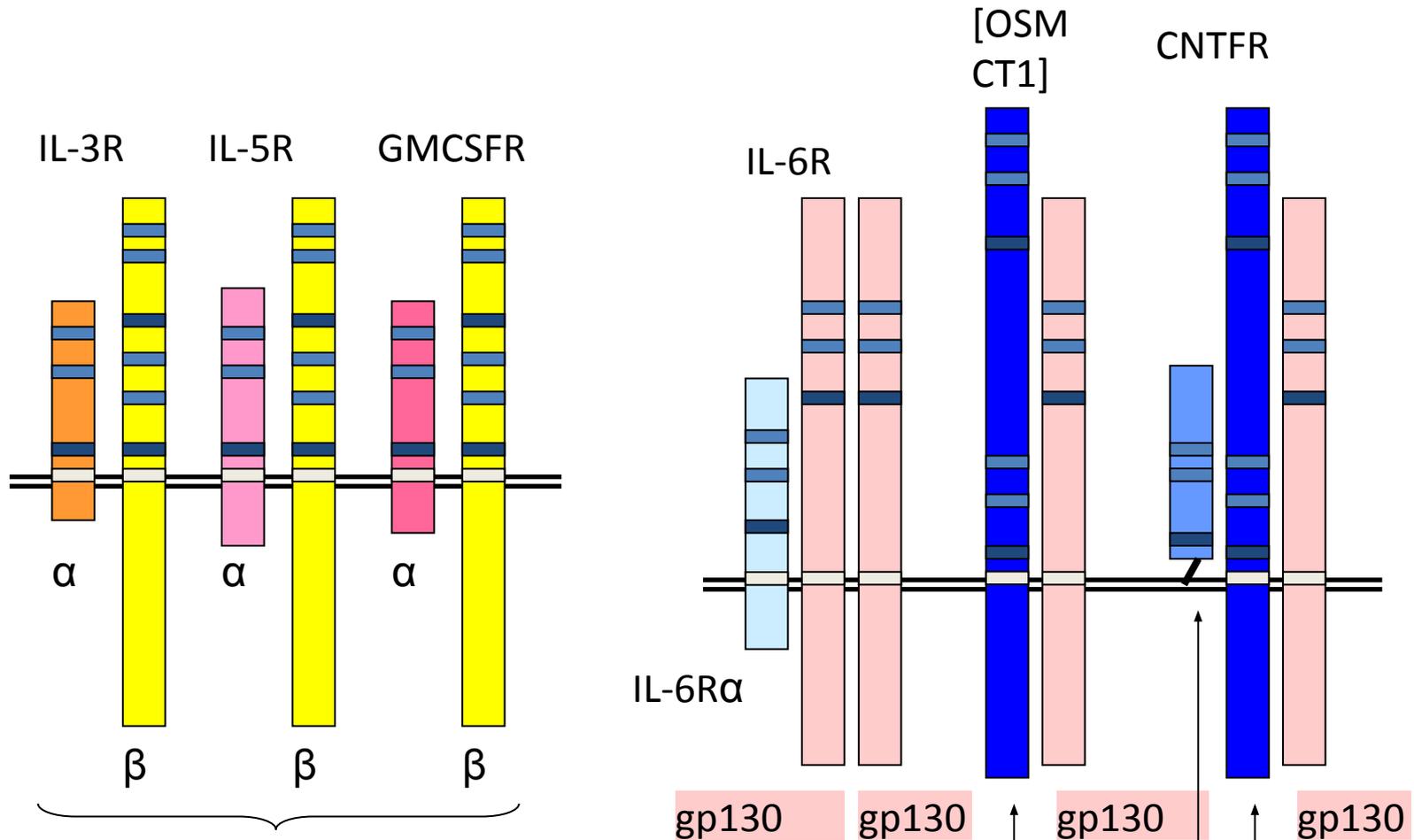
LIFR-рецептор фактора, ингибирующего

# 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

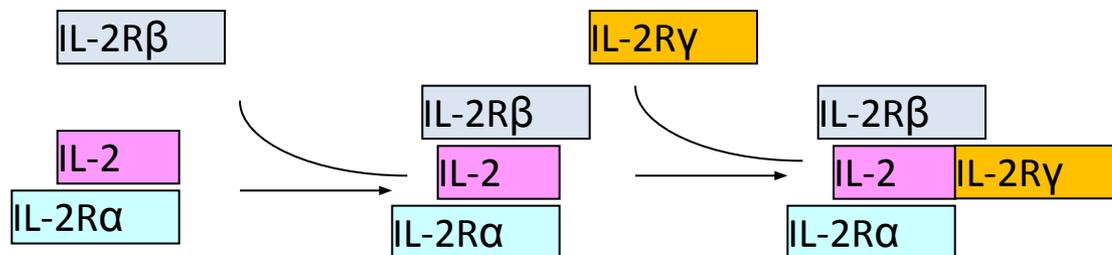
LIFBP

CNTFRα

Таблица 5.7. Рецепторы группы IL-2R

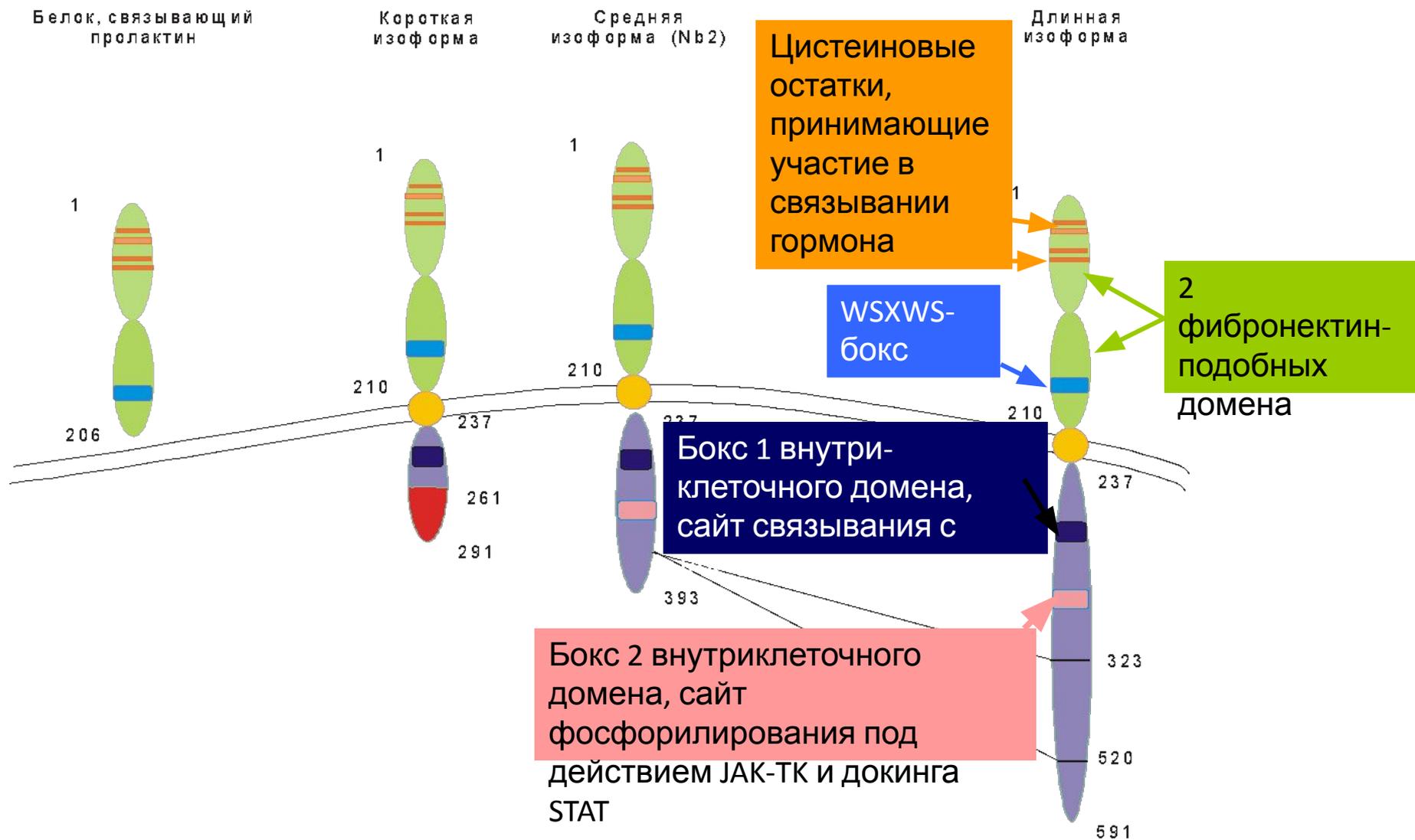
Лиганд	Рецептор
IL-2	IL-2R $\alpha$ + IL-2R $\beta$ + <b>IL-2R<math>\gamma</math></b>
IL-4	IL-4R $\alpha$ + <b>IL-2R<math>\gamma</math></b>
IL-7	IL-7R $\alpha$ + <b>IL-2R<math>\gamma</math></b>
IL-9	IL-9R $\alpha$ + <b>IL-2R<math>\gamma</math></b>
IL-13	IL-13R $\alpha$ + IL-4R $\alpha$
IL-15	IL-15R $\alpha$ + IL-2R $\beta$ + <b>IL-2R<math>\gamma</math></b>
IL-21	IL-21R $\alpha$ + <b>IL-2R<math>\gamma</math></b>

