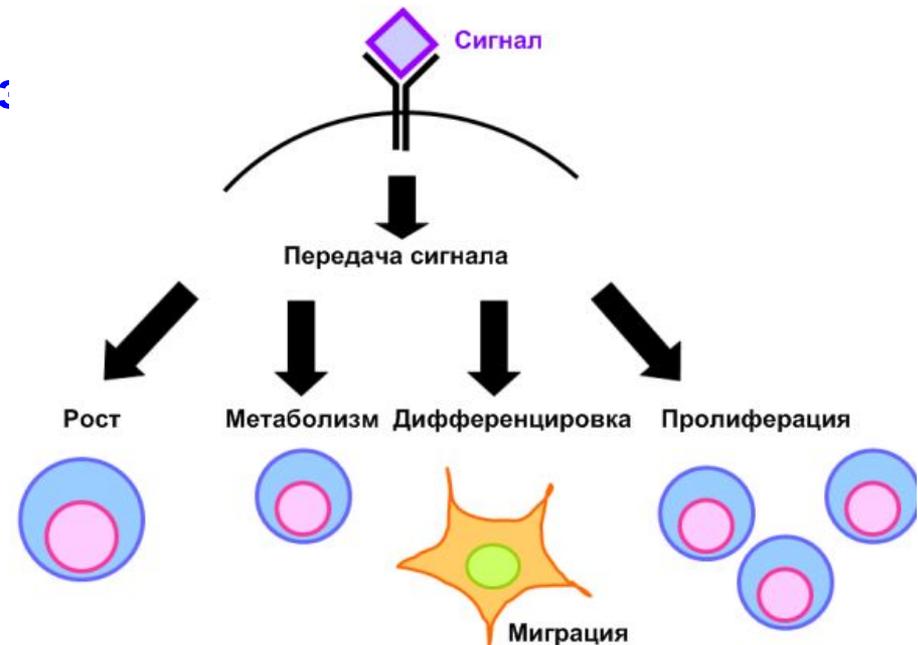


Внутри- и межклеточная сигнализация

Клеточная сигнализация затрагивает все стороны биологии клетки

Клеточные пути сигнализации регулируют

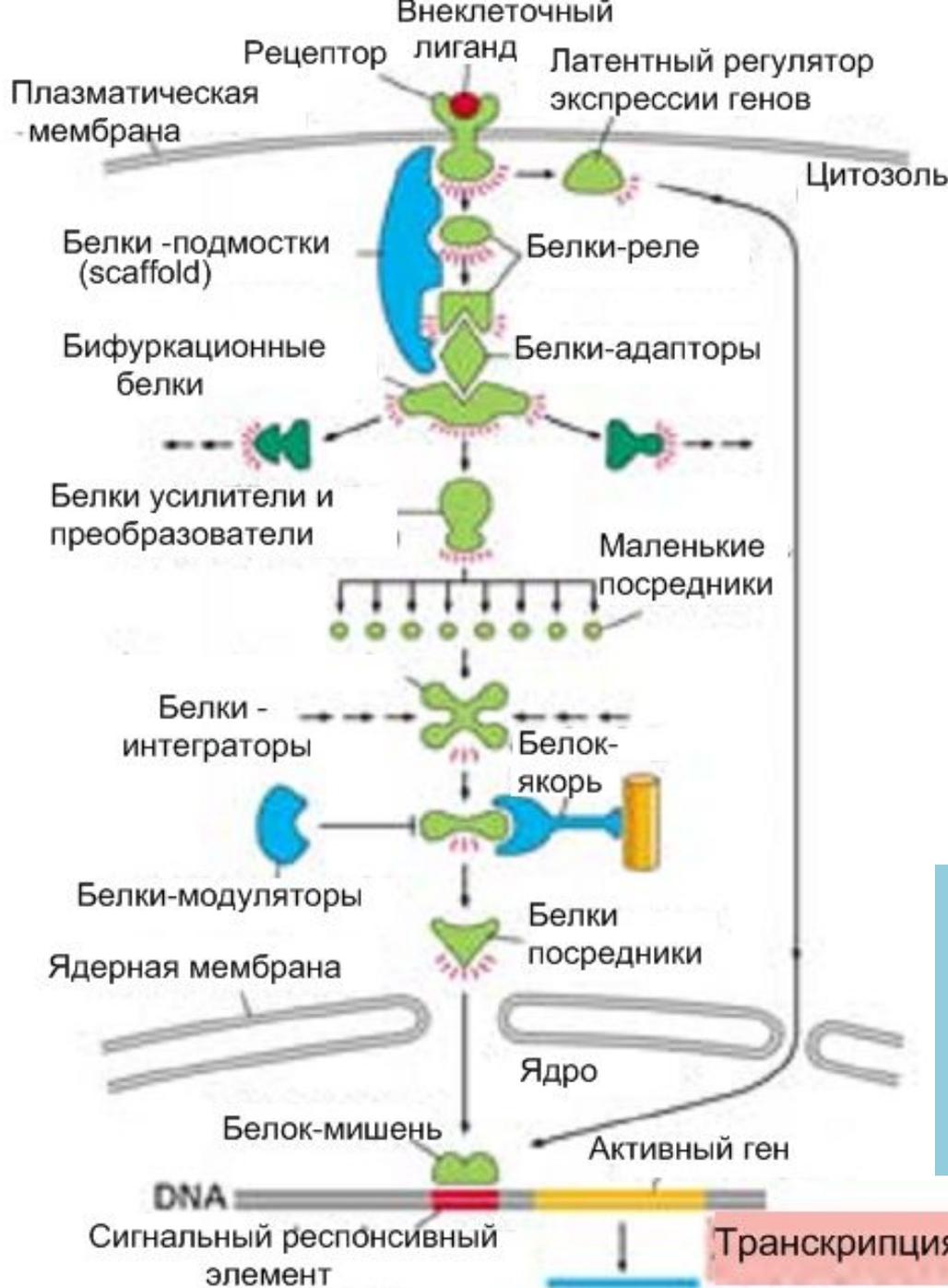
- Клеточный цикл- пролиферация
- Цитоскелет- миграция клеток
- Транскрипцию- дифференцировка
- Перемещение мембран- экзоцитоз
- Выживание и смерть - апоптоз
- Развитие- формирование организ



Сигнальный путь это

- 1) Синтез сигнальной молекулы
- 2) Выделение сигнальной молекулы
- 3) Транспорт сигнальной молекулы к клетке – мишени
- 4) Взаимодействие со специфическим рецептором
- 5) Инициация внутриклеточного пути переноса сигнала
- 6) Изменение метаболизма, функции или развития клетки-мишени
- 7) Выключение действия сигнала





Внутриклеточный сигнальный путь – это множество участников:

Белки -рецепторы
 Белки-реле
 Белки-адапторы
 Белки- структурные организаторы
 Белки- усилители и преобразователи
 Белки – интеграторы
 Белки – посредники

Но не только белки, а и нуклеотиды, аминокислоты, жирные кислоты, ионы кальция и другие маленькие молекулы

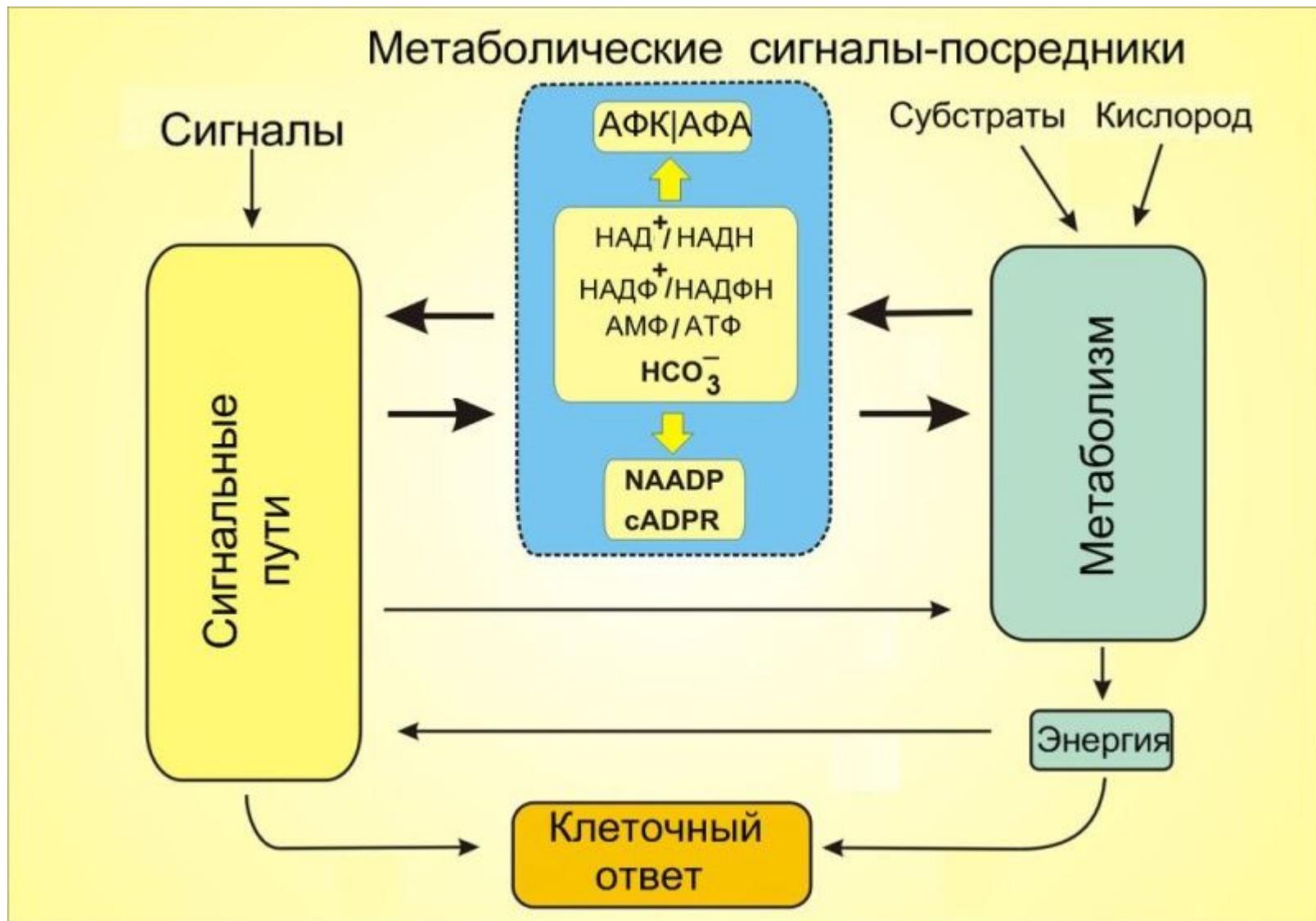
Откуда пошли сигналы

Лиганды-сигналы – это побочные продукты

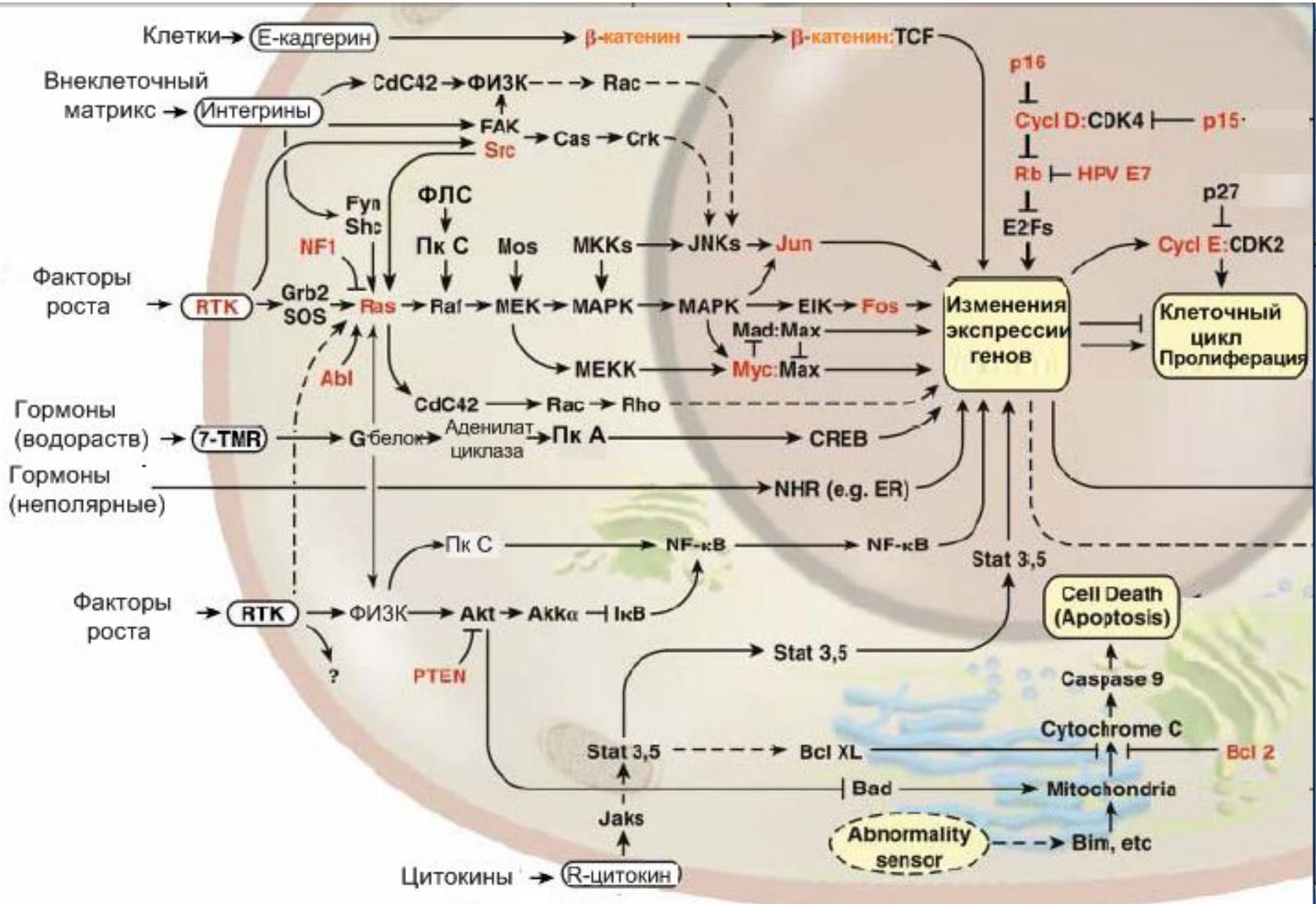
метаболических путей , означавших избыток или недостаток источников питания

Рецепторы и регуляторные белки были отобраны в процессе эволюции . В пользу этого говорит высокий консерватизм у разных видов живого в строении и функциях многих сигнальных путей

Что мы уже знаем о сигналах?



Что предстоит узнать

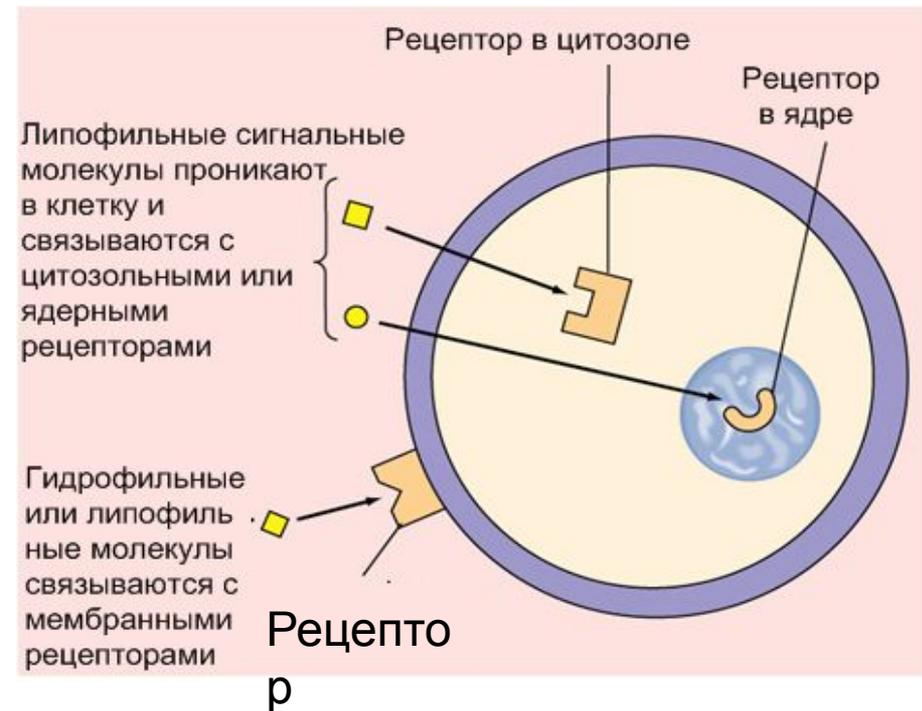


Все сигналы можно разделить на липофильные и гидрофильные

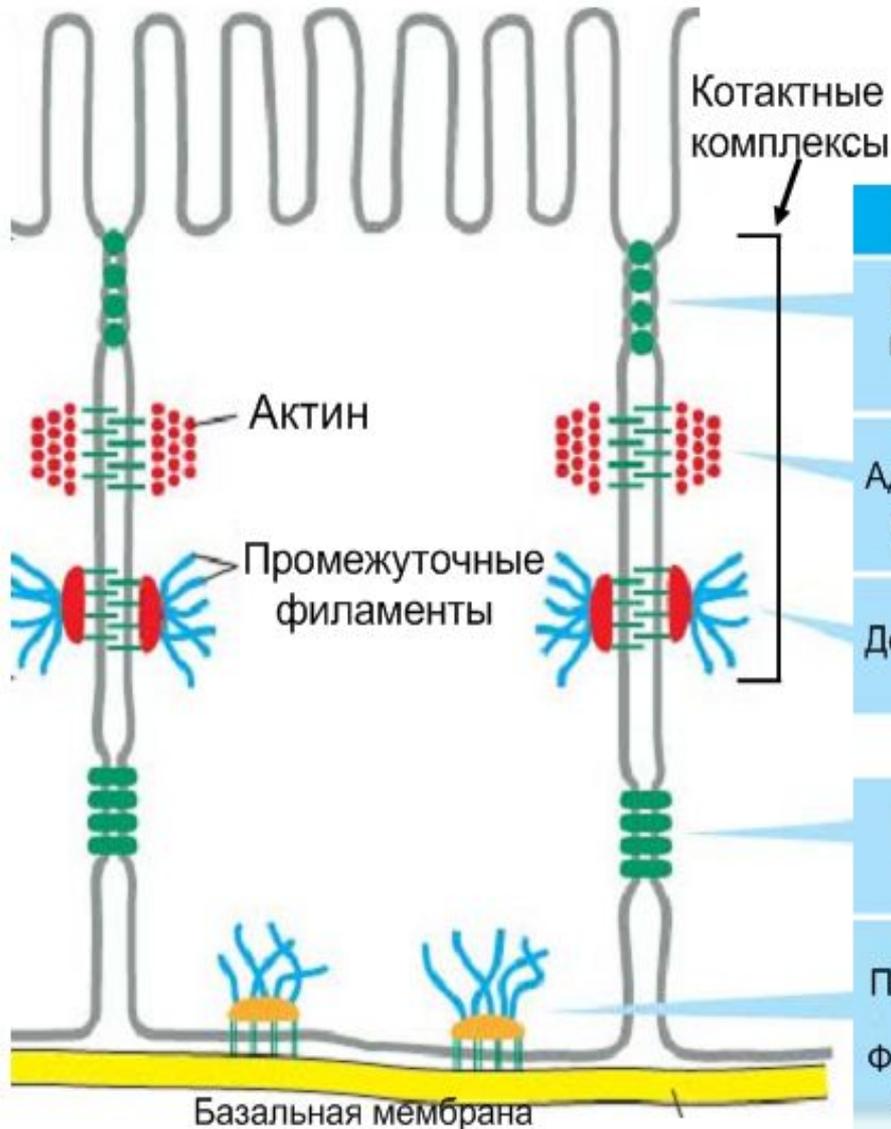
- Липофильные молекулы, взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами (стероиды, ретиноиды, NO и др.)
- Гидрофильные молекулы, взаимодействуют с поверхностными рецепторами (нейромедиаторы, пептидные гормоны и факторы роста, цитокины)
- Некоторые липофильные молекулы могут взаимодействовать с поверхностными рецепторами (простагландины и лейкотриены)

- Большинство **гидрофильных молекул** - сигналов синтезируется и хранится в секреторных везикулах
- Секреция их часто регулируется ионами $[Ca^{2+}]$
- **Гидрофобные** сигналы высвобождаются по мере их образования
- Время полужизни гидрофобного сигнала определяет продолжительность хронического эндокринного ответа или преходящего паракринного ответа.

