

УДК 616 37 018-07

©Бабичев

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СМЫСЛ МНОЖЕСТВЕННОСТИ РЕЦЕПТОРОВ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

В.Н. Бабичев

Эндокринологический научный центр РАМН.
117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, дом 11,
тел.: (495)324-93-25; факс: (495) 718-05-22

Представлены собственные и литературные данные по механизму действия половых гормонов как через классические ядерные рецепторы (α, β, γ), так и через рецепторы клеточной мембраны, которые обеспечивают быстрый ответ на действие эстрогенов. Механизм включения мембранных рецепторов изучен недостаточно. Предполагается наличие дополнительных мембранных рецепторов к эстрогенам в мозге, аналогичным катехоламинергическим рецепторам, обнаруженным в поджелудочной железе. Возможно, этот механизм является основным в проявлении влияния эстрогенов на когнитивные функции, механизмы боли, тонкие двигательные функции, эмоциональное поведение, оказания нейропротекторного действия при болезни Паркинсона и Альцгеймера, рассеянном склерозе, депрессии, шизофрении, инсульте.

Мембранные рецепторы активно реагируют на ростовые факторы и нейромедиаторы. Их количество варьирует в различных областях мозга, клеточных фенотипах, стадиях развития мозга.

Ключевые слова: половые гормоны, рецепторы, нейромедиаторы, гипоталамус, факторы роста.

ВВЕДЕНИЕ. Среди эндокринологов считается общепринятым, что большая часть влияния стероидных гормонов передается на клетку через внутриклеточные рецепторы, расположенные, главным образом, в ядрах клеток, и эти механизмы интенсивно исследуются [1-8]. Имеется много информации о специфической функции каждого гормона, которая наблюдается после удаления определенной железы и ее гормональной компенсации. Основу понимания эндокринологов в данной ситуации составляет тот факт, что удаление железы вызывает потерю ряда физиологических и поведенческих ответов в зависимости от секретов этой железы [9]. Замещение соответствующим гормоном необходимо для восстановления специфического ответа. Однако исследователи заходят в тупик, когда нейротрансмиттерные факторы или факторы роста, действуя через свои собственные мембранные рецепторы, способны заменить влияние стероидных гормонов и активируют рецепторы даже в отсутствие гормонов.

Если это происходит, тогда возникает вопрос: являются ли наблюдаемые явления в физиологии и поведении гормональнозависимыми?

Иными словами, необходимо учитывать какими механизмами осуществляется регуляция активирования рецепторов стероидных гормонов в организме, в отсутствие гормонов. Конкретные опыты показывают, что определенный стероидный гормон необязательно должен присутствовать для того, чтобы клетка осуществляла стероидный гормонорецепторно-зависимый ответ. Имеются доказательства, что в физиологических условиях рецепторы активируются и в отсутствие лигандов [5,8].

Рецепторы стероидных гормонов интенсивно исследовали в 60-70 годы [4,10-12]. Показано, что основной механизм действия стероидов включает связывание со свободными, высокоспецифичными и доступными внутриклеточными рецепторами этих гормонов и изменение процессов транскрипции. Большая часть хорошо известного транскрипционного действия эстрогенов у млекопитающих передается через классические рецепторы – эстрадиоловый рецептор (ЭР) α и ЭР β , - которые часто выполняют модуляторную функцию, а также ЭР γ , недавно обнаруженный в костях [7]. Эти рецепторы входят в суперсемейство ядерных рецепторов, влияющих на транскрипцию, к числу которых относятся также рецепторы стероидных гормонов надпочечников, гормонов щитовидной железы, витамина D₃ [13,14]. Ядерные α и β рецепторы эстрадиола - функционально и генетически разные, они отличаются своими связывающими свойствами, специфичностью и имеют различные пространственно-временные типы экспрессии. Например, в мозге неокортикальный рецептор ЭР β присутствует в течении всей жизни, тогда как ЭР α экспрессируется только в период неокортикальной дифференциации, что предполагает его ограниченные функциональные возможности. Оба типа рецепторов сохраняются в неактивном состоянии за счет образования комплекса с белком теплового шока (hsp 90) [15-20]. Действие эстрогенов начинается с активации их рецепторов и запуска каскада внутриклеточных процессов, включающих фосфорилирование остатков серина и тирозина, диссоциации ЭР от hsp, формирования рецепторного димера [21]. Эти шаги ведут к прямому взаимодействию активированного гормоном рецепторного димера со специфическими эстрогенчувствительными последовательностями ДНК, родственными регуляторными ДНК последовательностями в промоторной области целевого гена (т.н. estrogen responsive element - ERE) или с другими транскрипционными факторами для регуляции генов или группы генов за счет усиления или угнетения их функций [21,22]. Лиганд, связываясь с рецептором, вызывает конформационные изменения, приводящие к изменению белковых взаимодействий и димеризации рецепторов. Гормон-рецепторный комплекс в связи с другими корегуляторными белками и ДНК вызывает изменение транскрипции и синтеза белка, что ведет к изменению функции клетки и естественно к изменению физиологических ответов.

Некоторые эффекты эстрогенов не могут быть объяснены только за счет наличия ядерных ЭР α и ЭР β и предполагают существование дополнительных регуляторных путей. Например, трудно объяснить способность эстрогенов регулировать работу многих генов, не проявляющих свой эффект через ERE. Kushner и соавт. [23] показали, что ЭР может стимулировать транскрипцию через активационные белковые места, которые связывают Jun/Fos транскрипционные факторы через активацию белка -1 (AP-1) [23]. Как объяснить механизм, который лежит в основе быстрых эффектов эстрогенов, проявляющихся в секунды или минуты? Это несопоставимо с прямой транскрипционной модуляцией через классический внутриядерный рецепторный процесс, который происходит значительно медленнее, чем в секунды или минуты, например, введение альдостерона вызывает экспрессию первого гена через час [24]. С другой стороны, быстрый эффект эстрогенов можно объяснить наличием мембраносвязанного эстрадиолового рецептора (ЭР), который может связываться с факторами роста и таким путем, косвенно, ведет к регуляции генов и транскрипционных факторов.

Существование мембраносвязанных рецепторов эстрадиола было предметом обсуждения и дискуссий, начиная с 1997 г., когда Pietras и Szego описали рецепторы для эстрогенов, локализованные на внешней поверхности изолированных эндометриальных клеток [25]. В настоящее время уже выделены и охарактеризованы мембраносвязанные рецепторы в нервных и других целевых структурах [19,26,27]. Возможно, что как ядерные, так и мембраносвязанные ЭР берут начало от одних и тех же генов и транскрибируются таким образом, что

образуются как ЭР α , так и ЭР β . Однако, вышеописанный процесс наблюдается только в нефизиологических условиях и в клетках, обладающих очень высоким сродством к эстрадиолу [28]. Чувствительность этих клеток к эстрадиолу характеризуется высоким коэффициентом связывания.

