

Суперсемейства мембранных рецепторов, обладающих ферментативной активностью

	Рецепторные тирозинкиназы		Рецепторные серинтреонинкиназы	Рецепторные гуанилатциклазы
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	<ul style="list-style-type: none"> •Транскрипционные факторы Smad •Протеинкиназы TAK-1 (гомолог MAPKKK) 	цГМФ-зависимые протеинкиназы

МОНОМЕРНЫЕ РЕЦЕПТОРНЫЕ ТИРОЗИНКИНАЗЫ:

Лиганды:

Факторы роста фибробластов

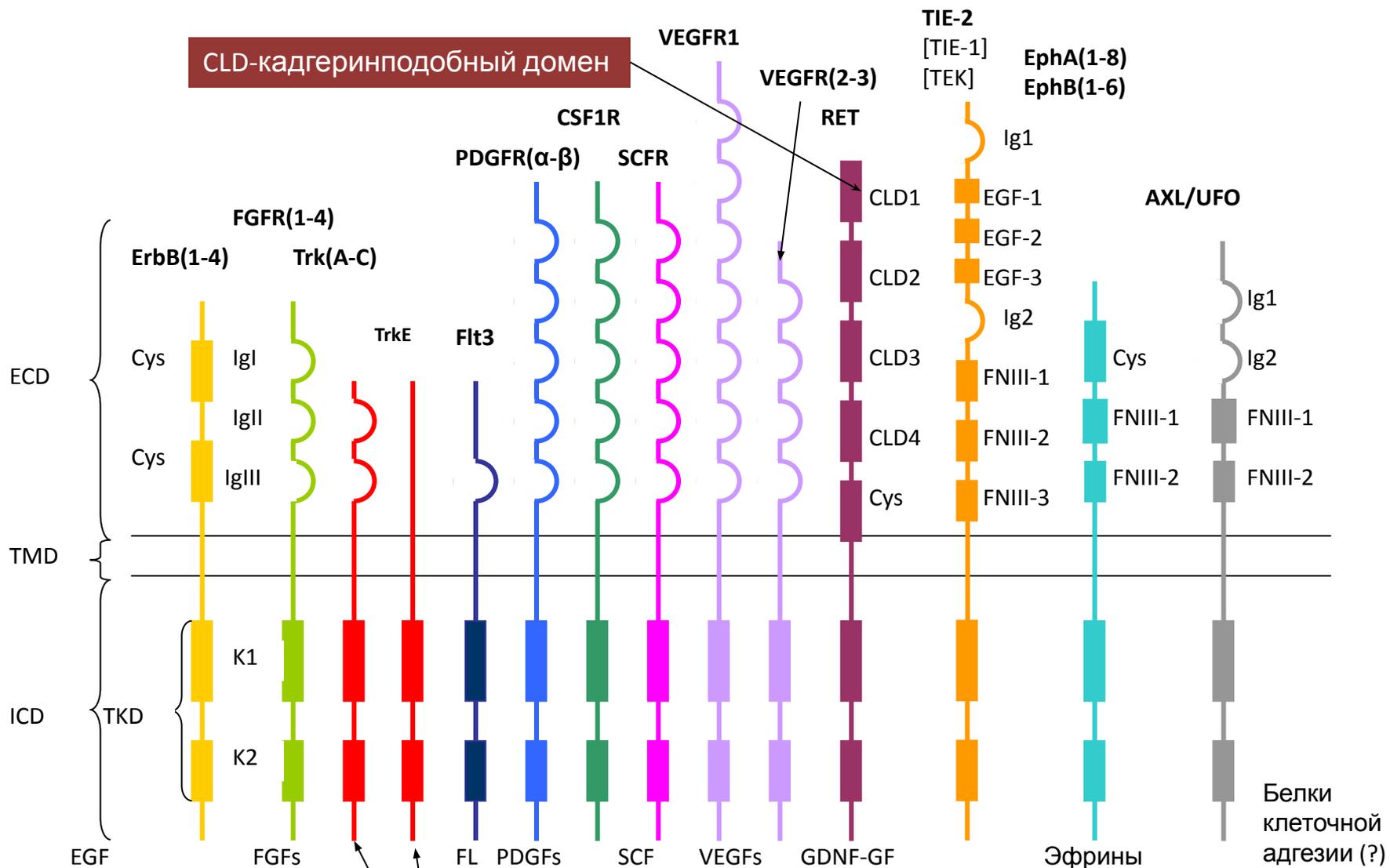
Фактор роста тромбоцитов, эпидермальный фактор роста

Фактор роста сосудистого эндотелия

Фактор роста нервов

Фактор роста плаценты

Нейротрофины и т.д.



EGF=ЭФР – эпидермальный фактор роста; FGF=ФРФ – фактор роста фибробластов; TGFα=ТФРα – трансформирующий фактор роста альфа; NGF=ФРН – фактор роста нервов; BDNF – нейротропный фактор из мозга; PDGF – фактор роста из тромбоцитов; SCF – фактор стволовых клеток; CSF – колоние-стимулирующий фактор; VEGF – фактор роста фактор роста плаценты; GDNF – нейротропный фактор из глии; GFRα – рецептор эндотелия сосудов; PLGF – льфа GDNF; FL – лиганд тирозинкиназы Flt3 (киназы печени плода)

Лигандная специфичность VEGFRs

Рецептор	Лиганды
VEGFR1	VEGF-A, VEGF-B, PLGF
VEGFR2	VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D
VEGFR3	VEGF-C, VEGF-D

Таблица 5.4. Рецепторы лигандов семейства EGF

Рецептор	Партнеры по димеризации	Лиганды	Экспрессия	Примечания
ErbB1	ErbB1	EGF, TGF α , амфирегулин, бетацеллюлин, HB-EGF, NRG-1, фактор роста вируса коровьей оспы	Плацента, яичники, эпителиальные ткани	Взаимодействует с белками, содержащими SH2 домен, включая STAT5, c-Src
ErbB2 (HER2neu у человека)	Другие ErbB	Неурегулины (но не EGF, TGF α и амфирегулин)	Эпителиальные клетки молочной железы, желчного пузыря, нервно-мышечный синапс, раковые опухоли	Взаимодействует с PDZ-доменом эрбина, PICK1
ErbB3	Другие ErbB	Неурегулины	Эпителиальные ткани, мозг	Взаимодействует с белками, содержащими SH2 и SH3 домены, включая p85 субъединицу PI3K
ErbB4	Другие ErbB	Неурегулины NRG-2, NRG-3, HB-EGF, бетацеллюлин (но не EGF, TGF α , амфирегулин)	Мозг, сердце, почки, скелетная мышца, паращитовидная железа, гипофиз, селезенка, семенники, молочная железа и др.	Взаимодействует с PDZ-доменом синтропина SNTB2, PSD-95 и др.

NRG = неурегулин

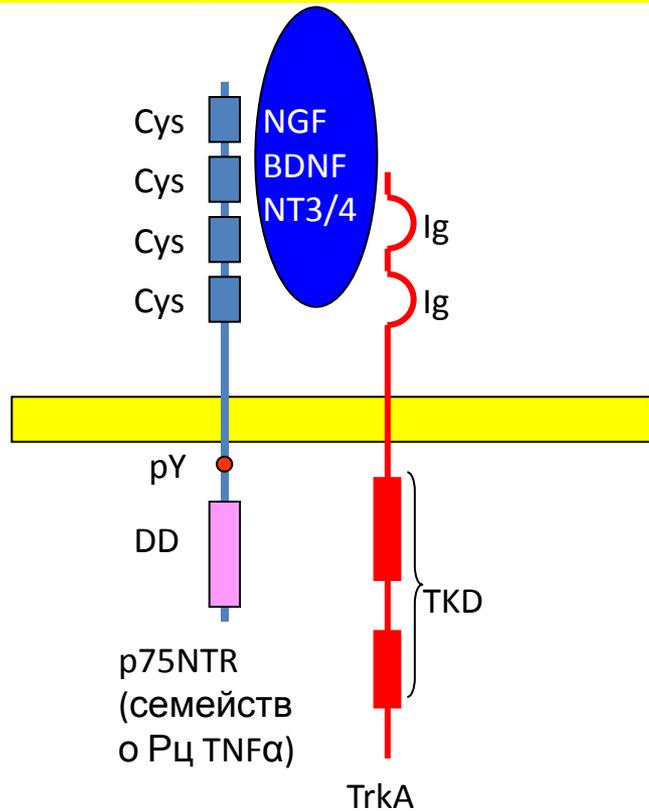
Таблица 5.5. Рецепторы лигандов семейства FGF

Рецептор	Лиганды	Примечания
FGFR1	bFGF и (укороченный вариант) aFGF	Мутации гена сопровождаются синдромами Пфейфера и Джексона-Вейсса
FGFR2	bFGF, aFGF, фактор роста кератиноцитов (варианты различаются по предпочтительности связывания)	Мутации гена сопровождаются нарушениями развития кости, в частности, краниосиностозом
FGFR3	bFGF, aFGF	То же
FGFR4	aFGF, FGF19	Интенсивно экспрессируется в опухолях молочной железы и яичников

