

© Ю. А. ПАНКОВ, 1998

УДК 612.43.018:577.2

Ю. А. Панков

НОВЫЕ ГОРМОНЫ И ПРОБЛЕМЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Молекулярная эндокринология — одна из наиболее быстро развивающихся современных наук. Поэтому очень трудно достаточно полно осветить ее проблемы в одной журнальной статье, и настоящая публикация будет посвящена рассмотрению отдельных примеров последних достижений в изучении гормональной регуляции, отражающих некоторые общие тенденции ее развития. Автор постарается не касаться проблем, которые уже освещались в предыдущих публикациях [3—5].

В силу ряда обстоятельств молекулярной эндокринологии в бывшем СССР и России не уделяли должного внимания [1, 8]. Этот факт можно объяснить тем, что в конце 50-х — начале 60-х годов у большинства отечественных ученых сформировалось глубокое убеждение, закрепившееся впоследствии в подсознании, что эндокринология — наука, не достойная внимания. Убеждения тех лет можно выразить следующими словами: "Зачем заниматься исследованием каких-то гормонов, когда хорошо известно, что всеми жизненными процессами в организме животных и человека управляет центральная нервная система, которая воплощает в себе наиболее развитую и совершенную форму регуляции?" В свете последних достижений выглядит вполне обоснованным другое заключение: "все жизненные процессы, включая и процессы в центральной нервной системе, контролируются и управляются гормонами".

На основании накопленных научных данных сегодня можно сделать вывод о том, что все органы, ткани и клетки живого организма являются эндокринными и секретируют в межклеточное пространство и кровь гормоны, которые являются основными регуляторами жизненных процессов [6, 7]. Именно гормоны осуществляют коммуникацию между органами и тканями и в силу особенностей их химической структуры и разнообразия биологического действия объединяют органы и ткани в единое целое, именуемое живым организмом. Именно гормоны регулируют морфогенез, развитие и дифференцировку тканей, а общая схема этих процессов заложена в геноме.

Новые методы молекулярной биологии, такие как клонирование и секвенирование ДНК, гибридизация мРНК с радиоактивными нуклеотидными зондами (блоттинг по Нозерну) и обратнотранскриптазная полимеразная цепная реакция, оказали большое влияние на развитие эндокринологии. Они позволили изучать экспрессию генов белковых гормонов и их рецепторов в различных тканях. Таким образом, появилась возможность определять, какие органы и ткани являются истинными продуцентами гормонов, а какие — мишенями их действия.

Сравнительно недавно с помощью методов молекулярной биологии был открыт и исследован гормон белой жировой ткани — лептин [6, 7, 43]. Он был открыт в результате исследования гена ожирения (ген *ob*), локализованного в проксимальной части хромосомы 6 мыши, и его сцепленности с известным маркером (*Raх4*) и маркером длины рестрикционных фрагментов (*D6Rck13*) [43]. В результате использования методов позиционного клонирования и других методов [6, 7, 43] были изучены структура кДНК и аминокислотная последовательность белка *ob* (лептина). Показано, что ген *ob* экспрессируется в основном в адипоцитах белой жировой ткани, которая секретирует синтезируемый ими гормон в кровь. Основным органом-мишенью лептина является гипоталамус, через воздействие на который лептин снижает аппетит, стимулирует использование липидов в энергетическом обмене и вызывает снижение массы тела за счет уменьшения запасов жира в жировых депо.

Дальнейшие исследования показали, что у человека имеется только 1 ген лептина протяженностью 20 тыс. пар оснований, и локализован он на хромосоме 7q31,3 [22]. Он содержит 3 экзона и 2 интрона. 5'-Фланкирующая область гена состоит из 172 пар оснований и содержит последовательность, подобную ТАТА-боксу (ТАТАGA), несколько *cis*-регуляторных элементов, включающих в себя 3 последовательности типа GC (GGGCGG) и ССААТ-последовательность — место связывания белка энхансера.

