

Сучасні уявлення про системи сигнальної трансдукції в адренокортикоцитах (огляд літератури та власні дослідження)

О.С. Лукашеня

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. В огляді описано біохімічні процеси, пов'язані з трансдукцією сигналу в клітинах кори надниркових залоз. Встановлено роль нових типів протеїнкіназ, ядерних чинників транскрипції в регуляції фундаментальних біологічних процесів. Ланки систем внутрішньоклітинної передачі сигналу можуть розглядатися як можливі ланки патогенезу низки захворювань і як мішені їх терапії.

Ключові слова: кора надниркових залоз, трансдукція сигналу, біохімічні механізми, сигнальні шляхи.

Список скорочень:

АП – ангіотензин II
 АКГГ – адренокортикотропний гормон
 АС – аденілатциклаза
 ДАГ – діацилгліцерол
 міРНК – мала інтерферуюча РНК
 мРНК – матрична РНК
 ПКА – протеїнкіназа А
 ПКС – протеїнкіназа С

P450_{scc} – цитохром P450, що відщеплює бічний ланцюг холестерину
 P450_{c21} – цитохром P450, C21-гідроксилюючий
 Akt – протеїнкіназа B, серин-треонінова кінназа
 AP-1 – білок-активатор 1 (транскрипційний комплекс)
 АТФ – аденозинтрифосфат
 сАМР – циклічний аденозинмонофосфат
 с-Мус – чинник транскрипції, клітинний онкоген мієлоцитоматозу
 CRE – сАМР-залежний елемент
 CREB – (сАМР-response-element-binding) білок, що зв'язує сАМР-залежний елемент

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

- CYP – гени ферментів сімейства P-450
 ERK1/2 – позаклітинні сигнал-регульовані протеїнкінази 1 і 2
 EZH2 – метилтрансфераза гістонів
 FGF2 – чинник росту фібробластів
 Fos – транскрипційний чинник
 Gli – транскрипційний чинник
 GSK – кіназа глікогенсинтази
 IGF-1 – інсуліноподібний чинник росту 1
 JAK – протеїнкіназа родини «Janus kinase»
 JNK – c-Jun N-кінцева кіназа
 Jun – транскрипційний чинник
 MAPK – кіназа, що активується мітогенами
 MC2R – рецептор адренокортикотропного гормону
 p38 – кіназа сімейства MAP-кіназ
 Prkar1a – мишача модель, в якій Wnt/ β -катенін сигнальний шлях в активному стані
 SF-1 – «стероїдогенний чинник 1», білок, що зв'язується з промоторною ділянкою генів стероїдогенних ферментів
 Shh – Sonic Hedgehog, сигнальний шлях
 SMO – Smoothed, рецептор
 StAR – (steroidogenic acute regulatory protein) білок-регулятор гострої фази стероїдогенезу
 STAT – (signal transducer and activator of transcription) сигнальний трансдуктор й активатор транскрипції
 Wnt – клас лігандів, що регулюють ембріональний розвиток
 WISP2 – (WNT1 inducible signaling pathway protein 2) WNT1-індуцибельний сигнальний протеїн 2

Вступ

Розшифрування механізмів внутрішньоклітинної сигналізації є пріоритетним напрямом досліджень у багатьох наукових лабораторіях усього світу. Складність і багатоканальність систем перенесення сигналу, наявність у цих системах комплексних трансрегуляторних взаємодій роблять цю проблему однією з найактуальніших в останньому десятиріччі.

Функція кори надниркових залоз регулюється низкою агоністів (первинних месенджерів, що переносять до залози інформацію від інших органів і тканин). Найбільш дослідженими є ефекти адренокортикотропного гормону (АКТГ) та ангіотензину II (АІІ), які є

регуляторами синтезу в корі надниркових залоз глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів відповідно. Завершальним етапом реалізації впливу гормону всередині клітини є процеси фосфорилювання специфічних білків протеїнкіназами та дефосфорилювання фосфатазами. Увагу багатьох дослідників привертає велика низка серин/треонінових і тирозінових протеїнкіназ. У міру поглиблення нашого розуміння деталей такої функціональної організації та переходу на наступний рівень аналізу взаємопов'язаних клітинних функцій повстає надзвичайно важлива проблема виявлення та вивчення властивостей сигнальних мереж у цілому. Узагальненню сучасних поглядів на процеси перенесення регуляторних сигналів у клітинах кори надниркових залоз присвячено даний огляд.

Месенджерний шлях сАМР-залежної протеїнкінази А (ПКА)

Основною роллю сАМР-залежного шляху в регуляції функції кори надниркових залоз є контроль синтезу кортикостероїдів АКТГ [1, 2]. MC2R, рецептор АКТГ, має найбільший рівень експресії в пучковій зоні та набагато нижчий у клубочковій. Серед рецепторів, що сприймають сигнали первинних месенджерів у надниркових залозах, MC2R рецептор є найбільш дослідженим, він належить до сімейства рецепторів із 7 трансмембранними елементами. Молекула MC2R рецептора виявилась найкоротшою з усіх представників групи, вона містить 297 амінокислотних залишків [3].

Активація рецептора АКТГ супроводжується активацією аденілатциклази (АЦ) за участю G-білків, зокрема G_{sA} -субодиниці, потім зростанням внутрішньоклітинного рівня вторинного месенджера — циклічного аденозинмонофосфату (сАМР). Роль сАМР у здійсненні впливу АКТГ було виявлено невдовзі після відкриття сАМР. Врешті решт така послідовність подій призводить до активації сАМР-залежної ПКА, яка є основним ферментом, що забезпечує регуляцію синтезу кортикостероїдів [1, 2, 4]. ПКА — гетеротетрамер із двома каталітичними субодиницями (С), які мають серин/треонін кіназну активність. Їх асоційовано з двома регуляторними субодиницями (R), що є мішенню сАМР. За відсутності сАМР активність С-субодиниць пригнічено внаслідок взаємодії з R-субодиницями. Зв'язування

Огляди

молекули сАМР із R-субодиницями індукує конформаційні зміни та їх дисоціацію з тетрамеру, що призводить до вивільнення та максимальної активації С-субодиниці. Наразі ідентифіковано 4 типи регуляторних (R1A, R1 β , R1IA, R1I β) і 3 типи каталітичних субодиниць (CA, C β , C γ). Відповідно I тип ПКА включає R1A або R1 β , тип II – R1IA або R1I β . Регуляція стероїдогенезу в клітинах клубочкової та пучкової зон здійснюється за участю ПКА типу I, а ізофермент ПКА типу II бере участь у регуляції синтезу альдостерону [5].

У пухлинах кори надниркових залоз різних типів експресія чотирьох субодиниць ПКА (R1A, R1 β , R1IA, R1I β) суттєво різниться. У пацієнтів з адренкортикальними аденомами спостерігаються мутації гена регуляторної субодиниці R1A ПКА (*PRKAR1A*). Сьогодні відомо вже 120 мутацій гена *PRKAR1A* [6]. Свідченням того, що саме R1 відповідає за посилення проліферативних процесів, є встановлений у праці Mantovani G. факт, що R1I-селективний аналог сАМР 8-Cl-сАМР у клітинах Y1 дозозалежно індукує апоптоз і знижує проліферацію, R1-селективний аналог сАМР 8-NA-сАМР стимулює клітинну проліферацію [7].

Підтримка концентрації сАМР на належному рівні, достатньому для регуляції внутрішньоклітинних процесів, визначається балансом двох ферментів: АС (які синтезують сАМР) і фосфодіестераз (які розщеплюють 3'-фосфодіефірний зв'язок 3',5'-циклічних монофосфатів).

Наразі відомо дев'ять ізоформ АС. Експресія АС у клубочковій і пучковій зонах кори надниркових залоз майже не різниться, проте є відмінності в субклітинному розподілі ферменту. В адренкортикоцитах АС 1 локалізується на мембранах клітин, АС 2 та АС 3 були присутні як на мембранах, так і в цитозолі, а АС 4 і АС 5/6 – здебільшого в цитозолі [8]. Введення АКТГ викликало активацію синтезу матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) АС 9 в усіх трьох зонах кори надниркових залоз. На думку авторів, АС6 і АС9 відіграють важливу роль у регуляції синтезу кортикостероїдів і мінералокортикоїдів [9].

За даними Cote M., вплив АКТГ в адренкортикоцитах реалізується головним чином за допомогою АС 2/4 і АС5/6 [8]. Ізоформи мають різну чутливість до іонів кальцію та

різну локалізацію, що дозволяє чітко відокремити внутрішньоклітинне перенесення сигналів різних агоністів. Важливо підкреслити, що активність АС 2 та АС 4 регулюється $\beta\gamma$ -субодиницею гетеротримерного G-білка та протеїнкіназою С (ПКС), що є проявом трансрегуляції з боку іншого месенджерного каскаду. Чим визначається наявність великої кількості АС і яка їх роль у подальшому синтезі сАМР, поки ще невідомо. Натомість можна зробити припущення, що різні АС беруть участь у трансдукції сигналів різних регуляторів адренкортикальної функції [8].

У регуляції рівня сАМР у ході реалізації ефектів АКТГ може брати участь фосфодіестераза 2, що стимулюється циклічним гуанозинмонофосфатом [4]. Саме ця ізоформа фосфодіестерази в кількісному стосунку домінує в корі надниркових залоз людини та мишей, і максимальна її кількість присутня в клубочковій зоні [10]. Фосфодіестераза 8 бере участь у регуляції стероїдогенезу як у надниркових залозах, так і в сім'яниках. Ізоформа 8A регулює продукцію тестостерону, а 8B – модулює базальний синтез кортикостерону [11].

Завершальна стадія АКТГ-залежної стимуляції стероїдогенезу – це активація транскрипції генів стероїдогенних ферментів гідроксилаз (*P450_{sc}*, *P450_{c21}*, *P450_{11 β}* , *P450_{17A}* та *P450_{aldo}*) [1, 12, 13]. Транскрипція генів, що кодують стероїдогенні ферменти, головним чином регулюється за участю сАМР. Кожен із цих генів має власну унікальну сАМР-залежну, а також сАМР-незалежну системи регуляції експресії, крім того, різні сіс-елементи та набори транскрипційних чинників є характерними для відповіді різних генів на сАМР. Зараз ведуться інтенсивні дослідження регуляторних сіс-елементів у промоторній 5'-ділянці генів стероїдних гідроксилаз і транскрипційних чинників, що зв'язуються з ними під впливом регуляторів, які залучають сАМР-залежний месенджерний шлях перенесення сигналу.