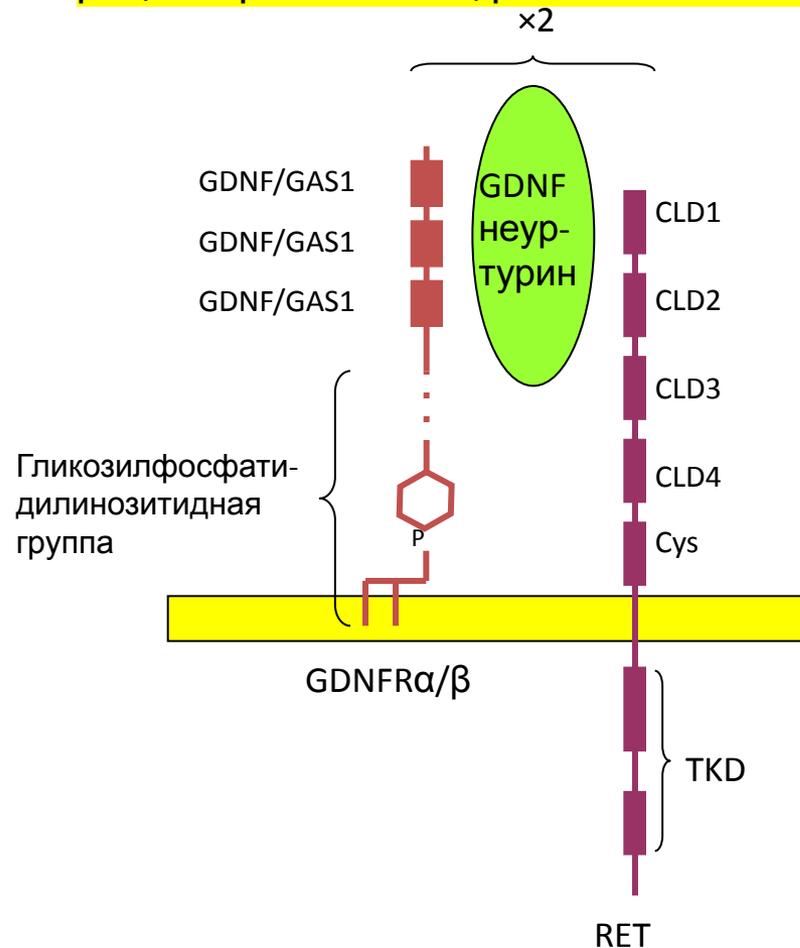
Таблица 5.6. Рецепторы нейротропинов

Рецептор	Лиганды	Субстраты	Комментарии	Патология
TrkA; 2 сплайсинговых варианта, обладающих сходными свойствами: TrkA-I (ненейрональные ткани) TrkA-II (нейроны)	Фактор роста нервов (NGF), нейротропины- 3 и 4/5	Shc, PI3K, PLC γ 1, через Shc или PLC γ 1 активирует ERK1	Участвует в развитии и функционировании систем ноцицепции и терморегуляции (выделении пота)	Соматическая перестройка генов может приводить к образованию гибридных онкогенных белков, включающих тирозинкиназный домен TrkA Дефекты гена TrkA ведут к развитию наследственной нечувствительности к боли, отсутствию потоотделения, отсутствию реакции на повреждающие стимулы, самоувечьям, задержке умственного развития
TrkB; 3 сплайсинговых варианта с дифференцированной экспрессией	Нейротропный фактор мозга (BDNF), Нейротропины- 3 и 4/5	Shc, PI3K, PLC γ 1	Участвует в развитии нервной системы, экспрессируется в центральной и периферической нервной системах, поджелудочной железе, почках сердце	
TrkC; 4 сплайсинговых варианта (TrkC1-4), различающихся по проведению сигнала	Нейротропин-3	Shc, PI3K, PLC γ 1		

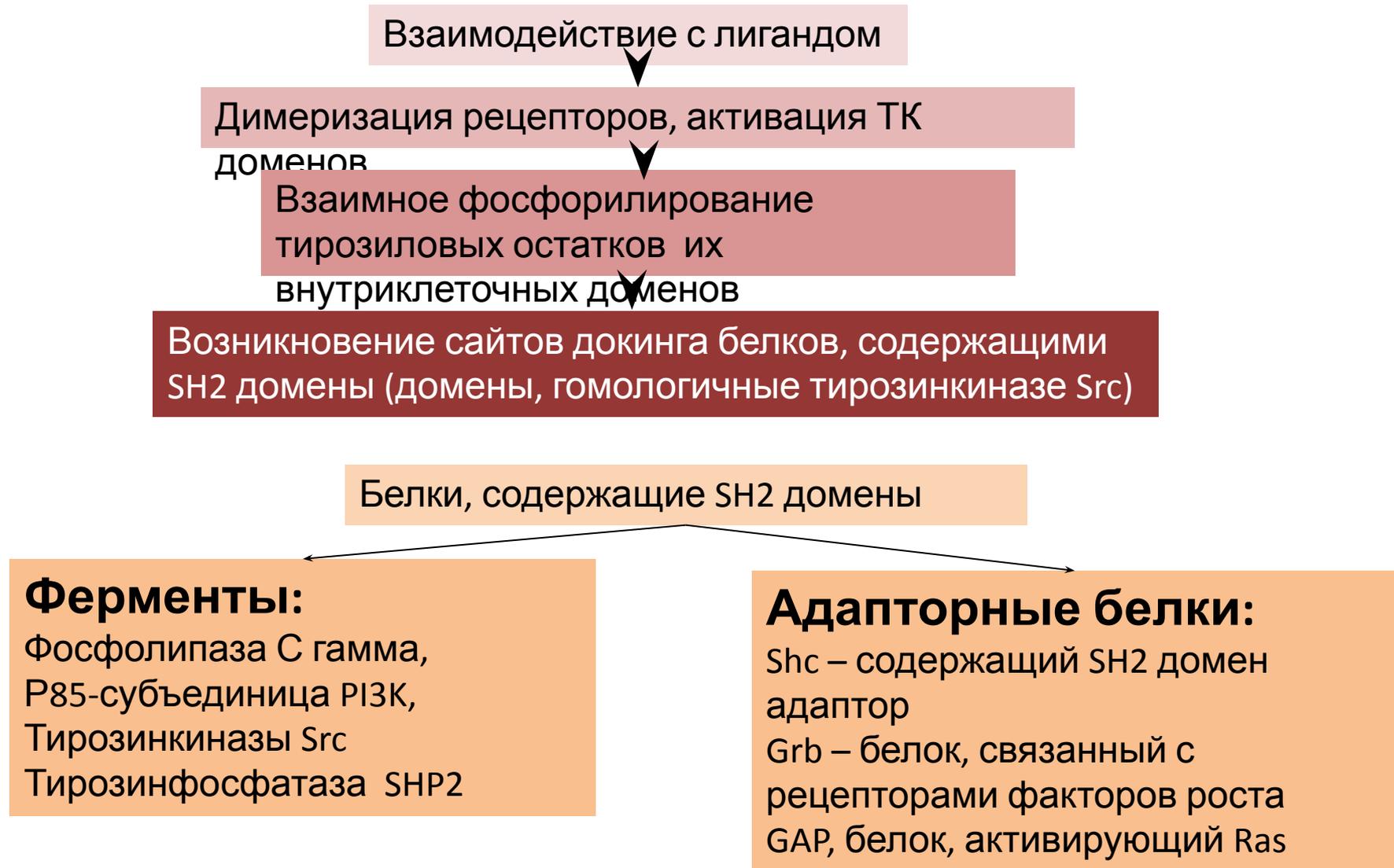
Нейротропины взаимодействуют с тирозинкиназой TrkA и вспомогательным низкоаффинным Рц p75NTR, формирующими высокоаффинный рецептор



Глиальный нейротрофический фактор и неуртурин взаимодействуют с тирозинкиназой RET и вспомогательным рецептором GDNFRα/β



Проведение сигнала мономерными рецепторными тирозинкиназами



Домены SH2 (области гомологии 2 с тирозинкиназой Src) узнают мотивы, содержащие фосфотирозин (pY)

Выявлено 120 доменов SH2 в 110 белках человека

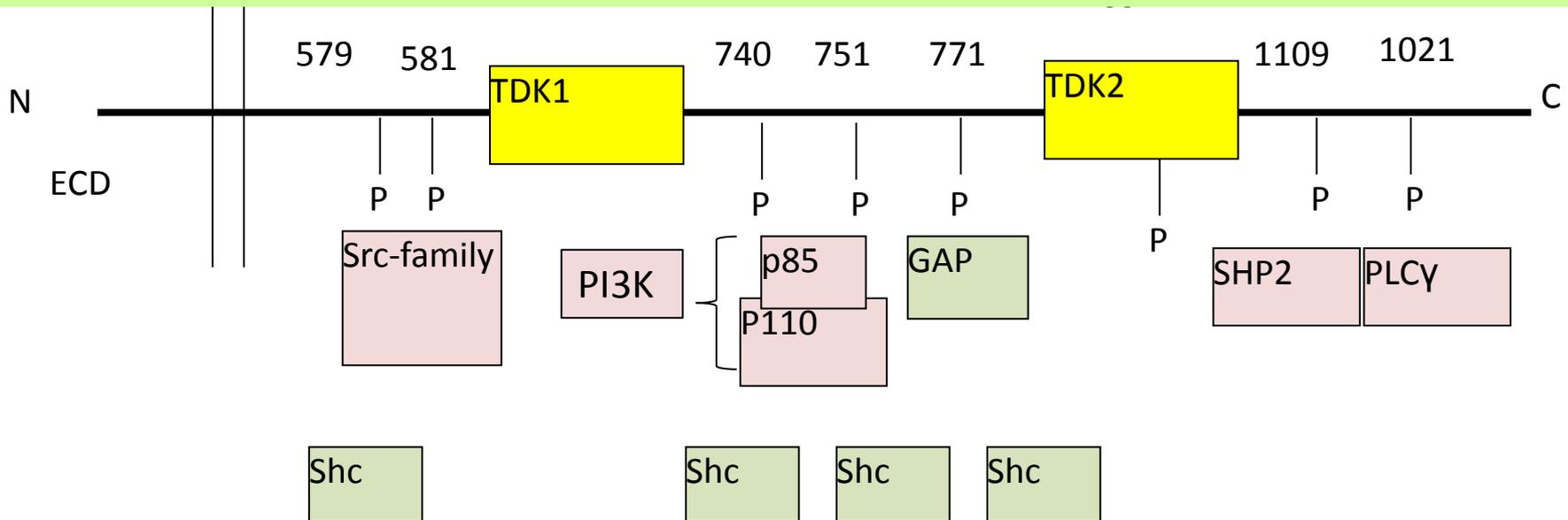
SH2 домены состоят из ~100 аминокислотных остатков, формирующих β -складку с примыкающими α -спиралями

Как правило, включают остаток Arg, непосредственно взаимодействующий с pY мишени

SH2 домены разных белков различаются по предпочтительности взаимодействия с мотивами, включающими pY

Фосфорилируемые сайты на рецепторе PDGFβ для связывания белков, содержащих домен SH2

1. Индуцируемая лигандом димеризация рецептора стимулирует взаимное фосфорилирование внутриклеточных доменов мономеров рецептора
2. Фосфорилирование (а) повышает протеинкиназную активность рецептора и (б) создает сайты посадки эффекторных белков, которые могут служить субстратами рецепторной тирозинкиназы



ECD – внеклеточный домен; TDK1,2 – фрагменты тирозинкиназного домена; Src – внутриклеточная тирозинкиназа; p85 и p110 – регуляторная и каталитическая субъединицы фосфатидилинозитид-3-киназы (PI3K); GAP – белок, активирующий ГТФазную активность Ras; SHP2 – тирозинфосфатаза с доменом SH2; PLC – фосфолипаза C; Shc – содержащий SH2 домен адаптор

Таблица 5.4. Рецепторы лигандов семейства EGF

Рецептор	Партнеры по димеризации	Лиганды	Экспрессия	Примечания
ErbB1	ErbB1	EGF, TGF α , амфирегулин, бетацеллюлин, HB-EGF, NRG-1, фактор роста вируса коровьей оспы	Плацента, яичники, эпителиальные ткани	Взаимодействует с белками, содержащими SH2 домен, включая STAT5, c-Src
ErbB2 (HER2neu у человека)	Другие ErbB	Неурегулины (но не EGF, TGF α и амфирегулин)	Эпителиальные клетки молочной железы , желчного пузыря, нервно-мышечный синапс, раковые опухоли	Взаимодействует с PDZ-доменом эрбина, PICK1
ErbB3	Другие ErbB	Неурегулины	Эпителиальные ткани, мозг	Взаимодействует с белками, содержащими SH2 и SH3 домены, включая p85 субъединицу PI3K
ErbB4	Другие ErbB	Неурегулины NRG-2, NRG-3, HB-EGF, бетацеллюлин (но не EGF, TGF α , амфирегулин)	Мозг, сердце, почки, скелетная мышца, паращитовидная железа, гипофиз, селезенка, семенники, молочная железа и др.	Взаимодействует с PDZ-доменом синтропина SNTB2, PSD-95 и др.