Содержание лептина в циркулирующей крови людей четко коррелирует с массой тела, поэтому чем больше масса жировой ткани, тем больше гормона она секретирует в кровь. Таким образом, у людей с ожирением снижение синтеза и секреции лептина — довольно редкое явление; скорее всего происходит снижение эффективности гормона (повышение порога чувствительности к лептину) вследствие нарушения функционирования рецептора, торможения пострецепторных механизмов проведения гормонального сигнала или снижения способности лептина проникать через гематоэнцефалический барьер и поступать в гипоталамус — основной орган-мишень действия гормона.

В последнее время получены данные об участии лептина в регуляции репродуктивной функции. Ген рецептора гормона экспрессируется в гонадах [15], поэтому последние могут быть органами-мишенями его действия. Введение лептина мышам *ob/ob* оказывает положительное влияние на репродуктивную систему [9], которое может осуществляться как в результате прямого действия

Ser
Thr
Met
H-Tyr-Arg-Gln-Ser-Met-Asn-Asn-Phe-Gln-Gly-Leu-Arg-Ser-Phe-Gly-Cys-Arg-Phe-Gly-Thr-Cys-Thr-Val-Gln-Lys-Leu-Ala-His-Gln-
Gly Met
Asn
Ile-Tyr-Gln-Phe-Thr-Asp-Lys-Asp-Lys-Asp-Asn-Val-Ala-Pro-Arg-Ser-Lys-Ile-Ser-Pro-Gln-Gly-Tyr-NH₂

Аминокислотная последовательность аденомедуллина человека. Сверху указаны аминокислотные остатки, которыми различаются аденомедуллины крысы и человека. Подчеркнута делеция в аденомедуллине крысы.

гормона на гонады, так и опосредованно, через мозг. Вероятно, действуя на гипоталамус, лептин вызывает нормализацию и увеличение секреции гипофизом гонадотропных гормонов. У мышей ob/ob с ожирением развивается бесплодие, и введение лептина восстанавливает нарушенную репродуктивную функцию у самок [12] и у самцов [33].

Недавно опубликованы первые данные о мутации в гене лептина человека, которая приводила к тяжелой форме наследственного ожирения у гомозигот [31]. Обследовано 2 ребенка (двоюродные брат и сестра), имевших очень низкое содержание циркулирующего лептина, несмотря на значительный избыток жира, который составлял более 50% массы тела. Секвенирование кДНК, полученной с использованием обратнотранскриптазной полимеразной цепной реакции от 2 детей, показало отсутствие у них одного остатка гуанина в гене лептина, что приводило к сдвигу рамки считывания на отрезке мРНК, кодирующем карбоксильный участок аминокислотной последовательности гормона, и появлению терминирующих кодонов. В результате активный лептин не синтезировался и происходило драматическое нарушение липидного обмена.

В последние годы проведено исследование гена рецептора лептина, который у человека локализован на хромосоме 1 и включает в себя 20 экзонов. Секвенирование всех 20 экзонов позволило установить аминокислотную последовательность рецептора. Идентифицировано 3 различных варианта сплайсинга про-мРНК рецептора лептина мыши, в результате которого синтезируются 3 формы рецептора: 1) растворимый рецептор; 2) связанный с мембраной рецептор лептина, который имеет короткий внутриклеточный домен и не способен осуществлять трансдукцию гормонального сигнала; 3) связанный с мембраной рецептор, имеющий длинный внутриклеточный домен и способный трансдуцировать гормональный сигнал [13, 27]. Рецептор лептина с длинным цитоплазматическим доменом наиболее активно экспрессируется в гипоталамусе и в меньшей степени — в других тканях. Он содержит последовательность, которая определяет взаимодействие цитоплазматического домена с киназой Януса (Janus kinase — JAK) и белками, трансдукторами сигнала и активаторами транскрипции (signal transducers and activators of transcription — STAT). Эта форма рецептора путем фосфорилирования активирует белки STAT-3, STAR-5, STAT-6 [10, 14], которые транслоцируются в ядро, связываются с определенными сайтами ДНК и активируют экспрессию разных генов. Одинократная мутация в гене рецептора лептина приводит к ненормальному сплайсингу и блокирует экспрессию длинной формы рецептора у мышей линии db/db [13, 27], что нарушает проведение гормонального сигнала,

вызывает резистентность к действию лептина и приводит к чрезмерному увеличению содержания гормона в крови.

