

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА В КЛЕТКАХ ЛЕЙДИГА

© А. А. Бахтюков, А. О. Шпаков¹

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, 194223;*

¹ *электронный адрес: alex_shpakov@list.ru*

Синтез тестостерона в мужском организме осуществляется клетками Лейдига, расположенными в семенниках, и находится под контролем вырабатываемого аденогипофизом лютеинизирующего гормона (ЛГ). ЛГ специфично связывается с рецептором ЛГ, расположенным в плазматической мембране клеток Лейдига, и стимулирует активность сопряженных с ним внутриклеточных сигнальных каскадов, регулирующих процесс стероидогенеза. Основную роль в этой регуляции играет аденилатциклазная сигнальная система, которая наряду с рецептором ЛГ включает в себя G_s -белок, фермент аденилатциклазу, катализирующую синтез цАМФ, и цАМФ-зависимые эффекторные белки. У млекопитающих процесс стероидогенеза осуществляется с участием белка StAR, который транспортирует холестерин в митохондрии, где протекают начальные стадии синтеза тестостерона, а также с помощью четырех ферментов стероидогенеза — цитохрома P450_{scs}, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -HSD), цитохрома P450-17 α , обладающего активностью 17 α -гидроксилазы и C17,20-лиазы, и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы (17 β -HSD). У различных видов млекопитающих и на различных стадиях онтогенеза последовательность реакций синтеза тестостерона и их регуляция характеризуются рядом различий. Выделяют $\Delta 4$ - и $\Delta 5$ -пути синтеза тестостерона, которые различаются стадией изомеризации, включающей в себя перемещение двойной связи из положения C5—C6 в положение C4—C5. Регуляция синтеза тестостерона может происходить как при непосредственном взаимодействии ЛГ-зависимых сигнальных путей с белком StAR, так и опосредованно, через регуляцию транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию генов стероидогенных ферментов. В представленном обзоре суммированы и проанализированы данные о молекулярных механизмах регуляции и путях синтеза тестостерона в клетках Лейдига млекопитающих, о видовой специфичности этих путей, а также о факторах, влияющих на стероидогенез.

Ключевые слова: стероидогенез, тестостерон, лютеинизирующий гормон, клетки Лейдига, аденилатциклаза, белок StAR.

Принятые сокращения: АЦ — аденилатциклаза, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ПКА и ПКС — протеинкиназы А и С, ФЛС — фосфолипаза С, ХГ — хорионический гонадотропин, ЭПР — эндоплазматический ретикулум, С/ЕВР- α и С/ЕВР- β — транскрипционные факторы семейства С/ЕВР (CCAAT/Enhancer Binding Proteins), DAX-1 — транскрипционный фактор (Dosage-sensitive sex reversal, Adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1), 3 β -HSD — 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа, 17 β -HSD — 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа, P450_{scs} — цитохром P450_{scs} (cytochrome P450 side chain cleavage enzyme), P450-17 α — цитохром P450-17 α , SF-1 — стероидогенный транскрипционный фактор-1 (Steroidogenic Factor-1), StAR — регуляторный белок стероидогенеза (Steroidogenic Acute Regulatory protein).

У млекопитающих стероидные гормоны синтезируются в специализированных клетках коры надпочечников, яичников, семенников, плаценты, головного мозга и необходимы для нормального функционирования репродуктивной системы и поддержания гомеостаза организма (Stocco et al., 2005; Manna et al., 2009). Основным половым гормоном у самцов является тестостерон, который синтезируется и выделяется клетками Лейдига, расположенными в семенниках (Nalbant et al., 1998; Dong, Hardy, 2004; Ramaswamy, Weinbauer, 2015). Тестостерон участвует в формировании мужских половых признаков, регуляции полового поведения, определяет гендерную идентификацию, а также оказывает неспецифическое влияние на иммунитет (Wilson, 1999; Bouman et al., 2005). В крови

тестостерон транспортируется к клеткам-мишеням в комплексе с глобулином, связывающим половые гормоны (sex hormone binding globulin, SHBG) (Baker, 1998; Chanphai et al., 2015).

Рецепторы тестостерона обнаружены в большинстве тканей и органов, причем наибольшее их содержание выявлено в клетках репродуктивной системы, в то время как в нервной системе, мышечной ткани, печени и почках оно существенно ниже. Рецептор тестостерона, или андрогенный рецептор, относится к семейству внутриклеточных рецепторов и функционирует как транскрипционный фактор. Связывание андрогенного рецептора с тестостероном приводит к его активации, обеспечивает транслокацию в ядро и стимуляцию транскрипции андро-

гензависимых генов (Keller et al., 1996; Lee et al., 2003; He et al., 2013).

Синтез и секреция тестостерона находятся под контролем гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, которая включает в себя люлиберин, гипоталамический рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (ЛГ), и гонадотропины — ЛГ и фолликулостимулирующий гормон (Socanovic et al., 2014). Секретируемый гипоталамическими нейронами люлиберин является сравнительно коротким нейропептидом (10 аминокислотных остатков), основной функцией которого является центральная регуляция секреции ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (Moradi et al., 2013). Вырабатываемые передней долей гипофиза гонадотропины контролируют функции репродуктивной системы, в основе чего лежит регуляция ими стероидогенеза, гаметогенеза, пролиферации и дифференцировки половых клеток, а также определяют развитие половых признаков и половое поведение (Dufau, 1998; Choi, Smitz, 2014). Ключевую роль в регуляции стероидогенеза играет ЛГ, который специфично связывается с рецептором ЛГ, локализованным в плазматической мембране клеток Лейдига. Результатом этого является активация зависимых от ЛГ внутриклеточных сигнальных каскадов, в том числе цАМФ-зависимых, которые регулируют широкий спектр метаболических процессов в клетках Лейдига, в том числе ответственных за синтез и секрецию тестостерона (Dufau, 1998; Zirkin, Chen, 2000; Manna et al., 2006, 2007).

Несмотря на то что механизмы регуляции и протекания стероидогенеза у млекопитающих являются достаточно консервативными, для некоторых видов характерны их существенные особенности. В частности, выявлены определенные различия при сравнении путей метаболических превращений предшественников тестостерона у человека и грызунов, что очень важно, поскольку грызуны, как правило, используются в качестве экспериментальных моделей при изучении дисфункций репродуктивной системы и разработки ее регуляторов.

Целью настоящего обзора является рассмотрение молекулярных механизмов, лежащих в основе регуляции процесса стероидогенеза в клетках Лейдига, а также метаболических путей, вовлеченных в этот процесс. Наряду с этим будут проанализированы различия в синтезе тестостерона у различных представителей млекопитающих, а также оценены факторы, влияющие на протекание процесса стероидогенеза.

Трансдукция сигнала, генерируемого лютеинизирующим гормоном, в клетках Лейдига

Перед описанием гормональной регуляции синтеза тестостерона необходимо остановиться на происхождении клеток Лейдига, а также на их дифференцировке и стероидогенной активности в процессе онтогенеза. Вопрос о том, в какой именно структуре появляются предшественники клеток Лейдига, до сих пор окончательно не решен. Предполагается, что они берут начало из мезонефроса, где стволовые клетки Лейдига приобретают способность синтезировать андрогенные стероиды уже на 6—8-й нед пренатального периода развития эмбриона (Tremblay, 2015). С этим периодом совпадает появление в крови тестостерона, уровень которого повышается и до-

стигает своего первого пика на 14—15-й нед пренатального периода, что положительно коррелирует с ростом количества предшественников клеток Лейдига, достигающего максимума в этот период. К моменту рождения количество предшественников клеток Лейдига достигает 60 % от такового у взрослого мужчины и затем продолжает возрастать. Одновременно с этим возрастает выработка тестостерона, уровень которого через 2—3 мес после рождения достигает максимума, что характеризуют как второй пик содержания этого гормона в онтогенезе. Предшественники клеток Лейдига проходят трансформацию в течение 10—13 лет, после чего в пубертатном периоде происходит последнее в онтогенезе возрастание количества предшественников клеток Лейдига. В результате в возрасте около 20 лет достигается максимальное количество зрелых клеток Лейдига (в среднем $5 \cdot 10^8$ на 1 семенник). В этот период наблюдается третий, наиболее выраженный пик уровня тестостерона, после чего концентрация гормона и количество клеток Лейдига начинают постепенно снижаться, и к 60-летнему возрасту эти показатели снижаются в среднем в 2 раза (Benton et al., 1995; Habert et al., 2001; Dong, Hardy, 2004).

Функциональная активность клеток Лейдига регулируется как ЛГ через активацию им рецептора ЛГ, так и другими гормонами и ростовыми факторами через посредство специфичных к ним рецепторов (Stocco et al., 2005; Manna et al., 2009). Синтез тестостерона регулируется почти исключительно ЛГ — важнейшим гормоном гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Рецепторы ЛГ у мужчин расположены в основном в клетках Лейдига, у женщин — в фолликулярных клетках яичников. В первом триместре беременности у женщин отмечается выработка больших количеств хорионического гонадотропина (ХГ), который структурно и функционально близок ЛГ и также способен специфично связываться с рецептором ЛГ (Ascoli, Segaloff, 1989; McFarland et al., 1989; Ascoli et al., 2002). Оба гормона, ЛГ и ХГ, представляют собой гетеродимеры, каждый из которых состоит из одной α - и одной β -субъединицы, ассоциированных между собой с помощью нековалентных связей. Индивидуальные структурные и функциональные свойства гормонов определяются их β -субъединицами, имеющими более вариативную первичную структуру в сравнении с α -субъединицами (Pierce, Parsons, 1981; Borgomeo et al., 2014; Choi, Smitz, 2014). Рецептор ЛГ представляет собой интегральный белок с мол. массой 75 кДа (674 аминокислотных остатка) и состоит из значительного по размеру внеклеточного домена (эктодомена), ответственного за связывание гонадотропинов, и трансмембранного домена, включающего в себя семь трансмембранных участков, соединенных гидрофильными петлями. Петли, экспонированные в цитоплазматическое пространство, а также сравнительно небольшой С-концевой цитоплазматический домен обеспечивают функциональное взаимодействие рецептора ЛГ с гетеротримерными G-белками (Dufau, 1998; Шпаков, 2002, 2009). Эктодомен имеет довольно сложную пространственную организацию, содержит обогащенные остатками лейцина повторы (LRR-повторы), которые участвуют в формировании связывающей гонадотропин поверхности. При связывании с гормоном в эктодоме происходят конформационные изменения, которые приводят к изменению его взаимодействия с внеклеточными петлями трансмембранного домена и, как следствие, индуцируют переход рецептора ЛГ в активированную конформацию. В активированной форме он

