

## **ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН-РОДСТВЕННЫЙ БЕЛОК – СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ, БИОХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИКАХ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ В ОРГАНИЗМЕ**

**Курзанов А.Н., Быков И.М., Ледванов М.Ю.**

*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Минздрава России, Краснодар, e-mail: kurzanov@mail.ru*

В обзоре представлены наиболее значимые и убедительные аргументы и факты о структурно-функциональных характеристиках паратиреоидного гормон-родственного белка (ПТГрП) и его физиологической роли в организме человека и ряда других биологических видов. Этот белок оказывает многоплановое влияние на многие физиологические процессы и во многом, определяет сложную систему их взаимодействия. ПТГрП входит в семейство паратиреоидного гормона (ПТГ), состоящего из группы структурно-родственных биологически активных факторов, участвующих в регуляции кальциевого и костного гомеостаза и процессов развития различных тканей и органов. В течение трех последних десятилетий эти биологически активные молекулы стали предметом растущего интереса, и среди них особое внимание исследователей привлекает ПТГрП. Значительная часть информации о биологических эффектах ПТГрП, представленная в обзоре была получена в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных с целенаправленной делецией в гене ПТГрП (нокаутные мыши) либо на трансгенных мышах с гиперэкспрессией этого белка в определенных тканях. Подтверждение результатов экспериментальных исследований во многих случаях было получено в наблюдениях на людях с мутациями в гене ПТГрП или в гене рецептора ПТГ/ПТГрП. В обзоре проанализированы современные данные о биологически активных доменах ПТГрП, экспрессии ПТГрП и его рецепции в различных тканях, паракринных, эндокринных и интракринных эффектах в эмбриональном и постнатальном периодах жизни. Приведены существующие в литературе сведения о физиологической роли ПТГрП в формировании скелета и молочных желез, функционировании почек, развитии зубов, регуляции сердечно-сосудистой системы, поджелудочной и предстательной желез. Представлена информация о практических разработках в области медицины, базирующихся на использовании физиологических эффектов в терапевтических целях. Проведенный анализ большого массива научной литературы позволил констатировать, что в настоящее время ПТГрП рассматривается как один из ключевых регуляторов морфофункциональных, биохимических и патофизиологических процессов в организме.

Ключевые слова: паратиреоидный гормон-родственный белок, рецептор, биологически активные домены.

## **PARATHYROID HORMONE-LIKE PROTEIN –MODERN VIEWS ON STRUCTURE, BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS AND PHYSIOLOGICAL ROLE IN ORGANISM**

**Kurzanov A.N., Bykov I.M., Ledvanov M.Y.**

*Kuban State Medical University, Health Ministry of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: kurzanov@mail.ru*

Survey presents the most important and convincing arguments and facts about the structural and functional characteristics of parathyroid hormone-like protein (PTHLP) as well as its physiological role in human organism and some other biological species. This protein has multifaceted effects on various physiological processes, and largely determines the complex system of their interaction. PTHLP is a member of the parathyroid hormone (PTH) family, consisting of a group of structurally related biologically active factors that participate in regulation of calcium and bone homeostasis as well as in development of different tissues and organs. During the last three decades these biologically active molecules attracted growing interest of the researchers, with PTHLP being in the center of attention among them. The majority of information about the biological effects of PTHLP presented in the survey, was obtained during the experimental research in laboratory animals with targeted deletion of PTHLP in gene (knockout mouse), or in transgenic mice with this protein hyper-expressed in certain tissues. In many cases, the results of experimental research were confirmed during observations in humans with mutations in PTHLP gene or in PTH / PTHLP receptor gene. The survey analyzed current evidences on the biologically active domain of PTHLP, PTHLP expression and reception in different tissues paracrine, endocrine and intracrine effects during embryonic and postnatal periods of life. The survey gives an overview of the existing published data on the physiological role of PTHLP in skeleton and mammary glands development, kidney function, tooth development, regulation of the cardio-vascular system, pancreas and prostate. The survey mentions practical developments in medicine, based on the use of physiological effects for therapeutic purposes.

**The conducted analysis of the large volume of scientific literature let us state, that currently PTHLP is regarded as one of the key regulators of morphofunctional, biochemical and pathophysiological processes in organism.**

Keywords: parathyroid hormone-like protein, receptor, biologically active domain.

В 2017 году исполнится тридцать лет с момента идентификации «нового» белка, выделенного из ткани злокачественных опухолей, сопровождающихся развитием гиперкальциемии. После 40 лет поиска тремя независимыми исследовательскими группами из клеток рака молочной железы [18], рака легких [111], рака почки [153] была выделена субстанция, которая обладала высокой N-концевой гомологией с паратиреоидным гормоном. Сходство этого белка по биологической активности и структуре с паратиреоидным гормоном определило его ныне существующее название – паратиреоидный гормон-родственный белок. За прошедшие годы многочисленными исследованиями было установлено широкое распространение этого белка в различных нормальных и онкотрансформированных тканях, описаны многочисленные виды его биологической активности, эндокринный, паракринный и интракринный механизмы действия в физиологических и патофизиологических реакциях, доказана его ведущая роль в органогенезе [176,124,110,137,40,123,175,80].

В данном обзоре представлены наиболее значимые и убедительные аргументы и факты о структурно-функциональных характеристиках паратиреоидного гормон-родственного белка и его физиологической роли в организме человека и ряда других биологических видов. Этот белок оказывает глубокое воздействие на многие физиологические процессы и во многом, определяет сложную систему их взаимодействия.

Изложению основного материала обзора, по-видимому, целесообразно предпослать несколько уточнений, касающихся установившегося в научной литературе названия рассматриваемой биологически активной молекулы. В англоязычной литературе аббревиатуре PTHrP соответствуют две версии ее прочтения – Parathyroid Hormon-relatedpeptide и Parathyroid Hormon-related proteine. К пептидам принято относить молекулы, содержащие не более 45-50 аминокислот, а молекула PTHrP содержит намного больше аминокислот, и в этой связи она, безусловно, относится к белкам.

В различных изоформах молекула паратиреоидного гормон-родственного белка содержит 139, 141 либо 173 аминокислоты. Из этих белковых структур в результате посттрансляционного процессинга формируются зрелые секреторные формы биологически активных пептидов: N-концевой фрагмент, срединная область (midregion) и C-концевой домен, каждый из которых имеет свою собственную функциональную роль в организме участвуя в инициации и регуляции различных физиологических, патофизиологических и патобиохимических эффектов [119,153,181,92].

К зрелым секреторным формам пептидов относят N-концевой домен (1-34 или 1-36), срединный фрагмент (midregion) (38-94) и C-концевой домен молекулы паратиреоидного гормон-родственного белка(107-139), который в ряде публикаций обозначается как «остеостатин». В этой связи в современной англоязычной литературе аббревиатура «PTHrP» служит для обозначения как белкового предшественника биологически активных пептидов, так и самих этих пептидов. Последняя буква аббревиатуры может обозначать и слово «протеин», если речь идет об исходных продуктах трансляции изоформ белковых молекул, или «пептид», если говорят и пишут о биологически активных постпроцессинговых доменах. В рамках данного обзора мы стремились придерживаться этого принципа обозначения биологически активных структур, входящих в семейство паратиреоидного гормона и являющихся предметом исследований, результаты которых использованы при подготовке **этой** статьи и в ее тексте использовали аббревиатуру «PTHrP».

Следует, однако, отметить, что среди проанализированных нами публикаций (а они на 99% англоязычные) имеется немало статей, в которых аббревиатура «PTHrP» используется без уточнения структуры исследованной молекулы. При цитировании таких публикаций придерживались трактовки последней буквы аббревиатуры «PTHrP» в контексте содержания конкретной статьи, т.е., или «пептид» или «протеин». В этой связи следует отметить, что не всегда представлялось возможным абсолютно однозначно идентифицировать принадлежность молекул, обозначенных в цитируемых работах, как «PTHrP» к белкам или пептидам, что нашло отражение в тексте данного обзора, в котором аббревиатура «PTHrP» служит для обозначения биологически активных молекул без уточнения в ряде случаев их принадлежности к пептидам или белкам. Словосочетанием «экспрессия гена PTHrP» в тексте статьи обозначен программируемый геномом процесс биосинтеза функционального продукта – белка (протеина) или матричной РНК (мРНК).

PTHrP входит в семейство паратиреоидного гормона (PTH), состоящего из группы структурно-родственных биологически активных факторов, участвующих в регуляции кальциевого и костного гомеостаза и процессов развития различных тканей и органов [48,125]. В течение трех последних десятилетий эти структурно-родственные биологически активные молекулы стали предметом растущего интереса, и среди них особое внимание исследователей привлекает PTHrP [139], имеющий последовательность аминокислот, идентичную с первыми 6 аминокислотами PTH [139].

PTH и PTHrP оказывают, в основном, сходные эффекты на клетки-мишени классического PTH, но их влияние на другие клетки-мишени существенно различается. Классическими клетками-мишенями PTH являются клетки костной и почечной ткани, а именно, хондроциты, остеобласты и остеокласты из костной ткани и клетки почечных

канальцев и ткани почки. В то же время ПТГ взаимодействует с другими клетками-мишенями – клетками печени, гладких мышц, эритроцитами и лимфоцитами, клетками-водителями ритма сердца и кардиомиоцитами [139]. ПТГрП имеет гораздо более широкий спектр эффектов. Паратгормон и ПТГрП связываются с одним и тем же рецептором, но ПТГ-родственные пептиды также связываются с несколькими другими рецепторами.

Функции ПТГ во многом реализуются группой структурно-родственных пептидов, одним из которых является ПТГрП который, однако, имеет ряд существенных структурно-функциональных отличий от ПТГ.

ПТГрП отличается от ПТГ по трем основным моментам. Во-первых, он синтезируется не в паращитовидных железах, а в различных нормальных либо малигнизированных тканях. Во-вторых, молекула ПТГрП существенно больше молекулы ПТГ, которая содержит 84 аминокислоты. В-третьих, ПТГрП во многих тканях действует как паракринный, интракринный или аутокринный фактор, а не как классический гормон дистантного действия, что свойственно ПТГ [139,46,39,66]. Таким образом, хотя ПТГ и ПТГрП структурно и функционально отчасти подобны, они во многих моментах вызывают неодинаковые эффекты из-за различий в адресности реализации биологической активности и структурно-функциональных особенностей.

Молекула ПТГрП отличается от молекулы ПТГ значительно бóльшим содержанием аминокислот. Различные изоформы молекул ПТГрП содержат различающиеся С-концевые терминалы. N–концевые терминалы изоформ имеют частично гомологичные с ПТГ аминокислотные последовательности, что позволяет им связываться с рецептором ПТГ первого типа (ПТГ1R) [20]. Значительная часть информации о биологических эффектах ПТГрП была получена в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных с целенаправленной делецией в гене ПТГрП (нокаутные мыши) либо на трансгенных мышях с гиперэкспрессией этого белка в определенных тканях [91]. Подтверждение результатов экспериментальных исследований во многих случаях было получено в наблюдениях на людях с мутациями в гене ПТГрП или в гене рецептора ПТГ/ПТГрП.