Исследование рецептора лептина у человека пока не дало столь ярких результатов. Разными авторами показано существование нескольких мутаций в участках гена, кодирующих аминокислотные остатки 109, 223, 343, 656 и 1019 рецептора [18, 20]. При этом мутации в положениях 109, 223 и 656 повторялись у разных авторов и никак не коррелировали с ожирением. Они могли рассматриваться не как мутации, а как естественный полиморфизм рецептора, который не нарушал его способности функционировать нормально.

На основании представленных материалов можно сделать вывод о том, что белая жировая ткань является эндокринным органом и секретрует специфический для адипоцитов гормон лептин, обладающий интересным биологическим свойством.

В последнее время открыт ряд новых пептидных гормонов, которые в различной степени контролируют функцию сердечно-сосудистой системы. Одним из таких гормонов является аденомедуллин — полифункциональный пептидный гормон, впервые выделенный из феохромоцитомы человека в 1993 г. [24]. Феохромоцитома является опухолью мозгового слоя надпочечников (adrenal medulla), отсюда и возникло название гормона "аденомедуллин". Он был идентифицирован в биологических исследованиях по способности увеличивать содержание цАМФ в кровяных пластинках. Пептидная цепь аденомедуллина человека состоит из 52, а крысы — из 50 аминокислотных остатков (см. рисунок). Он относится к семейству кальцитонина, обнаруживает определенное сходство с пептидом, синтезирующимся вместе с кальцитонином при экспрессии его гена (calcitonin gene-related peptide), и амилоидным пептидом (амилином) из островковых клеток поджелудочной железы.

Проведено клонирование и исследование кДНК предшественника аденомедуллина (проаденомедуллина) человека [25], крысы [39] и свиньи [26]. Он состоит из 185 аминокислотных остатков, и активный гормон получается из него после протеолитического расщепления. Аденомедуллин является наиболее сильным из известных гипотензивных средств.

Недавно проведены первые исследования по клонированию и экспрессии кДНК рецептора гормона [23]. Можно ожидать, что в ближайшее время будут исследованы гены аденомедуллина и его рецептора. Клонирование кДНК этих белков позволило выяснить, в каких органах активно экспрессируется 2 гена и, следовательно, какие органы секретируют гормон, а какие являются мишенями его действия.

мРНК гормона определяется не только в мозговом слое надпочечников, она обнаружена в разных тканях, включая гладкую мускулатуру сосудов [41] и эндотелиальные клетки [40]. Экспрессия адреномедуллина показана в сердце, мозге, почках, легких, поджелудочной железе и в опухолях мозга и легких [21, 28], многие из этих органов вносят заметный вклад в содержание циркулирующего в крови адреномедуллина. Специфический рецептор гормона определяется в культуре клеток гладкой мускулатуры сосудов [19].

Экспериментальная гипертензия повышает экспрессию гена гормона в сердце и секрецию его в кровь [38], что является естественным компенсаторным механизмом, в результате которого повышенное артериальное давление индуцирует секрецию гормона, расширяющего сосуды и снижающего давление. Адреномедуллин обладает также ростовой активностью, стимулирует синтез ДНК и пролиферацию фибробластов [42]. Многие раковые ткани экспрессируют не только мРНК адреномедуллина, но и мРНК его рецептора, подтверждая возможность существования аутокринного и паракринного типа регуляции пролиферации опухолевых клеток [29].

