

# Постсекреторная динамика сигнальных соединений

## Интегральные показатели постсекреторной динамики гормонов:

Полупериод выведения  
Скорость метаболического клиренса

Эти параметры зависят от комплексирования гормонов  
с белками плазмы:

- неспецифическое комплексирование
- специфическое комплексирование

# Специфические транспортные белки и их лиганды

Транспортный белок	Аббревиатура	Лиганды
Белки крови		
<i>Стероидсвязывающие белки</i>		
Кортикостероидсвязывающий глобулин, транскортин	КСГ (CBG)	Глюкокортикоиды $\geq$ прогестины > андрогены >альдостерон
Сексстероидсвязывающий глобулин, тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин	ССГ (SHBG, TeBG)	Андрогены > эстрогены
$\alpha$ -Фетопротейн (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		
<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
<b>Белки крови</b>		
<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
<b>Растворимые субъединицы рецепторов или их аналоги</b>		
Субъединица $\alpha$ рецептора интерлейкина 6	ИЛ-6R $\alpha$ (IL-6R $\alpha$ )	Интерлейкин 6
Субъединица $\alpha$ рецептора интерлейкина 2	ИЛ-2R $\alpha$ (IL-2R $\alpha$ )	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

## **Суперсемейство ингибиторов сериновых протеаз:**

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

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

## **Суперсемейство 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)

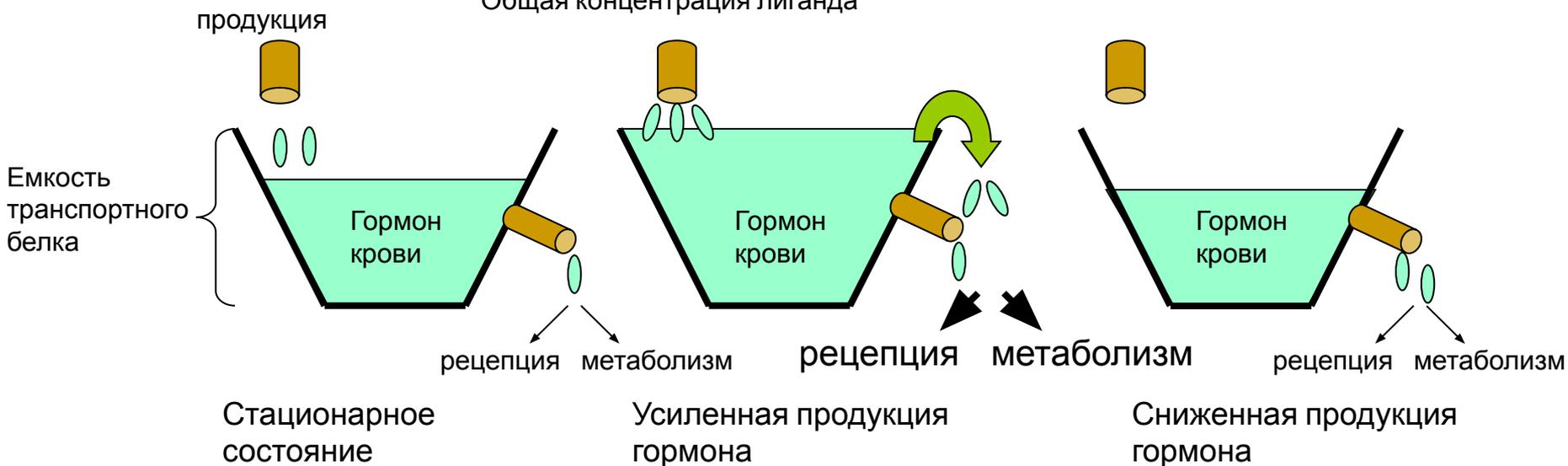
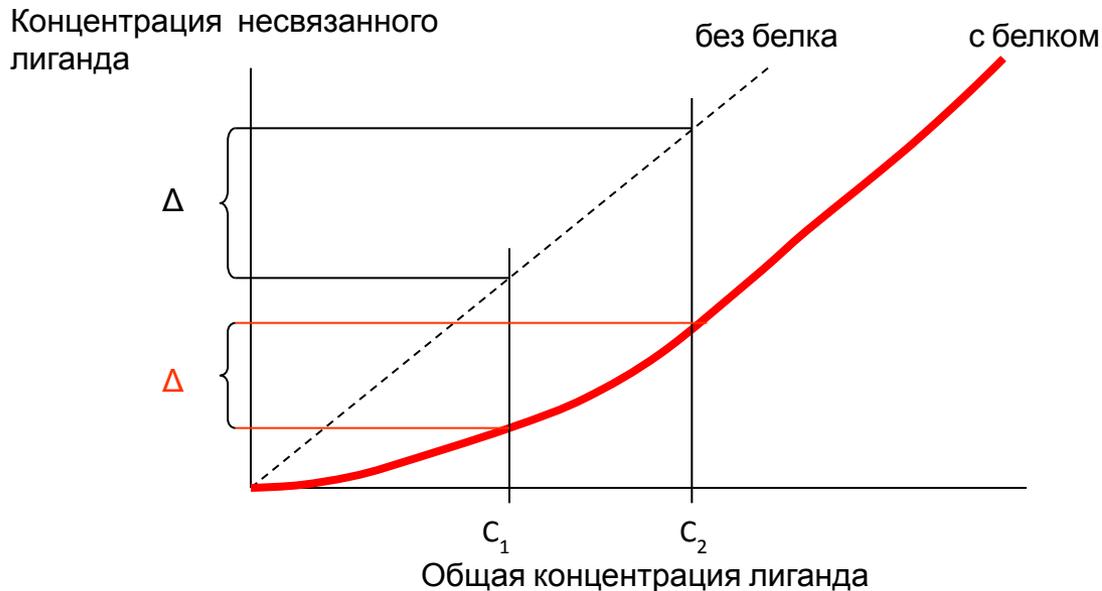
Эритропоэтин-СБ (для эритропоэтина)

