

Элементы эндокринной регуляции

В структуре сигнального соединения выделяют функциональные



Сигнальное
соединение

Адресный
фрагмент
(узнавание
рецептора)

Эффекторн
ый фрагмент
(активация
рецептора)

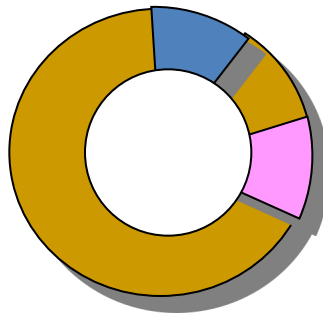
Вспомогательный
фрагмент
(стабильность и
др. свойства)

Нередко метаболизм
сигнального
соединения начинается
с разрушения
эффекторного
фрагмента

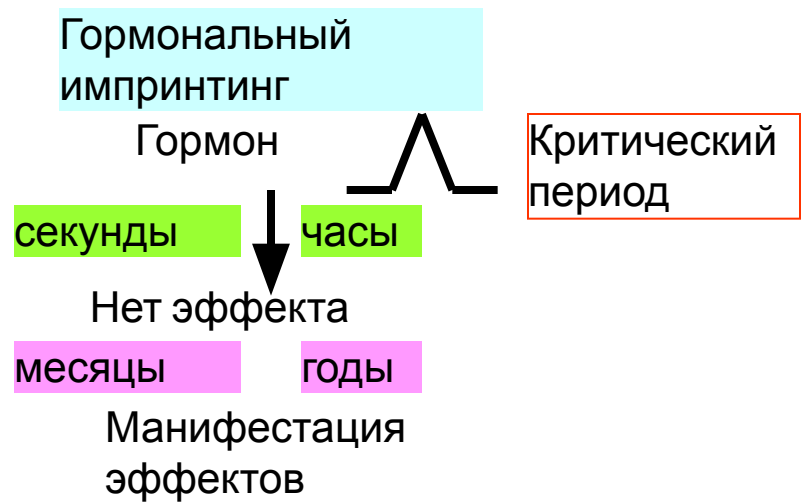
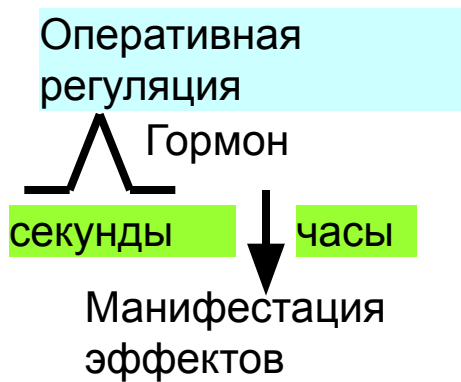
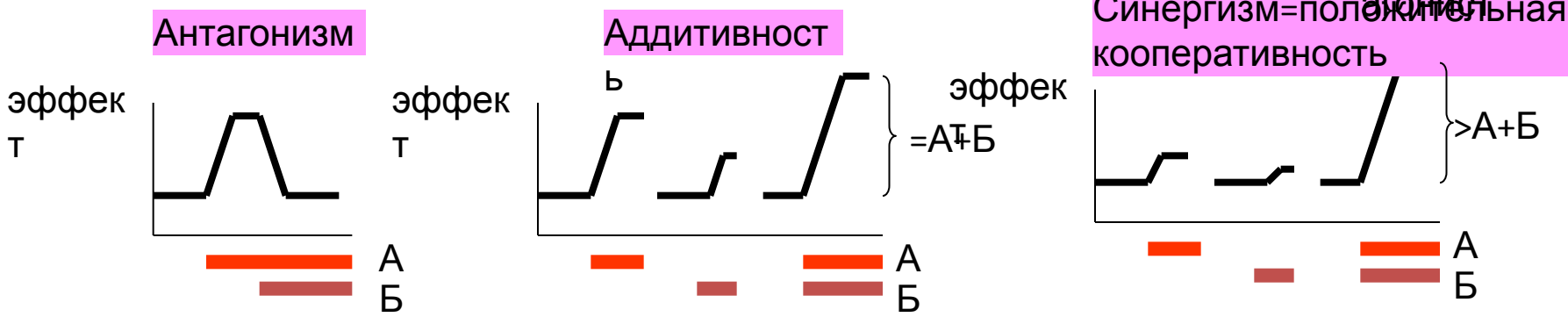
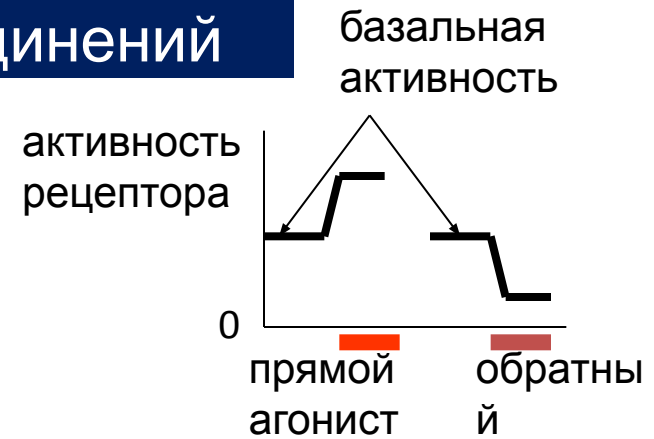
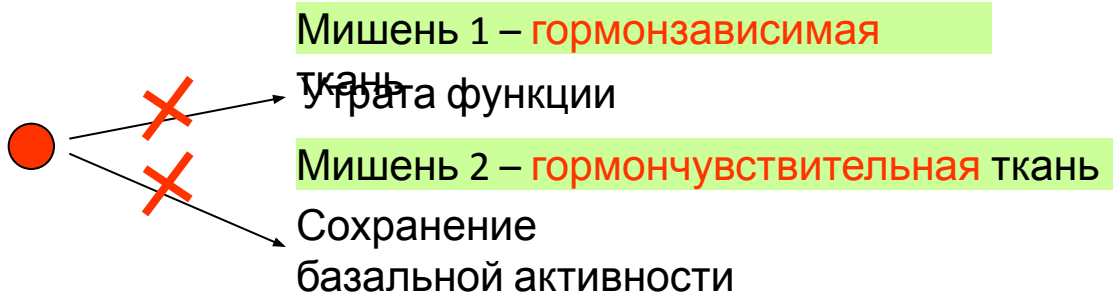


**Конкурентные антагонисты
(антигормоны)** лишены
эффекторного фрагмента или
имеют модифицированный
эффекторный фрагмент

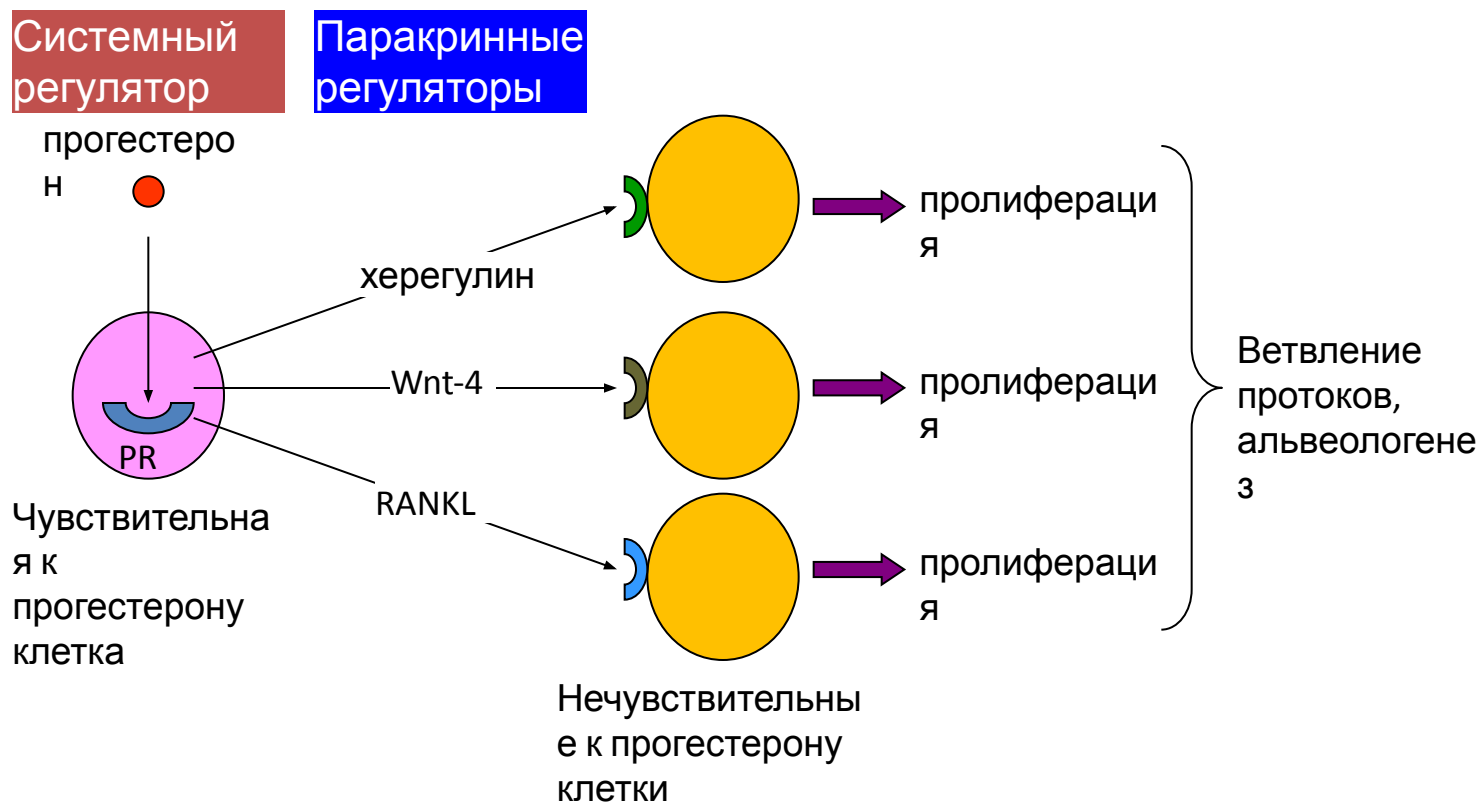
Экзобиотики (поллютанты, пищевые продукты, лекарства и т.д.) могут имитировать действие или служить антагонистами эндогенных сигнальных соединений благодаря наличию адресного ± эффекторного фрагмента



Формы действия сигнальных соединений

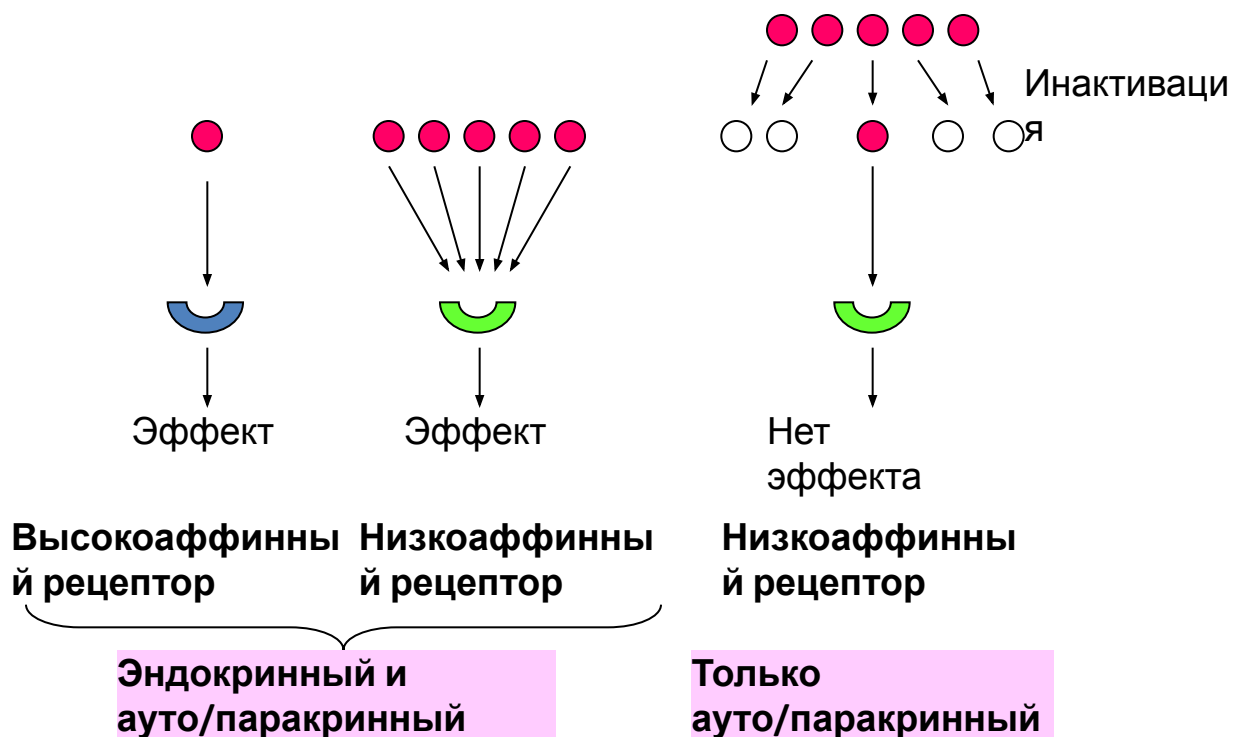


Роль паракринных сигнальных соединений в иррадиации и амплификации эффектов гормонов (пример – молочная железа)



Дистантность действия сигнального соединения зависит от:

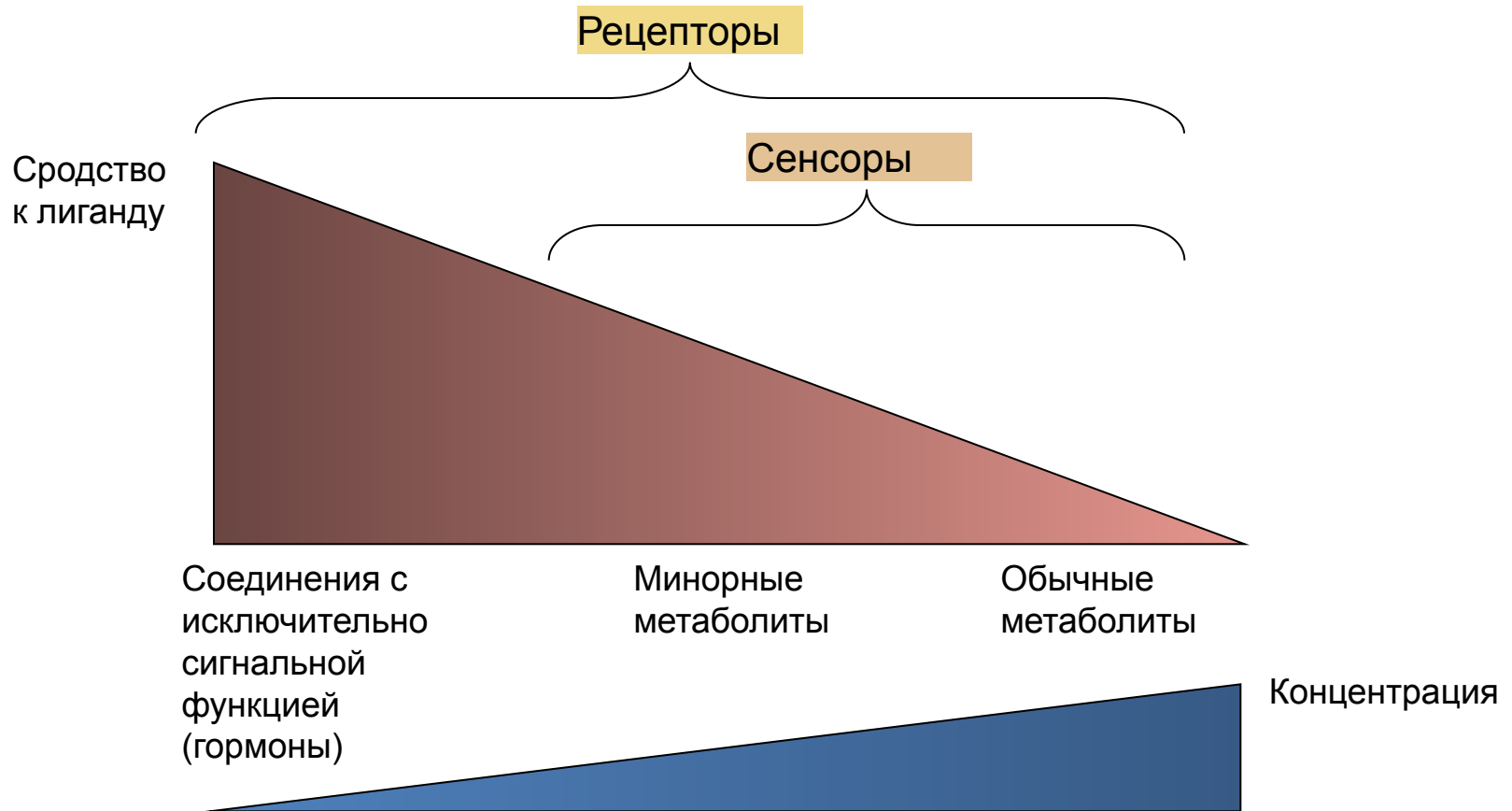
1. Интенсивности его продукции
2. Средства к рецептору



Используемая терминология:

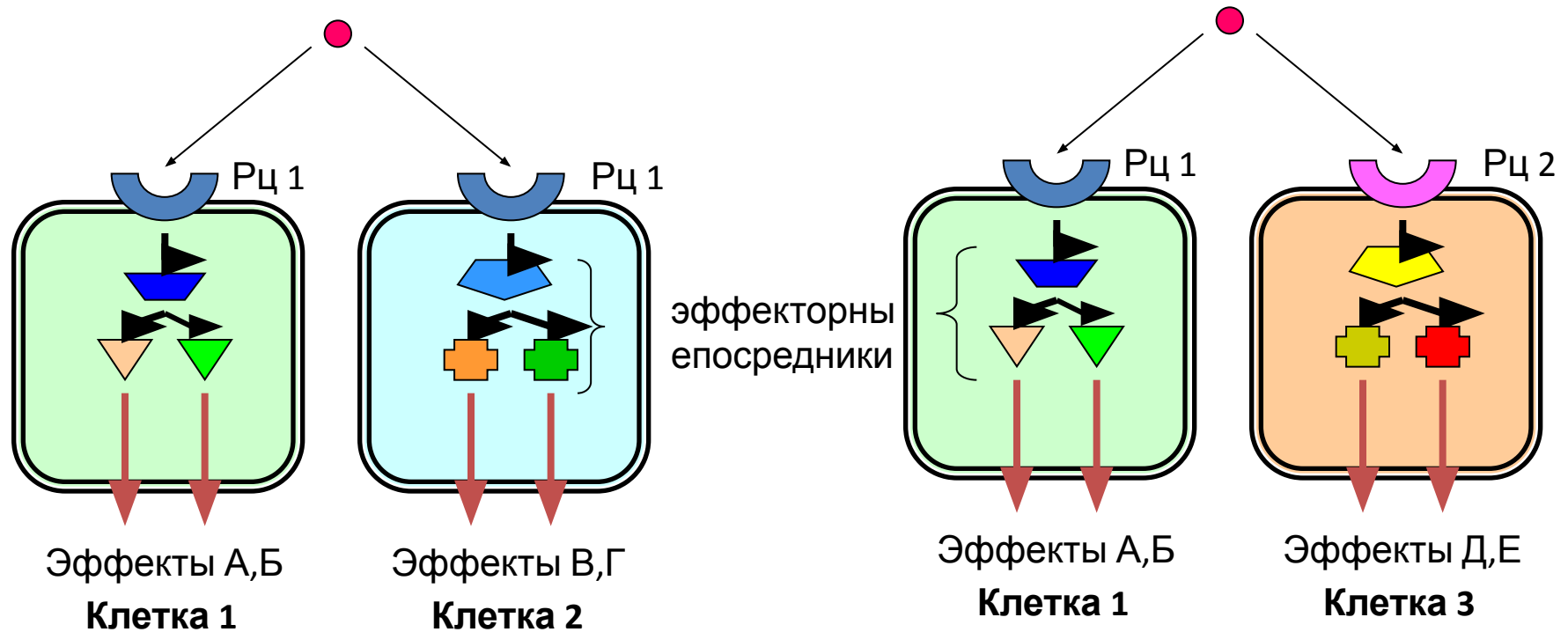
Рецепторы – все белки, относящиеся к известным классам рецепторов соединений, специализированных на сигнальных функциях

Сенсоры – рецепторы или аллостерические белки для неспециализированных на сигнальной функции соединений



Тканеспецифичность действия сигнального соединения

может определяться тканеспецифичностью экспрессии внутриклеточных посредников (слева) и/или изорецепторов (справа)



Функции транспортных белков

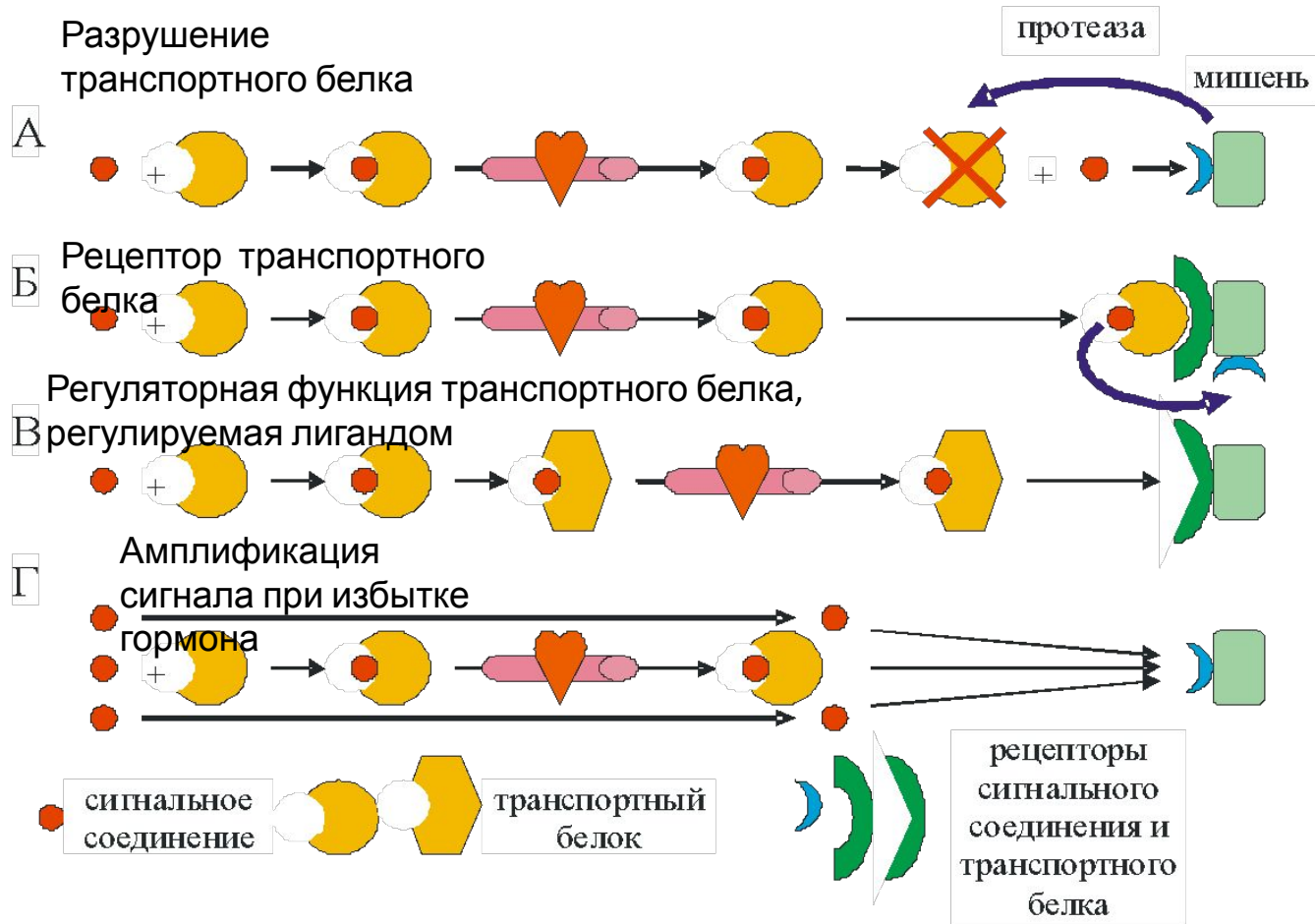
1. Направленная доставка сигнального соединения к клетке-мишени:

(А) благодаря локальному разрушению транспортного белка;

(Б) благодаря наличию на клетке рецептора для транспортного белка;