Сборка функционального рецептора IL-2

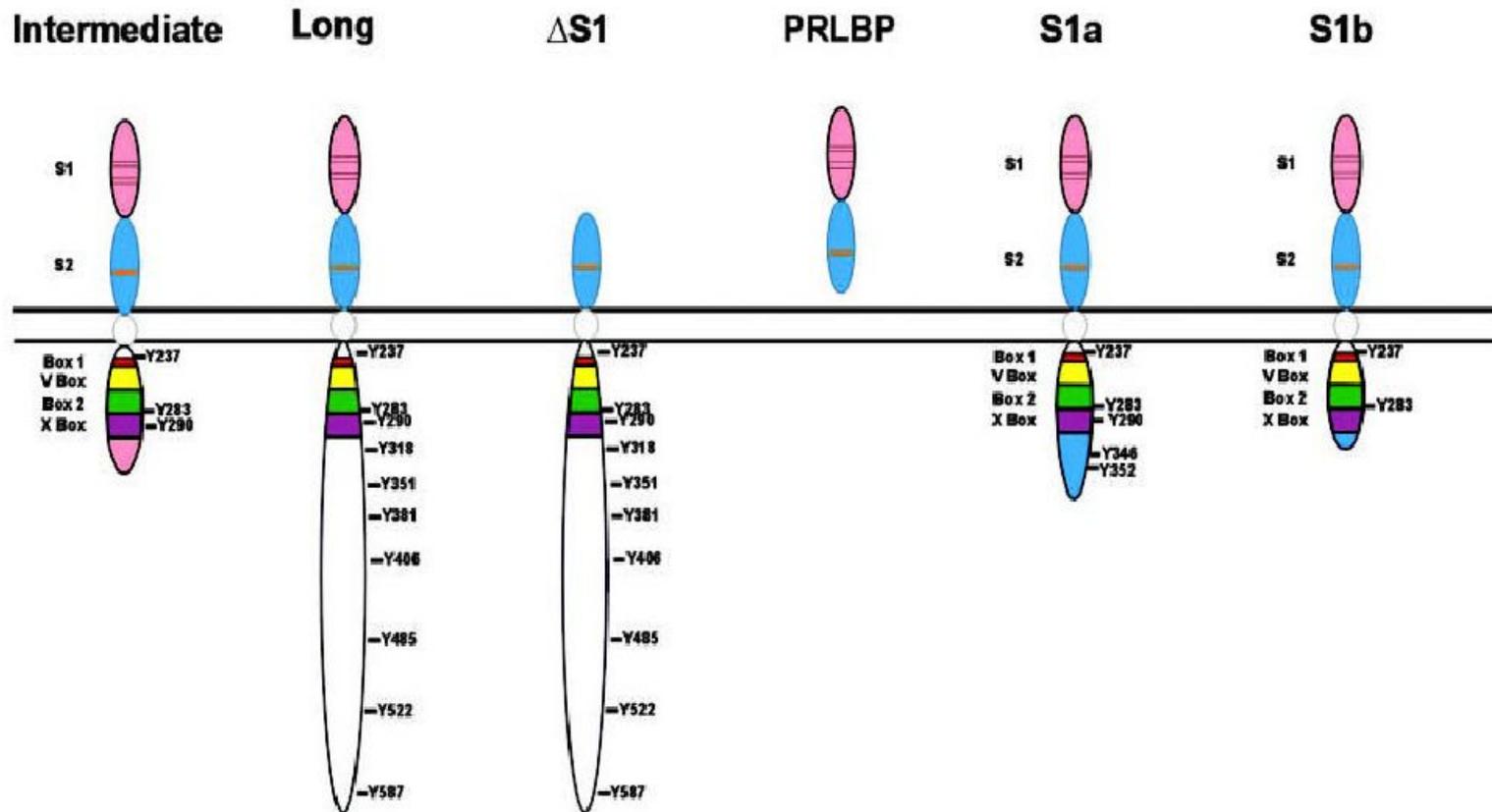


Изоформы рецепторов,  
сопряженных с  
тирозинкиназами  
класса Janus

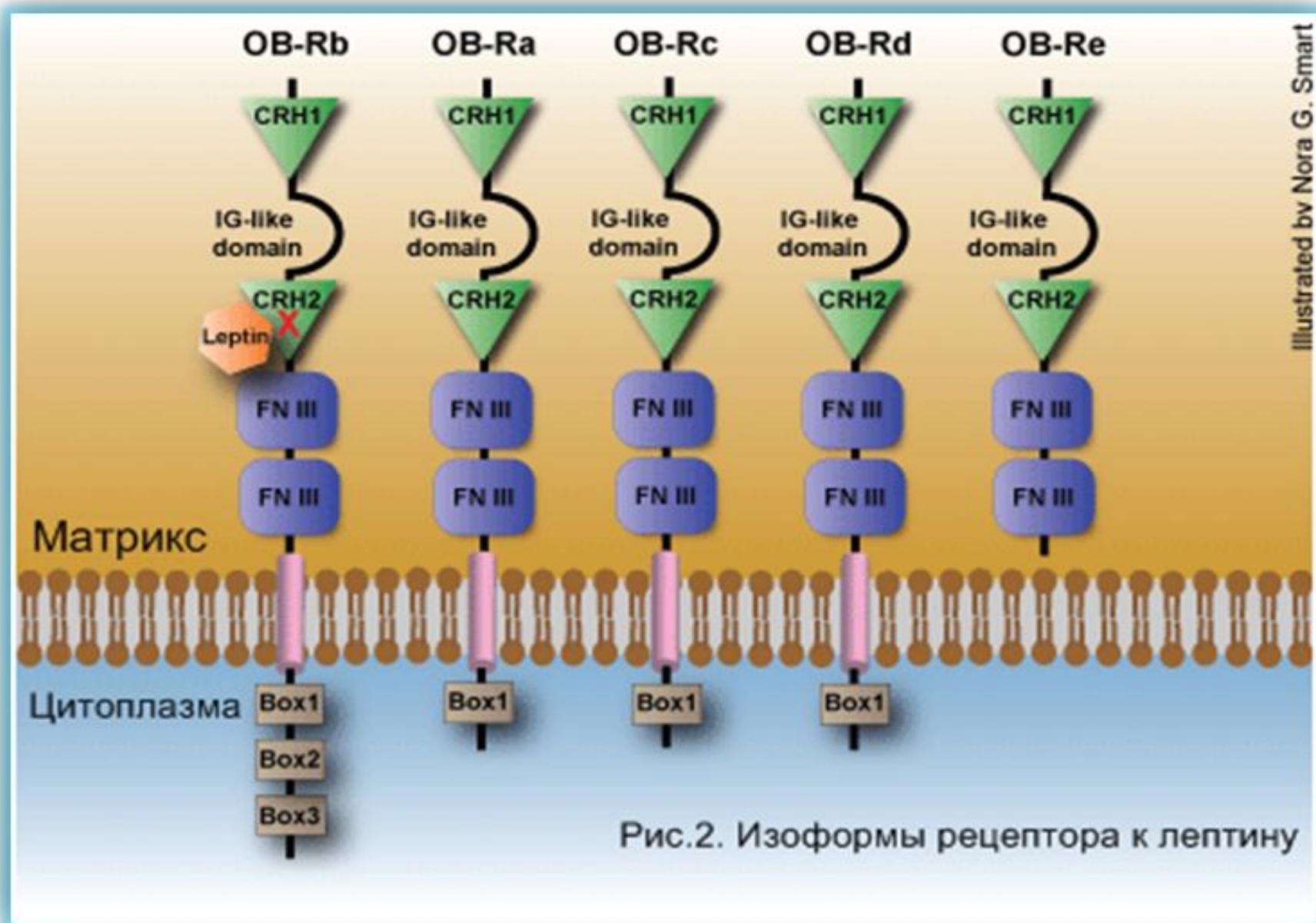
# Структурные варианты рецептора пролактина крысы



# Human Prolactin Receptor Isoforms



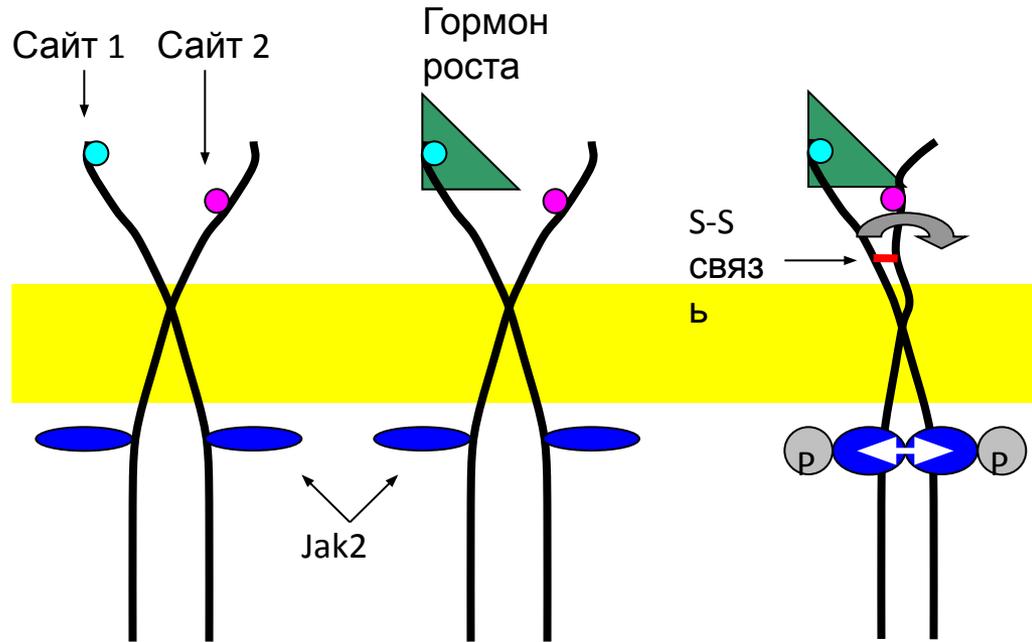
Ligand Binding ( $K_D$ )	$1.3 \times 10^{-9}$ M	$1.3 \times 10^{-9}$ M	$8.0 \times 10^{-9}$ M	$1.3 \times 10^{-8}$ M	$3.0 \times 10^{-9}$ M	$3.0 \times 10^{-9}$ M
Mass (kDa)	50	90	70	32	56	42
Jak2/Stat5 activation	++	++	+	-	-	-



