

Внутриклеточная сигнализация

Signaling

Signal transduction

In: Molecular Biology of the Cell

B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis,

M. Raff, K. Roberts, P. Walter.

5th edition. 2008

15. Cell Communication + other chapters

Signal Transduction

B. Gomperts, I. Kramer, P. Tatham

2nd edition. 2009

Biochemistry of Signal Transduction and Regulation

G. Krauss

3rd edition, Wiley, 2003

Handbook of Cell Signaling

R. Bradshaw, E. Denis

Academic Press; 2003

2nd edition 2009

Этапы проведения сигнала

1) Рецепция

2) Передача сигнала
(системы сигнальных путей /
вторичных мессенджеров)

3) Ответ клетки

Этапы проведения сигнала

1) Рецепция

СТИМУЛЫ

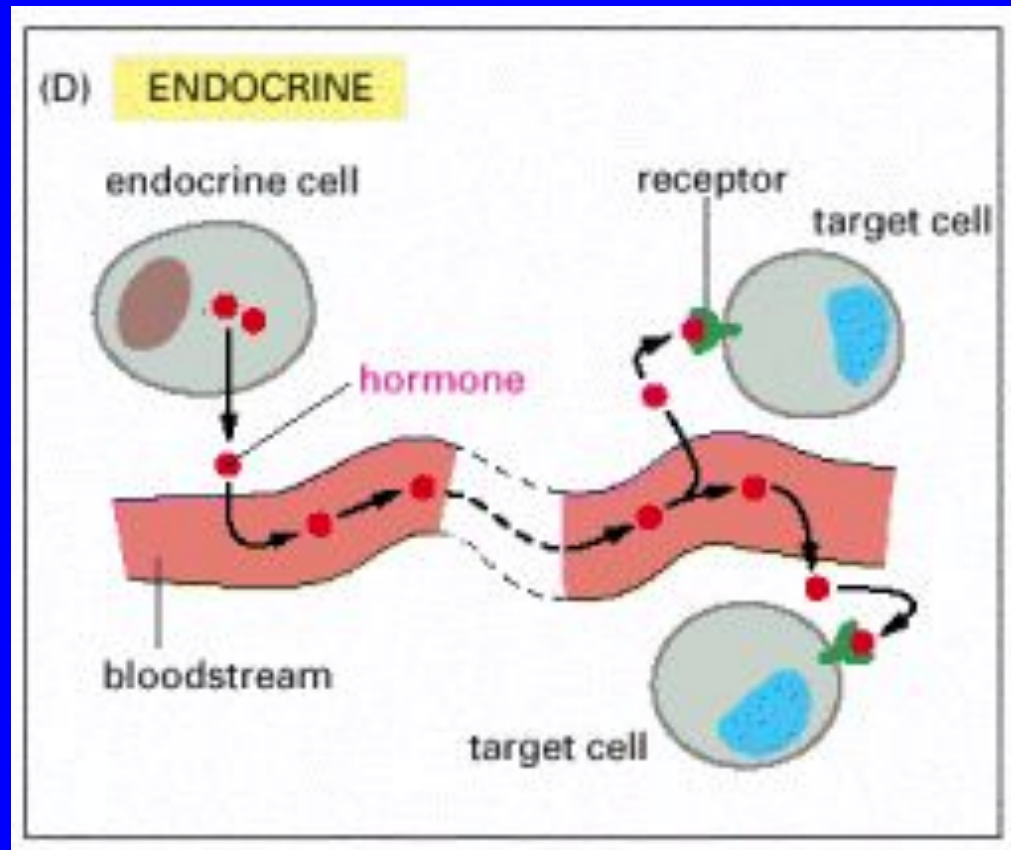
(информация, приходящая к клетке)

- 1) **Высокоаффинные лиганды** (связываются с рецептором высокоаффинно и высокоселективно)
- 2) **Малоспецифичные химические соединения** (например, вызывающие денатурацию белков или повреждение ДНК)
- 3) **Физические стимулы** (ионизирующее облучение (IR – гамма или рентгеновское облучение), ультрафиолет (UV), изменение температуры (heat shock/cold shock), гипер- или гипоосмолярность, электрический импульс, тряска)

Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

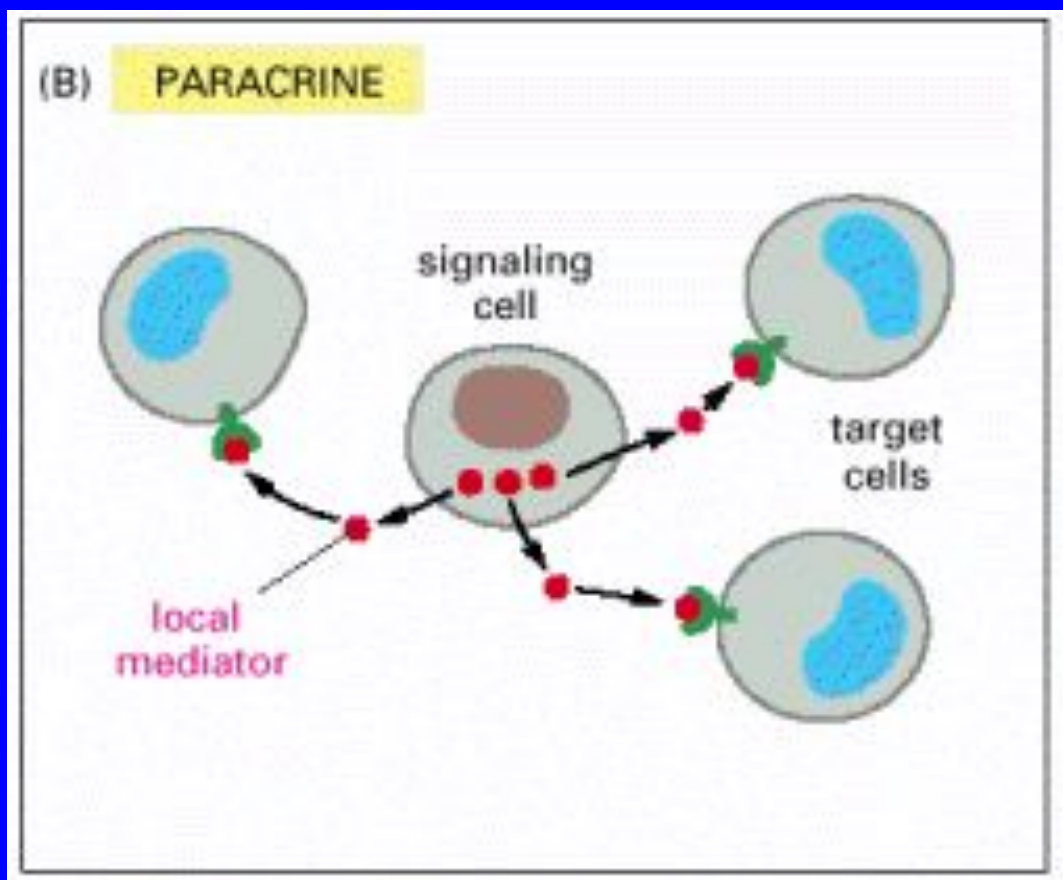
- 1) Эндокринная секреция (в кровоток; все гормоны, многие цитокины, ростовые факторы)



Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

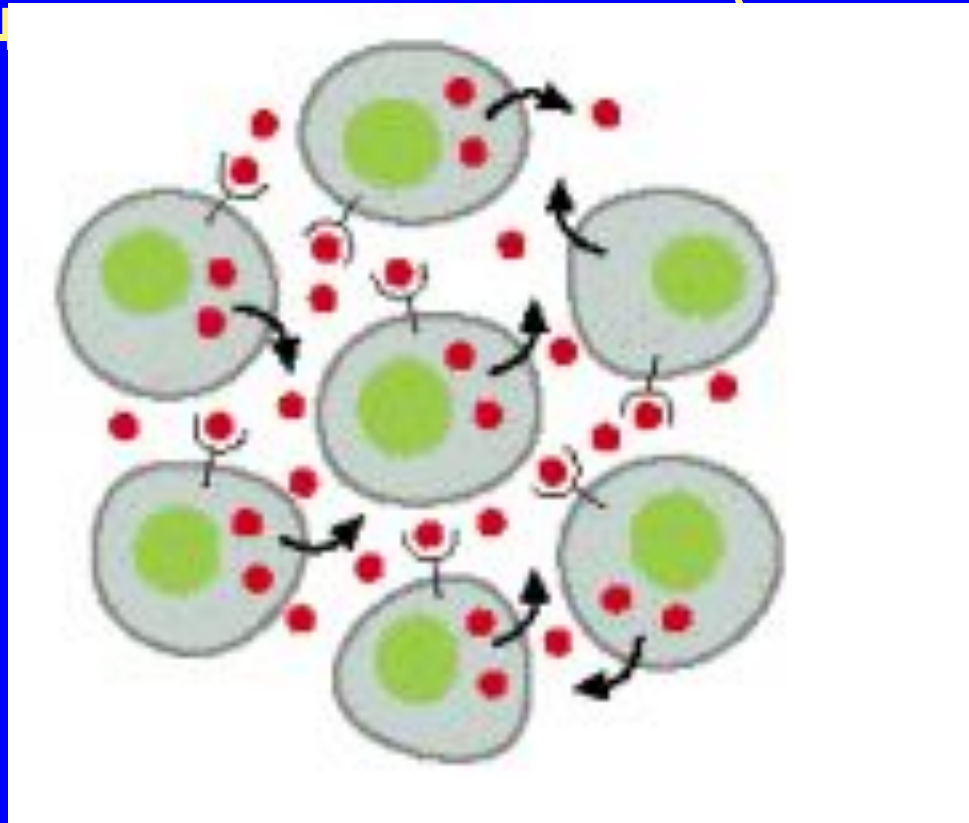
2) Паракринная секреция (лиганды локального действия; простагландины, лейкотриены, многие хемокины)



Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

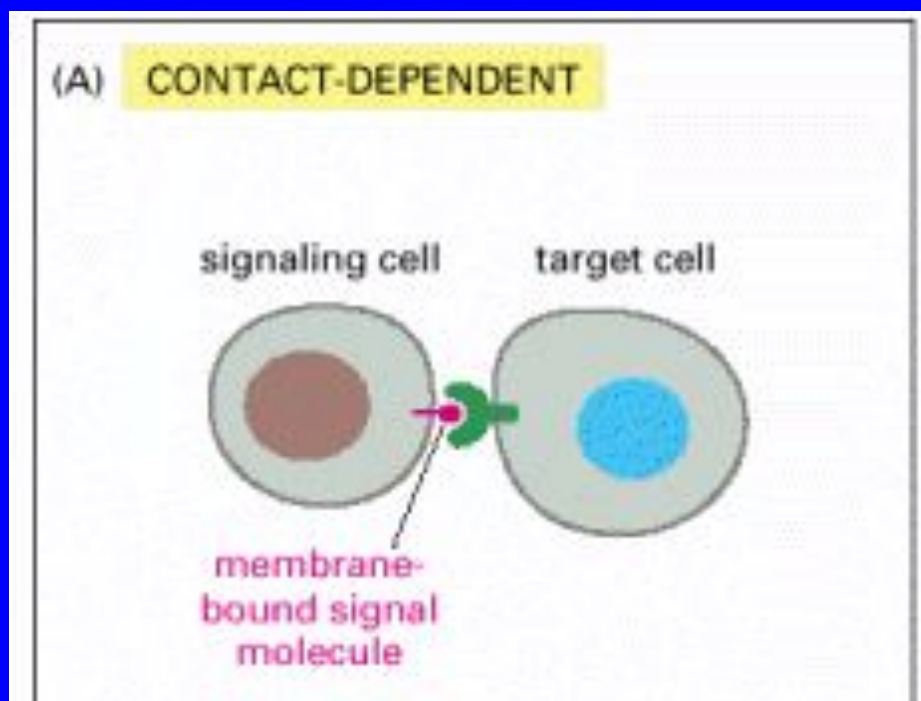
3) Аутокринная секреция (действие на ту же клетку или на близлежащие)



Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

4) Юкстакринная, или зависимая от контактов секреция (juxtacrine; лиганды на поверхности клеток, рецепция при непосредственном взаимодействии клеток; лиганды антигенраспознающих рецепторов, кадгеринов, рецепторных тирозинфосфатаз, Notch)



Типы секреции

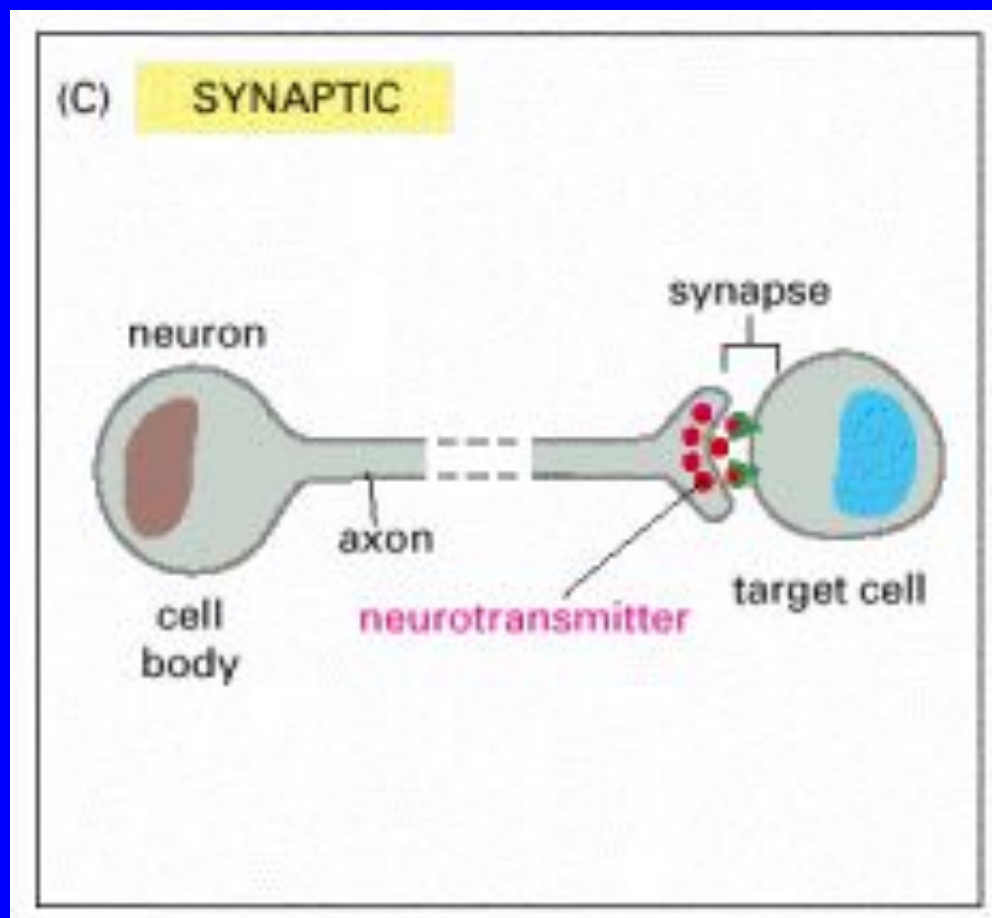
(классификация лигандов по дальности действия)

5) Секреция компонентов внеклеточного матрикса
(нерастворимые лиганды рецептируются контактами
клетка-матрикс; лиганды интегринов)

Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

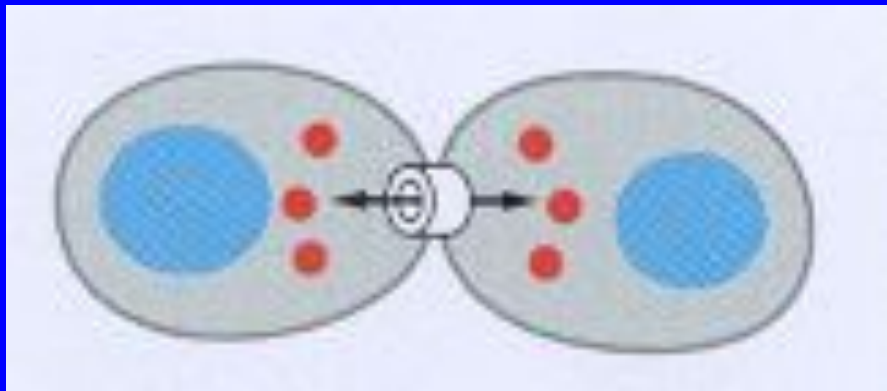
б) Синаптическая (секреция нейромедиаторов в химический синапс; биогенные амины, аминокислоты)