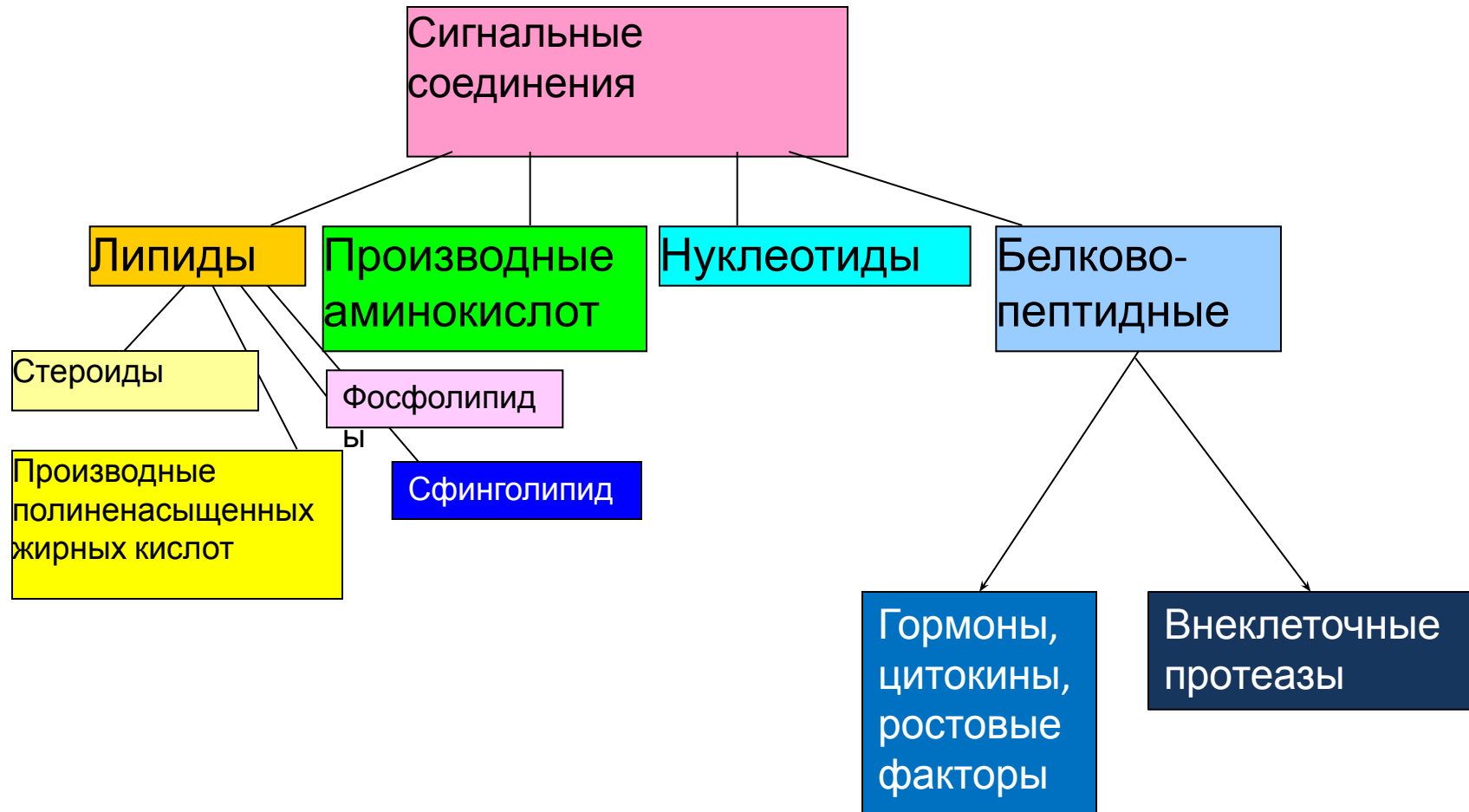
2. Самостоятельная регуляторная функция, аллостерически регулируемая сигнальным соединением (В);

3. Фактор амплификации сигнала при избытке гормона (Г)



Структура и биосинтез сигнальных соединений

Классификация сигнальных соединений по структуре



Ядерные рецепторы

Типы рецепторов

Арильных

Транскрипционные факторы

Углеводородов
Активируемые лигандзависимым
Протеолизом (контактная

Корегуляторы транскрипционных факторов

Электрофильных
ксенобиотиков

Репрессор транскрипционного фактора

М
е
м
б
р
а
н
н
ы
е
р
е
ц
е
п
т
о
р
ы

Гуанилатциклазы

Ферменты

Тирозинкиназы

Серин/треонинкиназы

Фосфатазы

Сопряженные с G-

Прогестинов и
адипонектина

Сопряженные с
тирозинкиназами

Сопряженные с
адапторами

Антигенов и
антител

Прямо или опосредованно
сопряженные с ферментами

Кадгерины

Интегрины

Селектины

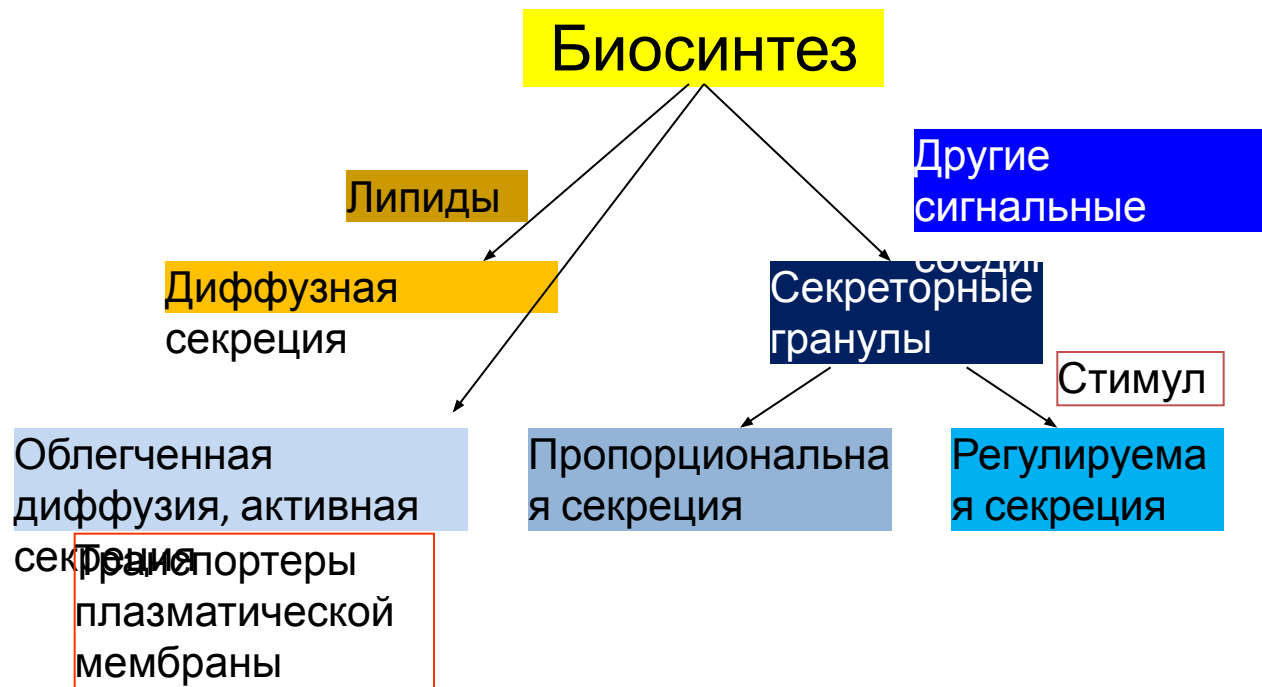
Иммуноглобулины

Молекулы клеточной
адгезии

Ионные каналы

Регуляторы ионной
проницаемости мембраны

Биосинтез и секреция сигнальных соединений



**Структура и биосинтез
белково-пептидных
сигнальных соединений**

Белково-пептидные сигнальные

Группа	Семейство соединений / ряд	Представители	Тип рецепторов
1. Нейрогипофизарные пептиды	а. Ряд вазопрессина б. Ряд окситоцина	Аргинин-вазопрессин Окситоцин	Сопряженные с G белками
2. Гипоталамические рилизинг-факторы	а. Семейство кортиколиберина б. Гонадолиберины в. Тиролиберин г. Семейство соматостатина д. Семейство соматолиберина е. Пролактолиберин	Кортиколиберин, урокортины Гонадолиберины I, II Тиролиберин Соматостатины, мотилин, грелин, кортистатин Соматолиберин, PACAP, вазоактивный интестинальный пептид ВИП, гастроингибирующий полипептид ГИП, глюкагон, глюкагоноподобные пептиды 1 и 2, глицентин, секретин, орексины А и В Пролактолиберин	Сопряженные с G белками
3. Вазоактивные пептиды	а. Ангиотензины б. Брадикинины в. Эндотелины	Ангиотензины II, III Брадикинины Эндотелины 1, 2, 3	Сопряженные с G белками
4. Олигопептиды-производные проопиомеланокортина		АКТГ, α -МСГ, β -МСГ, γ -МСГ, β -липотропин, γ -липотропин, пептид сна, β -эндорфин, мет-энкефалин, CLIP	Сопряженные с G белками
5. Олигопептиды желудочно-кишечного тракта	а. Ряд гастрина б. Ряд гастрин-рилизинг пептида в. Ряд панкреатического полипептида	Гастрины, холецистокинины ГРП, бомбезин, нейромедины В, С Панкреатический полипептид, нейропептид Y, пептид YY	Сопряженные с G белками

Группа	Семейство/ряд	Представители	Тип рецепторов
<p>6. Нейропептиды (гормоны, гистогормоны, нейромедиаторы, нейромодуляторы)</p>	<p>а. Тахикинины б. Ряд меланин-концентрирующего гормона (МКГ) в. Ряд агути г. Ряд галанина д. Пептиды транскрипта, регулируемого кокаином и амфетамином (CART) е. Ряд нейротензина ж. Опиоиды</p>	<p>Субстанция P, нейропептиды K, гамма, нейрокинин-A МКГ, нейропептиды NGE, NEI Агути, белок, родственный агути Галанин, пептид, родственный галанину CART (1-39), CART (42-89) Нейротензин, нейромедин N β-эндорфин, динорфины A и B, неоэндорфин, ноцицептин, лей- и мет-энкефалины</p>	<p>Сопряженные с G белками + ионные каналы Сопряженные с G белками</p>
<p>7. Семейство инсулина</p>		<p>Инсулин, инсулиноподобные факторы роста IGF-I, IGF-II Релаксины 1-3, инсулиноподобные белки (INSL3-6)</p>	<p>Тетрамерные тирозинкиназы Сопряженные с G белками</p>
<p>8. Гормоны тимуса</p>	<p>а. Ряд тимопоэтинов б. Ряд тимозинов</p>	<p>Тимопоэтины α, β, γ Тимозины α, β Тимулин Тимопентин, спленопентин</p>	<p>?</p>
<p>9. Атриопептиды</p>	<p>а. Ряд атриопептидов б. Ряд гуанилина</p>	<p>Натрийуретические факторы ANF, BNF, CNF, DNF Гуанилин, урогуанилин, энтеротоксин</p>	<p>Гуанилатциклазы</p>

Группа	Семейство/ряд	Представители	Тип рецепторов
10. Олигопептидные регуляторы обмена Ca^{2+}	<p>а. Ряд кальцитонина</p> <p>б. Ряд паратгормона</p>	<p>Кальцитонин, пептиды I и II, связанные с геном кальцитонина, адреномедуллин, амилин, катакальцины I и II, PAMP</p> <p>Паратгормон, пептид, родственник паратгормону, остеоостатин</p>	Сопряженные с G белками
11. Мономерные белки типа фактора роста фибробластов (FGF) (гистогормоны)		FGF 1-9	Мономерные тирозинкиназы
12. Мономерные белки типа эпидермального фактора роста (EGF)		EGF, HB-EGF, трансформирующий фактор роста альфа TGF α , эпирегулин, амфирегулин, неурегулин 1, бетацеллюлин, эпиген	Мономерные тирозинкиназы
13. Цитокины (гормоны и гистогормоны)	<p>а. Интерлейкины (IL)</p> <p>б. Интерфероны (IFN)</p>	<p>IL-1A, IL-1B; IL-17A – IL-17F; фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), онкостатин;</p> <p>IL-4, IL-13; IL-2; IL-3; IL-5 фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) G-CSF, IL-6, IL-12A; IL-7, IL-9 IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, AK155 IL-15; IL-18</p> <p>эритропоэтин, тромбопоэтин; IFN-α, IFN-β, IFN-δ, IFN-ω IFN-γ</p>	Ассоциированные с тирозинкиназами

Группа	Семейство/ряд	Представители	Тип рецепторов
	<p>в. Белки семейства СТГ</p> <p>г. Лептин</p> <p>д. Остеопонтин</p> <p>е. Адипокины</p>	<p>Соматотропины 1 и 2, пролактин, плацентарные лактогены 1 и 2, белок, подобный плацентарному лактогену, пролиферин</p> <p>Лептин</p> <p>Остеопонтин</p> <p>Резистины</p> <p>Адипонектин</p> <p>Ангиопоэтин-подобные белки 2,4,6</p> <p>Оментин</p> <p>Висфатин</p> <p>Васпин</p> <p>Ретинолсвязывающий белок 4</p> <p>Секретируемый белок 5, родственный кудрявым рецепторам (sFRP5)</p>	<p>Ассоциированные с тирозинкиназами</p> <p>Интегрин</p> <p>TLR4 (?)</p> <p>PAQR</p> <p>?</p> <p>?</p> <p>?</p> <p>?</p> <p>?</p> <p>Сопряженные с G-белками</p>
14. Хемокины (гистогормоны)	<p>а. Типа С</p> <p>б. Типа СС</p> <p>в. Типа СХС</p>	CCL2, CCL8, CCL11, CCL13, CCL16, CCL27; CXCL1, CXCL5, CXCL7, CXCL11, IL-8, MGSA, ENA-78,, XCL1	Сопряженные с G белками
15. Нейротропины (гистогормоны)		Фактор роста нервов бета (NGFB), нейротропный фактор из мозга (BDNF), нейротропины NT3, NT4/5	Мономерные тирозинкиназы + ассоциированные с адапторами
16. Фактор роста гепатоцитов		Фактор роста гепатоцитов	Димерная тирозинкиназа

Группа	Семейство/ряд	Представители	Тип рецепторов
17. Димерные гликопротеиды типа ЛГ		Лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, хорионический гонадотропин, тиреотропин	Сопряженные с G белками
18. Димерные гликопротеиды типа трансформирующего фактора бета (TGFβ) (гормоны и гистогормоны)		Антимюллеров гормон, активины, ингибины А, В.А, В.В., В.С, В.Е, TGFβ, морфогенный белок кости-10,11, факторы роста и дифференцировки (GDF) артемин 1, персефин, неуртурин	Серин-треонинкиназы + димеры с тирозинкиназой
19. Димерные белки типа фактора роста тромбоцитов (PDGF) (гистогормоны)	а. Семейство PDGF б. Колонiestимулирующий фактор макрофагов в. Фактор стволовых клеток	PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, фактор роста эндотелия сосудов VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, фактор роста плаценты PLGF	Мономерные тирозинкиназы
20. Гомотримерные белки типа фактора некроза опухолей альфа (TNFα) (гормоны и гистогормоны)		TNFα, фактор, ингибирующий подвижность макрофагов MIF, лимфотоксины α,β, фактор роста нервов NGF, лиганды (L) антигенов FasL, CD27L, CD30L, CD40L, OX40L, 4-1BBL, Apo-3L, Apo-2L, RANKL, GITRL, LIGHT, APRIL, BAFF, VEGI, TNFSF20	Ассоциированные с адапторными белками TRAFs

Прямой контроль биосинтеза белково-пептидных гормонов

Прямой генетический контроль:

Ген - мРНК - препроГормон - проГормон – Гормон



Секреция

Опосредованный контроль биосинтеза сигнальных соединений

Опосредованный генетический контроль:

(ген)_n - (мРНК)_n - ферменты –сигнальное
соединение

Формы альтернативного сплайсинга

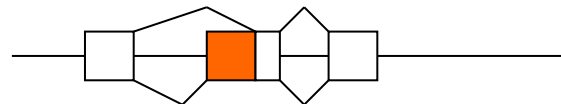
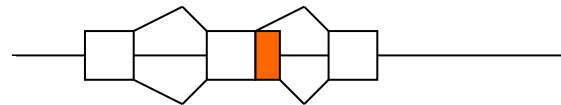
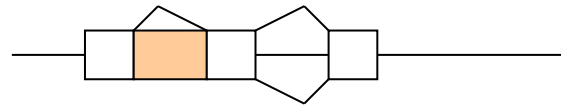
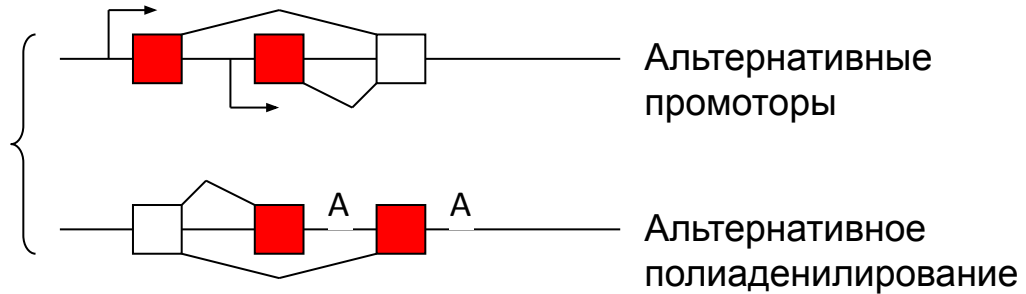
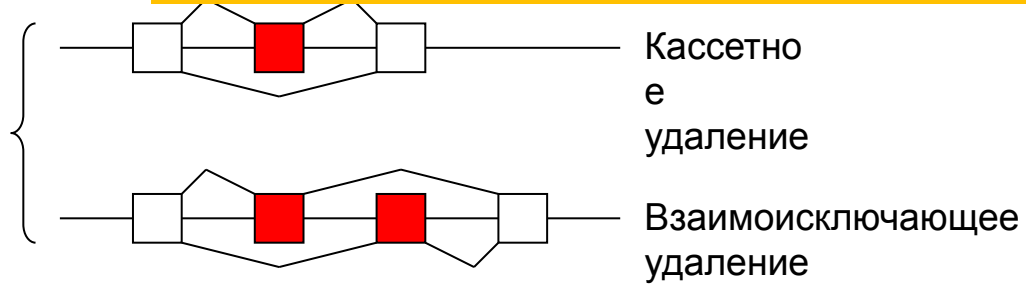
Альтернативный экзон

Внутренний экзон

Концевой экзон

Альтернативный интрон

Альтернативный сайт сплайсинга



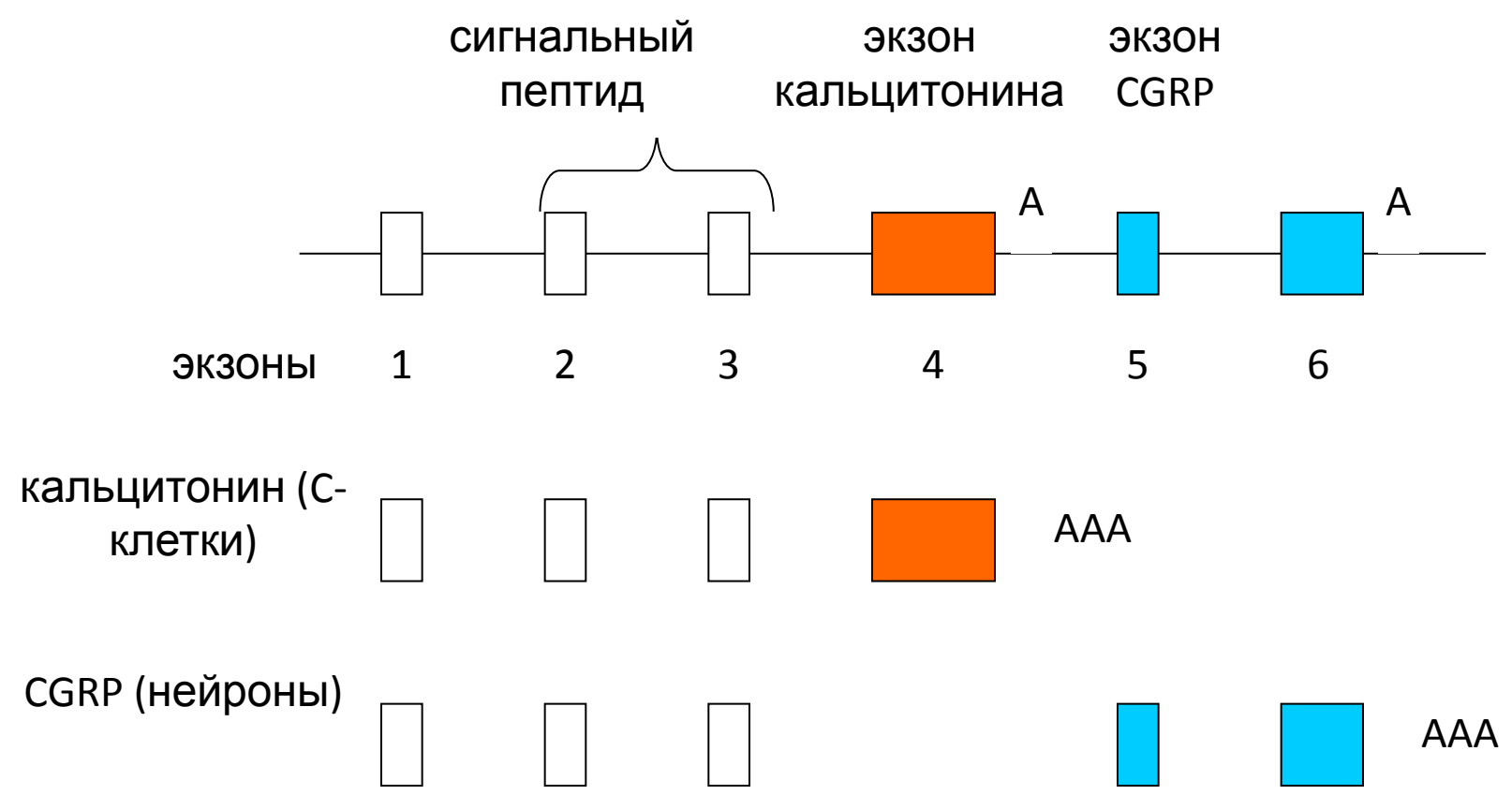
Альтернативные 5' сайты сплайсинга (эффективность трансляции)

Альтернативные 3' сайты сплайсинга (регуляция стабильности)

Экзон

Интрон

Образование мРНК кальцитонина и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), за счет альтернативного сплайсинга



Формы посттрансляционного активирующего процессинга

Формы:

1. Ферментативная деградация:

- Протеолитическое удаление сигнального пептида
- Ограниченный протеолиз (конвертазы), (гидролиз прогормона до гормона (*ангиотензин II, инсулин, АКТГ*))

2. Другие формы посттрансляционного процессинга, изменяющие степень и тип биологической активности:

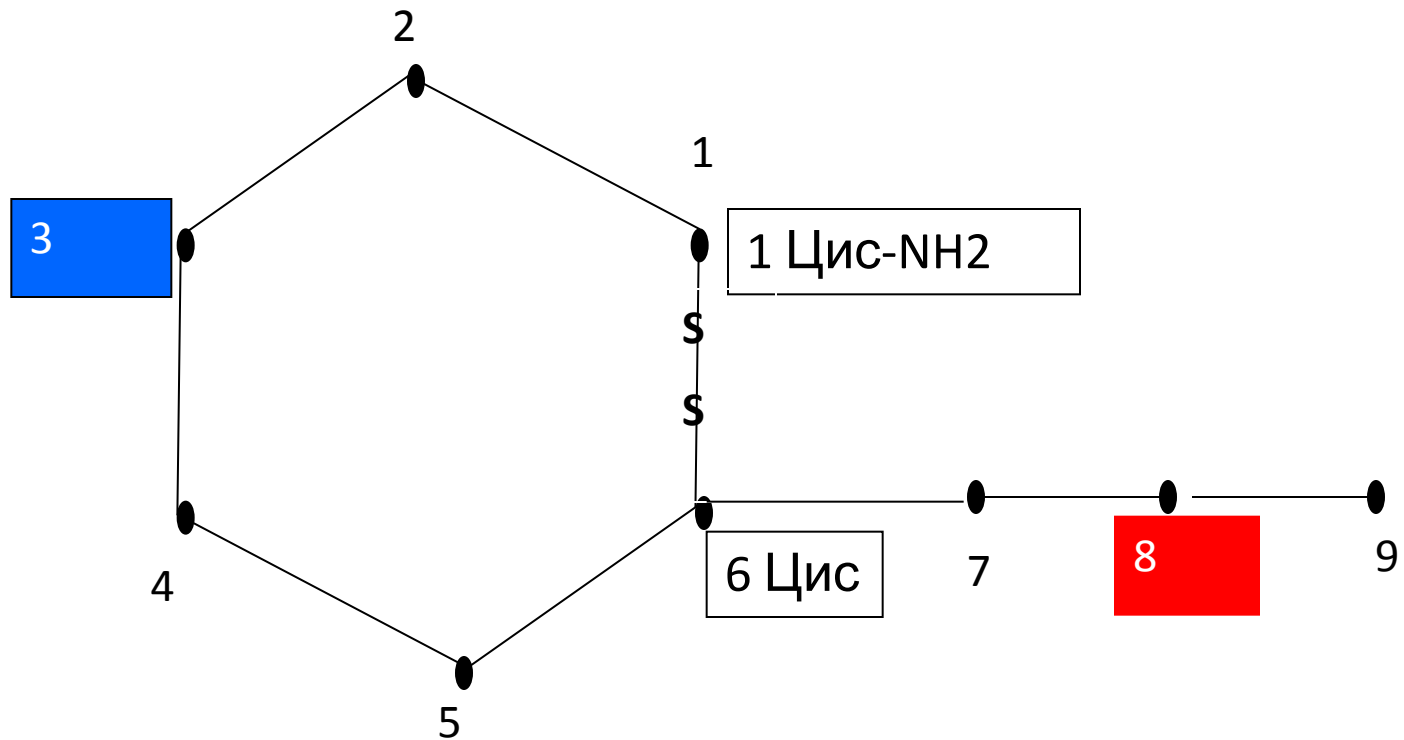
- Формирование дисульфидных связей (оксидазы SH-групп, дисульфидизомеразы)
- N- и O-гликозилирование
- Амидирование (пептидилглицин α -амидирующая монооксигеназа) (амидирование C-конца (защита от карбоксипептидаз, увеличение периода полужизни))
- Сульфирование (сульфотрансферазы)
- Фосфорилирование (протеинкиназы)
- Введение липидных заместителей (ацил-CoA:белок N-ацилтрансферазы)

3. Неферментативная ассоциация субъединиц, другие формы олигомеризации:

2 гена - один гетеродимер (**димерные гликопротеидные гормоны**)