Ядерні транскрипційні чинники

CREB – білок, що зв'язує сАМР-залежний елемент (*cAMP-response-element-binding*). Одним із найважливіших чинників транскрипції, що фосфорилується ПКА, є CREB. У такий спосіб змінюється експресія сАМР-індуцибельних генів, до яких належать гени ферментів стероїдогенезу. Регуляція адренкортикальної

функції забезпечується здебільшого за рахунок прямого фосфорилування сАМР-залежною ПКА специфічних білків, що беруть участь у регуляції стероїдогенезу, змінюючи його швидкість. Сімейство сАМР-чутливих ядерних чинників транскрипції CREB складається з великої кількості білків, які кодуються *CREB*, *CREM* і *ATF* генами [14]. Ці білки розпізнають і зв'язуються з паліндромною послідовністю 5'-TGACGTCA-3' — це невелика ділянка промотора, чутливого до сАМР, що має назву CRE. CREB залучено до сАМР/ПКА-залежної передачі сигналу в адренкортикоцитах, хоча дослідження на CREB-нокаутних мишах показали, що процес може компенсуватись іншими CRE-зв'язуваними білками, такими як CREM й ATF. Оскільки члени CREB безпосередньо індукують транскрипцію гена *StAR*, таким чином вони можуть залучатись до прямої регуляції стероїдогенезу [14, 15]. Цікаво, що в той час, як *CREB* генні продукти, як правило, є позитивними трансактиваторами, CREM здатний як активувати, так і гальмувати CRE-опосередковану транскрипцію.

ПКА, ПКС та інші кінази, які фосфорилують залишки Ser133 із N-кінця, активують CREB, проте цього недостатньо для повної активації білка. Дійсно, показано, що у трансгенних мишей, які мають не здатну до фосфорилування мутантну форму CREB (так званий CREB-M1, Ser133Ala), експресія CREB-M1 у клітинах надниркових залоз знижує сАМР-індуковану експресію гена *StAR* [14, 16].

SF-1, стероїдогенний чинник 1. Важливу роль у регуляції експресії генів стероїдогенних ферментів відіграє білок, який має назву «стероїдогенний чинник 1» (SF-1, NR5A1) [17]. Цей чинник є членом надсімейства ядерних рецепторів, який виступає ключовим регулятором розвитку адренкортикальної тканини та стероїдогенезу. Показано, що SF-1 взаємодіє з декількома коактиваторами та корепресорами, які функціонують як ланки зв'язку між чинниками транскрипції та базальною системою транскрипції. сАМР-залежна транскрипція гена *CYP11A1*, що кодує мітохондріальний фермент P450_{scc}, відповідальний за перетворення холестеролу на прегненолон, вимагає зв'язування SF-1 у позиціях 40 і 1600. Промоторна ділянка гена рецептора АКТГ містить три сайти зв'язування SF-1 у позиціях 35, 98

і 209 [18]. Аналіз мутацій проксимальної частини промотора стероїдогенних генів та експресія виділених ділянок, що зв'язують SF-1, показали важливість цих ділянок для експресії генів. Ділянка зв'язування SF-1 у позиції 35 нуклеотиду є відповідальною за базальну промоторну активність у гені рецептора АКТГ і не бере участі в регуляції активності гена циклічним АМР. Для реалізації активності SF-1 необхідна присутність ПКА. Відомо, що молекула SF-1 містить послідовність амінокислот, що фосфорилується сАМР-залежною ПКА. Показано, що до перенесення сигналу АКТГ залучено також ядерну діацилгліцеролкіназу [19]. Припускається, що відбувається кооперування місць, що зв'язують SF-1, і ділянок, чутливих до сАМР (CRE). Описано також й інші білки, транскрипційну активність яких пов'язано з сАМР та активністю ПКА. У клітинах лінії H295R із надниркових залоз людини стимуляція сАМР супроводжується дефосфорилуванням SF-1, що є свідченням важливої ролі фосфатаз у регуляції стероїдогенезу [20]. Встановлено, що активація сАМР фосфатаз фосфотирозину та фосфорильованих серину/треоніну забезпечує підвищення зв'язування низки білкових чинників, зокрема, SF-1 із промоторною ділянкою гена *hCYP17*. Проте в мишей у генах *CYP11* і *CYP21* ділянку CRE не виявлено, хоча транскрипція цих генів стимулюється сАМР. Також показано, що SF-1 і c-Jun діють синергічно, аби активувати транскрипцію *CYP11A1* [21].

AP-1. сАМР-індукований ефект може опосередкуватись також іншим транскрипційним чинником — AP-1. До сімейства транскрипційних чинників AP входять білки-активатори AP-1 та AP-2, які виступають регуляторами проліферації, трансформації та загибелі клітин [22]. AP-1 складається з гомо- і гетеродимерів, утворених між чинниками Jun (C-Jun, JunB, JunD) і Fos (C-Fos, FosB, Fra1, FRA2). Чинники Fos здатні до гетеродимеризації як із Jun-білками, так і з представниками надсімейства CREB/ATF, але вони не здатні утворювати гомодимери, тоді як чинники Jun здатні функціонувати як гомодимери або гетеродимери, зв'язуючись між собою або з чинниками Fos і CREB/ATF [23].

У дослідженнях, проведених на мишах, ідентифіковано висококонсервативний елемент (TGACTGA, у позиції нуклеотидів 81/75).

Огляди

Показано, що Jun і Fos зв'язуються з цим елементом, так званим CRE2/AP-1, таким чином регулюючи транскрипцію гена *Star* [24, 25]. Функціональне порівняння Fos і Jun показало, що c-Jun — найпотужніший член сімейства AP-1, необхідний для трансактивації гена *Star*. Відповідно до цього показано, що лише c-Jun, але не інші представники надсімейства AP-1, відіграє основну роль у регуляції опосередкованої ПКС транскрипції *Star* і стероїдогенезу в клітинах Лейдига й адренкортикоцитах [24]. Не лише ПКА, а й ПКС фосфорилує кілька серинових і треонінових залишків c-Jun і c-Fos. Зокрема, застосування аналога сАМР або ростових чинників збільшує фосфорилування серину 63 чинником c-Jun і треоніну 325 чинником c-Fos. Показано, що процеси фосфорилування пов'язано з транскрипцією гена *Star* і стероїдогенезом у клітинах Лейдига мишей [24]. Фосфорилування c-Jun і c-Fos, що впливає на процеси їх димеризації, може змінити їх здатність взаємодіяти з іншими чинниками транскрипції та специфічність зв'язування з ДНК [23]. Це пояснює, чому перехресні реакції між CREB, c-Jun і c-Fos можуть призводити як до посилення, так і до втрати функції трансрегуляторних елементів, які беруть участь у транскрипції гена *Star*.

Білок-регулятор гострої фази стероїдогенезу StAR

Важливим субстратом протеїнкіназ в усіх стероїдогенних тканинах є білок-регулятор гострої фази стероїдогенезу — StAR (steroidogenic acute regulatory protein) [26, 27]. Процеси регуляції експресії StAR є як сАМР-, так і ПКС-залежними. StAR відіграє значну роль у регулюванні транспорту холестеролу із зовнішньої до внутрішньої мітохондріальної мембрани, де за участю цитохрому P450_{sc} здійснюється реакція, що лімітує швидкість стероїдогенезу.

StAR контролює надходження холестеролу в мітохондрії клітин, що синтезують стероїдні гормони [27]. Цей процес визначає швидкість подальших реакцій утворення гормонів. мРНК StAR швидко накопичується в клітинах кори надниркових залоз за умов стимуляції стероїдогенезу АКТГ або іншими активаторами [28]. StAR, що синтезується, має молекулярну масу 37 кДа, але швидко перетворюється на білки з масою 32 кДа та 30 кДа. StAR містить три

ділянки, які здатні фосфорилуватися протеїнкіназою А / кальмодулінзалежною протеїнкіназою II, та одну ділянку, де можливо фосфорилування ПКС [26]. Фосфатази можуть змінювати ступінь фосфорильованості StAR вже після його експресії. Роль фосфорилування StAR у здійсненні біохімічних функцій не досліджено. Натомість встановлено, що активація стероїдогенезу завжди має зв'язок із мітохондріальним фосфопротеїном pp37, який вважається однією з форм StAR. Pp37 фосфорилується як ПКА, так і ПКС [29]. Очевидно, найбільш доказовою методологією для оцінки ролі процесу фосфорилування та впливу різних протеїнкіназ є нокаут послідовностей та аналіз біохімічних змін базального та активованого біосинтезу гормонів. Використання сАМР/ПКА чутливих адренкортикальних клітин мишей лінії Y-1 і ПКА-дефіцитних Kin-8 клітин дозволило встановити, що фосфорилування не сприяє стабільності білка 30 кДа StAR у мітохондріях. Крім того, гальмування протеасоми 26S не блокує фосфорилування попередника StAR або продукції стероїдів у клітинах Y1 [30].

Отже, опосередкована G-білками активація АС і сАМР-залежної ПКА є важливими ланками месенджерного механізму, що забезпечує трансдукцію сигналів різних агоністів в адренкортикальній тканині. ПКА відіграє суттєву роль у найважливіших етапах стероїдогенезу: активації білка StAR, транспортуванні вільного холестеролу до внутрішньої мітохондріальної мембрани, відщепленні бокового ланцюга холестеролу цитохромом P450_{sc}. Розгляд системи сАМР-залежної ПКА не залишає сумнівів, що це не єдиний шлях опосередкування ефектів модуляторів адренкортикальної функції.

Сигнальний каскад протеїнкінази С

Серед регуляторних внутрішньоклітинних систем, що виконують у клітині інтегративні функції, однією з найважливіших є система протеїнкінази С [31-33].

