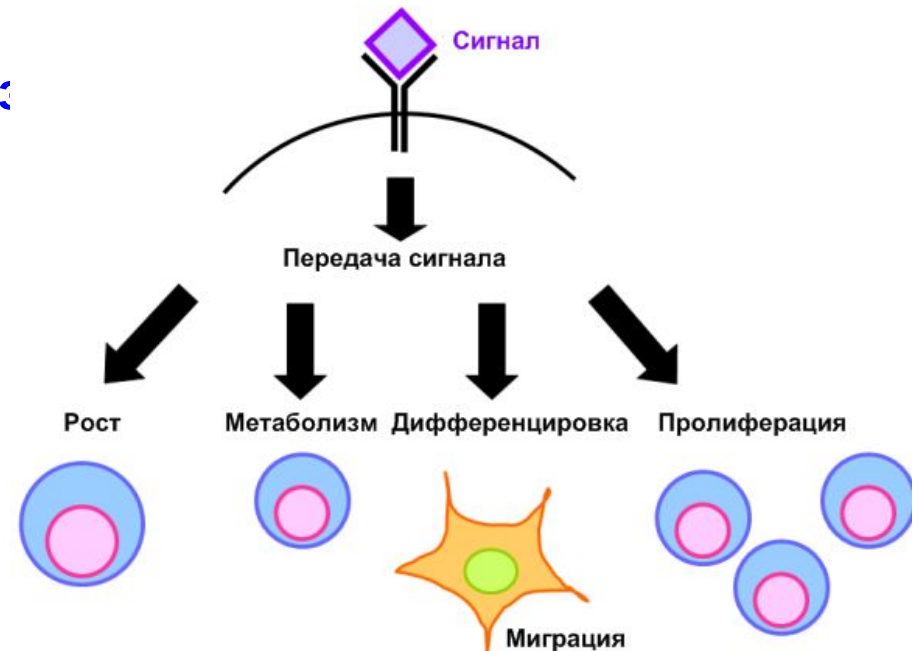


# Внутри- и межклеточная сигнализация

# Клеточная сигнализация затрагивает все стороны биологии клетки

*Клеточные пути сигнализации регулируют*

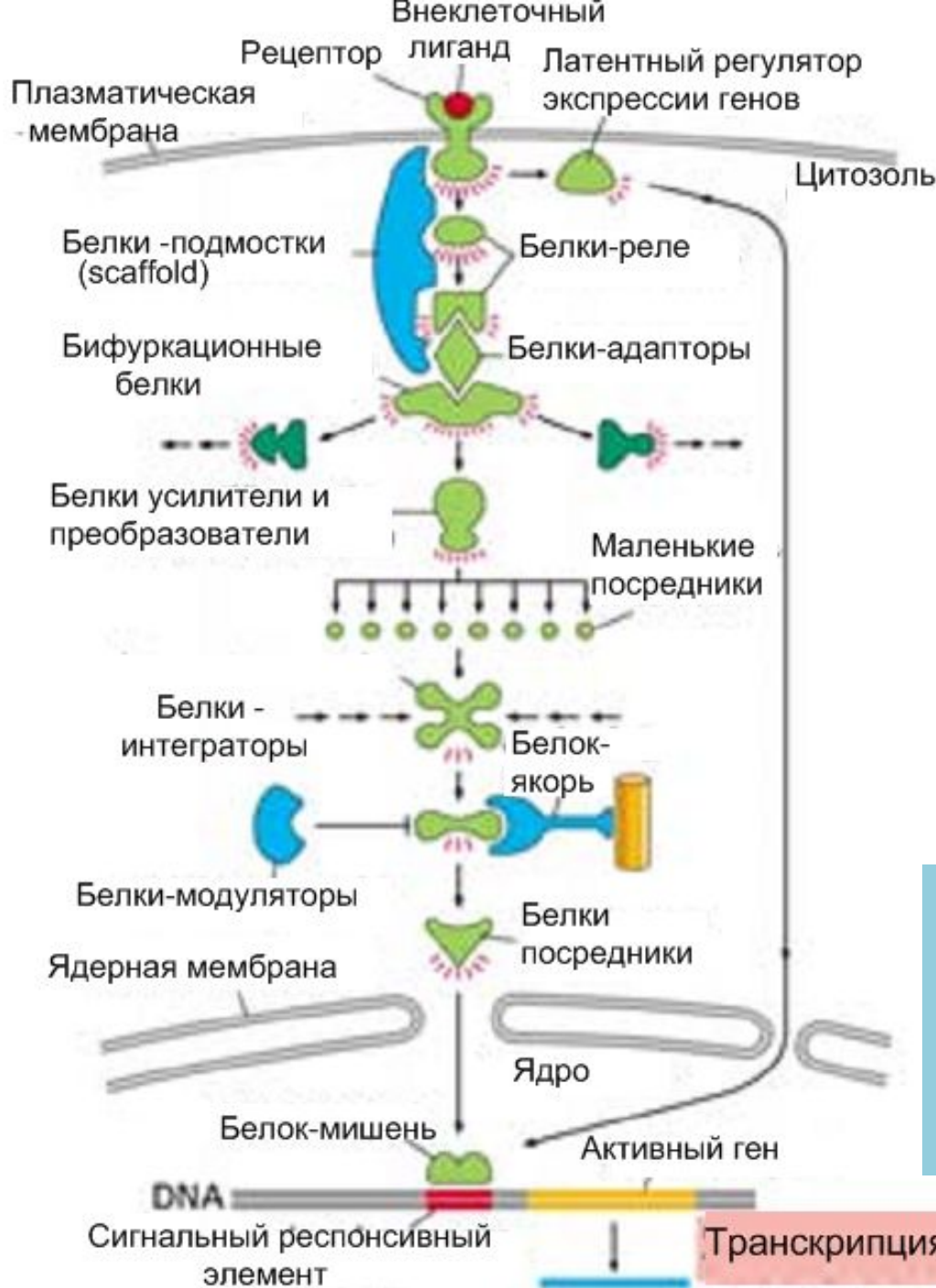
- Клеточный цикл- пролиферация
- Цитоскелет- миграция клеток
- Транскрипцию- дифференцировка
- Перемещение мембран- экзоцитоз
- Выживание и смерть - апоптоз
- Развитие- формирование организ



# 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**

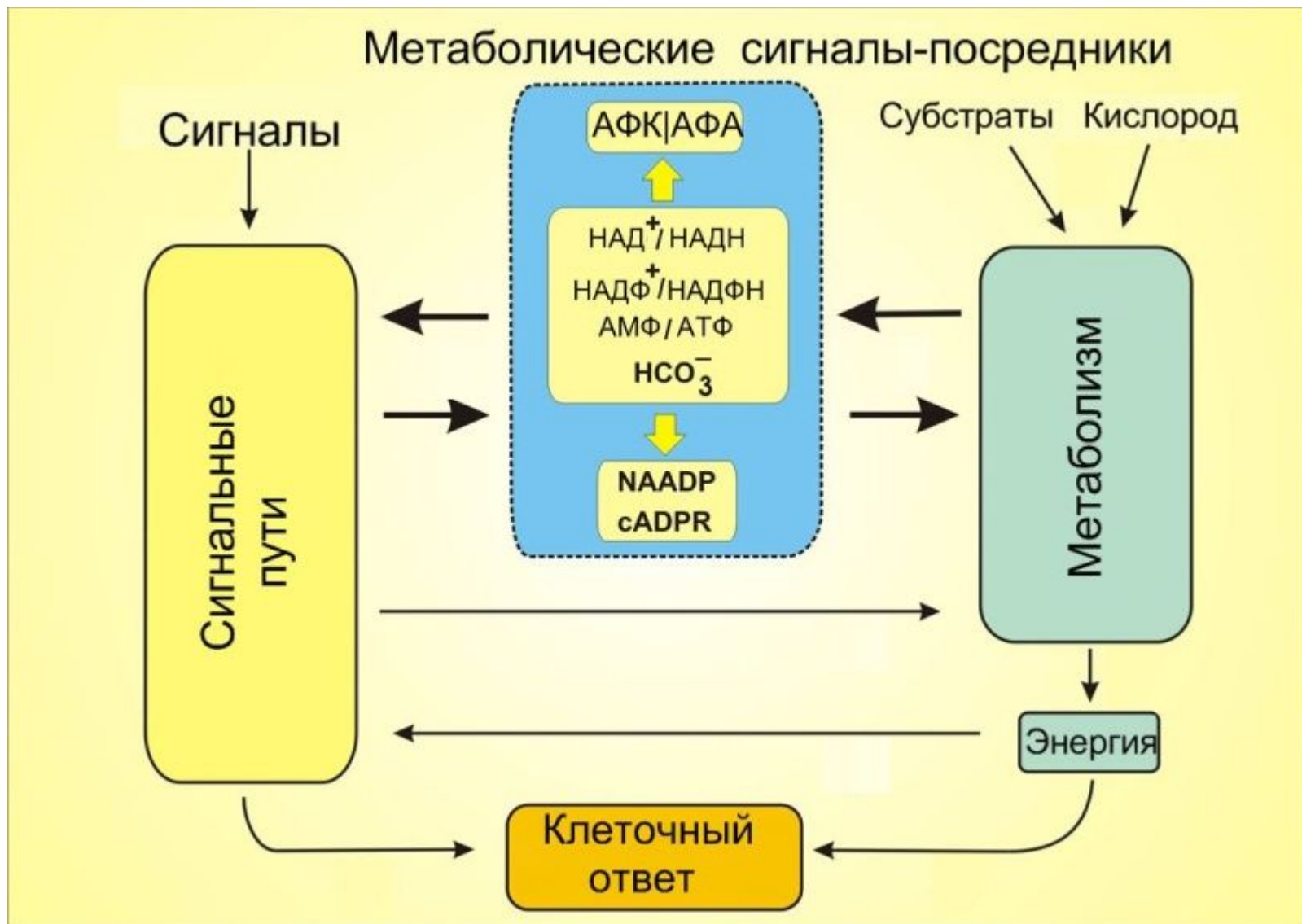
# Откуда пошли сигналы

*Лиганды-сигналы – это побочные продукты*

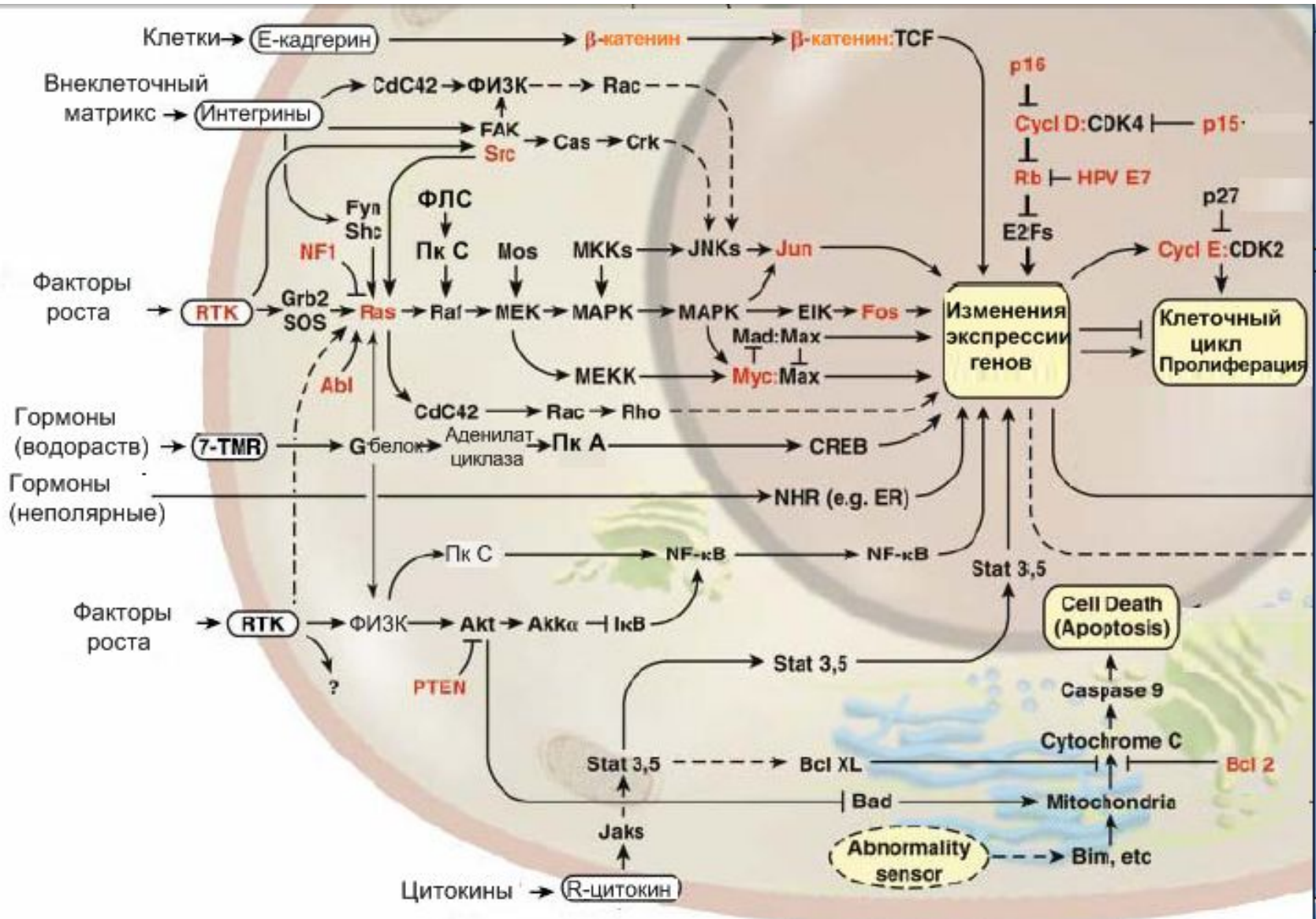
*метаболических путей , означавших избыток или недостаток источников питания*

*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



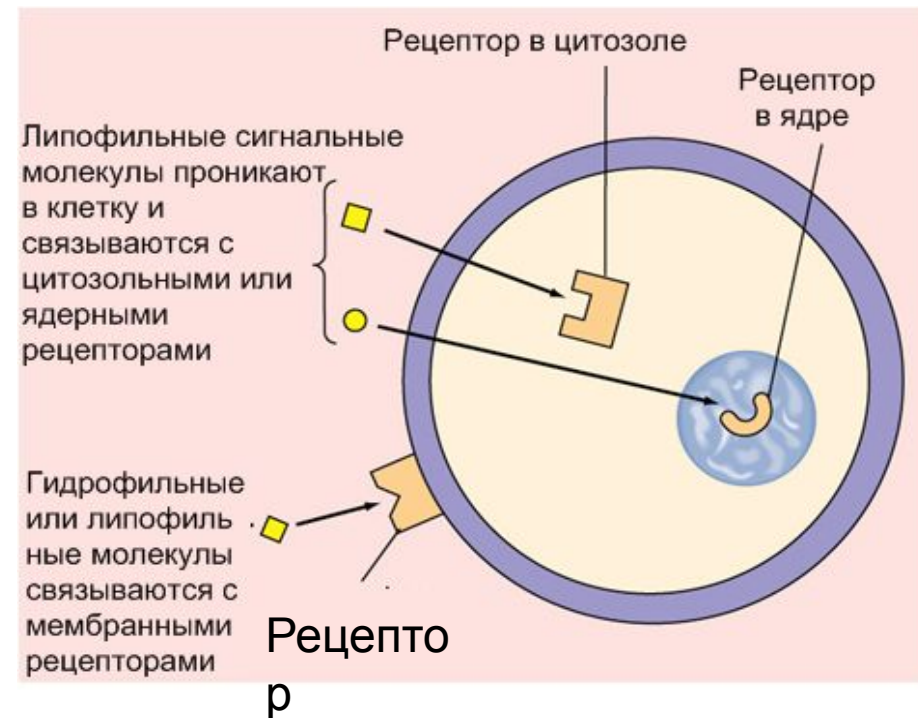
## *Все сигналы можно разделить на липофильные и гидрофильные*

- 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)

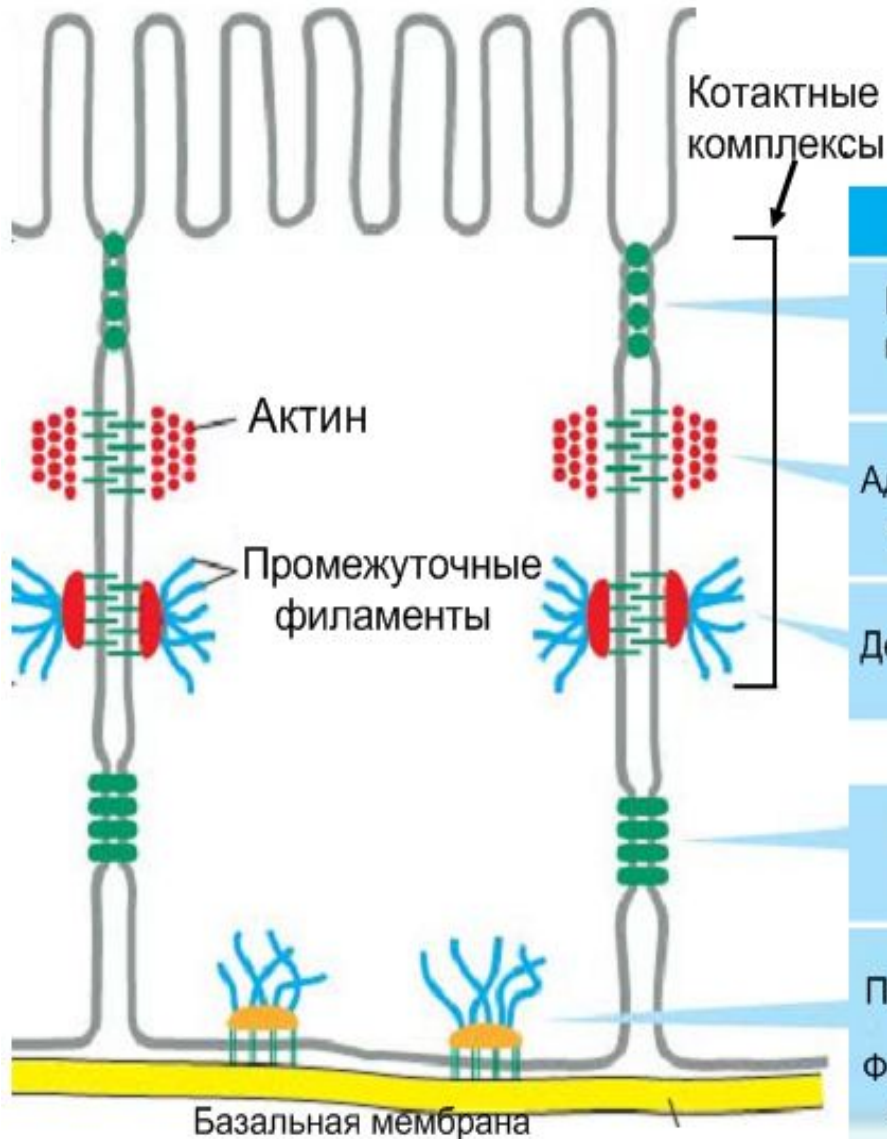


- Большинство **гидрофильных молекул** - сигналов синтезируется и хранится в секреторных везикулах
- Секреция их часто регулируется ионами  $[Ca^{2+}]$
- **Гидрофобные** сигналы высвобождаются по мере их образования
- Время полужизни гидрофобного сигнала определяет продолжительность хронического эндокринного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


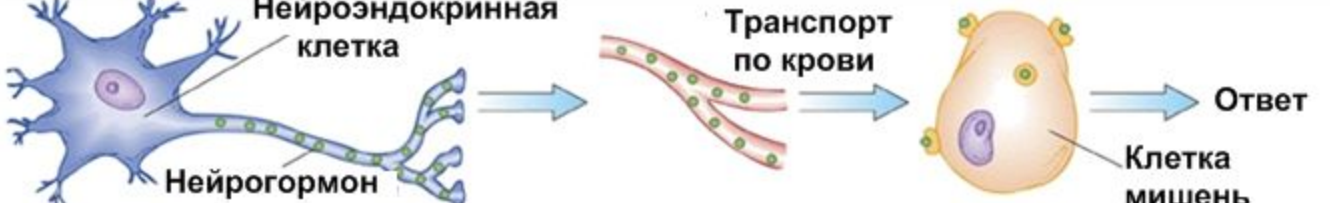





# Некоторые пути обмена сигналами



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

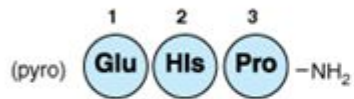
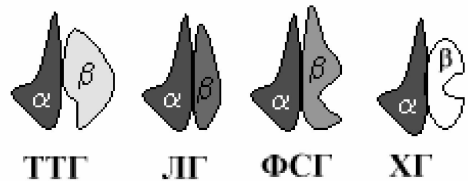
Сигналы можно разделить по месту образования, растворимости в воде и неполярных растворителях и по другим критериям