Пептиды нейрогипофиза

Нейрогипофизарные пептиды



Окситоцин: 3- Иле; 8 - Лей

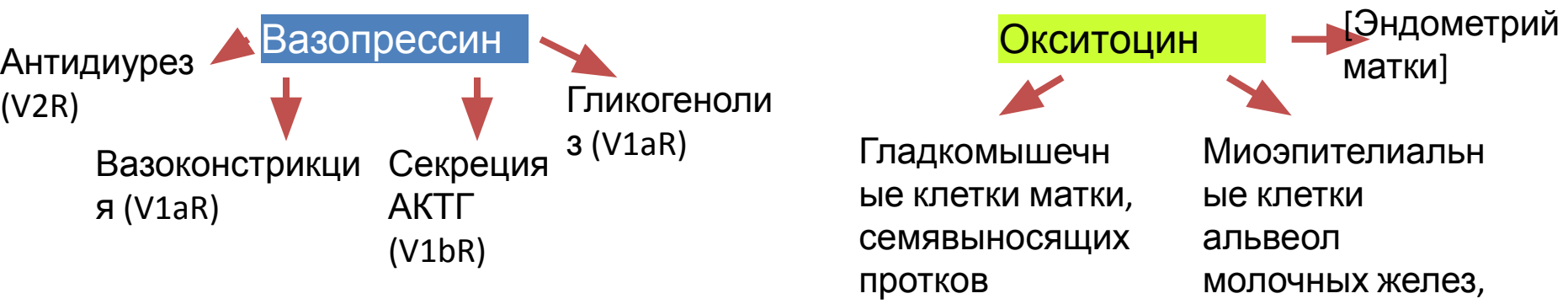
Вазопрессин: 3- Фен; 8 - Арг

Нейрогипофизарные пептиды

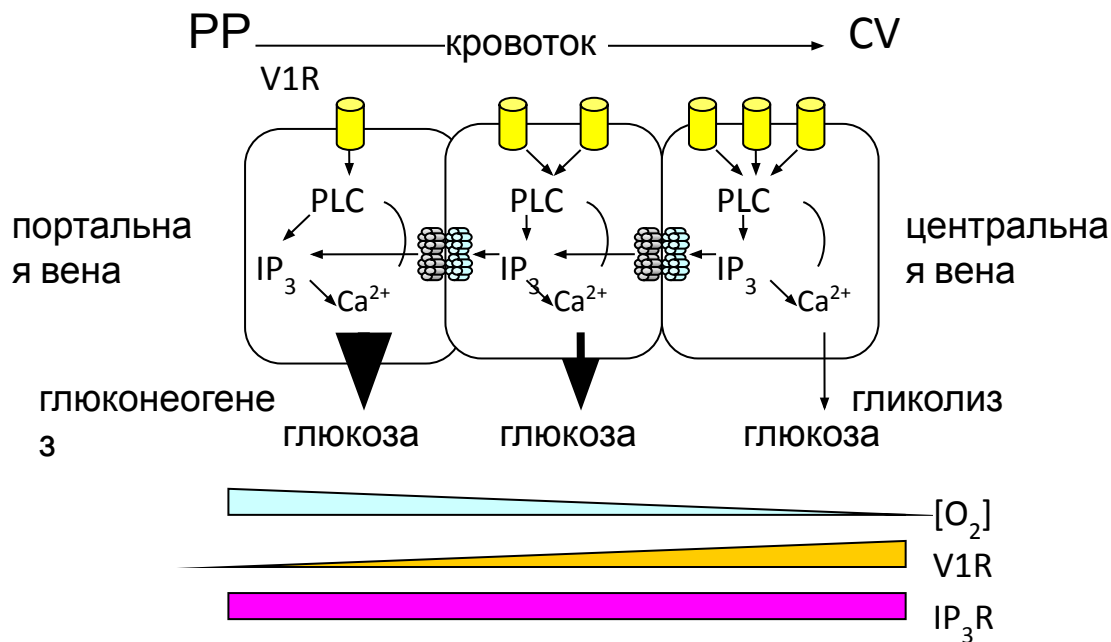
Эффекторная функция
 Адресная функция

1	<u>CYFQNCPRG-NH₂</u> 9	Аргинин-вазопрессин
	** * * * *	
1	<u>CYIQNCPLG-NH₂</u> 9	Окситоцин
	* * * * * *	
1	<u>CYIQNCPRG-NH₂</u> 9	Вазотоцин

Рецепторы (V2R, V1aR, V1bR, OT-R) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками

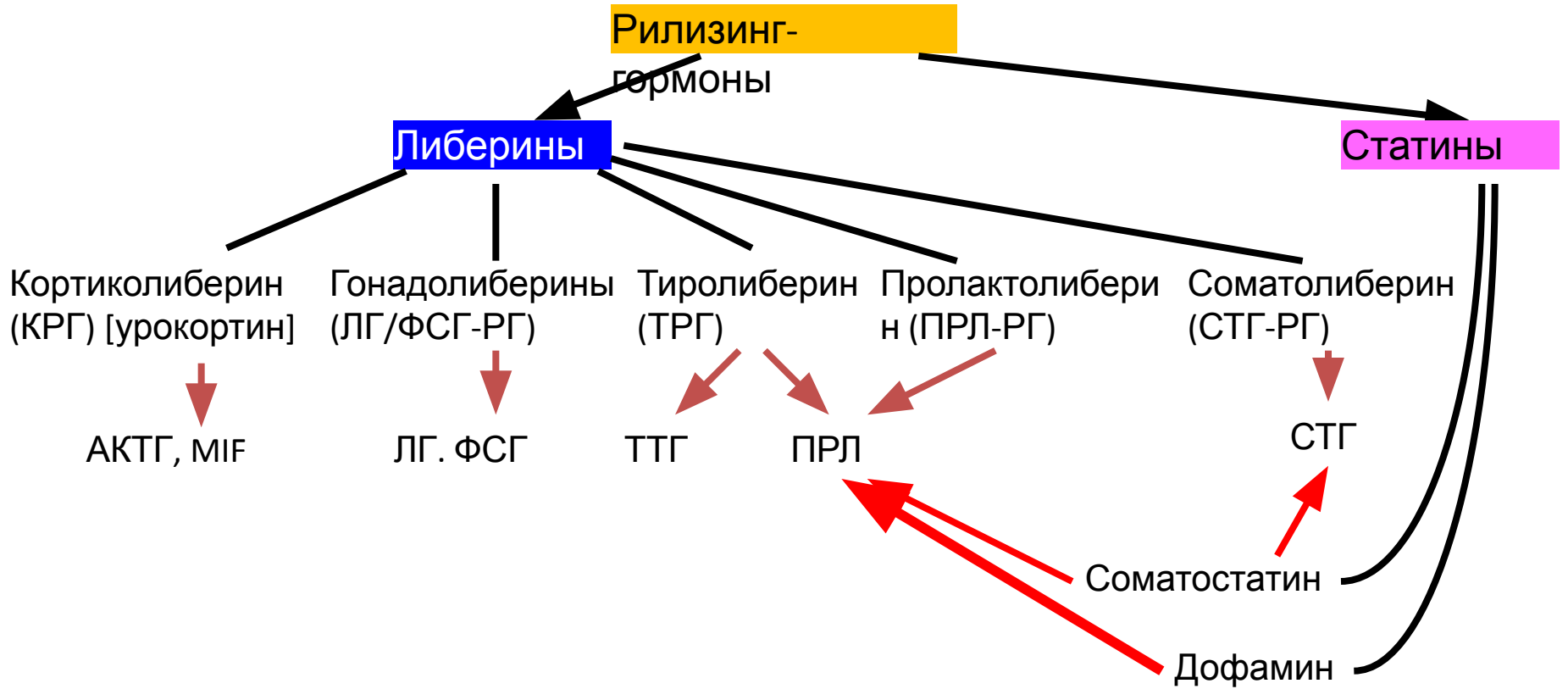


Стимуляция вазопрессином глиюконеогенеза: роль щелевых контактов



Транспорт IP₃ с помощью щелевых контактов вдоль печеночной балки обеспечивает стимуляцию глюконеогенеза вазопрессином в перипортальных гепатоцитах, обладающих низкой чувствительностью к гормону. PLC – фосфолипаза C; V1R – рецептор 1 вазопрессина; IP₃R – рецептор инозитолтрифосфата

Рилизинг-гормоны



Рилизинг-гормоны. Варианты

СТРУКТУРЫ

Тиролиберин

Семейство кортиколиберина

Гонадолиберины

Семейство соматостатина

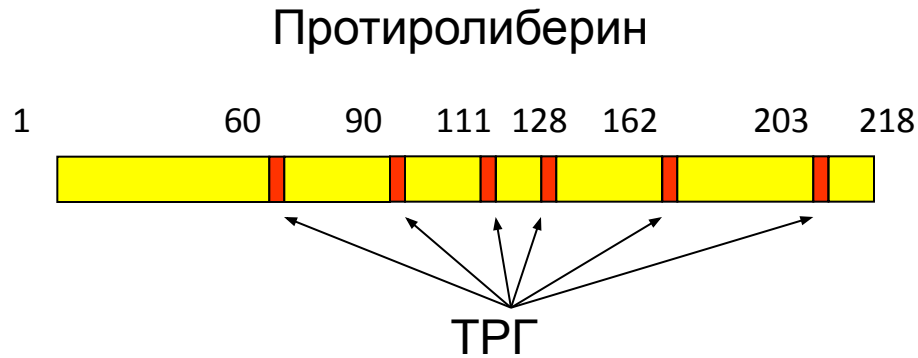
Семейство соматолиберина

Пролактолиберин

Рилизинг-гормоны

1 pyro-QHR-NH_2 3 | Тиролиберин

Рецептор (THR-R) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками

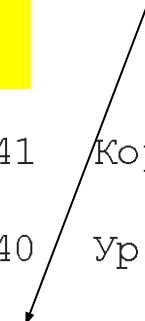


Рилизинг-гормоны

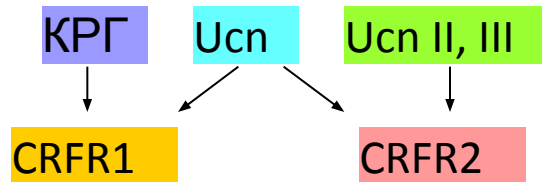
Кортиколиберин (CRH) и его ГОМОЛОГИ

SEEPPI SLDLTFHLLREVL EMARAEQLAQQAH SNRKLMEII -NH2	41	Кортиколиберин
* * * * * * * * * * * * * * * * * *		
DNPSLSIDLTFHLLRTLLELARTQSQRERAEQNRIIFDSV -NH2	40	Урокортин
** * * * * * * * * * * * * * * * *		
IVLSLDVPIGLLQILLEQARARAAREQATTNARILARV -NH2	38	Урокортин II
***** * * * * * * * * * *		
FTLSLDVPTNIMNLLFNIAKAKNLRAQAAANAHLMAQI -NH2	38	Урокортин III
* * * * * * * * * * * * * * *		
NDDPPI SIDLTFHLLRNMIEMARNENQREQAGLN RKYLDEV -NH2	41	Уротензин 1 рыбы
***** * * * * * * * * * *		
QGPPI SIDLSLELLRKMI EIEKQEKEKQQAANNRLLLDTI -NH2	40	Соватин лягушки

Ошибка в учебнике



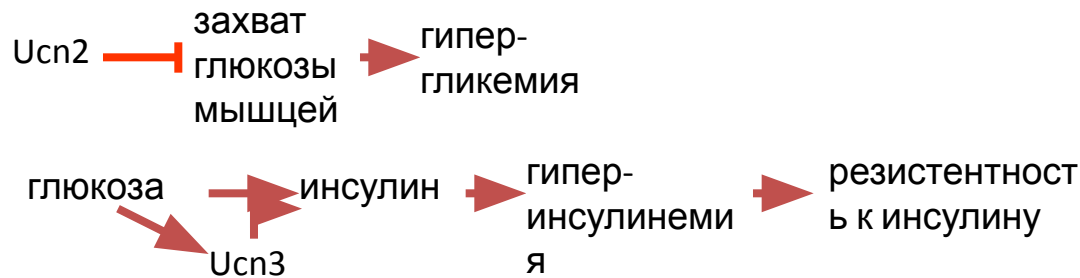
Рецепторы (CRFR1,2) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками



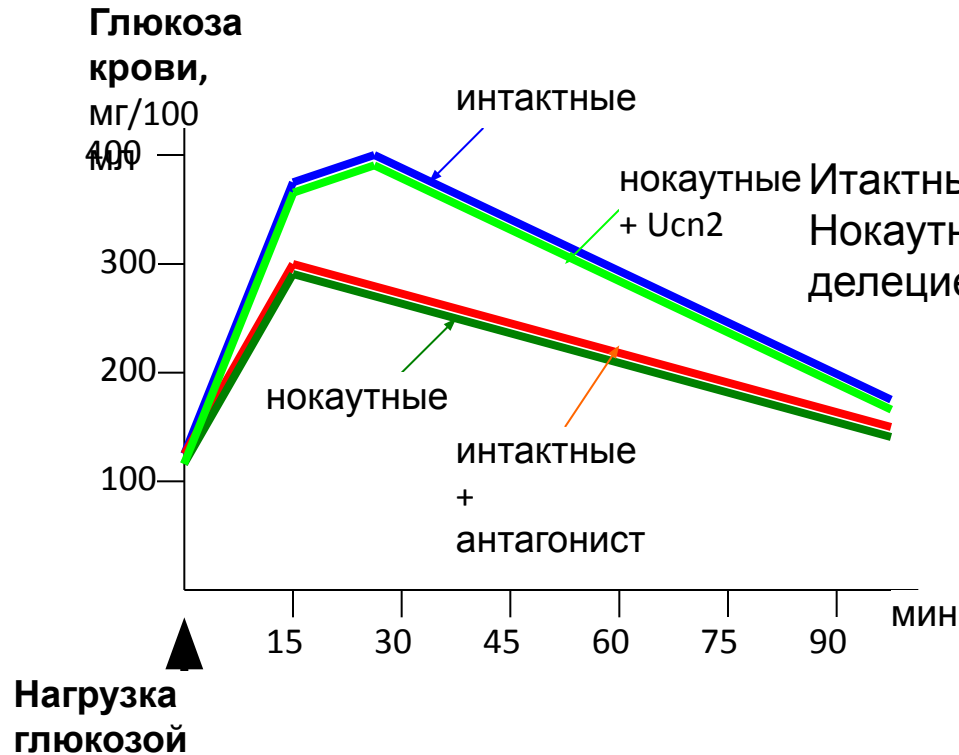
Кортиколиберин: регуляция секреции АКТГ, организация стрессорного ответа, стимуляция родовой деятельности;

Урокортины: организация стрессорного ответа, регуляция углеводного обмена

Негативная роль урокортина 2 (Ucn2) в утилизации глюкозы скелетной мышцей



Периферическое пара/аутокринное действие урокортинов 2 и 3 может способствовать развитию метаболического синдрома



Интактные – мышцы дикого типа;
Нокаутные – мышцы с делецией гена Ucn2

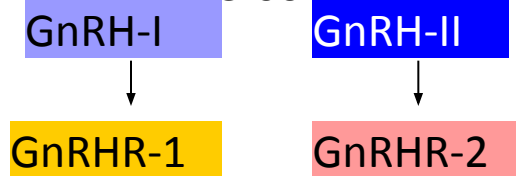
Сходно с нокаутом Ucn2 действует нокаут рецептора Ucn2, CRFR2

Рилизинг-гормоны

Гонадолиберины (GnRH)

QHWSYGLRPG-NH_2 * * * * * * * *	GnRH-1 Пролактостатин (PIF), 5 а.к.
QHWSHGWYPG-NH_2	GnRH-II

Рецепторы (GnRHR1,2) –
надсемейство рецепторов,
сопряженных с G-белками



Рилизинг-гормоны. Семейство соматостатина

Состав:

- Соматостатин (14 и 28 а/к)
- Кортистатин (17 а/к)
- Грелин (28 а/к)
- Мотилин (22 а/к)

Рилизинг-гормоны

Ряд

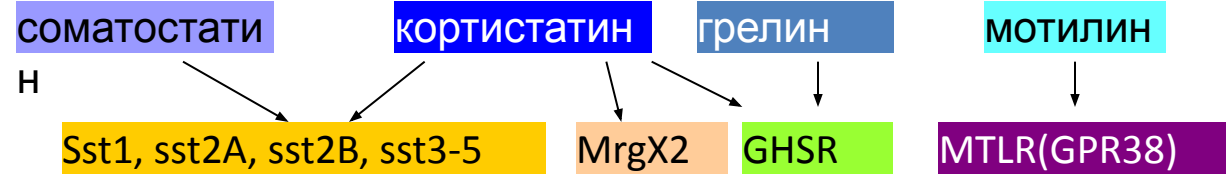
FVPIFTYGE LQRMQEKERNKG --- соматостатина (28)	Мотилин
* * ** * *	
GSSF LSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR (28)	Грелин-1
* * ** *	
SANSNPAMAPREERKAGCKNFFWKTFTSC (28)	Соматостатин-28
AGCKNFFWKTFTSC (14)	Соматостатин-14
* * ** ** *	
(17) DRMPCRNFFWKTFTSSCK	Кортистатин-17 (ГАМК-нейроны)

2-часовой цикл при голодании:

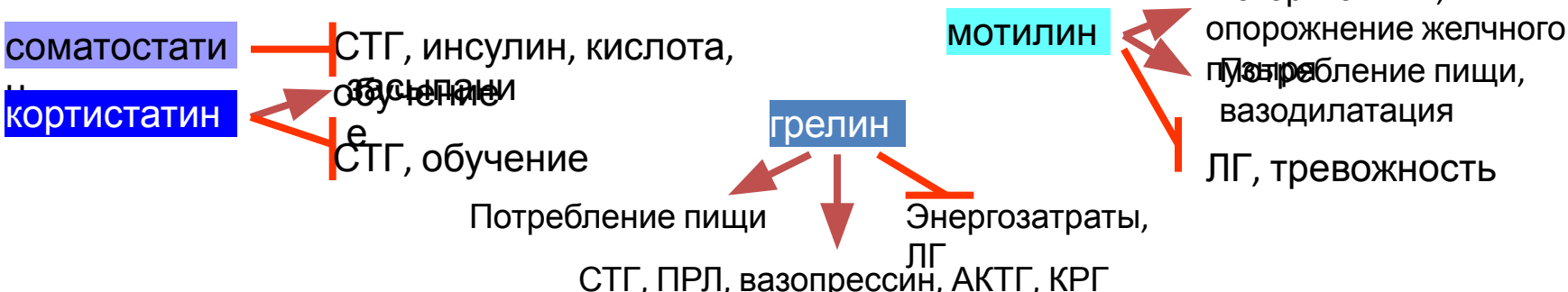


S-октаноил

Рецепторы – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками



(Mrg – гены, родственные Mas)



Олигопептиды желудочно-кишечного тракта

Грелин

Функции:

- Регуляция моторики желудка и секреции кислоты
- Регуляция секреторной активности поджелудочной железы
- Стимуляция аппетита и положительного энергетического баланса
- Стимуляция пищевого поведения
- Снижение температуры тела
- Стимуляция продукции СТГ
- Снижение секреции соматостатина
- Стимуляция секреции пролактина
- Стимуляция секреции АКТГ
- Стимуляция секреции КРГ
- Стимуляция экспрессии нейропептида Y
- Стимуляция секреции вазопрессина
- Негативное влияние на гормоны репродуктивной оси

Рилизинг- гормоны

Семейство соматолиберина

Состав:

- Соматолиберин (44 а/к)
- Секретин (27 а/к)
- Глюкагон (29 а/к)
- Глюкагоноподобные пептиды (29 и 33 а/к)
- ВИП (28 а/к)
- ГИП (39 а/к)
- Тимозин-альфа1
- Гипокретины (орексины) 1 и 2 (33 и 28 а/к), 25 и 39% гомологии с секретинном
- Активирующий аденилатциклазу пептид гипофиза (РАСАР) (27 и 38 а/к)

Рецепторы – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками

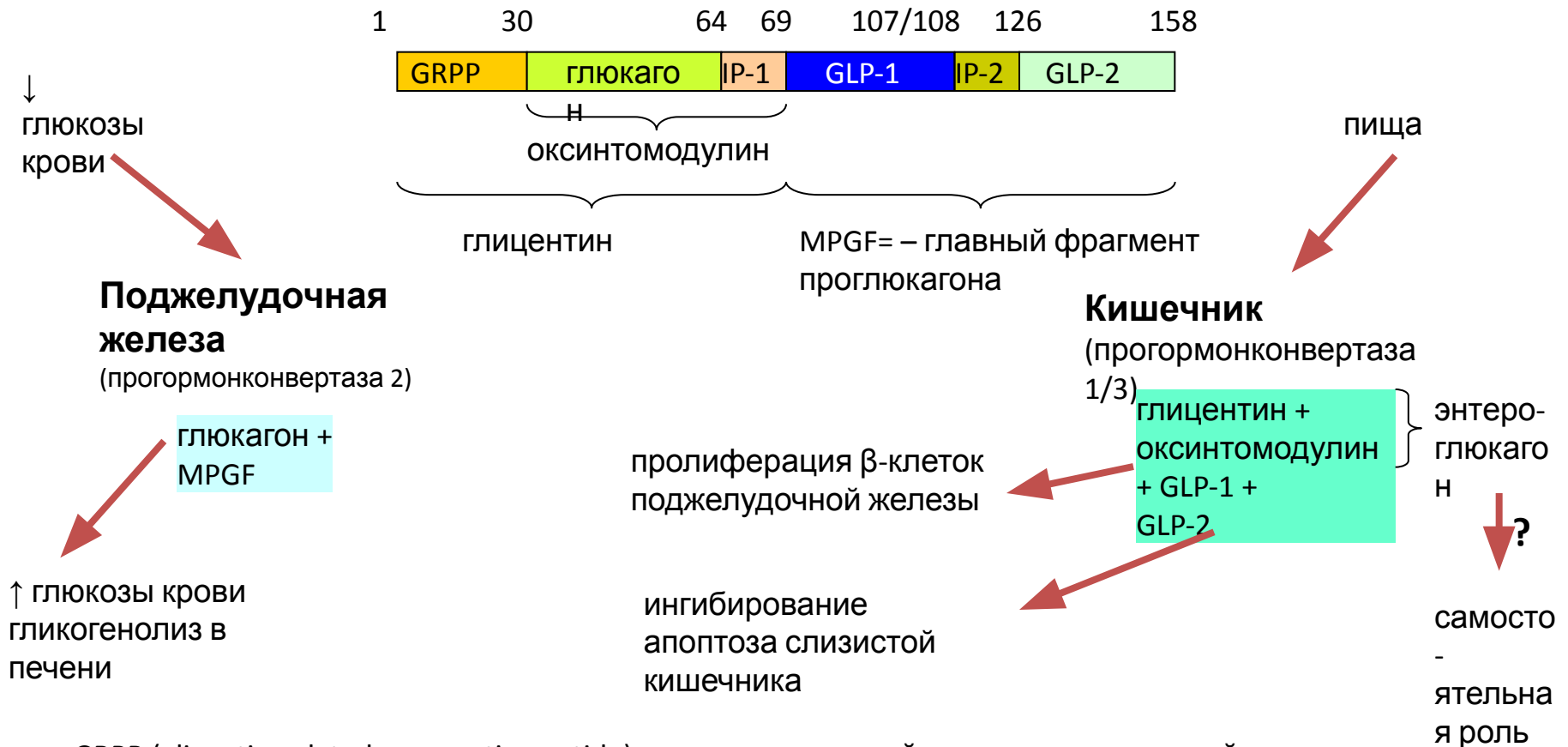
Рилизинг- Семейство

HSDGIFTDSYSRYRKQMAVKKYLAAVVQVTR- *****	РАСАР-27 (пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза)
HSDGIFTDSYSRYRKQMAVKKYLAAVLGKRYKQRVKNK-NH ₂ *** ** * * ***** *	РАСАР-38
HSDAVFTDNYTRLRKQMAVKKYLNSILN-NH ₂ * * *** * * ***** *	ВИП (28) (вазоактивный интестинальный пептид)
HADGVFTSDFSKLLGQLSAKKYLES LM-NH ₂ ** ** * ***** * * *	РНМ (27) (пептид гистидин-метионин)
YADAIFTNSYRKVLGQLSARKLLQDIMSRQQGESNQERGARARL-NH ₂ ** * * * * * * *	ГР-РГ (44) (релизинг-гормон гормона роста)
HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT-OH ***** * ** * * **	Глюкагон (29)
AEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKGR-NH ₂ * * * * * ** ** **	GLP-1 (29) (глюкагоноподобный пептид)
HADGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITD-OH * * * * * ** *** *	GLP-2 (33)
Y AEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGGKNDWKHNITQ-OH *** * * * * *	ГИП (39) (гастроингибирующий пептид) – отсутствует в мозге
HSDGTFTSELSRLREGARLQRLQLQGLV-NH ₂ ** ** *	Секретин (27)
QPLPDCCRQKTC SCRLYELLHGAGNHAAGILTL-NH ₂ ** ** *****	HCRT1 (33) (гипокретин = гипоталамический пептид, родственник секретину)
RSGPPGLQGR LQRLLQASGNHAAGILTM-NH ₂	HCRT2 (28) – отсутствуют в кишечнике

Рецепторы – надсемейство сопряженных с G-белками



Процессинг проглюкагона



GRPP (glicentin-related pancreatic peptide) – панкреатический пептид, родственник глицентину

MPGF (major proglucagon-derived fragment), GLP-1, -2 = глюкагоноподобный пептид-1 и 2

IP (intervening peptide) – вставочный пептид

Sinclair EM, Drucker DJ. Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential. Physiology (Bethesda). 2005 Oct;20:357-65.