ПТГрП кодируется одним геном, который является членом небольшой семьи, включающей также ген паратиреоидного гормона (ПТГ) и ген *tuberoinfundibular* пептида- 39 (ТИР-39) [117,171,180]. Ген ПТГрП расположен на коротком плече 12-й хромосомы, а ген ПТГ – на коротком плече 11-й хромосомы. Ген, кодирующий ПТГрП у низших позвоночных животных, имеет довольно простую структуру, но в ходе эволюции приобрел у высших позвоночных животных и человека более сложную структуру с добавлением экзонов и альтернативных промотеров [125,90,179]. Ген, кодирующий ПТГрП значительно более сложен, чем ген, кодирующий ПТГ. Ген ПТГ имеет три экзона, а ген ПТГрП человека

содержит 9 экзонов и 3 промотера. Использование различных промотеров при мРНК копировании ПТГрП обеспечивает образование разных изоформ белка [97]. ПТГрП кодируется геном, охватывающим более 15 Кб геномной ДНК. Ген ПТГрП генерирует несколько вариантов мРНК с помощью использования различных вариантов сплайсинга и различных промотеров. Транскрипты гена ПТГрП путём альтернативного сплайсинга образуют три различных вида мРНК, которые кодируют три первоначальных трансляционных изоформы белка, содержащие 139, 173 или 141 аминокислоту. Характер экспрессии мРНК ПТГрП различных изоформ может быть разным в различных типах клеток [130,144].

В исследованиях, посвященных молекулярной регуляции экспрессии гена ПТГрП установлено, что стимуляцию экспрессии вызывали эпидермальный фактор роста (17), инсулиноподобный фактор роста (18), трансформирующий фактор роста бетта (TGF- $\beta$ ) (19). Подавляют образование ПТГрП 1,25 дигидроксивитамин Д<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub> Д<sub>3</sub>) и андрогены [79,70,142,51,127]. Факторы роста стимулируют образование ПТГрП, активизируя транскрипцию генов через РАН-митоген активирующую протеиназу (МАРК), а 1,25(OH)<sub>2</sub> Д<sub>3</sub> может влиять через взаимодействие с рецепторами витамина Д, ингибируя транскрипцию ПТГрП. Ген ПТГрП находится под транскрипционным контролем глюкокортикоидов и витамина D [63]. Глюкокортикоиды могут подавлять экспрессию мРНК ПТГрП [72], а 1,25(OH)<sub>2</sub>Д<sub>3</sub> повышает экспрессию мРНК ПТГрП и блокирует стимулирующий эффект TGF- $\beta$  на экспрессию пептида [82].

Исходные продукты трансляции, образующие изоформы ПТГрП, различаются, в основном, за счет С-концевого фрагмента. Первые 111 аминокислот РТГрП являются чрезвычайно консервативной частью структуры молекулы у многих видов. На аминокислотном уровне РТНгР куриных имеет 91% сходство с ПТГрП человека [125]. РТГрП рыбы фугу имеет 53% сходство с человеческим ПТГрП [29].

Семейство биологически активных пептидов генерируется путем альтернативного сплайсинга первичного транскрипта, а также за счет использования альтернативных посттрансляционных сайтов расщепления белковых молекул путем протеолитического процессинга. Посттрансляционная модификация путем протеолиза исходных изоформ ПТГрП генерирует образование пептидов, которые функционируют в качестве паракринных эффекторов, имеют короткий период полураспада, а также многочисленные виды биологической активности [119,144,124].

В результате процессинга ПТГрП образуется несколько зрелых форм биологически активных пептидов. К зрелым секреторным формам пептидов относят: N-концевой домен (1-34 или 1-36), срединный фрагмент (midregion) (38-94 или 67-86) и С-концевой домен

(osteostatin) (107-139 или 102-141) [152,171]. N-концевая область ПТГрП (1-34) содержит аминокислотную последовательность – Н-Ala-Val-Ser-Glu-His-Gln-Leu-Leu-His-Asp-Lys-Gly-Lys-Ser-Ile-Gln-Asp-Leu-Arg-Arg-Arg-Phe-Phe-Leu-His-His-Leu-Ile-Ala-Glu-Ile-His-Thr-Ala-ОН которая отчасти гомологична ПТГ. Домен ПТГрП (1-34) способен активировать общий для ПТГ и ПТГрП рецептор (ПТГ/ПТГрП-рецептор) [152,98].

N-концевой пептид проявляет свойства, во многом сходные с N-концевым доменом паратгормона. Центральный пептидный фрагмент ПТГрП (38-94) и C-концевой пептид (107-141) обладают биологической активностью, отличающейся от эффектов домена (1-34) [119]. Срединная область белка (midregion) содержит сигнальный пептид ядерной локализации (NLS), участвует в регуляции транспорта кальция и пролиферации клеток, а C-концевой домен (102-141) модулирует активность остеокластов, влияет на их пролиферацию [182] оказывая угнетающее действие на резорбцию костной ткани в пробирке и в естественных условиях [59]. Фрагмент C-концевого домена ПТГрП (107-111) ингибирует костную резорбцию остеокластами [37] и этот эффект связан с активацией протеинкиназы С. Специфический рецептор к этому пептиду постулирован, но пока не идентифицирован [139]. N-концевой и C-концевой домены ПТГрП по-разному влияют на остеогенный и адипоцитогенный потенциал мезенхимальных стволовых клеток человека [24].

ПТГрП взаимодействует с клеточными мембранами через общий рецептор с ПТГ, а также через специфические рецепторы [68,86,85,44]. Общий ПТГ/ПТГрП-рецептор специфически взаимодействует с N-концевым доменом обеих молекул. ПТГрП имитирует почти все функции ПТГ, которые опосредованы взаимодействием N-терминального домена с рецептором и последующей активацией внутриклеточных сигнальных путей. Мембранный рецептор ПТГрП/ПТГ относится к семейству ПТГ суперсемейства В, входящего в класс (G-протеин) сопряженных рецепторов (G-ПРСР) (по данным Европейского института биоинформатики (Хинкстон, Великобритания) и Информационного ресурса белков (PIR) (Вашингтон, США) (релиз 56.7 от 2001.2009 г.). Рецепторы класса G-ПРСР представляют собой полипептидную цепь с N- и C-кольцевыми свободными доменами, экстраинтрацеллюлярными петлями и семью трансмембранными доменами [145]. Связывание G-ПРСР с агонистом может активировать или угнетать многие цитоплазматические эффекторные протеины: аденилатциклазы 1-9, фосфолипазы С и В, тирозинкиназы, фосфоинозитид 3-киназу и ионные каналы [19]. ПТГрП проявляет большую вариабельность в отношении эффектов на клетки – мишени запуская в них различные механизмы внутриклеточной передачи сигнала [2].

ПТГрП способен индуцировать внутриклеточный  $Ca^{++}$ -сигнал через транзитное открытие каналов L типа  $Ca^{++}$ , тем самым влияя на экспрессию генов, промотеры которых

содержат  $Ca^{++}$ - реагирующие элементы и/или другие внутриклеточные пути, зависящие от  $Ca^{++}$ -кальмодулина [5,162,167]. Большой N-концевой экзодомен рецептора участвует во взаимодействии с лигандами, а С-концевой домен отвечает за активизацию внутриклеточного сигнального каскада [22,43,68,52]. ПТГ/ПТГрП – рецептор обнаружен практически во всех исследованных тканях [139]. Он связывается, как с N-концевым доменом ПТГ (1-34), так и ПТГрП (1-36), активирует аденилатциклазный-протеинкиназный А, либо фосфолипазный-протеинкиназный С. Внутриклеточные сигнальные пути [3,182,89] и это единственный клонированный рецептор для ПТГрП [28,68]. В некоторых тканях ПТГрП также связывается с рецептором, который не связывает ПТГ. В одних и тех же клетках могут присутствовать рецептор, взаимодействующий с ПТГрП (1-36) и другой рецептор, лигандом которого является ПТГрП (67-86) [118]. Многогранность эффектов ПТГрП связана с его способностью взаимодействовать с несколькими типами рецепторов. ПТГрП (107-139) может активировать сигнальные пути через протеинкиназу С/ERK-пути [31]. Это рассматривается как свидетельство того, что срединный (midregion) и С-концевой домены ПТГрП связываются с другими типами рецепторов, которые еще не идентифицированы и не клонированы [119].

Было показано, что мРНК рецепторов ПТГ/ПТГрП в почках экспрессируется с почечноспецифического промотора P1 и промотора P2, активного во многих типах тканей. Иммуноцитохимический и иммуноэлектронномикроскопический анализы показали, что рецепторы ПТГ/ПТГрП в почках мышей локализируются в апикальной и базолатеральной мембранах клеток эпителия проксимальных почечных канальцев. Иммунореактивные рецепторы ПТГ/ПТГрП обнаружены также на поверхности гломерулярных подоцитов и в клетках эндотелия перитубулярных сосудов, но не гломерулярных сосудов. В кортикальных и медуллярных эпителиальных клетках нефрона обнаружили экспрессию рецепторов ПТГ/ПТГрП как типа P1, так и типа P2, а в клетках перитубулярного эндотелия обнаружили только рецепторы P1 [8].

Рецепторы ПТГ/ПТГрП (PTHrP1) присутствуют в нормальной ткани предстательной железы, в эпителиальных клетках тонкой, толстой и прямой кишки, в коре надпочечников. В костной ткани рецепторы ПТГрП типа 1 были обнаружены в остеоцитах и остеобластах, но не в остеокластах [93]. У человека рецептор ПТГ/ПТГрП также экспрессируется во множестве других тканей, активируется ПТГ и ПТГрП, и участвует в реализации аутокринных, паракринных и эндокринных эффектов [44,141,161]. У рыб, рецептор ПТГ/ПТГрП в основном экспрессируется в печени, гонадах, коже, головном мозге и гипофизе [48,50,133]. Изучение в эксперименте механизмов регуляции экспрессии гена этого рецептора показало, что удаление парашитовидных желез не изменяет содержание мРНК

рецепторов ПТГ/ ПТГрП в почках, сердце и печени [148]. Наличие ПТГрП и его рецепторов практически в каждом органе в период развития организма и во взрослой жизни предполагает, что передача сигналов PTHrP имеет место в различных физиологических условиях.

Представляется вероятным, что различные участки ПТГрП инициируют широкий спектр специфических клеточных реакций [81]. Установлено, что ПТГрП (107-139) оказывает влияние на кожу, сердце и костную ткань. ПТГрП (38-94), чей клеточный рецептор достоверно неизвестен, способен активировать внутриклеточные  $Ca^{++}$  - пути при низких концентрациях и участвует в транспорте кальция от матери к плоду через плаценту, которая является единственной нормальной тканью, где этот домен белка оказывает влияние [167]. Фрагмент ПТГрП (38-94) в значительной части исследований связывают с неопластическими процессами [92].

Несмотря на широкую продукцию PTHrP у здоровых людей, его концентрация в кровеносном русле еще несколько лет тому назад была ниже предела обнаружения большинства рутинных аналитических тестов [33]. Содержание ПТГрП в крови взрослого здорового человека, как правило, очень низкое и большая часть эффектов в этот период жизни обеспечивается не гуморальными, а иными механизмами. Содержание ПТГрП в крови значительно увеличивается в период беременности и развития плода, а также в период лактации и в эти периоды жизни он действует как эндокринный фактор, регулирующий минеральный и костный гомеостаз независимо от ПТГ [77].

Самые высокие концентрации [77] ПТГрП обнаруживаются в молоке в период лактации. Эндокринные механизмы регуляции физиологических функций при участии ПТГрП имеют место, когда продуцируемый в молочной железе белок поступает в кровоток [47] и в период эмбрионального развития плода, когда он регулирует трансплацентарный транспорт кальция [23,47,170,78,132].