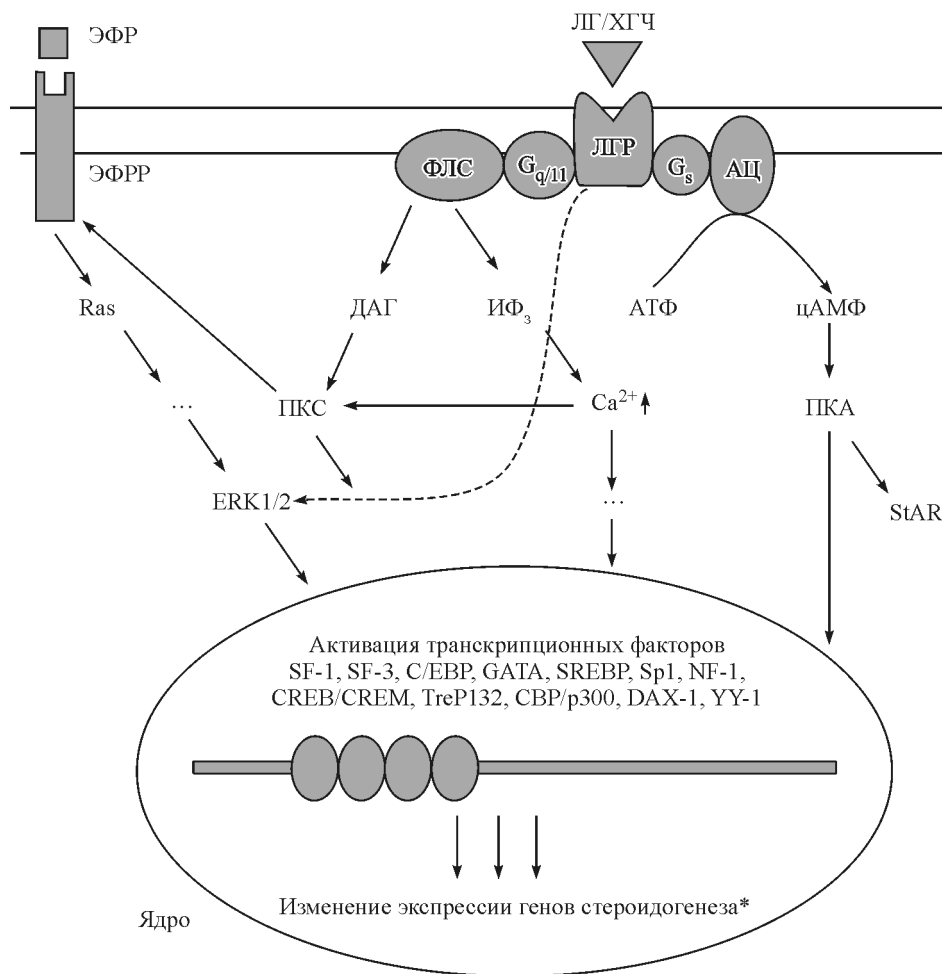


Рис. 1. Основные молекулярные механизмы регуляции стероидогенеза в клетках Лейдига

ЛГ — лютеинизирующий гормон, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, ЛГР — рецептор ЛГ, G_s и G_{q/11} — гетеротримерные G_s- и G_{q/11}-белки, АЦ — аденилатциклаза, PKA — протеинкиназа А, ФЛС — фосфолипаза С, DAG — диацилглицерин, ИФ₃ — инзитол-1,4,5-трифосфат, PKC — протеинкиназа С, ЭФР — эпидермальный фактор роста, ЭФРР — рецептор ЭФР, Ras — малый G-белок Ras-семейства, ERK1/2 — митогенаактивируемые протеинкиназы-1 и -2, *звездочка* — изменение экспрессии гена *StAR* и генов, кодирующих основные ферменты стероидогенеза.

приобретает способность стимулировать сопряженные с ним G-белки и запускать зависимые от ЛГ внутриклеточные сигнальные каскады (Kumagai et al., 2002; Puett et al., 2007; Шпаков, 2009; Choi, Smitz, 2014). При этом рецептор ЛГ функционально взаимодействует с различными типами G-белков — с G_s-белками, активация которых вызывает стимуляцию фермента аденилатциклазы (АЦ) и нижележащих цАМФ-зависимых сигнальных каскадов, и с G_{q/11}-белками, активация которых приводит к стимуляции фосфолипазы С (ФЛС) и регулируемых ею фосфоинозитидных каскадов и в конечном итоге вызывает повышение внутриклеточной концентрации катионов кальция (Ascoli et al., 2002). Следует отметить, что двойная специфичность рецептора ЛГ в отношении G_s- и G_{q/11}-белков была продемонстрирована более 20 лет назад (Gudermann et al., 1992). Несмотря на то что аденилатциклазный сигнальный путь является основным при регуляции гонадотропинами стероидогенеза в клетках Лейдига, имеются доказательства вовлечения в этот процесс и фосфоинозитидного пути (Dufau, 1998; Manna et al., 2007; Midzak et al., 2009).

цАМФ-зависимая регуляция стероидогенеза. Имеется много данных в пользу того, что вызывает

мая ЛГ активация цАМФ-зависимых сигнальных каскадов является основным молекулярным механизмом, который обеспечивает синтез тестостерона в клетках Лейдига (Cooke, 1999; Tremblay, 2015). В основе ЛГ-зависимой активации этих каскадов лежит опосредуемая через G_s-белок стимуляция АЦ, каталитического компонента аденилатциклазной сигнальной системы, повышение уровня цАМФ внутри клетки и стимуляция активности протеинкиназы А (PKA), важнейшего эффекторного белка, регулирующего активность множества ферментов и транскрипционных факторов (рис. 1). Так, PKA фосфорилирует и активирует один из важнейших белков стероидогенеза — StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein), усиливая, таким образом, транспорт холестерина через внутреннюю мембрану митохондрий, где осуществляются начальные стадии его ферментативных превращений, ведущие к образованию тестостерона (Hasegawa, 2000; Gyles et al., 2001; Manna et al., 2006). Необходимо отметить, что активация белка StAR является стадией синтеза тестостерона, лимитирующей скорость этого процесса. PKA также фосфорилирует транскрипционные факторы GATA, SF1, CREB/CREM и C/EBP, ответственные за увеличение или, напротив, снижение экс-

прессии генов, кодирующих ферменты стероидогенеза (Dong, Hardy, 2004; Socanovic et al., 2014). Немаловажную роль в цАМФ-сигналинге в клетках Лейдига играют и цАМФ-специфичные фосфодиэстеразы — ферменты, осуществляющие гидролиз цАМФ и прерывающие, таким образом, зависимые от этого циклического нуклеотида сигнальные каскады. В семенниках представлено несколько изоформ цАМФ-специфичных фосфодиэстераз, среди которых наибольший интерес представляет изоформа 8A, которая встречается почти исключительно в клетках Лейдига. Установлено, что эта изоформа регулирует ответ клеток Лейдига на стимуляцию ЛГ, контролирует активируемые гонадотропинами цАМФ-сигнальные пути и зависимый от них синтез тестостерона (Vasta et al., 2006).

цАМФ-независимая регуляция стероидогенеза. Еще в 1985 г. было показано, что ослабление цАМФ-зависимого сигнального пути передачи генерируемого ЛГ сигнала не приводит к пропорциональному снижению продукции тестостерона (Themmen et al., 1985). В дальнейшем было обнаружено участие в регуляции стероидогенеза независимых от цАМФ сигнальных механизмов, в первую очередь фосфолипидного пути. Показано, что вызываемая ЛГ активация ФЛС через посредство $G_{q/11}$ -белков приводит к синтезу вторичных посредников — инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерина. В результате этого повышается внутриклеточная концентрация катионов кальция, вследствие их выхода из внутриклеточных депо, активируются чувствительные к Ca^{2+} и диацилглицерину α -, β - и γ -изоформы протеинкиназы С (ПКС), повышается активность кальцийсвязывающих белков (Rommerts et al., 1987; Cooke et al., 1992; Cooke, 1999). В последние годы установлена роль кальциевых каналов Т-типа в ЛГ-зависимом синтезе тестостерона, причем активность этих каналов может регулироваться как через цАМФ-зависимые механизмы при фосфорилировании ПКА, так и посредством активации ПКС (Costa et al., 2011; Tremblay, 2015). Необходимо учитывать, что длительная активация ПКС приводит к десенситизации рецептора ЛГ, что ослабляет его функциональное взаимодействие с G_s -белками и, как следствие, снижает ЛГ-индуцируемую продукцию цАМФ (Cooke et al., 1992; Tremblay, 2015). Эти данные указывают на то, что ПКС, осуществляя фосфорилирование рецептора ЛГ, контролирует баланс цАМФ-зависимых и фосфоинозитидных сигнальных путей в клетках Лейдига, и регулирует, таким образом, синтез тестостерона (рис. 1).

Важными элементами цАМФ-независимой регуляции синтеза тестостерона в клетках Лейдига являются эпидермальный фактор роста (ЭФР) и его рецептор (рис. 1). Связывание рецептора ЛГ с агонистом через сопряженные с G_q -белками каскады приводит к ПКС-зависимой трансактивации рецептора ЭФР, его аутофосфорилированию по остаткам тирозина и запуску сигнального пути, включающего в себя малые G-белки Ras-семейства и митогенактивируемые протеинкиназы. Активация рецептора ЭФР вызывает стимуляцию белка StAR и усиливает продукцию тестостерона. Необходимо отметить, что длительная инкубация клеток Лейдига с ЭФР приводит к снижению числа рецепторов ЛГ и ЭФР вследствие их даун-регуляции и ослабляет стероидогенез (Chuzel et al., 1996; Manna et al., 2002; Evaul, Hammes, 2008; Chen et al., 2016).