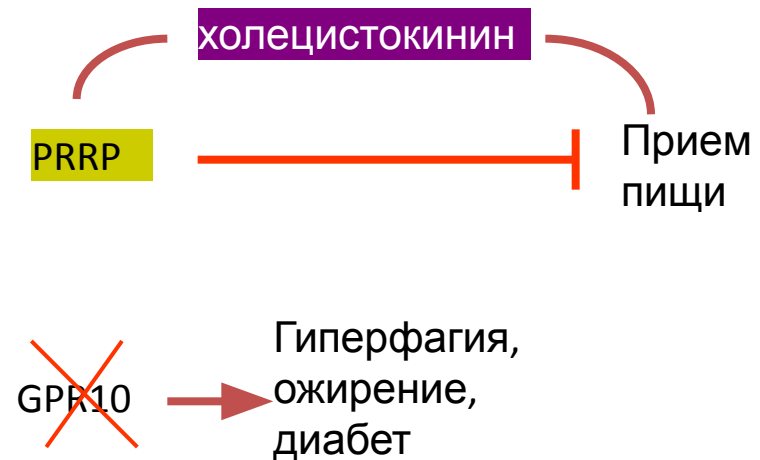
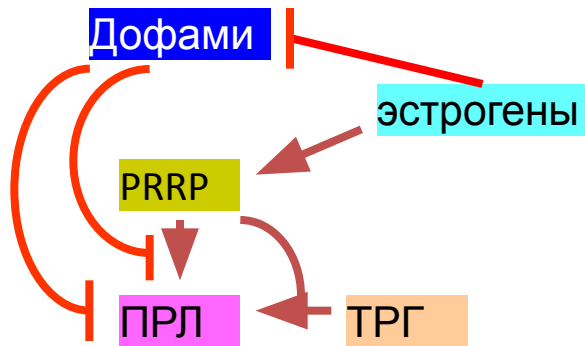
Рилизинг-

Пролактилиберин,

PRRP

SRTHRHSMEIRTPDINPAWYASRGIRPVGRF-NH ₂	PRRP-31
TPDINPAWYASRGIRPVGRF-NH ₂	PRRP-20

Рецептор (PRLHR, GPR10) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками



(линия крыс Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF))

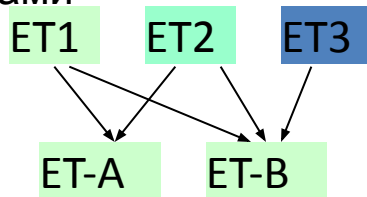
Вазоактивные пептиды

Вазоактивные пептиды

Эндотелин

<p style="text-align: center;">ы</p> <p>CSCSSLMDKECVYFCHLDIIW *****</p>	эндотелин 1
<p>CSCSSWLDKECVYFCHLDIIW * * *****</p>	эндотелин 2
<p>CTCFYKDKESVYYCHLDIIW</p>	эндотелин 3

Рецепторы (ET-A,B) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками



Аганглиоз кишечника,
глухота, нарушения
пигментации

Вазоконстрикция, миграция клеток нервного гребня

Вазоактивные пептиды

Ангиотензин

1	DRVYIHPF	8	ангиотензин II
1	RVYIHPF	7	ангиотензин III
1	VYIHPF	6	ангиотензин IV

Рецепторы (AT1R, AT2R) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками

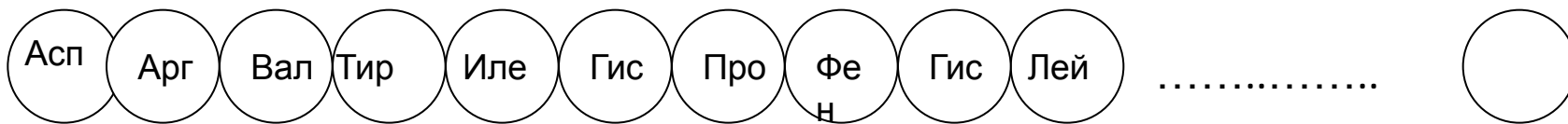
AT1R AT II > AT III

AT2R AT III > AT II



Синтез ангиотензинов

Ангиотензиноген, 420 а/к



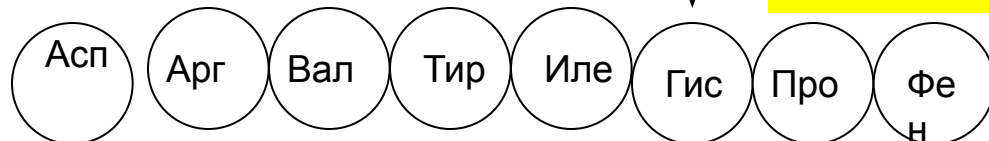
Ангиотензин I (10 а/к)

Ренин



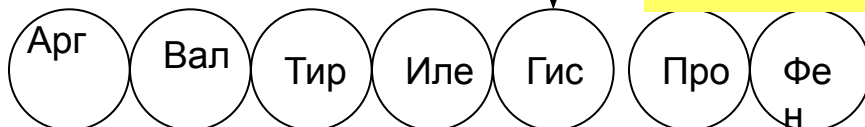
Ангиотензин II (8 а/к)

Ангиотензин-превращающий фермент



Ангиотензин III (7 а/к)

Аминопептидаза



Вазоактивные

пептиды Брадикинины (9-11 а/к)

1 RPPGFSPFR 9 Брадикинин (каллидин I)

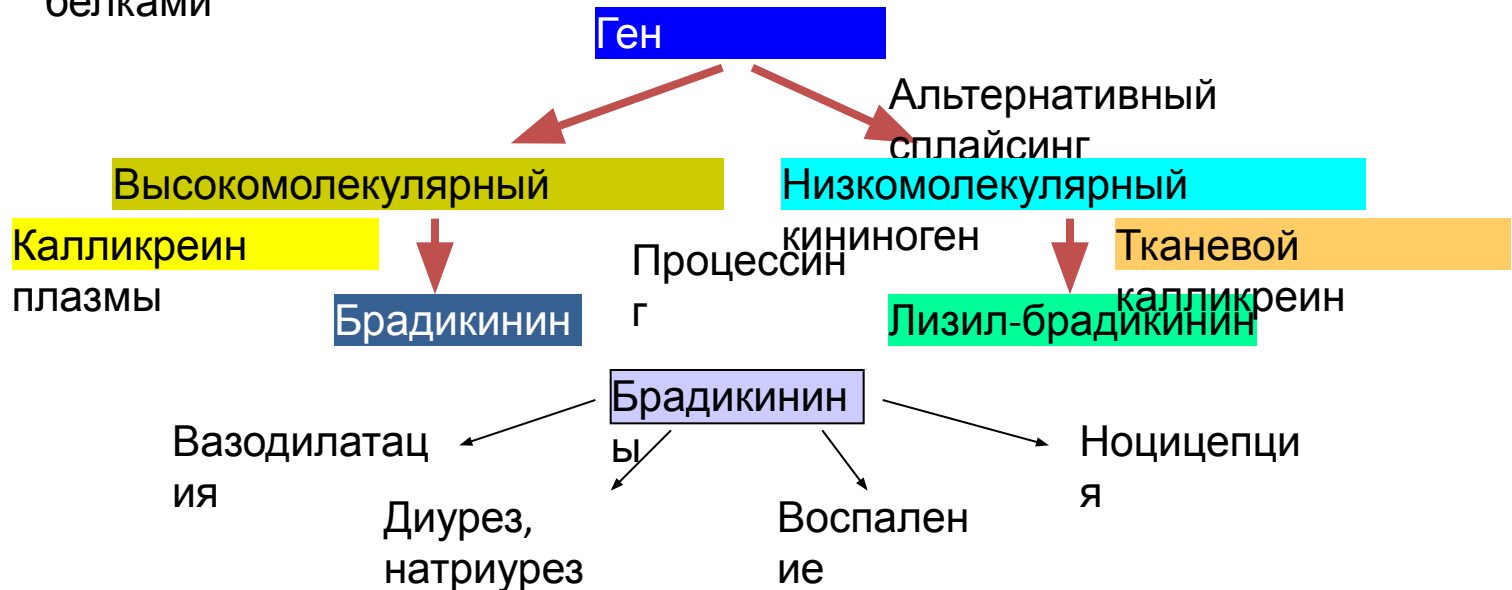
1 KRPPGFSPFR 10 Лизил-брадикинин (каллидин II)

1 ISRPPGFSPFR 11 Изолейцилсерил-брадикинин, или Т-кинин (крыса)
** ** *

1 RPAGTFPFR 9 [Аланил³, триптофан⁶]-брадикинин (жаба)

P -

Рецепторы (B1R, B2R) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками



**Производные
проопиомеланокортина (ПОМК)**

Производные проопиомеланокортина (267 а/к)

АКТГ (39 а/к)

Альфа-МСГ (13 а/к)

Бета-МСГ (18 а/к)

Гамма-МСГ (11 а/к)

Пептид сна (5 а/к)

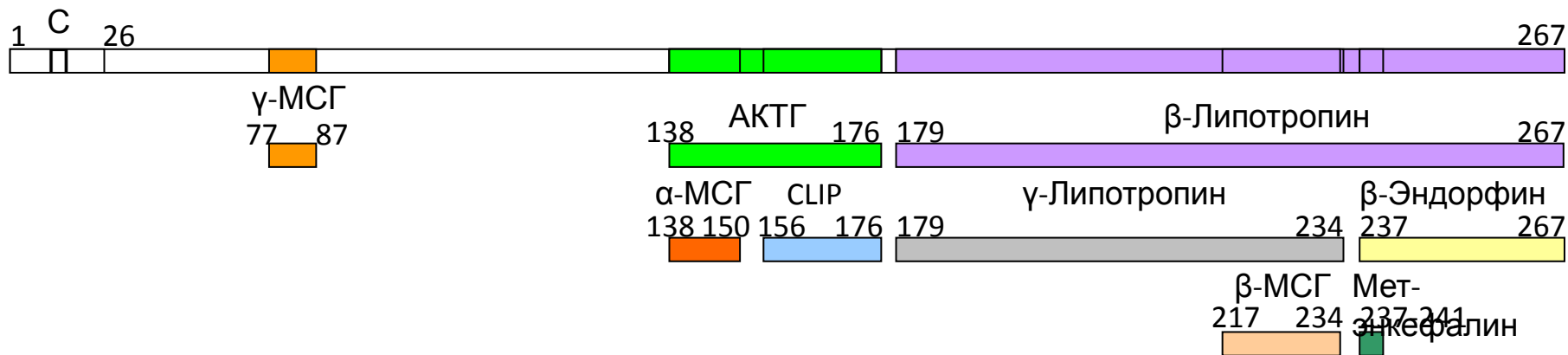
Бета-липотропин (89-91 а/к)

Гамма-липотропин (56 а/к)

Бета-эндорфин (31 а/к)

Мет-энкефалин (5 а/к)

Процессинг проопиомеланокортина (ПОМК)



Производные

проопиомеланокортина

1 YVMGHFRWDRF-NH ₂ 11 * * * * *	γ-МСГ (меланоцитстимулирующий гормон)
1 SYSMEHFRWGGKPV-NH ₂ 13 * * * * * * *	α-МСГ
1 DEGPIRMEHFRWGGSPPKD 18	β-МСГ
1 SYSMEHFRWGGKPVGKKRRPVKVYPNGAEDESAAEAFPLEF 39	АКТГ (адренкортикотропный гормон)
1 PVKVYPNGAEDESAAEAFPLEF 21	СЛР (подобный кортикотропину пептид промежуточной доли)
1 YPNGAEDESAAEAFPLEF 17	β-СТ (тропин β-клеток)
1 KVYPN 5	Пептид сна
1 ELTGQRLREGDGPDPDGGAGAGADLEHSLLVAAEKKDEGPIRMEHFRWGGSPPKD 56	γ-липотропин
1 ELTGQRLREGDGPDPDGGAGAGADLEHSLLVAAEKKDEGPIRMEHFRWGGSPPKDKR 59 YGGFMTSEKSQTPLVTLFKNAIIKNAYKKGE 89	β-липотропин
1 YGGFMTSEKSQTPLVTLFKNAIIKNAYKKGE 31	β-эндорфин
1 YGGFM 5	Мет-энкефалин

Рецепторы меланокортинов (MC(1-5)-R), опиоидов (эндорфина, энкефалина) - надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками

MC1-R

αМСГ ≥ АКТГ > βМСГ > γМСГ

MC2-R

АКТГ > αМСГ

MC3-R

γМСГ > αМСГ > βМСГ = АКТГ

MC4-R

αМСГ = АКТГ = βМСГ

MC5-R

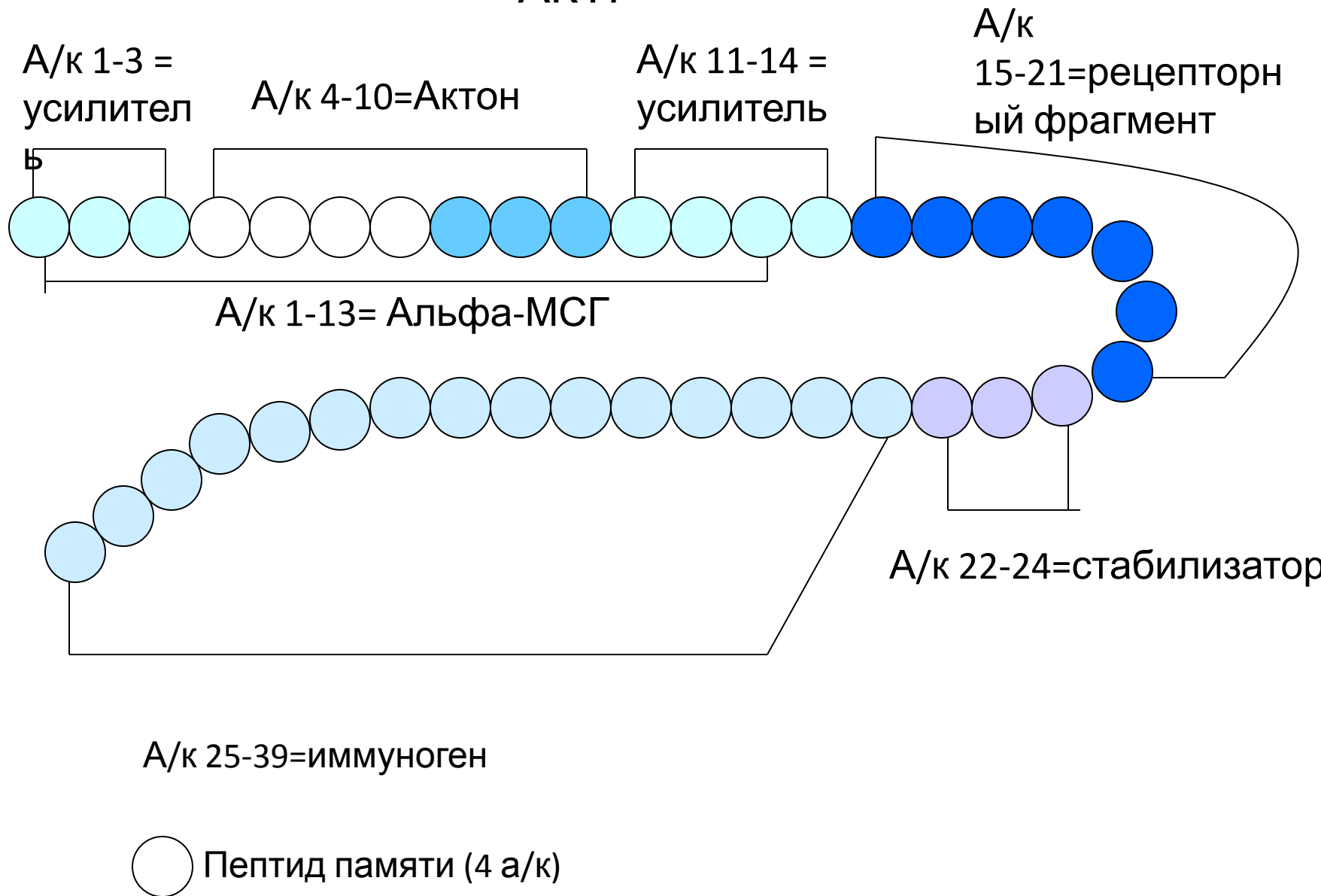
αМСГ > βМСГ > АКТГ > γМСГ

СЛР- подобный кортикотропину пептид промежуточной доли
β-СТ – тропин β-клеток

Общие эффекты

Кора надпочечников Пигментация Липолиз

Структурно-функциональная организация молекулы АКТГ



Олигопептиды желудочно-кишечного тракта

Олигопептиды желудочно-кишечного тракта

Семейство соматолиберина-секретина

Состав:

- Соматолиберин (44 а/к)
- Секретин (27 а/к)
- Глюкагон (29 а/к)
- Глюкагоноподобные пептиды (29 и 33 а/к)
- ВИП (28 а/к)
- ГИП (39 а/к)
 - Тимозин-альфа1
 - Гипокретины (орексины) 1 и 2 (33 и 28 а/к), 25 и 39% гомологии с секретинном
 - Активирующий аденилатциклазу пептид гипофиза (РАСАР) (27 и 38 а/к)

Рецепторы – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками

Олигопептиды желудочно-кишечного тракта

Семейство соматостатина - грелина

Состав:

- Соматостатин (14 и 28 а/к)
- Грелин (28 а/к)
- Мотилин (22 а/к)

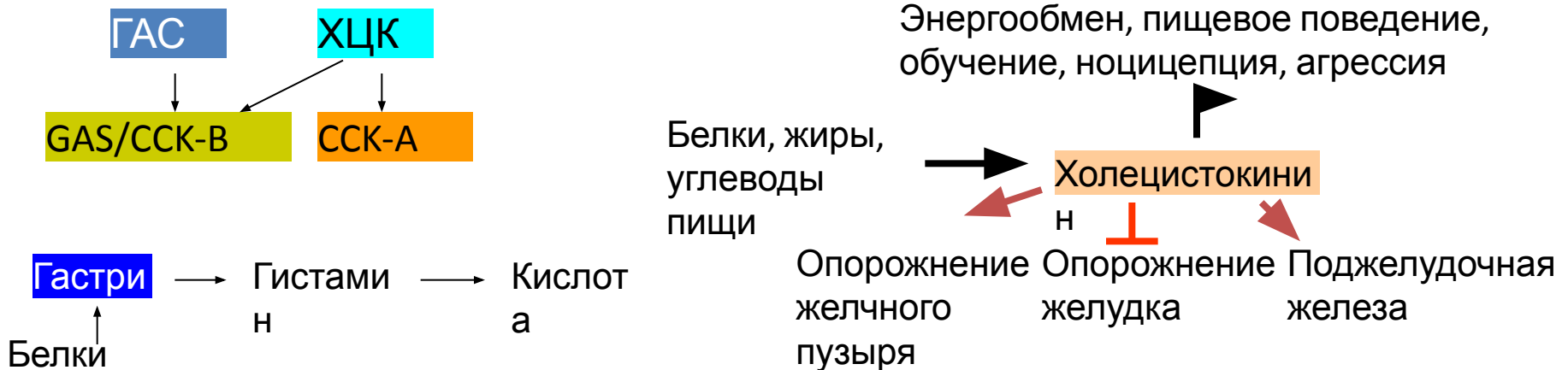
Олигопептиды желудочно-кишечного тракта

Ряд

гастрина		
	DYMGWMDF-NH ₂	XЦК8
	ISDRDYMGWMDF-NH ₂	XЦК12
	PSGRMSIVKNLQNLDP SHRISDRDYMGWMDF-NH ₂	XЦК33
	YIQQARKAPSGRMSIVKNLQNLDP SHRISDRDYMGWMDF-NH ₂	XЦК39
	VSQRTDGESRAHLGALLARYIQQARKAPSGRMSIVKNLQNLDP SHRISDRDYMGWMDF-NH ₂	XЦК58
	* * * * *	
SWKPRSQQPDAPLGTGANRDLELPWLEQQGPASHHRRQLGPQGPPHLVADPSKKQGPWLEEEEEAYGWMDF-NH ₂		ГАС71
	QLGPQGPPHLVADPSKKQGPWLEEEEEAYGWMDF-NH ₂	ГАС34
	QGPWLEEEEEAYGWMDF-NH ₂	ГАС17

Y – сульфотирозин; Q – пирролидинкарбоновая кислота; XЦК = холецистокинин; ГАС = гастрин

Рецепторы (GAS/ССК-В и ССК-А) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками



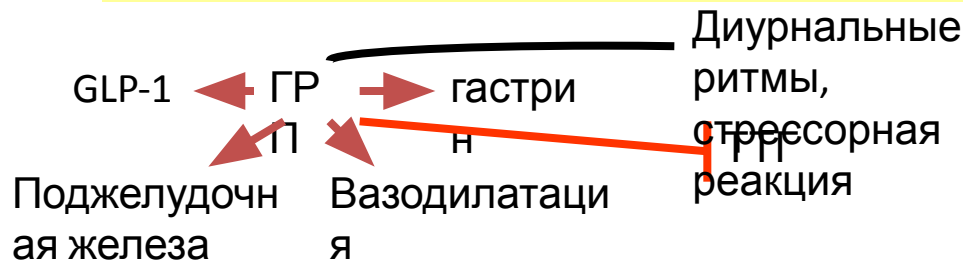
Олигопептиды желудочно-кишечного тракта

Ряд гастрин-рилизинг пептида

QVPQWAVGHFM-NH ₂ ***** *	Ранатензин (лягушка Rana)
QQRLLGNQWAVGHLM-NH ₂ ** *****	Бомбезин (лягушка Bombina)
GNHWAVGHLM-NH ₂ *****	Нейромедин С
VPLPAGGGTVL.....GNHWAVGHLM ***** *****	Пептид, сходный с бомбезином
VPLPAGGGTVLTKMYPRGNHWAVGHLM-NH ₂ *** ** * *	Гастрин-рилизинг пептид
APLSWDLPEPRSRASKIRVHSRGNLWATGHFM-NH ₂ *****	Нейромедин В-32
GNLWATGHFM-NH ₂	Нейромедин В

Q – пирролидинкарбоновая кислота

Рецепторы ГРП, бомбезина, нейромедина В (GRP-R, BRS3, NMB-R) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками



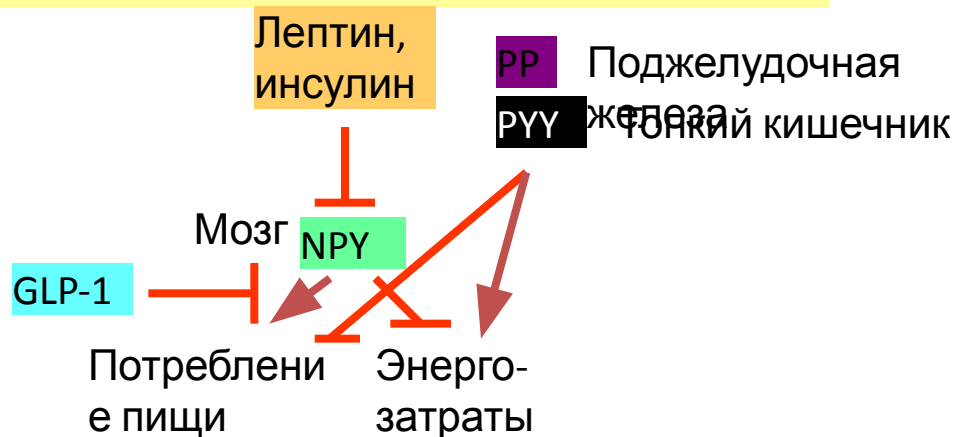
Олигопептиды желудочно-кишечного тракта

Ряд панкреатического полипептида

YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYNLITRQRY-NH ₂ (37) ** ** * * * * * * * * * * * * * * * *	Нейропептид Y (NPY)
YPIKPEAPGEDASPEELNRYYSALRHYNLNLVTRQRY (37) * * * * * * * * * * * * * * * *	Пептид YY (PYY)
APLEPVYPGDNATPEQMAQYAADLRRYINMLTRPRY-NH ₂ (37) * * * * * * * * * * * * * * * *	Панкреатический полипептид (PP или PPY)
MATVLLALLVYLGALVDAYP IKPEAPGEDAFLG (33) * * * * * * * * * * * * * * * *	Пептид YY 2 (PYY2) (плазмин семени)
MAAACRCLSLLLLSTCVALLL (21)	Панкреатический полипептид 2 (PPY2)

Рецепторы (NPY(1,2,4,5)-R) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками

- NPY1-R** NPY>PYY>PP
- NPY2-R** PYY>NPY>PP
- NPY4-R** PP>PYY>NPY
- NPY5-R** NPY=PYY>PP



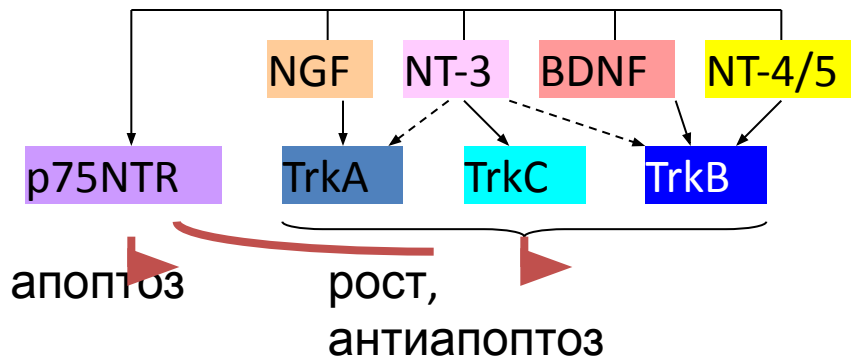
Нейропептиды

Семейство нейротропинов

NGFB – фактор роста нервов бета; BDNF – нейротропный фактор из мозга; NT – нейротропины. Скобками обозначены дисульфидные связи в NGFB. Аналогичные связи имеются и в других членах семейства. Формируют гомо- и гетеродимеры.

SSSHPIFHRGEFVSVVWV--GDKTATDICKGEVMVLGEV-NINNSVFKQYFFETKCRDPNPVD-----SGCRGIDSK 74	NGFB
HSDPARRGELSVCDSESLWV--TDKSSAIDIRGHQVTVLGEI-KTGNTPVKQYFYETRCKEARPVK-----NGCRGIDDK 73	NT3
GVSETAPASRRGELAVCDAVSGWV--TDRRTAVDLRGREVEVLGEVPAAGGSPLRQYFFETRCKADNAEELGGPGAGGGGCRGVDRR 84	NT4/5
75 HWNSYCTTHTFVKALTMG-Q-AAWRFIRIDTACVLSRKAVRRA 120	NGFB
75 HWNSQCRRTQSYVRALTMG-SK-KRIGWRIFIRIDTSCVCTLTIKRGR 119	BDNF
74 HWNSQCKTSQTYVRALTSNNK-L-VGWRWIRIDTSCVCALSRKIGRT 119	NT3
85 HWVSECKAKQSYVRALTMG-AQGR-VGWRWIRIDTACVCTLLSRTGRA 130	NT4/5

Рецепторы (Trk(A,B,C)) - надсемейство рецепторных тирозинкиназ; рецептор нейротропинов p75 (p75NTR) - надсемейство рецепторов фактора некроза опухолей



BDNF - синаптическая передача BDNF Val66Met - нарушения потребления пищи. Дефекты BDNF - наследуемый синдром центральной гиповентиляции.

