

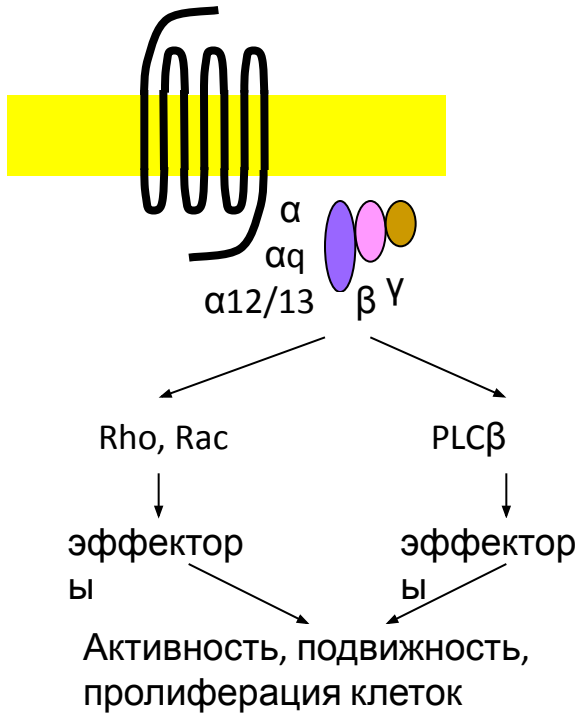
**Варианты рецепции
с участием рецепторов, сопряженных
с G-белками**

Сфинголипиды и их рецепторы

Основные группы сфинголипидов и их роль в передаче сигнала

Сфинголипиды (соединения сфингозина с жирными кислотами)	Передача сигнала
Сфингозин-1-фосфат	Рецепторы, сопряженные с G-белками, и вторичные посредники
Сфингозин	Фермент-сенсор - Протеинкиназа
Церамид	Фермент-сенсор - Протеинфосфатаза
Церамид-1-фосфат	Фермент-сенсор - Фосфолипаза A2
Сфингозин-1-фосфат	
• Гликосфинголипиды	

Рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P)

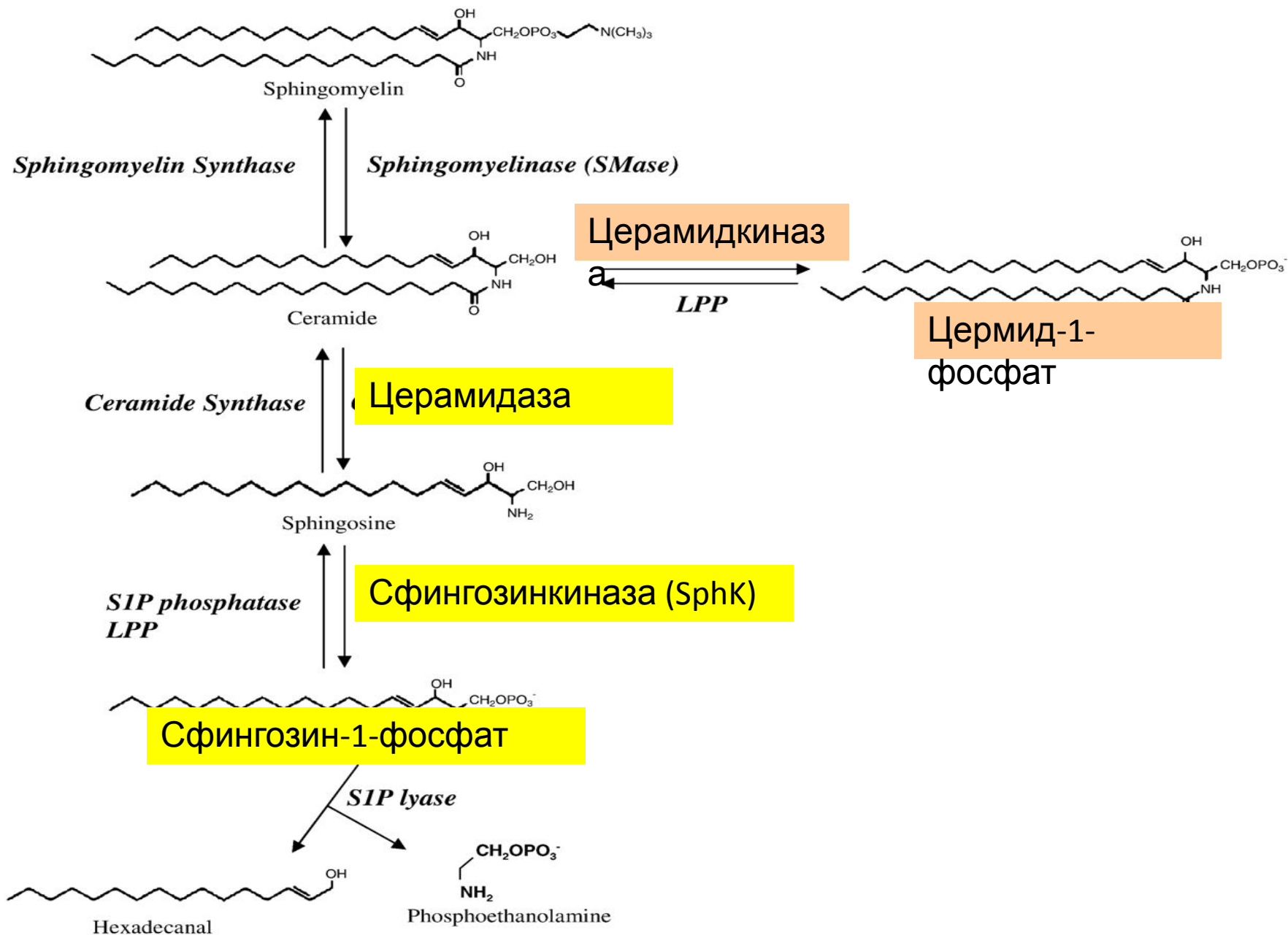


Участие рецепторов S1P в сокращении гладких мышц сосудов и желудка

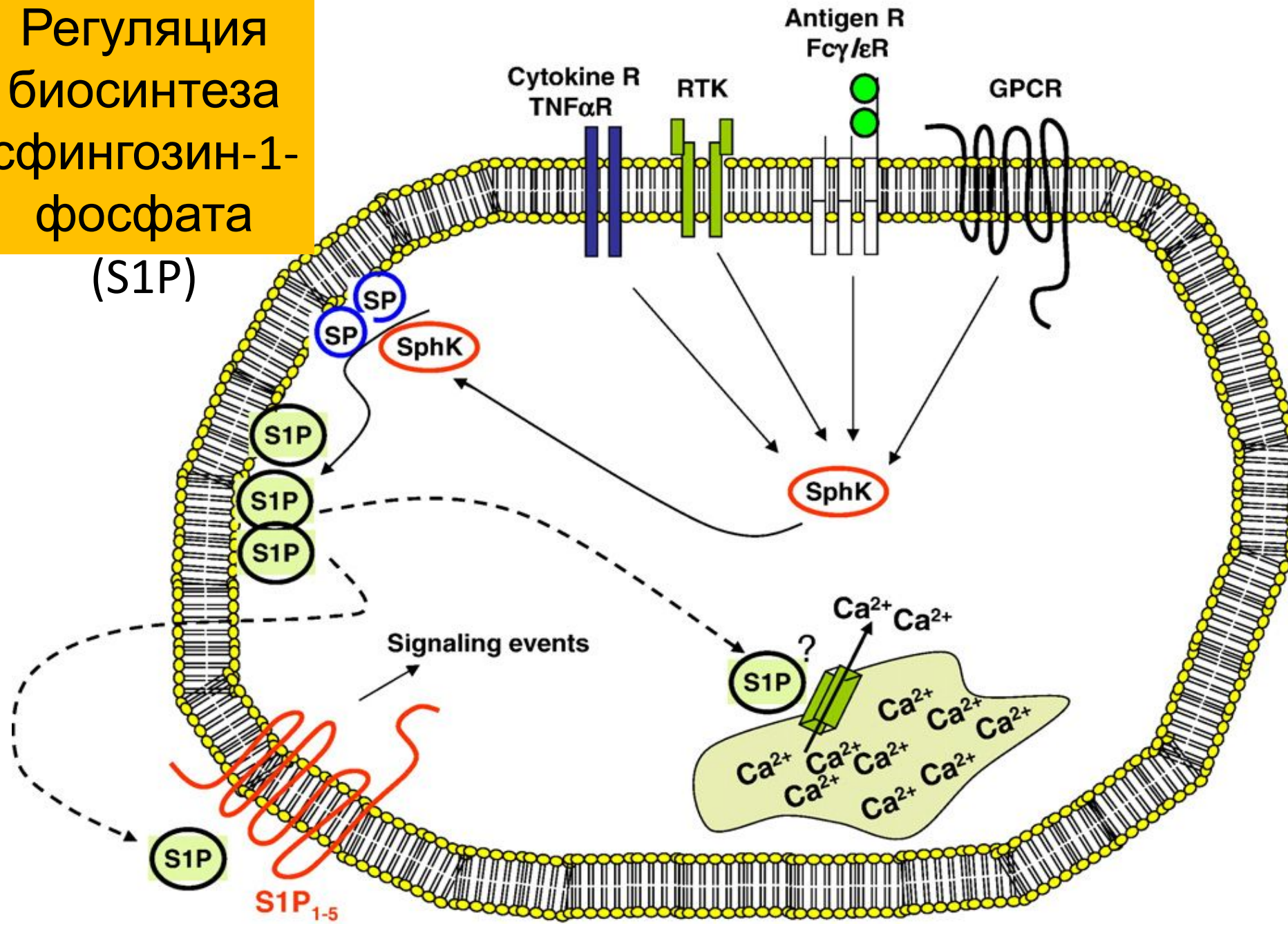
стимул → образование S1P → активация рецепторов S1P1 и S1P2 → активация $G\beta\gamma$ и Gq → активация $PLC\beta_3$ и $PLC\beta_1$ → аккумуляция IP $_3$ → активация IP $_3$ PR → высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо → активация киназы легких цепей миозина (MLCK) → фосфорилирование легких цепей миозина (MLC) → сокращение гладких мышц сосудов и желудка

