

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.1

Гонадолиберин – синтез, секреция, молекулярные механизмы и мишени действия

Шпаков А.О., Деркач К.В.

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Шпаков Александр Олегович, e-mail: alex_shpakov@list.ru

Резюме

Декапептид гонадолиберин (GnRH), важнейший регулятор гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси, контролирует синтез и секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов гонадотрофами аденогипофиза. Он продуцируется специализированными гипоталамическими нейронами путём сайт-специфичного протеолиза прекурсорного белка и секретруется в портальную систему гипофиза, где связывается со специфичными рецепторами. Эти рецепторы относятся к семейству G-белок-сопряжённых рецепторов, расположены на поверхности гонадотрофов и опосредуют регуляторные эффекты GnRH на продукцию гонадотропинов. Результатом связывания с ними GnRH являются активация фосфолипазы C и кальций-зависимых путей, стимуляция различных форм митогенактивируемых протеинкиназ, а также активация фермента аденилатциклазы и запуск цАМФ-зависимых сигнальных путей в гонадотрофах. Важную роль в регуляции экспрессии гена GnRH1, кодирующего прекурсор GnRH, а также синтеза и секреции GnRH играют гонадотропины, кисспептин, половые стероидные гормоны, инсулин, мелатонин и ряд транскрипционных факторов. Функциональная активность GnRH-продуцирующих нейронов зависит от процесса их миграции в гипоталамическую область на ранних стадиях онтогенеза, который находится под контролем аносмина, эфринов, обогащённого лактозаминоном поверхностного гликоконъюгата. Нарушение регуляции процесса миграции GnRH-продуцирующих нейронов, а также нарушения продукции и секреции GnRH приводят к гипогонадотропному гипогонадизму и другим дисфункциям репродуктивной системы. Настоящий обзор посвящён современному состоянию проблемы регуляции синтеза и секреции GnRH, механизмам миграции гипоталамических GnRH-продуцирующих нейронов на ранних стадиях развития мозга, их функциональной активности в гипоталамусе взрослого организма и молекулярным механизмам действия GnRH на гонадотрофы гипофиза. Проанализированы новые экспериментальные данные, которые существенно меняют имеющиеся представления о функционировании GnRH-продуцирующих нейронов и секреции ими GnRH, что крайне важно для разработки эффективных подходов, направленных на коррекцию функций гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Ключевые слова: гонадолиберин, гонадотропин, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, гипоталамический нейрон

Для цитирования: Шпаков А.О., Деркач К.В. Гонадолиберин – синтез, секреция, молекулярные механизмы и мишени действия. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 9-17. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.1

Gonadoliberin – Synthesis, Secretion, Molecular Mechanisms and Targets of Action

Shpakov A.O., Derkach K.V.

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences (prospekt Toreza 44, Saint Petersburg 194223, Russian Federation)

Corresponding author: Shpakov Alexander Olegovich, e-mail: alex_shpakov@list.ru

Abstract

Decapeptide gonadoliberin (GnRH) is the most important regulator of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis that controls the synthesis and secretion of the luteinizing and follicle-stimulating hormones by gonadotrophs in the adenohypophysis. GnRH is produced by the specialized hypothalamic neurons using the site-specific proteolysis of the precursor protein and is secreted into the portal pituitary system, where it binds to the specific receptors. These receptors belong to the family of G protein-coupled receptors, and they are located on the surface of gonadotrophs and mediate the regulatory effects of GnRH on the gonadotropins production. The result of GnRH binding to them is the activation of phospholipase C and the calcium-dependent pathways, the stimulation of different forms of mitogen-activated protein kinases, as well as the activation of the enzyme adenylyl cyclase and the triggering of cAMP-dependent signaling pathways in the gonadotrophs. The gonadotropins, kisspeptin, sex steroid hormones, insulin, melatonin and a number of transcription factors have an important role in the regulation of GnRH1 gene expression, which encodes the GnRH precursor, as well as the synthesis and secretion of GnRH. The functional activity of GnRH-producing neurons depends

on their migration to the hypothalamic region at the early stages of ontogenesis, which is controlled by anosmin, ephrins, and lactosamine-rich surface glycoconjugate. Dysregulation of the migration of GnRH-producing neurons and the impaired production and secretion of GnRH, lead to hypogonadotropic hypogonadism and other dysfunctions of the reproductive system. This review is devoted to the current state of the problem of regulating the synthesis and secretion of GnRH, the mechanisms of migration of hypothalamic GnRH-producing neurons at the early stages of brain development, the functional activity of the GnRH-producing neurons in the adult hypothalamus and the molecular mechanisms of GnRH action on the pituitary gonadotrophs. New experimental data are analyzed, which significantly change the current understanding of the functioning of GnRH-producing neurons and the secretion of GnRH, which is very important for the development of effective approaches for correcting the functions of the HPG axis.

Key words: gonadoliberein, gonadotropin, hypothalamic-pituitary-gonad axis, hypothalamic neuron

For citation: Shpakov A.O., Derkach K.V. Gonadoliberein – Synthesis, Secretion, Molecular Mechanisms and Targets of Action. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 9-17. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.1

ВВЕДЕНИЕ

Функционирование репродуктивной системы определяется активностью гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси. Она включает три основных компонента: 1 – гипоталамические нейроны, продуцирующие гонадолиберин (GnRH), рилизинг-фактор лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ); 2 – гонадотрофы аденогипофиза, продуцирующие гонадотропины; 3 – гонады, в которых осуществляется синтез половых стероидных гормонов – андрогенов, эстрогенов и их предшественника прогестерона. Декапептид GnRH, открытый группой Эндрю Шали в 1971 г., является основным посредником между ЦНС и гонадотрофами гипофиза и играет ключевую роль в регуляции ГГГ оси. В настоящее время синтезировано и изучено более двух тысяч аналогов GnRH с активностью агонистов и антагонистов, многие из которых нашли применение в медицине. Достигнуты значительные успехи в изучении факторов, контролирующих синтез и секрецию GnRH, а также механизмов действия GnRH и структурно-функциональной организации, регулируемой им сигнальной системы в гонадотрофах. Изучение GnRH-регулируемых звеньев ГГГ оси имеет большое практическое значение, поскольку нарушения в них являются одними из первоначальных заболеваний репродуктивной системы. Настоящий обзор посвящён современному состоянию проблемы регуляции синтеза и секреции GnRH и функциональной активности гипоталамических GnRH-продуцирующих нейронов, а также механизмам действия GnRH на гонадотрофы гипофиза.