## **Семейство ИФР-СБ:**

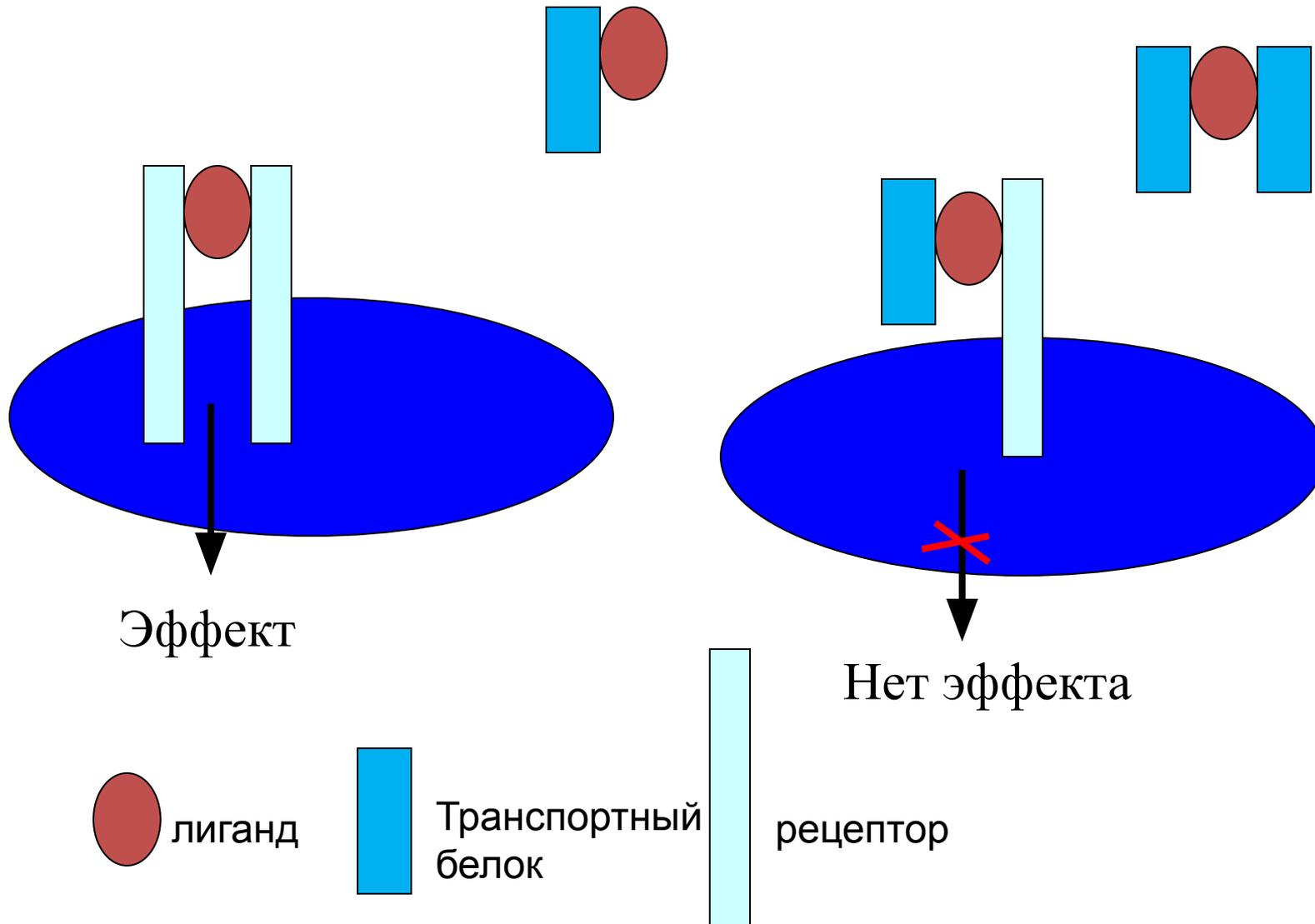
ИФР-СБ 1-6 (для ИФР-1)

