

4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.06.2016 №429н «Об утверждении Правил рационального выбора наименований лекарственных препаратов для медицинского применения». (Зарегистрирован 03.11.2016 №44246).

5. Чернявский, М. Н. Латинский язык и основы фармацевтической терминологии : учебник / М. Н. Чернявский. - 5-е изд. , испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015.

6. Шашкова Г.М., ММА им. И.М.Сеченова, эксперт ВОЗ Международные не патентованные наименования: их значение и использование // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2013. – С. 4-10.

УДК 615.015.44

**Короткова Е.А., Харина Е.А., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ
ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Korotkova E.A., Kharina E.A., Bakhtin V.M., Izmozherova N.V.
ESTROGEN RECEPTORS MOLECULAR ACTION MECHANISMS**

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, the Russian Federation

E-mail: korotkova.elizaveta.2001@mail.ru

Аннотация. В статье приведён обзор исследований рецепторов эстрогенов и их механизмов действия. Описано строение ядерных рецепторов (ER α и ER β), а также рассмотрены сопряжённые с ними клеточные реакции. Помимо ядерных рецепторов эстрогенов, рассмотрен механизм функционирования мембранного рецептора женского полового гормона (GPER1).

Annotation. The article provides an overview of studies on estrogen receptors and their mechanisms of action. The article focuses on the structure of nuclear receptors (ER α and ER β), as well as the main cellular reactions associated with them. In addition to the nuclear estrogen receptors, female sex hormone membrane receptor (GPER1) mechanism of functioning is considered.

Ключевые слова: эстроген, ядерный эстрогеновый рецептор, эстрогеновый рецептор, связанный с G-белком.

Key words: estrogen, nuclear estrogen receptor, G-protein coupled estrogen receptor.

Введение

Эстрогены – группа 18-углеродных стероидных гормонов, в состав которой входят эстрадиол, эстрон и эстриол. Наиболее активный – эстрадиол – секретируется яичниками. Эстрогены контролируют развитие половых органов, участвуют в регуляции функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и обеспечивают репродуктивную функцию. Кроме того, они выполняют «нерепродуктивные» функции: обеспечение развития и дифференцировки клеток мозга на различных этапах онтогенеза, влияние на нейроэндокринную регуляцию обменных процессов и регенераторных и пластических процессов в центральной нервной системе (ЦНС), обеспечение формирования поведенческих, психологических и половых реакций. Эстрогены оказывают важное защитное действие на ЦНС: замедляют процессы апоптоза клеток ЦНС.

Имеются сведения о трех основных эстрогеновых рецепторах. Обнаружены два ядерных рецептора ($ER\alpha$ и $ER\beta$) и один мембранный (GPER1), связанный с Gs-белком.

Цель исследования – провести обзор молекулярных механизмов функционирования эстрогеновых рецепторов.

1. Строение ядерных эстрогеновых рецепторов

Все члены семейства ядерных рецепторов имеют схожую многодоменную структуру (рисунок 1), при этом каждый домен управляет механизмами и функциями, необходимыми для клеточного ответа. Одни авторы выделяют в рецепторе эстрогенов 4 домена (A/B, C, D и E/F) [1], другие – 6 доменов (A/B, C, D, E, H12, F) [2].

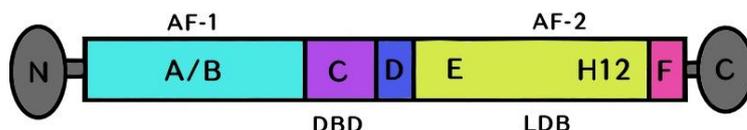


Рис. 1. Изображение структурной организации рецептора эстрогенов

N-концевой домен A/B является самым большим и включает функцию активации транскрипции (AF, activation function), взаимодействует с корегуляторами транскрипции и может увеличивать скорость транскрипции РНК в зависимости от клетки и промотора [2, 4]. ДНК-связывающий домен C (DBD, DNA binding domain) имеет решающее значение для распознавания специфической последовательности ДНК – мотива ERE, элементами эстрогенового ответа (estrogen response elements) [3]. Домен D, также называемый шарнирной областью, содержит часть C-концевого удлинения домена C (отрезок аминокислот, обладающий ДНК-связывающей активностью), а также сигнал ядерной локализации (место распознавания белка транспортными факторами), который не маскируется при связывании эстрогенов, что позволяет комплексам рецептор-лиганд перемещаться в ядро. Домен E, также известный как лиганд-связывающий домен (LBD, ligand binding domain), свернут в сложный карман, в котором 11 α -спиральных (обозначенными спирали 1 и 3-12) структур

создают сайт связывания эстрогенов [5]. Связывание с лигандом изменяет положение спирали 12 (H12), которая является частью AF-2 (функция активации транскрипции-2). Затем AF-2 взаимодействует с медиаторами доступности хроматина и скорости транскрипции РНК [2]. С-концевой домен F является уникальной особенностью ER, поскольку не наблюдается у других членов семейства ядерных рецепторов. Он играет роль во внутримолекулярном взаимодействии доменов ER и стабилизации белковой структуры ER [6].

