

© А.М.Есаян, И.Г.Каюков, А.Ж.Карабаева, 2006
УДК 612.815.1:615.014.43

А.М. Есаян, И.Г. Каюков, А.Ж. Карабаева

МИНЕРАЛКОРТИКОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ: СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ

A.M.Essaian, I.G.Kayukov, A.Zh.Karabaeva

MINERALOCORTICOID RECEPTORS: STRUCTURE, MECHANISMS OF ACTIVATION

Кафедра нефрологии и диализа факультета последипломного обучения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: эпителиальные и неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы, глюкокортикоидные рецепторы, альдостерон.

Key words: epithelial and non-epithelial mineralocorticoid receptors, glucocorticoid receptors, aldosterone.

Секретируемые корой надпочечников стероидные гормоны (минералкортикоиды и глюкокортикоиды) связывают нуклеарные рецепторы, действующие как транспортные факторы, которые регулируют экспрессию множества клеточных белков. К глюкокортикоидам относятся кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дегидрокортикостерон. К минералокортикоидам относятся альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон; наиболее активным из них является альдостерон.

Эффекты глюкокортикоидов опосредуются через глюкокортикоидные рецепторы (ГР), эффекты минералкортикоидов – соответственно, через минералкортикоидные рецепторы (МР). Эти рецепторы принадлежат к семейству ядерных рецепторов, к которым также относят тиреоидные рецепторы, рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором, большая группа рецепторов, лиганды к которым не найдены (так называемые рецепторы-сироты), и др. [1].

В структуре любого ядерного рецептора имеются 4 независимых, но совместно функционирующих модуля: модуляторный домен; домен, связывающий ДНК; скрепляющий регион; домен, связывающий лиганды.

Максимально вариабельную структуру имеет модуляторный (А/В) домен. За счет этого один и тот же ген может кодировать разные изоформы рецептора. Этот регион отвечает за изменение активности рецептора независимым от лиганда путем.

Наименее изменчива структура домена, связывающего ДНК (DNA-binding domain). Он является своеобразным маркером принадлежности к

тому или иному подклассу ядерных рецепторов. DNA домен МР формируется из 66 аминокислот и двух цинксодержащих пальцевидных структур, сложенных в глобулярную структуру, распознающую целевой участок ДНК.

Домен, связывающий лиганды (ligand-binding domain, LBD), расположен ближе к С-концу рецептора. Его пространственная структура напоминает своеобразный карман. Сравнительно низкая избирательность этих рецепторов в отношении лигандов при относительно низком сродстве определяется особенностями лиганд-связывающего кармана, который, во-первых, по объему значительно превышает объем самих лигандов, во-вторых, имеет Т- или Y-образную форму, обеспечивающую адаптацию разных лигандов, и в-третьих, содержит дополнительный вход. Именно LBD МР проявляет значительное структурное соответствие с другими рецепторами [2].

Скрепляющий участок (hinge) расположен между доменом, связывающим лиганды, и доменом, связывающим ДНК, и функционирует как своеобразная дверная петля, обеспечивающая возможность разворота этих двух доменов относительно друг друга на 180 градусов. Возможно, что с этим участком могут связываться вещества-супрессоры.

МР имеют большое сходство с ГР. Такие структурные соответствия являются источником перекрестной связи альдостерона и с ГР, и с МР. Это послужило стимулом для проведения в течение последнего десятилетия большого количества исследований по изучению клеточных механизмов, обеспечивающих селективную экспрессию активации альдостероном транспорта натрия, в отличие от глюкокортикоидных гормонов [3].