**Семейство альбумина** (альфа-фетопротеин для эстрадиола у грызунов)

При резких изменениях продукции сигнального соединения транспортный белок может сглаживать изменения в уровне свободного лиганда



# Производные внеклеточного домена рецепторов, ассоциированных с JAK-киназами



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

- $T_{1/2}$  ИФР-1 = 10 мин
- $T_{1/2}$  ИФР-СБ3 = 30-90 мин
- $T_{1/2}$  комплекса ИФР-СБ3-ИФР-1-КНС = 12-15 часов

# 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)

# Регуляция активности ИФР протеазами, расщепляющими ИФР-связывающие белки

- **Простатоспецифический антиген (ПСА)** (протеаза семейства калликрейна) - гидролиз ИФР-СБ-3 в семенной жидкости (растет при гиперплазии простаты);
- **Протеаза А плазмы беременных (РАРР-А)** – гидролиз ИФР-СБ-4 (ее инактивирующая мутация ведет к недостаточности роста)

## Функции ИФР-СБ 1-6

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

### **Функции:**

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

# 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
- **ИФР-СБ6**

# Классификация транспортных белков по распространённости действия

Системная секреция

Региональная секреция

Постоянно присутствующие в крови

- АСБ клеток Сертоли семенников
- ИФР-СБ 1, 2, 4, 5, 6
- ССГ почечных канальцев
- КРГ-СБ мозга, плаценты

