بسم الله الرحمن الرحيم

دانشکده علوم پایه

پایان‌نامه جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست‌شناسی گرایش بیوشیمی

مطالعه و بررسی میانکنش آنزیم تیروزین کیناز و مشتقات دارویی جدید در درمان سرطان با کمک محاسبات رایانه‌ای

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر نسرین ملانیا

استاد مشاور :

جناب آقای دکتر سید شهریار عرب

پژوهشگر:

احمد شهیر صدر

مهر ۱۳۹۲

دانشگاه حکیم سبزواری

بسمه تعالی

شماره :

تاریخ :

صورتجلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد

با تلاوت آیاتی چند ازکلام ا... مجید جلسه دفاع از پایان نامه آقای احمد شهیر صدر دانشجوی رشته بیوشیمی

با عنوان " مطالعه و بررسی میانکنش آنزیم تیروزین کیناز و مشتقات دارویی جدید در درمان سرطان با کمک محاسبات رایانه‌ای "

در ساعت ۱۶ مورخه ۹۲/۷/۱۴ در محل دانشکده سالن اجتماعات علوم پایه تشکیل گردید .

پس از استماع گزارش ارائه شده توسط دانشجو و استاد راهنما هیات داوران و حاضران سئوالاتی را مطرح و آقای احمد شهیر صدر به دفاع از موضوع پرداخت وبه سئوالات آنها پاسخ گفت .

سپس پایان نامه توسط هیات داوران مورد ارزشیابی قرار گرفت و نمره ۱۹/۲۵ برابر درجه عالی برای آن تعیین گردید .

به این ترتیب ضمن تصویب پایان نامه مزبور از این تاریخ آقای احمد شهیر صدر به عنوان کارشناس ارشد در رشته بیوشیمی شناخته می شود .

ردیف	نام و نام خانوادگی	سمت	امضا
	خانم دکتر نسرین ملانیا	استاد راهنما	
	آقای دکتر شهریار عرب	استاد مشاور	
	آقای دکتر سیروس سالمی	استاد داور	
	آقای دکتر بقایری	نماینده تحصیلات تکمیلی	

نام و نام خانوادگی وامضای مدیر گروه

رونوشت

۱- معاونت آموزشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه جهت اطلاع

۲- معاونت پژوهشی دانشگاه جهت اطلاع

۳- آموزش دانشکده جهت درج در پرونده دانشجو

۴- دانشجو

سوگند نامه دانش آموختگان دانشگاه حکیم سبزواری

به نام خداوند جان و خرد کزین برتر اندیشه بر نگذرد

اینک که به خواست آفریدگار پاک ، کوشش خویش و بهره گیری از دانش استادان و سرمایه های مادی و معنوی این مرز و بوم، توشه ای از دانش و خرد گـردآورده ام، در پیشـگاه خداونـد بزرگ سوگند یاد می کنم که در به کارگیری دانش خویش، همواره بـر راه راسـت ودرسـت گـام بردارم. خداوند بزرگ، شما شاهدان، دانشجویان و دیگر حاضران را به عنوان داورانی امـین گـواه می گیرم که ازهمه دانش و توان خود برای گسترش مرزهای دانش بهره گیرم و از هـیچ کوششـی برای تبدیل جهان به جایی بهتر برای زیستن، دریغ نورزم. پیمان می بندم که همواره کرامت انسانی را در نظر داشته باشم و همنوعان خود را در هر زمان و مکان تا سر حد امکان یاری دهم. سوگند می خورم که در به کارگیری دانش خویش به کاری که با راه و رسم انسـانی، آیـین پرهیزگـاری، شرافت و اصول اخلاقی برخاسته از ادیان بزرگ الهی، به ویژه دین مبین اسلام، مباینت دارد دست نیازم. همچنین در سایه اصول جهان شمول انسانی و اسلامی، پیمان می بندم از هیچ کوششی برای آبادانی و سرافرازی میهن و هم میهنانم فروگذاری نکنم و خداونـد بـزرگ را بـه یـاری طلـبم تـا همواره در پیشگاه او و در برابر وجدان بیدار خویش و ملت سرافراز ، بر این پیمان تا ابد اسـتوار بمانم.