Альдостерон и кортизол имеют одинаковое сродство к МР. При этом уровень циркулирующего кортизола существенно выше (примерно в 100 раз) уровня альдостерона. То есть кортизол сильнее связывает и активирует МР [4]. Кроме того, установлено, что кортикостерон имеет в 10 раз больший аффинитет к МР, чем к ГР, что позволяет даже минимальным концентрациям кортикостероидов практически полностью оккупировать МР. Учитывая это, логично предположить существование механизмов, определяющих селективность альдостерона по отношению к МР и обеспечивающих их связывание и специализированный ответ. Действительно, установлено, что в альдостерон-чувствительных тканях имеет место высокая активность фермента 11-бета-гидроксикортикостероиддегидрогеназы 2-го типа (11-βГСД 2). МР коэкспрессируются 11-βГСД 2 [5], метаболизирующей кортизол в кортизон, обладающий низкой активностью в отношении этих рецепторов. Таким образом, 11-βГСД 2 защищает МР от связывания кортизолом и позволяет проявиться эффектам минералкортикоидов. Важная роль этого фермента становится очевидной, когда имеется его дефицит, что наблюдается при синдроме кажущегося избытка минералкортикоидов (syndrome of apparent mineralocorticoid excess, АМЕ) или при избыточном потреблении лакричного корня (солодки), активный ингредиент которого глицерритиновая кислота ингибирует 11-βГСД 2. В этих ситуациях развивается соль-чувствительная гипертензия с гипокалиемией, алкалозом и супрессией плазменного уровня ренина, классического критерия минералкортикоид-индуцированной гипертензии [6,7].

МР – главный эффектор клеточного ответа на действие минералкортикоидов. В свободном от лигандов состоянии подавляющее количество МР локализовано в цитозоле. После связывания с лигандом они транслоцируются в ядро, где в результате взаимодействия с ядерным хроматином индуцируются специфические мРНК. Последующая трансляция на рибосомах обеспечивает синтез соответствующих протеинов.

В результате взаимодействия МР с альдостероном происходят сложные конформационные изменения с образованием стероид-рецепторного комплекса (СРК), который после активации способен индуцировать специфический гормональный эффект. Активация включает перестройку структуры комплекса, после чего он приобретает способность транслоцироваться в ядро. В результате активации происходит диссоциация СРК, необходимая для придания рецепторной молекуле более высокого сродства к ядру [8].

Сравнительно недавно изучен ряд молекулярных

механизмов, обеспечивающих этот процесс. Установлено, что в неактивном, свободном от лигандов состоянии стероидные рецепторы формируют в цитозоле большие протеиновые гетерокомплексы. В их состав, помимо рецепторов, входит ряд веществ, так называемых шаперонов, к ним относят некоторые heat shock протеины (hsp), иммунофиллины и др. белки. Heat shock протеины в зависимости от молекулярной массы (kDa) обозначают как hsp 90, hsp 70, hsp 40. Наиболее важную роль в процессе связывания рецепторов с гормонами играют hsp 90 и hsp 70, обеспечивая высокий аффинитет рецепторов к глюкокортикоидам, минералкортикоидам и половым гормонам [9-15]. Введение вместо hsp 90 мутантных штаммов hsp 82 приводило к значительно меньшему связыванию стероидов [11]. Более того, hsp 90 и hsp 70 осуществляют конформационные изменения СРК, облегчающие их трафик по направлению к ядру [16]. После связывания с лигандами и индукции соответствующих конформационных изменений heat shock протеины отсоединяются от СРК, облегчая таким образом транслокацию комплекса в ядро или способствуя образованию димеров с ДНК-связывающими партнерами в ядре клетки с последующей активацией соответствующих генов [17,18].

Альдостерон как первый физиологический минералокортикоид был открыт свыше 50 лет назад [19]. Транспорт натрия и водно-солевой баланс регулируется рядом механизмов, тем не менее именно альдостерону принадлежит критическая роль в управлении данными процессами. Альдостерон проявляет эти эффекты в дистальном отделе нефрона и толстом кишечнике, которые являются конечными точками реабсорбции натрия [6, 7]. Однако, помимо почек и толстого кишечника, экспрессия МР выявлена в эпителиальных клетках легких, мочевого пузыря, слюнных и потовых желез. Более того, исследованиями последнего десятилетия идентифицированы МР и в неэпителиальных тканях миокарда, сосудов, гиппокампа, мозжечка, гипофиза и гипоталамуса [20-23].