2. Механизм функционирования ядерных эстрогеновых рецепторов

Поскольку эстрогены являются стероидными гормонами, они обладают способностью проникать через плазматическую мембрану клетки и взаимодействовать с внутриклеточными рецепторами ER α и ER β , оказывая прямое действие на последовательности ДНК. Также эстрогены могут активировать внутриклеточные сигнальные каскады посредством взаимодействия с GPER1 и/или ER α и ER β [1].

Всего выделяют четыре сигнальных механизма, опосредованных эстрогеновыми рецепторами:

1) *Прямая геномная передача сигналов*: эстрогены связываются с ER. Комплекс рецептор-лиганд димеризуется и перемещается в ядро, вызывая транскрипционные изменения в эстроген-чувствительных генах с ERE или без них;

2) *Непрямая геномная передача сигналов*: связанный с мембраной рецептор вызывает цитоплазматические реакции, такие как модуляция мембранных ионных каналов, каскадов вторичных мессенджеров и факторов транскрипции;

3) *Негеномная передача сигналов*: опосредуется ассоциированным с мембраной ER или GPER-рецептором, связанным с Gs-белком;

4) *Эстроген-независимые геномные события*.

2.1. Прямая геномная передача сигналов

Прямой геномный механизм также известен как классический механизм передачи сигналов эстрогенов. В этом процессе эстрогеновые рецепторы ER α и ER β выступают в качестве факторов транскрипции, активируемых лигандом. В результате связывания лиганда с рецепторов в цитоплазме происходят конформационные изменения, вызывающие димеризацию рецептора [7]. Затем комплекс рецептор-лиганд перемещается в ядро, где связывается с хроматином в последовательностях ERE, энхансерных областях внутри промоторов или рядом с ними и/или 3'-нетранслируемых областях генов-мишеней [1]. Факторы транскрипции, например FoxA1, связывают и частично открывают хроматин для облегчения взаимодействия ER – ERE в соответствующих сайтах клетки. Участок DBD эстрогенового рецептора взаимодействует с ERE в этих открытых участках хроматина, а LBD связывает эстрогены, инициируя конформационные перестройки в рецепторе. Это приводит к дальнейшему увеличению доступности хроматина и вовлечению комплексов РНК-полимеразы II и к усилению транскрипции РНК генов-мишеней ER [1].

2.2. Непрямая геномная передача сигналов

Транскрипция некоторых генов, которые не содержат ERE в своих промоторных областях, также может регулироваться эстрадиолом без прямого связывания рецепторов эстрогенов с ДНК. Около 35% генов, регулируемых эстрогенами, не имеют ERE-подобных последовательностей. Механизмы, с помощью которых эстрогены влияют на экспрессию генов, в совокупности известны как «непрямая передача геномных сигналов» или «перекрестный обмен транскрипцией» и основаны на активации экспрессии генов ER, не связывающие ДНК напрямую. Комплексы рецепторов эстрогенов действуют через белок-белковые взаимодействия с другими факторами транскрипции и элементами клеточного ответа [1]. Таким образом, косвенная передача сигналов эстрогенов влияет на активацию или подавление экспрессии гена-мишени.

Важным медиатором не прямой передачи геномных сигналов является стимулирующий белок-1 (Sp-1). Связывание этого фактора транскрипции с промоторными областями усиливается за счет присутствия рецепторов эстрогенов [1].

Ядерные рецепторы эстрогенов также индуцируют экспрессию генов, содержащих сайты активирующего белка-1 (AP-1), посредством белок-белковых взаимодействий. AP-1 – это фактор транскрипции, который регулирует ключевые клеточные процессы, такие как дифференцировка, пролиферация и апоптоз клеток [1].

2.3. Негеномная передача сигналов

Наблюдение чрезмерно быстрых биологических реакций, вызванных эстрогенами, привело к развитию гипотезы о том, что эстрогены могут действовать посредством механизмов, не связанных с прямой транскрипцией целевого гена и синтезом белка. Позже был открыт мембранный рецептор эстрогенов, связанный с G-белками – GPER1.

Каскады, ассоциированные с G-белками, можно разделить на четыре основных:

- 1) Путь фосфолипазы C и протеинкиназы C;
- 2) Каскад Ras / Raf / MAPK (mitogen-activated protein kinase — митоген-активируемая протеинкиназа);
- 3) Каскад фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и Akt-киназы (серин/треонин киназа 1);
- 4) Сигнальный путь циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и протеинкиназы A.

Связывание GPER1 с эстрогенами способствует эстроген-зависимой активации аденилатциклазы и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Последующее фосфорилирование факторов транскрипции изменяет их функцию и способность связываться с геномными последовательностями, что влияет на экспрессию генов [8].