Регуляция активности белка StAR

Стероидогенные эндокринные ткани, такие как кора надпочечников и половые железы, в ответ на действие гипофизарных гормонов и других внешних стимулов резко увеличивают продукцию стероидных гормонов. Этот ответ обусловлен изменением функциональной активности митохондриального белка StAR, экспрессия и активность которого регулируются различными формами протеинкиназ — ПКА, ПКС, митогенактивируемыми протеинкиназами ERK1/2 (Kallen et al., 1998; Manna, Stocco, 2005; Manna et al., 2009). Белок StAR образуется из предшественника в результате отщепления N-концевой сигнальной последовательности и имеет мол. массу 30 кДа. Его аминокислотная последовательность высококонсервативна среди различных позвоночных животных и практически идентична у представителей млекопитающих — человека, обезьян, грызунов, свиньи, коровы и овцы (Stocco, 2000; Manna, Stocco, 2005).

Длительное время считали, что основным лимитирующим скорость эффекторным белком в синтезе тестостерона является цитохром P450_{sc} (cytochrome P450 side chain cleavage enzyme) (рис. 2). Этот фермент катализирует реакцию превращения холестерина в прегненолон, которая протекает на матричной стороне внутренней мембраны митохондрий (Stocco, 2000). Однако при обследовании пациентов, страдающих от липоидной врожденной гиперплазии надпочечников, было показано, что определяющую роль в регуляции стероидогенеза играет белок StAR. Мутация в гене *Star* вызывала значительное снижение синтеза половых гормонов, глюкокортикоидов и минералкортикоидов (Manna, Stocco, 2005). В пользу определяющей роли белка StAR в синтезе тестостерона свидетельствуют данные о том, что механизмы регуляции этого процесса включаются еще до превращения холестерина в прегненолон, т. е. до стадии, которую катализирует цитохром P450_{sc} (Christenson, Strauss, 2000) (рис. 2). Все вышесказанное позволило заключить, что белок StAR отвечает за лимитирующую скорость стадию синтеза тестостерона и других стероидных гормонов, а экспрессия кодирующего этот белок гена регулируется гормональными агентами, в первую очередь гонадотропинами (ЛГ), и определяется функциональным состоянием стероидогенных тканей (Christenson, Strauss, 2000; Clark et al., 2001; Manna, Stocco, 2005). Молекулярные механизмы транспорта холестерина и роль в нем белка StAR остаются малоизученными. Установлено, что наряду со StAR в обеспечении транспорта холестерина через мембрану участвует и ряд других белков, в том числе бензодиазепиновый рецептор периферического типа (peripheral-type benzodiazepine receptor, PBR), который со StAR непосредственно не ассоциирован. Нокаут гена, кодирующего PBR, подавляет транспорт холестерина в митохондрии и является летальным для организма (Stocco, 2000; Lacapere, Papadopoulos, 2003; Miller, 2007b).

Теперь подробно остановимся на транскрипционных факторах, которые ответственны за регуляцию экспрессии гена *Star* (см. таблицу). Необходимо отметить, что многие транскрипционные факторы участвуют в регуляции сразу нескольких стадий синтеза тестостерона, начиная с транспорта холестерина в митохондрии и заканчивая регуляцией экспрессии генов ферментов, превращающих молекулу холестерина в молекулу тестостерона. Как отмечалось выше, экспрессия гена *Star* регулируется в основном через цАМФ-зависимые механизмы, в основе

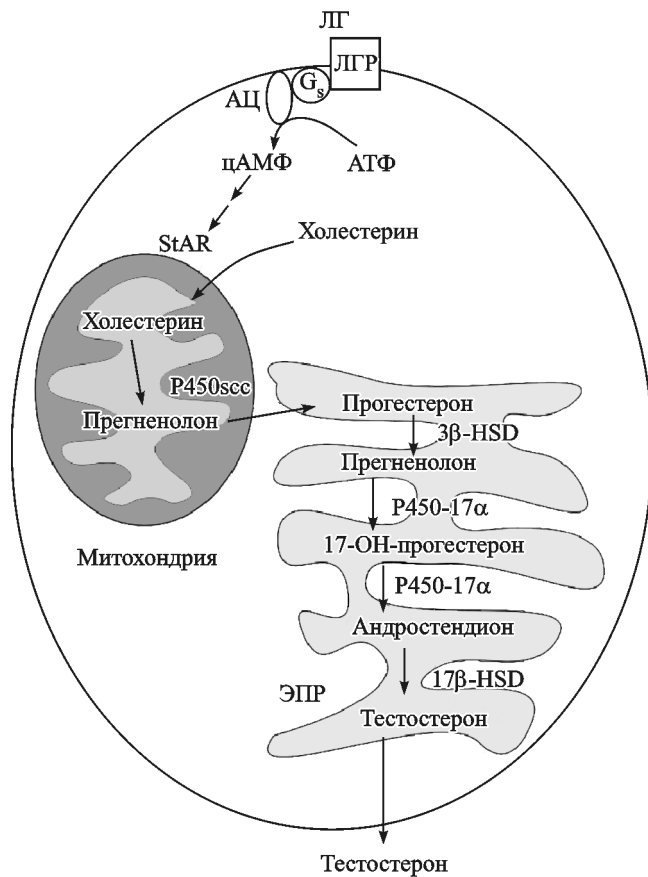


Рис. 2. Последовательность и внутриклеточная локализация этапов биосинтеза тестостерона в клетках Лейдига крысы.

StAR — регуляторный белок стероидогенеза (Steroidogenic Acute Regulatory protein), P450scc — цитохром P450scc, 3β-HSD — 3β-гидроксистероиддегидрогеназа, P450-17α — цитохром P450-17α, 17β-HSD — 17β-гидроксистероиддегидрогеназа; остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

чего лежит PKA-зависимое фосфорилирование целого ряда транскрипционных факторов bZIP-семейства, в том числе CREB, SF-1, C/EBP и GATA, которые специфично взаимодействуют с промоторным участком гена *Star* и усиливают его экспрессию. Важный вклад в усиление экспрессии этого гена вносят коактиваторы транскрипции — CREB-связывающий белок (CBP) и его функциональный гомолог p300, обладающие ацетилтрансферазной активностью (Manna et al., 2003, 2009; Manna, Stocco, 2005).

Среди транскрипционных факторов, усиливающих экспрессию гена *Star*, наиболее специфичным и функционально важным является фактор SF-1 (Steroidogenic Factor-1), который активирует экспрессию множества генов, кодирующих ферменты синтеза стероидных гормонов. Он широко распространен среди позвоночных и беспозвоночных животных, от дрозофилы до человека. Первичная структура фактора SF-1 у млекопитающих характеризуется высокой консервативностью. Так, степень идентичности аминокислотных последовательностей SF-1 человека и мыши составляет 95 %. В пользу высокой консервативности структуры фактора SF-1 свидетельствуют данные о том, что лечение мышей, нокаутных по гену *sf-1*, с помощью SF-1 крысы полностью восстанавливало стероидогенез у мутантных животных (Hanley et al., 2000; Achermann, 2005; Hoivik et al., 2010). Блокирование связывания фактора SF-1 с промоторными участками гена *Star* приводило к сильному снижению экспрессии этого гена, но не полностью ее блокировало, что указывает на важность фактора SF-1 в регуляции экспрессии гена *Star*. С другой стороны, это свидетельствует о вовлечении в этот процесс и других транскрипционных факторов (Stocco et al., 2001; Manna et al., 2003). Фактор SF-1 взаимодействует с транскрипционным фактором Sp1, также участвующим в регуляции экспрессии гена *Star* (Stocco et al., 2001). Связывание с промоторным участком гена *Star* комплекса SF-1/Sp1 в значительной степени усиливало его экспрессию, как это было продемонстрировано на примере крысы и мыши (Manna et al., 2003). С этим связан тот факт, что инактивирующая мутация в гене *sp1* приводит к снижению экспрессии и базальной активности белка StAR. Функциональная активность фактора Sp1, а следовательно, и комплекса SF-1/Sp1 определяется белком SREBP, который выступает в роли их специфичного коактиватора (Manna, Stocco, 2005).

Транскрипционные факторы семейства C/EBP (CCAAT/Enhancer Binding Proteins) контролируют дифференцировку и ростовые процессы в различных типах клеток. В клетках Лейдига человека и грызунов экспрессируются две изоформы факторов C/EBP — C/EBP-α и C/EBP-β. Обе они фосфорилируются PKA, что является еще одним механизмом цАМФ-зависимой регуляции экспрессии гена *Star*, причем наибольшее значение для активации белка StAR имеет изоформа C/EBP-β (Stocco et al., 2001; Manna et al., 2003, 2009).

