**Пушкарьов Володимир Михайлович. Біохімічні механізми регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз іонами калію : дис... д-ра біол. наук: 14.01.14 / Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України. - К., 2005**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Пушкарьов В.М. Біохімічні механізми регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз іонами калію. Рукопис.**  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. - Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка, АМН України, Київ, 2005.  Дисертація присвячена дослідженню біохімічних механізмів регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз найменш вивченим агоністом – іонами калію. Показано, що іони К+ стимулюють синтез і мічення альдостерону, посилюють фундаментальні метаболічні процеси – синтез білка, РНК, ДНК. Продемонстрована участь калієвих та кальцієвих каналів в регуляції біосинтезу альдостерону калієм. Досліджена роль білкового синтезу в залежній від іонів калію регуляції стероїдогенезу. Вивчені основні месенджерні системи, що беруть участь в опосередкуванні ефектів К+ в адренокортикоцитах. Доведена участь фосфоліпідів, внутрішньоклітинних кальцієвих депо і протеїнкінази С в К+-залежній регуляції біосинтезу альдостерону. Показана стимуляція іонами калію цАМФ/ПКА месенджерної системи. Продемонстрована можливість гальмування стероїдогенезу при зниженні концентрації калію в середовищі. Сформульовані гіпотези щодо значення К+ в системі регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз; участі основних месенджерних систем в механізмах регуляції стероїдогенезу головними агоністами. | |
| |  | | --- | | У дисертації відповідно до поставленої мети роботи одержані нові дані щодо значення найменш вивченого агоніста - іонів калію в системі регуляції біосинтезу альдостерону. Іони К+ є основним та універсальним регулятором секреції альдостерону в корі надниркових залоз. Іони К+ є головним регулятором калієвого гомеостазу в організмі. Участь інших агоністів та систем в регуляції концентрації К+ в плазмі крові, очевидно, є допоміжною, резервною.  1. Дія іонів К+ на адренокортикоцити людини і тварин супроводжується активацією трьох основних месенджерних систем, а саме: цАМФ-залежної, Са2+/кальмодулін-залежної та Са2+/фосфоліпід-залежної.  2. Активація фосфоліпід-залежного месенджерного каскаду іонами К+ в адренокортикоцитах людини та морських свинок включає розпад поліфосфоінозитидів, накопичення інозитолфосфатів та мобілізацію Са2+ звнутрішньоклітинних депо.  3. Стимулюючий ефект калію щодо стероїдогенезу в корі надниркових залоз значною мірою опосередковується Са2+/фосфоліпід-залежною ПКС. ПКС також бере участь у гальмуванні стероїдогенезу в корі надниркових залоз при концентраціях К+ в середовищі, що нижчі від фізіологічних.  4. Іони К+ стимулюють в корі надниркових залоз фосфорилювання білка, близького за масою до білка-регулятора гострої фази стероїдогенезу (StAR), і цей процес залежить від Са2+ та кальмодуліну.  5. Іони К+ активують в тканині кори надниркових залоз цАМФ/ПКА-залежний сигнальний каскад. Зростання концентрації К+ у середовищі призводить до підвищення вмісту цАМФ та активності ПКА в мікросомах і цитозолі адренокортикоцитів.  6. Субстратами протеїнкіназ, активність яких зростає при підвищенні концентрації іонів калію в інкубаційному середовищі, крім білка, близького за масою до StAR і мітохондріальних білків, є рибонуклеопротеїди та білки асоційованих з ними мембран. Таким чином може здійснюватися залежна від іонів К+ модуляція трансляції.  7. Активований іонами К+ в корі надниркових залоз стероїдогенез залежить від білкового синтезу. Зменшення або збільшення концентрації іонів калію в інкубаційному середовищі відносно фізіологічної концентрації іона спричиняє посилення мічення різних білків в тканині кори надниркових залоз.  8. В регуляції біосинтезу альдостерону калієм в корі надниркових залоз беруть участь такі елементи цитоскелету, як мікрофіламенти та мікротрубочки.  9. Відхилення концентрації іонів калію від фізіологічних значень спричиняє посилення мічення РНК в тканині кори надниркових залоз. Інгібітор синтезу мРНК -аманітин пригнічує стероїдогенез, стимульований підвищенням концентрації іонів калію в середовищі.  10. Підвищення вмісту іонів К+ в інкубаційному середовищі стимулює мічення ДНК, що свідчить про можливі мітогенні та проліферативні ефекти іона в корі надниркових залоз.  11. Підвищення вмісту К+ в інкубаційному середовищі здійснює різні ефекти щодо апоптозу в умовно нормальній і пухлинній тканинах надниркових залоз людини: прискорює фрагментацію ДНК в умовно нормальній тканині і не впливає, або уповільнює апоптичні процеси в пухлинній тканині надниркових залоз людини.  12. В клітинах кори надниркових залоз морських свинок N-ацилетаноламіни послаблюють ефект калію щодо мічення кортикостероїдів. В пухлинних тканинах кори надниркових залоз людини NAE посилює стероїдогенез та послаблює дію *о,п'*-ДДД.  13.Процеси, що стимулюються іонами К+ в тканині надниркових залоз (синтез альдостерону, мічення білків, РНК, ДНК, транспорт кальцію в адренокортикоцити) пригнічуються*о,п'*-ДДД. Стійкість тканини надниркових залоз морської свинки до хлодитану не проявляється на клітинному рівні. *о,п'*-ДДД прискорює фрагментацію ДНК у пухлинах кори надниркових залоз людини.  14. Іони літію здійснюють модулюючий вплив на залежні від К+ біохімічні процеси в корі надниркових залоз. При низьких концентраціях іонів калію, Li+ часто посилює ефекти К+, імітуючи його дію. За високих концентрацій К+, літій пригнічує його ефект.  15. Інгібіторний вплив ДГП на К+-залежні процеси в адренокортикоцитах опосередковується через зміни транспорту Са2+ в клітини. | |