

Постсекреторная динамика
сигнальных соединений:

Специфические транспортные
белки

Интегральные показатели биодинамики сигнальных соединений:

- Период полужизни ($T_{1/2}$)
- Скорость метаболического клиренса
- Концентрация сигнального соединения в кровотоке

Эти параметры зависят от:

1. Скорости продукции и секреции эндокринной клеткой/железой
2. Уровня специфического гормонсвязывающего транспортного белка
3. Скорости инактивирующего метаболизма гормона

Специфические транспортные белки и их лиганды

Транспортный белок	Аббревиатура	Лиганды
Белки крови (продукция в печени)		
<i>Стероидсвязывающие белки</i>		
Кортикостероидсвязывающий глобулин, транскортин	КСГ (CBG)	Глюкокортикоиды ≥ прогестины > андрогены > альдостерон
Сексстероидсвязывающий глобулин, тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин	ССГ (SHBG, TeBG)	Андрогены > эстрогены
α-Фетопроtein (плоды грызунов) (многие виды)	АФП (AFP)	Эстрогены, тиреоидные гормоны, ретиноиды
Витамин D-связывающий белок, транскальциферин	(DBP)	25-гидроксивитамин D3

Специфические транспортные белки и их лиганды

Транспортный белок	Аббревиатура	Лиганды
Белки крови (продукция в печени)		
<i>Белки, связывающие тиреоидные гормоны и ретиноиды</i>		
Тироксинсвязывающий глобулин ТСГ-1 (беременность)	ТСГ (TBG)	Тироксин > трийодтиронин
Транстиретин	(TTR)	Тироксин > трийодтиронин
Ретинолсвязывающий белок плазмы	ПРСБ (PRBP)	Ретинол

Специфические транспортные белки и их лиганды

Транспортный белок	Аббревиатура	Лиганды
Белки крови		
<i>Белки, связывающие белково-пептидные сигнальные соединения</i>		
Белки 1-6, связывающие инсулиноподобные факторы роста	ИФРСБ1-6, (IGFBP1-6)	Инсулиноподобные факторы роста I и II > инсулин
Белки 1-9, родственные ИФРСБ	ИФРСБ-рБ1-9 (IGFBP-rP1-9)	Инсулиноподобные факторы роста I и II ~ инсулин

Специфические транспортные белки и их лиганды

Транспортный белок	Аббревиатура	Лиганды
Белки крови		
<i>Белки, содержащие внеклеточные домены рецепторов</i>		
Белок, связывающий гормон роста	СТГ-СБ (GHBP)	Гормон роста
Белок, связывающий пролактин	ПРЛ-СБ (PRLBP)	Пролактин
Белок, связывающий эритропоэтин (растворимый рецептор эритропоэтина)	ЭПО-СБ (EPOBP)	Эритропоэтин
Белок, связывающий лептин (растворимый рецептор лептина)		Лептин
<i>Растворимые субъединицы рецепторов или их аналоги</i>		
Субъединица α рецептора интерлейкина 6	ИЛ-6Р α (IL-6R α)	Интерлейкин 6
Субъединица α рецептора интерлейкина 2	ИЛ-2Р α (IL-6R α)	Интерлейкин 2

Специфические транспортные белки и их лиганды

Транспортный белок	Аббревиатура	Лиганды
Региональные тканевые внеклеточные белки		
Андрогенсвязывающий белок семенников (вариант ССГ)	АСБ (ABP)	Андрогены > эстрогены
ССГ почечных канальцев	ССГ (SHBP)	Андрогены > эстрогены
Утероглобин (матка)		Прогестерон
Простатеин (простата)		Андрогены
Кортиколиберинсвязывающий белок (мозг, гипофиз, плацента)	КРГ-СБ (CRH-BP)	Кортиколиберин, урокортин
Белки 1, 2, 4, 5, 6, связывающие инсулиноподобные факторы роста	ИФРСБ, (IGFBP)	Инсулиноподобные факторы роста I и II > инсулин
Фоллистатин и родственные белки (гонады)		Активины>ингибины, морфогенный белок кости 2

Классификация специфических транспортных белков по структуре

Надсемейство ингибиторов сериновых протеаз:

КСГ (50-60 кДа) (для глюкокортикоидов и прогестинов)

ТСГ (50-60 кДа) (для тироксина и трийодтиронина)

Надсемейство белков противосвертывающей системы:

ССГ (45кДа x 2) (для половых стероидов)

АСБ (36 кДа x 2) (для половых стероидов)

Производные внеклеточного домена рецепторов, ассоциированных с JAK-киназами:

СТГ-СБ (для СТГ)

Прл-СБ (для пролактина)

Лептин-СБ (для лептина)

Эритропоэтин-СБ (для эритропоэтина)

Растворимые субъединицы рецепторов или их аналоги:

Субъединица α рецептора интерлейкина 6

Субъединица α рецептора интерлейкина 2

Семейство ИФР-СБ:

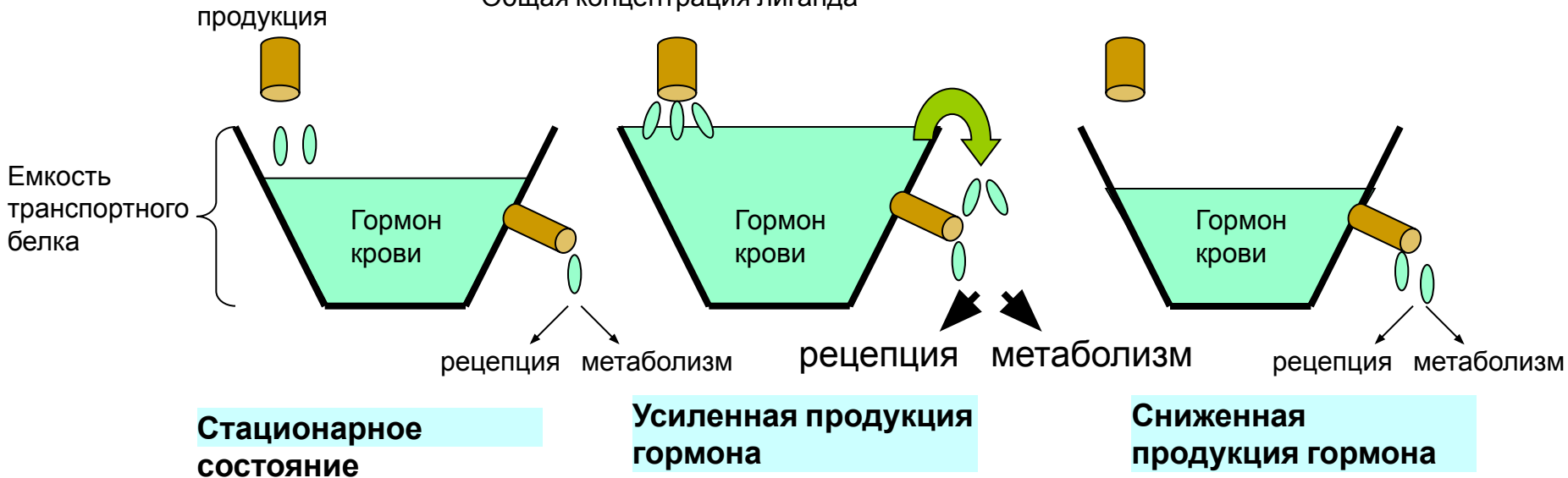
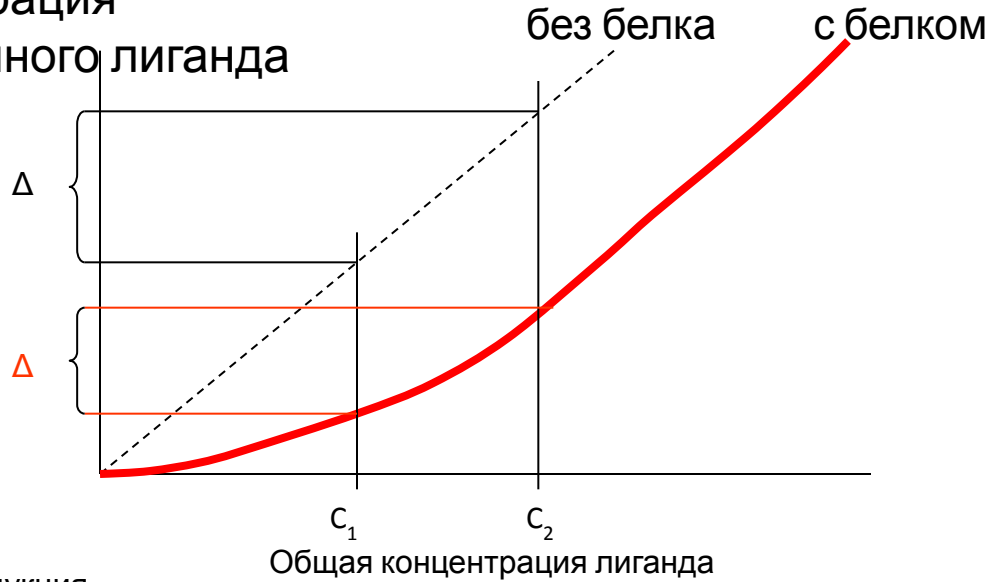
ИФР-СБ 1-6 (для ИФР-1)

Семейство альбумина (альфа-фетопротеин для эстрадиола у грызунов)