# Сигналы, построенные из аминокислот

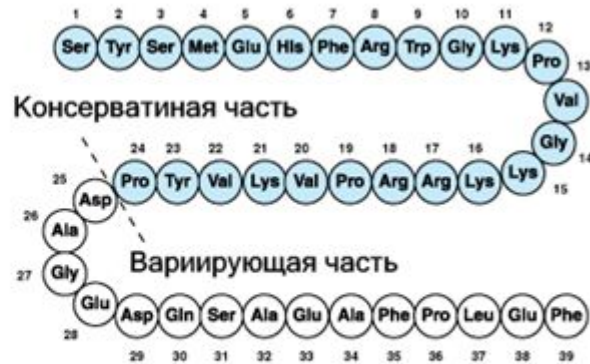
Гликопротеины (ТСГ, ФСГ, ЛГ)

Общая  $\alpha$  субъединица

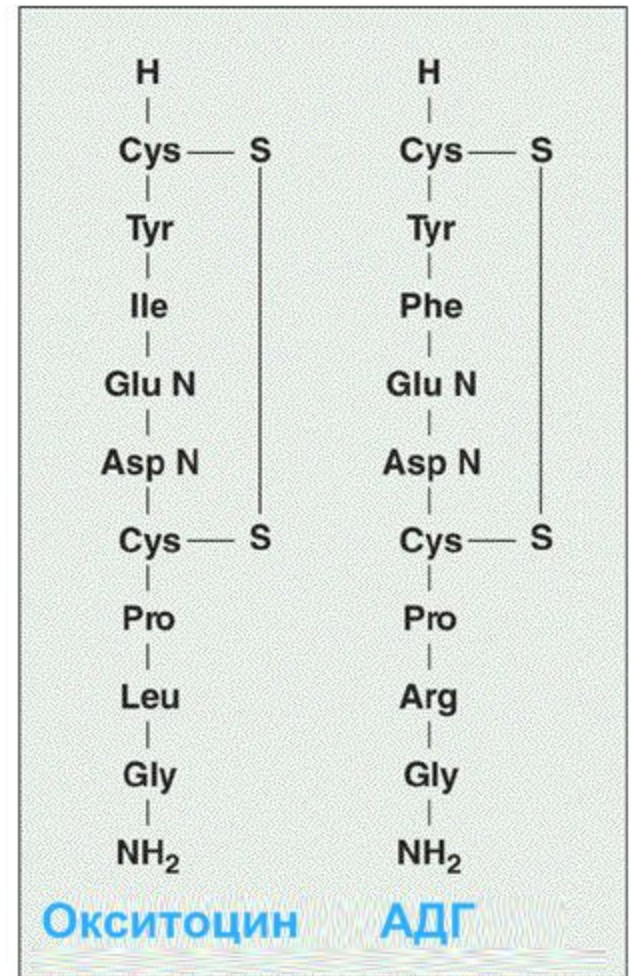
Уникальная  $\beta$  субъединица



Тиреолиберин



АКТГ

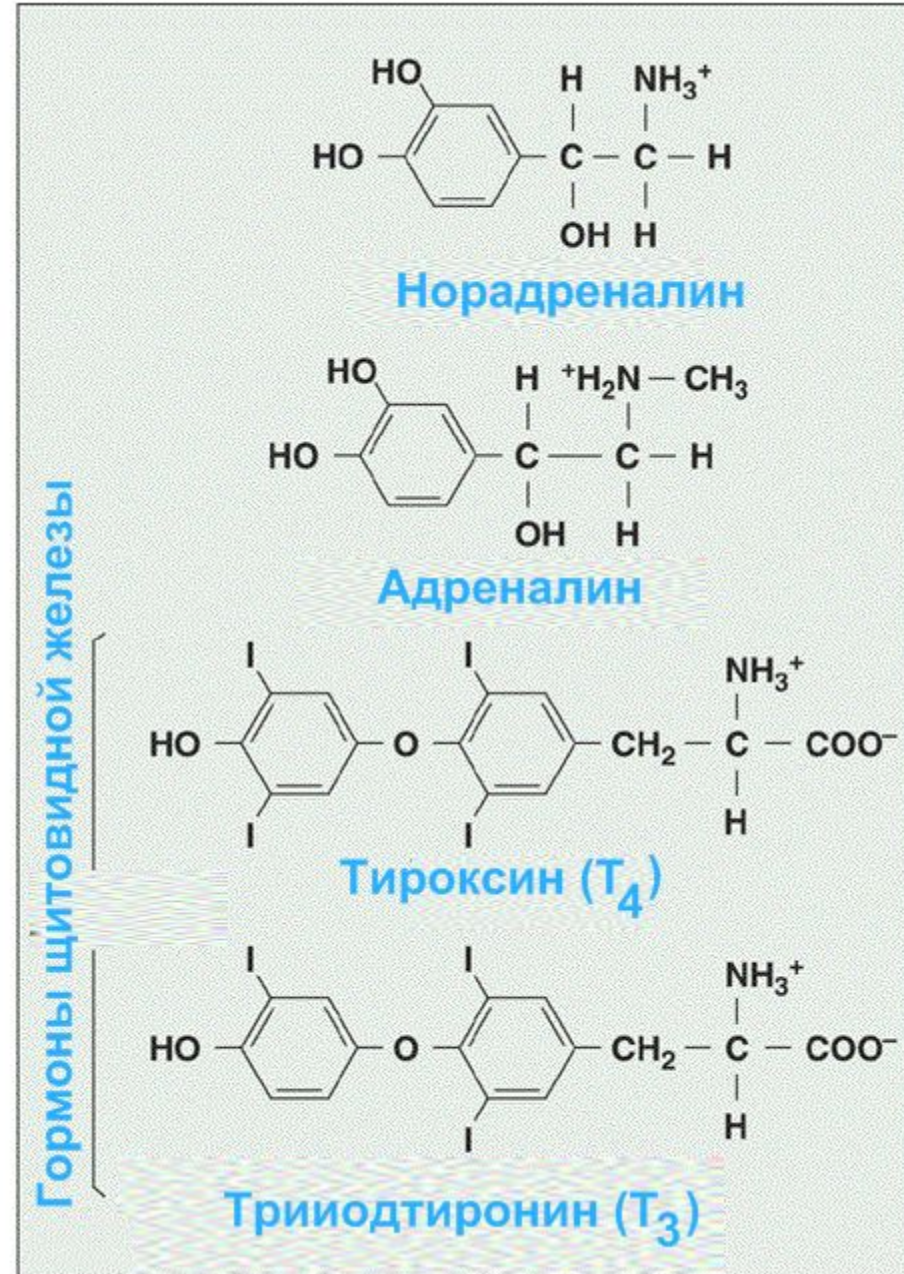


# Сигналы –

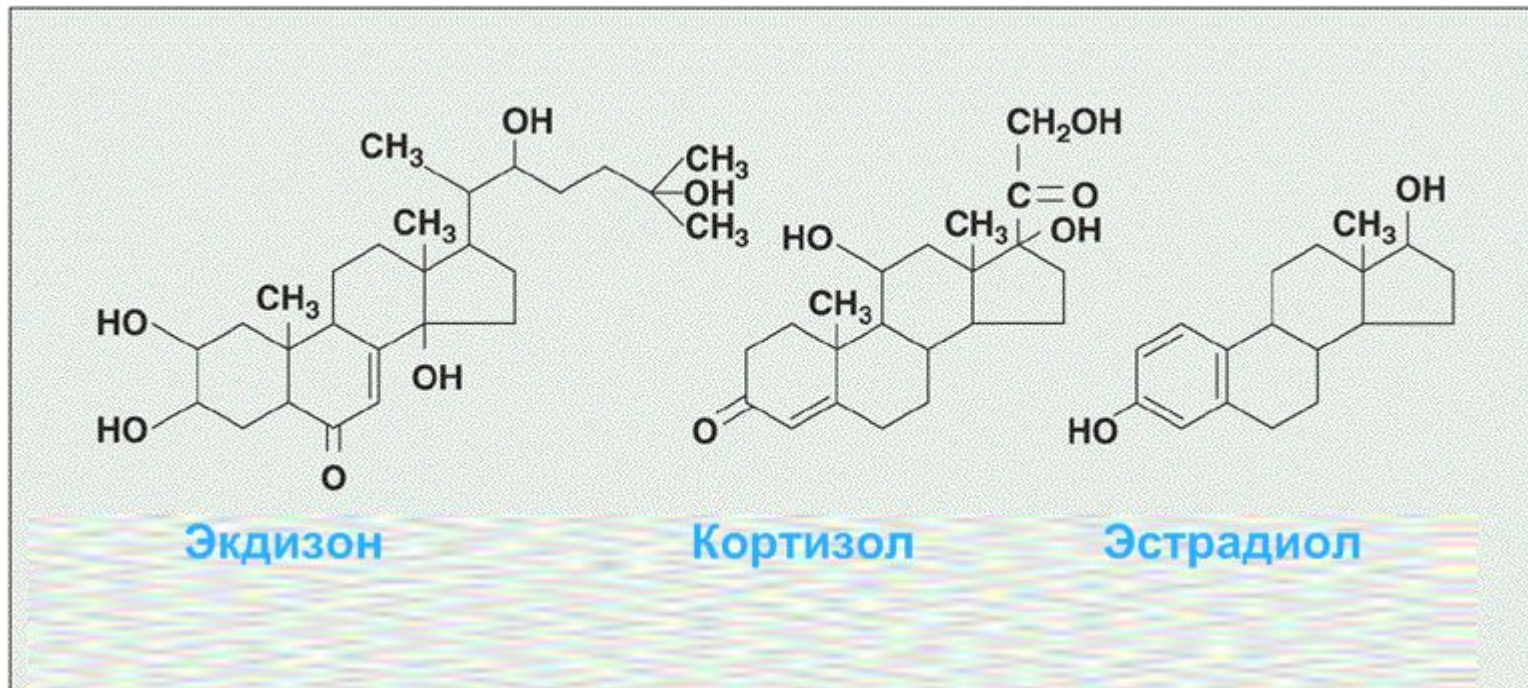
## **производные**

аминокислот

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

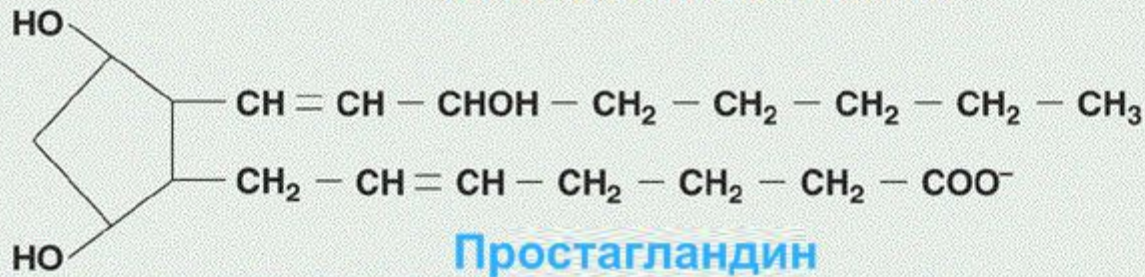
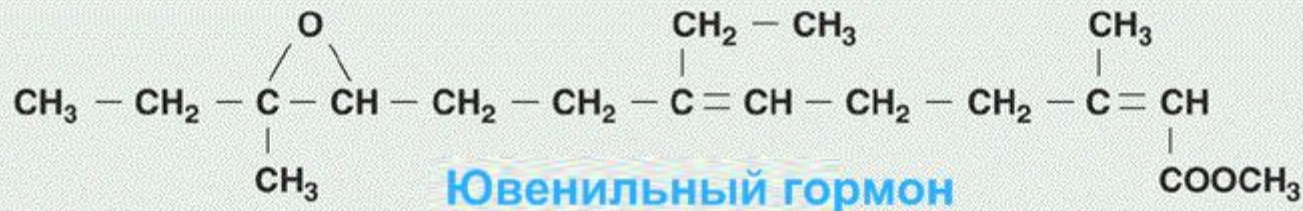


# Стероиды (производные холестерина и других полиизопренов)

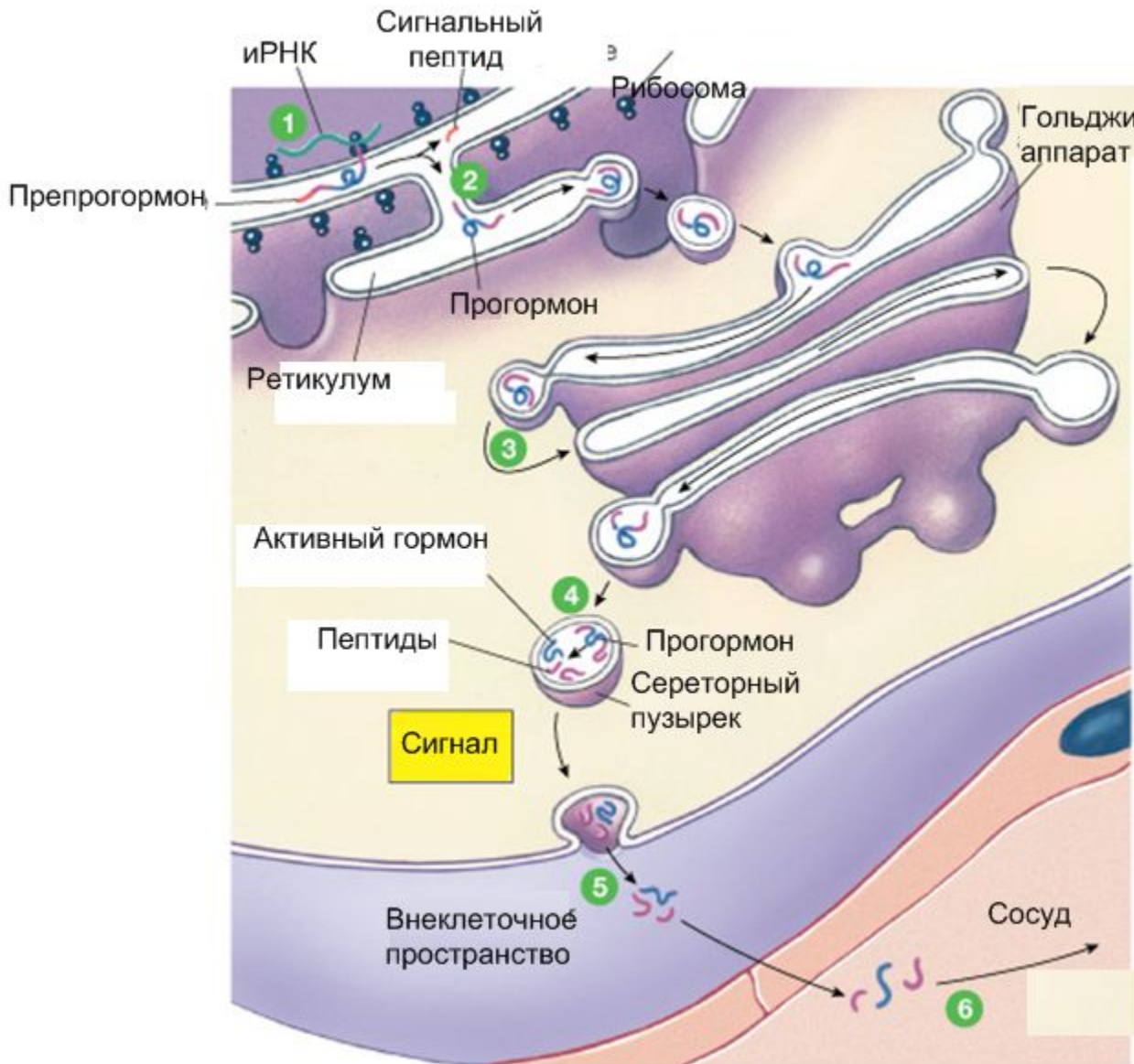




- Производные C20 ненасыщенных жирных кислот (эйкозаноиды)



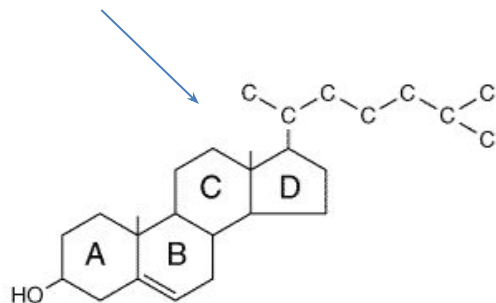
# Механизмы синтеза сигнальных молекул определяются их химической структурой



- 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

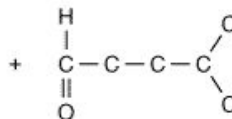


Холестерол

Отщепление боковой цепи

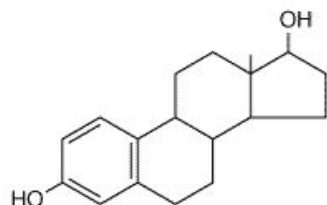


Прегненолон



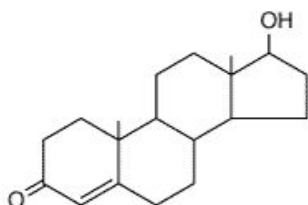
Изокапроальдегид

Базовая структура стероидных гормонов



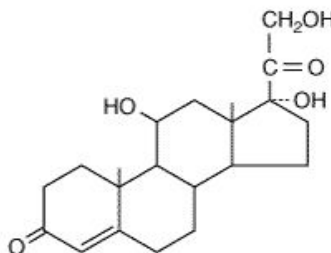
17β-эстрадиол

Группа эстрана (C18)



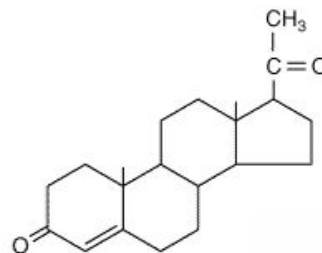
Тестостерон

Группа андростана (C19)



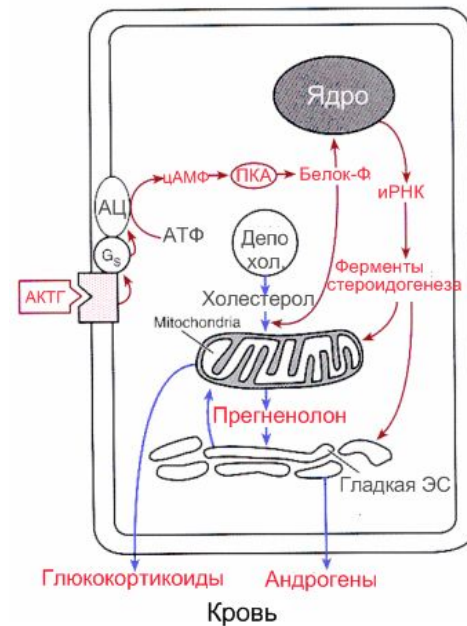
Кортизол

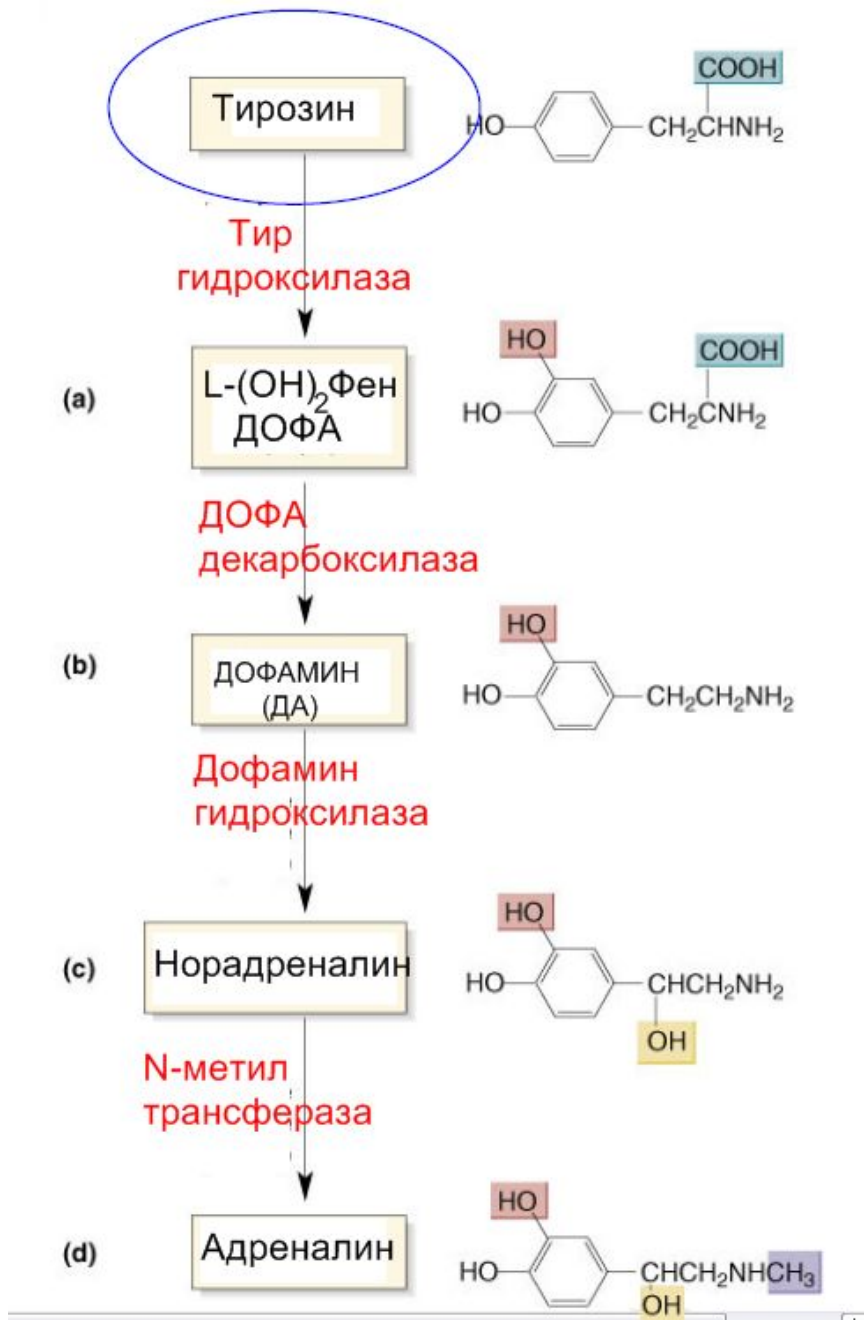
Группа прегнана (C21)