Illustrated by Nora G. Smart

Рис.2. Изоформы рецептора к лептину

## Гипотетический механизм активации рецептора гормона роста

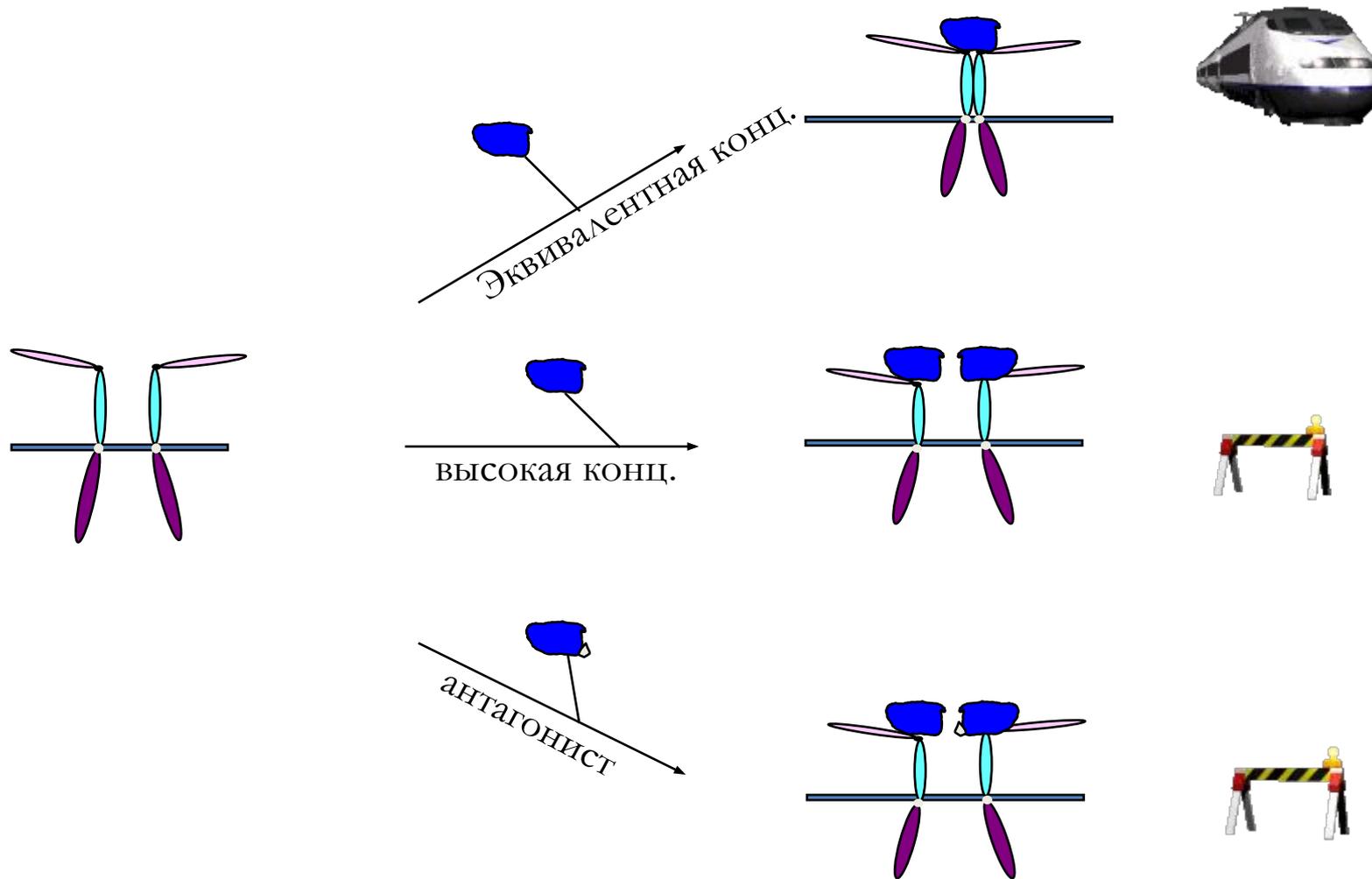


### Гомодимерные рецепторы:

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

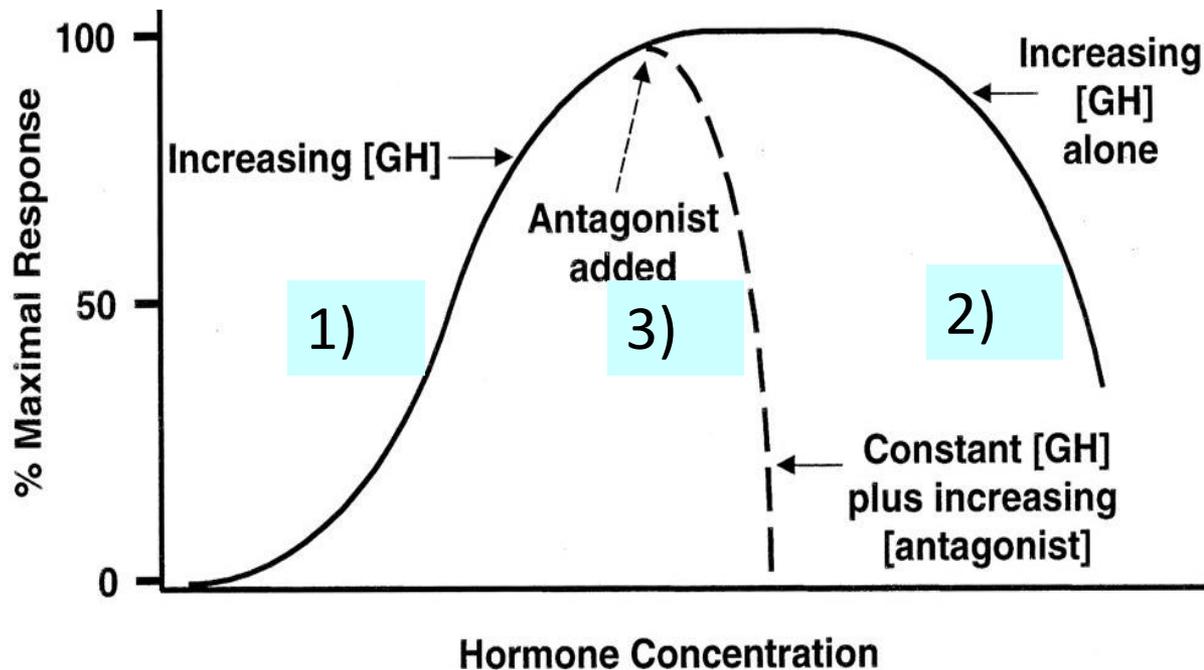
# Роль димеризации рецепторов

## ЦИТОКИНОВ



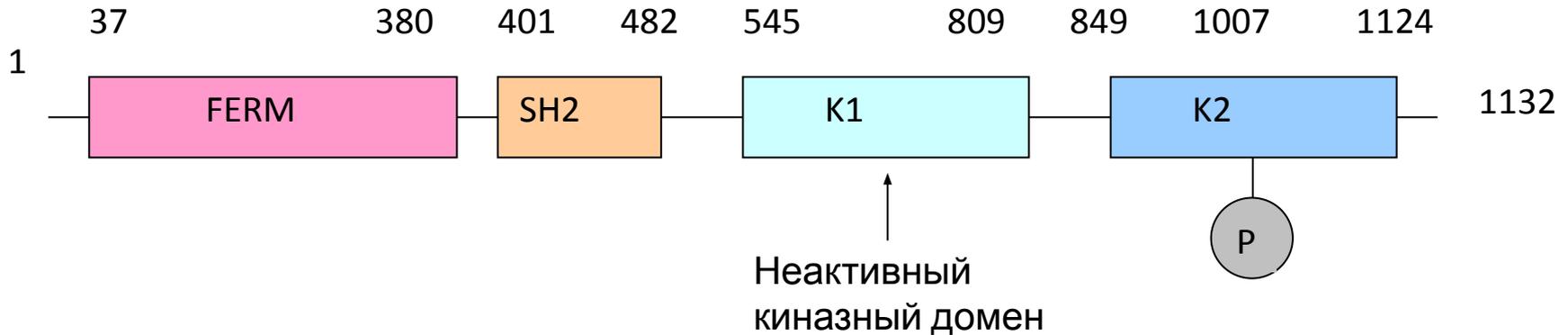
# Зависимость действия СТГ от его концентрации

- 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 (**бкс 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** - Рц $\beta$  колоние-стимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов

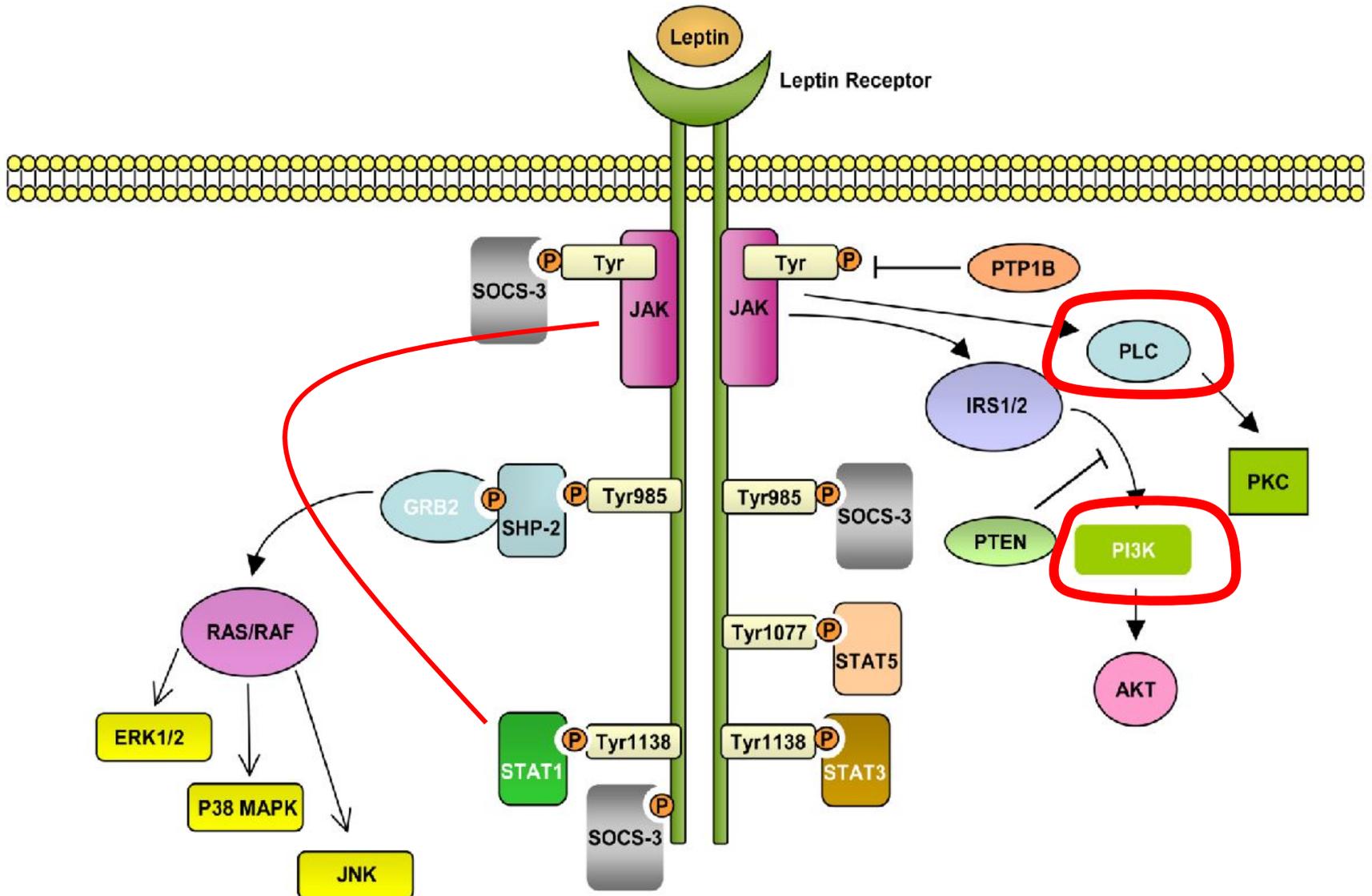
**F Y P D I P N P** - Рц фактора, ингибирующего лейкоз