В нейронах рецепторы плазматических мембран локализованы главным образом в определенных кавернозоподобных микродоменах плазматических мембран (CLMs) [29]. Они обнаруживаются также на плазматических мембранах большинства типов клеток, отличных от нейронов. В отличие от кавернозных, CLMs экспрессируют белок мембраны флотилин [30-33] значительно быстрее, чем белок кавеолин, синтезирующийся в кавернах, чья экспрессия в мозге ограничивается астроцитами и микроглией. Кавернозоподобные микродомены, подобно кавернозным, обогащены холестерином, гликолипидами, сфингомиелином и липопептидами и используются в сигнальной трансдукции. Некоторые белки сконцентрированы в малых кавернах. Например: 1) классические мембранные рецепторы эстрадиола и их изоформы [34]; 2) рецепторные тирозинкиназы, нейротрофин, инсулин, эпидермальный фактор роста; 3) слабосвязывающий нейротрофиновый рецептор p75; 4) hsp 90; 5) SRS семейства тирозинкиназы C; 6) небольшой адапторный белок Shc и Grb 2; 7) сигнальные трансдукторные молекулы, такие, как члены MAPK каскада (митогенактивируемой протеинкиназы), аденилатциклаза, протеинкиназа A, протеинкиназа C и другие. В целом, это предполагает, что и кавернозоподобные и кавернозные домены служат функциональными сигнальными молекулами компартментализации (отделения), модуляции, и интеграции сигнальных событий на поверхности клеток [35, 36].

1. Новые мембранные рецепторы эстрадиола.

Несмотря на то, что имеются доказательства того, что рецепторы ЭР α и β могут также вести себя как рецепторы плазматических мембран, есть данные о существовании новых мембранных рецепторов, которые: 1) не являются ни ЭР α , ни ЭР β [29,34], 2) ни G-белок связанными рецепторами [37-41], и 3) новый продукт гена не связан с классическими ядерными ЭР, он имеет структурные отличия и проявляет специфические свойства связывания, тирозиноподобную активность, как и рецептор фактора роста [42].

Идентификация новых ЭР основывалась, главным образом, на функциональных ответах на эстрадиол, модуляции потока Ca²⁺ и K⁺ активности каналов и активности различных трансдукторных путей. Das и др.[43] показали, что эффект катехолэстрогенов на экспрессию лактоферина матки не только передается потенциально иными ЭР, но и что антиэстроген ICI 182,780 блокирует этот эффект [44].

Стероидные гормоны также как и транскрипционные факторы могут реализовывать свои эффекты и через взаимодействие с мембранными рецепторами – путем изменения активности внутриклеточных сигнальных систем. Некоторые из этих мембранных рецепторов являются белковыми продуктами тех же генов, которые кодируют рецепторы транскрипционных факторов [34, 45-47].

1.1 Лиганд-независимая активация. Каждый рецептор стероидных гормонов часто имеет более, чем одно название, например, эстроген-/эстрадиоловый рецептор, прогестин-/прогестероновый рецептор, и это определяется на основе их связывания и активации каждого класса стероидных гормонов. Фактически, ядерные рецепторы определяются как прогестин- и эстрогенные рецепторы суперсемейства транскрипционных факторов. Считается, что связывание стероидных гормонов является одной из многочисленных путей, благодаря которому эти стероидгормональные рецепторы активируются. В 1991 году Power с сотр. [48] обнаружили, что овальбумин цыпленка является промоторным рецептором, прогестинным рецептором и эстрогенным рецептором и мог бы активироваться *in vitro* за счет активации D1 дофамина рецептора. Процесс, благодаря которому дофамин и другие соединения активируют рецепторы

стероидных гормонов через вторичные мессенджерные пути, определяется как лиганд-независимая активация.

И прогестин-, и эстрогенные рецепторы в различных типах клеток могут активироваться этими альтернативными, негормональными путями. Большинство этих работ, выполненных *in vitro* и в периферических тканях, сфокусировано на активации эстрогенных рецепторов ростовыми факторами, такими как эпидермальный ростовой фактор и инсулиноподобный ростовой фактор (IGF-1). Однако, лиганд-независимая активация является общей чертой рецепторов стероидных гормонов, и это доказано путем все возрастающего списка ростовых факторов, активирующих один или два вида рецепторов в различных типах клеток и тканей. Кроме факторов роста в эту группу можно включить белковые и пептидные гормоны: инсулин [49], гонадотропин-релизинг гормон (ГнРГ) [50], агонисты нейротрансмиттеров - агонисты дофаминергических D1/D5 рецепторов [51] и активаторы особых внутриклеточных сигнальных путей, таких как протеинкиназа С [38, 52], протеинкиназа А [53,54], митогенактивируемая протеинкиназа (МАРК) [42] фосфатидилинозитол-3-киназа [55], циклин-зависимая киназа [56]. Важно отметить, что лиганд-независимая активация есть процесс, который наблюдается *in vivo* в физиологических условиях [10,42,57-59]. По-видимому, лиганд-независимая активация рецепторов стероидных гормонов реализуется различными молекулярными механизмами. Например, фосфорилирование Ser118 на ЭР α за счет МАРК ведет к увеличению транскрипционной активности [39]. Вероятно, фосфорилирование Ser236, который регулирует димеризацию рецептора может также активировать некоторые из этих внутриклеточных сигнальных путей [60-62]. Усиление активности ЭР β может дополнить коактиватор стероидного гормона-коактиватора-1 (SRC-1) [63]. Аналогично, транскрипционная активность прогестинового рецептора может быть увеличена за счет прямых эффектов на прогестиновый рецептор и включения коактиватора [64, 65] и снижения взаимодействия с ядерным корепрессором, аналогично ядерному рецепторному корепрессору и молчащему медиатору для ретиноидного рецептора и рецептора щитовидной железы.

1.2 Лиганд-независимая активация рецепторов прогестина в нервной ткани. У самок крыс и других грызунов сексуальная чувствительность формируется в ходе эстрального цикла за счет последовательного выделения эстрадиола вслед за прогестероном, и оба эти гормона влияют на специфические области мозга [7,66]. Аналогичным образом оптимальный уровень сексуальной чувствительности у овариэктомированных крыс зависит от действия прогестерона, который ложится на определенную концентрацию эстрадиола. При исследовании клеточных механизмов этой регуляции с использованием антагонистов прогестерона [67-69] показана абсолютная необходимость рецепторов прогестинов для повышения полового поведения у грызунов. При увеличении уровня прогестиновых рецепторов отмечается увеличение половой активности, тогда как при снижении - животные становятся гипочувствительными или вообще не реагируют на прогестерон [30,70]. Таким образом, имеется доказательная база, что внутриклеточные рецепторы прогестинов играют важную роль в реализации поведенческих эффектов прогестерона.