Дефекты NGFB - наследуемые сенсорная и автономная нейропатии (утрата болевой чувствительности, нарушение термочувствительности, язвообразование)

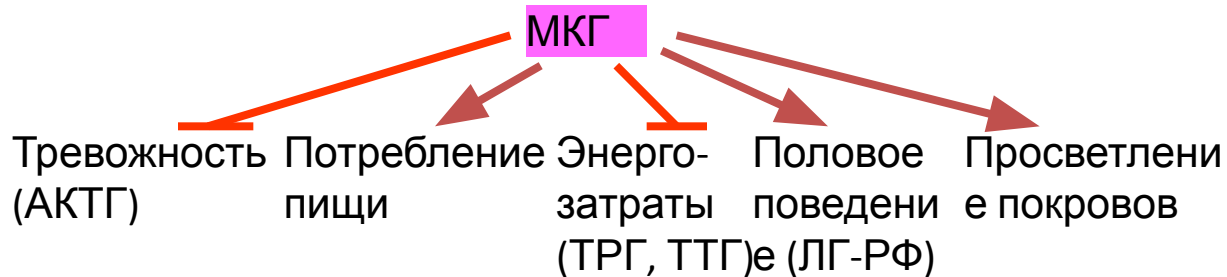
Нейропептид

Семейство меланин-концентрирующего гормона (МСН, МКГ)

(гипоталамус, мозг)

DFDMLRCMLGRVYRPCWQV	Меланин-концентрирующий гормон
GSVDFPAENGVQNTTESTQE	Нейропептид NGE (Gly-Glu)
EIGDEENSAKFPI-NH ₂	Нейропептид NEI (Glu-Ile)

Рецепторы МКГ (МСН(1,2)-R) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками



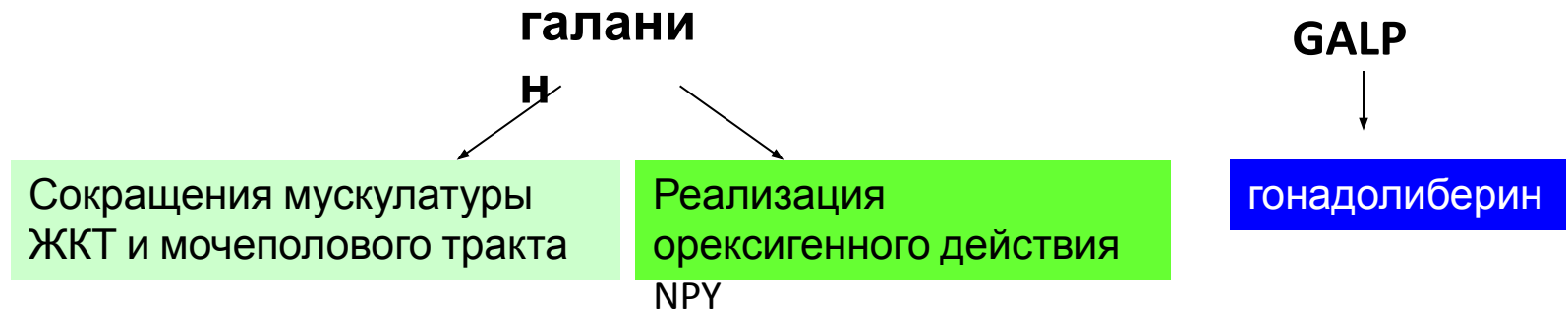
Для проявления агонистической активности МКГ необходима 10-членная кольцевая структура с Arg и Trp на N- и C-концах и наличие в кольце трех указанных аминокислотных остатков

Нейропептид

Ы Ряд галанина

1 GWTLNSAGYLLGPHAVGNHRSEFSDKNGLTS 30 *****	Галанин
1 АРАНРGRGGWTLNSAGYLLGPVLHLPQMGDQDGKRETALEILDWKAIDGLPYSHPPQPS 60 *****	GALP (пептид, подобный галанину)
1 АРАНРSSTFPKWVTKTERGRQPLRS 25	Аларин

Рецепторы (GALR(1-3)) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками



Аларин (аланин-серин) – продукт альтернативного сплайсинга со сдвигом рамки считывания, вазоконстриктор

Нейропептид

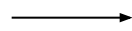
Семейство нейротензина

QLYENKPRRRPYIL ****	Нейротензин
IPYIL	Нейромедин N

Рецепторы (NT-R(1-2)) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками;

Рецептор NT-R3 = сортилин gp95

~~NT-R2~~

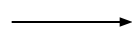


↓ памяти
страха

↓ ноцицепции

но: блокада
индуцируемой
стрессом гипоальгезии

~~NT-R1~~



блокада индуцируемых
NT

↓ локомоции, гипотермия,
↓ потребления пищи

Нейропептиды

Тахикинины

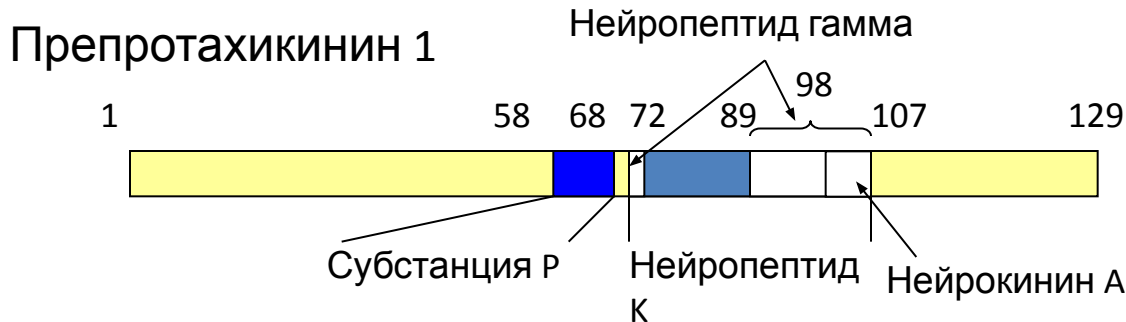
<chem>RPKPQQFFGLM-NH2</chem> (11) * * * **	Субстанция Р (тахикинин 1, нейрокинин 1)
<chem>DAGHGQISHKRHKTDSEFVGLM-NH2</chem> (21) *****	Нейропептид гамма
<chem>DADSSIEKQVALLKALYGHGQISHKRHKTDSEFVGLM-NH2</chem> (37) *****	Нейропептид К
<chem>HKTDSFVGLM-NH2</chem> (10)	Нейрокинин-А (субстанция К, нейрокинин 2, альфа, нейромедин L)

Рецепторы (TK-(1-4)R) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками

- TK-1R** в-во Р > в-во К > нейромедин К
- TK-2R** в-во К > нейромедин К > в-во Р
- TK-3R** нейромедин К > в-во К > в-во Р
- TK-4R** нейромедин К > в-во К > в-во Р

ЦНС:
эмоции,
ноцицепция
(TK-1R)

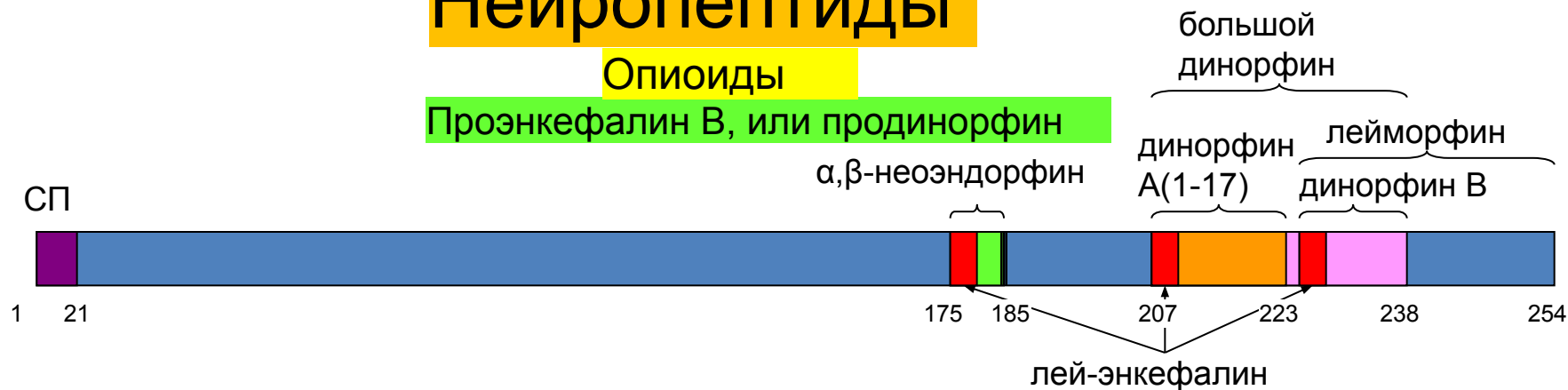
ЖКТ:
моторика,
электролиты,
вода



Нейропептиды

Опиоиды

Прознкефалин В, или продинорфин



Последовательность	Наименование	Предшественник	Тип опиоидных рецепторов
ygghm *****	мет-энкефалин	проопиомеланокортин, проэнкефалин-А	зета (ZOR) (рецептор опиоидного фактора роста)
ygghmtseksqtplvtlfnaiiknaykkge ****	β-эндорфин	проопиомеланокортин	мю (MOR)
ygghflrrirpklkwdnq *****	динарфин А(1-17)	продинорфин	каппа (KOR)
ygghflrrqfkvvt ***** *	динарфин В, или риморфин	продинорфин	каппа (KOR)
ygghflrkypk *****	α-неоэндоρφин	продинорфин	каппа (KOR)
ygghfl *** * **	лей-энкефалин	продинорфин, проэнкефалин-А	дельта-2 (DOR-2)
fgghftgarksarklanq	ноцицептин, или орфанин FQ	проноцицептин	каппа-3 (KOR-3, или ORL1)

Опиоиды: ноцицепция; энергообмен, стресс, пролиферация клеток

Рецепторы (исключая ZOR) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G- белками; ZOR – особый белок ядерной мембраны

Семейство инсулина

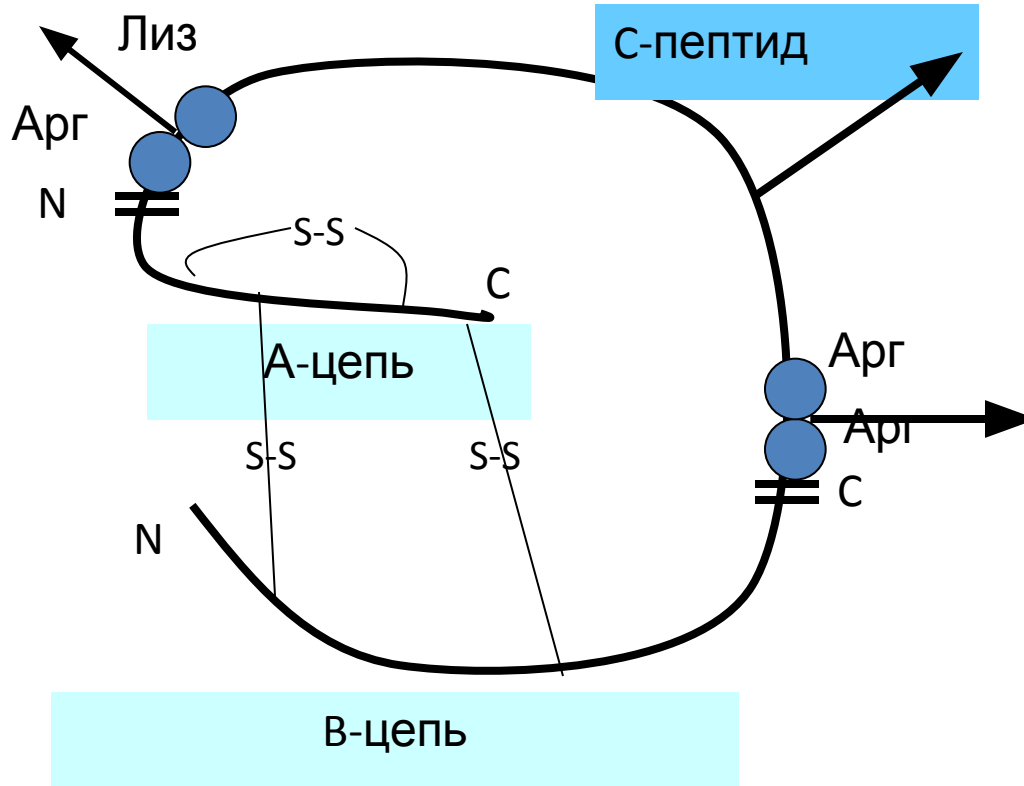
Семейство инсулина

Основные представители:

- **Инсулин**
- **INSL**
- **Релаксины**
- **ИФР-1**
- **ИФР-2**

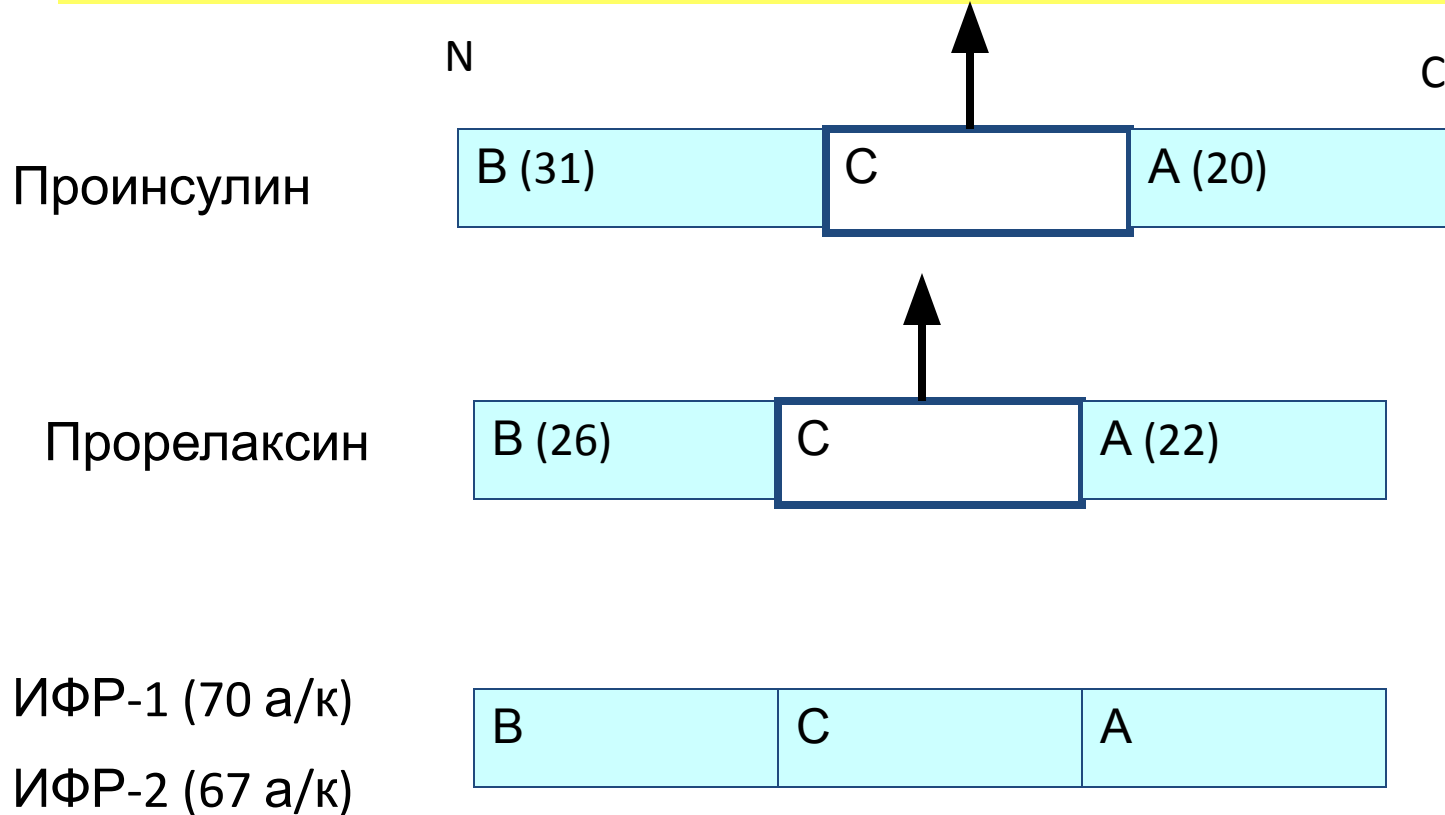
**Рецепторы инсулина и ИФР-(I,II) – надсемейство рецепторных тирозинкиназ;
рецепторы релаксинов и INSL – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками**

Биосинтез инсулина из проинсулина

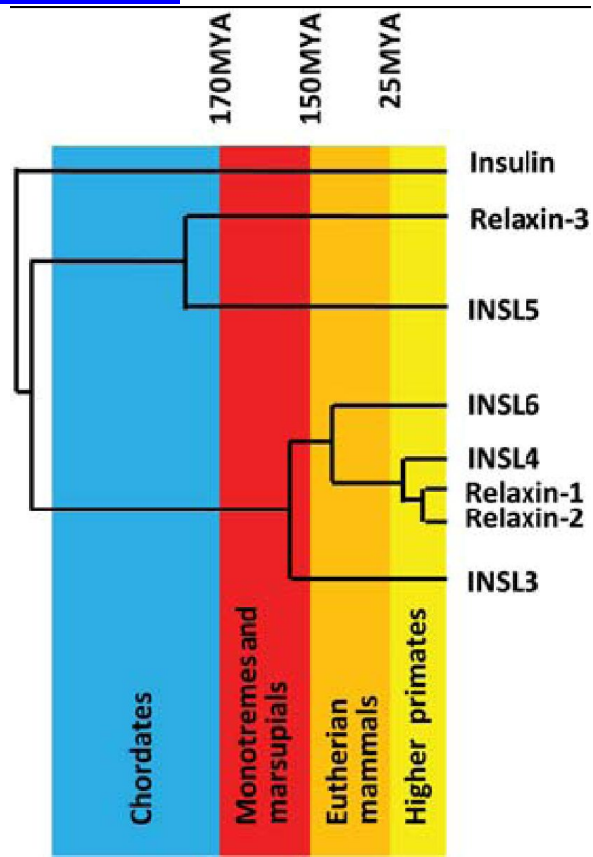
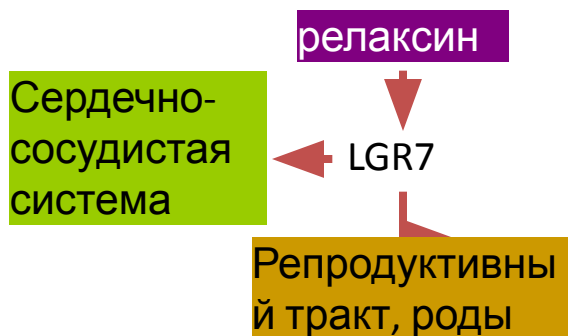
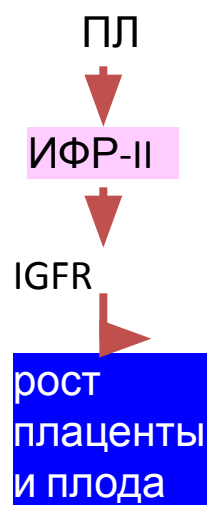
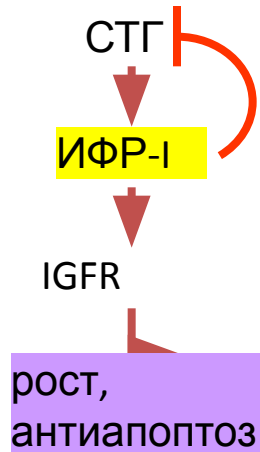
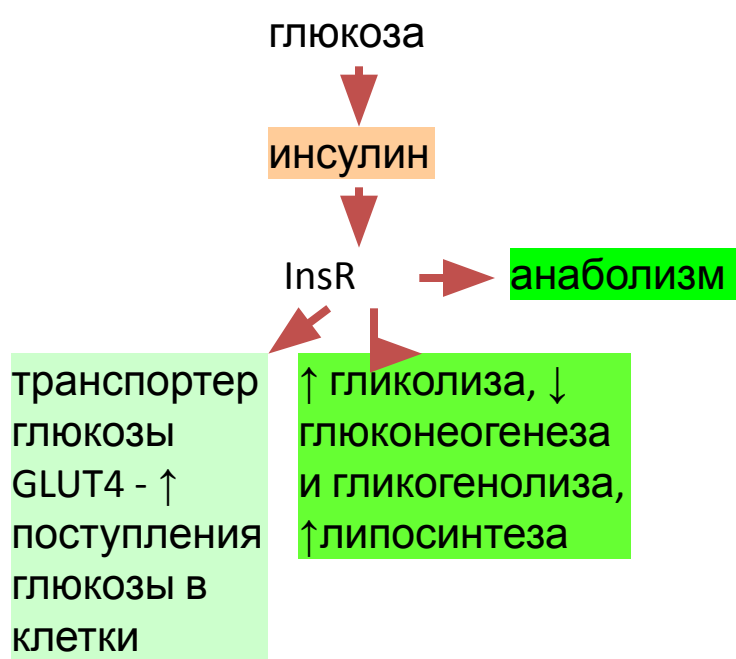


Семейство инсулина

Общие черты структуры гормонов семейства инсулина



3 S-S мостика: 1 мостик - А- цепь, 2 мостика – связи А-цепи и В-цепи



Пептиды тимуса

Пептиды тимуса

1 LEDGPKFL 8	Гуморальный фактор тимуса 2
1 ZAKSQGGSN 9	Тимулин
1 RKDVY 5 ** **	Тимопентин
1 RKAVY 5	Спленопентин
1 AcSDKP 4	Сераспенид
1 <u>S</u> DAAVDTSSEITTKDLKEKKEVVEEAEN 28 ** * * * * *	Тимозин альфа
1 <u>MS</u> DKPDMAEIEKFDKSKLKKTTETQEKNPPLPSKETIEQEKQAGES 44 *****	Тимозин бета 4, X
1 <u>MS</u> DKPGMAEIEKFDKSKLKKTTETQEKNPPLSSKETIEQERQAGES 44 * *** * ** *** ***** * ***** *	Тимозин бета 4, Y
1 <u>MA</u> DKPDMGEIASFDKAKLKKTTETQEKNTLPTKETIEQEKRSEIS 44 * * *** *** *	Тимозин бета 10
1 GLPKEVPAVLTKQKLSSELVANGVTLPAGEMRKD VYVELYLQHLTALH 48 *****	Тимопозетин (фрагмент)
1 GLPKEVPAVLTKQKLSSELVANNVTLPAGEMRKAVYVELYLQSLTAEN 48	Спленин

S, A – ацетилированные остатки

Рецепторы неизвестны

Тимопозетины – регуляторы архитектуры и функционирования клеточного ядра

Протимозин α – индуктор разворачивания хроматина.

Тимозины β – ингибиторы полимеризации актина

Натрийуретические пептиды

- Ряд атриопептидов
- Ряд гуанилинов

Натрийуретические пептиды

Структура:

Атриальный натрийуретический пептид (АНП, ANP): одноцепочечный, 28 а/к

Мозговой натрийуретический пептид (МНП, BNP): одноцепочечный, 32 а/к

Натрийуретический пептид типа С (НП типа С, CNP): одноцепочечный, 22 а/к

Источники:

Эндокринная секреция:

АНП – предсердия

МНП – желудочки сердца, предсердия >> мозга

Паракринная секреция:

НП типа С – мозг, эндотелий сосудов, гонадотрофы гипофиза

Позитивные Регуляторы секреции АНП и МНП:

Эндотелин

Растяжение стенок предсердий и желудочков, их гипертрофия, кардиомиопатия

Катехоламины

Регуляторы секреции НП типа С:

Ростовые факторы (ТРФбета, ФНОальфа, ФРФ и др.)