- Липофильные сигналы проникают в клетку
- Часто активируют гены
- Медленный ответ
- Гидрофильные сигналы не проникают в клетку
- Их рецепторы на поверхности клетки
- Быстрый ответ

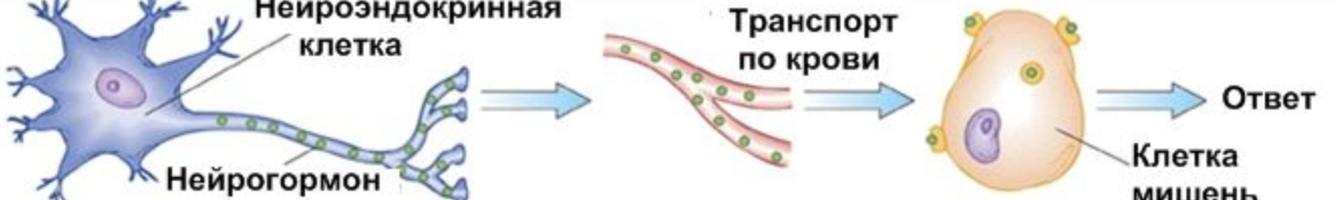


Некоторые пути обмена сигналами



Типы	Функция
Плотные контакты	Соединяют соседние клетки, формируя слой эпителия, не допуская проникновения молекул между клетками
Адгезионные контакты	Соединяют актиновые филаменты одной клетки с актиновыми филаментами соседней клетки
Десмосомы	Соединяют промежуточные филаменты одной клетки с таковыми соседней клетки
Щелевые контакты	Обеспечивают обмен небольшими молекулами между соседними клетками
Полудесмосомы	Прикрепляют промежуточные филаменты клетки к базальной мембране
Фокальные контакты	Связывают актиновые филаменты с межклеточным матриксом

Некоторые пути обмена сигналами

<p>(a) Классическая эндокринная регуляция</p>	 <p>Эндокринная клетка → Гормон → Транспорт по крови → Клетка мишень → Ответ</p>
<p>(b) Нейроэндокринная регуляция</p>	 <p>Нейроэндокринная клетка → Нейрогормон → Транспорт по крови → Клетка мишень → Ответ</p>
<p>(c) Аутокринная регуляция</p>	 <p>Клетка → Гормон → Интерстициальная жидкость → Клетка = Клетка мишень → Ответ</p>
<p>(d) Паракринная регуляция</p>	 <p>Клетка → Гормон → Интерстициальная жидкость → Клетка мишень → Ответ</p>
<p>(e) Лактокринная регуляция</p>	 <p>Гормоны в молоке → Транспорт по крови → Клетка мишень → Ответ</p>

Классификация молекул-сигналов

1. Сигнальные молекулы, построенные из аминокислот
 - Сигналы - сложные белки (тиреотропин, гонадотропины)
 - Сигналы - простые белки (соматотропин, инсулин)
 - Сигналы- пептиды (глюкагон, кортикотропин , факторы роста, цитокины)
2. Производные аминокислот
(адреналин, серотонин, тироксин, мелатонин)
3. Стероиды (производные холестерина и других полиизопренов)
(альдостерон, кортизол, ретиноевая кислота, витамин Д)
4. Эйкозаноиды (производные 20-углеродных, полиненасыщенных жирных кислот)
(простагландин Е1, тромбоксан А2).

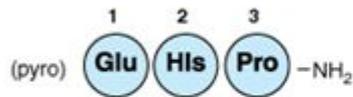
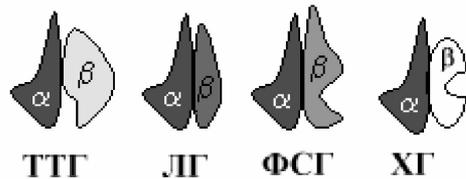
Сигналы можно разделить по месту образования, растворимости в воде и неполярных растворителях и по другим критериям

Сигналы, построенные из аминокислот

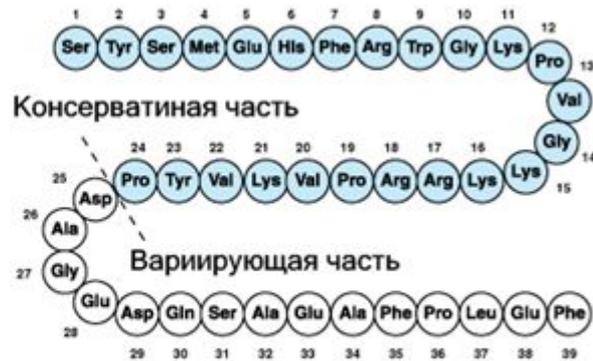
Гликопротеины (ТСГ, ФСГ, ЛГ)

Общая α субъединица

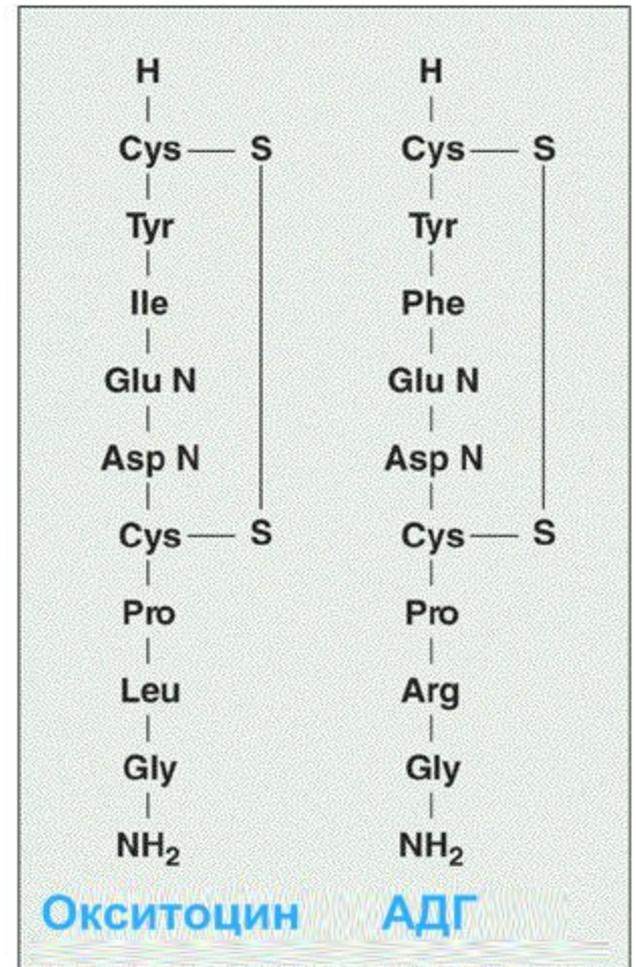
Уникальная β субъединица



Тиреолиберин



АКТГ



ОКСИТОЦИН

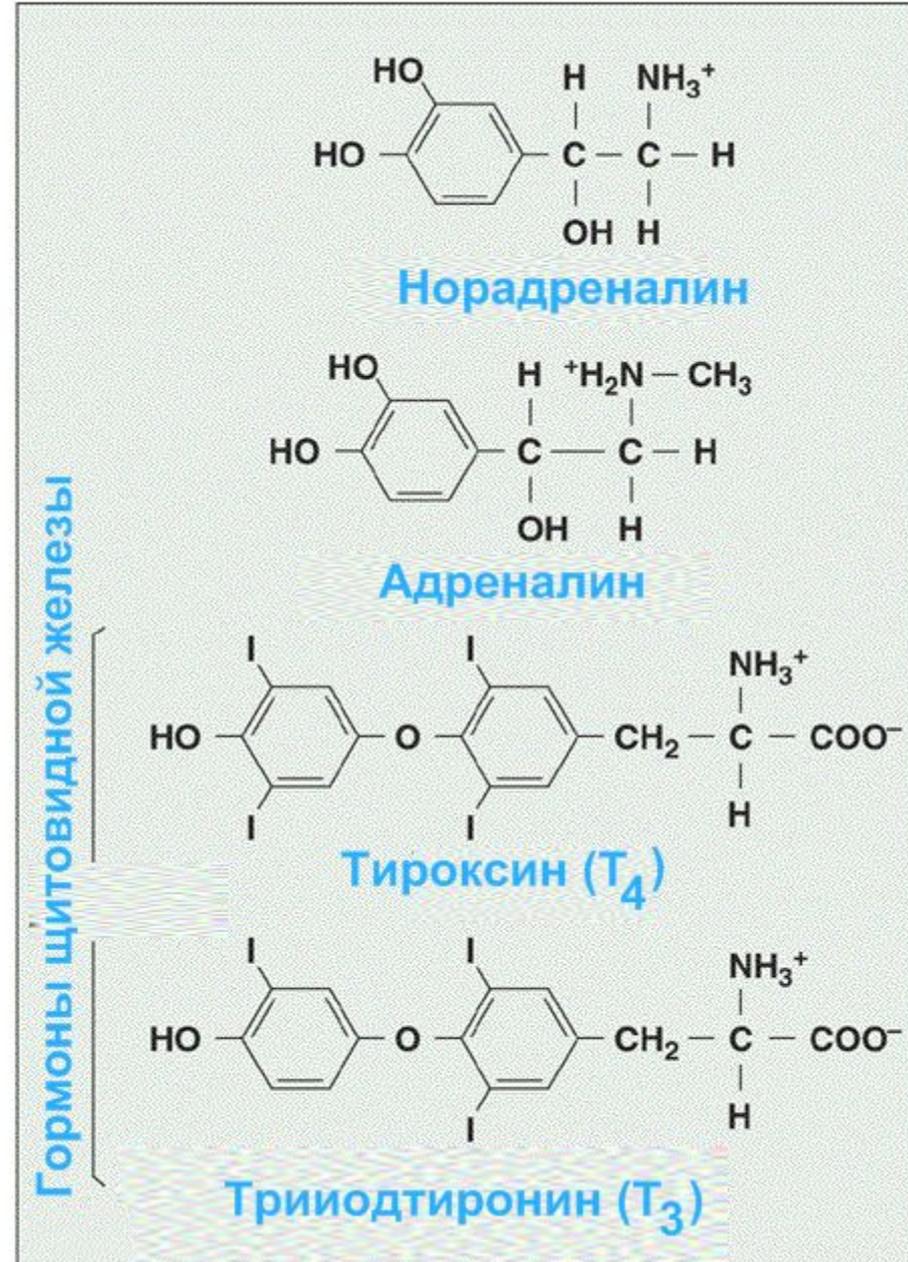
АДГ

Сигналы –

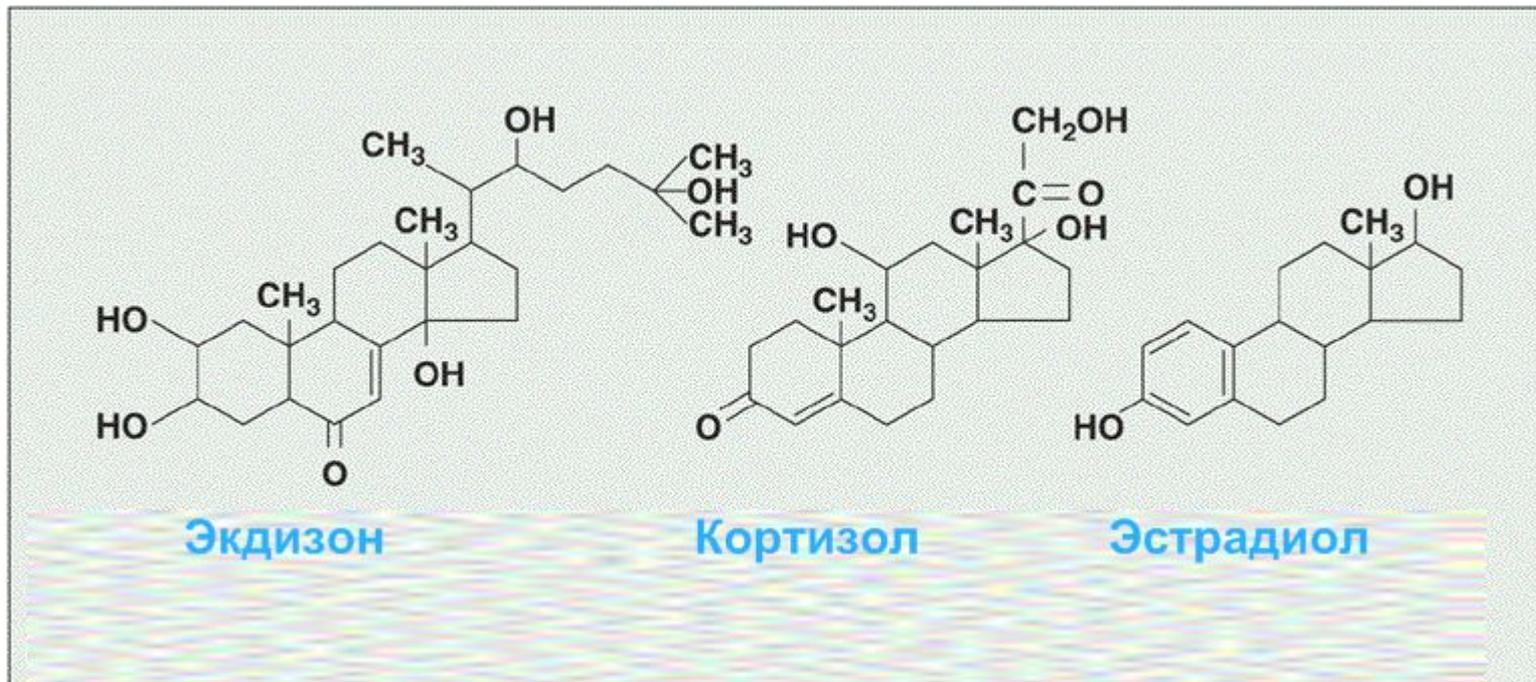
производные

аминокислот

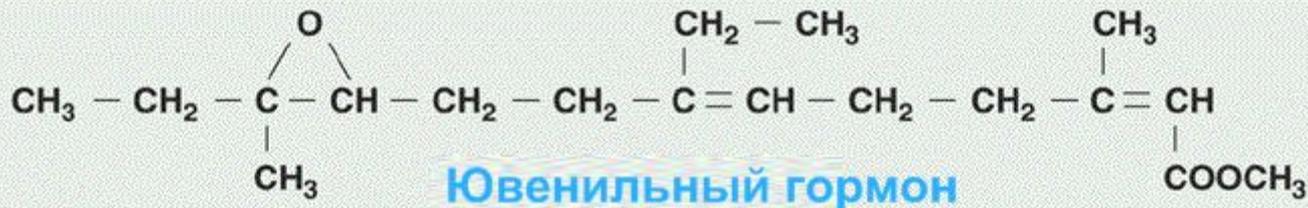
- *тирозина* :
 - *Тироксин,*
 - *триодтирони*
Н
 - *адреналин,*
 - *норадреналин*
- *триптофана*
 - серотонин*
 - мелатонин*



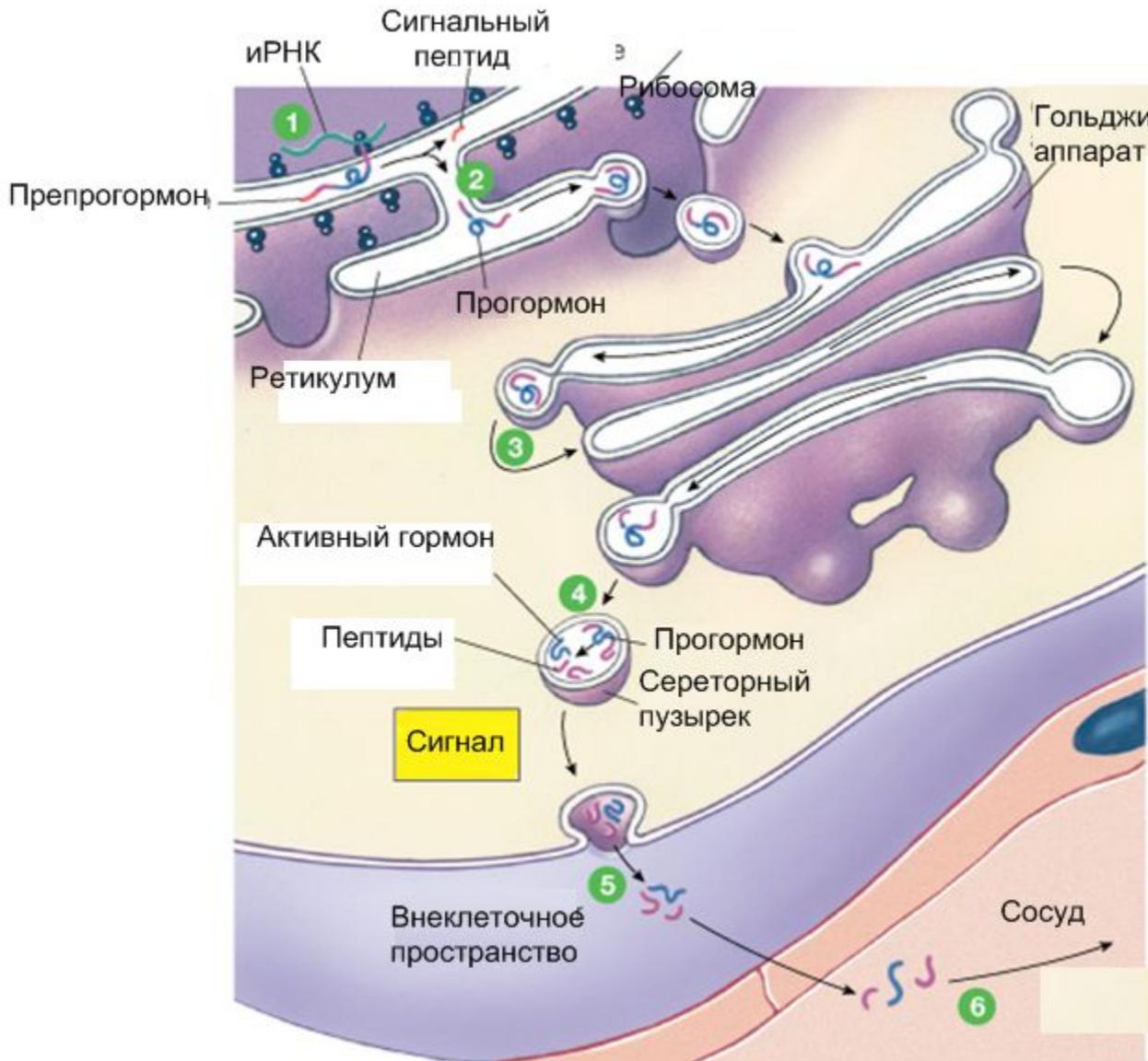
Стероиды (производные холестерина и других полиизопренов)



- Производные C20 ненасыщенных жирных кислот (эйкозаноиды)



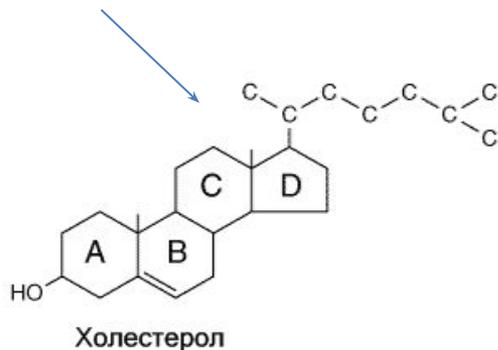
Механизмы синтеза сигнальных молекул определяются их химической структурой



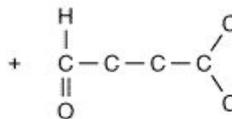
- 1 На рибосомах по иРНК собирается препрогормон, Сигнальный пептид помогает ему пройти в ЭПР
- 2 Ферменты ЭПР удаляют сигнальный пептид. Образуется прогормон
- 3 Прогормон проходит из ЭПР в аппарат Гольджи
- 4 Секреторные пузырьки содержащие прогормон и ферменты встраиваются в аппарат Гольджи и ферменты превращают прогормон в гормон(ы) и дополнительные пептиды
- 5 Путем экзоцитоза секреторные пузырьки высвобождают гормоны во внеклеточное пространство
- 6 По сосудам гормон доставляется к органам-мишеням

Синтез производных холестерина

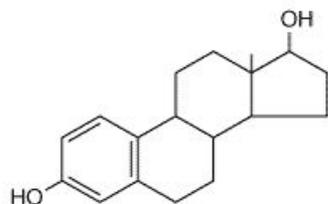
Ацетил-КоА



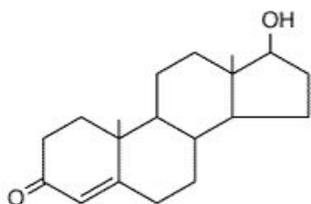
Отщепление боковой цепи



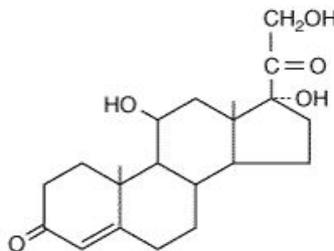
Базовая структура стероидных гормонов



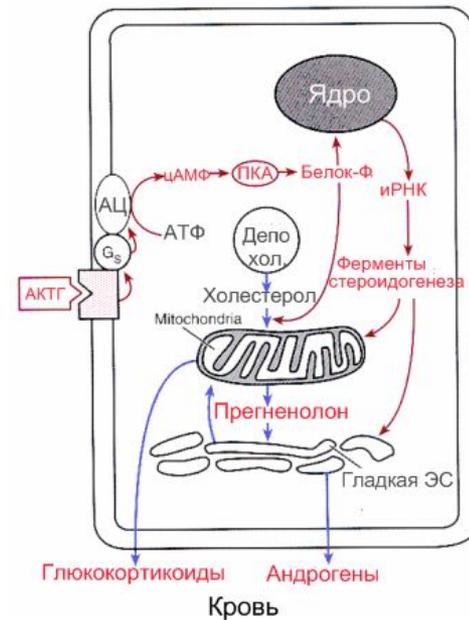
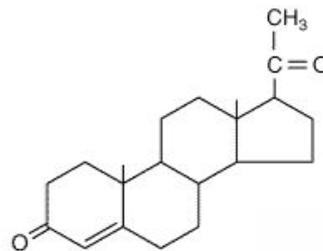
Группа эстрана (C18)