Протеїнкіназу С було вперше знайдено в тканинах головного мозку та охарактеризовано як кіназу, що активується протеолітично. Вона присутня в усіх клітинах. Пізніше було з'ясовано залежність активності ферменту від внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca²⁺ і роль фосфоліпідних месенджерів у процесах активації ПКС [34]. Сьогодні ПКС справедливо

во вважають інтегральною частиною клітинної сигнальної мережі, для якої встановлюють дедалі більше функцій. Серин-треонінова ПКС відіграє важливу роль у регулюванні фундаментальних клітинних функцій, таких як проліферація, диференціювання, секреція гормонів і нейротрансмітерів, експресія генів [33, 35].

Наразі ідентифіковано 11 ізоформ ПКС ссавців, спільною рисою яких є активація фосфоліпідними месенджерами [32]. Деякі з ізоформ є універсальними та експресуються в усіх клітинах, інші – у більшості тканин, деякі при таманні лише одному певному типу клітин.

Злежною від кофактору, потрібного для активації, та структури білка, відомі форми ПКС поділяють на три підгрупи. Типові ізоформи, або тПКС, до яких належать чотири ферменти: А, b1, b2 та g – вимагають для активації фосфатидилсерину, кальцію та діацилгліцеролу (ДАГ) або форболового ефіру. Пізніше було відкрито нові форми – нПКС (δ , ϵ , h, σ та θ), що є Ca^{2+} -незалежними та вимагають для активації лише ДАГ або форболового ефіру. Нетипові форми, або аПКС, до яких належать ізоформи ζ та λ , не вимагають жодного з названих кофакторів для досягнення максимальної активності. Класичний механізм активації типових Ca^{2+} -залежних форм ПКС ліпідними месенджерами добре вивчено та описано в літературі [35]. Фосфатидилінозитол-4,5-біфосфат, який міститься у складі внутрішнього (цитоплазматичного) шару клітинної мембрани, під дією фосфоліпази С гідролізується до ДАГ та інозитол-1,4,5-трифосфату, який викликає вивільнення іонів Ca^{2+} із внутрішньоклітинних депо [36]. Вважають, що зв'язування Ca^{2+} із ПКС підвищує її спорідненість до фосфатидилсерину – звичайного компонента внутрішньоклітинних ліпідних бішарових мембран, що призводить до зв'язування ферменту з внутрішньоклітинними мембранними структурами. Подальше зв'язування з ДАГ викликає конформаційну зміну каталітичного центру так, що фермент стає активним. У фізіологічних умовах активація ПКС є оборотною, після припинення стимуляції внаслідок зменшення Ca^{2+} відбувається дисоціація комплексу ПКС-фосфатидилсерин.

Одним із важливих наслідків активації принаймні типових форм ПКС є перерозподіл ферменту між клітинними компартментами.

Зараз загальноновизнаним є положення, що активація тПКС супроводжується транслокацією ферменту з цитозолу до клітинних мембран, що дозволяє оцінювати ступінь активації ферменту [32]. Так, наприклад, у клітинах гіпофіза в спокої 60-80% ПКС розташовується в цитозолі; а через 30 хв. після активації форболовим ефіром 70-90% ферменту виявляються зв'язаними з мембранними фракціями клітин [31]. Визначення активності ПКС у корі надниркових залоз у середовищі зі збільшеною концентрацією іонів калію доводить можливість підвищення активності ПКС у мембранних фракціях у 10-12 разів порівняно з контролем у спокої [37].

Внутрішньоклітинні мембрани – не єдине місце зв'язування активованих ПКС. Показано, що в присутності фосфоліпідів ізоформи ПКС можуть зв'язуватися з елементами цитоскелету – актином і міозином [38, 39]. Деякі дослідження доводять можливість транслокації як Ca^{2+} -залежних, так і незалежних ізоформ ПКС, до ядер після впливу форболових ефірів та інших мітогенів [40].

Загалом отримані дані свідчать, що кожна ізоформа ПКС має свій власний просторовий і часовий характер активації та інактивації, що може бути одним із пояснень розмаїття біологічної ролі цих ферментів. Також можна зробити висновок, що принцип реєстрації клітинної компартменталізації ферментів є продуктивним підходом у пошуку специфічних функцій ізоформ ПКС.

Як й інші серинові та треонінові кінази, ПКС каталізує перенесення фосфатної групи з АТР на вільну гідроксильну групу залишку серину або треоніну білка-субстрата. Результатом інтенсивних досліджень стало виявлення понад сотні білків-субстратів ПКС. Клітинні білки, які фосфорилуються внаслідок активації різних ПКС, представляють всі щаблі регуляції клітинного метаболізму: рецептори та адапторні білки, ключові регуляторні ферменти, білки цитоскелету, продукти протонкогенів, ядерні білки тощо. Таке розмаїття вказує на важливість і багатогранність ролі ПКС у регулюванні всіх клітинних функцій.

Протеїнкіназа С має велике значення для опосередкування функціонального ефекту головних стероїдогенних чинників (АКТГ та АП) [2, 41]. Серед цих двох чинників лише дія АП на адре-

Огляди

нокортикальні клітини клубочкової зони є класичним прикладом стимуляції швидкого гідролізу фосфатидил-інозитидифосфату фосфоліпазою С із вивільненням ДАГ та 1,4,5-інозитолтрифосфату та, як наслідок, активації ПКС [42]. Хоча передача сигналу від рецептора АКТГ здебільшого опосередковується каскадом сАМР-залежної ПКА, показано, що АКТГ також викликає активацію й транслокацію ПКС із цитозолу до мембран. Активація ПКС у мікросомальній фракції клітин кори надниркових залоз внаслідок дії АКТГ підтверджує участь цієї протеїнкінази в перенесенні регуляторного сигналу кортикотропіну в адренкортикоцитах [2, 41]. Нарешті, ПКС, очевидно, є важливим компонентом ще майже невизначеного механізму трофічного ефекту АКТГ. Як відомо, у короткочасних експериментах із культурою адренкортикальних клітин АКТГ або не впливає на їх ріст, або пригнічує його [43], але введення АКТГ тваринам викликає в хронічних експериментах гіпертрофію надниркових залоз.

У корі надниркових залоз ПКС бере участь у реалізації сигналів інших агоністів. Показано, що внаслідок впливу пролактину відбувається активація ПКС і фосфорилування білків-субстратів у корі надниркових залоз. Пролактин-залежну активацію ПКС спостерігали також в ізольованих ядрах адренкортикоцитів, що підтверджує дані про існування ядерного пулу ПКС та її активації за окремим механізмом [44]. Швидкість фосфорилування ядерних білків значно перевищувала швидкість фосфорилування в інших структурах клітин надниркових залоз. Можливо, ПКС є не єдиною протеїнкіназою, що бере участь у фосфорилуванні білків та активується пролактином в адренкортикоцитах, важливу роль зараз відводять JAK/STAT кіназам [45].

Показано, що активність ПКС зростає в корі надниркових залоз внаслідок дії естрадіолу [46]. Месенджерна система ПКС відіграє значну роль у проведенні та ампліфікації регуляторного сигналу естрогенів в адренкортикальних клітинах. Можливо, активація цієї месенджерної системи відображає трофічні та проліферативні ефекти гормону — посилення транскрипції та реплікації ДНК, активацію білкового синтезу.

Хоча сьогодні виділено 11 ізоформ ПКС, досі обговорюється, які з них беруть участь у регуляції функції адренкортикоцитів. Надниркові та

інші залози, в яких утворюються стероїдні гормони, містять декілька ізоформ ПКС: ПКСА, ПКСє, ПКСδ [47-49]. Важлива роль ПКС у регуляції проліферації тканин обумовила інтерес дослідників до регуляції експресії окремих ізоформ ПКС та активності ПКС у пухлинах надниркових залоз людини та за хвороби Іценка-Кушінга. Аналіз експресії та локалізації типових Ca^{2+} -залежних ізоформ ПКС проведено в нормальній і патологічній тканинах надниркових залоз людини. Встановлено, що основною ізоформою ПКС у цитозольній, мікросомальній та ядерній фракціях кори надниркових залоз людини є Ca^{2+} -фосфоліпідзалежна А-ізоформа [47]. Розподіл ПКСА між цитозольною та мікросомальною фракціями визначається типом тканини: в умовно нормальній тканині фермент рівномірно розподіляється між фракціями, а в пухлинах вміст ПКСА є більшим у мікросомальній фракції порівняно з цитозолем. Рівень ПКСА в ядерній фракції не залежить від типу тканини [47].

Щодо регуляції функції надниркових залоз цілком можливо, що ПКС має вагоме значення в стимуляції стероїдогенезу, крім того, адренкортикоцити є прикладом клітин, яким притаманний принцип надлишку регуляторних механізмів. Тобто зовнішній контроль проліферації клітин та експресії диференційованих функцій можливий лише за умов існування великої, навіть надмірної кількості регуляторів і шляхів перенесення їх сигналів, які можуть бути паралельними, а також взаємодіяти між собою.

Сигнальний каскад протеїнкіназ, що активується мітогенами (МАРК)

Складна мережа месенджерних каскадів в адренкортикоциті має точки входу сигналів різноманітних регуляторів, завдяки чому забезпечується адекватний і гнучкий зовнішній контроль функції та ростових процесів у корі надниркових залоз, отже, вона вимагає великої кількості регуляторів і власне шляхів трансдукції сигналу в клітинах. Якими б важливими не здавалися розглянуті вище шляхи перенесення сигналів із залученням сАМР-залежної ПКА і ПКС для реалізації фізіологічних ефектів в адренкортикальних клітинах, цілком зрозуміло, що існують додаткові механізми, організовані за принципом односпрямованої дії з вищезгаданими каскадами або їх перехресними взаємодіями.

Дуже цікавим додатковим механізмом виявився месенджерний шлях мітоген-активованих протеїнкіназ. До систем трансдукції сигналів у клітині відносять цей каскад протеїнкіназ, що активуються мітогенами, який є інтегральним ядром у механізмах передачі регуляторних сигналів багатьох агоністів. Ці сигнали можуть реалізовуватись у клітині шляхом фосфорилування численних білків і ферментів, зміни експресії певних генів і, як наслідок, призводити до диференціації та проліферації клітин, апоптозу, малігнізації.