Липополисахариды

Септический шок

Атриопептиды

Ряд

атриопептидов

1 NPMYNAVSNADLMDFKNLLDHLEEKMPLEDFVPEQKLVNCHVAVADKLEVPPWTGEVSPAQR 67	Кардиодилатин
1 NPMYNAVSNADLMDFKNLLDHLEEKMPLE 30	Пептид, родственный кардиодилатину
<pre> 1 SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGGLGCNSFRY 28 * * * * * * * * * * * * 1 SPKMVQGS GCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH 32 * * * * * * * * * * * * 1 GLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC 22 * * * * * * * * * * * 1 EVKYDPCFGHKIDRINHVSNLGCPSLRDP RP NAPSTSA 38 </pre>	<p>ANP</p> <p>BNP</p> <p>CNP</p> <p>DNP (змеиный яд)</p>

Рецепторы (NPR-(A-C)) – семейство рецепторных гуанилатциклаз

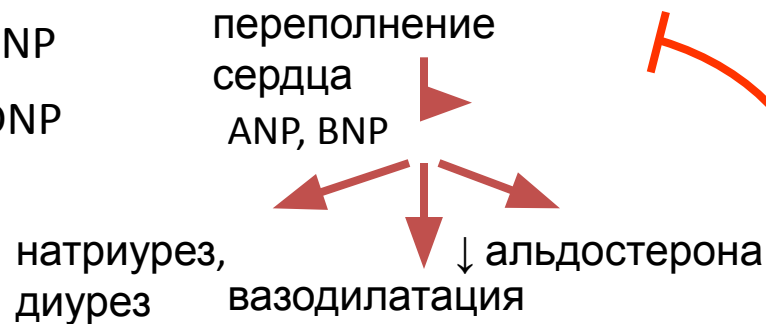
NPR-A

DNP>ANP>BNP>CNP

NPR-B

CNP>ANP, BNP>>DNP

NPR-C



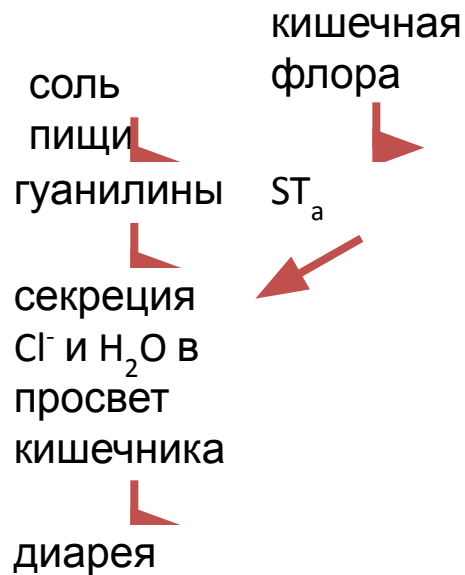
Атриопептиды

Ряд

гуанилинов

1 PGTCEICAYAACTGC 15	Гуанилин
1 NDDCELCVNVACTGCL 16 ** * ****	Урогуанилин
1 NTFYCSELCCNPACAGCY 18 **** * ** **	Термостабильный энтеротоксин E.coli, ST _a

Рецептор (GC-C) – семейство рецепторных гуанилатциклаз



Олигопептидные регуляторы обмена Ca^{2+}

Олигопептидные регуляторы обмена Ca^{2+}

Семейство паратгормона

- Паратгормон (84 а/к)
- Пептид, родственник гону паратгормона (PTHrP) (141 а/к)
- Остеостатин

Эффектор-
ная ф-ция Адресная
 ф-ция

Олигопептидные регуляторы обмена Ca^{2+}

Семейство

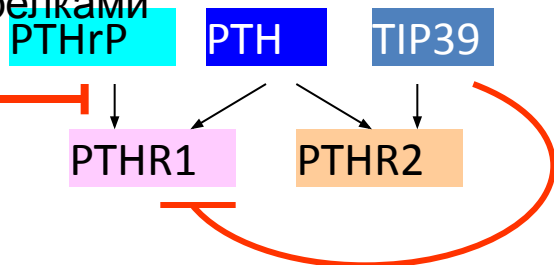
паратормона

1 SLALADDAAFRERARILK...LDAP 39 * * * * *	TIP39 (туберо-инфундибулярный пептид) Паратормон
1 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRP RKKEDNVLVESHEKSLGEADKAD *** ** * ** * * * * *	Паратормон
1 AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRFFLHHLIAEIHAEIRATSEVSPNSKPSNTKNHPVRFVFGSDDEGRYLTQETNK	PTH-rP (пептид, родственньй паратормону)
75 VNVLTAKSQ 84 *	Паратормон
75 VETYKEQPLKTPGKKKKGKPGKRKEQEKKKRRTRSAWLDSGVTGSGLEGDHLSDTSTTSLELDSRRH 141 ***** 1 TRSAWLDSGVTGSGLEGDHLSDTSTTSLELDSR 33	PTH-rP Остеостатин

Рецепторы – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками

Остеостати

Н



Семейство кальцитонина

- Кальцитонин (32 а/к)
- Пептид, родственный гену кальцитонина (37 а/к)
- Адреномедулин (52 а/к)
- Амилин (37 а/к)
- Катакальцин (21 а/к)
- Интермедин (47 а/к)

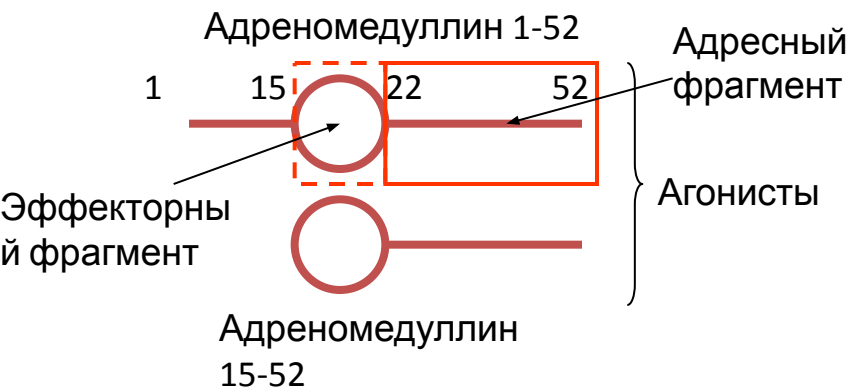
Олигопептидные регуляторы обмена Ca^{2+}

Семейство

кальцитонина

CGNLSTCMLGTYTQDFNKFHTFFQTAIGVGAP-NH ₂ 32	Кальцитонин
ACDTATCVTHRLAGLLSR-SG-GVVKNNFVPTNVGSKAF-NH ₂ 37	Пептид I, относящийся к гену кальцитонина
ACNTATCVTHRLAGLLSR-SG-GMVKSNFVPTNVGSKAF-NH ₂ 37	Пептид II, относящийся к гену кальцитонина
KCNTATCATQRLANFLVH-SS-NNFGAILLSSTNVGSNTY-NH ₂ 37	Амилин
YRQSMNNFQGLRSFGCRFGTCTVQKLANHQIYQFT-DKDKDNVAPRSKISPQGY-NH ₂ 52	Адренomedуллин
TQAQLLRVGCVLGTCQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY-NH ₂ 47	Интермедин
DMSSDLERDHRPHVSMQAN 21	Катакальцин-I
DMSSDLERDHRPHNHCP EESL 21	Катакальцин-II
ARLDVASEFRKKWNKWALSR-NH ₂ 20	PAMP

Рецепторы – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками



PAMP = proadrenomedullin N-20 terminal peptide

Белки, модифицирующие активность рецепторов (RAMP), определяют специфичность взаимодействия рецепторов с полипептидами семейства кальцитонина. CT – кальцитонин; CGRP – пептид, связанный с геном кальцитонина; IMD – интермедин; ADM –



CT

амилин

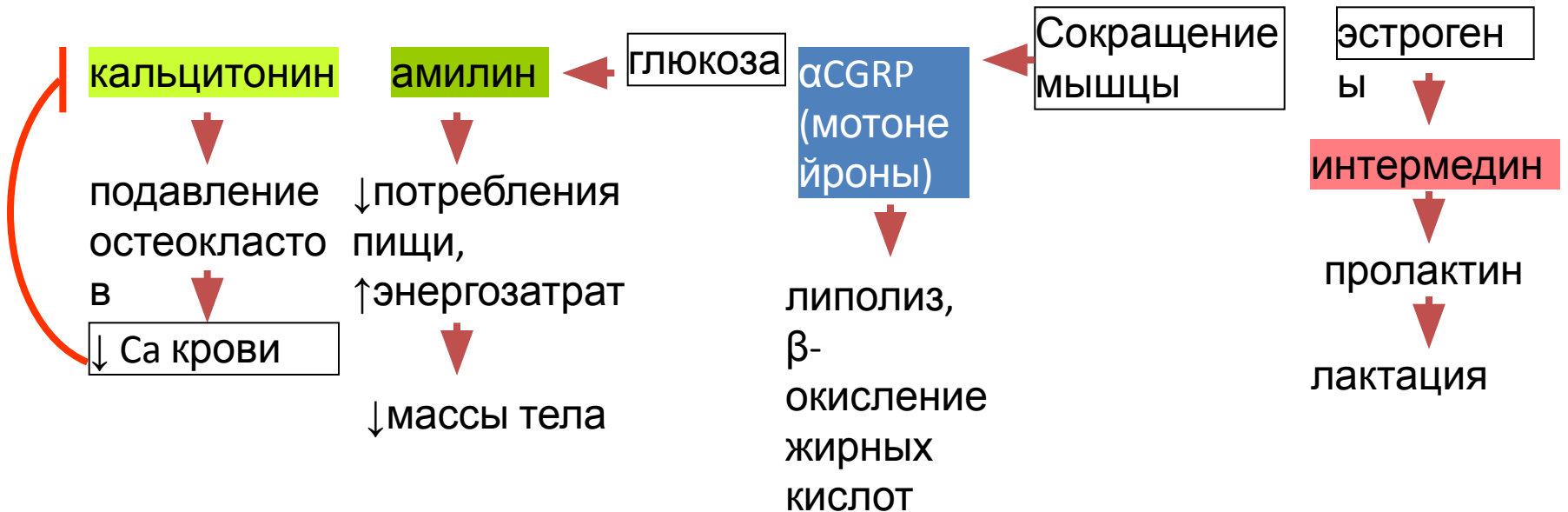
CGRP>IMD=ADM

ADM>IMD=CGRP

ADM>IMD>CGRP

MrgX2 RAMP-12 ≥ кортистатин > RAMP-20

(сопряжены с G-белками)



Факторы роста

Семейство фактора роста фибробластов (FGF)

	1 F----N---LPPGNYKKPKLLYC SNG-GHFLRLI LPDG *** * ** *** ** * **** **	FGF1
	1 P--ALPEDG----GSGAF PPGHF KDPKRLYCKNG-GFFLRIHPDG * * * * * * * * * * * * * * *	FGF2
1	GAAAPTAPNGTLEAELERRWESLVALSLARLPVAAQPKAAVQSGAGDYLLG-IKRLRRLYCNVIGFHLQALPDG * * * * * * * * * * * * * * *	FGF4
14	GPAATDRNPIGSSSRQSSSSAMSSSSASSSPAASLGSGGLEQSSSFQWSPS-GRRTGSLYCRVIGFHLQIYPDG	FGF5
30	TVDGTRDRSDQHIQLQLSAESVGEVYIKSTETGQYLAMDTDGLLYGSQT PNEEC LFLERLEENHYNTYISKKH--- *** * ** ** *** ** *	FGF1
39	RVDGVREKSDPHIKLQLQAEERGVVSIKGVCANRYLAMKEDGRLLASKCVTDECFEERLESNNYNTYRSRKY--- *	FGF2
76	RIGGAHADTRDSL-LELSPVERGVVSIFGVASRFFVAMSSKGLYGSFFFTDECTFKEILLPNYNAYESYKY--- *	FGF4
89	KVNGSHEANMLSV-LEIFAVSQGIVGIRGVFSNKFLAMSKKGLHASAKFTDDCKFRERFQENSYNTYASAIHRTE	FGF5
103	---AEKNWFVGLKKNNGSCKRGPRTHYGQKAILFLPLPVSSD 140 *	FGF1
112	---T--SWYVALKRTGQYKLG--SKTGPGQKAILFLPMSAKS 146 *	FGF2
145	---P--GMFIALSKNGKTKKG--NRVSPTMKVTHFLPRL 179 *	FGF4
164	KTGR--EWYVALNKRKAKRGCSPRVKQHIISTHFLPRFKQSEQPELSFTVTVPEKKNPPSPIKSKIPLSAPRKN	FGF5
239	TNSVKYRLKFRFG 251	FGF5

Рецепторы (FDFR(1-4)) - надсемейство рецепторных тирозинкиназ

Семейство эпидермального фактора роста (EGF)

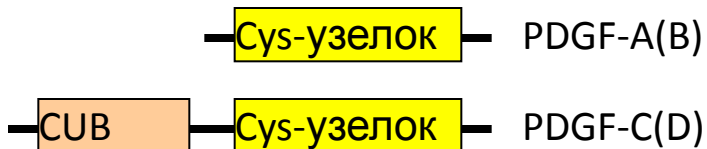
<p>1 SVRVEQVVKPPQNKTESENTSDKPKRKKKGGKN *</p> <p>1 DGNSTRSPETNGLLCGDPEENCAAT * * * **</p> <p>1 DLQEADLLLRVTLSSKPQALATPNKEEHGKRK * *</p> <p>76 SELRINKASLADSGEYMCKVISKLGNDASANITIVESNEIITGMPASTEGAYVSSSEPIRISVSTEGANTSSST **</p> <p>1 ALSEEAEEVIPPSTAQQSNWTFNTEADY * * *</p> <p>1 MSMKYLMLLFAAMIIRSFADSGNAIETTLPEI</p>	<p>амфирегулин</p> <p>бетацеллюлин</p> <p>HB-EGF</p> <p>Неурегулин 1</p> <p>Эпиген (мышь)</p> <p>Фактор роста вируса коровьей оспы</p>
<p>1 NSDSECLSHDGYCLHDG-VCMYIEALDKYA---CNCVVG YIGERC-QYRDLKWWELR 53 ** ** * * * * * ** * * * * * **</p> <p>1 VVSHFNDCPDSHTQFCFH-G-TCRFLVQEDKPA---CVCHSGYVGARC-EHADLLA 50 ** * * * * * ** * * * * * **</p> <p>1 VAQVS-ITKSSDMNGYCLH-G-QCIYLVDMSOY---CRCEVGYTGVRG-EHFFL 49 * * * * * * * * * * * * * * *</p> <p>34 GKNRRNRKK-KNPCNAEFQNFCTH-G-ECKYIEHLEAVT---CKCQQEYFGERC-GEK 84 * * * * * * * * * * * * * * *</p> <p>26 TTQSKRKGH-FSRCPKQYKHYCTK-G-RCRFVVAEOTPS---CVCDEGYIGARC-ERVDL----FY 80 * ** * * * * * ** * * * * * **</p> <p>34 KKGKGLGKK-RDPCLRKYKDFCTH-G-ECKYVKELRAPS---CICHPGYHGERC-HGLSL 86 * * * * * * * * * * * * * * *</p> <p>151 STSTTGTSH-LVKCAEKEKTFQVNV-GGECFMVKDLSNPSRYLCKCQPGFTGARCTENVPMKVQNQEK----- *</p> <p>29 IEEPVALKF-SHPCLEDHNSYCIN-GA-CAFHHELKQA---ICRCFTGYTGQRC-EHLTL----TSY----- * ** * * * * * * * * * * * * * * *</p> <p>33 TNATTDIPA-IRLCGPEGDGYCLH-GD-CIHARDIDGM---YCRCSHG YTGIRC-QHVVL----VDYQRSENPV</p>	<p>EGF</p> <p>TGFA</p> <p>эпирегулин</p> <p>амфирегулин</p> <p>бетацеллюлин</p> <p>HB-EGF</p> <p>Неурегулин 1</p> <p>Эпиген (мышь)</p> <p>Фактор роста вируса коровьей оспы</p>
<p>216 AEELY---QK 222 * * *</p> <p>85 AVDSY---EKYIAIGIGVGLLISAF LAVFYCYIRKRCINLKSPIIICSGGSPL 134 ** * * * * *</p> <p>96 TTTYIPSPGIMLVLVGIIIIITCCLLSVYRFTRRTNKLPLQDMVVP 142</p>	<p>Неурегулин 1</p> <p>Эпиген (мышь)</p> <p>Фактор роста вируса коровьей оспы</p>

Рецепторы (ERBB(1-4)) - надсемейство рецепторных тирозинкиназ

Семейство фактора роста тромбоцитов (PDGF)

1 SI-----EEA-VPAVCKTRTVIYEIPRSQVDPTSANFLIWPP <u>C</u> VEVKRCTG <u>CC</u> NTSSVKQPSRVHH	PDGF-A
* *	
1 SLGSLTIAEPA-MIAECKTRTEVF EISRRLIDRTNANFLVWPP <u>C</u> VEVQRCSG <u>CC</u> NNRNVQCRPTQVQL	PDGF-B
* *	
1 APMAEGGGQNHHEVVKFMD-VYQRSYCHPIETLVDIFQEY PDEIEYIFKPS <u>C</u> VPLMRCGG <u>CC</u> NDEGLECVPT EESN	VEGF-A
* *	
1 AHYNTEILKSIDNEWKRTQCM PREVCIDVGKEFGVATNTFFKPP <u>C</u> VS VYRCGG <u>CC</u> NSEGLQCMNTSTSY	VEGF-C
* *	
1 LPAVPPQQWALSAGNGSSEVEVVPFQEVWGRSYCRALERLVDV VSEYPSVEEHMFSPS <u>C</u> VSLLRCTG <u>CC</u> GDENLHCVPVETAN	PLGF
* *	
62 <u>RSVKVAKVEY--VRKKPKLKEVOVRLEEHL ECAC</u> ----ATSLNPDYREEDTGRPRESGKKRKRRLKPT 125	PDGF-A
* *	
68 RPVQVRKIEI--VRKKPIFKKATVTLEDHLACKC----ETVAAARPVT 109	PDGF-B
* *	
76 ITMQIMRIKP--HQGQHI---GEMSF LQH NKCECRPKKDRARQEKKSVRGKGKQKRKRKKSRYKSWSVYVGARCL. .206	VEGF-A
* *	
70 LSKTLFEITVPLSQGPKP---VTISFANHTSCRCMSKLDVYRQV 116	VEGF-C
* *	
84 VTMQLLKIR--SGDRPSY---VELTFSQHVRCECRHSPGRQSPDMPGDFRADAPSF LPPRRSLPMLFRMEWGCALTG. .203	PLGF

Рецепторы (PDGFR(1,2), VEGFR(1-3)) – надсемейство рецепторных тирозинкиназ

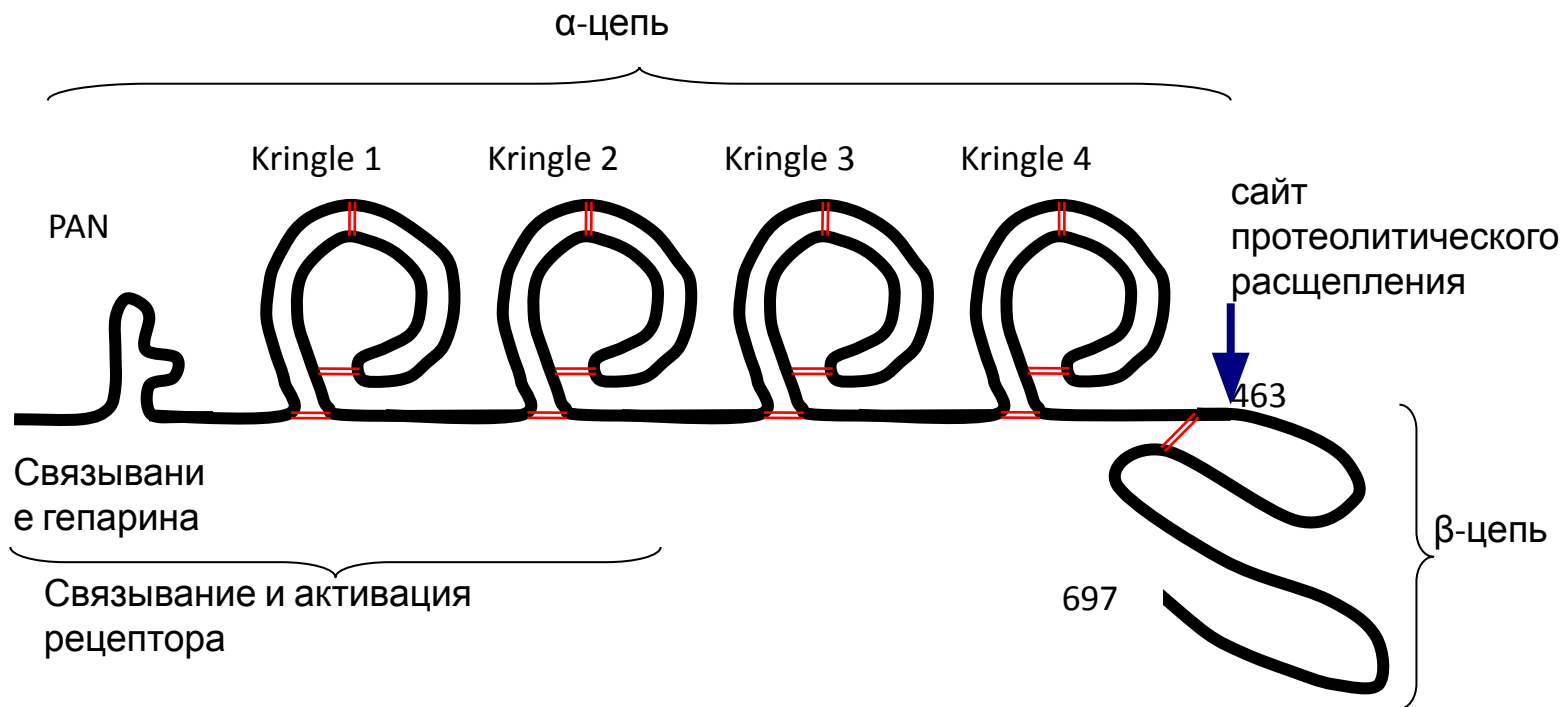


Димеры PDGF:

- PDGF-AA
- PDGF-AB
- PDGF-BB
- PDGF-CC
- PDGF-DD

VEGF = фактор роста эндотелия сосудов; PLGF = фактор роста из плаценты

Доменная организация фактора роста гепатоцитов (семейство сериновых протеиназ S1)
Дисульфидные связи обозначены двойными линиями

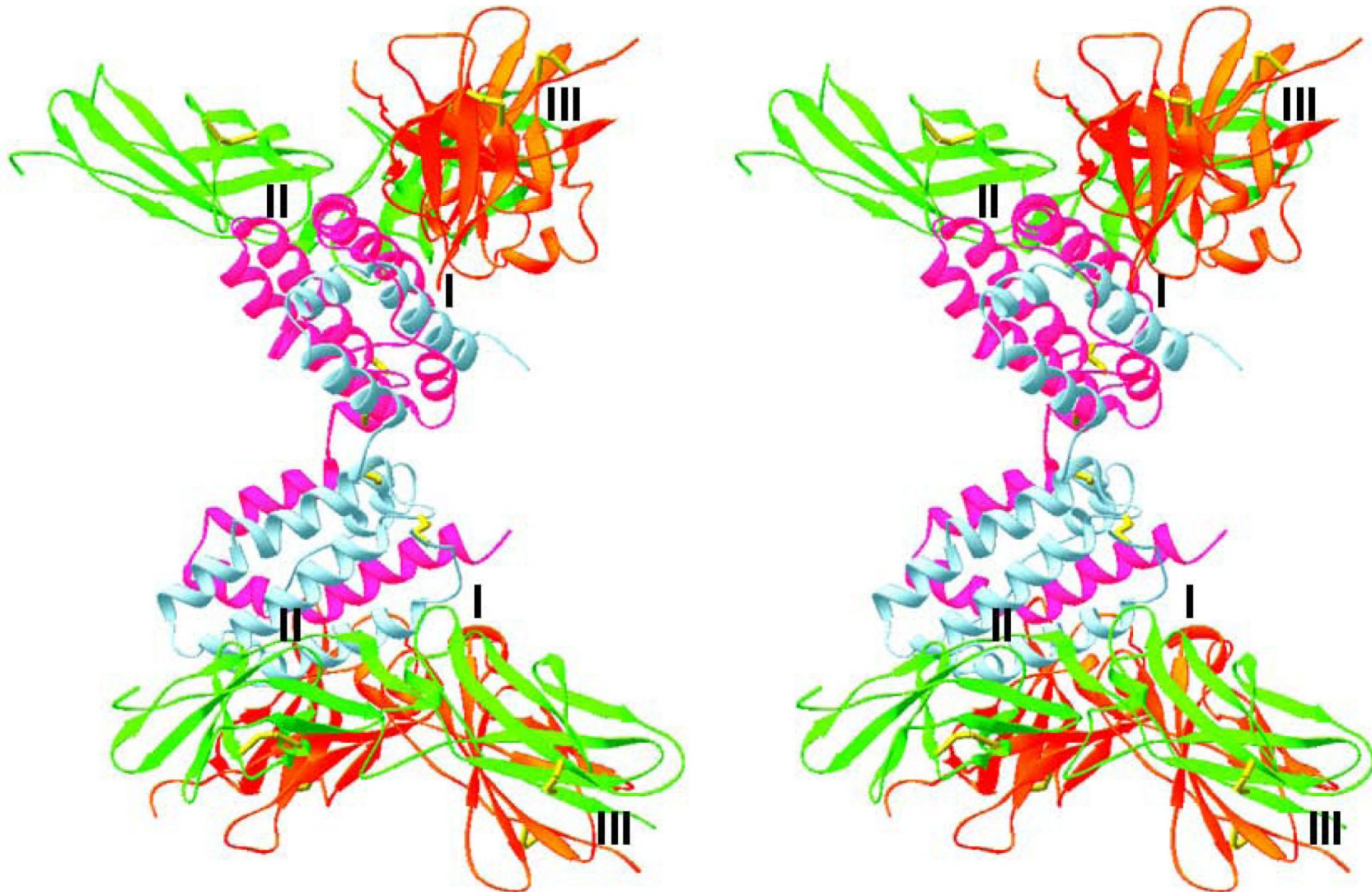


Рецептор (c-Met) – надсемейство рецепторных тирозинкиназ

ЦИТОКИНЫ

Цитокины имеют **сходную пространственную организацию**, включающую две или четыре пары антипараллельных альфа-спиралей

Модель взаимодействия димера интерлейкина 10 (IL-10) (фиолетовый и голубой цвет) с его рецептором.