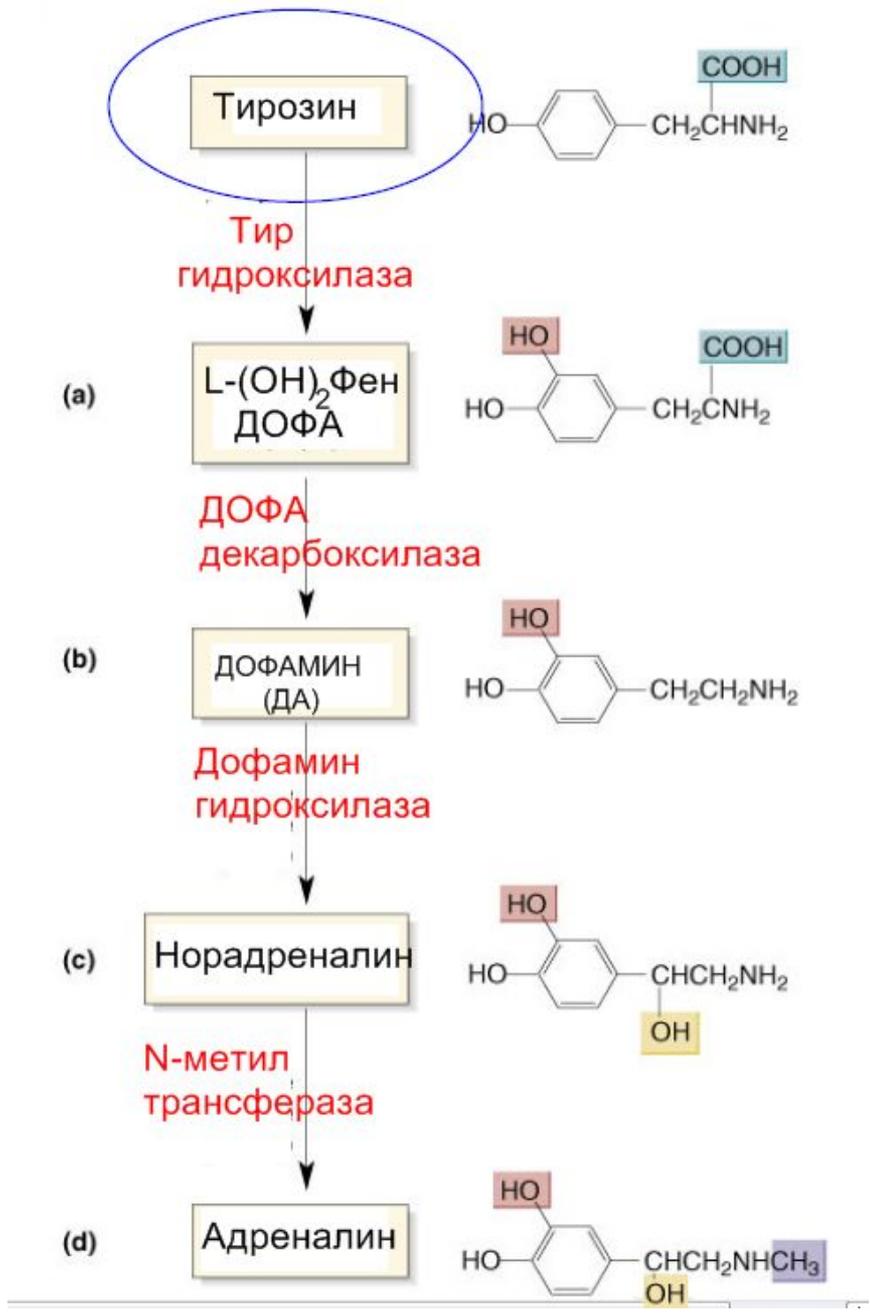


Группа андростана (C19)



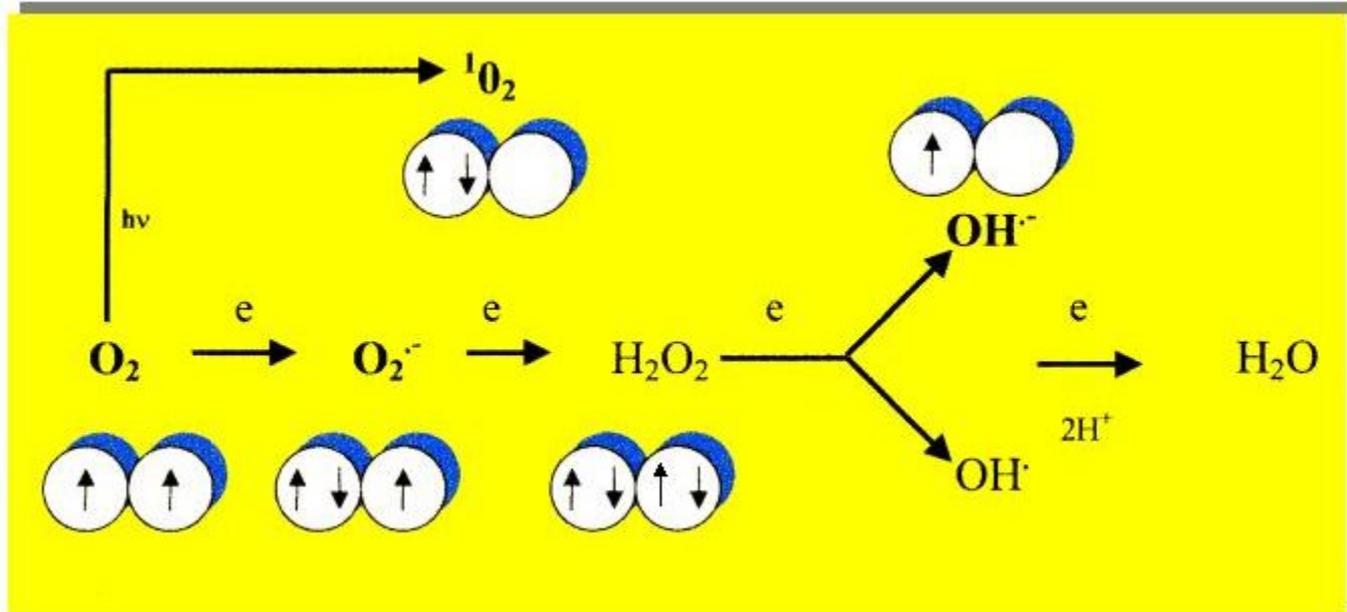
Группа прегнана (C21)





Синтез производных арахидоновой кислоты см. лекции по обмену липидов.

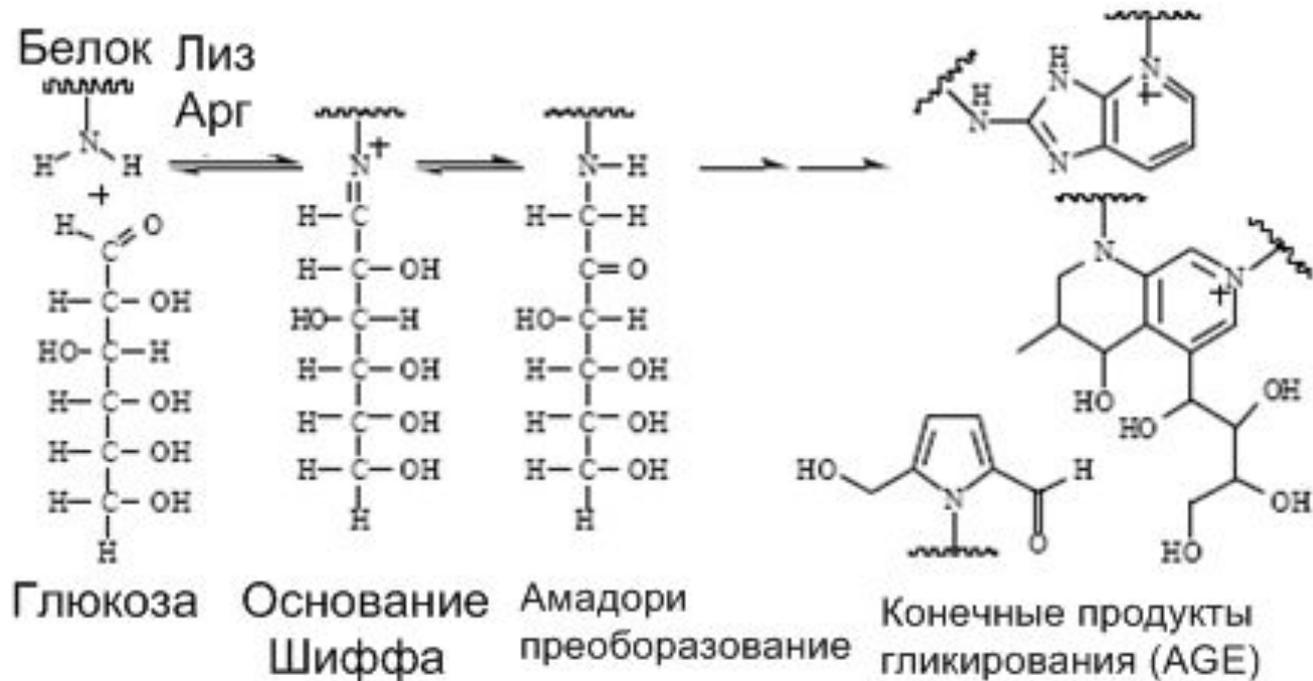
Сигналы: активные формы кислорода (АФК)



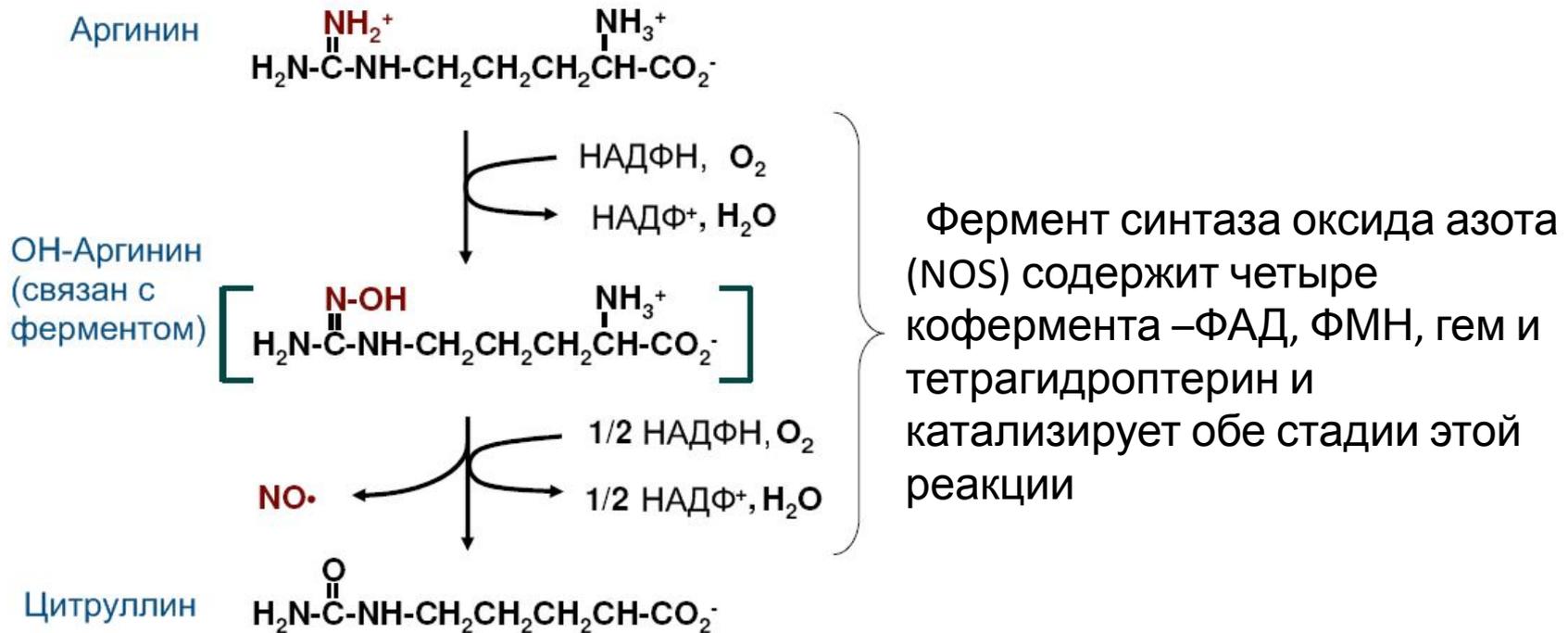
Источники :

- Дыхательная цепь митохондрий
- Микросомальное окисление (цитохромы P450 и b5)
- Мембранные ферменты- липоксигеназы, MAO и другие оксидазы пероксисом, НАДФН оксидазы и др

Сигналы: AGE (advanced glycation end products) Конечные продукты гликирования белков



Оксид азота (NO) образуется из аргинина



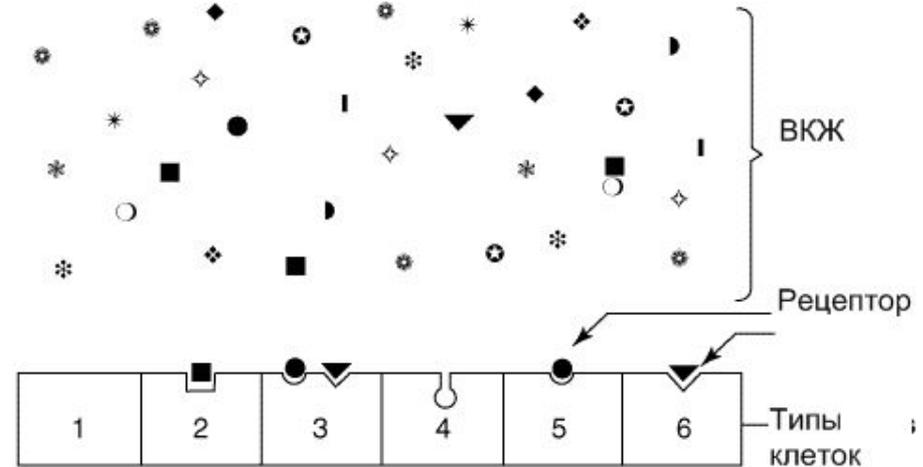
NO – короткоживущий посредник (мессенджер), участвующий в регуляции артериального давления, свертывания крови и проведения нервных импульсов. NO связывается с гуанилатциклазой и активирует образование цГМФ вторичного посредника сигнальных систем клеток.

Свойства сигналов

- **Плейотропия** – один и тот же сигнал действует на разные клетки, имеющие разные функции
- **Избыточность** – разные сигналы оказывают одинаковый эффект
- **Синергичность** – сигналы усиливают действие друг друга
- **Антагонизм** – сигналы уменьшают действие друг друга
- **Каскадная индукция** – значительное увеличение эффективности сигнала – одни сигналы индуцируют образование других

Особенности сигнальной регуляции

Концентрация сигналов во внеклеточной жидкости низкая - от 10^{-15} до 10^{-9} моль/л, а концентрация многих подобных по структуре молекул (стерины, аминокислоты, пептиды, белки) и других молекул во внеклеточной жидкости во много раз больше - от 10^{-5} до 10^{-3} моль/л.



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Поэтому клетки - мишени должны уметь не только различать разные сигнальные молекулы, но и отличать их от структурно схожих молекул, присутствующих в 10^6 - 10^9 -кратном избытке. Такая высокая степень разрешающей способности обеспечивается специальными молекулами узнавания, названными **рецепторами**.

Рецепторы можно разделить на две большие группы – рецепторы, встроенные в плазматическую мембрану (наиболее распространенная группа) и внутриклеточные рецепторы (цитозольные и ядерные)

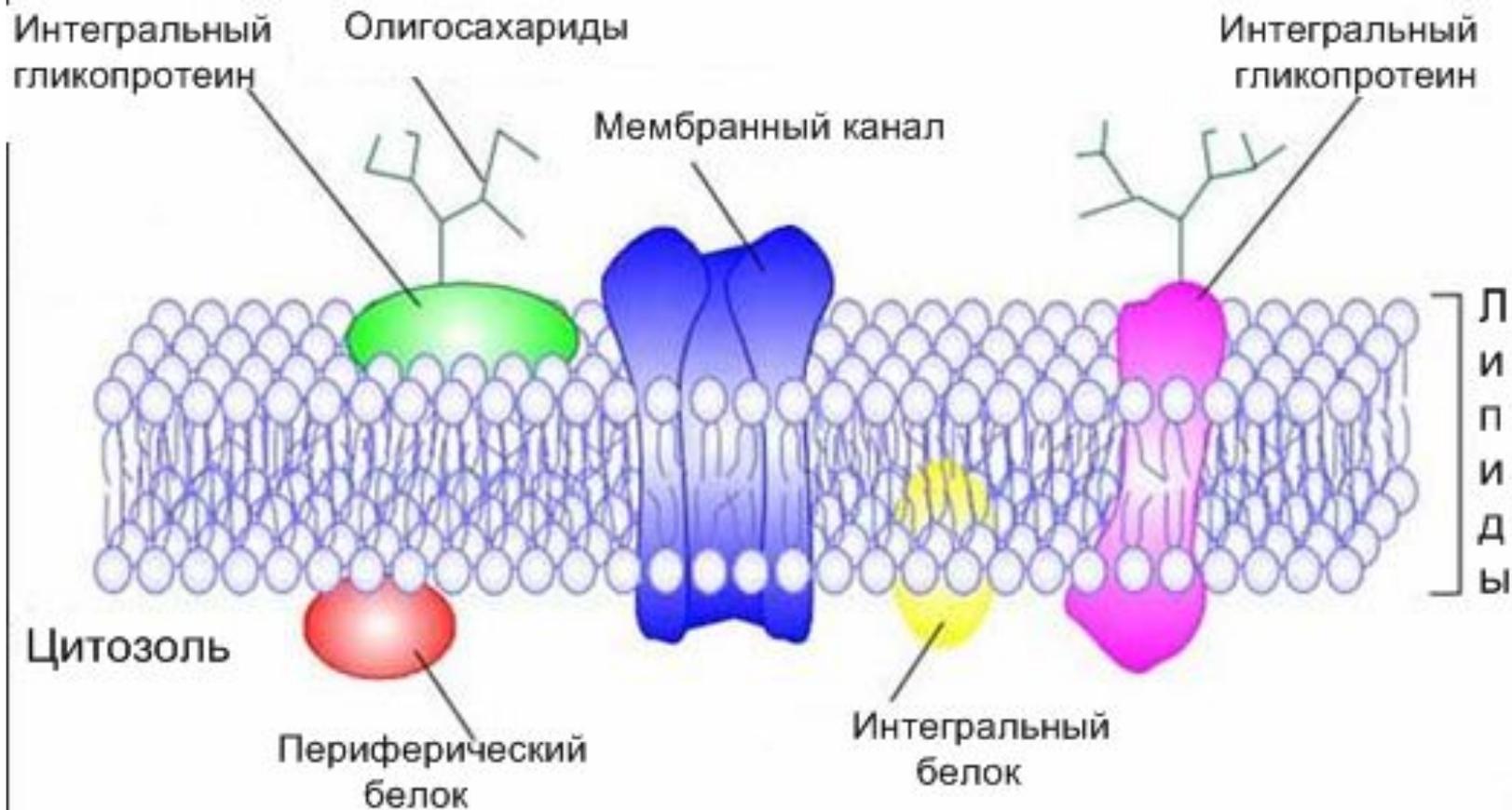
Рецепторы первой группы по способу организации их в мембране разделяют на :

- **7-ТМС -рецепторы**
- **1-ТМС-рецепторы(наиболее разнообразная группа)**
- **Рецепторы - ионные каналы**

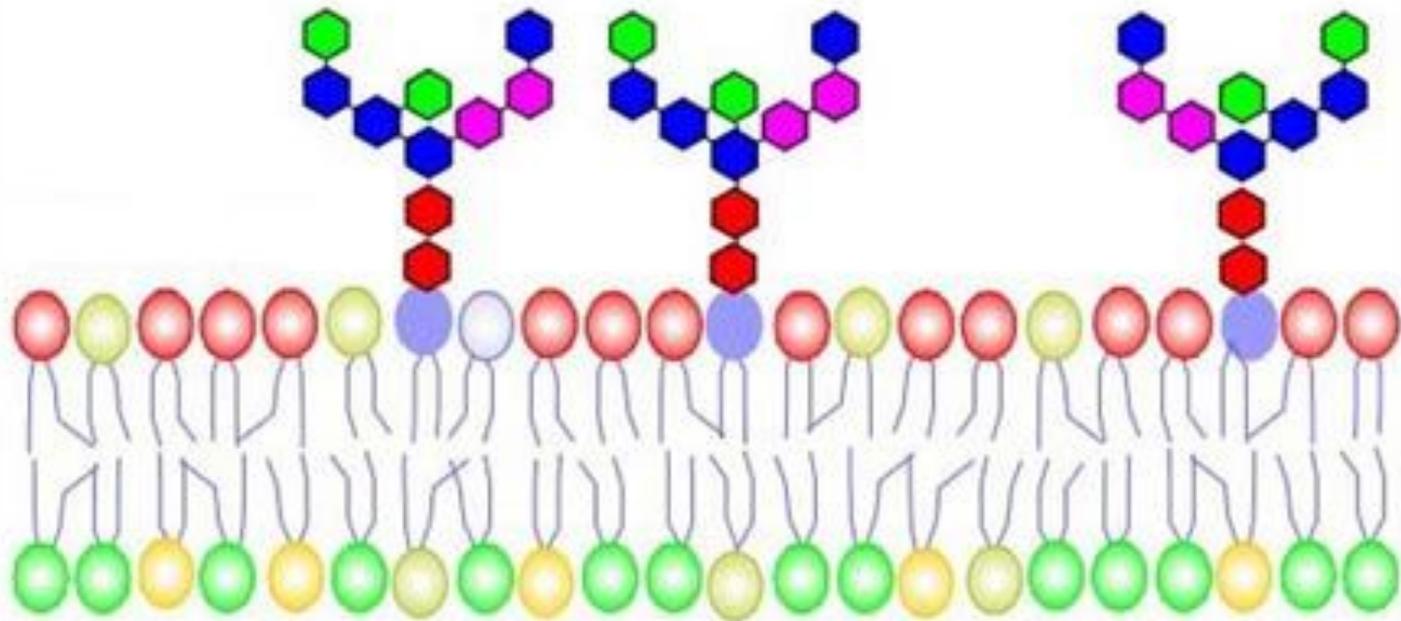
Молекулы – рецепторы (R)

- **1. 7-ТМС-рецепторы или R, ассоциированные с тримерными G-белками**
- **2. 1-ТМС -рецепторы**
 - **a) R, не обладающие каталитической активностью, но ассоциированные с цитозольными тирозинкиназами.**
 - **b) R, обладающие каталитической активностью (тирозинкиназы, гуанилатциклазы, протеинфосфатазы, серин/треонин киназы, и др)**
 - **c) R – молекулы клеточной адгезии**
 - **d) R, ассоциированные с процессами протеолиза**
- **3. R – лигандзависимые ионные каналы (рецептор ацетилхолина, глутамата и др.)**
- **4. Цитозольные и ядерные R.**