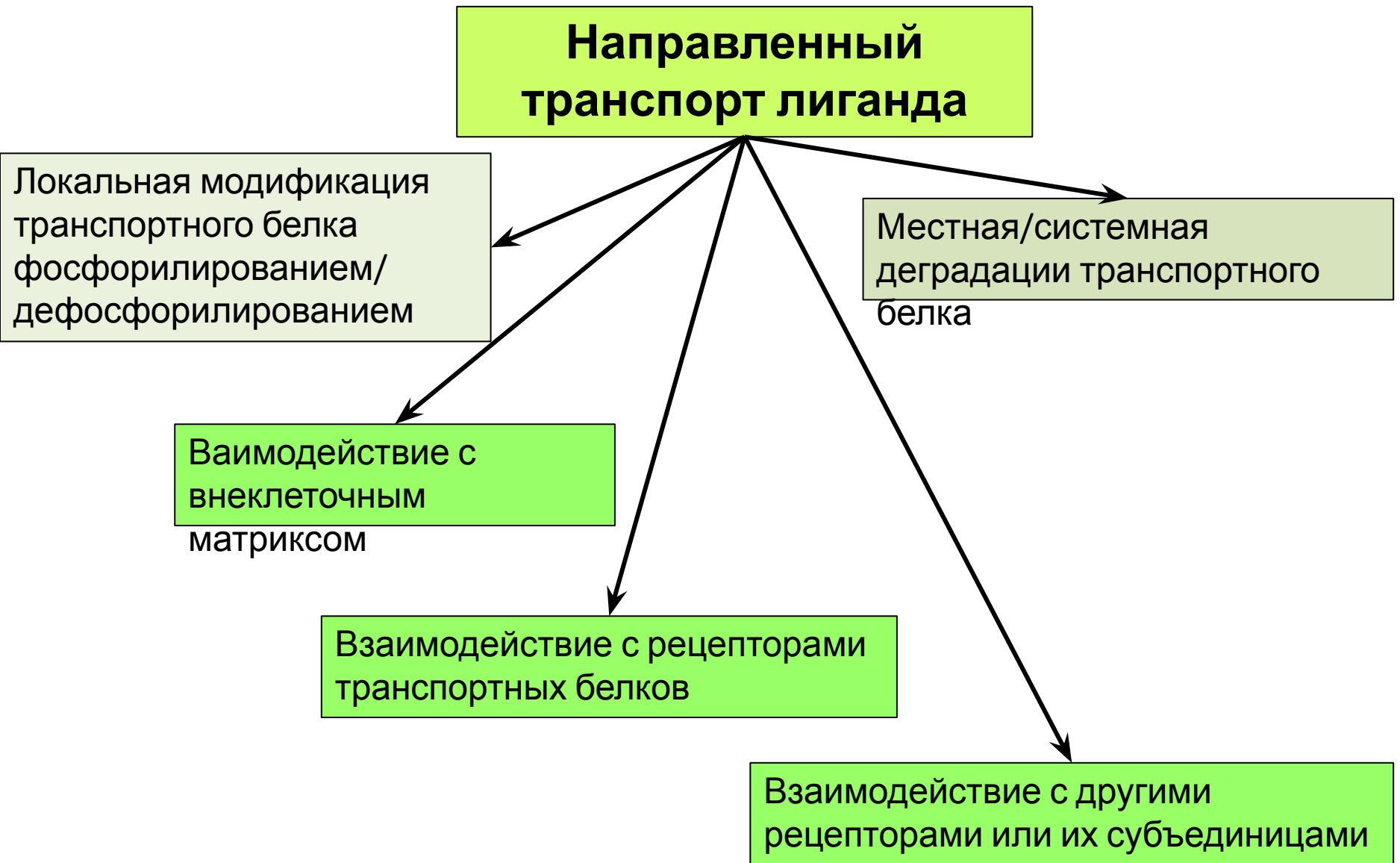
При резких изменениях продукции сигнального соединения транспортный белок сглаживает изменения в уровне свободного

лиганда

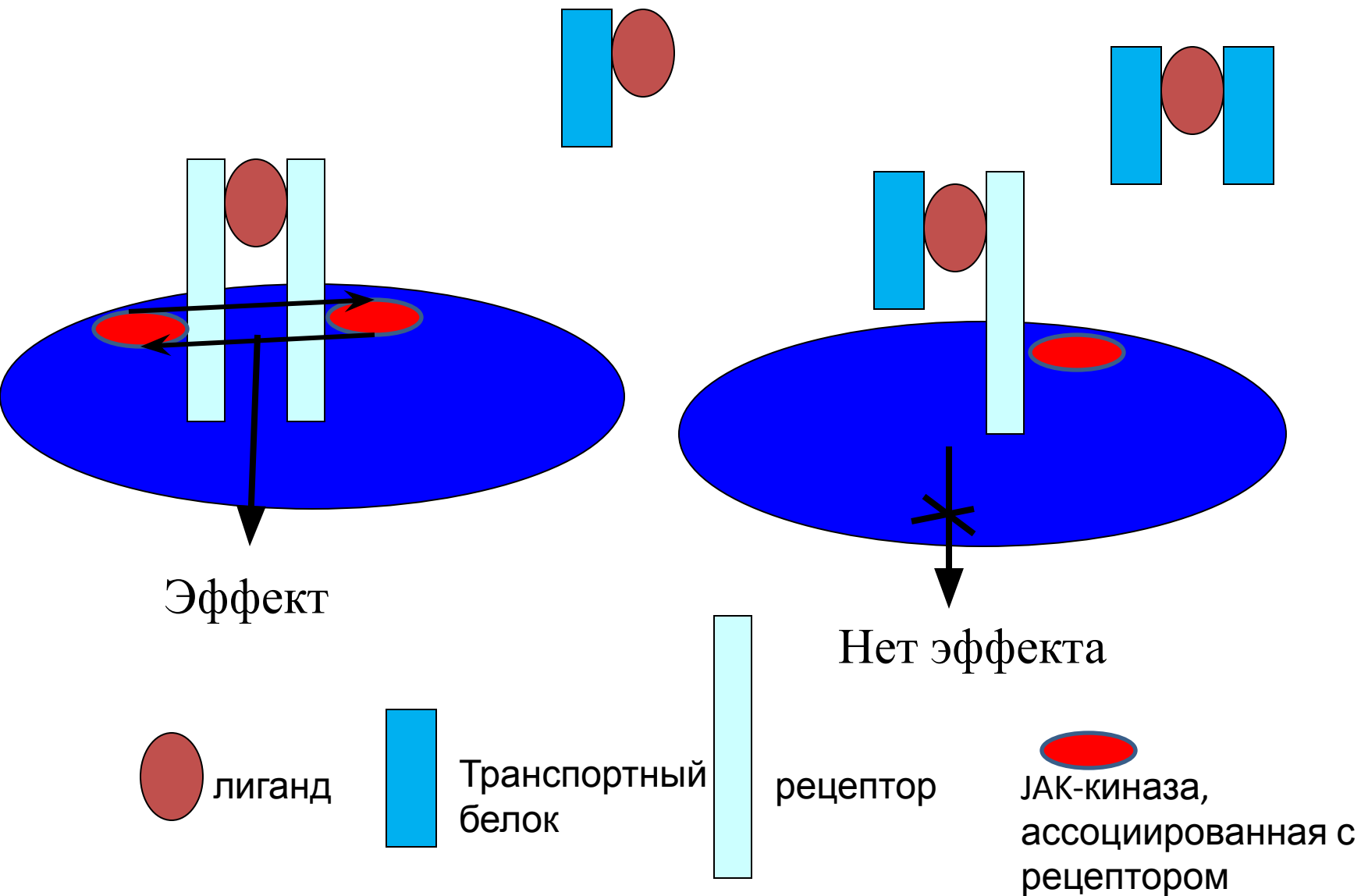
Концентрация
несвязанного лиганда



Функции транспортных белков

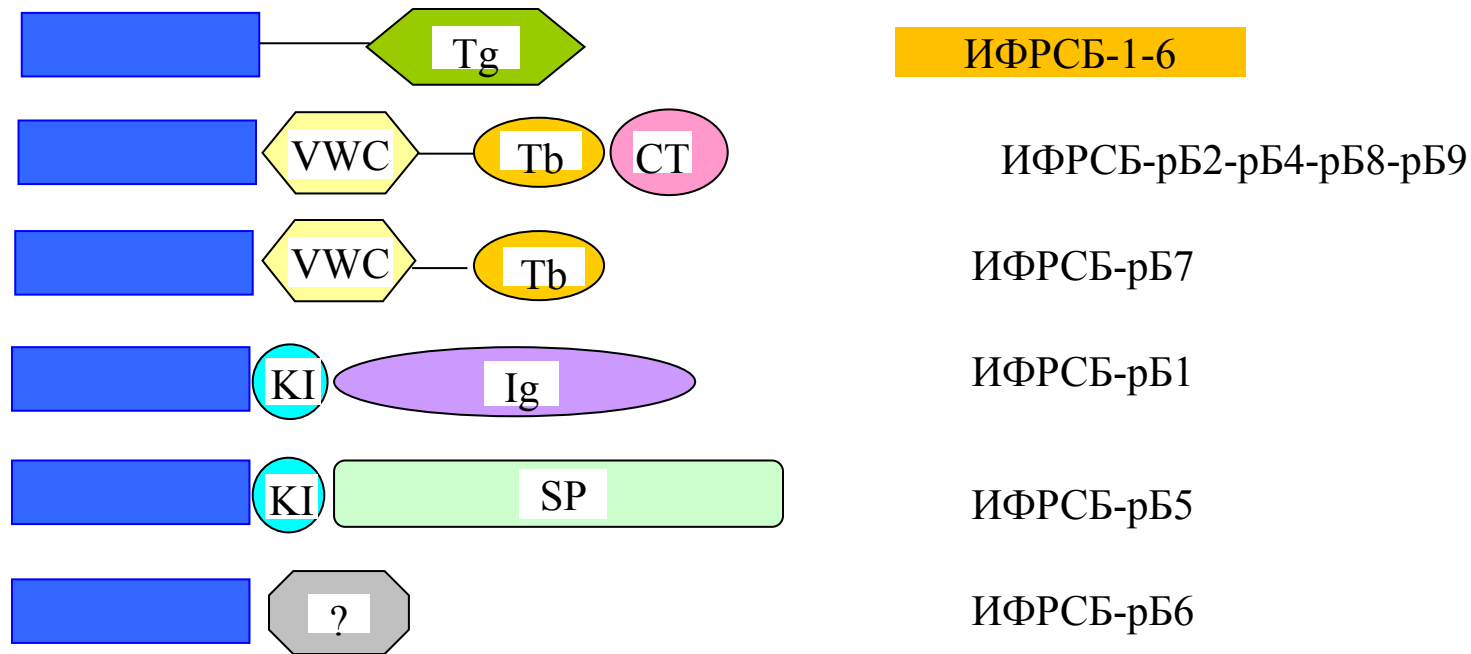


Производные внеклеточного домена рецепторов, ассоциированных с JAK-киназами



Доменная организация белков семейства белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста.

Белки с гомологией структуры, присутствующие в системной циркуляции и во внеклеточном пространстве. Обладают высоким сродством к ИФР-1 и 2 и низким к инсулину.