Цитокины

Лимфокины

- Интерлейкины (IL, ИЛ)
- Интерфероны (INF)
- Колониестимулирующие факторы
- **Фактор, ингибирующий подвижность макрофагов (MIF)**
- Семейство фактора некроза опухолей альфа (TNF-alpha, ФНОальфа)

Цитокины Лимфокин

ы

Интерлейкины (IL) (130-160

а/к)

	1 GITIPRNPGPCPNSDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDYYNRST *	IL-17A
1	QPRSPKSKRKGQGRPGPLAPGPHQVPLDLVSRMKPYARMEEYERNIEEMVAQLRNSSELAQRKCEVNLQLWMSNKRSL **	IL-17B
49	SPWNLHRNEDPERYPSVIWEAKCRHLGCTINA-DGNVDYHMNSVPTLOEILLVLR--EPPHCPSERLEKTL--VSV *** *	IL-17A
79	SPWGY SINHDPSRI PVDLPEARCLCLGCVNPF TMQEDRSMVSPVFSQVPVRRRLCPPPPRTGPCRQRAVME TIAV TMQEDRSMVSPVFSQVPVRRRLCPPPPRTGPCRQRAVME	IL-17B
120	GCTCVTPIVHHVA 132 ****	IL-17A
155	GCTCIF 160	IL-17B

Рецепторы (IL-17R, IL-17RH1, IL-RL, IL-17RD, IL-17RE) - надсемейство рецепторов цитокинов (ассоциированных с тирозинкиназами класса Janus)

Цитокины Лимфокин

Интерфероны (IFN) (130-180

а/к)

1 CDLPETHSLDNRRTLMLLAQMSRISPSSSCLMDRHDLFGFPQEEFDGNQFQKAPAI SVLHELIQQIFNLFTTKDSSAAWDED * * * * *	IFN α 1
1 MSYNLLGFLQRS SNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMLQNI FAI FRQDSSSTGWNET * * * * *	IFN β
1 LGCDLPQNHGLLSRNTLVLLHQMRRI SPFLCLKDRRDFRFPQEMVKGSQLQKAHVMSVLHEMLQQIFSLFHTERS SAAWNMT * * * * *	IFN ω 1
1 CDLSQNHVLVGRKNLRLLDEMRRLS PHFCLQDRKDFALPQEMVEGGQLQEAQAI SVLHEMLQOQS FNLFHTEHSSAAWDTT	IFN δ 1
81 LLDKFCTELYQQNDLEACVMQEERVGETPLMNADSI LAVKKYFRRI TLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSLSLSTNLQERL * * * * *	IFN α 1
83 IVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMS SLHLKRYYGRI LHYLKAKKEYSHCAWTIVRVEILRNIFYFINRLTGYL * * * * *	IFN β
83 LLDQLHTGLHQQLQHLETCLLQVVGEGESAGAI SSPALT LRRYFQGI R VYLKEKKYSDCAWEVVRMEIMKSLFLSTNMQERL * * * * *	IFN ω 1
81 LLEPCRTGLHQQLDNLDAICLGQVMGEEDSALGRTGPTLALKRYFQGIHVYLKEKGYSDCAWETVRLEIMRSFSSLSLQERL	IFN δ 1
163 RRKE 166 *	IFN α 1
165 RN 166 *	IFN β
165 RSKDRDLGSS 174 * * * * *	IFN ω 1
163 RMMDGDLSSP 172	IFN δ 1

Рецепторы (INFAR(1,2)) - надсемейство рецепторов цитокинов (ассоциированных с тирозинкиназами класса Janus)

Цитокины

Лимфокины

Фактор, ингибирующий подвижность макрофагов (MIF)

1. Структура: 115 а/к, Гомотример 3 x 12, 5 кДа, гомология с провоспалительными цитокинами

Член семейства тиоредоксинов

2. Источники:

Гормональная секреция – кортикотрофы переднего гипофиза

Пара-/аутокринная секреция – макрофаги, моноциты, Т-лимфоциты

3. Функции:

- Провоспалительное действие (антагонист глюкокортикоидов)
- потенциация эндотоксемии
- участие в реакции гиперчувствительности отставленного типа
- участие в стрессорной реакции
- защитная роль в отношении нервной ткани
- изомеразная активность
- участие в презентации антигенов

4. Регуляция секреции:

Положительные регуляторы:

- КРФ,
- кортизол (на паракринном уровне),
- TNF α (на паракринном уровне)

Рецепторы, сопряженные с Gi-белками (CXCR, CCR)=рецепторы хемокинов

Цитокины Лимфокин

Семейство фактора некроза опухолей альфа (TNF α)

(170-250 а/к)

1	MGVPLLEGRGGRLQGRGSLLLAVAGATSLVTL [*] LLAVPI [*] TVLAVLALVP [*] QDQGGGLVTETAD	LT β
1	MSTESMIRDVELAE [*] EALPKKTGGPQGSRRCLF [*] LSL [*] F [*] SFLIVAGATT [*] LF [*] CLLHFGVI [*] GPQR	TNF α
34	TSVPRRPGQRRPPPPPPPPPLPPPPPPPLPPLPPLPPLK [*] RGNHSTGL [*] CLLVMFF [*] FMVLVALVGL [*] GLGMF [*] QLFHLQKELAE [*] L	FasL
1	LPGVGLTPSAAQTARQH [*] PKMHLA [*] HSTLKP [*] ---AAHLIGDPSKQNSLLWRANTDRAFLQDGFSLSN-NSLLVPTSGIYFVYSQ	LT α
61	PGAQAQOQGLGFQKLPEEEPETDLSPGLP [*] ---AAHLIGAPLKGQGLGWETTKEQAFLTSGTQFSDAEG [*] LALPQDGLYLYCL	LT β
61	EEFPRDLSLISPLAQAVR [*] SSRTPSDK [*] P---VAHVVANPQ-AEQQLQWLNRRANALLANGVELRDNQLVVPSEGLYLIYSQ	TNF α
115	RESTSQMHTASSLEKQ [*] IGHPSPPPEK [*] KELRKVAHLTGKSN [*] SRSMPL [*] EWEDTYGIVLLS-GVKYKKGGLVINETGLYFVYSK	FasL
79	VVFSGKAYSPKATSSPLYLAHEVQLFSSQY [*] ---PFH-VP [*] -----LLSSQKMVYP [*] -----GLQEPWLHSMYHG	LT α
139	VGYRGRA--PPGGGDP--QGRSVTLRSSLYRAGGAY-GPG-TPELLLEGAETVTPVLD [*] PARRQ [*] ----GYGPLWYTSVGFG	LT β
138	VLEKGGQ--CPS-----THVLLTHTISRIAVSY-QTK-V-----NLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLG	TNF α
195	VYFRGQS--C-----NNLPLSHKVYMRNSKYPQDL-V-----MMEGKMMSYC-----TTGQMWARSSYLG	FasL
137	AAFQLTQGDQLSTHTDGI [*] PHLVLSP-STVFFGAFAL 171	LT α
209	GLVQLRRGERVYVNISHPDMVDFEAR-GKTFFGAVMVG 244	LT β
198	GVFQLGEKDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGIIAL 233	TNF α
247	AVFNLTADHLYVNVSELSLVNFEES-QTFFGLYKL 281	FasL

Гомотримеры (исключая LT α /LT β /LT β гетеротример). LT = лимфотоксин. Полужирный шрифт – трансмембранные домены.

Рецепторы (TNFR(I-III), Fas, LTBR) – надсемейство рецепторов, ассоциированных с адапторными белками, содержащими домен смерти

Гипофизарно-плацентарные ЦИТОКИНЫ *Семейство гормона роста*

Одноцепочечные белки:

Соматотропный гормон – 191 а/к

Плацентарный лактоген – 191, 196 а/к

Пролактин – 199 а/к

Пролиферин – 224 а/к

Рецепторы - надсемейство рецепторов цитокинов (ассоциированных с тирозинкиназами класса Janus)

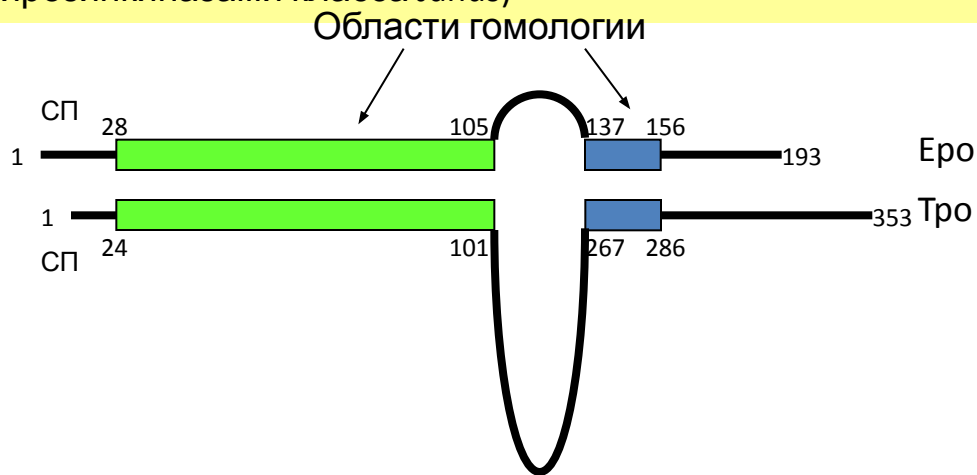
Цитокины

Семейство эритропоэтина (Еро)/тромбопоэтина (Тро)(193-353

а/к)

28	APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNFYAWKRMEVGGQAVEVWQGLALLSEAVL--RGQ	105...	Еро
	*** ** *** *	* * * *	
24	APP--ACDLRVLSKLLRDSHVLHSRLSQCPVHPLPTPVLLPAVDFSLGEWKTQMEETKAQDILGAVTLLLEGVMAARGQ	101...	Тро
137	RALGAQKEAISPPDAASAAP	156...193	Еро
	* *** * * *		
267	RTLGAAPDISSGTSDTGSLPP	286...353	Тро

Рецепторы (ЕроR, ТроR) - надсемейство рецепторов цитокинов (ассоциированных с тирозинкиназами класса Janus)



Эритропоэтин – главный гормональный регулятор дифференцировки эритроцитов и массы эритроцитов крови. Производится почками и печенью. Экспрессия стимулируется гипоксией. Используется для лечения анемии и в качестве допинга спортсменами.

Тромбопоэтин – стимулятор пролиферации и созревания мегакариоцитов - источника тромбоцитов. Его экспрессия в стромальных клетках костного мозга ингибируется белками гранул тромбоцитов. Дефекты Тро являются причиной идиопатической тромбоцитемии (осложнения – тромбоз, геморрагия)

Цитокины

Эритрокин

Эритропоэтин

Структура: 165 а/к гликопротеин

Эритропоэтические функции:

- Предотвращение апоптоза проэритробластов
- Развитие проэритробластов
- Митоз и созревание клеток-предшественников эритроцитарного ряда
- Поддержание количества эритроцитов
- Увеличение вязкости крови
- Рост артериального давления
- Рост потребления костным мозгом железа, меди, фолатов и витамина В12 и их параллельное снижение в крови, снижение их транспортных белков (ферритина, транскобаламина)

Неэритропоэтические функции:

- Ангиогенная с усилением транспорта эритроцитов к области гипоксии
- Нейротрофическая
- Нейрозащитная
- Активация глиальных клеток
- Снижение провоспалительных цитокинов

Стимуляторы секреции:

- Глюкокортикоиды
- Андрогены
- Тканевая гипоксия
- Кровопотери
- Анемии
- Нарушение кровообращения и гипоксия почек

Рецепторы - надсемейство рецепторов цитокинов (ассоциированных с тирозинкиназами, класса Janus)

Цитокины

Адипокины

ы

- **Лептин** Рецепторы - надсемейство рецепторов цитокинов (ассоциированных с тирозинкиназами класса Janus)
- **Адипонектин** Рецепторы - надсемейство рецепторов, сопряженных с адапторными белками
- **Резистин** Рецепторы не известны
- **ФНО α** Рецепторы - надсемейство рецепторов, сопряженных с доменом смерти
- **ИЛ-6** Рецепторы - надсемейство рецепторов цитокинов (ассоциированных с тирозинкиназами класса Janus)
- **ТРФ бета** Рецепторы - надсемейство рецепторов серин-треонинкиназ
- **другие**

Цитокины

Адипокин

ы

Лептин

Источники:

- Гормональная секреция: адипоциты
- Пара-/аутокринная секреция –
- Гонады, плацента, гипоталамус, гипофиз

Структура:

мономер, 145 а/к

Функции:

Рост активности центра теплопродукции

Снижение активности центра аппетита

Рост утилизации жиров

Снижение массы тела

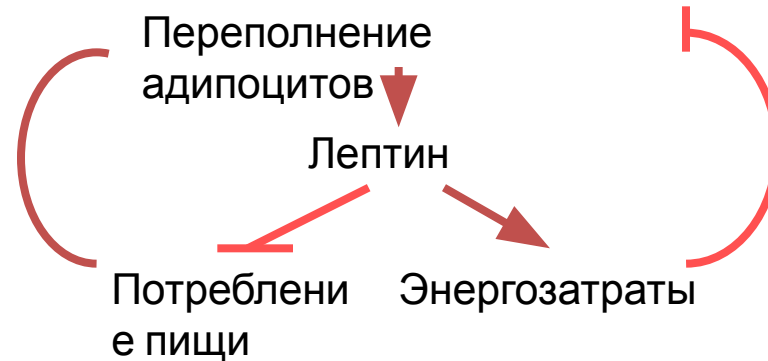
Регуляция функций тиреоидной оси

Адаптация функций щитовидной железы к голоданию

Увеличение скорости полового созревания

Цитокины

Лептин (145 а.к.)



~~Лептин~~
~~OB-R~~ → Ожирение, гиперфагия, сниженное потребление кислорода, подвижность, гипотермия, резистентность к инсулину

Пермиссивный фактор в отношении полового созревания

Рецептор (OB-R) - надсемейство рецепторов цитокинов (ассоциированных с тирозинкиназами класса Janus)

Цитокин

Адипокины

Адипонектин

Источники:

- Гормональная секреция: адипоциты

Рецепторы, сопряженные с адапторными белками

Структура:

- 230 а/к
- N-конец гомология с коллагенами VIII и X
- C-конец – гомология с фактором C1q компонента
- Пространственная структура сходна с цитокинами семейства фактора некроза опухолей альфа

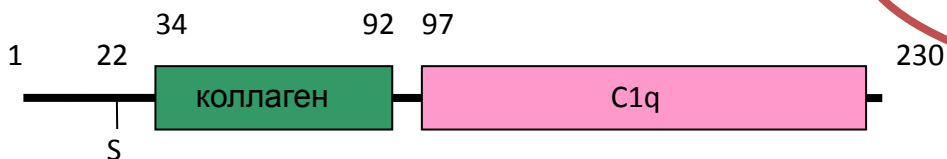
Функции:

- Снижение уровня глюкозы в крови
- Снижение свободных жирных кислот в крови
- Усиление ингибирующего действия инсулина на глюконеогенез в печени
- Усиление захвата глюкозы периферическими тканями
- Усиление окисления жирных кислот в мышце
- **Антидиабетогенный эффект**
- Подавление секреции и действия ФНО альфа (противовоспалительное действие)
- Стимуляция энергозатрат на уровне мозга
- Стимуляция пролиферации эндотелия
- Ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов
- **Повышение секреции КРГ**

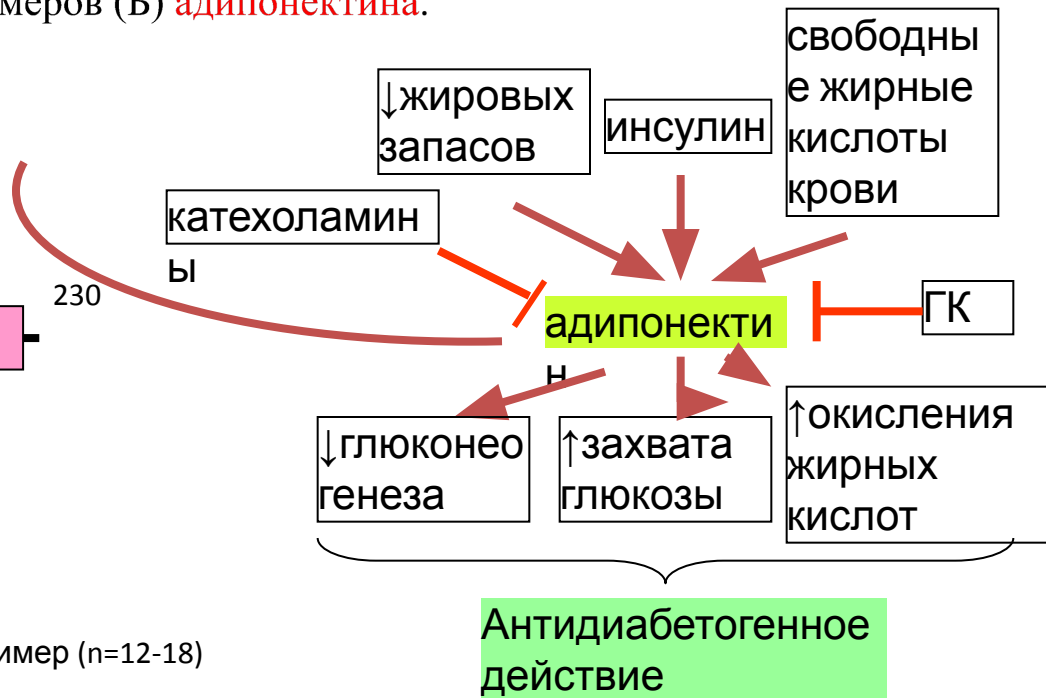
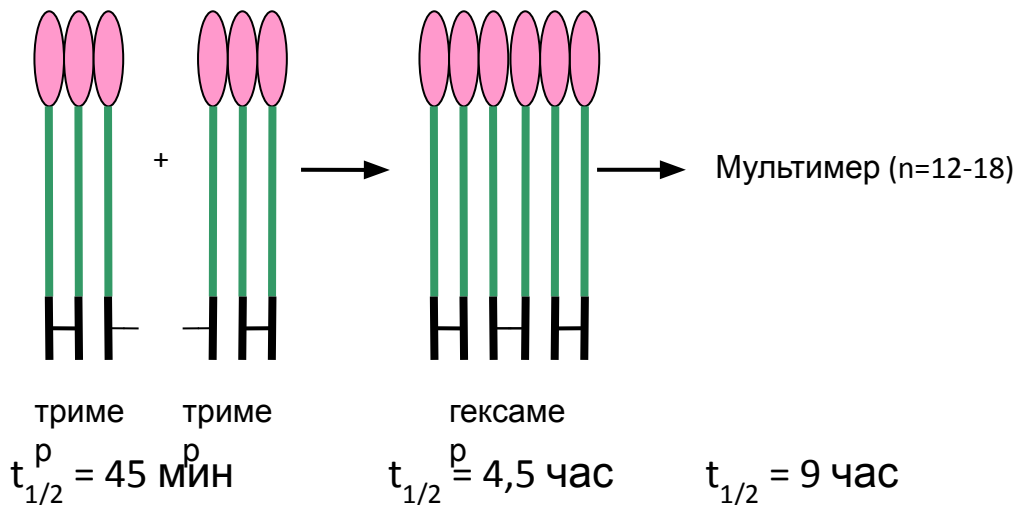
Адипокины

Доменная организация мономера (А) и формирование три-, гекса- и мультимеров (Б) **адипонектина**.

Антидиабетические
тиазолидиндионы
(PPAR γ)



Б



Р
е
ц
е
п

Цитокины

Адипокины

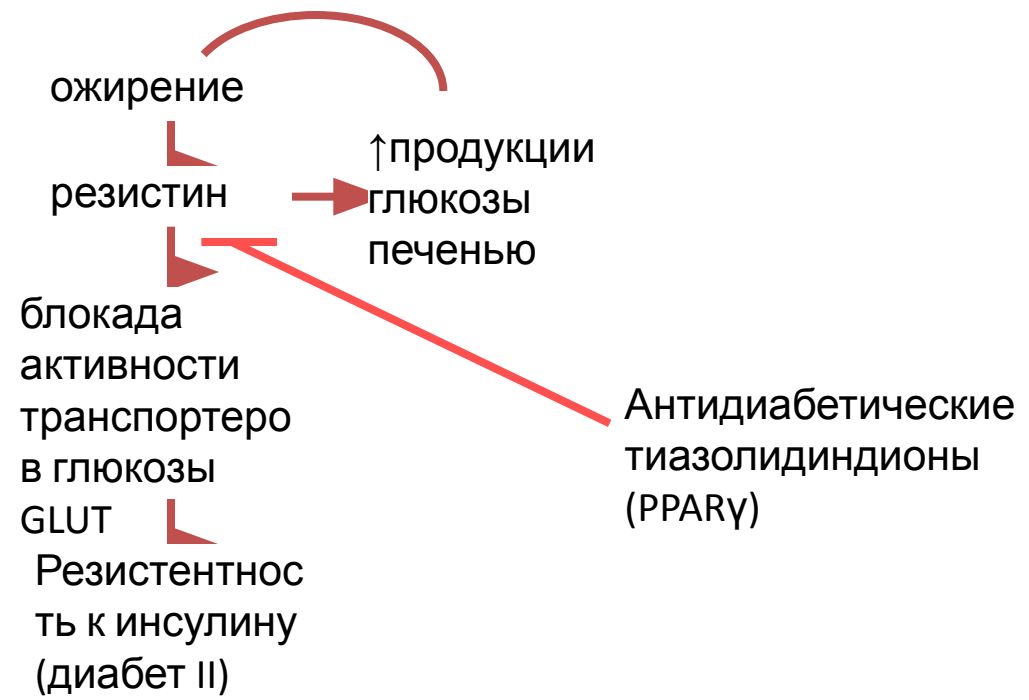
Семейство резистина (90, 88)

Источники:

Гормональная секреция: преадипоциты > адипоцитов;

Рецепторы: не известны

1 KTL <u>C</u> SMEEAINERIQEVAGSLIFRAIS-SIGLEQCQSVTSRGLATCPRGFAVTGCTCGSACGSWDVRAETTC ** * * ** *	Резистин (FIZZ3)
1 QCSLDSVMDKKIKDVLNSLEYSPPISKKLSCASVKSQGRPSSCPAGMAVTGCACGYGCGSWDVQLEETTC	RELMβ (FIZZ2)
72 HCQCAGMDWTGARCCRVQP 90 **** * * * * ****	Резистин (FIZZ3)
71 HCQCSVVDWTTARCCHLT 88	RELMβ (FIZZ2)



Функции:

Резистентность тканей к действию инсулина (подавление активности транспортеров глюкозы)
 Стимуляция продукции глюкозы печенью

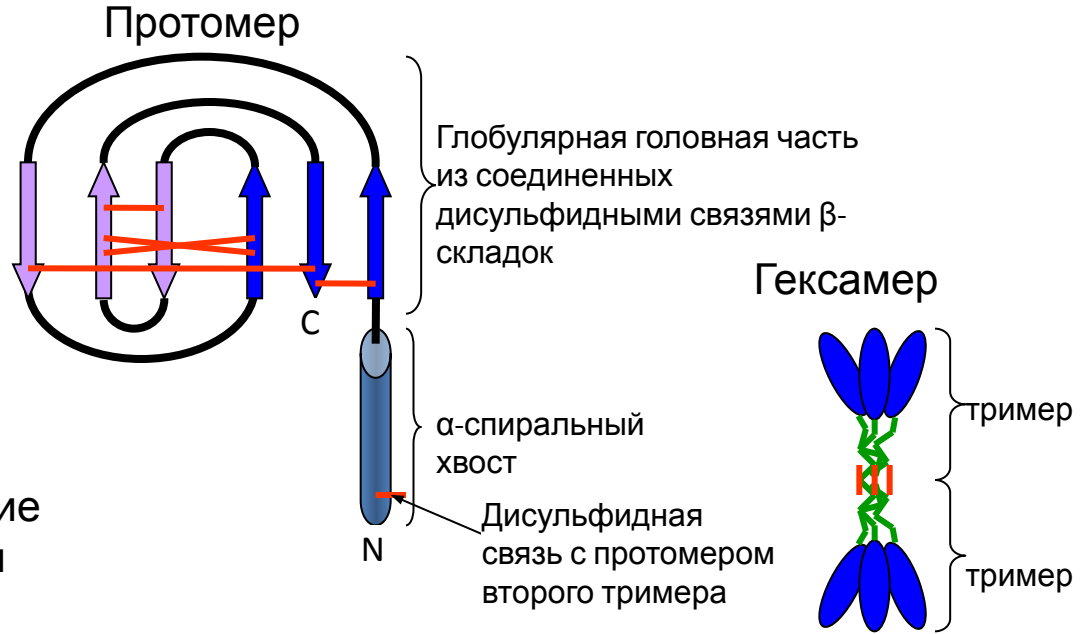
Адипокины

Семейство

резистина

1 KTL C SMEEAINERIQEVAGSLIFRAIS-SIQ CS LDVSRVAVT TC PRGFAVTG CT CGSAC CG SWDVRAETTC	Резистин (FIZZ3)
1 Q C SLDSVMDKKIKDVLNSLEYSPSPISKKLS CAS VKSQGRPSS CP AGMAVTG CAC GY CG SWDVQLETT C	RELMβ (FIZZ2)
72 HC Q CAGMDWTGAR CC RVQP 90	Резистин (FIZZ3)
71 HC Q CSVVDWTTAR CC HILT 88	RELMβ (FIZZ2)

У человека резистин экспрессируется в зонах воспаления, но не в жировой ткани, и оказывает провоспалительное действие



Рецептором предположительно может служить Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) – рецептор липополисахаридов бактериальной стенки

Адипокины при висцерально- абдоминальном ожирении

- повышение резистина
- повышение лептина
- повышение фактора некроза опухолей альфа
- повышение интерлейкина-6

- снижение адипонектина

Результат:

- стимуляция инсулинорезистентности

Цитокины

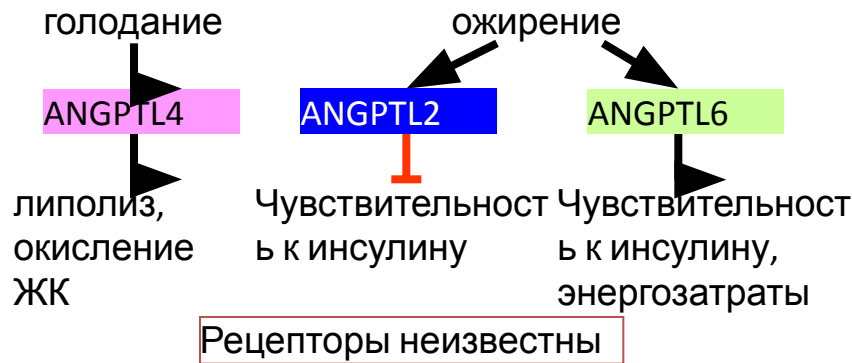
Адипокины

ы

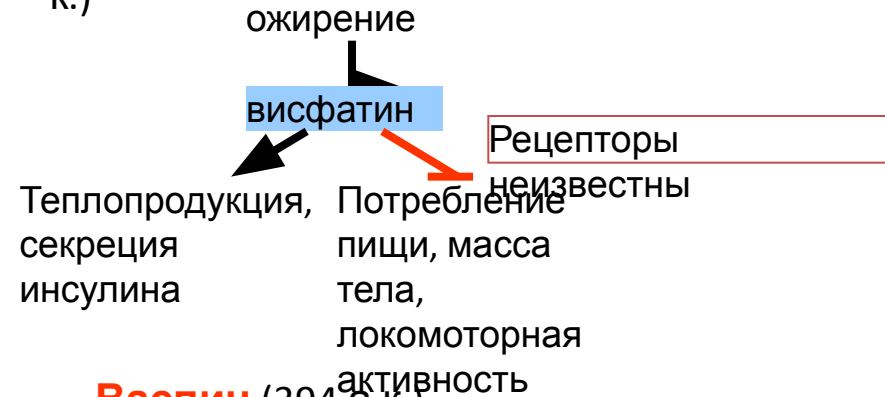
	Рецепторы
Ангиопоэтин-подобные белки (ANGPTL) 4, 2, 6 (381-471 а.к.)	Неизвестны
Висфатин , или никотинамид-фосфорибозилтрансфераза (491 а.к.)	Неизвестны
Оментин (286 а.к.) (omentum=сальник)	Неизвестны
Васпин (394 а.к.)	Неизвестны
Хемерин (147 а.к.) (хемоаттрактант)	Рецептор - ChemR23 класса рецепторов, сопряженных с G-белками
Ретинолсвязывающий белок 4 (RBR4) (181 а.к.)	Неизвестны

Адипокины

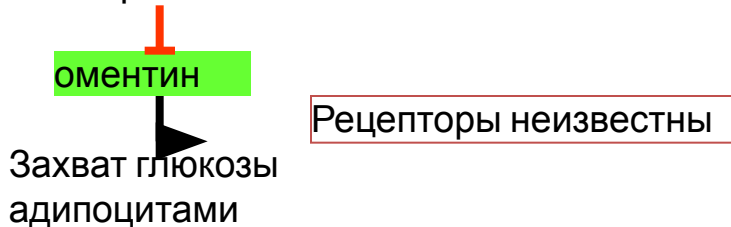
Ангиопэтин-подобные белки (ANGPTL) 4, 2, 6 (381-471 а.к.)



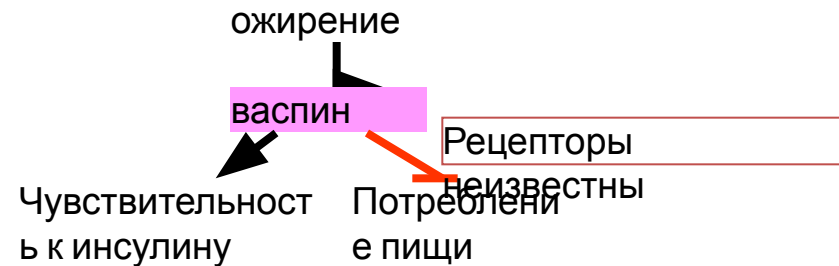
Висфатин, или никотинамид-фосфорибозилтрансфераза (491 а.к.)



