

◆ ОБЗОРЫ

© В. Н. БАБИЧЕВ, 2006

УДК 612.018:577.175.6].014.467

В. Н. Бабичев

**РЕЦЕПТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ.
МОЖЕТ ЛИ РЕЦЕПТОР РАБОТАТЬ БЕЗ ЛИГАНДА?**

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Среди эндокринологов считается общепринятым, что большая часть эффектов стероидных гормонов передается на клетку через их рецепторы, локализованные на внутриклеточных местах, главным образом на ядрах клеток, и эти механизмы интенсивно исследуются [1—3, 13, 21, 46, 49, 93]. Накоплено много информации о специфической функции каждого гормона, изменения которой наблюдали после удаления железы и ее гормональной компенсации. Основой позиции эндокринологов в данной ситуации является тот факт, что удаление железы устраняет многие физиологические и поведенческие ответы в зависимости от секреторной функции в этой железе [15]. Для восстановления специфического ответа необходима заместительная терапия соответствующим гормоном. Однако исследователи заходят в тупик, когда нейротрансмиссивные факторы или факторы роста, действуя через свои собственные мембранные рецепторы, способны заменить влияние стероидных гормонов и активируют рецепторы стероидов за счет вторичных мессенджеров, даже в отсутствие стероидных гормонов.

Если это происходит, возникает вопрос, являются ли наблюдаемые явления в физиологии и поведении гормонально-зависимыми.

Иными словами, необходимо учитывать, какими механизмами осуществляется регуляция активирования рецепторов стероидных гормонов в организме в отсутствие гормонов. Конкретные опыты показывают, что определенный стероидный гормон необязательно должен присутствовать для того, чтобы клетка экспрессировала стероидный рецепторзависимый ответ. Имеются доказательства, что рецепторы активируются и в отсутствие лигандов в физиологических условиях.

Стероидные рецепторы были интенсивно исследованы в 60—70-е годы XX века [13, 25, 63, 97]. Показано, что основным механизмом действия стероидов является связывание со свободными, высокоспецифичными внутриклеточными гормональными рецепторами, которое определяется как транскрипционное. Большая часть хорошо известных эстрогентранскрипционных действий у млекопитающих передается через классические эстрогенные рецепторы (ЭР) — ЭР α и ЭР β , которые часто выполняют модуляторную функцию, а также ЭР γ , недавно обнаруженный в костях [49]. Эти рецепторы входят в группу суперсемейства ядерных рецепторов, вызывающих транскрипцию. Сюда входят также рецепторы стероидных гормонов, гормонов

щитовидной железы, витамина D [70, 91]. Ядерные рецепторы эстрадиола — α и β — функционально и генетически разные, они отличаются своими связывающими свойствами, специфичностью и имеют различные пространственно-временные типы экспрессии. Например, в мозге неокортикальный ЭР β присутствует в течение всей жизни, тогда как ЭР α экспрессируется только в период неокортикальной дифференциации, что предполагает его ограниченные функциональные возможности. Оба типа рецепторов сохраняются в неактивном состоянии за счет образования комплекса с белком (hsp90) [12, 14, 43, 56, 86, 95]. Начальный этап действия эстрогенов связан с активацией рецепторов и запуском каскада внутриклеточных процессов, включающих фосфорилирование серина и тирозиновых остатков, диссоциацию ЭР от hsp, формирование рецепторного димера [79]. Эти шаги ведут к прямому взаимодействию гормонаktivированного рецепторного димера со специфическими родственными регуляторными DNA-последовательностями в промоторной области целевого гена (the estrogen response element — ERE) или с другими транскрипционными факторами регуляции генов или группы генов за счет усиления или угнетения их функций [36, 79]. Лиганд, связываясь с рецептором, вызывает конформационные изменения во взаимодействии белок—белок, происходит димеризация рецепторов. Гормонорецепторный комплекс совместно с другими корегуляторными белками и ДНК вызывает транскрипционные изменения в синтезе белка, что ведет к изменению клеточной функции и естественно к изменению физиологических ответов.

Некоторые эффекты эстрогенов не могут быть объяснены наличием ядерных ЭР α и ЭР β и предполагают существование дополнительных форм. Например, нельзя объяснить способность эстрогенов регулировать работу многих генов, не проявляющих свой эффект через ERE. Р. J. Kushner и соавт. [57] показали, что ЭР не только связывают ERE в целевых генах для того, чтобы подключить коактиваторный комплекс коинтеграционного белка p160, который передает стимуляцию транскрипции, но могут активировать транскрипцию через активационные белковые места, которые связывают Jun/Fos-транскрипционные факторы через активацию белка-1 (AP-1) [57]. Как объяснить механизмы, которые лежат в основе быстрых эффектов эстрогенов, проявляющиеся в секунды или минуты? Это несопоставимо с прямой транскрипцион-

ной модуляцией через классический внутриядерный рецепторный процесс, длительность которого значительно больше, чем секунды или минуты. Например, введение альдостерона вызывает экспрессию первого гена через час [16]. С другой стороны, быстрый эффект эстрогенов можно объяснить наличием мембранно-связанного эстрогенного рецептора (ЭРs), который может связываться с факторами роста и таким путем косвенно ведет к регуляции генов и транскрипционных факторов.