РАЗДЕЛ 1. СТРУКТУРА ГОНАДОЛИБЕРИНА И КОДИРУЮЩИЕ ЕГО ГЕНЫ

Гонадолиберин (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) синтезируется из прекурсорного белка, включающего 92 аминокислотных остатка. В его состав входят: N-концевой сигнальный пептид (длиной 23 аминокислотных остатка), отщепляемый в ходе процессинга; декапептидный фрагмент, соответствующий GnRH; сайт Gly-Lys-Arg, являющийся мишенью для амидирования и протеолитического расщепления; C-концевой GnRH-ассоциированный полипептид (длиной 56 аминокислотных остатков) [1]. GnRH в основном продуцируется гипоталамическими нейронами, но также может синтезироваться рядом других отделов мозга и в некоторых периферических органах и тканях. Предполагают, что в плаценте, гипофизе, иммунной системе и гонадах GnRH функционирует как ауто- и паракринный фактор [2].

GnRH и его прекурсор выявлены у различных представителей позвоночных и проточордовых животных, хотя филогенетически удалённые формы GnRH сильно различаются по структуре и активности [3]. Большинство

позвоночных имеют две формы GnRH: GnRH-I и GnRH-II. GnRH-II отличается от GnRH-I по трем аминокислотным остаткам, локализованным в позициях 3, 5 и 8 – [His⁵, Trp⁷, Tyr⁸] GnRH, и более широко представлен в организме в сравнении с GnRH-I. Если GnRH-I присутствует в основном в ЦНС, то GnRH-II обнаружен в большом количестве органов и тканей [4]. Однако для функционирования ГГГ оси важен именно GnRH-I, который и будет рассматриваться в дальнейшем.

РАЗДЕЛ 2. РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ ПРЕКУРСОР GNRRH

У человека ген, кодирующий GnRH-I, расположен в хромосоме 8p11.2-p21 [4]. Промотор гена *GnRH1* содержит связывающие участки для большого числа транскрипционных факторов, которые регулируют транскрипционную активность этого гена. В гене *GnRH1* человека имеются два различающихся по местоположению сайта инициации транскрипции. Первый функционирует в гипоталамусе, второй – во внегипоталамических тканях, таких как яичники, семенники, гипофиз, плацента, молочная железа.

В гипоталамусе человека ген *GnRH1* экспрессируется в пульсирующем ритме, что хорошо согласуется с пульсирующим характером секреции GnRH. В регуляцию экспрессии гена *GnRH1* вовлечены Ca²⁺-связывающие белки, а также фактор DREAM (downstream regulatory element antagonist modulator), которые осуществляют коммуникацию между цитоплазмой и ядром, необходимую для поддержания пульсирующего характера экспрессии гена *GnRH1* [5]. Показано, что в регуляцию экспрессии гена *GnRH1* у человека и млекопитающих вовлечены различные гормоны и системы вторичных посредников. У крысы промоторный участок гена содержит сайты, с которыми взаимодействует октамер-связывающий транскрипционный фактор-1, определяющий экспрессию гена *GnRH1* [6]. Внутри энхансерного участка гена *GnRH1* имеются сайты, специфичные для транскрипционных факторов Pit-1, Oct1, Oct2 и Unc-86 [7]. В регуляцию транскрипции гена *GnRH1* также вовлечены два гомеодоменных белка Mx1 и Dlx2, первый из которых является репрессором транскрипции, в то время как второй – её активатором.

Имеются данные о влиянии стероидных гормонов на экспрессию гена *GnRH1*, однако его механизмы плохо изучены. Показано, что в GnRH-продуцирующих нейронах экспрессируются эстрогеновые рецепторы (ЭР), что указывает на их чувствительность к этим стероидным гормонам [8]. В то же время иммунохимические исследования демонстрируют, что ЭР локализованы в нейронах, секретирующих ксипептин, а также в глиальных клетках, афферентных по отношению к GnRH-продуцирующим

нейронам, но не в самих GnRH-нейронах [9]. Установлено, что тестостерон по механизму обратной связи подавляет экспрессию гена *GnRH1*, однако и в этом случае иммунохимическими методами андрогеновые рецепторы в GnRH-нейронах не обнаружены, вследствие чего предполагается, что эффекты тестостерона реализуются опосредованно через нейроны, продуцирующие ксипептин, которые интегрированы с GnRH-нейронами [10]. Не исключён механизм, в основе которого лежит превращение тестостерона в эстрадиол. Но и в этом случае воздействие эстрадиола на экспрессию гена *GnRH1*, вероятнее всего, реализуется также ксипептин-продуцирующими нейронами.

Голодание – фактор, подавляющий активность ГГГ оси, и одной из причин этого является снижение уровней инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), активирующих экспрессию гена *GnRH1*. В гипоталамусе инсулин и ИФР-1 усиливают экспрессию гена *GnRH1*, стимулируя каскад митогенактивируемых протеинкиназ (МАПК) [11]. Важную роль в регуляции продукции GnRH играют циркадные ритмы, что обусловлено ингибирующим влиянием нейрогормона мелатонина на транскрипционную активность гена *GnRH1* [12].

РАЗДЕЛ 3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИГРАЦИЮ GnRH-ПРОДУЦИРУЮЩИХ НЕЙРОНОВ

Важную роль в регуляции GnRH-регулируемых путей и функционирования всей ГГГ оси играет процесс развития, миграции и функциональной компетентности GnRH-нейронов. Прогениторы GnRH-нейронов – это уникальная популяция нейронов, которые на ранних стадиях онтогенеза появляются вне ЦНС. Они в дальнейшем вместе с соматоназальными аксонами мигрируют из медиальной обонятельной плакоды, развивающейся полости носа, через носовую перегородку и входят в передний мозг вместе с терминальным нервом, выгибаясь в септально-преоптическую область и гипоталамус. Типичный GnRH-нейрон в гипоталамусе взрослого организма имеет две дендритные проекции, которые простираются на расстояние 2–3 мм от тела нейрона [13]. У человека выявлено от 1000 до 1500 GnRH-продуцирующих нейронов. Их совместная локализация с множеством нейронов, в которых экспрессируются различные нейрогормоны и нейромедиаторы и которые находятся под контролем большого числа внешних сигналов, лежит в основе многоуровневого интегративного взаимодействия GnRH-нейронов с другими регуляторными системами гипоталамуса и других отделов мозга [3]. Нарушение миграции GnRH-нейронов в процессе раннего онтогенеза приводит к неправильному их встраиванию в нейрональную сеть гипоталамуса и становится причиной гипогонадотропного гипогонадизма и задержки полового созревания у мужчин, и нарушений овуляции и бесплодия у женщин [14].