Одна из основных мишеней PKA — цАМФ-зависимый транскрипционный фактор CREB (cAMP Response Element (CRE)-Binding protein), который взаимодействует с палиндромной последовательностью TGACGTCA

Ферменты стероидогенеза и транскрипционные факторы, участвующие в регуляции их экспрессии и функциональной активности, у млекопитающих

Фермент	Транскрипционный фактор	Литературный источник
Белок StAR	SF-1, C/EBP, GATA, SREBP, Sp1, CREB/CREM, Fos, Jun, DAX-1, YY-1	Stocco et al., 2001; Manna et al., 2003
Цитохром P450scc	SF-1, DAX-1, TreP-132, CBP/p300, Sp1	Stocco et al., 2001; Hoivik et al., 2010; Shih et al., 2014
3β-гидроксистероиддегидрогеназа (3β-HSD)	SF-1, Sp1, DAX-1	Hoivik et al., 2010
17β-гидроксистероиддегидрогеназа (17β-HSD)	SF-1, Sp1, DAX-1	Li et al., 1998; Stocco et al., 2001
Цитохром P450-17α	SF-1, SF-3, NF-1, Sp1, DAX-1	Hoivik et al., 2010; Gilep et al., 2011

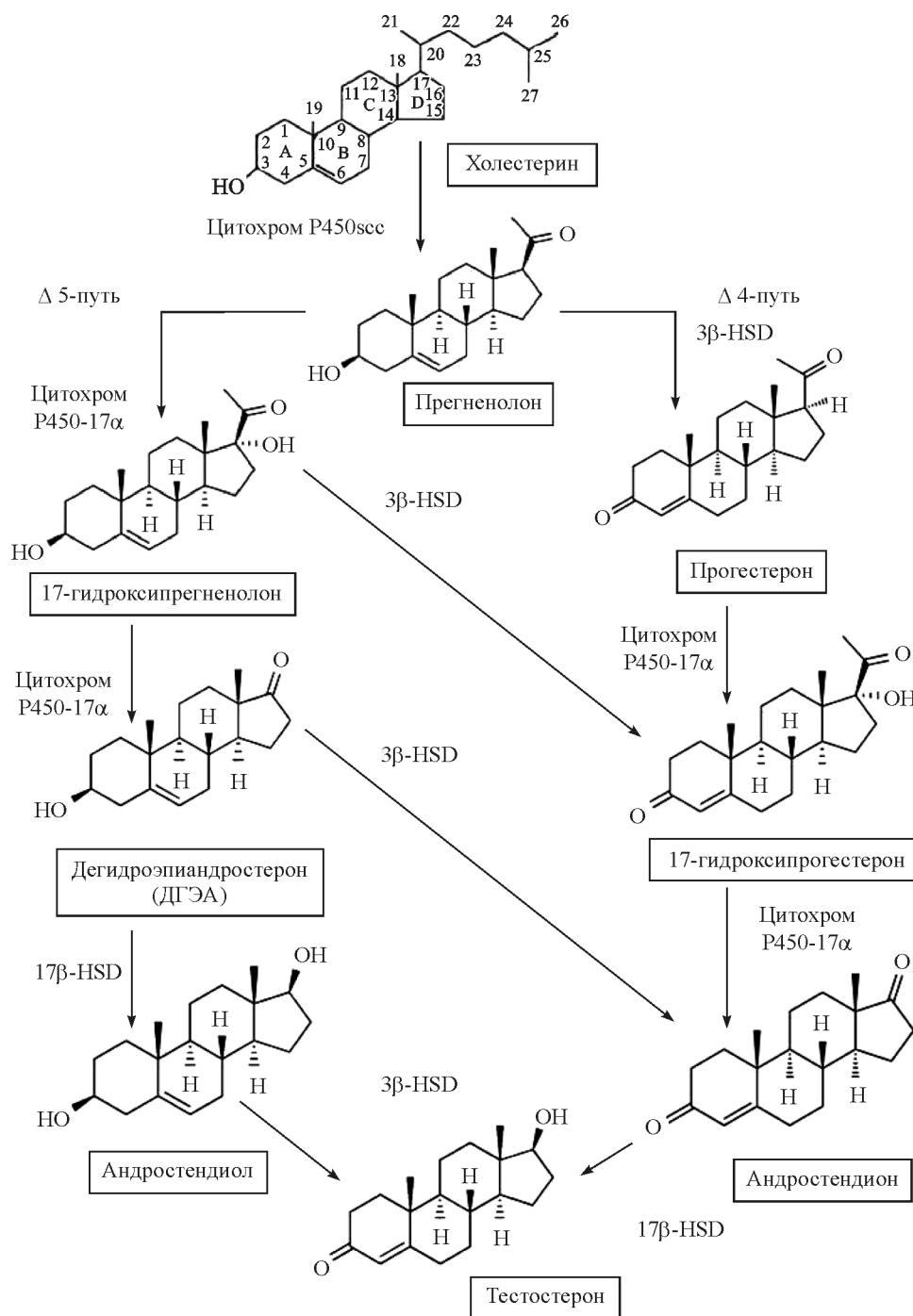


Рис. 3. Биохимические превращения холестерина и его метаболитов в тестостерон в клетках Лейдига у человека (Δ^5 -путь) и грызунов (Δ^4 -путь).

Обозначения те же, что и на рис. 2.

CRE-сайта в промоторных участках большого числа генов, в том числе *Star* (Manna, Stocco, 2005; Manna et al., 2009). Фактор CREB фосфорилируется активированной каталитической субъединицей ПКК по остатку серина. Способность фактора CREB усиливать экспрессию гена *Star* во многом определяется белками, которые функционируют как его коактиваторы — CBP и p300 (Lucki, Sewer, 2009; Manna et al., 2009). В регуляцию экспрессии гена *Star* вовлечен и транскрипционный фактор GATA-4, также являющийся мишенью для ПКК (Tremblay, Viger, 2003; Manna, Stocco, 2005).

Наряду с активаторами идентифицированы и репрессоры экспрессии гена *Star*. Важное место среди них занимают транскрипционный фактор DAX-1 (Dosage-sensitive sex reversal, Adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1), который взаимодействует с транскрипционным фактором SF-1, ингибирует его активность и подавляет SF-1-индуцируемую экспрессию гена *Star*, а также белок YY-1, взаимодействующий с белком SREBP и выключающий, таким образом, зависимый от SREBP SF-1/Sp1-путь активации экспрессии *Star* (Stocco et al., 2001; Achermann, 2005; Manna, Stocco, 2005; Tremblay, 2015).

Молекулярные механизмы синтеза и секреции андрогенных стероидов клетками Лейдига

Источником холестерина, необходимого для стероидогенеза, служат липопротеины низкой плотности, свободный холестерин, образующийся под действием холестеринэстеразы из эфиров холестерина в лецитиновых тельцах, и холестерин, синтезированный *de novo* из ацетата в гладком эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) (Dong, Hardy, 2004; Miller, 2007a; Papadopoulos, Miller, 2012). Под действием ЛГ усиливается захват липопротеинов высокой плотности клетками Лейдига через скавенджер-рецептор В1 (SR-B1). Наряду с этим ЛГ-зависимая активация ПКА приводит к фосфорилированию белка перилипина (Plin1), связанного с липидными каплями, что приводит к гидролизу эфиров холестерина, который в неэтерифицированной форме поставляется в митохондрии, являясь предшественником тестостерона и других стероидных гормонов (Kraemer et al., 2013).

Синтез андрогенных стероидов у млекопитающих осуществляется с помощью четырех основных ферментов стероидогенеза — цитохрома P450_{sc}, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -HSD), цитохрома P450-17 α , который характеризуется ферментативной активностью 17 α -гидроксилазы и C17,20-лиазы, и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы (17 β -HSD) (рис. 2, 3). Однако, несмотря на одинаковый набор ферментов и конечных продуктов в клетках Лейдига у представителей различных видов млекопитающих, процесс стероидогенеза протекает у них разными путями. Это имеет большое значение при сопоставлении экспериментальных данных, полученных при исследовании процесса стероидогенеза у животных, и данных, полученных при обследовании пациентов в условиях клиники (Omura, Morohashi, 1995; Dong, Hardy, 2004). Основные различия в стероидогенезе в клетках Лейдига млекопитающих связаны с Δ 4- и Δ 5-путями синтеза тестостерона (рис. 3). У человека преобладает Δ 5-путь, в ходе которого андростендион в результате изомеризации двойной связи превращается в тестостерон, тогда как у наиболее часто используемых в экспериментах грызунов, в том числе у крыс, тестостерон синтезируется по Δ 4-пути, когда изомеризация происходит на стадии превращения прегненолона в прогестерон (Rey et al., 1995; Dong, Hardy, 2004).

Клетки Лейдига включают в себя весь набор ферментов стероидогенеза, в том числе первые два фермента синтеза андрогенов, цитохром P450_{sc} и 3 β -HSD, осуществляющие превращение холестерина в прегненолон и прегненолона в прогестерон. Это отличает клетки Лейдига от клеток Сертоли, в которых могут осуществляться лишь заключительные стадии биосинтеза тестостерона (Dong, Hardy, 2004; Midzak et al., 2009). Большинство стероидогенных ферментов ассоциировано с мембраной и локализовано в разных компартментах клетки (рис. 2). Начальный этап синтеза тестостерона, катализируемый P450_{sc}, осуществляется в митохондриях. Дальнейшие превращения происходят в цистернах ЭПР, причем 3 β -HSD локализован как на мембране митохондрий, так и в ретикулярных мембранах, в то время как P450-17 α — только в ЭПР (Papadopoulos, Miller, 2012; Miller, 2013; Nguyen et al., 2013).

Метаболизм холестерина в митохондриях. Первый этап биосинтеза холестерина состоит в превращении нерастворимого в воде холестерина в раство-

римый прегненолон и катализируется ферментным комплексом, локализованным во внутренней мембране митохондрий. Этот процесс является универсальным для всех видов млекопитающих (Chaudhary, Stocco, 1988; Hancoglu, 1992; Dong, Hardy, 2004). Ферментный комплекс, ответственный за синтез прегненолона, состоит из трех основных компонентов — ферредоксина, ферредоксинредуктазы и цитохрома P450_{sc}, который иногда называют по кодирующему его гену *CYP11a1* (Freking et al., 2000; Payne, Hales, 2004). Белок P450_{sc} является продуктом гена, расположенного в 15-й хромосоме человека и в 9-й хромосоме мыши. Этот ген включает в себя 9 экзонов и кодирует полипептидную цепь, которая содержит 521 аминокислотный остаток (для P450_{sc} человека) и сигнальную последовательность длиной 39 аминокислотных остатков, отщепляющуюся в ходе посттрансляционного процессинга белка (Payne, Hales, 2004; Midzak et al., 2011). Ферментативные реакции, катализируемые P450_{sc}, включают в себя трехступенчатое расщепление боковой цепи холестерина с образованием прегненолона. На первом этапе происходит последовательное гидроксирование атомов углерода в позициях 20 и 22 холестерина, а затем окислительное расщепление связи между этими атомами. При этом связывание холестерина и его гидроксирование по атому C-22 являются лимитирующими стадиями синтеза прегненолона (Lewis, Lee-Robichaud, 1998; Payne, Hales, 2004; Papadopoulos, Miller, 2012; Miller, 2013). Активность белка P450_{sc}, так же как и StAR, регулируется ЛГ, а экспрессия гена *CYP11a1* определяется активностью транскрипционных факторов SF-1, DAX-1 и TreP-132 (Shih et al., 2011), Sp1 и CBP/p300 (Stocco et al., 2001), причем фактор DAX-1 в данном случае может функционировать как коактиватор и как корепрессор в зависимости от его микроокружения и концентрации. Транскрипционный фактор TreP-132 в комплексе с SF-1 и CBP/p300 обладает активностью энхансера промотора гена *CYP11a1* (Hoivik et al., 2010; Shih et al., 2011) (см. таблицу).