Существование мембранно-связанных ЭРs было предметом обсуждения и дискуссий, начиная с 1977 г., когда R. Pietras и C. Szego [83] описали рецепторные места для эстрогенов на внешней поверхности изолированных эндометриальных клеток. В настоящее время уже выделены и охарактеризованы ЭРs в нервных и других целевых структурах [60, 86, 87]. Возможно, что как ядерные, так и мембраносвязанные ЭРs образуются в одних и тех же генах и в результате транскрипции. Однако такая точка зрения маловероятна, ввиду того что мембранно-связанные ЭР исследованы только на изолированных клетках, а не в физиологических условиях [101]. Чувствительность этих клеток к эстрадиолу характеризуется высоким коэффициентом эстрогенного связывания (кД 1,8 нМ).

Показано, что рецепторы плазматических мембран в нейронах локализованы главным образом в определенных кавернозоподобных плазматических мембранах микродомена — CLMs [50]. Они обнаружены также на плазматических мембранах большинства типов клеток, отличных от нейронов. В отличие от кавернозных CLM экспрессируют белок мембраны флотилин [18, 27, 31, 32] значительно быстрее, чем белок кавеолин, синтезирующийся в кавернах, экспрессия которых в мозге ограничивается астроцитами и микроглией. Кавернозоподобные микродомены, подобно кавернозным, обогащены холестерином, глюкозолипидами, сфингомиелином и липидоподобными белками и используются в сигнальной трансдукции и перемещении липиды-белки. Некоторые белки сконцентрированы в малых кавернах, например классические мембранные рецепторы эстрадиола α и β и их варианты [48]; рецептор тирозинкиназы, нейротропин, инсулин, эпидермальный фактор роста; слабосвязывающий нейротропиновый рецептор p75; hsp90; SRS семейства тирозинкиназы C; небольшой адаптивный белок Shc и Grb2; сигнальные трансдукторные молекулы, такие как члены MAPK-каскада (митогенактивирующей протеинкиназы), аденициклаза, протеинкиназа A, протеинкиназа C и др. В целом можно предположить, что кавернозоподобные и кавернозные домены служат функциональными сигнальными молекулами компартментализации (отделения), модуляции и интеграции сигнальных событий на поверхности клеток [4, 77].

Новые мембранные рецепторы эстрадиола

Несмотря на имеющиеся доказательства того, что передающие ЭР α и ЭР β могут также вести себя как рецепторы мембран плазмы, есть доказательства существования новых мембранных рецепторов, которые не являются ни ЭР α , ни ЭР β [48, 50], ни

G-белоксвязанными рецепторами [51—54, 73], не связаны с классическими ядерными ЭР, отличаются структурно и проявляют специфические свойства связывания, тирозиноподобную активность, как и рецептор ростового фактора [55].

Информация о наличии новых ЭР не является новой, и их идентификация основана главным образом, на функциональных ответах на эстрадиол, модуляции активности Ca^{2+} - и K^{+} -каналов и активности различных трансдукторных путей. S. Das и соавт. [37] показали, что эффект катехолэстрогенов (4-гидроксистероид) на экспрессию лактоферрина матки не только передается потенциально новыми ЭР, но и что антиэстроген ICI 182, 780 блокирует этот эффект, но не в ЭР α нокаутированной ткани, после шока ЭР [44].

Стероидные гормоны также действуют как транскрипционные факторы и посредством взаимодействия с мембранными рецепторами — через изменение активности внутриклеточных сигнальных систем, и некоторые из этих мембранных рецепторов являются производными тех же генов, которые выполняют транскрипционные рецепторные факторы [48, 74, 77, 100].

Лигандонезависимая активация

Каждый рецептор стероидных гормонов часто имеет более чем одно название, например эстроген/эстрадиоловый рецептор, прогестин/прогестероновый рецептор. Это определяется связыванием и активацией каждого класса стероидных гормонов. Фактически ядерные рецепторы определяются как прогестин- и эстрогенные рецепторы суперсемейства транскрипционных факторов. Считается, что связывание стероидных гормонов является одним из многочисленных путей, благодаря которому эти стероидгормональные рецепторы активируются. В 1991 г. R. Power и соавт. [84] обнаружили, что овальбумин цыпленка является промоторным, прогестинным и эстрогеновым рецептором и мог бы активироваться *in vitro* за счет активации допаминрецептора. Процесс, благодаря которому допамин и другие соединения активируют рецепторы стероидных гормонов через вторичные мессенджерные пути, обозначают как лигандонезависимая активация.

И прогестин-, и эстрогеновые рецепторы в различных типах клеток могут активироваться этими альтернативными, негормональными путями. В работах, выполненных в условиях *in vitro* и на периферических тканях, основное внимание было сфокусировано на активации эстрогенных рецепторов ростовыми факторами, такими как эпидермальный ростовой фактор и инсулиноподобный ростовой фактор (ИРФ-1). Однако лигандонезависимая активация является общей чертой рецепторов стероидных гормонов, и это доказано путем все возрастающего списка ростовых факторов, активирующих один или два вида рецепторов в различных типах клеток и тканей. Кроме факторов роста, в эту группу можно включить белковые и пептидные гормоны: инсулин [62], гонадотропин-рилизинг-гормон [38], агонисты нейротрансмиттеров — Д1/Д5-допаминергические агонисты [84] — и активаци-

