**Ковзун Олена Ігорівна. Молекулярні механізми перенесення сигналів регуляторів функції кори надниркових залоз : Дис... д-ра наук: 14.01.14 - 2008.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Ковзун О.І. Молекулярні механізми перенесення сигналів регуляторів функції кори надниркових залоз. – 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, 2008  Робота присвячена вивченню молекулярних механізмів регуляції функції кори надниркових залоз. Досліджено процеси трансдукції сигналів основного регулятора адренокортикальної функції - кортикотропіну та менш досліджених агоністів і модуляторів: естрогенів, іонів калію, N-ацильованих похідних етаноламіну. Вивчено регуляцію адренокортикальних рецепторів АКТГ та пролактину. Охарактеризовано основні пострецепторні месенджерні системи, які беруть участь в опосередкуванні дії регуляторів адренокортикальної функції в клітинах кори надниркових залоз, зокрема cAMP-залежного месенджерного каскаду, протеїнкінази С, каскаду протеїнкіназ, що активуються мітогенами. Суттєвим етапом в перенесенні сигналу АКТГ та естрогенів є активація ядерних транскрипційних чинників. Продемонстрована можливість гальмування апоптичних процесів в корі надниркових залоз кортикотропіном та проапоптична дія N-ацильованих похідних етаноламіну. Визначено роль ферментів родини протеїнкінази С в регуляції біохімічних процесів в клітинах кори надниркових залоз, охарактеризовано роль окремих ізоформ протеїнкінази С та рецепторних тирозинкіназ у виникненні пухлинних новоутворень адренокортикальної тканини.  Дисертація обґрунтовує концепцію щодо мультифакторного контролю регуляції гормонопоезу, взаємодії між різними системами вторинних месенджерів, які опосередковують внутрішньоклітинне перенесення сигналів агоністів, що забезпечують функціональну активність адренокортикальних клітин, та їх трансрегуляторні впливи. | |
| |  | | --- | | 1. Обґрунтовано концепцію мультифакторного контролю регуляції гормонопоезу в корі надниркових залоз, взаємодії між різними системами вторинних месенджерів, які опосередковують внутрішньоклітинне перенесення сигналів агоністів, та їх трансрегуляторні впливи. Універсальність мережі месенджерних систем, які запускаються в адренокортикоцитах різними регуляторами – кортикотропіном, естрогенами, пролактином, іонами калію, дофаміном, N-ацильованими похідними етаноламіну, забезпечують реалізацію специфічної функції клітин кори надниркових залоз – синтез кортикостероїдних гормонів. 2. Збільшення активності cAMP-залежної протеїнкінази А, а також протеїнкінази С та її -ізоформи в клітинах кори надниркових залоз та субклітинних фракціях під впливом АКТГ, естрадіолу, іонів калію свідчить про залучення до забезпечення їхньої регуляторної дії обох кіназних систем. 3. До подальшого перенесення сигналу АКТГ залучено сигнальний каскад протеїнкіназ, що активуються мітогенами, а також ядерні транскрипційні фактори. Серед них найбільш вагома роль у трансдукції сигналу АКТГ в адренокортикоцитах належить МАР-кіназі JNK та ядерному фактору транскрипції с-jun. 4. Виявлені під впливом АКТГ антиапоптичні зміни в клітинах надниркових залоз, оцінювані за зниженням вмісту каспази-3 і ступеня фрагментації ДНК, значною мірою визначаються активацією протеїнкінази С. 5. Встановлено дозозалежність зниження специфічного зв’язування тропних гормонів (АКТГ та пролактину) мембранами адренокортикоцитів за дії адренокортиколітичного препарату хлодитану. 6. В корі надниркових залоз людини основною ізоформою протеїнкінази С є Са2+/фосфоліпід-залежна -ізоформа. Її експресія в адренокортикальній тканині істотно перевищує експресію інших досліджуваних ізоформ. Транслокація -ізоформи з цитозольної до мікросомної фракції адренокортикоцитів значно посилюється в пухлинах кори надниркових залоз. 7. В субклітинних фракціях адренокортикоцитів людини експресуються всі Са2+-незалежні ізоформи протеїнкінази С. 8. Збільшення експресії тирозинкінази РТК спостерігається в адренокортикальних карциномах людини. Цей факт може бути теоретичним підґрунтям для використання експресії рецепторних тирозинкіназ як діагностичного маркера злоякісності при адренокортикальній патології. 9. Естрадіол бере участь в регуляції глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз. Дозозалежна стимуляція секреції 11-гідроксикортикостероїдів в дослідах in vitro на первинній культурі надниркових залоз свідчить про пряму дію гормону на адренокортикоцити. Про залучення до опосередкування дії естрадіолу *in vivo* центральних ланок гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи свідчить збільшення рівня кортикостероїдів в плазмі крові та нуклеїнових кислот в корі надниркових залоз, гіпофізі та гіпоталамусі. 10. Естрадіол *in vitro*та *in vivo*посилює продукцію кортикостероїдів в корі надниркових залоз. До реалізації цих ефектів в адренокортикальних клітинах залучені cAMP-залежна протеїнкіназа А та протеїнкіназа С. 11. Естрадіол викликає збільшення в корі надниркових залоз вмісту МАР-кінази ERK1/2 та ядерного фактора транскрипції с-fos. 12. Адреномодуляторна дія N-ацилетаноламінів *in vit*ro виявляється у стимуляції включення міченого холестерину до синтезованих корою надниркових залоз щурів альдостерону та кортикостерону. 13. Виявлено модулюючий ефект N-ацилетаноламінів *in vitro* на функцію кори надниркових залоз: підвищення рівня 11-гідроксикортикостероїдів, що синтезуються корою надниркових залоз самок щурів, та зниження вмісту 11-гідроксикортикостероїдів в середовищі інкубації тканини кори надниркових залоз людини та самців щурів. N-ацилетаноламіни здійснюють свій стимулюючий ефект на кору надниркових залоз шляхом активації протеїнкінази С; зменшення стероїдогенезу забезпечується пригніченням утворення cAMP та протеїнкінази А. 14. N-ацилетаноламіни здатні викликати апоптоз або некроз в тканинах пухлин надниркових залоз людини. | |