Различные агонисты нейротрансмиттеров могут заменить прогестерон в проявлении половой чувствительности, например, внутримозговое введение специфического агониста дофамина рецептора вызывает увеличение полового поведения у обработанных эстрадиолом мышей [71,72]. В основе этого эффекта лежит лиганд-независимая активация прогестиновых рецепторов. Разрушение гена прогестинового рецептора у мышей [59] блокирует активирующий эффект этого гормона или дофамина агониста рецепторов и доказывает, что облегчение полового поведения за счет введения дофамина включает лиганд-независимую активацию прогестиновых рецепторов нервной ткани. Аналогичный эффект гонадолиберина [73], простагландинов и оксида азота [59] также

проявляется через прогестин-рецепторно-зависимые механизмы, за счет их активации, вовлекая в этот процесс протеинкиназу А и протеинкиназу G. Облегчающий эффект на половое поведение многих физиологически активных соединений через вторичную систему мессенжеров впервые был показан Whalen и Lauber [74], он включал cGMP и cAMP [73]. В дальнейшем эти факты были подтверждены в отношении прогестиновых рецепторов в общем сигнальном пути каждого из них и возможной взаимосвязи этих сигнальных путей [10]. Более того, дофамин и cAMP включаются в процесс, благодаря которому прогестиновые рецепторы активируются и формируется половое поведение как за счет прогестерона, так и лиганд-независимой активацией [59,75].

Лиганд-независимая активация прогестиновых рецепторов играет важную роль в регуляции женского полового поведения за счет афферентного входа, начинающаяся в момент спаривания. Если же овариэктомированные крысы, обработанные эстрадиолом, подсаживаются повторно к самцам в течение 15 минут, а затем отсаживаются - их половая чувствительность увеличивается в течение нескольких часов, т.е. ответ не зависит от секреции прогестерона из яичников или надпочечников [57]. Обработка антагонистами прогестинов перед подсадкой к самцу полностью устраняет этот ответ [57]. Эти данные предполагают, что внешняя стимуляция (спаривание) усиливает половое поведение за счет лиганд-независимой активации прогестиновых рецепторов. Более того, можно предположить, что кроме активации нейротрансмиттерными агонистами, нейрональные прогестиновые рецепторы могут подвергаться лиганд-независимой активации за счет физиологической стимуляции.

Интересно, что нейрональная экспрессия белка в ответ на генитальную стимуляцию также блокировалась антагонистами прогестерона [70,76], тем самым предполагая, что в некоторых нейронах, содержащих прогестиновые рецепторы, ответы ранних генов на афферентный вход осуществляется за счет лиганд-независимой активации прогестиновых рецепторов.

Лиганд-независимая активация нейрональных прогестиновых рецепторов не ограничивается половым поведением. Этот процесс включается в регуляцию овуляции в ходе цикла у крыс и мышей [77]. Блокада прогестиновых рецепторов и ингибирование синтеза прогестиновых рецепторов в антеровентрикулярных и перивентрикулярных областях блокирует некоторые эффекты эстрадиола на регуляцию гонадолиберина [77,78]. В этом случае афферентная стимуляция, которая активирует прогестиновые рецепторы, предполагает эндогенную циркадную нервную последовательность для преовуляторного выброса гонадотропинов. В связи с этим следует обратить внимание на наличие синтеза стероидных гормонов в мозгу. Хорошо известно о синтезе прогестерона в нервной системе [79], а также о вероятности синтеза рецепторов прогестинов и возможной регуляторной роли эстрогенов в этом процессе [80].

Лиганд-независимая активация эстрогенных рецепторов в нервной ткани не ограничивается рецепторами прогестинов. Во многих типах тканей и клеток, включая мозг, эстрогенные рецепторы могут активироваться лиганд-независимым путем. В опытах на трансгенных мышах показано, что пик трансгенной экспрессии следовал за повышенным выбросом эстрадиола в стадии проэструса в матке, яичниках, гипоталамусе и печени. В других тканях (кости и некоторые структуры мозга) ЭР-зависимая экспрессия проявлялась в период предшествующий увеличенной секреции эстрогенов. Антагонисты эстрогенов блокировали как эстрогеннезависимые трансгенные ответы, так и ответы, наблюдаемые в отсутствие эстрадиола, тем самым допуская мысль о том, что активация трансгена является ЭР-зависимой, но не эстрогензависимой [58]. Можно предположить, что некоторые рецепторы эстрогенов, в том числе и в мозге, активируются за счет других факторов, нежели эстрадиол, подтверждая мысль о том, что путь лиганд-независимой активации может вызвать активацию *in vivo* других рецепторов.

Однако имеет место и другая ситуация, при которой лиганд-независимая активация стероидных рецепторов может рассматриваться в системе взаимодействия между трансммиттерами и/или ростовыми факторами и внутриклеточными рецепторами стероидных гормонов [81]. В серии исследований Garcia-Segura с сотр. [82,83] показали роль эстрадиола в регуляции концентрации рецепторов для инсулинового ростового фактора (ИРФ) в некоторых областях мозга и что оба вида эстрадиоловых рецепторов коэкспрессируются с ИРФ в нейронах и /или глии во многих областях мозга. Влияние ИРФ на нейрогенез блокировалось введением антагонистов эстрогенов или олигонуклеотидами, которые вызывают потерю чувствительности эстрогенных рецепторов [84]. Нейродегенерация гипоталамических нейронов путем введения каиновой кислоты, блокировалась введением ИРФ или эстрадиола, тем самым подтверждая мысль о том, что ЭР вовлечены в реализацию эффекта ИРФ и могут рассматриваться как часть их лиганд-независимой активации [85]. Другой ростовой фактор - эпидермальный фактор роста (ЭРФ) активирует половое поведение в отсутствие эстрогенов [86], хотя нужны еще дополнительные исследования, которые бы связали активацию эстрадиоловых рецепторов в мозгу с усилением сексуальной активности.

1.3 Регуляция концентрации стероидных рецепторов за счет афферентных и эфферентных влияний. Известно, что отдельные нейротрансммиттеры и афферентные входы могут изменять концентрацию отдельных стероидов в различных областях мозга [10]. Например, норадреналин регулирует концентрацию прогестинов, эстрогенов [70], тогда как число мускариновых рецепторов определяет концентрацию эстрогенных рецепторов [87]. Удаление обонятельных луковиц увеличивает концентрацию эстрогенных рецепторов в амигдале, перерезка некоторых афферентных нервов в гипоталамусе увеличивает концентрацию эстрадиоловых рецепторов в гипоталамусе. Изменение социальных условий влияет на количество рецепторов в преоптической области самок [88]. Подсадка помета матери увеличивает концентрацию эстрогенных рецепторов в некоторых нейроанатомических областях мозга [89]. Очень мало известно о клеточных механизмах, благодаря которым рецепторы стероидных гормонов регулируются в каждой из этих ситуаций.