2.4. Эстроген-независимые геномные реакции

Рецепторы эстрогенов могут активироваться в отсутствие эстрогенов или других агонистов рецепторов [9]. Эта независимая от лиганда активация рецептора эстрогенов запускается фосфорилированием остатков серина и тирозина в самих рецепторах или их ассоциацией с корегуляторами – белками, способными действовать как интеграторы сигналов от стероидных гормонов (например, коактиватор стероидных рецепторов SRC-1). Этот независимый механизм запускается в результате действия регуляторных молекул, таких как протеинкиназы А и С, компоненты каскада фосфорилирования MAPK, а также воспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии (например, херегулина), регуляторов клеточного цикла и пептидных факторов роста, включая EGF (Epidermal growth factor), IGF1 (Insulin-like growth factor I) и TGF β (Transforming growth factor beta) [1].

Выводы:

1. Все ядерные рецепторы имеют многодоменную структуру, при этом каждый домен управляет механизмами взаимодействия и функциями, необходимыми для гормонального ответа.
2. Эстрогеновые рецепторы ER α и ER β действуют как типичные стероидные гормоны.
3. Негеномные действия эстрогенов включают активацию механизмов передачи сигнала с последующим продуцированием вторичных мессенджеров и активацию протеинкиназой сигнальных каскадов.

Список литературы:

1. Fuentes N. Estrogen receptor signaling mechanisms / Fuentes N., Silveyra P. // *Adv Protein Chem Struct Biol* – 2019. - №116. – С.135–170.
2. Hewitt S. Estrogen Receptors: New Directions in the New Millennium / Hewitt S., Korach K. // *Endocrine Reviews*. – 2018. - №39(5). - С.664–675.
3. Rodriguez A.C. Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: a Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions / Rodriguez A.C., Blanchard Z., Maurer K.A., // *Hormones & Cancer*. -2019. - №10. – С. 51–63.
4. Aagaard M.M. Molecular basis for gene-specific transactivation by nuclear receptors/ Aagaard M.M., Siersbæk R., Mandrup S. // *Biochimica et biophysica acta*. – 2011. - №8. – С. 824-835.
5. Kumar R. Allosteric modulators of steroid hormone receptors: structural dynamics and gene regulation / Kumar R., McEwan I.J. // *Endocrine Reviews*. – 2012. - № 33 (2). – С. 271-299.
6. Arao Y. The F domain of estrogen receptor α is involved in species-specific, tamoxifen-mediated transactivation./ Arao Y, Korach K.S. // *The Journal biological Chemistry*. - 2018.- № 293. - С. 8495-8507.
7. Le Dily F. Signaling by Steroid Hormones in the 3D Nuclear Space/ Le Dily F, Beato M. // *International journal of Molecular Science*. – 2018. – С. 19.
8. Cavalcanti F.N. Estrogen receptor ESR1 mediates activation of ERK1/2, CREB, and ELK1 in the corpus of the epididymis / Cavalcanti F.N., Lucas T.F., Lazari M.F. // *Journal of Molecular Endocrinology*. -2015. - №54. – С. 339-349.

9. Bennesch M.A. Tipping the balance: ligand-independent activation of steroid receptors / Bennesch M.A, Picard D. // *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md.) - 2015. - № 29. - С. 349-363.

УДК 378.146

**Косенко М.А., Афанасьева Т.А., Тхай В.Д.
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ САМО- И
ВЗАИМООЦЕНИВАНИЯ КОНТРОЛЬНЫХ РАБОТ СТУДЕНТОВ**

Кафедра фармации и химии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kosenko M.A., Afanaseva T.A., Thai V. D.
STUDY ON THE EFFECTIVENESS OF MUTUAL AND SELF-ASSESSMENT
METHODS OF STUDENTS' TESTS**

Department of pharmacy and chemistry
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: hydrargyrum.sulfur@gmail.com

Аннотация. в статье рассмотрены результаты проведения занятий на кафедре фармации и химии по методике само- и взаимнооценивания результатов работы студентов, а также анализ анкетных ответов обучающихся относительно впечатлений о данном педагогическом приёме.

Annotation. the article deals with results of studying process at the department of pharmacy and chemistry using mutual and self-assessment methods and also the analysis of the questioning of students about this pedagogical method.

Ключевые слова: методика преподавания химии, само- и взаимнооценивание.

Key words: teaching methods of chemistry, self-assessment and mutual assessment.

Введение

Вопрос о качестве образования встаёт с каждым годом всё более остро, и не важно, рассматриваем мы эту проблему в рамках подготовки будущих врачей, фармацевтов, клинических психологов или любых других специалистов. В соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом выпускник, освоивший программу специалитета должен обладать определенным набором профессиональных компетенций: способностью проводить исследования и экспертизы лекарственных средств, изготовления лекарственных препаратов; применять основные физико-химические и химические методы