Обозначения: прямоугольник – N-концевой домен; Tg – домен типа I тироглобулина; VWC – повтор типа C фактора ВонВиллебранда; Tb – повтор типа I тромбоспоидина; KI – ингибитор сериновых протеиназ типа Казала; Ig – иммуноглобулиноподобный домен; SP – сериновая протеаза; CT – C-концевой домен

- Связывание ИФР в плазме
- Увеличение периода полужизни ИФР и снижение его метаболического клиренса
 - Контроль поступления ИФР из сосудов в ткани
 - Обеспечение специфической для данной ткани или данного типа клеток локализации ИФР
 - Модуляция взаимодействия ИФР с рецепторами
 - Функции специфического рецептора
 - Независимые от лиганда функции

ИФР-СБ-3

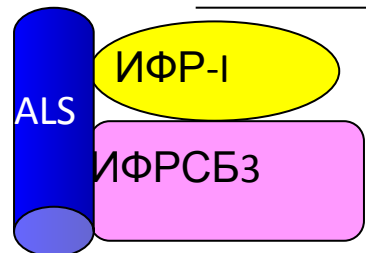
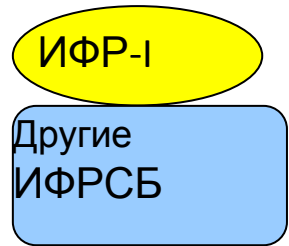

- ✓ Увеличивает период полужизни комплекса ИФР-1
- ✓ Продуцируется печенью и поступает в системный кровоток
- ✓ Продукция стимулируется СТГ

Кислото-лабильная субъединица (ALS) и ее роль в комплексовании ИФР-1

- ✓ Обладает низким сродством к ИФР-1 и ИФР-СБЗ по отдельности
- ✓ Образует комплекс с гетеродимером ИФР-1-ИФР-СБЗ
- ✓ Увеличивает период полужизни комплекса ИФР-1-ИФР-СБЗ
- ✓ Продуцируется печенью
- ✓ Продукция стимулируется СТГ

Зависимость длительности жизни ИФР-1 в кровотоке от комплексирования с ИФР-СБ-3

ALS=кислотолабильная

	$t_{1/2}$	%
	15-20 час	75-80
	30 МИН	20-25
	10 МИН	<1

~~ALS~~ → ↓ИФР-1 и ИФРСБ3, задержка роста, полового развития, низкая эффективность СТГ, инсулинорезистентность

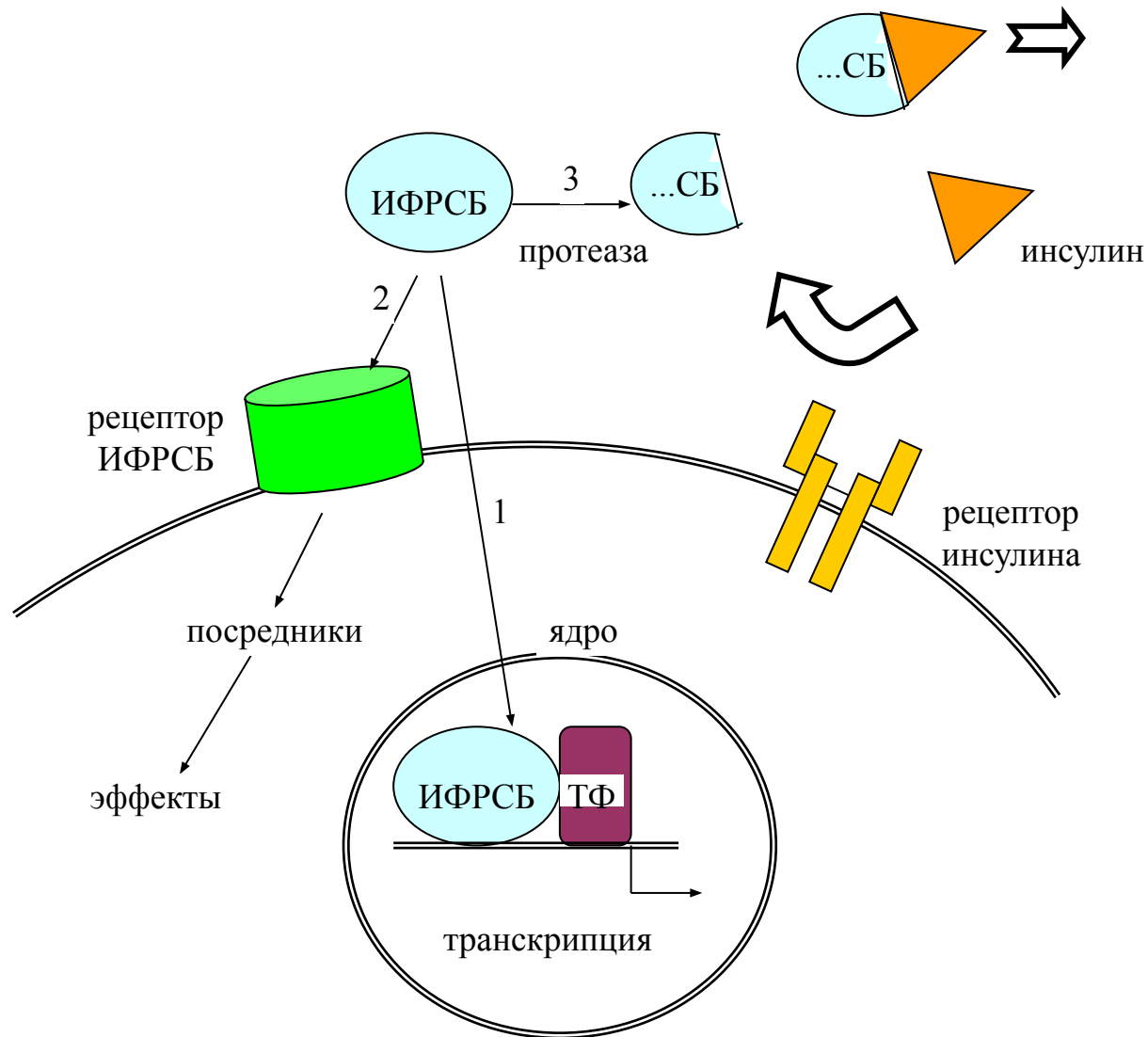
Модуляция функций ИФР-СБ-3

ИФР-СБ3:

- **Фосфорилированная форма, рост сродства к ИФР**
(Снижение эффектов ИФР)
- **Нефосфорилированная форма, снижение сродства к ИФР** (Усиление эффектов ИФР)
- **Сцепление с клеточной поверхностью/внеклеточным матриксом - снижение сродства к ИФР** (Усиление эффектов ИФР)
- **Рост протеолитического расщепления ИФР-СБ-3** (Усиление эффектов ИФР при стрессе)

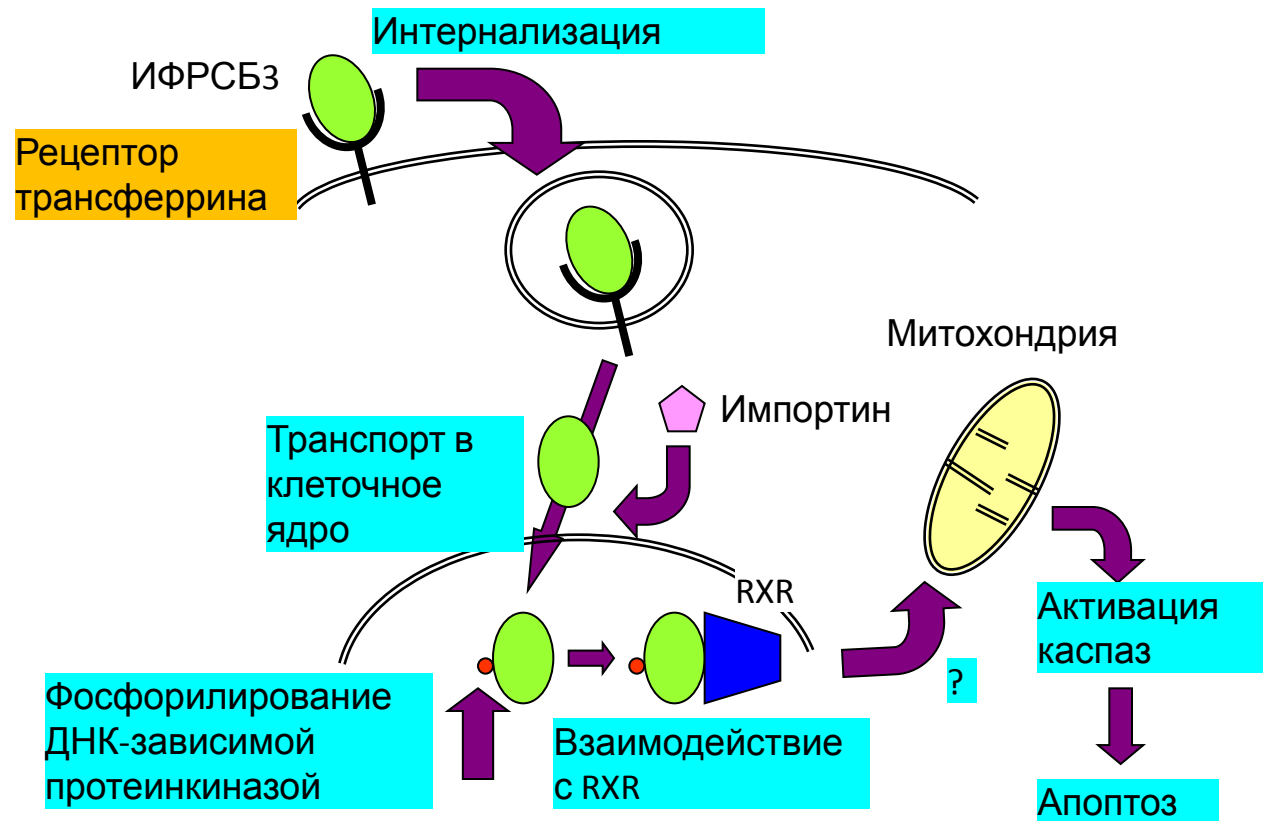
Особенности **функций** разных ИФР-СБ

- **ИФР-СБ-1**
- Ингибирование и стимулирование активности ИФР
- **ИФР-СБ2**
- Ингибирование и стимулирование активности ИФР
- **ИФР-СБ4**
- Ингибирование активности ИФР
- **ИФР-СБ5**
- Стимулирование активности ИФР