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

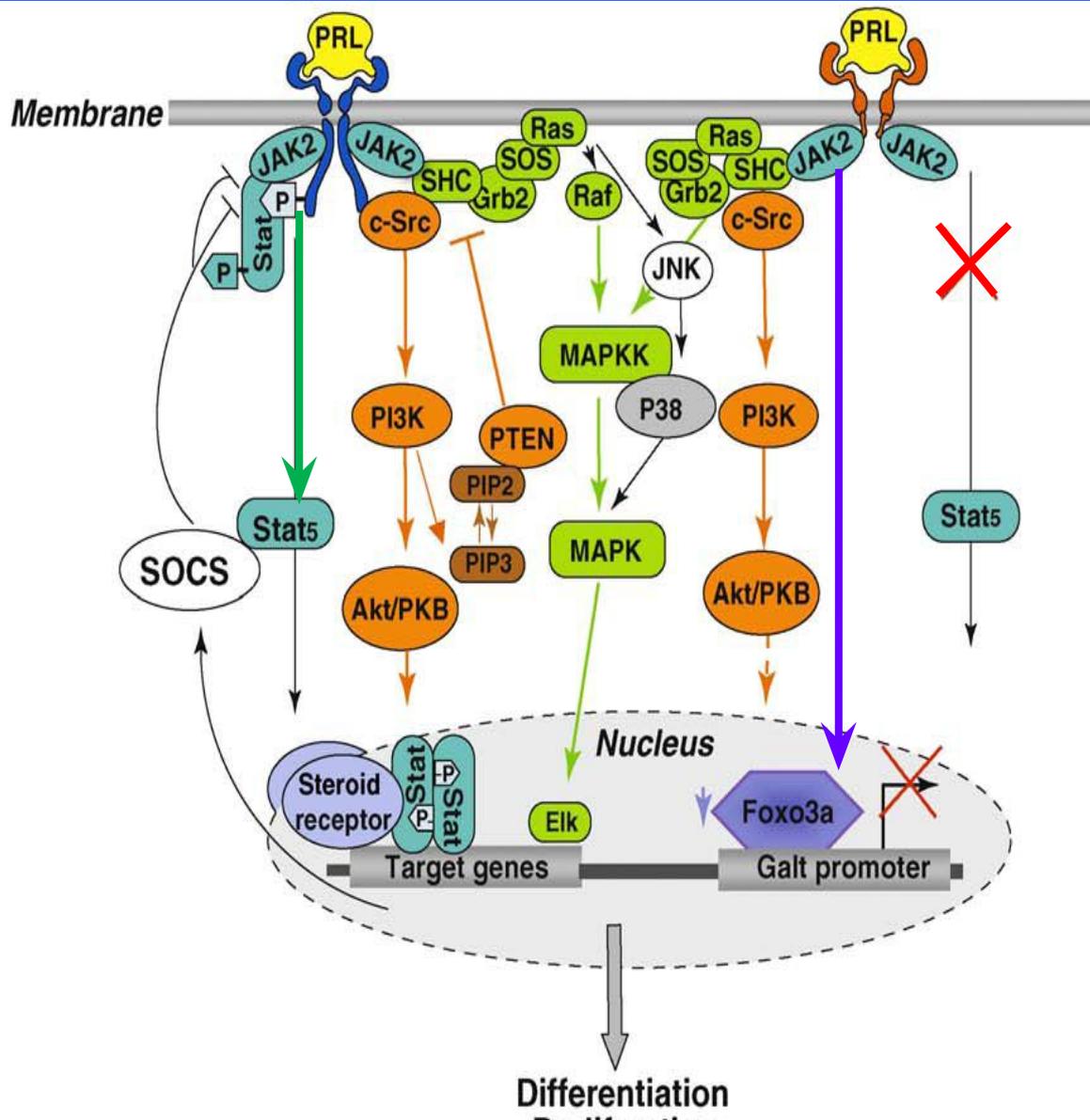
## Избирательность взаимодействия киназ Janus с рецепторами цитокинов

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

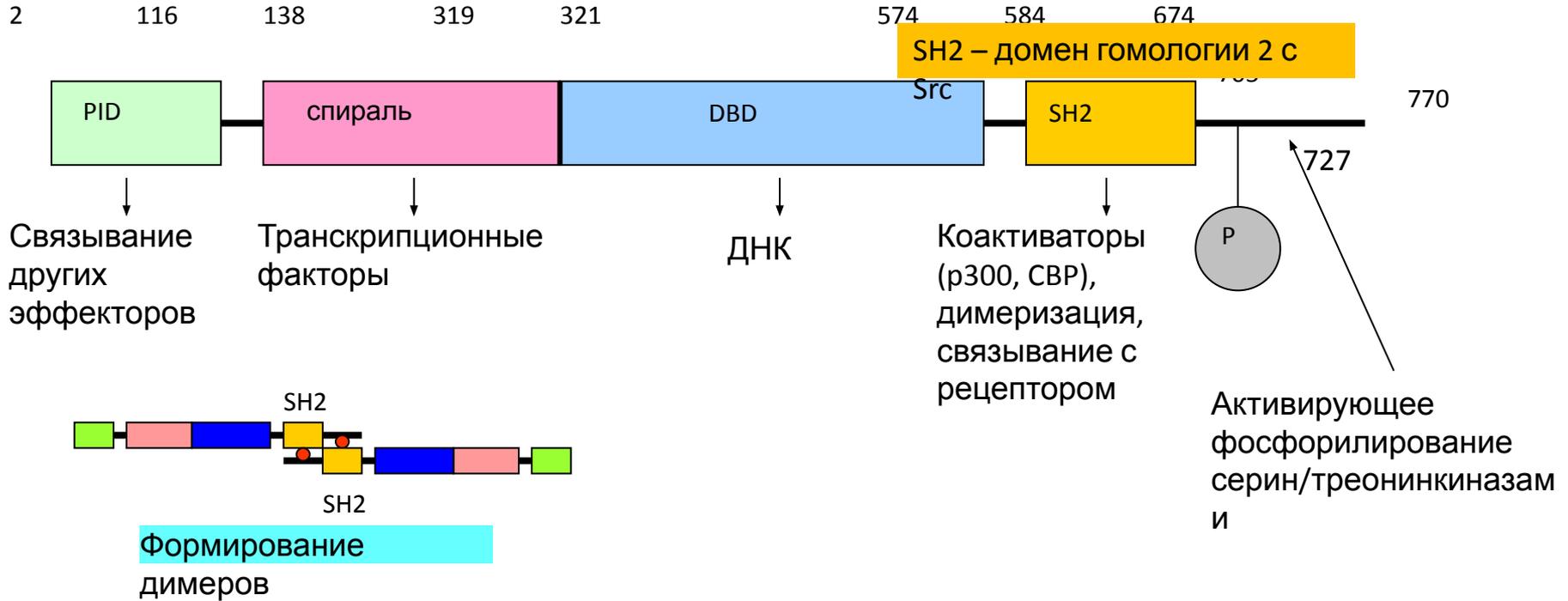


# Пути проведения сигнала гомодимерами длинных и коротких изоформ рецептора пролактина



# Доменная организация транскрипционного фактора Stat3

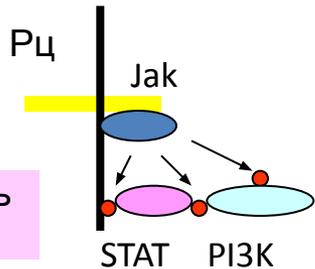
PID – домен взаимодействия с белками; DBD – ДНК-связывающий домен; SH2 – домен гомологии 2 с Src



Консенсусный STAT-связывающий элемент ДНК:

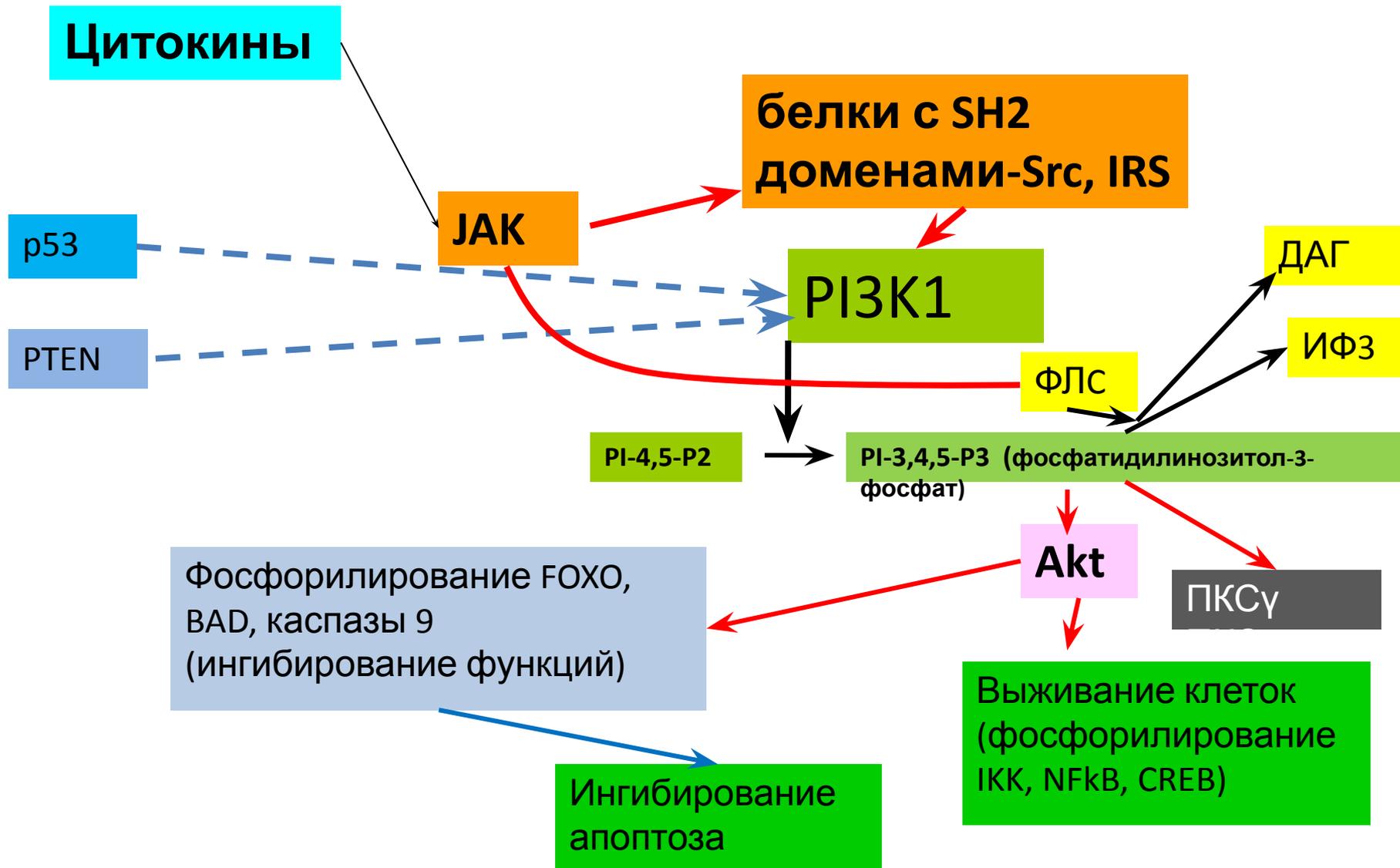
**TTCNNGAA**

STATs могут служить в качестве адапторов

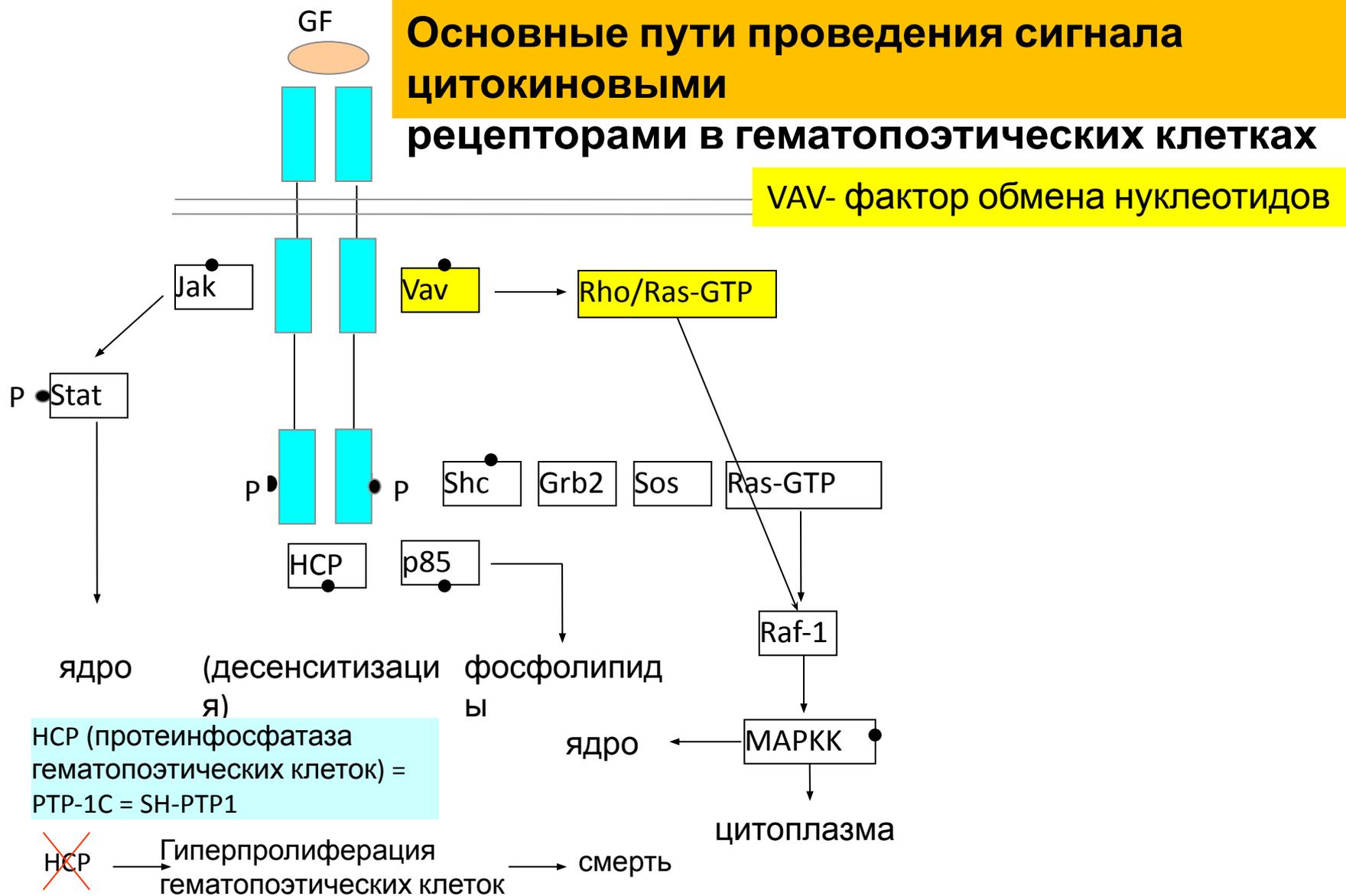


# Фосфатидилинозитольный путь

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

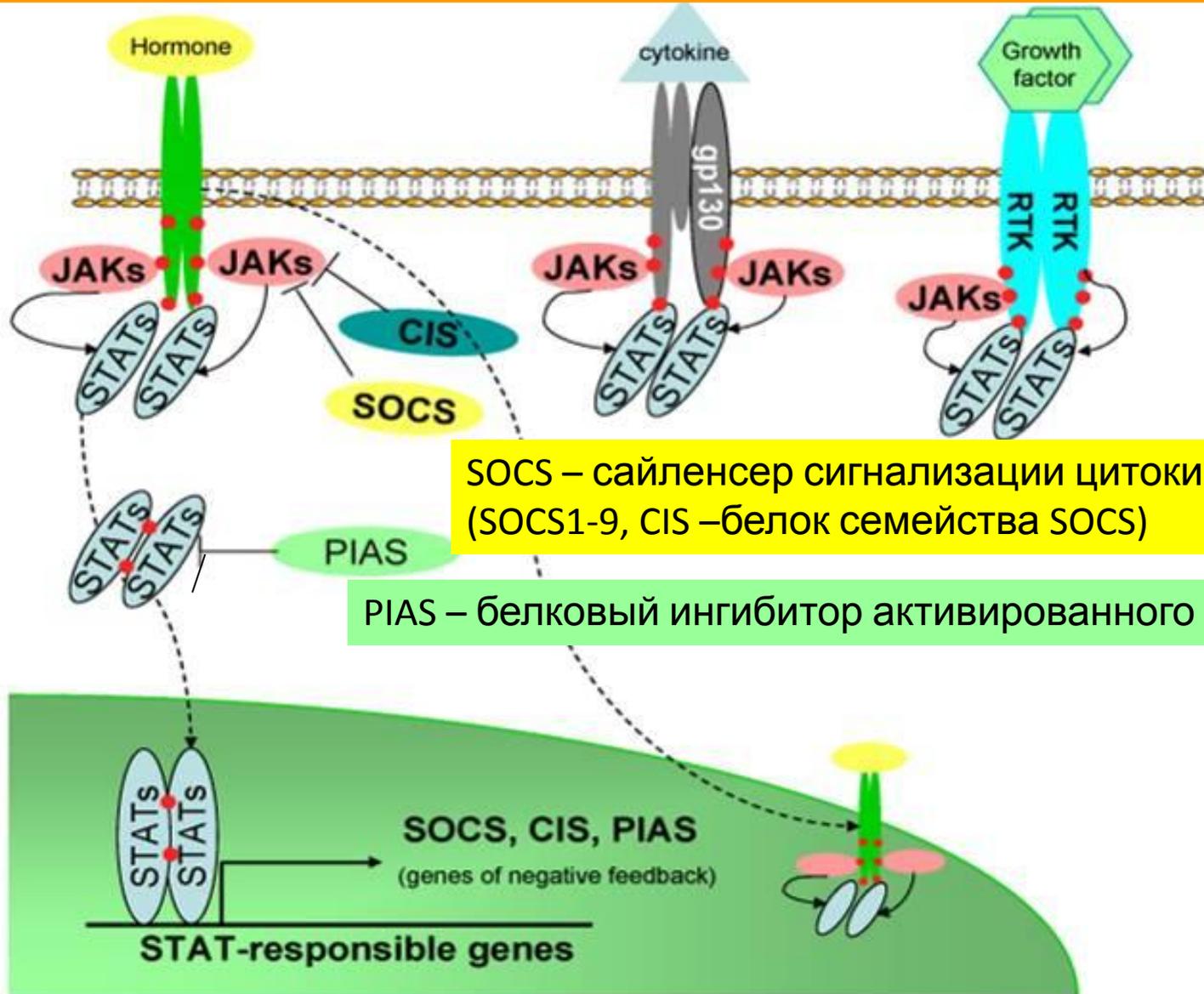


# Основные пути проведения сигнала цитокиновыми рецепторами в гематopoэтических клетках



# Терминация рецепторного цикла

# Негативная обратная связь и терминация рецепторного цикла



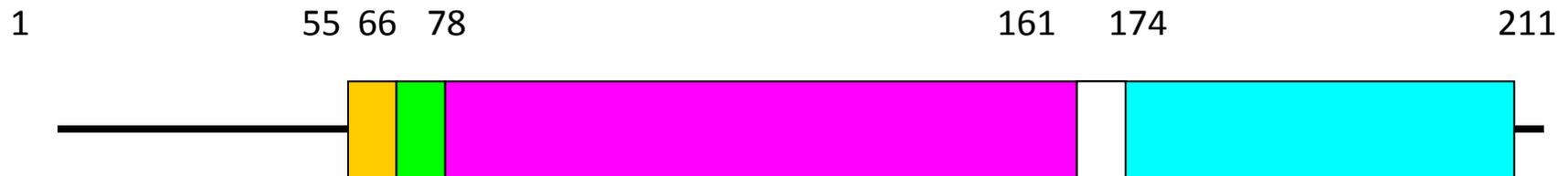
SOCS – сайленсер сигнализации цитокинов (SOCS1-9, CIS – белок семейства SOCS)