Сфинголипиды как посредники эффектов других сигнальных соединений

Биосинтез сфинголипидов



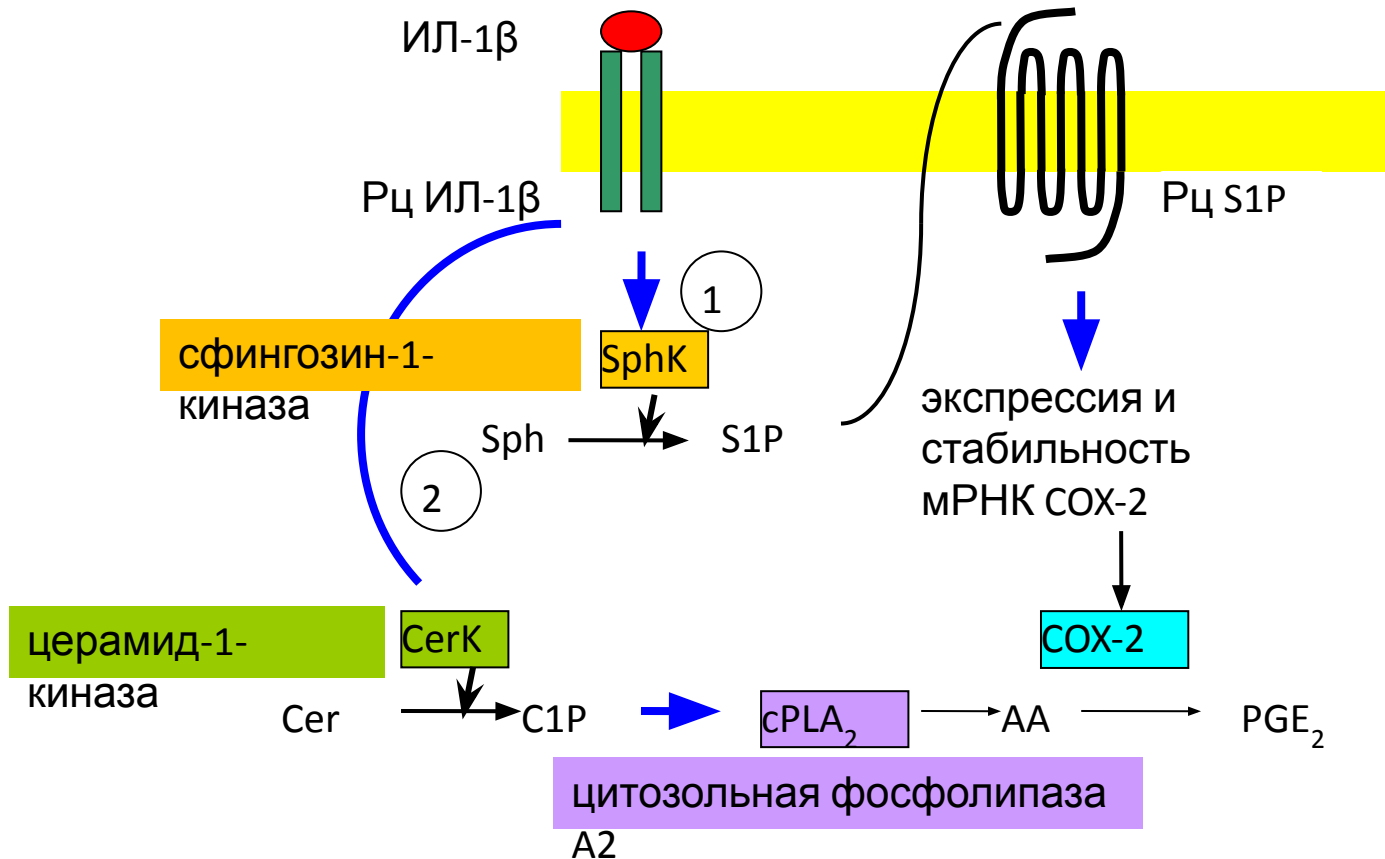
Регуляция
биосинтеза
сфингозин-1-
фосфата
(S1P)



S1P₁₋₅

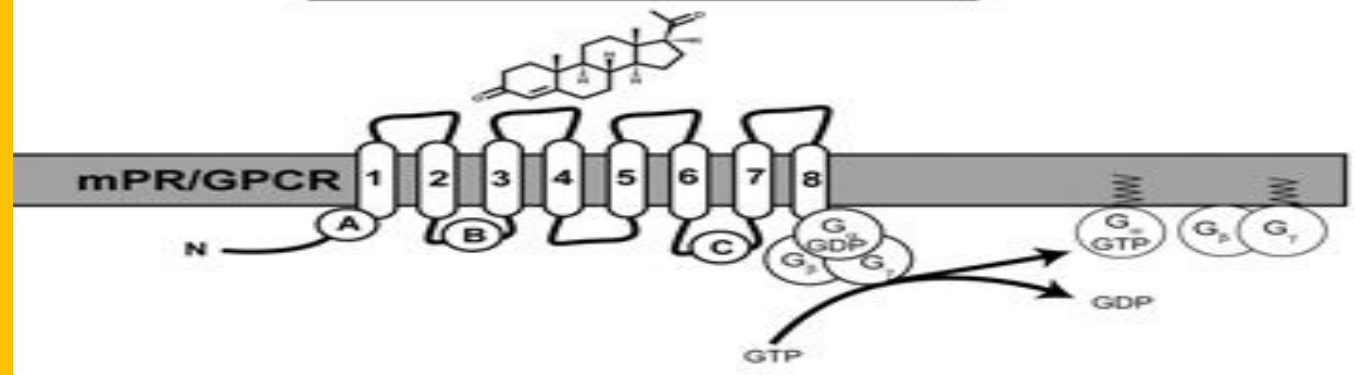
Кооперация сфингозин-1-фосфата (S1P) и церамид-1-фосфата (C1P) в индукции интерлейкином 1 β (ИЛ-1 β) продукции простагландинов (PGE₂)

Рц – рецептор; Sph – сфингозин; Cer – церамид; SphK – сфингозин-1-киназа; CerK – церамид-1-киназа; cPLA₂ – цитозольная фосфолипаза A₂; COX-2 – циклоксигеназа 2; AA – арахидоновая кислота.

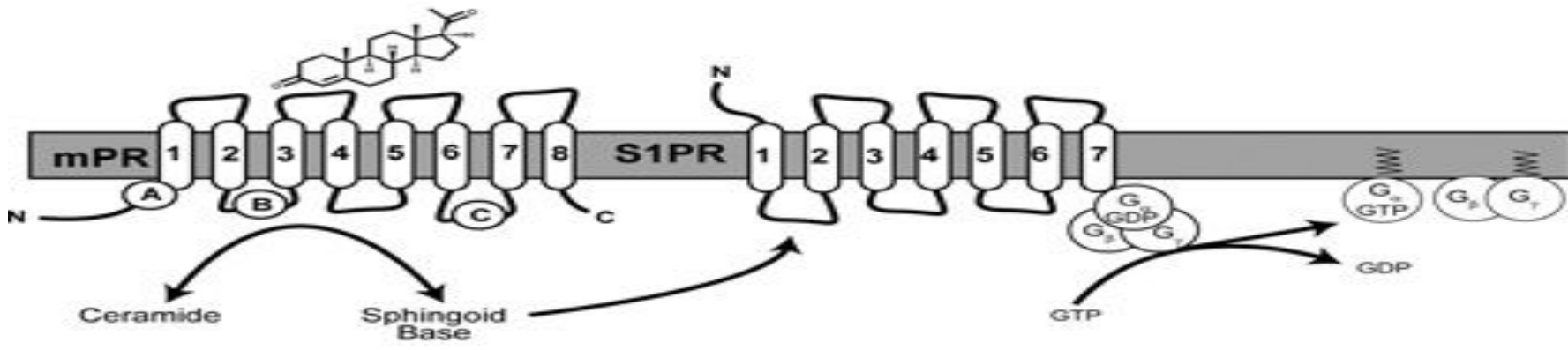


Мембранные рецепторы прогестерона. Структурное сходство с щелочной церамидазой (AlkCer) и проявление ее активности

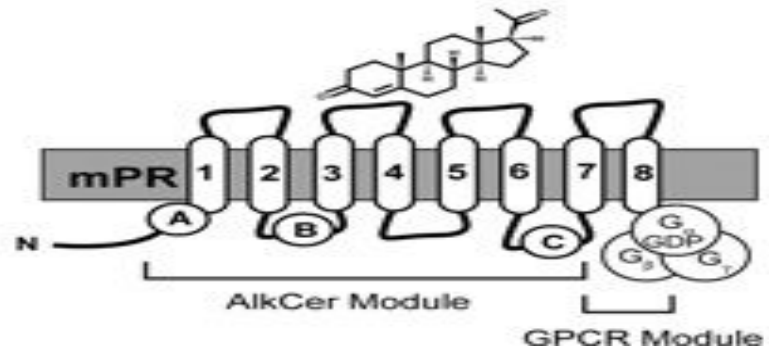
GPCR Mechanism



AlkCer Mechanism



Dual Mechanism



Кудрявые (Frizzle) рецепторы

Лиганды кудрявых рецепторов

- Паракринные факторы семейства Wnt
- Паракринные факторы семейства R-спондинов

Функции:

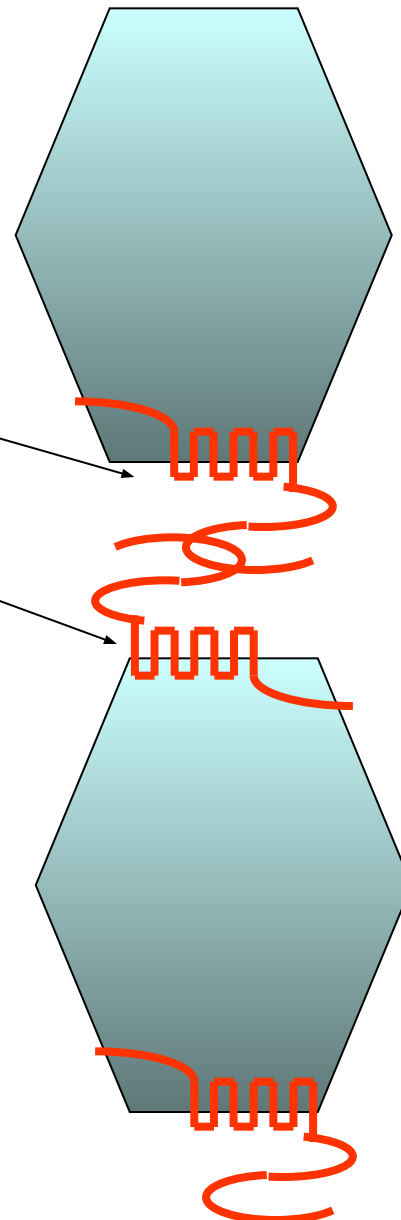
Регуляция работы β -катенина (молекулы клеточной адгезии, комплексирующейся с кадгеринами), участвующего в формировании клеточных пластов в эмбриогенезе, регенерации, опухолевом росте и инвазии;

Стимуляция развития яичника (Wnt4, R-спондин), стимуляция стероидогенеза

Нарушение экспрессии бета-катенина играет важную роль в развитии опухолевых заболеваний.

Паракринные регуляторы Wnt/кудрявые рецепторы Fz регулируют локализацию Фламинго через β -катенин

Кадгерины Фламинго локализуются на противоположных концах поляризующихся клеток, обеспечивая **однотипное** расположение клеток за счет гомофильных контактов



Особенности рецепции и проведения сигнала

- **Потребность в вспомогательных рецепторах (коррецепторах):**
Рецепторы, родственные рецепторам липопроотеидов низкой плотности (LRP)
- **Модуляция эффектов секретруемыми белками, родственными кудрявым рецепторам (sFRP)**