Метаболизм прегненолона в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Образовавшийся в митохондриях прегненолон с помощью простой диффузии проникает в ЭПР, где дегидрогеназы 3 β -HSD и 17 β -HSD и цитохром P450-17 α катализируют его дальнейшие превращения в тестостерон (Papadopoulos, Miller, 2012). Как отмечалось выше, у млекопитающих функционируют два пути (Δ 4 и Δ 5) метаболизма прегненолона, которые различаются последовательностью стадий превращения прегненолона в тестостерон. В случае Δ 4-пути уже на первой стадии происходит изомеризация молекулы прегненолона в прогестерон с помощью 3 β -HSD, которая катализирует перемещение двойной связи, соединяющей атомы C5 и C6 (прегненолон), в положение между атомами C4 и C5 (прогестерон) (рис. 3). Такой путь синтеза тестостерона является основным у грызунов, а также характерен для некоторых представителей приматов, например южноамериканских игрунков (Keene, Mason, 1992; Dong, Hardy, 2004). В отличие от этого в случае Δ 5-пути изомеризация по двойной связи происходит только на последней стадии синтеза, при превращении андростендиола в тестостерон и также катализируется дегидрогеназой 3 β -HSD. Δ 5-Путь синтеза тестостерона характерен для клеток Лейдига человека и высших приматов. У некоторых приматов, например у макак-резусов и бабуинов, выявлены оба пути, Δ 4 и Δ 5 (Rey et al., 1995; Dong, Hardy, 2004). Необходимо отметить, что тот путь, по ко-

тому протекает синтез тестостерона, определяется не только видом животного, но также периодом онтогенеза и стадией развития клеток Лейдига. Еще в 1984 г. было высказано подтвержденное в дальнейшем предположение о том, что выбор пути синтеза тестостерона имеет важное регуляторное значение и во многом определяется доступностью предшественников тестостерона и концентрацией различных стероидных гормонов в ЭПР (Yoshida et al., 1984).

Как следует из сказанного выше, дегидрогеназа 3β -HSD является важнейшим ферментом, ответственным за синтез тестостерона из прегненолона по обоим путям. Она представляет собой белок с мол. массой 42 кДа, в центре молекулы которого расположены семь параллельных β -складок, что характерно для оксидаз, использующих в качестве кофактора NAD^+ . 3β -HSD осуществляет превращение не только прегненолона в прогестерон в $\Delta 4$ -пути, но и стероидных гормонов, образующихся в ходе превращений в $\Delta 5$ -пути и имеющих двойную связь в В-кольце, таких как дигидроэпиандростерон, 17-гидроксипрегненолон и андростендиол. Фермент 3β -HSD ассоциирован с мембранами ЭПР, а также с внутренней мембраной митохондрий, со стороны межмембранного пространства (Goosen et al., 2011; Miller, 2013). У млекопитающих существует несколько изоформ этого фермента, причем в семенниках в основном экспрессируются 3β -HSD I и II типов (Payne et al., 1995; Mason et al., 1997; Payne, Hales, 2004).

Фермент 17β -HSD относится к большому семейству короткоцепочечных дегидрогеназ (редуктаз) и широко распространен в различных тканях организма. Этот фермент имеет несколько изоформ, причем все они участвуют в биосинтезе андрогенов и эстрогенов. В клетках Лейдига человека и мыши наиболее важной для синтеза тестостерона является изоформа 3 17β -HSD (Peltoketo et al., 1999; He et al., 2001; Dong, Hardy, 2004; Mindnich et al., 2004). В клетках Лейдига 17β -HSD катализирует превращение 17-кетостероидов, дигидроэпиандростерона и андростендиона соответственно в андростендиол и тестостерон.

Важнейшим этапом синтеза тестостерона является превращение стероидов, содержащих 21 атом углерода, в стероиды, включающие в себя 19 атомов (рис. 3). Этот этап осуществляется в две стадии — 17α -гидроксилирование и разрыв связи C—C между атомами C-17 и C-19. Обе эти стадии катализируются одним ферментом — цитохромом P450-17 α , который наделен одновременно C17 α -гидроксилазной и 17,20-лиазной активностью (Youngblood et al., 1991; Nason et al., 1992; Dong, Hardy, 2004). Соотношение этих активностей цитохрома P450-17 α у различных видов млекопитающих сильно варьирует. У крысы обе активности P450-17 α (гидроксилазная и лиазная) находятся на одинаково высоком уровне, в то время как у человека этот фермент имеет низкую 17,20-лиазную активность, в результате чего в большом количестве образуется 17-гидроксипрегненолон (Hasler et al., 1999; Luu-The, 2013). Низкий уровень лиазной активности P450-17 α у человека связан с ее эндогенным ингибированием в клетках Лейдига (Dufau et al., 1997). Как и в случае цитохрома P450_{sc}, для функционирования цитохрома P450-17 α необходим НАДФН, который является донором электронов и окисляется цитохром P450-редуктазой (Lewis, Lee-Robichaud, 1998). Показано, что каталитический сайт P450-17 α сходен по первичной структуре с таковыми у дегидрогеназ 3β -HSD и 17β -HSD (Buczko et al., 1995).

Механизмы регуляции экспрессии генов, кодирующих дегидрогеназы 3β -HSD и 17β -HSD и цитохром P450-17 α , имеют черты сходства. В их реализации принимают участие коактиваторы SF-1 и Sp1, а также фактор DAX-1, который, как и в случае цитохрома P450_{sc} (CYP11a1), может разнонаправленно влиять на экспрессию этих генов, но в основном функционирует как корепрессор (Li et al., 1998; Stocco et al., 2001; Hoivik et al., 2010; Gilep et al., 2011) (см. таблицу).

Возрастное снижение синтеза тестостерона и патологии, вызванные нарушением стероидогенеза в клетках Лейдига

Причинами возрастных изменений синтеза тестостерона клетками Лейдига являются как ослабление их чувствительности (резистентность) к регуляторному действию гонадотропинов, так и митохондриальные дисфункции, ведущие к нарушению биосинтетических путей синтеза стероидных гормонов. При этом установлено, что возрастные изменения не связаны с уменьшением числа клеток Лейдига, а вызваны именно ослаблением в них процесса стероидогенеза. Среди факторов, ведущих к возрастным нарушениям стероидогенеза — ослабление чувствительности рецепторного аппарата клеток Лейдига к ЛГ и, как следствие, снижение стимулированной гонадотропинами продукции цАМФ, снижение экспрессии и активности белка StAR и периферического бензодиазепинового рецептора PBR, а также нарушение экспрессии и регуляторных свойств ферментов синтеза тестостерона (Chen et al., 2005). Причиной резистентности клеток Лейдига к ЛГ является уменьшение числа рецепторов ЛГ, что вызвано как снижением экспрессии кодирующего эти рецепторы гена, так и нарушением посттрансляционной модификации рецепторных молекул и их транслокации в плазматическую мембрану (Chen et al., 2015). При этом уровень самого ЛГ с возрастом постепенно повышается, что обусловлено нарушением механизма отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Установлено, что наиболее частой причиной патологии мужской репродуктивной системы являются мутации в гене, кодирующем рецептор ЛГ. В настоящее время выявлено по крайней мере 8 миссенс-мутаций и несколько нонсенс-мутаций, вставок и делеций в различных локусах этого гена, многие из которых нарушают связывающие характеристики рецептора и (или) негативно влияют на его способность передавать сигнал на гетеротримерные G-белки (Schoneberg et al., 2004; Vignera et al., 2015; Charmandari et al., 2016). Этими мутациями обусловлено снижение синтеза тестостерона, что приводит к различным проявлениям гипогонадизма, гипоплазии семенников и других заболеваний, связанных с низким уровнем этого гормона.

Митохондриальные дисфункции в клетках Лейдига могут быть результатом воздействия на них токсичных веществ, а также следствием повышения уровня активных форм кислорода и снижения эффективности системы антиоксидантной защиты. Избыточная продукция активных форм кислорода приводит к повышению концентрации гидроперекисей жирных кислот в их мембранных структурах, что вызывает их повреждение, в том числе в митохондриях, где осуществляется синтез тестостерона. Наряду с этим активные формы кислорода в клетках Лейдига окисляют молекулу холестерина, предшественника

тестостерона, что в значительной степени снижает содержание основного субстрата для стероидогенных ферментов (Korytowski et al., 2013). Заметный вклад в нарушение окислительно-восстановительного баланса в клетках Лейдига и повышение уровня активных форм кислорода вносят такие заболевания, как сахарный диабет, атеросклероз, хронические инфекционные заболевания мочеполовой сферы, а также длительно текущие воспалительные процессы различной этиологии. Немаловажную роль играет и фактор возраста, поскольку в семенниках отмечаются возрастные изменения активности ферментов антиоксидантной защиты, что выражается в снижении уровня восстановленного глутатиона, накоплении окисленных форм жирных кислот и в конечном итоге приводит к ослаблению экспрессии генов стероидогенных ферментов и снижению продукции тестостерона клетками Лейдига (Korytowski et al., 2013; Sokanovic et al., 2014; Beattie et al., 2015). Важная роль окислительного стресса в нарушении стероидогенной функции семенников предполагает применение антиоксидантов для нормализации этого процесса. В настоящее время показана эффективность витаминов С и Е, которые положительно регулируют экспрессию генов, кодирующих ферменты стероидогенеза (Murugesan et al., 2007). Было проведено изучение влияния длительной (30 сут) обработки этими витаминами самцов крыс, у которых были нарушены функции клеток Лейдига, стероидогенез и сперматогенез вследствие воздействия на животных препарата Aroclor 1254. Показано, что пероральное введение витамина С в суточной дозе 100 мг/кг или витамина Е в суточной дозе 50 мг/кг частично или полностью восстанавливало экспрессию генов для ферментов P450_{ssc}, 3 β -HSD и 17 β -HSD в клетках Лейдига, а также восстанавливало до контрольного уровня концентрацию тестостерона в крови и семенниках животных, обработанных препаратом Aroclor 1254 (Murugesan et al., 2007).