торы особых внутриклеточных сигнальных путей, таких, как протеинкиназа С [52, 80], протеинкиназа А [6, 89], митогенактивируемая протеинкиназа (МАРК) [55], фосфатидилинозитол-3-киназа [68], циклинзависимая киназа [30]. Важно отметить, что лигандонезависимая активация есть процесс, который наблюдается *in vivo* в физиологических условиях [8, 25, 33, 55, 66]. По-видимому, имеются различные молекулярные механизмы, благодаря которым происходит лигандонезависимая активация рецепторов стероидных гормонов. Например, фосфорилирование Ser118 на ЭР α за счет МАРК ведет к увеличению транскрипционной активности [53]. Вероятно, фосфорилирование Ser236, который регулирует димеризацию рецептора, может также активировать некоторые из этих внутриклеточных сигнальных путей [35, 104, 108]. Более того, фосфорилирование активационной функции (AP-1) на ЭР β может пополнить коактиватор стероидного гормона—коактиватора-1 (SRC-1) — в рецепторе эстрогена [99]. Аналогично, транскрипционная активность прогестинового рецептора может быть увеличена путем активации коактиватора [11, 88] и снижения взаимодействия с ядерным корепрессором.

Лигандонезависимая активация рецепторов прогестина в нервной ткани

У самок крыс и других грызунов сексуальная чувствительность формируется в ходе эстрального цикла за счет последовательного выделения эстрадиола вслед за прогестероном. При этом оба гормона влияют на специфические области мозга [49, 64, 65]. Аналогичным образом оптимальный уровень сексуальной чувствительности у овариэктомированных крыс зависит от действия прогестерона после воздействия определенной концентрации эстрадиола. При исследовании клеточных механизмов этой регуляции с использованием антагонистов прогестерона [24, 26, 64] показана абсолютная необходимость рецепторов прогестинов для прогестеронстимулированного полового поведения у грызунов. Повышение уровня прогестиновых рецепторов приводит к увеличению половой активности животных, тогда как их снижение в различных модификациях — к гипочувствительности или полному отсутствию реакции на прогестерон [18, 23]. Таким образом, имеется доказательная база того, что внутриклеточные рецепторы прогестинов играют важную роль в медиации поведенческих эффектов прогестерона.

Различные агонисты нейротрансмиттеров могут заменять влияние прогестерона в активации полового поведения, например, введение D1, D3 специфических агонистов допаминового рецептора в структуре мозга вызывает активацию полового поведения у мышей, предварительно получавших E [65, 94]. В основе этого эффекта лежит лигандонезависимая активация прогестиновых рецепторов. Разрушение гена прогестинового рецептора у мышей [66] блокирует стимулирующий эффект этого гормона или допаминового агониста и доказывает, что активация полового поведения за счет введения допамина включает лигандонезависимое увеличе-

ние прогестиновых рецепторов в структурах мозга. Аналогичный эффект гонадолиберина [17], про-стагландинов и оксида азота [66] также осуществляется через прогестин-рецепторно-зависимые механизмы, за счет их активации, с вовлечением в этот процесс протеинкиназы А и протеинкиназы G. Эффект многих физиологически активных соединений через вторичную систему мессенджеров на половое поведение впервые был показан Р. Whalen и соавт. [105], через циклическую ГМФ и цАМФ С. Beyer и соавт. [17]. В дальнейшем эти факты были подтверждены в отношении прогестиновых рецепторов в общем сигнальном пути [25]. Более того, дофамин и цАМФ также могут активировать прогестиновые рецепторы. Таким образом, формирование полового поведения осуществляется как за счет прогестерона, так и лигандонезависимой активации [9, 66].

Лигандонезависимая активация прогестиновых рецепторов играет важную роль в регуляции женского полового поведения за счет афферентных путей в момент спаривания. Если же овариэктомированных крыс, получавших эстрадиол, подсаживали к самцам на 15 мин, а затем отсаживали, их половая активность была повышена в течение нескольких часов, т. е. ответ не зависит от секреции прогестерона яйцниками или надпочечниками [3]. Обработка антагонистами прогестинов перед посадкой к самцу полностью устраняет этот ответ [8]. Эти данные позволяют предположить, что внешняя стимуляция (например, спаривание) усиливает половое поведение за счет лигандонезависимой активации прогестиновых рецепторов. Более того, можно предположить, что, кроме активации нейротрансмиттерными агонистами, нейрональные прогестиновые рецепторы могут подвергаться лигандонезависимой активации физиологическими стимуляциями.

Интересно, что нейрональная экспрессия начального белка в ответ на генитальную стимуляцию также блокировалась антагонистами прогестерона [23, 47], позволяя тем самым предположить, что в некоторых нейронах, содержащих прогестиновые рецепторы, ответы непосредственных ранних генов на афферентный вход осуществляются за счет лигандонезависимой активации прогестиновых рецепторов.

Лигандонезависимая активация нейрональных прогестиновых рецепторов отмечена не только во время стимуляции полового поведения, но и в период регуляции овуляции в ходе цикла у крыс и мышей [59]. Блокада прогестиновых рецепторов и ингибция их синтеза в антеро- и перивентрикулярных областях тормозят эффекты эстрадиола на секрецию гонадолиберина [29, 59]. В этом случае афферентная стимуляция, которая активирует прогестиновые рецепторы, предполагает эндогенную циркадную, нервную последовательность для преовуляторного выброса гонадотропинов.

В связи с этим следует обратить внимание на наличие синтеза стероидных гормонов в мозге. Хорошо известно о синтезе прогестерона в нервной системе [90], а также о вероятности синтеза рецепторов прогестинов и возможной регуляторной роли в этом процессе эстрогенов [71].

