



## **Семен В. Буряченко Simeon V. Buryachenko НЕЙРОХИМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГОРМОНА 11 – ДИОКСИКОРТИЗОЛ**

Рубрика: 03.00.00 БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ.

### **Выходные данные статьи:**

Семен В. Буряченко Simeon V. Buryachenko НЕЙРОХИМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГОРМОНА 11 – ДИОКСИКОРТИЗОЛ. // Современные научные исследования и инновации. – Июль, 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://web.snauka.ru/?p=15815>

УДК 577. 17. 001. 3

**НЕЙРОХИМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГОРМОНА  
11 – ДИОКСИКОРТИЗОЛ**

**Буряченко С. В.**

**Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина,  
61077, г. Харьков, пл. Свободы 4, [semenb837@gmail.com](mailto:semenb837@gmail.com)**

**NEUROCHEMICAL EFFECT OF THE HORMONE  
11-DIOKSIKORTIZOL**

**Buryachenko S. V.**

**Kharkov national university of a name of V. N. Karazin, Ukraine, 61077,  
Kharkov, Svobody Sq. 4,  
[semenb837@gmail.com](mailto:semenb837@gmail.com)**

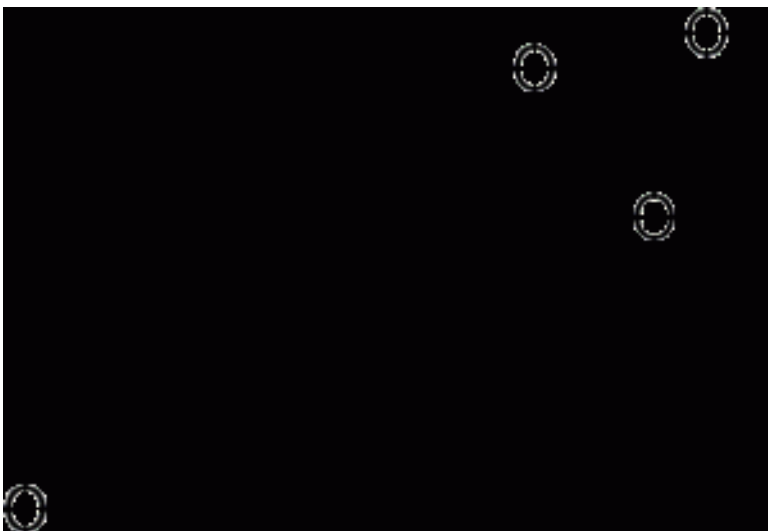
Одним из самых страшных врагов иммунной системы являются сильные стрессы. Мы живем, а значит, постоянно испытываем приятные или неприятные нам воздействия. Они все отличаются по значимости и силе: можно без особенных последствий перенести нокаутирующий удар и быть смертельно сраженным одним словом. Даже очень сильное воздействие может стимулировать, активировать, мобилизовать духовные и физические резервы человек, а может убить, искалечить, нанести тяжелые раны. Сильный стресс губителен!!! Три катастрофические стрессовые ситуации на

протяжении жизни способны сократить жизнь на 32 года. Долговременный стресс в семь раз повышает вероятность возникновения рака кожи. Мои эксперименты подтвердили теорию, что долговременный стресс угнетает иммунитет, повышает риск развития онкологических заболеваний.

Психологическое напряжение сокращает жизнь иммунных клеток и тем самым ускоряет старение. Рано, а иногда и стремительно стареют люди, которые внезапно оказались, даже кратковременно, в состоянии сильного острого стресса – внезапно поседел, или длительно протекающего хронического стресса. Последний – причина развития тяжелых, в том числе онкологических заболеваний. Стресс может быть разрушительным, стресс же может активировать. Реакция на стресс зависит от его силы и от того, насколько защищены мы с вами. Адаптационные или приспособительные реакции формируются в центральной нервной системе под влиянием различных гуморальных раздражителей, биологически активных веществ, образующихся при самых различных воздействиях на организм. Интенсивность воздействий в течение жизни существенно не изменяется. Обычные, средние по силе, привычные для данного организма раздражения, вызывающие развитие реакций тренировки или активации – физиологических адаптационных реакций, при старении могут, становясь относительно более сильными, вызывать развитие реакции стресса. Я сравниваю процесс старения с различными видами стресса, при которых происходит не только повышение сверх нормы напряжения деятельности гипоталамической области мозга, но и нарушение (дисбаланс) регулирующей деятельности гипоталамуса. При стрессе и старении обмен веществ имеет очень много общего : инсулинорезистентность, снижение толерантности к глюкозе, накопление жира, усиление липолиза, повышение уровня жирных кислот и т.д. В пожилом возрасте преобладающей адаптационной реакцией становится хронический стресс, и методы борьбы с хроническим стрессом можно использовать для борьбы с преждевременным старением на уровне организма. Я предлагаю способ борьбы с острым и хроническим стрессом путем активного формирования и поддержания на должном уровне адаптационных реакций типа активации, которые являются преобладающей реакцией молодого возраста. Один из главных принципов организации живой материи – взаимное узнавание определенных биоорганических молекул, основанное на структурном соответствии ассоциирующих соединений и обуславливающие возможность спонтанного формирования специфических надмолекулярных бикомплексов разного типа. « Принцип узнавания » распространяется на все фундаментальные биологические процессы, начиная с самосборки субъединиц ряда макромолекул и клеточных органелл, реализации ферментативных реакций и разнообразных межклеточных контактов и кончая сложными формами физиологических взаимосвязей тканей, органов и систем внутри высокоразвитых многоклеточных организмов, а также взаимодействий между организмами в сообществе. Особое место в сложной системе отобранных эволюцией механизмов биологического узнавания занимает процесс рецепции внеклеточных регуляторов. Гормоны и другие физиологически активные сигнальные соединения оказывают свое регуляторное действие на компетентные клетки благодаря наличию в составе последних особых рецепторных белков, выполняющих две функции: функцию