К классическим эффектам стимуляции МР относится, в первую очередь, влияние на водно-электролитный баланс – стимуляция реабсорбции натрия и воды и экскреции калия. Эти эффекты опосредуются через ядерные МР. При связывании альдостерона с этим типом МР происходит активация транскрипции ДНК и увеличение экспрессии натриевых, калиевых каналов, Na^+/K^+ -АТФазы [24]. Активация экспрессии этих генов достигается через увеличение синтеза под влиянием активированных МР ранних регуляторных (так называемых сигнальных) протеинов, к которым, в частности, от-

носят плазменную глюкокортикоид-индуцируемую киназу (Sgk) и протеин Кирстена-Раса (K-Ras) [25].

Два главных фактора – Na^+/K^+ -АТФаза базолатеральной мембраны и амилорид-чувствительные эпителиальные натриевые каналы (ENaC) апикальной мембраны координируют действия в трансцеллюлярном транспорте натрия [26, 27].

Хотя МР первично активируются как факторы транскрипции, исследования М. Wehling и соавт. показали, что они могут также активироваться негеномной (немолекулярной) активацией, вторичным путем [28]. Т. е. получены доказательства того, что активация альдостерона может включать рецепторы, отличные от ядерных МР. Этот эффект связывают с существованием мембранных (неядерных) рецепторов. Воздействие альдостерона на этот тип рецепторов осуществляется через стимуляцию фосфоинозитольного гидролиза, что приводит к активации «быстрых» кальциевых каналов в качестве вторичного посредника и экспрессии протеин-киназы С [29]. Связывание этих мембранных МР опосредует действие альдостерона на кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты, моноциты. С их стимуляцией связан ряд эффектов альдостерона, важных для формирования сердечно-сосудистых заболеваний и процессов ремоделирования структуры органов.

Критическая роль в мембранных эффектах гормона принадлежит его активирующему влиянию на Na^+/H^+ обмен на апикальной мембране. На культуре почечных клеток собак при применении физиологических концентраций альдостерона наблюдался очень быстрый (в пределах 5-10 мин) рост концентрации цитозольного натрия, однако еще раньше (примерно на 2-4 мин) в условиях отсутствия внеклеточного натрия альдостерон индуцировал развитие цинк-чувствительной цитозольной ацидификации, обусловленной усилением протонной проводимости. Это индуцировало активацию Na^+/H^+ обмена с обеспечением секреции водорода и реабсорбцией натрия. Одновременная активация альдостероном ацидификации и Na^+/H^+ обмена обеспечивает быстрый вход Na^+ без значительного изменения цитозольного рН и, вероятно, является одним из механизмов регуляции объема клетки [30, 31].

Стимуляция Na^+/H^+ обмена подавлялась селективным блокатором этилизопропиламилоридом, специфическим ингибитором протеинкиназы С кальфостинном и коклюшным токсином, а активация протеинкиназы С форболовыми эфирами, наоборот, воспроизводила эффект альдостерона. Следовательно, негеномное усиление транспорта

ионов натрия обусловлено независимой от МР протеин-зависимой стимуляцией протеинкиназы С, способствующей активации протонной проводимости цитоплазматической мембраны и Na^+/H^+ обмена [8]. Возможно, действие альдостерона реализуется через активацию чувствительных к коклюшному токсину протеинов [32].