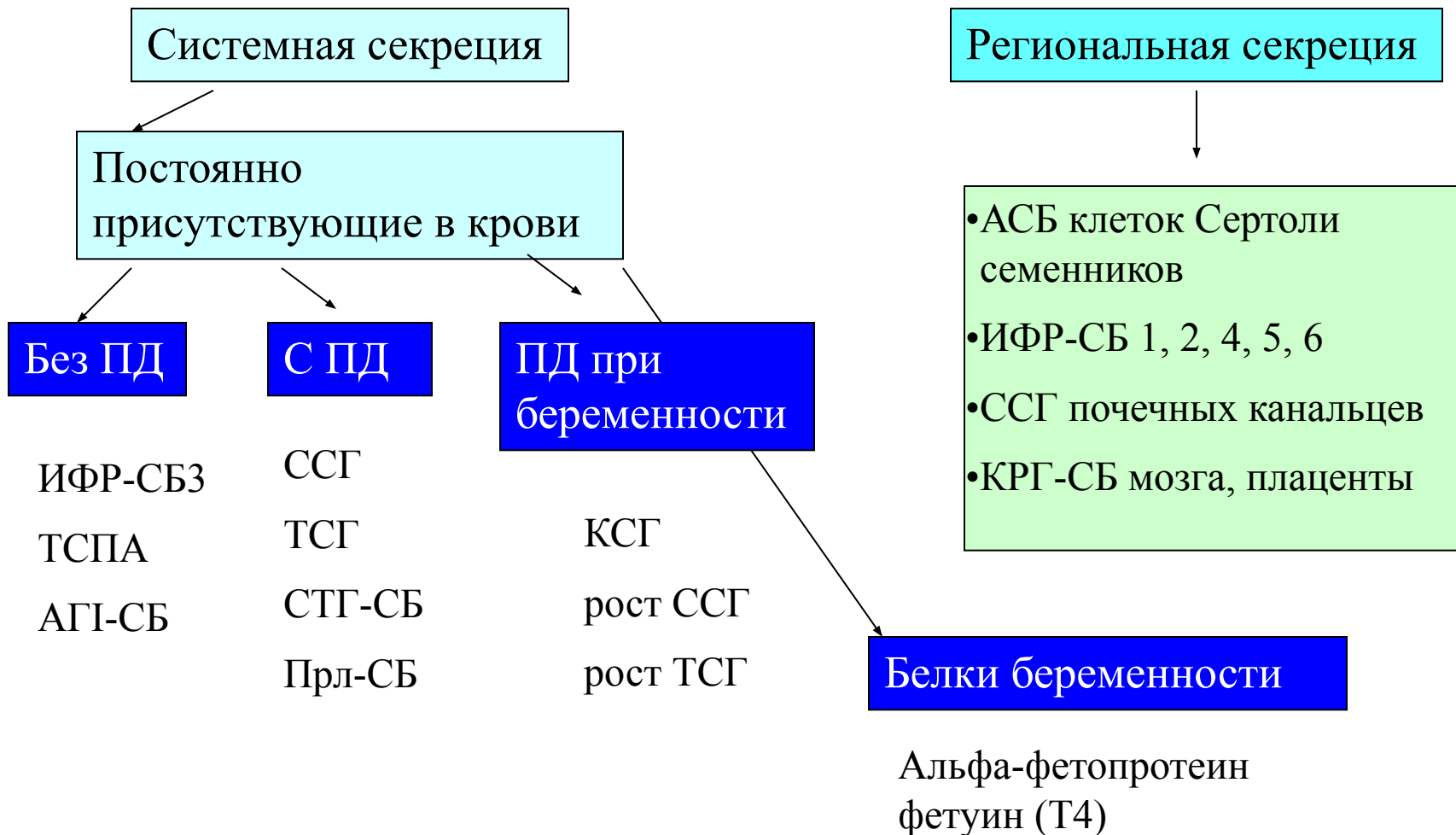


**Независимые от лиганда эффекты ИФРСБ и роль фрагментов белка ...СБ – N-концевой фрагмент ИФРСБ;
ТФ – транскрипционные факторы**

Предполагаемый механизм независимого от ИФР апоптотического действия ИФР-СБЗ



Классификация транспортных белков по распространённости действия и зависимости от пола



Функции транспортных белков

I. Функции при связывании с лигандом

- Увеличение полупериода жизни и снижение метаболического клиренса (амплификация и пролонгирование гормонального эффекта)
- Резервирование
- Временное выключение из сферы биологического действия и метаболизма
- Для липофильных сигнальных соединений – гормонсберегающая функция
- Защитная роль при беременности
- Направленный транспорт лиганда
- Регуляция эффективности взаимодействия с рецептором и модуляция эффектов гормона
- Приобретение новых сигнальных свойств
- Опосредование мембранных эффектов низкомолекулярных гормонов
- Трансмембранный транспорт гормонов
- Обратный захват активных гормонов в почках

II. Функции без связывания с лигандом

- Собственные «гормоноподобные эффекты» через свои рецепторы

Постсекреторная динамика
сигнальных соединений:

Метаболизм

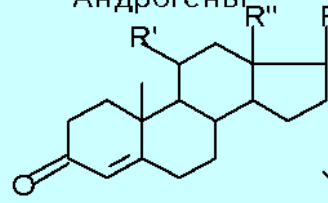
Основные направления метаболизма гормонов



Метаболизм стероидных гормонов

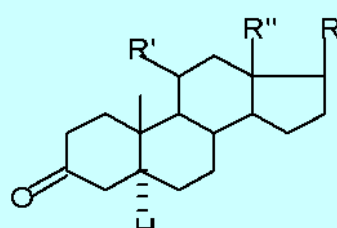
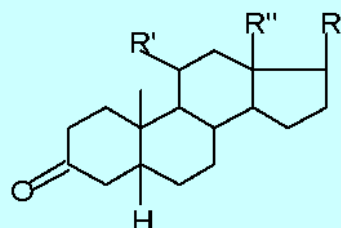
Превращения Δ^4 -3-кетостероидов

Кортикостероиды
Прогестины
Андрогены



5 β -Редуктаза

5 α -Редуктаза



5 β -Дигидропроизводные

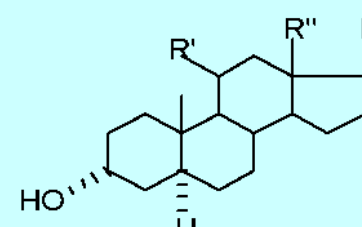
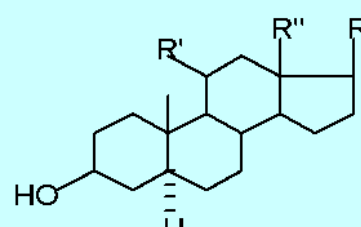
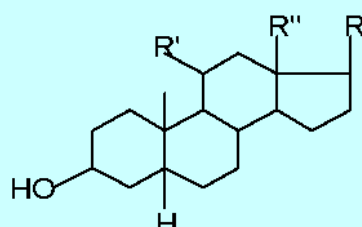
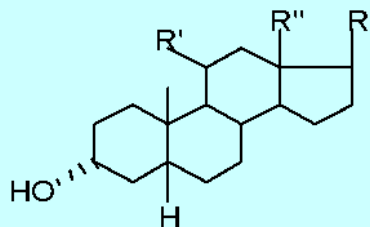
5 α -Дигидропроизводные