Типы секреции

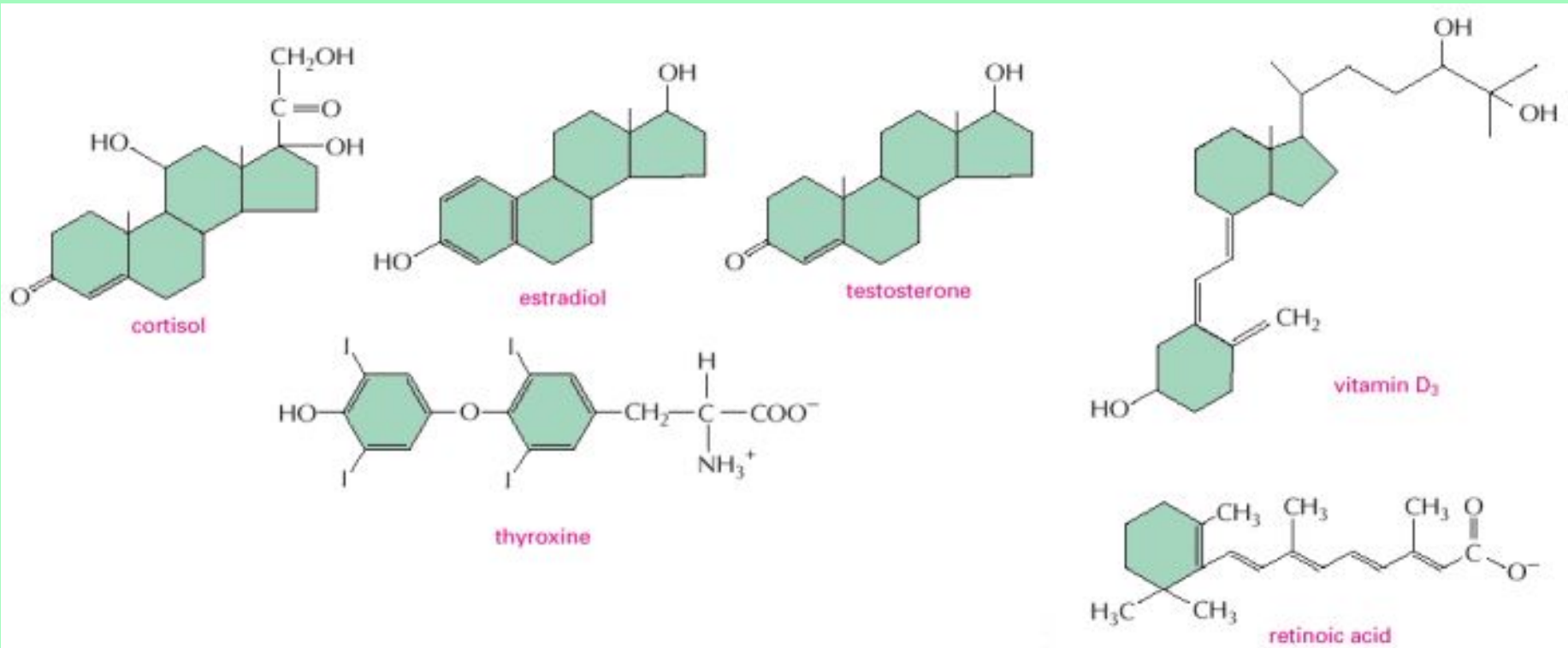
(классификация лигандов по дальности действия)

7) Секреция через щелевые контакты (gap junctions; обмен внутриклеточными сигнальными молекулами)

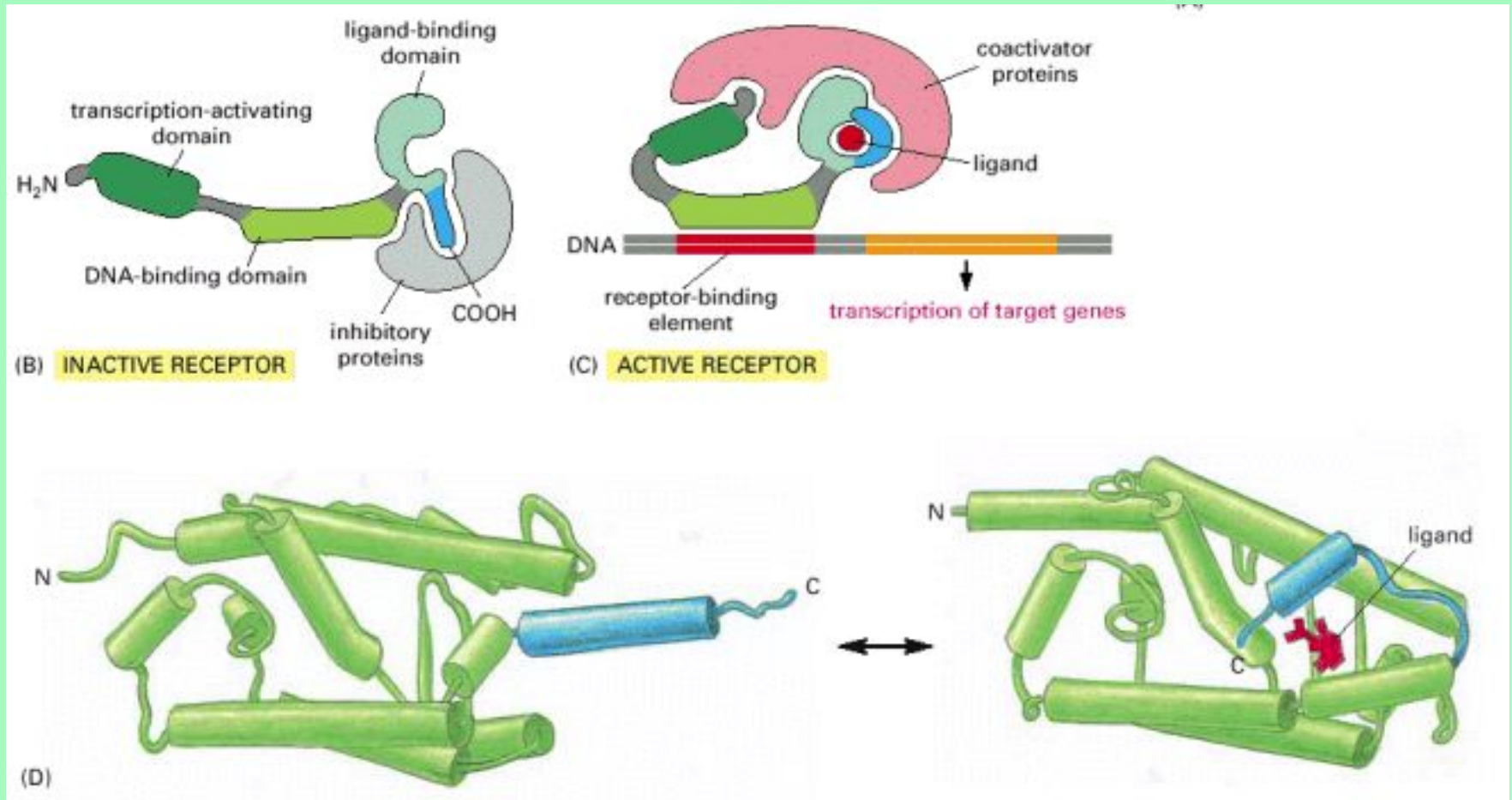


Рецепторы

Лиганды внутриклеточных рецепторов (примеры)



Внутриклеточные рецепторы



Рецепторы

Этапы проведения сигнала

1) Рецепция

2) Передача сигнала
(системы сигнальных путей /
вторичных мессенджеров)

Этапы проведения сигнала

1) Рецепция

2) Передача сигнала
(системы сигнальных путей /
вторичных мессенджеров)

3) Ответ клетки

ОТВЕТЫ КЛЕТКИ

- 1) Влияние на пролиферацию
(стимуляция деления клеток /
блок клеточного цикла)
- 2) Влияние на апоптоз
(стимуляция апоптоза /
стимуляция выживания (супрессия апоптоза))
- 3) Влияние на адгезию, миграцию
и структуры актинового цитоскелета
- 4) Дифференцировка
- 5) Специализированные быстрые ответы
(сокращение, секреция, проведение электрического
импульса и т.д.)

Вторичный месенджер

или его активная форма

должна быстро появляться

и быстро исчезать ...

Регуляция сигнальной молекулы

- 1) Регуляция количества
- 2) Регуляция вторичных модификаций
- 3) Регуляция локализации

Распространенные сигнальные домены связывания

SH2, PTB – связывание фосфотирозин-содержащих пептидов

SH3 – связывание пролин-богатых пептидов

PH – обычно связывание фосфолипидов (некоторые специфичны для 3,4-фосфорилированного PI)

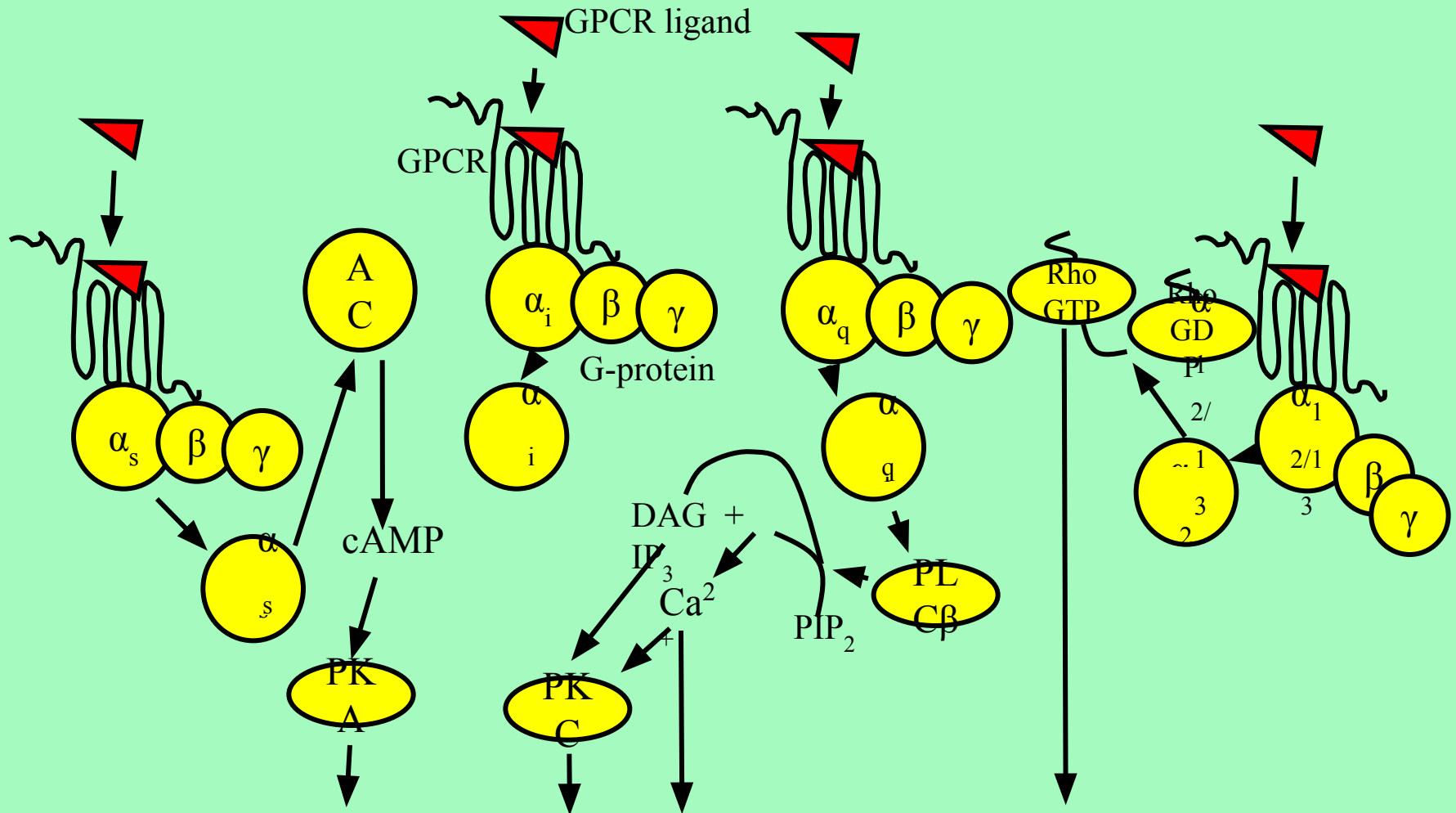
DD, DED – гомофильное связывание в апоптозе

Рецепторы, сопряженные с

G-белками

(GPCR)

Основные сигнальные пути от рецепторов, сопряженных с G-белками



Лиганды рецепторов, сопряженных с G-белками

Endogenous Ligand(s)	Receptor	Coupling to G Protein Subclass(es)
Amino acids, dicarboxylic acids		
Glutamate	mGluR1,5 mGluR2,3,4,6,7,8	G _{q/11} G _{i/o}
γ-Aminobutyric acid (GABA)	GABA _{B1} (binding), GABA _{B2} (signaling)	G _{i/o}
α-Ketoglutarate	GPR99	G _{q/11}
Succinate	GPR91	G _{q/11} , G _{i/o}
L-Arginine, L-lysine	GPRC6A	G _{q/11} ?
Biogenic Amines		
Acetylcholine	M ₁ , M ₃ , M ₅ M ₂ , M ₄	G _{q/11} G _{i/o}
Epinephrine, norepinephrine	α _{1A} , α _{1B} , α _{1D} α _{2A} , α _{2B} , α _{2C} β ₁ , β ₂ , β ₃	G _{q/11} G _{i/o} G _s
Dopamine	D ₁ , D ₅ D ₂ , D ₃ , D ₄	G _s G _{i/o}
Histamine	H ₁ H ₂ H ₃ , H ₄	G _{q/11} G _s G _{i/o}
Melatonin	MT ₁ , MT ₂ , MT ₃	G _{i/o}
Serotonin	5-HT _{1A/B/D/E/F} 5-HT _{2A/B/C} 5-HT ₄ , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ 5-HT _{5A/B}	G _{i/o} G _{q/11} G _s G _{i/o} , G _s
Trace amines	TA1, TA2	G _s
Ions		
Ca ²⁺	CaSR	G _{q/11} , G _{i/o}
H ⁺	SPC1, G2A GPR4, TDAG-8	G _{q/11} , G _{12/13} G _s

Nucleotides/nucleosides

Adenosine

A₁, A₃

G_{1/o}

A_{2A}, A_{2B}

G_s

ADP

P2Y₁₂, P2Y₁₃

G_{1/o}

ADP/ATP

P2Y₁

G_{q/11}

ATP

P2Y₁₁

G_{q/11}, G_s

UDP

P2Y₆

G_{q/11}

UDP-glucose

P2Y₁₄

G_{1/o}

UTP/ATP

P2Y₂, P2Y₄

G_{q/11}

Lipids

Anandamide, 2-arachidonoyl glycerol

CB₁, CB₂

G_{1/o}

11-*Cis*-retinal (covalently bound for light-dependent receptor activation; see below)

Rhodopsin

G_{t-r}

Opsins (green, blue, red)

G_{t-c}

Melanopsin

G_{q/11} ?