Второй механизм стимуляции альдостероном секреции протонов заключается в активации Na^+/K^+ -АТФазы вставочных клеток собирательных трубок [33]. Вход натрия в клетку – энергозависимый процесс, который опосредован Na^+/K^+ -АТФазой базолатеральной мембраны [4, 34, 35]. На культуре клеток показано 4-кратное увеличение уровня α -субъединицы ENaC, 50-70% повышение максимальной эффективности Na^+ , K^+ насоса и 30% увеличение базального уровня α_1 -субъединицы Na^+/K^+ -АТФазы при воздействии кортикостероидных гормонов [36]. Альдостерон через взаимодействие с МР на транскрипционном уровне стимулирует экспрессию мРНК Na^+/K^+ -АТФазы, что ведет к увеличению Na^+/K^+ насосов на базолатеральной мембране. На культуре клеток почки крысы альдостерон увеличивал экспрессию мРНК α_1 , β_1 и γ – субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы, причем этот эффект отсутствовал в условиях инкубации с антагонистом МР RU 26752, что подтверждено исследованиями *in vivo*, когда 4-дневное введение RU 26752 снижало уровень этих субъединиц фермента [8, 11].

Хотя экспрессия всех трех субъединиц ENaC регулируется кортикостероидами тканеспецифическим образом, это не главный механизм управления альдостероном деятельностью амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов [37]. Повышение числа ENaC плазматических мембран или повышение возможности их раскрытия – первичный механизм альдостерон-зависимой регуляции.

«Текучесть» ENaC опосредована протеин-лигазой Need 4-2 [34, 35]. При синдроме Лидлла (псевдоальдостеронизм) или мутациях β - или γ -субъединиц ENaC нарушается их взаимодействие с Need 4-2 [6].

Альдостерон не регулирует ген Need 4-2, скорее активация Need 4-2 модулирована фосфорилированием Sgk 1 [34, 39]. Однако в экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что альдостерон вызывает 5-кратное увеличение экспрессии мРНК Sgk в почке и ободочной кишке крысы. Причастность альдостерона к усилению экспрессии мРНК Sgk доказана ослаблением или полной блокадой этого эффекта при применении блокаторов МР [39, 40]. В свою очередь Sgk 1 может регулировать генную экспрессию субъединиц ENaC [41].

Таким образом, увеличение транспортируемо-

го через базолатеральную мембрану натрия происходит как за счет повышения эффективности работы насосов, так и за счет увеличения их количества. По мнению S. Muto и соавт., именно первичное усиление работы Na^+ , K^+ насоса на базолатеральной мембране обуславливает активацию апикальной катионной проводимости [42]. Очевидно, что транскрипционная активация генов α_1 , β_1 и γ – субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы в клетках почек через вовлечение МР – один из главных эффектов альдостерона [43, 44].

Эпителиальный ответ на воздействие альдостерона чувствителен к ингибции фосфатидилинозитол 3-киназой (PI 3-kinase), это подтверждает необходимость фосфорилирования Sgk 1 для активации Need 4-2 [45]. Активация Sgk 1 через PI 3-киназный путь может служить звеном активированного альдостероном транспорта натрия другими модуляторами, например, инсулином [34]. Возможно, что альдостерон усиливает активность PI 3-киназы через усиление экспрессии мономерного G протеина K-Ras [46, 47].

Исследованиями последних лет было идентифицировано несколько других генов, регулируемых альдостероном в транспортном эпителии. В частности, установлено, что в дистальном отделе кишечника кортикостероид-гормон-индуцированный фактор (corticosteroid hormone-induced factor, CHIF) быстрее индуцирован через первичный транскрипционный механизм [4]. CHIF – член FXYD семейства малых трансмембранных протеинов, модулирующих активацию насосов и каналов, он усиливает аффинитет Na^+/K^+ -АТФазы для Na^+ [48], что объясняет по крайней мере частичное усиление активности Na^+/K^+ -АТФазы, наблюдаемой при действии альдостерона, предшествующее повышению синтеза любых субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы [4].