Прогестерон

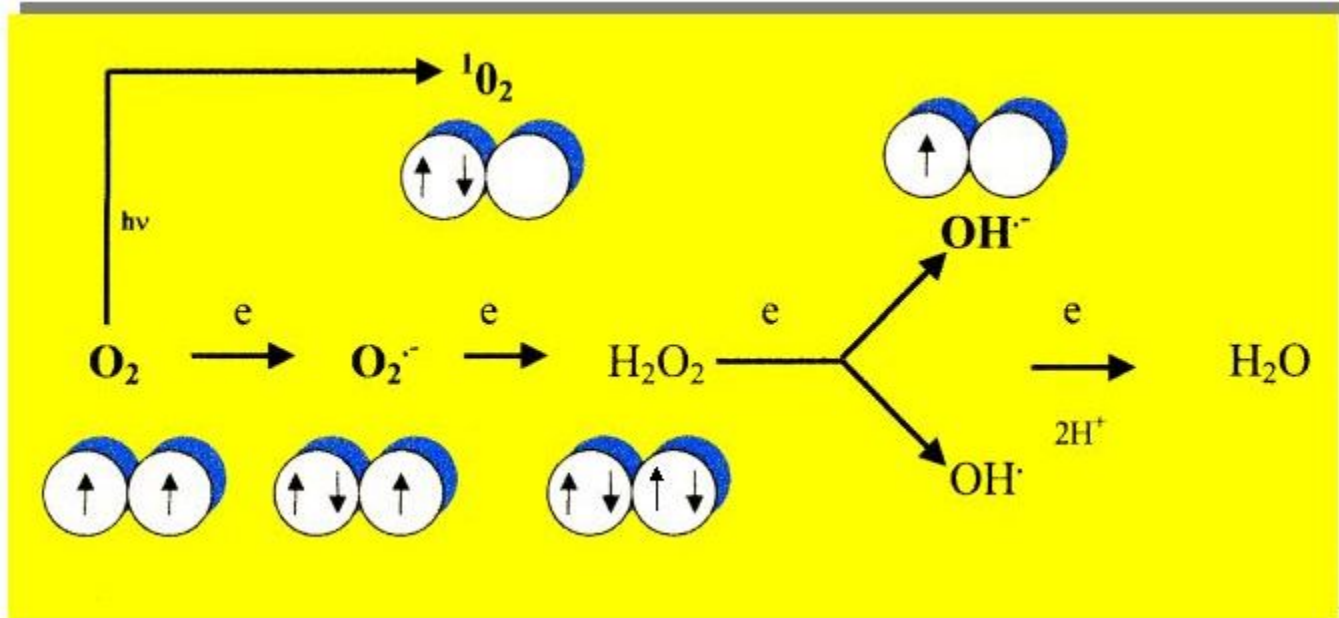
Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.  
All rights reserved.





Синтез производных арахидоновой кислоты см. лекции по обмену липидов.

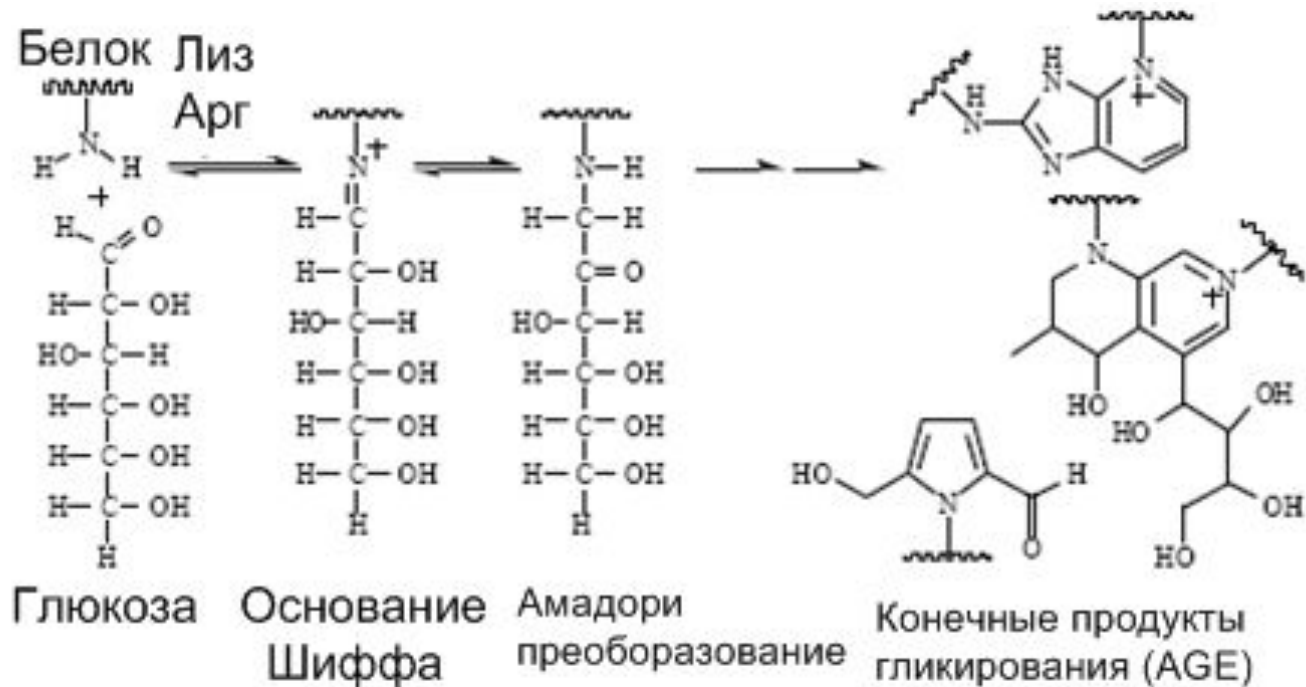
# Сигналы: активные формы кислорода (АФК)



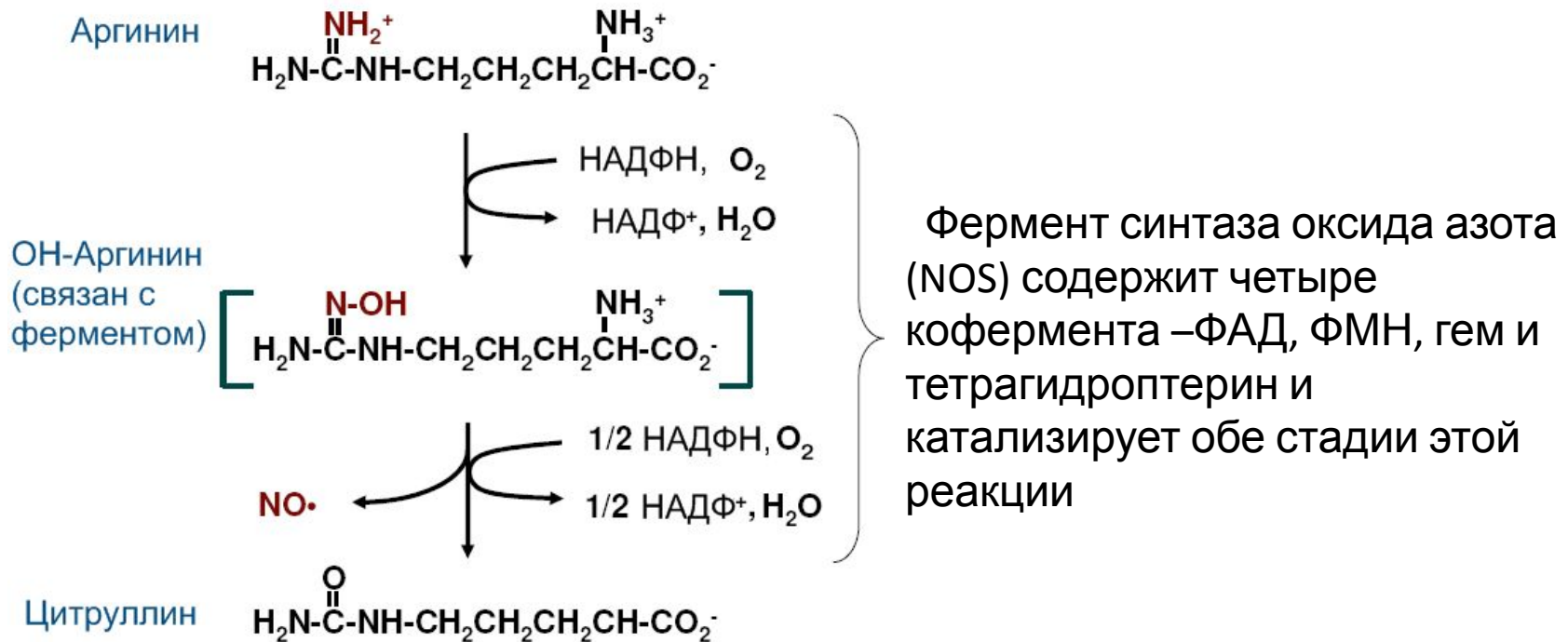
Источники :

- Дыхательная цепь митохондрий
- Микросомальное окисление (цитохромы P450 и b5)
- Мембранные ферменты- липооксигеназы, 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.

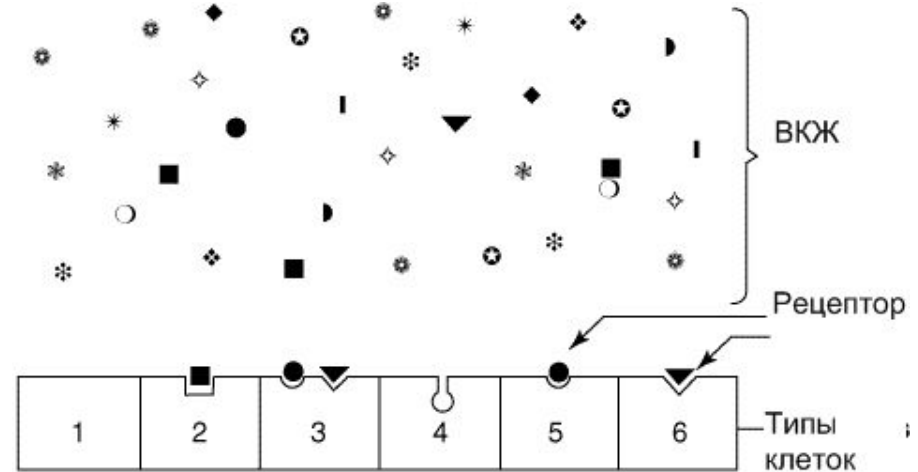
# Свойства сигналов

- **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)

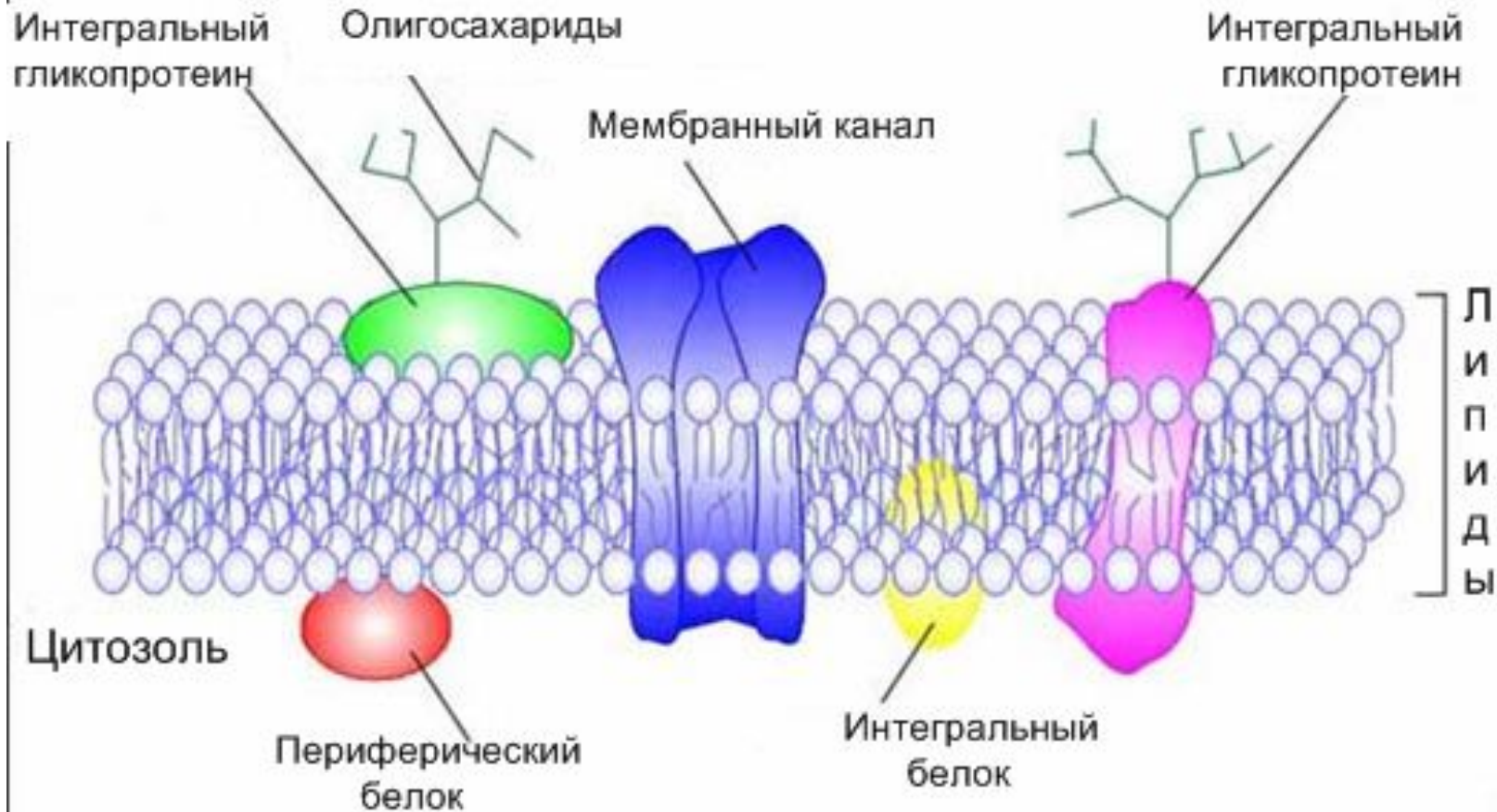
Рецепторы первой группы по способу организации их в мембране разделяют на :

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

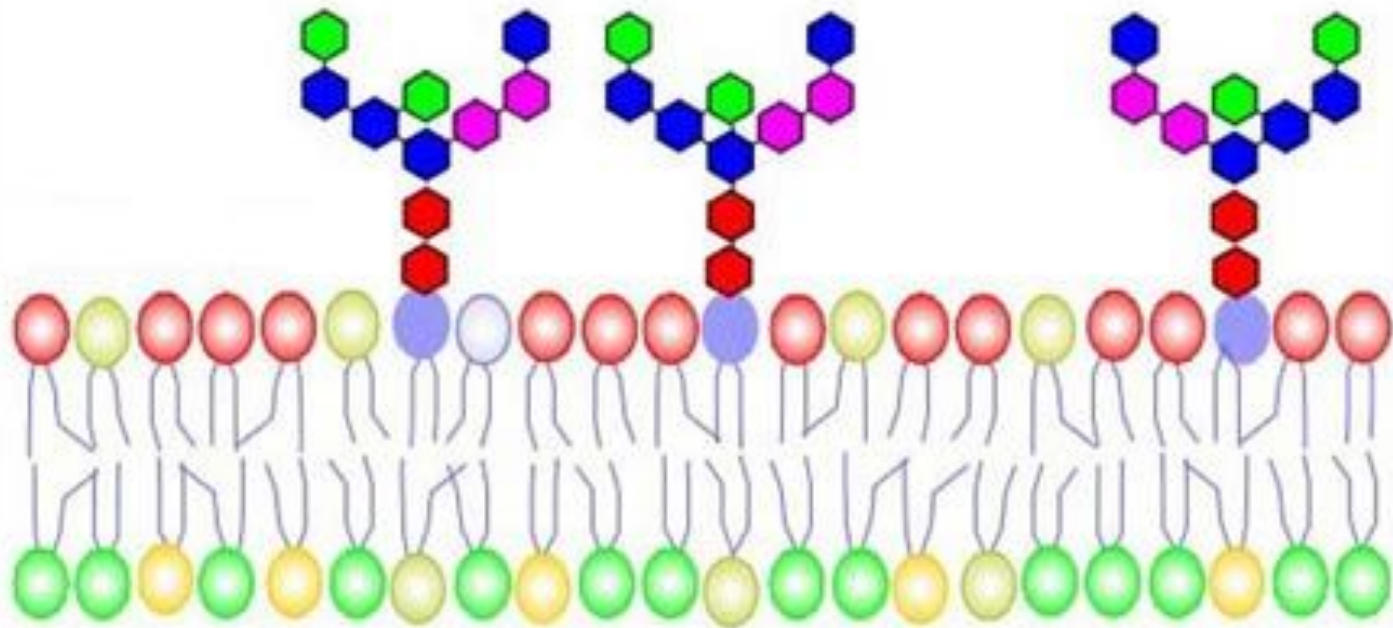
# Молекулы – рецепторы ( R )

- **1. 7-TMC-рецепторы или R, ассоциированные с тримерными G-белками**
- **2. 1-TMC -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