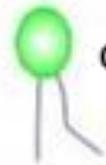
Жидко-мозаичная модель мембраны



Ассиметрия липидного бислоя



Фосфатидилхолин



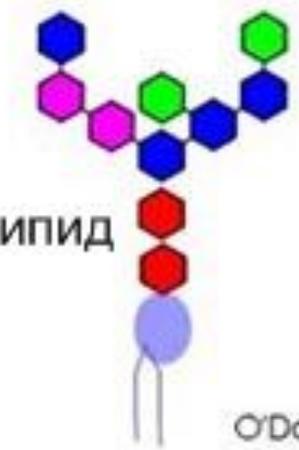
Фосфатидилсерин



Фосфатидилинозитол
4,5 дифосфат



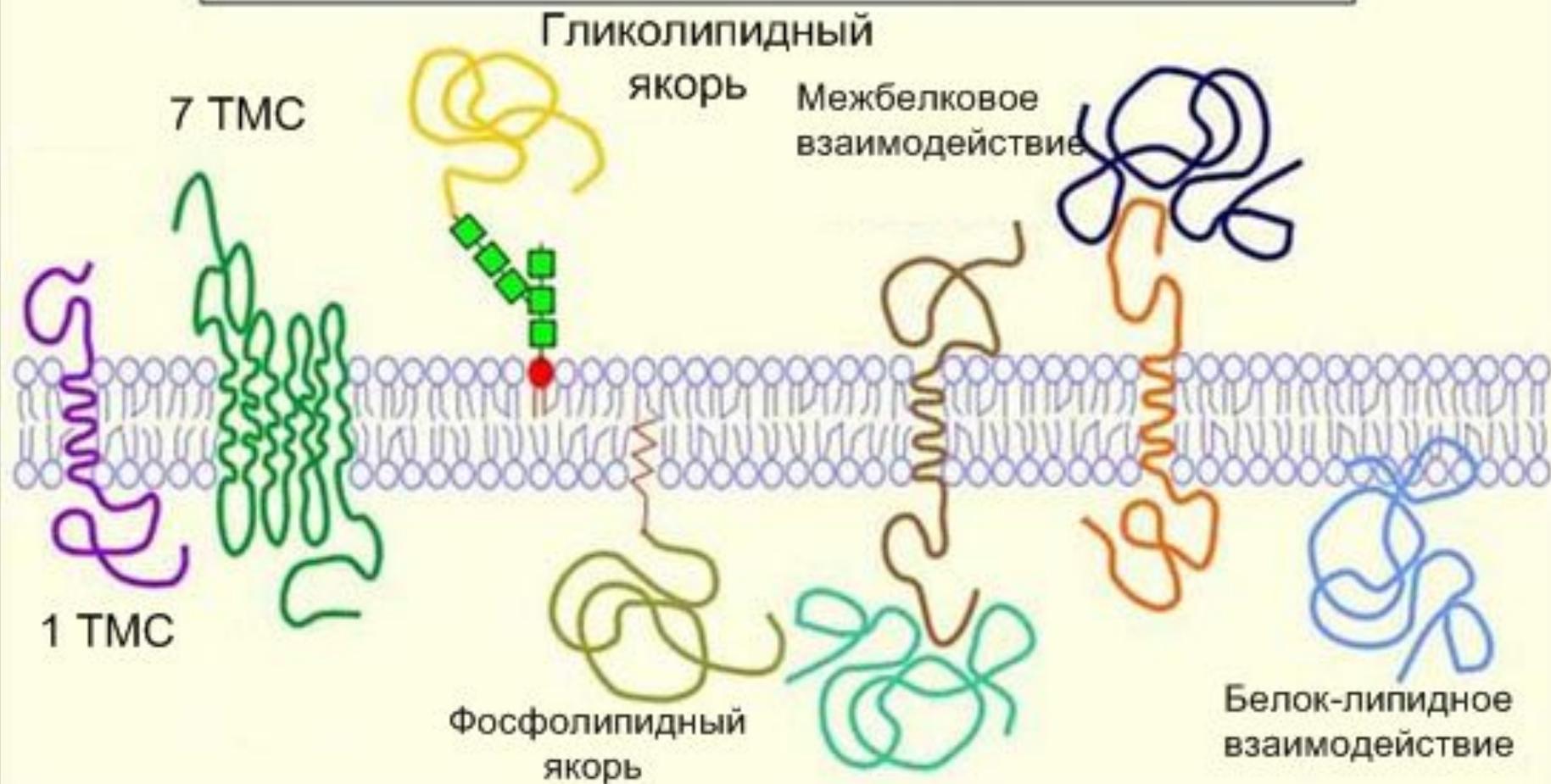
Другие



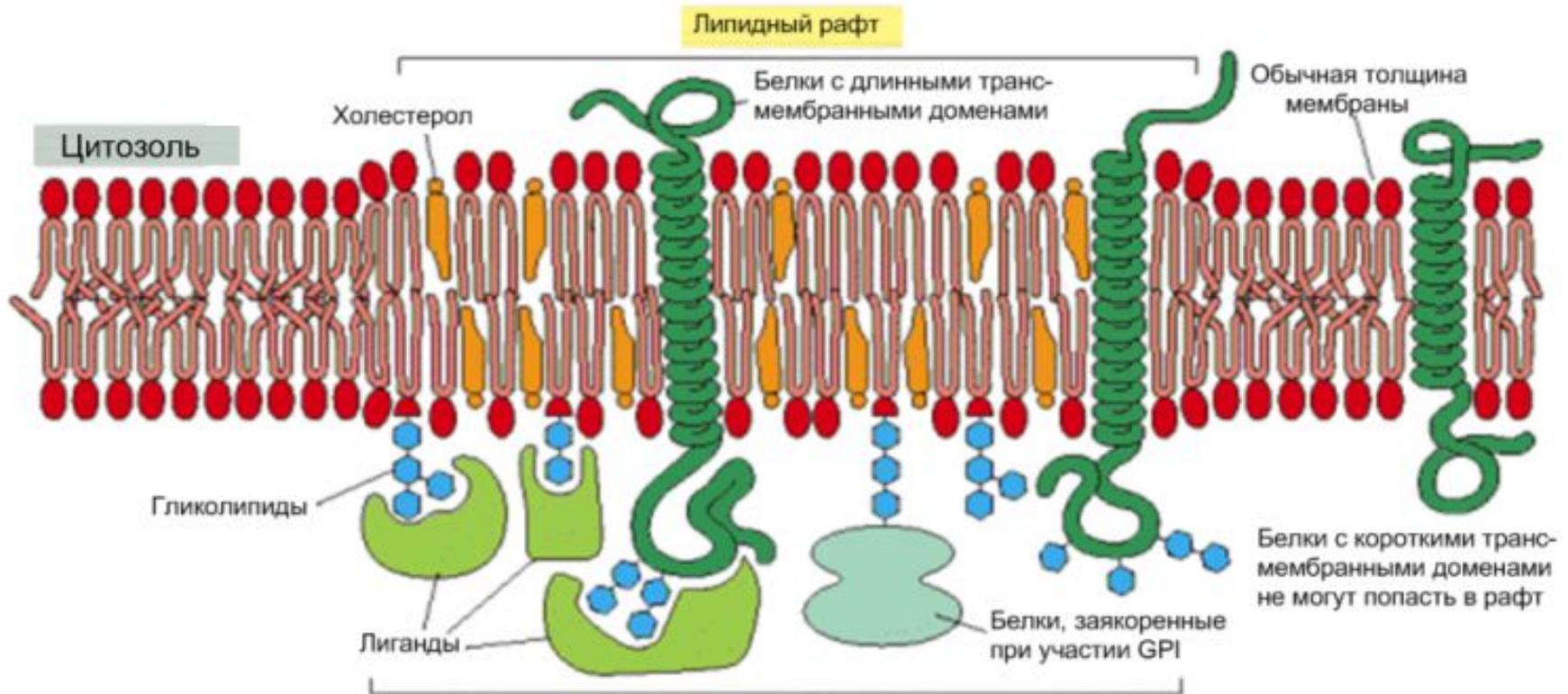
Гликолипид

O'Day

Межмолекулярные взаимодействия в мембране



Рецепторы встроены в специальные участки мембран: **рафты («плоты»)**



Рафты могут быть встроены в кавеолы

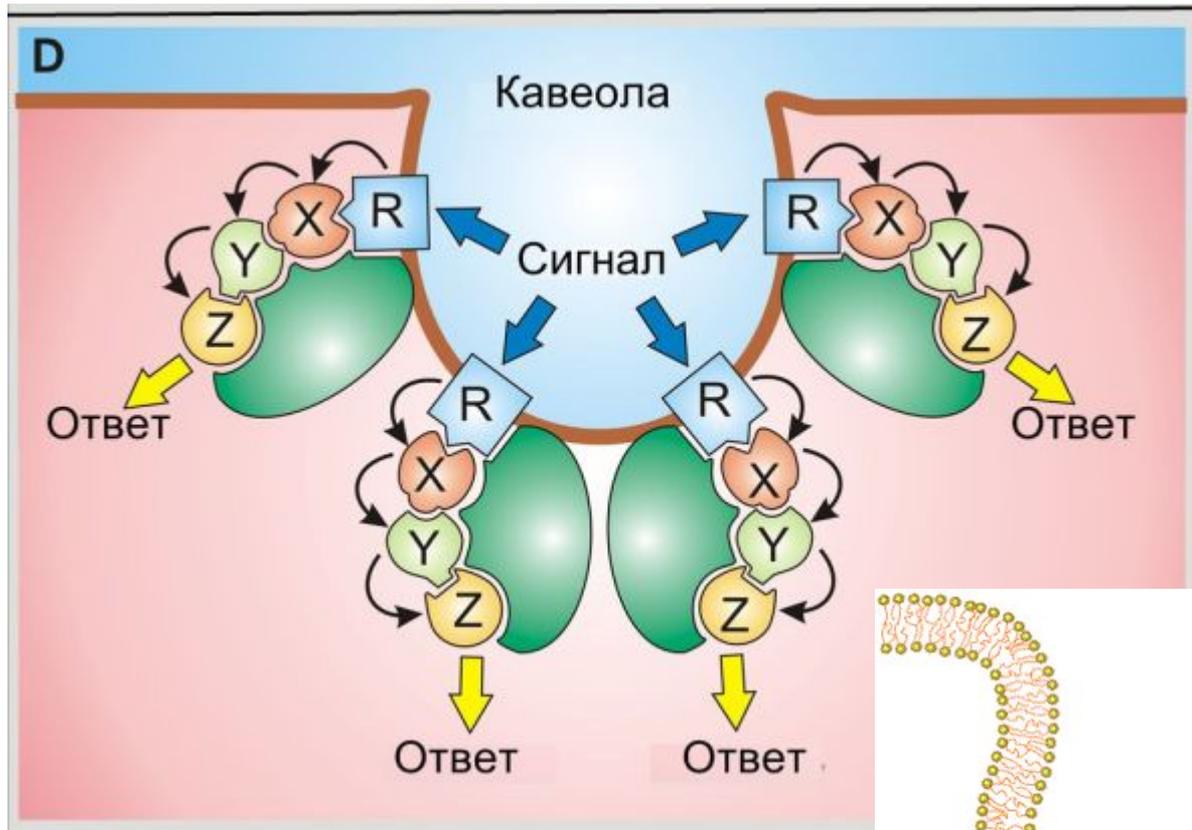
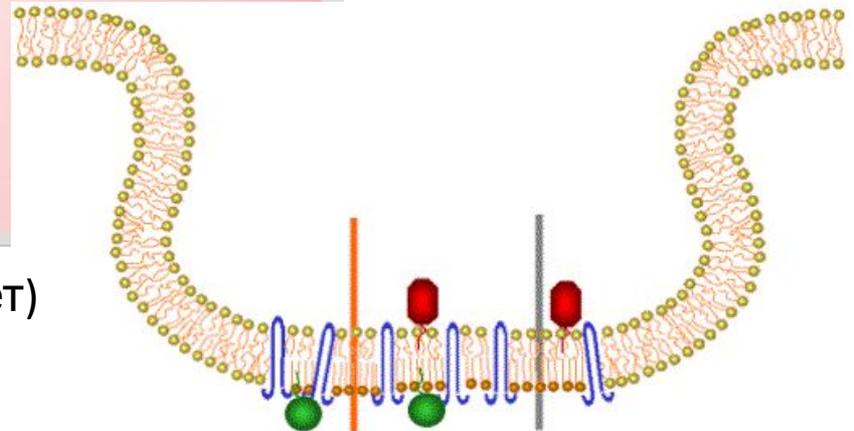
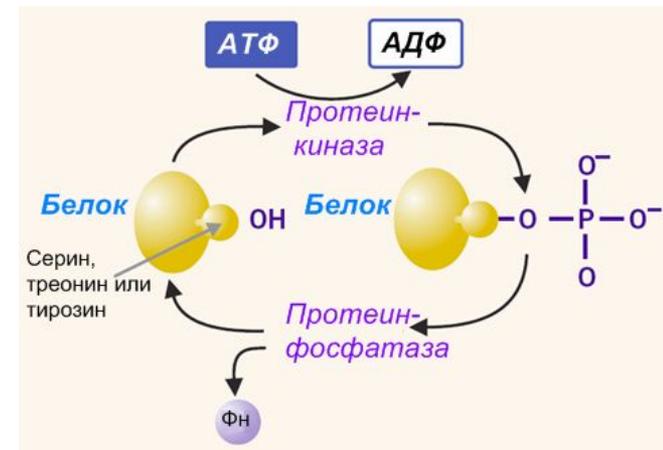
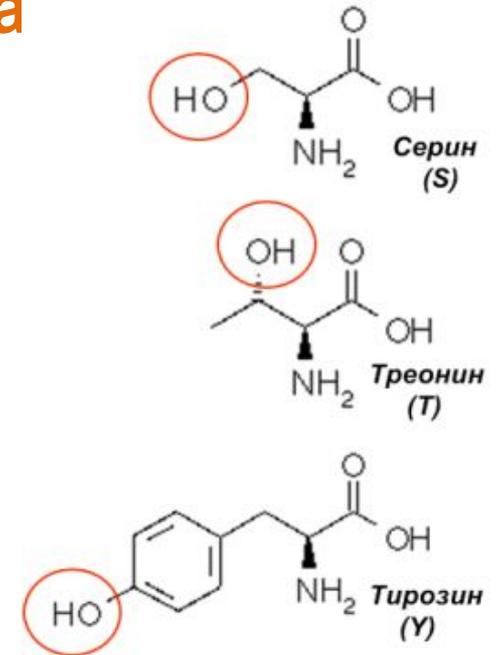


Рис. справа Кавеолин (голубой цвет)



В создании внутриклеточных путей передачи сигнала важную роль играют реакции **фосфорилирования**

- **Фосфорилирование** меняет функцию белков путем их аллостерической модуляции или изменяя их способность взаимодействовать с другими молекулами
- **Фосфатная группа** (PO_4) присоединяется к одной или нескольким аминокислотам белка (наиболее часто Сер, Тре, Тир)
- Ферменты, катализирующие фосфорилирование белков называются **протеинкиназами**
- **Фосфорилирование** обратимо – у каждой киназы – своя фосфатаза.



Одна из задач внутриклеточного переноса сигнала – усиление сигнала

У каждого рецептора - как минимум два домена:

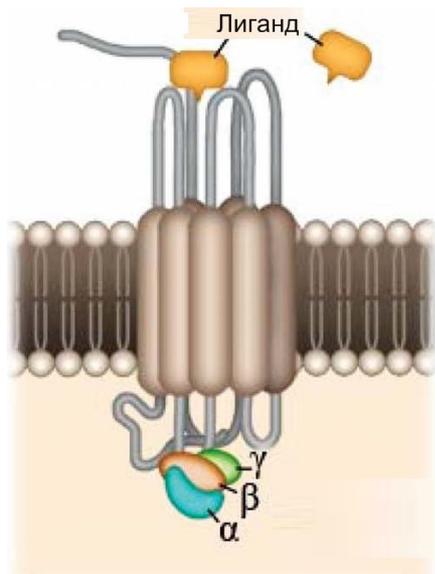
- Домен, обеспечивающий специфическое узнавание сигнала
- Домен, обеспечивающий связь с системой усиления сигнала

Механизмы усиления сигнала зависят от типа рецептора:

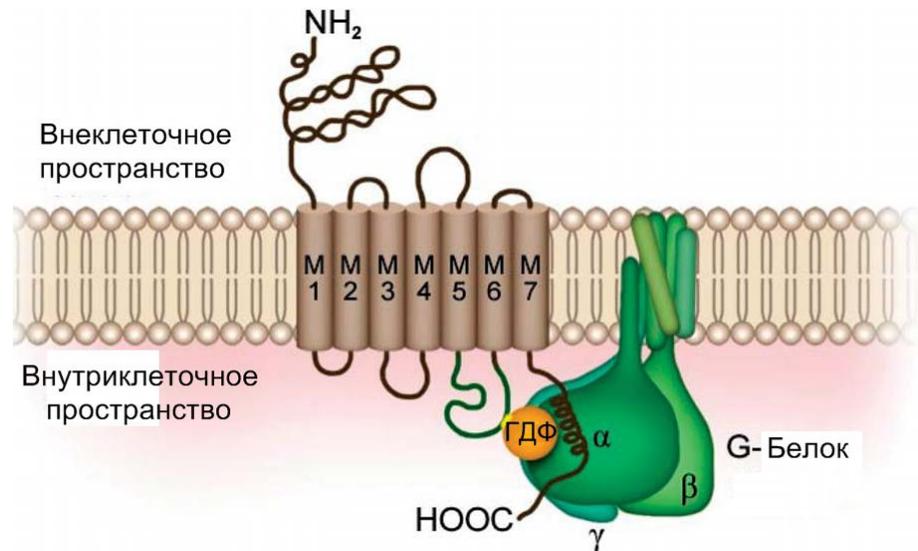
- В системе усиления сигналов **7-ТМС-рецепторами** усиление достигается синтезом небольших молекул- вторичных посредников
- В системе усиления сигналов **1-ТМС-рецепторами** усиление достигается при помощи специальных каскадов ферментов
- В системе усиления сигналов **рецепторами –ионными каналами** усиление достигается увеличением концентрации ионов в цитозоле
- **Ядерные рецепторы** после соединения с сигналами регулируют синтез белков –эффекторов

1. 7-ТМС-рецепторы или рецепторы, ассоциированные с тримерными G-белками

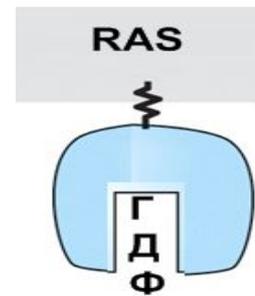
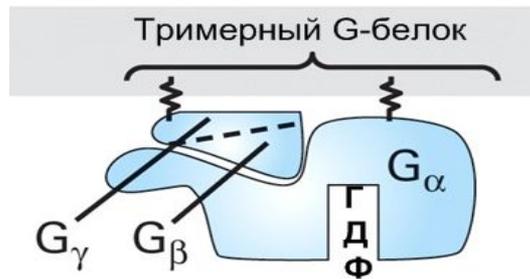
- Среди мембранных рецепторов это наиболее распространенная группа рецепторов (>1% генома).
- Они построены из общей центральной структуры, образованной 7 трансмембранными спиральными доменами.



7-ТМС- рецептор в 3D форме



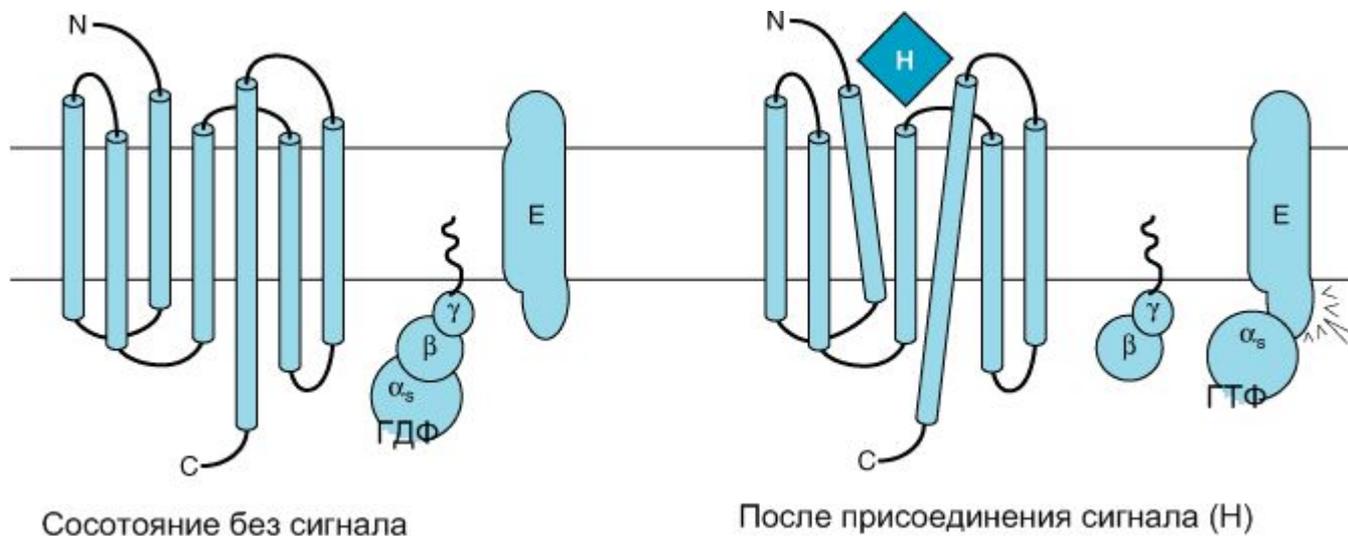
7-ТМС- рецептор в плоскости мембраны



Тримерный белок (α, β и γ)	Мономерный белок (RAS-Rat Sarcome)
<p>При связывании с рецептором меняет ГДФ на ГТФ и диссоциирует на α и $\beta\gamma$ субъединицы</p>	<p>Меняет ГДФ на ГТФ при помощи белков GEF (guanine exchange factor) Семейства Ras: Rho, Arf, Rab, Ran</p>
<p>Связывается прямо с рецептором</p>	<p>Непосредственно не связывается с рецептором</p>
<p>Участвует в образовании вторичных посредников цАМФ, ДАГ, Ca^{2+}</p>	<p>Участвует в активировании МАПкиназ</p>

Являются ГТФазами, обменивают ГДФ на ГТФ, при этом переходят в активное состояние, специальный белок GAP повышает их ГТФ азную