Фармакологические подходы к регуляции синтеза тестостерона в клетках Лейдига

Основной путь регуляции синтеза тестостерона, имеющий практическое значение и используемый в клинике, состоит в активации рецептора ЛГ, контролирующего процесс стероидогенеза в клетках Лейдига. Для этого используют различные препараты гонадотропинов — ХГ человека и рекомбинантный ЛГ. Однако их применение в клинике ограничено необходимостью парентерального введения гонадотропинов, быстрым снижением чувствительности к ним клеток-мишеней вследствие десенситизации и даун-регуляции рецепторов ЛГ, а также иммуногенностью (Shiraishi et al., 2012; Vignera et al., 2015). Немаловажным фактором является и сравнительно высокая стоимость препаратов, особенно рекомбинантного ЛГ. Вследствие этого в настоящее время идет интенсивный поиск других активаторов рецептора ЛГ, среди которых наибольший интерес представляют низкомолекулярные агонисты, которые в отличие от гонадотропинов взаимодействуют не со значительным по размеру эктодоменом рецептора, а проникают в его аллостерический сайт, расположенный в трансмембранном канале. В результате активируются сопряженные с рецептором G_s-белки, повышается уровень цАМФ в клетках Лейдига и стимулируется синтез тестостерона (Shpakov, Shpakova, 2009;

Шпаков, 2015; Nataraja et al., 2015). Среди низкомолекулярных агонистов рецептора ЛГ наиболее эффективными стимуляторами стероидогенеза являются производные тиенопиримидинов — аналоги соединения Org 43553 (Van Koppen et al., 2008). При пероральном и парентеральном введениях они повышают уровень тестостерона у экспериментальных животных, в основе чего лежит их способность активировать цАМФ-зависимые сигнальные каскады в клетках Лейдига (Деркач и др., 2014а; Шпаков и др., 2014). Наряду с тиенопиримидинами стимуляторами стероидогенеза являются низкомолекулярные агонисты рецептора ЛГ, являющиеся производными 1,3,5-пирозола и терфенила (Jorand-Lebrun et al., 2007; Heitman et al., 2009). Следует, однако, отметить, что влияние перечисленных выше низкомолекулярных соединений и пептидных регуляторов на активность ферментов стероидогенеза в клетках Лейдига и на биосинтетические пути тестостерона до сих пор не изучено.

Другой подход состоит в регуляции активности рецептора ЛГ с помощью его внутриклеточных агонистов, представляющих собой сравнительно короткие синтетические пептиды, которые по первичной структуре соответствуют функционально важным участкам цитоплазматических петель рецептора ЛГ. Нами показано, что модифицированный пальмитатом пептид Asn-Lys-Asp-Thr-Lys-Ile-Ala-Lys-Lys(Palm)-Nle-Ala^{562–572}-амид, соответствующий третьей цитоплазматической петле рецептора ЛГ, при интратестикулярном введении самцам крыс в дозе 200 мкг/кг через 1—5 ч повышал концентрацию тестостерона на 35—74 % (Деркач и др., 2014б). Однако при внутрибрюшинном введении эффект пептида ослабевал, вероятно из-за его низкой стабильности в кровотоке, что требует дальнейшей модификации структуры пептида. Перспективность подхода, основанного на применении пептидов, производных цитоплазматических участков рецептора ЛГ, подтверждается многочисленными данными об эффективности пептидов, производных других рецепторов серпантинного типа, которые регулируют физиологические и биохимические процессы в условиях *in vivo* и могут быть использованы для лечения широкого спектра заболеваний (Шпаков, Деркач, 2015; Derkach et al., 2015).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 16-04-00126).

Список литературы

- Деркач К. В., Дарьин Д. В., Лобанов П. С., Шпаков А. О. 2014а. Тиенопиримидиновые производные повышают уровень тестостерона при их интратестикулярном, внутрибрюшинном и пероральном введении самцам крыс. Докл. РАН. 459 (3): 382—385. (Derkach K. V., Dar'in D. V., Lobanov P. S., Shpakov A. O. 2014a. Intratesticular, intraperitoneal, and oral administration of thienopyrimidine derivatives increases the testosterone level in male rats. Dokl. Biochem. Biophys. 459 (3): 326—329.)
- Деркач К. В., Шпакова Е. А., Шпаков А. О. 2014б. Пальмитоилированный пептид 562—572 рецептора лютеинизирующего гормона повышает уровень тестостерона у самцов крыс. Бюл. эксперим. биол. мед. 158 (8): 172—176. (Derkach K. V., Shpakova E. A., Shpakov A. O. 2014b. Palmitoylated peptide 562—572 of luteinizing hormone receptor increases testosterone level in male rats. Bull. Exp. Biol. Med. 158 (2): 209—212.)
- Шпаков А. О. 2002. Поиск молекулярных детерминант в молекулах фосфатидилинозитол-3-киназ, вовлеченных во

- взаимодействие с β -димерами G-белков. Цитология. 44 (2) : 195—202. (Shpakov A. O. 2002. The molecular determinants in the serpentine type receptors, responsible for its functional coupling with the heterotrimeric G-protein. Tsitologiya. 44 (2) : 195—202.)
- Шпаков А. О. 2009. Структурно-функциональная организация рецепторов полипептидных гормонов, содержащих LRR-повторы, и их взаимодействие с гетеротримерными G-белками. Цитология. 51 (8) : 638—649. (Shpakov A. O. 2009. Structural-functional organization of polypeptide hormones receptors containing LRR-repeats and their interaction with heterotrimeric G proteins. Tsitologiya. 51 (8) : 638—649.)
- Шпаков А. О. 2015. Новые достижения в разработке и изучении механизмов действия низкомолекулярных агонистов рецепторов тиреотропного и лютеинизирующего гормонов. Цитология. 57 (3) : 167—176. (Shpakov A. O. 2015. New achievements in the development and study of the mechanisms of action of the low molecular weight agonists of receptors of the thyroid-stimulating and the luteinizing hormones. Tsitologiya. 57 (3) : 167—176.)
- Шпаков А. О., Деркач К. В. 2015. Новые достижения в разработке и применении GPCR-пептидов. Журн. эволюц. биохим. физиол. 51 (1) : 11—16. (Shpakov A. O., Derkach K. V. 2015. New achievements in development and application of GPCR-peptides. J. Evol. Biochem. Physiol. 51 (1) : 11—16.)
- Шпаков А. О., Деркач К. В., Дарвин Д. В., Лобанов П. С. 2014. Активация аденилатциклазы тиенопиримидиновыми производными в семенниках и яичниках крыс. Цитология. 56 (5) : 346—352. (Shpakov A. O., Derkach K. V., Dar'in D. V., Lobanov P. S. 2014. Activation of adenylyl cyclase by thienopyrimidine derivatives in rat testes and ovaries. Cell Tissue Biol. 8 : 400—406.)
- Achermann J. C. 2005. The role of SF1/DAX1 in adrenal and reproductive function. Ann. Endocrinol. (Paris). 66 : 233—239.
- Ascoli M., Fanelli F., Segaloff D. L. 2002. The lutropin/choriogonadotropin receptor, a 2002 perspective. Endocrine Rev. 23 : 141—174.
- Ascoli M., Segaloff D. L. 1989. On the structure of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor. Endocrine Rev. 10 : 27—44.
- Baker M. E. 1998. Albumin's role in steroid hormone action and the origins of vertebrates: is albumin an essential protein? FEBS Lett. 439 : 9—12.
- Beattie M. C., Adekola L., Papadopoulos V., Chen H., Zitzkin B. R. 2015. Leydig cell aging and hypogonadism. Exp. Gerontol. 68 : 87—91.
- Benton L., Shan L. X., Hardy M. P. 1995. Differentiation of adult Leydig cells. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 53 : 61—68.
- Borromeo V., Berrini A., De Grandi F., Cremonesi F., Fiandanesse N., Pocar P., Secchi C. 2014. A novel monoclonal antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay to determine luteinizing hormone in bovine plasma. Domest. Anim. Endocrinol. 48 : 145—157.
- Bouman A., Heineman M. J., Marijke M. F. 2005. Sex hormones and the immune response in humans. Hum. Reprod. Update. 11 : 411—423.
- Buczko E., Koh Y. C., Miyagawa Y., Dufau M. L. 1995. The rat 17 α -hydroxylase-17,20-desmolase (CYP17) active site: computerized homology modeling and site directed mutagenesis. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 52 : 209—218.
- Chanphai P., Vesper A. R., Bekale L., Berube G., Tajmir-Riahi H. A. 2015. Transporting testosterone and its dimers by serum proteins. J. Photochem. Photobiol. 153 : 173—183.
- Charmandari E., Guan R., Zhang M., Silveira L. G., Fan Q. R., Chrousos G. P., Sertedaki A. C., Latronic A. C., Segaloff D. L. 2016. Misfolding ectodomain mutations of the lutropin receptor increase efficacy of hormone stimulation. Mol. Endocrinol. 30 : 62—76.
- Chaudhary L. R., Stocco D. M. 1988. Stimulation of cholesterol side-chain cleavage enzyme activity by cAMP and hCG in MA-10 Leydig tumor cells. Biochimie. 70 : 1799—1806.
- Chen H., Guo J., Ge R., Lian Q., Papadopoulos V., Zirkin B. R. 2015. Steroidogenic fate of the Leydig cells that repopulate the testes of young and aged Brown Norway rats after elimination of the preexisting. Exp. Gerontol. 72 : 8—15.
- Chen H., Luo L., Liu J., Brown T., Zirkin B. R. 2005. Aging and caloric restriction: effects on Leydig cell steroidogenesis. Exp. Gerontol. 40 : 498—505.
- Chen T. M., Czerwiec F. S., Puett D. 2016. Steroidogenesis and early response gene expression in MA-10 Leydig tumor cells following heterologous receptor down-regulation and cellular desensitization. Biochem. Biophys. Rep. 5 : 305—312.
- Choi J., Smitz J. 2014. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: origins of difference. Mol. Cell. Endocrinol. 383 : 203—213.
- Christenson L. K., Strauss J. F. 2000. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and the intramitochondrial translocation of cholesterol. Biochim. biophys. acta. 1529 : 175—187.
- Chuzel F., Clark A. M., Avallat O., Saez J. M. 1996. Transcriptional regulation of the lutropin/human chorionic gonadotropin receptor and three enzymes of steroidogenesis by growth factors in cultured pig Leydig cells. Eur. J. Biochem. 239 : 8—16.
- Clark B. J., Ranganathan V., Combs R. 2001. Steroidogenic acute regulatory protein expression is dependent upon post-translational effects of cAMP-dependent protein kinase A. Mol. Cell. Endocrinol. 173 : 183—192.
- Cooke B. A. 1999. Signal transduction involving cyclic AMP-dependent and cyclic AMP-independent mechanisms in the control of steroidogenesis. Mol. Cell. Endocrinol. 151 : 25—35.
- Cooke B. A., Choi M. C. K., Dirami G., Lopez-Ruiz M. P., West A. P. 1992. Control of steroidogenesis in Leydig cells. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 43 : 445—449.
- Costa R. R., Reis R. I., Aguiar J. F., Varanda W. A. 2011. Luteinizing hormone (LH) acts through PKA and PKC to modulate T-type calcium currents and intracellular calcium transients in mice Leydig cells. Cell Calcium. 49 : 191—199.
- Derkach K. V., Shpakova E. A., Titov A. M., Shpakov A. O. 2015. Intranasal and intramuscular administration of lysine-palmitoylated peptide 612—627 of thyroid-stimulating hormone receptor increases the level of thyroid hormones in rats. Int. J. Pep. Res. Ther. 21 : 249—260.
- Dong Q., Hardy M. P. 2004. Leydig cell function in man. In: Male hypogonadism: basic, clinical and therapeutic principals (Ed. by S. J. Winters). Totowa; Humana Press Inc., New York: 23—43.
- Dufau M. L. 1998. The luteinizing hormone receptor. Annu. Rev. Physiol. 60 : 461—496.
- Dufau M. L., Miyagawa Y., Takada S., Khanum A., Miyagawa H., Buczko E. 1997. Regulation of androgen synthesis: the late steroidogenic pathway. Steroids. 62 : 128—132.
- Evaul K., Hammes S. R. 2008. Cross-talk between G protein-coupled and epidermal growth factor receptors regulates gonadotropin-mediated steroidogenesis in Leydig cells. J. Biol. Chem. 283 : 27 525—27 533.
- Freking F., Nazairians T., Schlinger B. A. 2000. The expression of the sex steroid-synthesizing enzymes CYP11A1, 3 β -HSD, CYP17, and CYP19 in gonads and adrenals of adult and developing zebra finches. Gen. Comp. Endocrinol. 119 : 140—151.
- Gilep A. A., Sushko T. A., Usanov S. A. 2011. At the crossroads of steroid hormone biosynthesis: the role, substrate specificity and evolutionary development of CYP17. Biochim. biophys. acta. 1814 : 200—209.
- Goosen P., Storbeck K. H., Swart A. C., Conradie R., Swart P. 2011. Cytochrome b5 augments 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ 5- Δ 4 isomerase activity. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 127 : 238—247.
- Gudermann T., Birnbaumer M., Birnbaumer L. 1992. Evidence for dual coupling of the murine luteinizing hormone receptor to adenylyl cyclase and phosphoinositide breakdown and Ca²⁺ mobilization: studies with the cloned murine luteinizing hormone receptor expressed in L cells. J. Biol. Chem. 267 : 4479—4488.
- Gyles S. L., Burns C. J., Whitehouse B. J., Sugden D., Marsh P. J., Persaud S. J., Jones P. M. 2001. ERKs regulate cyclic AMP-induced steroid synthesis through transcription of the steroidogenic acute regulatory (StAR) gene. J. Biol. Chem. 276 : 34 888—34 895.