Проліферативні процеси реалізуються в клітинах кори надниркових залоз в першу чергу за рахунок активації ERK1/2 кіназ (p42/44), які належать до сімейства MAPK. Також до сімейства MAP-кіназ відносять JNK і p38 кіназу. Ці серин/треонінові кінази, в свою чергу, є активаторами транскрипційних чинників, які індукують експресію генів ферментів стероїдогенезу.

У піонерських працях Gallo-Payet N. показано, що AKTГ в адренкортикоцитах щурів і бика не призводив до активації ERK1/2, тоді як АІІ виявився ефективним [4]. Проте *in vivo* AKTГ збільшував вміст ERK1, але не ERK2 в клубочковій зоні [50]. В адренкортикоцитах щурів встановлено збільшення вмісту обох форм ERK під дією кортикотропіну [51]. Дослідження на мутантних формах клітин Y1, отриманих із пухлини надниркових залоз миші, дозволили продемонструвати, що AKTГ індукує швидке зростання рівня ERK1 (p44mapk), але не ERK2 (p42mapk) [52]. Для p38-кінази продемонстровано посилення фосфорилування, водночас рівень фосфорилування JNK залишався без змін. Фосфорилування ERK1/2 було зафіксовано як у цитоплазмі, так і в ядрі [53], форсколін або аналоги сАМР збільшували таке фосфорилування. На думку авторів, цитоплазматична локалізація ERK1/2 може свідчити про її залучення в процеси клітинного диференціювання, синтез стероїдів, гіпертрофії адренкортикальної тканини.

Знову, вже вкотре, слід підкреслити принцип трансрегуляції: за останніми даними, CREB як основний транскрипційний чинник сАМР-залежного шляху може бути також ефекторною ланкою MAPK-каскаду [54]. Крім сАМР-залежної ПКА, як потенційний месенджер розглядається серин-треонінова ПКС,

яка також може виступати трансактиватором MAPK [55].

Перехресну взаємодію кількох агоністів (AKTГ, АІІ, FGF2) і різних шляхів трансдукції сигналу (фосфоінозитидний каскад, сАМР, тирозинкіназний шлях) вперше детально висвітлено в праці французьких вчених [56]. Участь ERK1/2 як ефекторної ланки АІІ шляхом залучення MAPK каскаду показано в праці [57]. У клітинах лінії H295 адренкортикальної карциноми людини АІІ стимулював мітогенез шляхом активації ERK1/2 [58]. Проте в клітинах пучкової зони кори надниркових залоз щурів АІІ індукував фосфорилування ERK, що призводило до пригнічення клітинної проліферації [57]. АІІ провокує гіпертрофію кори надниркових залоз, стимулює білковий синтез і стероїдогенез із залученням як ERK1/2, так і p38 MAPK, що має наслідком активацію гормон-чутливої ліпази (гідролази ефірів холестеролу) в клубочковій зоні. Ці дані є підтвердженням ролі ERK у регуляції стероїдогенезу, оскільки активація цієї ліпази забезпечує можливість транспорту холестеролу до внутрішньої мембрани мітохондрій [59].

У корі надниркових залоз людини ми показали вплив хлориду літію на процеси стероїдогенезу та вміст ERK1/2. Хлорид літію в концентрації 5 ммоль/л не впливав на інтенсивність синтезу кортикостероїдних гормонів у позапухлинній тканині кори надниркових залоз людини, хоча в концентрації 10 ммоль/л провокував вірогідне підвищення (на 38%) вмісту 11-гідроксикортикостероїдів у середовищі інкубації. Отже, отримані результати свідчать про стимулюючий вплив хлориду літію на процеси стероїдогенезу *in vitro* в позапухлинній тканині кори надниркових залоз людини.

Для оцінки участі ERK1/2 в опосередкованні дії іонів літію на адренкортикальну тканину визначали рівень експресії її тотальних форм залежно від концентрації хлориду літію в інкубаційному середовищі. Рівень експресії ERK1/2 в тканині кори надниркових залоз морських свинок починає збільшуватись вже в присутності 5 ммоль/л хлориду літію, а підвищення концентрації до 10 ммоль/л призводить до збільшення її вмісту в 1,9 разу. Ці результати узгоджуються з даними літератури про участь ERK1/2 в регуляції синтезу корти-

Огляди

костероїдних гормонів. Отже, стимуляція синтезу стероїдних гормонів в адренкортикальній тканині літнім може відбуватися шляхом залучення ERK1/2.

Цікаво, що встановлено синергічну дію АІІ та інсуліну на ERK, Akt сигнальні шляхи та експресію ферментів стероїдогенезу в клітинах H295R. АІІ збільшував рівень фосфо-ERK у 3 рази, інсулін або інсуліноподібний чинник росту 1 (IGF-1) – в 1,8 та 1,5 разу відповідно. Крім того, АІІ суттєво стимулював експресію мРНК CYP11B1 і CYP11B2, цей ефект був помітнішим, якщо клітини попередньо інкубували з інсуліном/IGF-1 [60].

Основний шлях активації ERK1/2 починається з рецепторної тирозинкінази, та включає Shc, Grb2, Sos, Ras, Raf, MEK. Проте відома також трансактивація тирозинкіназ у рецепторів, що містять сім трансмембранних елементів (GPCR). Крім того, через GPCR може прямо активуватись ERK1/2 через шляхи, пов'язані з фосфоінозитол-3-кіназним каскадом, ПКС, Rap1B-Raf. Існує припущення, що через GPCR реалізуються постмітотичні ефекти, а через тирозинкіназні рецептори – мітотичні функції [61]. Процеси активації та гальмування ERK1/2 у клітинах кори надниркових залоз схематично представлено на **рисунку**.

Хоча експресія ERK1 та ERK2 притаманна клітинам усіх типів, рівень їх експресії може різнитися. Так, у клітинах мозку людини, а та-

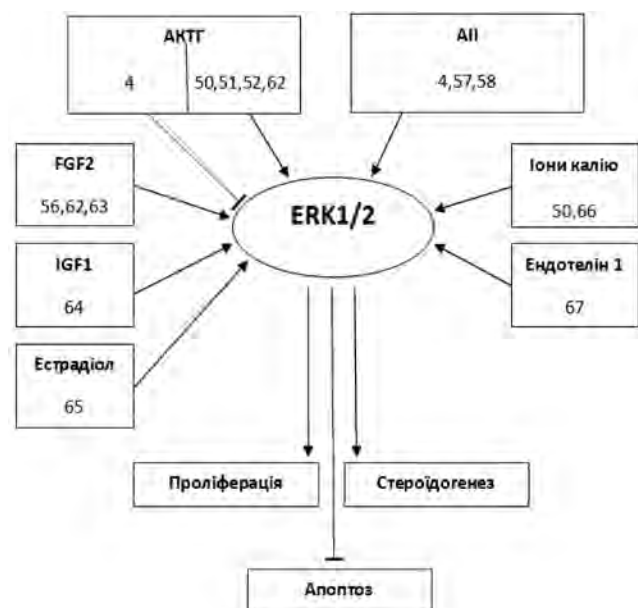


Рис. Фосфорилювання ERK1/2 в адренкортикоцитах: ↓ — позитивний ефект; ↑ — негативний ефект.

кож гемопоетичних клітинах, рівень ERK2 є вищим [68] порівняно з ERK1, тоді як у клітинах слизової оболонки товстої кишки щурів спостерігали протилежну тенденцію [69]. За нашими попередніми даними, рівень ERK1 і ERK2, а також їх співвідношення може залежати не лише від типу клітин, але й від статі тварин. Тому було проведено спробу оцінки рівнів ERK1 і ERK2 у тканині кори надниркових залоз людини.

Методом вестерн-блот аналізу вивчали рівень ERK1/2 в позапухлинній тканині кори надниркових залоз від хворих із гормонально неактивними її пухлинами. Рівень ERK2 був в 1,5 разу нижчим, аніж вміст ERK1 у тій самій тканині (**табл.**). Це може свідчити, що ERK1/2 в проліферативних процесах у гормонально неактивних пухлинах людини не відіграє провідної ролі. Також є інші механізми, які сприяють росту таких пухлин, що вимагає глибшого вивчення. Отже, вперше досліджено рівень експресії ERK1 і ERK2 в позапухлинній і пухлинній тканинах кори надниркових залоз від хворих із гормонально неактивними її пухлинами.

Таблиця. Рівень експресії ERK1 і ERK2 в позапухлинній і пухлинній тканинах кори надниркових залоз від хворих із гормонально неактивними її пухлинами

Протеїнкіназа	Позапухлинна тканина	Пухлинна тканина
ERK1	0,06 (0,05-0,08)	0,04 (0,03-0,05)
ERK2	0,04* (0,03-0,04)	0,02 (0,01-0,03)

*Примітка: наведені середні арифметичні та межі їх коливань; нормалізацію здійснювали за вмістом β-актину; * — вірогідна різниця за методом Вілкоксона-Манна-Уїтні (p=0,05; n=3).*

Сигнальний шлях Wnt/β-катенін

Сигнальний шлях Wnt/β-катенін бере активну участь у контролі проліферації та диференціюванні клітин, порушення цього шляху було виявлено в багатьох видах раку, зокрема в адренкортикальних карциномах [70-72]. Wnt-шлях активується внаслідок взаємодії лігандів Wnt із рецептором Frizzled і протеїном LRP. Цей білок, крім рецептора та Wnt, зв'язує також аксин, що стабілізує рецепторний комплекс. В адренкортикальних карциномах спостерігається надекспресія гена аксину AXIN2 [73]. Формування комплексу спричинює пригнічення фосфорилювання β-катеніну за рахунок зниження активності кінази глікогенсинтази 3 (GSK3β).

Мутацію гена *Ctnnb1*, який кодує β -катенін, ідентифіковано в адренкортикальних як аденомах, так і в карциномах [74]. Інактивація GSK3 β призводить до стабілізації β -катеніну, після чого він здатен до транслокації до ядра. NH₂-кінцева частина β -катеніну містить 130 амінокислотних залишків, що фосфорилуються GSK3 β із наступною протеосомною деградацією.