Fatty acids (C₂-C₅)

GPR41, GPR43

G_{1/o}, G_{q/11}

(C₁₂-C₂₀)

GPR40

G_{q/11}

(C₁₄-C₂₂)

GPR120

G_{q/11}

5-Oxo-EETE

TG1019, GPR170

G_{1/o}

Leukotrinene B₄ (LTB₄)

BLT

G_{1/o}

LTC₄, LTD₄

CysLT1, CysLT2

G_{q/11}

LXA₄

FPRL1 (ALXR)

G_{1/o}

Lysophosphatidic acid (LPA)

LPA_{1/2/3} (Edg2/4/7)

G_i, G_{q/11}, G_{12/13}

Platelet-activating factor (PAF)

PAF

G_{q/11}

Prostacyclin (PGI₂)

IP

G_s

Prostaglandin D₂ (PGD₂)

DP

G_s

CRTH₂

G_i

Prostaglandin F_{2α} (PGF)

FP

G_{q/11}

Prostaglandin E₂ (PGE₂)

EP₁

G_{q/11}

EP₂, EP₄

G_s

EP₃

G_s, G_{q/11}, G_i

Spingosine-1-phosphate (S1P)

S1P_{1/2/3/4/5} (Edg1/5/3/6/8)

G_i, G_{q/11}, G_{12/13}

Spingosylphosphorylcholine (SPC)

SPC₁ (OGR1), SPC₂ (GPR4)

G_i

Thromboxane A₂ (TxA₂)

TP

G_{q/11}, G_{12/13}

Peptides/proteins

Adrenocorticotrophin (ACTH)

MC₂

G_s

Adrenomedullin

AM₁ (CL+RAMP2), AM₂ (CL+RAMP3)

G_s

Amylin	AMY ₁ (CT+RAMP1), AMY ₂ (CT+RAMP2), AMY ₃ (CT+RAMP3)	G _s
Angiotensin II	AT ₁ AT ₂	G _{q/11} , G _{12/13} , G _{i/o} ?
Apelin	APJ	G _{i/o}
Bradykinin	B ₁ , B ₂	G _{q/11}
Calcitonin	CT	G _s , G _{q/11}
Calcitonin gene-related peptide (CGRP)	CGRP ₁ (CL+RAMP1)	G _s , G _{q/11}
CC chemokines	CCR1,2,3,4,5,6,7,8,9,10	G _{i/o}
CXC chemokines	CXCR1,2,3,4,5,6	G _{i/o}
CX ₃ C chemokines	XCL1, XCL2, CX3L1	G _{i/o}
Cholecystokinin (CCK-8)	CCK ₁ , CCK ₂	G _{q/11} , G _s
Complement C3a/C5a	C3a, C5a	G _{i/o}
Corticotropin-releasing factor (CRF), urocortin	CRF ₁ , CRF ₂	G _s
Endothelin-1, -2, -3	ET _A (ET-1, ET-2), ET _B (ET-1, -2, -3)	G _{q/11} , G _{12/13} , G _s
Follicle-stimulating hormone (FSH)	FSH	G _s
Formyl-Met-Leu-Phe (fMLP)	FPR	G _{i/o}
Galanin, galanin-like peptide	GAL1, GAL3 GAL2	G _{i/o} G _{i/o} , G _{q/11} , G _{12/13}
Gastric inhibitory peptide	GIP	G _s
Gastrin	CCK ₂	G _{q/11}
Gastrin-releasing peptide (GRP), bombesin	BB2	G _{q/11}
Ghrelin	GHS-R	G _{q/11}
Glucagon	Glucagon	G _s
Glucagon-like peptide	GLP1, GLP2	G _s
Gonadotropin-releasing hormone	GnRH	G _{q/11}
Growth hormone-releasing hormone	GHRH	G _s
Kisspeptins, metastin	GPR54	G _{q/11}
Luteinizing hormone, choriogonadotropin	LSH	G _s , G _i
Melanin-concentrating hormone	MCH1 MCH2	G _{i/o} ? G _{q/11}

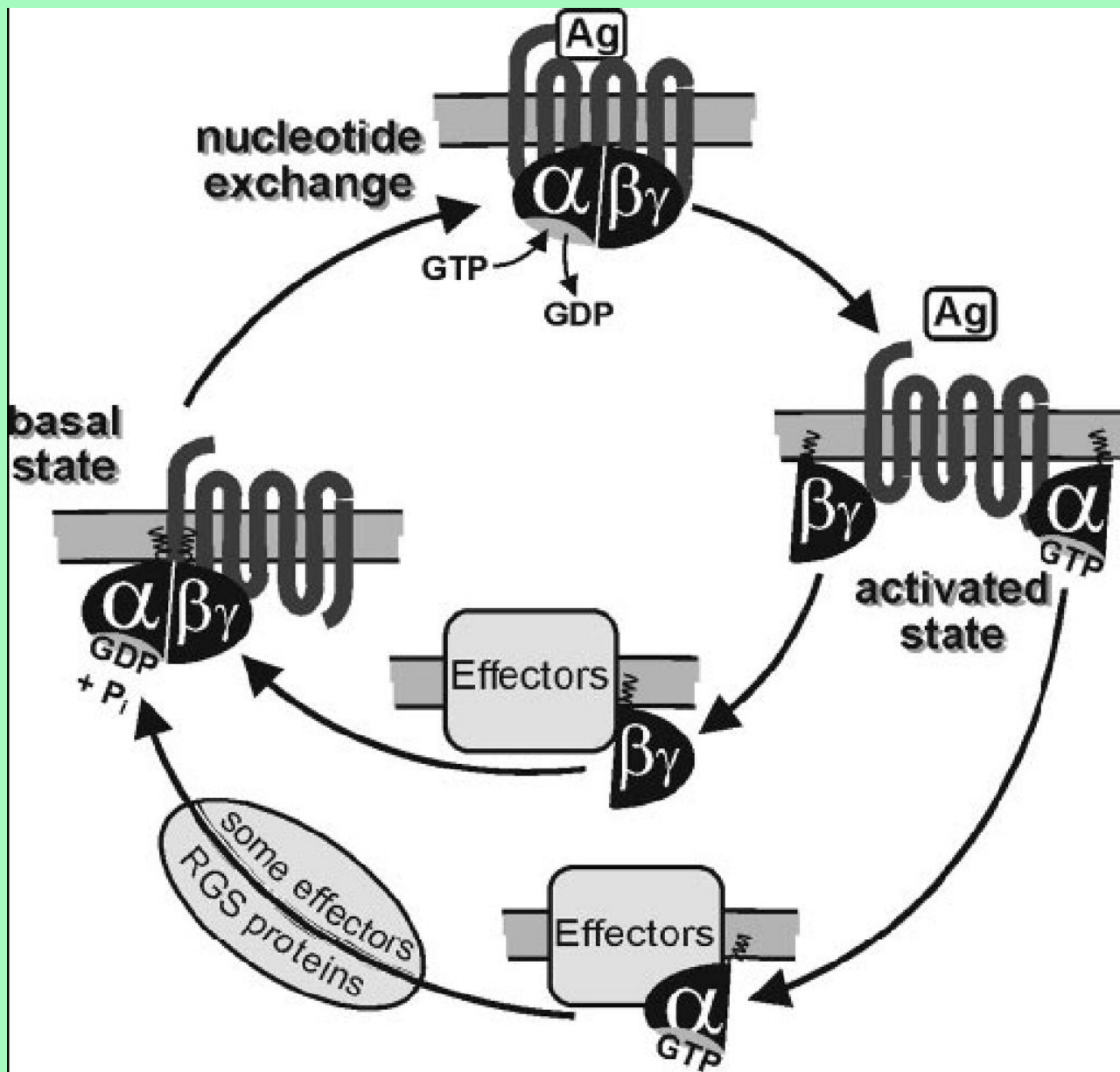
Melanocortins	MC ₁ , MC ₃ , MC ₄ , MC ₅	G _s ^{ψ11}
Motilin	GPR38	G _{q/11}
Neurokinin-A/-B (NK-A/-B)	NK ₂ (NK-A), NK ₃ (NK-B)	G _{q/11}
Neuromedin-B, bombesin	BB1	G _{q/11}
Neuromedin U	NMU1 (FM-3), NMU2 (FM-4)	G _{q/11}
Neuropeptide FF & AF	NPFF1, NPFF2	G _{1/o}
Neuropeptide W-23, W-30	GRP7, GPR8	G _{1/o}
Neuropeptide Y (NPY) etc.	Y ₁ , Y ₂ , Y ₄ , Y ₅ , Y ₆	G _{1/o}
Neurotensin	NTS1, NTS2	G _{q/11}
Opioids (β-endorphin, Met/Leu-enkephalin, dynorphin A, nociceptin/orphanin FQ)	δ, κ, μ, ORL1	G _{1/o}
Orexin A/B	OX1, OX2	G _s , G _{q/11}
Oxytocin	OT	G _{q/11} , G _{1/o}
Parathyroid hormone (related peptide)	PTH/PTHrP	G _s , G _{q/11}
Prokineticin-1,2	PK-R1, PK-R2	G _{q/11}
Prolactin-releasing peptide	PrRP (GPR10)	G _{q/11}
Relaxin, insulin-like 3	LGR7, LGR8	G _s
Secretin	Secretin	G _s
Somatostatin	SST ₁ , SST ₂ , SST ₃ , SST ₄ , SST ₅	G _{1/o}
Substance P (SP)	NK ₁	G _{q/11}
Thyrotropin (TSH)	TSH	G _s , G _{q/11} , G _i , G _{12/13}
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	TRH-1, TRH-2	G _{q/11}
Urotensin II	UT-II (GPR14)	G _{q/11}
Vasoactive intestinal polypeptide (VIP), PACAP	VPAC ₁ , VPAC ₂ , PAC ₁	G _s
Vasopressin	V _{1a} , V _{1b} V ₂	G _{q/11} G _s
Proteases (the new NH ₂ -terminal domain produced by proteolytic cleavage serves as a tethered ligand)		
Thrombin and others	PAR-1, PAR-3, PAR-4	G _{q/11} , G _{12/13} , G _{1/o}
Trypsin and others	PAR-2	G _{q/11}

Light	<ul style="list-style-type: none"> ~500 nm (max. absorption) ~426 nm (max. absorption) ~530 nm (max. absorption) ~560 nm (max. absorption) ~425–480 nm (max. absorption) 	<ul style="list-style-type: none"> Rhodopsin (11-<i>cis</i>-retinal) Blue-opsin (11-<i>cis</i>-retinal) Green-opsin (11-<i>cis</i>-retinal) Red-opsin (11-<i>cis</i>-retinal) Melanopsin (11-<i>cis</i>-retinal) 	<ul style="list-style-type: none"> G_{t-r} G_{t-c} G_{t-c} G_{t-c} G_{q/11}?
Taste	<ul style="list-style-type: none"> Umami Sweet Bitter 	<ul style="list-style-type: none"> T1R1 + T1R3 mGluR4 T1R2 + T1R3 T2 receptor group (many; ~25 in human, ~36 in mouse) 	<ul style="list-style-type: none"> G_{gust}? G_{i/o} G_{gust}? G_{gust}?
Odorants	<ul style="list-style-type: none"> many (~350 in human, ~1,000 in mouse) 	G _{olf}	
Pheromones	<ul style="list-style-type: none"> V1 group (few in human, ~150 in mouse) V2 group (none in human, ~150 in mouse) 	<ul style="list-style-type: none"> G_{i2} ? G_o ? 	

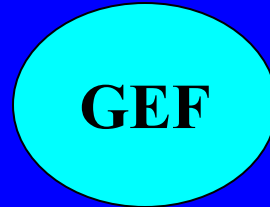
Субъединицы G-белков

Name	Gene	Expression	Effector(s)
α-Subunits			
$G\alpha_s$ class			
$G\alpha_s$	<i>GNAS</i>	Ubiquitous	AC (all types) \uparrow
$G\alpha_{sXL}$	<i>(GNASXL)</i>	Neuroendocrine	AC \uparrow
$G\alpha_{olf}$	<i>GNAL</i>	Olfactory epithelium, brain	AC \uparrow
$G\alpha_{i/o}$ class			
$G\alpha_{i1}$	<i>GNAI1</i>	Widely distributed	AC (types I,III,V,VI,VIII,IX) \downarrow (directly regulated)
$G\alpha_{i2}$	<i>GNAI2</i>	Ubiquitous	various other effectots are regulated via $G\beta\gamma$
$G\alpha_{i3}$	<i>GNAI3</i>	Widely distributed	released from activated G_{i1-3} (see below)
$G\alpha_o$	<i>GNAO</i>	Neuronal, neuroendocrine	VDCC \downarrow , GIRK \uparrow (via $G\beta\gamma$; see below)
$G\alpha_z$	<i>GNAZ</i>	Neuronal, platelets	AC (e.g., V,VI) \downarrow (directly regulated); Rap1GAP
$G\alpha_{gust}$	<i>GNAT3</i>	Taste cells, brush cells	PDE \uparrow ?; other effectors via $G\beta\gamma$?
$G\alpha_{t-r}$	<i>GNAT1</i>	Retinal rods, taste cells	PDE 6 (γ -subunit rod) \uparrow
$G\alpha_{t-c}$	<i>GNAT2</i>	Retinal cones	PDE 6 (γ -subunit cone) \uparrow
$G\alpha_{q/11}$ class			
$G\alpha_q$	<i>GNAQ</i>	Ubiquitous	PLC- β 1-4 \uparrow
$G\alpha_{11}$	<i>GNA11</i>	Almost ubiquitous	PLC- β 1-4 \uparrow
$G\alpha_{14}$	<i>GNA14</i>	Kidney, lung, spleen	PLC- β 1-4 \uparrow
$G\alpha_{15/16}$	<i>GNA16 (Gna15)</i>	Hematopoietic cells	PLC- β 1-4 \uparrow
$G\alpha_{12/13}$ class			
$G\alpha_{12}$	<i>GNA12</i>	Ubiquitous	PDZ-RhoGEF/LARG, Btk, Gap1m, cadherin
$G\alpha_{13}$	<i>GNA13</i>	Ubiquitous	p115RhoGEF, PDZ-RhoGEF/LARG, radixin
β-Subunits			
β_1	<i>GNB1</i>	Widely, retinal rods	AC type I \downarrow AC types II,IV,VII \uparrow PLC- β ($\beta_3 > \beta_2 > \beta_1$) \uparrow GIRK1-4 (Kir3.1-3.4) \uparrow receptor kinases (GRK 2 and 3) \uparrow PI-3-K, β , γ \uparrow T type VDCC ($Ca_v3.2$) \downarrow ($G\beta_2\gamma_2$) N-,P/Q-,R-type VDCC ($Ca_v2.1-2.3$) \downarrow
β_2	<i>GNB2</i>	Widely distributed	
β_3	<i>GNB3</i>	Widely, retinal cones	
β_4	<i>GNB4</i>	Widely distributed	
β_5	<i>GNB5</i>	Mainly brain	
γ-Subunits			
γ_1, γ_{rod}	<i>GNGT1</i>	Retinal rods, brain,	}
$\gamma_{14}, \gamma_{cone}$	<i>GNGT2</i>	Retinal cones, brain	
γ_2, γ_6	<i>GNG2</i>	Widely	
γ_3	<i>GNG3</i>	Brain, blood	
γ_4	<i>GNG4</i>	Brain and other tissues	
γ_5	<i>GNG5</i>	Widely	
γ_7	<i>GNG7</i>	Widely	
γ_8, γ_9	<i>GNG8</i>	Olfactory/vomeronasal epithelium	
γ_{10}	<i>GNG10</i>	Widely	
γ_{11}	<i>GNG11</i>	Widely	
γ_{12}	<i>GNG12</i>	Widely	
γ_{13}	<i>GNG13</i>	Brain, taste buds	

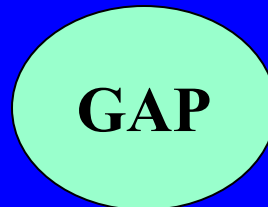
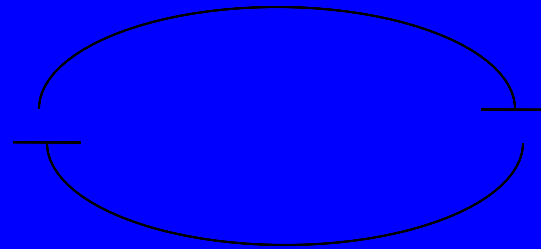
Цикл работы G-белков



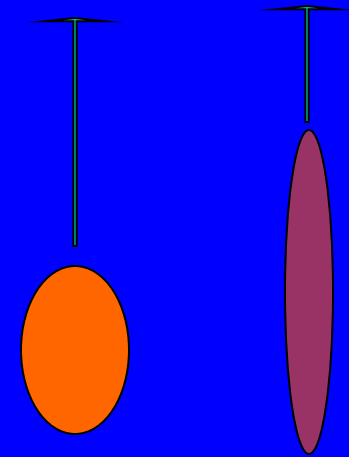
Рабочий цикл малых регуляторных ГТФаз



(guanine nucleotide exchange factor)