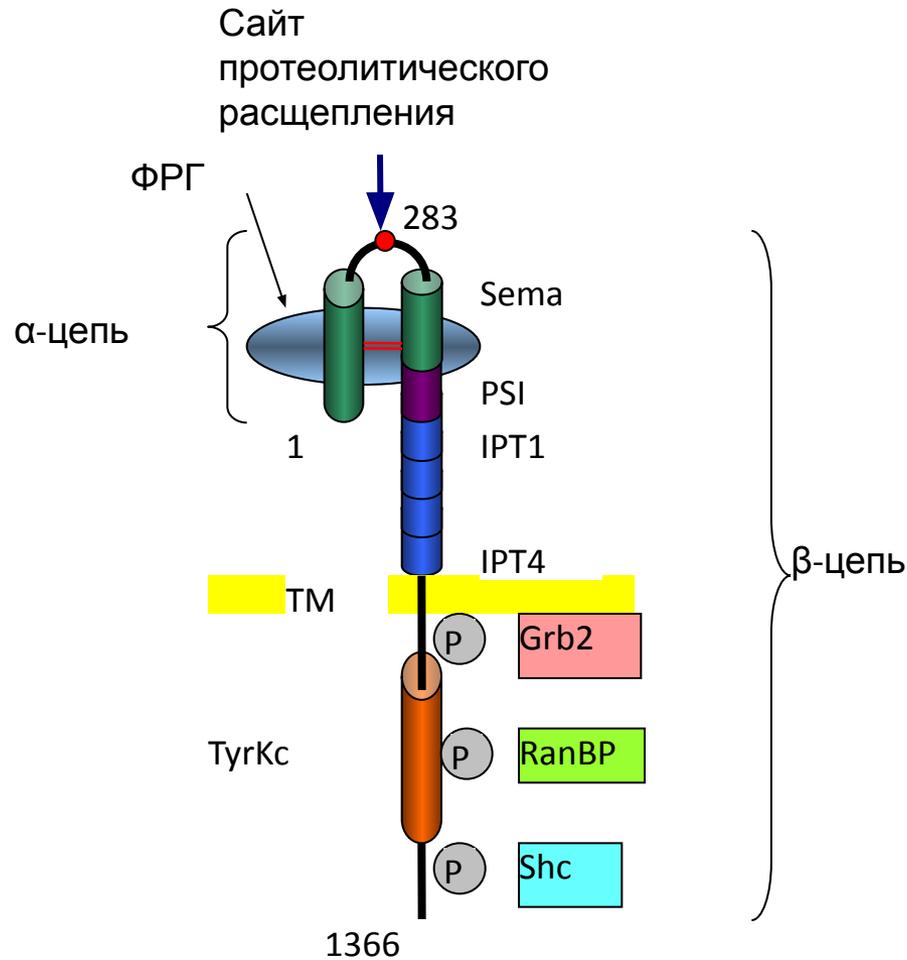
NRG = неурегулин

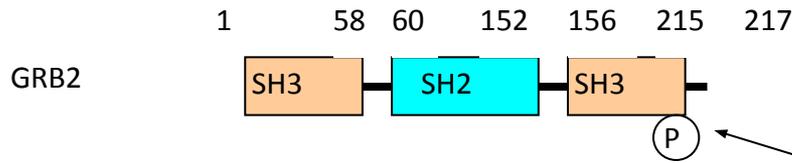
Таблица 5.6. Рецепторы нейротропинов

Рецептор	Лиганды	Субстраты	Комментарии	Патология
TrkA; 2 сплайсинговых варианта, обладающих сходными свойствами: TrkA-I (нечейрональные ткани) TrkA-II (нейроны)	Фактор роста нервов (NGF), нейротропины- 3 и 4/5	Shc, PI3K, PLC γ 1, через Shc или PLC γ 1 активирует ERK1	Участвует в развитии и функционировании систем ноцицепции и терморегуляции (выделении пота)	Соматическая перестройка генов может приводить к образованию гибридных онкогенных белков, включающих тирозинкиназный домен TrkA Дефекты гена TrkA ведут к развитию наследственной нечувствительности к боли, отсутствию потоотделения, отсутствию реакции на повреждающие стимулы, самоувечьям, задержке умственного развития
TrkB; 3 сплайсинговых варианта с дифференцированной экспрессией	Нейротропный фактор мозга (BDNF), Нейротропины- 3 и 4/5	Shc, PI3K, PLC γ 1	Участвует в развитии нервной системы, экспрессируется в центральной и периферической нервной системах, поджелудочной железе, почках сердце	
TrkC; 4 сплайсинговых варианта (TrkC1-4), различающихся по проведению сигнала	Нейротропин-3	Shc, PI3K, PLC γ 1		

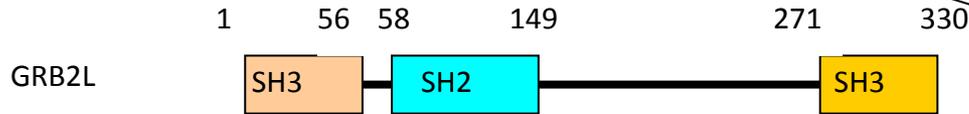
Доменная организация тирозинкиназного рецептора с-Met фактора роста гепатоцитов (ФРГ)

Sema – участок гомологии с семафоринами; PSI и IPT – участки гомологии с плексинами; RanBP – белок, связывающий Ran (адаптор, активирующий Ras через Sos)

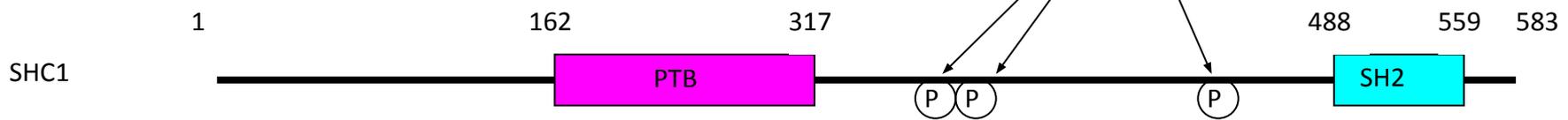
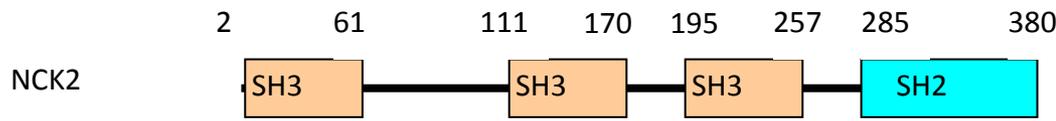
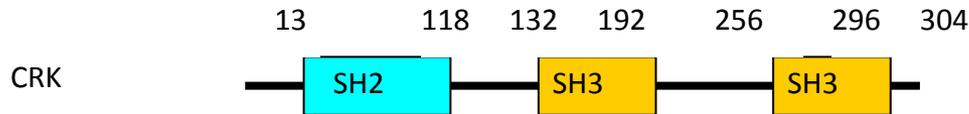




Фосфорилирование рецептором остатков тирозина создает сайты взаимодействия с Grb2 и последующую активацию Sos-Ras-МАРК каскада



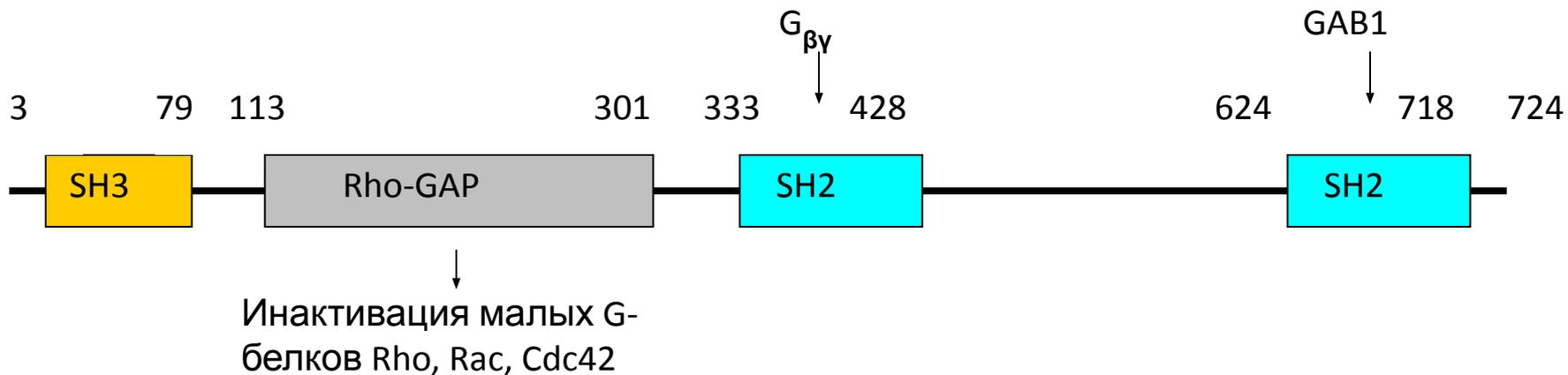
Фосфорилирование рецептором С-концевого тирозина ингибирует взаимодействие с Sos и последующую активацию Ras-МАРК каскада (система самоограничения)