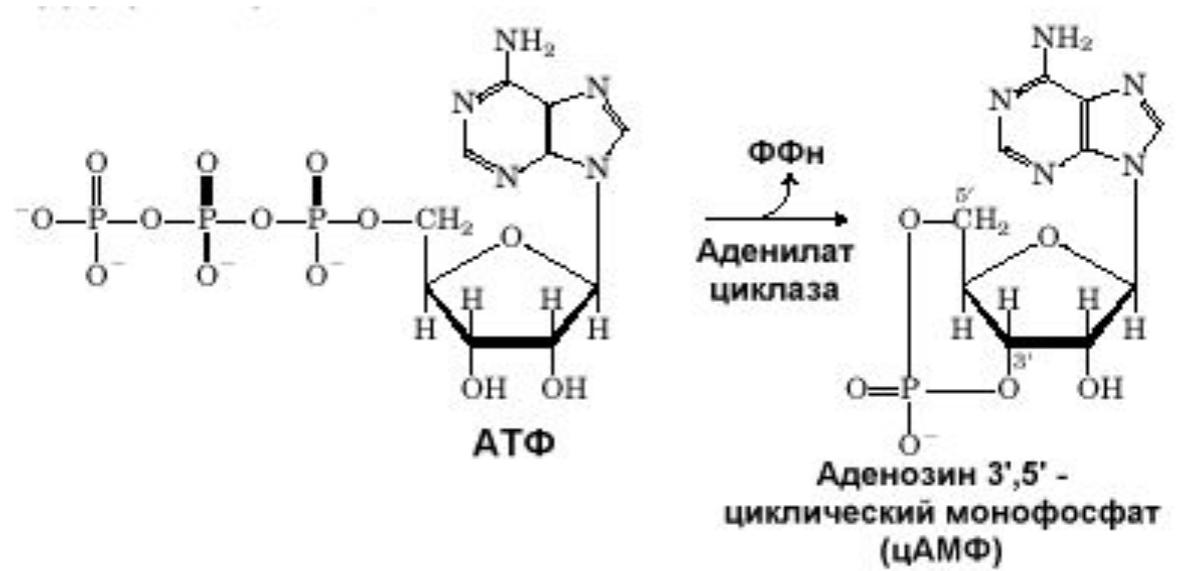
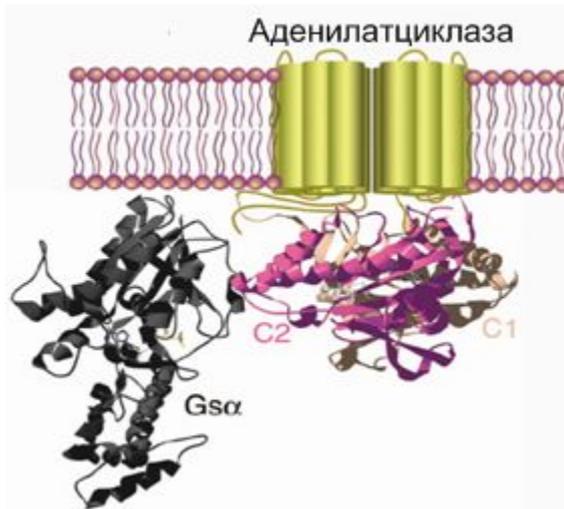
Механизм работы 7-ТМС рецептора

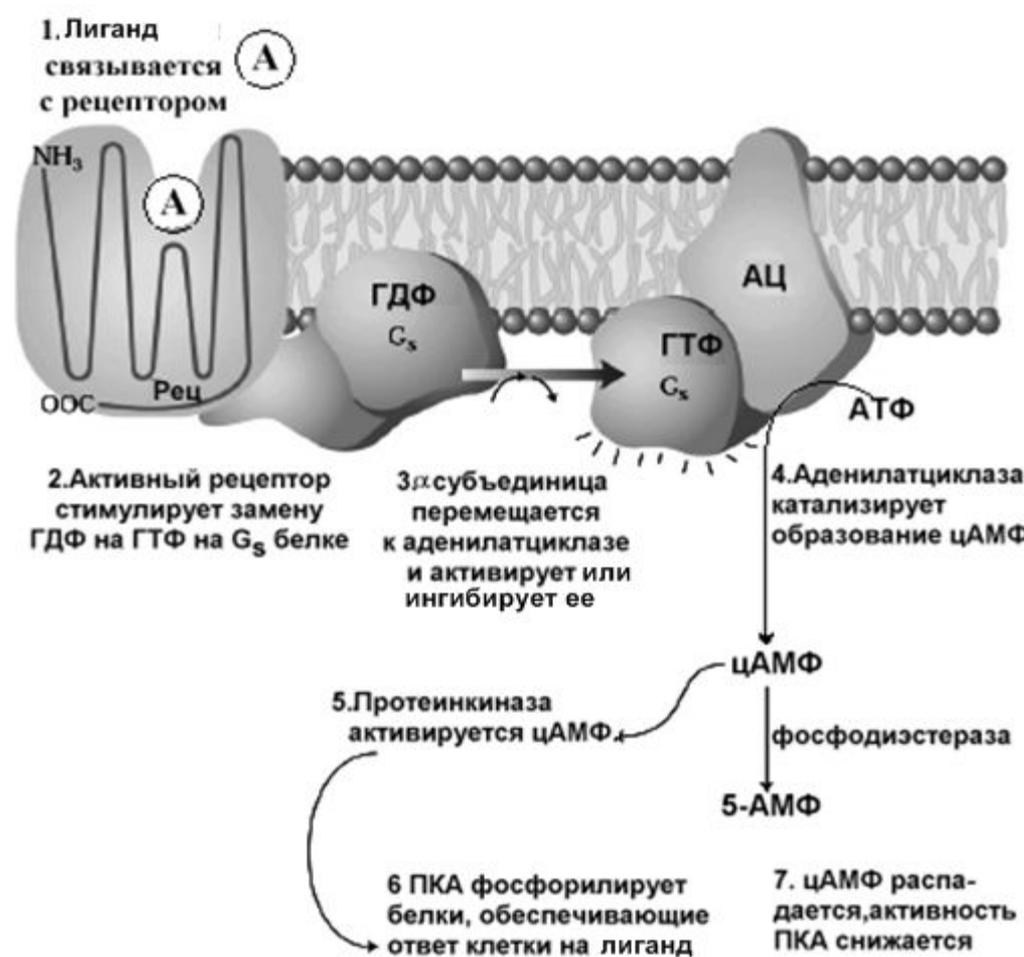


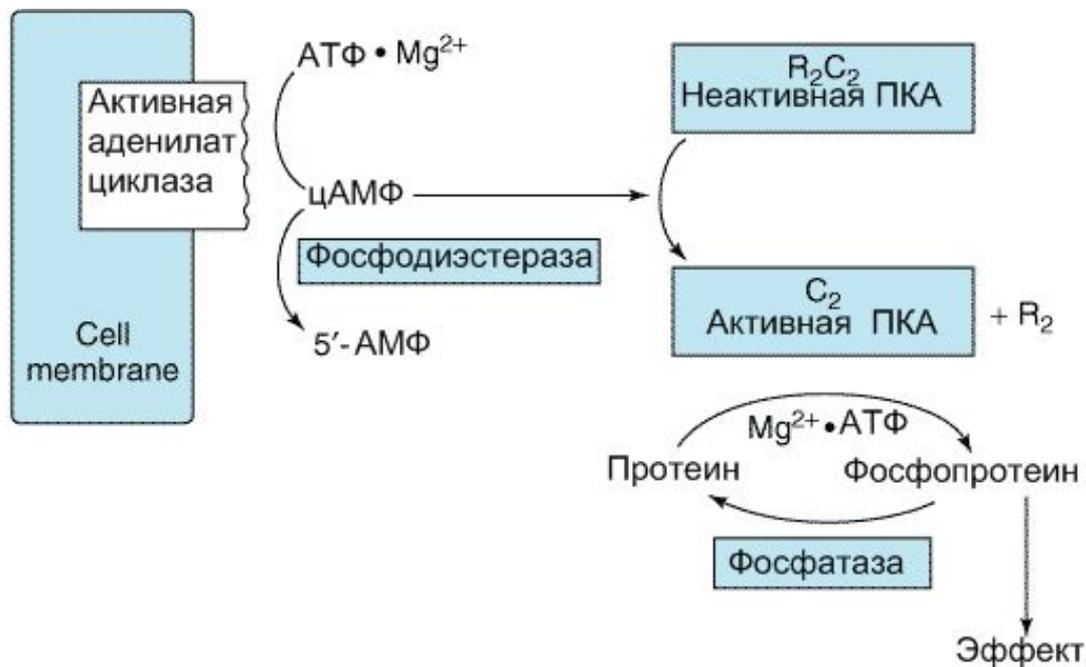
В зависимости от клеток фермент- эффектор (E) – это:

- Аденилатциклаза (G_s) или (G_i)
 - Ca^{2+} , Na^+ , Cl^- (G_s) или K^+ каналы (G_i)
 - Фосфолипаза $C\beta$ (G_s)
 - цГМФ-фосфодиэстераза (G_s)
- (G_s) – белок G активирует фермент или канал
•(G_i) - белок G ингибирует фермент или канал

Вариант I E – это аденилатциклаза - мембранный белок, катализирующий образование цАМФ из АТФ. Изменяет свою активность при контакте с α -субъединицей G- белка.



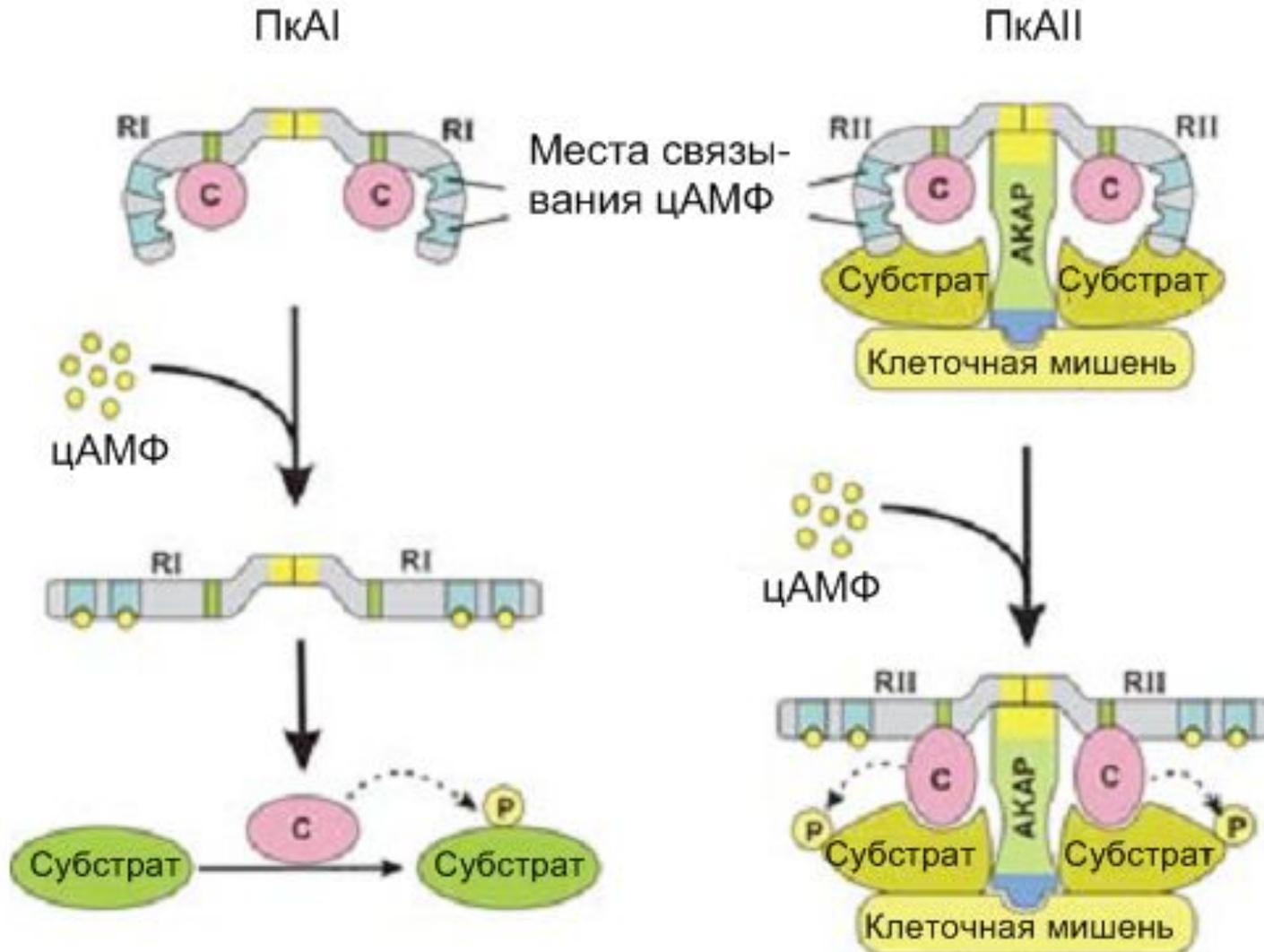


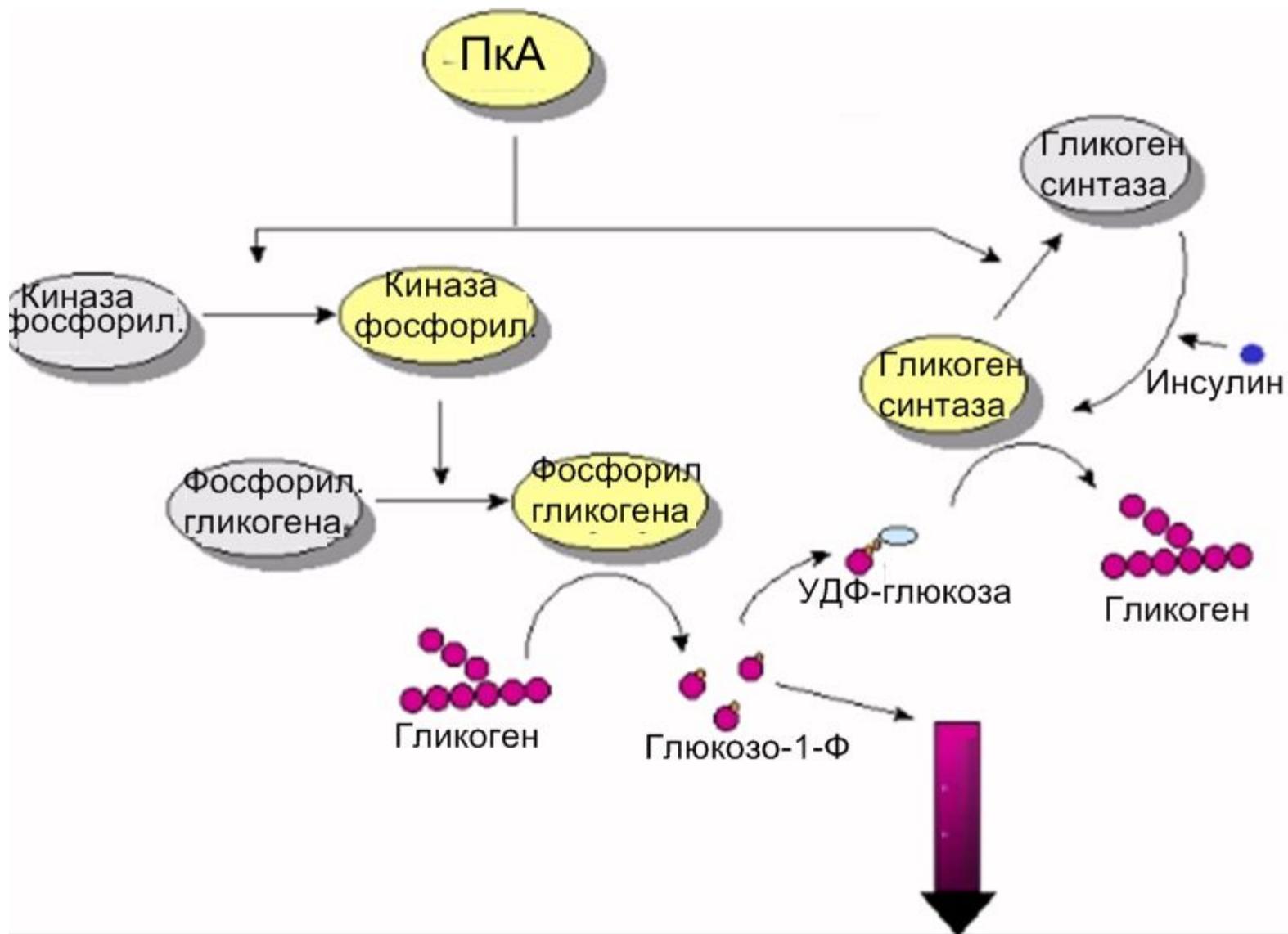


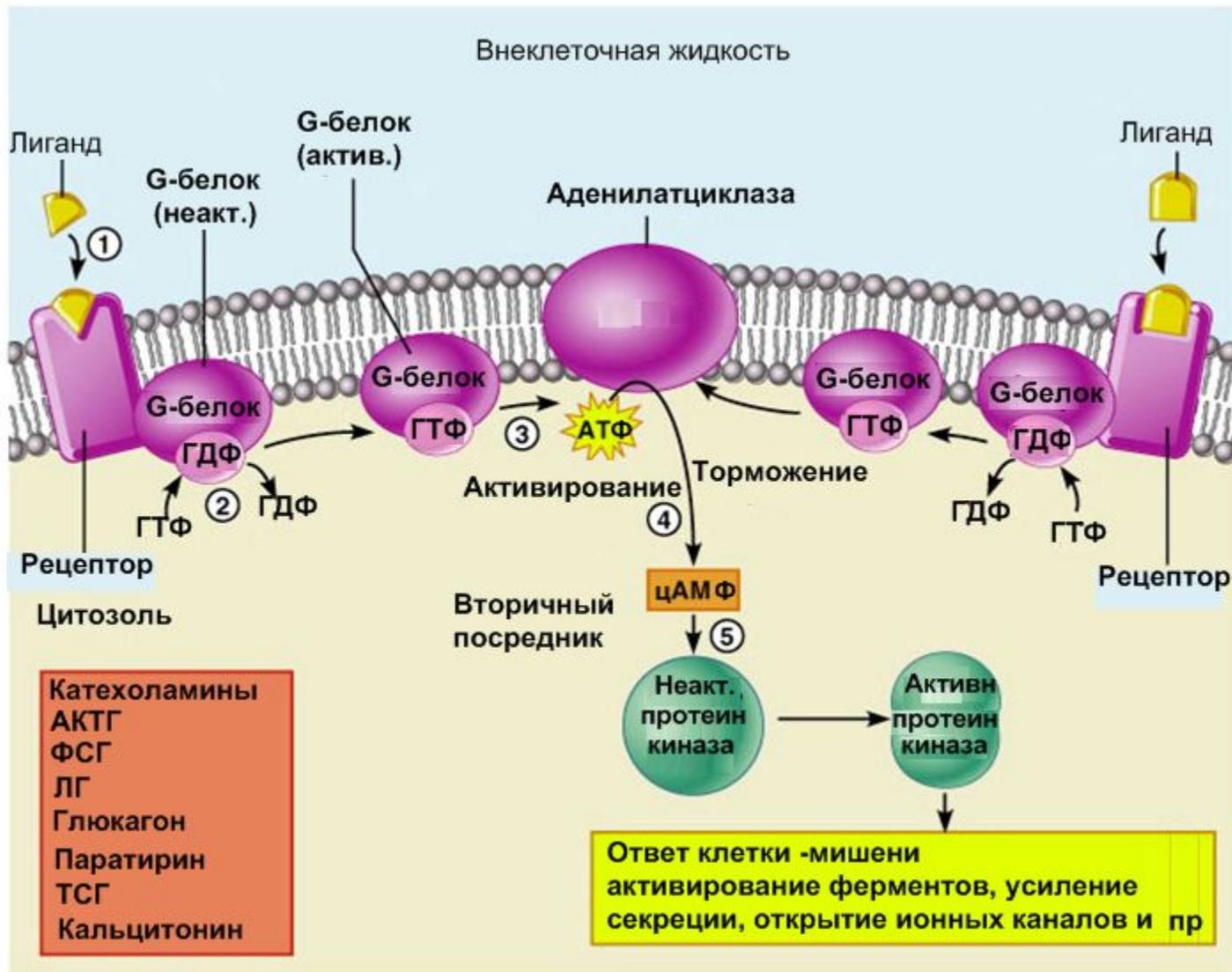
Сигналы, которые **активируют** образование цАМФ:
 АКТГ, АДГ, кальцитонин, кортиколиберин, ФСГ, ЛГ, глюкагон, ТСГ,
 паратирин, адреналин (β -адренэрг. рецепторы) **Эти сигналы
 работают с G(s) белками**

Сигналы, которые **тормозят** образование цАМФ:
 ацетилхолин, адреналин (α 2 адренэрг. рецепторы), ангиотензин II,
 соматостатин. **Эти сигналы работают с G(i) белками**

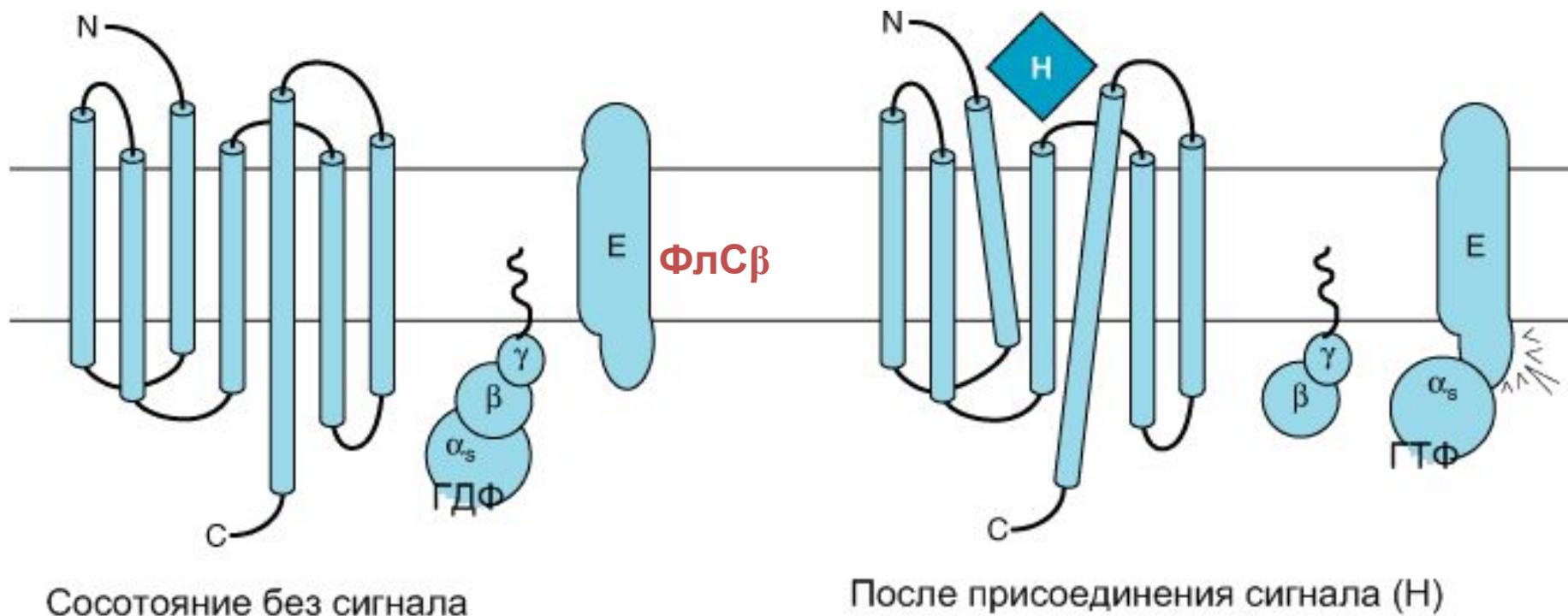
Механизм действия вторичных посредников и еще раз к роли протеинкиназ