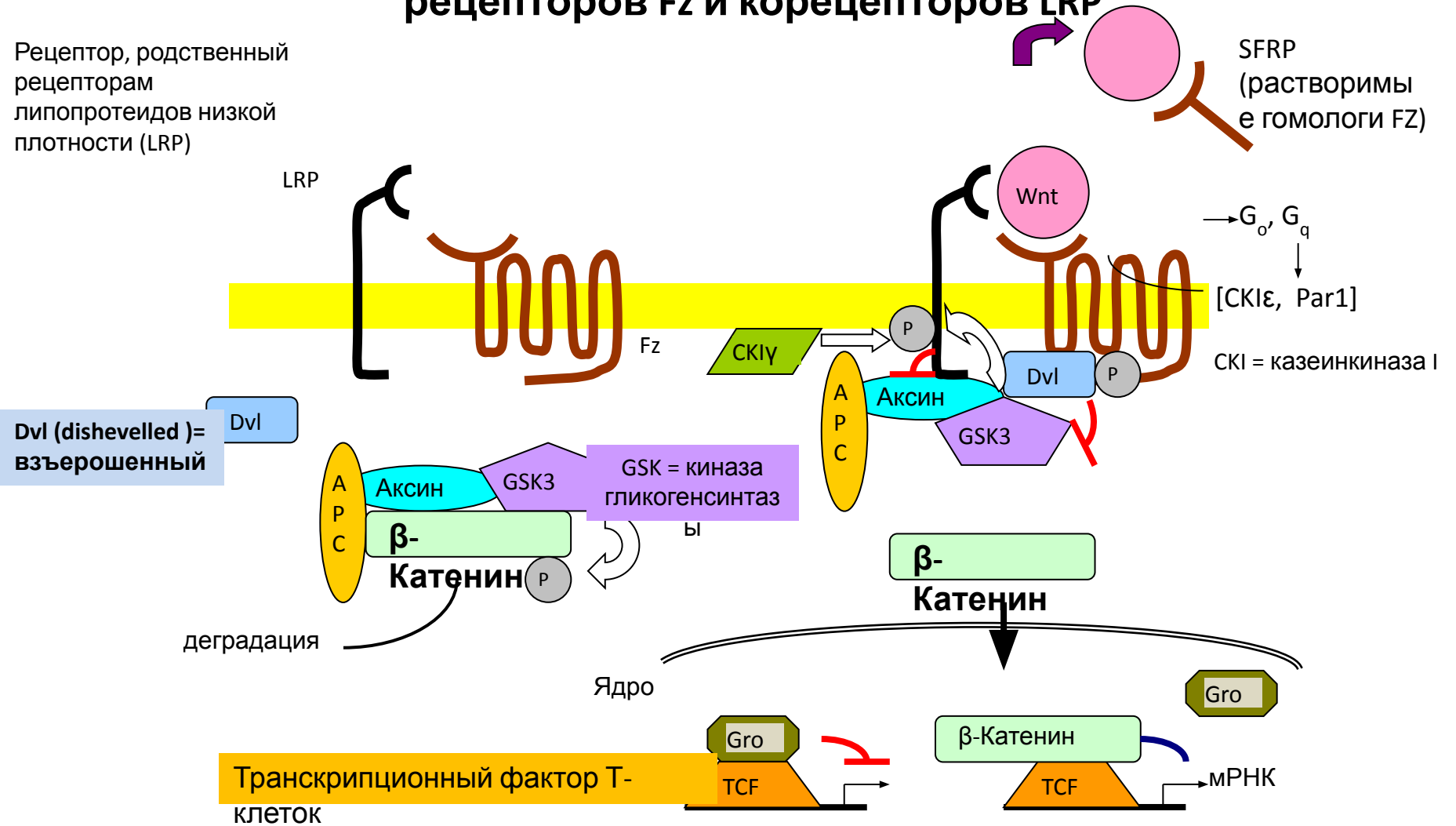
Секретируемые белки, родственные кудрявым рецепторам (sFRP)

Механизм действия sFRP	Результат
Конкуренция с Wnt за Fz - рецептор	Препятствует работе β -катенина
Конкуренция с Fz –рецептором за Wnt	Препятствует работе β -катенина
Совместное с Wnt действие	Способствует работе β -катенина

Предполагаемый механизм проведения сигнала Wnt/R-спондинов с участием рецепторов Fz и корецепторов LRP

Рецептор, родственник рецепторам липопротеидов низкой плотности (LRP)

рецепторы Fz и корецепторы LRP



Обозначения: Dvl (dishevelled = взъерошенный); GSK = гликогенсинтазы киназа; APC = adenomatosis polyposis coli; CKI = казеинкиназа I. TCF = T-cell factor; Gro = Groucho (брюзга)

Гены нейрогенеза, эмбриогенеза ряда тканей, гены митогенных белков, гены таламуса, препятствие ремиелинизации, пролиферация β -клеток,

Сигнализация паракринных
протеолипидных регуляторов

Hedgehog

**через рецепторы Smo
(приглаженные)**

Паракринные протеолипидные регуляторы Hedgehog (hh)

Представители:

Sonic hedgehog (Shh)

Indian hedgehog (Ihh)

Desert hedgehog (Dhh)

Функции:

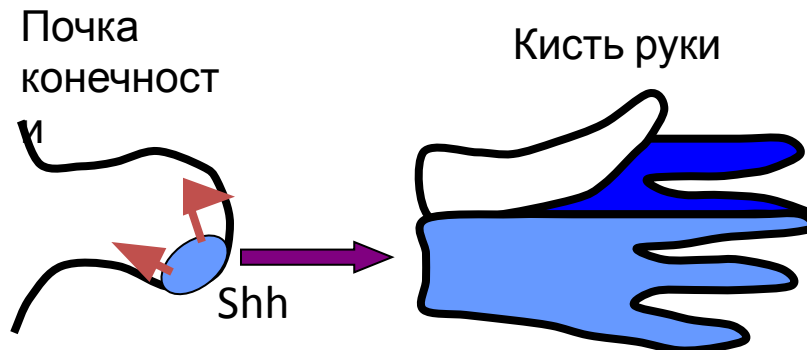
Регуляция пространственной организации дифференцировки растущих тканей за счет градиента концентрации

Сенсоры Hedgehog:

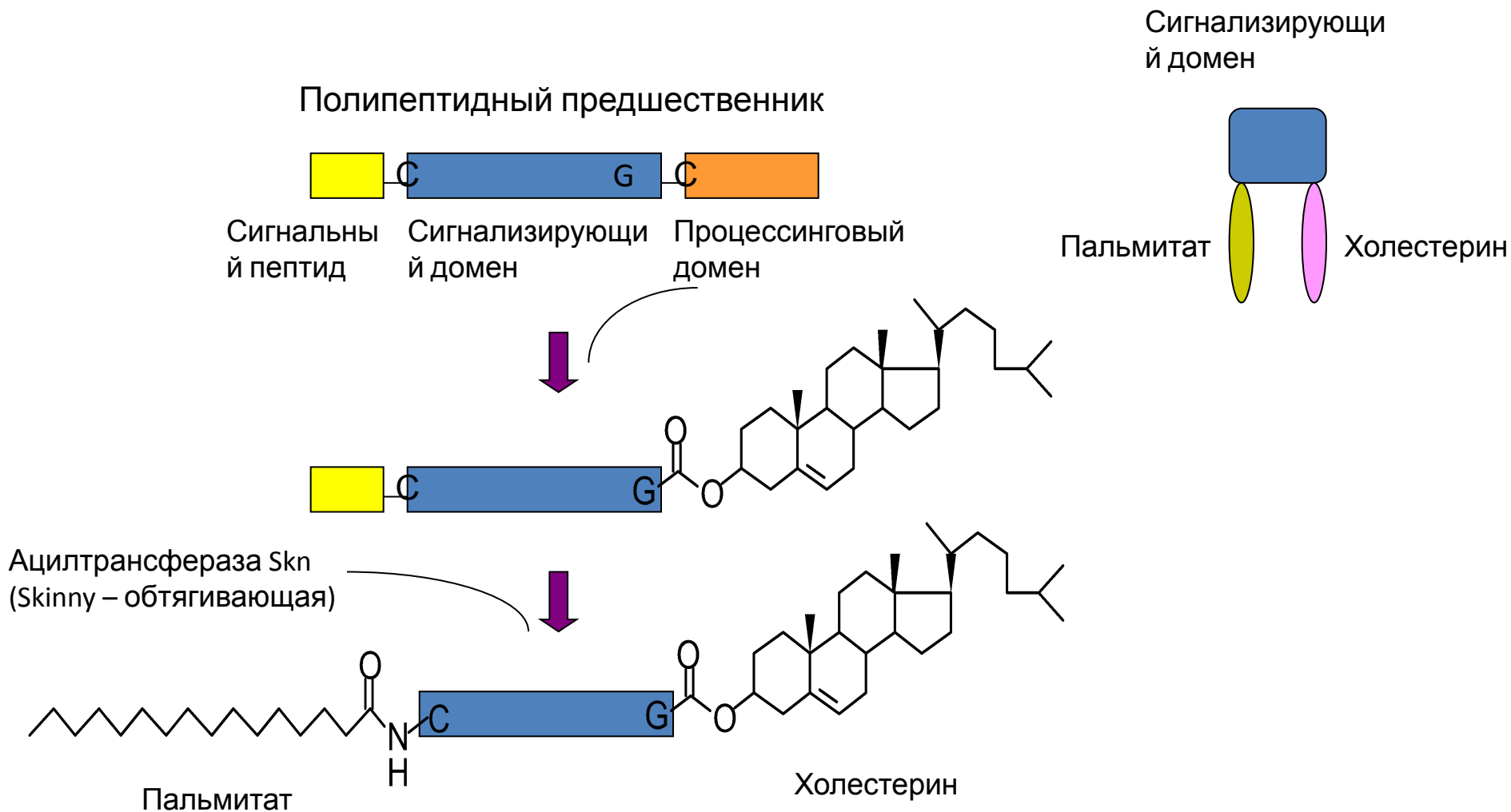
белки *Patched* (заплатанные) (*Ptc*), ингибирующие рецепторы *Smo* без лиганда

Рецепторы:

приглаженные рецепторы *Smo*



Биосинтез hedgehog

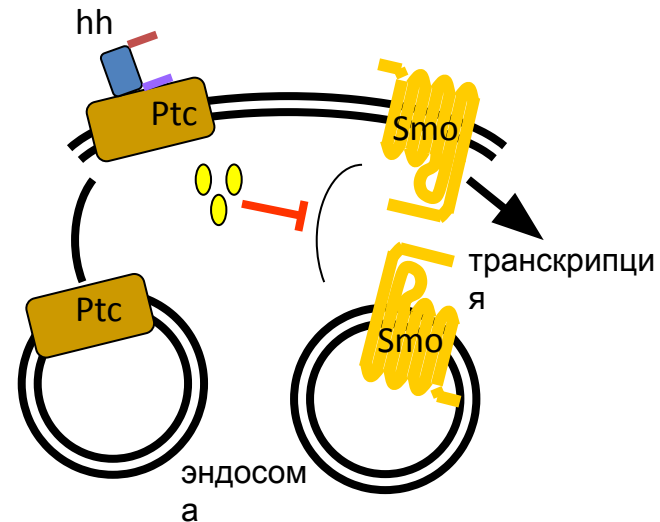
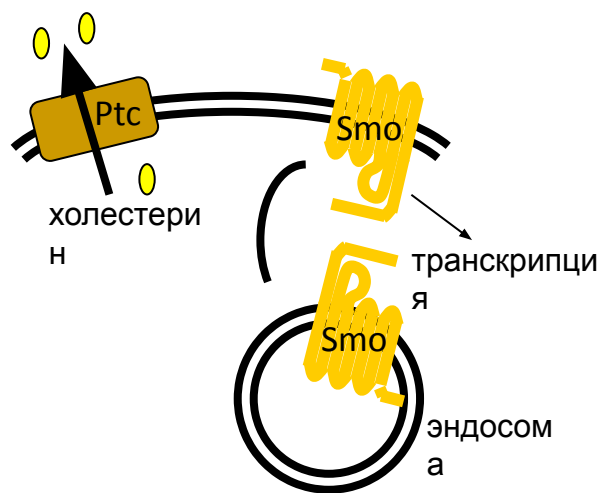
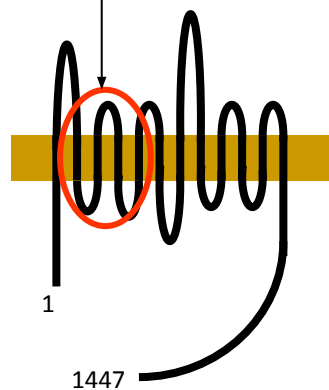


Сенсор Patched (семейство мембранных белков-транспортеров)