3 α -ГСД

3 β -ГСД

3 β -ГСД

3 α -ГСД



3 α ,5 β -Тetraгидро-
производные

3 β ,5 β -Тetraгидро-
производные

3 β ,5 α -Тetraгидро-
производные

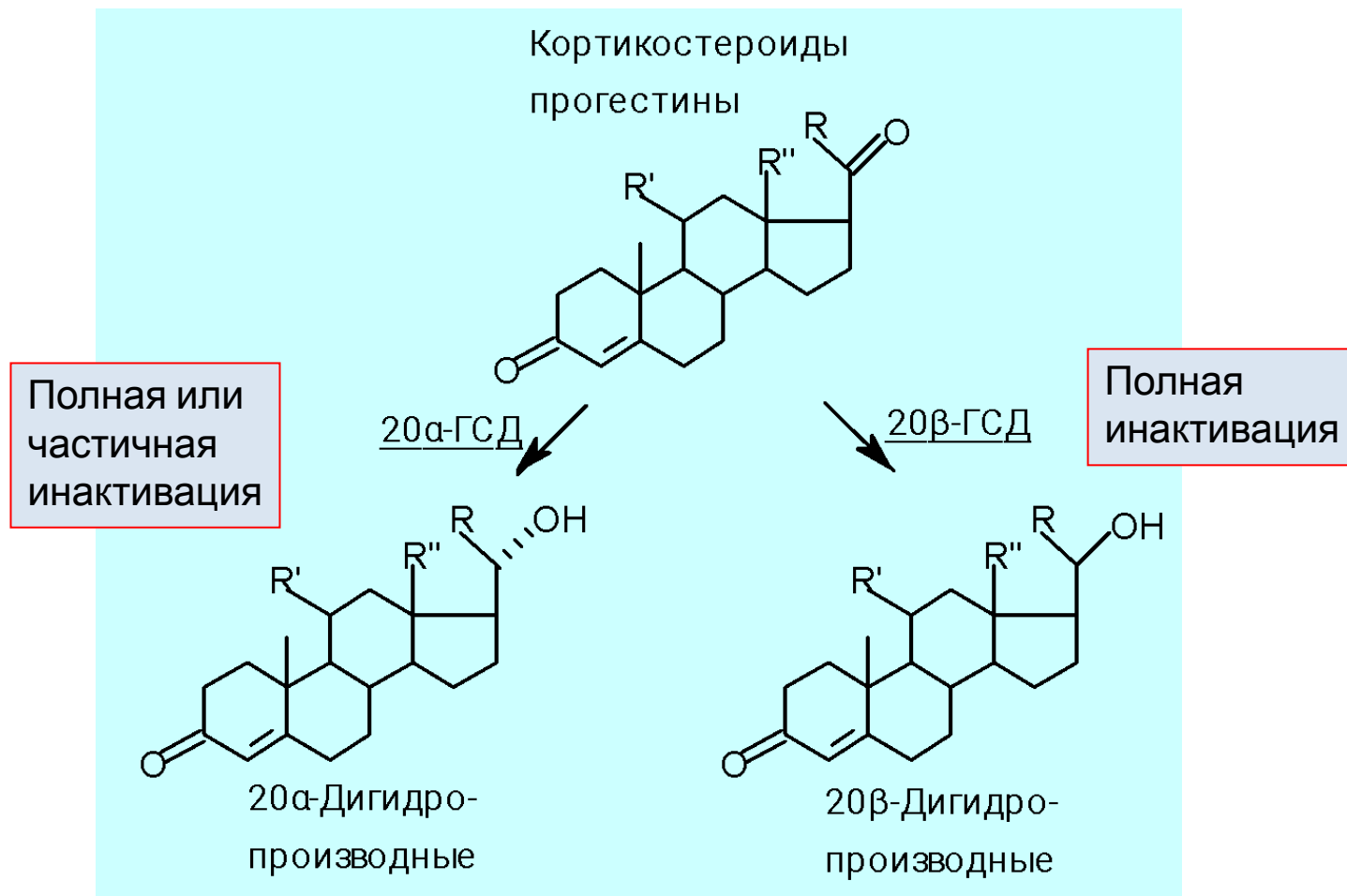
3 α ,5 α -Тetraгидро-
производные

Полная
инактивация

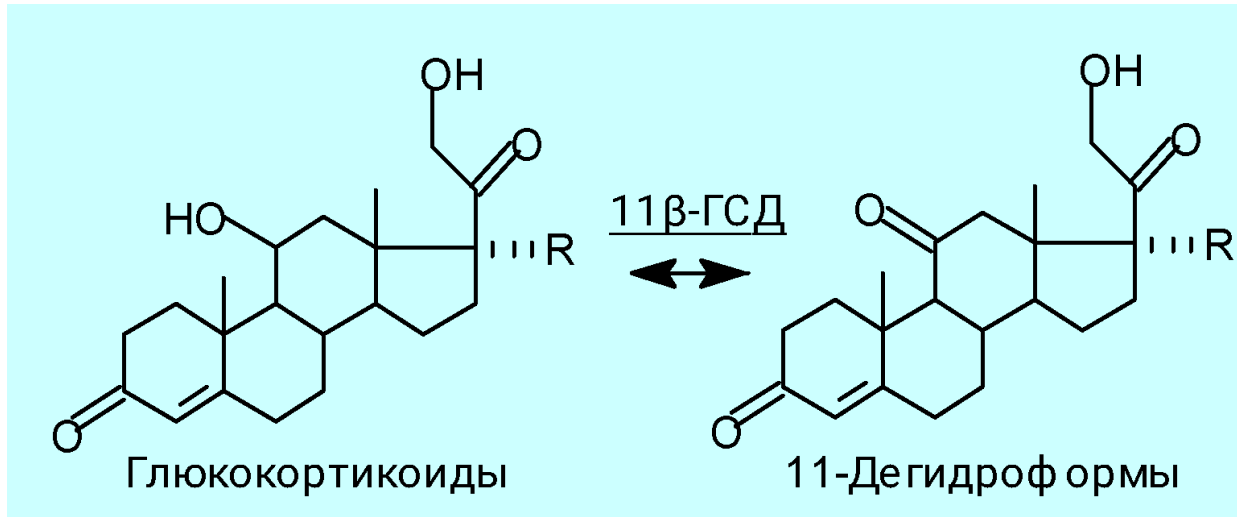
Частичная
инактивация
или активация

~~5 α -редуктаза-2~~ → мужской ложный гермафродитизм

Образование 20-дигидропроизводных C_{21} -стероидов

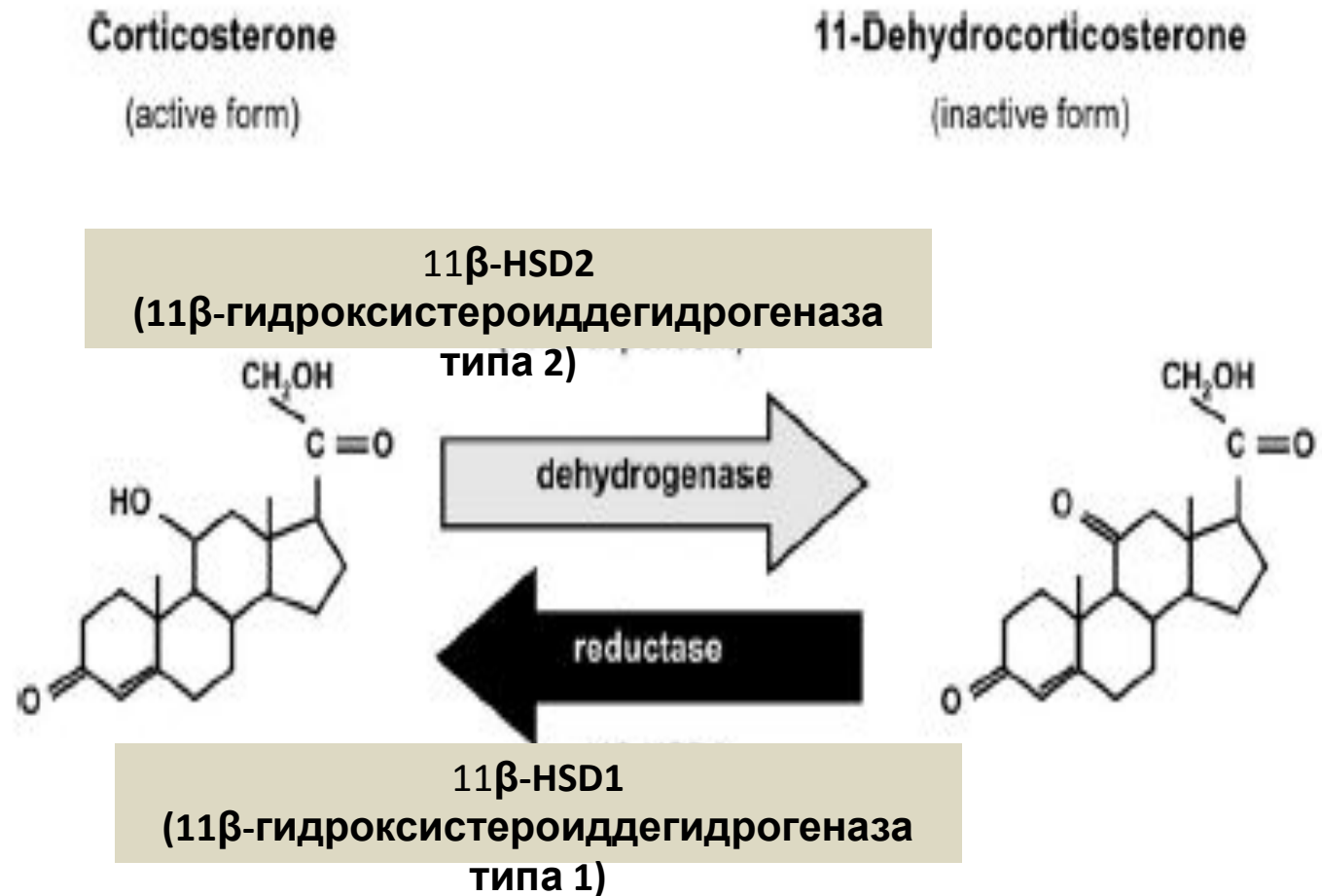


11 β -Оксидоредукция глюкокортикоидов



~~11 β -ГСД-2~~ → синдром кажущейся избыточности минералокортикоидов

Ферменты, регулирующие тип кислородной функции в 11 β -положении глюкокортикоидов



Синдром кажущегося избытка минералокортикоидов (инактивирующая мутация 11-бета- гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа (11-бета- ГСД-2))

Особенности рецепции глюкокортикоидов:

Кортизол: одинаково высокое сродство к рецепторам глюко- и минералокортикоидов

Кортизон: одинаково низкое сродство к рецепторам глюко- и минералокортикоидов

Концентрация глюко- и минералокортикоидов в кровотоке:

Альдостерон 10^{-10} - 10^{-9} М;

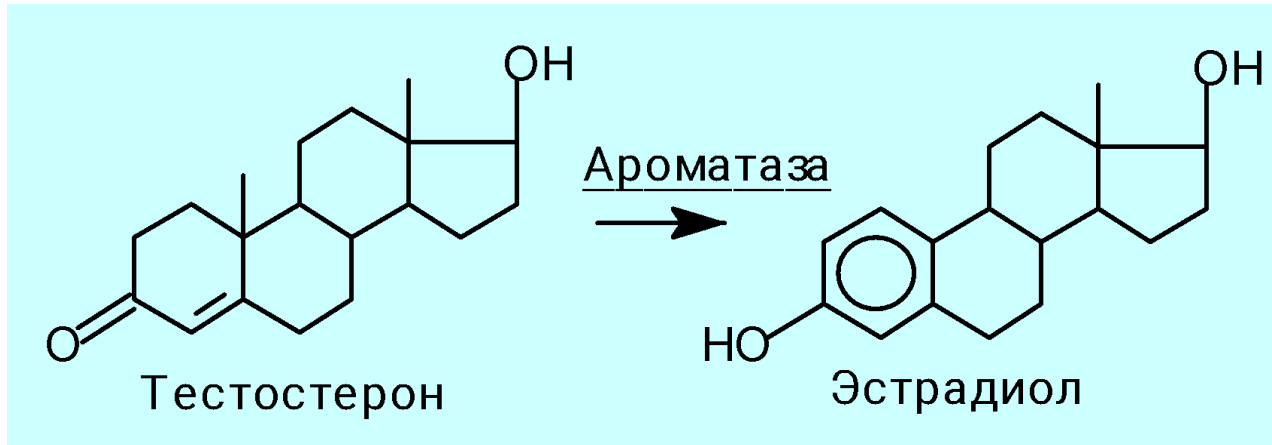
Кортизол 10^{-7} – 10^{-6} М

Роль 11-бета-ГСД-2 (фермента превращения кортизола в кортизон):

В почках – защита от минералокортикоидного действия кортизола

В сосудах – защита от влияния кортизола на тонус гладких

Ароматизация андрогенов



~~Ароматаза у мужчины~~ →

продолжающийся рост, остеопороз, евнухоидная внешность,
ослабленная репродуктивная функция, абдоминальное ожирение, метаболический синдром

Экспрессия ароматазы и рецепторов эстрогенов в клетках семенников

Клетки	Ароматаза	Э-Р α	Э-Р β
Лейдига	+	+	+
Перитубулярные	?	-	+
Сертоли	+	-	+
Сперматогонии	?	-	+
Сперматоциты	+	+	+
Сперматиды	+	+	+
Сперматозоиды	+	+ (46 кДа)	+

Предполагаемые функции эстрогенов в семенниках:

1. Регуляция стероидогенеза
2. Регуляция созревания половых клеток
3. Регуляция путей продвижения сперматозоидов

Недостаточность ароматазы, ЭР- α

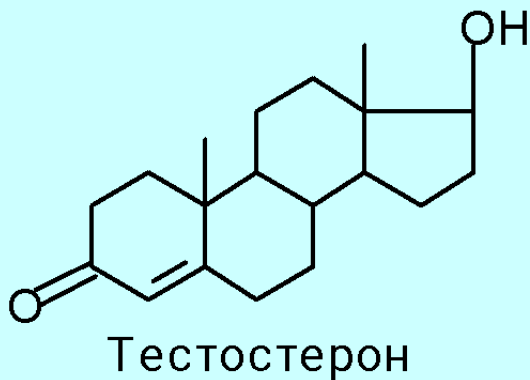


Стерильность

Сперматозоиды со сниженной подвижностью обладают сниженной экспрессией ароматазы

Эпитестостерон=
17 α ОН-
тестостерон
(антиандроген)

17 α -
ГСД



17 β -ГСД



17 β -ГСД



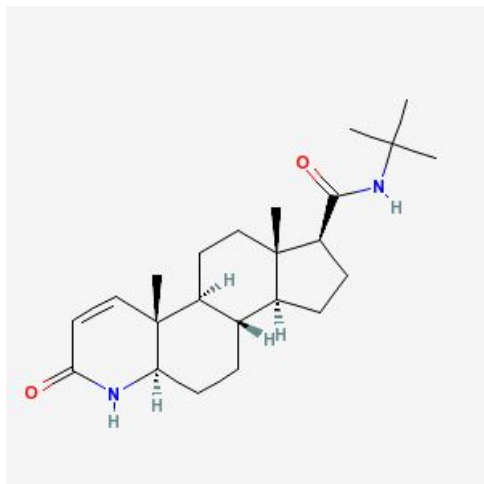
Эпиэстрадиол
=17 α ОН-эстрадиол
(слабый эстроген)