Кіназа глікогенсинтази є ефекторною ланкою cAMP/ПКА сигнального шляху в стероїдогенних клітинах [75]. Показано, що АКГГ-незалежну адренкортикальну гіперплазію асоційовано з порушеннями cAMP-залежного каскаду, а також із надекспресією генів, які кодують ланки Wnt-шляху, зокрема WNT1-індуцибельний сигнальний протеїн 2 (WISP2) [76]. Оцінка повногеномного транскриптомного профілю пухлин на мишачій моделі *Prkar1a*, в якій специфічна для адренкортикоцитів експресія конститутивно активного β -катеніну індукує гіперплазію та канцерогенез, дозволила ідентифікувати Wnt-шлях перенесення сигналу як основний активатор аномального cAMP-сигнального каскаду [77]. Значне посилення сигнального шляху Wnt знайдено у *Prkar1a*-позитивних саркомах і *Prkar1a*-позитивних гіпофізарних і тиреоїдних пухлинах. Використання міРНК для пригнічення генів *Ctnnd1* і *WNT3* призводило до зниження проліферації клітин PPNAD (primary pigmented nodular adrenocortical disease) людини та *Prkar1a*-позитивних фібробластів ембріонів мишей та арешту клітинного циклу у фазі G₀/G₁ в обох типах клітинних ліній [77].

Після аналізу профілю міРНК вдалося встановити, що визначення міРНК-4а і міРНК-497 може застосовуватись для диференційної діагностики адренкортикальних карцином та аденом (чутливість 100%, специфічність 96%). Ступінь малігнізації тканини характеризує рівень міРНК-503 [78]. Наразі міРНК-449 є єдиною формою, для якої встановлено участь у регуляції Wnt-шляху, зокрема через залучення білка WISP2. Фармакологічне пригнічення ПКА через міРНК-449 призводить до пригнічення WISP2, що свідчить про пряму регуляцію міРНК-449 WISP2 експресії в клітинах PPNAD [79]. Останнім часом показано, що деякі міРНК здатні до регуляції Wnt3, Wnt3a, Wnt7a, Wnt8a і Wnt8b. Їх ідентифіковано в кісткових пухлинах у мишей *Prkar1a* +/- *Prkaca* +/- [80].

В ядрі β -катенін утворює комплекс із чинником транскрипції TCF/LEF, комплекс β -катенін/TCF активує транскрипцію Wnt-чутливих генів, у першу чергу таких, що беруть участь у процесах ембріонального розвитку, диференціювання, клітинної міграції, поділу клітин. Зокрема цей комплекс індукує експресію гена *CDK-8*, який кодує циклін-залежну кіназу CDK, що є основним позитивним регулятором клітинного циклу [81]. Показано також вплив через Wnt-шлях на чинник транскрипції c-Myc, який є активатором транскрипції декількох регуляторних генів, що беруть участь у забезпеченні росту та диференціювання. Для активації c-Myc необхідно його попереднє зв'язування з білком Max. Вивченню функції й особливостей експресії гена *c-Myc* останнім часом приділяється значна увага, оскільки збільшення експресії c-Myc спостерігається в пухлинних новоутвореннях багатьох типів. Для цілої низки злоякісних пухлин інактивація цього гена є необхідною та достатньою умовою зупинки або гальмування росту пухлини [82].

Інгібітори Wnt-сигнального шляху, основними з яких є склеростин і Dkk1 (Dickkopf-related protein-1), здатні зменшувати розміри пухлин різних типів [83]. У мишей продемонстровано активацію Wnt сигналізації, що пов'язана з порушеною регуляцією сигнального шляху cAMP/ПКА [84]. Показано, що мутація гена *GnasR201C* у мишей індукує надекспресію ефекторних генів Wnt і MAPK сигнальних шляхів, збільшення фосфорилування ERK і зростання рівня маркера проліферації Ki67 [84].

Сигнальний шлях Wnt і p53/Rb найчастіше ушкоджуються за адренкортикальних карцином. Крім цього, аналіз демонструє також участь месенджерних шляхів ПКА та ПКС [85, 86, 87]. У карциномах надниркових залоз спостерігається надекспресія метилтрансферази гістонів EZH2, що є результатом порушення регуляторного шляху p53/Rb/E2F, який характеризується збільшенням проліферації. Пригнічення EZH2 методом РНК-інтерференції призводить до пригнічення росту клітин та індукції апоптозу в культурі клітин адренкортикального раку людини H295R [88].

Сучасні дані про геномний ландшафт і молекулярні характеристики раку надниркових залоз поліпшують розуміння патогенезу цього захворювання та вказують перспективи його

Огляди

лікування. Зокрема, EZH2 вважається цікавою та перспективною мішенню таргетної терапії аденокортикального раку [88].

Отже, останніми 10-15 роками в наукових публікаціях багатьох авторів важлива роль у диференціюванні клітин кори надниркових залоз, контролі проліферації та прогресії аденокортикальних карцином відводиться сигнальному шляху Wnt/ β -катенін.

Сигнальний шлях Shh (Sonic Hedgehog) і його роль у розвитку кори надниркових залоз

Цей сигнальний каскад активно досліджується останніми двома десятиріччями. Показано, що Shh сигнальний шлях відіграє важливу роль у розвитку аденокортикальної тканини гризунів [89, 90, 91], його залучено до онкогенезу деяких типів тканин людини [92, 93], але інформація щодо надниркових залоз людини практично відсутня. Загальні механізми сигнальної трансдукції Shh-шляху є універсальними в усіх хребетних і починаються з рецептора з 7 трансмембранними елементами Smoothed (SMO). Він знаходиться у зв'язку з протеїном Patched (PTCH) у неактивному стані. У присутності сполук, здатних активувати Shh, Patched переходить в активний стан, внаслідок чого SMO виявляє здатність до зв'язування з ядерним транскрипційним чинником Gli. Нещодавно показано, що в аденокортикальних карциномах дорослих пацієнтів має місце високий рівень експресії PTCH1, SMO та Gli3. Навпаки, низький порівняно з нормальною аденокортикальною тканиною рівень експресії мРНК PTCH1, SMO, Gli1 і Gli3 спостерігається в карциномах дітей [94]. *In vitro* циклопамін (який є проапоптичним агентом) викликає зниження експресії мРНК Gli3, SFRP1 (secreted frizzled-related protein) і β -катеніну, так само як і зниження виживання клітин [94].

Існують два протилежні погляди на участь Shh-шляху перенесення сигналу в аденокортикальній тканині. Групою King P. показано, що в корі надниркових залоз мишей Shh експресується в недиференційованих клітинах клубочкової зони насамперед у субкапсулярній ділянці кори надниркових залоз [89]. Також показано, що експресію Shh асоційовано в клітинах кори в субкапсулярній ділянці з експресією чинника транскрипції SF-1 [89].

Додаткову інформацію про ці процеси отримано на нокаутних мишах, позбавлених Shh.

Незважаючи на зменшення розміру надниркових залоз у Shh-нокаутних мишей, у залозах формувалася належна зональність. Автори дійшли висновку, що Shh не відіграє вирішальної ролі в ініціації диференціювання [95].

Отримані результати показали, що Shh-позитивні, SF-1-позитивні клітини можуть бути клітинами-попередниками для диференціювання клітин кори надниркових залоз. Чинник Gli1 залучено до даун-регуляції системи [89, 90, 95-97]. Експресія Gli1 спостерігається в клітинах надниркових залоз, зокрема в їх капсулі. Проте в цих клітинах не виявлено експресії SF-1.

Важливо визначити точний механізм передачі сигналів Shh до Gli1-позитивних клітин, а також ендокринні або паракринні механізми, які можуть бути залученими до регуляції сигналу Shh у корі надниркових залоз. Логічно припустити, що трансдукція сигналу від Shh-позитивних клітин до Gli1-позитивних індуктує диференціювання стовбурових клітин для поповнення пулу клітин-попередників аденокортикоцитів. Для з'ясування механізмів диференціювання аденокортикальних клітин необхідно проведення подальших досліджень, спрямованих на ідентифікацію та характеристику цих клітин надниркових залоз в умовах нормального гомеостазу.

Отже, перелік сигнальних каскадів в аденокортикоцитах дедалі збільшується, кількість публікацій у цьому напрямі постійно зростає. Все вищевикладене дає змогу переконатися, що лише на такому ґрунті (перехресної взаємодії, поліфункціональності, надміру регуляторних систем та агентів) можна зрозуміти роль різних систем трансдукції сигналу в регуляції функції кори надниркових залоз та їх місце в надзвичайно складній, як це стає зрозуміло, системі регуляції аденокортикальної функції.

Список використаної літератури

1. Vinson G.P., Whitehouse B., Hinson J.P. The adrenal cortex. — New Jersey: Prentice Hall Inc., 1992. — 316 p.
2. Gallo-Payet N. 60 years of POMC: adrenal and extra-adrenal functions of ACTH // J. Mol. Endocrinol. — 2016. — Vol. 56, № 4. — P. T135-T156.
3. Cone R.D., Mountjoy K.G., Robbins L.S., Nadeau J.H., Johnson K.R., Roselli-Rehffuss L., Mortrud M.T. Cloning and functional characterization of a family of receptors for the melanotropic peptides // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1993. — Vol. 680. — P. 342-363.
4. Gallo-Payet N., Cote M., Chorvatova A., Guillon G., Payet M.D. Cyclic AMP-independent effects of ACTH on glomerulosa cells of the rat adrenal cortex // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1999. — Vol. 69. — P. 335-342.