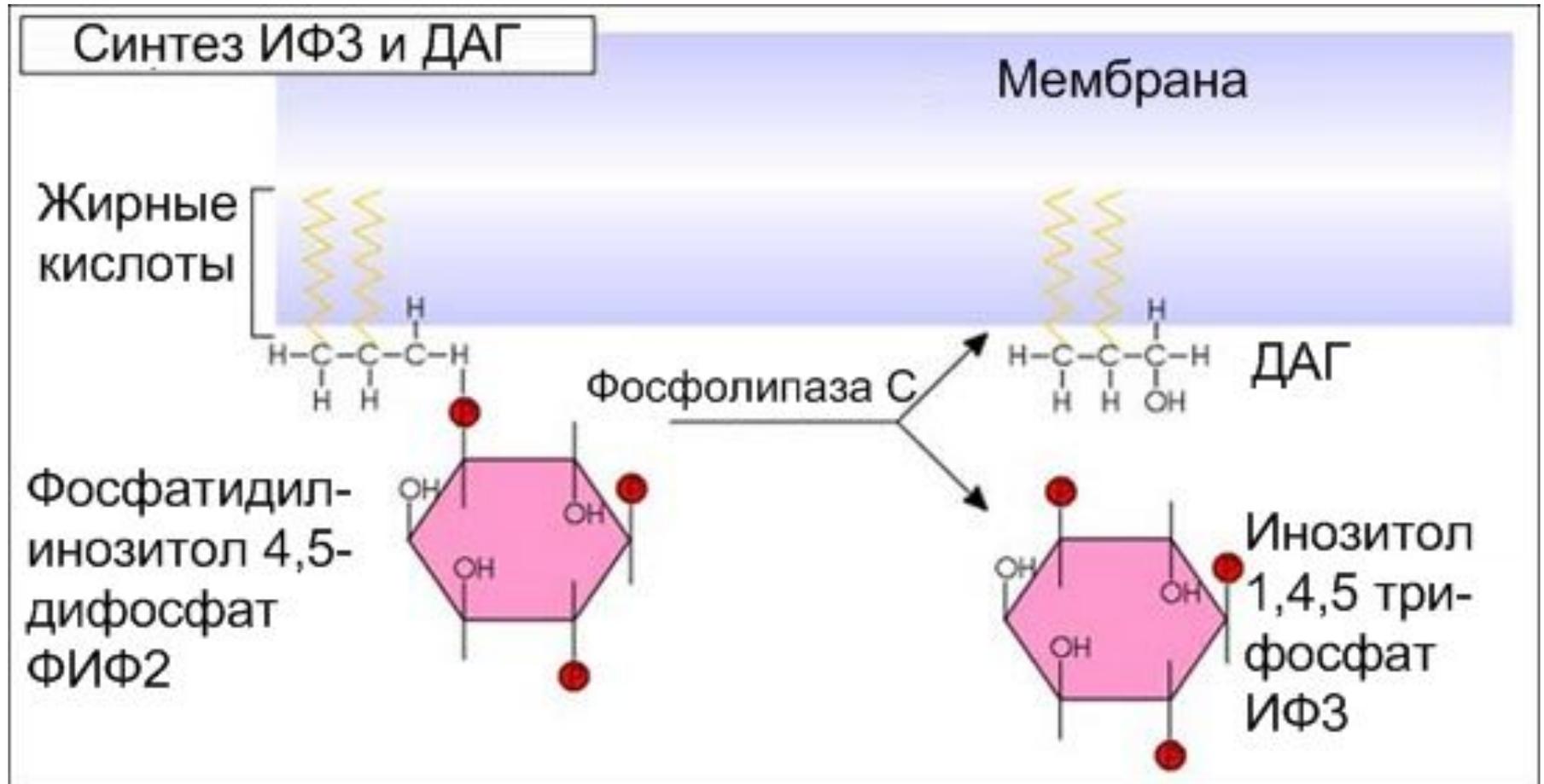


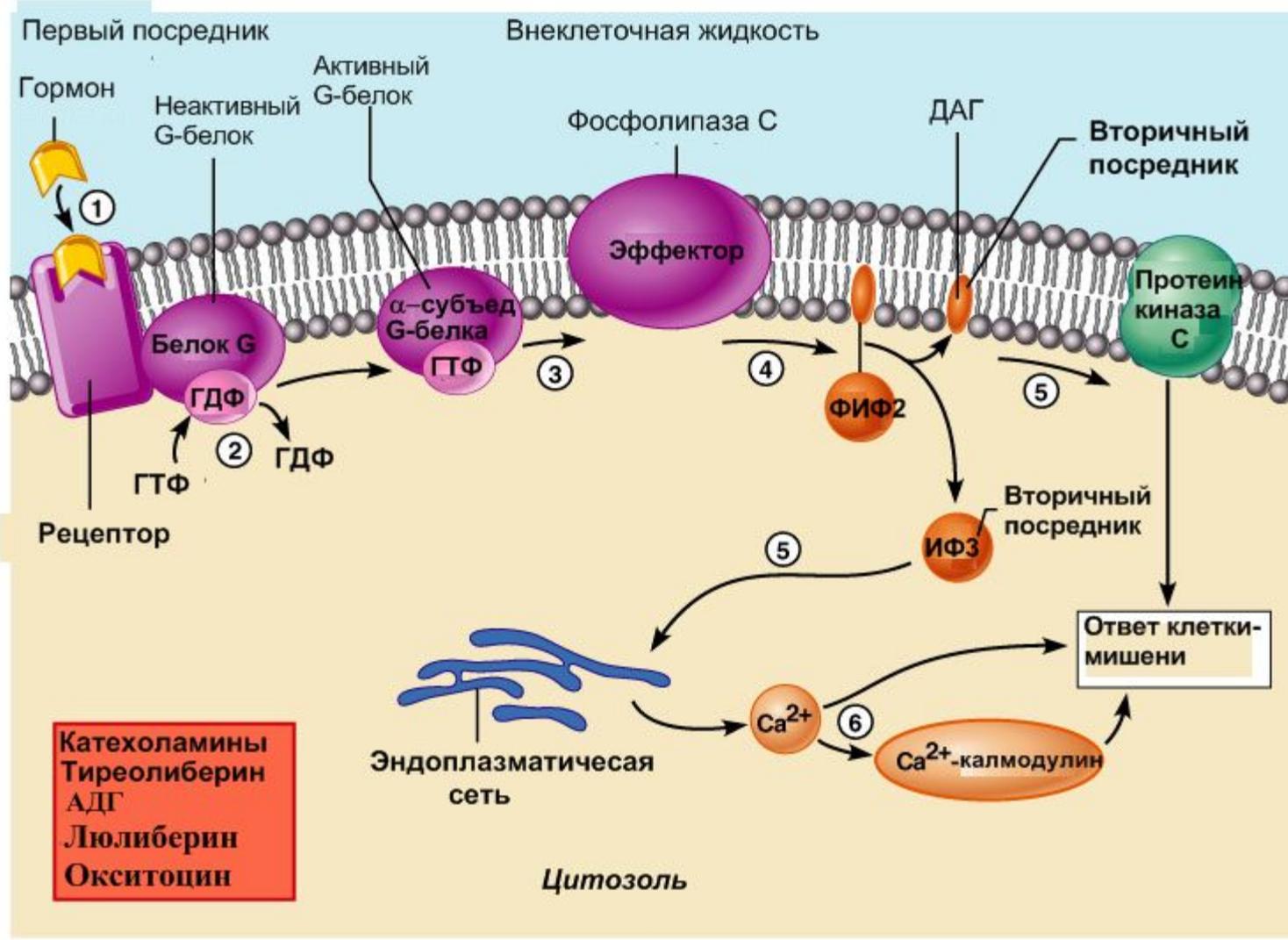
Еще один вариант работы 7 ТМС рецептора



Вариант II E – это фосфолипаза C β

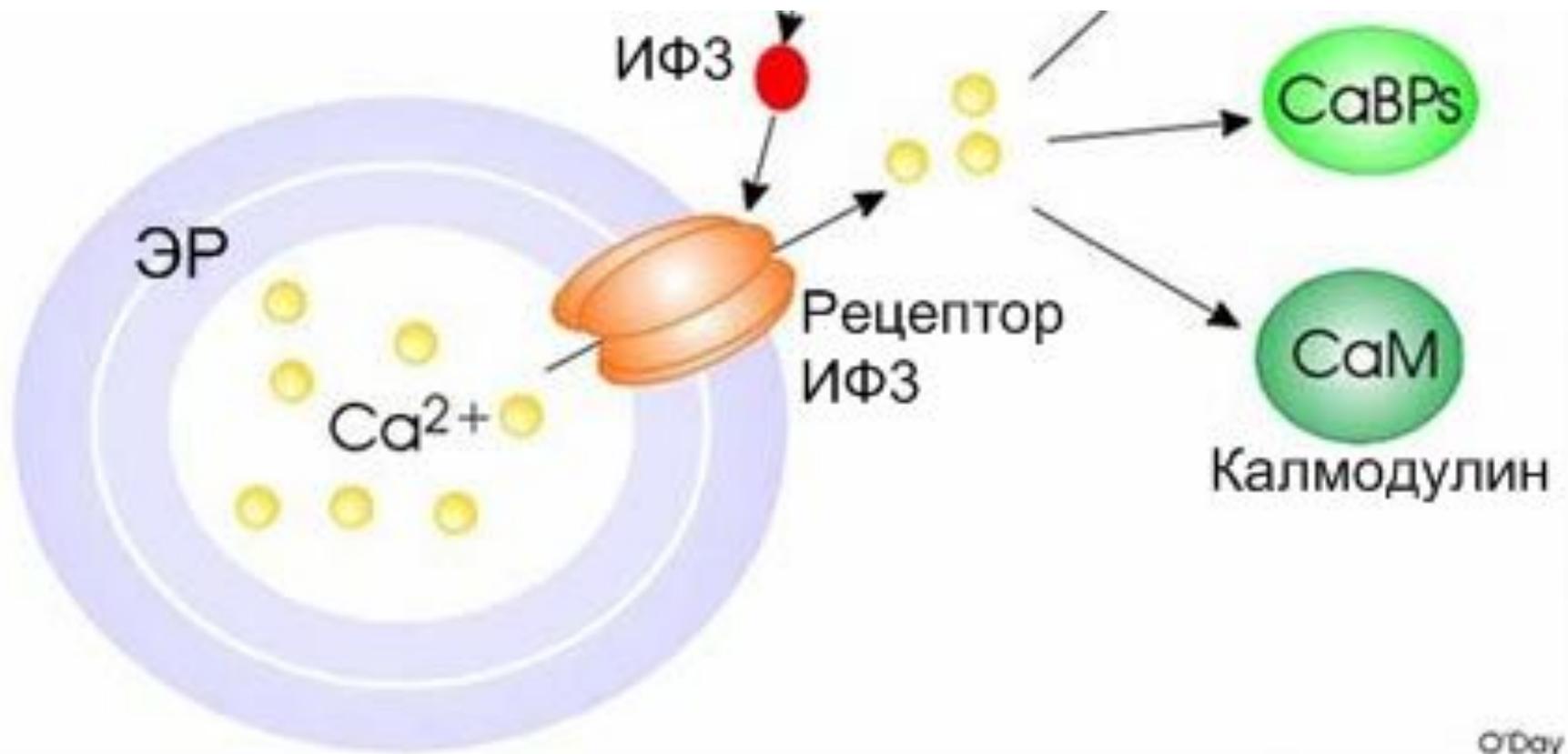
Фосфолипаза C β - мембранный белок, катализирующий гидролиз фосфатидил инозитолфосфата с образованием ДАГ и инозитол трифосфата (ИФ3). Изменяет свою активность при контакте с α -субъединицей G белка.





Катехоламины
Тиреолиберин
АДГ
Люлиберин
Окситоцин

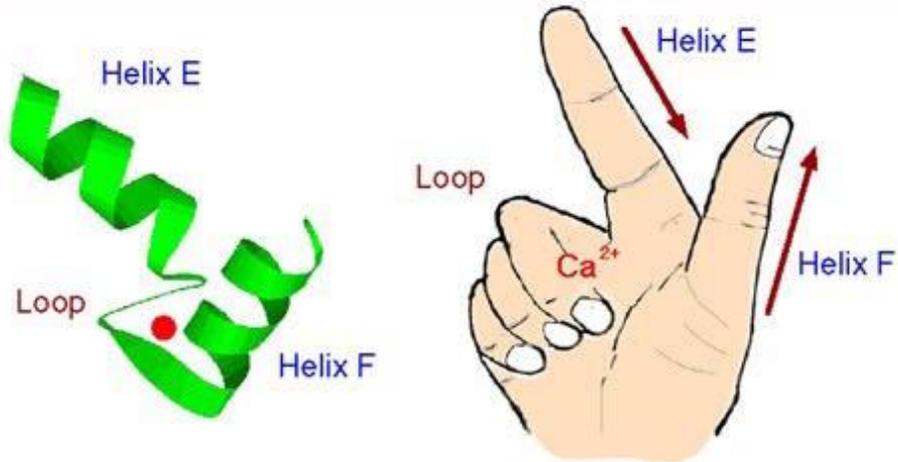
Цитозоль



CaBPs- белки, связывающие кальций

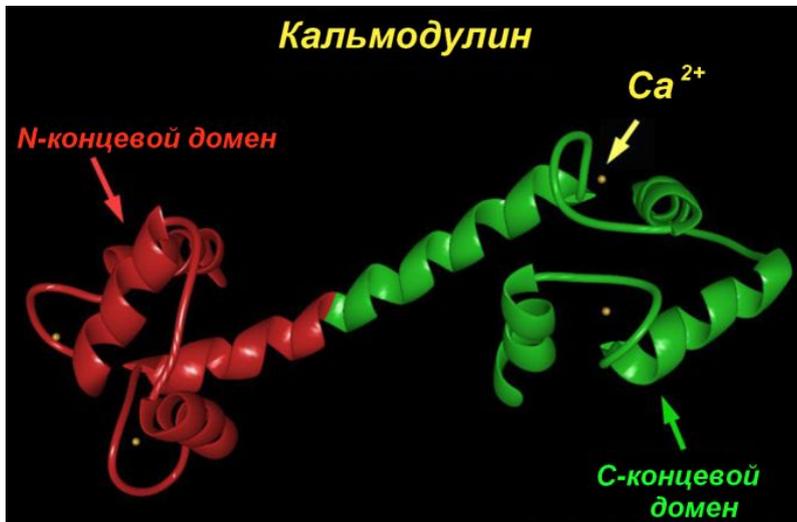
EF-hand - белки:

Названы по форме, образуемой E и F α -спиралями Ca^{2+} -связывающего домена; высокое сродство к кальцию



–Кальмодулин:

синтезируется всеми клетками; связывает 4 иона Ca^{2+} ; действует путем активирования или протеинкиназ (CaMK) или протеин фосфатаз (кальциневрин); активирует цАМФ фосфодиэстеразу
–(более 100 разных белков связаны с кальмодулином)



Ферменты, активируемые калмодулином

Аденилатциклаза

Ca²⁺-зависимая протеинкиназа

Ca²⁺-Mg²⁺ АТФаза

Ca²⁺-фосфолипидзависимая протеинкиназа

Фосфодиэстераза циклических нуклеотидов

Некоторые белки цитоскелета

Ионные каналы(L-тип Ca²⁺ канал)

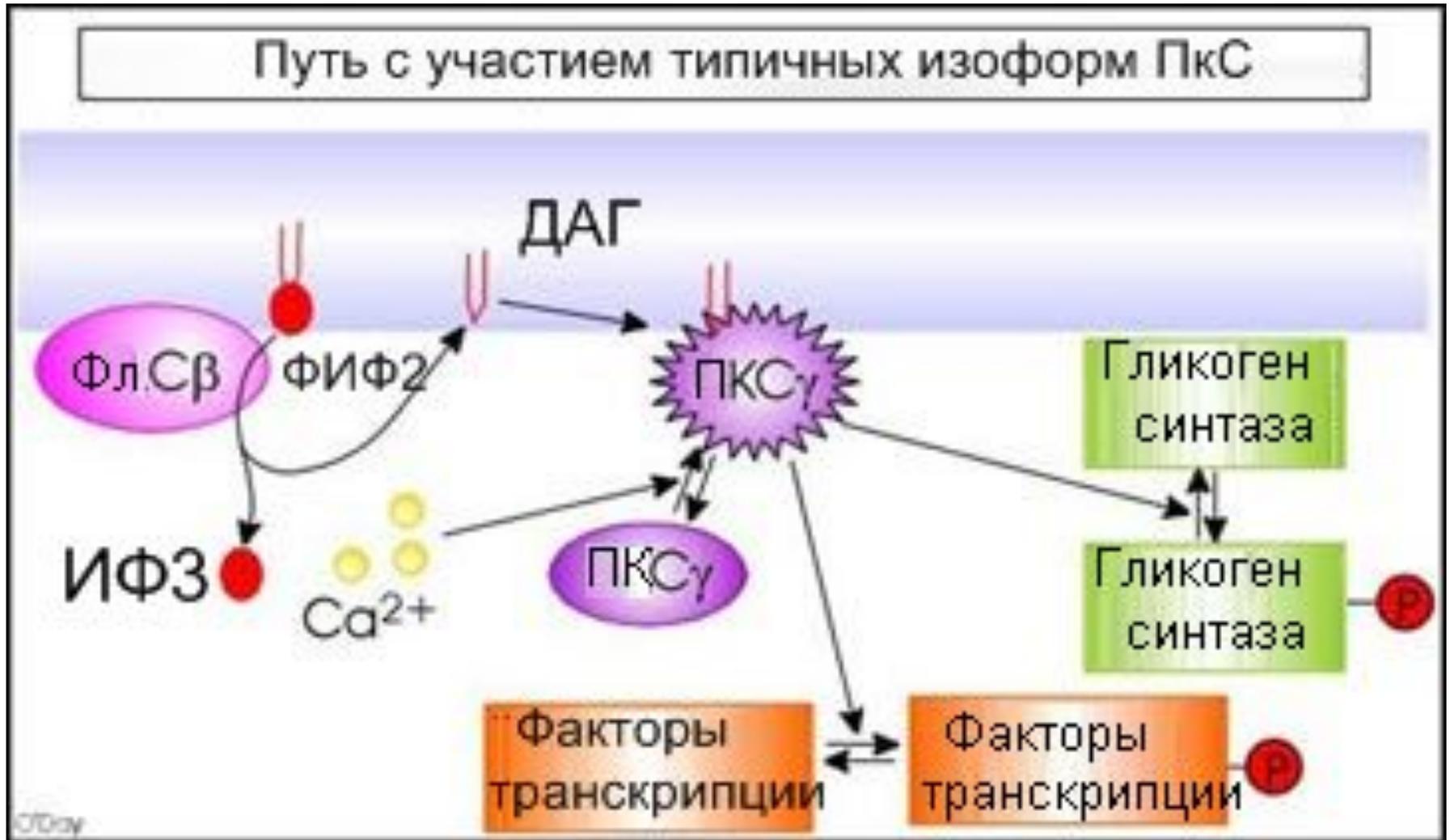
NO синтаза

Киназа фосфорилазы

Фосфопротеинфосфатаза 2В

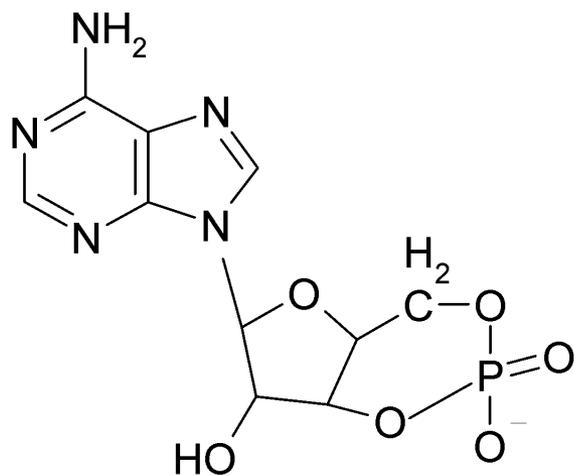
Некоторые рецепторы (NMDA-тип
глутаматного рецептора)

А что ДАГ?