Имеются данные об изменении концентрации андрогенных рецепторов в некоторых спинальных мотонейронах, которая меняется за счет эфферентных влияний; например, аксотомия или блокада аксонального транспорта в нейронах спинальных ядер бульбокавернозис снижает концентрацию андрогенных рецепторов в ядрах [3]. Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что в ряде ситуаций афферентные входы регулируют концентрацию нейрональных стероидных гормонов и подтверждают идею о влиянии нейротрансммиттеров на гормональную стероидную рецепцию [90].

1.4. Передают ли рецепторы стероидных гормонов эффекты стероидных гормонов? Тот факт, что во многих ситуациях нейротрансммиттеры и внешние стимулы регулируют концентрацию рецепторов стероидных гормонов и многие внутриклеточные сигнальные пути способны активировать рецепторы стероидных гормонов позволяет предположить, что могут быть обнаружены ситуации, при которых нейротрансммиттеры или внешние влияния активируют транскрипционную активность нейрональных стероидных гормонов в ряде физиологических состояний, в которых лиганд-независимая активация потенциально включается в реализацию физиологических ответов на афферентные входы от внешней среды или нейротрансммиттеров. Имеет ли место активация рецепторов к половым гормонам в основе вызова овуляции у рефлекторноовулирующих животных, как это имеет место в процессе нейронального сигнала необходимого для секреции ГнРГ у спонтанноовуляторных животных [77, 91]?

В проведенных нами исследованиях по анализу рецепторных мест к половым гормонам в различных структурах гипоталамуса в ходе эстрального цикла [1],

было показано, что наиболее выраженная картина изменений в концентрации цитоплазматических и ядерных рецепторов преоптической области и области аркуатных ядер срединного возвышения, обладающих высоким сродством к эстрадиолу и специфичностью, наблюдается во второй половине дня стадии диэструс-2 и проэструса, т.е. в момент максимальной концентрации половых гормонов в крови (таблица). Число плазматических рецепторов в 15 и 18 ч. стадий диэструс-2 и 10 и 13 ч. стадий проэструса было самым высоким в аркуатном ядре-срединном возвышении, вдвое превышающим их количество в преоптической области в эти стадии цикла.

Таблица. Изменение константы ассоциации ($K_{асс.}$) и концентрации специфических связывающих эстрадиол мест (N_c) в гипоталамусе в разные стадии цикла [1].

Стадии цикла	Время забоя, часы	Преоптическая область				Область аркуатных ядер+ срединное возвышение			
		Цитозольная фракция		Ядерная фракция		Цитозольная фракция		Ядерная фракция	
		N_c моль\ Мг белка $\times 10^{-13}$	$K_{асс.}$ $M^{-1} \times 10^{10}$	N_c моль\ мг ДНК $\times 10^{-11}$	$K_{асс.}$ $M^{-1} \times 10^9$	N_c моль\ мг белка $\times 10^{-13}$	$K_{асс.}$ $M^{-1} \times 10^{10}$	N_c моль\ мг ДНК $\times 10^{-11}$	$K_{асс.}$ $M^{-1} \times 10^{10}$
Д1	10	$3,3 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,4$	0	0	$2,8 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,4$	0	0
	13	$6,9 \pm 1,1$	$0,6 \pm 0,2$	0	0	$3,9 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,2$	0	0
	15	0	0	$21,4 \pm 1,3$	$1,3 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,4$	$15,9 \pm 2,6$	$1,9 \pm 0,1$
Д2	10	$3,0 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,3$	0	0	$3,1 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,4$	0	0
	13	$7,0 \pm 1,1$	$0,6 \pm 0,1$	0	0	0	0	0	0
	15	$3,4 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3$	$27,1 \pm 2,8$	$1,3 \pm 0,2$	$7,3 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1$	$14,5 \pm 2,0$	$1,5 \pm 0,5$
	18	$5,7 \pm 0,8$	$0,8 \pm 0,2$	$14,2 \pm 0,9$	$1,0 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,9$	$0,8 \pm 0,1$	$39,9 \pm 4,4$	$0,9 \pm 0,1$
П	10	$3,3 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,2$	0	0	$6,0 \pm 0,5$	$0,8 \pm 0,3$	0	0
	13	0	0	$25,4 \pm 6,0$	$1,4 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,6$	$0,6 \pm 0,1$	$22,1 \pm 1,8$	$1,2 \pm 0,1$
	15	0	0	$25,3 \pm 3,3$	$1,9 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,4$	$49,2 \pm 6,5$	$1,2 \pm 0,2$
	18	0	0	$30,6 \pm 2,6$	$1,1 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3$	$36,1 \pm 6,2$	$1,3 \pm 0,1$
Э	10	$5,4 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2$	0	0	$3,2 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,2$	0	0
	13	$6,5 \pm 1,1$	$1,2 \pm 0,2$	$14,3 \pm 1,7$	$1,4 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,2$	$10,3 \pm 1,1$	$2,0 \pm 0,3$
	15	0	0	$12,4 \pm 1,5$	$1,5 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,8$	$1,0 \pm 0,2$	$6,3 \pm 1,3$	$2,0 \pm 0,4$

Примечание. Д1 - диэструс 1; Д2 - диэструс 2; П - проэструс; Э - эструс.

Существенное перераспределение концентрации рецепторных молекул между плазматической и ядерной фракцией отмечалось во второй половине стадий проэструса, когда на фоне значительного увеличения числа ядерных мест связывания наблюдалось истощение плазматических рецепторов и увеличение ядерных в преоптической области. Механизмы такого перераспределения остаются невыясненными, однако с физиологической точки зрения ясно, что область аркуатного ядра-срединного возвышения постоянно включена в систему контроля овариального цикла. Увеличивающаяся концентрация эстрадиола к 15 часам стадии диэструс-2 обуславливает стимуляцию преоптической области (центра циклической активности) за счет резкого повышения числа ядерных

рецепторов, которые в свою очередь, обеспечивают увеличение синтеза люлиберина в этой структуре и который совместно с люлиберином аркуатного ядра вызывает быстрое преовуляторное увеличение выделения лютеинизирующего гормона из гипофиза.