5. Whitehouse B.J., Abayasekara D.R.E. Roles of type I and type II isoenzymes of cyclic AMP-dependent protein kinase in steroidogenesis in rat adrenal cells // *J. Mol. Endocrinol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 195-202.
6. Yu B., Ragazzon B., Rizk-Rabin M., Bertherat J. Protein kinase A alterations in endocrine tumors // *Horm. Metab. Res.* – 2012. – Vol. 44, № 10. – P. 741-748.
7. Mantovani G., Lania A.G., Bondioni S., Peverelli E., Pedroni C., Ferrero S., Pellegrini C., Vicentini L., Arnaldi G., Bosari S., Beck-Peccoz P., Spada A. Different expression of protein kinase A (PKA) regulatory subunits in cortisol-secreting adrenocortical tumors: relationship with cell proliferation // *Exp. Cell Res.* – 2008. – Vol. 314, № 1. – P. 123-130.
8. Cote M., Guillon G., Payet M.D., Gallo-Payet N. Expression and regulation of adenylyl cyclase isoforms in the human adrenal gland // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 9. – P. 4495-4503.
9. Shen T., Suzuki Y., Poyard M., Best-Belpomme M., Defer N., Hanoune J. Localization and differential expression of adenylyl cyclase messenger ribonucleic acids in rat adrenal gland determined by in situ hybridization // *Endocrinology.* – 1997. – Vol. 138. – P. 4591-4598.
10. Szarek E., Stratakis C.A. Phosphodiesterases and adrenal Cushing in mice and humans // *Horm. Metab. Res.* – 2014. – Vol. 46, № 12. – P. 863-868.
11. Shimizu-Albergine M., Tsai L.C., Patrucco E., Beavo J.A. cAMP-specific phosphodiesterases 8A and 8B, essential regulators of Leydig cell steroidogenesis // *Mol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 81, № 4. – P. 556-566.
12. LaVoie H.A., King S.R. Transcriptional regulation of steroidogenic genes: STAR_D, CYP_{11A} and HSD_{3B} // *Exp. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 234. – P. 880-907.
13. Ruggiero C., Lalli E. Impact of ACTH signaling on transcriptional regulation of steroidogenic genes // *Front Endocrinol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 24.
14. Manna P.R., Eubank D.W., Lalli E., Sassone-Corsi P., Stocco D.M. Transcriptional regulation of the mouse steroidogenic acute regulatory protein gene by the cAMP response-element binding protein and steroidogenic factor 1 // *J. Mol. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 381-397.
15. Clem B.F., Hudson E.A., Clark B.J. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) enhances cAMP-responsive element binding (CREB) protein phosphorylation and phospho-CREB interaction with the mouse steroidogenic acute regulatory protein gene promoter // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 146. – P. 1348-1356.
16. Struthers R.S., Vale W.W., Arias C., Sawchenko P.E., Montminy M.R. Somatroph hypoplasia and dwarfism in transgenic mice expressing a nonphosphorylatable CREB mutant // *Nature.* – 1991. – Vol. 350. – P. 622-654.
17. Buaas F.W., Gardiner J.R., Clayton S., Val P., Swain A. In vivo evidence for the crucial role of SF1 in steroid-producing cells of the testis, ovary and adrenal gland // *Development.* – 2012. – Vol. 139, № 24. – P. 4561-4570.
18. Naville D., Penhoat A., Durand P., Begoot M. Three steroidogenic factor-1 binding elements are required for constitutive and cAMP-regulated expression of the human adrenocorticotropin receptor gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 255. – P. 28-33.
19. Li D., Urs A.N., Allegood J., Leon A., Merrill A.H. Jr, Sewer M.B. Cyclic AMP-stimulated interaction between steroidogenic factor 1 and diacylglycerol kinase theta facilitates induction of CYP17 // *Mol. Cell. Biol.* – 2007. – Vol. 27, № 19. – P. 6669-6685.
20. Hu M.C., Hsu N.C., Pai C.L., Wang C.K., Chung B. Functions of the upstream and proximal steroidogenic factor 1 (SF-1)-binding sites in the CYP11A1 promoter in basal transcription and hormonal response // *Mol. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 15. – P. 812-828.
21. Huang Y., Hu M., Hsu N., Wang C.L., Chung B. Action of hormone responsive sequence in 2.3 kb promoter of CYP11A1 // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 175. – P. 205-210.
22. Shaulian E., Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death // *Nat. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 4. – P. E131-E136.
23. Hai T., Curran T. Cross-family dimerization of transcription factors Fos/Jun and ATF/CREB alters DNA binding specificity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 1. – P. 3720-3724.
24. Manna P.R., Stocco D.M. Crosstalk of CREB and Fos/Jun on a single cis-element: transcriptional repression of the steroidogenic acute regulatory protein gene // *J. Mol. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 261-277.
25. Manna P.R., Stocco D.M. The role of JUN in the regulation of PRKCC-mediated STAR expression and steroidogenesis in mouse Leydig cells // *J. Mol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 41. – P. 329-341.
26. Stocco D.M. StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis // *Annu. Rev. Physiol.* – 2001. – Vol. 63. – P. 193-213.
27. Manna P.R., Stocco D.M. Regulation of the steroidogenic acute regulatory protein expression: functional and physiological consequences // *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* – 2005. – Vol. 5, № 1. – P. 93-108.
28. Boyd K.N., Kumar S., O'Buckley T.K., Porcu P., Morrow A.L. Ethanol induction of steroidogenesis in rat adrenal and brain is dependent upon pituitary ACTH release and de novo adrenal StAR synthesis // *J. Neurochem.* – 2010. – Vol. 112, № 3. – P. 784-796.
29. Hartigan J.A., Green E.G., Mortensen R.M., Menachery A., Williams G.H., Orme-Johnson N.R. Comparison of protein phosphorylation patterns produced in adrenal cells by activation of cAMP-dependent protein kinase and Ca-dependent protein kinase // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 1995. – Vol. 53, № 1-6. – P. 95-101.
30. Clark B.J., Hudson E.A. StAR protein stability in Y1 and Kin-8 mouse adrenocortical cells // *Biology.* – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 200-215.
31. Liu J. – P. Protein kinase C and its substrates // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 116. – P. 1-29.
32. Hui X., Kaestner L., Lipp P. Differential targeting of cPKC and nPKC decodes and regulates Ca²⁺ and lipid signalling // *Biochem. Soc. Trans.* – 2014. – Vol. 42, № 6. – P. 1538-1542.
33. Tarafdar A., Michie A.M. Protein kinase C in cellular transformation: a valid target for therapy? // *Biochem. Soc. Trans.* – 2014. – Vol. 42, № 6. – P. 1556-1562.
34. Takai Y., Kishimoto A., Iwasa Y., Kawahara Y., Mori T., Nishizuka Y. Calcium dependent activation of a multifunctional protein kinase by membrane phospholipids // *J. Biol. Chem.* – 1979. – Vol. 254. – P. 3692-3695.
35. Nishizuka Y. Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses // *FASEB J.* – 1995. – Vol. 9. – P. 484-496.
36. Berridge M.J. Inositol trisphosphate and diacylglycerol as second messengers // *Biochem. J.* – 1984. – Vol. 220. – P. 345-360.
37. Пушкаръов В.М., Ковзун О.І., Тронько М.Д., Костюченко Н.М., Микоша О.С. Участь фосфоінозитидів, протеїнкіназ СтАу у передачі регуляторного сигналу К⁺ в аденокортикальних клітинах людини // *Укр. біохім. журн.* – 2005. – Т. 77, № 1. – С. 65-71. (Pushkarev V.M., Kovzun O.I., Tron'ko M.D., Kostyuchenko N.N., Mikosha A.S. The role of phosphoinositides, protein kinase C and protein kinase A in the K⁺ regulatory signal transduction in human adrenocortical cells // *Ukr. Biochem. J.* – 2005. – Vol. 77, № 1. – P. 65-71).
38. Yamada H., Kikuchi T., Masumoto T., Wei F.Y., Abe T., Takeda T., Nishiki T., Tomizawa K., Watanabe M., Matsui H., Takei K. Possible role of cortactin phosphorylation by protein kinase CA in actin-bundle formation at growth cone // *Biol. Cell.* – 2015. – Vol. 107, № 9. – P. 319-330.
39. Brownlow N., Pike T., Crossland V., Claus J., Parker P. Regulation of the cytokinesis cleavage furrow by PKCε // *Biochem. Soc. Trans.* – 2014. – Vol. 42, № 6. – P. 1534-1537.
40. Lee Y.Y., Ryu M.S., Kim H.S., Suganuma M., Song K.Y., Lim I.K. Regulations of reversal of senescence by PKC isozymes in response to 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate via nuclear translocation of pErk1/2 // *Mol. Cells.* – 2016. – Vol. 39, № 3. – P. 266-279.
41. Shimada T., Hirose T., Matsumoto I., Aikawa T. Cross-regulation of cortisol secretion by adrenocorticotropin and platelet-activating factor in perfused guinea pig adrenals // *J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 195, № 1. – P. 29-38.
42. Nakano S., Carvallo P., Rocco S., Aguilera G. Role of protein kinase C on the steroidogenic effect of angiotensin II in the rat adrenal glomerulosa cell // *Endocrinology.* – 1990. – Vol. 126, № 1. – P. 125-133.
43. Arola J., Heikkila P., Voutilainen R., Kahri A.I. Protein kinase C signal transduction pathway in ACTH-induced growth effect of rat adrenocortical cells in primary culture // *J. Endocrinol.* – 1994. – Vol. 141. – P. 285-293.
44. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Активация протеїнкінази С в ізолированих ядрах кори надпочечників свиней пролактином // *Доклади Академії наук.* – 1992. – Т. 296, № 1. – С. 198-230. (Sautin Yu.Yu., Tron'ko N.D., Mikosha A.S. Activation of protein kinase C in the isolated nuclei adrenal cortex of pigs by prolactin // *Reports of the Academy of Sciences.* – 1992. – Vol. 296, № 1. – P. 198-230).