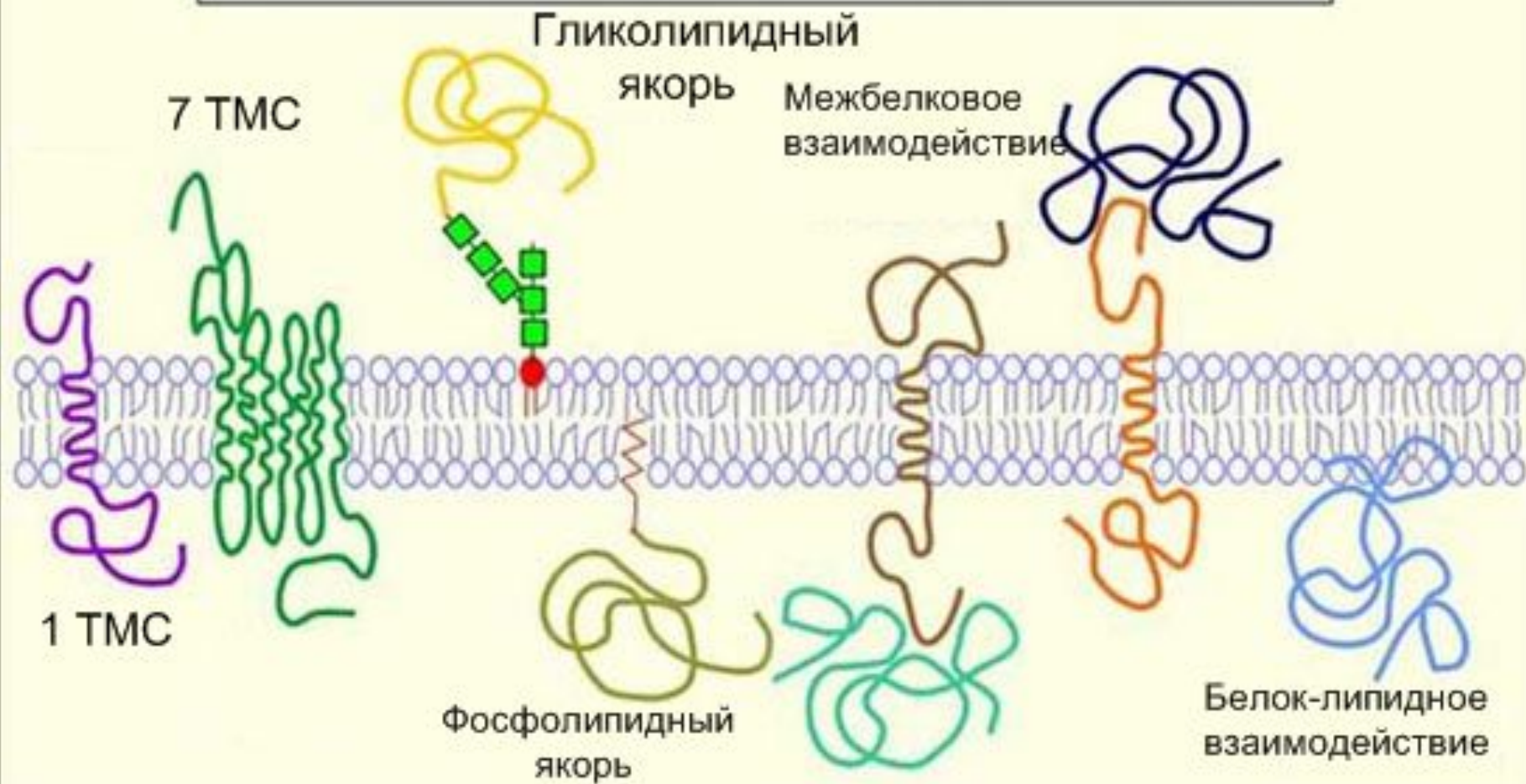
Другие



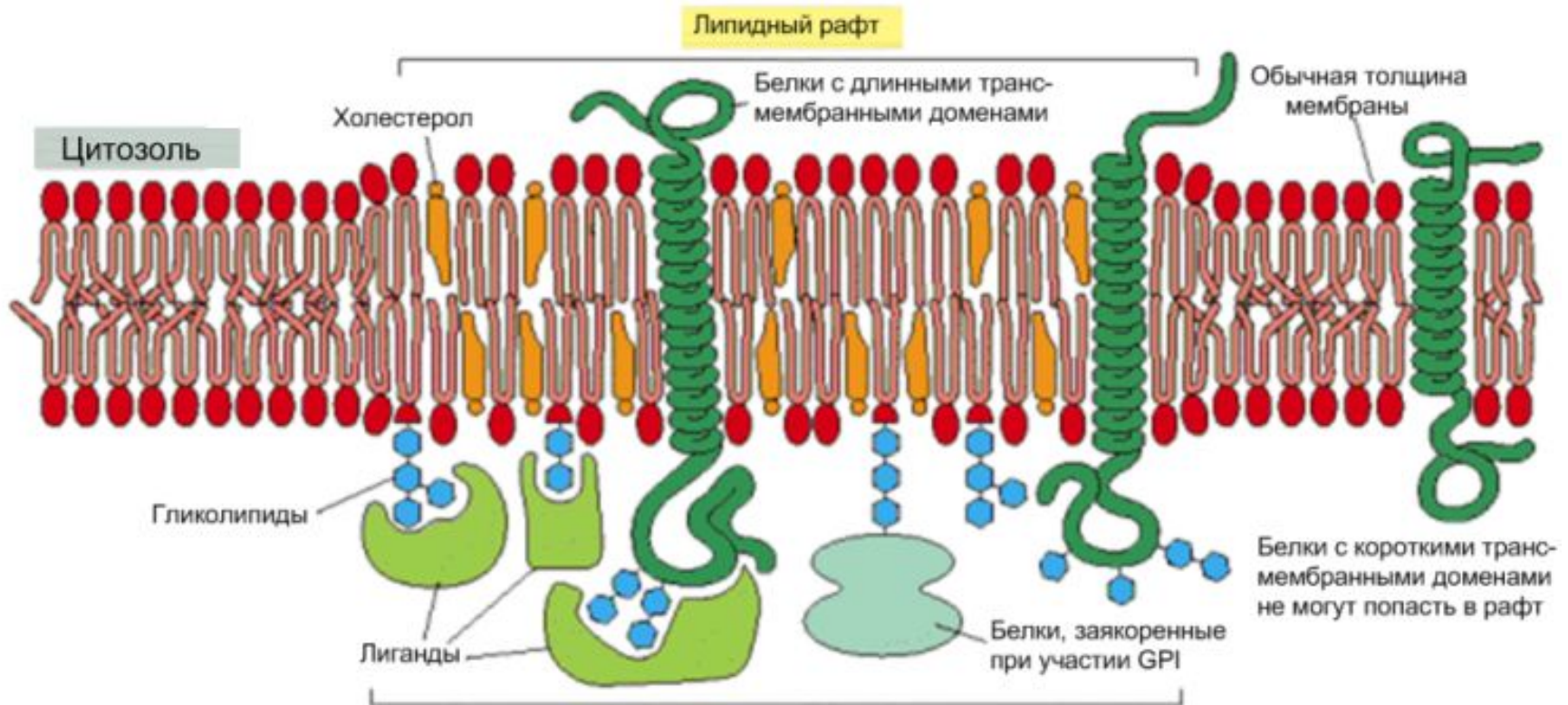
Гликолипид

O'Day

# Межмолекулярные взаимодействия в мембране



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



# Рафты могут быть встроены в кавеолы

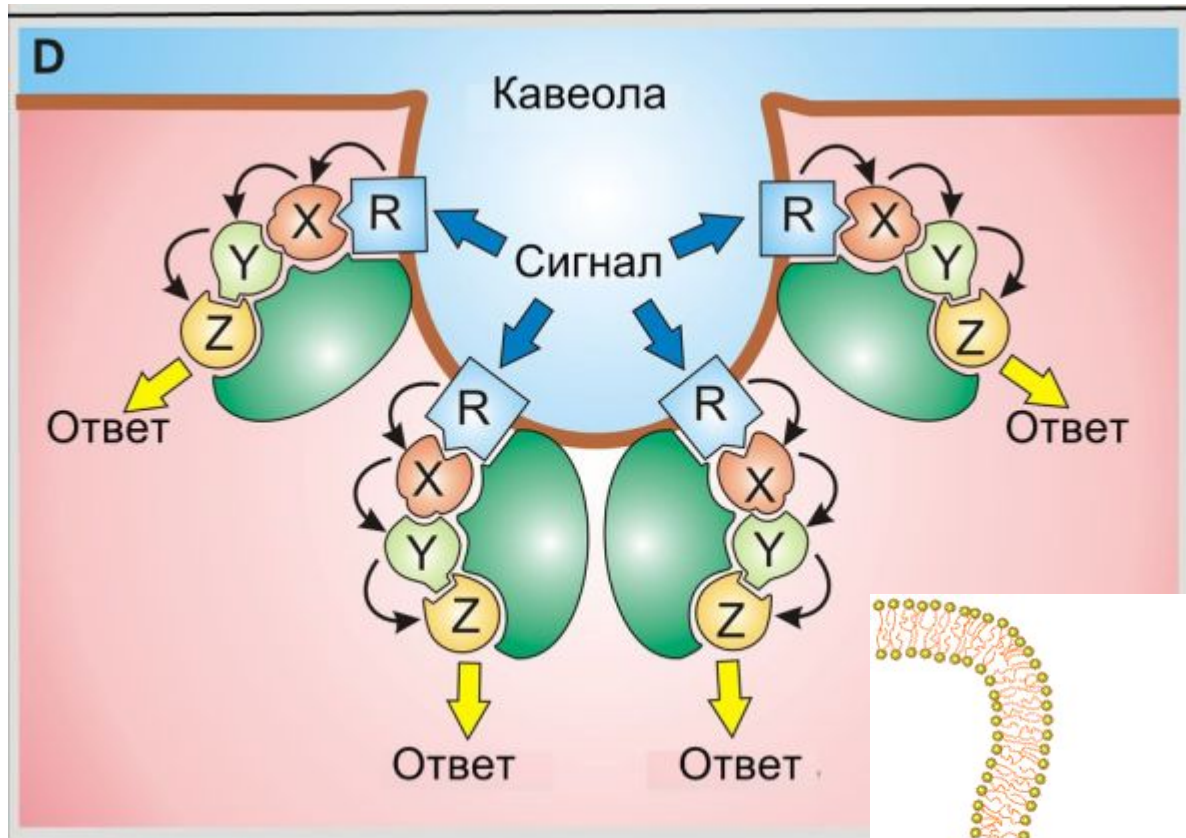
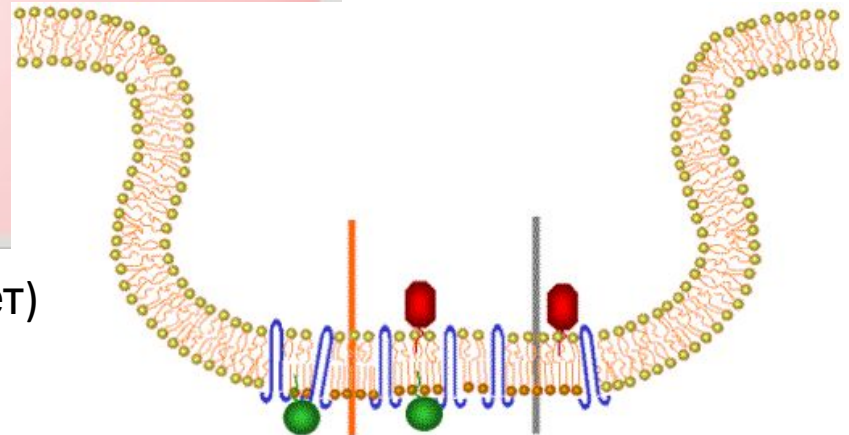


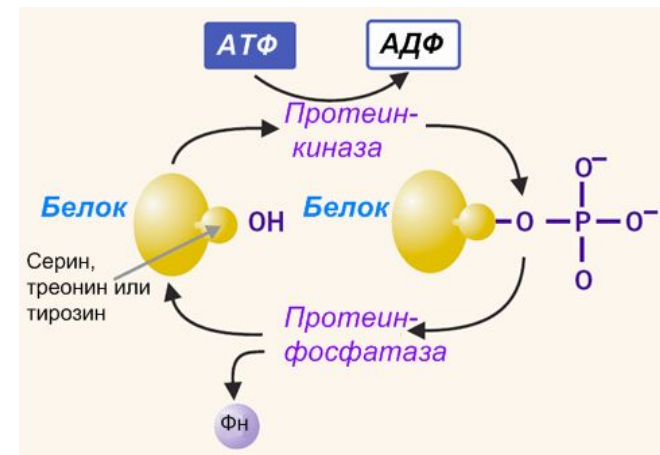
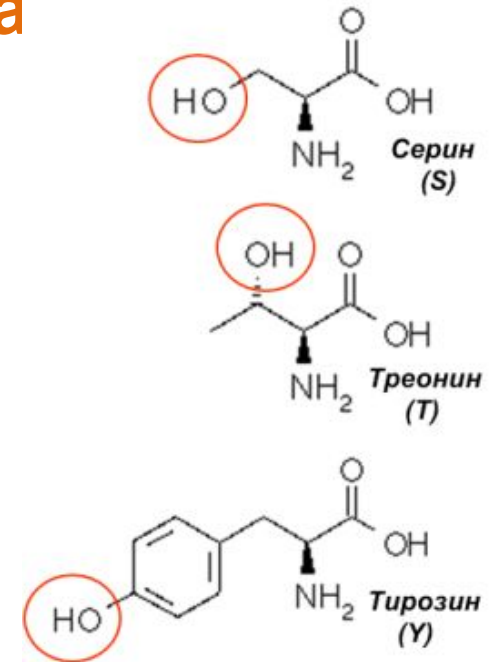
Рис. справа Кавеолин (голубой цвет)





# 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** ( $\text{PO}_4$ ) 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:

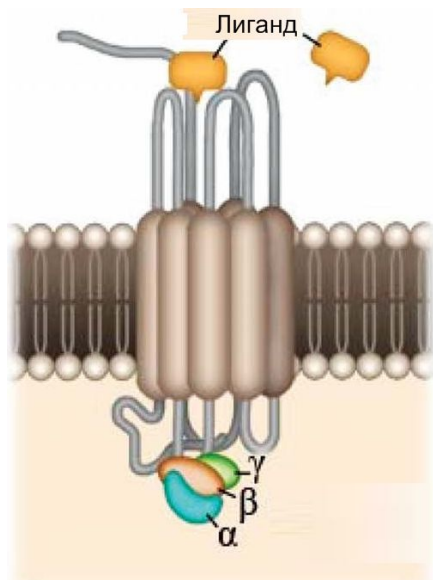
- Домен, обеспечивающий специфическое узнавание сигнала
- Домен, обеспечивающий связь с системой усиления сигнала

### Механизмы усиления сигнала зависят от типа рецептора:

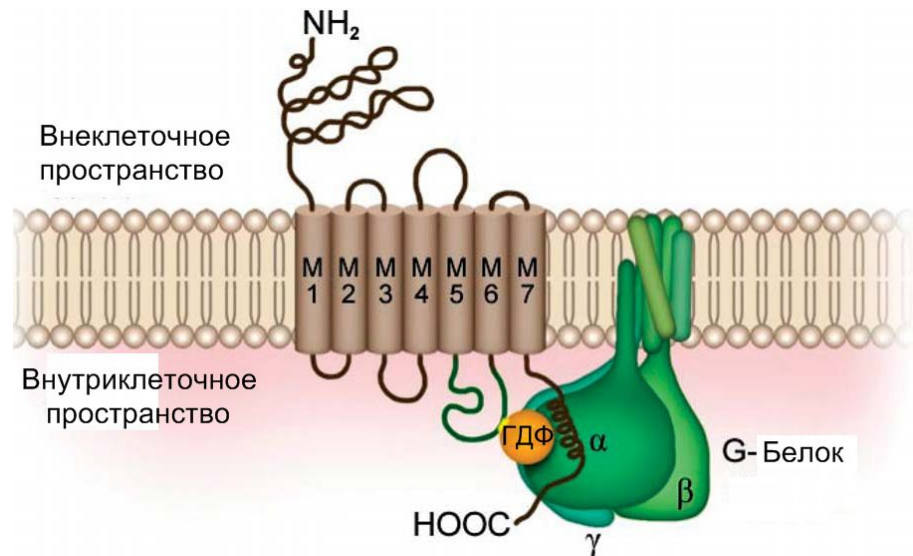
- В системе усиления сигналов **7-ТМС-рецепторами** усиление достигается синтезом небольших молекул- вторичных посредников
- В системе усиления сигналов **1-ТМС-рецепторами** усиление достигается при помощи специальных каскадов ферментов
- В системе усиления сигналов **рецепторами –ионными каналами** 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

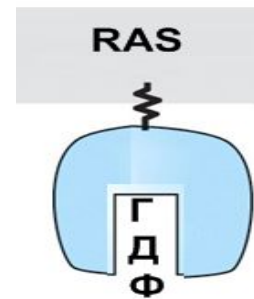
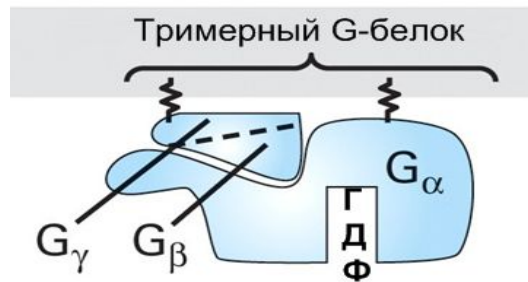
- Среди мембранных рецепторов это наиболее распространенная группа рецепторов (>1% генома).
- Они построены из общей центральной структуры, образованной 7 трансмембранными спиральными доменами.



7-ТМС- рецептор в 3D форме



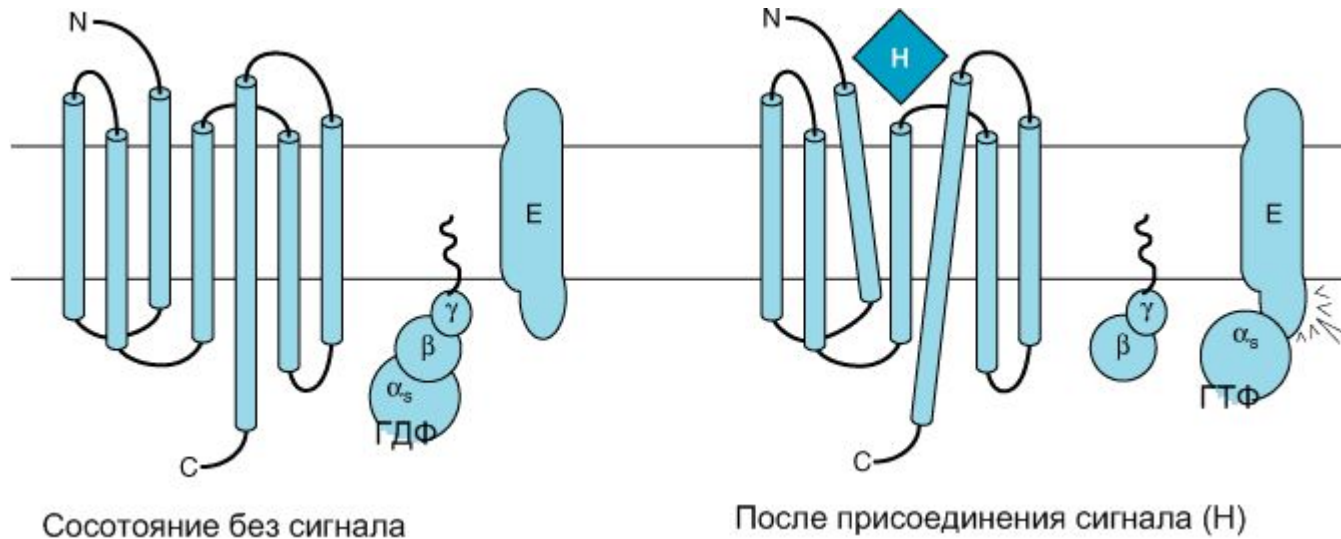
7-ТМС- рецептор в плоскости мембраны



Тримерный белок ( $\alpha, \beta$ и $\gamma$ )	Мономерный белок (RAS-Rat Sarcome)
<p><b>При связывании с рецептором меняет ГДФ на ГТФ и диссоциирует на <math>\alpha</math> и <math>\beta\gamma</math> субъединицы</b></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 <b>не</b> связывается с рецептором</p>
<p>Участвует в образовании вторичных посредников цАМФ, ДАГ, <math>Ca^{2+}</math></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

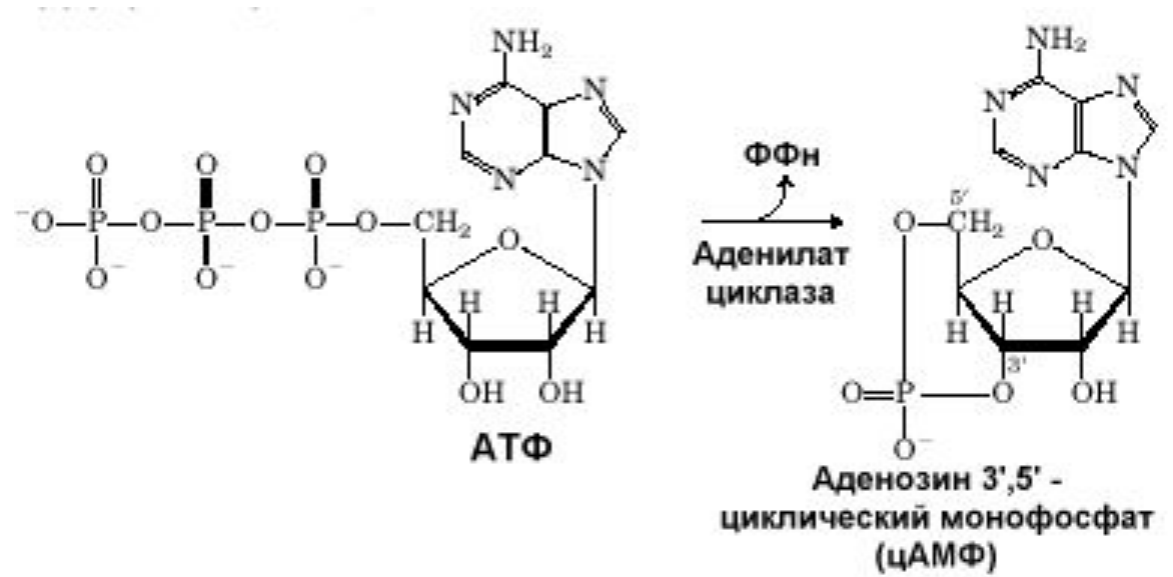
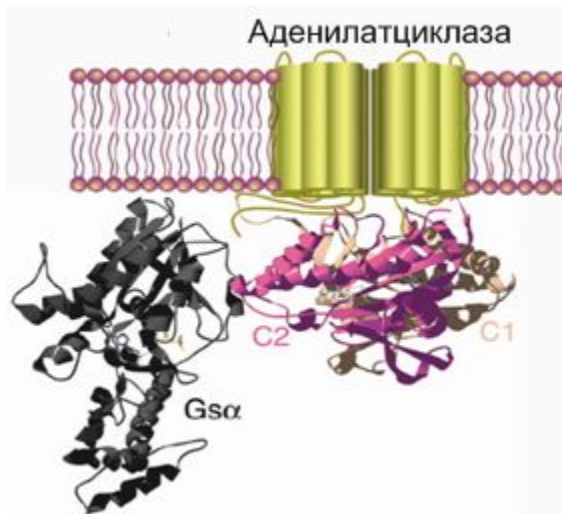
## Механизм работы 7-ТМС рецептора