Кроме регуляции реабсорбции ионов Na, альдостерон также влияет на секрецию ионов K. Сравнительно недавно были идентифицированы апикальные низкопроводящие калиевые каналы (ROMK), являющиеся основным путем транспорта K^+ через апикальную мембрану [49, 50]. Согласно наблюдениям M.Lu и соавт., активность ROMK-каналов регулируется уровнем внутриклеточного pH (pHi). Авторы отмечают, что внутриклеточная ацидификация способствует закрытию каналов, сдвиг же pH в щелочную сторону активирует их [51]. Установлено, что pH-чувствительность обусловлена четырьмя гистидиновыми остатками, которые локализованы в С-терминали ROMK-каналов, причем мутация каждого из них вызывает снижение pH-чувствительности в пределах 20–50% [52]. Возможно, что альдостерон, обуславливая увеличение протонной проводимос-

ти с активацией Na^+/H^+ обменника и стимуляцией секреции протонов, одновременно обеспечивает активацию калиевых каналов, т. е. оказывает воздействие на апикальную секрецию K^+ посредством внутриклеточной регуляции ROMK-каналов [8].

Альдостерон также регулирует и базолатеральный вход K^+ в клетку через стимуляцию апикальной реабсорбции Na^+ , поскольку идентифицированы ROMK-каналы апикальной мембраны, активация которых в значительной степени определяется апикальным транспортом Na^+ [51].

Следует отметить, что ROMK-каналы являются Ca^{2+} -регулируемыми. I.D.Kong и соавт. на миоцитах ободочной кишки мыши показали, что блокаторы Ca^{2+} -кальмодулин-зависимой протеинкиназы II и кальмодулина уменьшали количество харибдотоксин-нечувствительных транзиторных потоков калия, в то время как фосфорилирование этой же киназы увеличивало вероятность открытия калиевых каналов [53].

Таким образом, МР имеют сложную структуру, представлены в ядерной и мембранной формах. Активация альдостероном мембранных МР опосредует формирование и прогрессирование кардиоваскулярных осложнений. С практической точки зрения важным представляется терапевтический потенциал фармакологической блокады мембранных МР, позволяющий снизить смертность от кардиоваскулярных осложнений и улучшить качество жизни пациентов с ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M et al. Overview: The nuclear receptor superfamily: The second decade. *Cell* 1995; 83: 835-839
2. Fagart J, Huyet J, Pinon GM et al. Crystal structure of a mutant mineralocorticoid receptor responsible for hypertension. *Nat Struct Mol Biol* 2005; 12: 554-555
3. Bonvalet J-P. Regulation of sodium transport by steroid hormones. *Kidney Int* 1998; 53: S49-56
4. Rogerson FM, Fuller PJ. Mineralocorticoid action. *Steroids* 2000; 65: 61-73
5. Odermatt A, Arnold P, Frey FJ. The intracellular localization of the mineralocorticoid receptor is regulated by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *J Biol Chem* 2001; 276: 28484-28492
6. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556
7. Kuhnle U, Lewicka S, Fuller PJ. Endocrine disorders of sodium regulation. *Hormone Res* 2004; 61: 68-83
8. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона. *Нефрология* 2001; 5 (4) 9-16
9. Arbeitman MN, Hogness DS. Molecular chaperones activate the Drosophila ecdysone receptor, an RXR heterodimer. *Cell* 2000; 101 (1): 67-77
10. Cernila B, Cresnar B, Breskvar K. Isolation, partial length sequence and expression of steroid inducible hps 70 gene from *Rhizopus nigricans*. *Pflugers Arch* 2000; Bd 439 (3): R 97-99
11. Fliss AE, Benzeno S, Rao J, Caplan AJ. Control of estrogen receptor ligand binding by Hsp 90. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 72 (5): 223-230