Огляди

45. Yang X., Friedl A. A positive feedback loop between prolactin and STAT5 promotes angiogenesis // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 846. – P. 265-280.
46. Kovzun O.I., Grinchenko E.N., Mikosha A.S. Activation of protein kinase A and protein kinase C by 17 β -estradiol in human adrenal cortex in vitro // 5th Parnas Conference Ukr. Biochem. J. – 2005. – Vol. 77, № 2. – P. 121.
47. Микосша А.С., Тронько Н.Д., Старенький Д.В., Рыбаков С.И. Изоформы протеинкиназы С и их распределение в коре и опухолях надпочечных желез человека // *Бюлл. эксп. биол. мед.* – 2001. – Т. 132, № 9. – С. 268-271. (Mikosha A.S., Tron'ko N.D., Staren'kii D.V., Rybakov S.I. Isoforms of protein kinase C and their distribution in human adrenal cortex and tumors // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 132, № 9. – P. 268-271).
48. Ковзун О.І. Загальна активність протеїнкінази С та розподіл її А-ізоформи у пухлинах надниркових залоз людини // *Доповіді НАН України.* – 2005. – № 10. – С. 166-170. (Kovzun O.I. Total activity of protein kinase C and distribution of its A-isoform in human adrenal tumors // *Reports of NAS of Ukraine.* – 2005. – № 10. – P. 166-170).
49. Chang H.W., Wu V.C., Huang C.Y., Huang H.Y., Chen Y.M., Chu T.S., Wu K.D., Hsieh B.S. D4 dopamine receptor enhances angiotensin II-stimulated aldosterone secretion through PKC-epsilon and calcium signaling // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 294, № 3. – P. E622-E629.
50. McNeill H., Whitworth E., Vinson G.P., Hinson J.P. Distribution of extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2 in the rat adrenal and their activation by angiotensin II // *J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 187. – P. 149-157.
51. Ковзун О.І. Участь протеїнкіназ, що активуються мітогенами, і фактора транскрипції AP-1 в перенесенні регуляторного сигналу кортикотропіну в аденокортикоцитах щурів // *Доповіді НАН України.* – 2007. – № 7. – С. 186-191. (Kovzun O.I. Involvement of mitogen-activated protein kinases and transcriptional factor AP-1 in corticotrophin signal transduction in rats adrenocorticoocytes // *Reports of NAS of Ukraine.* – 2007. – № 7. – P. 186-191).
52. Le T., Schimmer B.P. The regulation of MAPKs in Y1 mouse adrenocortical tumor cells // *Endocrinology.* – 2001. – Vol. 142. – P. 4282-4287.
53. Roy S., Pinard S., Chouinard L., Gallo-Payet N. Adrenocorticotropin (ACTH) effects on MAPK phosphorylation in human fasciculata cells and in embryonic kidney 293 cells expressing human melanocortin 2 receptor (MC2R) and MC2R accessory protein (MRAP)beta // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 336, № 1-2. – P. 31-40.
54. Cammarota M., Bevilacqua L.R., Dunkley P.R., Rostas J.A. Angiotensin II promotes the phosphorylation of cyclic AMP-responsive element binding protein (CREB) at Ser133 through an ERK1/2-dependent mechanism // *J. Neurochem.* – 2001. – Vol. 79, № 6. – P. 1122-1128.
55. Chauvin L., Goupille C., Blanc C., Pinault M., Domingo I., Guimaraes C., Bougnoux P., Chevalier S., Mahéo K. Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids increase the efficacy of docetaxel in mammary cancer cells by downregulating Akt and PKC ϵ / δ -induced ERK pathways // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1861, № 4. – P. 380-390.
56. Chabre O., Cornillon F., Bottari S.P., Chambaz E.M., Vilgrain I. Hormonal regulation of mitogen-activated protein kinase activity in bovine adrenocortical cells: cross-talk between phosphoinositides, adenosine 3',5'-monophosphate, and tyrosine kinase receptor pathways // *Endocrinology.* – 1995. – Vol. 136, № 3. – P. 956-964.
57. Otis M., Gallo-Payet N. Role of MAPKs in angiotensin II-induced steroidogenesis in rat glomerulosa cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 265-266. – P. 126-130.
58. Watanabe G., Lee R.J., Albanese C., Rainey W.E., Batlle D., Pestell R.G. Angiotensin II activation of cyclin D1-dependent kinase activity // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271, № 37. – P. 22570-22577.
59. Cherradi N., Pardo B., Greenberg A.S., Kraemer F.B., Capponi A.M. Angiotensin II activates cholesterol ester hydrolase in bovine adrenal glomerulosa cells through phosphorylation mediated by p42/p44 mitogen-activated protein kinase // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144, № 11. – P. 4905-4915.
60. Tong A.L., Wang F., Cui Y.Y., Li C.Y., Li Y.X. Interaction between angiotensin II and insulin/IGF-1 exerted a synergistic stimulatory effect on ERK1/2 activation in adrenocortical carcinoma H295R cells // *Int. J. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 2016, doi: 10.1155/2016/3403292.
61. Rozengurt E. Mitogenic signaling pathways induced by G protein-coupled receptors // *J. Cell. Physiol.* – 2007. – Vol. 213, № 3. – P. 589-602.
62. Rocha K.M., Forti F.L., Lepique A.P., Armelin H.A. Deconstructing the molecular mechanisms of cell cycle control in a mouse adrenocortical cell line: roles of ACTH // *Microsc. Res. Tech.* – 2003. – Vol. 61, № 3. – P. 268-274.
63. Forti F.L., Costa E.T., Rocha K.M., Moraes M.S., Armelin H.A. c-Ki-ras oncogene amplification and FGF2 signaling pathways in the mouse Y1 adrenocortical cell line // *An. Acad. Bras. Cienc.* – 2006. – Vol. 78, № 2. – P. 231-239.
64. Beuschlein F., Jakoby J., Mentz S., Zambetti G., Jung S., Reincke M., Süss R., Hantel C. IGF1-R inhibition and liposomal doxorubicin: Progress in preclinical evaluation for the treatment of adrenocortical carcinoma // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 428. – P. 82-88.
65. Ковзун О.І. Залучення протеїнкіназ, активованих мітогенами, і транскрипційного чинника c-Fos до трансдукції регуляторного сигналу естрадіолу в аденокортикоцитах щурів // *Фізіол. журн.* – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 46-51. (Kovzun O.I. The involvement of mitogen-activated protein kinases and the transcription factor c-Fos in estradiol regulatory signal transduction in rats adrenocorticoocytes // *Fiziol. Zh.* – 2007. – Vol. 53, № 6. – P. 46-51).
66. McNeill H., Vinson G.P. Regulation of MAPK activity in response to dietary sodium in the rat adrenal gland // *Endocr. Res.* – 2000. – Vol. 26, № 4. – P. 879-883.
67. Mazzocchi G., Rossi G.P., Malendowicz L.K., Champion H.C., Nussdorfer G.G. Endothelin-1[1-31], acting as an ETA-receptor selective agonist, stimulates proliferation of cultured rat zona glomerulosa cells // *FEBS Lett.* – 2000. – Vol. 487, № 2. – P. 194-198.
68. Vantaggiato C., Formentini L., Bondanza A., Bonini C., Naldini L., Brambilla R. ERK1 and ERK2 mitogen-activated protein kinases affect Ras-dependent cell signaling differentially // *J. Biol.* – 2006. – Vol. 5, article 14.
69. Афіцька К., Кухарський В., Толстанова Г. Активация ERK1/2 та p-38 MAP-кіназних шляхів у товстій кишці щурів за дії стресу // *Вісник КНУ імені Тараса Шевченка. Серія «Біологія».* – 2012. – Т. 61. – С. 37-39.
70. Leal L.F., Mermejo L.M., Ramalho L.Z., Martinelli C.E. Jr, Yunes J.A., Seidinger A.L., Mastellaro M.J., Cardinali I.A., Brandalise S.R., Moreira A.C., Tone L.G., Scrideli C.A., Castro M., Antonini S.R. Wnt/beta-catenin pathway deregulation in childhood adrenocortical tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 10. – P. 3106-3114.
71. Drelon C., Berthon A., Mathieu M., Martinez A., Val P. Adrenal cortex tissue homeostasis and zonation: A WNT perspective // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 408. – P. 156-164.
72. Duchartre Y., Kim Y.M., Kahn M. The Wnt signaling pathway in cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2016. – Vol. 99. – P. 141-149.
73. Chapman A., Durand J., Ouadi L., Bourdeau I. Identification of genetic alterations of AXIN2 gene in adrenocortical tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 9. – P. E1477-E1481.
74. Tissier E., Cavard C., Groussin L., Perlemoine K., Fumey G., Hagnere A.M., Rene-Corail F., Jullian E., Gicquel C., Bertagna X., Vacher-Lavenu M.C., Perret C., Bertherat J. Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 7622-7627.
75. Roy L., McDonald C.A., Jiang C., Maroni D., Zeleznik A.J., Wyatt T.A., Hou X., Davis J.S. Convergence of 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate/protein kinase A and glycogen synthase kinase-3beta/ beta-catenin signaling in corpus luteum progesterone synthesis // *Endocrinology.* – 2009. – Vol. 150, № 11. – P. 5036-5045.
76. Horvath A., Boikos S., Giatzakis C., Robinson-White A., Groussin L., Griffin K.J., Stein E., Levine E., Delimpasi G., Hsiao H.P., Keil M., Heyerdahl S., Matyakhina L., Libe R., Frattici A., Kirschner L.S., Cramer K., Gaillard R.C., Bertagna X., Carney J.A., Bertherat J., Bossis I., Stratakis C.A. A genomewide scan identifies mutations in the gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) in individuals with adrenocortical hyperplasia // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P. 794-800.
77. Almeida M.Q., Muchow M., Boikos S., Bauer A.J., Griffin K.J., Tsang K.M., Cheadle C., Watkins T., Wen F., Starost M.F., Bossis I., Nesterova M., Stratakis C.A. Mouse Prkar1a haploinsufficiency leads to an increase in tumors in the Trp53+/- or Rb1+/- backgrounds and chemically induced skin papillomas by dysregulation of the cell cycle and Wnt signaling // *Hum. Mol. Genet.* – 2010. – Vol. 19, № 8. – P. 1387-1398.