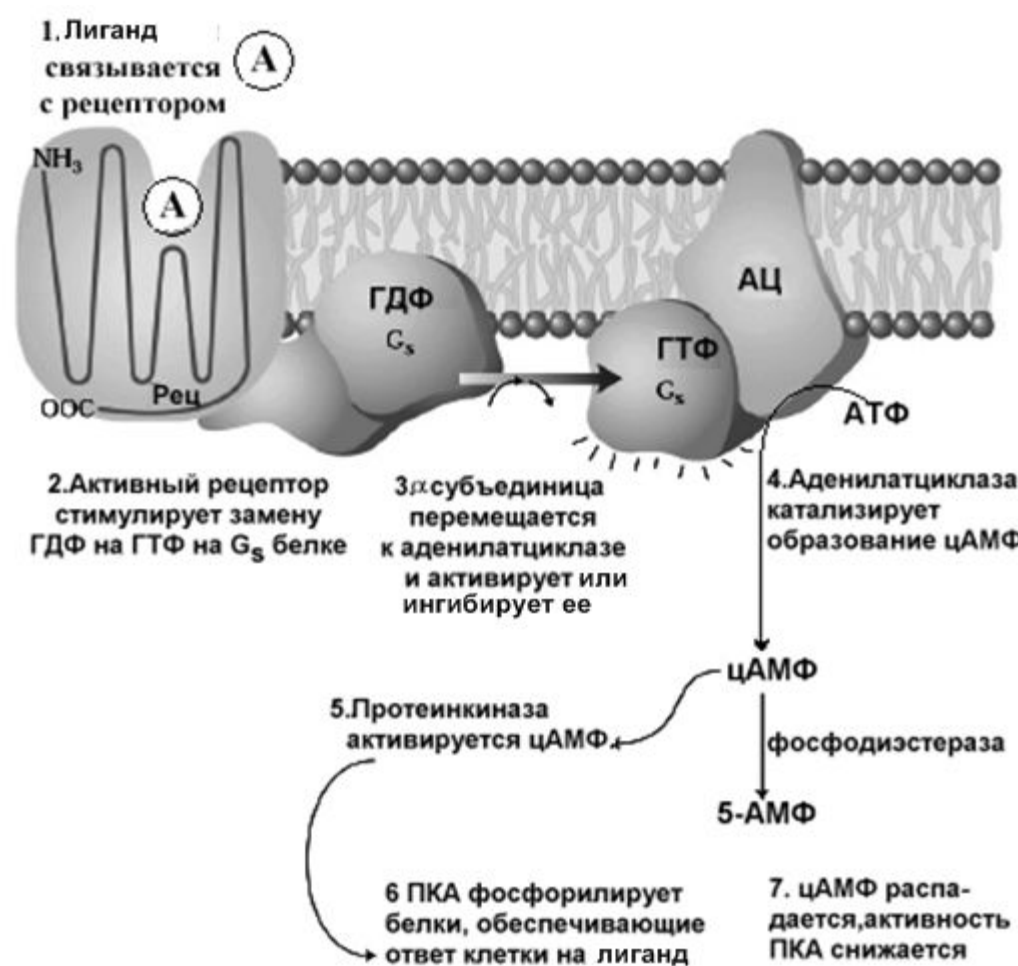


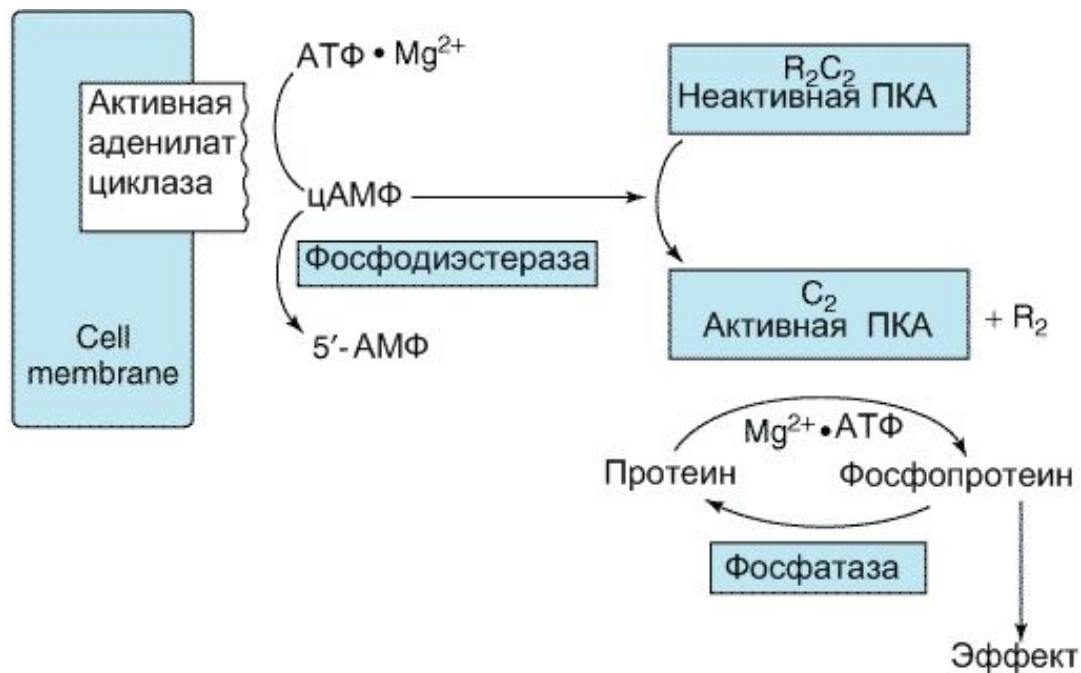
В зависимости от клеток фермент- эффектор (E) – это:

- 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  $\alpha$ -субъединицей G- белка.





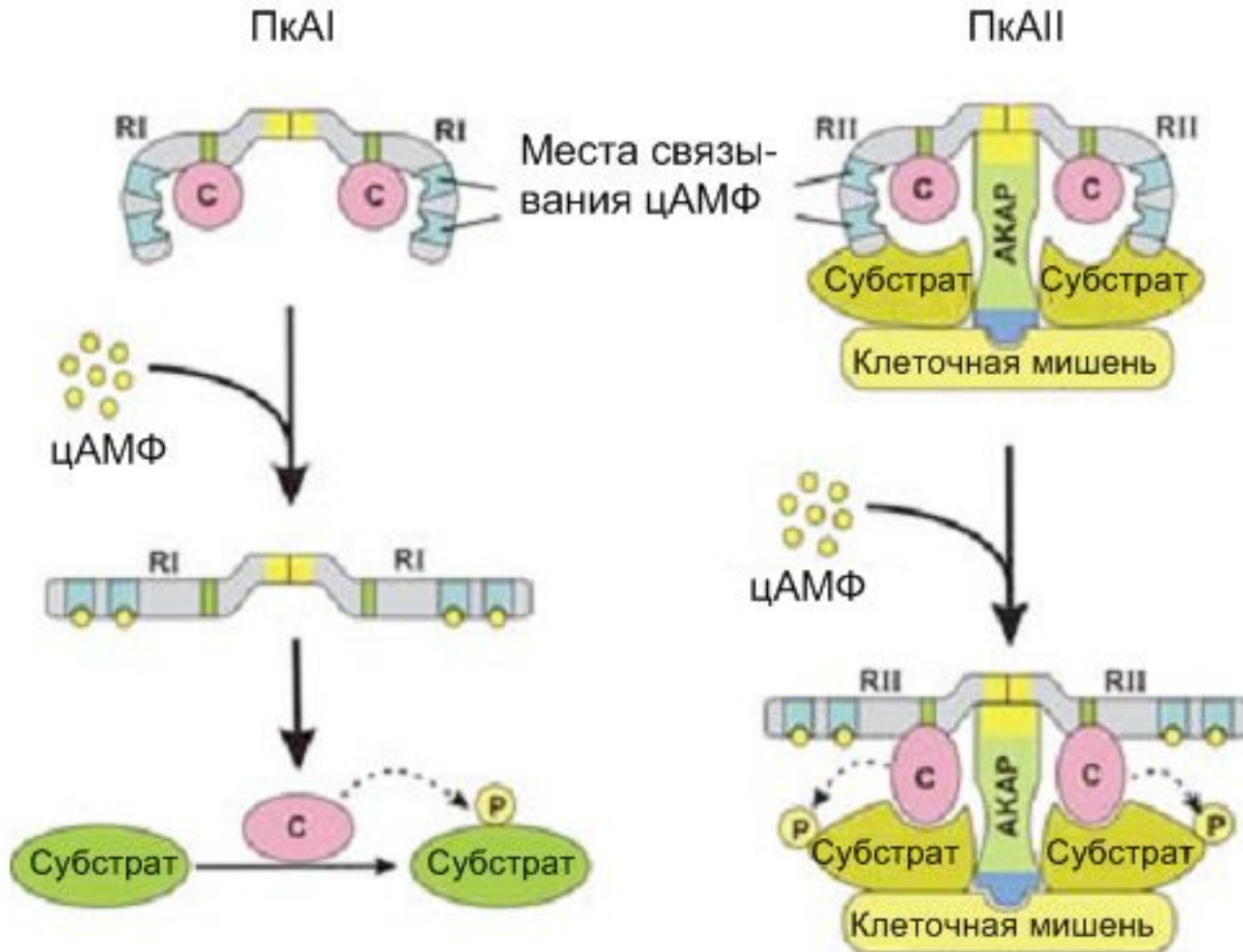


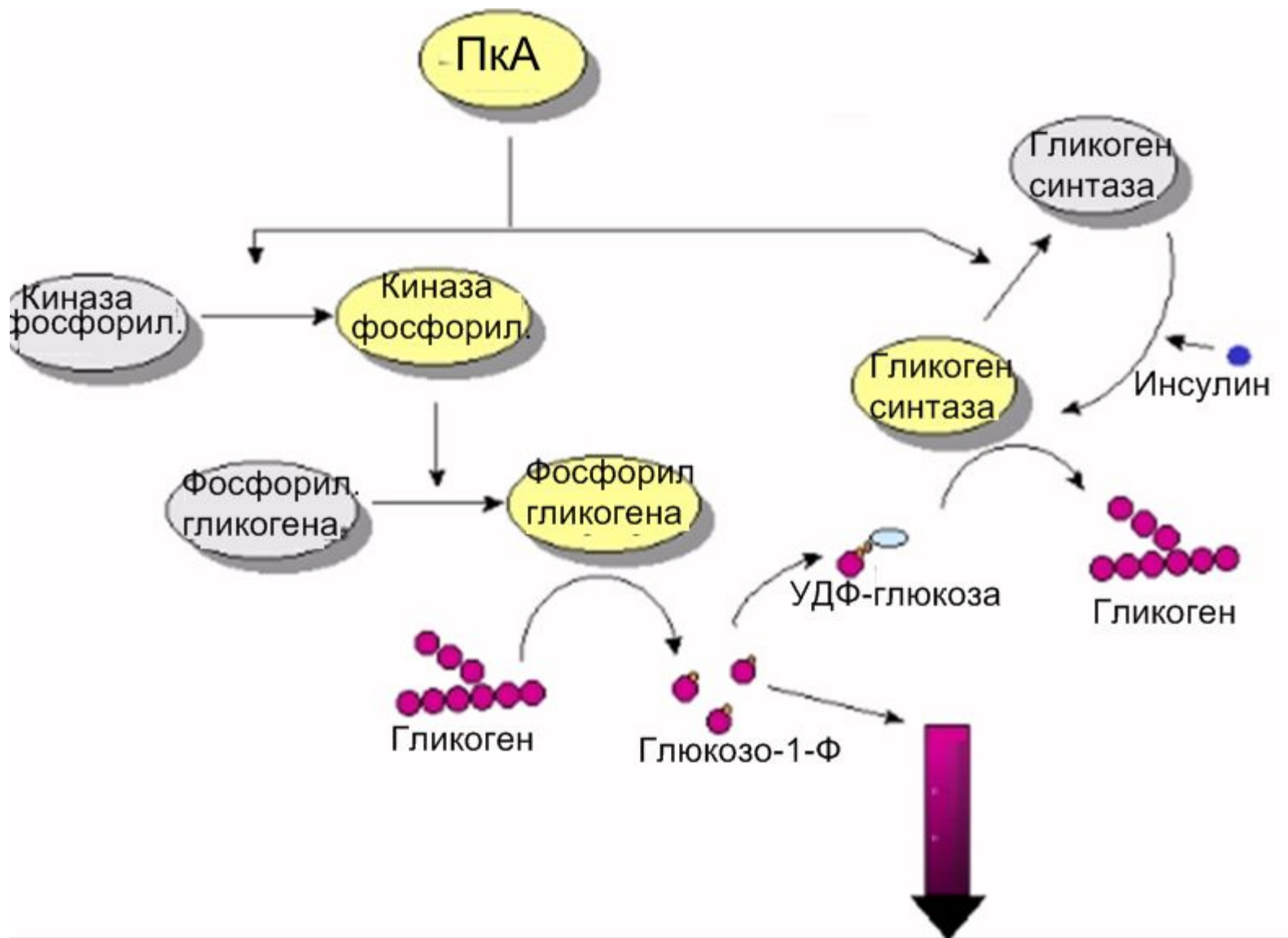
Сигналы, которые **активируют** образование цАМФ:  
 АКТГ, АДГ, кальцитонин, кортиколиберин, ФСГ, ЛГ, глюкагон, ТСГ,  
 паратирин, адреналин ( $\beta$ -адренэрг. рецепторы) **Эти сигналы  
 работают с G(s) белками**

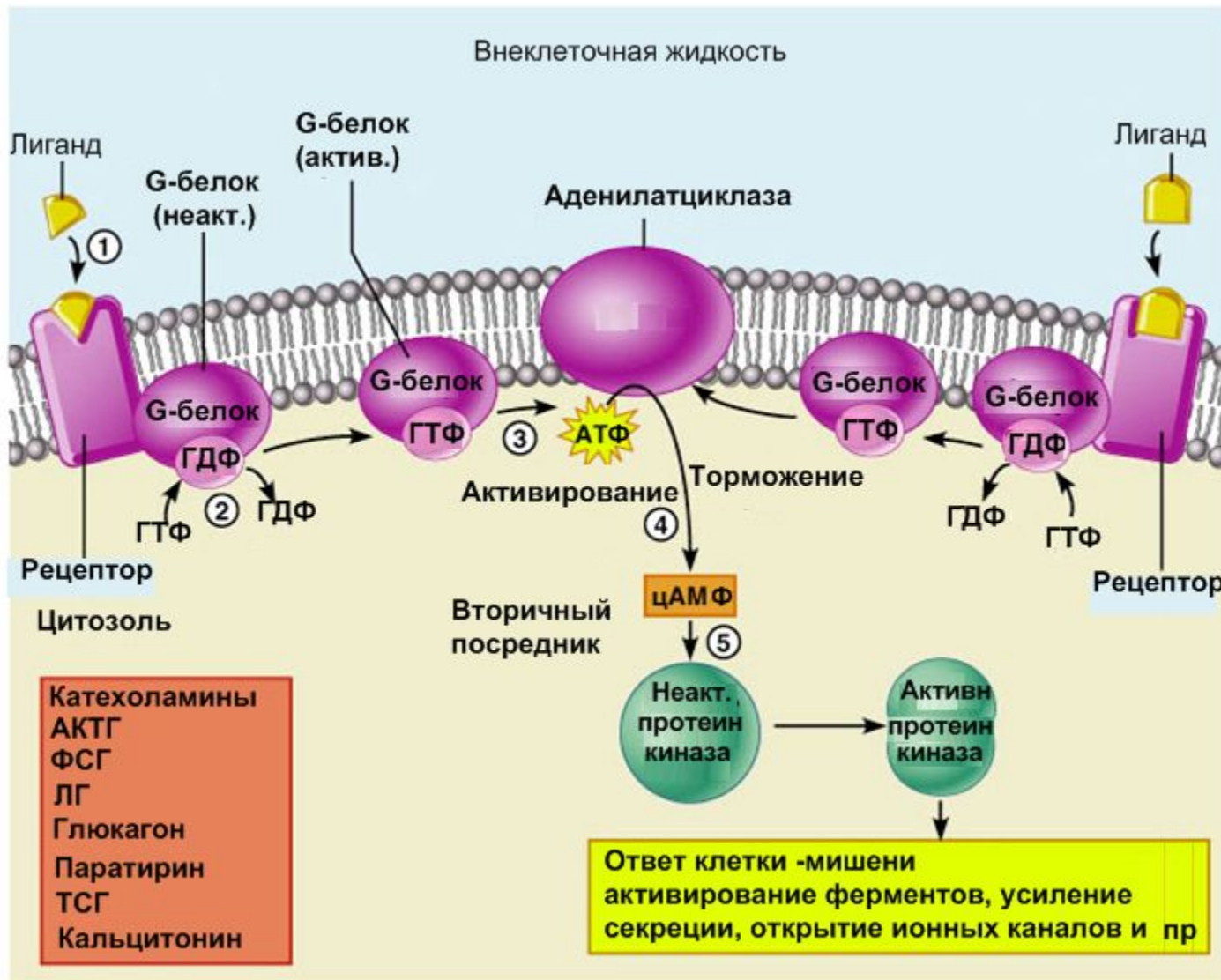
Сигналы, которые **тормозят** образование цАМФ:  
 ацетилхолин, адреналин ( $\alpha$ 2 адренэрг. рецепторы), ангиотензин II,  
 соматостатин. **Эти сигналы работают с G(i) белками**



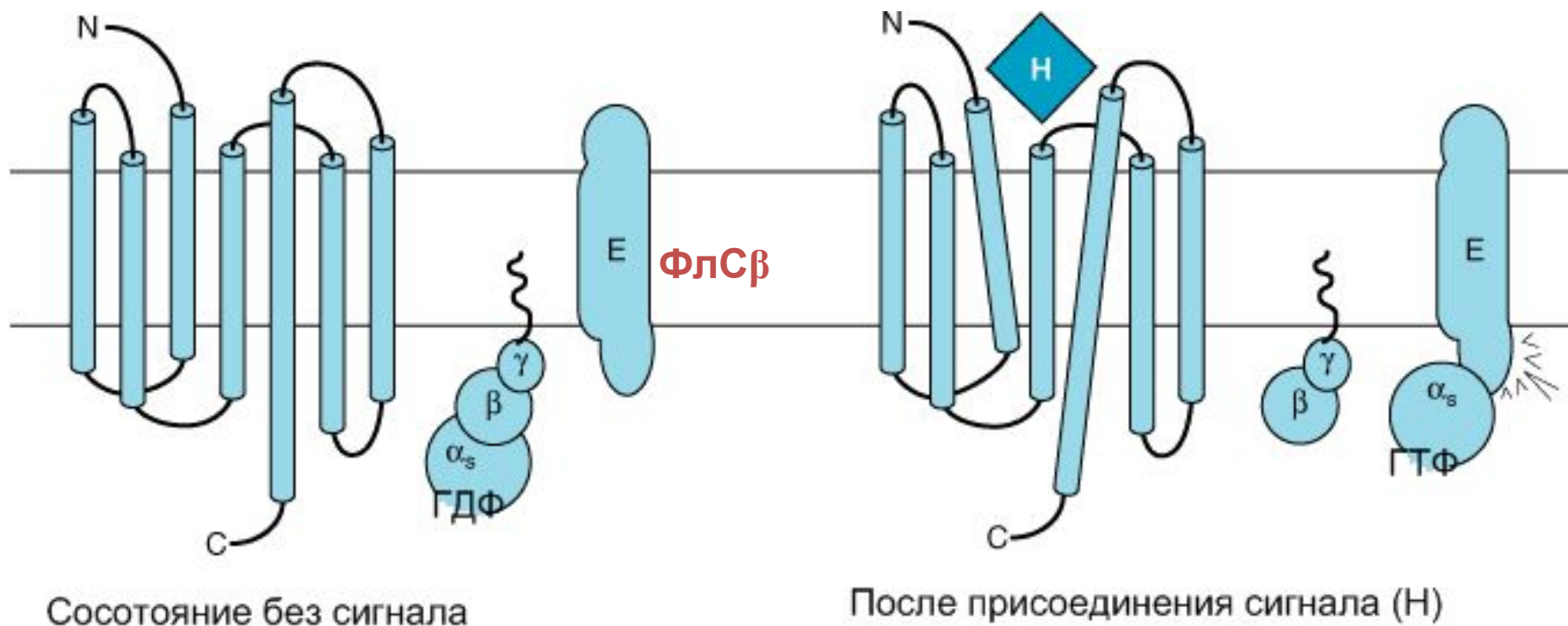
# Механизм действия вторичных посредников и еще раз к роли протеинкиназ