дискриминированного приема поступающего сигнала и функцию инициации соответствующих ответных реакций клетки. Известны два типа рецепторов, различающиеся по своей внутриклеточной локализации. Рецепторы полипептидных гормонов и гистогормонов, простагландинов и нейромедиаторов фиксированы на плазматической мембране, что определяет необходимость участия в действии этих соединений внутриклеточных посредников, функцию которых выполняют, цАМФ,  $Ca^{2+}$ , цГМФ. Рецепторы гормона 11-диоксикортизола локализованы внутриклеточно, в связи с чем гормон-рецепторные комплексы могут, принимать непосредственное участие в контроле активности определенных генов ( на уровне клеточного ядра). Благодаря внутриклеточной локализации рецепторов этого гормона возникает особое разнообразие и разнонаправленность индуцируемых им эффектов в клетках разных тканей, т. е. высокая селективность гормонального действия. Избирательность действия гормона 11 – диоксикортизол, как одного из стероидных гормонов, формируется именно на стадии их рецепции клеткой. В соответствии с наличием у рецепторов двух функций формирование селективности гормонального действия происходит на двух уровнях. В основе механизмов, обеспечивающих избирательность на уровне исходного узнавания клеткой гормона, лежит, универсальный для всех гормонов принцип специфического связывания лиганда рецепторами – связывания, характеризующегося весьма высокой энергией взаимодействия, выраженной гормональной специфичностью сродства и ограниченной емкостью связывающих мест. Для внеклеточных регуляторов, рецепторы которых локализованы на плазматической мембране клеток, формирование селективности действия в значительной степени завершается уже на этом уровне. В то же время селективность действия 11 – диоксикортизол формируется, не только на уровне гормон-рецепторного взаимодействия, но и на уровне инициации гормон-рецепторными комплексами ответных реакций клетки. Основным принципом, лежащим в основе формирования селективности действия гормона на уровне взаимодействия гормон-рецепторных комплексов с клеточным ядром, является геномная активация генетической информации ДНК, что в свою очередь активизирует процессы ферментативного синтеза и целевые клеточные реакции. На этом уровне, как и на стадии приема гормонального сигнала, решающую роль играет принцип специфического связывания. Селективность действия стероид – рецепторных комплексов объясняется принципом специфической реакции определенных компетентных структур, взаимодействие которых с рецепторами существенно не отличается по величине сродства от взаимодействия рецепторов с другими, некомпетентными структурами. Немалое значение для формирования избирательности эффектов гормона 11 – диоксикортизол имеет вероятная гетерогенность популяции рецепторов для гормонов данного ряда. Действие такого механизма совместимо как с принципом специфичности связывания, так и с принципом специфичности реакции. Проблема рецепции и нейрохимического действия гормона 11 – диоксикортизол и перспектива ее решения, охватывает ключевые вопросы его действия, является наиболее актуальной проблемой нейробиологии и биохимии. Вопросы рецепции гормона 11 – диоксикортизол не исчерпывается, однако, чисто эндокринологическими аспектами – изучением молекулярных механизмов инициации гормонального

эффекта и чувствительности клеток к гормону в норме и при патологии. ( Последний вопрос представляет значительный интерес и для онкологии, акушерства, гинекологии, гематологии, кардиологии, вирусологии). Данная проблема включает в себя также молекулярно-биологические аспекты, поскольку исследование рецепции гормона 11 – диоксикортизол как одного из стероидных гормонов организма животных, рыб и человека помогло раскрыть многие механизмы генной экспрессии в эукариотических клетках. В связи с этим рассматриваемые вопросы имеют непосредственное отношение и к разработке ряда направлений биологии развития. Мои исследования по изучению рецепции и нейрохимическому действию гормона 11 – диоксикортизол и реактивности клеток к этому гормону привело к существенным изменением наших представлений о механизмах программирования и регуляции жизнедеятельности клеток в норме и при патологии. Гормон 11 – диоксикортизол и структурно – функциональная организация его молекул. Гормон 11 – диоксикортизол относится к стероидному гормону к одному из главных классов гормональных соединений всех видов позвоночных животных. Оказывая мощное специфическое действие на метаболические процессы в клетках, гормон является необходимым системным детерминатором и регулятором одних из основных процессов жизнедеятельности целого организма – размножения, адаптации, стрессоустойчивости, защитных реакций и поведения. Гормон 11 – диоксикортизол (иногда 11-дезоксикортизол) – стероид, непосредственный предшественник кортизола в каскаде стероидогенеза. Образуется из 17-гидроксипрегестерона с помощью фермента 21-гидроксилазы. В свою очередь кортизол преобразуется при участии 11-бета-гидроксилазы.



гормон 11-Deoxycortisol

Гормон 11 – диоксикортизол.

Класс стероидных гормонов куда входит и гормон 11 – диоксикортизол объединяет обширную группу микромолекулярных полициклических соединений терпеноидной липидной природы. По химической структуре и направленности физиологического действия входящих в него молекул достаточно гетерогенен. Он относится к глюкокортикоидам являясь производным прегнана и относится к семейству кортикостероидов. Процесс

стероидогенеза проходит с помощью последовательной каскадной реакции. С начала с помощью фермента 21-гидроксилаза – фермента человека, животных и рыб, принадлежащий к семейству цитохрома P450 и кодируемый геном CYP21A2 на 6-й хромосоме, в большой концентрации обнаруживается в клубочковой зоне коры надпочечников или передней части почек рыб прибавляя гидроксильную группу к прогестерону и 17-гидроксипрогестерону в позиции 21 атома углерода, генерирует соответственно дезоксикортикостерон и 11-дезоксикортизол. Хромосомный участок 6p21.3, на котором находится ген CYP21A2, усыпан генами, кодирующими белки – антигены HLA, отвечающие за гистосовместимость. В 30 килобазах от CYP21A2 находится псевдоген CYP21P, на 98% ему идентичный, но неактивный из-за небольших отличий в коде. Такая близость, как считается, предрасполагает к «конверсии» – мутации при мейозе, при которой функция CYP21A1 может быть нарушена. 17-Гидроксипрогестерон — второстепенный прогестин, производимый жёлтым телом яичников и корой надпочечников. По химическому строению является стероидным гормоном. От прогестерона отличается наличием дополнительного гидроксильного радикала у 17-го атома углерода в стероидном скелете молекулы. Очень большие количества гидроксипрогестерона производит плацента плода во время беременности, причём количество производимого плацентой гидроксипрогестерона прогрессивно увеличивается от I к III триместру беременности и резко падает за несколько дней до родов. Фермент 11-бета-гидроксилаза – фермент человека, рыб и животных, преимущественно локализованный в митохондриях клеток пучковой зоны коры надпочечников и передней части почек рыб. Принадлежит к суперсемейству цитохрома P450, отсюда официальное название гена, кодирующего белок: CYP11B1 (англ. cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 1). Ген CYP11B1 в высокой степени гомологичен гену CYP11B2, кодирующему альдостеронсинтазу. Сравнительный анализ структуры и биологической активности гормона 11 – диоксикортизол и его метаболитов, родственных соединений позволил в настоящее время подойти к оценке конкретной роли тех или иных модификаций стеранового скелета в формировании специфической гормональной активности. Характеристика структурно-функциональной организации молекулы гормона достаточно сложная. Во – первых, структура гормона с однонаправленной гормональной или антигормональной активностью разнообразны. Во-вторых мало сведений получено в изучении стереохимии гормона, геометрических, конформационных, электронных и других его свойств. Структура стерана гормона 11 диоксикортизол, сложившаяся, на самых ранних этапах естественного отбора организмов, является стерически «удобным» биоорганическим каркасом для расположения на нем различных функциональных групп и радикалов, определенное сочетание и топография которых обуславливает формирование большого числа природных соединений с разнообразной, в частности, гормональной активностью различного типа. В то же время структура стерана дискриминирует эффект соединений этого класса, ограничивая возможность перекрестных реакций с соединениями иной природы.

1. Направление эволюции структуры гормональных стероидов в том числе и гормона 11 – диоксикортизол у беспозвоночных и позвоночных животных было

различным и завершилось в основном на ранних стадиях эволюционного развития. Так экзизоны членистоногих оставались практически неизменными по строению и свойствам на протяжении всей их эволюции. У позвоночных животных и человека единственным, действительно новым событием было в эволюции стероидных гормонов было, появление структуры сильного минералокортикоида альдостерона вместо относительно слабого гормона  $1\alpha$ -оксикортикостерона рыб при переходе животных к наземному образу жизни. Эволюция специфической активности стероидных гормонов в том числе и 11-диоксикортизол в ряду позвоночных животных, вероятнее всего, осуществлялась в основном за счет формирования новых типов реагирующих клеток, тканей и органов. Основными объектами действия эстрогенов на половую сферу яйцекладущих позвоночных являются яйцеводы и печень, формирующие оболочки яйца, а у млекопитающих – матка, влагалище и молочные железы. У рыб, надпочечники которых уже секретируют альдостерон, основной объект минералокортикоидного действия гормона – жабры, у амфибий – кожа и мочевой пузырь, у рептилий – мочевой пузырь, у птиц и млекопитающих – почки и кишечник. Можно считать, что в процессе эволюции происходила направленная подстройка возникающих клеточных образований к уже существующей химической структуре гормона.

2. В молекулах гормона 11 – диоксикортизол выявляют наиболее важные структурные элементы, обуславливающие избирательную направленность, силу и длительность их специфического действия.

Выявление этих элементов в значительной мере способствует изучению полной стереохимической структуры гормона и созданию уникальных синтетических аналогов гормона 11 – диоксикортизол. Анализ структурно-функциональной организации природного гормона в свою очередь создает рациональную основу для направленного синтеза гормональных препаратов с высокой гормональной и антигормональной активностью. Препараты будут обладать противовоспалительной, антистрессовой и сильным иммуномодулирующим свойством.

Основные принципы, формы и механизмы влияния гормона 11 – диоксикортизол на клетки.

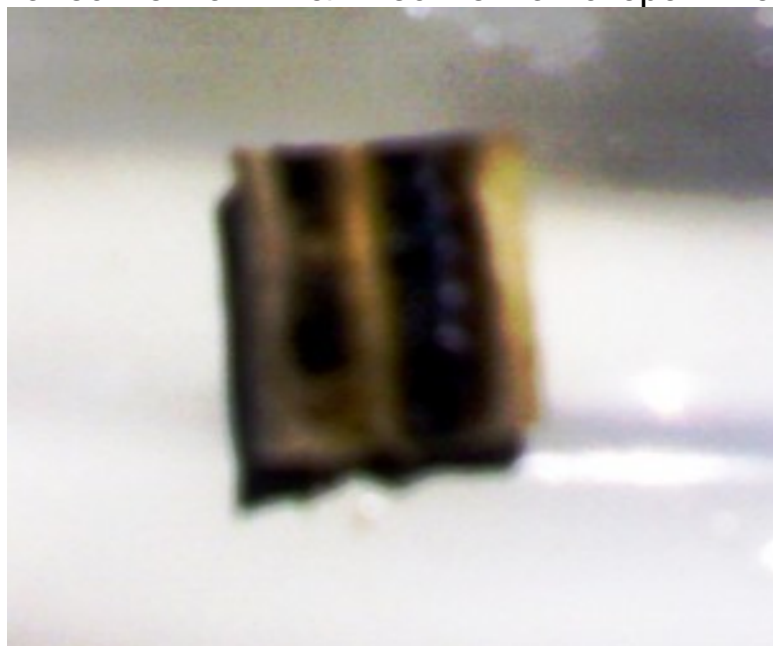
Клетки – мишени и принцип специфической множественности гормонального эффекта 11 – диоксикортизола.

Гормон 11 – диоксикортизол, как и всякий стероидный гормон, в физиологических концентрациях обладает выраженной тропностью действия на определенные группы клеток и способностью действия на определенные группы клеток и способностью вызывать в каждой из них совокупность качественно определенных изменений метаболических процессов. Клетки, избирательно регулирующие на данный гормон, принято называть клетками-мишенями, или гормонокомпетентными клетками, остальные же клетки называют «немишенями», или гормонорезистентными. Следует подчеркнуть, что гормон как фактор системной координации обменных процессов обладает широким спектром тканевого и метаболического действия, включая в него клетки-мишени разного типа и разнообразные обменные реакции в однотипных клетках. Характер, объем, протяженность во времени и направленность вызываемых каждым гормоном эффектов зависят соответственно от химической структуры гормона и фенотипических

особенностей реагирующих клеток. Поскольку гормональное соединение избирательно действует на строго определенные клеточные популяции организма и вызывает в них качественно своеобразные изменения метаболических процессов, это говорит о специфичности гормонального эффекта. Вместе с тем гетерогенность клеток-мишеней и полиморфность метаболических сдвигов, вызываемых гормоном в компетентных клетках каждого типа, дают основания говорить с множественности (мультипотентности) гормонального эффекта. Такие разнородные серии ответов называют плеiotипическими. Гормон 11 – диоксикортизол обладает специфической множественностью действия.

Мультипотентность гормона и его метаболизм.

Говоря о специфической мультипотентности гормональных эффекторов, необходимо иметь в виду, что в ряде случаев множественность форм действия гормона определяется не только исходной его химической структурой, но и образованием в процессе клеточного метаболизма гормональных соединений с модифицированной структурой и биологической активностью. От того, какие активные метаболиты секретируемого гормона образуются в организме и в каком количестве, в значительной мере зависят качественная и количественная стороны гормонального эффекта.



клетки-мишени гормона 11 - диоксикортизол

Гормонокомпетентность органов, тканей, клеток и их отдельных фенотипических признаков.

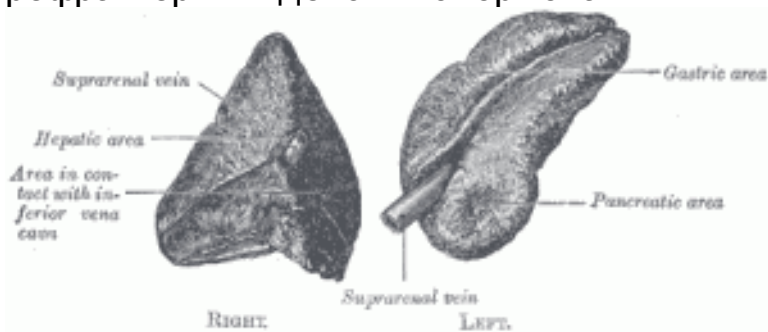
Из отдельных гормонокомпетентных клеток складывается гормонокомпетентная ткань в целом, а из тканей – мишеней формируется орган-мишень или система органов-мишеней. Вместе с тем клетки-мишени во многих случаях составляют лишь часть какой-либо ткани или органа, иногда в процентном отношении весьма незначительную. Остальные же клетки таких тканей или органов являются клетками-немишенями. Избирательно реактивными к стероидному гормону могут быть не только определенные типы клеток внутри ткани, но и отдельные фенотипические признаки этих

клеток, а не жизнедеятельность клетки в целом. В целом ряде случаев селективное влияние гормона на отдельные стороны клеточного метаболизма осуществляется на фоне общей множественной стимуляции функций клеточных мишеней. Здесь степень стимуляции синтеза отдельных белков и соответственно частных физиологических функций клетки значительно преобладает над общим трофическим усилением ее метаболических процессов. 11 – диоксикортизол – глюкокортикоид, обладает общим анаболическим действием на клетки печени. При этом на фоне общего анаболического эффекта в этих клетках дифференциально увеличивается скорость биосинтеза определенных групп ферментов: трансаминирования ( тирозинаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы), распада аминокислот ( триптофандиоксигеназы, треониндегидратазы), ключевых ферментов гликолизогенеза, всех ферментов мочевинового цикла ( фосфоэнолпируваткарбоксиаза, фруктозо-1,6-дифосфатазы, глюкозо-6-фосфатазы). Избирательность индуцирующего действия 11 – диоксикортизола на синтез ферментов на фоне множественности их эффектов в гепатоцитах достигает чрезвычайно высокой степени. Так, гормоночувствительным оказывается биосинтез только одного из 4 изоферментов тирозинаминотрансферазы – ТАТ. Таким образом, гормонокомпетентность структур и процессов в животном организме проявляется в разном объеме клеточного материала, начиная с ограниченного числа субклеточных локусов ( например, отдельных генов), определенной клеточной популяции и кончая целыми органами и даже физиологическими системами органов и тканей. При этом формы, спектр, селективность и степень гормонокомпетентности метаболических процессов способны широко варьировать в клетках-мишенях разного типа. Рассматривая вопросы гормонокомпетентности гормона 11 – диоксикортизола, следует учитывать не только фактор места возможного взаимодействия гормона с клетками, но и фактор времени. Остановимся кратко на следующих основных положениях.

1. Гормонокомпетентность к гормону 11 – диоксикортизол клетками возникает и формируется в онтогенезе как до начала становления секреторного процесса, так и после его завершения.
2. Формирование гормонокомпетентности представляет собой в онтогенезе многоэтапный процесс, начинающийся, как правило, в эмбриогенезе или на ранних этапах постэмбрионального развития.
3. В некоторых случаях, как например, в процессе формирования чувствительности дифференцирующейся легочной ткани к гормону 11 – диоксикортизол, гормонокомпетентность клеток, возникнув в эмбриогенезе, частично утрачивается у млекопитающих в постнатальном периоде.
4. В процессе старения реактивность клеток-мишеней к гормону 11 диоксикортизол снижается.
5. Формы, объем и сила реакций ткани на данный гормон, после того как она уже стала гормонокомпетентной, изменяются в зависимости от степени ее дифференцировки. У животных одного и того же возраста гормонокомпетентность быстрообновляющихся тканей ( лимфоидной, некоторых видов эпителиальной) также может количественно и качественно модифицироваться на разных стадиях дифференцировки из стволовых клеток.
6. Проявление гормонокомпетентности клетки зависит от стадии



митотического цикла. На синхронизированных культурах клеток гепатомы, чувствительной к 11 – диоксикортизола, показано, что способность гормон 11 – диоксикортизол способен индуцировать синтез ТАТ в гепатомных клетках реализуется лишь в поздней G1 – и S-фазах цикла, В остальных фазах клетки рефрактерны к действию гормона.



Клетки – мишени гормона 11 – диоксикортизол.

Гормон 11 – диоксикортизол, как и всякий гормон, в физиологических концентрациях обладает выраженной тропностью действия на определенные группы клеток и способностью вызывать в каждой из них совокупность качественно определенных изменений метаболических процессов. Клетки, избирательно реагирующие на данный гормон, принято называть клетками-мишенями, или гормонокомпетентными клетками, остальные же «немишени». Классификация клеток на клетки-мишени и – «немишени» в общем виде не вызывает возражений по отношению к этому гормону. Однако до недавнего времени этот гормон имеет строгую ограниченность сферы действия на определенные тканевые структуры. В соответствии с данным положением в исследовании этого гормона в рамках приведенной классификации к клеткам-мишеням относим клетки только тех тканей, на которые сугубо избирательно действует гормон и который в свою очередь наиболее наглядно и по всем заданным параметрам реагирует на гормон. Основными клетками – мишенями для гормона являются клетки участвующие в иммунитете и создании ответной воспалительной реакции организма: Т – лимфоциты, В – лимфоциты, макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки, тромбоциты. Это первая группа клеток органов и тканей – мишеней для этого гормона. Второй группой являются клетки и ткань нервной центральной системы – нейроны (нейроциты) спинного и головного мозга. Все эти клетки являются гормонзависимыми поликомпетентными структурами. У них практически полная обусловленность их нормальной дифференцировки, роста и всех видов метаболизма зависит от действия этого гормона. Без воздействия этого гормона процессы иммунной реакции и воспалительной реакции и антистрессовой защиты не происходят и практически реализуются. В этих гормонозависимых структурах-мишенях гормон качественно и количественно контролирует широкий объем самых разных сторон их метаболизма, физиологии и морфогенеза. Но этот гормон в пределах одной клетки способен вызывать противоположные по направленности влияния на разные стороны клеточного метаболизма. По этой причине и конечные эффекты гормона 11 – диоксикортизол в пределах однотипных клеток бывают разнонаправленными в зависимости от дозы гормона и физиологического состояния клеток. Спектр тканевого действия гормона значительно шире, а тип гормонокомпетентности значительно разнообразнее. Это подтверждается экспериментами на крысах,

когда одна клеточная популяция была по одним признакам гормонозависимой от этого гормона а по другим – гормончувствительной. Так, интенсивность общих анаболических процессов в нейронах крысы диоксикортизолчувствительна, а синтез  $\alpha_2$ и – глобулина и диоксикортизолсвязывающего белка  $\beta$  – гидроксила.

Синергические и антагонистические эффекты.

По общей направленности этот гормон является синергического действия. Он оказывает большое влияние на печень. Его эффекты антагонистичны действию андрогенов на синтез белка в коже и мышцах. Однако понятие «синергизм» или «антагонизм» для этого гормона в биохимическом понимании весьма условны по следующим причинам: гормон может быть антагонистичным в отношении одних тканей и синергичен в отношении других (например, взаимоотношения 11 – диоксикортизола с андрогенами при действии на тимус и мышцы); этот же гормон способен воспроизводить в разных тканях противоположные эффекты (например, 11 – диоксикортизол в печени и мышцах); этот гормон может действовать разнонаправленно в пределах одной клеточной популяции в зависимости от дозы и функционального состояния клеток (например, 11 – диоксикортизол на фибробласты). Гормон во многих случаях действует одно- или разнонаправленно на одни и те же компетентные клетки лишь в плане конечного эффекта, но разными путями (например, 11 – диоксикортизол на синтез специфических белков и клетки лимфоцитарного ряда). Таким образом синергизм и антагонизм являются у гормона 11 – диоксикортизол являются часто категориями слишком общими и не исчерпывают сущности его сложных взаимодействий в регуляции метаболических и физиологических процессов в клетке-мишени.

Пермиссивные и сенсibiliзирующие эффекты.

Пермиссивными эффектами принято называть эффекты подпороговых или субоптимальных концентраций этого гормона, разрешающие проявление регуляторных влияний других гормонов, в частности катехоламинов, глюкагона, эстрогенов, андрогенов, пролактина. В таких случаях гормон сам по себе не влияет на определенные метаболические процессы, но обуславливает возможность оптимального влияния на них других гормонов. Гормон 11 – диоксикортизол оказывает свои специфические эффекты на клетки – мишени в составе сложноорганизованных динамических ансамблей гормонов, характеризующихся такими формами межгормональных взаимодействий, как синергические, антагонистические, дублирующие, пермиссивные, сенсibiliзирующие. При этом гормон включаться в разные по функциям гормональные ансамбли и выполнять в каждом из них особую роль, обеспечивая тем самым координированный множественный контроль метаболических процессов в животном и человеческом организмах.

Молекулярный механизм действия гормона 11 – диоксикортизол на клетки-мишени.

Под механизмами действия гормонов на клетки понимают пути и способы взаимодействий гормона с молекулярными и надмолекулярными клеточными структурами, приводящие к специфическим изменениям метаболизма клетки, в результате которых реализуются конечные гормональные эффекты.

1. Механизм действия гормона 11 – диоксикортизол на клетки существенно

отличаются от механизмов действия белково – пептидных гормонов и катехоламинов. Особенность действия этого гормона заключается в том, что он в отличие от большинства других биологически активных веществ способен относительно свободно проникать внутрь реагирующей клетки через плазматические мембраны и не требует на первых этапах включения внутриклеточных посредников реализации их эффектов типа циклических нуклеопротеидов,  $Ca^{2+}$ , простогландинов или пептидов.

2. Механизм действия гормона 11 – диоксикортизол целесообразно рассматривать лишь применительно к его физиологической концентрации. При значительном превышении этой концентрации ( $10^{-5}$  –  $10^{-2}$ ) в реализацию действия гормона, подключаются неспецифические механизмы, не имеющие или имеющие второстепенное значение в формировании специфического гормонального эффекта в физиологических условиях. К такого рода неспецифическим механизмам для данного соединения относится не однократно выявляемые изменения стабильности структуры плазматических, митохондриальных и лизосомальных мембран, как результат прямого взаимодействия с 11 – диоксикортизоном.

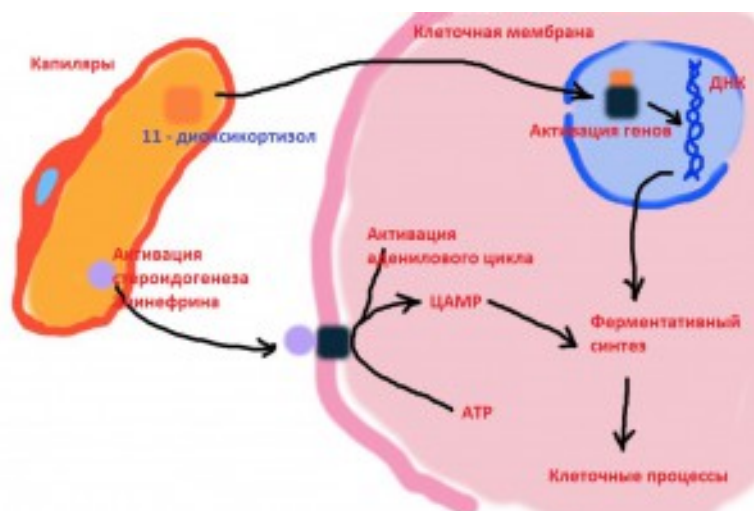


схема механизма активации гормоном генов в ДНК

Механизм активации генов гормоном 11 – диоксикортизол. Пептидные гормоны и эпинефрин посредством цикла АМФ.

Влияние на генную экспрессию – основной путь действия гормона 11 – диоксикортизол на клеточные процессы.

Основой механизма специфического действия гормона 11 – диоксикортизол на клетки-мишени лежит опосредование эффектов гормона изменением генной экспрессии. В соответствии с этим доминирующий пункт действия гормона в клетке – клеточное ядро и прежде всего хроматин, а главным, исходно регулируемым процессом – транскрипция. Следствиями гормональной регуляции транскрипции генома являются: изменение уровней синтеза различных видов РНК в хроматине, изменение интенсивности их трансляции в полирибосомах, соответственно изменение скоростей синтеза *de novo* функциональных и структурных белков клетки – мишени, в конечном итоге приводящие к изменению активности ферментов, проницаемости мембран, интенсивности синтеза ДНК. Для обоснования такого молекулярного

механизма служит ряд экспериментальных данных полученных мною, которые достаточно весомы, если рассматривать их совокупность. Показано, что однократное введение личинкам миноги не имеющим еще гормонсинтезирующей системы 11 – диоксикортизола вызывает через короткий лаг-период ( 10 – 15 минут) визуально выявляемое развитие в гигантских политентных хромосомах пищевода вздутий ( пuffed), свидетельствующих об усилении синтеза РНК в этих сегментах, свидетельствующих об усилении синтеза РНК в этих сегментах хромосом. Индукция синтеза белков, характерная для действия этого гормона, имеет довольно длительный лаг-период: часто он составляет 1 – 2 часа, но может достигать и 12 часов. В течении лаг-периода выявляются начальные стадии повышения уровня биосинтеза разных видов РНК, а также повышение активности ядерных РНК-полимераз I (А) и II (В) и матричной активности ядерных хроматина, нарастание концентрации в цитоплазме быстрометящихся РНК. Индукция синтеза клеточных белков, а также синтеза ДНК, если последний имеет место, специфически вызываемые гормоном, в большинстве случаев блокируется не только ингибиторами трансляции ( пуромицин, циклогексимин), но и ингибиторами транскрипции ( актиномицин D, α-аманитин, кордиоцепин) вводимые одновременно с гормоном. Ингибиторы транскрипции, тормозя синтез РНК и белка, резко подавляют возможность реализации большей части ранних и поздних конечных гормональных эффектов на клетки-мишени, но это компенсируется его высокоизбирательным действием на синтез органоспецифических белков, определяющих в значительной степени фенотипические особенности соответствующих клеток – мишеней. В ряде случаев этот гормон, может индуцировать синтез не только и даже не столько мРНК самого функционального белка, сколько мРНК его аллостерических активаторов и протекторов или тормозить синтез мРНК его ингибиторов. Накопление специфических мРНК в клетках – мишенях под влиянием гормона 11 – диоксикортизол, является следствием не только повышенной скорости его синтеза. Другой причиной накопления специфических матриц в эукариотических клетках является повышение скорости многоступенчатого процессинга транскрибуемых ДНК-подобных пре-мРНК в ядре, а также их транспорта из ядра в цитоплазму. Процессинг, как известно, складывается чаще всего из фрагментирования пре – мРНК-транскрипта фрагментированного оперона; «сплайсинга» фрагментов; полиаденилирования легированной РНК с 31-конца и «копирования» с 51 – конца; образования информосом. Другой причиной повышения концентрации мРНК в реагирующих клетках под действием этого гормона является снижение скорости его деградации в цитоплазме. Из полученных данных видно, что высокоизбирательное регуляторное влияние этого гормона на генную экспрессию в клетках осуществляется на разных уровнях: транскрипции, процессинга, транспорта мРНК, ее стабильности и транслируемости в цитоплазме. Однако ведущую роль в этом процессе играет все же ускорение процессов транскрипции. Гормон 11 – диоксикортизол уже на начальных этапах своего действия закономерно повышает матричную активность хроматина в присутствии избытка гомологичной РНК-полимеразы II. В некоторых клетках-мишенях гормон уже через 30 минут после введения

повышает активность ядерных протеинфосфокиназ, фосфорилирующих гистоны и негистоновые белки хроматина, ослабляя тем самым их связи с ДНК и, локально переводя конденсированные участки хроматина в активную форму. Эти данные говорят о влиянии гормона на процесс инициации транскрипции, и об его влиянии на элонгацию цепей синтезируемых мРНК. Причем эти значения варьируются в зависимости, когда проводили забор крови, т. к. утром уровень повышенный, а ближе к вечеру. Этот гормон оказывает влияние на обмен углеводов, белков и жиров: Гормон 11 – диоксикортизол вызывает повышение содержания глюкозы в плазме крови (гипергликемия). Этот эффект обусловлен стимулированием процессов глюконеогенеза в печени, т. е. образования глюкозы из аминокислот и жирных кислот. 11 – диоксикортизол угнетает активность фермента гексокиназы, что ведет к уменьшению утилизации глюкозы тканями. Гормон является антагонистом инсулина в регуляции углеводного обмена. 11 – диоксикортизол оказывает катаболическое влияние на белковый обмен. Вместе с тем он обладает и выраженным антианаболическим действием, что проявляется снижением синтеза особенно мышечных белков, так как он угнетает транспорт аминокислот из плазмы крови в мышечные клетки. В результате снижается мышечная масса, может развиваться остеопороз, уменьшается скорость заживления ран. Действие гормона на жировой обмен заключается в активации липолиза, что приводит к увеличению концентрации жирных кислот в плазме крови. Гормон 11 – диоксикортизол угнетает все компоненты воспалительной реакции: уменьшает проницаемость капилляров, тормозит экссудацию и снижает отечность тканей, стабилизирует мембраны лизосом, что предотвращает выброс протеолитических ферментов, способствующих развитию воспалительной реакции, угнетают фагоцитоз в очаге воспаления. Гормон уменьшает лихорадку. Это действие связано с уменьшением выброса интерлейкина-1 из лейкоцитов, который стимулирует центр теплопродукции в гипоталамусе. Гормон 11 – диоксикортизол оказывает противоаллергическое действие. Это действие обусловлено эффектами, лежащими в основе противовоспалительного действия: угнетение образования факторов, усиливающих аллергическую реакцию, снижение экссудации, стабилизация лизосом. Повышение содержания глюкокортикоидов в крови приводит к уменьшению числа эозинофилов, концентрация которых обычно увеличена при аллергических реакциях. Гормон 11 – диоксикортизол стимулируют как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Они повышают продукцию Т- и В-лимфоцитов, увеличивают образование антител, повышают иммунологический надзор. При длительном действии гормона иммунная система полностью восстанавливается и идет стимуляция тимуса и лимфоидной ткани. Увеличение защитных иммунных реакций организма является серьезным положительным эффектом при длительном лечении гормоном, так как излечиваются многие инфекции и восстанавливается иммунная система. Кроме того, рассасываются опухолевые процессы из-за снижения депрессии иммунологического надзора. С другой стороны, эти эффекты гормона позволяет рассматривать их как активных иммуномодуляторов. Гормон снижает чувствительность гладких мышц сосудов к катехоламинам, что приводит к снижению артериального давления. Но это происходит не всегда. Минералокортикоидное действие гормона: задерживает натрий и воду в

организме и ведет к небольшому повышению давления. Гормон 11 – диоксикортизол стимулирует секрецию соляной кислоты. Образование гормона корой надпочечников стимулируется АКТГ аденогипофиза. Избыточное содержание глюкокортикоидов в крови приводит к торможению синтеза АКТГ и кортиколиберина гипоталамусом. Таким образом, гипоталамус, аденогипофиз и кора надпочечников объединены функционально и поэтому выделяют единую гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Индукция синтеза клеточных белков, а также синтеза ДНК, если последний имеет место, специфически вызываемые гормоном, в большинстве случаев блокируется не только ингибиторами трансляции ( пурамицин, циклогексимин), но и ингибиторами транскрипции ( актиномицин D,  $\alpha$ -аманитин, кордиоцепин) вводимые одновременно с гормоном.

Список использованной литературы:

1. Гвоздев В. А. Организация генома у эукариотов.- « Молекул. Биол.», 1978, т. 12, вып. 1, с. 5 – 33.;
2. Мицкевич М. С. Гормональные регуляции в онтогенезе животных. М., 1978, с. 9 – 20;
3. Нейфах А. А., Тимофеева М. Я. Молекулярная биология процессов развития. М., 1977, с. 19 – 21;
4. Нейфах А. А., Тимофеева М. Я. Проблемы регуляции в молекулярной биологии развития. М., 1978, с. 3 – 4, 16 – 17;
5. Пивницкий К. К. Анаболические стероидные гормоны. Проблемы тестирования и связь активностей со строением. – «Проблемы эндокр.», 1974, №4, с. 111 – 122;
6. Протасова Т. Н. Гормональная регуляция активности ферментов. М., 1975;
7. Розен В. Б. Новые данные о роли кортизона в патогенезе воспаления. – «Проблемы эндокрин.», 1962, т. 8, №5, с. 94 – 101;
8. Розен В. Б. Взаимодействие стероидных гормонов с белками плазмы. – «Проблемы эндокрин.», 1964, т. 10, №5, с. 107 – 115;
9. Розен В. Б. Циторекцепторы и чувствительность клетки к гормонам.- «Мед. реферативный журнал», разд. 20, 1977, №1, с. 1 – 12;
10. Розен В. Б., А. Н. Смирнов. Рецепторы и стероидные гормоны. Изд. Моск. универ-та. 1981, с. 3 – 140, 146 – 184;
11. Романова Г. А., Соколова Н. А., Розен В. Б., Ванюшин Б. Ф. Взаимодействие дексаметазон-рецепторных комплексов с ДНК как основа их транслокации в клеточное ядро *in vivo* – ДАН СССР, 1978, т. 243, №6, с. 1585 – 1588;
12. Сейфулла Р. Д., Сергеев П. В., Ульяновская Т. И. Стереохимия, электронная структура и биологическая активность стероидных гормонов. – В кн.: Успехи биологической химии. М., 1975, т. 16, с. 165 – 195;
13. Селье Г. очерки об адаптационном синдроме. М., 1960, с. 209 – 210;
14. Хефтман Э. Биохимия стероидов. М., 1972.;
15. Юдаев Н. А. О действии стероидных гормонов на уровне передачи генетической информации. – «Проблемы эндокрин.», 1967, т. 13, №1, с. 112 – 121;