12. Freeman BC, Felts SJ, Toft DO, Yamamoto KR. The p 23 molecular chaperones act at a late step in intracellular receptor action to differentially affect ligand efficacies. *Genes Dev* 2000; 14 (4): 422-434
13. Morishima Y, Kanelakis KC, Silverstein AM. The Hsp organizer protein hop enhances the rate of but is not essential for glucocorticoid receptor folding by the multiprotein Hsp 90-based chaperone system. *J Biol Chem* 2000; 275 (10): 6894-6900
14. Smith DF. Chaperones in progesterone receptor complexes. *Semin Cell Dev Biol* 2000; 11 (1): 45-52
15. Tumlin JA, Lea JP, Swanson CE et al. Aldosterone and dexamethasone calcineurin activity through a transcription-independent mechanism involving steroid receptor-associated heat shock proteins. *J Clin Invest* 1997; 99 (6): 1217-1223
16. Defranco DB. Role of molecular chaperones in subnuclear trafficking of glucocorticoid receptor. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1241-1249
17. Heid SE, Pollenz RS, Swanson HI. Role of heat shock protein 90 dissociation in mediating agonist-induced activation of the aryl hydrocarbon receptor. *Moll Pharmacol* 2000; 57 (1): 89-92
18. Prima V, Depoix C, Masselot B et al. Alteration of the glucocorticoid receptor subnuclear localization by non steroidal compounds. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 72 (1-2): 1-12
19. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A et al. Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Neben nieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineral-stoffwechsel. *Experientia* 1953; 9: 333-335
20. Agarwal MK, Mirshahi F, Mirshahi M, Rostene W. Immunochemical detection of the mineralocorticoid receptor in rat brain. *Neuroendocrinology* 1993; 58 (5): 575-580
21. Le Menuet D, Zennaro MC, Viengchareun S, Lombus M. Transgenic mouse models to study human mineralocorticoid receptor function in vivo. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1299-1306
22. Rey M, Carlier E, Talmi L, Soumireu-Mourat B. In vitro function functional differentiation of hippocampal corticosterone receptors by mineralo- and glucocorticosteroids. *C R Acad Sci III* 1991; 312 (6): 247-253
23. Smythe JW, Murphy D, Timothy C, Costall B. Hippocampal mineralocorticoid, but not glucocorticosteroid, receptors modulate anxiety-like behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56 (3): 507-513
24. Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? *Cell* 1998; 93: 487-90
25. Verrey F, Pearce D, Pfeiffer R et al. Pleiotropic action of aldosterone on epithelia mediated by transcription and posttranscription mechanisms. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1277-1282
26. Garty H, Palmer LG. Epithelial sodium channels: Function, structure and regulation. *Physiol Rev* 1997; 77: 359-396
27. Verrey F. Transcriptional control for sodium transport in tight epithelia by adrenal steroids. *J Membr Biol* 1995; 144: 93-110
28. Wehling M, Kasmayr J, Theisen K. Rapid effects of mineralocorticoids on sodium-proton exchanger: genomic or nongenomic pathway? *Am J Physiol* 1991; 260: E719-E726
29. Falkenstein E, Christ M, Feuring M, Wehling M. Specific nongenomic action of aldosterone. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1390-1394
30. Gekle M, Silbernagl S, Oberleithner H. The mineralocorticoid activates a proton conductance in cultured kidney cells. *Am J Physiol* 1997; 273 (5) Pt 1: C 1673-1678
31. Gekle M, Silbernagl S, Winsch S. Non-genomic action of the mineralocorticoid aldosterone on cytosolic sodium in cultured kidney cells. *J Physiol (Lond.)* 1998; 511 Pt 1: 255-263
32. Sariban Sohrabi S, Svoboda M, Mies F. Guanine nucleotide binding protein cultured renal epithelia: studies with pertussis toxin and aldosterone. *Am J Physiol* 1999; 276 (1) Pt 2: F 10-17