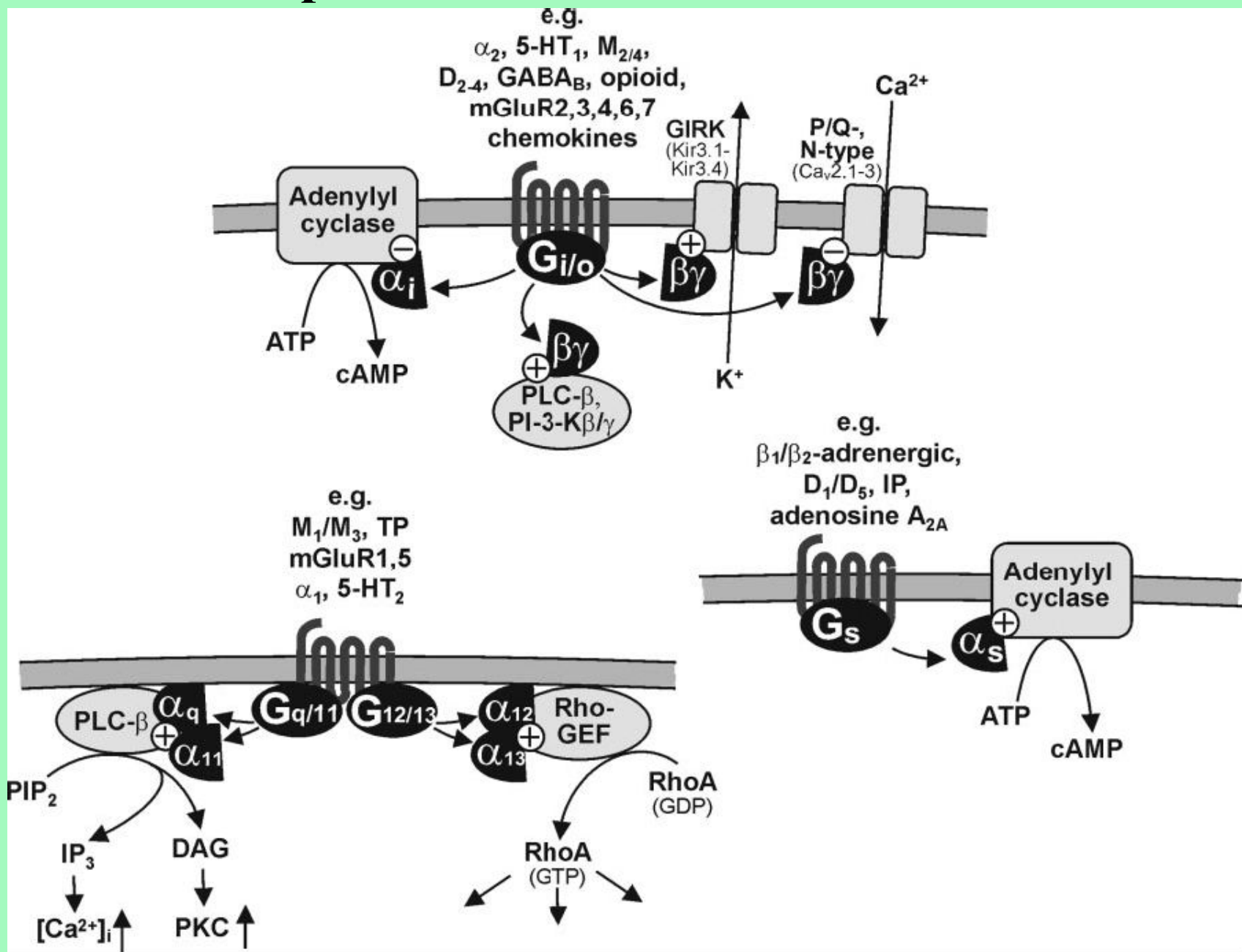


(GTPase activating protein)

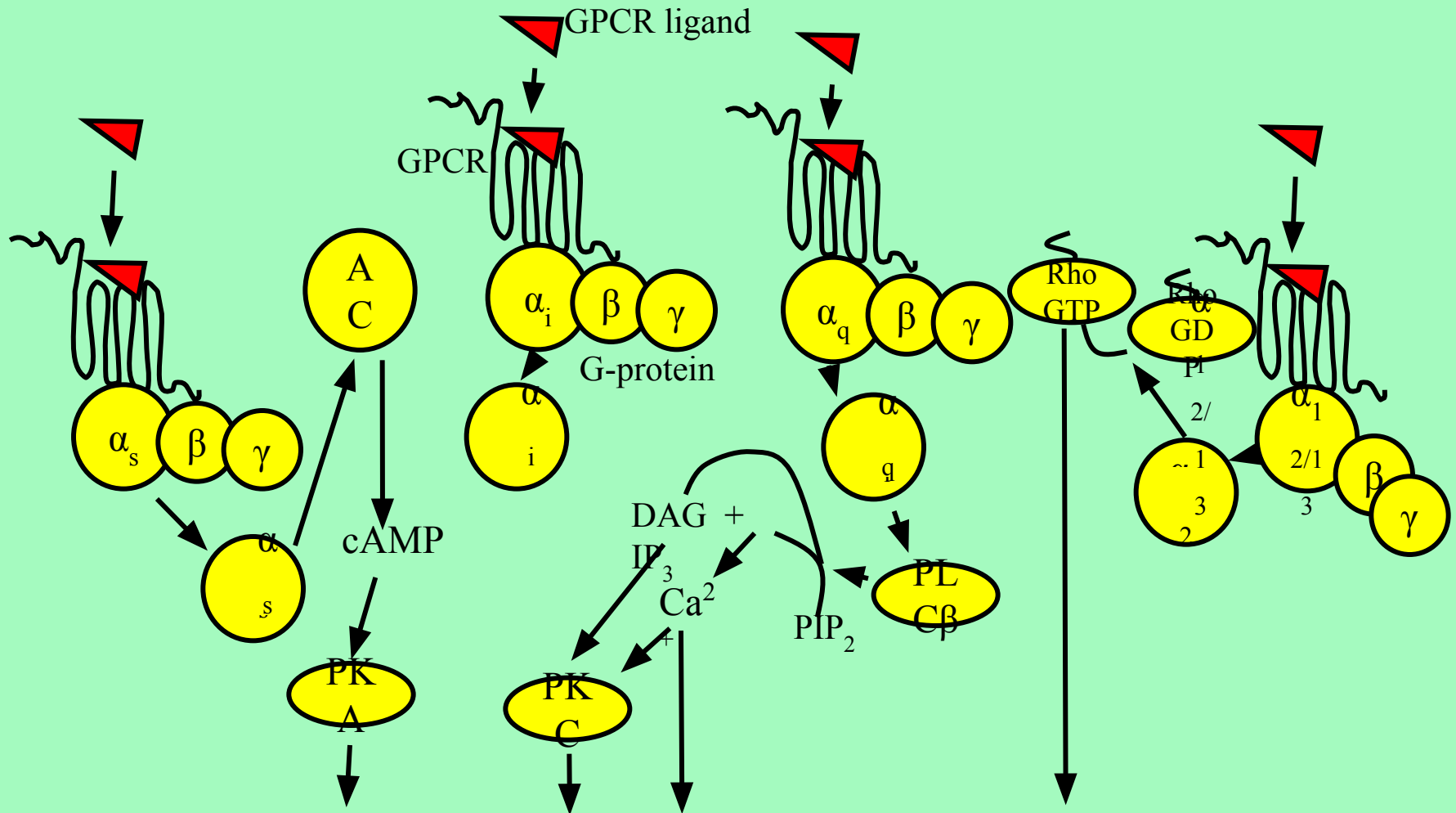


Effectors

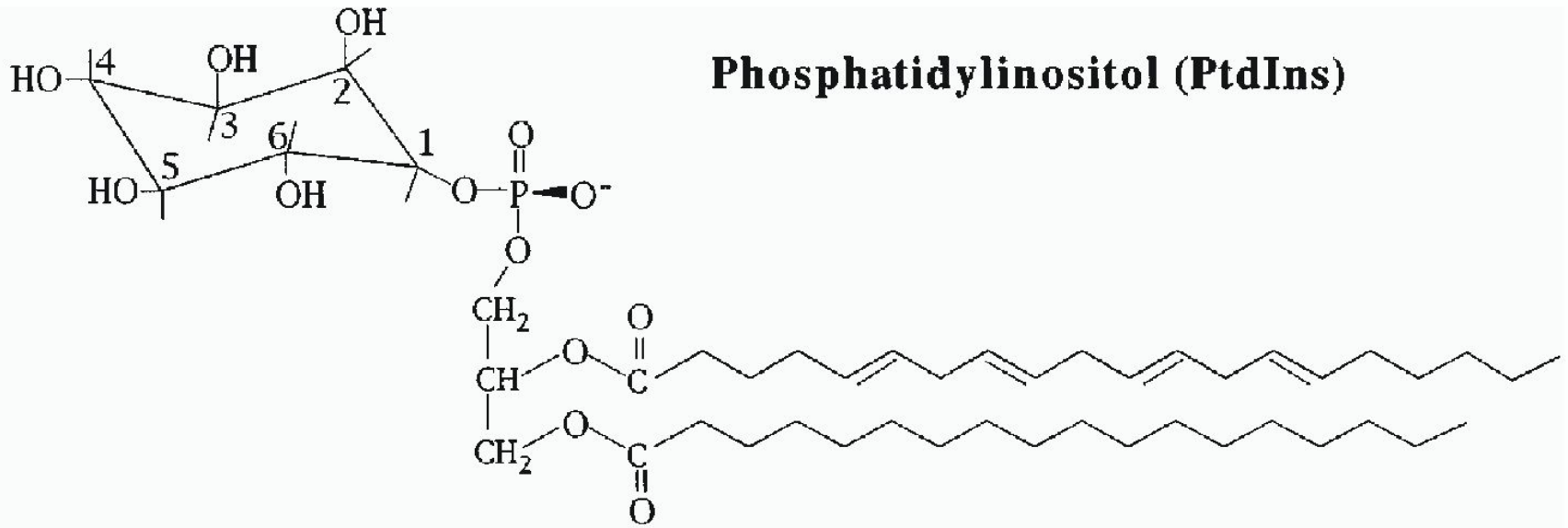
Передача сигнала от G-белков



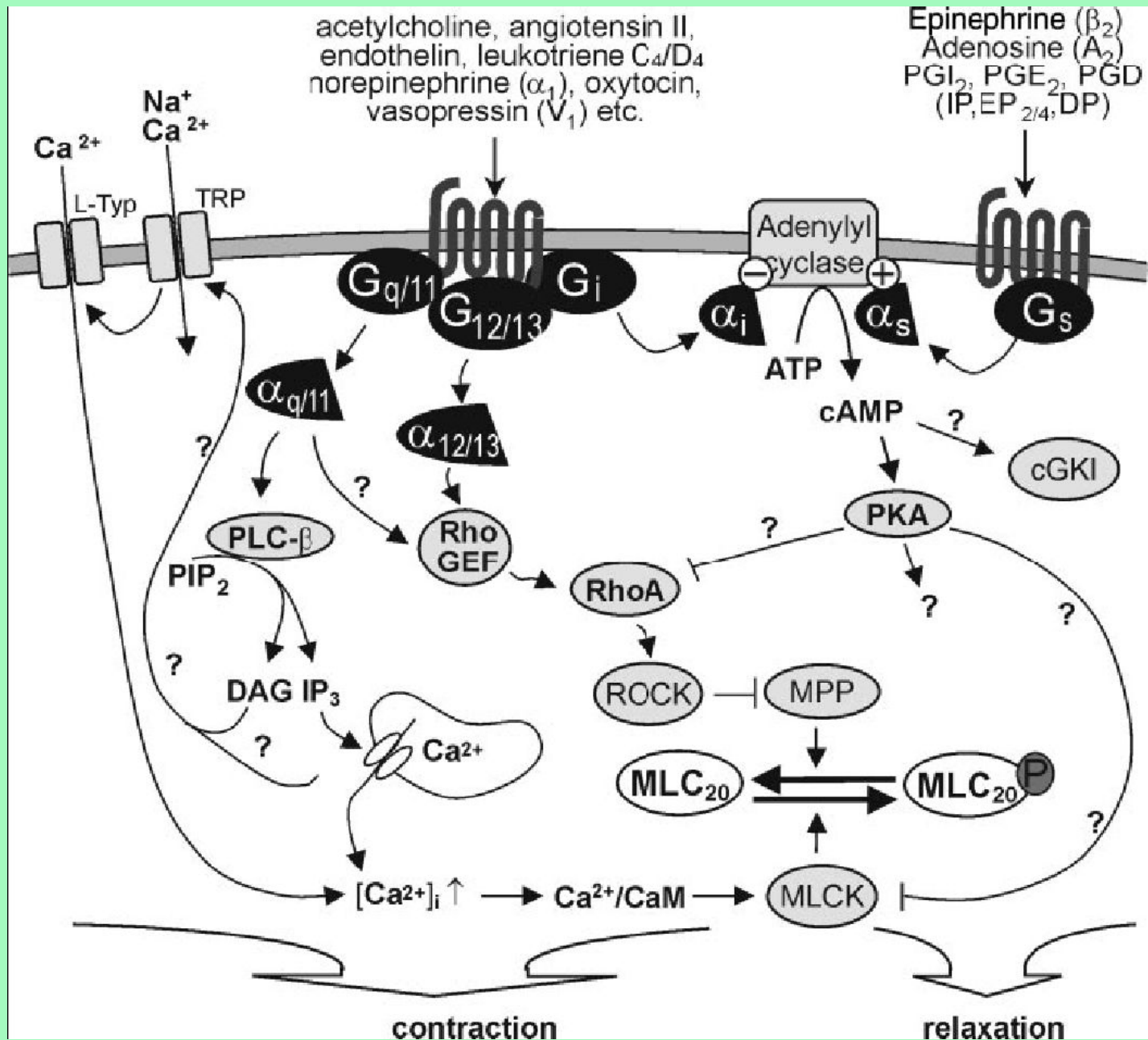
Основные сигнальные пути от рецепторов, сопряженных с G-белками



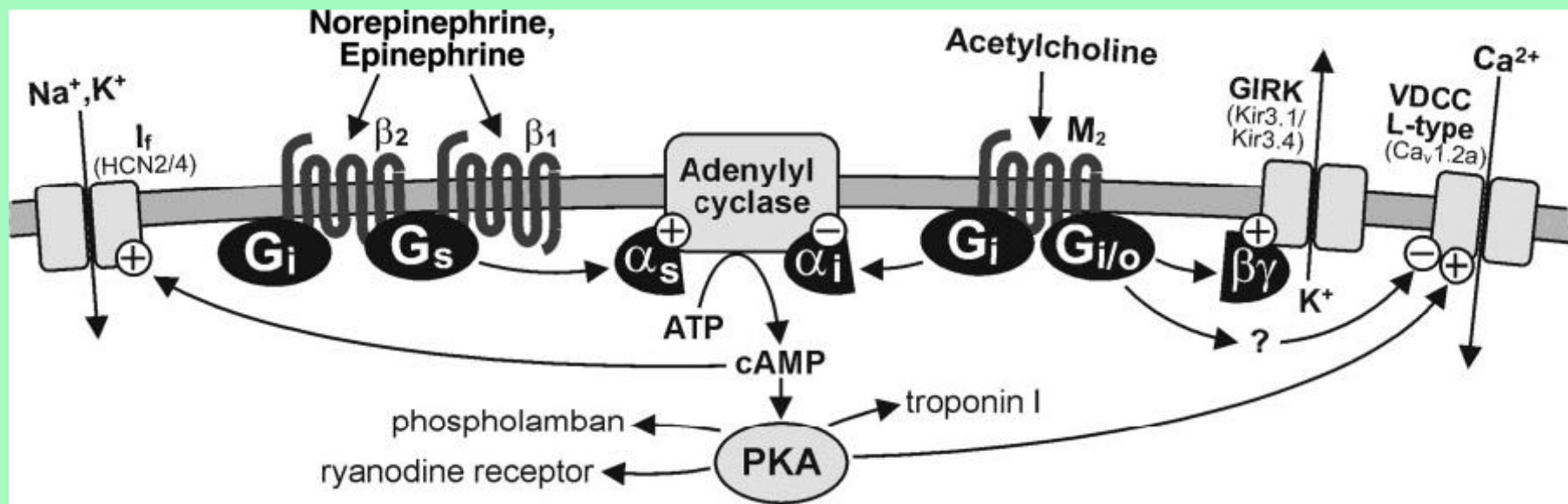
Phosphatidylinositol (PtdIns)