В настоящее время выявлено большое число эндогенных факторов, которые участвуют в контроле миграции GnRH-нейронов, среди которых ассоциированный с внеклеточным матриксом гликопротеин аносмин [15], обогащённый концевыми остатками лактозамина поверхностный гликоконъюгат, специфичный для клеток обонятельного эпителия [16], назальный эмбриональный LHRH фактор (NELF) [17], а также эфрины, регулирующие процесс аксонального наведения [18].

Наибольшее значение среди них имеет аносмин – белок, включающий 680 аминокислотных остатков, который экспрессируется во внеклеточном пространстве и связывается с содержащими гепаринсульфат протеогликанами, ассоциированными с поверхностью клетки. Аносмин усиливает взаимодействие между фактором FGF8 и его рецептором FGFR1, активация которого приводит к стимуляции фосфатидилинозитол-3-киназы (ФИ-3-К) и запуску 3-фосфоинозитидного каскада [15]. Введение в обонятельную плакodu четырёхдневных эмбрионов цыплят ингибиторов ФИ-3-К блокирует миграцию GnRH-нейронов в передний мозг и предотвращает стимулирующее влияние на этот процесс аносмина [19]. Все эти данные указывают на то, что аносмин обеспечивает нормальное протекание процесса миграции GnRH-продуцирующих нейронов. Снижение активности аносмина является причиной синдрома Каллмана у мужчин, который сочетается с гипогонадотропным гипогонадизмом и нарушением обоняния, и также приводит к первичной аменорее у женщин.

Поверхностный гликоконъюгат, обогащённый лактозамином, в мозге эмбрионов мышей в большом количестве выявляется на поверхности клеток обонятельного эпителия и ассоциирован сначала с прогениторами GnRH-нейронов, а затем с самими GnRH-продуцирующими нейронами. В GnRH-нейронах также экспрессируется фермент β 1,3-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза-1 (β 1,3-GnT1), необходимый для модификации олигосахаридных цепей гликоконъюгата лактозамином, причём этот фермент в высокой концентрации присутствует на всём пути миграции GnRH-нейронов. У эмбрионов мышей на 13-й день развития, когда миграция GnRH-нейронов достигает максимума, 80 % этих нейронов имеют положительную реакцию на β 1,3-GnT1. На 18-й день развития после окончания миграции β 1,3-GnT1-позитивных GnRH-нейронов становится всего 30 %. У мышей, нокаутных по гену, для β 1,3-GnT1 не только снижается доля гликоконъюгата, содержащего концевой лактозамин, но и блокируется миграция GnRH-нейронов в область переднего мозга [16].

Фактор NELF экспрессируется в нервной системе в процессе эмбрионального развития – им обогащены сенсорные обонятельные клетки и предшественники GnRH-нейронов. Подавление активности NELF с помощью антисенс-олигонуклеотидов снижает рост аксонов обонятельных нейронов и число GnRH-нейронов, мигрирующих из полости носа в передний мозг [17].

Эфрины и их рецепторы, наделённые тирозинкиназной активностью, вовлечены в регуляцию сегментации, аксонального наведения, ангиогенеза. Повышение экспрессии рецепторов эфринов приводит к рассасыванию конуса роста аксона. У мышей с повышенной экспрессией эфринового рецептора EphA5 в GnRH-нейронах миграция этих нейронов из обонятельной плакоды в передний мозг сильно снижается. Это сопровождается образованием дефектных кластеров клеток на аксонах обонятельных нейронов. В результате мыши имеют менее 15 % нормально мигрирующих GnRH-нейронов и во взрослом состоянии становятся бесплодными. Следовательно, некоторые случаи гипогонадотропного гипогонадизма могут быть обусловлены мутациями в генах, кодирующих эфрины и их рецепторы [18].

РАЗДЕЛ 4. GnRH-ПУЛЬСИРУЮЩИЙ ГЕНЕРАТОР

После специфического протеолиза «созревшая» молекула GnRH по аксональному пути транспортируется к срединному возвышению гипоталамуса, откуда GnRH поступает в циркуляцию портальной системы гипофиза. Период полужизни GnRH составляет всего 2–4 мин, что связано с его быстрым расщеплением по амидным связям, вследствие чего GnRH относят к короткоживущим нейrogормонам. Гипоталамическая секреция GnRH возрастает во время постнатального развития и в период полового созревания.

Секреция GnRH может происходить в пульсирующем и волновом режимах, причём пульсирующий режим высвобождения GnRH является основным [20]. Пульсирующий режим представляет собой эпизодическое высвобождение GnRH в определённом ритме, который составляет одну пульсацию в течение 60–90 мин. При этом в систему портальной циркуляции подаются отдельные импульсы GnRH, в то время как уровень GnRH в интервалах между импульсами определить сложно. Возможны отклонения ритма пульсации GnRH от значений 60–90 мин, причём как в сторону более высокой, так и в сторону более низкой частоты секреции. Такие колебания могут являться нормальным физиологическим процессом, но в ряде случаев являются следствием дисфункций в ЦНС и эндокринной системе. Частота пульсации регулируется пульсовым генератором ритма, который расположен в медиобазальном гипоталамусе, функциональная активность которого зависит от взаимодействий между нейронами, содержащими норадреналин, дофамин, серотонин, ГАМК, глутамат, нейропептид Y, галанин. При этом глутамат и галанин стимулируют репродуктивную систему на этапе секреции GnRH, в то время как ГАМК препятствует её стимуляции. Важную роль в контроле пульсации GnRH играют кисспептин, нейрокинин В, эндогенные опиоидные пептиды [21]. В физиологических условиях пульсовый генератор получает информацию о выделении ЛГ и ФСГ гипофизом по системе короткой обратной связи, так как специальные сфинктеры регулируют градиенты давлений в воротной системе кровотока, и часть крови из гипофиза поступает обратно в гипоталамус, что обеспечивает высокую концентрацию гонадотропинов в гипоталамусе.