Значительно больше известно о многочисленных паракринных эффектах ПТГрП в различных тканях. Как паракринный фактор, пептид регулирует рост и развитие многих тканей и, в первую очередь, скелета и молочных желез [105]. Паракринному действию ПТГрП отводится существенная роль в регуляции физиологического развития кератиноцитов, волосяных фолликулов, хрящей, в прорезывании зубов, регуляции функционального состояния гладких мышц сосудов, поджелудочной железы и во многих других физиологических реакциях организма. Эти физиологические функции, включают регулирование тонуса гладких мышц сосудов, кишечника, матки, мочевого пузыря, модуляцию трансэпителиального транспорта кальция в почках, плаценте, молочных железах



и регулирование дифференцировки и пролиферации клеток тканей и развития органов[100,124].

Особым биологическим свойством ПТГрП является его локализация в клетке. Пептид может синтезироваться в аппарате Гольджи и локализоваться в цитоплазме либо секретироваться в околоклеточное пространство. Кроме того некоторые клетки используют альтернативные трансляционные иницирующие кодоны для образования белковых молекул предназначенных для ядерной локализации. ПТГрП генерируется в таких клетках, но не секретруется из нее, а транслируется в ядро клетки, где оказывает во многом неясное влияние на ядерные функции[83]. Внутрядерная локализация ПТГрП обеспечивает интракринные эффекты пептида [16], которые во многом остаются неизвестными, но в целом, допускается его митогенное действие [32]. Предполагается, что интракринные эффекты ПТГрП обеспечиваются фрагментом (1-87), включающим N-концевой домен и midregion [49]. Модуляция клеточной адгезии с участием пептида, локализованного в ядре клетки, является нормальным физиологическим действием ПТГрП, опосредованным путём увеличения транскрипции генов интегрин. Полагают, что интракринное действие ПТГрП может модулировать запрограммированную гибель клеток. Утверждается, что некоторые эффекты ПТГрП и, в частности, влияние на повышенную выживаемость хондроцитов за счет ингибирования процессов апоптоза, связаны с ядрышковой локализацией пептида [1,54,101]. Антиапоптотические эффекты ПТГрП выявленные в исследованиях на хондроцитах [54] опосредованы изменением продукции антиапоптотического белка Bcl-2 [10]. Установлено, что ядерная локализация ПТГрП играет решающую роль в регуляции экспрессии генов и, в частности, проапоптотического гена TNF, что предотвращает апоптоз (специфический тип апоптоза «по умолчанию») - клеток, у которых нарушено взаимодействие с тканевым матриксом[122].

ПТГрП - мультипотентный белок, содержащий ряд биологически активных доменов. В физиологических условиях этот белок продуцируется во многих, если не во всех тканях организма, как в эмбриональном, так и в постнатальном периодах жизни [105]. Сообщалось о секреции ПТГрП и наличии рецепторов к нему в сердце, мозге, скелетных мышцах, мочевом пузыре, легких, желчных протоках, печени, матке, семенниках, иммунокомпетентных структурах и в большинстве эндокринных органов, включая гипофиз и С-клетки щитовидной железы [124,160].

Особенно важна роль ПТГрП в широком спектре физиологических процессов во время эмбрионального развития. Сообщалось о влиянии ПТГрП, а также его биологически активных фрагментов на пролиферацию, или, наоборот, гибель клеток в модельных системах нормальных тканей[26,53,6]. ПТГрП участвует в регуляции роста и дифференцировки

многих типов клеток: костной ткани и почек, АПУД системы, молочной железы, легких, мозга, сердца, сосудов и других. Влияние этого белка на рост и дифференцировку клеток в различных нормальных тканях начинается с самых ранних этапов эмбриогенеза. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлено, что ПТГрП может изменять рост и дифференцировку кератиноцитов [69], клеток мозга [95], клетки молочных желез [163], респираторных эпителиоцитов [53], почечных клеток [13], гладкомышечных клеток [154],  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [25], клеток хрящевой эпифизарной пластины ПТГрП [9]. В постнатальном периоде ПТГрП играет важную роль в нормальном формировании костной ткани [7]. ПТГрП секретируется хрящевой тканью суставов в ответ на нагрузки и участвует в регуляции состояния суставного хряща [94].

Физиологическое значение ПТГрП для развития скелета было убедительно продемонстрировано в экспериментах на мышцах с нокаутом гена, контролирующего экспрессию этого белка. Такие мыши имели множественные дефекты развития скелета [9] и погибали сразу после рождения от дыхательной недостаточности, связанной с дефектами формирования грудной клетки [71,57]. В костях плода, ПТГрП синтезируется перихондриальными клетками и хондроцитами на концах растущих костей, затем диффундирует от мест производства и связывается с ПТГ/ПТГрП рецепторами на близлежащих хондроцитах. Считается, что ПТГрП принадлежит ключевая роль в контроле темпов созревания хондроцитов в хрящевой ростовой пластине посредством предотвращения преждевременной дифференциации хондроцитов в прегипертрофированные и в гипертрофированные хондроциты [84], а также путем увеличения скорости пролиферации хондроцитов и подавления их терминальной дифференцировки. Эти эффекты возникают из-за взаимодействия ПТГрП с рецептором паратормона. Ингибирование воздействия ПТГрП на хондроциты путем прерывания сигнализации через ПТГ/ПТГрП-рецепторы привело к ускорению дифференцировки хондроцитов и преждевременному исчезновению пластины роста [57,61].

Человеческие эмбрионы с дефектными РТН / РТНгР рецепторами (Blomstrand- хондроостеодистрофия) умирают в утробе матери из-за множественных скелетных аномалий. У людей с метафизарной хондродисплазией Янсена проявляются нарушения роста (врожденная карликовость с деформацией конечностей, недоразвитием костей лица, брахицефалией, задержкой оссификации эпифизов), вызванные мутациями в гене, кодирующем ПТГ/ПТГрП-рецептор, которые делают рецептор активным даже в отсутствие лиганда, что приводит к задержке дифференциации хондроцитов. Мыши с гомозиготной инактивацией гена РТНгР погибают при рождении, если не раньше. У них выявлялась

выраженная хондродисплазия, отражающая дефект развития в пролиферации и дифференцировки хряща.

ПТГрП может влиять на костный метаболизм, модулируя действия трансформирующего фактора роста (ТФР- $\beta$ ) посредством уменьшения скорости синтеза остеокальцина, возможно, на уровне транскрипции, а также участвует в стимуляции дифференцировки клеток костной ткани [165]. Его влияние на костную ткань опосредуется через систему цитокинов и, в том числе, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли (ФНО-альфа), а также систему остеопрогерина /RANKL. В естественных условиях ПТГрП стимулирует экспрессию остеобластами интерлейкина-6 и фактора ингибирования лейкоза.

В исследованиях на эмбрионах мышей, гомозиготных по делеции гена ПТГрП, либо по делеции гена рецептора ПТГ/ПТГрП было установлено, что этот белок является важным физиологическим регулятором кальциевого обмена [78]. Действие ПТГрП, по крайней мере, частично, осуществляется путем стимуляции особого рецептора, усиливающего плацентарный транспорт кальция, который отличается от ПТГ/ПТГрП-рецептора, присутствующего в других тканях, и выявлен только в плаценте. Указывается, что этот рецептор является важной детерминантой гомеостаза кальция у эмбриона.

ПТГрП играет центральную роль в физиологической регуляции образования кости [107], способствуя формированию и выживанию остеобластов и, возможно, играет определенную роль в регуляции физиологической резорбции кости за счет повышения образования остеокластов [38], а также является важным элементом сложной системы минерализации костей [15]. У трансгенных мышей с торможением образования ПТГрП отмечено увеличение апоптоза остеобластов и снижение образования остеокластов, что свидетельствует о существенной роли пептида в формировании костной ткани [106]. ПТГрП является также важным физиологическим регулятором массы костной ткани взрослых организмов [14]. У мышей с удаленными яичниками инъекции фрагментов ПТГрП привели к увеличению образования костной ткани и снижению костной резорбции [30]. Подкожные инъекции ПТГрП здоровым женщинам в постменопаузе привели к очевидному анаболическому эффекту на кости и увеличению кишечной абсорбции кальция при введении в высоких дозах [61]. Глюкокортикоид-индуцированное угнетение экспрессии ПТГрП и ПТГ/ПТГрП-рецептора в мезенхимальных стволовых клетках человека может быть одним из механизмов стероидиндуцированной потери костной массы [4].

Существует немало убедительных доказательств, свидетельствующих о важной роли ПТГрП в формировании и развитии молочных желез у млекопитающих [174,17,45,173,163]. ПТГрП участвует в физиологическом развитии молочной железы и регуляции транспорта кальция через плаценту в период беременности, когда он стимулирует рост костной ткани

плода за счет резорбции кости матери и увеличения транспорта кальция через плаценту к плоду, а в период кормления грудью участвует в обеспечения насыщения молока необходимым для новорожденного количеством кальция [134].

ПТГрП является важным элементом организации сложного взаимодействия эпителиальных и мезенхимальных клеток в процессе развития молочной железы [143]. В физиологических условиях эпителиальные клетки молочных желез продуцируют много ПТГрП, секреция которого регулируется при участии рецептора кальция. Концентрация ПТГрП в крови - пикомолярная, а в молоке - наномолярная, т.е. намного выше. Повышенные плазменные уровни ПТГрП могут быть найдены в период лактации, когда в молочной железе индуцируется активная продукция этого белка в ответ на растяжение альвеолярной ткани вследствие секреции молока [11]. Молочные железы у самок мышей с гомозиготной инактивацией гена *PTHrP* не развиваются, за исключением, самых ранних этапов.

ПТГрП играет важную роль в морфогенезе молочной железы, влияя на межклеточные взаимодействия между эпителиальными клетками, формирующими протоки и альвеолы, и клетками стромы, включающими фибробласты и адипоциты [56]. Эпителиальные клетки у плода индуцируют под влиянием ПТГрП экспрессию рецепторов андрогенов в мезенхимальных клетках, которые в ответ на действие андрогенов, продуцируемых семенниками мужских эмбрионов, собираются вокруг эпителиальной почки и разрушают ее. В отсутствие ПТГрП или его рецептора в мезенхимальных клетках, в них не экспрессируются рецепторы андрогенов и из сохранной эпителиальной почки идет развитие молочной железы по женскому типу.

ПТГрП влияет на образование первичной протоковой системы железы в эмбриональном периоде [55]. Гиперэкспрессия ПТГрП в молочной железе трансгенных мышей сопровождается развитием дефектов формирования протоковой системы при пубертации, а также лобулоальвеолярном развитии при беременности. Мутации, вызывающие инактивацию рецептора ПТГрП, приводят к развитию летальных форм карликовости, сопровождающихся отсутствием у плодов сосков и молочных желез [158]. У мыши ПТГрП продуцируется в эпителиальных клетках эмбриональной молочной железы. ПТГрП взаимодействует с мезенхимальными клетками, экспрессирующими рецептор ПТГ/ПТГрП для образования плотной мезенхимы, которая поддерживает морфогенез железы и индуцирует эпидермальные структуры к образованию соска [175]. В лактирующей молочной железе крысы ПТГрП экспрессируется в альвеолярных эпителиальных клетках и стромальных фибробластах, а рецептор ПТГ/ПТГрП – в альвеолярных эпителиальных клетках, стромальных фибробластах и миоэпителиальных клетках [58].