Интересные данные получены при изучении экспрессии гена адреномедуллина и гена его рецепторов в эмбриогенезе [32]. Сердце оказалось первым органом плода, в котором начинается экспрессия гена гормона. В некоторых областях эмбриона наблюдалось соответствие картин экспрессии двух генов и степени дифференцировки тканей. Высокая экспрессия генов обоих белков (гормона и рецептора) происходила в примитивной плаценте, в особенности в гигантских трофобластах. Вообще картина экспрессии адреномедуллина на поздних стадиях эмбриогенеза была более широкой, чем во взрослом организме. Полученные данные подчеркивают важную роль гормона в сложных биологических процессах, происходящих в эмбриогенезе, где он может участвовать в регуляции морфогенеза, дифференцировки и миграции клеток.

Другими гормонами, принимающими участие в регуляции функции сердечно-сосудистой системы, являются паратгормон и родственный ему белок. Паратгормон, помимо регуляции кальциевого обмена, обнаруживает также гипотензивное, сосудорасширяющее действие [30]. Белок, родственный паратгормону (БрПТГ), секретируется многими тканями, осуществляет свое действие через рецептор паратгормона и оказывает разнообразное влияние на сердечно-сосудистую систему.

Впервые он был выделен как белок, продуцируемый опухолью и вызывающий гиперкальциемию при злокачественных новообразованиях [35]. Гормон является продуктом экспрессии отдельного гена, родственного гену паратгормона [36]. Его ген активно экспрессируется в сердце, и как натрийуретический гормон БрПТГ более активно синтезируется в предсердии. Гормон продуцируется гладкой мускулатурой во всех исследованных частях тела, включая все артерии.

Сразу же после очистки, секвенирования, молекулярного клонирования и синтеза БрПТГ было показано, что его внутривенное введение снижает артериальное давление, и это действие является сильным и специфическим [34]. Он является

активным релаксантом гладкой мускулатуры во всех исследованных тканях, включая желудок, тонкий кишечник, мочевой пузырь, матку и кровеносные сосуды. Интересно, что содержание мРНК и самого пептида существенно увеличивалось при простом механическом растяжении ткани [37], следовательно, механическое воздействие каким-то, пока неизвестным путем, стимулирует экспрессию гена БрПТГ. Таким образом, гладкая мускулатура является местом, где синтезируется БрПТГ, и его органом-мишенью, на который гормон действует по механизму паракринной и аутокринной регуляции.

Рассмотренные примеры изучения пептидных гормонов демонстрируют прогресс молекулярной эндокринологии, который часто создает трудности в интерпретации получаемых новых научных данных. Примером таких трудностей может быть термин "гормон", позиции которого сильно пошатнулись в результате бурного развития эндокринологии. Понятие "гормон" подразумевает вещество, поступающее в кровь и гуморальным путем регулирующие функции разных органов и тканей. Если же гормон действует через свой специфический рецептор, но в непосредственной близости от места секреции, он перестает быть гормоном. Из трех рассмотренных в статье белков только лептин может называться гормоном в классическом понимании этого термина, адреномедуллин может называться гормоном лишь условно, а БрПТГ в научной литературе вообще не называют гормоном. Итак, паратгормон является гормоном, а БрПТГ, действующий через тот же рецептор, — не гормон, поскольку он действует в месте синтеза, хотя никто не доказал невозможности поступления БрПТГ в общий круг кровообращения и его неспособности регулировать физиологические функции дистантно. Более того, классические гормоны пролактин и соматотропин, когда секретируются гипофизом в кровь, являются гормонами, но если они секретируются органами иммунной системы и регулируют иммунные процессы через взаимодействие со своими специфическими рецепторами [11, 16], они перестают быть гормонами, и мы вынуждены называть их цитокинами, ростовыми факторами, лимфокинами и т. д. Абсурд! Наверное, настало время пересмотреть понятие "гормон" и дать ему другое определение, более приемлемое для современного уровня развития науки. Например, такое: "гормон — эндогенный регулятор, действует через взаимодействие со специфическими рецепторами и изменяет физиологические функции и/или морфологические структуры". Такое определение гормона полностью снимает возникшие противоречия и подразумевает, что поступление гормона в кровь и регуляция жизненных процессов гуморальным путем являются лишь одним из частных проявлений общих свойств гормона регулировать физиологические функции.