- Habert R., Lejeune H., Saez J. M. 2001. Origin, differentiation and regulation of fetal and adult Leydig cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 179 : 47—74.
- Hanley N. A., Ikeda Y., Luo X., Parker K. L. 2000. Steroidogenic factor 1 (SF-1) is essential for ovarian development and function. *Mol. Cell. Endocrinol.* 163 : 27—32.
- Hanukoglu I. 1992. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 43 : 779—804.
- Hasegawa T., Zhao L., Caron K. M., Majidic G., Suzuki T., Shizawa S., Sasano H., Parker K. L. 2000. Developmental roles of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) as revealed by StAR knockout mice. *Mol. Endocrinol.* 14 : 1462—1471.
- Hasler J. A., Estabrook R., Murray M., Pikuleva I., Waterman M., Capdevila J., Holla V., Helvig C., Falck J. R., Farrel G., Kaminsky L. S., Spivacl S. D., Boitier E., Beaune P. 1999. Human cytochromes P450. *Mol. Aspects Med.* 20 : 1—137.
- He F., Yu P., Wu R. 2013. Relationship between sexual satiety and motivation, brain androgen receptors and testosterone in male mandarin voles. *Behav. Brain Res.* 250 : 257—263.
- He X. Y., Merz G., Chu C. H., Lin D., Tang Y. Z., Mehta P., Schulz H., Yang S. Y. 2001. Molecular cloning, modeling, and localization of rat type 10 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Mol. Cell. Endocrinol.* 171 : 89—98.
- Heitman L. H., Narlawar R., de Vries H., Willemsen M. N., Wolfram D., Brussee J., Ijzerman A. P. 2009. Substituted terphenyl compounds as the first class of low molecular weight allosteric inhibitors of the luteinizing hormone receptor. *J. Med. Chem.* 52 : 2036—2042.
- Hoivik E. A., Lewis A. E., Aumo L., Bakke M. 2010. Molecular aspects of steroidogenic factor 1 (SF-1). *Mol. Cell. Endocrinol.* 315 : 27—39.
- Jorand-Lebrun C., Brondyk B., Lin J., Magar S., Murray R., Reddy A., Schroff H., Wands G., Weiser W., Xu Q., McKenna S., Brugger N. 2007. Identification, synthesis, and biological evaluation of novel pyrazoles as low molecular weight luteinizing hormone receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 : 2080—2085.
- Kallen C. B., Arakane F., Christenson L. K., Watari H., Devoto L., Strauss J. F. 1998. Unveiling the mechanism of action and regulation of the steroidogenic acute regulatory protein. *Mol. Cell. Endocrinol.* 145 : 39—45.
- Keeney D. S., Mason J. I. 1992. Regulation of expression of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase is mediated by cAMP in rat Leydig cells and H540 rat Leydig tumor cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 43 : 915—922.
- Keller E. T., Ershler W. B., Chang C. 1996. The androgen receptor: a mediator of diverse responses. *Front. Biosci.* 1 : 59—71.
- Korytowski W., Pilat A., Jared C., Girotti A. W. 2013. Deleterious cholesterol hydroperoxide trafficking in steroidogenic acute regulatory (StAR) protein-expressing MA-10 Leydig cells. *J. Biol. Chem.* 288 : 11 509—11 519.
- Kraemer F. B., Khor V. K., Shen W. J., Azhar S. 2013. Cholesterol ester droplets and steroidogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 371 (1—2) : 15—19.
- Kumagai J., Hsu S. Y., Matsumi H., Roh J. S., Fu P., Wade J. D., Bathgate R. A. D., Hsueh A. J. W. 2002. INSL3/Leydig insulin-like peptide activates the LGR8 receptor important in testis descent. *J. Biol. Chem.* 277 : 31 283—31 286.
- Lacapere J. J., Papadopoulos V. 2003. Peripheral-type benzodiazepine receptor: structure and function of a cholesterol-binding protein in steroid and bile acid biosynthesis. *Steroids.* 68 : 569—585.
- Lee H. J., Chang C. 2003. Recent advances in androgen receptor action. *Cell Mol. Life Sci.* 60 : 1613—1622.
- Lewis D. F. V., Lee-Robichaud P. 1998. Molecular modeling of steroidogenic cytochromes P450 from families CYP11, CYP17, CYP19 and CYP21 based on the CYP102 crystal structure. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 66 : 217—233.
- Li L. A., Lala D., Chung B. C. 1998. Function of steroidogenic factor 1 (SF1) ligand-binding domain in gene activation and interaction with AP1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 250 : 318—320.
- Luu-The V. 2013. Assessment of steroidogenesis and steroidogenic enzyme functions. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 137 : 176—182.
- Manna P. R., Chandrala S. P., Jo Y., Stocco D. M. 2006. cAMP-independent signaling regulates steroidogenesis in mouse Leydig cells in the absence of StAR phosphorylation. *J. Mol. Endocrinol.* 37 : 81—95.
- Manna P. R., Dyson M. T., Stocco D. M. 2009. Regulation of the steroidogenic acute regulatory protein gene expression: present and future perspectives. *Mol. Hum. Reprod.* 15 : 321—333.
- Manna P. R., Huhtaniemi I. T., Wang X. J., Eubank D. W., Stocco D. M. 2002. Mechanisms of epidermal growth factor signaling: regulation of steroid biosynthesis and the steroidogenic acute regulatory protein in mouse Leydig tumor cells. *Biol. Reprod.* 67 : 1393—1404.
- Manna P. R., Jo Y., Stocco D. M. 2007. Regulation of Leydig cell steroidogenesis by extracellular signal-regulated kinase 1/2: role of protein kinase A and protein kinase C signaling. *J. Endocrinol.* 193 : 53—63.
- Manna P. R., Stocco D. M. 2005. Regulation of the steroidogenic acute regulatory protein expression: functional and physiological consequences. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metab. Disord.* 1 : 93—108.
- Manna P. R., Wang X. J., Stocco D. M. 2003. Involvement of multiple transcription factors in the regulation of steroidogenic acute regulatory protein gene expression. *Steroids.* 68 : 1125—1134.
- Mason J. I., Keeney D. S., Bird I. M., Rainey W. E., Morohashi K. M., Leers-Sucheta S., Melner M. H. 1997. The regulation of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase expression. *Steroids.* 62 : 164—168.
- McFarland K. C., Sprengel R., Phillips H. S., Kohler M., Rosenblit N., Nicolics K., Segaloff D. L., Seeburg P. H. 1989. Lutropin-choriogonadotropin receptor: an unusual member of the G protein-coupled receptor family. *Science.* 245 : 494—499.
- Midzak A. S., Chen H., Papadopoulos V., Zirkin B. R. 2009. Leydig cell aging and the mechanisms of reduced testosterone synthesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 299 : 23—31.
- Midzak A., Rone M., Aghazadeh Y., Culty M., Papadopoulos V. 2011. Mitochondrial protein import and the genesis of steroidogenic mitochondria. *Mol. Cell. Endocrinol.* 336 : 70—79.
- Miller W. L. 2007a. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR), a novel mitochondrial cholesterol transporter. *Biochim. biophys. acta.* 1771 : 663—676.
- Miller W. L. 2007b. Mechanism of StAR's regulation of mitochondrial cholesterol import. *Mol. Cell. Endocrinol.* 265—266 : 46—50.
- Miller W. L. 2013. Steroid hormone synthesis in mitochondria. *Mol. Cell. Endocrinol.* 379 : 62—73.
- Mindnich R., Möller G., Adamski J. 2004. The role of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases. *Mol. Cell. Endocrinol.* 218 : 7—20.
- Moradi S. V., Mansfeld F. M., Toth I. 2013. Synthesis and *in vitro* evaluation of glycosyl derivatives of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH). *Bioorg. Med. Chem.* 21 : 4259—4265.
- Murugesan P., Muthusamy T., Balasubramanian K., Arunakaran J. 2007. Effects of vitamins C and E on steroidogenic enzymes mRNA expression in polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) exposed adult rat Leydig cells. *Toxicology.* 232 : 170—182.
- Nalbant D., Williams S. C., Stocco D. M., Khan S. A. 1998. Luteinizing hormone-dependent gene regulation in Leydig cells may be mediated by CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *Endocrinology.* 139 : 272—279.
- Nason T. F., Han X. G., Hall P. F. 1992. Cyclic AMP regulates expression of the rat gene for steroid 17 α -hydroxylase/C17—20 lyase P-450 (CYP17) in rat Leydig cells. *Biochim. biophys. acta.* 1171 : 73—80.
- Nataraja S. G., Yu H. N., Palmer S. S. 2015. Discovery and development of small molecule allosteric modulators of glycoprotein hormone receptors. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 6 : 142.
- Nguyen P. T. T., Conley A. J., Sneyd J., Lee R. S. F., Soboleva T. K., Shorten P. R. 2013. The role of enzyme compartmentali-