Экспрессирующиеся эпителием молочной железы RANKL и RANK-лиганд могут являться пара/аутокринными посредниками действия ПТГрП, пролактина и прогестерона. ПТГрП и пролактин повышают экспрессию RANKL. У мышей нокаутных по RANKL или RANK имеет место недоразвитие лобулоальвеолярной системы при беременности.

ПТГрП у крысы экспрессируется миоэпителиальными и эпителиальными клетками с 14-дня беременности и во время лактации. Пептид поступает в кровоток и в молоко. В миоэпителиальных клетках человека ПТГрП ингибирует стимулирующий эффект окситоцина на кальций. Пептид стимулирует секрецию кальция с молоком и, вызывая вазодилатацию, повышает кровоток в молочной железе. ПТГрП находится в высоких концентрациях в грудном молоке и амниотической жидкости. В течении беременности его концентрация в кровотоке возрастает. Концентрация ПТГрП в крови пикомолярная, а в молоке - наномолярная, т.е. намного выше. Его физиологическая роль состоит в регуляции транспорта кальция из скелета матери и кровотока в развивающийся плод и грудное молоко [132]. Было установлено, что наиболее активно трансплацентарный транспорт кальция инициировали фрагменты ПТГрП (67-86) и (38-94) [23,170].

Источником ПТГрП, контролирующим транспорт кальция от матери к плоду для минерализации скелета плода, является ткань плаценты [147]. ПТГрП регулирует транспорт кальция от плаценты к плоду через рецептор, отличающийся от ПТГ/ПТГрП [78]. Исследование содержания N- и C- концевых доменов ПТГрП в молоке лактирующей женщины и изучение зависимости концентрации этого пептида от содержания кальция в молоке позволило предположить, что пептид в женском молоке участвует в поддержании лактации посредством его N-концевой области, а в переносе кальция в молоко задействован C-концевой домен [159].

Уровни ПТГрП значительно повышаются в молозиве [75]. Содержание кальция и ПТГрП в молоке положительно коррелируют в период лактации [151,21]. Во время кормления грудью акт сосания может стимулировать молочную железу, синтезировать и секретировать ПТГрП и способствовать транспорту кальция [96], что, по-видимому, регулируется CASR-геном. В современных экспериментальных исследованиях китайских ученых [180], посвященных изучению влияния ПТГрП на транспорт кальция в молочных железах использовали поликлональные антитела против этого белка. Результаты показали, что экспрессия ПТГрП в молочных железах была значительно выше, чем в других органах, что свидетельствует о важной роли пептида в регуляции функций молочных желез.

Современные знания о физиологической роли ПТГрП в почках весьма ограничены. Имеющиеся сведения демонстрируют роль этого белка в качестве фактора, регулирующего различные процессы, определяющие функционирование почек [36]. В почках ПТГрП

регулирует почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, влияет на секрецию ренина [136], экскрецию кальция и фосфора, включая дистальную канальцевую реабсорбцию кальция и фосфатный транспорт проксимальных канальцев [42,36,35,113]. Введение РТГрП вызывало вазодилатацию всех прегломерулярных сосудистых сегментов, в том числе афферентных артериол и увеличение почечного кровотока [103]. Почечные эффекты РТГрП во многом определяются стимуляцией аденилатциклазы в почечных клетках. Часть внутриклеточного цАМФ, поступает в просвет почечных канальцев и выделяется как нефрогенная часть мочевого цАМФ. Циклический АМФ, по-видимому, опосредуют многие из клеточных ответов на РТНгР и в том числе фосфатурию. Этот ответ происходит с участием протеинкиназы А, а также протеинкиназой С-опосредованной интернализацией (тип II)  $\text{Na}^+/\text{PO}_4$  котранспортера, что приводит к снижению реабсорбции фосфата [114].

РТГрП-индуцированная стимуляция реабсорбции кальция происходит преимущественно путем активного транспорта в трансцеллюлярной восходящей части петли Генле и в дистальных канальцах. Третий основной эффект РТГрП в почках состоит в его влиянии на активность почечной 1-альфа гидроксилазы. Внутривенное введение N-термального фрагментов РТГрП как животным так и человеку приводит к повышению содержания в сыворотке  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [60]. Высокие уровни мРНК ПТГрП были найдены в собирательном канальце, и незрелых элементах клубочков. В противоположность этому, мРНК рецептора ПТГ/ПТГрП увеличена в связи с процессом созревания в развивающихся канальцах и клубочках [13]. ПТГрП участвует в паракринной регуляции клеток проксимальных канальцев [42]. Эти данные свидетельствуют о роли ПТГрП в развитии почек.

Во взрослой почке, ПТГрП был идентифицирован с помощью иммуногистохимии в подоцитах клубочков [88], в проксимальных и дистальных отделах собирательных канальцев, в интратрениальных артериальных сосудах, в том числе в афферентных и эфферентных артериолах, а также в плотном пятне [103,177]. С помощью микродиссекции сегментов нефрона с использованием полимеразной цепной реакции, рецептор ПТГ/ПТГрП был обнаружен в извитых и прямых проксимальных канальцах, прямых восходящих отделах и в дистальных извитых канальцах у крысы и человека [177,88,87,129]. Кроме того, мРНК ПТГрП увеличивается, вместе со снижением экспрессии гена рецептора ПТГ/ПТГрП, в корковом веществе почки во время фазы восстановления после ишемического повреждения [149]. Эти данные позволили предположить, что ПТГрП является аутокринным фактором, который может участвовать в процессах почечной регенерации [135]. Современные данные подтверждают точку зрения, что ПТГрП можно рассматривать как фактор регуляции морфофункционального статуса почки, который может участвовать в регуляции почечного

кровотока и скорости клубочковой фильтрации, ограничивая биологическую активность сократительных стимулов в стенке артериальных сосудах почек. Кроме того, ПТГрП, к тому же оказывает важное влияние на рост и развитие клеток почечных структур. Последующие исследования почечных эффектов этого белка, как фактора регулирующего функционирование этого органа, могут обеспечить новое понимание физиологии нормальной почки[36].

ПТГрП принадлежит существенная роль в процессе развития зубов. ПТГрП продуцируется в эпителиальном эмалевом органе, а его рецепторы обнаружены в костной ткани, окружающей развивающийся зуб, в зубном фолликуле и в цементобластах корня зуба [121,120,157]. РТГрП имеет решающее значение во внутрикостной фазе прорезывания зубов, где он действует в качестве сигнальной молекулы стимулирующей локальную резорбцию кости иницируя активность остеокластов в зоне прорезывания зубов, что способствует формированию пути для выдвижения зуба. Без РТГрП, костная ткань окружающая фолликул зуба не будет резорбироваться, и поэтому зуб не сможет расти[178]. У мышей с блокадой секреции ПТГрП имело место нарушение прорезывания зубов в связи с формированием дефектного остеокластогенеза [123]. Результаты исследований на мышах получили подтверждение в наблюдениях на людях с нарушенной функцией ПТГрП-рецепторов и неправильным развитием зубов [173]. Показано [155], что снижение экспрессии ПТГрП в тканях челюсти связано с дефектами развития зубов и костной ткани челюсти, а повышение экспрессии этого белка нормализует процессы формирования тканей челюсти включая развитие зубов. Это рассматривается как модулирующее влияние ПТГрП на постнатальное развитие зубов и альвеолярной кости.

РТНгР высоко экспрессируется в коже и обладает способностью подавлять пролиферацию эпидермиса, оказывая влияние на процесс дифференциации кератиноцитов [166,40]. Эпидермальный фактор роста может усиливать образование ПТГрП в эпидермисе [27]. ПТГрП участвует в паракринной регуляции цикла волосяного фолликула. Сверхэкспрессия ПТГрП сопровождается преждевременным прекращением фазы анагена и запуском фазы катагена в цикле развития волос [172]. В физиологических условиях высокий уровень продукции ПТГрП выявлен в конце фазы анагена. У трансгенных мышей, с гиперэкспрессией этого белка в коже имело место развитие алопеции, а введение животным антагониста ПТГрП приводит к увеличению количества волосяных фолликулов и вызывает усиленный рост волос.

Утверждается, что ПТГрП является паракринным регулятором сердечно-сосудистой системы, но многое в роли этого белка в физиологии и патофизиологии сердца и сосудов в значительной степени остается неизвестным [139]. Установлено влияние ПТГрП на

хронотропные и инотропные характеристики сердечной деятельности, а также на гладкие мышцы и эндотелий сосудов, что рассматривается как гомеостатическое действие пептида на сердечно-сосудистую систему [102]. Высокая продукция ПТГрП обнаружена в сосудах желудочков взрослого сердца, но не в кардиомиоцитах предсердий [138,28]. ПТГрП активирует протеинкиназу А взрослых кардиомиоцитов тем самым улучшая сократительную способность сердечной мышцы. В микрососудах сердца эндотелиальные клетки экспрессируют ПТГрП, но в отличие от кардиомиоцитов сами они не реагируют на пептид [140].

ПТГрП секретируется гладкими мышцами многих органов, как правило, в ответ на их растяжение. Физиологический эффект пептида состоит в расслаблении гладких мышц [152, 171]. В исследованиях с использованием препаратов гладкомышечной ткани мочевого пузыря, матки, кишечника, желудка, артериальных сосудов была продемонстрирована роль ПТГрП, действующего как паракринный мышечный релаксант [100,124,128]. Активация протеинкиназы А в клетках гладких мышц сосудистой стенки сопровождается вазорелаксацией. Сверхэкспрессия ПТГрП в мускулатуре сосудов выявлена при развитии атеросклероза и состояниях, характеризующихся высоким артериальным давлением. ПТГрП рассматривается как локальный регулятор сосудистого тонуса у гипертензивных крыс [156]. Выявлено дозозависимое расслабление сократившихся под влиянием фенилэфрина препаратов аорты мыши при действии на них ПТГрП (1-34). Пептид также снижал спонтанную фазную активность препаратов портальной вены. Действие ПТГрП на расслабление аорты было опосредовано в основном эндотелием, но ответственный за расслабление компонент эндотелия был нечувствителен к ингибитору NO-синтазы, L-NNA и индометацину, но инактивировался тетрабутиламмонием. ПТГрП причастен к митоген-стимулируемой пролиферации клеток аорты. В клетках с нормальным функциональным циклом уровень этого белка значительно увеличивался в заключительной стадии клеточного цикла. Экспрессия ПТГрП в клетках аорты стимулируемая ангиотензином II происходит независимо от клеточного цикла и имеет отношение к вазодилаторному эффекту белка [116].

ПТГрП, продуцирующийся в гладких мышцах, обеспечивает быстрое расслабление сосудистой сети [131]. Сосудосуживающий фактор ангиотензин II индуцирует быстрое образование ПТГрП в гладких мышцах [126], что рассматривается как ответная реакция на чрезмерное увеличение тонуса сосудов. Увеличение секреции ПТГрП может обеспечить механизм ограничения вазоконстрикции через релаксирующее действие на гладкую мышцу. Таким образом, происходит физиологическая паракринная регуляция местных сосудистых сетей при участии локально продуцируемого ПТГрП. У трансгенных мышей с высокой



экспрессией ПТГрП в гладких мышцах развивается гипотония, обусловленная вазодилатацией, индуцированной пептидом. Повышенная экспрессия ПТГрП может чрезмерно активировать пролиферацию гладкомышечных клеток артериальных сосудов вплоть до формирования их стеноза [146]. Рост клеток гладких мышц сосудов связывают с интракринным механизмом действия пептида [154]. Во время беременности ПТГрП участвует в релаксации гладкой мускулатуры в матке, дилатации кровеносных сосудов в полости матки [28].

