

---

# ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

---

**М. В. Черников**

Кафедра биологии ВолГМУ

## **КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛАССИФИКАЦИЮ И АРХИТЕКТУРУ (обзор литературы)**

УДК 577.25

---

В обзоре представлены современные воззрения и подходы к классификации клеточных рецепторов на основе структурно-функциональных характеристик. Приведены данные об основных классах и суперсемействах клеточных рецепторов.

*Ключевые слова:* рецепторы, классификация, структура.

---

**M. V. Chernikov**

## **CELLULAR RECEPTORS: MODERN VIEW OF CLASSIFICATION AND ARCHITECTURE (review)**

---

This review describes modern approach to and principles of classifying cellular receptors on the basis of their structure and function. Main classes and superfamilies of receptors are presented.

*Key words:* receptors, classification, structure.

---

С молекулярно-биологической точки зрения термин «рецептор» обозначает белковую структуру, которой присуща способность специфически распознавать природный агонист, активироваться под его воздействием и вызывать передачу сигнала в клетку или между внутриклеточными компартментами, при этом рецепторы могут иметь следующую локализацию [8]:

1) плазматическая мембрана — рецепторы нейротрансмиттеров, трофических и ростковых факторов, цитокинов, сенсорных стимуляторов, хемоаттрактантов и ряда гормонов;

2) мембрана органелл — например, рецепторные структуры, опосредующие мобилизацию Ca<sup>2+</sup> из клеточных депо;

3) в цитоплазме — после связывания лигандов с данным типом рецепторов происходит миграция комплекса «лиганд-рецептор» в ядро клетки, где происходит регуляция транскрипции генов — например, рецепторы стероидных гормонов и некоторых других жирорастворимых веществ.

Классификация и характеристика рецепторов базируется как на структурных, так и функциональных особенностях, и в соответствии с ними выделяют четыре основных рецепторных класса:

1) рецепторы — ионные каналы;

2) G-протеин-сопряженные рецепторы (G-ПСР);

3) фермент-ассоциированные рецепторы;

4) рецепторы, регулирующие транскрипцию.

Каждый из классов подразделяется исходя из особенностей первичной структуры (последовательности аминокислотных остатков) и, что не менее важно, функциональных характеристик, так как они не всегда могут быть однозначно предсказаны на основании строения рецепторной молекулы, хотя в ряде случаев это возможно. Например, различие лишь в одну аминокислоту может приводить к весьма существенным изменениям аффинитета к лигандам (нейрокининовый NK<sub>1</sub>-рецептор кошки и человека) и, напротив, значительные различия в аминокислотных последовательностях практически никоим образом не сказываются на способностях распознавания лиганда и на рецепторных функциях (человеческие серотониновые 5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub> рецепторы или соматостатиновые sst1 и sst4 рецепторы) [8]. Следовательно, для полной характеристики того или иного рецептора необходимы данные не только о мере сродства к тому или иному лиганду, получаемые, как правило, при радиолигандных исследованиях и выражаемые как равновесная константа диссоциации, но и коррелирующие данные, полученные

в функциональных исследованиях. Это необходимо, так как специфические параметры, описывающие агонизм и агониста, гораздо глубже, чем просто связывание и распознавание. В данном случае необходимо дополнительно помнить об эффективности агониста, что подразумевает способность вызывать активацию рецептора и передачу сигнала.

Первые три класса, а именно: ионотропные, G-протеин-сопряженные и фермент-ассоциированные рецепторы относятся к мембранным, а четвертый — рецепторы, регулирующие транскрипцию — к цитозольным рецепторам.

Ионотропные рецепторы являются полимерными трансмембранными протеинами. Часть из них чувствительна к лигандам, поступающим извне, а часть — активируется внутриклеточными факторами [14].