zation on the regulation of steroid synthesis. *J. Theor. Biol.* 332 : 52—64.

Omura T., Morohashi K. 1995. Gene regulation of steroidogenesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 53 : 19—25.

Papadopoulos V., Miller W. L. 2012. Role of mitochondria in steroidogenesis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 26 : 771—790.

Payne A. H., Clarke T. R., Bain P. A. 1995. The murine 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase multigene family: structure, function and tissue-specific expression. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 53 : 111—118.

Payne A. H., Hales D. B. 2004. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine Rev.* 25 : 947—970.

Peltoketo H., Luu-The V., Simard J., Adamski J. 1999. 17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase (HSD)/17-ketosteroid reductase (KSR) family; nomenclature and main characteristics of the 17HSD/KSR enzymes. *J. Mol. Endocrinol.* 23 : 1—11.

Pierce J. G., Parsons T. F. 1981. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu. Rev. Biochem.* 50 : 465—495.

Puett D., Li Y., DeMars G., Angelova K., Fanelli F. 2007. A functional transmembrane complex: the luteinizing hormone receptor with bound ligand and G protein. *Mol. Cell. Endocrinol.* 260—262 : 126—136.

Ramaswamy S., Weinbauer G. F. 2015. Endocrine control of spermatogenesis: role of FSH and LH/testosterone. *Spermatogenesis.* 4 (2) : e996025.

Rey R., Campo S., Ayuso S., Nagle C., Chemes H. 1995. Testicular steroidogenesis in the Cebus monkey throughout postnatal development. *Biol. Reprod.* 52 : 997—1002.

Rommerts F. F., Teerds K., Themmen T. P., van Noort M. 1987. Multiple regulation of testicular steroidogenesis. *J. Steroid Biochem.* 27 : 309—316.

Schoneberg T., Schulz A., Biebermann H., Hermsdorf T., Rompler H., Sangkuhl K. 2004. Mutant G-protein-coupled receptors as a cause of human diseases. *Pharmacol. Ther.* 104 : 173—206.

Shih M.-C. M., Chiu Y.-N., Hu M.-C., Guo I.-C., Chung B. 2011. Regulation of steroid production: analysis of Cyp11a1 promoter. *Mol. Cell. Endocrinol.* 336 : 80—84.

Shiraishi K., Ohmi C., Shimabukuro T., Matsuyama H. 2012. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum. Reprod.* 27 : 331—339.

Shpakov A. O., Shpakova E. A. 2009. Low-molecular regulators of polypeptide hormone receptors containing LGR-repeats. *Biochemistry (Moscow). Suppl. Ser. B: Biomed. Chem.* 3 : 351—360.

Sokanovic S. J., Janjic M. M., Stojkov N. J., Baburski A. Z., Bjelic M. M., Andric S. A., Kostik T. S. 2014. Age related changes

of cAMP and MAPK signaling in Leydig cells of Wistar rats. *Exp. Gerontol.* 58 : 19—29.

Stocco D. M. 2000. Intramitochondrial cholesterol transfer. *Biochim. biophys. acta.* 1486 : 184—197.

Stocco D. M., Clark B. J., Reinhart A. J., Williams S. C., Dyson M., Dassi B., Walsh L. P., Manna P. R., Wang X., Zeleznik A. J., Orly J. 2001. Elements involved in the regulation of the StAR gene. *Mol. Cell. Endocrinol.* 177 : 55—59.

Stocco D. M., Wang X., Jo Y., Manna P. R. 2005. Multiple signaling pathways regulating steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein expression: more complicated than we thought. *Mol. Endocrinol.* 19 : 2647—2659.

Themmen A. P. N., Hoogerbrugge J. W., Rommerts F. F. G., van der Molen H. 1985. Is cAMP the obligatory second messenger in the action of lutropin on Leydig cell steroidogenesis? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 128 : 1164—1172.

Tremblay J. J. 2015. Molecular regulation of steroidogenesis in endocrine Leydig cells. *Steroids.* 103 : 3—10.

Tremblay J. J., Viger R. S. 2003. Novel roles for GATA transcription factors in the regulation of steroidogenesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 85 : 291—298.

Van Koppen C. J., Zaman G. J. R., Timmers C. M., Kelder J., Mosselman S., van de Lagemaat R., Smit M. J., Hassen R. J. M. 2008. A signaling-selective, nanomolar potent allosteric low molecular weight agonist for the human luteinizing hormone receptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 378 : 503—514.

Vasta V., Shimizu-Albergine M., Beavo J. A. 2006. Modulation of Leydig cell function by cyclic nucleotide phosphodiesterase 8A. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 103 : 19 925—19 930.

Vignera S., Condorelli R. A., Cimino L., Russo G. I., Morgia G., Cflorigo A. E. 2015. Late-onset hypogonadism: the advantages of treatment with human chorionic gonadotropin rather than testosterone. *Ageing male.* doi : 10.3109/13685538.2015.1092021.

Wilson J. D. 1999. The role of androgens in male gender role behavior. *Endocrine Rev.* 20 : 726—737.

Yoshida K. I., Takahashi J., Winters S. J., Oshima H., Troen P. 1984. Steroidogenesis in the monkey testis: relationship of enzyme organization to endogenous steroids, steroidogenesis and gonadotropin treatment. *J. Steroid Biochem.* 21 : 49—58.

Youngblood G. L., Sartorius C., Taylor B. A., Payne A. H. 1991. Isolation, characterization, and chromosomal mapping of mouse P450 17 α -hydroxylase/C17-C20 lyase. *Genomics.* 10 : 270—275.

Zirkin B. R., Chen H. 2000. Regulation of Leydig cell steroidogenic function during aging. *Biol. Reprod.* 63 : 977—981.

Поступила 15 III 2016

THE MOLECULAR MECHANISMS OF STEROIDOGENESIS REGULATION IN LEYDIG CELLS

A. A. Bakhtuykov, A. O. Shpakov¹

I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St. Petersburg, 194223;

¹ e-mail: alex_shpakov@list.ru

The synthesis of testosterone (T) in the male organism is carried out by Leydig cells located in the testes and controlled by luteinizing hormone (LH) produced by the anterior pituitary. The LH specifically binds to LH receptors located in the plasma membrane of Leydig cells and stimulates the activity of intracellular signaling pathways coupled with the receptor, which regulate the steroidogenesis. The main role in this regulation belongs to the adenylyl cyclase signaling system which, along with LH receptor, includes G_s-protein, the enzyme adenylyl cyclase catalyzing the cAMP synthesis, and cAMP-dependent effector proteins. In mammals, the process of steroidogenesis is carried out with the participation of StAR protein which transports cholesterol into the mitochondria, where the initial steps of T synthesis occur. The process also involves four steroidogenic enzymes, such as cytochrome P450scc, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD), cytochrome P450-17 α possessing 17 α -hydroxylase and C17,20-lyase activities, and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (17 β -HSD). In

different species of mammals and at the different stages of ontogenesis, the order of the reactions of T synthesis and their regulation are characterized by a number of differences. There are $\Delta 4$ and $\Delta 5$ ways of T synthesis, which differ in the stage of isomerization including the displacement of the double bond from the C5—C6 position to the C4—C5. The regulation of T synthesis can take place both by direct interaction of LH-dependent signaling pathways with StAR protein, and indirectly, through the regulation of transcription factors controlling the expression of genes encoding the steroidogenesis enzymes. In the present review the data on the molecular mechanisms of regulation and the ways of T synthesis in mammalian Leydig cells, the species specificity of these ways, as well as on the factors influencing the steroidogenesis are summarized and analyzed.

Key words: steroidogenesis, testosterone, luteinizing hormone, Leydig cells, adenylyl cyclase, StAR protein