Регуляция гладкой мускулатуры



Регуляция сердечной мышцы



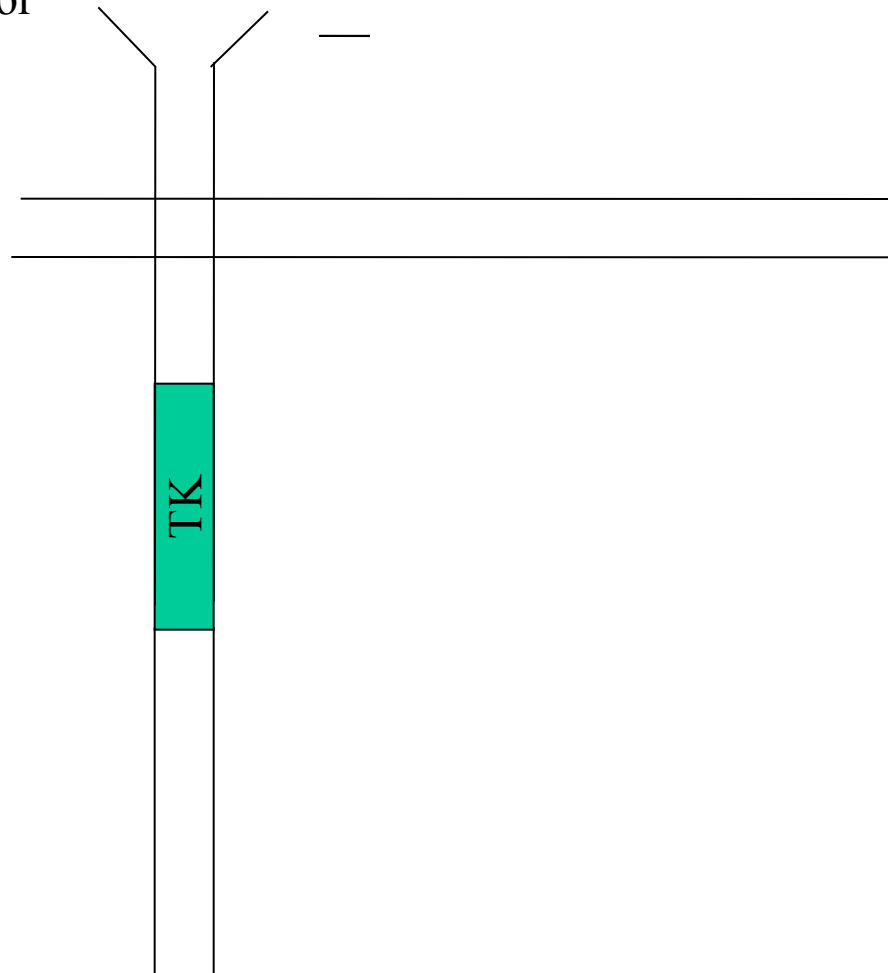
**Рецепторы факторов роста –
трансмембранные
тирозинкиназы**

Факторы роста

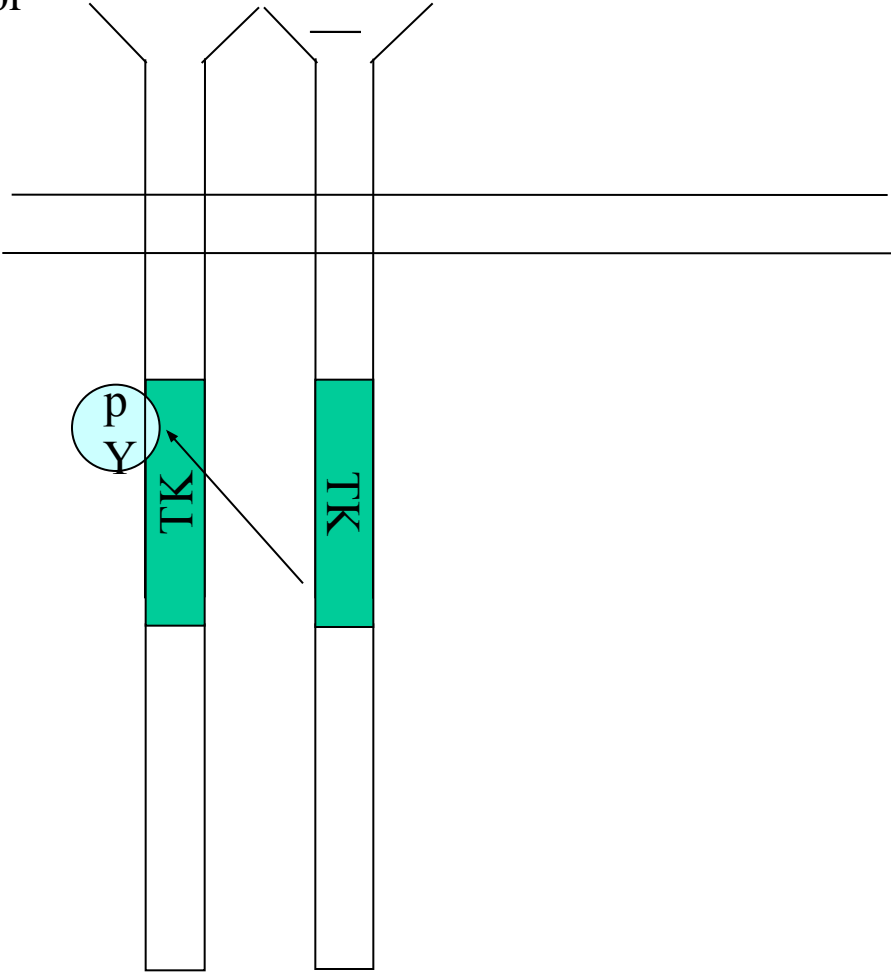
Семейство	Рецепторы	Факторы роста	Экспрессия рецепторов (в основном)	Действия (обычно)
PDGF (platelet-derived growth factor, фактор роста, продуцируемый кровяными пластинками)	PDGFR α , PDGFR β , SCFR (c-kit), CSF-R(Fms), Flk-2	PDGFA, PDGFB, SCF (stem cell factor), CSF	Повсеместно	Пролиферация, выживание
EGF (epidermal growth factor, эпидермальный фактор роста)	EGFR (ErbB1), ErbB2 (Neu), ErbB3, ErbB4	EGF, TGF α , amphiregulin, epiregulin, β -cellulin, HB-EGF, neuregulins	Эпителий	Пролиферация, выживание
IGF (insulin-like growth factor)	IGF-1R, insulin R	IGF-1, insulin	Повсеместно	Выживание, пролиферация, синтез гликогена (инсулин)

Семейство	Рецепторы	Факторы роста	Экспрессия рецепторов (в основном)	Действия (обычно)
FGF (fibroblast growth factors)	FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4	Basic FGFs, acidic FGFs	Фибробласты, гладкие мышцы	Пролиферация, выживание ангиогенез
VEGF (vascular endothelial growth factor)	Flt-1, Flk-1 (KDR), VEGF-C R	VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C	Эндотелий сосудов	Пролиферация, Выживание, ангиогенез
HGF (hepatocyte growth factor)	HGFR (c-Met), MSPR (c-Ron)	HGF	Гепатоциты	Миграция, пролиферация, выживание
NGF (nerve growth factor)	Trk, TrkB, TrkC	NGFs (neurotrophins)	Нейроны и их предшественники	Выживание, дифференцировка

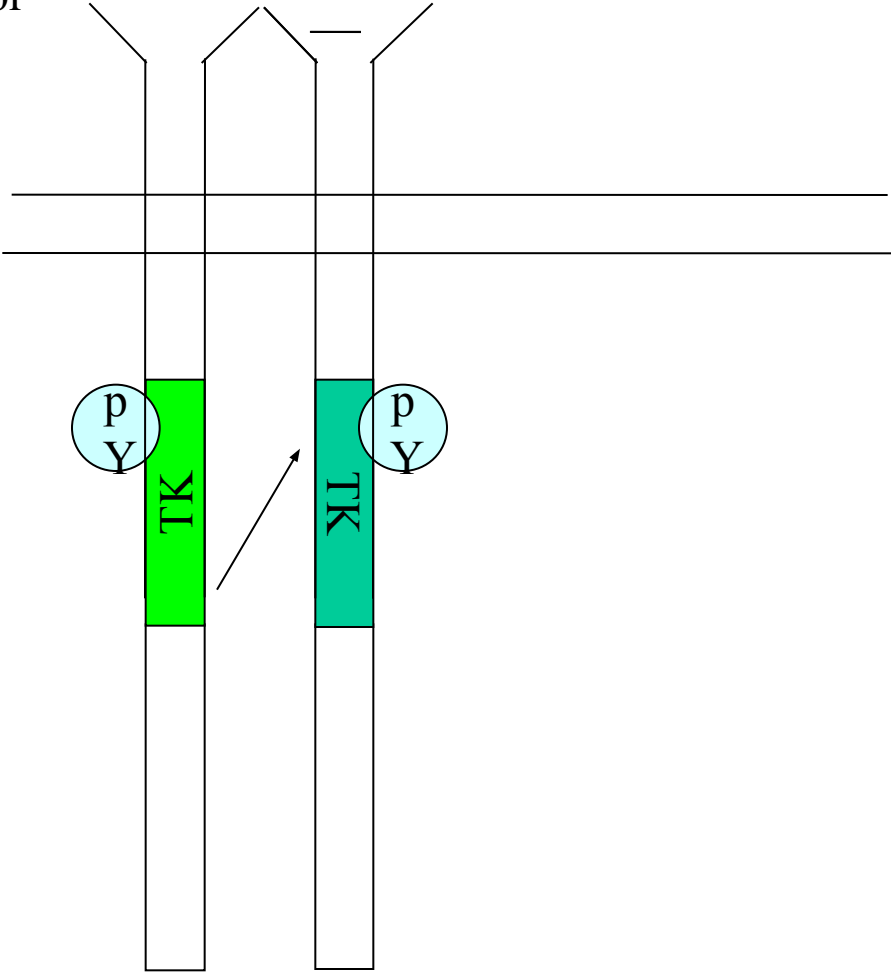
Growth factor
receptors



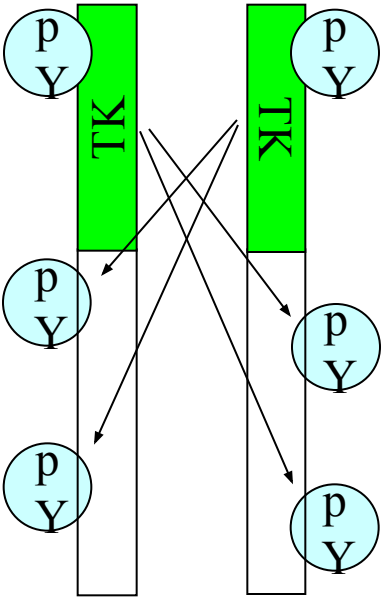
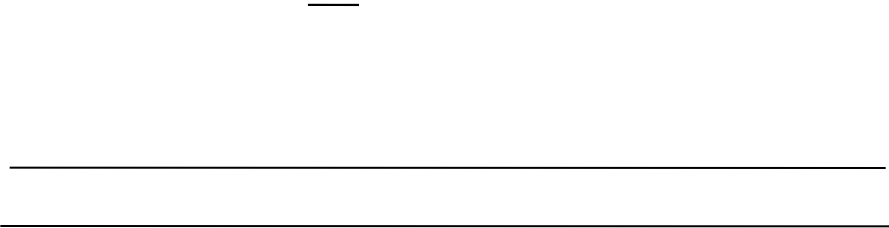
Growth factor
receptors