Современные тенденции развития молекулярной эндокринологии можно было бы охарактеризовать следующим образом: они выражаются в очень быстром, ускоренном накоплении экспериментальных данных и существенном отставании анализа, понимания, интерпретации и обобщения новейшей научной информации. Характерным примером сложившейся ситуации может

быть публикация В. Draznin [17]. Она хорошо описывает состояние исследований в эндокринологии, хотя и анализирует только молекулярные механизмы биологического действия инсулина. В статье отмечается, что в течение последних 10—15 лет у научного сообщества сложилось убеждение, что раскрытие механизмов биологического действия инсулина на обмен веществ очень близко, буквально "за углом". Но чем дальше развивались исследования в этом направлении, тем более сложной и непонятной становилась картина процессов, лежащих в основе функционирования инсулина. По современным данным, в трансдукции его сигнала принимают участие более 13 различных веществ. Как и в какой последовательности эти факторы взаимодействуют друг с другом в разнообразных эффектах инсулина, остается неясным. Свою статью автор заканчивает словами: "Если кто-нибудь попытается определить, какой из известных компонентов занимает центральную позицию в сложной системе передачи инсулинового сигнала, ему придется ждать второго пришествия Николая Коперника, чтобы решить эту головоломку". Несомненно, только новый Коперник будет способен расставить все известные и неизвестные факторы в биологическом действии инсулина по своим "орбитам".

Состояние исследований в молекулярной эндокринологии и молекулярной биологии в наше время, на рубеже XX и XXI веков, напоминает физику конца прошлого — начала нынешнего столетия. Тогда исследования в физике тоже развивались стремительно, и порой результаты этих исследований было трудно понять, оценить и интерпретировать. Они поражали ученых. Открытие двойственной природы электрона как элементарной частицы и электромагнитного излучения позволяло некоторым философам порой говорить о "свободе воли" электрона, который мог проявлять себя, как ему заблагорассудится. Впоследствии этот факт получил объяснение в известном "соотношении неопределенностей Гейзенберга". В наши дни эти научные открытия воплотились в электронном микроскопе, радио, компьютерах, Интернете, электронной почте, сотовой связи, ЯМР-томографии и других изобретениях. Нечто подобное, по всей вероятности, ожидает человечество в XXI веке в результате стремительного развития исследований в молекулярной биологии и молекулярной эндокринологии, которые рожают нечто большое, важное, перспективное и интересное. Несомненно, в будущем в этих науках появятся свои коперники, менделеевы и гейзенберги, и эндокринология станет более строгой, понятной и логично развивающейся дисциплиной.

Одним из наиболее интригующих и интересных направлений биологии ближайшего будущего может стать выяснение механизмов реализации программы морфогенеза, записанной в геноме каждого живого организма. Имеющиеся отрывочные и разрозненные научные данные позволяют сегодня подозревать, что гормоны играют в этих процессах не последнюю роль, а сама программа морфогенеза записана в некодирующих участках нуклеотидных последовательностей, которые составляют 90% всего генома высших организмов. Не исключено, что морфогенез определяется пря-

мыми и обратными повторами, которые в избытке присутствуют в некодирующих участках генома, а отдельные исследователи отваживаются интерпретировать их как "избыточную информацию" в геноме, потому что о роли и функции таких "эгоистических" последовательностей мы знаем пока очень мало.

Программа морфогенеза очень скудна у прокариот, в их геноме практически отсутствует "эгоистическая" ДНК. У млекопитающих программа морфогенеза чрезвычайно сложна, более 90% нуклеотидных последовательностей в их геноме представлены "эгоистической" ДНК, которую А. М. Оловников [2] предлагает называть "локационная" ДНК, поскольку именно она принимает участие в переводе линейной информации генома в трехмерную форму организма. Не будет чрезмерной смелостью высказать предположение о том, что запуск и контроль реализации программы морфогенеза осуществляются гормонами, поскольку многие из них принимают участие в дифференцировке тканей, что составляет основу всех процессов органогенеза. Возможно, более активные исследования в этом направлении будут способны внести порядок и ликвидировать сумбур и противоречия в разнообразных, часто перекрывающихся биологических эффектах разных гормонов.