Лигандонезависимая активация эстрогенных рецепторов в нервной ткани не ограничивается рецепторами прогестиннов. Во многих типах тканей и клеток, включая мозг, эстрогенные рецепторы могут активироваться лигандонезависимым путем. В опытах на трансгенных мышах показано, что пик трансгенной экспрессии следовал за повышенным выбросом эстрадиола в стадии проэструса в матке, яичниках, гипоталамусе и печени. В других тканях (кости и некоторые структуры мозга) эстроген-рецепторзависимую экспрессию наблюдали в период, предшествующий увеличенной секреции эстрогенов. Антагонисты эстрогенов блокировали как эстрогеннезависимые трансгенные ответы, так и ответы, наблюдаемые в отсутствие эстрадиола, тем самым позволяя допустить мысль о том, что активация трансгена является эстроген-рецепторзависимой, но не эстрогензависимой [33]. Можно предположить, что рецепторы эстрогенов, в том числе и в мозге, активируются за счет других факторов, нежели эстрадиол, подтверждая мысль о том, что путь лигандонезависимой активации может вызвать активацию других рецепторов.

Существует и другая ситуация, при которой лигандонезависимая активация стероидных рецепторов может рассматриваться в системе взаимодействия между нейротрансммиттерами и/или ростовыми факторами и внутриклеточными рецепторами стероидных гормонов [28]. В серии исследований L. Garcia-Segura и соавт. [45, 81] показана роль эстрогенов в регуляции концентрации рецепторов для инсулинового ростового фактора (ИРФ) в некоторых областях мозга и что оба вида эстрадиоловых рецепторов коэкспрессируются с ИРФ в нейронах и/или глии во многих областях мозга. Влияние ИРФ на нейрогенез блокировали введением антагонистов эстрогенов или олигонуклеотидами, которые вызывают потерю чувствительности эстрогенных рецепторов [39]. Аналогично, нейродегенерация гипоталамических нейронов введением каиновой кислоты может быть предотвращена введением ИРФ или эстрадиола, тем самым подтверждая мысль о том, что эстрогенные рецепторы являются передатчиками эффекта ИРФ и могут рассматриваться как часть лигандонезависимой активации [69]. Другой ростовой фактор — эпидермальный фактор роста (ЭРФ) — активирует половое поведение в отсутствие эстрогенов [5], хотя нужны еще дополнительные исследования, которые бы помогли связать активацию эстрогенных рецепторов в мозге с усилением сексуальной активности.

Регуляция концентрации стероидных рецепторов за счет афферентных и эфферентных влияний

Известно, что отдельные нейротрансммиттеры и афферентные входы могут изменять концентрацию отдельных стероидов в различных областях мозга [25]. Например, норадренергические трансмиттеры регулируют концентрацию прогестиннов, эстрогенов [23], а мускариновые рецепторы определяют концентрацию эстрогенных рецепторов [58]. Удаление обонятельных луковиц увеличивает концентрацию эстрогенных рецепторов в амигдале, перерезка некоторых афферентов в гипоталамусе уве-

личивает концентрацию эстрогеновых рецепторов в гипоталамусе. Изменение социальных условий влияет на количество рецепторов в преоптической области самок [34]. Подсадка помета матери увеличивает концентрацию эстрогенных рецепторов в некоторых нейроанатомических областях мозга [41]. Очень мало известно о клеточных механизмах, благодаря которым осуществляется регуляция рецепторов стероидных гормонов в каждой из этих ситуаций.

Имеются данные о том, что концентрация андрогенных рецепторов в некоторых спинальных мотонейронах зависит от активности эфферентной нервной системы, например, аксотомия или блокада аксонального транспорта в нейронах спинальных ядер — бульбокавернозис — снижает концентрацию андрогенных рецепторов в ядрах [3]. Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что в ряде ситуаций афферентные входы регулируют концентрацию нейрональных стероидных гормонов и подтверждают идею о влиянии нейротрансммиттеров на гормональную стероидную рецепцию [106].

Передают ли рецепторы стероидных гормонов эффекты стероидных гормонов?

Тот факт, что во многих ситуациях нейротрансммиттеры и внешние стимулы регулируют концентрацию рецепторов стероидных гормонов и многие внутриклеточные сигнальные пути способны активировать рецепторы стероидных гормонов, позволяет предположить, что нейротрансммиттеры или внешние факторы стимулируют транскрипционную активность нейрональных стероидных гормонов в ряде физиологических ситуаций.

Является ли активация рецепторов к половым гормонам стимулирующим сигналом для выброса гормона во время овуляции у рефлекторно-овулирующих животных, как необходим нейрональный сигнал для секреции гонадотропин-рилизинг-гормона у спонтанно-овулирующих животных [57, 75]? Имеет ли место активация рецепторов стероидных гормонов под влиянием различных нейротрансммиттеров дофамина [61], лежащая в основе гормоннезависимой индукции материнского поведения? Очень часто нейроэндокринный ответ связывают с рецепторами эстрогенов [61]. Является ли устойчивым андрогензависимое копуляторное поведение после кастрации? Устойчива ли лигандонезависимая активация рецепторов стероидных гормонов под влиянием социальных стимулов? Будут ли другие ответные реакции, например системные, в которых нейрональные эстроген- или прогестинные рецепторы опосредуют эффекты эстрогенов или прогестиннов, регулироваться или нейротрансммиттерами, или стимулами окружающей среды?