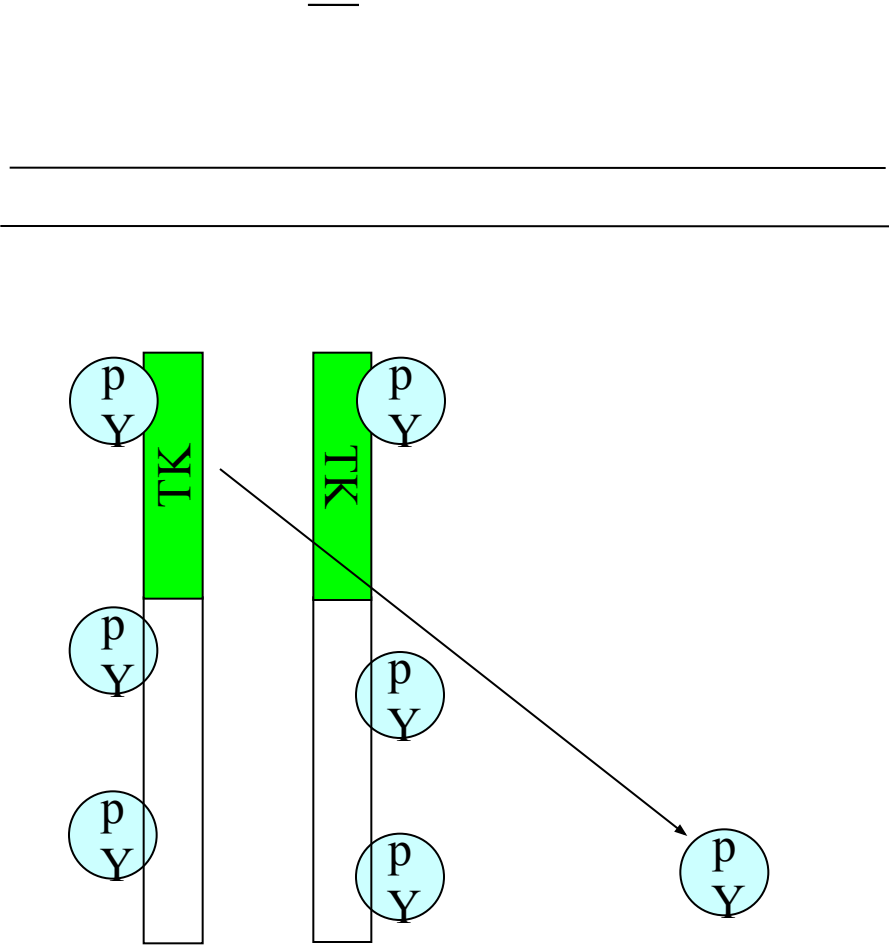
Growth factor
receptors



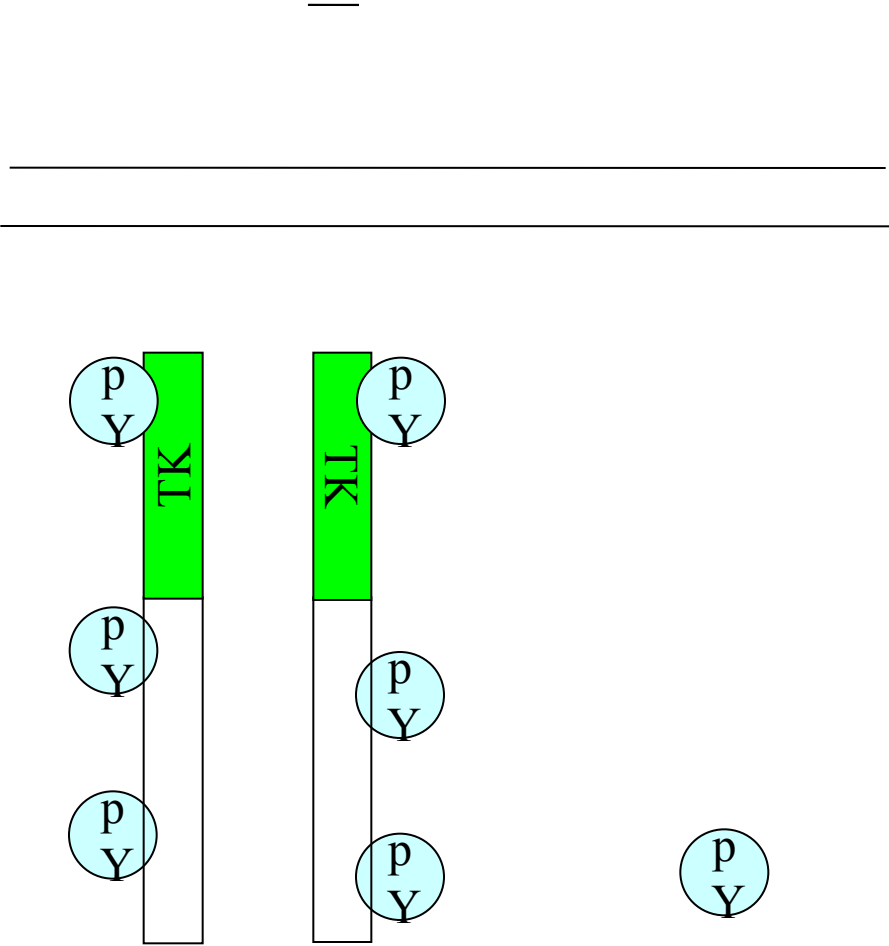
Growth factor
receptors



Growth factor
receptors

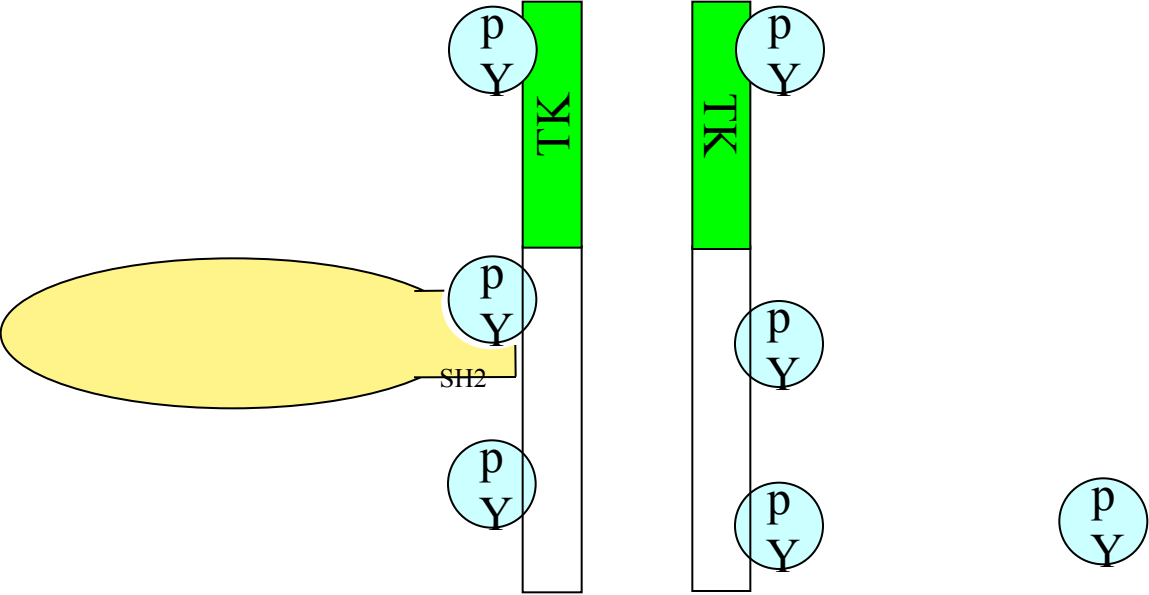


Growth factor
receptors

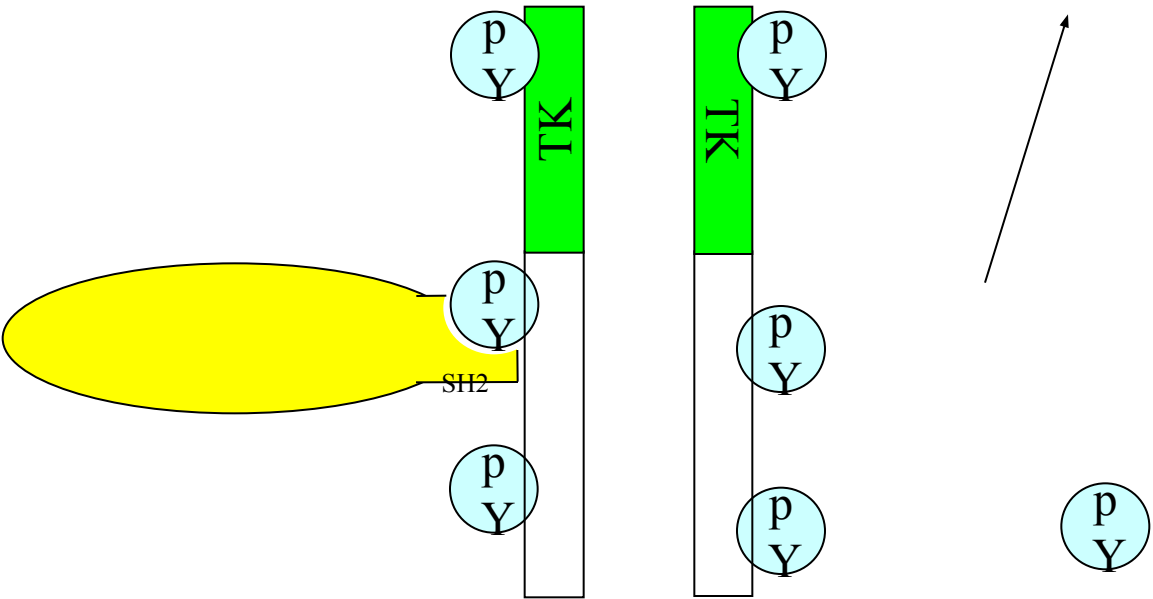


Growth factor
receptors

—

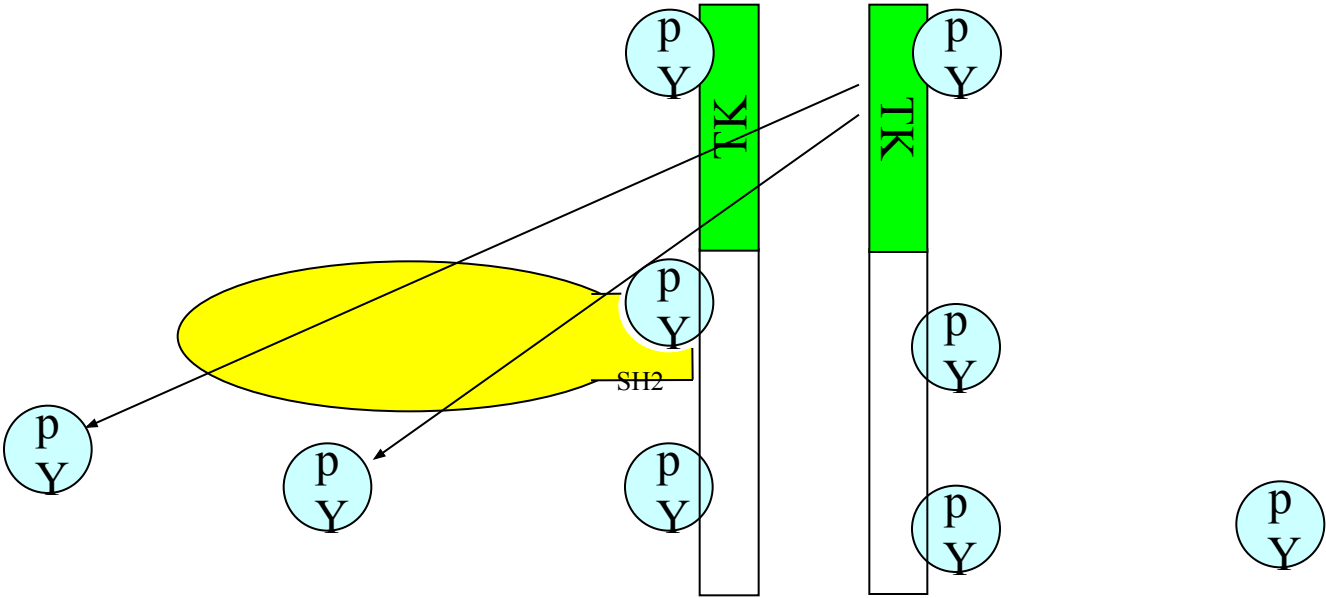


Growth factor
receptors



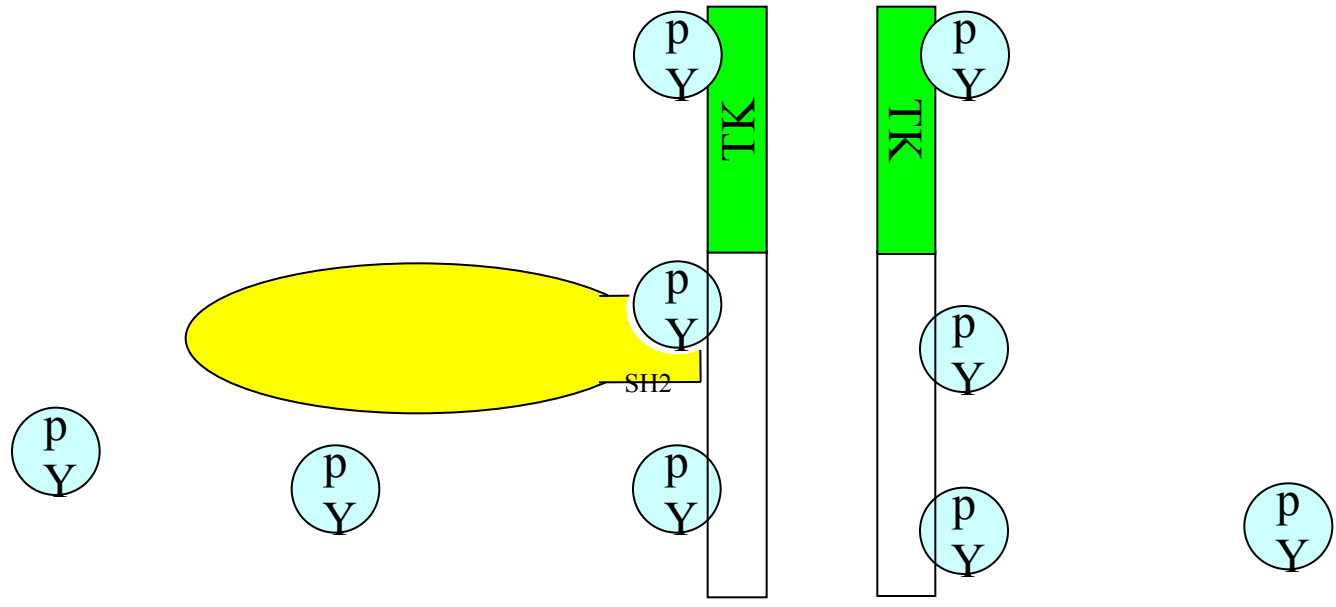
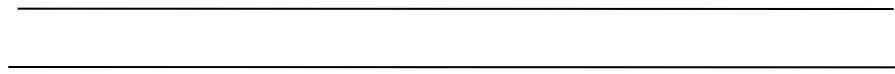
Growth factor
receptors

—

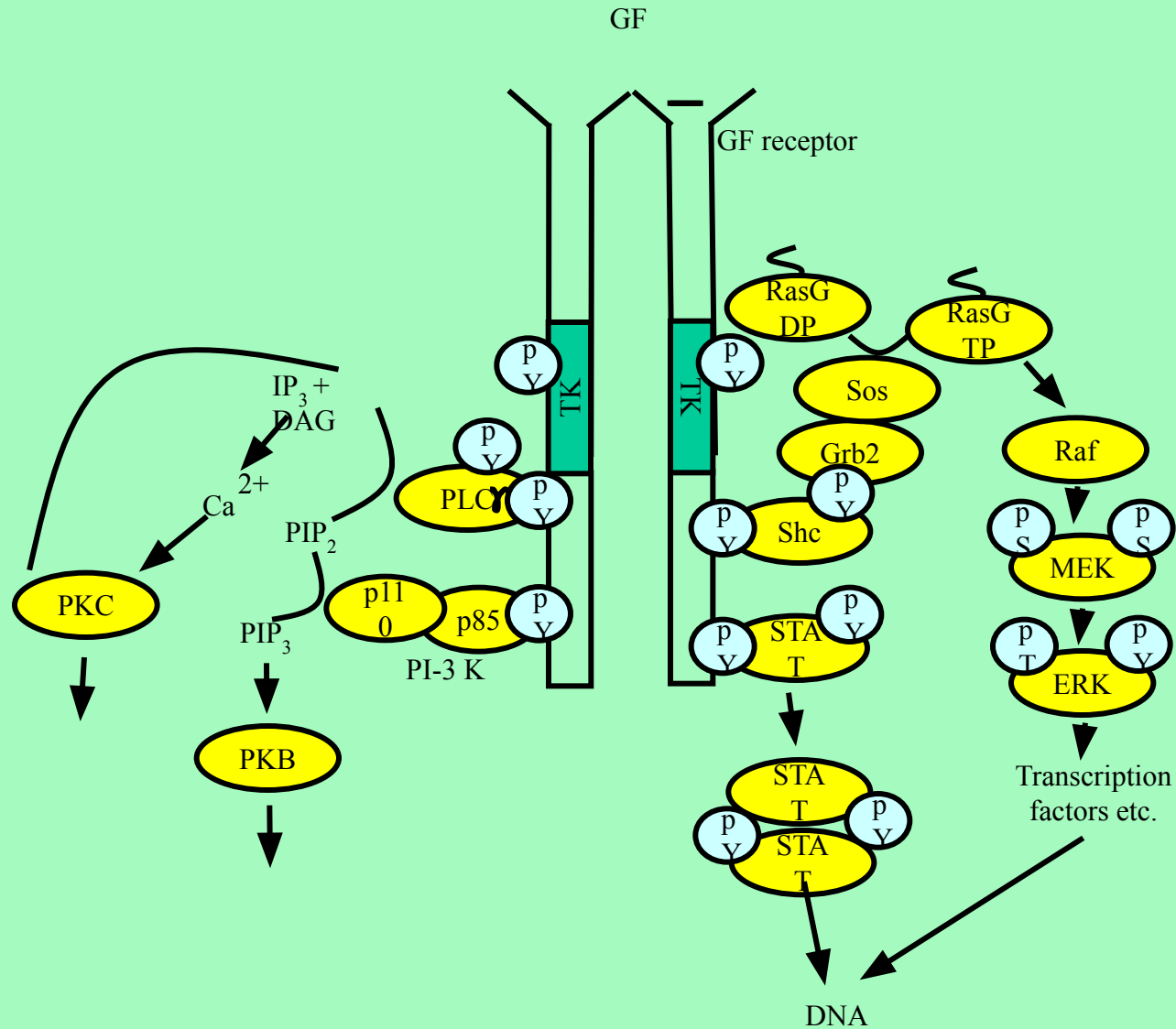


Growth factor
receptors

—



Основные сигнальные пути от рецепторов факторов роста



Малая регуляторная

ГТФаза Ras

Малые регуляторные ГТФазы

Семейство Ras: Ras, Ral, Rap

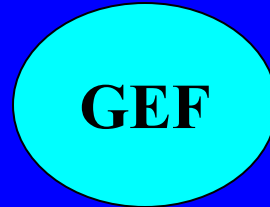
Семейство Rho: Rho, Rac, cdc42

Семейство Rab: Rabs

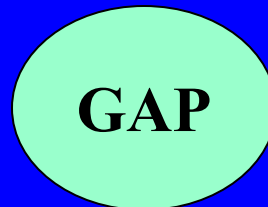
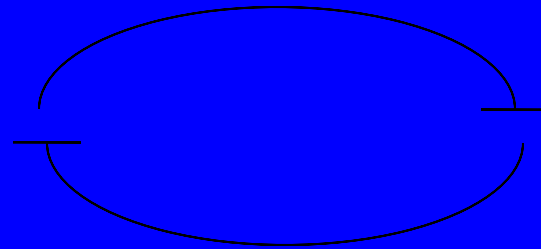
Семейство ARF: ARF