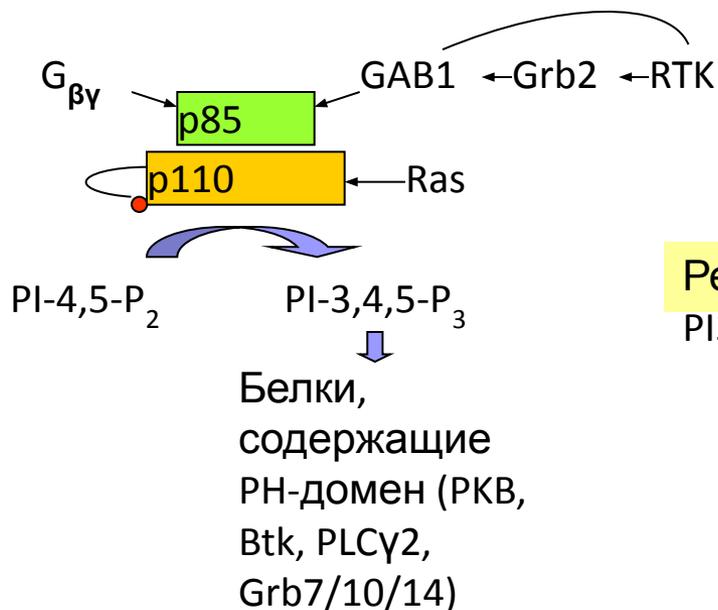
Доменная организация некоторых адапторных белков

Grb – белок, связанный с рецепторами факторов роста;

Shc – трансформирующий белок с доменом гомологии 2 с Src; NCK – non-catalytic region of tyrosine kinase; CRK – chicken retrovirus oncogene homologous to non-receptor tyrosine kinases

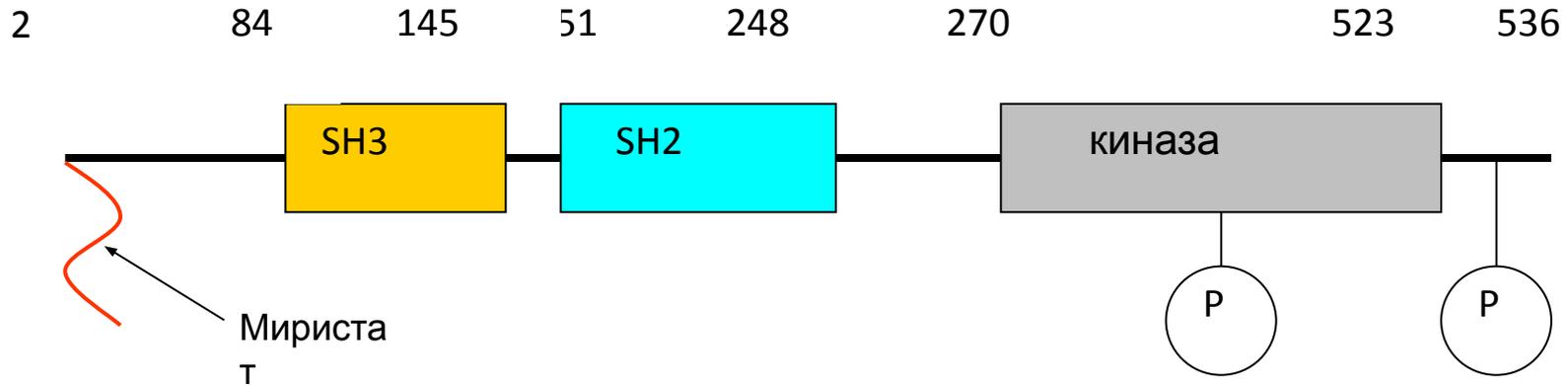


Доменная организация регуляторной субъединицы p85 фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). GAB – ассоциированный с Grb2 белок



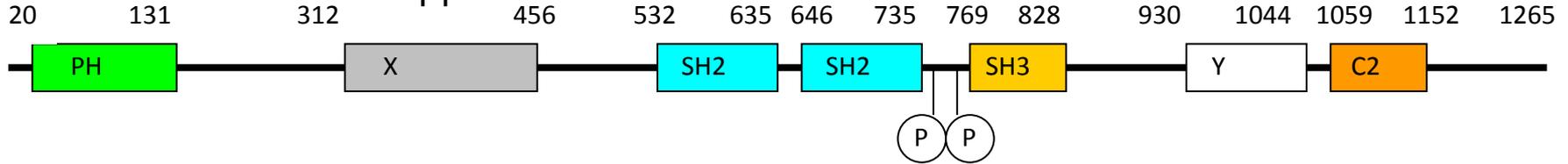
Регуляция активности PI3K

Доменная организация тирозинкиназы Src

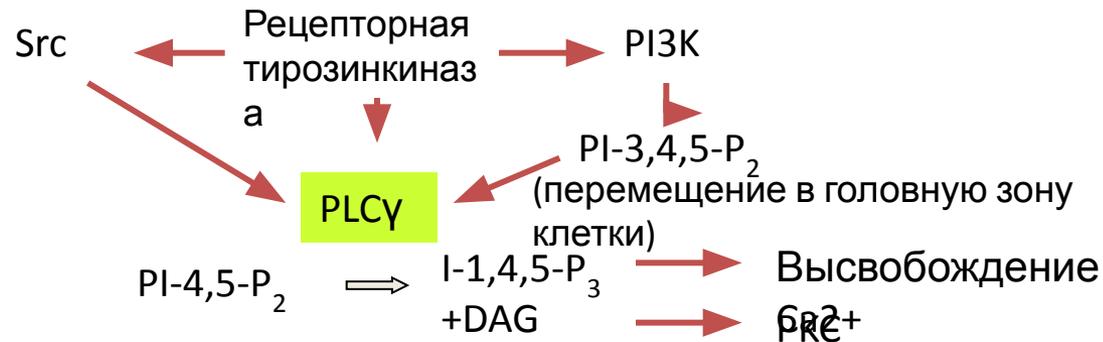


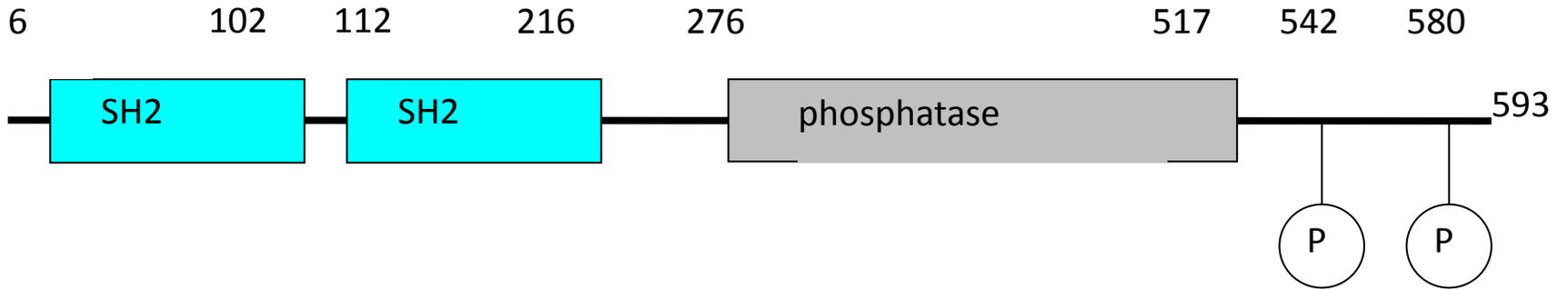
Доменная организация фосфолипазы C гамма 2 (PLC γ 2)

X, Y – каталитические домены

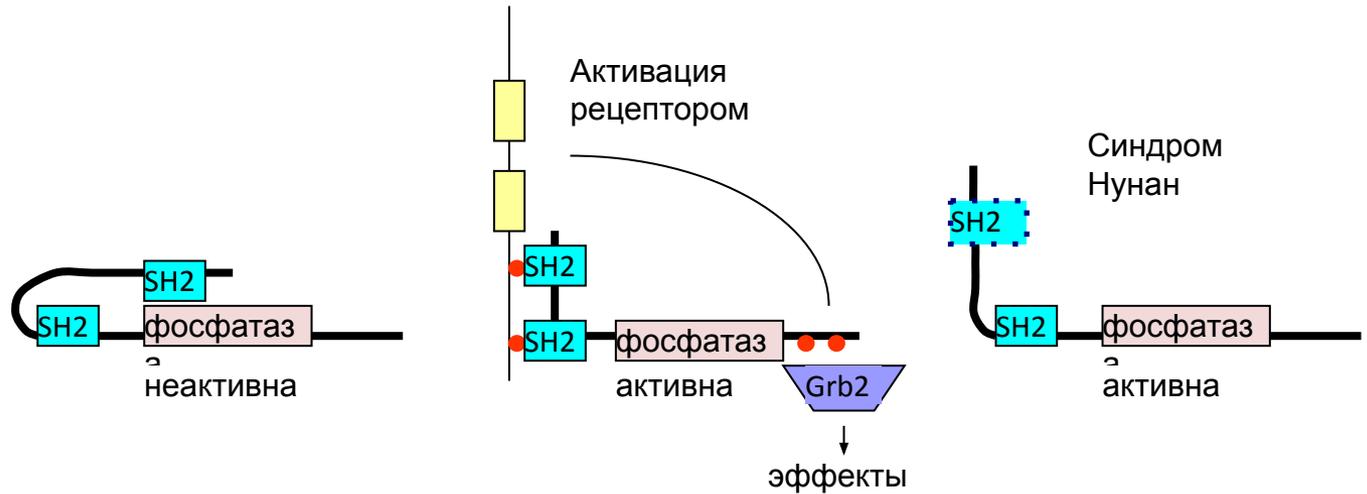


Регуляция активности фосфолипазы C-гамма (PLC γ)





Доменная организация протеинтирозинфосфатазы 2С (PTP-2С, или SHP2)



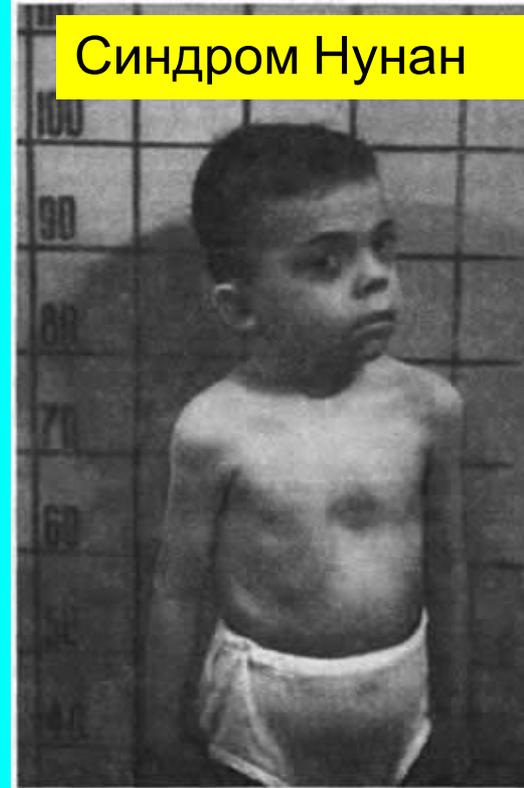
Синдром Нунан (1 на 1000-2500 новорожденных)