Вышеприведенные факты свидетельствуют, что РТНгР продуцируется во всех отделах сердечно-сосудистой системы, и взаимодействует с гладкомышечными клетками сосудов паракринным, аутокринным, и возможно даже интракринным образом [103], являясь сильнодействующим релаксантом гладких мышц в каждой исследованной ткани, в том числе клеток гладкой мускулатуры сосудов. Интересно отметить, что в этих тканях, экспрессия мРНК РТНгР и белка резко усиливается в ответ на механическое воздействие [126]. Показано, что сосудосуживающие биологически активные факторы, такие как ангиотензин II, серотонин и брадикинин заметно индуцируют экспрессию генов РТНгР в сосудистой сети, тогда как другие вазоактивные вещества, такие как предсердный натрийуретический пептид, нейрокинин и вещество Р не вызывают этого эффекта. Кроме того, ангиотензин II вызывает быстрое и временное повышение секреции РТНгР, что свидетельствует о непосредственных генетически обусловленных ответах в гладкомышечных клетках [126]. Кроме того, РТНгР ингибирует ангиотензин II-индуцированный рост клеток гладкой мускулатуры. Это свидетельствует о том, что локальная продукция РТНгР может служить в качестве противовеса модулятора сократительного и / или ростовых эффектов ангиотензина II, и, возможно, других сосудосуживающих средств. Таким образом, РТНгР может являться локальным фактором, ограничивающим или проявляющим антагонистическую биологическую активность, по меньшей мере, в отношении некоторых вазоконстрикторов в стенке артериальных сосудов.

ПТГрП способен активировать базальную секрецию кортикостероидов. В надпочечниках обнаружены рецепторы как к ПТГ, так и к ПТГрП [104,160].

Все три изоформы ПТГрП обнаружены в нормальной ткани предстательной железы при дифференциальной ПЦР-РВ. Дальнейший анализ с использованием в гибридизации экзон-специфических зондов показал, что все три изоформы ПТГрП присутствовали в нейроэндокринных клетках предстательной железы в которых они и продуцируются [65,169]. Методом ферментного конъюгирования с использованием моноклональных антител против N-терминального фрагмента (1-34) установлено присутствие ПТГрП в цитозоле эпителиальных клеток нормальной ткани простаты [65]. Было установлено, что локализация

и продукция ПТГрП в простатических нейроэндокринных клетках может являться эндокринно-паракринным фактором, участвующим в росте и дифференциации ткани простаты[12]. Зрелые формы ПТГрП могут оказать свое модулирующее воздействие на простатические эпителиальные клетки, а также участвовать в гомеостатической регуляции семенной жидкости человека[65].

В экзокринной части поджелудочной железы секреция РТНгР в ацинарных клетках очень низкая и нет сведений о его влиянии на функции экзокринной поджелудочной железы при базальных условиях. РТГрП продуцируется в панкреатических островках, где он увеличивает клеточную пролиферацию и секрецию инсулина, и ингибирует апоптоз, посредством СОК-опосредованного пути [164,112,25], а также влияет на увеличение внутриклеточного кальция в бета-клетках [164]. Кроме  $\beta$ -клеток ПТГрП секретируется  $\alpha$ -клетками,  $\delta$ -клетками, а также эндокринными клетками, продуцирующими панкреатический полипептид [34]. Сверхэкспрессия ПТГрП, а также введение ПТГрП (1-36) увеличивают пролиферацию  $\beta$ -клеток посредством специфической активации клеточного цикла [76,168]. Избыточная экспрессия ПТГрП в  $\beta$ -клетках приводит к гиперплазии панкреатических островков и инсулиноопосредованной гипогликемии, которая ассоциируется с снижением апоптоза  $\beta$ -клеток [25]. Этот эффект был также получен при введении экзогенного ПТГрП (1-36) и последующего увеличения секреции  $\beta$ -клетками инсулина.

ПТГрП и его рецепторы широко экспрессируются в центральной нервной системе, и, по всей видимости, влияют на выживание нейронов несколькими механизмами.

Как видно из приведенных выше примеров, ПТГрП оказывает глубокое воздействие на большое количество физиологических процессов. Новые исследования этого мультипотентного биологически активного фактора наверняка выявят дополнительные эффекты в этой сложной системе.

Научные достижения, связанные с исследованием ПТГрП, становятся предметом практических разработок в области медицины. Отмечается все возрастающий интерес к использованию физиологических эффектов ПТГрП в терапевтических целях. Это определяет активную разработку фармакологических субстанций на основе аналогов этого белка, а также его пептидных доменов и исследование возможности их применения в качестве лекарственных средств [99].

Биофармацевтическая компания «RadiusHealth» разработала фармпрепарат ВА058 (Abalaparavid), являющийся аналогом человеческого ПТГрП (1-34), который позиционируется как средство для лечения остеопороза и снижения риска переломов в критических анатомических участках скелета. Препарат прошел в 2014 году 3-ю фазу рандомизированных, двойных слепых плацебо и компаратор контролируемых клинических

испытаний в рамках международного многоцентрового исследования в США, Великобритании, Индии, Аргентине[109]. Результаты испытаний зафиксировали высокую эффективность ВА058 в стимуляции роста и увеличения минеральной плотности костной ткани в шейке бедренной кости и в поясничном отделе позвоночника, значительно превосходящую влияние на костную ткань единственного разрешенного к применению в США препарата для лечения остеопороза – терипаратида (аналога паратгормона) [150,74]. Другой аналог ПТГ-подобного пептида RS-66271(Семпаратид ацетат) был изучен в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях по оценке влияния на минеральную плотность костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом. На фоне терапии семпаратидом биохимические маркеры костеобразования (сывороточный проколлаген пептида 1 типа, костная щелочная фосфатаза,остеокальцин) и резорбции (деоксипиридинолин и N-телопептид/креатинин в моче) продемонстрировали дозозависимое увеличение уже через три недели после начала лечения. Результаты исследования показывают, что ежедневное применение семпаратида при постменопаузальном остеопорозе приводит к быстрому и достоверному увеличению минеральной плотности костной ткани позвонков и бедренной кости, которое сохраняется через 6 месяцев после прекращения лечения [41]. По прогнозам экспертов фармацевтического рынка продажи аналогов ПТГ и ПТГрП достигнут к 2018 году объемов в 2,3 млрд долларов США и превысят объемы продажи бисфосфонатов.

В настоящее время ПТГрП рассматривается как один из ключевых регуляторов морфофункциональных, биохимических и патофизиологических процессов в организме[105]. Полимодалный спектр биологических, физиологических и биохимических свойств ПТГрП определил доминирующую в мировой научной литературе его характеристику как «все еще малоизученного белка». Мультипотентность этой уникальной биологически активной молекулы, по-видимому, будет предметом многочисленных исследований в последующие годы.

### **Список литературы**

1. Aarts M.M., Davidson D., Corluka A. et al. Parathyroid hormone-related protein promotes quiescence and survival of serum-deprived chondrocytes by inhibiting rRNA synthesis. *JBiolChem.* 2001,276 (41). P. 37934-37943.
2. Abou-Samra A.B., Juppner H., Force T. et al. Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a

single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol triphosphates and increases intracellular free calcium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-1992.- 89:2732–2736.

3. Abou-Samra A.B., Juppner H., Westerberg D. et al. Parathyroid hormone causes translocation of protein kinase-C from cytosol to membranes in rat osteosarcoma cells. *Endocrinology.* 1989, 124 (3): 1107-1113.

4. Ahlstrom M., Pekkinen M., Lamberg-Allardt C. Dexamethasone downregulates the expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in mesenchymal stem cells. *Steroids.* 2009;74(2):277-282.

5. Alokail M.S. Molecular signalling of PTHrP in tumor. In *Novel Aspects of PTHrP Physiopathology*; Luparello, C. Ed.; Nova Science Publishers: New York, NY, USA, 2007; pp. 191-233.

6. Alonso V., de Gortázar A.R., Ardura J.A. et al. Parathyroid hormone-related protein (107-139) increases human osteoblastic cell survival by activation of vascular endothelial growth factor receptor-2. *J. Cell. Physiol.* 2008, 217, 717-727.

7. Amizuka N., Karaplis A.C., Henderson J.E. et al. Haploin sufficiency of parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) results in abnormal postnatal bone development. *DevBiol.*-1996; 175(1):166–176.

8. Amizuka N., Lee H.S., Kwan M.Y. et al. Cell-specific expression of the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene in kidney from kidney-specific and ubiquitous promoters // *Endocrinology.* - 1997. - Vol. 138, N 1. – P.469-481.

9. Amizuka N., Warshawsky H., Henderson J.E. et al. Parathyroid hormone-related peptide-depleted mice show abnormal epiphyseal cartilage development and altered endochondral bone formation. *J Cell Biol.*- 1994; 126(6):1611–1623.

10. Amling M., Neff L., Tanaka S. et al. Bcl-2 lies downstream of parathyroid hormone-related peptide in a signaling pathway that regulates chondrocyte maturation during skeletal development. *Journal of Cell Biology.*1997.-136.- 205–213.

11. Ardeshirpour L., Dann P., Pollak M. et al. The calcium-sensing receptor regulates PTHrP production and calcium transport in the lactating mammary gland. *Bone.* 2006 Jun;38(6):787-793.

12. Asadi F., Kukreja S. PTHrP expression in prostate cancer. Review: *Crit. Rev.Euk.Gene Exp.* 2005. 15(1): 28-42.

13. Aya K., Tanaka H., Ichinose Y. et al. Expression of parathyroid hormone-related peptide messenger ribonucleic acid in developing kidney. *Kidney Int.* 1999; 55(5):1696–1703.

14. Bisello A., Horwitz M.J., Stewart A.F. Parathyroid hormone-related protein: an essential physiological regulator of adult bone mass. *Endocrinology.* 2004 Aug; 145(8):3551-3553.

15. Boileau G., Tenenhouse H.S., Desgroseillers L. et al. Characterization of PHEX endopeptidase catalytic activity: identification of parathyroid-hormone-related peptide107-139 as a substrate and osteocalcin, PPI and phosphate as inhibitors. *Biochem J.* 2001 May 1; 355(Pt 3):707-713.
16. Boras-Granic K., Dann P., VanHouten J. et al. Deletion of the Nuclear Localization Sequences and C-Terminus of PTHrP impairs embryonic mammary development but also inhibits PTHrP production. *PLoS ONE.*2014;9(5): e90418.
17. Boras-Granic K., Van Houten J., Hiremath M. et al. Parathyroid hormone-related protein is not required for normal ductal or alveolar development in the post-natal mammary gland. *PLoS One.*2011;6:e27278.
18. Burtis W.J., Wu T., Bunch C. et al. Identification of a novel 17,000-dalton parathyroid hormone-like adenylatecyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *J Biol Chem.*1987.- 262:7151–7156.
19. Cabrera-Vera T.M., Vanhauwe J., Thomas T.O. et al. Insights into G protein structure, function, and regulation. // *Endocr Rev.* — 2003. — Vol. 24, No 6. — P. 765—781.
20. Campos R.V., Zhang L., Drucker D.J. Differential expression of RNA transcripts encoding unique carboxy-terminal sequences of human parathyroid hormone-related peptide. *Mol. Endocrinol.* 1995. 8 (12): 1656–1666.
21. Cao G., Gu Z., Ren Y. et al. Parathyroid hormone contributes to regulating milk calcium content and modulates neonatal bone formation cooperatively with calcium. *Endocrinology.*2009. 150: 561-569.
22. Cardoso J.C., Pinto V.C., Vieira F.A. et al: Evolution of secretin family GPCR members in the metazoa. *BMC Evol Biol.* 2006, 6: 108.
23. Care A.D., Abbas S.K., Pickard D.W. et al. Stimulation of ovine placental transport of calcium and magnesium by mid-molecule fragments of human parathyroid hormone-related protein. *Exp Physiol.* 1990;75:605–608.
24. Casado-Diaz A., Santiago Mora R., Quesada J.M. The N- and C-terminal domains of parathyroid hormone-related protein affect differently the osteogenic and adipogenic potential of human mesenchymal stem cells, *Exp. Mol. Med.* 2010. 42 (2). 87-98.
25. Cebrian A., Garcia-Ocana A., Takane K.K. et al. Overexpression of parathyroid hormone-related protein inhibits pancreatic beta-cell death in vivo and in vitro. *Diabetes.* 2002; 51(10):3003–3013.
26. Chen H.L., Demiralp B., Schneider A. et al. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein exert both pro- and anti-apoptotic effects in mesenchymal cells. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 19374-19381.