Возможное влияние рецепторов стероидных гормонов на расстройства половой системы (агрессивное поведение, депрессию и умственные способности) является ограниченной ситуацией, где мы можем рассматривать потенциальное влияние нейротрансммиттеров и других факторов на лигандонезависимую стероидрецепторную активацию. Об этом свидетельствуют данные, когда введение ингибитора допамингидроксилазы увеличивает

концентрацию как прогестиновых, так и эстрогенных рецепторов [19, 20], связанных с ядрами клеток. Тесная связь рецепторов с ядрами может рассматриваться как аналог активации. Вначале этому трудно было поверить, так как этот факт отмечен без лиганда. Возможно, что повышенный уровень дофамина в гипоталамусе [21] является вторичным по отношению к торможению синтеза норэпинефрина и активирует рецепторы стероидных гормонов лигандонезависимым способом.

В ближайшее время, когда исследователи будут думать о рецепторах стероидных гормонов как о транскрипционных регуляторах, которые работают только с лигандами, будут обнаружены новые трансмиттеры и стимуляторы окружающей среды, которые активируют их.

Возникает вопрос: если рецепторы стероидных гормонов активируются за счет циркулирующих гормонов, то почему они активируются за счет афферентных входов от нейротрансмиттеров и других факторов? Ответ таков: это может происходить как из адаптивной, так и из эволюционной перспективы. Адаптационный процесс имеет место в случае негормональных факторов-нейротрансмиттеров — для тонкой настройки и, возможно, в особых случаях, когда происходит экспрессия особых стероидных рецепторов, зависящих от нейрональных и поведенческих ответов, например при спаривании, когда у самцов повышается сексуальная чувствительность. Н. Escrivá и соавт. [42] показали, что ядерные (транскрипционные факторы) рецепторы приобрели свои лигандосвязывающие способности в ходе эволюции. В этом нет ничего удивительного — рецепторы активируются множественными путями, и только один из них связывает родственный лиганд. Первыми у позвоночных обнаружены рецепторы к эстрогенам, а затем к прогестинам. Потеря чувствительности к антиэстрогенам (ICI), так же как и блокада транскрипции и трансляции, является особенностью влияния эстрогенов на мембранные рецепторы нервных и ненервных целевых тканей, которые не связываются с классическими ЭР [26]. Другие исследования подтверждают наличие новых, антиэстрогеннечувствительных мембранных ЭР при быстром и так называемом негеномном пути действия на мозг [22, 66]. Например, 17-эстрадиолвызывающая потенция кайнатывозванного тока может быть блокирована антиэстрогеном ICI 182.780 в изолированных гипокампальных катехоламинергических нейронах как интактных, так и нокаутированных мышей (ERKO) [67]. Аналогично, высокосвязывающие эстрогенные места в β -клетках поджелудочной железы и 17 α - и 17 β -эстрадиолаактивация семейства MAPK, нокаутированные рецепторы в неокортикальных эксплантатах не блокировались антиэстрогенным препаратом [22]. Возникает вопрос: неспособность блокировать антиэстрогенным препаратом — результат неспецифического мембранного эффекта или особенность новых рецепторов плазмы? Более того, блокада антиэстрогенами не может быть универсальным ответом классических мембранных ЭР. Когда антиэстроген снижал экспрессию ЭР α в семенниках крыс и их эфферентных протоках, он не влиял на тестикулярные ЭР β [6]. С другой сто-

роны, было показано, что эстрогенная активация цАМР и эстрогеносредованная нейропротекция против β -амилоидной токсичности были полностью блокированы антиэстрогеном [17]. Можно предположить, что эти процессы осуществляются через ЭР-механизм и в обоих случаях клеточные линии были переданы через ЭР α и ЭР β , которые могли быть специфично блокированы антиэстрогенным препаратом.

Вновь обнаруженные рецепторы (ЭР-X)

В дополнение к имеющемуся комплексу ЭР недавно был идентифицирован новый, уникальный плазмемно-мембранно-связывающий родственный ЭР, который не является ни ЭР α , ни ЭР β . Он и был обозначен как ЭР-X [96]. ЭР-X участвует в регуляции онтогенеза и преобладает в чистых CLMs неокортикальной плазмемной мембраны и у 7-дневных мышей линии α ERKO [78].

Его недавно идентифицировали в неокортексе, гипоталамусе, мозжечке и легких у плодов обезьян. Мол. масса ЭР-X 62–63 кД — у крыс, мышей и обезьян отличается от мол. массы ЭР α (67 кД) и ЭР β (54–60 и 64 кД). ЭР-X с мол. массой 62 кД выявлены у неполовозрелых животных, тогда как ЭР-X с мол. массой 64 кД — у взрослых. ЭР-X связывает эстрадиол, меченный H-3, с очень высоким сродством, но со связывающими свойствами и лигандной специфичностью, совершенно отличной от ЭР α . Однако ЭР α и ЭР-X могут быть идентифицированы одними и теми же антителами к ЭР α LBD, хотя и в различной концентрации.