نام و نام خانوادگی وامضای دانشجو

احمد شهیر صدر

مجوز بهره برداری از پایان نامه

بهره برداری از این پایان نامه در چهار چوب مقررات کتابخانه و با توجه به محدودیتی که توسط استاد راهنما به شرح زیر تعیین می شود بلامانع است :

- بهره برداری از این پایان نامه برای همگان بلامانع است
- بهره برداری از این پایان نامه با اخذ مجوز از استاد راهنما بلامانع است
- بهره برداری از این پایان نامه تا تاریخ ..... ممنوع است .

استاد راهنما : استاد راهنمای اول

تاریخ :

امضاء:

تاییدیه ی صحت و اصالت نتایج

بسمه تعالی

اینجانب : احمد شهیر صدر به شماره دانشجویی : ۸۹۴۳۸۳۱۰۱۶

رشته : بیوشیمی مقطع تحصیلی : کارشناسی ارشد

تأ یید می نمایم که کلیه نتایج این پایان نامه حاصل کار اینجانب و بدون هرگونه دخل و تصرف و موارد نسخه برداری شده از آثار دیگران را با ذکر کامل مشخصات منبع ذکر کرده ام در صورت اثبات خلاف مندرجات فوق به تشخیص دانشگاه مطابق با ضوابط و مقررات حاکم (قانون حمایت از حقوق مولفان و مصنفان . قانون ترجمه و تکثیر کتب و نشریات و آثار صوتی ضوابط و مقررات آموزشی پژوهشی و انضباطی ...) با اینجانب رفتار خواهد شد . و حق هر گونه اعتراض در خصوص احقاق حقوق مکتسب و تشخیص و تعیین تخلف و مجازات را از خویش سلب می نمایم . در ضمن مسئولیت هر گونه پاسخگویی به اشخاص اعم از حقیقی و حقوقی و مراجع ذی صلاح (اعم از اداری و قضایی) به عهده اینجانب خواهد بود و دانشگاه هیچ گونه مسئولیتی در این خصوص نخواهد داشت .

نام و نام خانوادگی :

تاریخ و امضاء:

فرم چکیده‌ی پایان‌نامه‌ی دوره‌ی تحصیلات تکمیلی

مدیریت تحصیلات تکمیلی

دانشگاه حکیم سبزواری

نام خانوادگی دانشجو: صدر	**نام:** احمد شهیر	**ش دانشجویی: ۸۹۴۳۸۳۱۰۱۶**
استاد راهنما: خانم دکتر نسرین ملانیا	**استاد مشاور:** آقای دکتر سید شهریار عرب	
دانشکده: علوم پایه	**رشته:** زیست شناسی	**گرایش:** بیوشیمی
مقطع: کارشناسی ارشد	**تاریخ دفاع: ۱۴** مهر ۹۲	**تعداد صفحات:** ۱۱۵

عنوان پایان‌نامه : مطالعه و بررسی میانکنش آنزیم تیروزین کیناز و مشتقات دارویی جدید در درمان سرطان با کمک محاسبات رایانه‌ای

کلیدواژه‌ها: سرطان ، دینامیک مولکولی، طراحی محاسباتی دارو، Docking ، گیاهان دارویی