Волновой режим секреции GnRH отмечается только у женщин. Он позволяет более строго контролировать концентрации секретируемого GnRH. У женщин оба способа секреции GnRH и их комбинации необходимы для оптимального синтеза и секреции гонадотропинов, но пульсирующий ритм играет более важную роль в контроле репродуктивных функций [22].

В зависимости от частоты и амплитуды выброса гипоталамическими нейронами GnRH меняется концентрация обоих гонадотропинов, причём частота пульсации является более значимым фактором для их продукции, чем концентрация GnRH [23, 24]. Изменение частоты выброса GnRH меняет как количество ЛГ и ФСГ, так и их соотношение, в то время как даже значительное повышение количества секретируемого GnRH существенно не влияет на секрецию ЛГ и лишь в небольшой степени повышает уровень ФСГ. При замедлении частоты пульсации снижается секреция ЛГ, но существенно повышается секреция ФСГ, что приводит к снижению соотношения ЛГ/ФСГ и предопределяет функциональное состояние репродуктивной системы [22, 23].

Скорость ответа гонадотрофов на GnRH очень высока – уже через 2–5 мин после выброса GnRH повышается уровень ЛГ в крови. При повышении частоты ритма выброса GnRH секреция гонадотропинов сначала заметно ослабляется, а затем блокируется. Это связано с истощением хранилищ гонадотропинов в гонадотрофах и с нарушением активности рецептора GnRH и его сигнальных путей. При цирхоральном ритме пульсации сигнальные пути GnRH успевают восстановиться, и, кроме того, отмечается восстановление запасов ЛГ и ФСГ [25]. Всё это указывает на то, что GnRH при нормальной частоте пульсации функционирует как либерин, а при высокой частоте проявляет свойства статина, блокируя выработку гонадотропинов.

Важнейшим регулятором пульсирующего выброса GnRH является кисспептин – полипептид длиной 54 аминокислотных остатка (KISS-54), который расщепляется до более коротких фрагментов, содержащих 14, 13 и 10 аминокислотных остатков с фрагментом Arg-Phe-NH₂ на С-конце. У человека рецептор для кисспептина GRP54, относящийся к G-белок-сопряжённым рецепторам, семь раз пронизывающим мембрану, обнаружен в мозге, гипофизе, плаценте, гонадах, желудочно-кишечном тракте, печени, сердечно-сосудистой системе [26]. Рецептор GRP54 сопряжён с гетеротримерными G_{q/11}-белками, и его связывание с кисспептином приводит к стимуляции фосфолипазы C, повышению уровня Ca²⁺ внутри клетки и активации различных изоформ протеинкиназы C и кальций-зависимых эффекторных белков.

Имеются данные о том, что кисспептин стимулирует секрецию гонадотропинов [27]. Аксоны гипоталамических нейронов, экспрессирующих кисспептин, образуют перикапиллярные сплетения в воронковом стебле, где происходит секреция GnRH [28]. В свою очередь в GnRH-продуцирующих нейронах экспрессируются рецепторы кисспептина, что делает их чувствительными к кисспептину. Экспрессия кисспептина и его рецептора в гипоталамусе человека и млекопитающих повышается в период полового созревания [29]. Инактивирующие мутации и делеции в генах, кодирующих кисспептин и его рецептор, выявлены у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и другими репродуктивными дисфункциями [30].

При голодании экспрессия гена для кисспептина и секреция гонадотропинов снижаются [31]. Это обусловлено снижением активности лептиновых сигнальных путей в гипоталамических нейронах вследствие снижения уровня лептина в условиях дефицита пищевых ресурсов. Лептиновый рецептор отсутствует в GnRH-нейронах, но имеется в 40 % нейронов, продуцирующих кисспептин [32]. Таким образом, лептин влияет на секрецию GnRH и активность ГГГ оси опосредованно, повышая экспрессию кисспептина, стимулятора секреторной активности GnRH-нейронов, в кисспептин-продуцирующих нейронах.

Стероидные гормоны, эстрогены и тестостерон, ингибируют секрецию GnRH и гонадотропинов, причём их действие осуществляется через активацию ими ЭР [33]. В случае тестостерона сначала происходит его превращение в эстрогены с помощью фермента ароматазы, а затем уже эстрогены связываются с ЭР. Низкие, пикомолярные, концентрации эстрогенов через посредство ЭР α-типа запускают отрицательные обратные связи, приводящие

к подавлению секреции GnRH, в то время как более высокие, нанолярные, концентрации, действуя через ЭР β -типа, усиливают секрецию GnRH [34]. Важно отметить, что ЭР α -типа экспрессируются в нейронах, продуцирующих ксипептин, но отсутствуют в GnRH-нейронах [35]. Предполагается, что эстрогены связываются с ЭР α -типа на ксипептин-продуцирующих нейронах и ингибируют высвобождение ими ксипептина, что и оказывает негативное влияние на секрецию GnRH. Другими словами, эффект эстрогенов на секрецию GnRH является опосредованным и реализуется через ксипептиновые нейроны. Активность ксипептиновой системы может регулировать и другой стероидный гормон – прогестерон, на что указывает присутствие его рецептора в нейронах, продуцирующих ксипептин. При этом рецептор прогестерона, как и ЭР, отсутствует в GnRH-нейронах. Совместная локализация ЭР и рецепторов прогестерона в ксипептиновых нейронах позволяет предположить, что эстрогены и прогестерон действуют на экспрессию ксипептина согласованно.

