

- логического метода определения ацетилхолина. — Физиол. журн., 1983, 29, № 2, с. 237—239.
6. Самко Ю. П. Нейрофизиологический анализ механизмов формирования зубной боли: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1973. — 35 с.
 7. Самко Ю. П. О реакциях нейронов дентальной проекционной области сенсомоторной зоны коры мозга кролика на световые, звуковые и болевые раздражения пульпы зуба. — Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1979, 87, № 4, с. 291—293.
 8. Сибуль И. К. О влиянии гормонов на активность ацетилхолинэстеразы в различных отделах центральной нервной системы. — В кн.: Проблемы нейрохимии. Л.: Наука, 1966, с. 192—196.
 9. Урбах В. Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. — М.: Изд-во АН СССР, 1963. — 323 с.
 10. Хрипченко И. П., Филиппов М. М. Активность АТФазы и холинэстеразы в субклеточных фракциях полушарий головного мозга и на фоне введения адренолитиков и адреномиметиков. — Изв. АН БССР. Сер. Биология. Деп. в ВИНТИ, 1975, № 3095—74.
 11. Andersson S. A., Keller O., Roos A., Rydenhag B. Cortical projection of tooth pulp afferents in the cat. — In: Pain in the trigeminal region. Amsterdam: Elsevier, 1977, p. 355—364.
 12. Biedenbach M. A., Van Hassel H. J., Brown A. C. Tooth pulp-driven neurons in somatosensory cortex of primates: role in pain mechanisms including a review of the literature. — Pain, 1979, 7, N 1, p. 31—50.
 13. Gorny D., Billiewicz-Stankiewicz J., Zajackowska M., Kutarski A. Effect of noradrenaline on the content, synthesis and catabolism of acetylcholine in the brain. — Acta physiol. pol., 1976, 27, N 1, p. 55—62.
 14. Kasakov L., Venkov L. The effect of enkephalins on acetylcholinesterase activity in rat brain synaptosomes. — Cell. and Mol. Biol., 1983, 29, N 2, p. 153—157.
 15. Kondo T., Iwatsubo K. Unspecific action of opiates on the acetylcholine release from striatal slices. — J. Osaka Univ. Dental Sch., 1978, 18, N 1, p. 27—33.
 16. Roos A., Rydenhag B., Andersson S. Activity in cortical cells after stimulation of tooth pulp afferents in the cat. Intracellular analysis. — Pain, 1983, 16, N 1, p. 49—60.
 17. Roos A., Rydenhag B., Andersson S. Activity in cortical cells after stimulation of tooth pulp afferents in the cat. Extracellular analysis. — Ibid., p. 61—72.
 18. Subramanian N., Mitznegg P., Sprügel W. et al. Influence of enkephalin on K⁺-evoked efflux of putative neurotransmitters in rat brain. Selective inhibition of acetylcholine and dopamine release. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1977, 299, p. 163—165.
 19. Vizi E. S., Harsing L. G., Zyilla G. Evidence of the modulatory role of serotonin in acetylcholine release from striatal interneurons. — Brain Res., 1981, 212, N 1, p. 89—99.
 20. Vyklíček L., Keller O., Brozek G., Butkhuzi S. M. Cortical potentials evoked by stimulation of tooth pulp afferents in the cat. — Ibid., 1972, 41, N 1, p. 211—213.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 02.01.82

УДК 612.4.018

В. П. Комиссаренко, Н. Д. Тронько, А. Г. Минченко,
Ю. В. Бездробный

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ИЗУЧЕНИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

Изучение механизма действия гормонов — регуляторов обмена веществ во многих органах и тканях человека и животных является одним из кардинальных направлений эндокринологии. В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении молекулярных механизмов действия стероидных, пептидных и других гормонов, что в большой мере обусловлено достижениями в области молекулярной биологии, генетики, геной инженерии и ряда других наук. Гормоны стали своеобразными мостиками, соединяющими множество наук с целью решения одной, чрезвычайно важной проблемы — молекулярных механизмов регуляции синтеза нуклеиновых кислот и белков и функционирования клеток и организма в целом.

Действие большинства гормонов на клетки, как правило, проявляется после взаимодействия со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности или внутри клетки. В этом отношении гормоны подразделяются на две группы. Одна группа гормонов воз-

действует на клетки, взаимодействуя с рецепторами, расположенными на внешней мембране клетки. Такие гормоны, как инсулин, оказывают влияние на функционирование в клетке и матических рецепторов, так как пептидные гормоны с мембранным ре-



Схема молекулярного механизма действия гормонов

мому, взаимодействуют с рецепторами, расположенными на внутренней мембране, нуклеоплазматическими рецепторами [38]. С другой стороны, стероидные гормоны, как и от внутриклеточных рецепторов, в настоящее время известны механизмы действия пептидных гормонов с мембранными рецепторами.

На примере глюкокортикоидов молекулярные механизмы действия также мультигормональны.

Молекулярные механизмы действия глюкокортикоидов в действии глюкокортикоидов мишеней является их взаимодействие с рецепторами, расположенными на плазматической мембране [4, 7]. Известно, что они имеют сходство с рецепторами (кортикостерон, ги-

Функциональное значение этих рецепторов в механизме действия глюкокортикоидов еще не выяснено, но можно предполагать, что эти рецепторы обеспечивают быструю реакцию клеток на проникающий в них гормон. В настоящее время можно считать доказанным, что ведущим звеном в действии глюкокортикоидных гормонов на обмен веществ в клетках является их влияние на экспрессию генов [4]. На рисунке представлена схема механизма действия глюкокортикоидных гормонов на биосинтез РНК и белков в ядрах, митохондриях и цитоплазме клеток, откуда видно, что проникающий в клетку глюкокортикоидный гормон (ГКГ) связывается с цитоплазматическим рецептором, но образующийся комплекс гормона с рецептором только после активации приобретает способность воздействовать на ядро и другие субклеточные структуры. При активации гормон-рецепторного комплекса происходят конформационные изменения в молекуле рецептора, благодаря чему такой комплекс приобретает способность транслоцироваться в ядро и изменять транскрипцию определенных генов. В клетках существует, по-видимому, сложная система регуляции количества активных гормон-рецепторных комплексов [33]. Активированный гормон-рецепторный комплекс проникает также в митохондрии и связывается с мембранами эндоплазматического ретикула [27]. В микросомах печени крыс обнаружены специфические рецепторы глюкокортикоидов, сродство которых в 1,5 раза выше, чем у цитозольных рецепторов [27].

Проникающий в ядра клеток активированный комплекс глюкокортикоидного гормона с рецептором связывается с ДНК и белками хроматина, в результате чего изменяется активность отдельных промоторов; за счет изменения структуры хроматина увеличивается количество промоторов, т. е. под влиянием глюкокортикоидного гормона в транскрипцию включаются ранее не транскрибируемые последовательности ДНК. Как показал кинетический и равновесный гибридационный анализ поли(А)-содержащих РНК печени нормальных и адреналэктомированных крыс, из 30000 последовательностей мРНК, присутствующих в клетках печени нормальных крыс, после адреналэктомии не тестируется около 7000 последовательностей [9]. Через 6 ч после введения адреналэктомированным крысам дексаметазона наблюдали количественное и качественное восстановление до нормы гибридационных параметров РНК.

Связывание глюкокортикоидных гормонов с последовательностями ДНК, содержащими промоторы, было продемонстрировано при изучении индукции этими гормонами транскрипции генов соматотропина и проопиомеланокортина, а также ДНК вируса опухоли молочной железы мышей [16, 17, 28, 36]. Связывание активированных гормон-рецепторных комплексов отмечается только теми последовательностями активируемых глюкокортикоидами генов, которые содержат промоторы [16, 28]. Значение этого связывания в индукции транскрипции генов подтверждается экспериментами, в которых изучали действие глюкокортикоидных гормонов на транскрипцию генов в клетках, трансформированных рекомбинантными плазмидами, несущими гены соматотропина, проопиомеланокортина, тимидинкиназы и ДНК вируса опухоли молочной железы. Индукция глюкокортикоидами этих генов в трансформированных клетках наблюдалась только в том случае, когда рекомбинантные плазмиды содержали последовательности не только самих генов, но и 5'-фланкирующие области, в которых расположены промоторы [11, 31]. Обнаружены области гомологии в этих регуляторных частях генов соматотропина, проопиомеланокортина и вируса опухоли молочной железы мышей [10]. Таким образом, рецепторы стероидных гормонов способны изменять скорость транскрипции путем узнавания специфических последовательностей ДНК в промоторных зонах регулируемых генов.

Активированный комплекс глюкокортикоидного гормона с рецептором проникает также в митохондрии, изменяя экспрессию генов в

этих органеллах. У адриды усиливают биосинтез, повышают интенсивность. Анализ поли(А)-содержащих РНК показал, что глюкокортикоиды усиливают синтез двух типов РНК: цитозольной и митохондриальной. Это действие гидрокортизона на синтез РНК кодирующего синтеза методами молекулярной биологии митохондриальной поли(А)-содержащих условиях [5, 6]. хондриальной ДНК [30] же непосредственное действие белкового синтеза.

После первичного воздействия на митохондрии, ядро и цитоплазму, действие гидрокортизона на уровне синтеза белков. перименты с использованием гидрокортизона в митохондриях, ядрах и цитоплазме.

Детальное изучение показало, что под влиянием гидрокортизона в этих субклеточных структурах в течение нескольких минут после введения гидрокортизона отмечается увеличение синтеза РНК в митохондриях и менее выраженное увеличение синтеза РНК в цитоплазме. В митохондриях синтез РНК в ядре сопровождается увеличением пула меченых РНК. Биосинтез РНК в ядре сопровождается увеличением пула меченых РНК. Биосинтез РНК в ядре сопровождается увеличением пула меченых РНК. Биосинтез РНК в ядре сопровождается увеличением пула меченых РНК.

Следует отметить, что экспрессию генов не только на уровне транскрипции, но и на уровне трансляции. посттранскрипционном уровне. Биосинтез РНК в ядре сопровождается увеличением пула меченых РНК.

Молекулярные механизмы действия гидрокортизона на синтез РНК в митохондриях и цитоплазме. В митохондриях синтез РНК сопровождается увеличением пула меченых РНК. Биосинтез РНК в ядре сопровождается увеличением пула меченых РНК. Биосинтез РНК в ядре сопровождается увеличением пула меченых РНК. Биосинтез РНК в ядре сопровождается увеличением пула меченых РНК.

рецепторов в механизме действия глюкокортикоидов можно предполагать, что эти рецепторы проникают в ядро, что можно считать доказанным, что ведущую роль в обмене веществ на экспрессию генов [4]. На низком уровне действия глюкокортикоидов в ядрах, митохондриях и цитоплазме, проникающий в клетку глюкокортикоидный гормон с рецептором только постольку воздействует на ядро и цитоплазму. При активации гормон-рецепторного комплекса происходит изменение в молекуле рецептора, приобретающего способность транскрипции определенных генов. Это сложная система регуляции кортикоидных комплексов [33]. Активированный комплекс проникает также в митохондрии и цитоплазматический ретикулум [27]. Обнаружены специфические рецепторы в ядрах в 1,5 раза выше, чем в цитоплазме.

Активированный комплекс глюкокортикоидов связывается с ДНК и белками, что повышает активность отдельных промоторов хроматина, увеличиваясь количеством глюкокортикоидного гормона. Это транскрибируемые последовательности и равновесный гибридный РНК печени нормальных и адреналектомных крыс, после адреналектомии и последующей [9]. Через 6 ч после введения дексаметазона наблюдали восстановление до нормы гибридных

гормонов с последовательностями ДНК, было продемонстрировано при транскрипции генов соматотропного ДНК вируса опухоли молочной железы. Связывание активированных рецепторов происходит только теми последовательностями генов, которые содержат последовательности в индукции транскрипции генов в соматотропных плазмидах, несущих последовательности тимидинкиназы и лактогеназы. Индукция глюкокортикоидов в клетках наблюдалась только в плазмидах, содержащих последовательности 5'-фланкирующие области, в которых [1]. Обнаружены области гомологии соматотропина, проопиомеланотической железы мышей [10]. Таким образом, глюкокортикоиды способны изменять скорость транскрипции определенных последовательностей генов.

Глюкокортикоидный гормон с рецептором, изменяя экспрессию генов в

этих органеллах. У адреналектомизированных животных глюкокортикоиды усиливают биосинтез РНК в митохондриях печени, а также повышают интенсивность биосинтеза митохондриальных белков [5]. Анализ поли(А)-содержащих РНК из митохондрий печени показал, что глюкокортикоидные гормоны индуцируют синтез одной из них. Эта РНК картирована на митохондриальной ДНК как РНК 5, кодирующая синтез двух митохондриальных полипептидов. Стимулирующее действие гидрокортизона на экспрессию митохондриального гена, кодирующего синтез поли(А)-содержащей РНК 5 показано как методами молекулярной гибридизации РНК с клонированными фрагментами митохондриальной ДНК, так и электрофорезом митохондриальных поли(А)-содержащих РНК в агарозном геле в денатурирующих условиях [5, 6]. Проведено картирование этой РНК на митохондриальной ДНК [30]. Глюкокортикоидные гормоны оказывают также непосредственное действие на аппарат трансляции, изменяя интенсивность белкового синтеза [4].

После первичного действия глюкокортикоидного гормона на митохондрии, ядро и цитоплазматический аппарат трансляции, между ядром и митохондриями происходит, по-видимому, обмен информацией на уровне синтеза регуляторных белков, на что указывают эксперименты с использованием ингибиторов синтеза РНК и белка в митохондриях, ядрах и цитоплазме [25].

Детальное изучение биосинтеза РНК в ядрах и митохондриях показало, что под влиянием глюкокортикоидных гормонов биосинтез РНК в этих субклеточных структурах изменяется двухфазно. В первые минуты после введения адреналектомизированным крысам гидрокортизона отмечается кратковременное усиление биосинтеза РНК в митохондриях и менее выраженное в ядрах. Повышение удельной радиоактивности ядерной РНК после введения животным гидрокортизона обусловлено, главным образом, резким понижением транспорта РНК в цитоплазму. Вторая фаза продолжительной интенсификации биосинтеза РНК в ядрах отмечается спустя 2 ч после введения гормона и сопровождается усилением транспорта РНК в цитоплазму и увеличением пула меченых предшественников и последующей стимуляцией биосинтеза белков в цитоплазме и митохондриях. Вторая фаза интенсификации биосинтеза РНК в митохондриях отмечается значительно позже, чем в ядрах, и также сопровождается повышением пула меченых предшественников в этих органеллах.

Следует отметить, что действие глюкокортикоидных гормонов на экспрессию генов не ограничивается их влиянием на процессы транскрипции и трансляции. Эти гормоны оказывают воздействие и на посттранскрипционный и посттрансляционный уровни, изменяя стабильность синтезирующихся РНК и белков.

Молекулярные механизмы действия инсулина. Первичным звеном в действии инсулина на клетки органов-мишеней является их взаимодействие со специфическими рецепторами, расположенными на плазматических мембранах. Затем комплекс инсулина с рецептором интернализуется в клетку. В результате взаимодействия инсулина с мембранным рецептором или после интернализации комплекса происходит образование посредника (или посредников) белковой природы, который активирует внутриклеточные процессы и, в частности, пируватдегидрогеназу митохондрий и гликогенсинтазу [8, 22]. Наличие рецепторов инсулина в ядрах и митохондриях предполагает участие интернализованного в клетку инсулина в регуляции метаболических превращений в этих субклеточных структурах [14, 24, 29]. В настоящее время установлено, что инсулин, добавленный к изолированным ядрам, усиливает синтез РНК и ее транспорт в цитоплазму [32, 34]. Обнаружено также стимулирующее действие инсулина на фосфорилирование собственного рецептора [21]. Под влиянием инсулина усиливается биосинтез не только ядерных, но и митохондриальных РНК, [5]. Следует отметить, что под влиянием инсулина в митохондриях

клеток печени усиливается экспрессия всех митохондриальных генов в равной степени [5]. При этом отмечается также повышение интенсивности биосинтеза белков как в цитоплазме, так и в митохондриях печени. Усиление биосинтеза митохондриальных РНК обнаружено не только в печени, но и в миокарде и почках, причем наиболее выраженные изменения отмечались в миокарде [5].

Антагонистические эффекты инсулина и глюкокортикоидных гормонов на биосинтез РНК и белков. Известно, что глюкокортикоидные гормоны и инсулин усиливают экспрессию генов в клетках печени и других органов. Тем не менее, при их совместном действии проявляется антагонизм в отношении индукции РНК и белков. Это было продемонстрировано как в экспериментах на животных, так и в культуре гепатоцитов. Установлено, что у животных с недостатком инсулина в организме (при диабете) глюкокортикоидные гормоны усиливают биосинтез РНК в ядрах и митохондриях в значительно большей степени, чем у интактных крыс [20, 26]. При совместном введении аллоксандиабетическим животным гидрокортизона и инсулина их действие на биосинтез митохондриальных РНК было меньшим, чем действие одного гидрокортизона, хотя оба гормона при раздельном введении крысам значительно увеличивали синтез РНК в этих органеллах. Электрофоретический и гибридационный анализ тотальных и поли(А)-содержащих РНК из митохондрий печени интактных, диабетических и получавших гидрокортизон диабетических животных не выявил качественных различий в экспрессии митохондриальных генов [26]. Обнаружено, что аппарат транскрипции и трансляции в митохондриях печени аллоксандиабетических животных более чувствителен к действию глюкокортикоидных гормонов по сравнению с интактными крысами, что может быть обусловлено, с одной стороны, отсутствием антагонистического влияния инсулина, а с другой — понижением интенсивности метаболизма глюкокортикоидов в клетках печени диабетических животных и повышенным выведением метаболитов из гепатоцитов.

Антагонистическое действие инсулина и глюкокортикоидов показано в отношении индукции тирозинаминотрансферазы и фосфатгидролазы в культуре крысинных гепатоцитов [13, 20, 23, 37]. Глюкокортикоидные гормоны увеличивали активность тирозинаминотрансферазы, причем это действие подавлялось актиномицином Д. Инсулин также увеличивал базальную активность тирозинаминотрансферазы, но в этом случае ни актиномицин Д, ни пурамицин не блокировали действие инсулина. Это обусловлено тем, что инсулин увеличивает не активность, а количество тирозинаминотрансферазы, но не за счет увеличения синтеза этого фермента, а повышая его стабильность [13]. При одновременном добавлении к культуре крысинных гепатоцитов инсулина и глюкокортикоидов увеличение активности тирозинаминотрансферазы было меньшим, чем в случае одного дексаметазона, т. е. инсулин подавлял частично эффект глюкокортикоидного гормона. Аналогичная картина наблюдалась и в том случае, когда инсулин добавляли спустя 2 ч после прибавления дексаметазона, но если инсулин добавляли к культуре гепатоцитов через 6 ч после введения глюкокортикоида, то отмечался синергический эффект на активность тирозинаминотрансферазы. В последнем случае актиномицин Д подавлял эффект дексаметазона, а инсулин сохранял способность повышать активность этого фермента в присутствии ингибитора [37]. Действие инсулина на индуцирующее влияние глюкокортикоидов не проявляется на уровне рецепторов глюкокортикоидных гормонов. Таким образом, инсулин влияет на активность тирозинаминотрансферазы двояко — путем уменьшения деградации этого фермента, а также путем понижения индуцирующего влияния глюкокортикоидов на его активность. В культуре клеток печени крыс инсулин не изменял, а кортикостерон повышал активность фосфогидролазы, но при совместном их действии инсулин частично блокировал действие кортикостерона [23].

Но если инсулин не имеет рецепторов, то глюкокортикоидные рецепторы обнаружены у бошинга [3].

Таким образом, глюкокортикоиды оказывают влияние на клеточные и внутриклеточные процессы, в том числе на транскрипцию, но также и на посттранскрипционный процесс модулирования гормона.

В плане дальнейшего изучения гормонов перспективны следующие задачи: 1) изучение влияния гормонов в отдельных случаях их активности; 2) изучение влияния гормонов в отделении экспрессии генов митохондриального генома; 3) значение метаболизма гормонов; 4) значение метаболизма ханизмы мультигормонального действия.

V. P. Komissarenko, N. D.

ADVANCES AND MECHANISMS

The mechanism of steroid corticoids and insulin as an example of selective induction of one of the genes. In case of conjoint action of corticoids and insulin a biphasic pattern of the effect is observed.

Institute of Endocrinology and Metabolism

1. Бездробный Ю. В., Евдокимов В. П. Влияние гидрокортизона на состояние почек крысы. — Фармакологический журнал, 1982, № 1, с. 1-4.
2. Денисов Ю. П., Сергеев П. П. Влияние глюкокортикоидов на уровень тирозинаминотрансферазы. — В кн.: Биохимика мембран. М.: Наука, 1982, с. 101.
3. Комиссаренко В. П., Бездробный Ю. В. Влияние инсулина на активность тирозинаминотрансферазы. — Докл. АН СССР, 1979, № 249, с. 101.
4. Комиссаренко В. П., Тронько В. П. Механизм действия глюкокортикоидов. — Докл. АН СССР, 1982, № 261, с. 721-733.
5. Минченко А. Г. Гормоны и ферменты. М.: Наука, 1982, вып. 1/4, с. 54-68.
6. Минченко А. Г., Пузырьков А. В. Влияние адреналектомии на активность тирозинаминотрансферазы. — Докл. АН СССР, 1982, № 261, с. 101.
7. Селезнева Ю. М., Данилов С. И. Влияние глюкокортикоидов на регуляцию метаболизма. — 4-го сов.-амер. симпозиум, Ташкент, 1982, с. 101.
8. Туракулов Я. Х., Гайнутдинов Р. М. Влияние инсулина на активность тирозинаминотрансферазы. — Докл. АН СССР, 1977, № 234, с. 101.
9. Bajana W., Birnie G. D., Knox W. G. Depletion of adenylylated RNAs by depletion of insulin. — J. Biol. Chem., 1980, № 255, с. 3541-3550.

ния всех митохондриальных генов отмечается также повышение интенсивности транскрипции в митохондриальной РНК обнаружено не только в почках, причем наиболее выражено в печени [5].

Влияние глюкокортикоидных гормонов на экспрессию многих генов в клетках печени, при их совместном действии с инсулином, индуцирует РНК и белков. Это подтверждено на животных, так и в клетках у животных с недостатком глюкокортикоидных гормонов и митохондриальных РНК в значительной степени [20, 26]. При совместном действии гидрокортизона и инсулина митохондриальных РНК было меньше, хотя оба гормона при этом увеличивали синтез РНК в печени и гибридный анализ РНК из митохондрий печени интактных гидрокортизон диабетических животных в экспрессии митохондриального аппарата транскрипции и трансляции диабетических животных более выражен, чем у животных с недостатком гормонов по сравнению с контролем, с одной стороны, гидрокортизона, а с другой — глюкокортикоидов в клетках печени при выведении метаболитов из ге-

номина и глюкокортикоидов показана транскрипция и фосфатидил-трансперсферазы [13, 20, 23, 37]. Глюкокортикоиды тирозинаминотрансперсферазы активируют Д. Инсулин тирозинаминотрансперсферазы, Д. ни пуоминин не блокирует транскрипцию, но не за счет, а повышая его стабильность в культуре крысиных гепатоцитов. Инсулин тирозинаминотрансперсферазы в случае одного дексаметазона эффект глюкокортикоидного действия и в том случае, когда дексаметазон, но гепатоцитов через 6 ч после введения синергический эффект на активацию инсулина сохранял способность в присутствии ингибитора [37]. Влияние глюкокортикоидов на экспрессию митохондриальных РНК. Та же транскрипция тирозинаминотрансперсферазы и этого фермента, а также пуоминин глюкокортикоидов на его активацию инсулин не изменял, а кортизол, но при совместном их действии кортикоидов [23].

Но если инсулин не влияет на взаимодействие глюкокортикоидов с их рецептором, то глюкокортикоиды угнетают активность инсулиновых рецепторов [1, 12]. Снижение активности инсулиновых рецепторов обнаружено у больных болезнью и синдромом Иценко — Кушинга [3].

Таким образом, глюкокортикоидные гормоны и инсулин оказывают влияние на клетки органов-мишеней, взаимодействуя с мембранными и внутриклеточными рецепторами. Образующиеся гормон-рецепторные комплексы непосредственно или через специальные посредники оказывают влияние на обмен веществ, изменяя экспрессию генов. Последнее обусловлено не только действием гормонов на процессы транскрипции, но также их влиянием на посттранскрипционный, трансляционный и посттрансляционный уровни, причем часто действие одного гормона модулируется другим (или другими) гормоном.

В плане дальнейшего изучения молекулярных механизмов действия гормонов перспективными могут быть исследования, направленные на изучение следующих вопросов: 1) особенности рецепторов гормонов в отдельных субклеточных структурах и механизмы регуляции их активности; 2) химическая природа и структура сайтов связывания гормонов в отдельных субклеточных структурах и механизмы изменения экспрессии генов; 3) роль взаимоотношений ядерного и митохондриального геномов в реализации гормонального действия; 4) значение метаболизма гормонов в механизме их действия; 5) механизмы мультигормонального контроля экспрессии генов.

V. P. Komissarenko, N. D. Tronko, A. G. Minchenko, Yu. V. Bezdrobny ADVANCES AND PROSPECTS IN STUDY OF MOLECULAR MECHANISMS OF HORMONE ACTION

The mechanism of steroid and peptide hormone action was considered using glucocorticoids and insulin as an example. It is established that glucocorticoids and insulin change the expression not only of nuclear genes but also that of mitochondrial genes, a selective induction of one of the mitochondrial gene expression being shown for glucocorticoids. In case of conjoint action of insulin and glucocorticoids, antagonism in the induction of mitochondrial RNA synthesis was revealed. Glucocorticoids are shown to have a biphasic pattern of the effect on RNA biosynthesis in nuclei and mitochondria.

Institute of Endocrinology and Metabolism, Kiev

Список литературы

1. Бездробный Ю. В., Евдокимова Н. Ю., Яцык М. И. Влияние адреналектомии и гидрокортизона на состояние инсулиновых рецепторов в плазматических мембранах почек крысы. — Фармакология и токсикология, 1983, 46, № 3, с. 88—92.
2. Денисов Ю. П., Сергеев П. В., Алдашев Н. А. О возможности дискриминации кортикоидов на уровне плазматических мембран клеток органа-мишеней — печени. — В кн.: Биохимика мембран, М., 1981, с. 95—98.
3. Комиссаренко В. П., Бездробный Ю. В., Комиссаренко И. В. и др. Характеристика инсулиновых рецепторов плазматических мембран адипоцитов при гиперкортицизме. — Докл. АН СССР, 1979, 244, № 2, с. 474—479.
4. Комиссаренко В. П., Тронько Н. Д., Минченко А. Г. Современные представления о механизме действия глюкокортикоидных гормонов. — Физиол. журн., 1982, 28, № 6, с. 721—733.
5. Минченко А. Г. Гормоны и гены митохондрий. — Успехи соврем. биологии, 1983, 96, вып. 1/4, с. 54—68.
6. Минченко А. Г., Пузырьков А. Т. Митохондриальная поли(А)-РНК в печени шуров: влияние адреналектомии. — В кн.: IV Укр. биохим. з'їзд: Тези доп. Київ: Наук. думка, 1982, ч. 2, с. 101.
7. Селезнев Ю. М., Данилов С. М., Волкова Н. Г. и др. Глюкокортикоиды в гормональной регуляции метаболизма сердца. — В кн.: Метаболизм миокарда: Материалы 4-го сов.-амер. симпозиума, Ташкент, 1979, М., 1981, с. 211—225.
8. Туракулов Я. Х., Гайнутдинов М. Х., Лавина Н. И., Ахматов М. С. Инсулинзависимый цитоплазматический регулятор транспорта ионов Ca^{+2} в митохондриях печени. — Докл. АН СССР, 1977, 234, № 6, с. 1471—1473.
9. Bajwa W., Bimie G. D., Knowler J. T. Changes induced in rat liver polysomal polyadenylated RNAs by depletion of circulating glucocorticoids. — Nucl. Acid Res., 1982, 10, N 11, p. 3541—3560.

10. Cochet M., Chang A. C. Y., Cohen S. N. Characterization of the structural gene and putative 5'-regulatory sequences for human proopiomelanocortin. — *Nature*, 1982, **297**, N 5864, p. 335—339.
11. Coffino P. Hormonal regulation of cloned genes. — *Nature*, 1981, **292**, N 5823, p. 492—493.
12. Fantus I. J., Ryan Y., Hizuka N., Gordon P. The effect of glucocorticoid on the insulin receptor: the in vivo and in vitro study. — *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 1981, **52**, N 5, p. 953—960.
13. Gelehrter T. D. Synergistic and antagonistic effects of glucocorticoids on insulin action. — In: *Glucocorticoid Hormone Action*. Berlin etc.: Verlag, 1979, p. 583—591.
14. Goldfine I., Jones A. L., Hradek G. T., Wong K. J., Mooney J. S. Entry of insulin into cultured lymphocytes: electron microscope autoradiographic analysis. — *Science*, 1978, **202**, N 4369, p. 760—763.
15. Goldfine I. D., Clawson G. A., Smuckler E. A. et al. Action of insulin at the nuclear envelope. — *Mol. and Cell. Biochem.*, 1982, **48**, N 1, p. 3—13.
16. Govindan M. V., Spiess E., Majors J. Purified glucocorticoid receptor-hormone complex from rat liver cytosol binds specifically to cloned mouse mammary tumor virus long terminal repeats in vitro. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA. Biol. Sci.*, 1982, **79**, N 19, p. 5157—5161.
17. Hager G. L., Huang A. L., Bassin R. H., Ostrowski M. C. Analysis of glucocorticoid regulation by linkage of the mouse mammary tumor virus promoter to a viral oncogene. — In: *Eucariotic Viral Vectors*. Conf. Cold Spring Harbor, 1982, vol. 4, p. 165—169.
18. Hanoune J., Chambaut A. M. Early response of liver to cortisone in alloxan diabetic rats. — *Horm. Metab. Res.*, 1972, **4**, N 2, p. 254—256.
19. Harrison R. W., Balasubramanian K., Yeakley J. et al. Heterogeneity of AIT-20 cell glucocorticoid binding sites: evidence for a membrane receptor. — In: *Steroid Hormone Receptor Syst. Proc. Symp.* Shrewsbury, Mass. 1978. New York; London, 1979, p. 423—440.
20. Ho K. K. W., Cake M. H., Yeoh G. C. T., Oliver I. T. Insulin antagonism of glucocorticoid induction of tyrosine aminotransferase in cultured foetal hepatocytes. — *Eur. J. Biochem.*, 1981, **118**, N 1, p. 137—142.
21. Kasuga M., Karlsson F. A., Kahn C. R. Insulin stimulates the phosphorylation of the 95 000-dalton subunit of its own receptor. — *Science*, 1982, **215**, N 4529, p. 185—187.
22. Lerner J., Cheng K., Schwartz C. et al. Chemical mechanism of insulin action via proteolytic formation of mediator peptides. — *Mol. and Cell Biochem.*, 1981, **40**, N 3, p. 155—161.
23. Lawson N., Pollard A., Jennings R., Brindley D. Effects of corticosterone and insulin on enzymes of triacylglycerol synthesis in isolated rat hepatocytes. — *FEBS Lett.*, 1982, **146**, N 1, p. 204—208.
24. Lolait S. J., Toh B. H. Binding sites of fluorescent derivatives of insulin in nuclei, rough endoplasmic reticulum, and mitochondria. — *Cell. Tissue Res.*, 1980, **210**, N 1, p. 145—153.
25. Mansour A. M., Nass S. RNA synthesis in rat liver after cortisol treatment: a possible mitochondrial-nuclear relationship. — *Acta endocrinol.*, 1974, **77**, N 2, p. 298—309.
26. Minchenko A. G., Germanuk Ya. L. Effect of hydrocortisone on the expression of mitochondrial genes in the liver of normal and alloxan diabetic rats. — *Endocrinol. Exp.* 1984, **18**, N 1, p. 3—18.
27. Omrani G. R., Furukawa H., Sherwood J. A., Loeb J. N. ³H-O Dexamethasone binding by rat liver microsomes: effects of age, sex, and adrenal status. — *Endocrinology*, 1983, **112**, N 1, p. 178—186.
28. Paysar F., Wrange O., Carlsted-Duke J., et al. Purified glucocorticoid receptors bind selectively in vitro to a cloned DNA fragment whose transcription is regulated by glucocorticoids in vivo. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA. Biol. Sci.*, 1981, **78**, N 11, p. 6628—6632.
29. Posner B. J., Bergeron J. J. M., Josefsberg Z. et al. Polypeptide hormones: intracellular receptors and internalization. — *Rec. Progr. Horm. Res.*, 1981, **37**, p. 539—582.
30. Pusyriov A. T., Mazo A. M., Minchenko A. G., Avdonina T. A. Transcriptional mapping of the rat liver mitochondrial genome. — *Gene*, 1983, **24**, N 1, p. 115—124.
31. Robins D. M., Paek I., Seeburg P. H., Axel R. Regulated expression of human growth hormone genes in mouse cells. — *Cell*, 1982, **29**, N 2, p. 623—631.
32. Rustow B., Lindigkeit R. Einfluss von Insulin auf die in vitro RNS-Synthese von Zellkernen der Leber normaler und alloxandiabetischen Ratten. — *Acta biol. et med. germ.*, 1974, **32**, N 6, p. 705—709.
33. Schmidt T. J., Litwack G. Activation of the glucocorticoid-receptor complex. — *Physiol. Rev.*, 1982, **62**, N 4, p. 1131—1192.
34. Schumm D. E. Possible biological role of the nuclear insulin receptors. — *J. Cell. Biochem.*, 1982, Suppl., N 6, p. 140.
35. Toh B. H., Lolait S. J., Mathy J. P., Baum R. Association of mitochondria with intermediate filaments and of polyribosomes with cytoplasmic action. — *Cell. and Tissue Res.*, 1980, **211**, N 1, p. 163—169.
36. Ucker D. S., Ross S. R., Yamamoto K. R. Mammary tumor virus DNA contains sequences required for its hormone-regulated transcription. — *Cell*, 1981, **27**, N 2, p. 257—266.

37. Valentin K., Gebhardt R., in primary cultures of rat l. Z. Physiol. Chem., 1982, **363**
38. Vigneri R., Goldfine I. D. of insulin binding in rat l.

Киев. ин-т
эндокринологии и обмена веществ

УДК 612.014:612.015.3

МОЛЕКУЛЯ

Время неумолимо и творческие коллективы. ал любого коллектива творческими возможност

Вот уже 50 лет на многом у нас в стране биологи АН УССР. Соэ гни во многом определений в эксперименталь мы являемся свидетеля коллектива. Если обра отметить особую роль и сейчас — в раскрытии логических функций. Их посвятить статью моле функций в старости.

В наши дни уже ти сти изучения механизмо ности организма — моле главное заключается в ных изменений в целост ганизма, т. е. о механиз Решение этой задачи си старения. В настоящей мы возрастных измене ции сердца, мембранные

Важнейшей законом ного контроля над дея в процессе старения рас симпатических нервов, и тивных ганглиев [3]. ацетилхолина вызывают тельной способности с дов, сокращения скелет контроля во многом свя менениями в синтезе ме происходит прогрессивн диях. Об интенсивности до и после инкубации. сердце одномесячных кр ткани, в 8—10 мес — с с (2,65±0,42) до (2,99± стемы синтеза ацетилхо наступает выход везику чаний и одновременно а