چکیده: تعداد مبتلایان به سرطان در برخی نقاط جهان به طور روز افزونی گسترش پیدا کرده است و در دهه های آینده شاهد گسترش و افزایش موارد سرطان به صورت انفجاری و مانند یک سونامی هستیم. از دلایل اصلی ایجاد سرطان جهش‌های ایجاد شده در تیروزین کینازها و در نتیجه‌عملکرد نادرست آنها در سیستم انتقال پیام درون سلولی می‌باشد و پیگیری رفع اختلالات پیام‌رسانی بوجود آمده در تیروزین‌کینازها در ضمن فعالیت‌هایی همچون تکثیر و تزاید سلولی سبب پیدایش فرضیه‌هایی شد که استفاده از مهارکننده‌های تیروزین‌کیناز را برای مقاصد ضدسرطانی توجیه می‌کرد و به‌همین دلیل توسعه و تولید مهارکننده‌های تیروزین‌کیناز بحث داغ محافل تحقیقات دارویی جهت تولید داروهای ضد سرطان شد. درمان‌های متکی بر سلولهای هدف روشهای جدید درمانی را برای سلولهای سرطانی پیشنهاد می‌دهند که بتوانند اشکالات در ارتباط با شیمی‌درمانی را از بین ببرند. تلاش برای طراحی مهار کننده یک هدف کینازی جدید اغلب توسط غربالگری آرشیو پروژه‌هایی که قبلا انجام شده است،صورت می‌گیرد. البته مشاهدات کلینیکی و آزمایشگاهی نشان دهنده این موضوع هستند که سلول‌های سرطانی پس از مدتی که تحت درمان با مهارکننده‌ها قرار گرفته‌اند دچار تغییرات ژنتیکی اکتسابی شده که نتیجه‌اش ایجاد مقاومت دارویی در برابر مهارکننده‌ها می‌باشد. تلاش ما در این تحقیق در مرحله اول تولید مهارکننده‌های جدید دارویی به کمک محاسبات رایانه‌ای برای درمان CML، با هدف قرار دادن انکوژن BCR-ABL به عنوان یک نقطه کلیدی در مسیر انتقال پیام بیماری می‌باشد.در مرحله دوم با توجه به مزایای استفاده از ساختارهای طبیعی برگرفته از گیاهان دارویی، پس از جستجو در مورد گیاهان دارویی موثر بر سرطان جهت بررسی و تایید این موضوع اقدام به دریافت ساختار ثبت شده گیاهان دارویی مذکور از بانک Pubchem نمودیم و ضمن انجام محاسبات رایانه‌ای، اثر مهاری‌این ترکیبات را بررسی کردیم که در مورد این ساختارها به نتایج قبل قبولی دست یافتیم. برای آزمایشات کنترل از اتصال سوبسترای اصلی کینازها یعنی ساختارATP و نیز Dasatinib از جمله مهارکننده‌های تایید شده استفاده کردیم.

امضای استاد راهنما

چون همی دانم که کار از بهر اوست

گر برای او به جـــان گردم، نکوست

فهرست مطالـــــــب

مقدمه 1

تیروزین‌کینازها 2

مکانیسم‌های فعال سازی 3

مولکول‌های مهارکننده کوچک تیروزین‌کیناز 4

جایگاه اتصال مهارکننده‌های کینازی 8

مهارکننده نوع اول : 9

مهار کننده‌نوع دوم: 9

مهار کننده‌های آلوستریک: 11

مهارکننده کوالان: 11

کاوش برای مهارکننده‌های جدید: 13

تولید و سنتز آنالوگ 13

طراحی آگاهانه ساختار (شکل درونی را تغییر دادن) 15

طراحی مهارکننده بر اساس قطعه: 16

انتخابی کردن مهارکننده‌های کینازی 17

مکانیسم‌های ایجاد مقاومت در برابر مهارکننده‌های TK 19

جهش‌ها 19

اصلاحات و تغییرات در سطح بیان ژن‌ها و تعداد ژن‌های کپی شده 22

اصلاحات مسیرهای پیام‌رسانی 22

مکانیسم‌های مقاومت دارویی وابسته به INFLUX/EFFLUX 24

فرایند تولید داروی جدید 27

پیش بینی نقاط حساس 29

داکینگ 31

نرم افزار AUTO DOCK 31

CDOCKER 32

داکینگ انعطاف پذیر 32
LIGAND FIT 33
انرژی‌آزاد اتصال 34
تکامل از نو 34
طراحی دارو مبتنی بر لیگاند 34
ارتباط‌یابی کمی ساختار و عملکرد 35
دینامیک مولکولی 37
نرم افزار گرومکس 39
نرم‌افزار گوسین 42
داروهای گیاهی 43
مواد موثر در گیاهان دارویی 43
امکانات نرم‌افزاری مورد نیاز 47
سیستم عامل ویندوز 47
سیستم عامل لینوکس 47
برنامه های نرم‌افزاری بهینه سازی QM\MM 47
برنامه های نرم‌افزاری دینامیک مولکولی 48
برنامه‌های داکینگ مولکولی 48
وب سایت های پایگاه اطلاعات 48
داکینگ ترکیبات با کیناز هدف 51
ترکیبات کنترل 52
ساختارهای صناعی 53
ترکیبات منتج از گیاهان دارویی 55
آستراغالیس، گون 56
پودوفیلیوم 56
سانگوئیناریا، عرق‌الدم، سرخ‌بن 57