ЭР-X есть рецептор, который передает активность 17 α - и 17 β -эстрадиола на MAPK-нокаутированные неокортикальные эксплантаты в онтогенезе, тогда как ЭР α - и ЭР β -селективные лиганды не повышают активацию MAPK-нокаутированных. Несмотря на то что и 17 α -, и 17 β -эстрадиолы связывают ЭР-X, 17 α -эстрадиол, по-видимому, является эндогенным лигандом ЭР-X и активирует систему MAPK-нокаутированных. Значительно более высокий уровень 17 β -эстрадиола необходим для активации неокортекса. Многие характеристики ЭР-X полностью отличаются от характеристик рецепторов α и β . Например, ассоциация ЭР-X с hsp90 является абсолютно необходимой для активации эстрадиолом системы MAPK-нокаут [92], и наоборот, связь с hsp90 необходимо сохранить ЭР α в неактивном состоянии [14, 82]. В исследованиях Jr. Setalo [92] показано, что ЭР-X имеет черты G-протеинсвязанного рецептора. Все вышеприведенные данные позволяют предположить, что ЭР-X не является альтернативным слайсинговым вариантом ЭР α и ЭР β , а может быть новым геном.

Другие мембранные эстрогенрецепторные белки

Другие родственные эстрогенсвязывающие белки были идентифицированы в мозге. Они включают идентификацию ЭР с мол. массой 112–116 кД в коре головного мозга взрослых особей, уровень которых меняется с возрастом или под действием гормональных препаратов, но какую они выполняют функцию, неизвестно [7]. V. Ramirez и соавт.

[85] идентифицировали три типа связывающих белков на мембране: 1) белок с мол. массой 37 кД с 100% гомологичностью с глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой [51]; 2) белок с мол. массой 55 кД, идентифицированный как β -тубулин, связывание которого полностью вытеснялось 17β -эстрадиолом в концентрации 10^{-7} М [85]; 3) белок с мол. массой 23 кД, идентифицированный как олигомуцинчувствительный белок [107]. Роль их в эстрогенмедиации неизвестна. Кроме того, был идентифицирован аμιλοксислотный продукт с мол. массой 46 кД такой же длины, как ЭР α , в плазматической мембране, цитозоле, ядрах нервного клеток [7] и, возможно, в мозге. Эти белки модулируют мембранопусковые эффекты эстрогенов, включая эндотелиальный синтез окиси азота более активно, чем ЭР α .

Недавно в мозге и других тканях был идентифицирован гетеродимерический эстрогенсвязывающий белок, названный как родственник ЭР (pER), с мол. массой 81–84 кД [97]. Он был локализован на плазматических и ядерных мембранах некоторых клеток. Он связывает 17β -эстрадиол, но не связывает другие натуральные стероиды, синтетические эстрогены или антиэстрогены. Иммунореактивно pER не определяются в репродуктивных органах, за исключением яичников, но определяются в мозге, мышцах, сосудах, сетчатке, опухолях молочной железы.

Световая микроскопия и структурная локализация мембранных рецепторов

Специфическое связывание эстрогенов в мембране плазмы мозга впервые было показано на мембране синапсов [23]. В дальнейшем, в многочисленных исследованиях на гиппокампе и гипоталамусе, были подтверждены плазматическая и цитозольная локализация ЭР α иммунологически как в световом, так и в электронном микроскопировании [23, 72, 98, 102, 103]. ЭР α -меченые профили были обнаружены в немиелинизированных нейронах, аксональных терминалах, содержащих многочисленные небольшие синаптические везикулы, дендритные шипики и астроглиальные окончания. В дендритных шипиках основная часть ЭР α реактивности была обнаружена в цитоплазматических областях головки шипика и интерпретировалась как эстрадиоловые рецепторы α плазматической мембраны [23, 72, 98].

Заключение

Природа включения рецепторов в быстрое действие эстрогенов остается малоизученной. Возможно, имеются различные дополнительные мембранные рецепторы к эстрогенам в мозге, не связанные с ЭР α и ЭР β , аналогичные катехоламинергическим рецепторам β -клеток поджелудочной железы [74] и мембранным рецепторам спермы с мол. массой 29 кД [98]. Это связано с тем, что, помимо хорошо установленного организационного влияния и активационного действия на репродуктивную нейроэндокринную функцию, эстрогены проявляют разнообразное действие на познавательные функции, механизмы боли, тонкие двигательные

функции, создание хорошего настроения, регуляцию температуры и сна. Эстрогены проявляют нейропротекторное действие при болезни Паркинсона и Альцгеймера, множественном склерозе, депрессии, шизофрении, инсульте.

Дополнительные мембранные рецепторы в нервных тканях могут варьировать в различных областях мозга, клеточных фенотипах [40], стадиях развития мозга. Возможно, придется пересмотреть взгляды на механизм действия эстрогенов в ходе онтогенеза в эстрогенчувствительных тканях, отличный от действия только через ЭР α и ЭР β .