В настоящее время научное сообщество знает и активно изучает не более 10% всех существующих в природе гормонов, ответственных за эндокринную, паракринную, аутокринную регуляцию жизненных процессов. В связи с этим возникает морально-этический и правовой вопрос: "Имеем ли мы право использовать известные нам гормоны для лечения людей, основываясь на уровне наших знаний о проблемах эндокринной регуляции, даже когда эти гормоны утверждены в качестве лекарственных средств Минздравом России или Food and Drug Administration of the USA?" Ответ на этот вопрос, наверное, положительный, когда речь идет о лечении гормональными препаратами по жизненным показаниям (инсулинзависимый сахарный диабет и др.), поскольку другого выхода уже нет. Но необходимо помнить, что введение любого гормона извне, несомненно, нарушает гомеостаз и сформировавшееся равновесие в системе гормональной регуляции человека. Конечно, каждый живой организм обладает определенным запасом прочности и на любое введение гормона (эндогенного регулятора жизненных процессов) извне будет отвечать компенсаторными реакциями во всей эндокринной системе. Люди будут по-разному реагировать на введение гормонов, у одних это не приведет ни к каким последствиям, а у других сформирует порочный круг, который может закончиться и трагически. Поэтому к внедрению новых гормональных препаратов в медицинскую практику следует относиться с большой осторожностью.

Молекулярная эндокринология сегодня — самая быстро развивающаяся наука в современном мире. В России — это самая медленно развивающаяся наука, если только она вообще существует. Все наши экспертные советы, государственные научно-технические программы и министерские чиновники существуют, по всей вероятности, для того, чтобы зафиксировать сложившуюся ситуа-

цию и сделать ее незыблемой. Надежда на каких-то мифических спонсоров, которые помогут исправить сложившееся положение, не выдерживает критики. В свете последних событий можно с уверенностью сказать, что эндокринология в России окончательно закрепила как чисто прикладная медицинская специальность, и сформировавшийся процесс, по всей вероятности, стал необратимым. В связи с этим возникает естественный вопрос, нужна ли России молекулярная эндокринология? Во всех цивилизованных странах она развивается стремительно, а в России еле теплится. Вероятно, над Россией давят несметные богатства ее природных ресурсов, для освоения, первичной обработки и распродажи которых требуются такие финансовые и человеческие затраты, что для других целей, включая изучение гормонов с использованием высоких, современных технологий, не остается сил, и они становятся уделом таких стран, как Дания, Япония, Англия и др.

Воистину несметные богатства России еще долго будут позволять бесконечно наступать на одни и те же грабли, забывая, что наука не отвертка и не какой-либо другой инструмент, и главная задача ее заключается не в том, чтобы решать различные практические задачи, а в том, чтобы познавать мир и раскрывать неизвестные человеку законы природы.