روسکوس، آکولاتوس، کوله خاس 57
کتس کلاو 58
چاپارال، لاریا تری‌دنتاتا، بوته قطران 58
دن شن رووت 59
اکیناسه 59
سانتامارین 60
خار مریم 60
پاوودارکو 61
شبدر 61
اسکوتلاریا 62
ساوترلاندیا 62
بوپلریوم 63
وت گراس 63
آمبلی پرینین 64
ترکیبات کنترل 64
ساختارهای طراحی شده 65
آستراغالیس، گون 68
پودوفیلیوم 70
سانگوئیناریا، عرق‌الدم، سرخ بن 71
روسکوس آکولاتوس، کوله خاس 72
کتس کلاو ،CAT'S CLAW 74
چاپارال، لاریا تری‌دنتاتا، بوته قطران 75
دن شن رووت، DAN SHEN 77
اکیناسه، ECHINACEA 78
سانتامارین، FEVER FEW 79

خار مریم، MILK THISTLE 80
پاوودارکو، PAU DARCO 81
شبدر CLOVER 82
اسکوتلاریا، SCUTELLARIA BARBATA 83
ساوترلاندیا، SCUTELLARIA BARBATA 84
بوپلریوم، BUPLEURUM 85
وت گراس، WHEATGRASS 86
ترکیبات کنترل 88
ATP 88
DASATINIB 89
ترکیبات صناعی 91
DASASINIB 91
DACUR09 92
DACUR10 93
MINIB_SULFINYL 05 95
DASAMETHYL 97
خلاصه‌ای از نتایج 99
جایگاه اتصال و مشتقات جدید 104
ساختارهای برگرفته از گیاهان دارویی 104
Podophyllum، پودوفیلیوم 105
خار مریم، Milk Thistle 105
Scutellaria barbata 105
Umbliprenin 106
ساختارهای طراحی شده 106
داکور 10 106

پیشنهادات :.....106

فهرست اشکال :

شکل 1: کینوم، ژنوم پروتئین کیناز انسانی.....3
شکل 2:نمایی از مراحل فعال سازی تیرزین کیناز غشایی.....4
شکل 3: مکانیسم فعالیت مهارکننده نوع اول.....9
شکل 4: مکانیسم فعالیت مهارکننده‌های نوع دوم.....10
شکل 5: مهارکوالان.....12
شکل 6: فلوچارت طراحی دارو به‌کمک رایانه.....28
شکل 7 :نقشه مسیر لوسمی میلوئید مزمن.....29
شکل 8 : پیش‌بینی نقاط حساس توسط FTMP. قطعه کوچک مولکول استفاده شده شامل استیل آلدهید،اتانل، استامید، استونیتریل، استن، متیل‌آمین، بنزن، دی‌متیل‌اتر، اوره، اتان، بنزالدهید، فنل،ایزوپروپانل، دی‌متیل‌فرمامید است.....30
شکل 9 :خلاصه‌ای از میانکنش های هیدروژنی و غیرهیدروژنی یافت شده بین رزیدوهای پروتئین و پروب کوچک مولکولی.....31
شکل 10: مدل گیرنده GABA و میادین نیروی غشایی.....35
شکل 11: مسیر ایجاد بیماری لوسمی میلوئید مزمن.....49
شکل 12: ساختار اولیه بدون لیگاند.....50
شکل 13: اضافه نمودن هیدروژن های حذف شده.....50
شکل 14 : تعیین باکس آب.....51
شکل 15: تعدیل بار سطحی.....51
شکل 16: نمودار RMSD در 10 نانو ثانیه.....51
شکل 17:نمودار Gyration در 10 نانو ثانیه.....51
شکل 18:دازاتینیب در ساختار و کریستال.....53
شکل 19: نمایی از ساختار دازاتینیب در دو حالت.....53
شکل 20: نمای ساختار حاصل از داکینگ و کریستال.....53
شکل 21: نمای دازاتینیب در دو حالت در ساختار.....53
شکل 22: ترکیب جدید طراحی شده که نام دازاسینیب را به آن اختصاص دادیم.....54