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

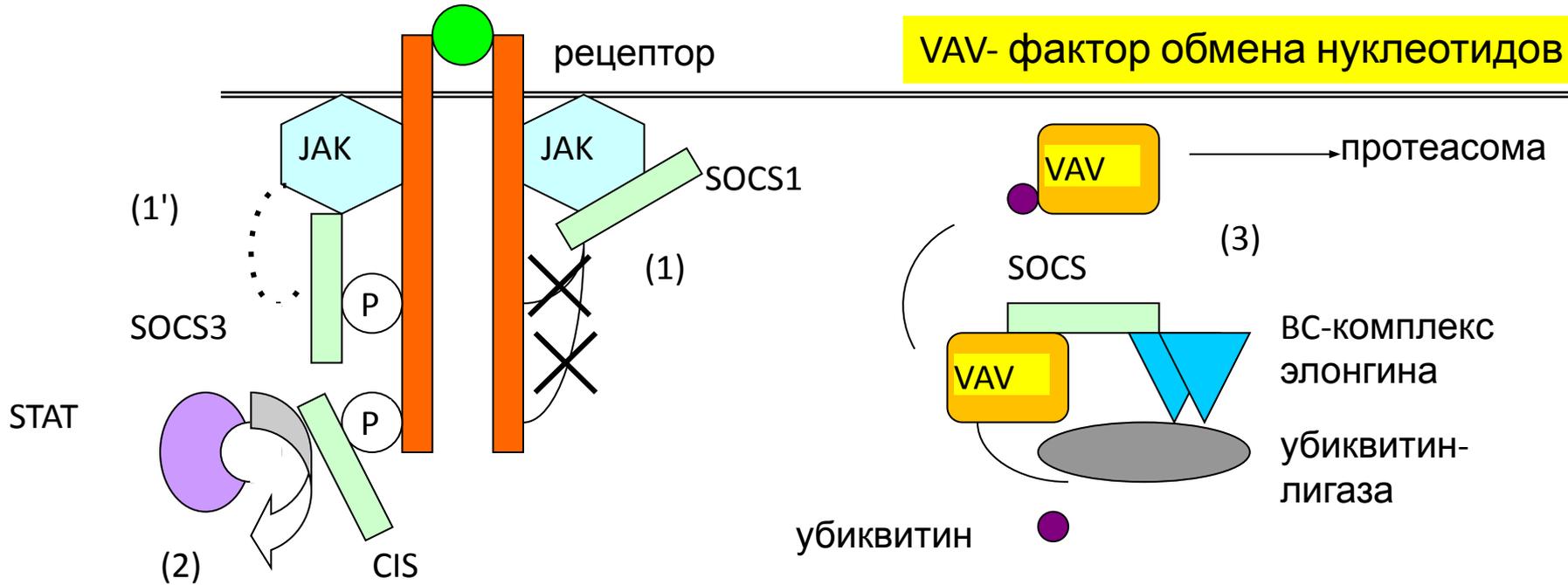
SOCS

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

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

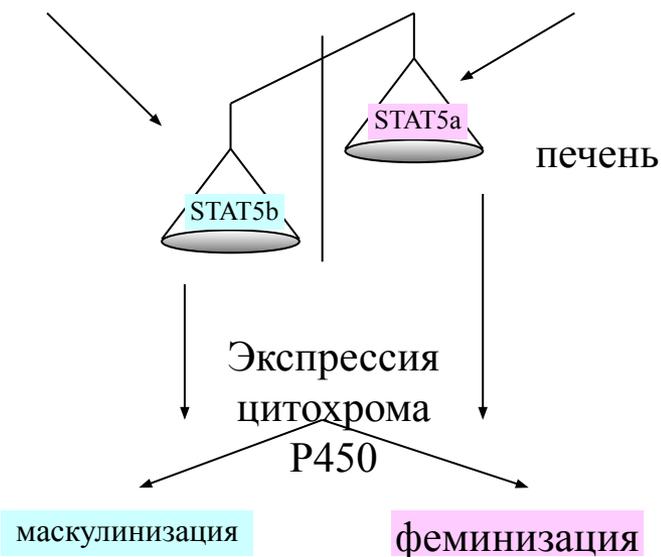
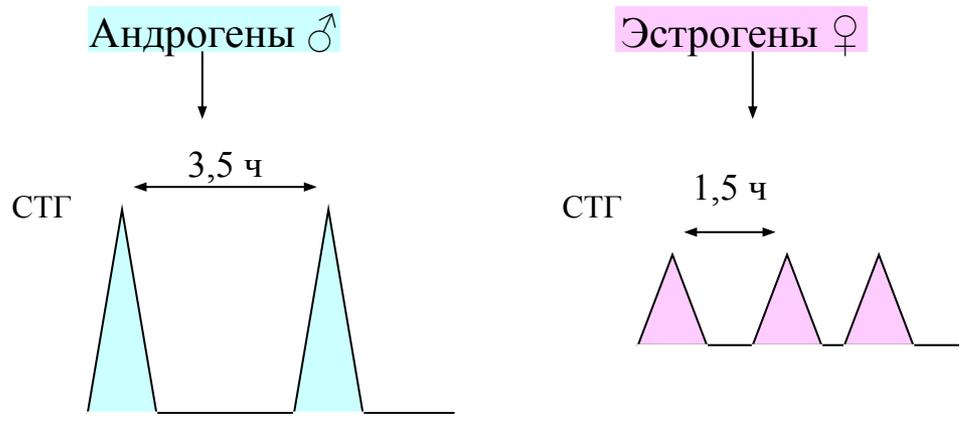
SOCS – специфичный для семейства домен