17 α -
ГСД

17 β -Оксидоредукция андрогенов и
эстрогенов

~~17 β -ГСД-3~~ → мужской ложный
гермафродитизм

5α-редуктазное восстановление тестостерона в органах-мишенях



Финастерид –
ингибитор 5α-
редуктазы

Волосной
покров
головы

Мужское облысение

Тестостерон

Аденома и рак
простаты

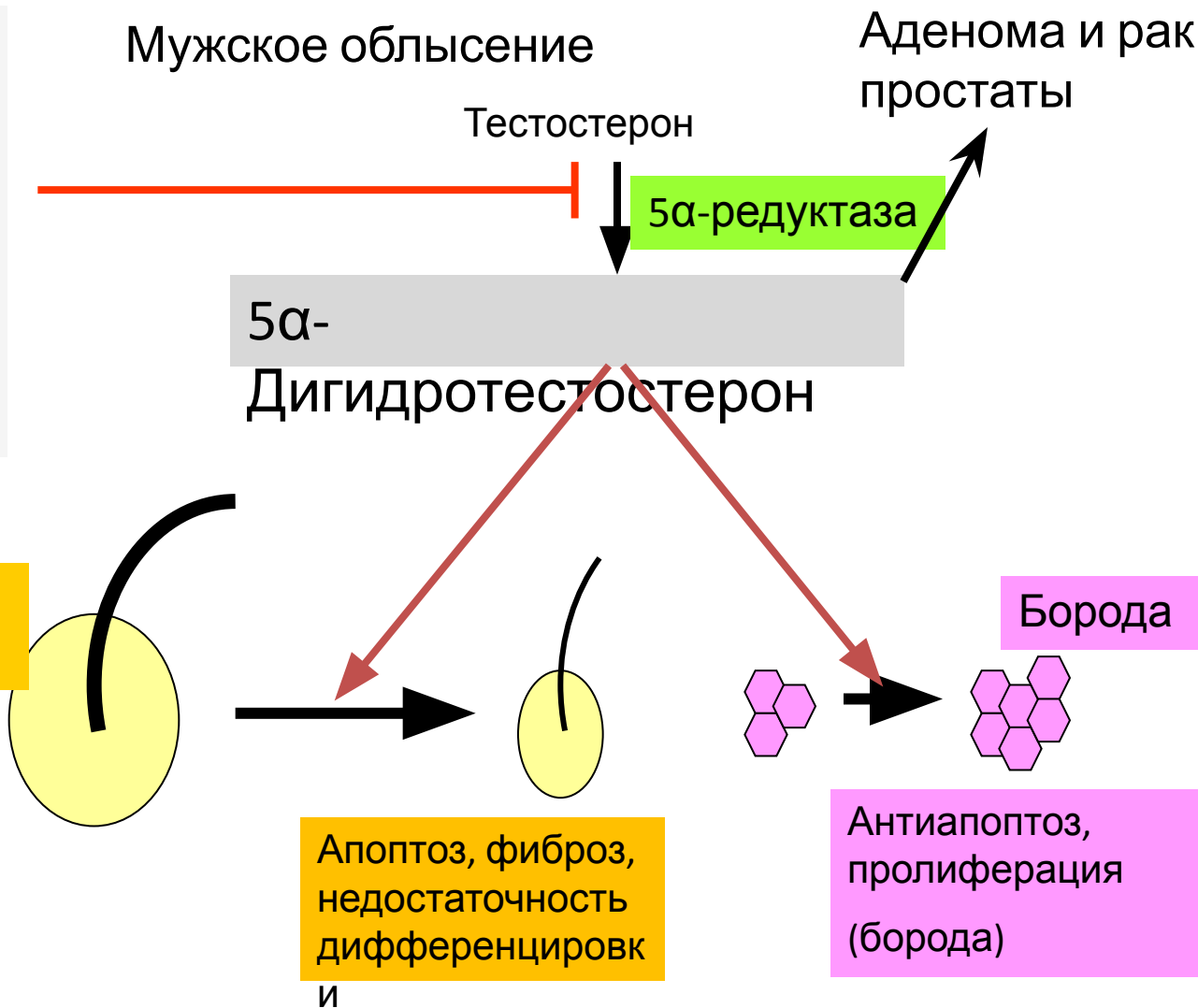
5α-редуктаза

5α-
Дигидротестостерон

Борода

Апоптоз, фиброз,
недостаточность
дифференцировки

Антиапоптоз,
пролиферация
(борода)

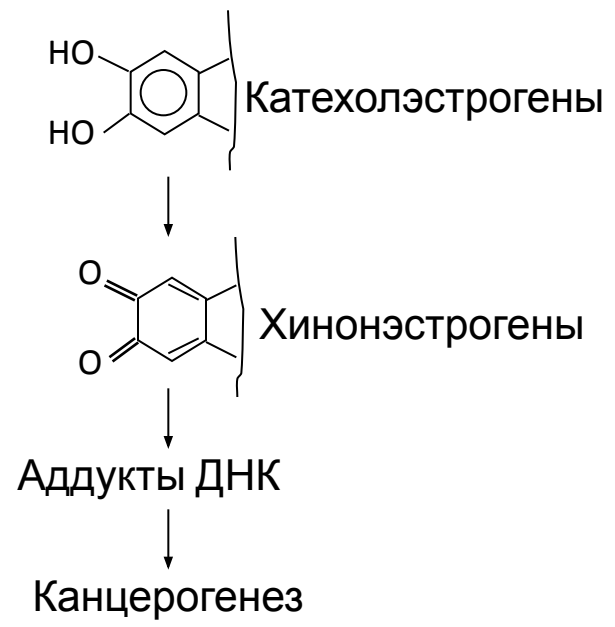
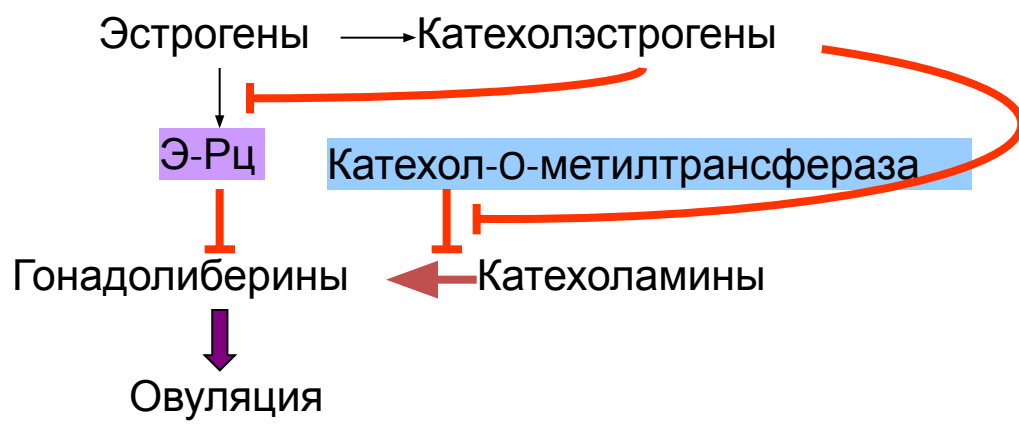
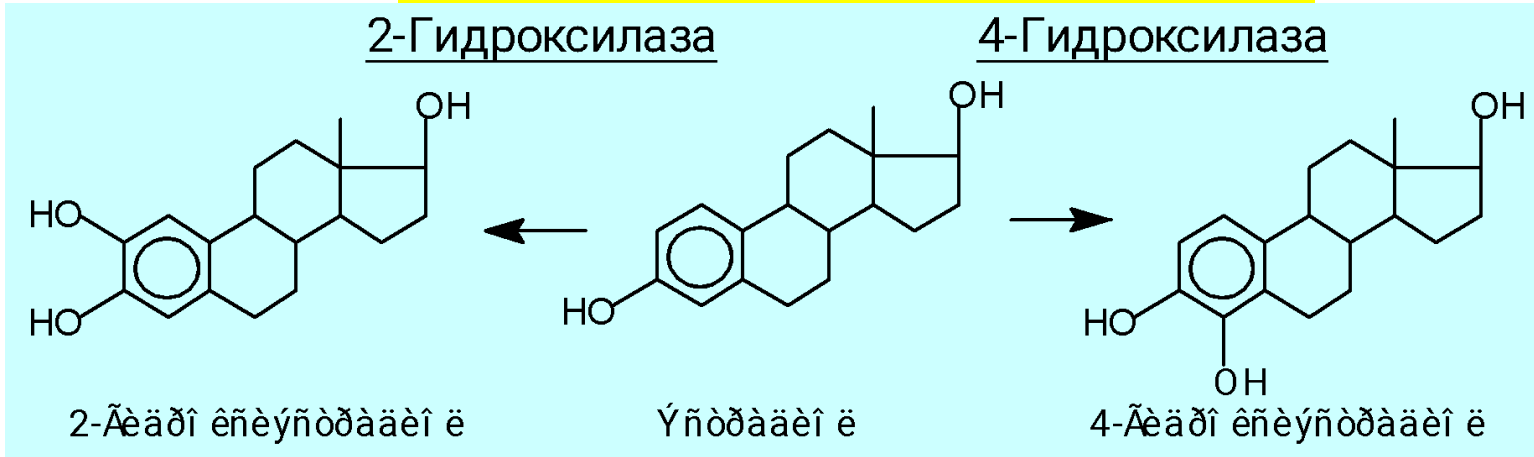


МУЖСКОЙ (XY) ПСЕВДОГЕРМАФРОДИТИЗМ, связанный с дефектами синтеза и метаболизма андрогенов

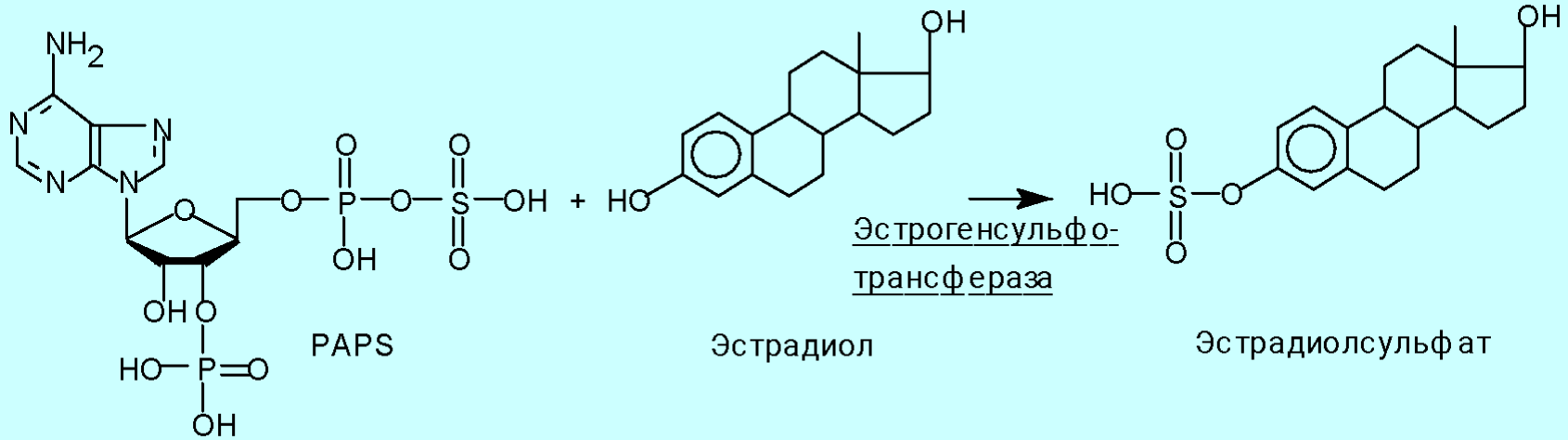
МУЖСКОЙ ПСЕВДОГЕРМАФРОДИТИЗМ (XY, гипофункциональные дефекты андрогенной оси):