К подклассам (суперсемействам) класса рецепторов — ионных каналов относят [8]:

1) суперсемейство Cys-петлевых рецепторов: включает ионные каналы, открываемые гамма-аминомасляной кислотой, глицином, серотонином, ацетилхолином и глутаматом (анионные);

2) суперсемейство глутаматных катионных каналов: включает NMDA и не-NMDA рецепторы;

3) суперсемейство родственных потенциал-зависимым катионным каналам: включает рецепторы к циклическим нуклеотидам и инозитол-3-фосфату;

4) суперсемейство родственных эпителиальным непептидным  $\text{Na}^+$  каналам: включает пуриновые P2X и протон-чувствительные катионные каналы;

5) суперсемейство родственных эпителиальным пептидным  $\text{Na}^+$  каналам: включает FRMF (Phe-Met-Arg-Phe-амидные)  $\text{Na}^+$  каналы;

6) суперсемейство родственных внутренним выпрямительным  $\text{K}^+$  каналам: включает аденозин-3-фосфат(АТФ)-активируемые и АТФ-блокируемые  $\text{K}^+$  каналы;

7) суперсемейство родственных, сопряженным с АТФазой транспортерам: включает GFTR-рецепторы (АТФ-активируемые анионные каналы);

8) суперсемейство родственных транспортерам нейротрансмиттеров: включает глутамат-активируемые хлорные каналы и некоторые другие.

Из восьми представленных суперсемейств только 1, 2 и 4-е содержат рецепторы, способные передавать сигнал, поступающий извне, внутрь клетки [14].

Рецепторы первого суперсемейства — Cys-петлевых или никотиноидных — образованы пятью субъединицами, второго суперсемейства — глутаматных катионных каналов — четырьмя, а пуриновые P2X-рецепторы, относящиеся к суперсемейству родственных эпителиальным непептидным  $\text{Na}^+$  каналам, состоят из 3 гомологичных субъединиц. При этом рецепторные субъединицы различных суперсемейств имеют разную 3D организацию и трансмембранную структуру [14].

Более подробную архитектуру ионотропных рецепторов можно рассмотреть на примере наиболее хорошо изученных пентамерных Cys-петлевых рецепторов. Они могут содержать гомологичные субъединицы или быть гетеропентамерами, то есть содержащими различные по строению мономеры. Все известные члены данного суперсемейства имеют типичное строение субъединиц: дисульфидные мостики между остатками цистеина,  $\beta$ -амино-терминальный лиганд-связывающий домен и карбокси-терминальный трансмембранный домен, состоящий из 4 трансмембранных спиралей. В 1-й спирали на месте изгиба обычно расположен аминокислотный остаток пролина или глицина или серина, ответственный за подвижность цепи при конформационных изменениях [21]. Вторая трансмембранная спираль каждого мономера формирует стенку ионной поры [20]. В середине этой спирали расположен небольшой аминокислотный остаток, в частности серина, который инициирует изгиб спирали, что приводит к формированию гидрофобного сужения и, соответственно, ворот канала [16]. Каждый канал обладает ионной селективностью и может быть катионным или анионным. Это свойство зависит от заряда на линкере между 1-й и 2-й трансмембранными спиралью [12]. Одной из детерминант ионной селективности является последовательность аминокислот от амино-терминали до 2-й трансмембранной спирали на цитоплазматической стороне рецепторного комплекса. Катионные каналы обычно содержат мотив, состоящий из аланина-[аргинина/лизина], участвующего в анионной селекции [7]. Кроме того, последовательность полярных или заряженных аминокислотных остатков в карбоксильном окончании 2-й трансмембранной спирали может играть роль в тонкой настройке ионной селективности [3, 15, 16].

Данные, полученные при помощи электронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа, позволяют представить механизм функционирования данных рецепторов [16]. Две молекулы лиганда связываются с двумя субъединицами (как исключение с тремя) из пяти [4]. Связывание молекул лиганда приводит к ротации одной из  $\beta$ -структур домена, связывающего лиганд. Конформационные изменения передаются через петлю между 2-й и 3-й спиралью к гидрофобному сужению в середине 2-й спирали, что приводит к расширению данного участка и возникновению ионного тока [16].

Область связывания лиганда, получившая название «ароматическая коробка» («aromatic box»), формируется остатками ароматических аминокислот. У различных представителей рецепторов данного суперсемейства положительно заряженные группировки лигандов участвуют в катион- $\pi$  взаимодействиях с  $\pi$ -орбиталями ароматических аминокислотных остатков в участке, связывающемся с лигандом [1, 17]. Например, в Н-холино-

рецепторе боковые цепи восьми аминокислотных остатков полностью окружают лиганд и являются принципиально необходимыми для формирования «ароматической коробки», связывающей лиганд.