Факт обнаружения эстрогенчувствительных и эстрогенрецепторных образований в преоптической области и области аркуатного ядра-срединного возвышения объясняет многие узловые вопросы контроля репродуктивной системы. Во-первых, стимулирующий эффект эстрогенов проявляется на уровне преоптической области во второй половине стадии проэструса, когда уровень гормонов является максимальным, а нейроны аркуатной области заблокированы, в виду их более высокой чувствительности к половым гормонам. Во-вторых, разная чувствительность исследуемых областей к эстрогенам способствует их последовательному включению в процесс регуляции овариального цикла, что является определяющим с учетом локализации люлиберина в гипоталамусе. Рост фолликула и базальная секреция эстрогенов обеспечивается за счет базовой секреции люлиберина; для того, чтобы произошла овуляция, необходим дополнительный выброс люлиберина, синтезирующегося в преоптической области.

Возникает вопрос - имеет ли место активация рецепторов стероидных гормонов под влиянием различных нейротрансмиттеров, когда анализируется гормоннезависимая индукция материнского поведения [92]? Очень часто нейроэндокринный ответ связывают с рецепторами эстрогенов. Является ли устойчивым андрогензависимое копуляторное поведение после кастрации? Устойчива ли лигандо-независимая активация рецепторов стероидных гормонов под влиянием социальных стимулов? Будут ли другие ответные реакции – например, в которых нейрональные эстрогенные или прогестинные рецепторы опосредуют эффекты эстрогенов или прогестинов обнаружены для того, чтобы регулироваться нейротрансмиттерами или стимулами окружающей среды?

Возможные влияния рецепторов стероидных гормонов на половые расстройства, агрессивное поведение, депрессию и умственные функции является ограниченной ситуацией, где мы можем рассматривать потенциальное влияние нейротрансмиттеров и других факторов на лиганд-независимую стероид-рецепторную активацию. В подтверждение этих предположений свидетельствуют данные о том, что введение ингибитора дофамингидроксилазы увеличивает концентрацию как прогестинных, так и эстрогенных рецепторов [93,94] тесно связанных с ядрами клеток. Тесная связь рецепторов с ядрами может рассматриваться как аналог активации. Вначале в это трудно было поверить, так как этот факт отмечен без лиганда. Возможно, что повышенный уровень дофамина в гипоталамусе [5] является вторичным по отношению к торможению синтеза норэпинефрина и активирует рецепторы стероидных гормонов лигандо-независимым способом.

В ближайшее время, когда исследователи будут думать о рецепторах стероидных гормонов как транскрипционных регуляторах, которые работают только с лигандами, будут обнаруживаться новые трансмиттеры и стимуляторы окружающей среды, которые активируют их.

Возникает вопрос, если рецепторы стероидных гормонов активируются за счет циркулирующих гормонов, то почему они же активируются за счет афферентных входов от нейротрансмиттеров и других факторов? Ответ – это может происходить как из адаптивной перспективы, так и эволюционной перспективы. Адаптационный процесс имеет место в случае негормональных факторов - нейротрансмиттеров - для тонкой настройки и возможно в особых случаях, когда происходит экспрессия особых стероидных рецепторов, зависимых от нейрональных и поведенческих ответов. Это имеет место, например, при спаривании, когда у самцов повышается сексуальная чувствительность, как в случае наличия половых гормонов, так без них. Escrivá с соавт. [95] показали, что ядерные (транскрипционные факторы) рецепторы достигают своих лиганд-

связывающих способностей и в ходе эволюции. В этом нет ничего удивительного: рецепторы активируются множественными путями, и только один из них связывает родственный лиганд. Первыми у позвоночных обнаруживаются рецепторы к эстрогенам, а затем к прогестинам. Потеря чувствительности к антиэстрогенам (ICI), также как и блокада транскрипции и трансляции является главной чертой влияния эстрогенов на мембранные рецепторы нервной и других тканей, которые не связываются с классическими ЭР [68]. Результаты других исследований свидетельствуют о наличии новых, антиэстрогеннечувствительных мембранных ЭР при быстром и так называемом негеномном пути действия на мозг [59,96]. Например, вызванная 17-эстрадиолом потенция индуцированного каинатом тока блокировалась антиэстрогеном ICI 182.780 в изолированных катехоламиновых нейронах гиппокампа как у интактных, так и нокаутированных мышей (ERKO) [71]. Тогда как, высокоаффинные участки связывания эстрогена в β -клетках поджелудочной железы и нокаутированные рецепторы в неокортикальных эксплантатах не блокировались антиэстрогеновым препаратом [96]. Возникает ещё один вопрос - неспособность блокировать антиэстрогенным препаратом есть результат неспецифического мембранного эффекта, или характеристикой новых конкретных плазматических рецепторов и это должно говорить о том, что это новые высокоаффинные участки связывания эстрогенов. Более того, блокада антиэстрогенами не может быть универсальным ответом классических мембранных ЭР. Таким образом, тогда как антиэстроген снижает экспрессию ЭР α в семенниках крыс и их эфферентных протоках, он не оказывал влияния на тестикулярные ЭР β [86].

С другой стороны, было показано, что эстрогензависимая активация cAMP ответов эстрогенсвязывающего белка и эстрогеносредованная нейропротекция против β -амилоидной токсичности была полностью блокирована антиэстрогеном [73]. Можно предположить, что это был ЭР механизм и что в обоих случаях клеточные линии были переданы через ЭР α и ЭР β , и которые могли быть специфично блокированы антиэстрогенным препаратом.

2. Вновь обнаруженные рецепторы эстрогенов (ЭР-X).

В дополнение к имеющемуся комплексу ЭР, недавно был идентифицирован новый, уникальный, рецептор плазматической мембраны, родственный ЭР, который не является, ни ЭР α , ни ЭР β ; он был обозначен, как ЭР-X [97]. ЭР-X является регулятором развития в ходе онтогенеза и преобладает в чистых CLMs неокортикальной плазматической мембраны 7-дневных животных [98].

Его недавно идентифицировали в неокортексе, гипоталамусе, мозжечке и легких у плодов обезьян. Молекулярная масса ЭР-X – 62-63 кДа у крыс, мышей, и обезьян отличается от массы ЭР α (67 кДа) и ЭР β (54-60 и 64 кДа). Рецептор 62 кДа принимает участие в развитии, тогда как рецептор 64 кДа может быть обнаружен и у взрослых. ЭР-X связывает [H^3]эстрадиол с очень высоким сродством, но по характеристикам связывания и лигандной специфичности отличается от ЭР α . В то же время ЭР α и ЭР-X могут быть идентифицированы одними и теми же антителами к ЭР α LBD, хотя и с различной концентрацией [10].