Без ПД

С ПД

ПД при беременности

Белки беременности

ИФР-СБ3

ССГ

КСГ

ТСПА

ТСГ

рост ССГ

АГИ-СБ

СТГ-СБ

рост ТСГ

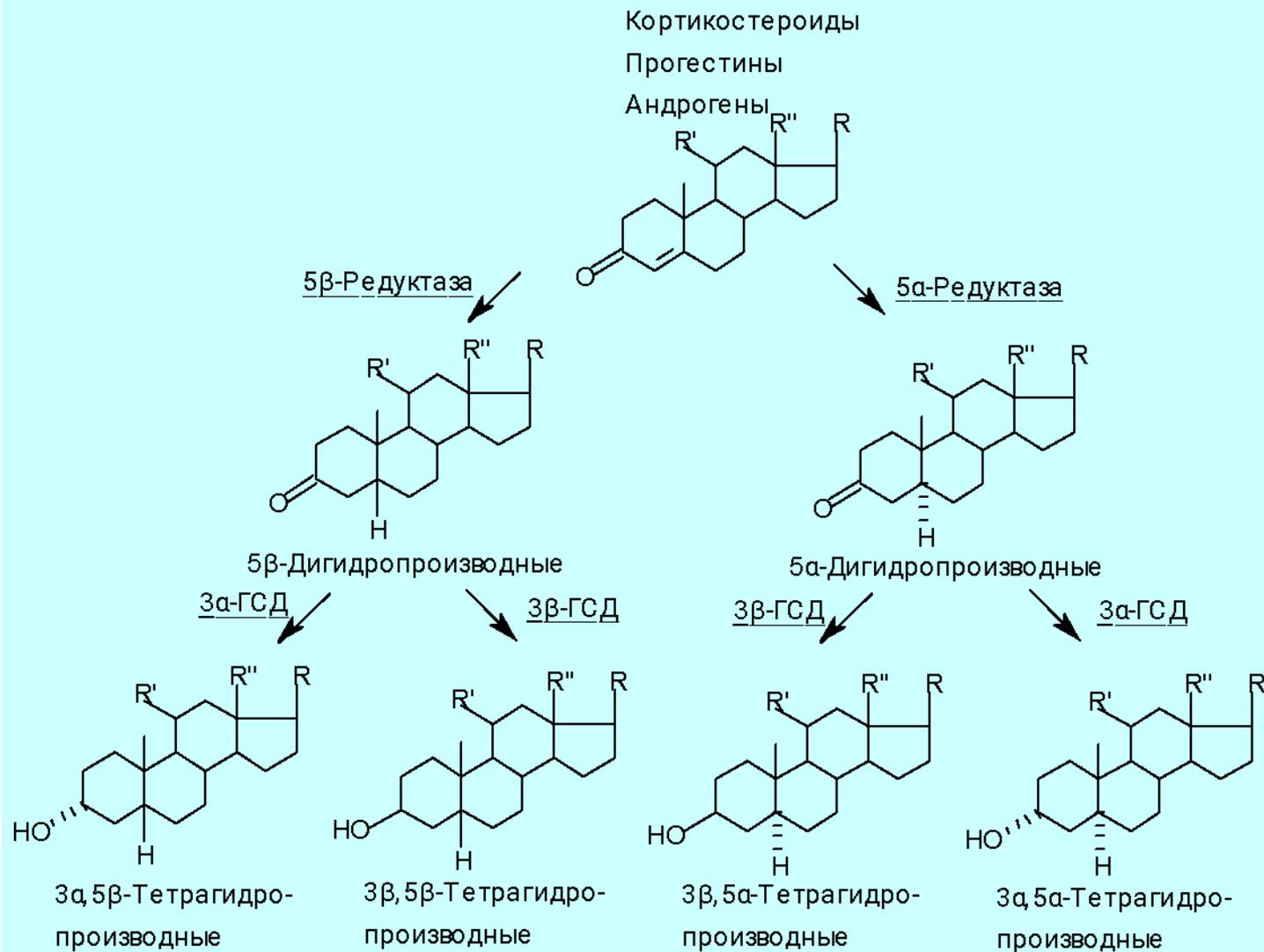
Прл-СБ

Альфа-фетопроtein  
фетуин (Т4)

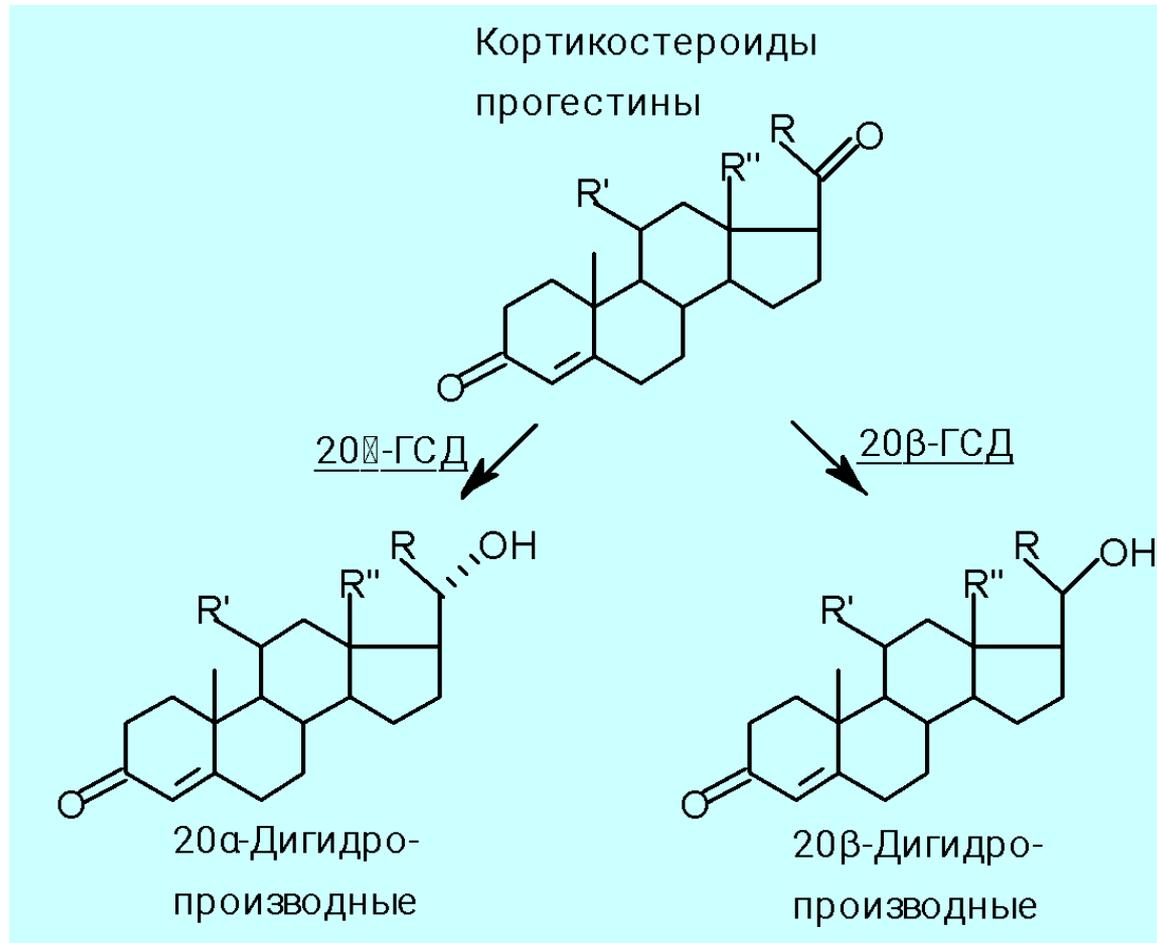
# Основные направления метаболизма гормонов