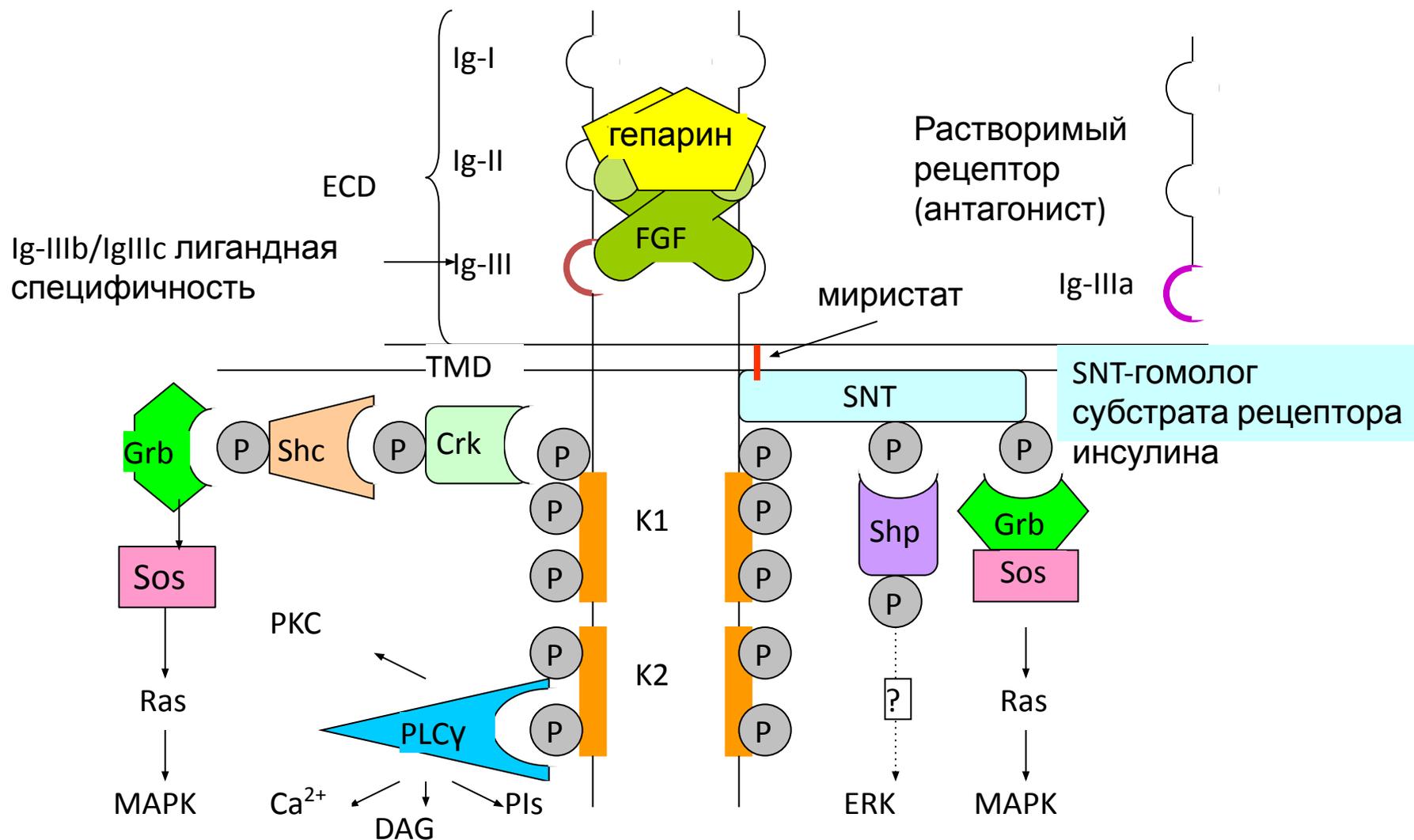
(активирующая мутация нерецепторной тирозинфосфатазы PTPN11) (генотип не нарушен (XY), фенотип, сходный с синдромом Тернера (мужской синдром Тернера))

Симптомы:

- первичный гипогонадизм,
- нарушенные черты лица,
- маленький рост,
- складки на шее,
- врождённые пороки сердца,
- Крипторхизм
- увеличенное расстояние между парными органами (гипертелоризм)
- замедленность движений,
- кровоточивый диатез

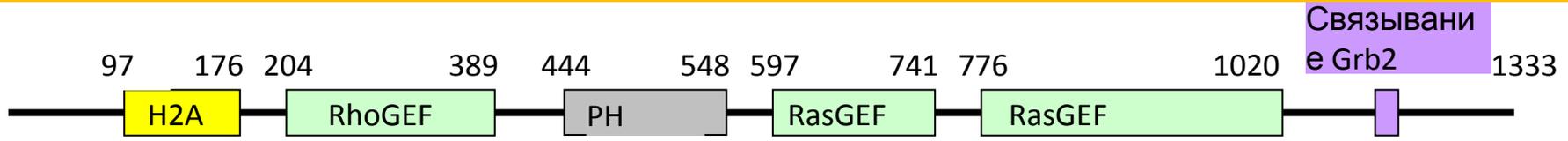
Синдром Нунан





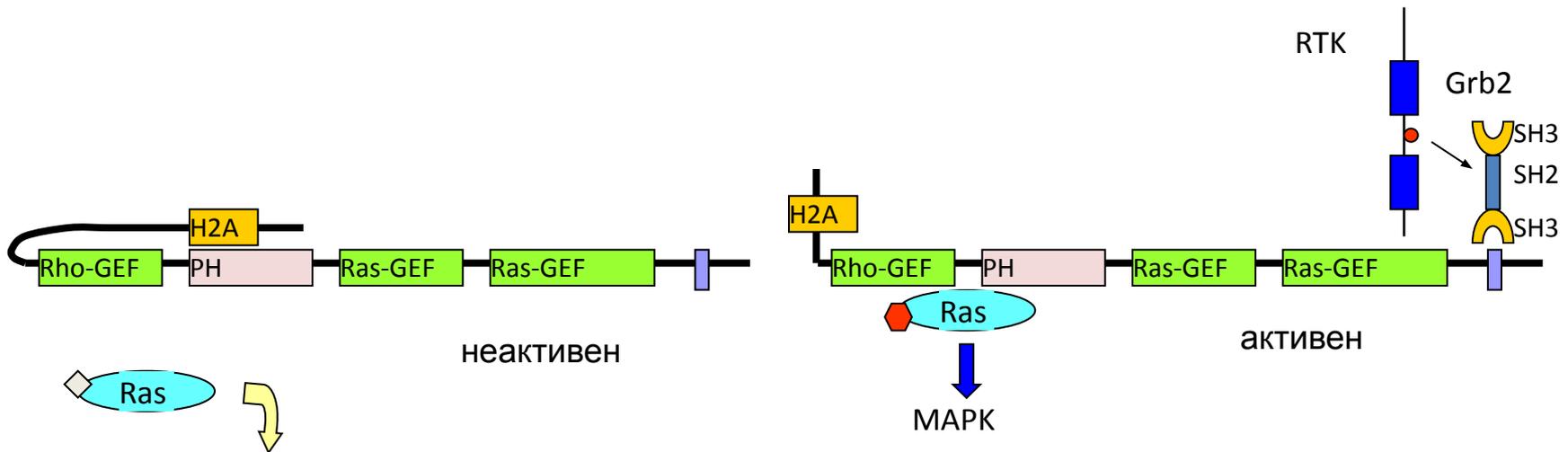
Пути проведения сигнала рецепторами факторов роста фибробластов

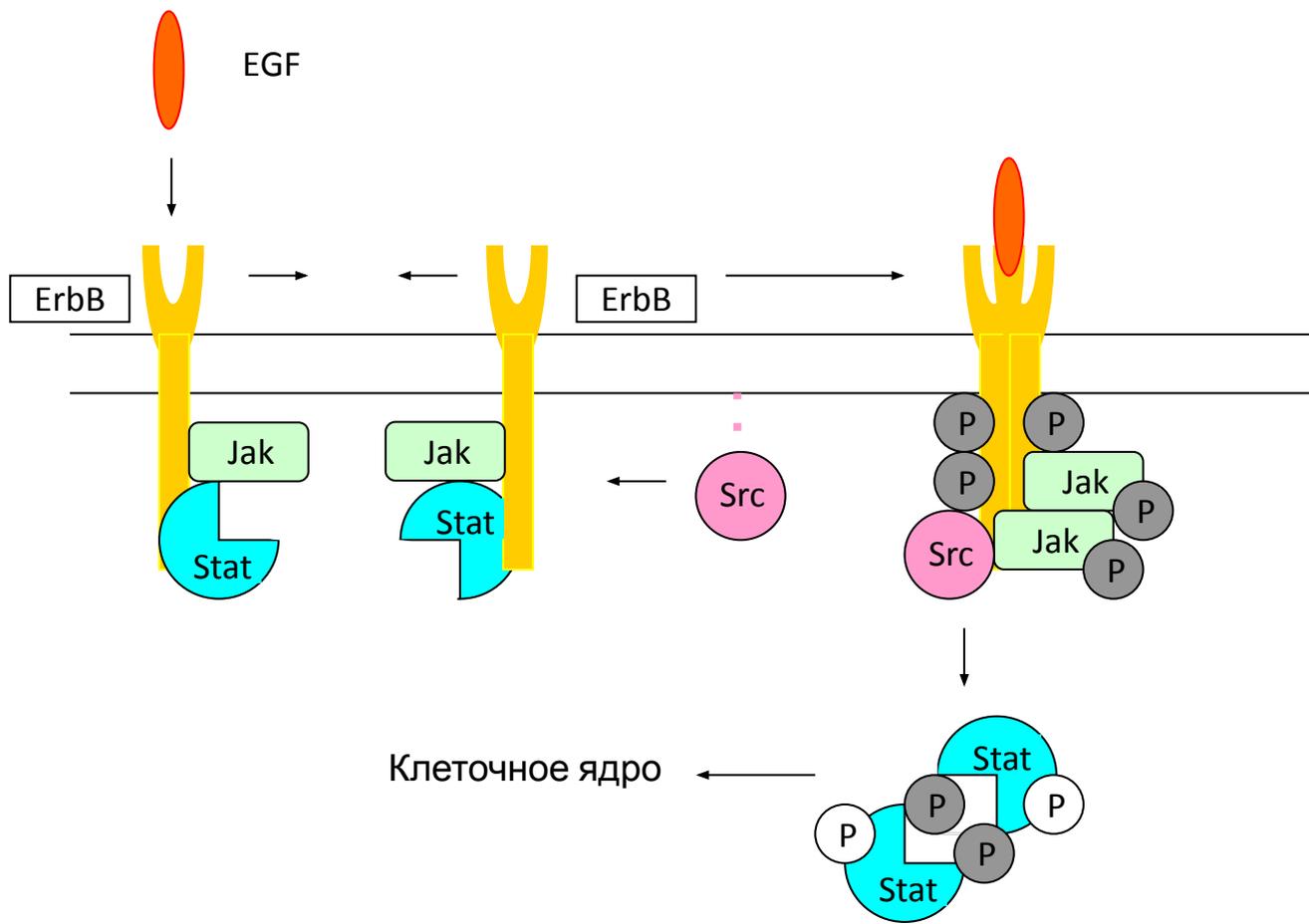
Активация Ras рецепторными тирозинкиназами (RTK) через Grb2-Sos



Доменная организация фактора обмена гуаниновых нуклеотидов Sos.