ЭР-X-рецептор “передает” сигнал 17 α и 17 β эстрадиола на MAPK-нокаутированных неокортикальных эксплантатах в онтогенезе, тогда как ЭР α и β селективные лиганды не повышают активацию MAPK нокаутированных. Несмотря на то, что и 17 α и 17 β эстрадиол связывают ЭР-X, 17 α эстрадиол по-видимому, является эндогенным лигандом ЭР-X и активирует систему MAPK нокаутированных животных при концентрации 1 пМ. Значительно более высокий уровень 17 β необходим для активации неокортекса. Многие характеристики ЭР-X полностью отличаются от характеристик ЭР α и ЭР β . Например, ассоциация ЭР-X с hsp 90 абсолютно необходима для активации эстрадиолом системы MAPK нокаут [99], и наоборот, связь с hsp 90 сохраняет ЭР α в неактивном состоянии [16,100]. В исследования Setalo с соавт. [99] показано, что ЭР-X имеет черты G-белок-связанного рецептора. Все вышеприведенные данные предполагают, что ЭР-X не

является альтернативным сплайсинговым вариантом ЭР α и ЭР β , а может быть новым геном.

3. Другие мембранные эстрадиолрецепторные белки.

Другие родственные эстрогенсвязывающие белки 112-116 кДа были идентифицированы в мозге. Их уровень в коре головного мозга взрослых особей меняется с возрастом и применением гормональных препаратов, но какую они выполняют функцию неизвестно [101]. Ramirez с соавт. [102] идентифицировали три типа связывающих белков на мембране: 1) 37 кДа белок идентичный глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназе [37]; 2) 55 кДа белок, идентифицированный как β -тубулин, связывание которого блокировалось 0,1 мкМ 17 β эстрадиолом [102]; 3) 23 кДа белок, идентифицированный как олигомицин-чувствительный белок [103]. Роль их в эстрогеновой сигнализации неизвестна. Кроме того, был идентифицирован 46-кДа белок такой же длины, как ЭР α в плазматической мембране, цитозоле, ядрах нервного клеток [101].

Они модулируют мембранные эффекты эстрогенов, включая эндотелиальный синтез оксида азота; эти эффекты осуществляются более активно чем через ЭР α . Недавно был идентифицирован в мозге и других тканях гетеродимерический эстрогенсвязывающий белок, названный как родственный ЭР (рЭР) 81-84 кДа [12]. Он был локализован на плазматических и ядерных мембранах ряда клеток. Он связывает 17 β эстрадиол, но не связывает другие природные стероиды, синтетические эстрогены или антиэстрогены. Иммунореактивно рЭР не определяется в репродуктивных органах, за исключением яичников, но определяется в мозге, мышцах, сосудах, сетчатке, опухолях молочной железы, эндометрии и простате.

4. Световая микроскопия и структурная локализация мембранных рецепторов.

Специфическое связывание эстрогенов в мембране плазмы мозга впервые было показано на мембране синапсов [70]. В дальнейшем, в многочисленных исследованиях на гиппокампе и гипоталамусе были подтверждены плазматическая и цитозольная локализация ЭР α как при световом, так и электронном микроскопировании [70,104-107]. Меченые ЭР α были обнаружены в немиелизированных нейронах, аксональных терминалях, содержащих многочисленные небольшие синаптические везикулы, дендритные шипики и астроглиальные окончания. В дендритных шипиках, большинство ЭР α реактивности была обнаружена в плазмалемальных и цитоплазматических областях головки шипика и интерпретировалась как ЭР α плазматической мембраны [70,104,105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Механизм включения рецепторов в быстрое действие эстрогенов остается малоизученным. Возможно, что имеются различные дополнительные мембранные рецепторы к эстрогенам в мозгу, несвязанные с ЭР α и ЭР β , подобные β -адренорецепторам поджелудочной железы [45] и 29-кДа мембранным рецепторам спермы [105]. Это связано с тем, что помимо хорошо установленного активационного действия на репродуктивную нейроэндокринную функцию, эстрогены проявляют разнообразное действие на познавательные функции, механизмы боли, тонкие двигательные функции, создания хорошего настроения, регуляции температуры и сна. Эстрогены проявляют нейропротекторное действие при болезни Паркинсона и Альцгеймера, множественном склерозе, депрессии, шизофрении, инсульте.

Дополнительные мембранные рецепторы в нервных тканях могут варьировать в различных областях мозга, клеточных фенотипах [108], стадиях развития мозга. Возможно, придется пересмотреть свои взгляды на механизм действия эстрогенов в ходе онтогенеза и эстрогенчувствительных тканях отличных от действия только через ЭР α и ЭР β .

ЛИТЕРАТУРА.