ЛИТЕРАТУРА

- Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. // Биохимия. — 1997. — Т. 62. — С. 1369—1372.
- Оловников А. М. // Там же. — 1996. — Т. 61. — С. 1948—1970.
- Панков Ю. А. // Молекул. биол. — 1990. — Т. 24. — С. 1161—1172.
- Панков Ю. А. // Там же. — 1990. — Т. 24. — С. 1173—1180.
- Панков Ю. А. // Пробл. эндокринол. — 1996. — № 2. — С. 3—8.
- Панков Ю. А. // Там же. — 1996. — Т. 61. — С. 984—992.
- Панков Ю. А. // Вопр. мед. химии. — 1996. — № 3. — С. 179—184.
- Панков Ю. А. // Биохимия. — 1997. — Т. 62. — С. 1373—1375.
- Barash I. A., Cheung C. C., Weigle D. S. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 3144—3147.
- Bauman H., Morello K. K., White D. W. et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93. — P. 8374—8378.
- Ben-Johnathan N., Mershon J. L., Allen D. L. et al. // Endocr. Rev. — 1996. — Vol. 17. — P. 639—669.
- Chehab F., Lim M., Lu R. // Nat. Genet. — 1996. — Vol. 12. — P. 318—320.
- Chen H., Charlat D., Tartaglia L. A. et al. // Cell. — 1996. — Vol. 84. — P. 491—495.
- Chilardi N., Ziegler S., Wieestner A. et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93. — P. 6231—6235.
- Cioffi J., Shafer A., Zupancic T. et al. // Nat. Med. — 1996. — Vol. 2. — P. 585—588.
- Clark P. // Endocr. Rev. — 1997. — Vol. 18. — P. 157—179.
- Draznin B. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 2647—2648.
- Echwald S. M., Sorensen T. D., Sorensen T. I. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1997. — Vol. 233. — P. 248—252.
- Eguchi S., Hirata Y., Kano H. et al. // FEBS Lett. — 1994. — Vol. 340. — P. 226—230.
- Gotoda T., Manning B. S., Goldstone A. P. et al. // Hum. mol. Genet. — 1997. — Vol. 6. — P. 869—876.
- Ichiki Y., Kitamura K., Kangawa K. et al. // FEBS Lett. — 1994. — Vol. 338. — P. 6—10.
- Isse N., Ogawa Y., Tamura N. et al. // J. biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 27728—27733.
- Kaps S., Catt K., Clark A. // Ibid. — P. 25344—25347.
- Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 192. — P. 553—560.
- Kitamura K., Sakata J., Kangawa K. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 194. — P. 720—725.
- Kitamura K., Kangawa K., Kojima M. et al. // FEBS Lett. — 1994. — Vol. 338. — P. 306—310.
- Lee G.-H., Proenca R., Montez J. M. et al. // Nature. — 1996. — Vol. 379. — P. 632—635.
- Martinez A., Miller M. J., Unsworth E. J. et al. // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136. — P. 4106—4112.
- Miller M. J., Martinez A., Unsworth E. J. et al. // J. biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 23345—23351.
- Mok L. L. S., Nickols G. A., Thompson J. E. et al. // Endocr. Rev. — 1989. — Vol. 10. — P. 420—436.
- Montagne C. T., Farooqi S., Whitehead J. P. et al. // Nature. — 1997. — Vol. 387. — P. 903—908.
- Montuenga L. M., Martinez A., Miller M. J. et al. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 440—451.
- Mounzih K., Lu R., Chehab F. // Ibid. — P. 1190—1193.
- Nakayama T., Ohtsuru A., Enomoto H. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1994. — Vol. 200. — P. 1038—1045.
- Orloff J. J., Reddy D., de Papp A. E. et al. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 40—60.
- Philbrick W. M., Wysolmerski J. J., Galbraith S. et al. // Physiol. Rev. — 1996. — Vol. 76. — P. 127—173.
- Pirola C. J., Wang H.-M., Kamyar A. et al. // Endocrinology. — 1994. — Vol. 134. — P. 2230—2236.
- Romppanen H., Marttila M., Magga J. et al. // Ibid. — 1997. — Vol. 138. — P. 2636—2639.
- Sakata J., Shimakubo T., Kitamura K. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 195. — P. 921—927.
- Sugo S., Minamoto N., Kangawa K. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 201. — P. 1160—1166.
- Sugo S., Minamoto N., Shoji H. et al. // Ibid. — Vol. 203. — P. 719—726.
- Withers D. J., Coppock H. A., Senfferlein T. et al. // FEBS Lett. — 1996. — Vol. 378. — P. 83—87.
- Zang Y., Proenca R., Maffei M. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 372. — P. 425—431.

Поступила 06.03.98