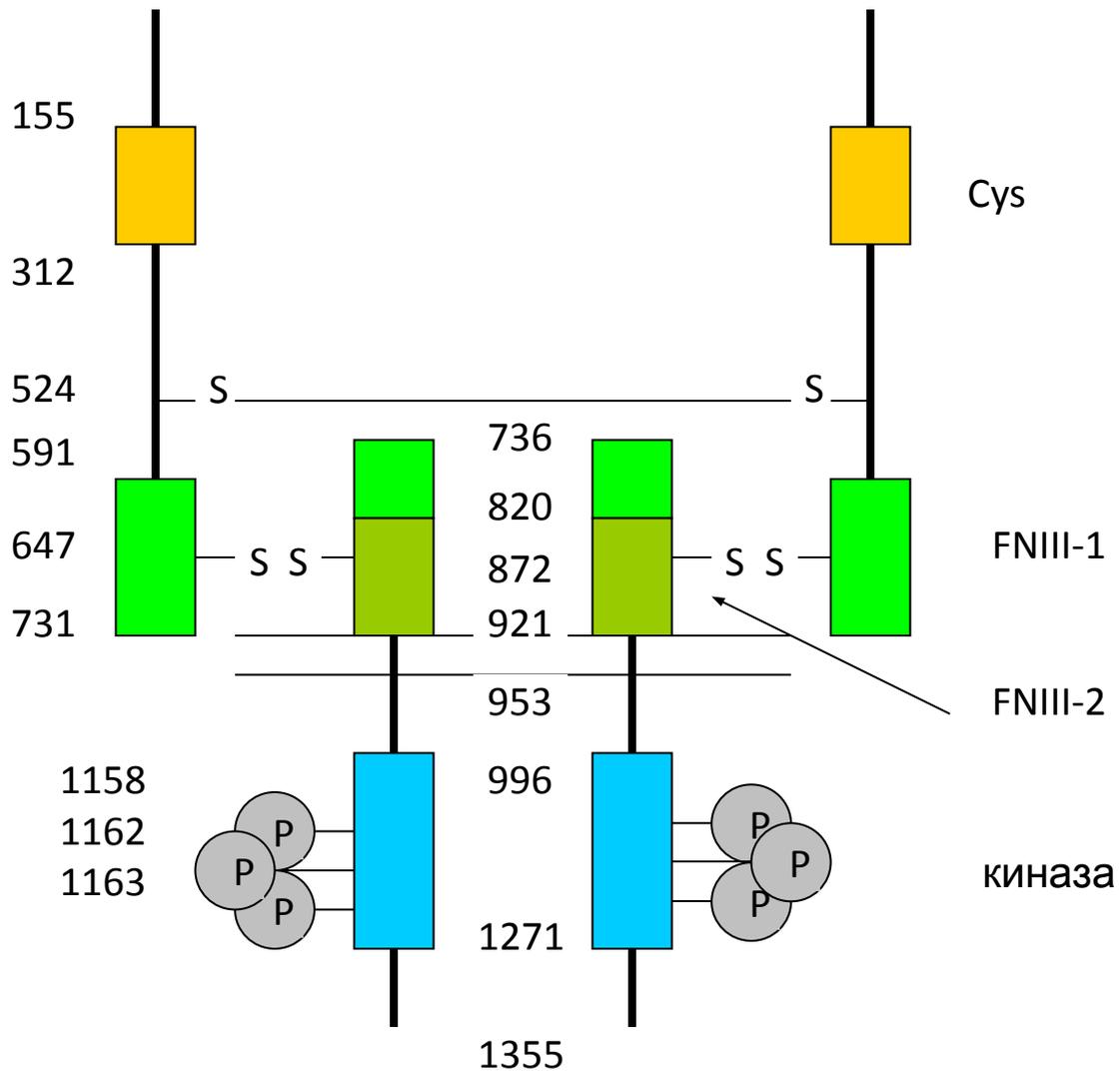
H2A – область гомологии с гистонем H2A





Активация транскрипционных факторов группы STAT рецепторами семейства ErbB

ГЕТЕРОТЕТРАМЕРНЫЕ РЕЦЕПТОРНЫЕ ТИРОЗИНКИНАЗЫ



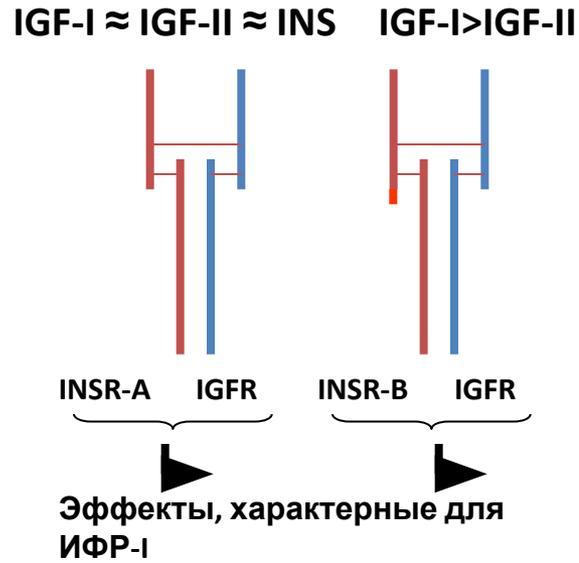
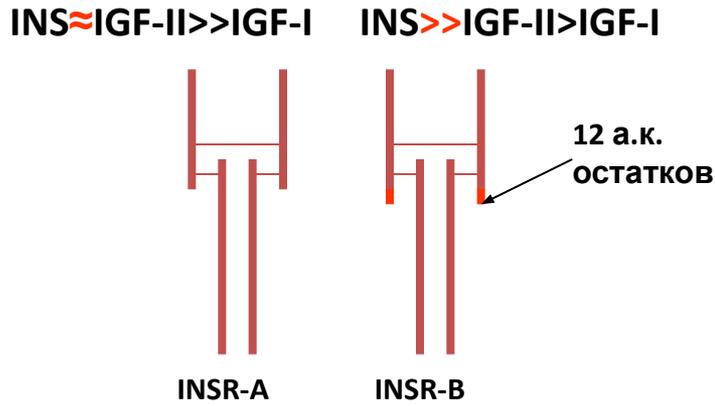
Тетрамерный рецептор

инсулина

Особенности рецепции гормонов семейства инсулина

Типы рецепторов	Специфичность средства	Эффекты ИФР
Тип I рецептора ИФР	ИФР-1 \leq ИФР-2 \gg инсулин	Митогенные, Метаболические
Тип II рецептора ИФР	ИФР-2 \gg ИФР-1 и инсулин	Путь лизосомальной деградации
Рецептор инсулина	Инсулин \gg ИФР-1 и ИФР-2	Метаболические
Гибридный* рецептор типа I ИФР и инсулина	Инсулин $>$ ИФР-1 = ИФР-2	Метаболические
Рецептор, родственному рецептору инсулина (IRR)	Инсулин, ИФР-1 и 2 связываются слабо	Развитие, пролиферация

* Альфа-бета цепь рецептора инсулина - альфа-бета цепь рецептора типа I ИФР-1



Сплайсинговые варианты
рецептора инсулина
различаются по сродству к
лигандам

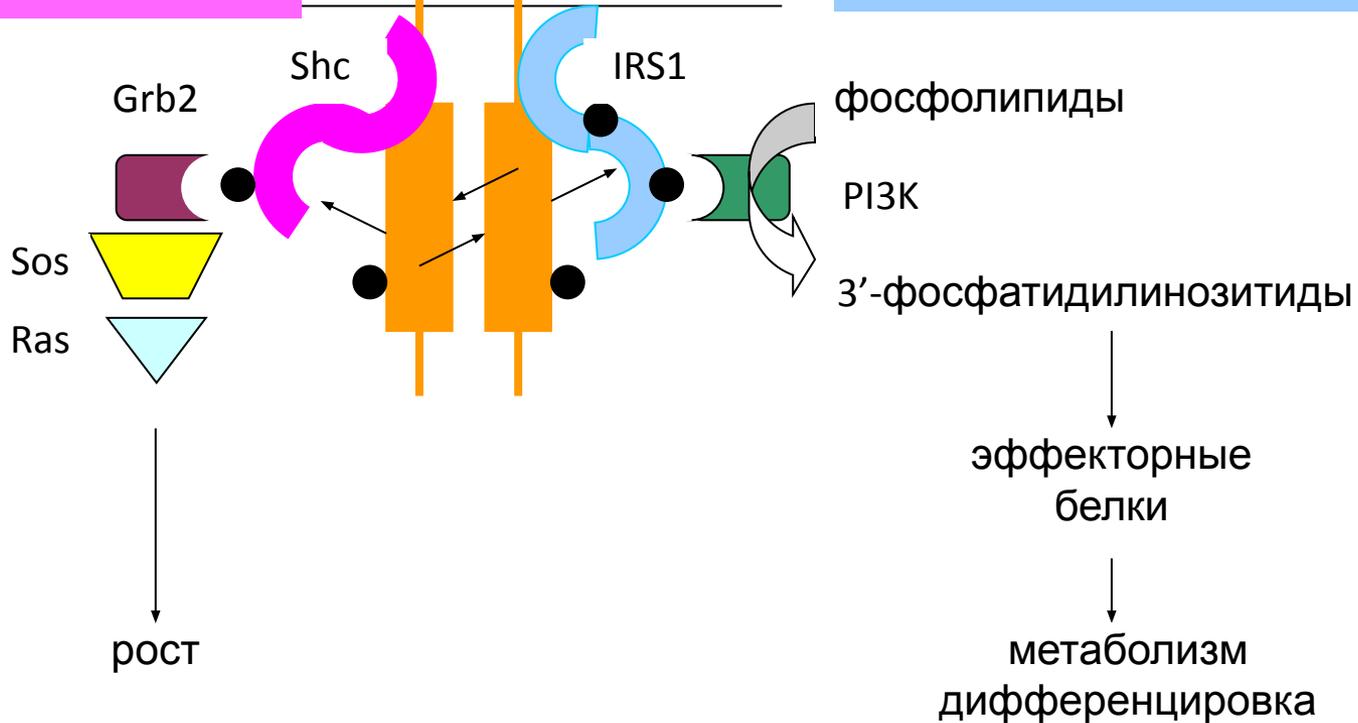
Гибридные рецепторы INSR/IGFR
различаются по сродству к
лигандам, но независимо от типа
лиганда, проводят сигнал,
характерный для ИФР-I