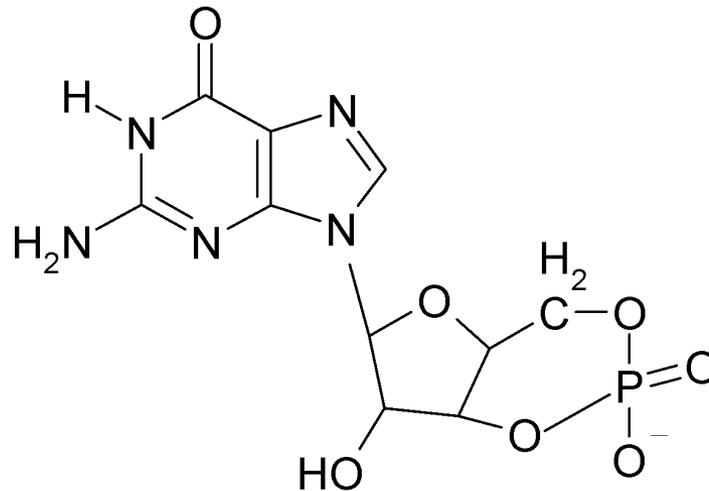


Или может стать субстратом для получения арахидоновой кислоты, необходимой для синтеза простагландинов

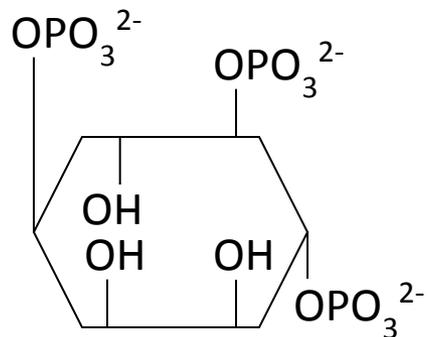
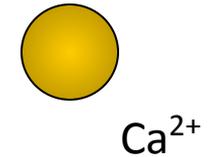
Примеры вторичных посредников, образуемых с участием 7-TMC рецепторов



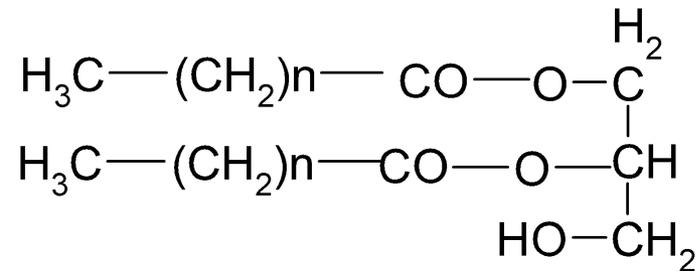
цАМФ



цГМФ



ИЗФ

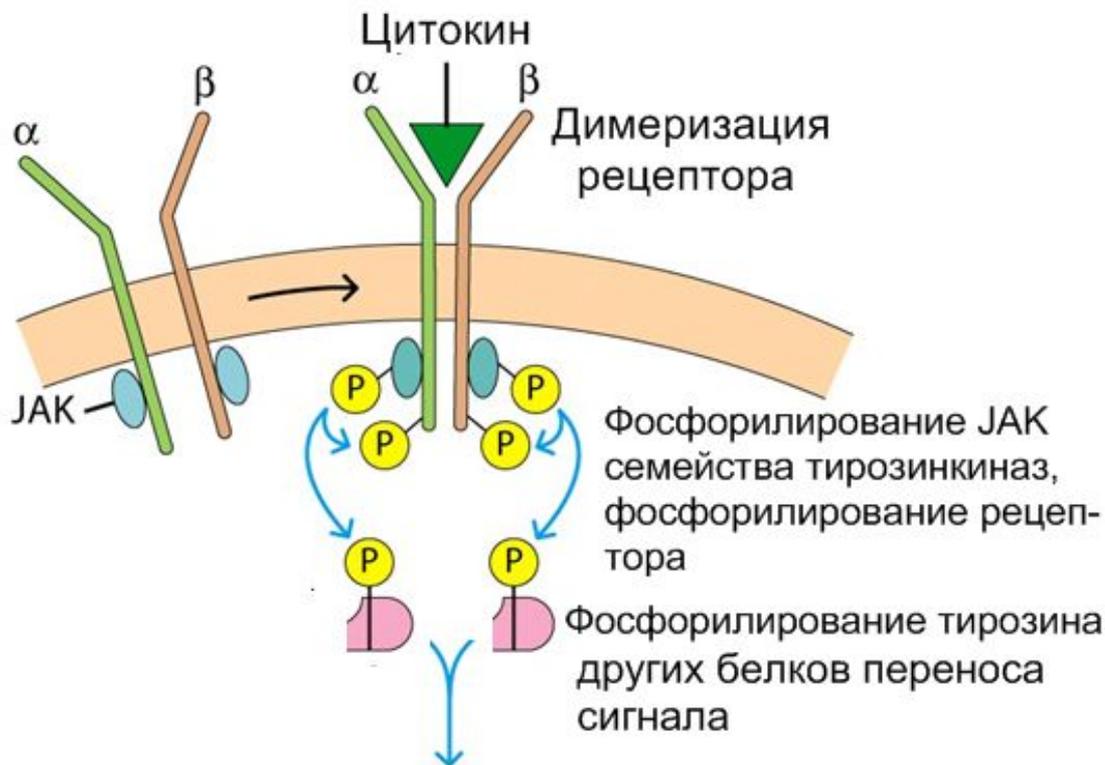


ДАГ

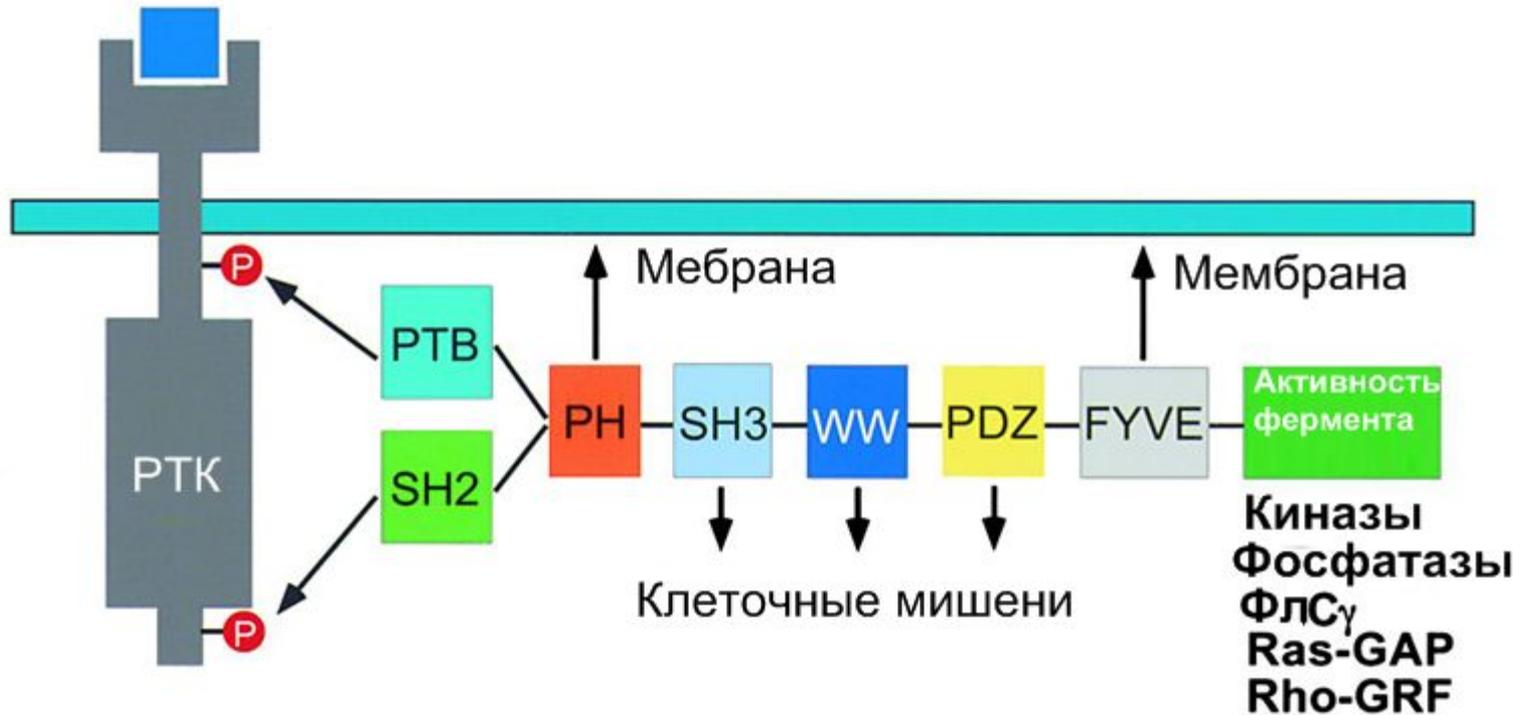
2. 1-ТМС-рецепторы, не обладающие каталитической активностью, но ассоциированные с цитозольными тирозинкиназами

Эти рецепторы открывают серию рецепторов, для которых лиганд – сигнал димеризации – образования димеров. Два рецептора вместе становятся активными участниками переноса сигнала внутрь клетки.

Рецепторы, связывающие внутриклеточные тирозинкиназы уважаемы многими цитокинами



Специальные домены – инструмент связи между молекулами



SH2 и PTB связывают участки с фосфотирозином

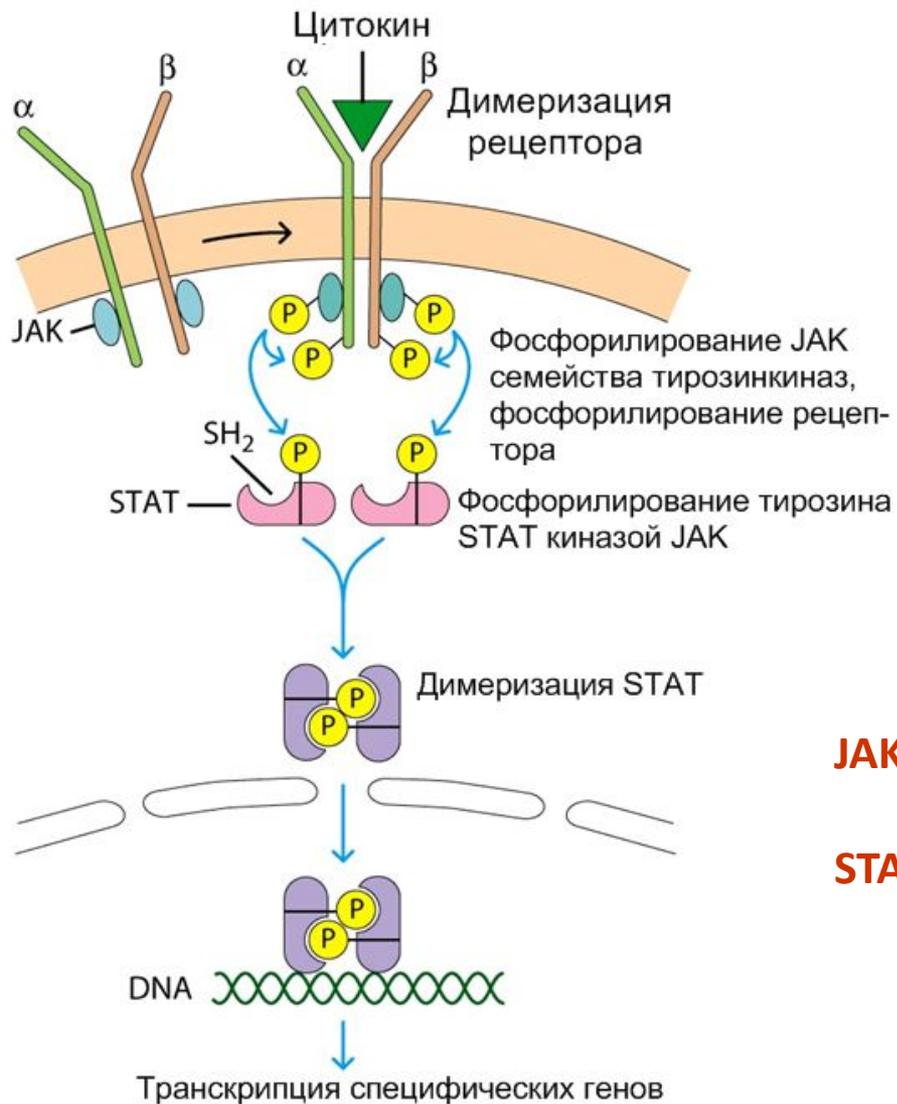
SH3 и WW связывают участки богатые пролином

PDZ домен связывается с гидрофобными аминокислотами С-концов

PH связывается с разными фосфатидилинозитолами

FYVE домены связывают фосфатидилинозитол 3-фосфат)

Сигнальный путь с участием цитокина



JAK: Янус киназа

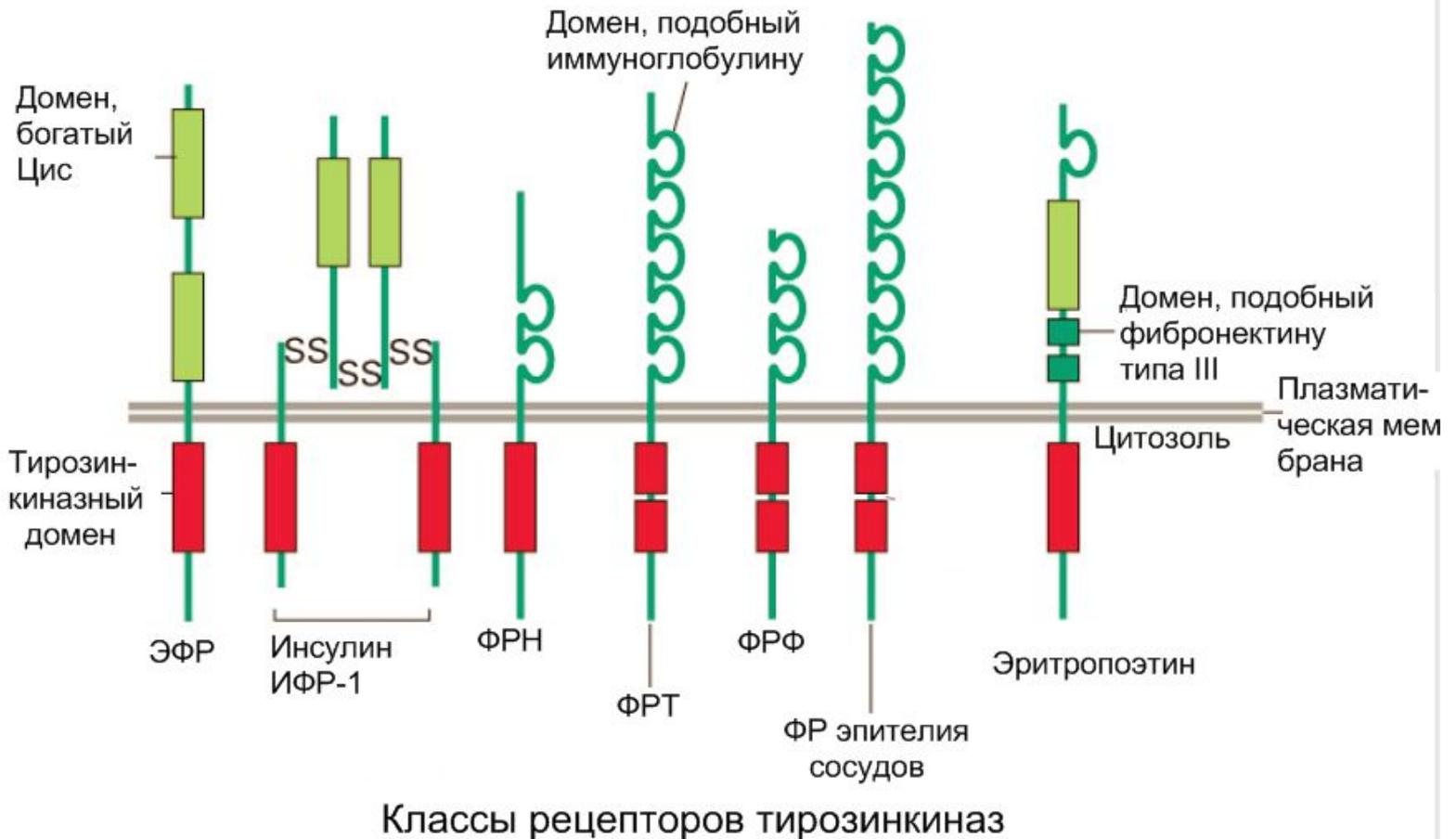
STAT: Signal transducer and activator of transcription

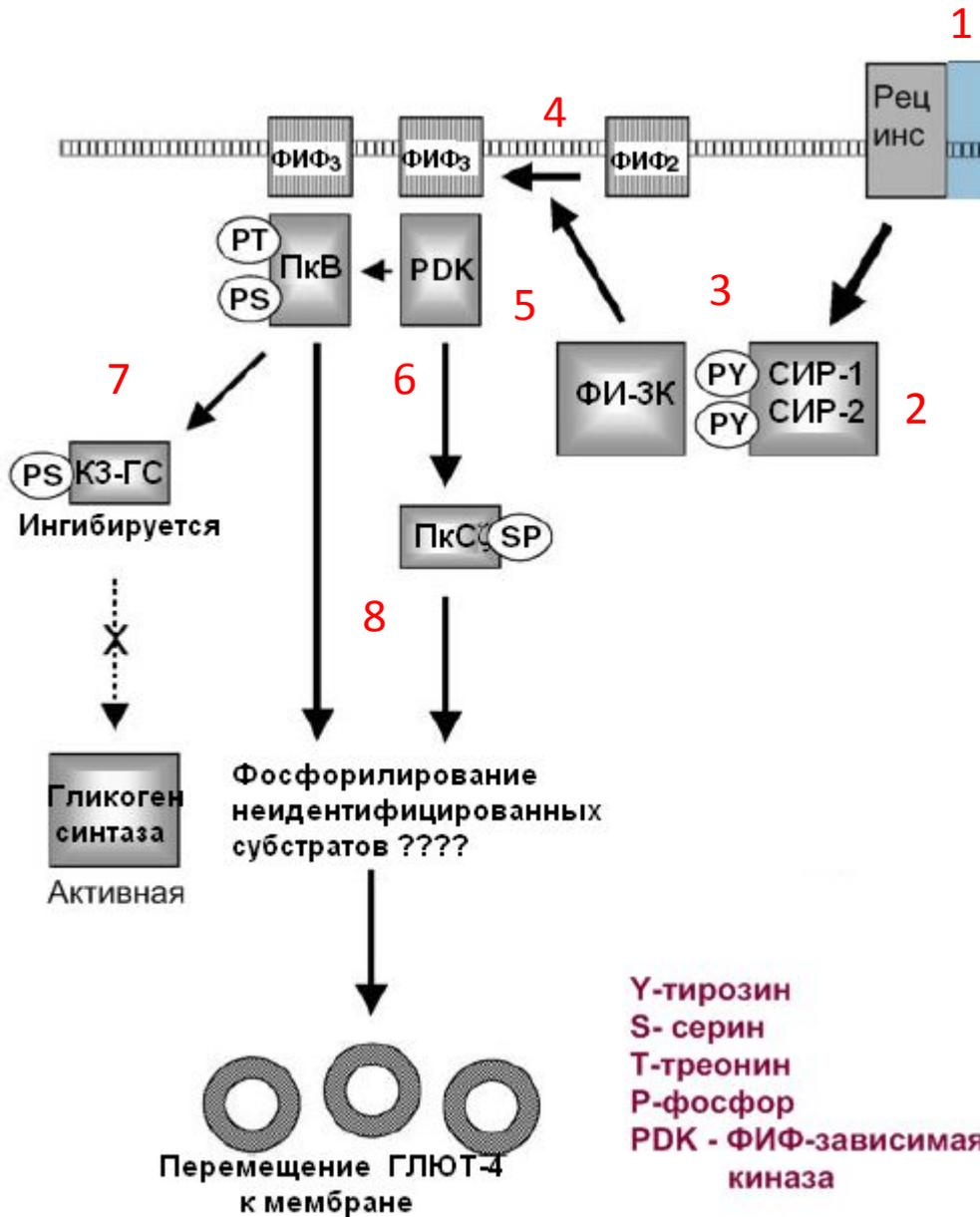
3. Рецепторы, обладающие каталитической активностью

- 1. Тирозинкиназы: рецепторы, фосфорилирующие тирозины молекул переноса сигнала.**
- 2. Тирозинфосфатазы: рецепторы, удаляющие фосфатные группы, связанные с тирозином. Лиганд их неизвестен.**
- 3. Серин/треонин киназы: рецепторы, фосфорилирующие Сер или Тре молекул переноса сигнала.**
- 4. Гуанилатциклазы : рецепторы, катализирующие образование цГМФ**
- 5. Рецепторы, ассоциированные с гистидинкиназой: фосфорилируют свой гистидин и затем быстро переносят фосфат на другие молекулы**

Рецепторные тирозинкиназы (РТК)

Подобно предыдущему классу эти рецепторы димеризуются (исключение составляют рецепторы инсулина и инсулиноподобных факторов роста (ИФР))





1. Соединение с лигандом
2. Фосфорилирование СИР
3. Присоединение ФИ-ЗК
4. Образование ФИФ3
5. Присоединение PDK
6. PDK фосфорилирует ПкВ и ПкСζ
7. ПкВ фосфорилирует и ингибирует КЗ-ГС, при этом Гликогенсинтаза становится активной
8. ПкСζ и ПкВ фосфорилируют “неведомые” белки, участвующие в перемещении ГЛЮТ4 к мембране

1.Связывание лиганда □ активирование тирозинкиназного домена рецептора

2. Фосфорилирование СИР

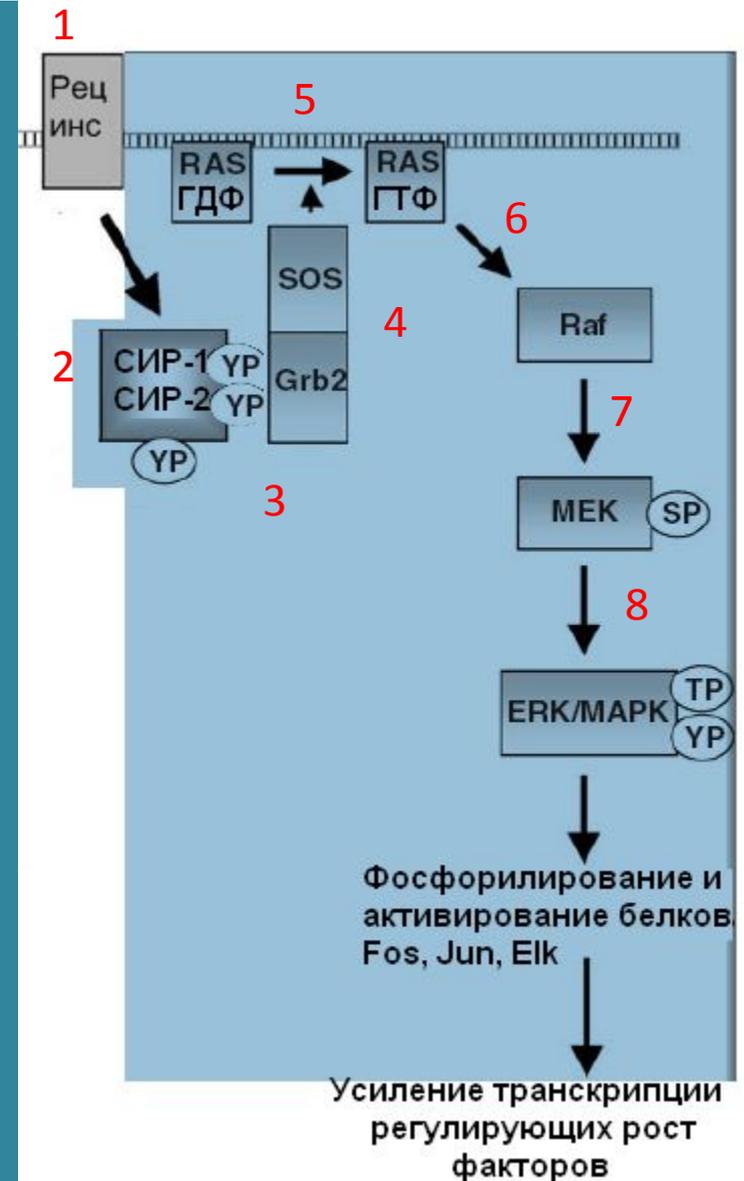
3. Присоединение белков, содержащих SH2 и SH3 домены (Grb2 (Growth factor receptor binding protein).