1. Бабичев В.Н. (1995) Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. Пушино ОНТИ ПНЦ РАН.
2. Розен В.Б., Смирнов А.Н. (1981) Рецепторы и стероидные гормоны. М. МГУ.
3. Al Shamma H.A., Arnold A.P. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **94**, 1521-1526.
4. Baulieu E.E. (1975) J. Am. Med. Assoc., **234**, 404-409.
5. Blaustein J.D., Braun T.J., McElroy J.F. (1986) Neuroendocrinology, **43**, 143-149
6. Gorski J., Toft D., Shyamala G., Smith D., Notides A. (1968) Recent Prog. Horm. Res., **24**, 45-80.
7. Hawkins M.D., Thornton J.W., Crews D., Skipper J.K., Dotte A., Tomas R. (2000), Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **97**, 10751-10756.
8. Sherwin B.B. (2003) Endocr. Rev., **24**, 133-151
9. Behl C. (2002) Nat. Rev. Neurosci., **3**, 433-442
10. Blaustein J.D. (2004) Endocrinology, **145**, 1075-1081
11. McEwen B.S. (2002) Recent Prog. Horm. Res., **57**, 357-384.
12. Toran-Allerand C.D. (2004) Endocrinology., **145**, 1068-1074
13. Mermelstein P.G., Becker J.B., Surmeier D.J. (1996) J. Neurosci., **16**, 595-604.
14. Segars J.H., Driggers P.H. (2002) Trends Endocrinol. Metab., **13**, 349-354
15. Baldi E., Luconi M., Muratori M., Forti G. (2000) Mol. Cell Endocrinol., **161**, 31-35.
16. Beato M. (1989) Cell, **56**, 335-344
17. Evans R.M. (1988) Science, **240**, 889-895.
18. Kuiper G.G., Carlsson B., Grandien K., Enmark E., Haggblad J., Nilsson S., Gustafsson J.A. (1997) Endocrinology, **138**, 863-870.
19. Razandi M., Pedram A., Greene G.L., Levin E.R. (1999) Mol. Endocrinol. **13**, 307-319.
20. Sukovich D.A., Mukherjee R., Benfeld P.A. (1994) Moll. Cell. Biol., **14**, 7134-7143.
21. Parker M.G. (1995) Vitam. Horm. **51**, 267-287
22. Cowley S.M., Hoare S., Mosselman S., Parker M.G. (1997) J. Biol. Chem., **272**, 19858-19862.
23. Kushner P.J., Agard D.A., Greene G.L., Scanlan T.S., Shiau A.K., Uht R.M., Webb P. (2000) J. Steroid Biochem Mol. Biol., **74**, 311-317
24. Benten W.P., Stephan C., Lieberherr M., Wunderlich F. (2001) Endocrinology, **142**, 1669-1677
25. Pietras R.J., Szego C.M. (1997) Nature, **265**, 69-72
26. Lindberg M.K., Moverare S., Skrtic S., Gaj H., Dahlvann-Wright K., Gustafsson J.A., Ohlsson (2003) Mol. Endocrinol., **17**, 203-208
27. Razandi M., Oh P., Pedram A., Schnitzer J., Levin E.R. (2002) Mol. Endocrinol., **16**, 100-115
28. Wade C.B., Dorsa D.M. (2003) Endocrinology, **144**, 832-838
29. Huang C.S., Zhou J., Feng A.K., Lynch C., Klimperman J., DeAmond S.J., Mobley W.C. (1999) J. Biol. Chem., **274**, 36707-36714.
30. Bickel P.E., Scherer P.E., Schnitzer J.E., Oh P., Lisanti M.P., Lodish H.F. (1997) J. Biol. Chem., **272**, 13793-13802.
31. Cameron P.L., Ruffin J.W., Bollag R., Rasmussen H., Cameron R.S. (1997) J. Neurosci., **17**, 9520-9535.
32. Chu H.P., Morales J.C., Etgen A.M. (1999) J. Neuroendocrinology, **11**, 107-113.
33. Cenni B., Picard D. (1999) Trends Endocrinol. Metab., **10**, 41-46
34. Gu Q., Korach K.S., Moss R.L. (1999) Endocrinology, **140**, 660-666.
35. Anderson R.G. (1998.) Annu. Rev. Biochem., **67**, 199-225.
36. Okamoto T., Schlegel A., Scherer P.E., Lisanti M.P. (1998) J. Biol. Chem., **273**, 5419-5422
37. Joe I., Ramirez V.D. (2001) Steroids, **66**, 529-538
38. Joel P.B., Traish A.M., Lannigan D.A. (1995) Mol. Endocrinol., **9**, 1041-1052.
39. Kato S., Masuhiro Y., Watanabe M., Kobayashi Y., Takeyama K., Endoh K., Yanagisawa J. (2000) Genes Cells., **5**, 593-601.

40. Kelly M.J., Levin E.R. (2001) Trends Endocrinol. Metab., **12**, 152-156
41. Moss R.L., Gu Q. (1999) Steroids, **64**, 14-21
42. Klotz D.M., Hewitt S.C., Ciana P., Raviscioni M., Lindzey J.K., Foley J., Maggi A., Diaugustine R.P., Korach K.S. (2002) J. Biol. Chem., **277**, 8531- 8537
43. Das S.K., Taylor J.A., Korach K.S., Paria B.C., Dey S.K., Lubahn D.V. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci USA, **94**, 12786-12791
44. Fitzpatrick J.L., Mize A.L., Wade C.B., Harris J.A., Shapiro R.A., Dorsa D.M. (2002) J. Neurochem., **82**, 674-682
45. Nadal A., Ropero A.B., Laribi O., Maillet M., Fuentes E., Soria B. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **97**, 11603-11608
46. Oiu J., Bosch M.A., Tobias S.C., Grandy D.K., Scanlan T.S., Ronnekleiv O.K., Kelly M.J. (2003) J. Neurosci., **23**, 9529-9540
47. Vasudevan N., Kow L.M., Pfaff D.W. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **98**, 12267-12271.
48. Power R.F., Lydon J. P., Conneely O.M., O Malley B.W. (1991) Science., **254**, 1636-1639.
49. Ma Z.Q., Santagati S., Patrone C., Pollio G., Vegeto E., Maggi A. (1994) Mol. Endocrinol., **8**, 910-918.
50. Demay F., De Monti M., Tiffocche C., Vaillant C., Thieulant M. (2001) Mol. Endocrinol., **142**, 3340-3347.
51. Power R.F., Mani S.K., Codina J., Cjnnely O.M., O Malley B.W. (1991) Science, **254**, 1636-1639
52. Patrone C., Ma Z.Q., Pjllio G., Agrati P., Parker M.G., Maggi A. (1996) Mol. Endocrinol., **10**, 499-507.
53. Aronica S.M., Katzenellenbogen B.S. (1993) Mol. Endocrinol., **7**, 743-752
54. Schreihofe D.A., Resnick E.M., Lin V.Y., Shupnik M.A. (2001) Endocrinology, **142**, 3361-3368
55. Martin M.B., Franke T.F., Stoica G.E., Chambon P., Ratzenellenbogen B.S., Stoica B.A., McLemore M.S., Olivo S.E., Stoica A. (2000) Endocrinology, **141**, 4503-4511.
56. Chen D.S., Pace P.E., Combes R.C., Ali S. (1999) Mol. Cell Biol., **19**, 1002-1015.
57. Auger A.P., Moffatt C.A., Blaustein J.D. (1997) Endocrinology, **137**, 511-514.
58. Ciana P., Raviscioni M., Mussi P., Vegeto E., Que I., Parker M.G., Lowik C., Maggi A. (2003) Nat. Med., **9**, 82-86.
59. Mani S.K., Blaustein J.D., O'Malley B.W. (1997) Horm. Behav., **31**, 244-255.
60. Coleman K.M., Smith C.L. (2001) Front. Biosci., **6**, 1379-1391
61. Weigel N.L., Zhang Y.X. (1998) J. Mol. Med., **76**, 469-479
62. Zwijsen R.M.L., Buckle R.S., Hijmans E.M., Loomans C.J.M., Bernards R. (1998) Genes Dev., **12**, 3488-3498.
63. Tremblay G.B., Tremblay A., Labrie F., Gugiere V. (1998) Cancer Res., **58**, 877-881.
64. Bai W.L., Rowan B.G., Allgood V.E., O'Malley B.W., Wigel N.L. (1997) J. Biol. Chem., **272**, 10457-10463
65. Rowan B.G., Garrison N., Weigel N.L., O'Malley B.W. (2000) Mol. Cell. Biol., **20**, 8720-8730
66. Mani S.K., Allen J.M.C., Rettori V., McCann S.M., O'Malley B.W., Clark J.H. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **91**, 6468-6472
67. Blaustein J.D., Greco B. (2002) J. Neuroendocrinol., **14**, 109-115
68. Brown N.J., Braustein J.D. (1984) Brain Res., **301**, 343-349
69. Mani S.K., Allen J.M.C., Clark J.H., Blaustein J.D., O'Malley B.W. (1994) Science., **265**, 1246-1249
70. Blaustein J.D. (1992) Endocrinology, **31**, 1336-1342
71. Mani S.K., O'Malley B.W. (2002) in: Hormones, brain and behavior., (Pfaff D.W., Arnold A.P., Etgen A.M., Farbach S.E., Rubin R.T. eds) Amsterdam: Academic Press, p.643-682
72. Singh M., Setalo Jr.G., Guan X., Frail D.E., Toran-Allerand C.D. (2000) J. Neurosci., **20**, 1694-1700