Shc -
трансформирующий
белок с доменом
гомологии с Src

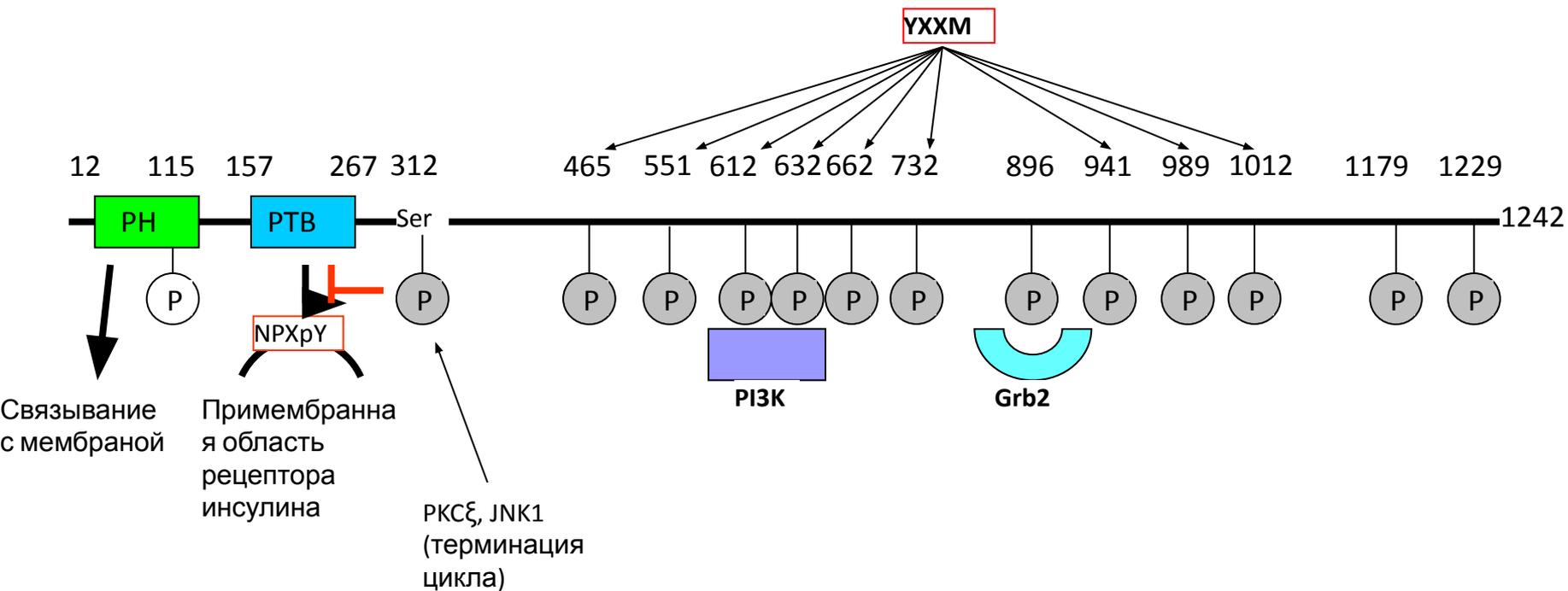
инсулин

INSR

IRS – субстрат
рецептора инсулина



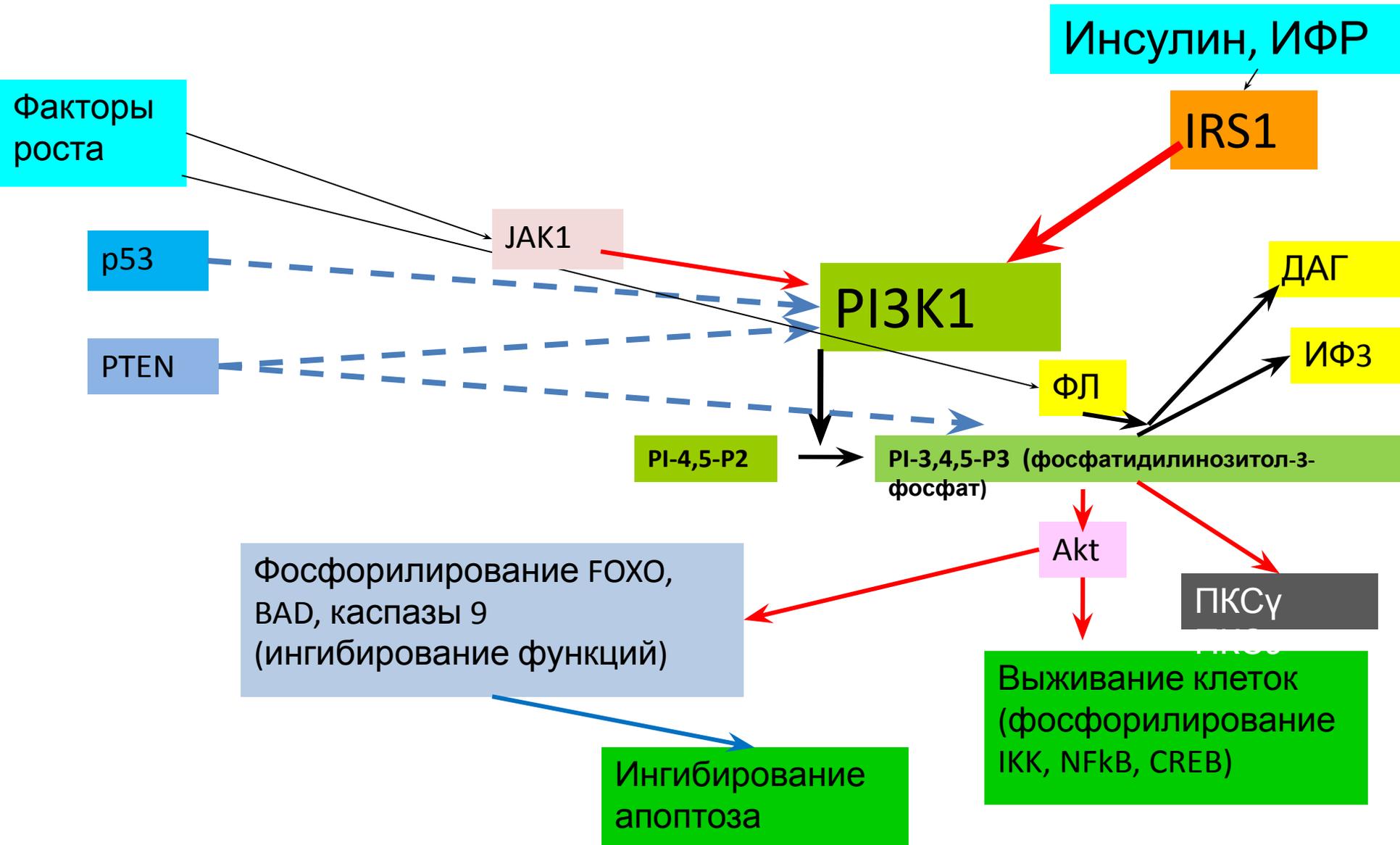
Конкурирующие пути проведения сигнала
тетрамерными рецепторными
тирозинкиназами



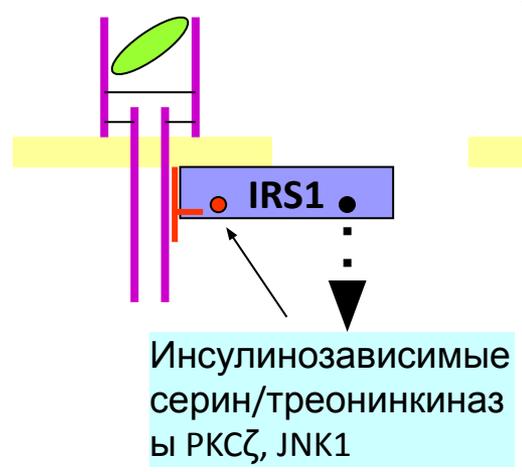
Субстрат 1 рецептора инсулина (IRS1)

Фосфатидилинозитольный путь

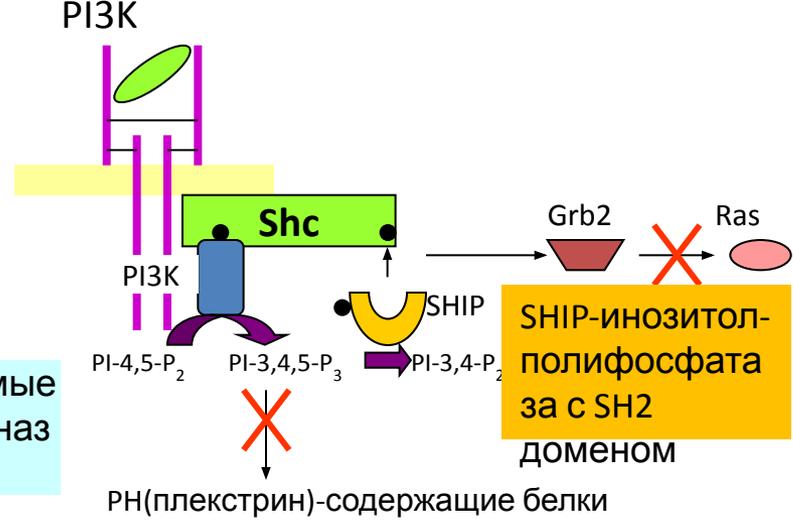
(Активация сигнальных каскадов через фосфатидилинозитол-3-киназу 1 (PI3K1))