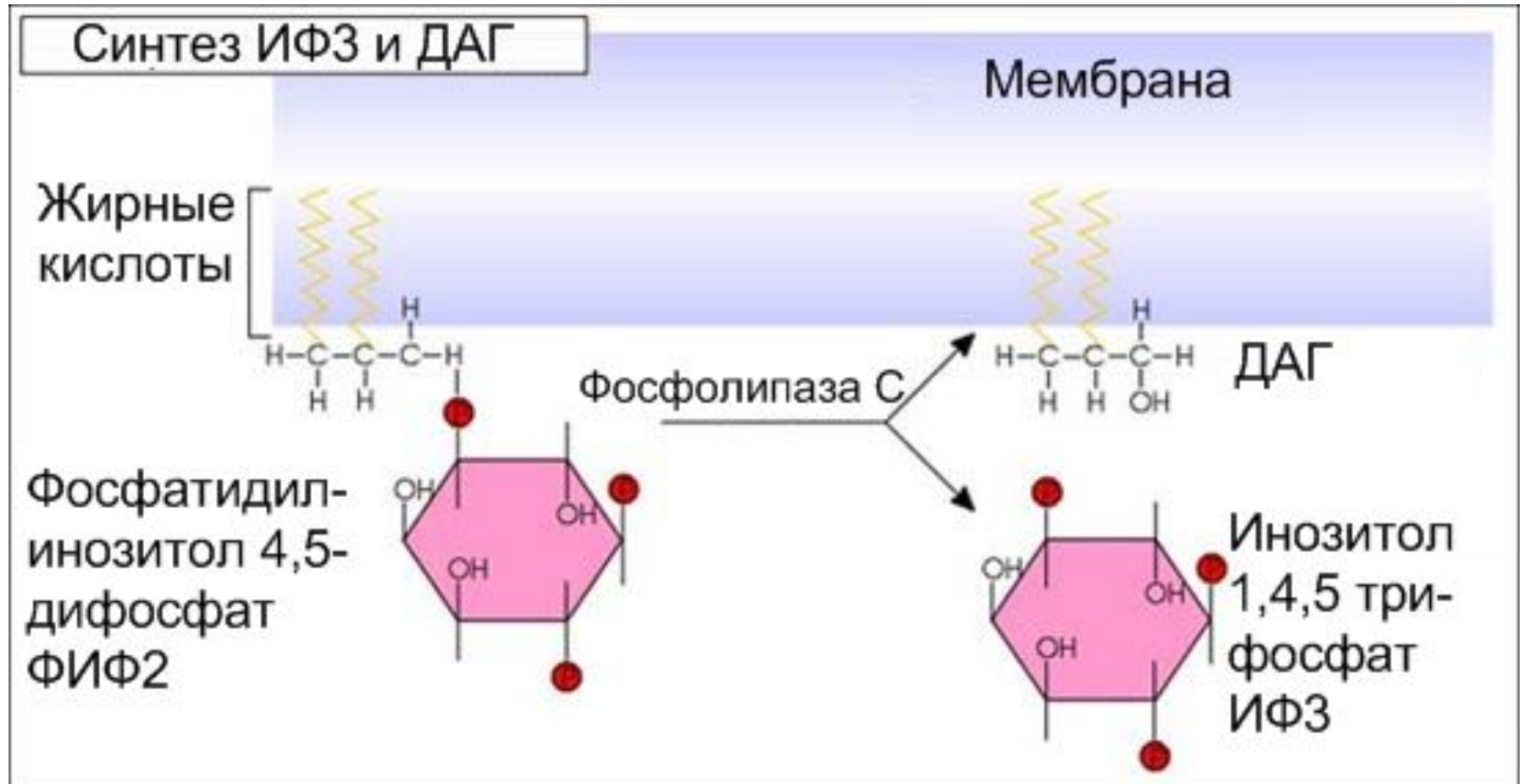


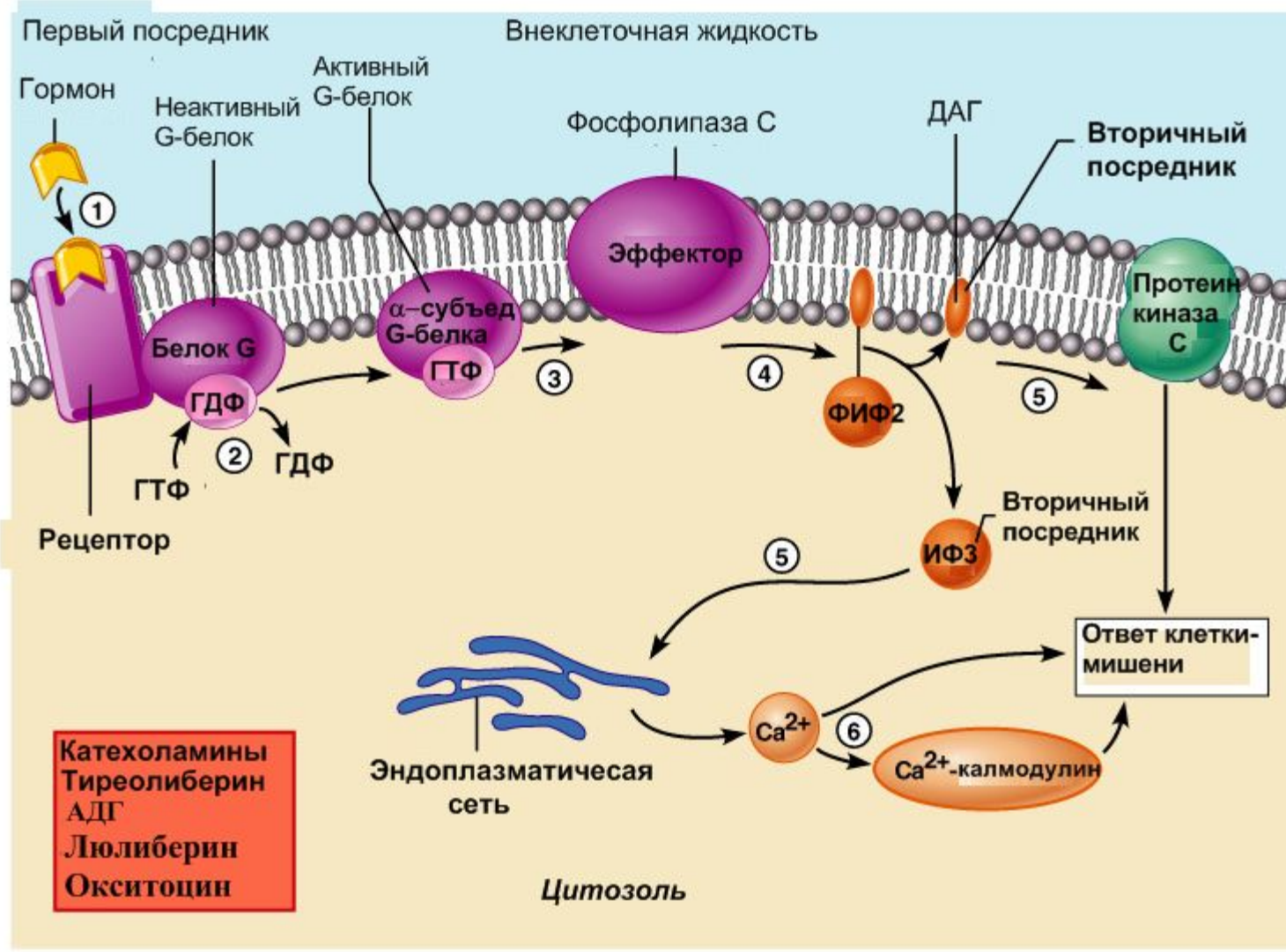
## Еще один вариант работы 7 ТМС рецептора



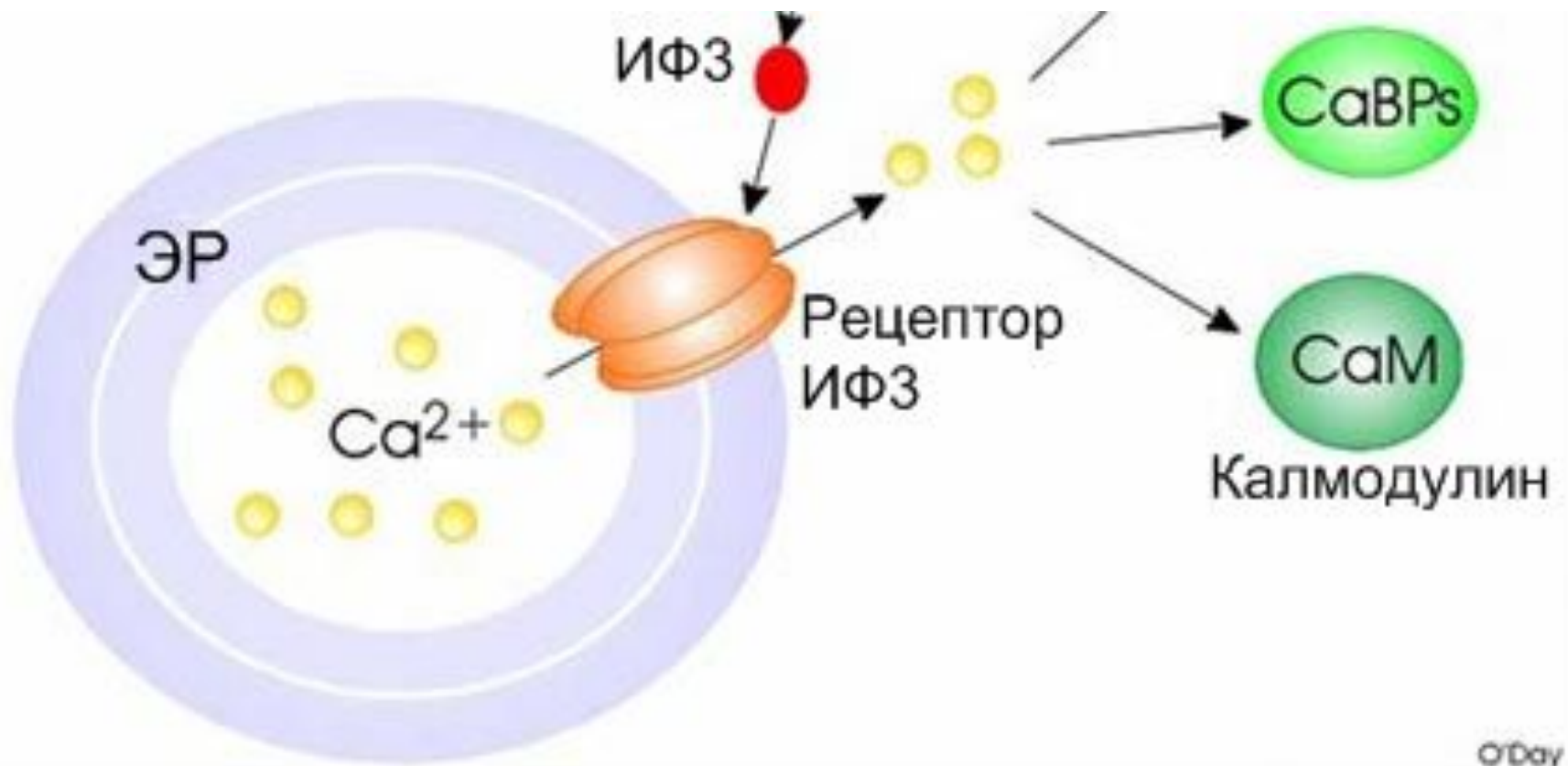
**Вариант II Е – это фосфолипаза С $\beta$**

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





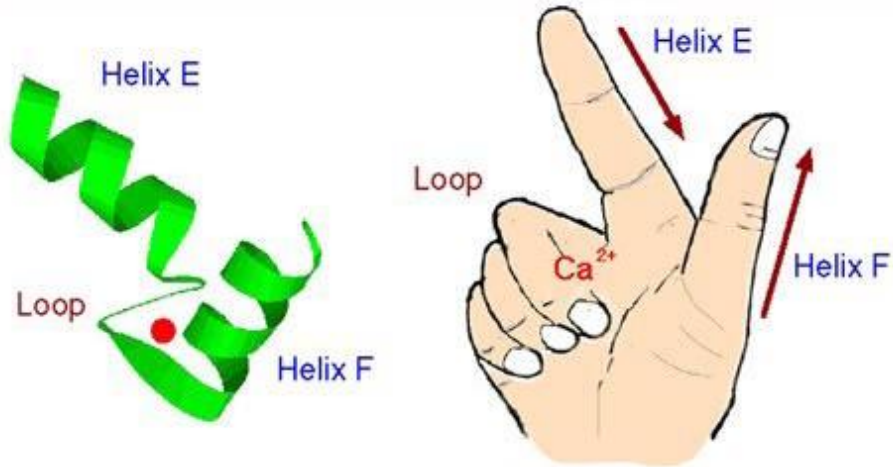
- Катехоламины
- Тиреолиберин
- АДГ
- Люлиберин
- Окситоцин



CaBPs- белки, связывающие кальций

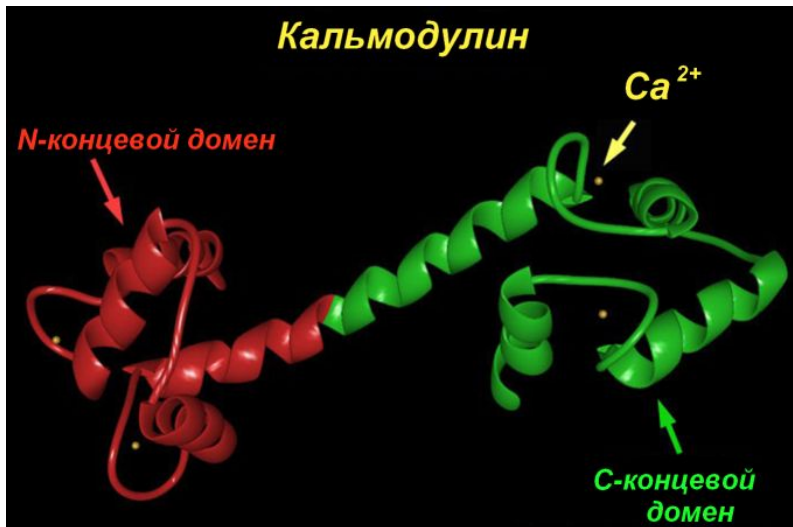
## EF-hand - белки:

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



## –Кальмодулин:

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





## Ферменты, активируемые калмодулином

Аденилатциклаза

Ca<sup>2+</sup>-зависимая протеинкиназа

Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup> АТФаза

Ca<sup>2+</sup>-фосфолипидзависимая протеинкиназа

Фосфодиэстераза циклических нуклеотидов

Некоторые белки цитоскелета

Ионные каналы( L-тип Ca<sup>2+</sup> канал)

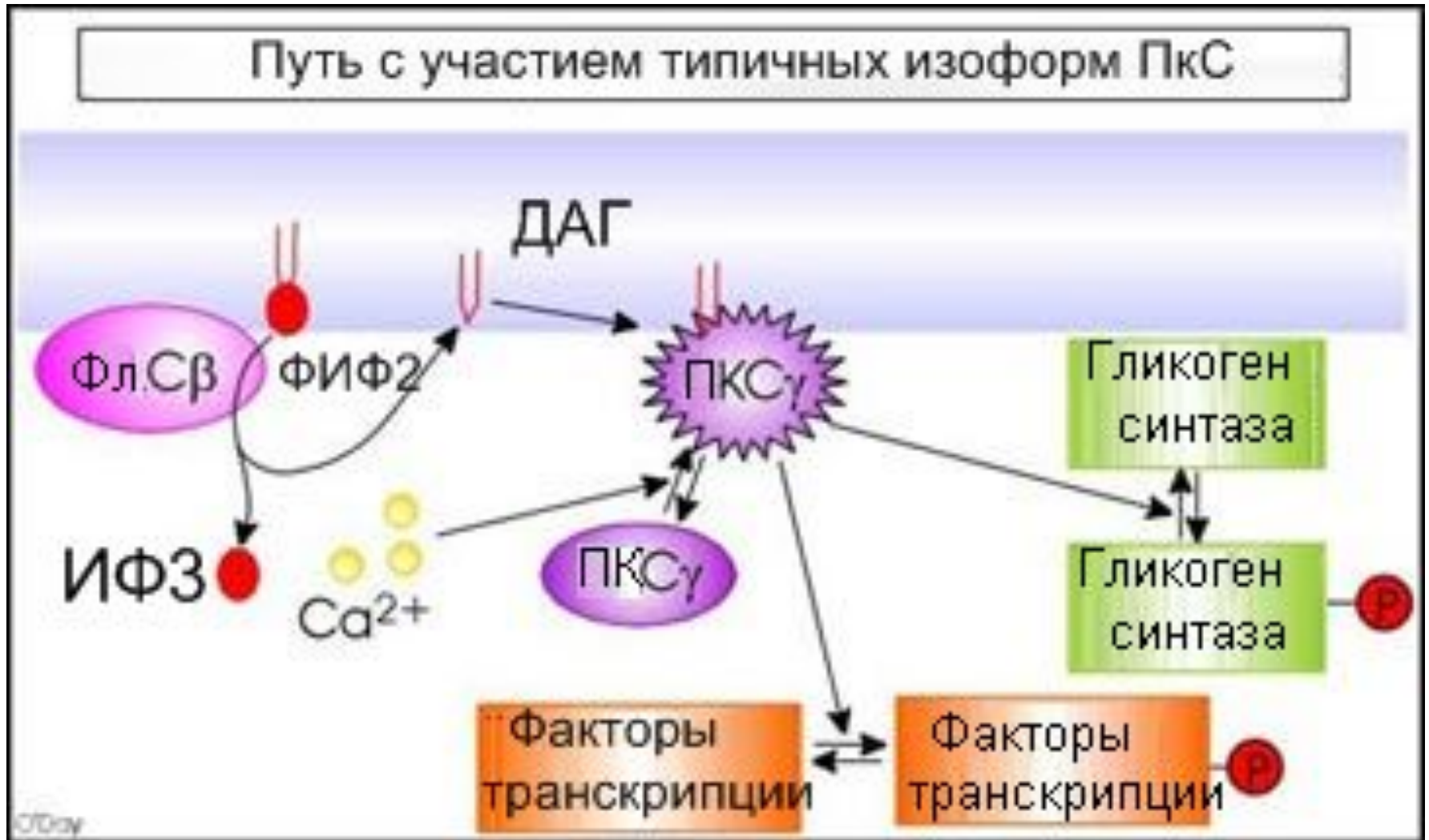
NO синтаза

Киназа фосфорилазы

Фосфопротеинфосфатаза 2B

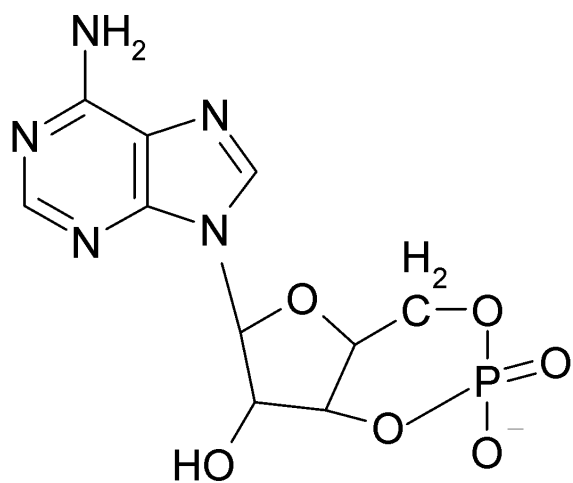
Некоторые рецепторы ( NMDA-тип  
глутаматного рецептора)