73. Beyer C., Pawlak J., Karolczak M. (2003) *J. Neurochem.*, **87**, 545-550.
74. Whalen R.E., Lauber A.N. (1986) *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **10**, 47-53
75. Auger A.P., LaRiccia L.M., Moffatt C.A., Blaustein J.D. (2000) *Horm. Behav.*, **37**, 135-144
76. Greengard P., Allen P.B., Nairn A.C. (1999) *Neuron*, **23**, 435-447
77. Levin E.R. (2002) *Steroids.*, **67**, 471-475.
78. Chappell P.E., Levine J.E. (2000) *Endocrinology*, **141**, 1477-1485.
79. Schumacher M., Akwa Y., Guennoun R., Robert F., Labomdarda F., Desarnaud F., Robel P., Denicola A.F., Baulieu E.E. (2000) *J. Neurocytol.*, **29**, 307-326
80. Micevych P., Sinchak K., Mills R.H., Tao L., LaPolt P., Lu J.K.H., (2003) *Neuroendocrinology*, **78**, 29-35.
81. Cardona-Gomez G.P., Mendez P., DonCarlos L.L., Azcoitia I., Garsia-Segura L.M. (2003) *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **83**, 211-217
82. Garcia-Segura L.M., Azcoitia I., Don Carlos L.L. (2001) *Progr. Neurobiol.*, **63**, 29-60.
83. Perez-Martin M., Azcolitia I., Trejo J.L., Sierra A., Garcia-Segura L.M. (2003) *Eur. J. Neurosci.*, **18**, 923-930
84. Duenas M., Torres-Aleman I., Naftolin F., Garcia-Segura L.M. (1996) *Neurosci.*, **74**, 531-539
85. Mendes P., Azcoitia, Garcia-Segura L.M. (2003) *Brain Res.Mol.*, **112**, 170-176.
86. Apostolakis E.M., Gerai J., Lohmann J.E., Clark J.H., O Malley B.W. (2000) *Mol. Endocrinology*, **14**, 1086-1098.
87. Lauber A., Whalen R.E. (1988) *Brain Res.*, **443**, 21-26
88. Cohen-Parsons M., Carter C.S. (1988) *Physiol. Behav.*, **42**, 191-197
89. Ehret G., Buckenmaier J. (1994) *J. Physiol. Paris*, **88**, 315-329
90. Yang L.Y., Arnold A.P. (2000) *Brain Res.*, **852**, 127-139
91. O'Malley B.W. (1995) *Steroids*, **60**, 490-498
92. Lonstein J.S., Dominguez J.M., Putnam S.K., DeVries G.J., Hull E.M. (2003) *Brain Res.*, **970**, 149-158
93. Blaustein J.D. (1986) *Neuroendocrinology*, **42**, 44-50.
94. Blaustein J.D. (1986) *Brain Res.*, **325**, 89-98
95. Escriva H., Delaunay F., Laudet V. (2000) *Bioessays.*, **22**, 717-727
96. Blaustein J.D., Olster D.H. (1989) in: *Advances in comparative and environmental physiology. Molecular and cellular bases of social behavior in vertebrates.* (ed. Balthazart J.), **3**, Berlin: Springer-Verlag, pp.31-104.
97. Toran-Allerand C.D., Guan X., MacLusky N.J., Horvath T.L., Diano S., Singh M., Cjnnoly Jr.E.S., Nethrapalli I.S., Tinnikov A. (2002) *J. Neurosci.*, **22**, 8391-8401
98. Olivera C.A., Nie R., Carnes, Franca L.R., Prins G.S., Saunders P.T., Hess R.A. (2003) *Reprod. Biol. Endocrinol.*, **1**, 75
99. Setalo Jr.G., Singh M., Guan X., Toran-Allerand C.D. (2002) *J. Neurobiol.*, **50**, 1-12.
100. Picard D., Khursheed B., Garabedian M.J., Fortin M.G., Lindquist S., Yamamoto K.R. (1990) *Nature*, **348**, 1666-1688.
101. Asaithambi A., Mukherjee S., Thakur M.K. (1997) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **231**, 683-685.
102. Ramirez V.D., Kipp J.L., Joe I. (2001) *Brain Res. Rev.*, **137**, 141-152.
103. Zheng J., Ramirez V.D. (1999) *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **68**, 65-75.
104. Milner T.A., McEwen B.S., Hayashi S., Li C.J., Reagan L.P., Alves S. E. (2001) *J. Comp. Neurol.*, **429**, 355-371.
105. Towart L.A., Alves S.E., Znamensky V., Haeashi S., McEwen B.S., Milner T.A. (2003) *J. Comp. Neurol.*, **453**, 390-401.
106. Watson C.S., Cambell C.H., Gametchu B. (1999) *Exp. Physiol.*, **84**, 1013-1022.
107. Watson C.S., Norflee A.M., Pappas T.S., Gametchu B. (1999) *Steroids*, **64**, 5-13.
108. Dupont S., Krust, Gansmuller A., Diericy A., Chambon P., Mark M. (2000) *Development*, **127**, 4277-4291.

Поступила: 17. 05. 2005

PHYSIOLOGICAL IMPORTANCE OF NUMEROUS SEX HORMONE RECEPTORS

V.N. Babichev

National Research Center for Endocrinology RAMS, Dm.Ulyanova str.11, Moscow, 117036 Russia

Numerous effects of sex hormones on the brain are mediated by interaction with intracellular steroid hormone receptors acting as regulators of transcription. These are the classical receptors ER α , ER β and ER γ . Some estrogenic effects cannot be attributed to ER α or ER β , this suggests the existence of additional receptor subtypes. Rapid effects of estrogen could be explained by the presence of plasma membrane-associated ERs, that may be coupled to downstream signal transduction pathways typically associated with rapid activation by growth factors and neurotransmitters.

Both nuclear and plasma-membrane-associated ERs probably originate from the same gene and transcript that produce ER α and ER β .

Key words: sex hormones, receptors, neurotransmitters, hypothalamus, growth factors.