В дополнение к описанным выше аминокислотным остаткам наиболее стабильной последовательностью является мотив *aPaD* (где *a* — любой ароматический остаток, *P* — пролин, *D* — аспартат) в середине региона, коррелирующего с Суспетлей, который является облигатным для функционально активных нативных рецепторов, несмотря на то, что располагается далеко от региона, связывающего лиганд [4]. Аспартат из *aPaD*-мотива и аминокислотный остаток с основными свойствами могут формировать солевой мостик, стабилизирующий внешнюю  $\beta$ -структурную ленту, и регулировать первоначальное движение  $\beta$ -участка после связывания лиганда с рецептором [10, 11].

Рецепторы класса G-ПСП представляют собой полипептидную цепь с N- и C-концевыми свободными доменами, экстра- и интрацеллюлярными петлями и семью трансмембранными доменами [19]. Связывание G-ПСП с агонистом приводит к ассоциации рецепторного протеина с гетеротримерным  $\alpha\beta\gamma$  G-белком, гуанозиндифосфат-гуанозинтрифосфат (ГДФ-ГТФ) обмена в его  $\alpha$ -субъединице и диссоциации G-белка на  $\alpha$ -ГТФ и  $\beta\gamma$  комплексы, которые могут активировать или угнетать многие цитоплазматические эффекторные протеины, такие как аденилатциклазы 1-9, фосфолипазы C $\beta$  1-4, тирозинкиназы, фосфолипазы, фосфоинозитид-3-киназу, G-ПСП-киназы и ионные каналы [2]. Кроме того, некоторые G-ПСП передают сигнал через так называемые малые G-протеины, такие как Arf и димерный Gh-протеин [13].

Человеческий геном содержит более 800 G-ПСП. Клонирование и функциональные исследования показывают, что суперсемейство G-ПСП содержит рецепторы к химически разнородным лигандам [13], таким как:

- 1) эндогенные амины, пептиды, протеины (например секреторные протеины, активирующие FzD («frizzled») рецепторы);
- 2) эндогенные молекулы адгезии клеточной поверхности;
- 3) фотоны и экзогенные молекулы, например одоранты.

В настоящее время выделяется несколько суперсемейств (семейств) G-ПСП. Проблема определения принадлежности G-ПСП к тому или иному суперсемейству связана с тем, что традиционная классификация рецепторов базируется на типе соответствующего ему лиганда, а не на гомологичности рецепторных протеинов, хотя известно, что многие рецепторы имеют высокую степень гомологичности с представителями других семейств и, напротив, рецепторы одного семейства мало сходны между собой по структуре [9].

В данных, приведенных в базе UniProt-Swiss-Prot Protein Knowledgebase Швейцарского института биоинформатики (SIB) (Женева, Швейцария), Европейского института биоинформатики (EBI) (Хинкстон, Великобритания) и Информационного ресурса белков (PIR) (Вашингтон, США) от 20 января 2009 года (релиз 56.7), приведена информация о 826 G-ПСП человека (<http://www.expasy.org/cgi-bin/lists?7tmrlist.txt>). Согласно этой базе данных, G-ПСП подразделяются на:

1. Суперсемейство (семейство) 1 (A), включающее следующие рецепторы: ацетилхолиновые (мускариновые), аденозиновые и аденин-нуклеотидные, адренергические, адреномедуллярные, ангиотензиновые, апилиновые, арахидонил-глицино-вые, желчных кислот, бомбезиновые, брадикининовые, каннабиноидные, хемокиновые и хемотаксических факторов, холецистокининовые/гастриновые, цистенил-лейкотриеновые, дофаминовые, эйкозаноидные, эндотелиновые, свободных жирных кислот, гликопротеиновые гормональные, гистаминовые, кисспептиновые, интермедиатов цикла Кребса, лизолипидные, меланин-концентрирующего гормона, меланокортиновые, мелатониновые, нейропептиды U, нейропептидов V/W, S и Y, нейротензиновые, никотиновой кислоты, одорантные/обонятельные и вкусовые, опиоидные, опсиновые, орексиновые, феромоновые, тромбоцит-активирующего фактора, прокинетичиновые, простаноидные, активируемые протеиназой, релаксиновые, рилизинг-гормонов, серотониновые, соматостатиновые и уротензиновые, тахикининовые, вазопрессиновые, а также 73 различных «орфановых» рецепторов.