# А что ДАГ?

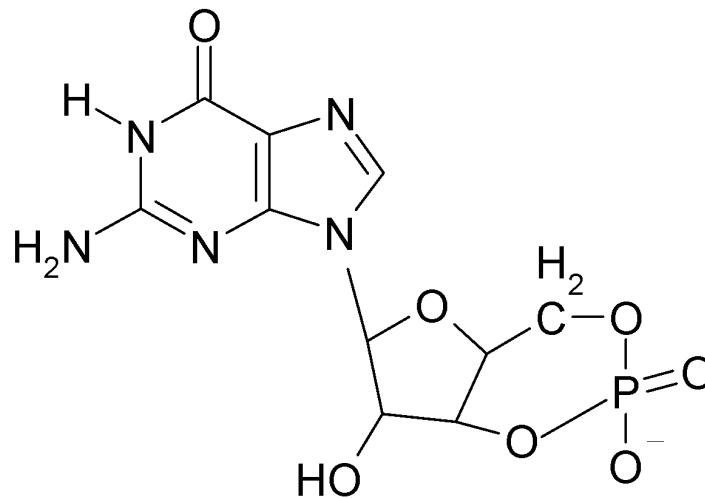


Или может стать субстратом для получения арахидоновой кислоты, необходимой для синтеза простагландинов

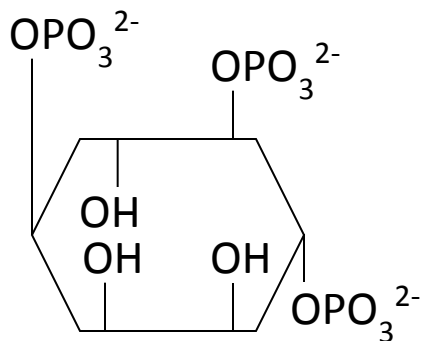
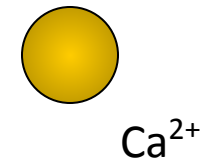
# Примеры вторичных посредников, образуемых с участием 7-TMC рецепторов



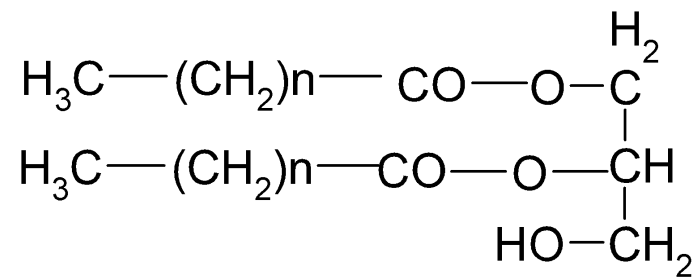
цАМФ



цГМФ



ИЗФ

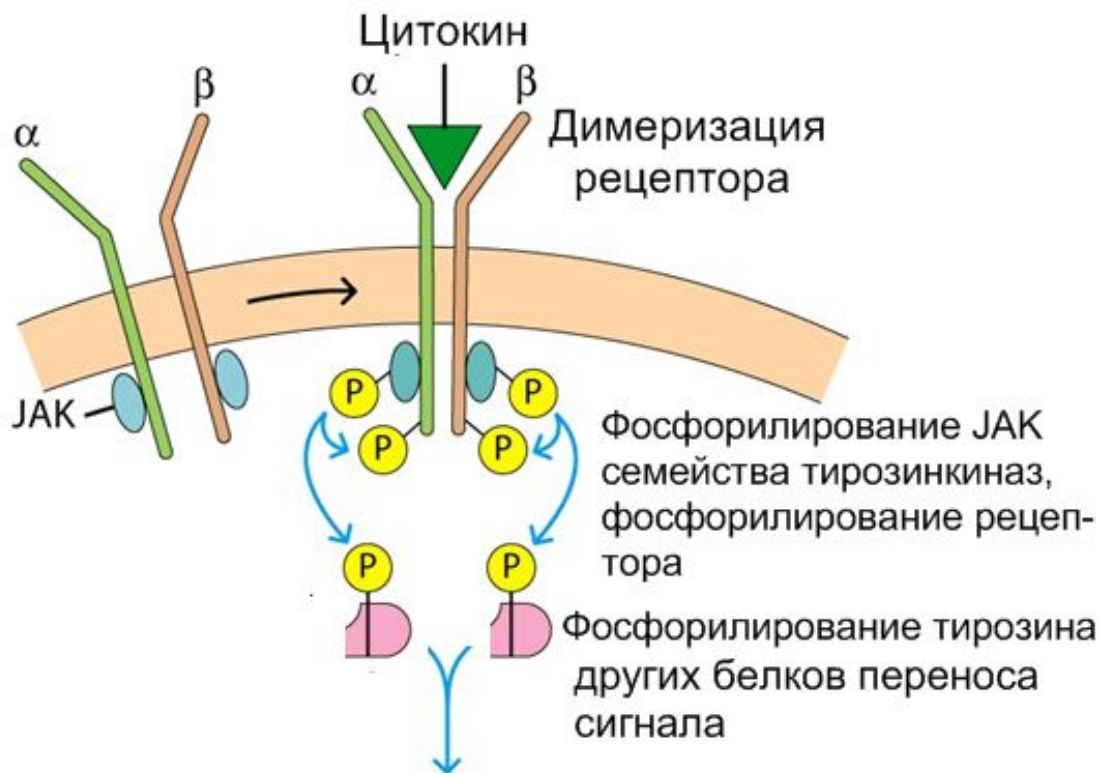


ДАГ

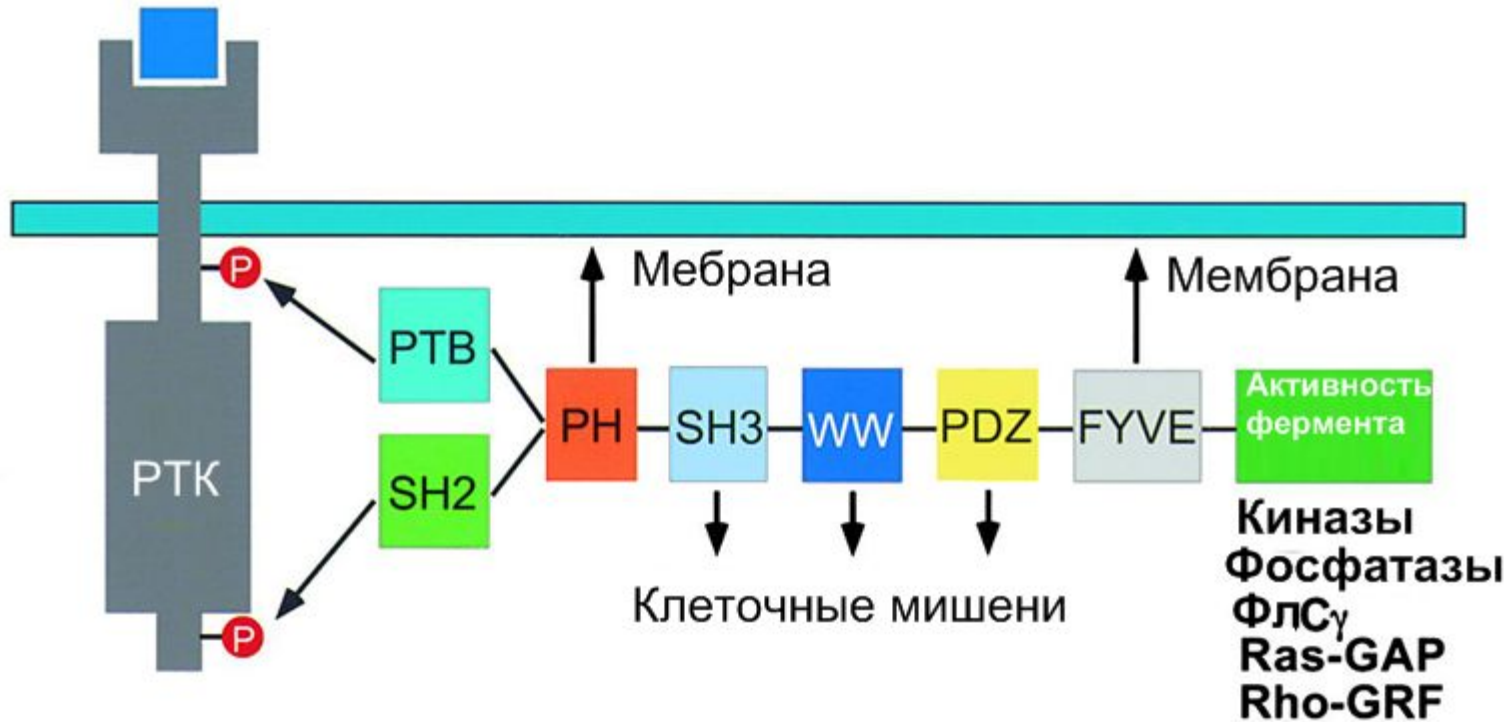
## 2. 1-ТМС-рецепторы, не обладающие каталитической активностью, но ассоциированные с цитозольными тирозинкиназами

*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

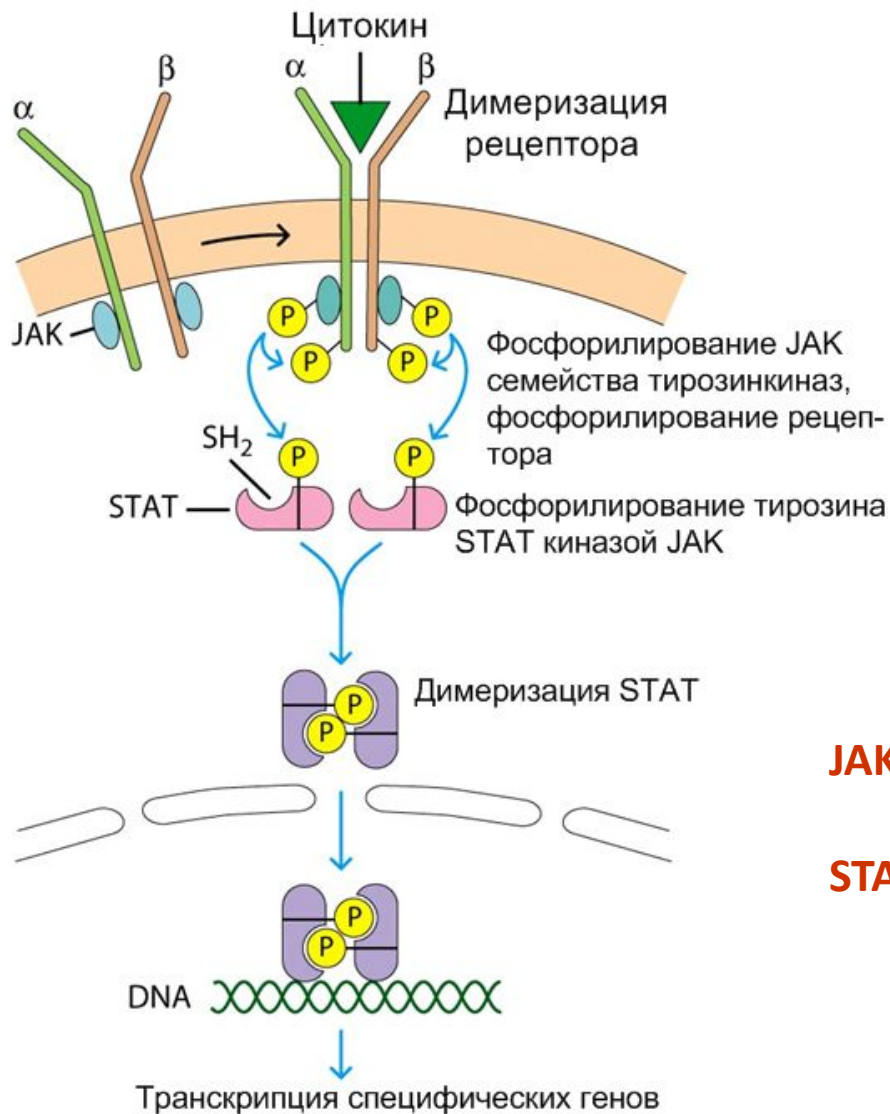
SH3 и WW связывают участки богатые пролином

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**

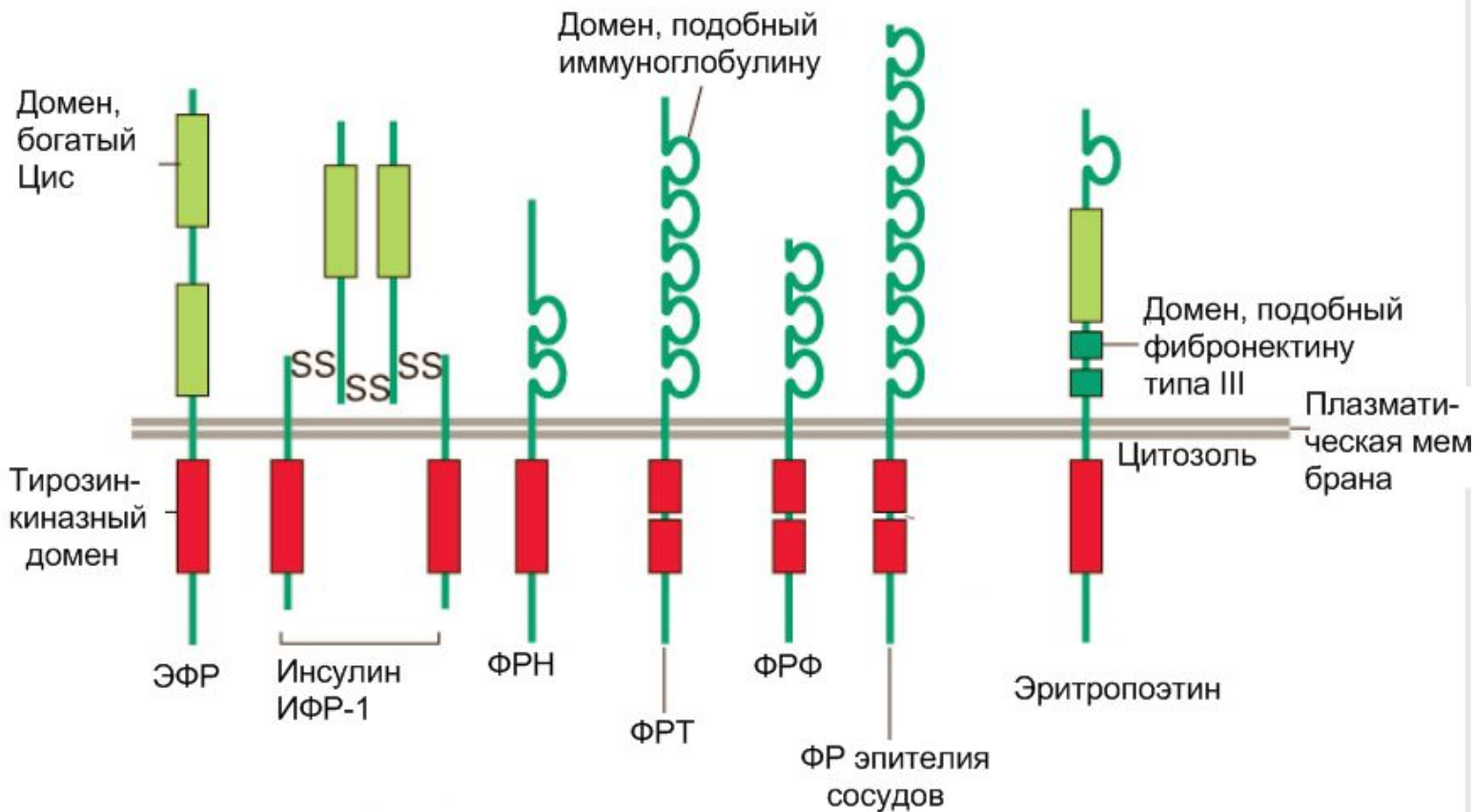
**STAT: Signal transducer and activator of transcription**

### **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**

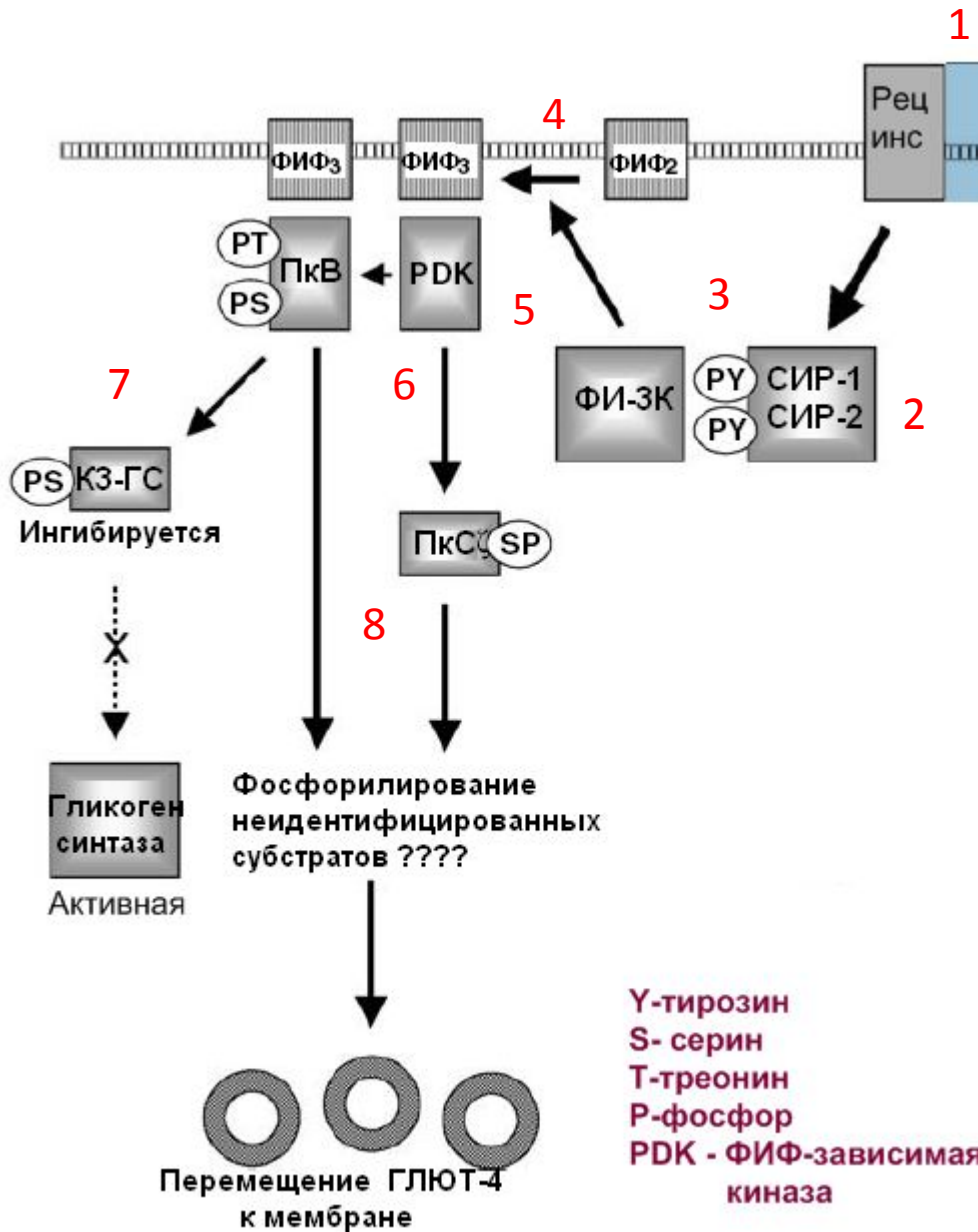
# Рецепторные тирозинкиназы (РТК)

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



Классы рецепторов тирозинкиназ





1. Соединение с лигандом
2. Фосфорилирование СИР
3. Присоединение ФИ-3К
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 "неизвестные" 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