# Пути терминации проведения цитокинного сигнала с участием SOCS

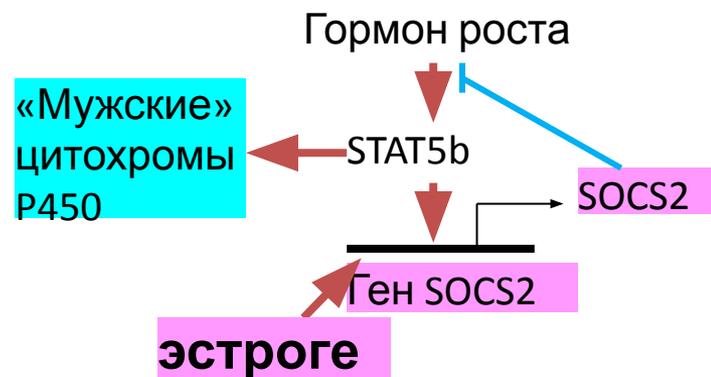


# Ритмичность секреции СТГ:

роль в половой дифференцировке экспрессии цитохромов Р450 в печени

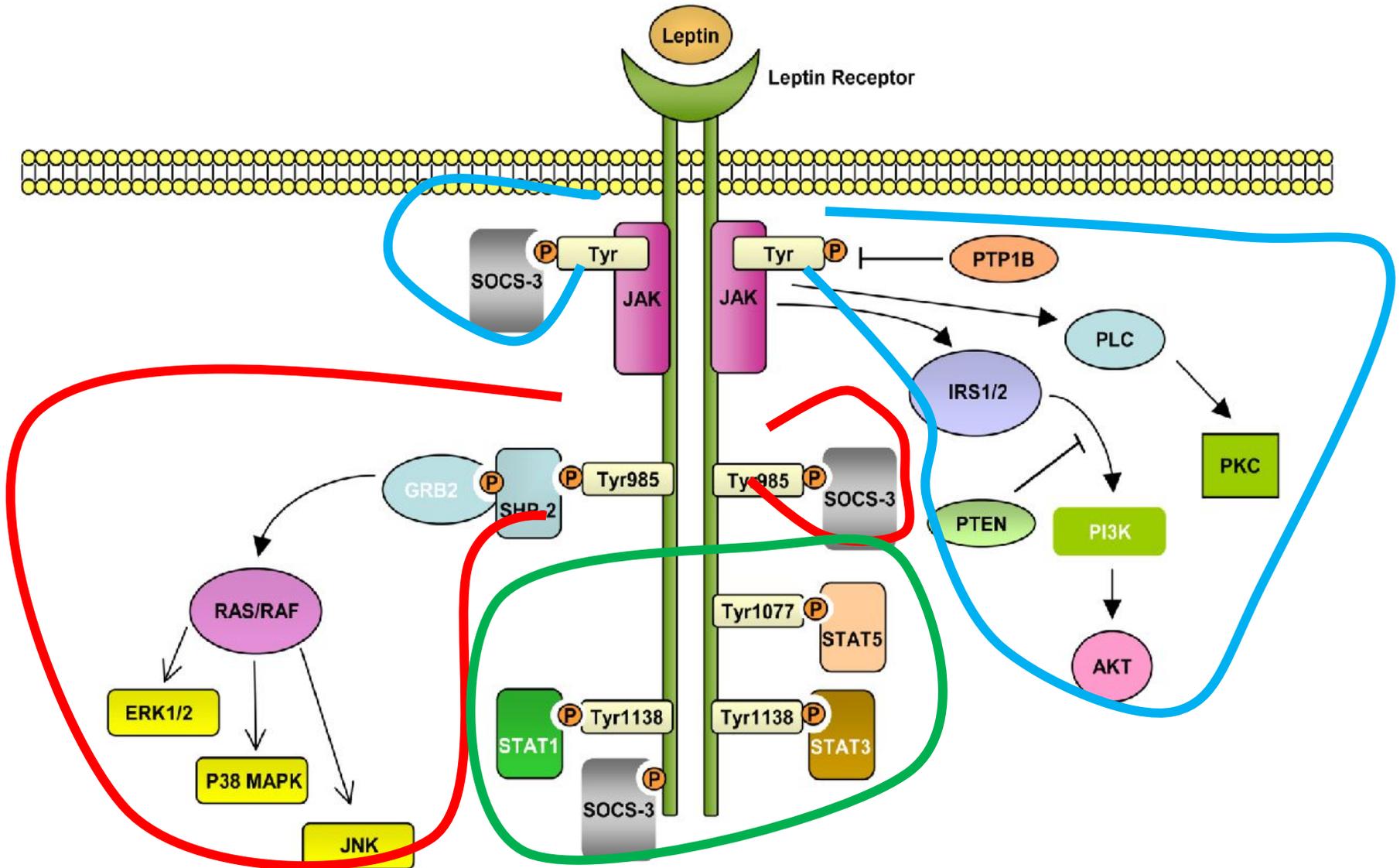


Один из механизмов половой дифференцировки



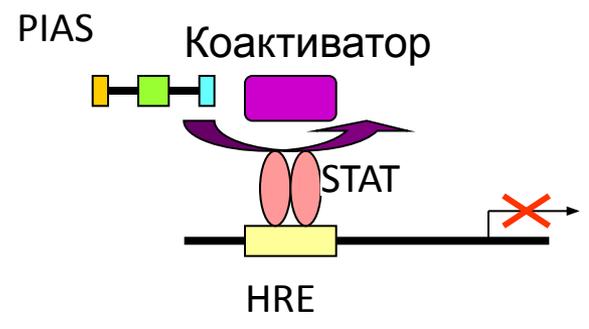
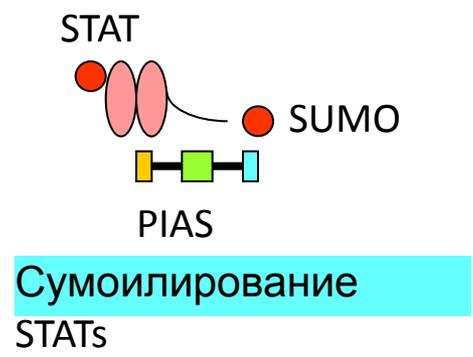
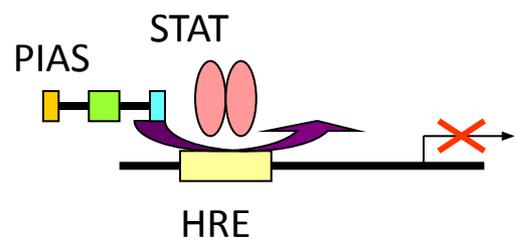
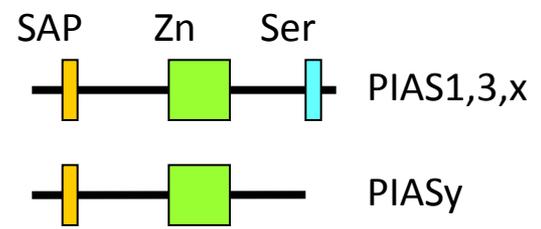
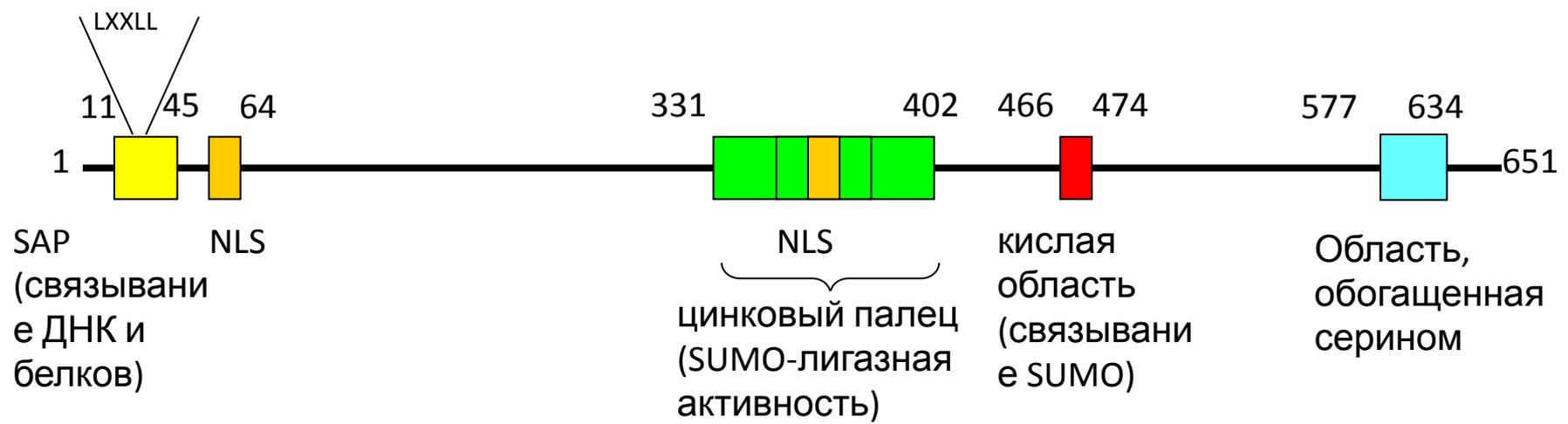
Н Известно 9 представителей семейства SOCS

# Роль SOCS-3 в терминировании сигнализации через полноразмерный рецептор лептина



# Пути терминации проведения цитокинового сигнала с участием

## PIAS



# 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 <sup>2+</sup> , ДАГ (DAG), ИФ <sub>3</sub> (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



# 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**

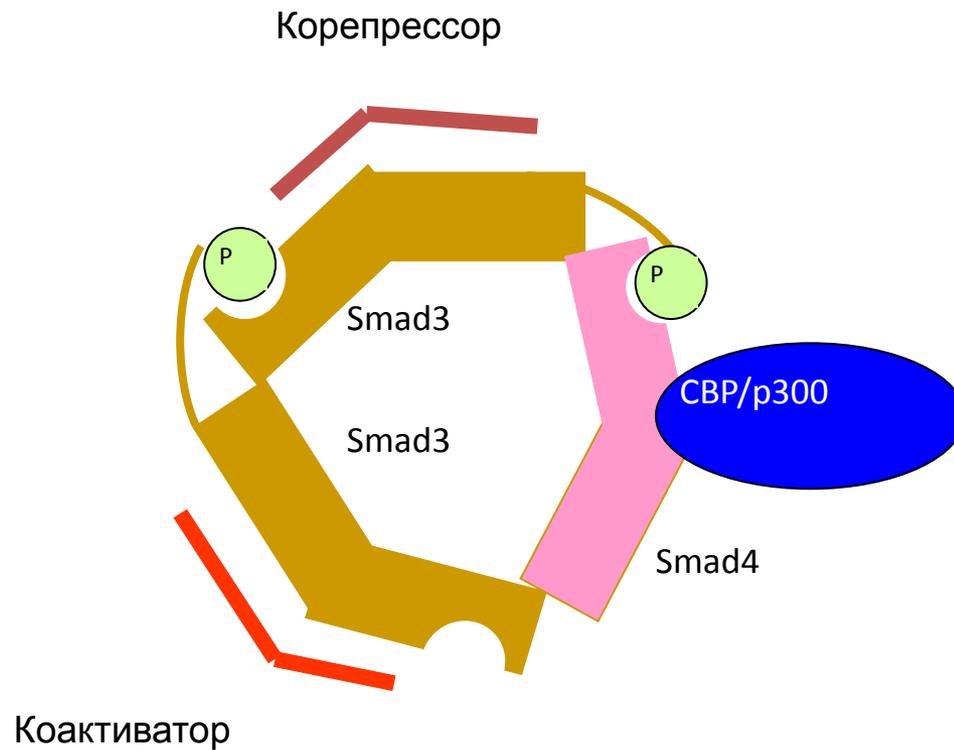
# Транскрипционные факторы SMADs

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

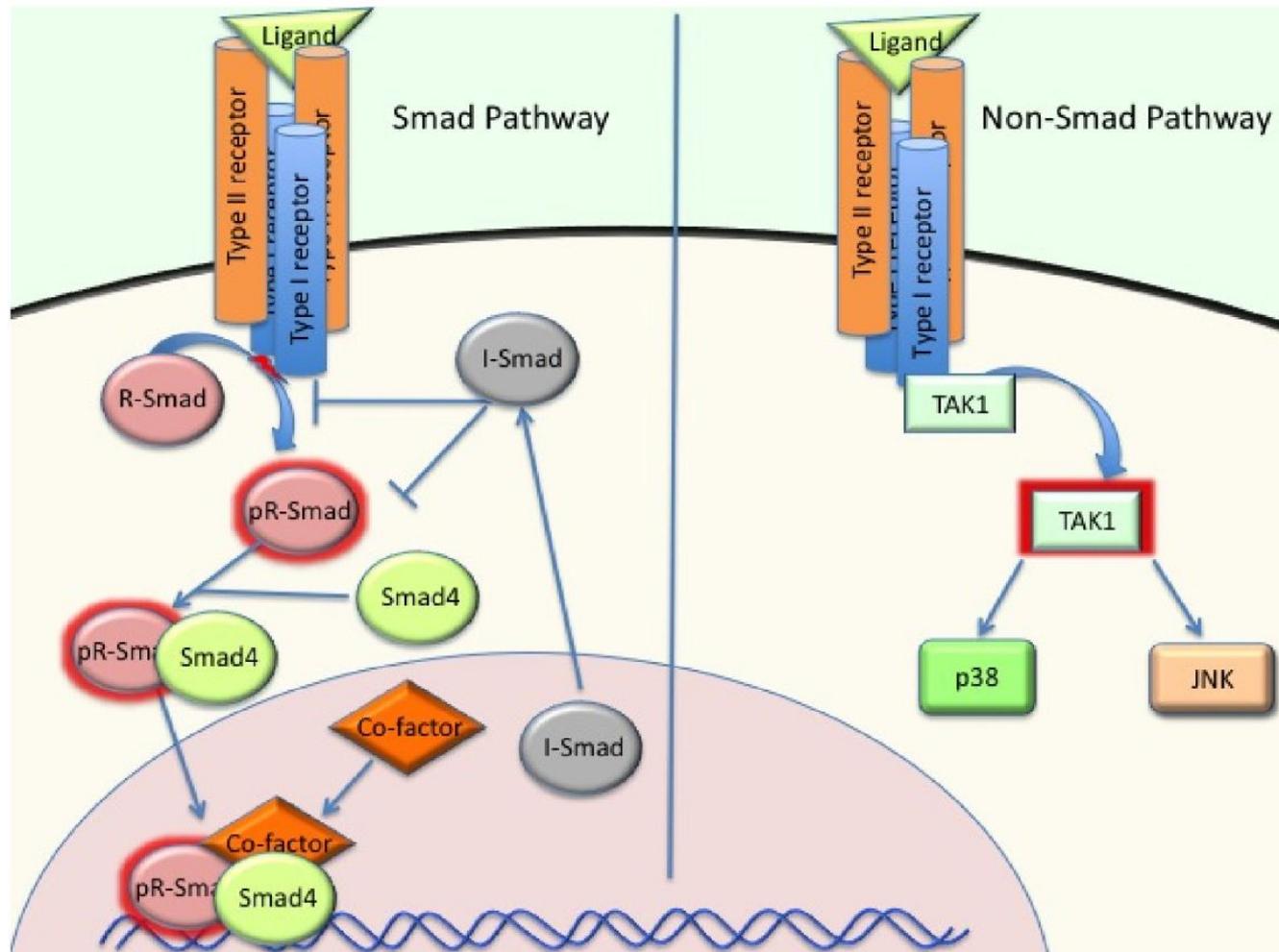
SMAD4 – кофакторный SMAD (Co-SMAD), образует комплекс с активированными R-SMADs, который транслоцируется в ядро