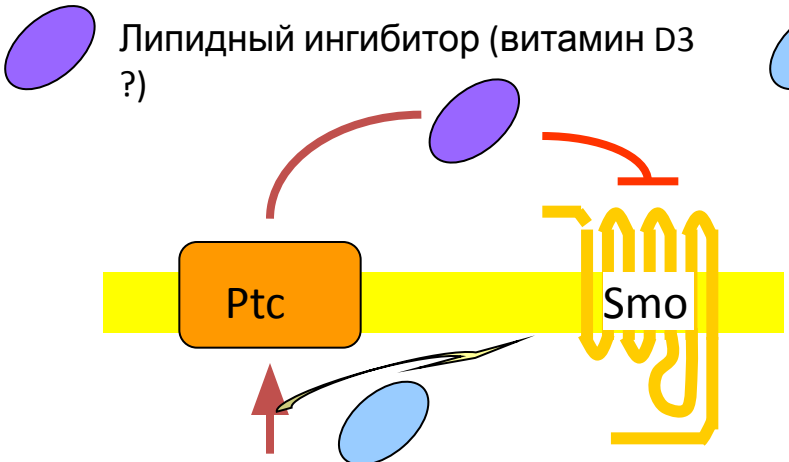
Способен обеспечивать секрецию клетками холестерина и снижение уровня холестерина в клетке. Ингибирование этой функции Patched в результате интернализации под действием hedgehog ведет к аккумуляции холестерина в клетке, что является необходимым условием для прекращения интернализации Smo и его локализации в ворсинках поверхности клетки (стадия 1 активации Smo)

Топология Patched

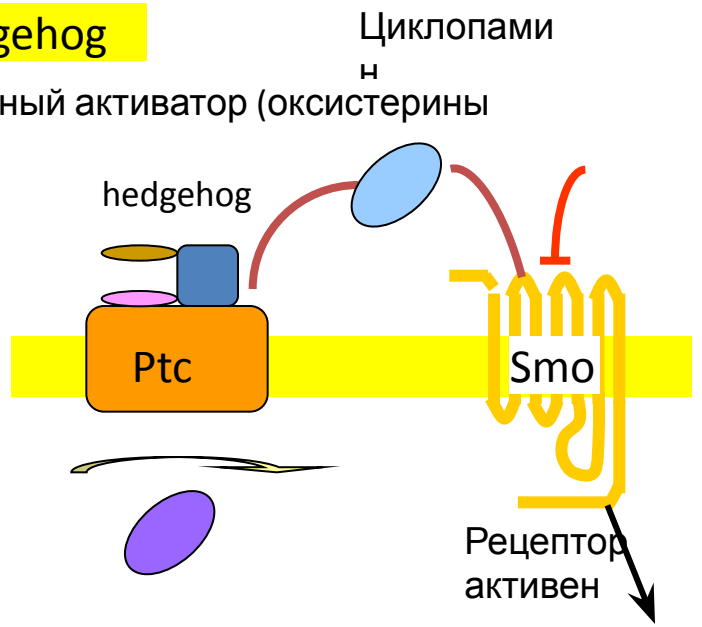
Сенсорный домен стерина



Сигнализация hedgehog



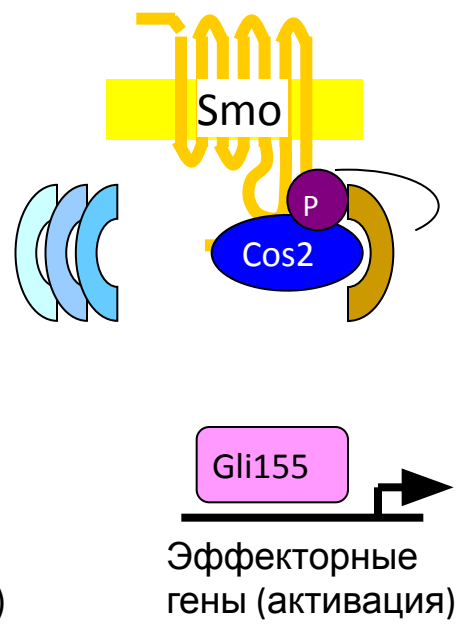
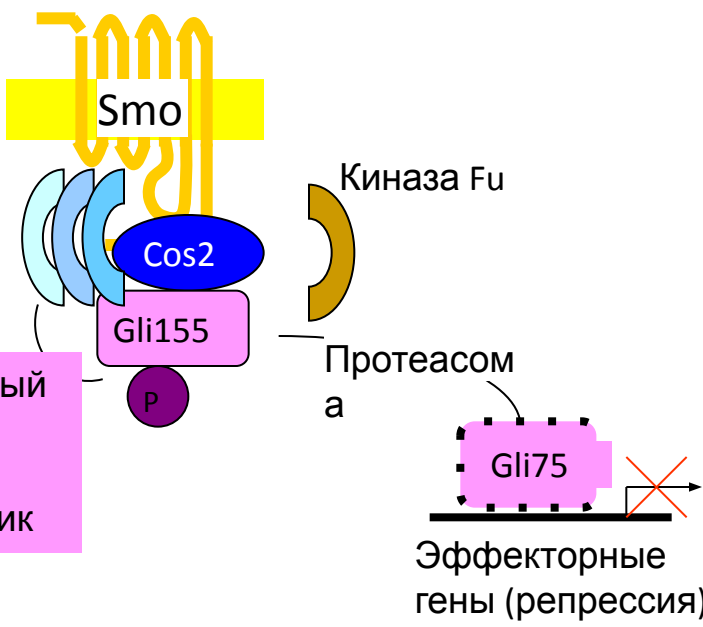
Рецептор неактивен



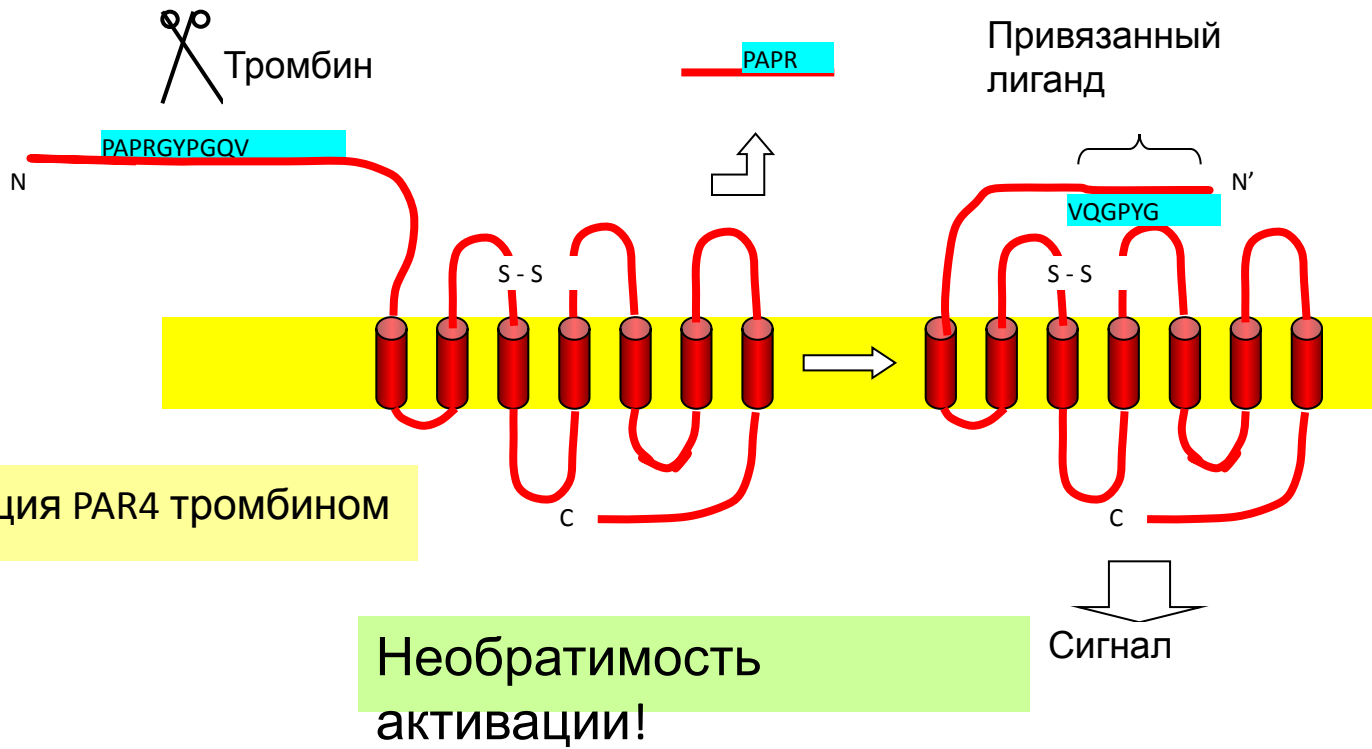
Ptc = Patched (заплатанный)
 Smo = Smoothened (приглаженный)
 Sgg = Shaggy (косматый)
 Cki – казеинкиназа I
 Cos2 – Costal 2 (реберный)
 Gli – ассоциированный с глиомой

Киназы
 ПК-A, Sgg,
 Ckiα

Gli155 – ассоциированный с глиомой транскрипционный фактор, предшественник Gli75



Рецепторы, сопряженные с G-белками, активируемые протеолизом



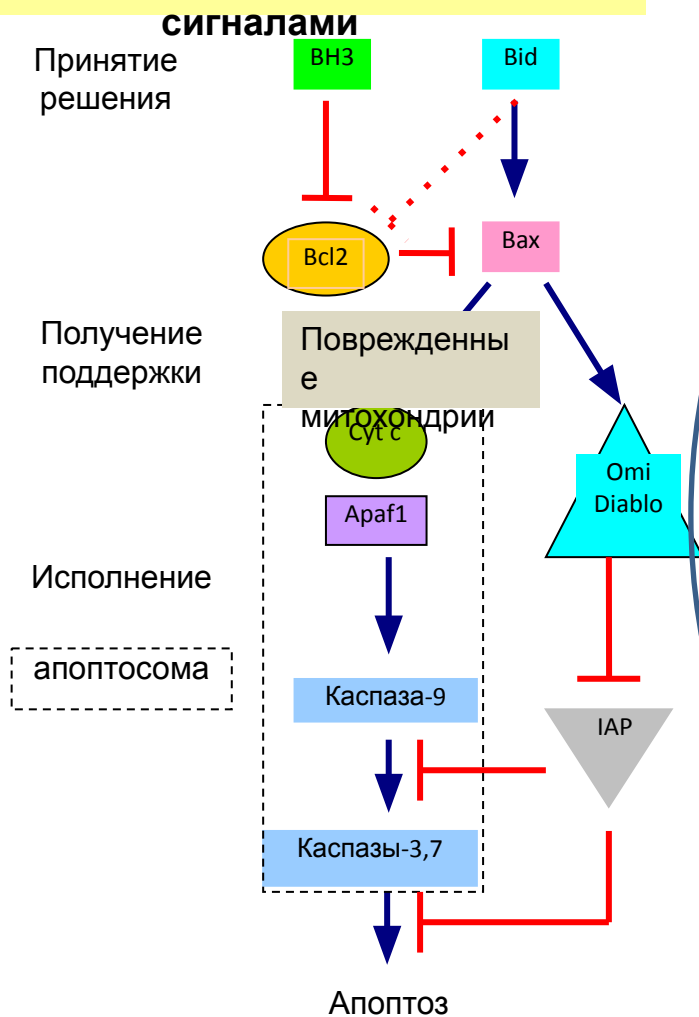
Суперсемейства мембранных рецепторов, не обладающих ферментативной активностью