- Инактивирующая мутация 5альфа-редуктазы
- Инактивирующие мутации ферментов синтеза андрогенов

Образование катехолэстрогенов



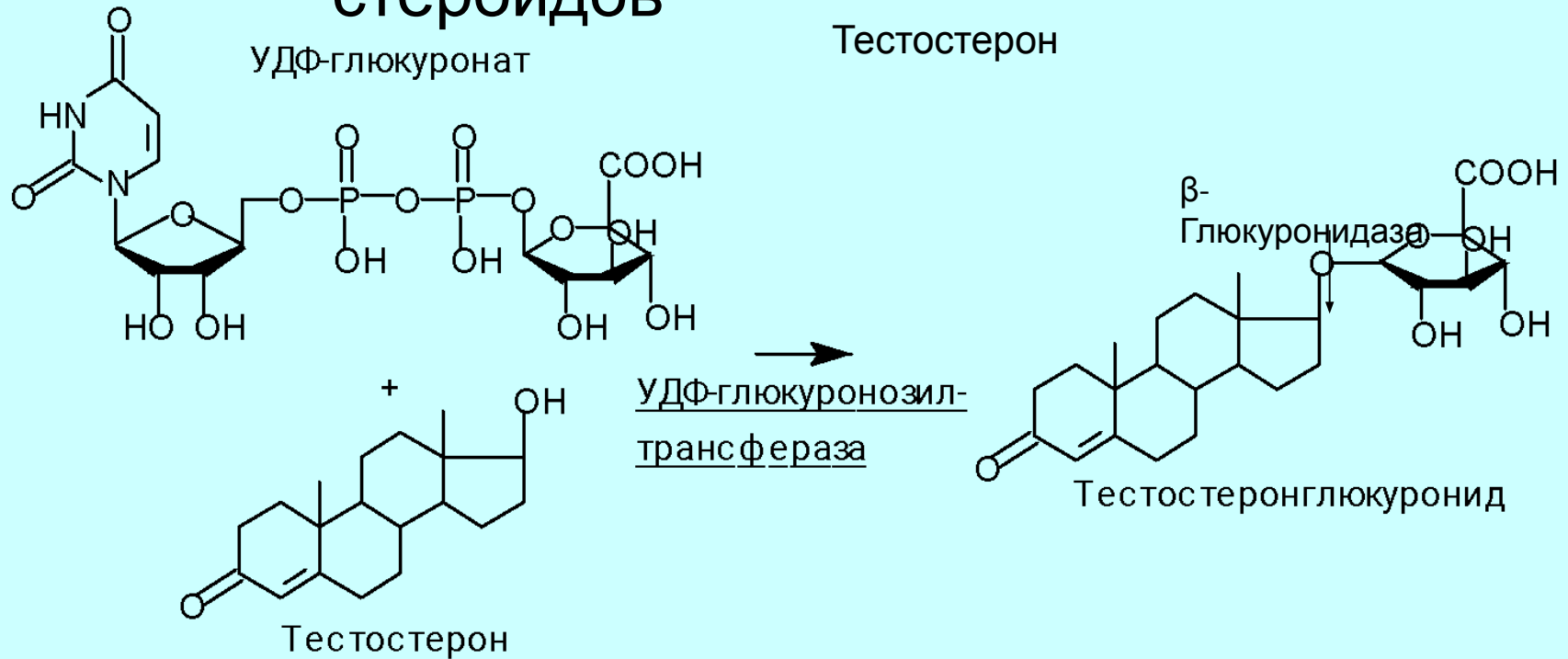
Сульфирование стероидов



PAPS – активированная форма серной кислоты
= 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат

Образование глюкуронидов

стероидов



Допинг-тест на применение андрогенов

Норма

Тестостерон-глюкуронид/ (UGT2B17)
эпитестостерон-глюкуронид (UGT2B7)

<4,0

Введение андростендиона, тестостерона

Тестостерон-глюкуронид/ (UGT2B17)
эпитестостерон-глюкуронид (UGT2B7)

>4,0

**Метаболизм
сигнальных соединений,
производных аминокислот**

D-дейодиназы тиреоидных гормонов

Ферменты, содержащие селеноцистеин

D1:

Дейодирование колец А и В тироксина,

Локализация на клеточной мембране,

Усиление поступление Т3 в системный кровоток

Инактивация Т3 и Т4

D2:

Дейодирование только наружного кольца В тироксина,

Локализация в эндоплазматическом ретикулуме,

Снабжение клеток-мишеней необходимым уровнем Т3

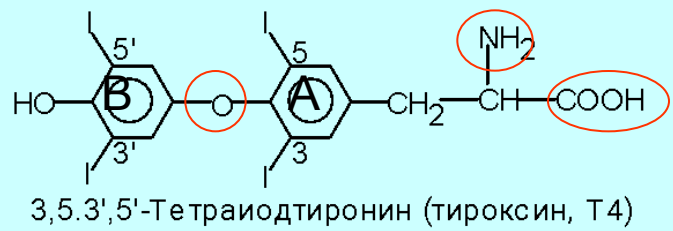
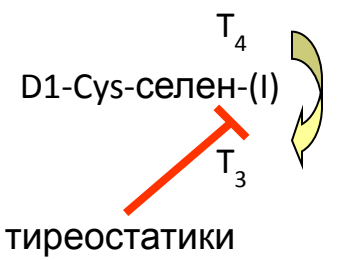
D3:

Дейодирование внутреннего кольца А (реверсный Т3)

Инактивация Т3 и Т4

Метаболизм тиреоидных гормонов

гормонов

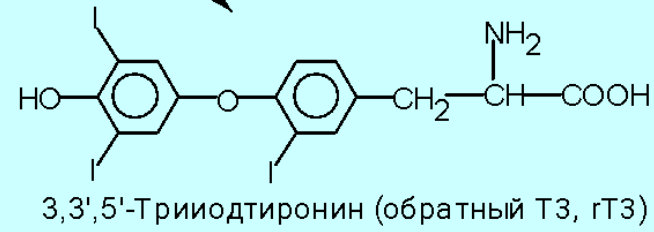
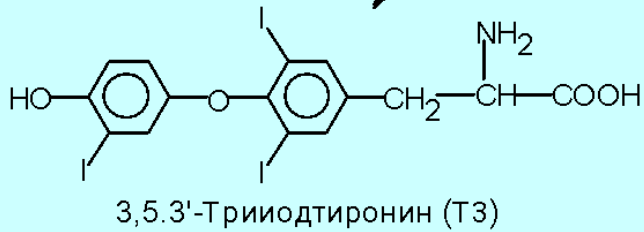


Активация

D2, D1

D3 (D1)

Инактивация



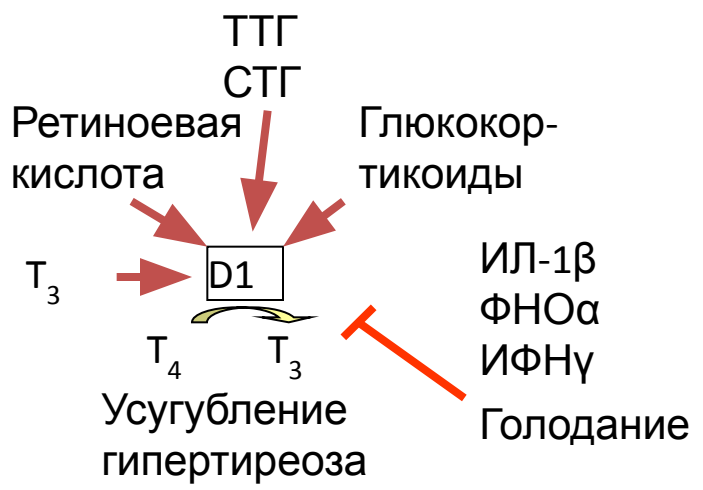
Инактивация

D3 (D1)

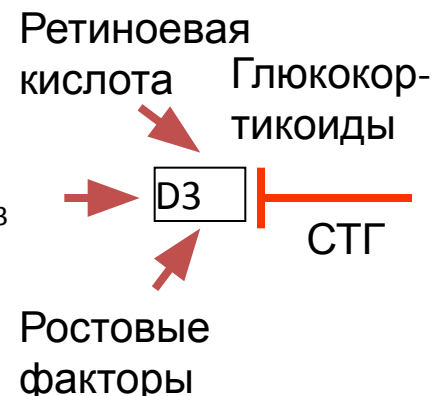
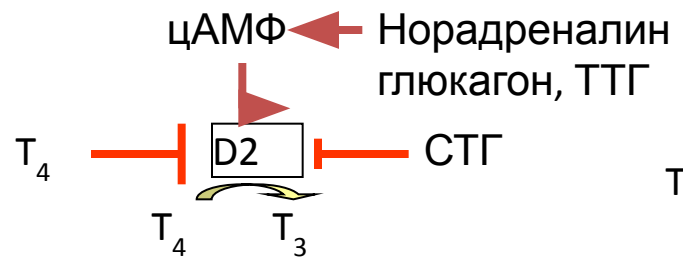
D1, D2