Ингибирующие I-SMADs 6 и 7

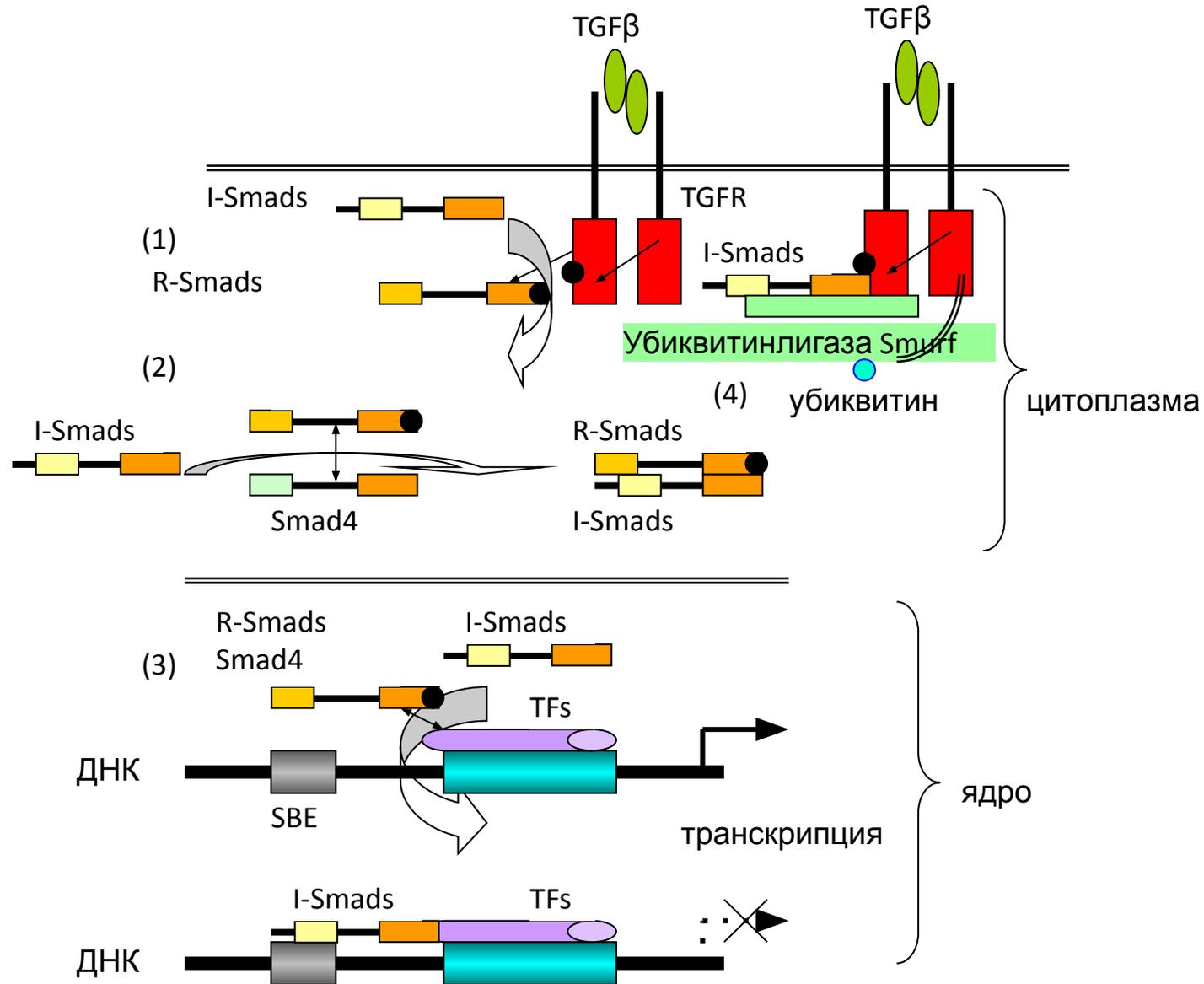
# R-Smads образуют гетеротримерные комплексы с Smad4 за счет фосфорилированных С-концов

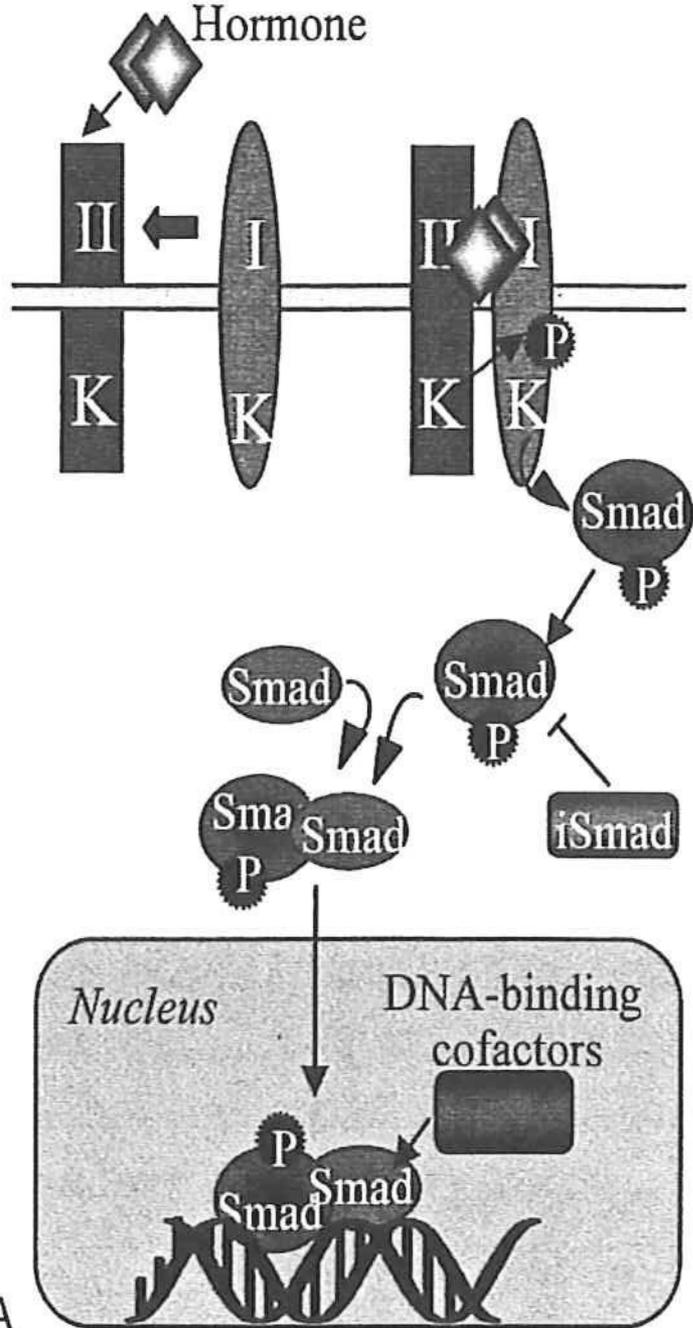


# Основные пути проведения сигнала рецепторными серин/треонинкиназами



# 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
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

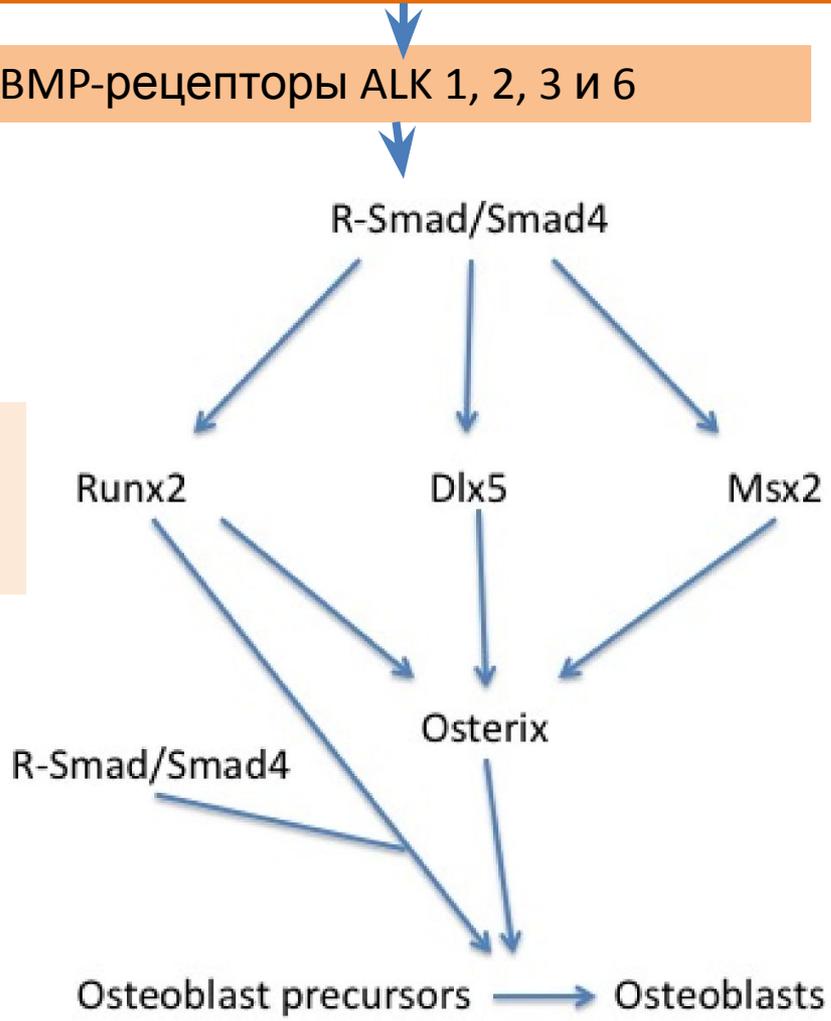
Msx2

Osterix

R-Smad/Smad4

Osteoblast precursors

Osteoblasts



## Инактивирующие мутации, антипролиферативного каскада посредников ТРФ-бета

<b>Инактивирующая мутация</b>	<b>Опухоли, несущие мутацию</b>
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