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. // Успехи физиол. наук. — 2005. — Т. 36, № 1. — С. 54–67.
2. Розен В. Б., Смирнов А. Н. Рецепторы и стероидные гормоны. — М., 1981.
3. Al Shamma H. A., Arnold A. P. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 1521–1526.
4. Anderson R. G. // Annu. Rev. Biochem. — 1998. — Vol. 67. — P. 199–225.
5. Apostolakis E. M. et al. // Mol. Endocrinol. — 2000. — Vol. 14. — P. 1086–1098.
6. Aronica S. M. et al. // Mol. Endocrinol. — 1993. — Vol. 7. — P. 743–752.
7. Asaithambi A., Mukherjee S., Thakur M. K. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1997. — Vol. 231. — P. 683–685.
8. Auger A. P., Moffatt C. A., Blaustein J. D. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 511–514.
9. Auger A. P., LaRiccia L. M., Moffatt C. A., Blaustein J. D. // Horm. Behav. — 2000. — Vol. 37. — P. 135–144.
10. Azcoitia I., Sierra A., Garcia-Segura L. M. // J. Neurosci. Res. — 1999. — Vol. 58. — P. 815–822.
11. Bai W. L. et al. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 10457–10463.
12. Baldi E. et al. // Mol. Cell Endocrinol. — 2000. — Vol. 161. — P. 31–35.
13. Baulieu E. E. // J. A. M. A. — 1975. — Vol. 234. — P. 404–409.
14. Beato M. // Cell. — 1989. — Vol. 56. — P. 335–344.
15. Behl C. // Nat. Rev. Neurosci. — 2002. — Vol. 3. — P. 433–442.
16. Benten W. P. et al. // Endocrinology. — 2001. — Vol. 142. — P. 1669–1677.
17. Beyer C., Pawlak J., Karolczak M. // J. Neurochem. — 2003. — Vol. 87. — P. 545–550.
18. Bickel P. E. et al. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 13793–13802.
19. Blaustein J. D. // Neuroendocrinology. — 1986. — Vol. 42. — P. 44–50.
20. Blaustein J. D. // Brain Res. — 1986. — Vol. 325. — P. 89–98.
21. Blaustein J. D., Braun T. J., McElroy J. F. // Neuroendocrinology. — 1986. — Vol. 43. — P. 143–149.
22. Blaustein J. D., Olster D. H. // Advances in Comparative and Environmental Physiology. Molecular and Cellular Bases of Social Behavior in Vertebrates / Ed. J. Balthazart. — Berlin, 1989. — Vol. 3. — P. 31–104.
23. Blaustein J. D. // Endocrinology. — 1992. — Vol. 31. — P. 1336–1342.
24. Blaustein J. D., Greco B. // J. Neuroendocrinol. — 2002. — Vol. 14. — P. 109–115.
25. Blaustein J. D. // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145, N 3. — P. 1075–1081.
26. Brown N. J., Blaustein J. D. // Brain Res. — 1984. — Vol. 301. — P. 343–349.
27. Cameron P. L., Ruffin J. W., Bollag R. et al. // J. Neurosci. — 1997. — Vol. 17. — P. 9520–9535.
28. Cardona-Gomez G. P., Mendez P., DonCarlos et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2003. — Vol. 83. — P. 211–217.
29. Chappell P. E., Levine J. E. // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 1477–1485.
30. Cenni B., Picard D. // Trends Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 10. — P. 41–46.
31. Chen D. S., Pace P. E., Combes R. C., Alt S. // Mol. Cell Biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 1002–1015.