4. Связывание белков GEF(guanine exchange factor) на рис это белок SOS

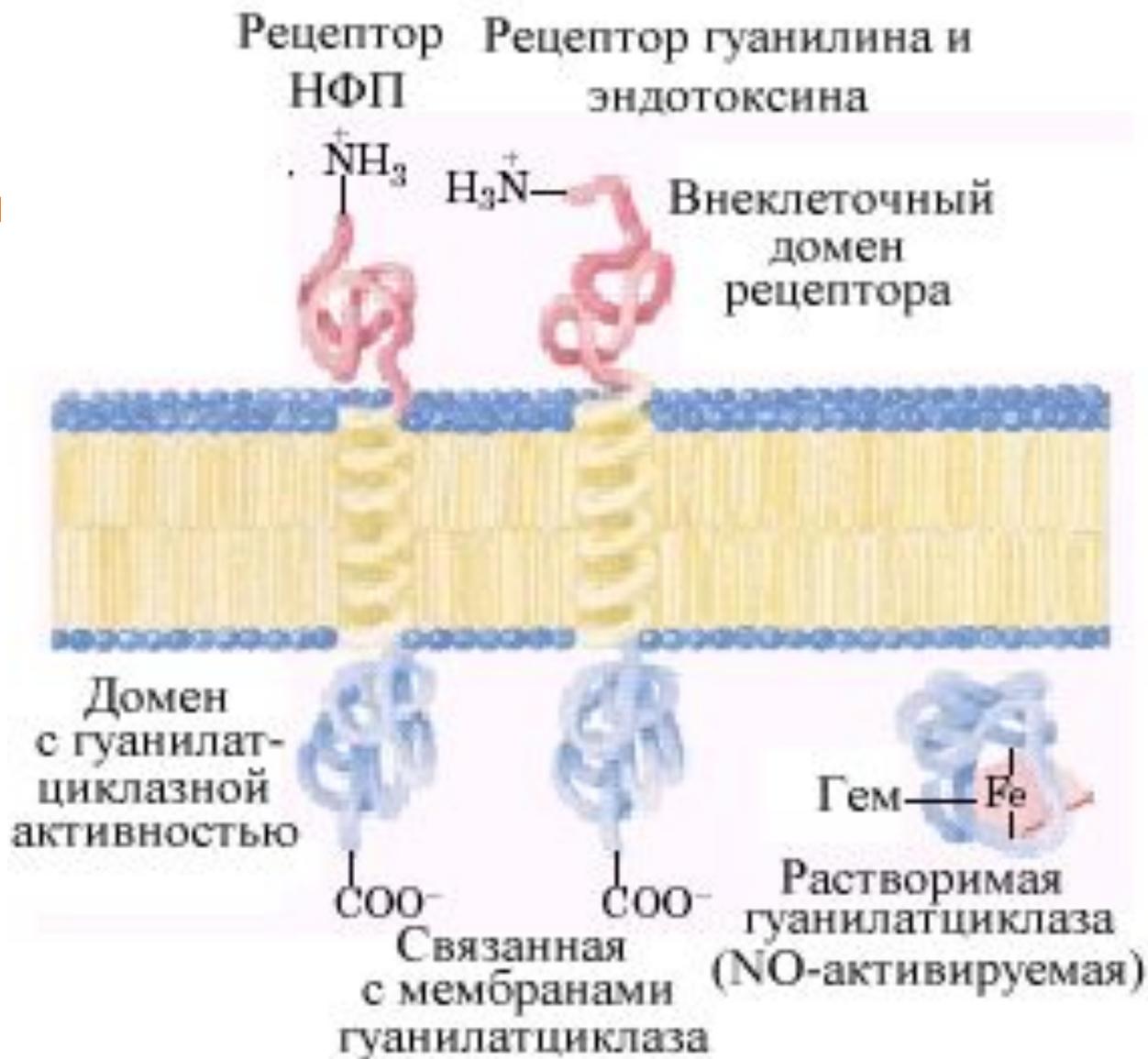
5. Замена ГДФ на ГТФ

6,7,8- каскад протеинкиназных реакций
Raf - это ККМАПК
MEK – это КМАПК
ERK – это МАПК (**митогенами активируемая протеинкиназа**)

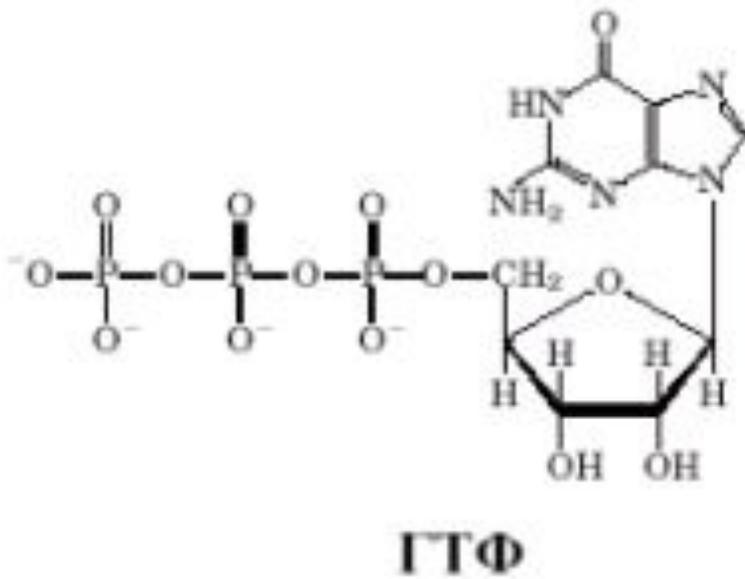
Этот фермент катализирует фосфорилирование факторов транскрипции, участвующих в механизмах синтеза факторов, регулирующих рост и дифференцировку клеток.



Гуанилатциклазы-
бывают
мембраносвязанными и растворимыми
(цитоплазматическими)

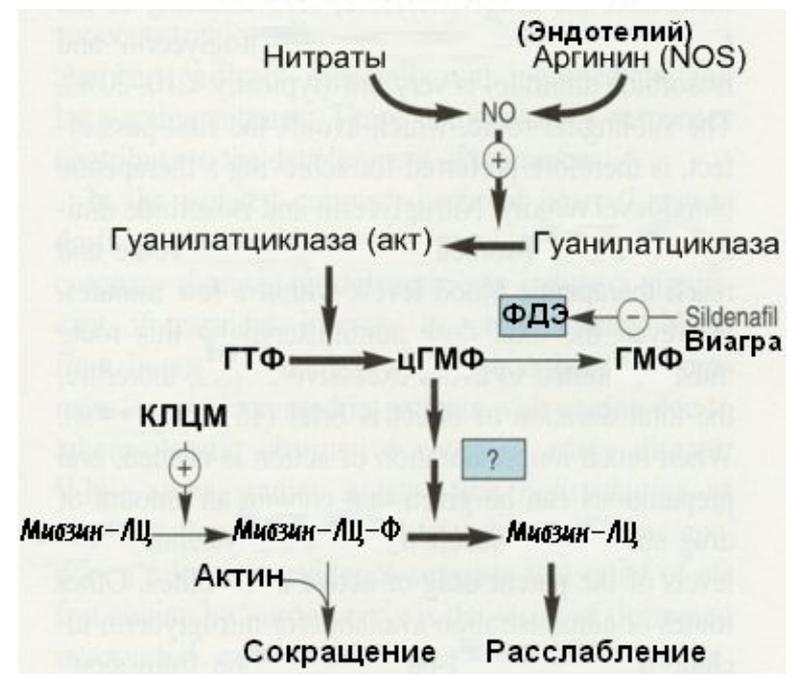


НФП-натрий уретический фактор предсердий



Цитоплазматическая гуанилататциклаза:

Активируется NO
 Катализирует образование цГМФ
 (кишечник, гладкие мышцы сосудов)
 цГМФ стимулирует цГМФ-зависимые протеинкиназы (ПкG)
 Активность останавливается гидролизом цГМФ и дефосфорилированием субстратов ПкG



4. Ядерные и цитозольные рецепторы

Ядерные рецепторы – факторы транскрипции (TF)

- опосредуют изменение транскрипции в ответ на многие внеклеточные сигналы
- **формируют короткий сигнальный путь**
липофильная сигнальная молекула → TF → ответ (изменение транскрипции)
- **для классических стероидных гормонов:**
секреция железой → транспорт по крови → клетка-мишень → диффузия в клетку → связывание с рецептором → активирование → ответ

• Классифи

I. Высокое сродство к лиганду
Лиганды: гормоны и витамины

ER α, β Эстрогены
PR Прогестерон
AR Андрогены
GR Глюкокортикоиды
MR Минералокортикоиды

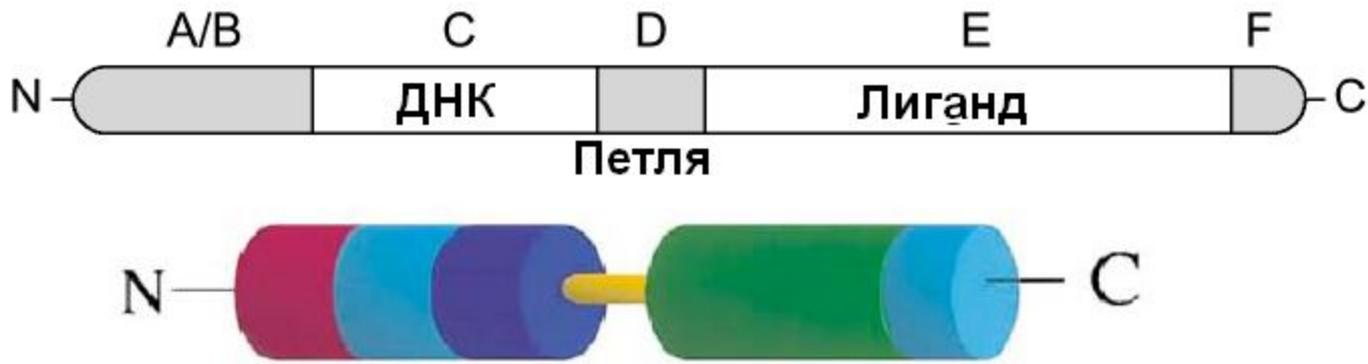
II Низкое сродство к лиганду
Лиганды: пищевые липиды

RXR α, β, γ Ретиновая кислота (9-cis)
PPAR α, β, γ Эйкозаноиды
LXR α, β Оксистеролы
FXR Желчные кислоты
PXR/SXR Прегнаны
CAR Андростаны

RAR α, β, γ Ретиновая кислота (all)
TR α, β Гормоны щитовидной жел
VDR Витамин D

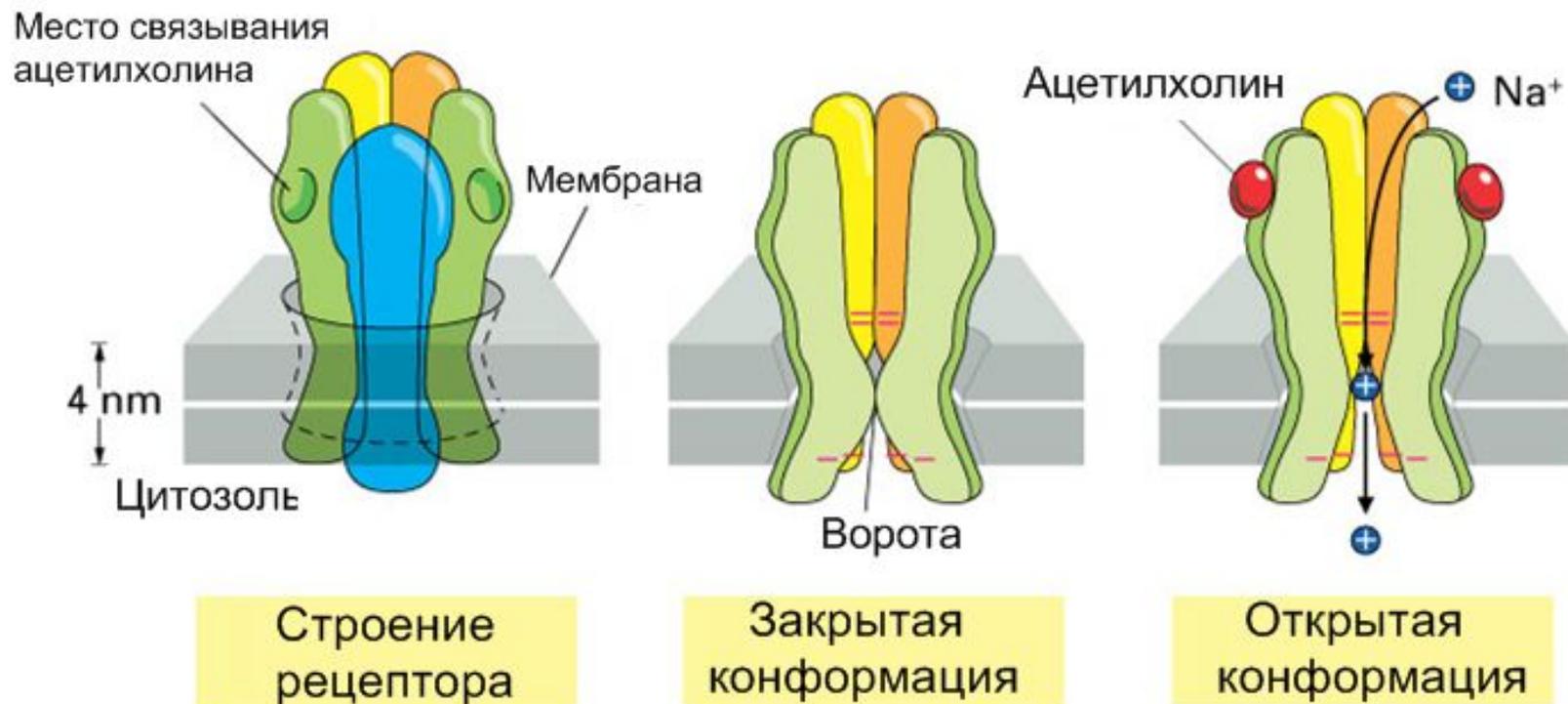
III. Лиганд неизвестен
(orphan-receptors)

ROR α, β, γ
ERR α, β, γ
RVR α, β, γ
GCNF
TR 2,4
HNF-4



- 1 Стероидные гормоны в крови связаны с белками. Только свободный гормон проникает в клетку
- 2 Различают ядерные и цитозольные рецепторы стероидных гормонов
- 3 Комплекс гормон-рецептор связывается с ДНК и активирует или репрессирует ген (гены)
- 4 После транскрипции и-РНК перемещается в цитозоль
- 5 Трансляция обеспечивает клетку необходимыми белками
- 6 Некоторые стероидные гормоны действуют и через мембранные рецепторы и систему вторичных посредников (быстрый ответ)

5 . Рецепторы – лигандзависимые ионные каналы



Химический сигнал ==> Электрический сигнал

7. Рецепторы – молекулы клеточной адгезии

Обеспечивают прямое взаимодействие между клетками

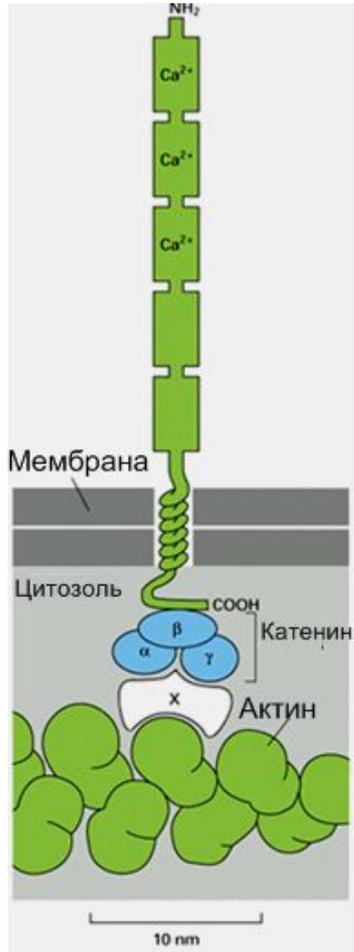
- I. *Замыкающие (плотные) контакты*
- II. *Прикрепительные соединения*
 - 1. с актиновыми филаментами (адгезионные контакты)
 - а) между клетками (например, адгезионные пояса)
 - б) между клетками и матриксом (например, фокальные контакты)
 - 2. С промежуточными филаментами
 - а) между клетками (десмосомы)
 - б) между клетками и матриксом (полудесмосомы)
- III. *Коммуникационные соединения*
 - 1. Щелевые контакты
 - 2. Химические синапсы

Клетки связываются и общаются при помощи CAM (cell adhesion molecules) молекулы межклеточной адгезии

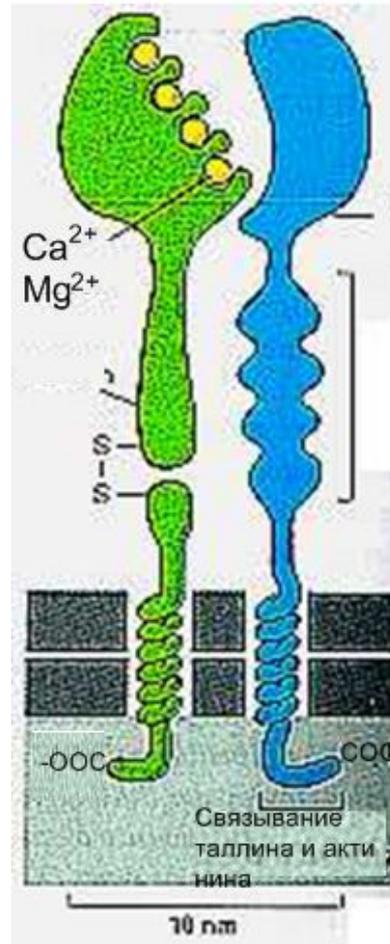
Различают

1) Ca^{2+} - зависимые CAM: **кадгерины, селектины, интегрины**

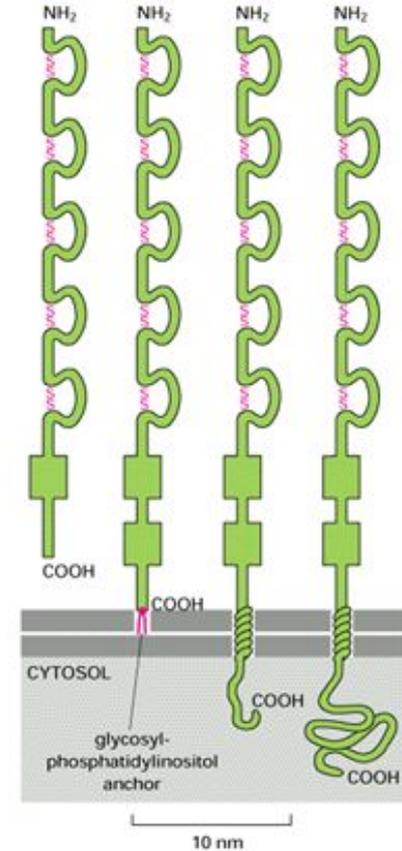
2) Ca^{2+} - независимые CAM



Кадгерин



Интегрины



Ca независимые CAM

Интегрины обеспечивают

СИГНАЛИЗАЦИЮ ИЗ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ СРЕДЫ:

Внеклеточный домен связывается с лигандом
(ММ или САМ)



Конформационные изменения цитозольного домена (хвост)



Взаимодействие цитоскелета и сигнальных молекул.
фосфорилирование, экспрессия генов

и

СИГНАЛИЗАЦИЮ ИЗ КЛЕТКИ:

Молекулярный сигнал



Конформационные изменения цитозольного домена



Конформационные изменения внеклеточного лигандсвязывающего участка



Изменение сродства к лиганду

Механизмы выключения переноса сигналов

- Секвестрация рецепторов
- Модификация рецепторов (фосфорилирование)
- Инактивация белков участвующих в переносе (фосфатазы)
- Белки- «реле»
- Изменение концентрации вторичных посредников
- Образование белков ингибиторов
- Взаимодействие между различными

Большая часть участников регулируются по принципу обратной

связи

Группа	Тип рецептора	Другие свойства	Гормоны класса
I	Внутриклеточный	липофилы	Стероидные гормоны; простагландинJ2
IIA ⊕	Поверхность клетки	□ цАМФ	АКТГ, АДГ (почки), CRH, СТ, FSH, GHRH, β-адрен. катехоламины, глюкагон, ЛГ ПТ, ТСГ
IIA □		□ цАМФ	α ₂ -адренэрг катехол, опиоиды, соматостатин
IIВ		ИФ ₃ /Ca ²⁺ ДАГ	α ₁ -адренэрг катехоламины, АДГ (артериолы), ангиотензин II, GnRH, окситоцин, TRH
IIС		РТК	EGF, FGF, инсулин, IGF-I, PDGF, др. факторы роста
IIС'		Раствор. JAK-тир киназы	эритропоэтин, ГР, Прл
IID		цГМФ	ANP