Семейство Ran: Ran

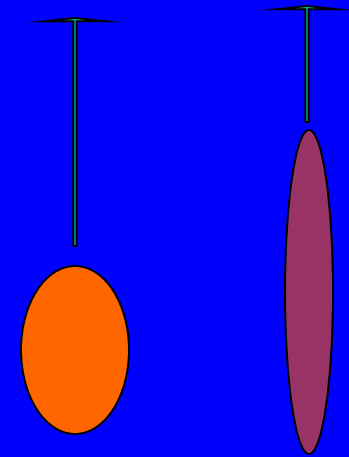
Рабочий цикл малых регуляторных ГТФаз



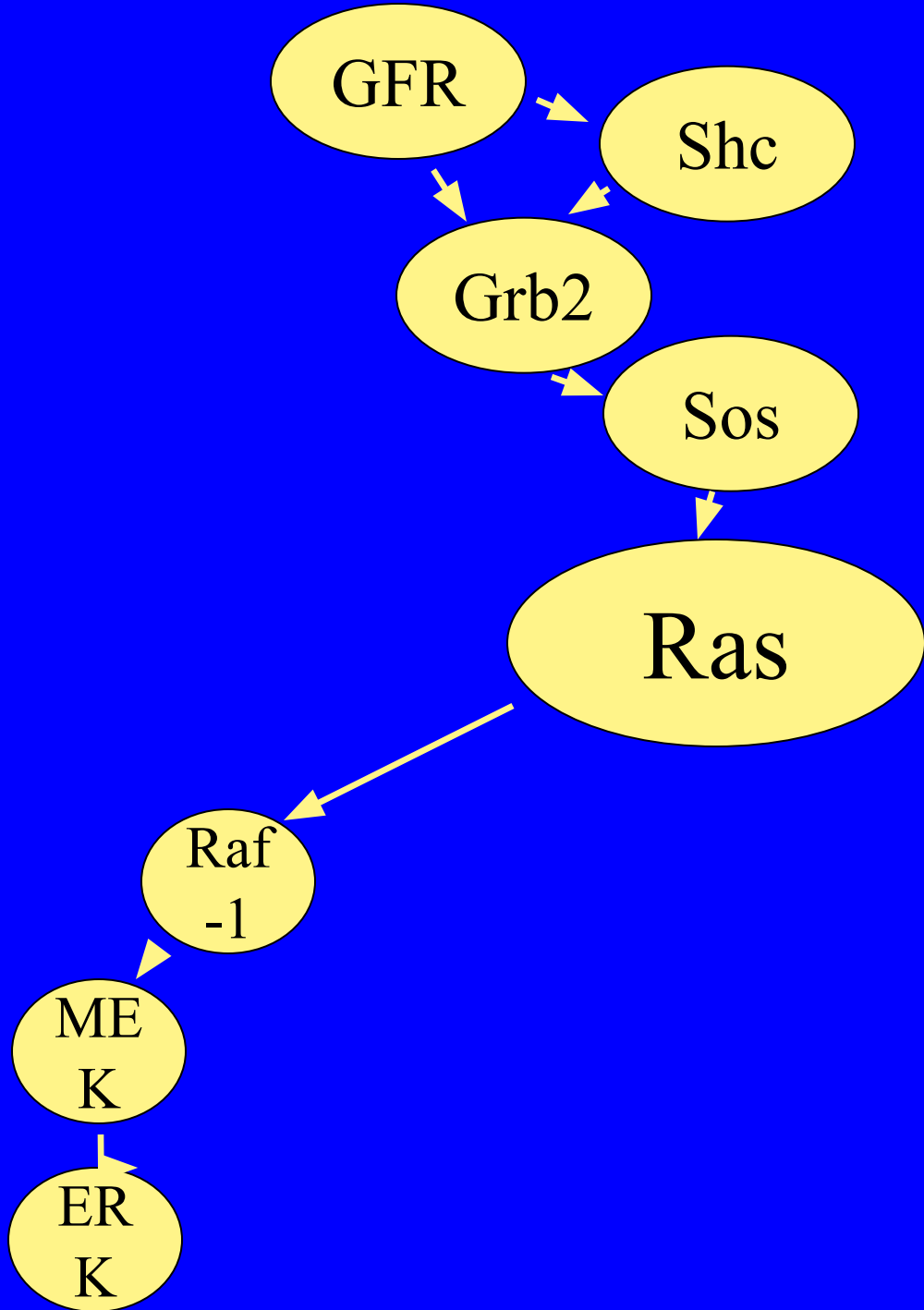
(guanine nucleotide exchange factor)



(GTPase activating protein)



Effectors

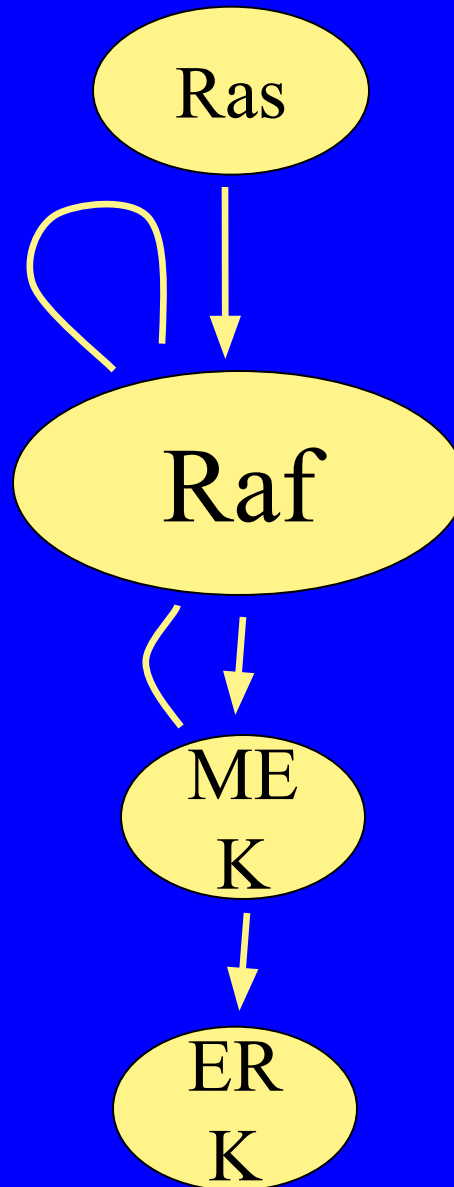


МАР-киназные

каскады

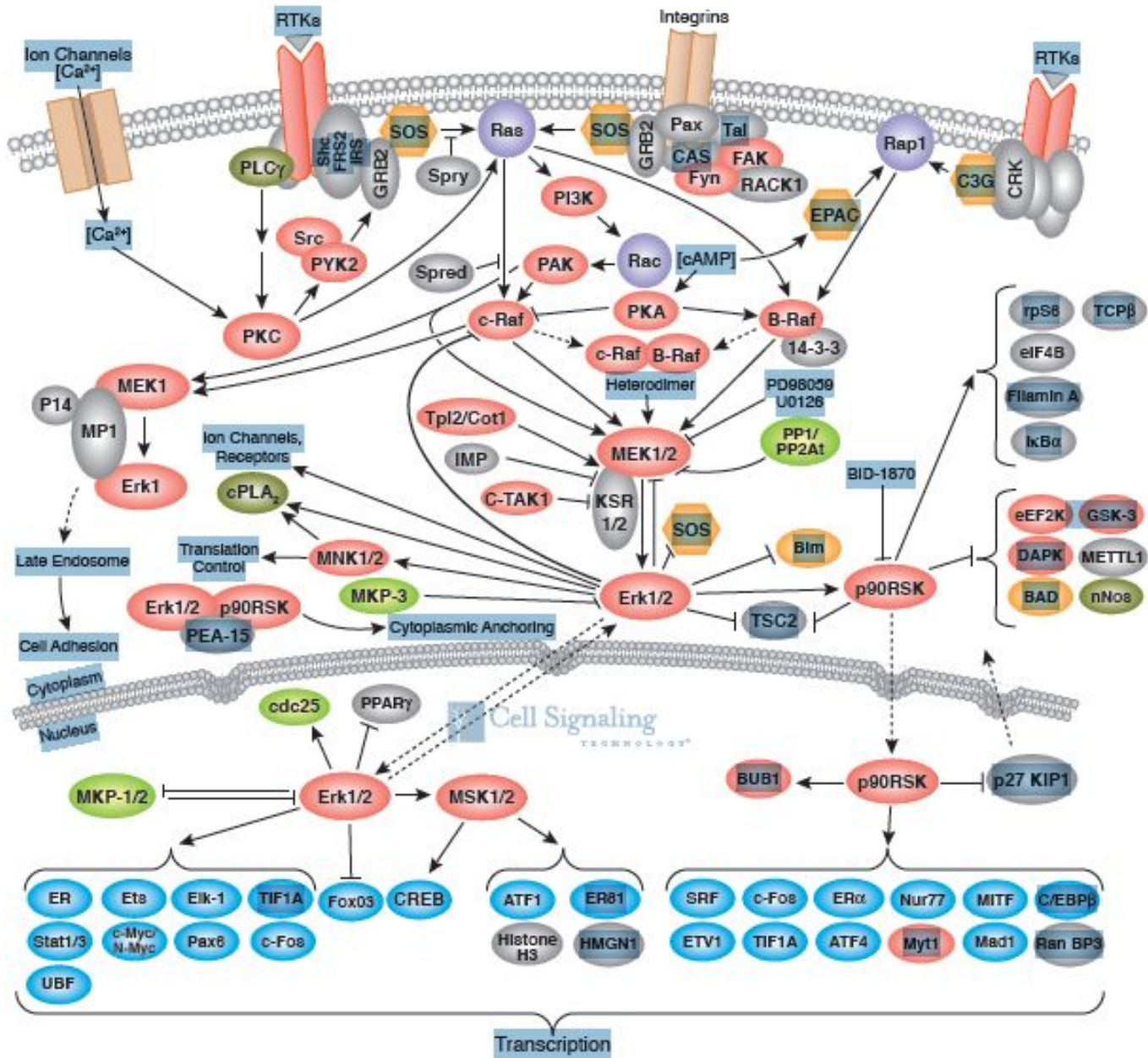
**МАР-
киназные
каскады**

Регуляция и мишени Raf

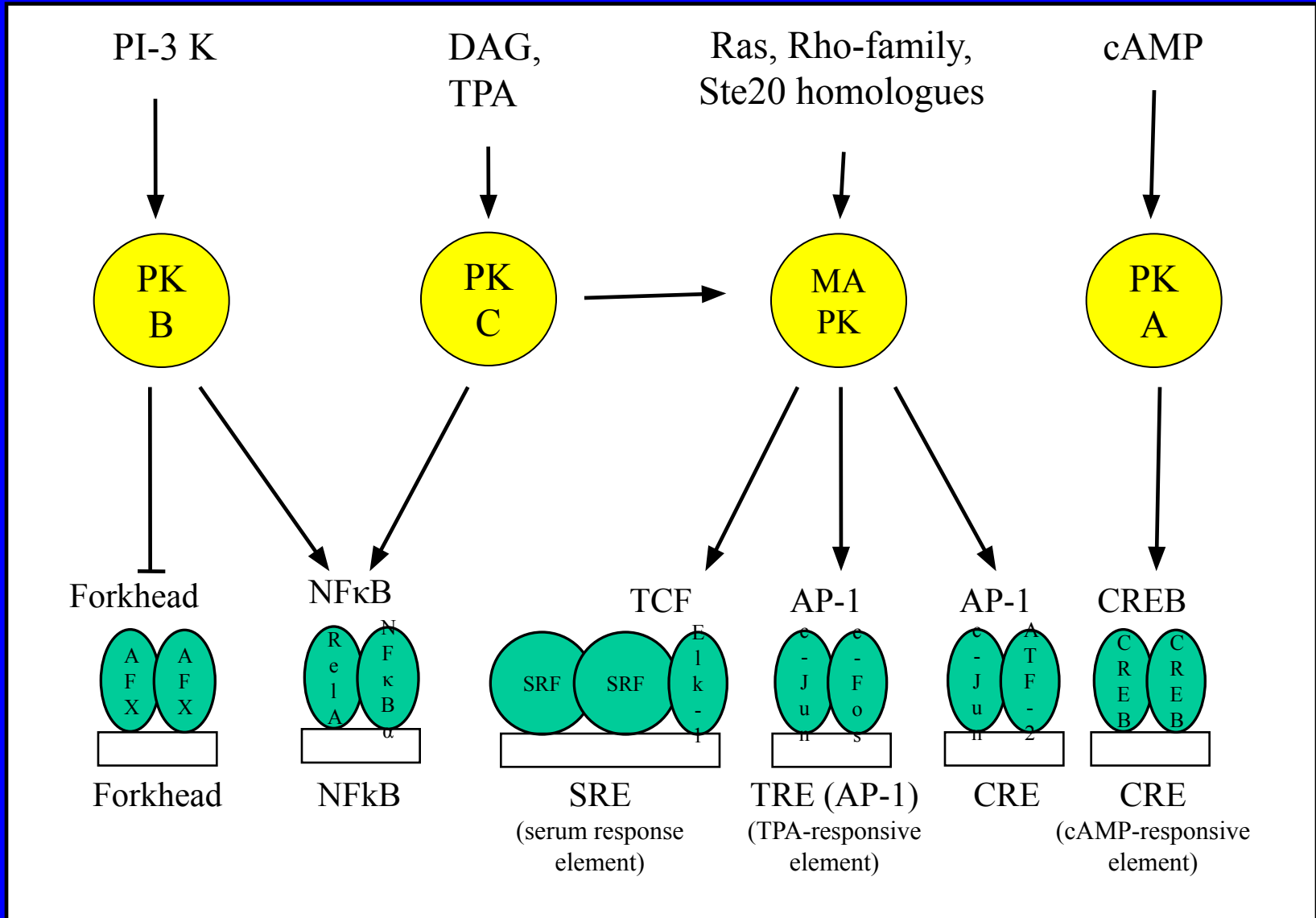




MAPK/Erk in Growth and Differentiation



Principal transcriptional factors regulation



ERK scaffolds

KSR-1

MP-1 – late endosomes and lysosomes

Sef1 – Golgi

GIT1 – GPCR (via GRK) and focal adhesions (?)

b-arrestin-1,2 – GPCR

MEKK-1 (not as a kinase, also on cytoskeleton)