شکل 23: داروی تأیید شده دازاتینیب 54
شکل 24: ساختار طراحی شده که به نام داکور نام گذاری گردید 55
شکل 25:آستراگالوس و پیوند هیدروژنی با M318,L277,E286 کیناز فعال 69
شکل 26 : نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 69
شکل 27: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 71
شکل 28: پودوفیلیوم و پیوند هیدروژنی با T319,Y253، M318 کیناز 71
شکل 29 : نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 72
شکل 30: سانگوئناریا و پیوند هیدروژنی با T315 کیناز فعال 72
شکل 31: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 73
شکل 32: روسکوس و پیوند هیدروژنی با متیونین318 کیناز فعال 73
شکل 33: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 75
شکل 34: کتس کلاو و پیوند هیدروژنی با M318,N322,Y253 کیناز 75
شکل 35: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 76
شکل 36: چاپارال و پیوند هیدروژنی باD341,G249 کیناز فعال 76
شکل 37: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 77
شکل 38: دن شن روت و پیوند هیدروژنی با M318 کیناز فعال 77
شکل 39: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 78
شکل 40: اکیناسه و پیوند هیدروژنی با D381,G249,G321 کیناز 78
شکل 41: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 79
شکل 42: سانتامارین و پیوند هیدروژنی با K271,E286,T315 کیناز فعال 79
شکل 43: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 80
شکل 44: Milk Thistle و پیوند هیدروژنی با Q252,Y253,L248 کیناز 80
شکل 45: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 82
شکل 46:پاوودارکو و پیوند هیدروژنی با Q252,Y253,N322 کیناز 82
شکل 47: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 83
شکل 48: کلاور و پیوند هیدروژنی با Q252,Y253,N322 کیناز فعال 83
شکل 49: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 84

شکل 50: اسکوتلاریا و پیوند هیدروژنی با Y253,G254,E286,M318,Q322 کیناز فعال 84
شکل 51: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 85
شکل 52:ساوترلاندیا و پیوند هیدروژنی با L248,G249,G254,M318,N322 کیناز فعال 85
شکل 53: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 86
شکل 54: بوپلریوم و پیوند هیدروژنی با G249,N322 کیناز فعال 86
شکل 55: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 87
شکل 56: وت گرس و پیوند هیدروژنی با L248,G249 کیناز فعال 87
شکل 57: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 89
شکل 58: ATP و پیوند هیدروژنی باQ252,Y253,L271,E286,T315,M318 کیناز فعال 89
شکل 59: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 90
شکل 60: دازاتینیب و پیوند هیدروژنی با Q252,Y253,T315,M318 کیناز فعال 90
شکل 61: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 91
شکل 62: دازاسینیب و پیوند هیدروژنی با T315,M318,Y320 کیناز فعال 91
شکل 63: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 93
شکل 64: داکور9 و پیوند هیدروژنی با M318,T319,D381 کیناز فعال 93
شکل 65: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 94
شکل 66: داکور10 و پیوند هیدروژنی با L271,D381,E286 کیناز فعال 94
شکل 67: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 96
شکل 68: Minib_Sulfinyl05 و پیوند هیدروژنی با T315,M318,N322 کیناز فعال 96
شکل 69: نمای اتصال لیگاند درون جایگاه فعال کیناز 98
شکل 70: Dasamethyl و پیوند هیدروژنی با D325,E329 کیناز فعال 98

فهرست جداول :

جدول 1: داروهای مهار کننده تیروزین کیناز که تا سال 2011 تایید شده‌اند 6
جدول 2 :ساختارهای معین شناسایی شده در مهار کننده‌ها 14
جدول 3 56

جدول 4 56
جدول 5 57
جدول 6 57
جدول 7 58
جدول 8 58
جدول 9 59
جدول 10 59
جدول 11 60
جدول 12 60
جدول 13 61
جدول 14 61
جدول 15 62
جدول 16 62
جدول 17 63
جدول 18 63
جدول 19 64
جدول 20 64
جدول 21 65
جدول 22: ساختارهای طراحی شده پس از بهینه سازی 65
جدول 23 : 69
جدول 24 70
جدول 25 72
جدول 26 73
جدول 27: 77

مقدمه

عوامل سرطان‌زا در بیشتر موارد بر پایه ایجاد یک نقص پاتولوژیک در سیستم انتقال پیام درون سلولی سبب ایجاد سرطان می‌شوند. در شرایطی که فعالیت تیروزین‌کینازهای ویژه، نقش‌های مهمی شامل تنظیم رشد سلولی، تمایز، چسبندگی ، تحرک و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را تنظیم می‌کنند (1،2).جهش‌های ایجاد شده در آن‌ها و در نتیجه عملکرد نادرست آن‌ها در سیستم انتقال پیام درون سلولی از دلایل اصلی ایجاد سرطان به‌حساب می‌آیند.