32. Chu H. P., Morales J. C., Etgen A. M. // J. Neuroendocrinol. — 1999. — Vol. 11. — P. 107–113.
33. Ciana P. et al. // Nat. Med. — 2003. — Vol. 19. — P. 82–86.
34. Cohen-Parsons M., Carter C. S. // Physiol. Behav. — 1988. — Vol. 42. — P. 191–197.
35. Coleman K. M., Smith C. L. // Front Biosci. — 2001. — Vol. 6. — P. D1379–D1391.
36. Cowley S. M., Hoare S., Mosselman S., Parker M. G. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 19858–19862.
37. Das S. K. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 12786–12791.
38. Demay F. et al. // Endocrinology. — 1001. — Vol. 142. — P. 3340–3347.
39. Duenas M., Torres-Aleman I., Naftolin F., Garcia-Segura L. M. // Neurosci. — 1996. — Vol. 74. — P. 531–539.
40. Dupont S. et al. // Development. — 2000. — Vol. 127. — P. 4277–4291.
41. Ehret G., Buckenmaier J. // J. Physiol. — 1994. — Vol. 88. — P. 315–329.
42. Escriva H., Delaunay F., Laudet V. // Bioessays. — 2000. — Vol. 22. — P. 717–727.
43. Evans R. M. // Science. — 1988. — Vol. 240. — P. 889–895.
44. Fitzpatrick J. L. et al. // J. Neurochem. — 2002. — Vol. 82. — P. 674–682.
45. Garcia-Segura L. M., Azcoitia I., Don Carlos L. L. // Progr. Neurobiol. — 2001. — Vol. 63. — P. 29–60.
46. Gorski J., Toft D., Shyamala G. et al. // Recent Prog. Horm. Res. — 1968. — Vol. 24. — P. 45–80.
47. Greengard P., Allen P. B., Nairn A. C. // Neuron. — 1999. — Vol. 23. — P. 435–447.
48. Gu Q., Korach K. S., Moss R. L. // Endocrinology. — 1999. — Vol. 140. — P. 660–666.
49. Hawkins M. D. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 10751–10756.
50. Huang C. S. et al. // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — P. 36707–36714.
51. Joe I., Ramirez V. D. // Steroids. — 2001. — Vol. 66. — P. 529–538.
52. Joel P. B., Traish A. M., Lannigan D. A. // Mol. Endocrinol. — 1995. — Vol. 9. — P. 1041–1052.
53. Kato S. et al. // Genes Cells. — 2000. — Vol. 5. — P. 593–601.
54. Kelly M. J., Levin E. R. // Trends Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 12. — P. 152–156.
55. Klotz D. M. et al. // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 8531–8537.
56. Kuiper G. G. et al. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 863–870.
57. Kushner P. J. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2000. — Vol. 74. — P. 311–317.
58. Lauber A., Whalen R. E. // Brain Res. — 1988. — Vol. 443. — P. 21–26.
59. Levin E. R. // Steroids. — 2002. — Vol. 67. — P. 471–475.
60. Lindberg M. K. et al. // Mol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 17. — P. 203–208.
61. Lonstein J. S. et al. // Brain Res. — 2003. — Vol. 970. — P. 149–158.
62. Ma Z. Q. et al. // Mol. Endocrinol. — 1994. — Vol. 8. — P. 910–918.
63. McEwen B. S. // Recent Prog. Horm. Res. — 2002. — Vol. 57. — P. 357–384.
64. Mani S. K. et al. // Science. — 1994. — Vol. 265. — P. 1246–1249.
65. Mani S. K. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 6468–6472.
66. Mani S. K., Blaustein J. D., O'Malley B. W. // Horm. Behav. — 1997. — Vol. 31. — P. 244–255.
67. Mani S. K., O'Malley B. W. // Hormones. Brain and Behavior / Eds D. W. Pfaff et al. — Amsterdam, 2002. — Vol. 3. — P. 643–682.
68. Martin M. B. et al. // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 4503–4511.
69. Mendes P., Azcoitia J., Garcia-Segura L. M. // Brain Res. Mol. — 2003. — Vol. 112. — P. 170–176.
70. Mermelstein P. G., Becker J. B., Surmeier D. J. // J. Neurosci. — 1996. — Vol. 16. — P. 595–604.
71. Micevych P. et al. // Neuroendocrinology. — 2003. — Vol. 78. — P. 29–35.
72. Milner T. A. et al. // J. Comp. Neurol. 2001. — Vol. 429. — P. 355–371.
73. Moss R. L., Gu Q. // Steroids. — 1999. — Vol. 64. — P. 14–21.
74. Nadal A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 11603–11608.
75. O'Malley B. W. // Steroids. — 1995. — Vol. 60. — P. 490–498.
76. Oiu J. et al. // J. Neurosci. — 2003. — Vol. 23. — P. 9529–9540.
77. Okamoto T. et al. // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 5419–5422.
78. Okivera C. A. et al. // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 1. — P. 75.
79. Parker M. G. // Vitam. Horm. — 1995. — Vol. 23. — P. 267–287.
80. Patrone C. et al. // Mol. Endocrinol. — 1996. — Vol. 10. — P. 499–507.
81. Perez-Martin M. et al. // Eur. J. Neurosci. — 2003. — Vol. 18. — P. 923–930.
82. Picard D. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 348. — P. 1666–1688.
83. Pietras R. J., Szego C. M. // Nature. — 1977. — Vol. 265. — P. 69–72.
84. Power R. F. et al. // Science. — 1991. — Vol. 254. — P. 1636–1639.
85. Ramirez V. D., Kipp J. L., Joe I. // Brain Res. Rev. — 2001. — Vol. 37. — P. 141–152.
86. Razandi M., Pedram A., Greene G. L., Levin E. R. // Mol. Endocrinol. — 1999. — Vol. 13. — P. 307–319.
87. Razandi M. et al. // Mol. Endocrinol. — 2002. — Vol. 16. — P. 100–115.
88. Rowan B. G., Garrison N., Weigel N. L., O'Malley B. W. // Mol. Cell. Biol. — 2000. — Vol. 20. — P. 8720–8730.
89. Schreihof D. A., Resnick E. M., Lin V. Y., Shupnik M. A. // Endocrinology. — 2001. — Vol. 142. — P. 3361–3368.
90. Schumacher M. et al. // J. Neurocytol. — 2000. — Vol. 29. — P. 307–326.
91. Segars J. H., Driggers P. H. // Trends Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 13. — P. 349–354.
92. Setalo Jr. G., Singh M., Guan X., Toran-Allerand C. D. // J. Neurobiol. — 2002. — Vol. 50. — P. 1–12.
93. Sherwin B. B. // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24. — P. 133–151.
94. Singh M. et al. // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20. — P. 1694–1700.
95. Sukovich D. A., Mukherjee R., Menfeld P. A. // Mol. Cell. Biol. — 1994. — Vol. 14. — P. 7134–7143.
96. Toran-Allerand C. D. et al. // J. Neurosci. — 2002. — Vol. 22. — P. 8391–8401.
97. Toran-Allerand C. D. // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145. — P. 1068–1074.
98. Towart L. A. et al. // J. Comp. Neurol. — 2003. — Vol. 463. — P. 390–401.
99. Tremblay G. B., Tremblay A., Labrie F., Gugiere V. // Cancer Res. — 1998. — Vol. 58. — P. 877–881.
100. Vasudevan N., Kow L. M., Pfaff D. W. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 12267–12271.
101. Wade C. B., Dorsa D. M. // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144. — P. 832–838.
102. Watson C. S., Campbell C. H., Gametchu B. // Exp. Physiol. — 1999. — Vol. 84. — P. 1013–1022.
103. Watson C. S., Norflee A. M., Pappas T. S., Gametchu B. // Steroids. — 1999. — Vol. 64. — P. 5–13.
104. Weigel N. L., Zhang Y. X. // J. Mol. Med. — 1998. — Vol. 76. — P. 469–479.
105. Whalen R. E., Lauber A. N. // Neurosci. Biobehav. Rev. — 1986. — Vol. 10. — P. 47–53.
106. Yang L. Y., Arnold A. P. // Brain Res. — 2000. — Vol. 852. — P. 127–139.
107. Zheng J., Ramirez V. D. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1999. — Vol. 68. — P. 65–75.
108. Zwijsen R. M. L. et al. // Genes Dev. — 1998. — Vol. 12. — P. 3488–3498.