27. Cho Y.M., Lewis D.A., Koltz P.F. et al. Regulation of parathyroid hormone-related protein gene expression by epidermal growth factor-family ligands in primary human keratinocytes. *J Endocrinol.* 2004 Apr;181(1):179-190.
28. Clemens T.L., Cormier S., Eichinger A. et al. Parathyroid hormone-related protein and its receptors: nuclear functions and roles in the renal and cardiovascular systems, the placental trophoblasts and the pancreatic islets. *Br J Pharmacol.* 2001;134:1113–1136.
29. Danks J.A., Ho P.M., Notini A.J. et al. Identification of a parathyroid hormone in the fish *Fugu rubripes*. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1326–1331.
30. De Castro L.F., Lozano D., Portal-Nunez S., et al. Comparison of the skeletal effects induced by daily administration of PTHrP (1-36) and PTHrP (107-139) to ovariectomized mice. *J Cell Physiol.* 2012 Apr;227(4):1752-1760.
31. De Gortazar A.R., Alonso V., Alvarez-Arroyo M.V. et al. Transient exposure to PTHrP (107-139) exerts anabolic effects through vascular endothelial growth factor receptor 2 in human osteoblastic cells in vitro. *Calcif Tissue Int.* 2006 Nov;79(5):360-369.
32. De Miguel F., Fiaschi-Taesch N., Lopez-Talavera J.C. et al. The C-terminal region of PTHrP, in addition to the nuclear localization signal, is essential for the intracrine stimulation of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology.* 2001;142(9):4096-4105.
33. De Miguel F., Motellón J.L., Hurtado J. Comparison of two immunoradiometric assays for parathyroid hormone-related protein in the evaluation of cancer patients with and without hypercalcemia, *Clin Chim Acta.* 1988,277,171-180.
34. Drucker D.J., Asa S.L., Henderson J. et al. The parathyroid hormone-like peptide gene is expressed in the normal and neoplastic human endocrine pancreas. *Mol Endocrinol.* 2011;3:1589–1595.
35. Esbrit P., Egido J. The emerging role of parathyroid hormone – related protein as a renal regulating factor. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15 (8): 1109-1111.
36. Esbrit P., Santos S., Ortega A. et al. Parathyroid hormone-related protein as a renal regulating factor. From vessel to glomeruli and tubular epithelium. *Am J Nephrol.* 2001;21(3):179-184.
37. Fenton A.J., Kemp B.E., Hammonds R.G. et al. A potent inhibitor of osteoclastic bone resorption within a highly conserved pentapeptide region of parathyroid hormone-related protein; PTHrP[107-111]. *Endocrinology*, 1991.- 129 (6): 3424–3426.
38. Fenton A.J., Kemp B.E., Kent G.N. et al. A carboxyl-terminal peptide from the parathyroid hormone-related protein inhibits bone resorption by osteoclasts. *Endocrinology*. 1991.- 129 (4): 1762–1768.

39. Fiaschi-Taesch N.M., Stewart A.F. Minireview: parathyroid hormone-related protein as an intracrine factor-trafficcking mechanisms and functional consequences. *Endocrinology*. 2003, 144 (2): 407–411.
40. Foley J., Longely B.J., Wysolmerski J.J. et al. PTHrP regulates epidermal differentiation in adult mice. *J Invest Dermatol*. 1998;111:1122–1128.
41. Gallagher J.C. et al. (Semparatide Investigators). PTHrP (1-34) analog, semparatide acetate (RS-66271) causes sustained increases BMD in spine in postmenopausal osteoporotic women: two randomised placebo-controlled trials. *J. Bone and Miner. Res. Annual Meeting*. September 30-October 4 1999; St. Louis, Mo. Abstr. 1018.
42. García Ocaña A., De Miguel F., Peñaranda C. et al. Parathyroid hormone-related protein is an autocrine modulator of rabbit proximal tubule cell growth. *J Bone Miner Res*. 1995; 10: 1875–1884.
43. Gardella T.J., Jüppner H. Molecular properties of the PTH/PTHrP receptor. *Trends Endocrinol Metab*. 2001, 12 (5): 210-217.
44. Gensure R.C., Gardella T.J., Jüppner H: Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005, 328 (3): 666-678.
45. Gonzalez-Suarez E., Jacob A.P., Jones J. et al. RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature*. 2010;468:103–107.
46. Gordon J., Strewler M.D. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *NEngl J Med* 2000; 342:177-185.
47. Grill V., Hillary J., Ho P.M. et al. Parathyroid hormone-related protein: a possible endocrine function in lactation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:405–410.
48. Guerreiro P.M., Renfro J.L., Power D.M. et al: The parathyroid hormone family of peptides: structure, tissue distribution, regulation, and potential functional roles in calcium and phosphate balance in fish. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007, 292 (2): 679-696.
49. Gujral A., Burton D.W., Terkeltaub R.A. et al. PTHrP induces Interleukin 8 production by prostate cancer cells via a novel intracrine mechanism not mediated by its classical nuclear localization sequence. *Cancer Res*. 2001. 61:2282–2288.
50. Hang X.M., Power D., Flik G. et al. Measurement of PTHrP, PTHR1, and CaSR expression levels in tissues of sea bream (*Sparus aurata*) using quantitative PCR. *Ann N Y Acad Sci*. 2005, 1040: 340-344.
51. Haq M., Kremer R., Goltzman D. et al. A vitamin D analogue (EB1089) inhibits parathyroid hormone-related peptide production and prevents the development of malignancy-associated hypercalcemia in vivo. *J Clin Invest* 1993; 91:2416–2422.
52. Harmor A.J. Family-B G-protein-coupled receptors. *Genome Biol*. 2001, 2 (12): REVIEWS.

53. Hastings R.H., Quintana R.A., Sandoval R. et al. Proapoptotic effects of parathyroid hormone-related protein in type II pneumocytes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29(6): 733–742.
54. Henderson J.E., Amizuka N., Warshawsky H. et al. Nucleolar localization of parathyroid hormone-related peptide enhances survival of chondrocytes under conditions that promote apoptotic cell death. *Molecular and Cellular Biology*.1995.- 15.- 4064–4075.
55. Hens J.R., Dann P., Zhang J.P. et al. BMP4 and PTHrP interact to stimulate ductal outgrowth during embryonic mammary development and to inhibit hair follicle induction. *Development (Cambridge, England)* 2007,- 134 (6): 1221–1230.
56. Hens J.R., Wysolmerski J.J. Key stages of mammary gland development: Molecular mechanisms involved in the formation of the embryonic mammary gland". *BreastCancerResearch*.2005.-:BCR 7 (5): 220–224.
57. Hirai T., Chagin A.S., Kobayashi T. et al. Parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor signaling is required for maintenance of the growth plate in postnatal life. *ProcNatlAcadSci U S A*. 2011, 108 (1): 191-196.
58. Hiremath M., Wysolmerski J. Parathyroid hormone-related protein specifies the mammary mesenchyme and regulates embryonic mammary development. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*.-2013.-18: 171–177
59. Hook V.Y., Burton D., Yasothornsrikul S. et al. Proteolysis of ProPTHrP (1-141) by "prohormonethiol protease" at multibasic residues generates PTHrP-related peptides: implications for PTHrP peptide production in lung cancer cells. *BiochemBiophys Res Commun*. 2001 Jul 27;285(4):932-938.
60. Horiuchi N., Caulfield M.P., Fisher J.E. et al. Similarity of synthetic peptide from human tumor to parathyroid hormone in vivo and in vitro. *Science* 1987; 238: 1566–1568.
61. Horwitz M.J., Tedesco M.B., Garcia-Ocana A. et al. Parathyroid hormone-related protein for the treatment of postmenopausal osteoporosis: defining the maximal tolerable dose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Mar;95(3):1279-1287.
62. Horwitz M.J., Tedesco M.B., Garcia-Ocana A. et al. Parathyroid hormone-related protein for the treatment of postmenopausal osteoporosis: defining the maximal tolerable dose. *J ClinEndocrinolMetab*. 2010 Mar;95(3):1279-1287.
63. Ikeda K., Lu C., Weir E.C. et al. Transcriptional regulation of the parathyroid hormone-related peptide gene by glucocorticoids and vitamin D in a human C-cell line. *J Biol Chem*. 1989 25;264(27):15743-15746.
64. Iwamura M., Abrahamsson P.A., Schoen S. et al. Immunoreactive parathyroid hormone-related protein is present in human seminal plasma and is of prostate origin. *Journal of Andrology*.1994a -15 -410-414 .



65. Iwamura M., Wu G., Abrahamsson P.A., et al. Parathyroid hormone-related protein is expressed by prostatic neuroendocrine cells. *Urology* -1994b-43 -667-674.
66. Jans D.A., Thomas R.J., Gillespie M.T. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP): a nucleocytoplasmic shuttling protein with distinct paracrine and intracrine roles. *Vitam.Horm.Vitamins&Hormones*.2003.66: 345–384.
67. Jüppner H. Role of parathyroid hormone-related peptide and Indian hedgehog in skeletal development. *PediatrNephrol*. 2000, 14 (7): 606-611.
68. Jüppner H., Abou-Samra A.B., Freeman M. et al. A Gprotein-linked receptorforparathyroidhormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science*. 1991, 254 (5034): 1024-1026.
69. Kaiser S.M., Laneuville P., Bernier S.M. et al. Enhanced growth of a human keratinocyte cell line induced by antisense RNA for parathyroid hormone-related peptide. *J BiolChem*1992; 267(19):13,623–628.
70. Kakonen S.M., Selander K.S., Chirgwin J.M. et al. Transforming growth factor-beta stimulates parathyroid hormone-related protein and osteolytic metastases via Smad and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *J BiolChem* 2002; 277(27):24,571–578.
71. Karaplis A.C., Luz A., Glowacki J. et al. Lethal skeletal dysplasia from targeted disruption of the parathyroid hormone-related peptide gene. *Genes Dev*. 1994;8:277–289.
72. Kasono K., Isozaki O., Sato K. et al. Effects of glucocorticoids and calcitonin on parathyroid hormone-related protein (PTHrP) gene expression and PTHrP release in human cancer cells causing humoral hypercalcemia. *Jpn J Cancer Res*. 1991;82(9):1008-1014.
73. Klein M., Weryha G., Dousset B. et al. Physiological role of PTHrP. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1995;56(3):193-204.
74. Knauerhase A., Willenberg H.S. Neue Antiosteoporotika am Horizont. *Z Rheumatol* (2016) 75: 466-470.
75. Kocabagli N., Riond J.L., Spichiger U.E. et al. Parathyroid hormone-related protein and calcium homeostasis during the periparturient period of dairy cows. *Am. J. Vet. Res.*1995.- 56: 380-385.
76. Kondegowda N.G, Johshi-Gokhale S., Harb G. et al. Parathyroid hormone-related protein enhances Human b-cell proliferation and function with associated induction of cyclin-dependent kinase 2 and cyclin E expression. *Diabetes*.2010;59:3131–3138.
77. Kovacs C.S. The role of PTHrP in regulating mineral metabolism during pregnancy, lactation, and fetal/neonatal development clinical reviews in bone and mineral metabolism September 2014, V.12, Issue 3, 142–164.