78. Feinmesser M., Benbassat C., Meiri E., Benjamin H., Lebanony D., Lebenthal Y., de Vries L., Drozd T., Spector Y. Specific microRNAs differentiate adrenocortical adenomas from carcinomas and correlate with weiss histopathologic system // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. — 2015. — Vol. 23, № 7. — P. 522-531.
79. Iliopoulos D., Bimpaki E.I., Nesterova M., Stratakis C.A. MicroRNA signature of primary pigmented nodular adrenocortical disease: clinical correlations and regulation of Wnt signaling // Cancer Res. — 2009. — Vol. 69, № 8. — P. 3278-3282.
80. Tsang K.M., Starost M.F., Nesterova M., Boikos S.A., Watkins T., Almeida M.Q., Harran M., Li A., Collins M.T., Cheadle C., Mertz E.L., Leikin S., Kirschner L.S., Robey P., Stratakis C.A. Alternate protein kinase A activity identifies a unique population of stromal cells in adult bone // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2010. — Vol. 107. — P. 8683-8688.
81. Xu W., Wang Z., Zhang W., Qian K., Li H., Kong D., Li Y., Tang Y. Mutated K-ras activates CDK8 to stimulate the epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer in part via the Wnt/ β -catenin signaling pathway // Cancer Lett. — 2015. — Vol. 356, № 2. — Part B. — P. 613-627.
82. Togel L., Nightingale R., Chueh A.C., Jayachandran A., Tran H., Pesses T., Wu R., Sieber O.M., Arango D., Dhillon A.S., Dawson M.A., Diez-Dacal B., Gahman T.C., Filippakopoulos P., Shiau A.K., Mariadason J.M. Dual targeting of bromodomain and extraterminal domain proteins, and WNT or MAPK signaling, inhibits c-MYC expression and proliferation of colorectal cancer cells // Mol. Cancer Ther. — 2016. — Vol. 15, № 6. — P. 1217-1226.
83. Tai D., Wells K., Arcaroli J., Vanderbilt C., Aisner D.L., Messersmith W.A., Lieu C.H. Targeting the WNT signaling pathway in cancer therapeutics // Oncologist. — 2015. — Vol. 20, № 10. — P. 1189-1198.
84. Wilson C.H., McIntyre R.E., Arends M.J., Adams D.J. The activating mutation R201C in GNAS promotes intestinal tumorigenesis in Apc(Min/+) mice through activation of Wnt and ERK1/2 MAPK pathways // Oncogene. — 2010. — Vol. 29, № 32. — P. 4567-4575.
85. Zheng S., Cherniack A.D., Dewal N., Moffitt R.A., Danilova L., Murray B.A., Lerario A.M., Else T., Knijnenburg T.A., Ciriello G., Kim S., Assie G., Morozova O., Akbani R., Shih J., Hoadley K.A., Choueiri T.K., Waldmann J., Mete O., Robertson A.G., Wu H.T., Raphael B.J., Shao L., Meyerson M., Demeure M.J., Beuschlein F., Gill A.J., Sidhu S.B., Almeida M.Q., Fragoso M.C., Cope L.M., Kebebew E., Habra M.A., Whitsett T.G., Bussey K.J., Rainey W.E., Asa S.L., Bertherat J., Fassnacht M., Wheeler D.A. Cancer genome atlas research network, Hammer G.D., Giordano T.J., Verhaak R.G. Comprehensive pan-genomic characterization of adrenocortical carcinoma // Cancer Cell. — 2016. — Vol. 29, № 5. — P. 723-736.
86. Berthon A., Martinez A., Bertherat J., Val P. Wnt/ β -catenin signalling in adrenal physiology and tumour development // Mol. Cell. Endocrinol. — 2012. — Vol. 351, № 1. — P. 87-95.
87. Berthon A., Drelon C., Ragazzon B., Boulkroun S., Tissier F., Amar L., Samson-Couterie B., Zennaro M.C., Plouin P.F., Skah S., Plateroti M., Lefebvre H., Sahut-Barnola I., Batisse-Lignier M., Assie G., Lefrançois-Martinez A.M., Bertherat J., Martinez A., Val P. WNT/ β -catenin signalling is activated in aldosterone-producing adenomas and controls aldosterone production // Hum. Mol. Genet. — 2014. — Vol. 23, № 4. — P. 889-905.
88. Drelon C., Berthon A., Mathieu M., Ragazzon B., Kuick R., Tabbal H., Septier A., Rodriguez S., Batisse-Lignier M., Sahut-Barnola I., Dumontet T., Pointud J.C., Lefrançois-Martinez A.M., Baron S., Giordano T.J., Bertherat J., Martinez A., Val P. EZH2 is overexpressed in adrenocortical carcinoma and is associated with disease progression // Hum. Mol. Genet. — 2016. — [Epub ahead of print].
89. King P., Paul A., Laufer E. Shh signaling regulates adrenocortical development and identifies progenitors of steroidogenic lineages // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2009. — Vol. 106, № 50. — P. 21185-21190.
90. Ching S., Vilain E. Targeted disruption of Sonic Hedgehog in the mouse adrenal leads to adrenocortical hypoplasia // Genesis. — 2009. — Vol. 47, № 9. — P. 628-637.
91. Guasti L., Paul A., Laufer E., King P. Localization of Sonic hedgehog secreting and receiving cells in the developing and adult rat adrenal cortex // Mol. Cell. Endocrinol. — 2011. — Vol. 336, № 1-2. — P. 117-122.
92. Villavicencio E.H., Walterhouse D.O., Iannaccone P.M. The Sonic hedgehog-Patched-Gli pathway in human development and disease // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 67, № 5. — P. 1047-1054.
93. Gupta S., Takebe N., Lorusso P. Targeting the Hedgehog pathway in cancer // Ther. Adv. Med. Oncol. — 2010. — Vol. 2. — P. 237-250.
94. Gomes D.C., Leal L.F., Mermejo L.M., Scrideli C.A., Martinelli C.E. Jr, Fragoso M.C., Latronico A.C., Tone L.G., Tucci S., Yunes J.A., Cardinali I.A., Mastellaro M.J., Brandalise S.R., Ramalho F., Moreira A.C., Ramalho L.N., de Castro M., Antonini S.R. Sonic hedgehog signaling is active in human adrenal cortex development and deregulated in adrenocortical tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2014. — Vol. 99, № 7. — P. E1209-E1216.
95. Huang C.C.J., Miyagawa S., Matsumaru D., Parker K.L., Yao H.H.C. Progenitor cell expansion and organ size of mouse adrenal is regulated by Sonic hedgehog // Endocrinology. — 2010. — Vol. 151, № 3. — P. 1119-1128.
96. Mitani F. Functional zonation of the rat adrenal cortex: the development and maintenance // Proc. Jpn. Acad., Ser. B, Phys. Biol. Sci. — 2014. — Vol. 90, № 5. — P. 163-183.
97. Laufer E., Kesper D., Vortkamp A., King P. Sonic hedgehog signaling during adrenal development // Mol. Cell. Endocrinol. — 2012. — Vol. 351, № 1. — P. 19-27.

(Надійшло до редакції 26.01.2017 р.)

Современные представления о системах сигнальной трансдукции в adrenocorticoцитах (обзор литературы и собственные исследования)

О.С. Лукашеша

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В обзоре описаны биохимические процессы, связанные с трансдукцией сигнала в клетках коры надпочечников. Установлена роль новых типов протеинкиназ, ядерных факторов транскрипции в регуляции фундаментальных биологических процессов. Звенья систем внутриклеточной передачи сигнала могут рассматриваться как возможные звенья патогенеза ряда заболеваний и как мишени их терапии.

Ключевые слова: кора надпочечников, трансдукция сигнала, биохимические механизмы, сигнальные пути.

Modern views on signal transduction systems in adrenocorticoocytes (literature review and own research)

O.S. Lukashenia

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. of Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. The biochemical processes associated with signal transduction in adrenal cortex cells are described in the review. The role of new types of protein kinases and transcription nuclear factors in the regulation of fundamental biological processes has been established. Intracellular signaling systems links can be considered as the possible pathogenesis links of several diseases as well as their therapy targets.

Keywords: adrenal cortex, signal transduction, biochemical mechanisms, signaling pathways.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ГОЛОВНЕ УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛДЕРЖАДМІНІСТРАЦІЇ
КОМУНАЛЬНИЙ ЗАКЛАД ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я «ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ – ЦЕНТР ЕКСТРЕНОЇ
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ТА МЕДИЧНИХ КАТАСТРОФ» м. ХАРКІВ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

«ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ЯК ІНТЕГРАЛЬНА ПРОБЛЕМА ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ»

7 вересня 2017 року на базі кафедри внутрішньої медицини №3 Харківського національного медичного університету відбудеться науково-практична конференція з міжнародною участю **«Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини»**.

До участі у конференції запрошуюються представники різних спеціальностей: терапевти, ендокринологи, гастроентерологи, кардіологи, пульмонологи, ревматологи, нефрологи, невропатологи, алергологи, хірурги, лікарі загальної практики, клінічні фармакологи, а також молоді вчені та студенти.

ОСНОВНІ НАПРЯМКИ РОБОТИ КОНФЕРЕНЦІЇ

1. Теоретичні та експериментальні розробки в діабетології.
2. Сучасні підходи до діагностики та лікування цукрового діабету та його ускладнень
3. Міждисциплінарні проблеми цукрового діабету з точки зору спеціаліста: кардіолога, гастроентеролога і гепатолога, невролога, хірурга, нефролога, педіатра та ін.
4. Питання профілактики та дієтотерапії цукрового діабету

ФОРМА УЧАСТІ У КОНФЕРЕНЦІЇ

1. Усна доповідь і публікація тез
2. Стендова доповідь і публікація тез
3. Публікація тез

Робочі мови конференції: українська, російська, англійська

Для участі у конференції необхідно до 15 червня 2017 року надіслати тези, реєстраційну картку учасника та копію квитанції про сплату організаційного внеску на e-mail vnmed3@gmail.com, з позначкою «Конференція»

Заздалегідь вдячні Вам за участь у конференції.

З глибокою повагою
завідувач кафедри внутрішньої медицини №3,
професор

Л.В. Журавльова

Контактні дані організаційного комітету:

Поштова адреса: пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна. Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3

E-mail: vnmed3@gmail.com

Телефони: факс/тел. (057) 705-66-59 (роб.) – зав. кафедри ВМ№3 професор Журавльова Лариса Володимирівна

(050)3009369 (моб.) – доцент Лахно Ольга Вікторівна (загальні питання)

(050)1682873 (моб.) – асистент Пивоваров Олександр Васильович (плата за публікацію).

З повагою, організаційний комітет

EndoSchool

Асоціація
Ендокринологів
України

www.iem.net.ua/association
www.medkniga.kiev.ua
facebook.com/EndoSchool

Освітній Проект Школа ендокринолога 2017

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Асоціація ендокринологів України
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних УОЗ

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМНУ»,
Президент Асоціації ендокринологів України,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік М.Д. Тронько

КАЛЕНДАР

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2017:

- лютий м. Київ
- квітень м. Запоріжжя
- червень м. Львів
- вересень м. Полтава
- листопад м. Одеса

ШКОЛА ЩОРАЗУ ПРИЙМАЄ 120-150 УЧАСНИКІВ З УСІЄЇ УКРАЇНИ

Деталі щодо реєстрації:

044-33-77-951, 067-773-25-42, 050-515-19-10, e-mail: endoschool@ukr.net