33. Oberleithner H, Steigner W, Silbernagl S et al. Madin-Darby canine kidney cells. III. Aldosterone stimulates an apical H⁺/K⁺ pump. *Pflugers Arch* 1990; Bd. 416 (5): S 540-547
34. McCormick JA, Bhalla V, Pao AC, Pearce D. SGK1: a rapid aldosterone-induced regulator of renal sodium reabsorption. *Physiology* 2004; 20: 134-139
35. Vallon V, Wulff P, Huang DY et al. Role of sgk 1 in salt and potassium homeostasis. *Am J Physiol* 2005; 288: R4-10
36. Husted RF, Sigmund RD, Stokes JB. Mechanisms of inactivation of the action of aldosterone on collecting duct by TGF-beta. *Am J Physiol. Renal Physiol* 2000; 278 (3) Pt 1: F 425-433
37. Mullier OG, Parnova RG, Centeno G et al. Mineralocorticoid effects in the kidney: correlation between α ENaC, GILZ and Sgk-1 mRNA expression and urinary excretion of Na⁺ and K⁺. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1107-1115
38. Naray Fejes Toth A, Canessa C, Cleaveland ES et al. SGK is an aldosterone-induced kinase in the collecting duct. Effects on epithelia Na⁺ channels. *J Biol Chem* 1999; 274 (24): 16973-16978
39. Diakov A, Korbmacher C. A novel pathway of epithelial sodium channel activation involves a serum- and glucocorticoid-inducible kinase consensus motif in the C terminus of the channel's α -subunit. *J Biol Chem* 2004; 279: 38134-38142
40. Pearce D, Verrey F, Chen SY et al. Role of SGK in mineralocorticoid-regulated sodium transport. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1283-1289
41. Boyd C, Naray-Fejes-Toth A. Gene regulation of ENaC subunits by serum and glucocorticoid inducible kinase-1 (SGK1). *Am J Physiol* 2005; 288: F505-512
42. Muto S, Asano Y, Seldin D, Giebisch G. Basolateral Na⁺ pump modulates apical Na⁺ and K⁺ conductances in rabbit cortical collecting ducts. *Am J Physiol* 1999; 276 (1) Pt 2: F 143-158
43. Kolla V, Litwack G. Transcriptional regulation of the human Na/K ATPase via the human mineralocorticoid receptor. *Mol Cell Biol* 2000; 204 (1-2): 35-40
44. Olivera WG, Ciccolella DE, Barguin N et al. Aldosterone regulates Na/K ATPase and increases lung edema clearance in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (2) Pt 1: 567-573
45. Flores SY, Loffing-Cueni D, Kamynina E et al. Aldosterone-induced serum and glucocorticoid-induced kinase 1 expression is accompanied by Nedd4-2 phosphorylation and increased Na⁺ transport in cortical collecting duct cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2279-2287
46. Stockand JD. New ideas about aldosterone signaling in epithelia. *Am J Physiol* 2002; 282: F559-576
47. Rogerson FM, Brennan FE, Fuller PJ. Mineralocorticoid receptor binding, structure and function. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 203-212
48. Beguin P, Crambert G, Guennoun S et al. CHIF, a member of the FXD protein family, is a regulator of Na,K-ATPase distinct from the gamma-subunit. *EMBO J* 2001; 20: 3993-4002
49. Benchimol C, Zvilowitz B, Satlin LM. Developmental expression of ROMK mRNA in rabbit cortical collecting ducts. *Pediatr Res* 2000; 47 (1) 46-52
50. Zolotnitskaya A, Satlin LM. Developmental expression of ROMK in rat kidney. *Am J Physiol* 1999; 276(6): Pt 2, F815-836
51. Lu M, Giebisch G, Wang W. Nitric oxide links the apical Na⁺ transport to the basolateral K⁺ conductance in the rat cortical collecting ducts. *J Gen Physiol* 1997; 110 (6) 717-726
52. Chanchevalap S, Yang Z, Cui N et al. Involvement of histidine residues in proton sensing of ROMK 1 channel. *J Biol Chem* 2000; 275 (11): 7811-7817
53. Fuller P, Young M. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227-1246

Поступила в редакцию 16.03.2006 г.