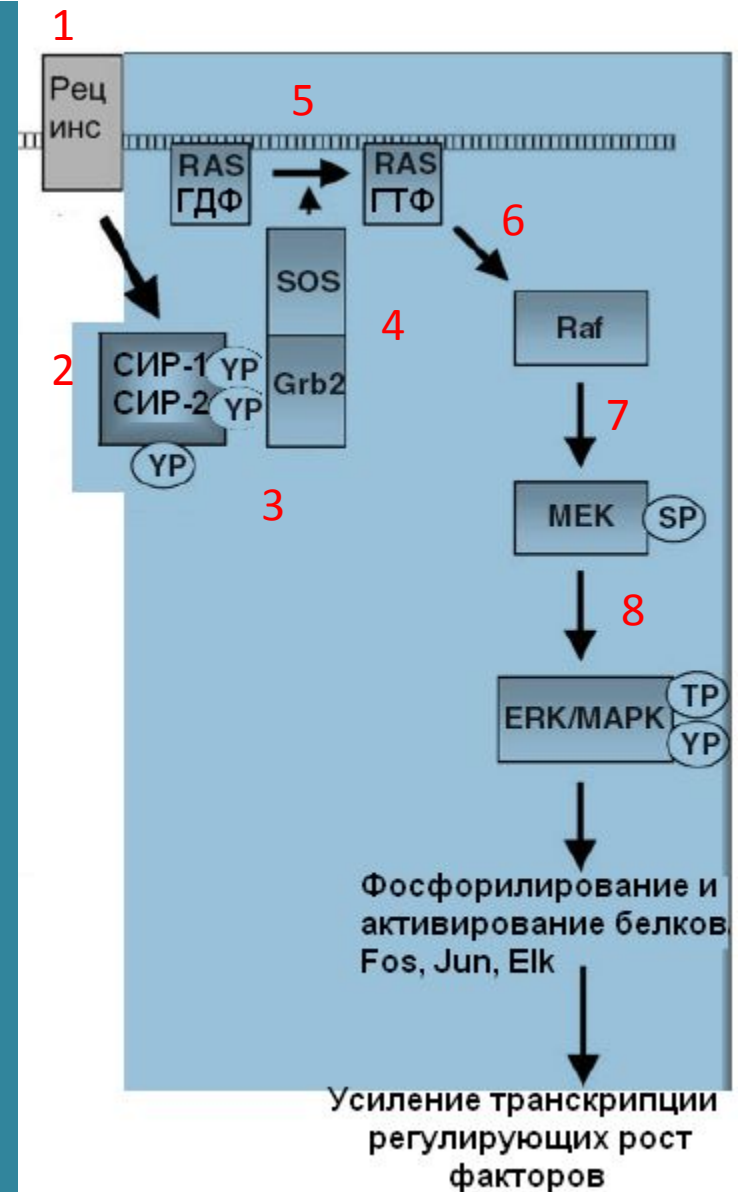
6,7,8- каскад протеинкиназных реакций

Raf - это ККМАПК

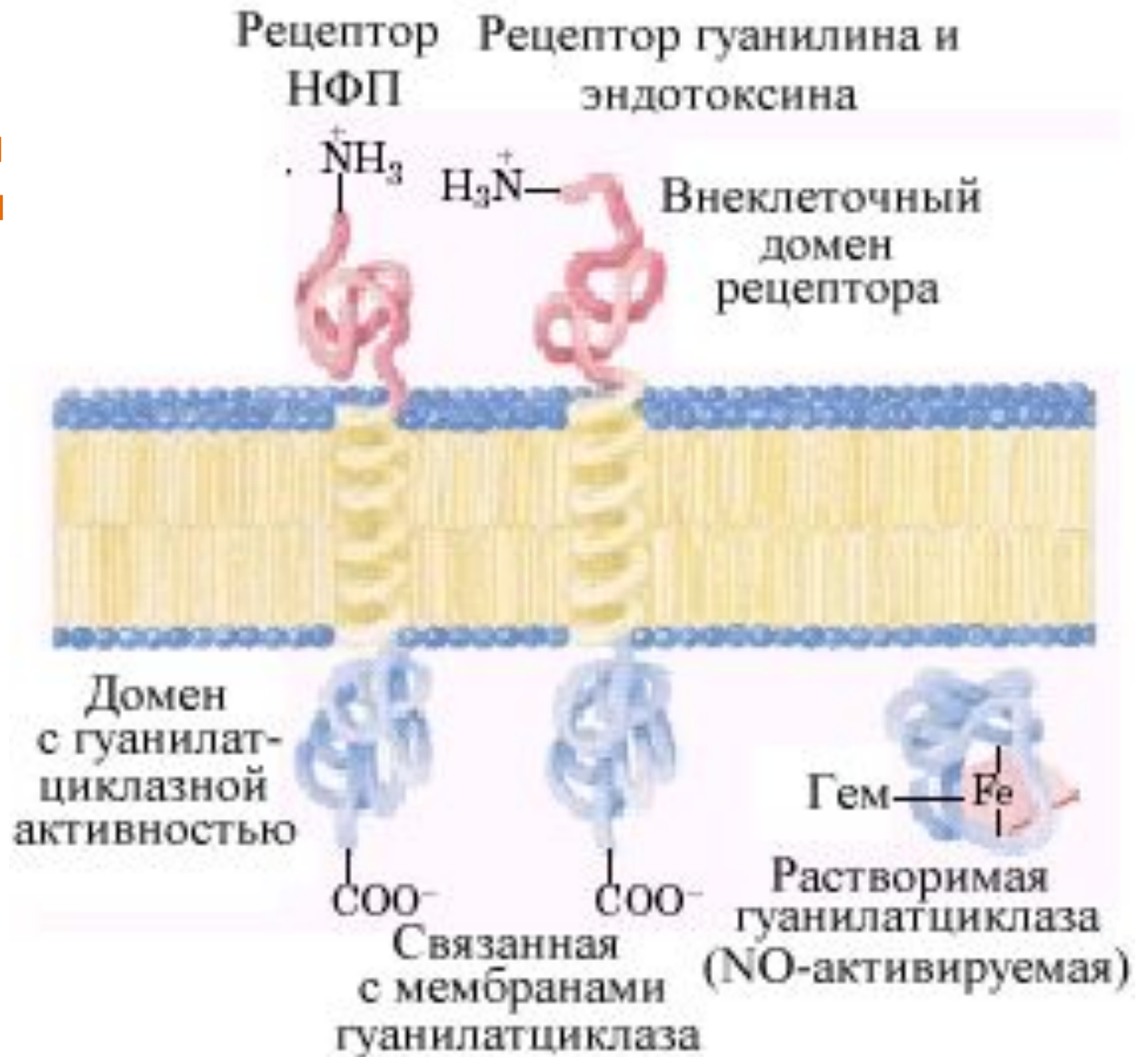
MEK – это КМАПК

ERK – это МАПК ( **митогенами активируемая протеинкиназа** )

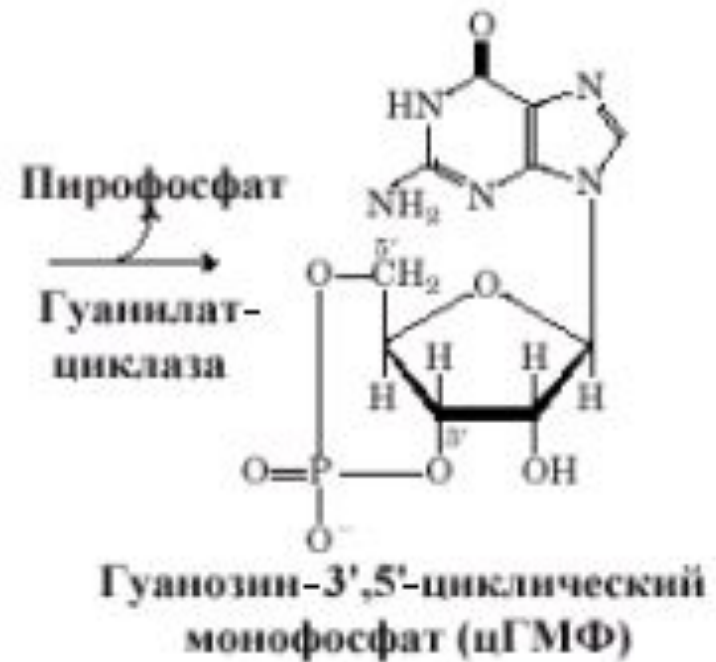
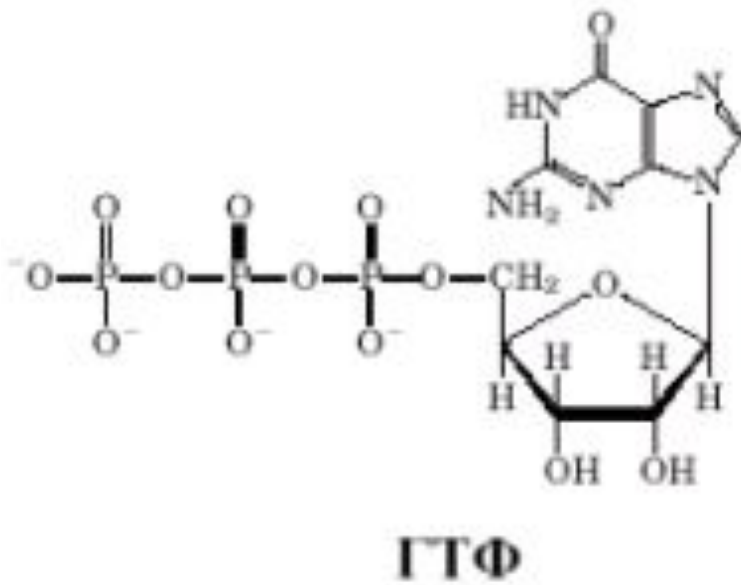
Этот фермент катализирует фосфорилирование факторов транскрипции, участвующих в механизмах синтеза факторов, регулирующих рост и дифференцировку клеток.



Гуанилатциклазы-  
бывают  
мембраносвязанными и растворимыми  
(цитоплазматическими)

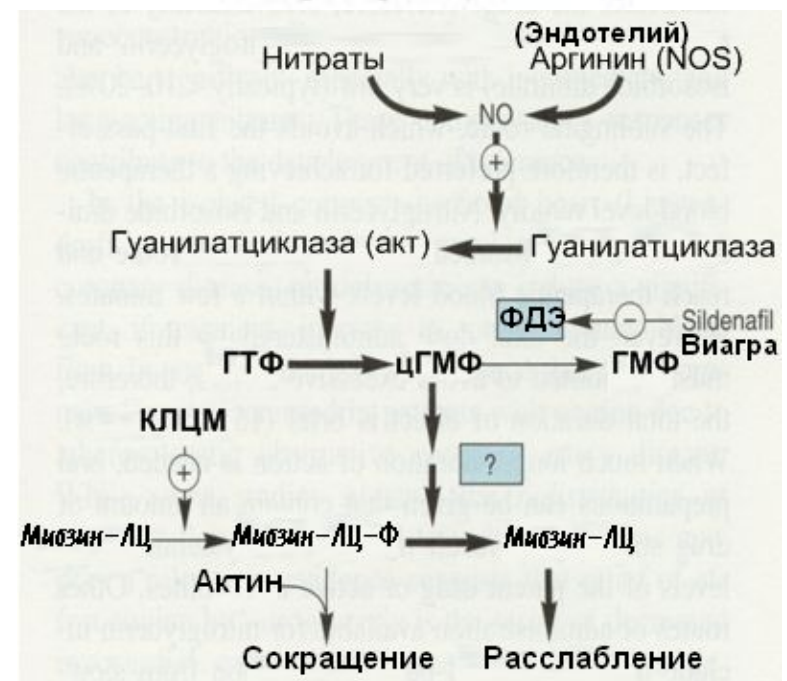


НФП-натрий уретический фактор предсердий



### 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

### • Классификация

I. Высокое сродство к лиганду

Лиганды: гормоны и витамины

ER $\alpha, \beta$	Эстрогены
PR	Прогестерон
AR	Андрогены
GR	Глюкокортикоиды
MR	Минералокортикоиды

II Низкое сродство к лиганду

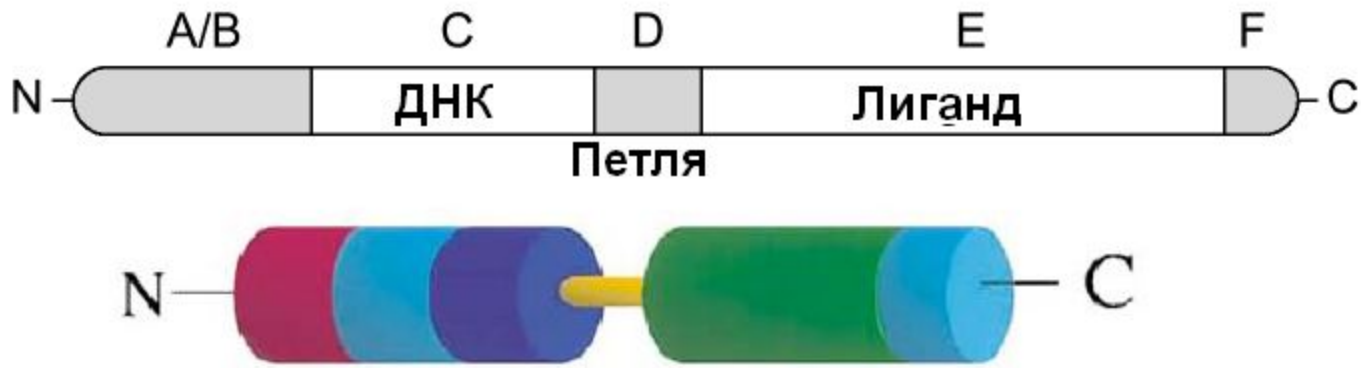
Лиганды: пищевые липиды

RXR $\alpha, \beta, \gamma$	Ретиноевая кислота (9-cis)
PPAR $\alpha, \beta, \gamma$	Эйкозаноиды
LXR $\alpha, \beta$	Оксистеролы
FXR	Желчные кислоты
PXR/SXR	Прегнаны
CAR	Андростаны

RAR $\alpha, \beta, \gamma$	Ретиноевая кислота (all)
TR $\alpha, \beta$	Гормоны щитовидной жел
VDR	Витамин D

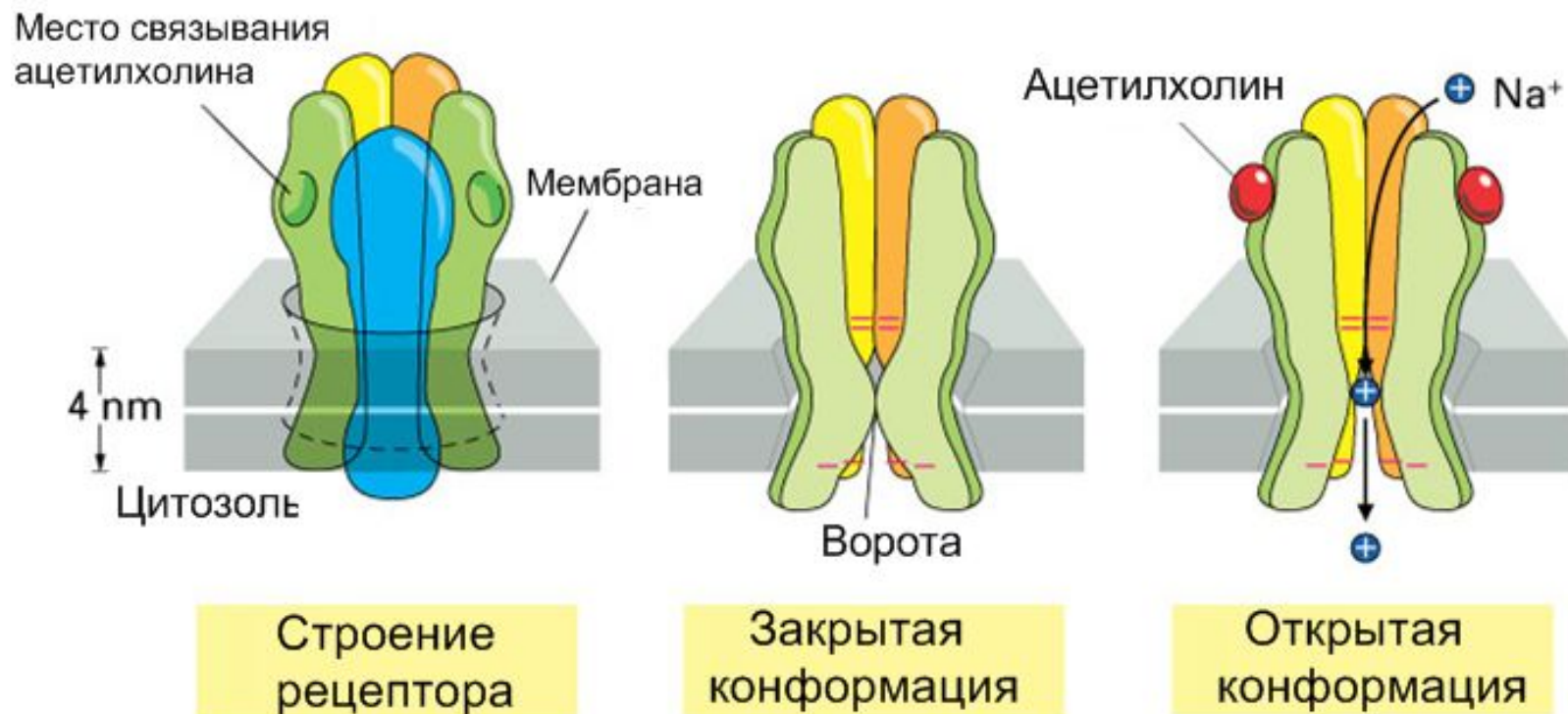
III. Лиганд неизвестен  
(orphan-receptors)

ROR $\alpha, \beta, \gamma$
ERR $\alpha, \beta, \gamma$
RVR $\alpha, \beta, \gamma$
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

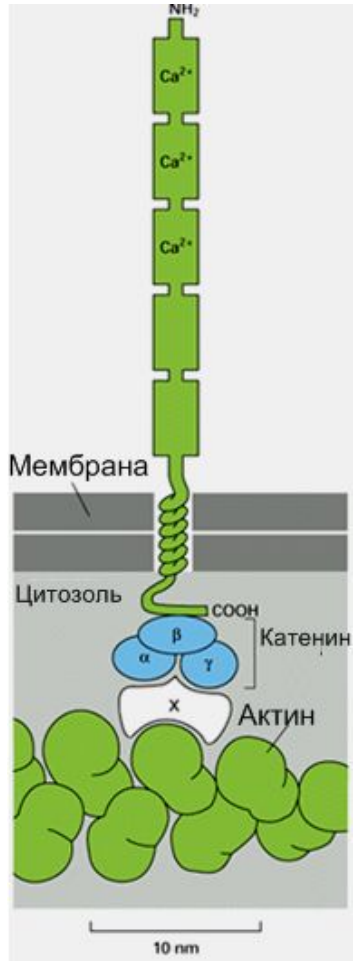


Клетки связываются и общаются при помощи CAM (cell adhesion molecules) молекулы межклеточной адгезии

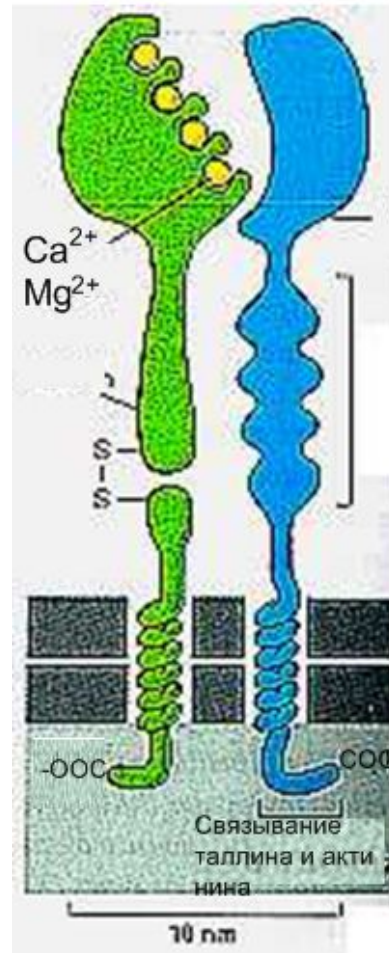
## Различают

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

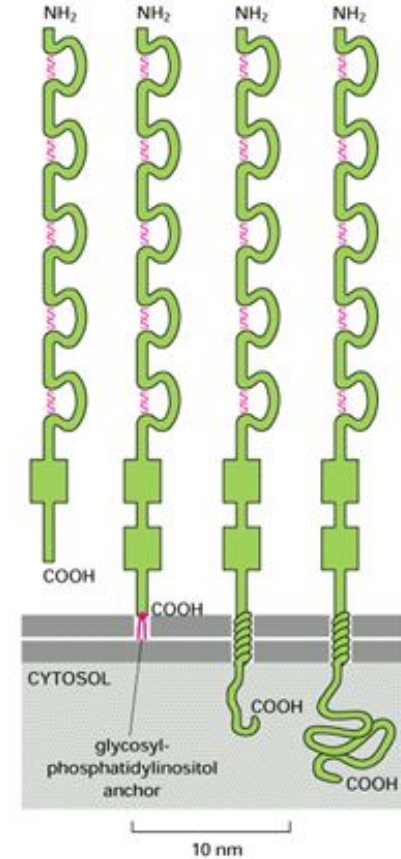
2)  $\text{Ca}^{2+}$  - независимые CAM



Кадгерин



Интегри  
н



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 <sub>2</sub> -адренэрг катехол, опиоиды, соматостатин
IIВ		ИФ <sub>3</sub> /Ca <sup>2+</sup> ДАГ	α <sub>1</sub> -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