РАЗДЕЛ 5. РЕЦЕПТОР И СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ГОНАДОЛИБЕРИНА

Связывание GnRH с рецепторами, расположенными на поверхности гонадотрофов, активирует нескольких сигнальных путей [36]. Мутации в рецепторе GnRH вызывают идиопатические формы гипогонадотропного гипогонадизма и другие репродуктивные дисфункции [36]. Рецептор GnRH, как и другие G-белок-сопряженные рецепторы, содержит три внеклеточные и три цитоплазматические петли. Особенностью его структуры является отсутствие внутриклеточного C-концевого домена (СКД), который в большинстве рецепторов имеет значительные размеры и является мишенью для регуляторных белков β -аррестин и GRK-киназ [37]. Это обусловлено присутствием в СКД серин/треонин-содержащих сайтов, мишеней GRK-киназ и участков взаимодействия с β -аррестинами [38]. Отсутствие СКД в рецепторе GnRH делает его нечувствительным к негативной регуляции GRK-киназами и исключает взаимодействие с β -аррестинами, отвечающими за интернализацию рецепторов.

Экспрессия рецептора GnRH в гипофизе регулируется его агонистом – GnRH-I. Когда уровень GnRH-I снижается вследствие физиологических процессов (лактация, переживание, голодание, сезонные периоды репродуктивного угасания), экспрессия и количество рецепторов GnRH в гонадотрофах также снижаются. При этом обработка гонадотрофов с помощью GnRH-I приводит к быстрой стимуляции экспрессии рецепторов GnRH и восстанавливает их число до нормального уровня, возвращая чувствительность гипофиза к GnRH. Усиление экспрессии рецептора GnRH определяется ритмом пульсации секреции GnRH-I, вследствие чего изменение такого ритма приводит к значительным колебаниям количества рецепторов GnRH на поверхности гонадотрофов [39]. Показано, что длительная экспозиция клеток с GnRH-I приводила к даун-регуляции рецепторов GnRH и подавляла синтез ЛГ и ФСГ. Индукция десенситизации рецепторов GnRH при продолжительной обработке высокими дозами агонистов GnRH применяется в медицине для предотвращения преждевременного полового созревания у мальчиков и при фармакологическом подавлении рака предстательной железы. Агонисты GnRH с

продолжительным действием широко применяются для подавления активности ГГГ оси, в том числе при вспомогательных репродуктивных технологиях [40].

Эстрогены подавляют экспрессию рецептора GnRH как в гипофизе, так и во внегипофизарных тканях через механизмы, включающие активацию ЭР [41]. 17β -эстрадиол блокирует промотор гена *GnRHR*, и этот эффект реализуется через ЭР α -типа и мотив, специфичный к белку-активатору транскрипции AP-1, с которым связывается большое число транскрипционных факторов, включая факторы c-Jun и c-Fos. При добавлении фтороболового эфира происходит фосфорилирование фактора c-Jun, следствием чего является снятие ингибирующего воздействия 17β -эстрадиола на экспрессию гена *GnRHR*.

Хорионический гонадотропин человека, функциональный гомолог ЛГ, подавляет синтез рецептора GnRH в семенниках крысы, действуя по механизму отрицательной обратной связи. В то же время он увеличивает экспрессию гена *GnRHR* в клетках хориокарциномы человека [37]. Это указывает на то, что регуляторные эффекты гонадотропинов зависят от ткани-мишени и пролиферативного потенциала клеток.

После связывания GnRH с рецептором активируется $G_{q/11}$ -белок, который диссоциирует на связанную с ГТФ мономерную $G_{q/11}$ -субъединицу и $G\beta\gamma$ -димер, что ведет к стимуляции фосфолипазы C, катализирующей синтез инозитол-3,4,5-трифосфата и диацилглицерина [42]. Инозитол-3,4,5-трифосфат активирует транспорт катионов кальция из внутриклеточных депо, повышая уровень внутриклеточного Ca^{2+} , и стимулирует кальциевые сигнальные пути, в то время как диацилглицерин активирует чувствительные к нему изоформы протеинкиназы C. Повышение уровня катионов кальция в гонадотрофах вызывает активацию Ca^{2+} /кальмодулин-зависимых протеинкиназ I и II типов и стимулирует секрецию гонадотропинов [43]. Следствием активации чувствительных к диацилглицерину изоформ протеинкиназы C является стимуляция различных форм МАПК, включая ERK-киназы, JNK-киназы и p38-MAPK, результатом чего является повышение транскрипционной активности генов, кодирующих субъединицы гонадотропинов [44].

Имеются веские основания полагать, что каскад МАПК определяет зависимость функционального ответа гонадотрофов от частоты воздействия на них GnRH. Обработка клеток L β T2 с помощью GnRH, подаваемого с различной частотой, приводит к различиям в экспрессии генов, кодирующих β -субъединицы ЛГ и ФСГ. При этом активация ERK1/2-киназ была более быстрой и устойчивой в клетках L β T2, которые обрабатывали GnRH с низкой частотой пульсации. При низкой частоте пульсации GnRH стимулирует экспрессию гена, кодирующего β -субъединицу ФСГ, в то время как при высокой частоте пульсации повышает продукцию β -субъединицы ЛГ. На основании этого был сделан вывод, что ERK1/2-зависимые каскады более важны для синтеза β -субъединицы ФСГ [45]. Каскад МАПК по механизму отрицательной обратной связи регулируется фосфатазами МКР-семейства, специфичными по отношению к фосфорилированным формам ERK, JNK и p38-MAPK. GnRH активирует экспрессию МКР-фосфатаз в гонадотрофах, что коррелирует с ослаблением вызываемой GnRH стимуляции МАПК-каскада [46]. Существование эффективного механизма ингибирования активности МАПК в

гонадотрофах с помощью МКР-фосфатаз имеет большое значение, поскольку в рецепторе GnRH, как отмечалось выше, отсутствует СКД, который в большинстве G-белок-сопряжённых рецепторов отвечает за десенситизацию.