	Рецепторы, сопряженные с адапторными белками			Рецепторы, сопряженные с тирозинкиназами	
Участники сигнальных каскадов	Рецепторы, сопряженные с G-белками		Рецепторы, сопряженные с адапторными белками (рецепторы с доменом смерти, рецепторы адипонектина и др.)		Рецепторы, сопряженные с тирозинкиназами класса Janus (рецепторы цитокинов)
	Рецепторы, сопряженные с G-белками		Рецепторы с доменом смерти, (на примере рецептора TNF α)	Рецепторы адипонектина	
Адапторы	G-белки		TRADD	APPL1	нет
Эффекторы	Аденилат-циклаза	Фосфолипаза, PI3K	Протеинкиназы, каспазы	Протеинкиназы	Тирозинкиназы класса Janus
Низкомолекулярные внутриклеточные посредники	цАМФ	Ca ²⁺ , DAG, ИФ ₃ , PIP3	нет	нет	иногда Ca ²⁺ , DAG, ИФ ₃
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)	Белки семейства STAT, Каскад MAP-киназ, Дополнительные киназы (PI3K, ACT, Rac)

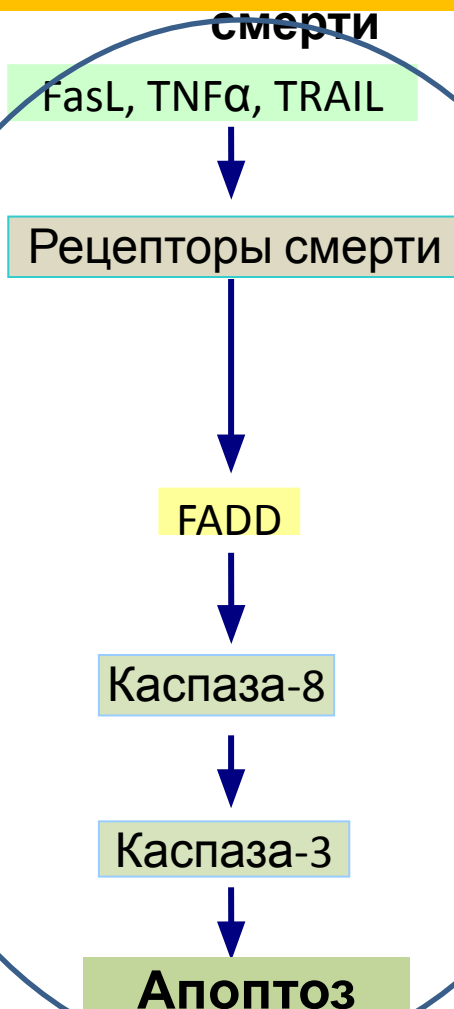
Рецепторы, сопряженные с адапторными белками

Рецепторы с доменом смерти

Стрессорный (внутренний) путь, активируемый внутриклеточными сигналами



Путь (внешний) через рецепторы смерти



Основные пути, ведущие к апоптозу

FADD - ассоциированный с Fas белок с доменом смерти;

Bcl2 – белок 2 В-клеточной лимфомы; Apaf1 – фактор 1, активирующий апоптотическую протеазу; Cytochrome c – цитохром c; IAP – ингибитор апоптотических белков; Diablo – белок с низким pI, прямо связывающий IAP; Omi – один из белков, специфически взаимодействующих с Mxi2; Bax – ассоциированный с Bcl2 белок X; Bid – агонист смерти, взаимодействующий с доменом BH3 (BH3 interacting domain death agonist); BH3 – белок семейства BH3-only

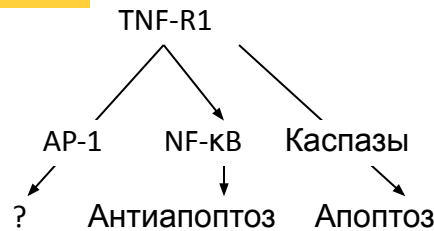
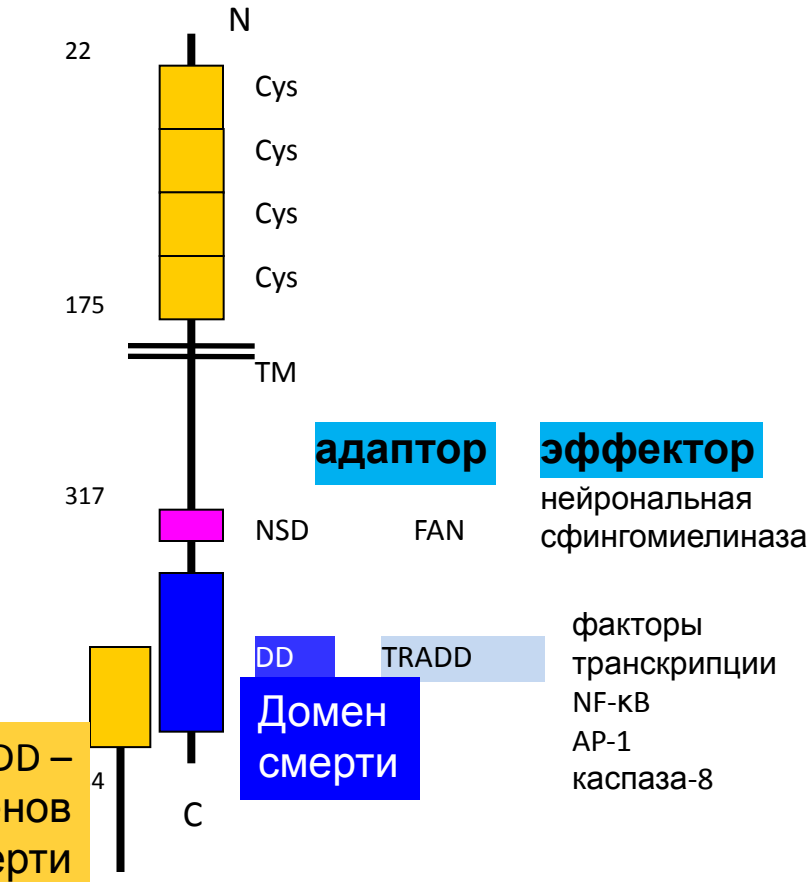
Рецепторы

TNF-RI (раств. лиганд)

TNF-RII (мембр. лиганд)
 TNF-RIII
 Fas
 NGF-RI
 CD27
 CD30
 CD40
 OX40
 4-1BB
 DR3
 DR4
 DR6
 RANK
 OPG
 GITR TNFRSF19

SODD –
 сайленсер доменов
 смерти

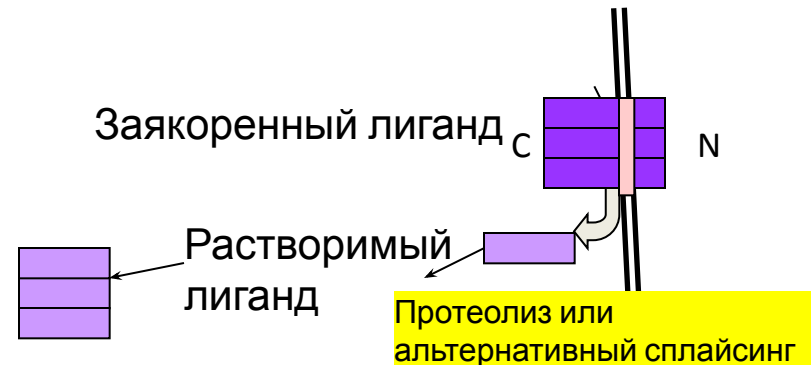
TNF-RI



Лиганды

TNFα

LT-α,β
 лиганды (L)
 антигенов:
 FasL
 CD27L
 CD30L
 CD40L
 OX40L
 4-1BBL
 Apo-3L
 Apo-2L
 RANKL
 GITRL
 LIGHT
 APRIL
 BAFF
 VEGI
 TNFSF20
 NGF



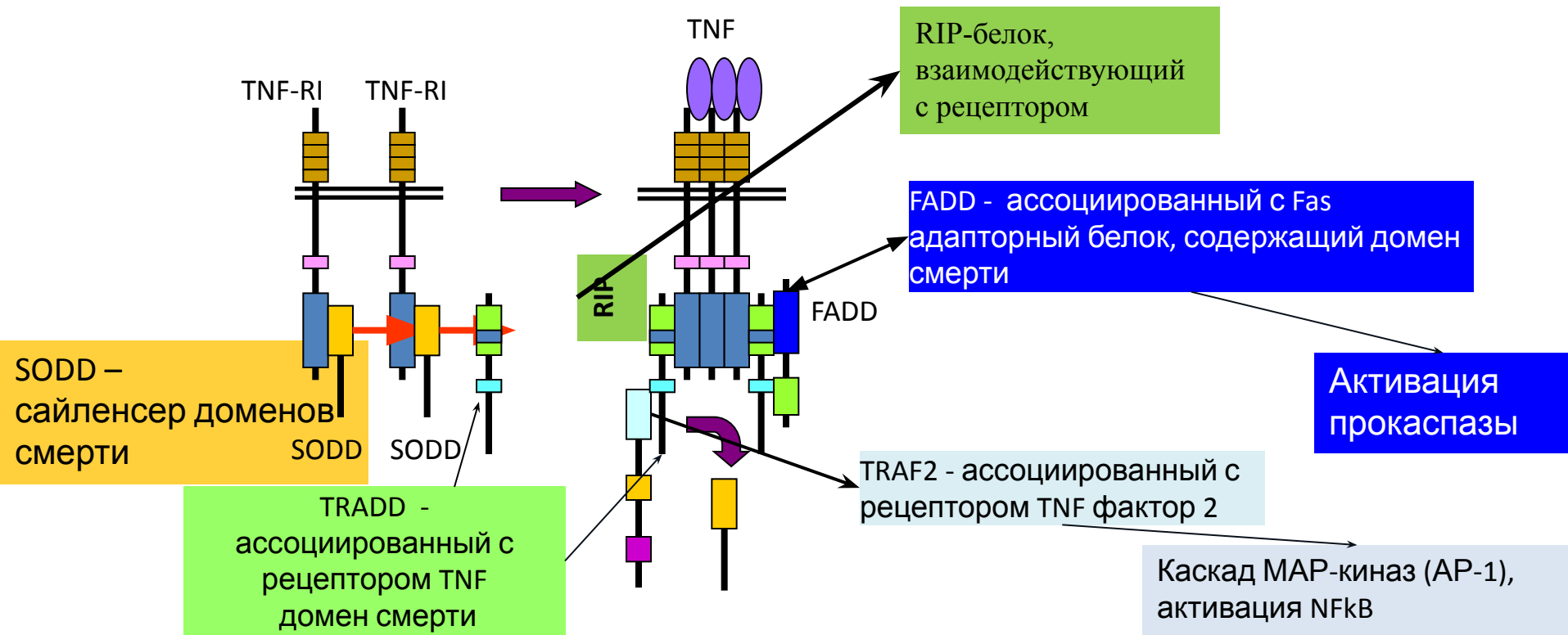
Активация рецептора 1 TNFальфа и ее последствия

Связывание с тримером TNFальфа обеспечивает:

- образование межмолекулярных дисульфидных связей внеклеточных доменов и тримеризацию рецепторов
- отделение SODD от TNF-R1 и олигомеризацию доменов DD рецептора и
- взаимодействие с ними адаптора TRADD (ассоциированный с рецептором TNF домен смерти)

• взаимодействие с TRADD других эффекторных молекул:

- ✓ FADD (ассоциированный с Fas адапторный белок, содержащий домен смерти)
- ✓ TRAF (ассоциированный с рецептором TNF фактор) - каскад MAP-киназ – AP-1, активация
- ✓ RIP (взаимодействующий с рецептором белок – тирозинкиназа, содержащая домен смерти) – активация NFkB (выживание), активация каспаз (апоптоз)