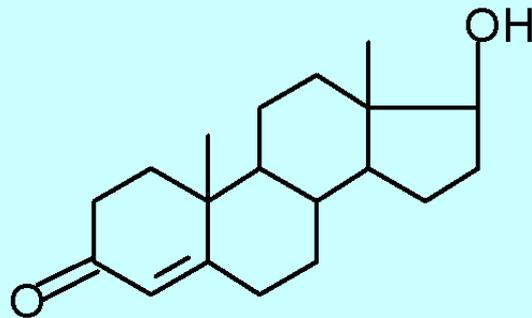
# Превращения $\Delta^4$ -3-кетостероидов



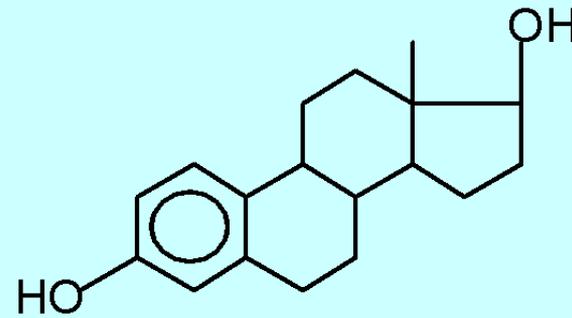
# Образование 20-дигидропроизводных C<sub>21</sub>-стероидов



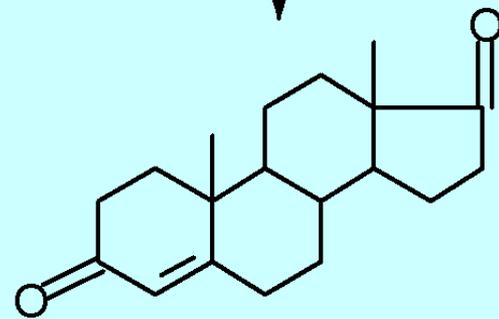
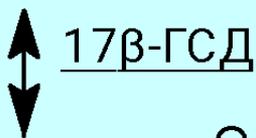
# 17 $\beta$ -Оксидоредукция андрогенов и эстрогенов



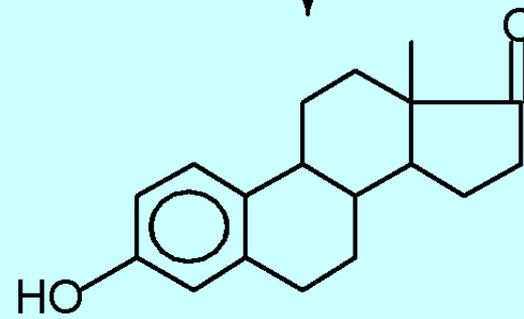
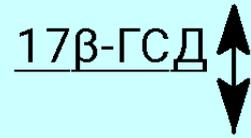
Тестостерон