Имеются данные о том, что рецептор GnRH может быть сопряжён с гетеротримерным G_{α} -белком, который при активации диссоциирует на ГТФ-связанную G_{α} -субъединицу и $G\beta\gamma$ -димер. G_{α} -субъединица активирует фермент аденилатциклазу (АЦ), катализирующую образование вторичного посредника – цАМФ. Повышение внутриклеточной концентрации цАМФ ведёт к активации протеинкиназы А и цАМФ-зависимого транскрипционного фактора CREB [47]. Фактор CREB связывается с CRE-сайтом в промоторе гена β -субъединицы ФСГ и контролирует его экспрессию в гонадотрофах. Наряду с этим CREB опосредует влияние различных по частоте пульсаций GnRH на экспрессию гена β -субъединицы ФСГ. Высокая частота пульсации GnRH приводит к активации фактора ICER, который связывается с CRE-сайтом и блокирует стимулирующее влияние на него фактора CREB. Результатом этого является подавление GnRH-индуцированной экспрессии гена β -субъединицы ФСГ. Таким образом, снижение экспрессии β -субъединицы ФСГ при высокой частоте пульсации GnRH может быть обусловлено запуском негативной регуляции CREB-зависимой её транскрипции, в то время как при низкой частоте пульсации этот механизм подавлен, что обеспечивает высокий уровень экспрессии β -субъединицы ФСГ [48]. В этой связи необходимо отметить, что экспрессия гена, кодирующего β -субъединицу ФСГ, находится на постоянном, достаточно высоком уровне и может снижаться при определённых обстоятельствах, например, при запуске механизма отрицательной обратной связи, в то время как экспрессия гена, кодирующего β -субъединицу ЛГ, находится на низком уровне и усиливается при действии GnRH или других регуляторов [49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Декапептид GnRH-I продуцируется в гипоталамических GnRH-нейронах человека вследствие контролируемого расщепления прекурсорного белка. Свои эффекты на продукцию гонадотропинов он оказывает через специфические к нему рецепторы, расположенные на поверхности гонадотрофов, активация которых приводит к стимуляции кальций-зависимых эффекторных белков и каскада митогенактивируемых протеинкиназ. Уникальным представляется тот факт, что на начальном этапе связывания рецепторов с GnRH-I отмечается повышение чувствительности гонадотрофов к GnRH-I и усиление продукции ими гонадотропинов, что не характерно для большинства гормональных сигнальных систем. Однако длительная экспозиция гонадотрофов с высокими дозами GnRH-I вызывает десенситизацию рецепторов GnRH и подавляет синтез гонадотропинов.

Одним из путей регуляции формирования ГГГ оси в онтогенезе является контроль миграции GnRH-продуцирующих нейронов из медиальной обонятельной плакаты развивающейся полости носа в гипоталамическую область на эмбриональных стадиях развития. В регуляции этого процесса участвует множество сигнальных молекул, ключевую роль среди которых играет аносмин. Нарушения активности сигнальных путей аносмина в раннем онтогенезе приводят к нарушению миграции

GnRH-нейронов и во взрослом состоянии вызывают гипогонадотропный гипогонадизм, задержку полового развития и бесплодие.

Экспрессия гена, кодирующего GnRH-I, зависит от множества транскрипционных факторов, активность которых регулируется инсулином, инсулиноподобным фактором роста-1, мелатонином. Таким образом, пищевое поведение, режим сна и бодрствования непосредственно влияют на продукцию GnRH-I и активность ГГГ оси, а сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, нарушения сна могут приводить к репродуктивным дисфункциям, которые ассоциированы с нарушением суточного ритма секреции GnRH-I.

Секреция GnRH-I происходит в основном в пульсирующем режиме, причём частота пульсации регулируется гонадотропинами, половыми стероидами, кинесептином. Соответственно концентрация гонадотропинов и соотношение ЛГ/ФСГ зависят от частоты и амплитуды выброса GnRH-I, причём частота пульсации является более значимым фактором для продукции ЛГ и ФСГ, чем концентрация GnRH-I. Таким образом, осуществляется тонкая регуляция секреции гонадотропинов и контроль их соотношения на различных стадиях репродуктивного цикла и при различных физиологических состояниях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 18-515-45004 ИИД_а) и государственного задания АААА-А18-118012290427-7.

ЛИТЕРАТУРА

- Ikemoto T, Park MK. Molecular and evolutionary characterization of the GnRH-II gene in the chicken: distinctive genomic organization, expression pattern, and precursor sequence. *Gene*. 2006; 368: 28-36. doi:10.1016/j.gene.2005.10.004
- Sasaki K, Norwitz ER. Gonadotropin-releasing hormone/gonadotropin-releasing hormone receptor signaling in the placenta. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18: 401-408. doi: 10.1097/MED.0b013e32834cd3b0
- Millar RP. GnRHs and GnRH receptors. *Anim Reprod Sci*. 2005; 88: 5-28. doi:10.1016/j.anireprosci.2005.05.032
- Lee VH, Lee LT, Chow BK. Gonadotropin-releasing hormone: regulation of the GnRH gene. *FEBS J*. 2008; 275: 5458-5478. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06676.x
- Leclerc GM, Boockfor FR. Calcium influx and DREAM protein are required for GnRH gene expression pulse activity. *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 267: 70-79. doi: 10.1016/j.mce.2006.12.040
- Eraly SA, Nelson SB, Huang KM, Mellon PL. Oct-1 binds promoter elements required for transcription of the GnRH gene. *Mol Endocrinol*. 1998; 12: 469-481. doi:10.1210/mend.12.4.0092
- Clark ME, Mellon PL. The POU homeodomain transcription factor Oct-1 is essential for activity of the gonadotropin-releasing hormone neuron-specific enhancer. *Mol Cell Biol*. 1995; 15(11): 6169-6177. doi: 10.1128/MCB.15.11.6169
- Hrabovszky E, Kalló I, Szilávi N, Keller E, Merchenthaler I, Liposits Z. Gonadotropin-releasing hormone neurons express estrogen receptor-beta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(7): 2827-2830. doi: 10.1210/jc.2006-2819
- Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2006; 147(3): 1154-1158. doi: 10.1210/en.2005-1282
- Bliss SP, Navratil AM, Xie J, Roberson MS. GnRH signaling, the gonadotrope and endocrine control of fertility. *Front Neuroendocrinol*. 2010; 31(3): 322-340. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.04.002