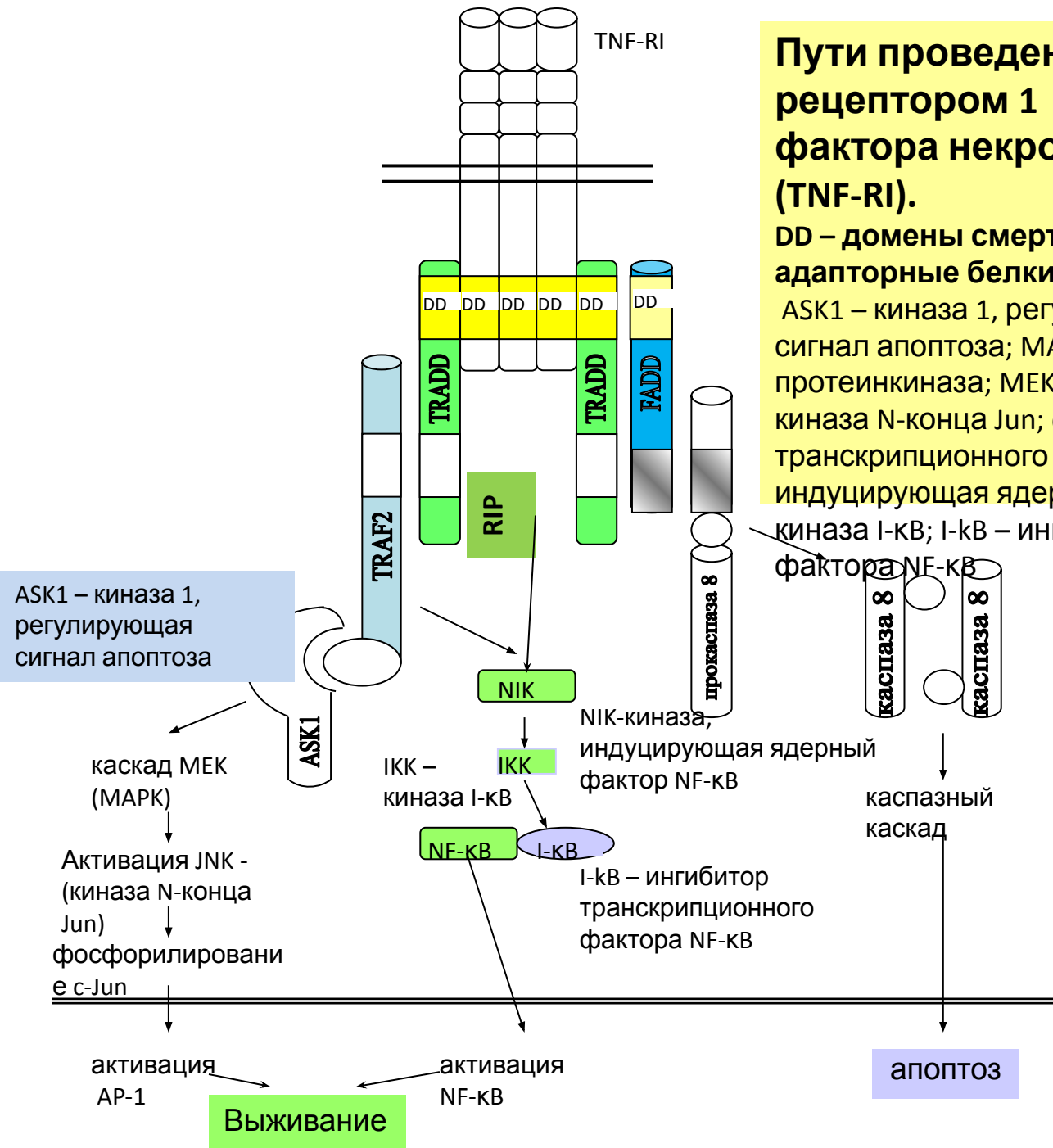


Пути проведения сигнала рецептором 1 фактора некроза опухолей альфа (TNF-RI).

DD – домены смерти; TRADD, TRAF2, FADD – адапторные белки;

ASK1 – киназа 1, регулирующая сигнал апоптоза; MAPK – активируемая митогенами протеинкиназа; MEK – MAPK/ERK-киназа; JNK – киназа N-конца Jun; c-Jun – субъединица транскрипционного фактора AP-1; NIK – киназа, индуцирующая ядерный фактор NF-κB; IKK – киназа I-κB; I-κB – ингибитор транскрипционного фактора NF-κB

RIP-белок, взаимодействующий с рецептором



ASK1 – киназа 1, регулирующая сигнал апоптоза

каскад MEK (MAPK)
Активация JNK - (киназа N-конца Jun)
фосфорилирование c-Jun

активация AP-1

Выживание

IKK – киназа I-κB
NF-κB

активация NF-κB

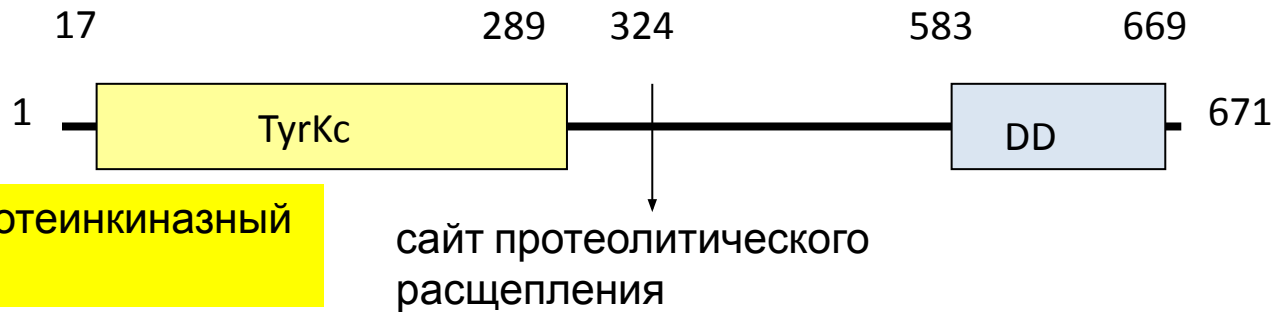
NIK-киназа, индуцирующая ядерный фактор NF-κB
I-κB – ингибитор транскрипционного фактора NF-κB

каскадный каскад

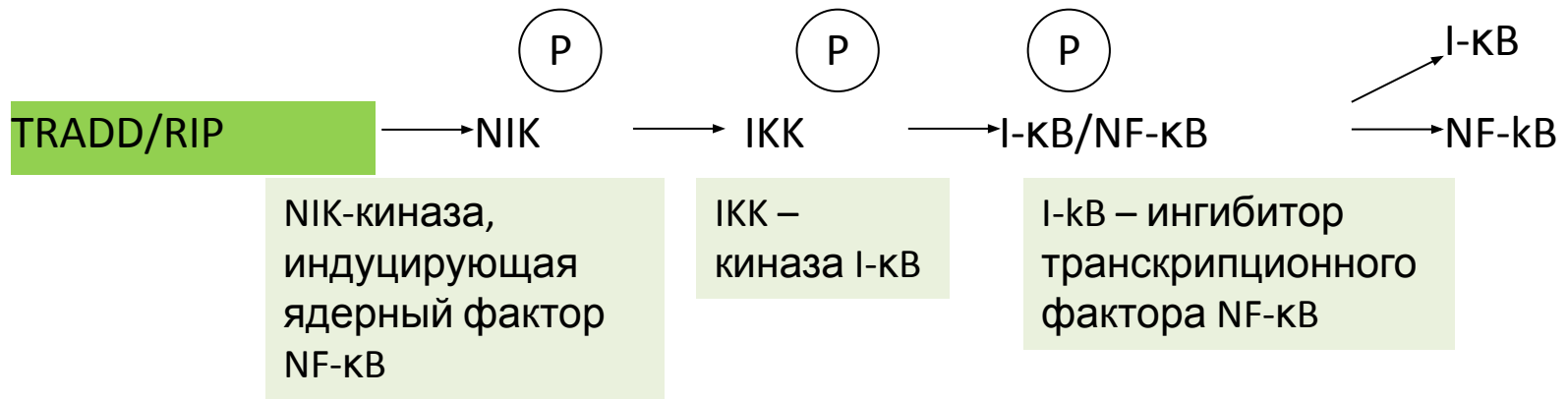
апоптоз

Взаимодействующий с рецептором белок RIP

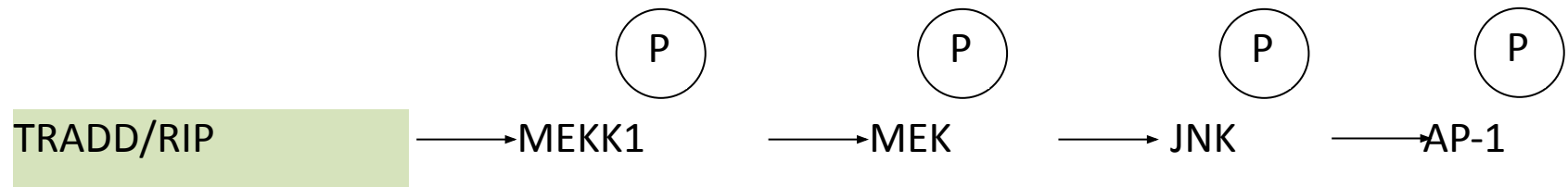
DD – домен смерти; TyrKc – протеинкиназный домен



Активация NF-κB с участием RIP в качестве киназы



Активация AP-1 с участием RIP в качестве киназы

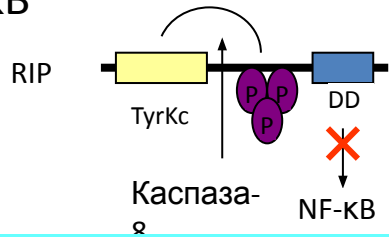


Взаимодействующий с рецептором белок RIP

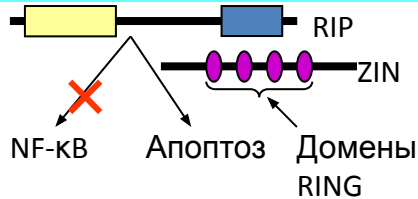
DD – домен смерти; TyrKc – протеинкиназный домен

Аутофосфорилирование и протеолиз RIP подавляют проведение сигнала на NF- κ B

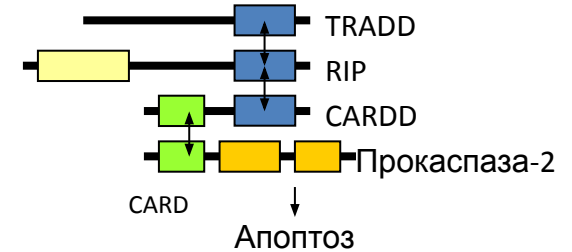
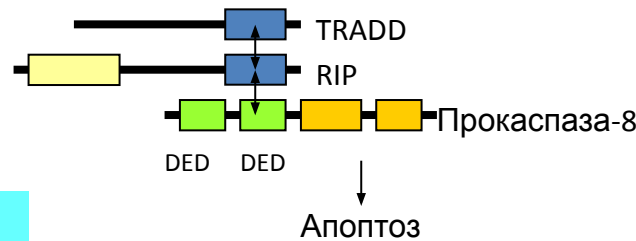
KB