Эстрадиол

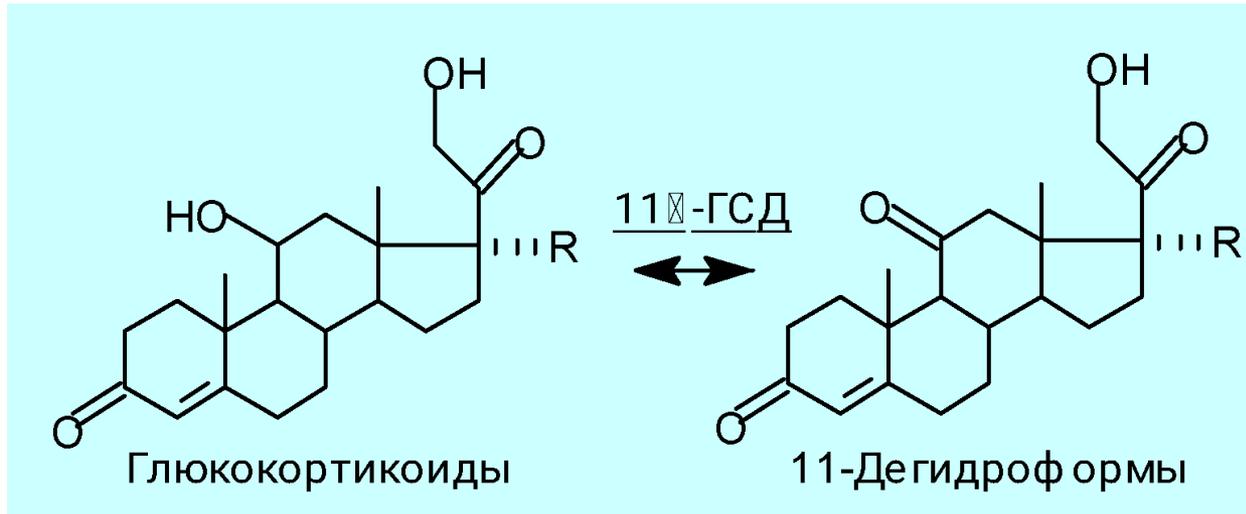


Андростендион



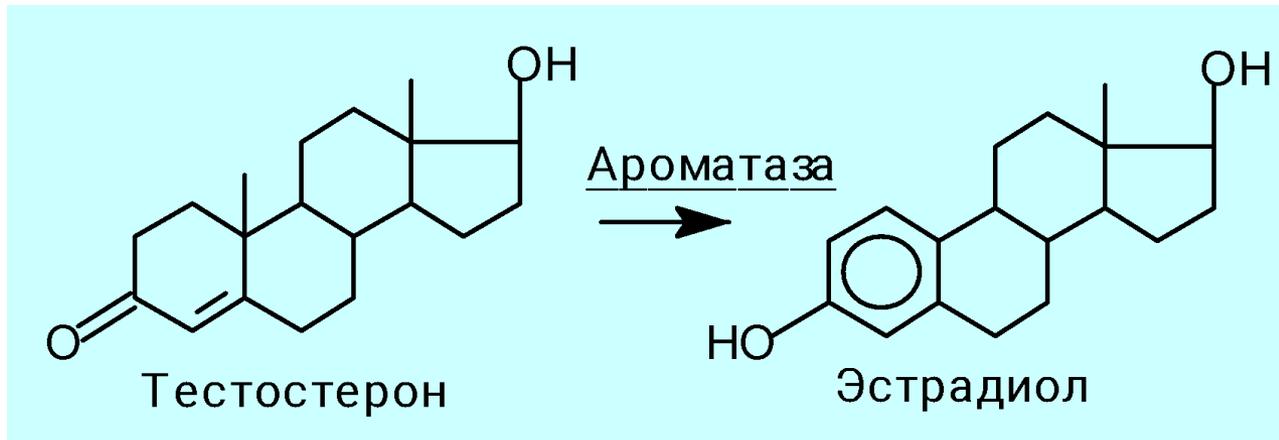
Эстрон

## 11 $\beta$ -Оксидоредукция глюкокортикоидов



~~11 $\beta$ -ГСД-2~~  $\rightarrow$  синдром кажущейся избыточности минералокортикоидов