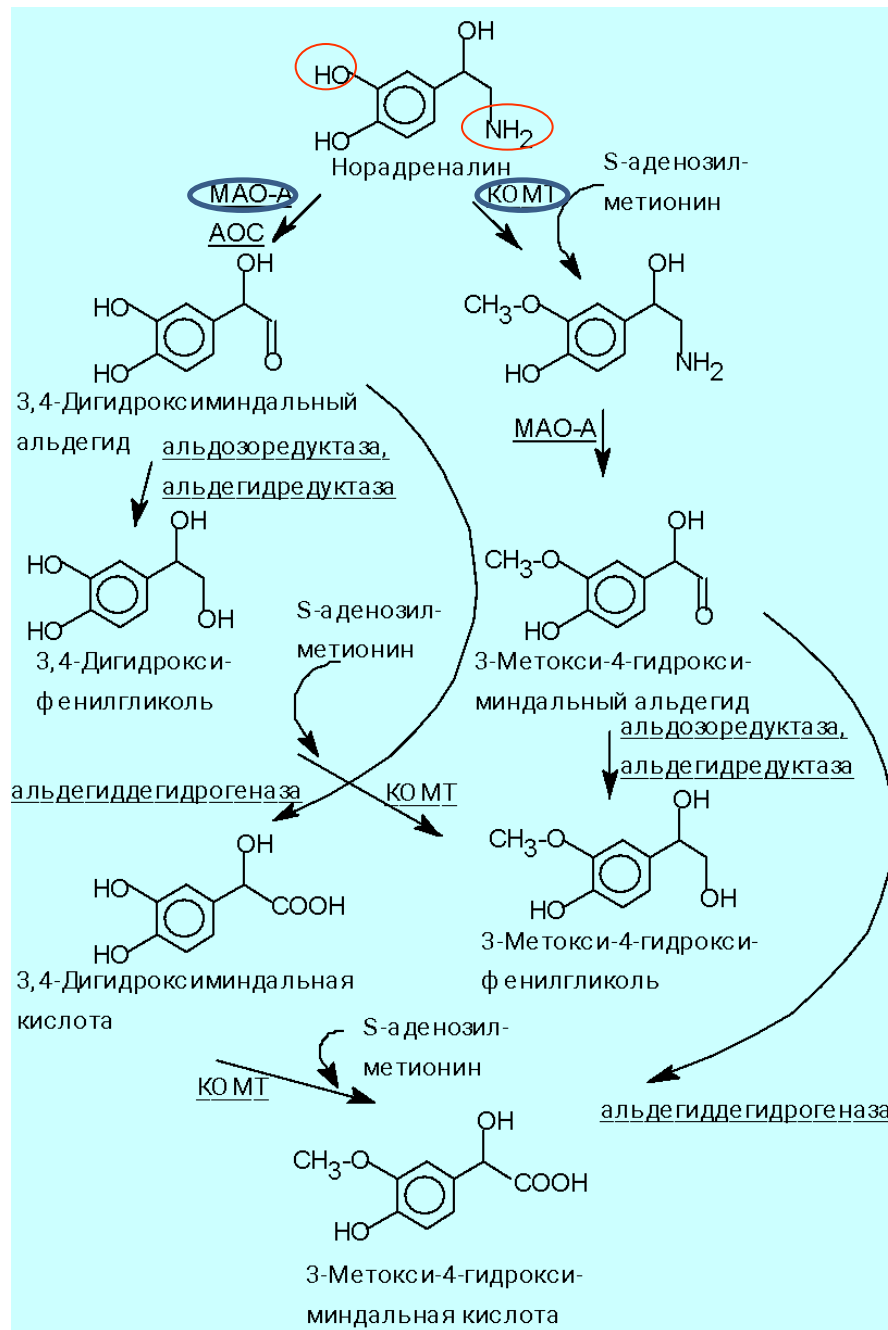


Плазматическая мембрана



Эндоплазматический ретикулум





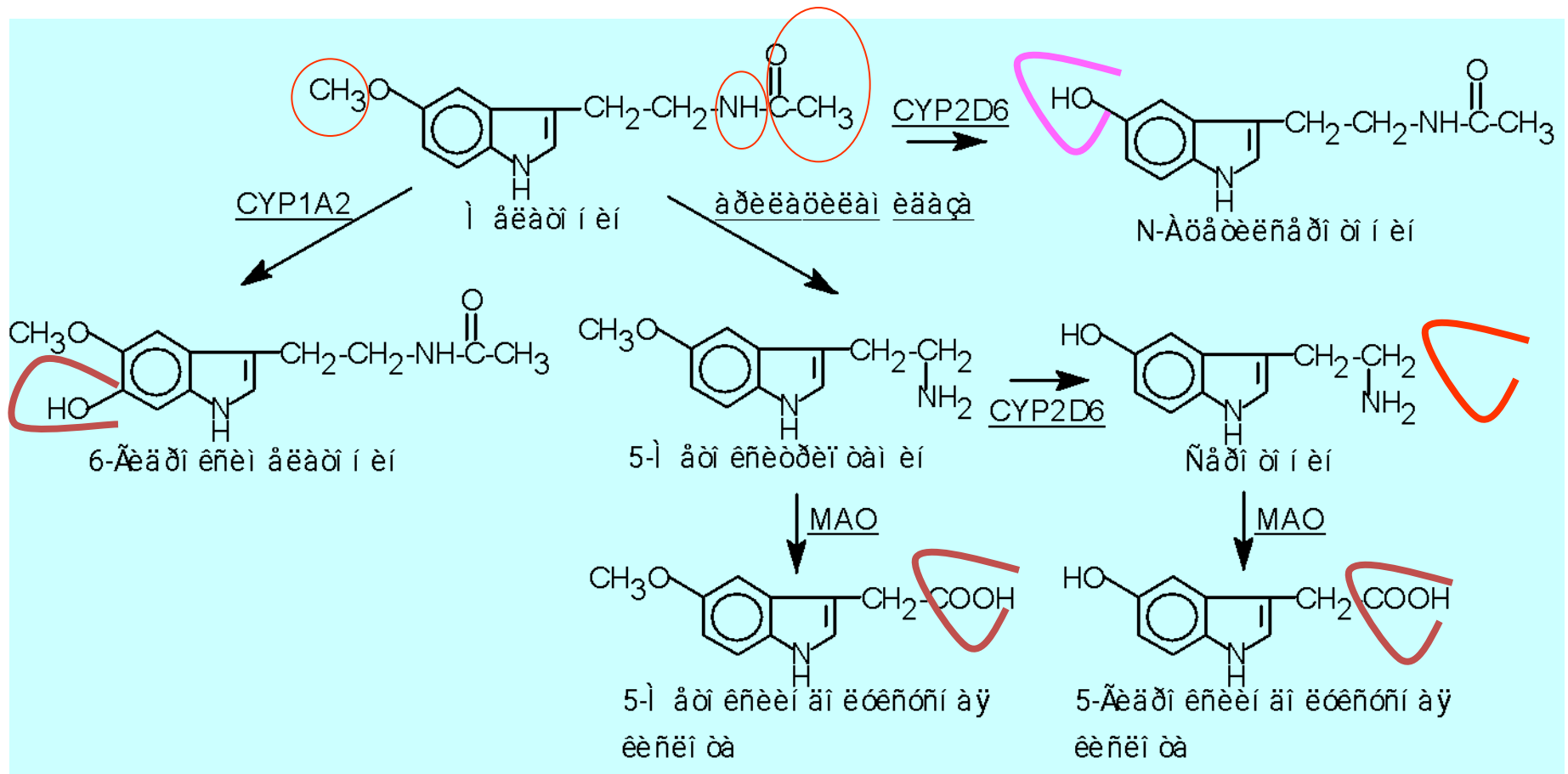
~~MAO-A~~



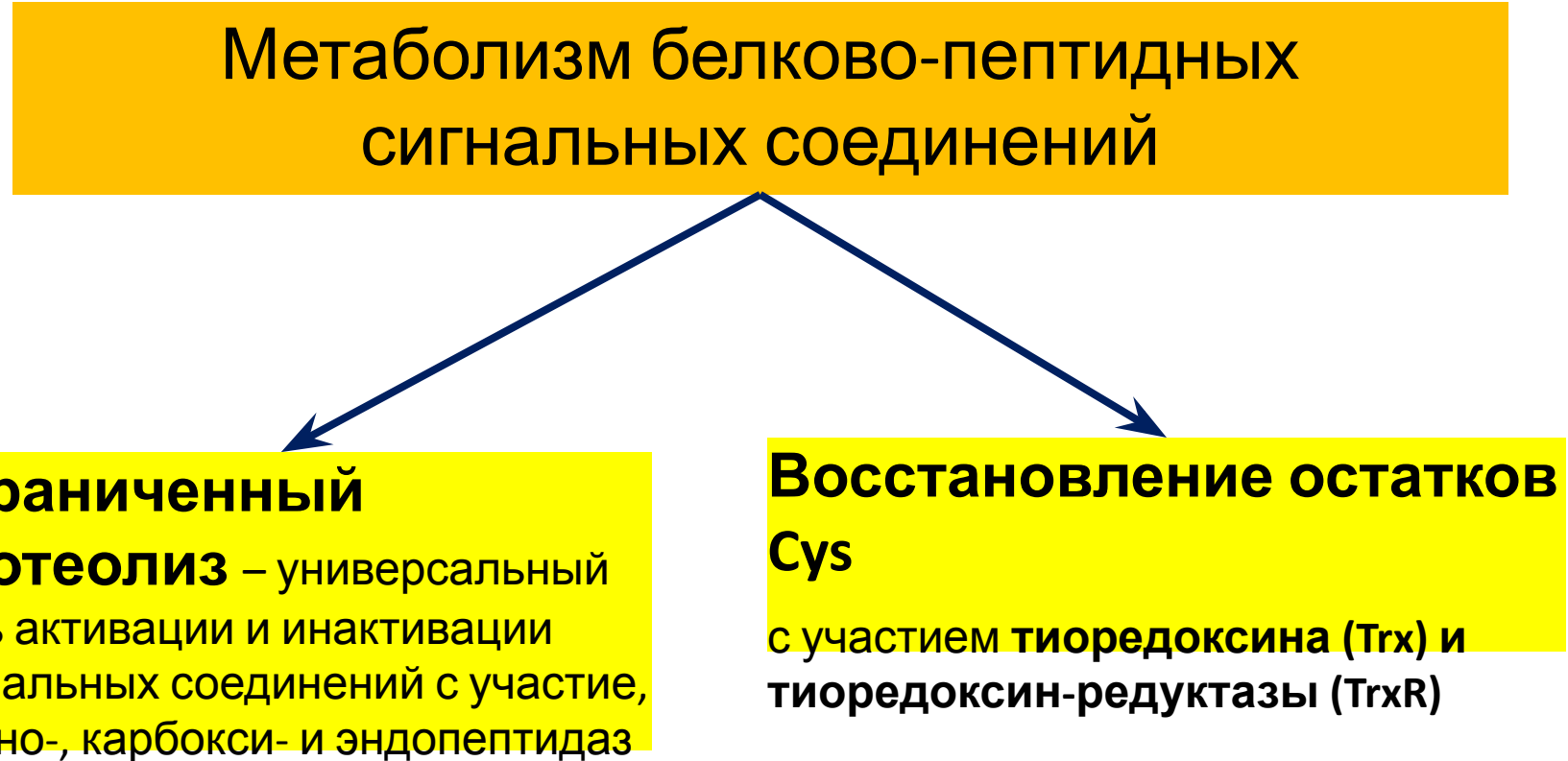
Синдром Брунера (избыток серотонина, норадреналина, дофамина в мозгу, повышенная агрессивность)

Пути инактивации катехоламинов

Инактивация мелатонина и серотонина



Метаболизм белково-пептидных сигнальных соединений



```
graph TD; A[Метаболизм белково-пептидных сигнальных соединений] --> B[Ограниченный протеолиз – универсальный путь активации и инактивации сигнальных соединений с участие, амино-, карбокси- и эндопептидаз]; A --> C[Восстановление остатков Cys с участием тиоредоксина (Trx) и тиоредоксин-редуктазы (TrxR)];
```

Ограниченный протеолиз – универсальный путь активации и инактивации сигнальных соединений с участие, амино-, карбокси- и эндопептидаз

Восстановление остатков Cys
с участием тиоредоксина (Trx) и тиоредоксин-редуктазы (TrxR)