KSR-2 – for A-Raf

CNK, SUR-8

JNK and p38 scaffolds

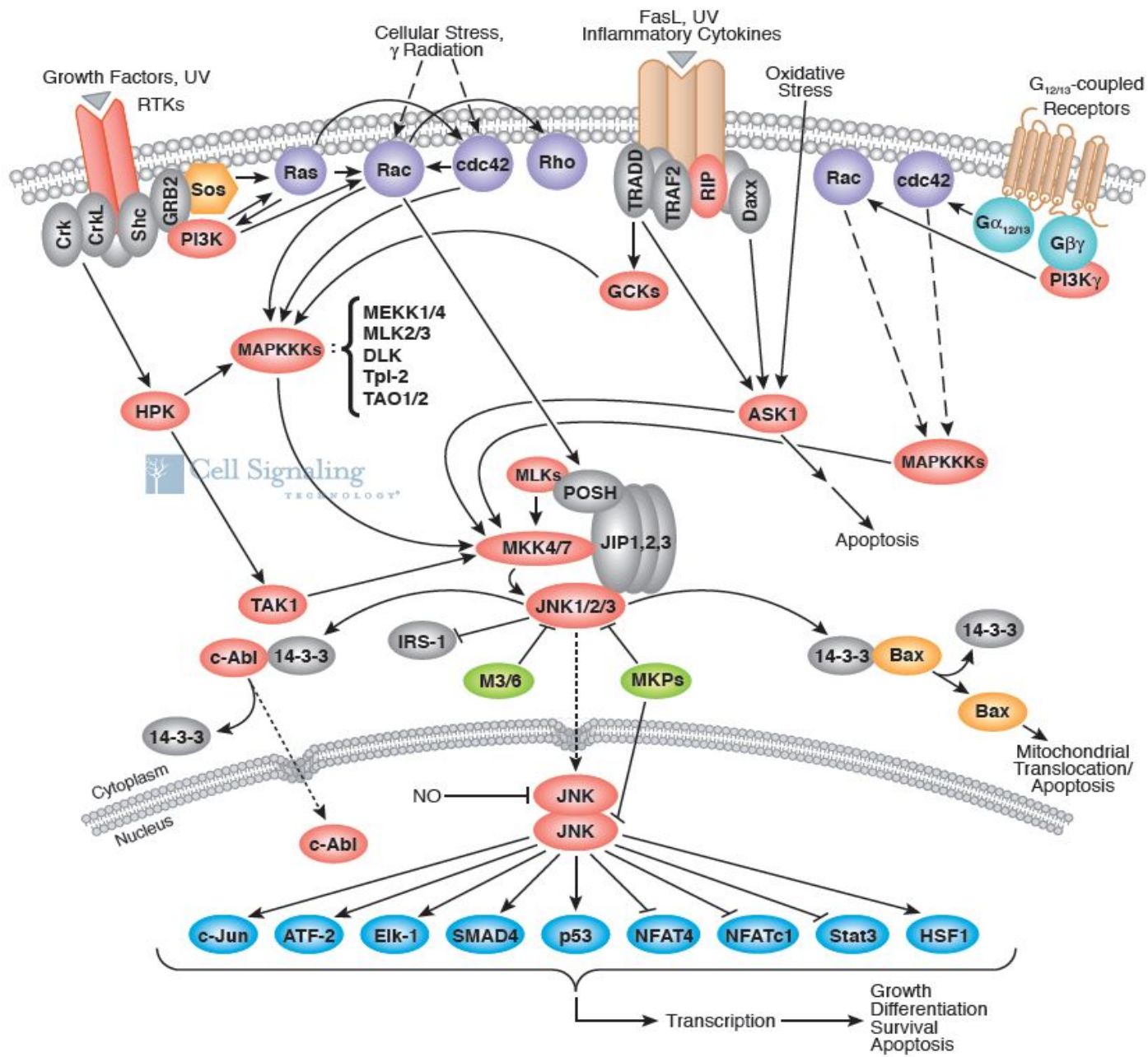
JIP 1-4 – for JNK and p38

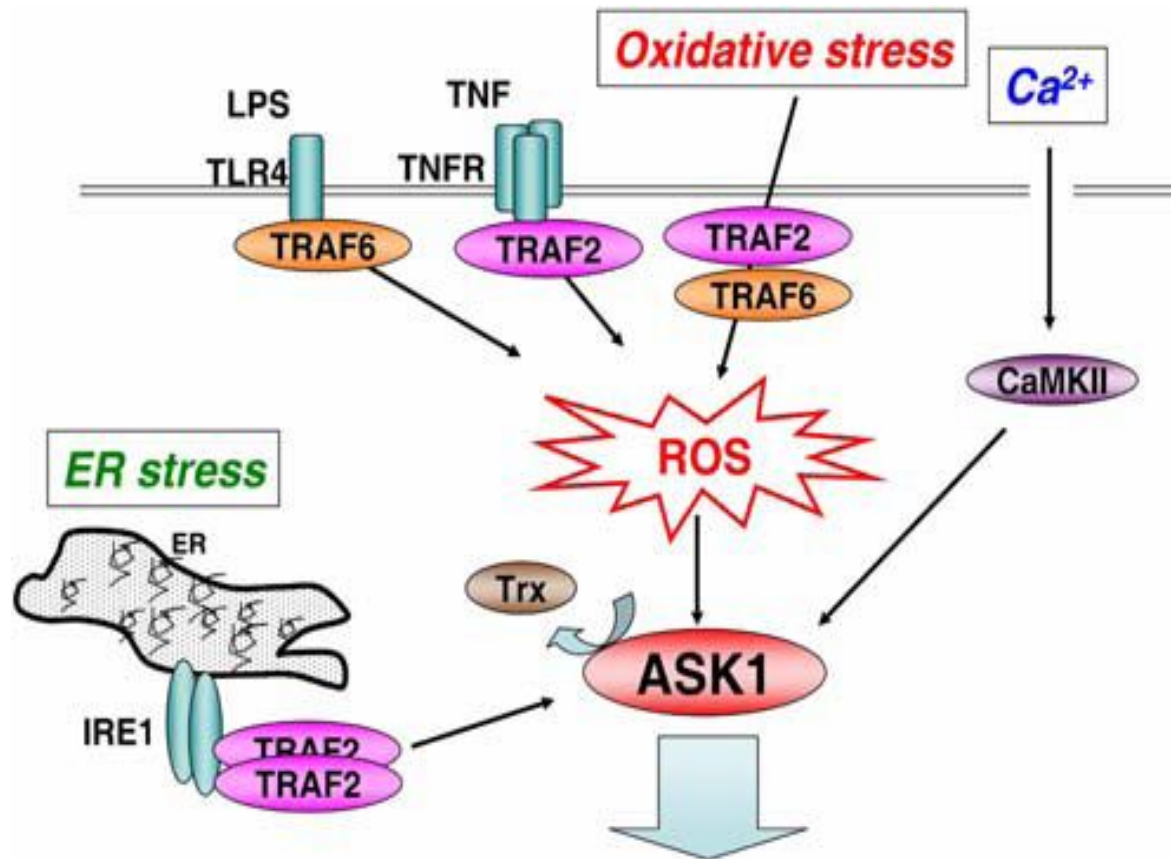
b-arrestin-2– GPCR for JNK-3

CrkII, POSH, IKAP, MKPX, SKRP1 – for JNK

Filamin – for JNK from TNF-family via TRAF-2

SAPK/JNK Signaling Cascades

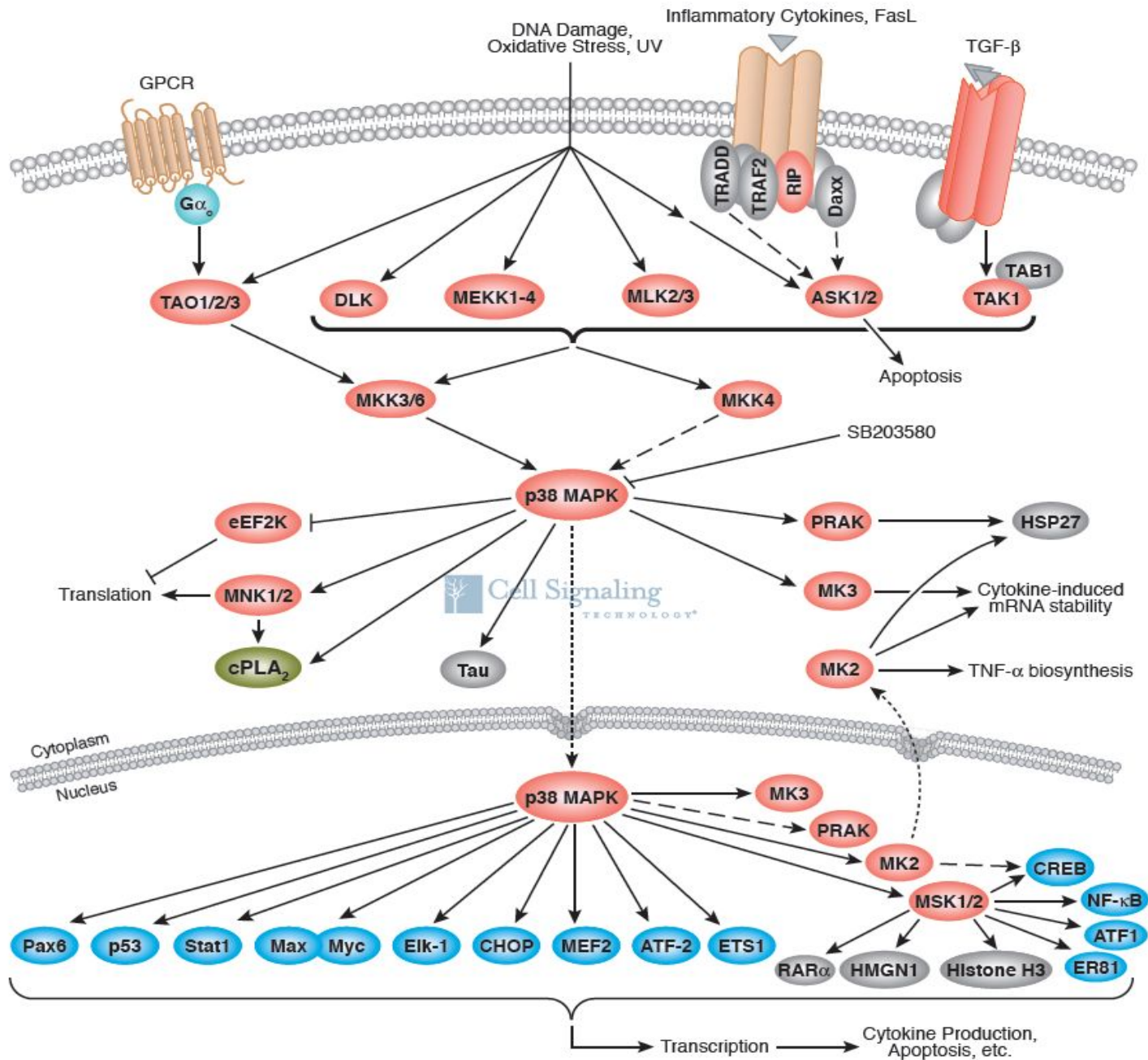




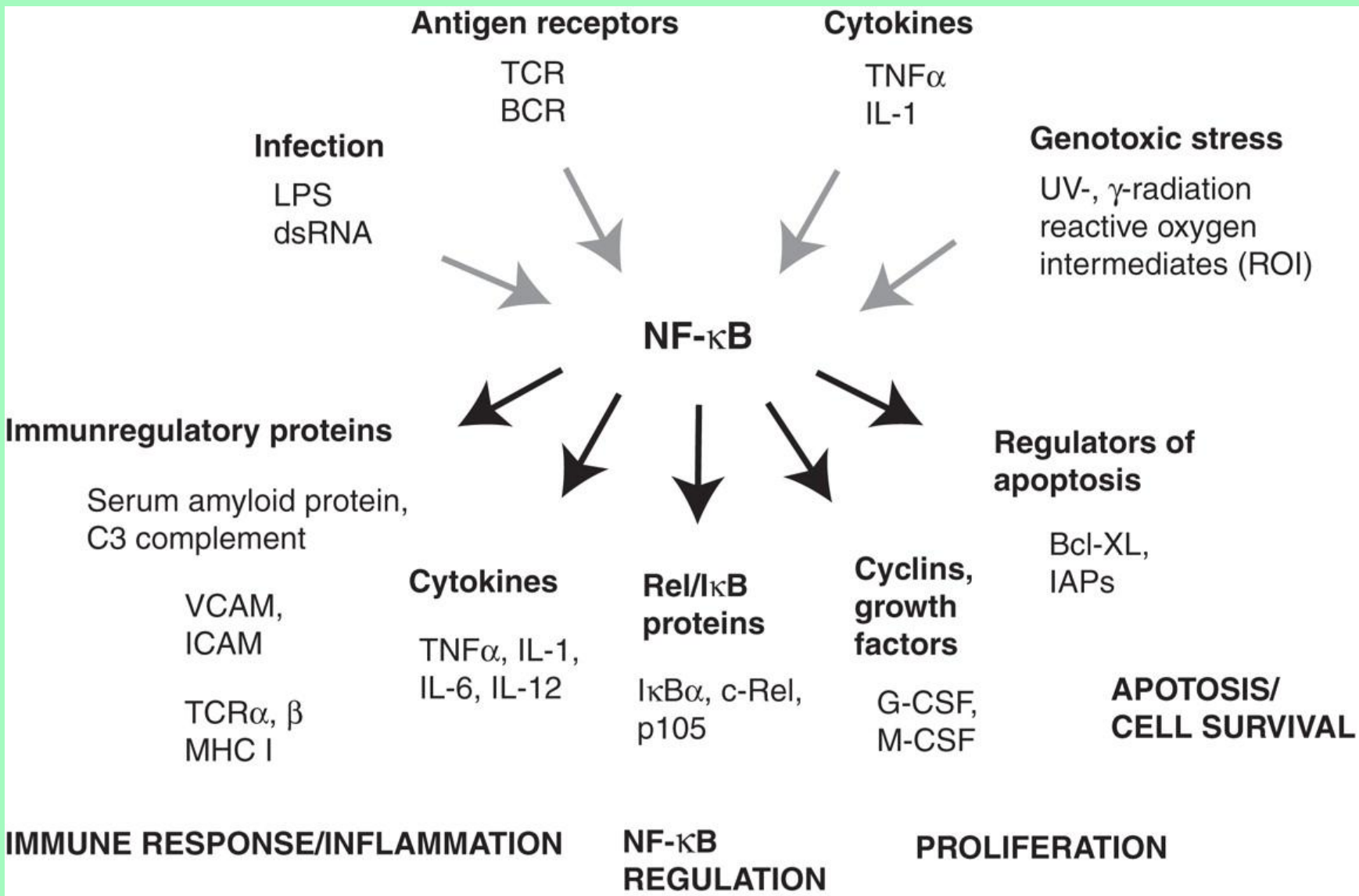
Cell death, differentiation, survival, cytokine production, etc.

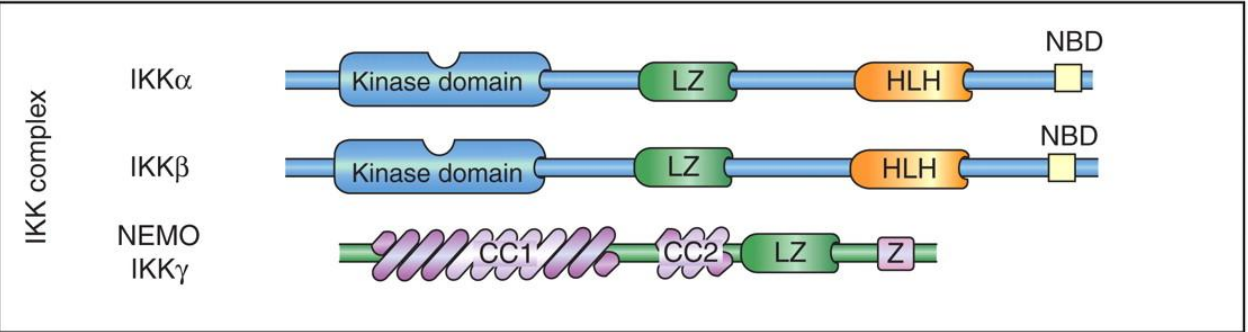
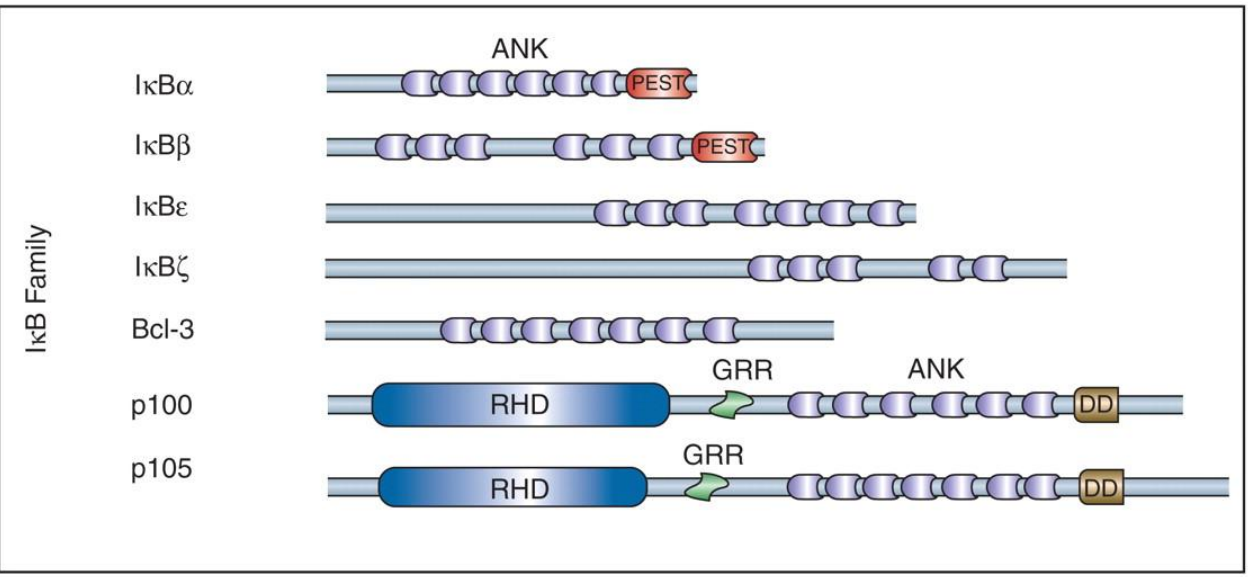
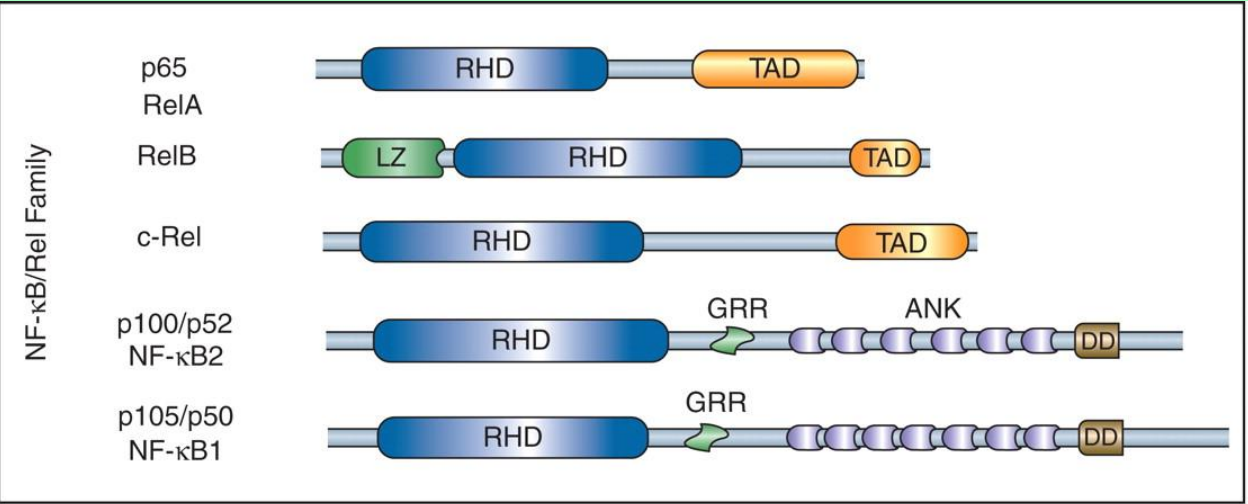


p38 MAPK Signaling Pathways



NFκB





NFκB activation (canonical)



Canonical pathway
(TNF α , IL-1, LPS)

Non-canonical pathway
(CD40, BAFF, lymphotoxin- β)