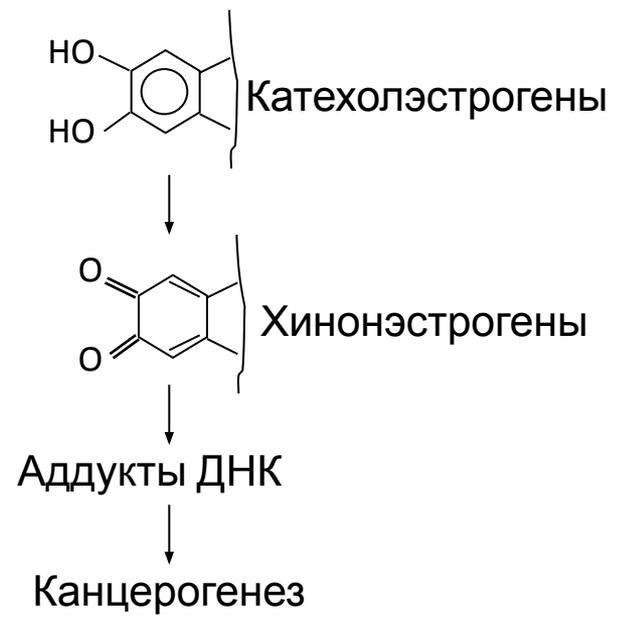
# Ароматизация андрогенов



~~Ароматаза у мужчины~~ →

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

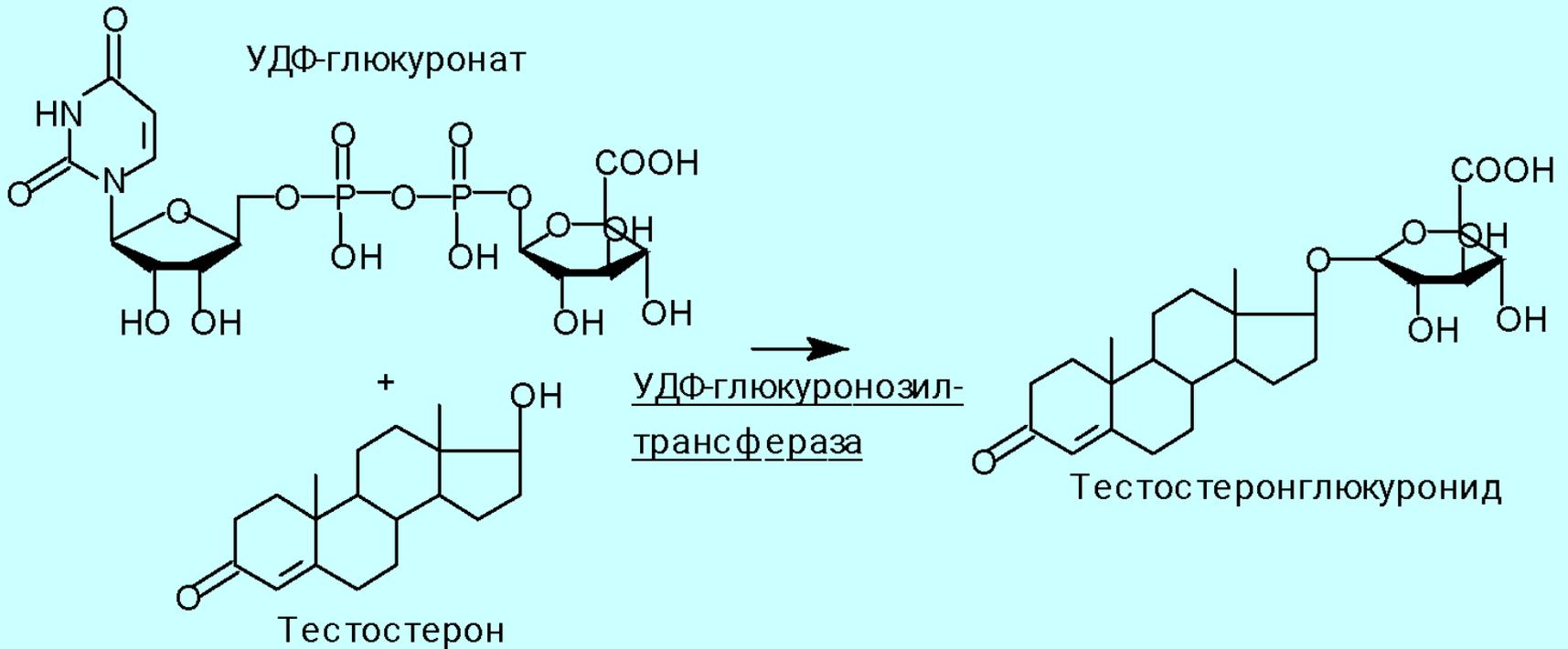
# Образование катехолэстрогенов



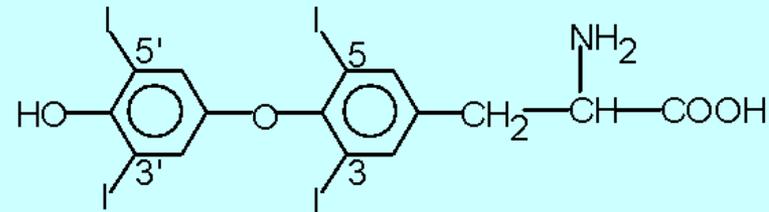
# Сульфирование стероидов



# Образование глюкуронидов стероидов

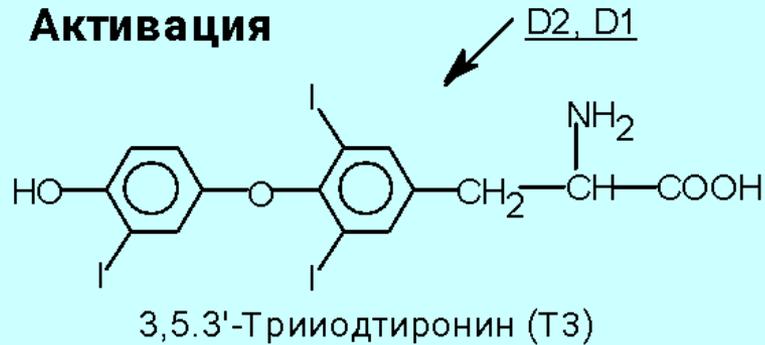


# Реакции деиодирования тиреоидных гормонов



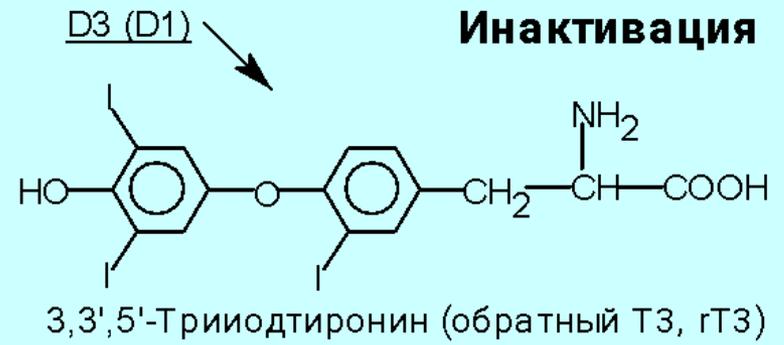
3,5.3',5'-Тетраиодтиронин (тироксин, Т4)