2. Суперсемейство (семейство) 2 (B), включающее следующие рецепторы: кальцитонина, пептида родственного гену кальцитонина, кортикотропин-рилизинг-фактора, желудочного ингибирующего пептида, глюкагона, глюкагоноподобного пептида, рилизинг-фактора гормона роста, паратиреоидного гормона и паратиреоидин-подобного пептида, гипофизарного полипептида активирующего аденилатциклазу, секретинные, вазоактивного интестинального пептида, специфичного мозгового ингибитора ангиогенеза, CD97 антигена лейкоцитов, эпидермального росткового фактора, латрофилина, муцин-подобного гормона.

3. Суперсемейство (семейство) 3 (C), включающее следующие рецепторы: метаболитные глутаматные, экстрацеллюлярные кальций-чувствительные, ГАМК<sub>B</sub>, вкусовые, протеина, индуцируемого ретиноевой кислотой.

4. Суперсемейство (семейство) 4 — грибок-ые рецепторы (у человека не обнаружены).

5. Суперсемейство (семейство) 5 — рецепторы цАМФ миксомицетов (у человека не обнаружены).

6. Суперсемейство (семейство) T2R рецепторов (вкусовых), включающее 26 типов вкусовых рецепторов 2-го типа.

7. Суперсемейство (семейство) «*frizzled/smoothened*» рецепторов, включающее 11 типов рецепторов к секреторным протеинам.

8. Суперсемейство (семейство) ОА (*Ocular albinism*) рецепторов с единственным представителем — протеином окулярного альбинизма 1-го типа.

Несмотря на то, что изучение G-ПСП является крайне важным и необходимым для понимания особенностей физиологии человека и патофизиологических механизмов болезненных состояний, их третичная структура еще недостаточно хорошо изучена. Это обусловлено тем, что они плохо поддаются кристаллизации и с трудом растворяются в обычных растворителях, что делает невозможным получение их растворов с высокими концентрациями, необходимыми для ядерно-магнито-резонансной спектроскопии [9].

Все G-ПСП обладают неизменными стержневыми аминокислотными остатками, которые могут быть ответственны за конформационные изменения при связывании с агонистами и, следовательно, ассоциацией и диссоциацией рецептора с G-белком.

Типичным для G-ПСП является последовательность аминокислот, известная как «DRY-мотив» — аспарат-аргинин-тирозин, присутствующая в цитоплазматическом отрезке 3-го трансмембранного домена, и пролин в специфических позициях 5, 6 и 7-й трансмембранных спиралей [5].

Трехмерные модели рецепторов катионных нейротрансмиттеров ( $5\text{-HT}_2$ ,  $D_2$ ,  $M_2$ ,  $\alpha_2$  и  $\beta_2$ ), а также их первичная структура указывают на то, что сайт связывания агониста локализован поблизости от экстрацеллюлярной части рецептора и состоит из отрицательно заряженного аспартата, локализованного в середине трансмембранной спирали 3, и гидрофобного кармана, содержащего стабильные ароматические остатки спиралей 4, 5, 6 и 7. Данные аминокислотные остатки ответственны за аффинитет, селективность и стереоспецифичность к дофамину, норадреналину, адреналину, серотонину и ацетилхолину. Взаимодействие лигандов с рецептором происходит за счет водородных связей и специфических гидрофобных ароматических взаимодействий.

И, наконец, класс фермент-ассоциированных рецепторов с одинарным трансмембранным доменом объединяет [8]:

1. Суперсемейство рецепторов с внутренней тирозинкиназной активностью (ТКР): включает рецепторы с экстрацеллюлярным Ig-доменом, без Ig-домена, мультимерные ТКР и ТКР для нейротрофических факторов.