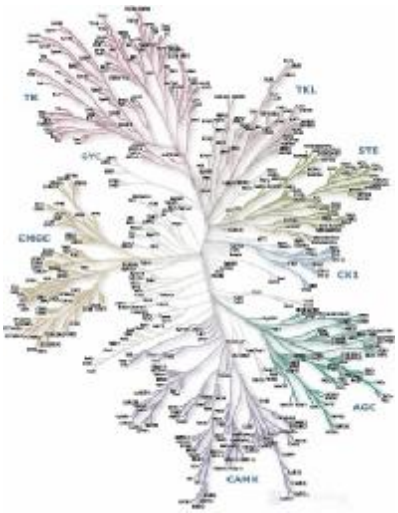
1.تیروزین‌کینازها

ژنوم پروتئین کیناز انسانی که به کینوم[1] معروف است، شامل 518 ژن کد کننده پروتئین کیناز است که‌این ژن‌ها باعث بیان دو نوع تیروزین‌کیناز، رسپتور تیروزین‌کیناز[2] و تیروزین‌کیناز سیتوپلاسمی[3] می‌شوند (3،4). در انسان 58 رسپتور تیروزین‌کیناز شناخته شده است که در 20 زیر گروه جای می‌گیرند و از معروف‌ترین اعضای این گروه می‌توانیم به مواردی چون گیرنده انسولین، FMS-Like TK3 (FLT3)، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال (EGFR)، Platelet-Derived grows factor receptor (PDGFR) اشاره کنیم. ساختار تمامی گیرنده‌های تیروزین‌کیناز مشابه یکدیگر می‌باشند و این ساختار شامل یک دامین مناسب اتصال لیگاند در قسمت خارج سلولی، یک تک مارپیچ که عرض غشاء را می‌پیماید و در نهایت ناحیه سپتوپلاسمی که شامل دامین پروتئین تیروزین‌کیناز به انضمام انتهای کربوکسیل و ناحیه تنظیمی juxtamembran می‌باشد (5).

[1] KINOM
[2] RTK
[3] NRTK

2-1.مکانیسم‌های فعال سازی

فعال شدن RTKها با اتصال هورمون و یا فاکتور رشد به جایگاه مخصوص در دامین خارج سلولی گیرنده اتفاق می‌افتد. بدنبال اتصال لیگاند RTK تحت جریان دایمریزاسیون قرار گرفته و ضمن تغییرات کانفورماسیونی، لیگاند دو ظرفیتی با دو مولکول گیرنده واکنش می‌دهند و بر اثر این اتصال آن‌ها را تحت یک پیوند دوگانه قرار می‌دهد، در نتیجه فسفریلاسیون خودبخودی دامین‌های تیروزین‌کیناز[1]اتفاق می‌افتد. بسیاری از نواحی دارای توانایی فسفریله‌شدن خودبخودی در قسمت غیر کاتالیتیکی مولکول‌های گیرنده قرار دارند و می‌توانند به عنوان جایگاهی برای اتصال مناسب برای Src Homology Domain (SH2) و یا دامین اتصالی فسفوتیروزین[1] در بسیاری از پروتئین‌های مسئول انتقال پیام باشند. سپس رزیدوهای فسفوتیروزین[2] در ناحیه سیتوزولی RTKs به عنوان نواحی اتصال تشخیص داده شده و برای فاکتورهای پیام‌رسانی نظیر PLCγ1 موجود در دامین SH2 به عنوان یک نشانگر و شاخص جهت اتصال محسوب می‌شوند. از این‌رو اتصال لیگاند به PTKها سبب فعال شدن روند انتقال مسیر پیام می‌شوند (7).



شکل 1: کینوم، ژنوم پروتئین کیناز انسانی

از طرف دیگر NRTKها که در زمره دومین دسته از حدود 90 تیروزین‌کیناز شناخته شده می‌باشند خود در یک زیر مجموعه10 قسمتی جای می‌گیرند که اساس طبقه‌بندی ده‌گانه نیز تفاوت‌های موجود در توالی دامین کینازی آنها می‌باشد. از جمله شاخص‌ترین‌های این دسته می‌توان به Src، C-Abl و JAK اشاره کرد. این تیروزین‌کینازها فاقد دامین غشایی بوده و در سیتوزول، هسته و یا سطح داخلی غشاء پلاسمایی یافت می‌شوند (8).معمولا NRTKs به‌روشهای مختلفی به‌صورت غیر فعال باقی می‌مانند که این مکانیسم‌ها شامل

[1] PTB
[2] PTR