11. DiVall SA, Radovick S, Wolfe A. Egr-1 binds the GnRH promoter to mediate the increase in gene expression by insulin. *Mol Cell Endocrinol.* 2007; 270(1-2): 64-72. doi: 10.1016/j.mce.2007.02.007
12. Roy D, Angelini NL, Fujieda H, Brown GM, Belsham DD. Cyclical regulation of GnRH gene expression in GT1-7 GnRH-secreting neurons by melatonin. *Endocrinology.* 2001; 142(11): 4711-4720. doi: 10.1210/endo.142.11.8464
13. Herbison AE. Physiology of the adult gonadotropin-releasing hormone neuronal network. In: Plant TM, Zeleznik AJ. (Eds.) *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. USA, San Diego: Elsevier Inc; 2015: 399-467.
14. Wierman ME, Kiseljick-Vassiliades K, Tobet S. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron migration: initiation, maintenance and cessation as critical steps to ensure normal reproductive function. *Front Neuroendocrinol.* 2011; 32(1): 43-52. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.07.005
15. Esteban PF, Murcia-Belmonte V, García-González D, de Castro F. The cysteine-rich region and the whey acidic protein domain are essential for anosmin-1 biological functions. *J Neurochem.* 2013; 124(5): 708-720. doi: 10.1111/jnc.12104
16. Bless E, Raitcheva D, Henion TR, Tobet S, Schwarting GA. Lactosamine modulates the rate of migration of GnRH neurons during mouse development. *Eur J Neurosci.* 2006; 24(3): 654-660. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04955.x
17. Kramer PR, Wray S. Novel gene expressed in nasal region influences outgrowth of olfactory axons and migration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons. *Genes Dev.* 2000; 14: 1824-1834. doi: 10.1101/gad.14.14.1824
18. Gamble JA, Karunadasa DK, Pape JR, Skynner MJ, Todman MG, Bicknell RJ, et al. Disruption of ephrin signaling associates with disordered axophilic migration of the gonadotropin-releasing hormone neurons. *J Neurosci.* 2005; 25(12): 3142-3150. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4759-04.2005
19. Hu Y, Poopalasundaram S, Graham A, Bouloux PM. GnRH neuronal migration and olfactory bulb neurite outgrowth are dependent on FGF receptor 1 signaling, specifically via the PI3K p110 α isoform in chick embryo. *Endocrinology.* 2013; 154(1): 388-399. doi: 10.1210/en.2012-1555
20. Maeda K, Ohkura S, Uenoyama Y, Wakabayashi Y, Oka Y, Tsukamura H, et al. Neurobiological mechanisms underlying GnRH pulse generation by the hypothalamus. *Brain Res.* 2010; 1364: 103-115. doi: 10.1016/j.brainres.2010.10.026
21. Ezzat A, Pereira A, Clarke IJ. Kisspeptin is a component of the pulse generator for gonadotropin releasing hormone (GnRH) secretion in female sheep but not THE pulse generator. *Endocrinology.* 2015; 156(5): 1828-1837. doi: 10.1210/en.2014-1756
22. Limonta P, Marelli MM, Moretti R, Marzagalli M, Fontana F, Maggi R. GnRH in the human female reproductive axis. *Vitam Horm.* 2018; 107: 27-66. doi: 10.1016/bs.vh.2018.01.003
23. Glanowska KM, Burger LL, Moenter SM. Development of gonadotropin-releasing hormone secretion and pituitary response. *J Neurosci.* 2014; 34(45): 15060-15069. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2200-14.2014
24. Stamatziades GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol.* 2018; 463: 131-141. doi: 10.1016/j.mce.2017.10.015
25. Czielesky K, Prescott M, Porteous R, Campos P, Clarkson J, Steyn FJ, et al. Pulse and surge profiles of luteinizing hormone secretion in the mouse. *Endocrinology.* 2016; 157(12): 4794-4802. doi: 10.1210/en.2016-1351
26. Clarke SA, Dhillon WS. Kisspeptin across the human lifespan: evidence from animal studies and beyond. *J Endocrinol.* 2016; 229(3): R83-R98. doi: 10.1530/JOE-15-0538
27. Dhillon W, Chaudhuri O, Patterson M, Thompson E, Murphy K, Badman M, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(12): 6609-6615. doi: 10.1210/jc.2005-1468
28. Hrabovszky E, Ciofi P, Vida B, Horvath MC, Keller E, Caraty A, et al. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci.* 2010; 31(11): 1984-1998. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07239.x
29. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(6): 2129-2134. doi: 10.1073/pnas.0409822102
30. Seminara SB, Messenger S, Chatzidakis EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1614-1627. doi: 10.1056/NEJMoa035322
31. Wahab F, Ullah F, Chan YM, Seminara SB, Shahab M. Decrease in hypothalamic Kiss1 and Kiss1r expression: a potential mechanism for fasting-induced suppression of the HPG axis in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Horm Metab Res.* 2011; 43(2): 81-85. doi: 10.1055/s-0030-1269852
32. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurons are direct targets for leptin in the *ob/ob* mouse. *J Neuroendocrinol.* 2006; 18(4): 298-303. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01417.x
33. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, et al. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology.* 2005; 146(7): 2976-2984. doi: 10.1210/en.2005-0323
34. Krsmanovic LZ, Hu L, Leung PK, Feng H, Catt KJ. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2009; 20(8): 402-408. doi: 10.1016/j.tem.2009.05.002
35. Herbison AE. Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: the case for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V). *Brain Res Rev.* 2008; 57(2): 277-287. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.05.006
36. Voliotis M, Garner KL, Alobaid H, Tsaneva-Atanasova K, McArdle CA. Gonadotropin-releasing hormone signaling: An information theoretic approach. *Mol Cell Endocrinol.* 2018; 463: 106-115. doi: 10.1016/j.mce.2017.07.028
37. Cheng CK, Leung PC. Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I, GnRH-II, and their receptors in humans. *Endocr Rev.* 2005; 26(2): 283-306. doi: 10.1210/er.2003-0039
38. Lethimonier C, Madigou T, Munoz-Cueto JA, Lareyre JJ, Kah O. Evolutionary aspects of GnRHs, GnRH neuronal systems and GnRH receptors in teleost fish. *Gen Comp Endocrinol.* 2004; 135(1): 1-16. doi: 10.1016/j.ygcen.2003.10.007
39. Tsutsumi M, Laws SC, Rodic V, Sealton SC. Translational regulation of the gonadotropin-releasing hormone receptor in T3-1 cells. *Endocrinology.* 1995; 136(3): 1128-1136. doi: 10.1210/endo.136.3.7867566
40. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13(Suppl 1): 723-737.
41. Cheng CK, Chow BK, Leung PC. An activator protein 1-like motif mediates 17 β -estradiol repression of gonadotropin-releasing hormone receptor promoter via an estrogen receptor α -dependent mechanism in ovarian and breast cancer cells. *Mol Endocrinol.* 2003; 17(12): 2613-2629. doi: 10.1210/me.2003-0217
42. Pratap A, Garner KL, Voliotis M, Tsaneva-Atanasova K, McArdle CA. Mathematical modeling of gonadotropin-releasing hormone signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 449: 42-55. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.022
43. Lim S, Luo M, Koh M, Yang M, bin Abdul Kadir MN, Tan JH, et al. Distinct mechanisms involving diverse histone deacetylases repress expression of the two gonadotropin β -subunit genes in immature gonadotropes, and their actions are overcome by gonadotropin-releasing hormone. *Mol Cell Biol.* 2007; 27(11): 4105-4120. doi: 10.1128/MCB.00248-07
44. Liu F, Usui I, Evans LG, Austin DA, Mellon PL, Olefsky JM, et al. Involvement of both G_{q/11} and G_s proteins in gonadotropin-releasing hormone receptor-mediated signaling in L β 2 cells. *J Biol Chem.* 2002; 277(35): 32099-32108. doi: 10.1074/jbc.M203639200
45. Kanasaki H, Bedecarrats GY, Kam KY, Xu S, Kaiser UB. Gonadotropin-releasing hormone pulse frequency-dependent