78. Kovacs C.S., Lanske B., Hunzelman J.L. et al. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) regulates fetal-placental calcium transport through a receptor distinct from the PTH/PTHrP receptor. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1996. - Vol. 93, N 26. - 15233-15238 .
79. Kremer R., Karaplis A.C., Henderson J.E. et al. Regulation of parathyroid hormone-like peptide in cultured normal human keratinocytes. J Clin Invest 1991; 87:884–893.
80. Kronenberg H.M. Developmental regulation of the growth plate. Nature. 2003. 42. 332–336.
81. Kronenberg H.M. PTHrP and skeletal development. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006 -1068: 1–13.
82. Kunakornsawat S., Rosol T.J., Capen C.C. et al. Effects of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, EB1089, and analog V on PTHrP production, PTHrP mRNA expression and cell growth in SCC 2/88. Anticancer Res. 2001 -21(5):3355-3363.
83. Lam M.H., Thomas R.J., Martin T.J. et al. Nuclear and nucleolar localization of parathyroid hormone-related protein. Immunol. CellBiol.-2000.- 78 (4): 395–402.
84. Lanske B., Amling M., Neff L. et al. Ablation of the PTHrP gene or the PTH/PTHrP receptor gene leads to distinct abnormalities in bone development. J Clin Invest. 1999;104:399–407.
85. Lanske B., Divieti P., Kovacs C.S. et al. The parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor mediates actions of both ligands in murine bone. Endocrinology.1998;139:5194–5204.
86. Lanske B., Karaplis A.C., Lee K. et al. PTH/PTHrP receptor in early development and Indian hedgehog-regulated bone growth. Science. 1996;273:663–666.
87. Largo R., Gómez-Garre D., Santos S. et al. Renal expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) and PTH/PTHrP receptor in a rat model of tubulointerstitial damage. Kidney Int,1999; 55: 82–90.
88. Lee K., Brown D., Ureña P. et al. Localization of parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor mRNA in kidney. Am J Physiol,1996; 270: F186–191.
89. Li T.F., Dong Y., Ionescu A.M. et al. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) inhibits Runx2 expression through the PKA signaling pathway. Exp Cell Res. 2004, 299 (1): 128-136.
90. Liu Y., Ibrahim A.S., Tay B. et al. Parathyroid hormone gene family in acartilaginous fish, the elephant shark (*Callorhynchus milii*). J Bone Miner Res.2010;25:2613–2623.
91. Long F., Zhang X.M., Karp S. et al. Genetic manipulation of hedgehog signaling in the endochondral skeleton reveals a direct role in the regulation of chondrocyte proliferation. Development,2001. 128:5099–5108.
92. Luparello C. Midregion PTHrP and human breast cancer cells. Sci. World J. 2010;10:1016–1028.

93. Lupp A., Klenk C., Rocken C. et al. Immunohistochemical identification of the PTHR1 parathyroid hormone receptor in normal and neoplastic human tissues. *European Journal of Endocrinology* (2010) 162, 979–986.
94. Macica C., Liang G., Nasiri A. et al. Genetic evidence of the regulatory role of parathyroid hormone-related protein in articular chondrocyte maintenance in an experimental mouse model. *ArthritisRheum.*2011;63:3333–3343.
95. Macica C.M., Broadus A.E. PTHrP regulates cerebral blood flow and is neuroprotective. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284(4):1019-1020.
96. Mamillapalli R., Van Houten J., Zawalich W. et al. Switching of G-protein usage by the calcium sensing receptor reverses its effect on parathyroid hormone-related protein secretion in normal versus malignant breast cells. *J. Biol. Chem.*2008,- 283: 24435-24447.
97. Mangin M., Ikeda K., Dreyer B.E. et al. Isolation and characterization of the human parathyroid hormone-like peptide gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1989,86 (7): 2408–2412.
98. Mannstadt M.; Jüppner H.; Gardella T.J. Receptors for PTH and PTHrP. *Am. J. Physiol.* 1999,277, 665–675.
99. Martin T.J. Parathyroid hormone-related protein, its regulation of cartilage and bone development, and role in treating bone diseases. *Physiological Reviews.* 2016 Vol. 96 . 3, 831-871.
100. Martin T.J., Moseley J.M., Williams E.D. Parathyroid hormone-related protein: hormone and cytokine. *J Endocrinol*,1997; 154: 23–37.
101. Massfelder T., Dann P., Wu T.L. et al. Opposing mitogenic and antimitogenic actions of parathyroid hormone-related protein in vascular smooth muscle cells: A critical role for nuclear targeting. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 13630–13635.
102. Massfelder T., Hewlig J.-J., Stewart A.F. Editorial: parathyroid hormone-related protein as a cardiovascular regulatory peptide // *Endocrinology.* - 1996. - Vol. 137, N 8. - 3151-3153.
103. Massfelder T., Stewart A.F., Endlich K. et al. Parathyroid hormone-related protein detection and interaction with NO and cyclic AMP in the renovascular system. *Kidney Int*, 1996; 50: 1591–1603.
104. Mazzocchi G., Aragona F., Malendowicz L.K. et al. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am.J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001, 280:209-213.
105. McCauley L.K., Martin T.J. Twenty-five years of PTHrP progress: From cancer hormone to multifunctional cytokine. *J Bone Miner Res.* 2012, 27:1231–1239.
106. Miao D., He B., Jiang Y. et al. Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *J Clin Invest.* 2005;115:2402–2411.

107. Miao D., He B., Karaplis A.C. Parathyroid hormone is essential for normal fetal bone formation. *J. Clin. Invest.* 2002; 109:1173–1182.
108. Miao D., Li J., Xue Y. et al. Parathyroid hormone-related peptide is required for increased trabecular bone volume in parathyroid hormone-null mice. *Endocrinology*. August 2004, 145 (8): 3554–3562.
109. Miller P.D., Hattersley G., Riis B.J. et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016 Aug 16; 316(7):722–733.
110. Moniz C., Burton P.B., Malik A.N. et al. Parathyroid hormone-related peptide in normal human fetal development. *J. Mol. Endocrinol.* 1991. 5 (3): 259–266.
111. Moseley J.M., Kubota M., Diefenbach-Jagger H. et al. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *PNAS* 1987. - 84 -5048–5052.
112. Mozar A., Kondegowda N.G., Pollack I. et al. The role of PTHrP in pancreatic beta-cells and implications for diabetes pathophysiology and treatment. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2014, 12, 165–177.
113. Muff R., Fischer J.A. Parathyroid hormone receptors in control of proximal tubule function. *Annu Rev Physiol*, 1992; 54: 67–79.
114. Murer H., Hernando N., Forster I. et al. Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. *Annu Rev Physiol* 2003; 65:531–542.
115. Ogino K., Burkhoff D., Bilezikian J.P. The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology*. 1995; 136:3024–3030.
116. Okano K., Pirola C.J., Wang H.-M., et al. Involvement of cell cycle and mitogen-activated pathways in induction of parathyroid hormone related protein gene expression in rat aortic smooth muscle cells. // *Endocrinology*. - 1995. - V. 136. - P. 1782-1789.
117. Ono N., Nakashima K., Schipani E. et al. (2012). Constitutively active PTH/PTHrP receptor specifically expressed in osteoblasts enhances bone formation induced by bone marrow ablation. *J. Cell Physiol.* 227: 408-415.
118. Orloff J.J., Ganz M.B., Nathanson M.H., et al. A midregion parathyroid hormone-related peptide mobilizes cytosolic calcium and stimulates formation of inositoltrisphosphate in a squamous carcinoma cell line. *Endocrinology*. 1996 Dec; 137(12):5376-5385.
119. Orloff J.J., Reddy D., de Papp A.E. et al. Parathyroid hormone-related protein as a prohormone: posttranslational processing and receptor interactions. *Endocr Rev.* 1994; 15:40–60.
120. Ouyang H., McCauley L.K., Berry J.E. et al. PTHrP regulates extracellular matrix gene expression in cementoblasts and inhibits cementoblast-mediated mineralization, in vitro. *J Bone Miner Res.* 2000; 15:2140–2153.

121. Ouyang H., McCauley L.K., Berry J.E. et al. Response of immortalized murine cementoblasts/periodontal ligament cells to parathyroid hormone and parathyroidhormone-related protein in vitro. *Arch Oral Biol.* 2000;45:293–303.
122. Park S.I., McCauley L.K. Nuclear localization of parathyroid hormone-related peptide confers resistance to anoikis in prostate cancer cells. *EndocrRelat Cancer* June 1, 2012 19 243-254.
123. Philbrick W.M., Dreyer B.E., Nakchbandi I.A. et al. Parathyroid hormone-related protein is required for tooth eruption. *PNAS* 1998,95, 11846–11851.
124. Philbrick W.M., Wysolmersli J.J., Galbraith S. et al. Defining the roles of the parathyroid hormone-related protein in normal physiology. *Physiological Reviews.* 1996, 76, 127–173.
125. Pinheiro P.L.C., Cardoso J.C.R., Gomes A.S. et al. Gene structure, transcripts and calciotropic effects of the PTH family of peptides in *Xenopus* and chicken. *BMCEvol Biol.*2010;10:373-379.
126. Pirola C.J., Wang H.M., Kamyar A. et al. Angiotensin II regulates parathyroidhormone-related protein expression in cultured rat aortic smooth muscle cells through transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *JBiolChem.* 1993;268:1987–1994.
127. Pizzi H., Gladu J., Carpio L. et al. Androgen regulation of parathyroid hormone-related peptide production in human prostate cancer cells. *Endocrinology* 2003; 144(3):858–867.
128. Qian J., Lorenz J.N., Maeda S. et al. Reduced blood pressure and increased sensitivity of the vasculature to parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in transgenic mice overexpressing the PTH/PTHrP receptor in vascular smooth muscle. *Endocrinology.* 1999;140:1826–1833.
129. Riccardi D., Lee W.S., Lee K. et al. Localization of the extracellular Ca(2+)–sensing receptor and PTH/PTHrP receptor in rat kidney. *Am J Physiol*1996; 271: 951–956.
130. Richard V., Luchin A., Brena R.M. et al. Quantitative evaluation of alternative promoter usage and 3splice variants for parathyroid hormone-related protein by real-time reverse transcription-PCR assay. *Clin Chem.* 2003;49:1398–1402.
131. Roca-Cusache A., Dipette D.J., Nickols G.A. Regional and systemic hemodynamic effects of parathyroid hormone-related protein: preservation of cardiac function and coronary and renal flowwith reduced blood pressure. *JPharmacolExpTher.*1991;256: 110–118.
132. Rodda C.P., Kubota M., Heath J.A. et al. Evidence for a novel parathyroid hormone-related protein in fetal lamb parathyroid glands and sheep placenta:comparisons with a similar protein implicated in humoral hypercalcemia of malignancy. *JEndocrinol.*1998;117:261–271.
133. Rotllant J., Redruello B., Guerreiro P.M. et al. Calcium mobilization from fish scales is mediated by parathyroid hormone related protein via the parathyroid hormone type 1 receptor. *RegulPept.* 2005, 132 (1–3): 33-40.