RIP служит адаптором для убиквитинлигазы ZIN



RIP служит адаптором для рекрутирования и активации каспаз

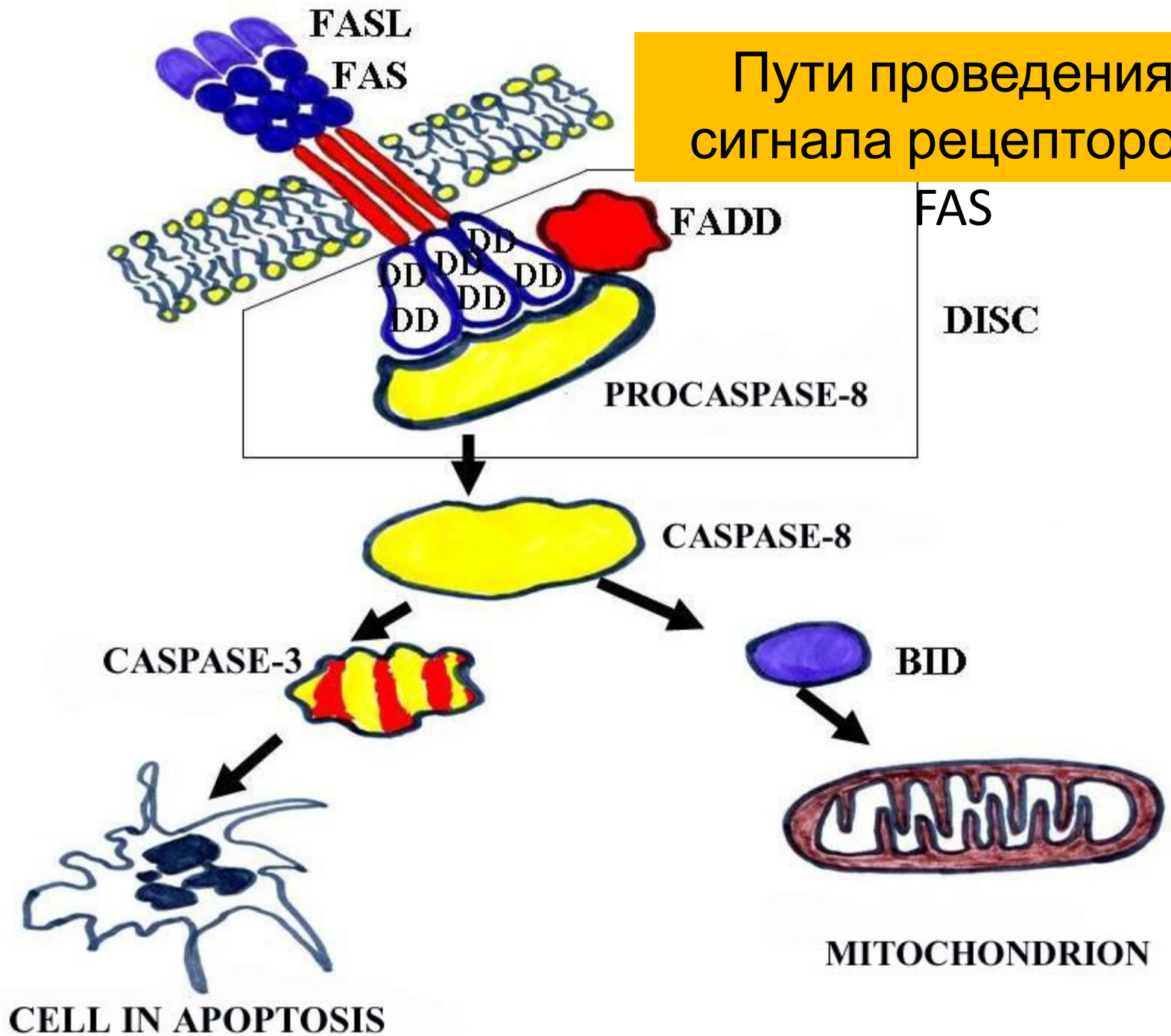


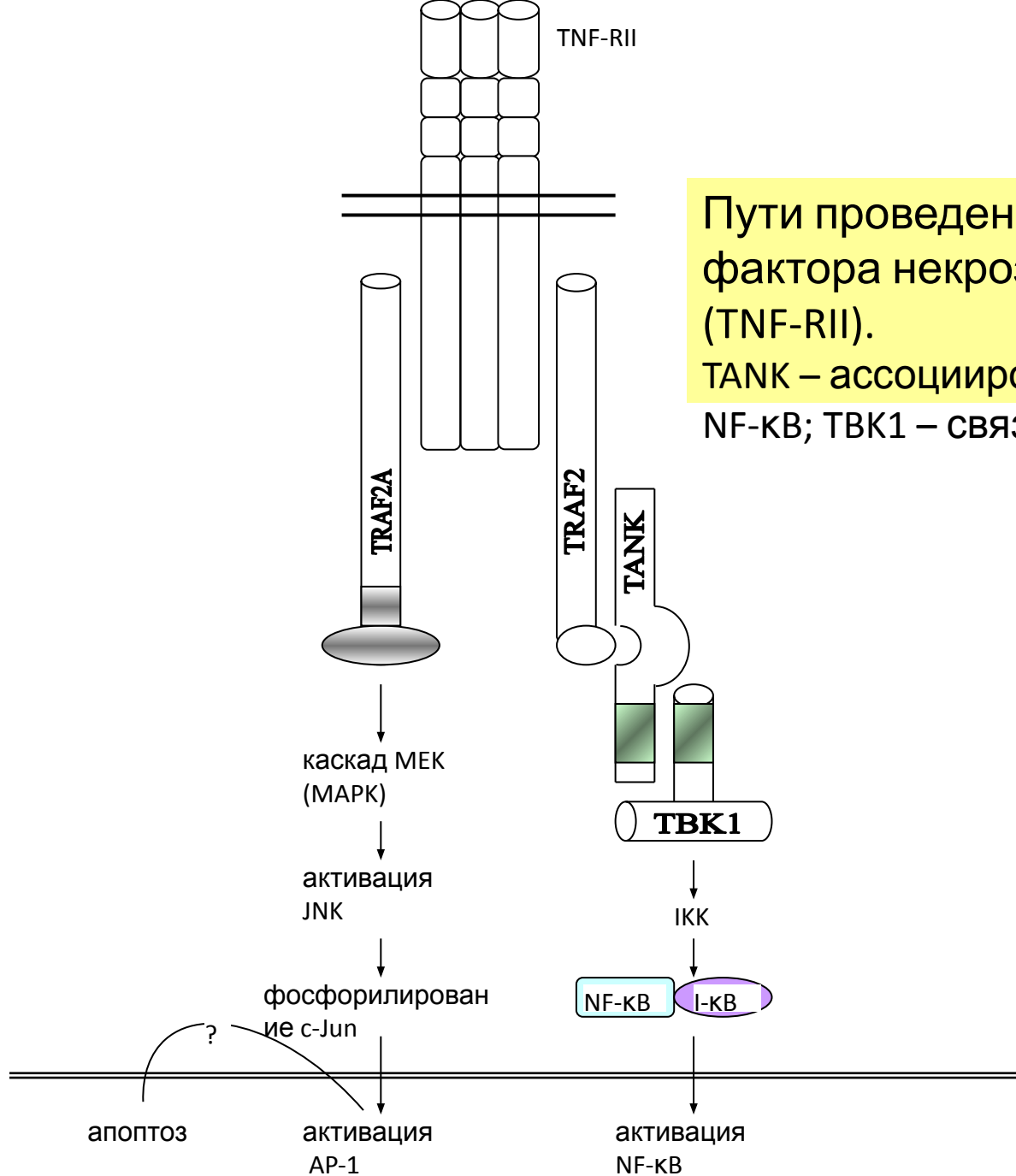
Смена путей проведения сигнала TNF-R1 во времени

Первоначальный короткий период - активация NFκB – выживание
Длительная действие – инактивация NFκB - апоптоз

Первоначальный короткий период – активация JNK – выживание
Длительная постоянная активация JNK – активация каспаз – апоптоз
(ингибирование ASK1 (киназы 1, регулирующей сигнал апоптоза) белком AIP1)

Пути проведения сигнала рецептором





Пути проведения сигнала рецептором 2 фактора некроза опухоли альфа (TNF-RII).

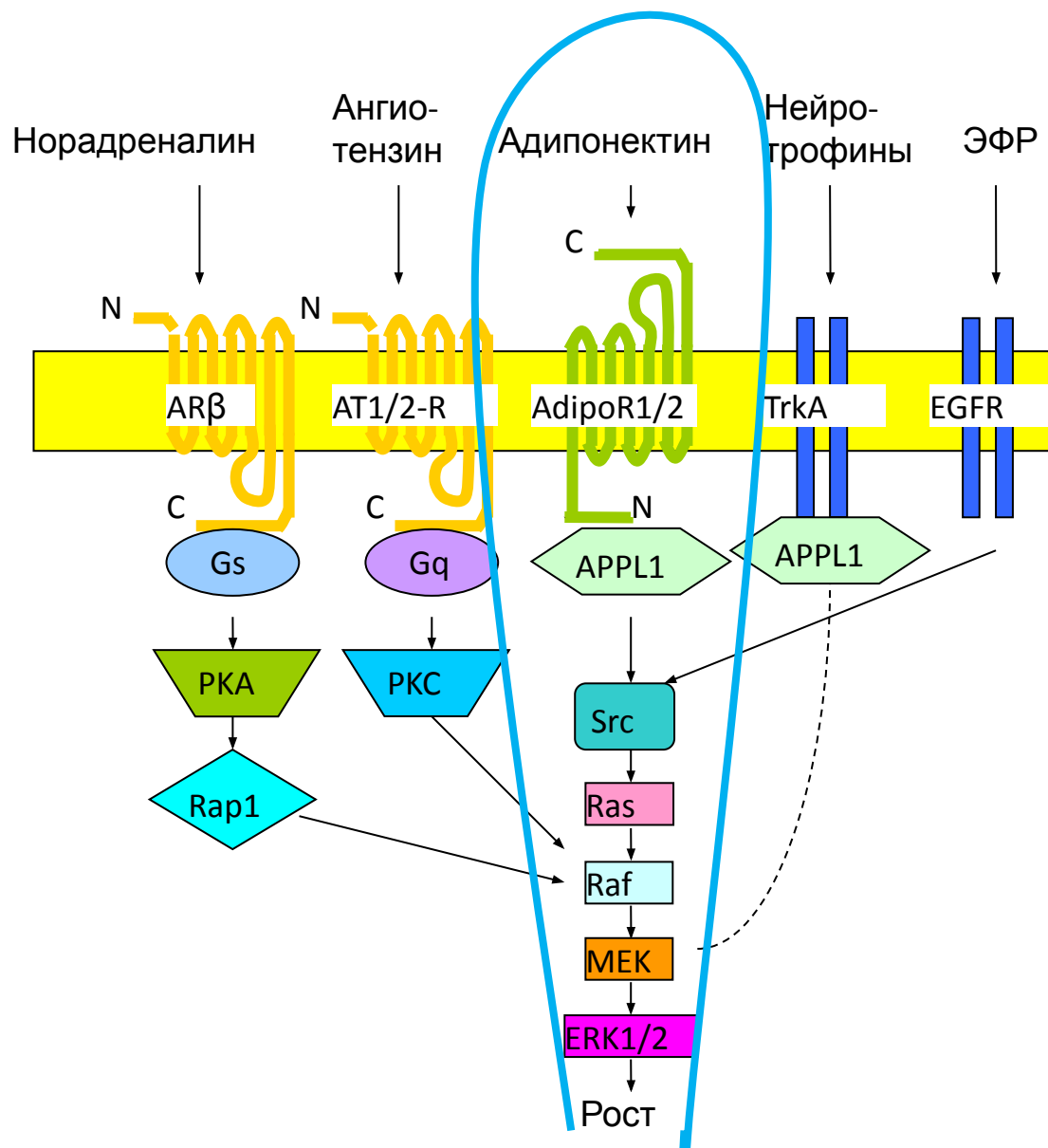
TANK – ассоциированный с TRAF активатор NF-κB; TBK1 – связывающая TANK киназа 1