2. Суперсемейство рецепторов, не содержащих фрагмента с ферментативной активностью, ассоциированные с внешней тирозинкиназой: включает рецепторы, сопряженные с JAK-киназами и другими типами тирозинкиназ.

3. Суперсемейство рецепторов серин/треонинкиназной активностью: включает рецепторы для трансформирующего фактора роста  $\beta$ .

4. Суперсемейство внутренних циклазных рецепторов: включает рецепторы с гуанилат-циклазной активностью.

Тирозинкиназные рецепторы формируют наиболее многочисленное суперсемейство данного класса, общим в строении которых являются трансмембранные протеины, обладающие тирозинкиназной активностью, которая индуцируется при связывании с лигандом. ТКР структурно состоят из экстрацеллюлярного домена, связывающегося с лигандом, трансмембранного гидрофобного домена и внутриклеточного домена с ферментативной активностью [6]. Экстрацеллюлярный домен имеет различную величину и субдоменную композицию. Внутриклеточный домен обязательно содержит часть с киназной активностью, иногда разделенную надвое (TK1 и TK2) короткой аминокислотной последовательностью (киназная вставка) [18].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Beene D. L., Brandt G. S., Zhong W., et al. // *Biochemistry*. — 2002. — Vol. 41. — P. 10262—10269.
2. Cabrera-Vera T. M., Vanhauwe J., Thomas T. O., et al. // *Endocr Rev.* — 2003. — Vol. 24, № 6. — P. 765—781.
3. Cascio M. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 19383—19386.
4. Connolly C., Wafford K. // *Biochem. Soc. Trans.* — 2004. — № 32. — P. 529—534.
5. Foord S. M., Bonner T. I., Neubig R. R., et al. // *Pharmacol. Reviews.* — 2005. — Vol. 57, № 2. — P. 279—288.
6. Grassot J., Mouchiroud G., Perriere G. // *Nucleic Acids Research.* — 2003. — Vol. 31, № 1. — P. 353—358.
7. Gunthorpe M. J., Lummis S. C. // *J Biol Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 10977—10983.
8. Humphrey P. P. A., Barnard E. A. // *Pharmacol. Reviews.* — 1998. — Vol. 50, № 2. — P. 271—277.
9. Karchin R., Karplus K., Haussler D. // *Bioinformatics.* — 2002, Vol. 18, № 1. — P. 147—159.
10. Kash T. L., Dizon M. J., Trudell J. R., Harrison N. L. // *J Biol Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 4887—4893.
11. Kash T. L., Jenkins A., Kelley J. C., et al. // *Nature.* — 2003. — Vol. 421. — P. 272—275.
12. Keramidis A., Moorhouse A. J., French C. R., et al. // *Biophys J.* — 2000. — Vol. 79. — P. 247—259.
13. Kristiansen K. // *Pharmacol Ther.* — 2004. — Vol. 103, № 1. — P. 21—80.
14. Le Novere N., Changeux J. P. // *Nucleic Acids Res.* — 2001. — Vol. 29. — P. 294—295.
15. Lester H., Dibas M., Dahan D., et al. // *Trends Neurosci.* — 2004. — № 27. — P. 329—336.
16. Miyazawa A., Fujiyoshi Y., Unwin N. // *Nature.* — 2003. — Vol. 423. — P. 949—955.
17. Mu T. W., Lester H. A., Dougherty D. A. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2003. — Vol. 125. — P. 6850—6851.
18. Schlessinger J. // *Cell.* — 2000. — Vol. 103. — P. 211—225.
19. Shigetani R., Cline G. M., Liu G., Siani-Rose M. A. // *Bioinf.* 2003. — Vol. 19, № 5. — P. 667—668.
20. Tasneem A., Iyer L. M., Jakobsson E., Aravind L. // *Genome Biology.* — 2004. — Vol. 6. — P. 1—12.
21. Unwin N., Miyazawa A., Li J., Fujiyoshi Y. // *J. Mol. Biol.* — 2002. — Vol. 319. — P. 1165—1176.