

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ И ШКОЛЫ

УДИВИТЕЛЬНЫЙ МИР ГОНАДОТРОПИНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ: НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ, НОВЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ, НОВЫЕ МИШЕНИ

© 2020 г. А. О. Шпаков

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: alex_shpakov@list.ru

DOI: 10.31857/S0044452920072632

Гонадотропины являются ключевыми регуляторами мужской и женской репродуктивных систем у человека и большинства других позвоночных животных. От интенсивности продукции гонадотропинов, их структуры и функциональной активности полностью зависит такая важнейшая функция организма, как размножение, вследствие чего на протяжении вот уже полувека гонадотропины и их сигнальные системы находятся в центре внимания молекулярных эндокринологов, фармакологов и клиницистов. Еще сравнительно недавно считали, что регулируемые гонадотропинами сигнальные системы устроены достаточно просто, включая следующие основные компоненты: (1) гонадотропин, представленный лютеинизирующим (ЛГ) или фолликулостимулирующим (ФСГ) гормоном, (2) серпантинный рецептор ЛГ или ФСГ, сопряженный с гетеротримерными G-белками, (3) G_s -белок, опосредующий стимуляцию фермента аденилатциклазы (АЦ), (4) трансмембранная форма АЦ, катализирующая продукцию цАМФ, и (5) цАМФ-активируемый фермент протеинкиназа А и зависимые от нее ферменты и транскрипционные факторы. Однако сейчас эта модель претерпела кардинальные изменения и усложнилась. Установлено, что структура гонадотропинов таит в себе ряд уникальных особенностей, среди которых удивительно устойчивая узловая $\alpha\beta$ -структура и множество их изоформ, генерируемых вследствие дифференцированного N-гликозилирования в процессе посттрансляционной модификации прекурсоров гонадотропинов. Наряду с плацентарным хорионическим гонадотропином (ХГ), открыта и охарактеризована форма ХГ, которая вырабатывается лютеотропоцитами гипофиза и по функциональной активности в большей степени похожа на ЛГ, чем плацентарная форма, вырабатываемая эмбрионом и плацентой в первом триместре беременности.

Уникальной является и структурно-функциональная организация рецепторов ЛГ и ФСГ. Они имеют значительный по размеру внеклеточный домен с локализованным в нем лигандсвязывающим сайтом, с которым с высоким сродством связывается молекула гонадотропина, в то время как лока-

лизированный в трансмембранном канале сайт, который в большинстве G-белок-сопряженных рецепторов является высокоаффинным ортостерическим связывающим сайтом, с гонадотропинами не взаимодействует и функционирует как аллостерический сайт. Помимо G_s -белков, рецепторы ЛГ и ФСГ взаимодействуют с $G_{q/11}$ -белками, активируя через них кальциевые и 3-фосфоинозитидные пути, с $G_{i/o}$ -белками, ослабляя ЛГ/ФСГ-опосредуемую стимуляцию АЦ, а также с регуляторными белками β -аррестинами, осуществляя даун-регуляцию рецепторных молекул и стимулируя каскад митогенактивируемых протеинкиназ в клетках-мишенях. Через посредство G_s -белков осуществляется активация не только протеинкиназы А, но и других цАМФ-зависимых эффекторов, в том числе обменных факторов Ерас-семейства. Выбор сигнального пути определяется набором активированных конформаций рецепторов ЛГ и ФСГ, что обусловлено их микроокружением, мутациями и полиморфизмами, а также посттрансляционными модификациями молекул гонадотропинов и их рецепторов. Важную роль здесь играют аллостерические регуляторы, функции которых могут выполнять катионы некоторых металлов, липиды и их производные, производные аминокислот, а также синтетические низкомолекулярные соединения, способные проникать в трансмембранный канал рецепторов ЛГ и ФСГ и взаимодействовать с расположенным там аллостерическим сайтом. Среди синтетических низкомолекулярных лигандов наибольший интерес представляют тиено[2,3-d]пиримидиновые производные и некоторые другие гетероциклические соединения, которые наделены активностью аллостерических полных и инверсионных агонистов и аллостерических нейтральных антагонистов рецепторов ЛГ и ФСГ. Наряду с трансмембранным аллостерическим сайтом, в рецепторах гонадотропинов имеются дополнительные аллостерические сайты, локализованные в их цитоплазматических петлях. В качестве регуляторов таких внутриклеточных сайтов рассматривают синтетические пептиды, соответствующие по своей первичной структуре цитоплазматическим участ-

кам рецепторов, комплементарных этим сайтам. Для обеспечения эффективного проникновения в клетку и повышения биологической активности таких пептидов в условиях *in vivo*, их модифицируют жирнокислотными липофильными радикалами.

Многообразие молекулярных механизмов действия гонадотропинов существенно расширяет спектр их мишеней и регулируемых ими физиологических процессов. При этом немаловажную роль для таргетной активации определенного сигнального каскада играет cross-talk между сигнальными путями гонадотропинов и сигнальными каскадами, регулируемые другими гормонами и ростовыми факторами, в первую очередь инсулиноподобным фактором роста-1, лептином, адипонектином, эпидермальным фактором роста. При совместном применении гонадотропинов с этими гормональными агентами открываются широкие перспективы для тонкой регуляции процессов стероидогенеза, фолликулогенеза, оогенеза и сперматогенеза. Это исключительно важно для вспомогательных репродуктивных технологий, где гонадотропины традиционно используют для нормализации фолликулогенеза и контролируемой индукции овуляции. Имеются мно-

гочисленные свидетельства того, что ЛГ и ФСГ не только определяют все ключевые стадии фолликулогенеза и ответственны за процесс овуляции, но и вовлечены в развитие эмбриона. В настоящее время активно дискутируются эпигенетические механизмы влияния гонадотропинов на функциональную активность генома и, соответственно, на функционирование организма на различных этапах онтогенеза. Поскольку синтетические формы гонадотропинов (рекомбинантные ЛГ, ХГ и ФСГ) заметно отличаются по структуре от природных форм, среди которых в нативном состоянии могут быть выделены только ХГ (из мочи беременных женщин) и ФСГ (из мочи постменопаузальных женщин), то это может привести к изменению генетической программы плода и должно быть предметом тщательного изучения. Не менее важным является и исследование фармакологического профиля гонадотропинов при лечении репродуктивных дисфункций и бесплодия у мужчин, в том числе в плане оценки их влияния на процессы созревания и качества сперматозоидов.

Финансирование работы: РНФ 19-75-20122.