Мембранные рецепторы адипонектина и прогестин

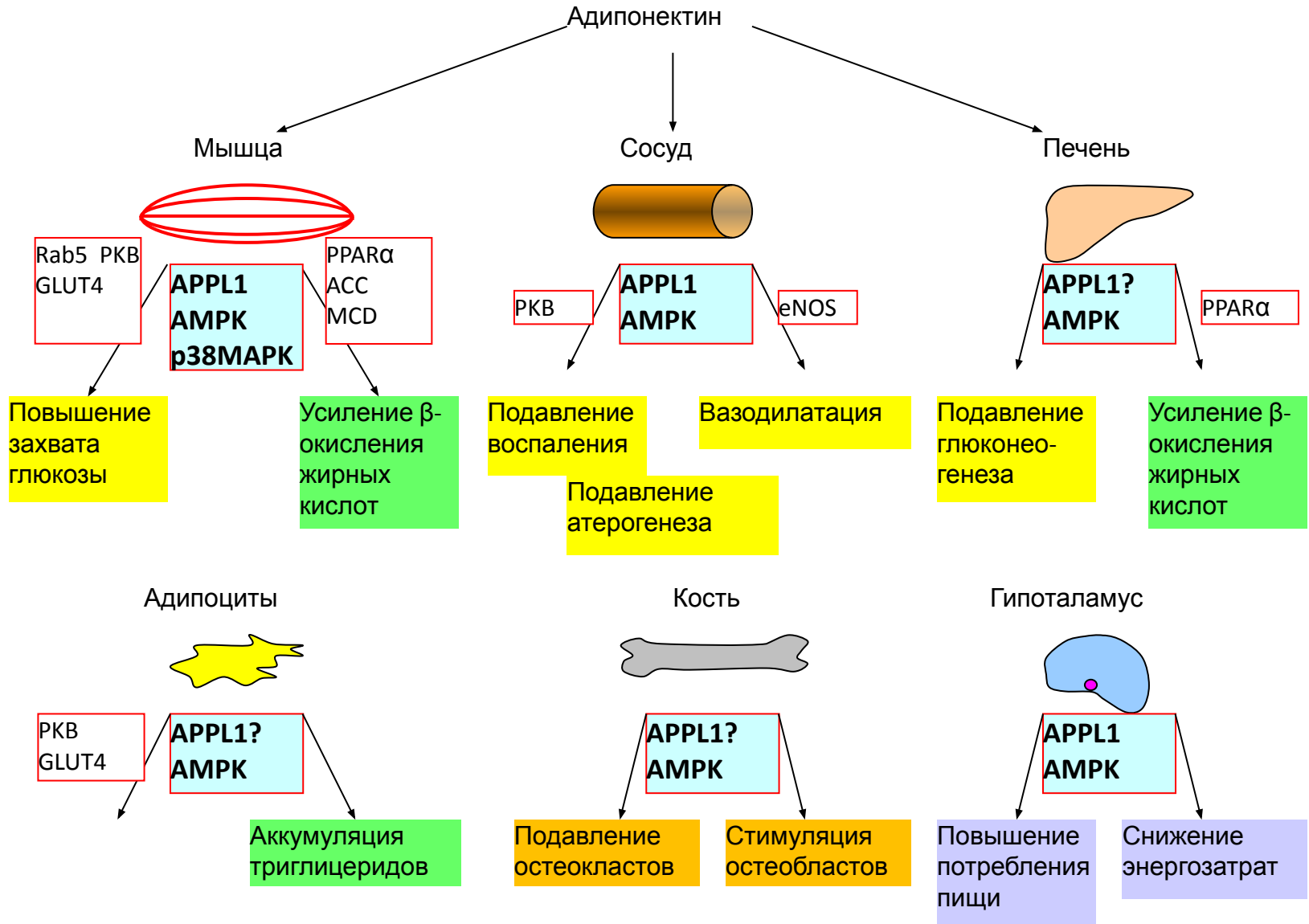
Структура мембранных рецепторов адипонектина-прогестининов (PAQRs)

- Мембранные рецепторы, имеющие 7 трансмембранных доменов, гомологичные по структуре
- Филогенетически и структурно отличаются от рецепторов, сопряженных с G-белками
- Мембранные рецепторы адипонектина и прогестининов отличаются по топологии:
 - рецепторы адипонектина – внеклеточный домен -С-конец
 - Мембранные рецепторы прогестининов – внеклеточный домен – N-конец

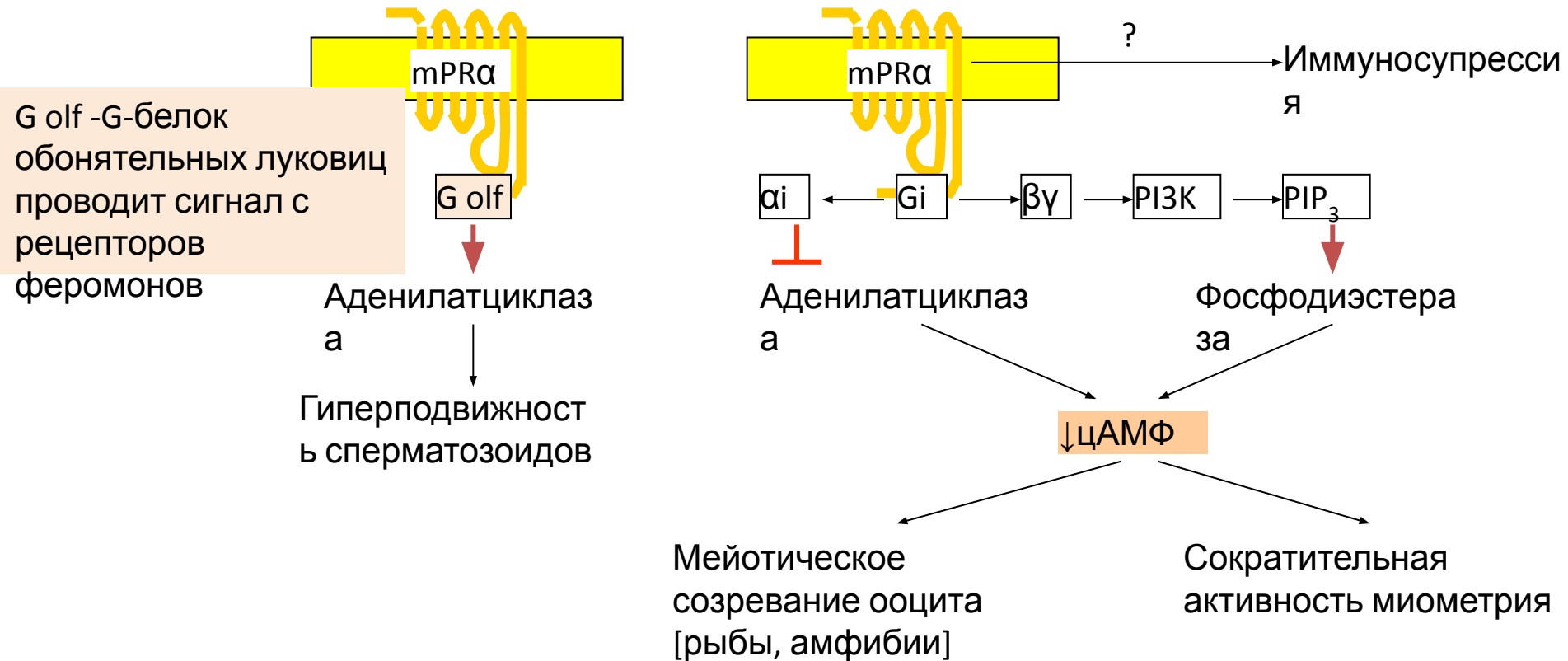
Рецептор адипонектина и проведение сигнала



адаптора APPL1 и активируемой АМФ протеинкиназы AMPK

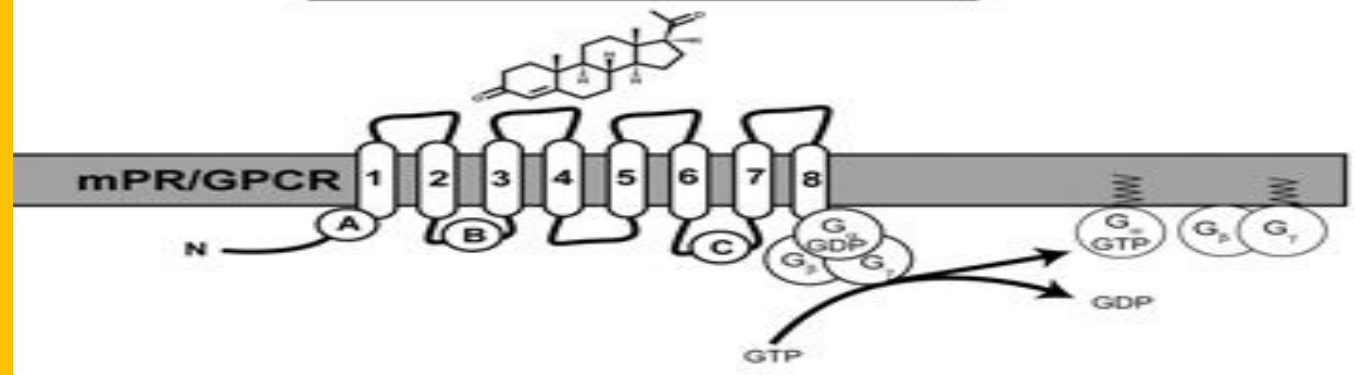


Мембранные рецепторы прогестинов

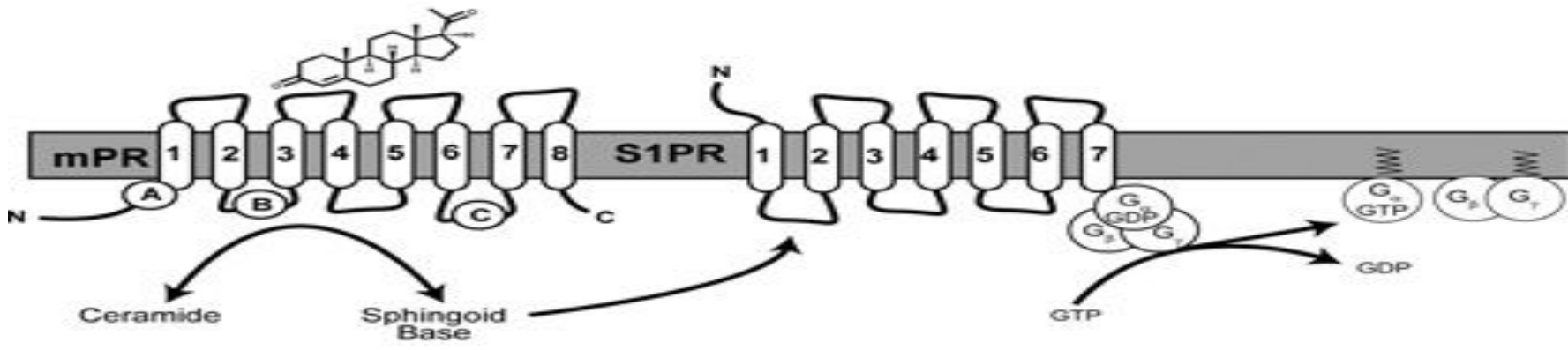


Мембранные рецепторы прогестерона. Структурное сходство с щелочной церамидазой (AlkCer) и проявление ее активности

GPCR Mechanism



AlkCer Mechanism



Dual Mechanism