134. Rouffet J., Barlet J.P. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and bone metabolism. *Arch Physiol Biochem.*-1995.- 103:3–13.
135. Santos S., Sarasa J.L., Esbrit P. Parathyroid hormone related protein is overexpressed after folic acid injury but not after uninephrectomy in the rat kidney. *Bone*1998; 23: S444–445.
136. Saussine C., Massfelder T., Parnin F. et al. Renin stimulating properties of parathyroid hormone-related peptide in the isolated perfused rat kidney. *Kidney Int*1993; 44: 764–773.
137. Schipani E., Lanske B., Hunzelman J. et al. Targeted expression of constitutively active receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide delays endochondral bone formation and rescues mice that lack parathyroidhormone-related peptide. *PNAS* 1997 94 13689–13694.
138. Schluter K., Katzer C., Frischkopf K. et al. Expression, release, and biological activity of parathyroid hormone-related peptide from coronary endothelial cells. *Circ Res.* 2000;86:946–951.
139. Schlüter K.D. PTH and PTHrP: similar structures but different functions. *Physiology.*1999.Vol. 14. 6, 243-249.
140. Schlüter K.-D., Piper H. M. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc. Res.*1998 - 37: 34–41.
141. Schneider H., Feyen J.H., Seuwen K. et al. Cloning and functional expression of a human parathyroid hormone receptor. *Eur J Pharmacol.* 1993, 246 (2): 149-155.
142. Sebag M., Henderson J.E., Goltzman D. et al. Regulation of parathyroid hormone-related peptide production in normal human mammary epithelial cells in vitro. *Am J Physiol* 1994; 267:723–730.
143. Seitz P.K., Cooper K.M., Ives K.L. et al. Parathyroid hormone-related peptide production and action in a myoepithelial cell line derived from normal human breast. *Endocrinology.*1993.133 (3): 1116–1124.
144. Sellers R.S., Luchin A.I., Richard V. et al. Alternative splicing of parathyroid hormone-related protein mRNA: expression and stability. *J MolEndocrinol.* 2004 Aug;33(1):227-241.
145. Shigeta R., Cline M., Liu G. et al. GPCR-GRAPA-LIB-a refined library of hidden Markov Models for annotating GPCRs. *Bioinformatics*, 2003; 19(5):667-668.
146. Sicari B.M., Troxell R., Salim F. et al. C-myc and skp2 coordinate p27 degradation, vascular smooth muscle proliferation, and neointima formation induced by the parathyroid hormone-related protein. *Endocrinology.* 2012;153:861–872.
147. Simmonds C.S., Kovacs C.S. Role of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) in regulating mineral homeostasis during fetal development. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2010;20:235–273.

148. Smogorzewski M., Marcinkowski W., Zhang G. Parathyroidectomy does not affect mRNA of PTH-PTHrP receptor in kidney, liver, and heart // *Amer. J. Nephrol.* - 1997. - Vol. 17, N 2. - 187-192.
149. Soifer E.N., Van Why S.K., Ganz M.B. et al. Expression of parathyroid hormone related protein in the rat glomerulus and tubule during recovery from renal ischemia. *J Clin Invest.*1993; 92: 2850–2857.
150. Spreitzer H. (18 January 2016). "Neue Wirkstoffe – Abaloparatid". *Österreichische Apothekerzeitung* (in German) (2/2016): 12.
151. Stewart A.F., Cain R.L., Burr D.B. et al. Six-month daily administration of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein peptides to adult ovariectomized rats markedly enhances bone mass and biomechanical properties: a comparison of human parathyroid hormone 1-34, parathyroid hormone-related protein 1-36, and SDZ-parathyroid hormone 893. *J. Bone Miner. Res.* 2000, 15: 1517-1525.
152. Strewler G.J. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *New Eng J Med.*2000,342:177-185.
153. Strewler G.J., Stem P.H., Jacobs J.W. et al. Parathyroid hormonelike protein from human renal carcinoma cells structural and functional homology with parathyroid hormone. *J Clin Invest.*- 1987.- 80:1803–1807.
154. Stuart W.D., Maeda S., Khera P. et al. Parathyroid hormone-related protein induces G1phase growth arrest of vascular smooth muscle cells. *Am J PhysiolEndocrinolMetab.*- 2000; 279(1):60-67.
155. Sun W., Sun W.W., Liu J. et al. Alterations in phosphorus, calcium and PTHrP contribute to defects in dental and dentalalveolar bone formation in calcium-sensing receptor-deficient mice. *Development* 2010 137: 985-992.
156. Sutliff R.L., Weber C.S., Qian Jin et al. Vasorelaxant properties of parathyroid hormone-related protein in the mouse: Evidence for endothelium involvement independent of nitric oxide formation. *Endocrinology.* - 1999. - Vol. 140, N 5. - P2077-2083.
157. Tenorio D., Hughes F.J. An immunohistochemical investigation of the expression of parathyroid hormone receptors in rat cementoblasts. *Arch Oral Biol.* 1996;41:299–305.
158. Toribio R.E., Brown H.A., Novince C.M. et al. (). The midregion, nuclear localization sequence and C terminus of PTHrP regulate skeletal development, hematopoiesis, and survival in mice. *FASEB J*, 2010. 24: 1947–1957.
159. Uemura H., Yasui T., Yoneda, N. et al. Measurement of N- and C-terminal-region fragments of parathyroid hormone-related peptide in milk from lactating women and investigation of the relationship of their concentrations to calcium in milk // *J. Endocrinol.* - 1997. - Vol. 153, N 3. - P445-451.

160. Urena P., Kong X.F., Abou-Samra A.B. et al. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology*. 1993;133:617–623.
161. Usdin T.B., Gruber C., Bonner T.I. Identification and functional expression of a receptor selectively recognizing parathyroid hormone, the PTH2 receptor. *J Biol Chem*. 1995, 270 (26): 15455-15458
162. Valín A., Guillén C., Esbrit P. C-terminal parathyroid hormone-related protein (PTHrP) (107- 139) stimulates intracellular Ca(2+) through a receptor different from the type 1 PTH/PTHrP receptor in osteoblastic osteosarcoma UMR 106 cells. *Endocrinology*.-2001, 142, 2752-2759.
163. Van Houten J.N., Dann P., Stewart A.F. et al. Mammary-specific deletion of parathyroid hormone-related protein preserves bone mass during lactation. *J Clin Invest*, 2003; 112(9):1429–1436.
164. Vasavada R.C., Cavaliere C., D’Ercole A.J. et al. Overexpression of parathyroid hormone-related protein in the pancreatic islet of transgenic mice causes islet hyperplasia, hyperinsulinemia, and hypoglycemia. *J. Biol. Chem*. 1996, 271, 1200–1208.
165. Weiss S., Hennig T., Bock R. et al. Impact of growth factors and PTHrP on early and late chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J. Cell Physiol*.2010.- 223: 84-93.
166. Werkmeister J.R., Merryman J.I., McCauley L.K. et al. Parathyroid hormone-related protein production by normal human keratinocytes in vitro. *Exp Cell Res*. 1993;208:68–74.
167. Whitfield J.F. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP): an ancient string of cytokines with many known and still unknown functions. In *Novel Aspects of PTHrP Physiopathology*; Luparello, C., Ed.; Nova Science Publishers: New York, NY, USA, 2007; pp. 1-25.
168. Williams K., Abanquah D., Joshi-Gokhale S. et al. Systemic and acute administration of parathyroid hormone-related peptide(1-36) stimulates endogenous beta cell proliferation while preserving function in adult mice. *Diabetologia*. 2011 Nov;54(11):2867-2877.
169. Wu G.1, Iwamura M., di Sant’Agnese P.A. et al. Characterization of the cell-specific expression of parathyroid hormone-related protein in normal and neoplastic prostate tissue. *Urology*. 1998 May;51(5A Suppl):110-120.
170. Wu T.L., Vasavada R.C., Yang K. et al. Structural and physiologic characterization of the midregion secretory species of parathyroid hormone-related protein. *JBiolChem*. 1996;271:24371–24378.
171. Wysolmerski J.J. Parathyroid hormone-related protein: An update. *Clin.Endocrinol. Metab*.2012, 97, 2947–2956.
172. Wysolmerski J.J., Broadus A.E., Zhou J. et al. Overexpression of parathyroid hormone-related protein in the skin of transgenic mice interferes with hair follicle development.



ProcNatlAcadSci U S A. 1994;91:1133–1137.

173. Wysolmerski J.J., Cormier S., Philbrick W.M. et al. Absence of functional type 1 parathyroidhormone (PTH)/PTH-related protein receptors in humans is associated with abnormal breast development and tooth impaction. *J ClinEndocrinolMetab.* 2001;86:1788–1794.
174. Wysolmerski J.J., Mc Caughern-Carucci J.F., Daifotis A.G. et al. Overexpression of parathyroid hormone-related protein or parathyroid hormone in transgenic mice impairs branching morphogenesis during mammary gland development. *Development.* 1995;121:3539–3547.
175. Wysolmerski J.J., Philbrick W.M., Dunbar M.E. et al. Rescue of the parathyroid hormone-related protein knockout mouse demonstrates that parathyroid hormone-related protein is essential for mammary gland development. *Development* 1998 125 1285–1294.
176. Wysolmerski J.J., Stewart A.F. The physiology of parathyroid hormone-related protein: An emerging role as a developmental factor. *Annu Rev Physiol.*-1998.- 40:431-460.
177. Yang T., Hassan S., Huang Y.G. et al. Expression of PTHrP, PTH/PTHrP receptor, and Ca(2+) sensing receptor mRNAs along the rat nephron. *Am J Physiol*1997; 272: F751–758.
178. Yao S., Pan F., Wise G.E. Chronological gene expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in the stellate reticulum of the rat: implications for tooth eruption. *Arch. Oral Biol.* 2007, 52: 228-232.
179. Yasuda T., Banville D., Hendy G.N. et al. Characterization of the human parathyroid hormone-like peptide gene. Functional and evolutionary aspects. *J. Biol. Chem.* 1989. 264 (13):7720-7725.
180. Zheng H.L., Li H., Sun Y.S. et al. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP): prokaryotic expression, purification, and preparation of a polyclonal antibody. *Genetics and Molecular Research*, 2014 , 13 (3): 6448-6454.
181. Zheng M.H., Mc Caughan H.B., Papadimitriou J.M. et al. Tartrate resistant acid phosphatase activity in rat cultured osteoclasts is inhibited by a carboxyl terminal peptide (osteostatin) from parathyroid hormone-related protein. *J Cell Biochem.*-1994.- 54:145–153.
182. Zuscik M.J., O'Keefe R.J., Gunter T.E. et al: Parathyroid hormone-related peptide regulation of chick tibial growth plate chondrocyte maturation requires protein kinase A. *J Orthop Res.* 2002, 20 (5): 1079-1090.