**Активация**



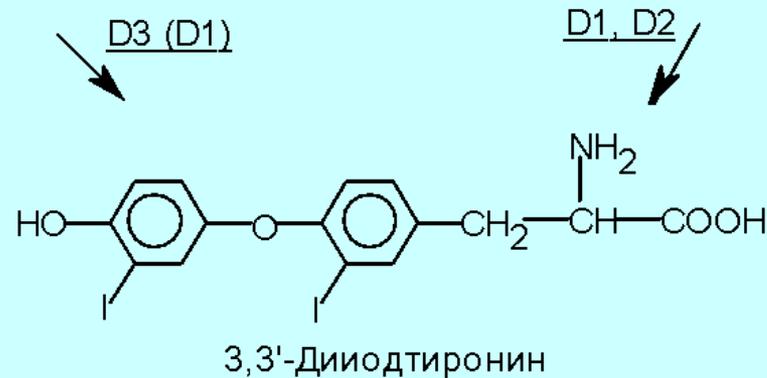
3,5.3'-Трииодтиронин (Т3)

**Инактивация**



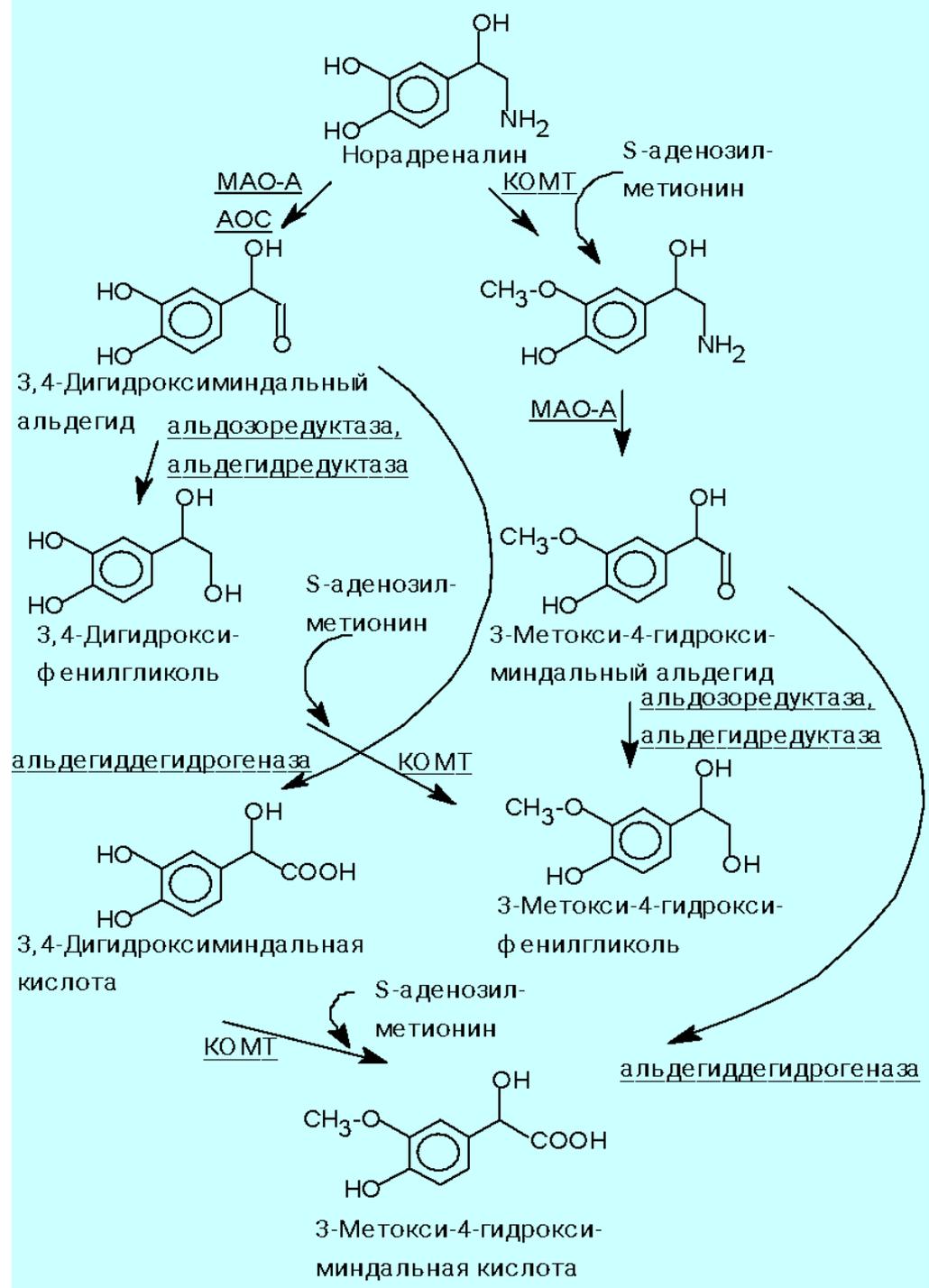
3,3',5'-Трииодтиронин (обратный Т3, rТ3)

**Инактивация**



3,3'-Диидтиронин

# Пути инактивации катехоламинов



# Инактивация мелатонина и серотонина