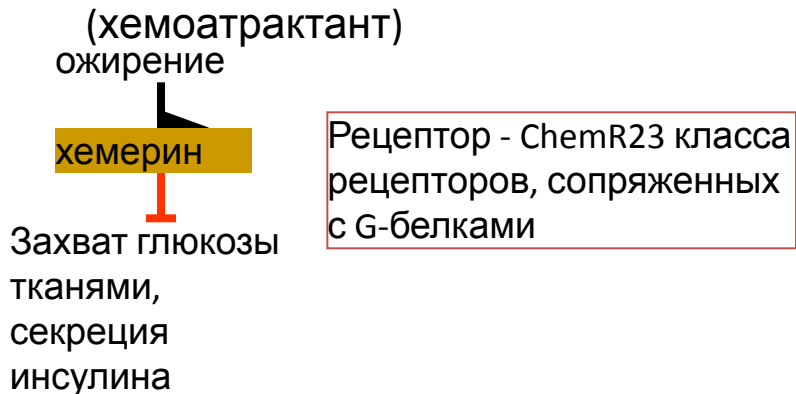
Оментин (286 а.к.) (omentum=сальник) ожирение



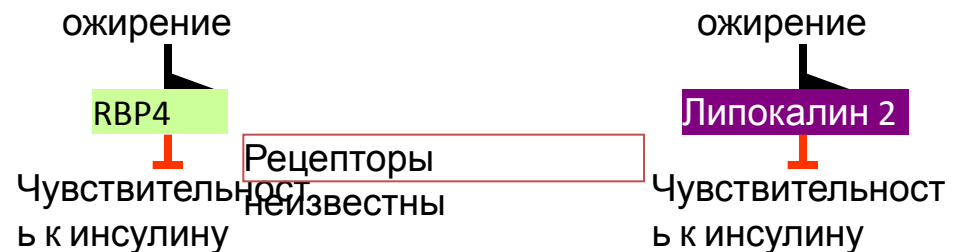
Васпин (394 а.к.)



Хемерин (147 а.к.)



Ретинолсвязывающий белок 4 (RBP4) (181 а.к.)



Липокалин 2 (178 а.к.) (транспорт железа)

Адипокины

Секретируемый белок 5, родственный кудрявым рецепторам (sFRP5) (288

а.к.)



Возможные механизмы действия:

- 1) как агонист/антагонист паракринных лигандов группы Wnt рецепторов Fz;
- 2) как лиганд комплекса интегрин $\alpha 5\beta 1$ -фибронектин;
- 3) как лиганд RANKL

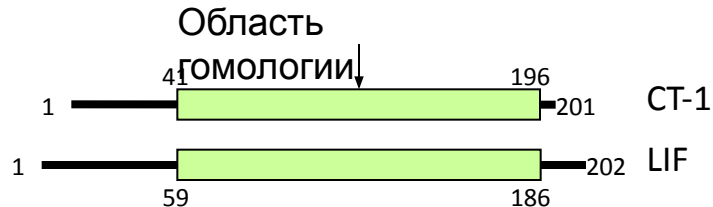
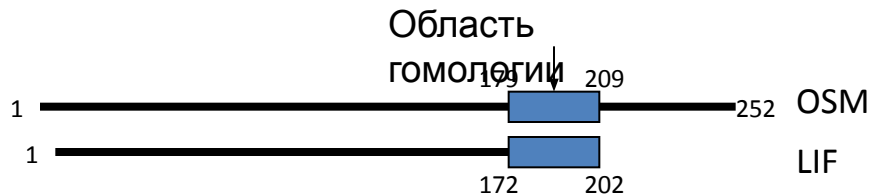
Цитокины

Семейство онкостатина M (OSM) и фактора, ингибирующего лейкоз (LIF)

(LIF)

179	TPASDAFQQRKLEGCRFLHGYHRFMHSVGRVF	209...252	OSM
	* * * * * * *		
172	TSGKDVVFQKKLGCQLLGKYKQIIAVLAQAF	202	LIF

Рецепторы (гетеродимеры OSMR/gp130 и LIFR/gp130) - надсемейство рецепторов цитокинов (ассоциированных с тирозинкиназами класса Janus)



CT-1 = кардиотрофин 1



Название **LIF** связано с его способностью индуцировать конечную дифференцировку лейкемических клеток.

Индуктирует дифференцировку нервных клеток. Стимулирует синтез белков острой фазы в печени. Стимулирует имплантацию эмбриона.

OSM ингибирует пролиферацию ряда линий опухолевых клеток. Регулирует продукцию цитокинов клетками эндотелия. Стимулирует созревание гепатоцитов и регенерацию

Кардиотрофин 1 экспрессируется в сердце, легких, почках, желудочно-кишечном тракте, мозге, мышечной ткани, эндотелии, адипоцитах. Оказывает гипертрофическое и цитопротекторное действие.

Димерные гликопротеидные гормоны семейства ФСГ

Димерные гликопротеидные гормоны семейства ФСГ

Состав:

ЛГ, ФСГ, ТТГ, ХГ

ХГβ –кластер из 6 генов + ЛГβ

Особенности структуры:

Общая альфа-цепь, гомологичные бета-цепи

Структура:

- Альфа-цепь (92 а/к)
- Бета-цепь ФСГ (111 а/к)
- Бета-цепь ЛГ (121 а/к)
- Бета-цепь ТТГ (112 а/к)
- Бета-цепь ХГ (145 а/к)

Рецепторы (LHR, FSHR, TTHR) –
надсемейство рецепторов,
сопряженных с G-белками

Димерные гликопротеидные гормоны семейства ФСГ

<p>1 APDVQDCPECTLQENPFFSQPGAPILQCMGCCFSRAYPTPLRSKKTMLVQKNVTSESTCCVAKSYNRVTVMGGFKVENHTA</p> <p>* *</p> <p>1 NSCELTNITIAIEKEEFCRFSISINTTWCAGYCYTRDLVYKDPA----RPKIQTCTFKELVYETVVRVPGCAHHADSL</p> <p>* *</p> <p>1 SREPLRPWCHPINAILAVEKEGCPVCITVNTTICAGYCPTMMRVLQAVL----PPLPQVVCTYRQVRFESIRLPGCPRGVDPV</p> <p>* *</p> <p>1 SKEPLRPRCRPINATLAVEKEGCPVCITVNTTICAGYCPTMTRVLQGVL----PALPQVVCNYRDVRFESIRLPGCPRGVNPV</p> <p>* *</p> <p>1 FCIPTTEYTMHIERRECAAYCLTINTTICAGYC--MTRDINGKLF LPKYALSQDVCTYRDFIYRTVEIPGCPLHVAPY</p>	<p>α-цепь</p> <p>ФСГ-β</p> <p>ЛГ-β</p> <p>ХГ-β</p> <p>ТТГ-β</p>
<p>82 CHCSTCYHKS 92</p> <p>74 YTYPVATQCHCGKCDSDSTDCTVRGLGPSYCSFGEMKE 111</p> <p>*** * * * * * * * * * * * * * * * * *</p> <p>80 VSFPVALSCRCGPCRRSTSDCGGPKDHPLTCDHPLQLSGLLFL 121</p> <p>** * * * * * * * * * * * * * * * * *</p> <p>80 VSYAVALSCQCALCRRSTTDCGGPKDHPLTCDDPRFQDSSSSKAPPPSLSPSRLPGPSDTPILPQ 145</p> <p>** * * * * * * * * * * * * * * * * *</p> <p>75 FSYPVALSCKCGKCNTDYSDCIHEAIKTYCTKPQKSY 112</p>	<p>α-цепь</p> <p>ФСГ-β</p> <p>ЛГ-β</p> <p>ХГ-β</p> <p>ТТГ-β</p>

Димерные гликопротеидные гормоны семейства ФСГ

1 APDVQDCPECTLQENPFFSQPGAPILQCMGCCFSRAYPTPLRSKKTMLVQKNVTSESTCCVAKSYNRVTVMGGFKVENHTA	α-цепь
1 NSCELTNITIAIEKEEERFCISINTTWCAGYCYTRDLVYKDPA----RPKIQKTCTFKELVYETVVRVPGCAHHADSL	ФСГ-β
1 SREPLRPWCHPINAILAVEKEGCPVCITVNTTICAGYCPMTMRVLQAVL----PPLPQVVCTYRDVRFESIRLPGCPRGVDPV	ЛГ-β
1 SKEPLRPRCRPINATLAVEKEGCPVCITVNTTICAGYCPMTMRVLQGVL----PALPQVVCNYRDVRFESIRLPGCPRGVNPV	ХГ-β
1 FCIPTEYTMHIERRECAYCLTINTTICAGYC--MTRDINGKLF LPKYALSQDVCTYRDFIYRTVEIPGCPLHVAPY	ТТГ-β
82 CHCSTCYHKS 92	α-цепь
74 YTYPVATQCHCGKCDSDSTDCTVRGLGPSYCSFGEMKE 111	ФСГ-β
80 VSFPVALSCRCGPCRRSTSDCGGPKDHPLTCDHPQLSGLLFL 121	ЛГ-β
80 VSYAVALSCQCALCRRSTTDCGGPKDHPLTCDPRFQDSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ 145	ХГ-β
75 FSYPVALSCKCGKCNTDYSDCIHEAIKTNCTKPQKSY 112	ТТГ-β

α + ФСГβ → ФСГ
 α + ЛГβ → ЛГ
 α + ХГβ → ХГ α
 + ТТГβ → ТТГ
 α2 + β5 →
 тиростимулин

ХГβ – кластер из 6 генов + ЛГβ

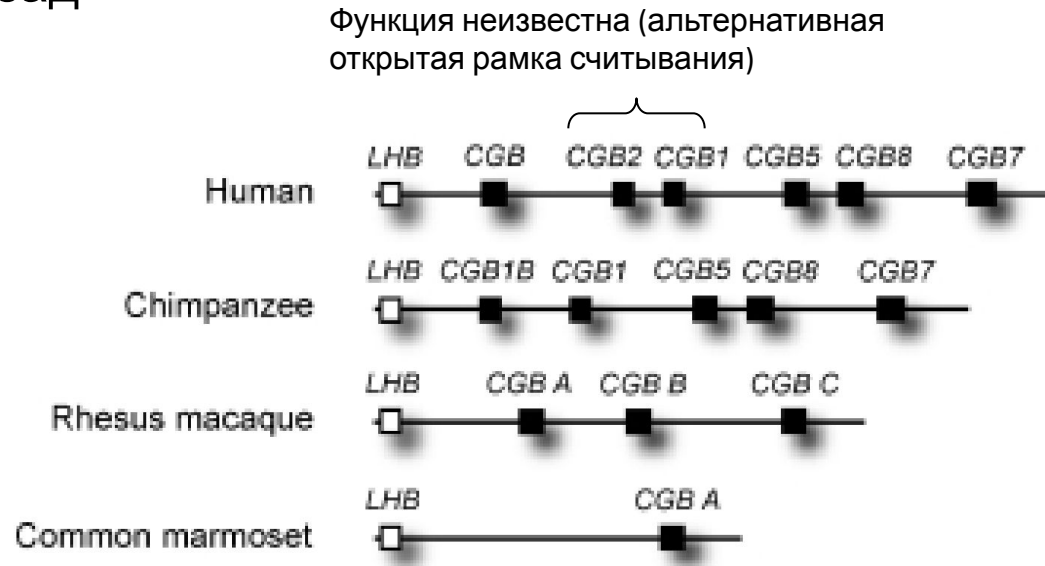
Рецепторы (LHR, FSHR, TTHR) –
 надсемейство рецепторов,
 сопряженных с G-белками

ФСГ = фолликулостимулирующий гормон; ЛГ = лютеинизирующий гормон; ХГ = хорионический гонадотропин; ТТГ = тиреотропный гормон

Тиростимулин:
 кортикотрофы
 гипофиза, кожа,
 сетчатка, семенники.
 Функция неизвестна

Хорионический гонадотропин – эволюционное приобретение приматов (локус 19q13.32).

Дубликация гена *LHB* произошла 55-35 млн лет назад



$T_{1/2}$: LH < 1 час; ХГ ≈ 24 час

По предварительным оценкам, у гориллы может быть до 50 копий гена *CGB*

Некоторые примеры генетических мутаций на разных уровнях эндокринного контура и сопровождающие их заболевания

Компонент эндокринной оси	Мутантный ген	Активность мутантного белка	Провоцируемое заболевание
Эндокринная железа:			
Гипофиз	Ген β -субъединицы лютеинизирующего гормона	<i>Инактивация</i>	Отставание полового развития
	Ген β -субъединицы ФСГ	<i>Инактивация</i>	Нарушения сперматогенеза у мужчин и полового цикла у женщин
	Ген общей альфа-субъединицы гормонов семейства ФСГ	<i>Инактивация</i>	Зародышевая мутация летальна, соматическая – отсутствие образования ЛГ, ФСГ, ТТГ, ХГч

**Димерные гликопротеидные
гормоны семейства
трансформирующего
ростового фактора бета**

Семейство трансформирующего фактора роста бета (TGFβ)

<pre> 1 ALDTNYCFSSSTTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWK-WIHEPKGYHANFCLGPCP-----YIWS----- ** * * * * * * * * * * * * 1 STPLMSWPWSPSALRLLQRPPEEP---AAHANCHRVALNISF-QELGWERWIVYPPSFIHGYCHGGCGLHIP----P---- * * ** ** * * * * * ** 1 GLECD---GKVNICCKKQFFVSF-KDIGWNDWIIAPSGYHANYCEGECPSHIAGTSGS---- ***** * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * 1 GLECD---GRTNLCCRQQFFIDF-RLIGWNDWIIAPTGYGNYCEGSCPAYLAGVPGS---- * * * * * * * * * * * * * 418 PRGPGRAQRSA-----GAT---AADGPCALRELSVDL-RA---ERSVLIPETYQANNCQGVC-----GWPQS---- * * * * * * * * 1 N-----AKG---NYCKRTPLYIDFKEI-GW---DSWIIAPPGYEAYECRGVC-----NYPLA---- * * * * * * * * * * * * * * 1 NLGLDCDEHSSE---SRCCRYPLTVDFEAF-GW---D-WIIAPKRYKANYCSGQC-----EYFMF---- * * * * * * * * * 59 ALPRGGRAARAGGPGSRARAAGA---RGCRLRSQLVPVRAL-GL---G-HR-SDELVFRFRFCGSGC-----RR-AR---- ** * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * 20 VAKAGGTWLGTHRPLARLRALS---GPCQLWSLTLSVAEL-GL---G-YA-SEEKVIFRYCAGSC-----PRGAR---- * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * 1 ARLGA---RPCGLRELEVRVSEL-GL---G-YA-SDETVLFRYCAGAC-----EAAARVYDL </pre>	<p>TGFβ</p> <p>Inhα (ингибин)</p> <p>InhβA</p> <p>InhβB</p> <p>AMH (антимоллеров гормон)</p> <p>BMP-10 (морфогенный белок кости)</p> <p>BMP-11</p> <p>Артемин 1</p> <p>персефин</p> <p>неуртурин</p>
<pre> LD-T--OYSKVLALYNO--HNPGASAAP-----CC--VPOALEPLP-IVYY--VGRKPK-V-EOLSMMIVRSCKCS 112 * * * * * * * * * * * * * NL-S--LPVPGAPPTPAQPYSLLPGAQP-----CCAALPGTMRPLH-VRTT-SDGGYSF-KYETVPELLTQHCACI 134 * * * * * * * * * * * * * SL-S--FHSTVINHYMRGHSPFANLKS-----CC--VPTKLRPMS-MLYY-DDGQNII-K-KDIQNMIVEECGCS 116 * * * * * * * * * * * * * * * * AS-S--FHTAVVNQYRMRGLNP-GTVNS-----CC--IPTKLTMS-MLYF-DDEYNIV-K-RDVPNMIVEECGCA 115 ** * * * * * * * * * * * * * * * DR-NPRYGNHVVLLLLKMQARGA-ALARP-----PCC--VPTAYAGKL-LISL-SEE-RIS-A-HHVPNMVATECGCR 535 * * * * * * * * * * * * * * * * EHLTPT--KHAIIQALVHLKNS-QKASK-----ACC--VPTKLEPIS-ILYL-DKG-VVTYK-FKYEGMAVSECGCR 108 * * * * * * * * * * * * * * * * * QKY-PH--THLVQQ---ANP-RGSAG-----PCC--TPTKMSPIN-MLYFNDKQ-QIIYG--KIPGMVVDRCGCS 109 * * * * * * * * * * * * * * SPH-DL--SLASLL-----GAG-ALRPPPGSRPVSQPC--RPTRYE--A-VSFMDVNS-T--WR--TVDRLSATACGCLG 181 * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * TQH-GL--ALARLQ---GQG-RAHGG-----PCC--RPTRYT--D-VAFLDDRH-R--WQ--RLPQLSAAACGCGG 135 * * * * * * * * * * * * * * * * * * GLR-RL--RQRRRL-----RRE-RVRAQ-----PCC--RPTAYE--DEVSFLDAHS-R--YH--TVHELSARECACV 102 </pre>	<p>TGFβ1</p> <p>Inhα</p> <p>InhβA</p> <p>InhβB</p> <p>AMH</p> <p>BMP-10</p> <p>BMP-11</p> <p>Артемин 1</p> <p>Персефин</p> <p>Неуртурин</p>

Рецепторы (TGFR, ACTR, AMHR, BMPR) – надсемейство рецепторов-серин/треонинкиназ; рецепторы (артемина, персефина, неуртурина, GDNF) – вспомогательные рецепторы GFRA (1-4) + тирозинкиназа RET

Димерные гликопротеидные гормоны семейства трансформирующего ростового фактора бета

1. Структура:

Двухцепочечные гликопротеины

2. Разделение на группы по гомологии С-конца:

А. Группа ФРМК

Б. Группа ТРФ-бета

В. Группа ингибина (цепи: альфа и бетаА, бетаВ)

2. Источники:

Гормональная секреция (ФРМК, активин, ингибин) – гонады

Пара-/аутокринная секреция:

ТРФ-бета - многие ткани,

ингибин, активин - плацента, кора надпочечников и некоторые
другие ткани

План структуры димерных гликопротеидных гормонов семейства ТРФ-бета

ТРФ-бета = Гомодимер 2 x 112 а/к

ФРМК=Гомодимер 2 x 535 а/к

Ингибин А (Гетеродимер; альфа-цепь=134 а/к, бетаА-цепь=116 а/к)

Ингибин В (Гетеродимер; альфа-цепь=134 а/к, бетаВ-цепь=115 а/к)

Активин А (Гомодимер; 2 x бетаА-цепь=116 а/к)

Активин В (Гомодимер; 2 x бетаВ-цепь=115 а/к)

Активин АВ (Гетеродимер; бетаА-цепь=116 а/к x бетаВ-цепь=115 а/к)

Рецепторы (TGFR, ASTR, AMHR, BMPR) – надсемейство рецепторов-серин/треонинкиназ;

Субъединичный состав ингибинов и активинов

Inh α — Inh β A Ингибин А

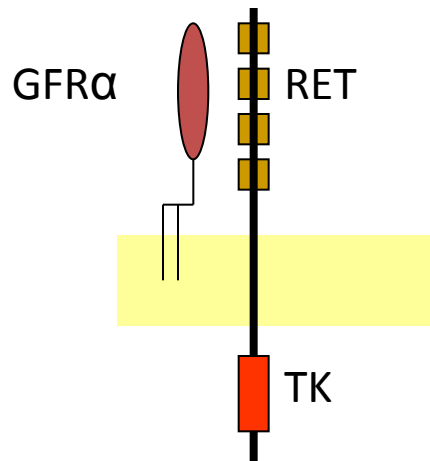
Inh α — Inh β B Ингибин В

Inh β A — Inh β A Активин А

Inh β B — Inh β B Активин В

Inh β A — Inh β B Активин АВ

Состав рецепторов для подсемейства артемина



~~неуртурин., GDNF~~



аганглиоз кишечника
*болезнь Хиршспрунга

Функции гормонов семейства трансформирующего ростового фактора бета

А. Группа ФРМК

- Регрессия мюллеровых каналов
- Опущение яичек в мошонку
- Торможение роста фолликулов яичника при выборе доминантного фолликула

**Функции гормонов семейства трансформирующего
ростового фактора бета**
Б. Группа ТРФ-бета

- Индукция апоптоза
- Торможение роста
- Индукция фиброгенеза
- Регуляция дифференцировки в эмбриогенезе
- Анतिकанцерогенное действие

Инактивирующие мутации, антипролиферативного каскада ТРФ-бета

Инактивирующая мутация	Опухоли, несущие мутацию
ТРФ-бета	Рак ободочной кишки Папиллярная карцинома кожи Сквамозноклеточная карцинома
<i>Рецептор II ТРФ-бета</i>	<i>Рак ободочной кишки Рак желудка</i>
<i>Рецептор I ТРФ-бета</i>	<i>Рак простаты Рак ободочной кишки Рак желудка Саркома, ассоциированная со СПИДом</i>

**Функции гормонов семейства трансформирующего
ростового фактора бета
В. Группа ингибина**

Ингибин	Активин
Снижение секреции ФСГ	Увеличение секреции ФСГ
Снижение ароматизации андрогенов в клетках гранулезы и Сертоли	Увеличение ароматизации андрогенов в клетках гранулезы и Сертоли
Усиление проведения сигнала ЛГ	Снижение проведения сигнала ЛГ
Конечный эффект: усиление андрогенной функции	Конечный эффект: снижение андрогенной функции

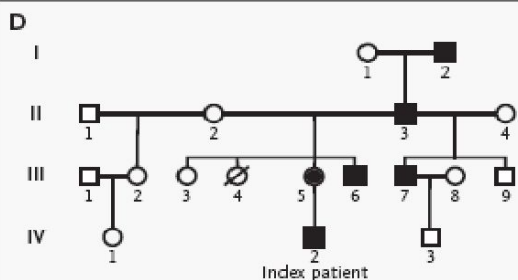
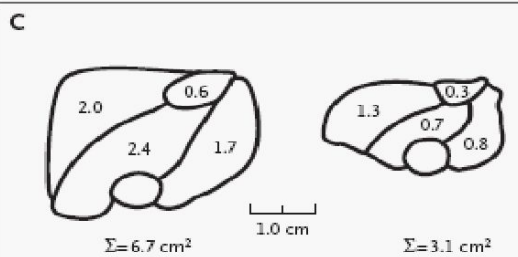
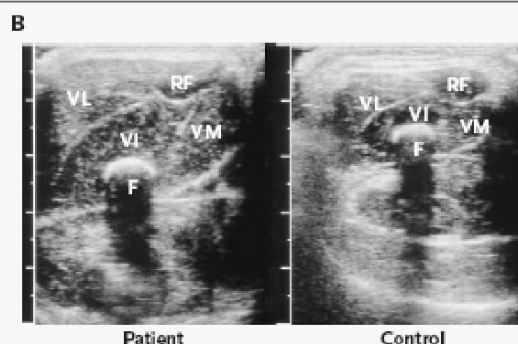


Figure 1. Photographs of the Child at the Ages of Six Days and Seven Months (Panel A), Ultrasonograms (Panel B) and Morphometric Analysis (Panel C) of the Muscles of the Patient and a Control Infant, and the Patient's Pedigree (Panel D).

The arrowheads in Panel A indicate the protruding muscles of the patient's thigh and calf. In Panel B, an ultrasonographic transverse section (linear transducer, 10 MHz) through the middle portion of the thigh reveals differences between the patient and a control infant of the same age, sex, and weight. VL denotes vastus lateralis, VI vastus intermedius, VM vastus medialis, RF rectus femoris, and F femur. In Panel C, retracings of the muscle outlines and results of the morphometric analysis of the muscle cross-sectional planes of the two infants also reveal marked differences. Panel D shows the patient's pedigree. Solid symbols denote family members who are exceptionally strong, according to information in their clinical history. Square symbols denote male family members, and circles female family members.

is spliced incorrectly. Panel D shows that mutant myostatin has a g.IVS1+5 g→a transition at the splice donor site in intron 1, causing splicing to occur 108 bp downstream at a cryptic splice site, which produces a larger transcript in the mutant and results in a premature termination codon. CMV denotes promoter sequences de-

Инактивирующая мутация гена миостатина = фактора роста и дифференцировки 8 (GDF8) семейства TGFβ, связанная с гипертрофией скелетных мышц

Schuelke M. et al, Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. N Engl.J Med 2004; 350(26)2682-8.

Хемокины

Хемокин

ы

Группа CCL

1 QPDA---INAPVT CC YNFTNRKISVQRLASYRRITSSKCPKEAVIFKTIVAKEICADPKQKWVQDSMDHLDKQTQTPKT 76 ***** * * *** * *** ** ** *	CCL2
1 QPDA---LNV PST CF TFSSKKISLQRLKSYV-ITTSRCPQKAVIFRTKLGKEICADPKEKWVQNYMKHLGRKAHTLKT 75 ** * ***** *	CCL13
1 QPKVPEWVNT PST CCL KYYEKVLPRLVVG YR-KALN-CHLPAIIFVTKR NREVCTNPND DWVQEYIKDPNLPLLPTRN..97	CCL16

Рецепторы (CCRs) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками

Хемокин

ы

Группа CXCL

1 ASV---ATELR CQCL QT-LQGIHPKNIQSVNVKSPGPHCAQTEVIATLK-NGRKACLNPASPIVKKII EKMLNSDKSN 73	CXCL1
** * * * *** *** * **** * ** *	
1 FPM---FKRGR CLCI GPVKAVKQADIEKASIMYPSNNCDKIEVIITLKENKGQRCLNPKSKQARLI IKKVERKNF 73	CXCL11
** ** * * * * * * ** ** *	
1 AVLPRSAKELR CQCI IKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPHCANTEIIVKLS DGR-ELCLDPKENWVQRVVEKFLKRAENS 77	IL-8

Рецепторы (CXCRs) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками

Хемокин

ы

Группа XCL

1 VGSEVSDKR TCV SLTTQRLPVSRIKTYTITEGSLRAVIFITKRGLKVCADPQATWVRDVVRSMDRKSNTRNMIQTKPTGT *****	XCL1
1 VGSEVSHRR TCV SLTTQRLPVSRIKTYTITEGSLRAVIFITKRGLKVCADPQATWVRDVVRSMDRKSNTRNMIQTKPTGT *****	XCL2
82 QQSTNTAVTLTG 93 *****	XCL1
82 QQSTNTAVTLTG 93	XCL2

Рецепторы (XCR) – надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками