

Б.Ф. Есжан¹, С.Т. Төлеуханов¹

¹әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы қ., Қазақстан

ЭНЕРГЕТИКАЛЫҚ АЛМАСУДЫҢ РЕТТЕЛУІНДЕГІ СТЕРОИДТЫ ГОРМОНДАРДЫҢ РӨЛІ

Түйіндеме. Бұл мақалада анатомиялық-физиологиялық, генетикалық ерекшеліктер және энергетикалық алмасудың реттелуіндегі стероидты гормондардың рөлі қарастырылған. Стероидты гормондардың адам ағзасынан бөлінетін және тіршілік әрекетінің кептеген үдерістеріне әсер ететін биологиялық белсенді заттар тобы екені белгілі. Бұл заттар жоғары лиофильді болғандықтан, клеткалы мембрана арқылы қанға еніп, нысана клеткаларды іздеуге шығады. Басқа кептеген жайпақ (планарлық) құрылымы бар цикликалық құрамаларға қарағанда стероидтер олардың биологиялық белсенділігіне кәдімгідей әсер ететін үш елшемді кеңістікті конфигурациямен сипатталады. Біздің бұл мақаланы жазудағы басты мақсатымыз өртүрлі зерттеулердің нәтижелері негізіндегі энергетикалық алмасу процесіндегі стероидты гормондар рөлінің маңыздылығын түсіндіру болды.

Түйінді сөздер: прогестерон, эстроген, промотор, ДНҚ, РНҚ, рецептор.

• • •

Аннотация. Данной статье рассмотрены анатомо-физиологические, генетические особенности и роль стероидных гормонов при регуляции энергетическом обмене. Известно сто стероидные гормоны – это группа биологически активных веществ, продуцирующихся организмом человека и оказывающих влияние на многие процессы жизнедеятельности. Эти вещества обладают высокой лиофильностью, благодаря чему беспрепятственно проникают через клеточные мембраны в кровь и отправляются на поиски клеток-мишеней. В отличие от многих других циклических соединений, имеющих плоскую (планарную) структуру, стероиды характеризуются трехмерной пространственной конфигурацией, особенности которой существенно влияют на их биологическую активность. Цель в написании обзорной статьи состояла в том, чтобы прояснить важность роли стероидных гормонов в процессе энергетического обмена на основе результатов различных исследований.

Ключевые слова: прогестерон, эстроген, промотор, ДНК, РНК, рецептор.

Abstract. This article deals with anatomical and physiological, genetic features and the role of steroid hormones in the regulation of energy metabolism. One hundred steroid hormones are known - a group of biologically active substances produced by the human body and affecting many processes of vital activity. These substances have a high degree of lyophilicity, due to which they freely penetrate through the cell membranes into the bloodstream and are sent to search for target cells. Unlike many other cyclic compounds having a planar structure, steroids are characterized by a three-dimensional spatial configuration, the features of which.

Keywords: progesterone, estrogen, promoter, DNA, RNA, receptor.

Кіріспе. Стероидты гормондар (steroid hormones) [грек тілінде: *stereos* — қатты және *eidos* — *түр; hormao* — қозғалысқа келтіремін] – адам және жануарлар ағзасындағы тіршілік әрекетінің үдерістерін реттейтін физиологиялық белсенді заттар тобы (жыныс гормондары, кортикостероидтар, Д дәруменінің гормональды түрі). Омыртқалыларда стероидты гормондар бүйрек үсті бездерінің қыртысынан холестериннен, аталық жыныс бездерінің Лейдиг клеткаларынан, аналық жыныс жасушаларының сары денесі мен фолликулаларында сонымен қатар плацентада синтезделеді. Стероидты гормондар цитоплазмада бос күйінде липидті тамшылар құрамында болады. Осыған байланысты жоғары липофильді қасиеттеріне байланысты стероидты гормондар плазматикалық мембранадан қанға оңай етеді содан кейін нысана клеткаларға енеді. Адам ағзасында стероидты гормондардың алты түрі кездеседі. Олар: прогестерон, кортизол, альдостерон, тестостерон, эстрадиол және кальцитриол (кальциферолдың бұрынғы атауы). Бұл қосылыстар екі кемірсу атомдарынан тұратын бүйірлік қысқа байланыстары бар немесе кейде ондай байланыссыз да кездеседі. Стероидты гормондар сигналды функция атқаратын қызметіне байланысты есімдіктерде де кездеседі [1].

Стероидты гормондар – барлық омыртқалылар мен кейбір омыртқасыздар ағзасындағы гормональды қосылыстардың негізгі класы болып табыла отырып, көп клеткалы ағзалардың тіршілік әрекетіндегі негізгі реттеуші қызметін атқарады. Мысалы: есу, беліну, кебеу, бейімделу, мінез-құлық т.б.

Стероидты гормондардың нысана клеткалардағы әсері гендердің транскрипциясын реттеуге тікелей байланысты. Мұның негізі гендердегі ДНҚ-ның белгілі беліктерін сезетін, рецептор деп атала-

тың арнайы реттеуші гормон кешенінің тузілуімен жүреді. Сондықтан да барлық стероидты гормондардың рецепторлары – ген транскрипциясының – лиганд тәуелділері болып есептеледі. Сонымен қатар, жекелей доменді құрылым және соған сәйкес механизм оларға тән ерекшеліктердің бірі болып келеді. Олар ездеріне жақын жатқан тиреоидты гормондар рецепторларымен байланысып, стероидты/тироидты рецепторлар бірлігі болып бірігеді де реттеуші белоктар-ядролық рецепторлар болып табылады. Стероидты гормондар бүйрекүсті бездерінде, тестикулада, жыныс бездерінде және плацентада холестериннен синтезделеді. Бірақ әрбір стероидты ендіруші әрбір ұлпаның ендіруінде езіндік сипаттық ерекшеліктері болады [2].

Бүйрек үсті бездеріне ұқсас жыныс бездерінен кептеген стероидтар белінгенімен олардың кепшілігінің гормональді қабілеті бола бермейді. Бұл гормондардың тузілуі гипофиз бен гипоталамус арқылы кері байланыс ілмегі кемегімен қатаң бақыланады. Жыныс бездері ядролық механизмдер арқылы кортикостероидтар кемегімен әсер етеді.

Стероидты байланыстар суда нашар ерігенімен, органикалық ерітінділер мен есімдіктес майларда жақсы ериді. Барлық стероидты гормондар липофильді қасиетіне орай плазматикалық липопротеидті мембранадан жақсы етеді және соған орай стеридогенді эндокринді бездермен еркін байланыса отырып, әсер ететін клеткалар ішіне емін-еркін кіре береді.

Стероидты гормон рецепторлары: әсер ету механизмдері. Прогестерон рецепторы промюутерінің езара әрекеттесуінің термодинамикалық талдауы функция изоформасын анықтаудағы молекулалық моделін керсетеді.

Адам агзасының прогестерон рецепторлары құрылымы жағынан әртүрлі изоформада PR-A и PR- B түрінде болатыны туралы және осыған байланысты біраз мәселелер жоғарыда қарастырылып, жазылған болатын. PR- B ұштарындағы протеиндері 164 қалдықтарын қоспағанда бірдей болып келеді екен. Олардың изоформаларының құрылымдық ерекшеліктерін анықтайтын арнайы механизмдерді анықтау үшін, прогестерон рецепторларының езара әрекеттесуінің термодинамикалық кесіндісі жүргізілген. Бұл талдаманың негізінде биохимиялық, дәстүрлі басқа да нәтижелер негізінде қарама-қайшы пікірлер тудырып, рецептор құрылымының моделі құрастырылды [3,4].

Статикалық модель тұрғысынан жаңадан түзілген PR-A димерлері жан-жақты белсенді бола тұрып, ішкі энергетика жиілігі жоғары екенін көрсетті.

Сонымен бірге PR-A-ның кеп ретті (многократным) PREs-мен байланысы кеп сәйкес келмейді. PR-B рецепторларымен басқа да салыстырмалы жұмыстар барысында байқалғандай, екі изоформада ДНҚ-ға ұқсас сәйкестік танытқанымен PR-B түрі ішкі жақындық пен тұрақтылықты қамтамасыз ете отырып, PR-A қарағанда әлдеқайда байланыстыру қабілетіне ие екенін көрсетеді. Бұл айтылған айырмашылықтар құрылымдық кезқарас тұрғысымен салыстырғанда микроскопиялық түрі жағынан ұқсастықтары әртүрлі изоформалардың транскрипциялық түзетушілік белсенділіктерінің әртүрлілігін анықтайды.

PR (прогестерон рецепторлары) релі. Прогестерон рецепторы басқа да стероидты гормондар рецепторларына ұқсас болып келеді. Прогестеронның холорецепторы бір молекулалы верорецептордан және екі молекулалы 90 кД құрылымынан тұрады. Әдеби деректерге сәйкес, прогестерон рецепторларының изоэлектілік нүктелері 4.8 ден бастап 5.2-ге дейін болып келеді. Гормонның рецепторлық әрекеттесуі 7-8.5 рН көрсеткішіне тең.

Прогестерон рецепторының екі түрлі формасы анықталған. Олар: А және В түрлері. А түрі- 130 амин қышқылдарының қысқарған N -үшының В түрінің қалдық варианты болып есептеледі. Кейбір әдебиеттерде екі түрдің синтезделуі екі промотормен бақыланатын жалғыз геннің транскрипциясының альтернативтілігіне негізделген деп көрсетіледі.

Дистальды промотор В түрінің транскрипті түзілуін, ал проксимальды белігі қысқа А белімінің түзілуін реттейді. Жекелей қасиеттерімен ерекшеленгенімен де әртүрлі нысана гендерді белсендіруде екі түрлі қызмет атқарады [1,2,3]. Сонымен бірге А формасы белгілі бір жағдайларда В формасының белсенділігін арттыруға қатысады.

Прогестерон рецепторларының екі промотор гендерінің функционалды айырмашылығы А және В формаларының экспрессиясы дифференциясын тудырып, соған байланысты клетканың прогестинге сезімталдылығын тудыруы әбден мүмкін. Эстроген рецепторлары жоғары стереоспецификалығымен ерекшеленеді және тек эстроген және антиэстрогендермен өзара байланысқа түседі. Ал прогестерон рецепторларының бір ерекшелігі глюкокортикоидтарды, синералокор-

тикоидтарды және аз да болса андорғендерді де байланыстыра алатын қасиетке ие [4,5].

Митохондриялық прогестерон рецепторының лейкомиотозды түзілістердегі керінісі мен митохондрия мембрана потенциалының ұлғаюымен байланысы. Жалпы прогестиндердің лейкомиотозды түзілістердің есуі (фирозды ісіктер) кезіндегі релінің маңыздылығын клиникада толығымен растайды. Бұл механизмдер барысында ғендердің реттелуі арқылы прогестеронның ядролық рецепторлары қосылады деп есептейді. Аз уақыт бұрын прогестеронның митохондриялық рецепторының ұлғаюы арқылы клетканың тыныс алуына қатысатыны анықталды. Бұл зерттеу қорытындылары нәтижесінде прогестерон/прогестин фиброзды ісіктерінің туындауы механизміне тікелей әсерінің болуы мүмкін деп шешім шығаруға болады.

Мұндағы зерттеулердің мақсаты – PR-M керінісін қалыпты миометрияда сол жатырда пайда болған фиброзды ісік белігімен салыстыра отырып, митохондрияның мембраналық потенциалының ұлғаюы прогестинге тәуелді екенін анықтау үшін адамның миометриялық клетка линиясы мен сол вируспен зақымдалған клеткасын салыстыра отырып зерттеу.

Жұмыс барысында PR-M, PR-B, PR-A белоктарының құрамы, glyceraldehyde-3-phosphate дегидрогеназа миометрияда фиброзды ісіктен алынған ыдыста қатерсіз ісіктерді зерттеуге арналған ғистерэктомия түрінде қолданылды. Митохондрияның мембраналық потенциалы флуоресцентті эмиссиясы 5,5', 6,6'-tetrachloro-1,1', 3,3'-tetraethylbenzimidazolecarbocyanide йодта NTERT-ГМ клеткаларында R 5020-де және вируспен зақымдалған NTERT-ГМ клеткаларының құрделі эфирдегі қоспаларында флуоресцентті эмиссиясымен анықталды.

Аталған жұмыстың нәтижесінде PR-M митохондриялық потенциалының жоғары деңгейлері миометрияның фиброзды ісікке шалынған беліктерінде жоғары деңгейді көрсетті. NTERT-ГМ клеткаларында прогестин әсерінен митохондрияның мембраналық потенциалының жоғарылағаны көрінді.

Осыған орай, зерттеу жұмыстары нәтижесінде прогестерон/прогестин әсерінен фиброзды ісіктердің есу механизмі барысында митохондриялық белсенділіктің жоғарылауының байқалатыны қорытындыланды [6,7].

Прогестерон рецепторларының әртүрлі механизмдерін зерттеу барысында кептеген жан-жақты зерттеулер жүргізілгенін зерттеу жұмыстарының кептігінен байқауға болады. Клеткалық деңгейдегі зерттеулердің де жан-жақтылығы, зерттеу жұмыстарының күрделілігі әлі де толыққанды зерттеуді талап ететінін анықтай түскендей. Зерттеу барысында жұмыстың көпшілігі клетканың әртүрлі линияларына және жануарлар мен адам ағзасының клеткалық, сонымен бірге қатерлі және қатерсіз есінділеріне жүргізілген.

Солардың бірі прогестеронның прогестерон рецепторлары арқылы шошқалар спермотозоиды метаболизмі мен өміршеңдігіне де әсер ететіні туралы мақала. Бұл мақалада прогестерон рецепторларын езге де прогестеронның лигандаларымен әрекеттестірген жағдайда репродуктивті жүйенің орталық жұмысының өзгерісіне әкелетіні көрсетілген. Осы мақсатта жүргізілген жұмыс нысаны болып алынған шошқа тұқымдасы спермотозоидына Вестерн-блоттинг әдісі арқылы тәжірибе жүргізілген. Иммунофлюоресценция әдістерінің нәтижесі бойынша прогестерон спермотозоид акросомасы аймағында болып, ұрықтану процесі барысында негізгі рөл атқаруы мүмкін дейді. Сонымен бірге, бұл зерттеулер прогестерон гормонының физиологиялық реттеудегі қосымша рөлін анықтауды қажет ететіні туралы қорытынды жасайды [8,9,10].

Прогестерон секрециясының молекулалық бақылануы. Холестерин – жоғары немесе төмен тығыздықтағы липопротеин, сонымен бірге прогестерон биосинтезінің (предшественник) қосымша белігі болып табылады. Холестерин клеткада стероидогенез немесе ұзын тізбекті май қышқылдарымен байланыста болып, май тамшылары түрінде күрделі эфир секілді кездесуі де мүмкін. Стероидогенез процесі барысында қажет болса бос холестерин белок тасымалдаушы стерин және цитоскелетті элемент түрінде митохондрияға тасымалданады.

P450 цитохромдағы ферменттер комплексінің холестеринді тізбегінің бүйірлік белімінің ыдырауы холестеринді прегнолонға айналдырады. Сол уақытта өзгерген прогестерон агранулярлы эндоплазмалық торда 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5, delta4 изомеразаға айналады. Холестериннің цитоплазмадан митохондриялық мембранаға дейін тасымалдануы олардың қосымшаларының қадамын және прогестерон биосинтезі жылдамдығын шектейтін фактор болып табылады.

Стероидогенді реттеуші протеин (StAR) және бензодиазепинді рецепторлардың перифериялық түрлері (PBR) осы тасымалдауға тікелей қатысты.

StAR холестеринді цитозольда байлап, ал PBR сырттан митохондриялық мембрананың ішіне қатысты тасымалдауға тікелей байланысты. StAR A (PKA) протеинкиназа фосфорлануы холестерин транспортын қамтамасыз етсе, PKC фосфорилациясы бұл процесті ингибирлейді. Endozepine PBR-дің табиғи лигандасы болып табылады және сонымен бірге митохондрия мембранасының ішінде холестерин тасымалдануы деңгейінің реттелуіне және стероидогенез процесі кезіндегі PKA ынталандыру эффектісі ретінде басты рөл атқарады.

Endozepine жоғары концентрациясы luteal клеткаларда кептеп кездеседі және клетка түріне байланысты прогестерон секрециясының ұлғаю себептерін анықтауға мүмкіндік беріп отырады.

Флуоресценция әдістерінің энергетикалық тасымалдану жолдары StAR PBR-мен митохондриялық мембраналарда байланысатынын көрсетеді.

Бұл әдістер StAR, PBR және endozepine холестериннің митохондриялық мембрана сыртынан ішіне тасымалдануына байланысты жүргізілгені көрсетілген [8, 9].

Мақалада стероидты гормондар құрылымы, маңызы, әсер ету механизмі, сонымен қатар адам ағзасындағы кептеген маңызды физиологиялық процестерге қатысатыны қарастырылды. Аталған гормондардың бірі прогестерон рецепторларының релі мен маңызы, клеткалық механизмдерінің адам және жануарлар ағзасында және әртүрлі типтегі клетка линияларына жүргізілген зерттеулері қарастырылып, клетканың энергетикалық механизміне қатысты маңыздылығы әртүрлі ғылыми зерттеулерге нысан бола отырып, зерттелген мақалалар мен әдеби деректерге шолу жасала отырып, қарастырылды [9, 10, 11].

Яғни, стероидты гормондар барлық омыртқалылар мен кейбір омыртқасыздар ағзасындағы гормональды қосылыстардың негізгі класы бола отырып, кеп клеткалы ағзалар тіршілік әрекетіндегі негізгі реттеуші қызметін атқарады. Атап айтар болсақ, есу, беліну, кебею, адаптация, мінез-құлықтың қалыптасуы тағы да басқа процестер. Сонымен қатар, стероидты гормондардың нысана клеткалардағы әсері, гендердің транскрипциясын реттеуге тікелей байланысы, мұның негізгі гендердегі ДНҚ-ның белгілі беліктерін сезетін рецептор деп аталатын

арнайы реттеуші гормон кешенінің түзілуімен жүретіні де қарастырылған [12, 13]. Осыған орай, стереодты гормондар ішіндегі прогестерон рецепторларының релі мен маңыздылығы кеңінен қарастырылды. Адам агзасының прогестерон рецепторлары құрылымы жағынан әртүрлі изоформада PR-A и PR- B түрінде болатыны туралы және де осыған байланысты біраз мәселелер жоғарыда қарастырылды.

Митохондриялы прогестерон рецепторының лейкомиомтозды түзілістердегі керінісі мен митохондрия мембрана потенциалының ұлғаюымен байланысы және прогестерон секрециясының молекулалық бақылануы туралы тың деректерге сілтеме жасалынып, прогестерон рецепторларының митохондриялық мембранадағы механизмдері де қарастырылды.

Әдебиеттер

1 *Connaghan-Jones KD, Heneghan AF, Miura MT, Bain DL.* Thermodynamic analysis of progesterone receptor-promoter interactions reveals a molecular model for isoform-specific function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Feb 13;104(7):2187-92. Epub 2007 Feb 2.

2 *Feng Q1, Crochet JR, Dai Q, Leppert PC, Price TM.* Expression of a mitochondrial progesterone receptor (PR-M) in leiomyomata and association with increased mitochondrial membrane potential. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):E390-9. doi: 10.1210/jc.2013-2008. Epub 2014 Jan 13.)

3 *De Amicis F1, Santoro M, Guido C, Sisci D, Bruno R, Carpino A, Aquila S.* Progesterone through progesterone receptors affects survival and metabolism of pig sperm. *Anim Reprod Sci.* 2012 Nov;135(1-4):75-84. doi: 10.1016/j.anireprosci.2012.09.004. Epub 2012 Sep 23.)

4 *Niswender GD.* Molecular control of luteal secretion of progesterone. *Reproduction.* 2002 Mar;123(3):333-9.)

5 *Boonyaratanakornkit, V. and D.P. Edwards.* Receptor mechanisms mediating non-genomic actions of sex steroids. *Semin Reprod Med,* 2007. 25(3): p. 139-53.

6 *Tuohimaa P, Blauer M, Pasanen S, Passinen S, Pekki A, Punnonen R, Syväälä H, Valkila J, Wallén M, Väliäho J, Zhuang YH, Ylikomi T.* Mechanisms of the action of sex steroid hormones: basic concepts and clinical correlations. *Maturitas .* 1996 May; 23 Suppl: S3-12. Review

7 *Michael C Velarde.* Mitochondrial and sex steroid hormone crosstalk during aging. 2014; 3: 2. Published online 2014 Feb 5. doi: 10.1186/2046-2395-3-2.

8 *Xian Liu and Haifei Shi*. Regulation of Estrogen Receptor α Expression in the Hypothalamus by Sex Steroids: Implication in the Regulation of Energy Homeostasis. *Longev Healthspan. Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 949085. Published online 2015 Sep 27.

9 *Летягин В.П., Высоцкая И.В., Ким Е.А.* Факторы риска развития рака молочной железы // *Маммология*. — 2006. — № 4. — С. 10-12.

10 *Jin-Qiang Chen, Terry R. Brown and Jose Russo*. Regulation of Energy Metabolism Pathways by Estrogens and Estrogenic Chemicals and Potential Implications in Obesity Associated with Increased Exposure to Endocrine Disruptors. *Biochim Biophys Acta*. Author manuscript; available in PMC 2009 Sep 21. Published in final edited form as: *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul; 1793(7): 1128–1143.

11 *Aparna Purushotham, Qing Xu, and Xiaoling Li*. Systemic SIRT1 insufficiency results in disruption of energy homeostasis and steroid hormone metabolism upon high-fat-diet feeding. *FASEB J*. 2012 Feb; 26(2): 656–667.

12 *Ильин А.Б., Бескровный С.В.* Молочная железа как орган репродуктивной системы женщины // *Акуш. и жен.бол.* - 2000. — № 2. С. 51-52.

13 *Кокolina В.Ф., Фомина М.А.* Заболевания молочных желез у девочек в период созревания репродуктивной системы// *Рос.вестник акуш-гин.* — 2006. — №4.— С. 17-22.

Төлеуханов С.Т., биология ғылымдарының докторы, профессор,
e-mail : sultan.tuleuhanov@kaznu.rz

Есжан Б.Ф., (PhD) 3 курс докторанты, e-mail: banu.23@mail.ru