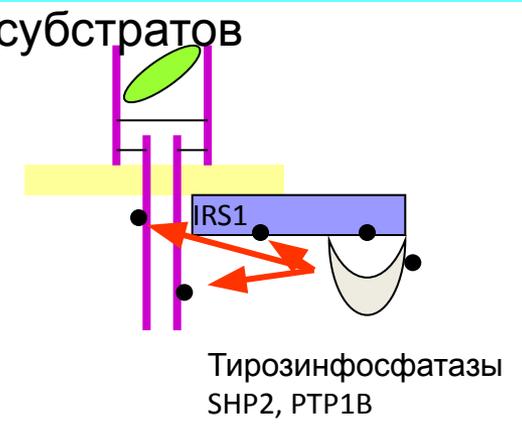
1. Блокада связывания IRS1 с рецептором



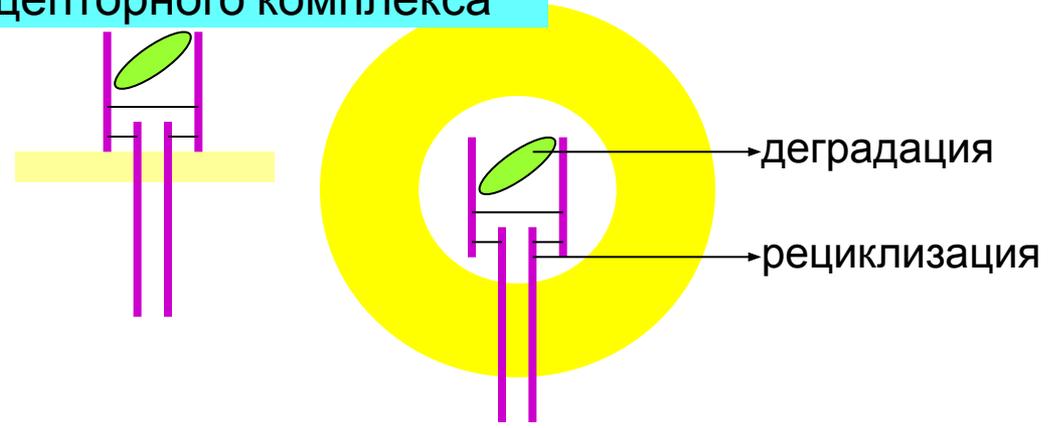
2. Блокада связывания Grb2 с Shc1 и инактивация продуктов PI3K



3. Дефосфорилирование рецептора и его субстратов



4. Интернализация лиганд-рецепторного комплекса



Shc-трансформирующий белок, содержащий SH2-домен ,

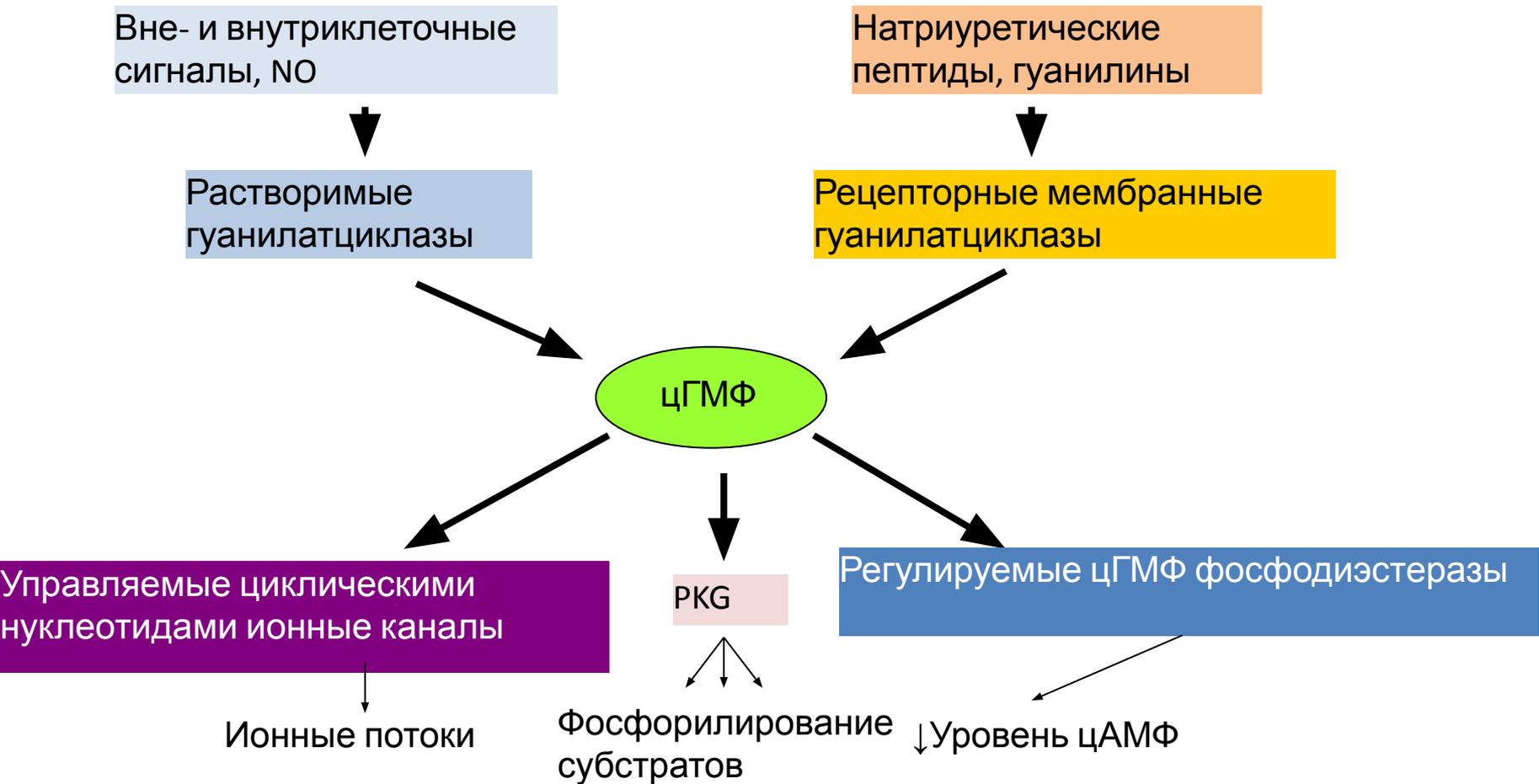
Терминация рецепторного цикла

Активирующие мутации рецепторов-тирозинкиназ

Тип рецептора	Мутантный домен рецептора	Провоцируемое заболевание
Рецептор нейротрофического фактора глии (RET)	Наследуемая или врожденная мутация внеклеточного домена RET	МЭН 2a (множественная эндокринная неоплазия 2a): <ul style="list-style-type: none">• Медулярный рак щитовидной железы• Феохромоцитома• Гиперпаратиреоз
Рецептор нейротрофического фактора глии (RET)	Наследуемая или врожденная мутация субстратузнающего кармана киназного домена RET	МЭН 2b: <ul style="list-style-type: none">• Медулярный рак щитовидной железы• Феохромоцитома• Ганглионейроматоз

РЕЦЕПТОРНЫЕ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ

Система циклического гуанозинмонофосфата



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:

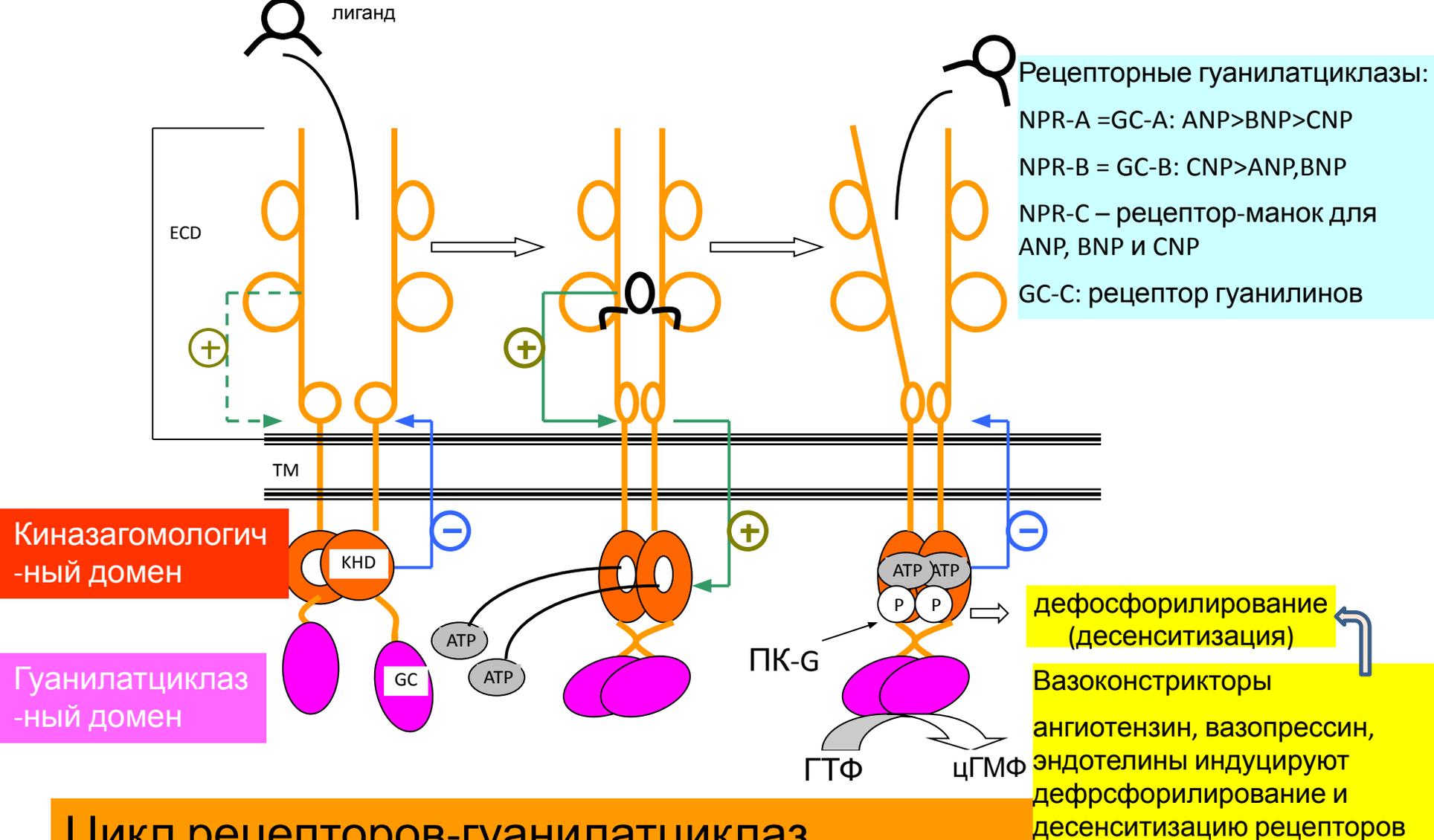
- примембранный киназа-гомологичный домен,
- С-концевой гуанилатциклазный домен

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-G – протеинкиназа G; P – фосфат. Знаками «+» и «-» обозначены положительные и отрицательные внутримолекулярные взаимодействия

Hypothetical rotation mechanism for transmembrane signaling by the ANP receptor