activation of extracellular signal-regulated kinase pathways in perfused LbetaT2 cells. *Endocrinology*. 2005; 146(12): 5503-5513. doi: 10.1210/en.2004-1317

46. Zhang T, Roberson MS. Role of MAP kinase phosphatases in GnRH-dependent activation of MAP kinases. *J Mol Endocrinol*. 2006; 36(1): 41-50. doi: 10.1677/jme.1.01881

47. Perrett RM, McArdle CA. Molecular mechanisms of gonadotropin-releasing hormone signaling: integrating cyclic nucleotides into the network. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4: 180. doi: 10.3389/fendo.2013.00180

48. Ciccone NA, Xu SY, Lacza T, Carroll RS, Kaiser UB. Frequency-dependent regulation of follicle-stimulating hormone beta by pulsatile gonadotropin-releasing hormone is mediated by functional antagonism of bZIP transcription factors. *Mol Cell Biol*. 2010; 30(4): 1028-1040. doi: 10.1128/MCB.00848-09

49. Шпаков А.О. Гликозилирование гонадотропинов, как важнейший механизм регуляции их активности. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017; 103(9): 1004-1021.

50. Bousfield GR, Dias JA. Synthesis and secretion of gonadotropins including structure-function correlates. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011; 12(4): 289-302. doi: 10.1007/s11154-011-9191-3

REFERENCES

1. Ikemoto T, Park MK. Molecular and evolutionary characterization of the GnRH-II gene in the chicken: distinctive genomic organization, expression pattern, and precursor sequence. *Gene*. 2006; 368: 28-36. doi:10.1016/j.gene.2005.10.004

2. Sasaki K, Norwitz ER. Gonadotropin-releasing hormone/gonadotropin-releasing hormone receptor signaling in the placenta. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18: 401-408. doi: 10.1097/MED.0b013e32834cd3b0

3. Millar RP. GnRHs and GnRH receptors. *Anim Reprod Sci*. 2005; 88: 5-28. doi:10.1016/j.anireprosci.2005.05.032

4. Lee VH, Lee LT, Chow BK. Gonadotropin-releasing hormone: regulation of the GnRH gene. *FEBS J*. 2008; 275: 5458-5478. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06676.x

5. Leclerc GM, Boockfor FR. Calcium influx and DREAM protein are required for GnRH gene expression pulse activity. *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 267: 70-79. doi: 10.1016/j.mce.2006.12.040

6. Eraly SA, Nelson SB, Huang KM, Mellon PL. Oct-1 binds promoter elements required for transcription of the GnRH gene. *Mol Endocrinol*. 1998; 12: 469-481. doi:10.1210/mend.12.4.0092

7. Clark ME, Mellon PL. The POU homeodomain transcription factor Oct-1 is essential for activity of the gonadotropin-releasing hormone neuron-specific enhancer. *Mol Cell Biol*. 1995; 15(11): 6169-6177. doi: 10.1128/MCB.15.11.6169

8. Hrabovszky E, Kalló I, Szlávik N, Keller E, Merchenthaler I, Liposits Z. Gonadotropin-releasing hormone neurons express estrogen receptor-beta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(7): 2827-2830. doi: 10.1210/jc.2006-2819

9. Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2006; 147(3): 1154-1158. doi: 10.1210/en.2005-1282

10. Bliss SP, Navratil AM, Xie J, Roberson MS. GnRH signaling, the gonadotrope and endocrine control of fertility. *Front Neuroendocrinol*. 2010; 31(3): 322-340. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.04.002

11. DiVall SA, Radovick S, Wolfe A. Egr-1 binds the GnRH promoter to mediate the increase in gene expression by insulin. *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 270(1-2): 64-72. doi: 10.1016/j.mce.2007.02.007

12. Roy D, Angelini NL, Fujieda H, Brown GM, Belsham DD. Cyclical regulation of GnRH gene expression in GT1-7 GnRH-secreting neurons by melatonin. *Endocrinology*. 2001; 142(11): 4711-4720. doi: 10.1210/endo.142.11.8464

13. Herbison AE. Physiology of the adult gonadotropin-releasing hormone neuronal network. In: Plant TM, Zeleznik AJ. (Eds.) *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. USA, San Diego: Elsevier Inc; 2015: 399-467.

14. Wierman ME, Kiseljick-Vassiliades K, Tobet S. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron migration: initiation, maintenance and cessation as critical steps to ensure normal reproductive function. *Front Neuroendocrinol*. 2011; 32(1): 43-52. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.07.005

15. Esteban PF, Murcia-Belmonte V, García-González D, de Castro F. The cysteine-rich region and the whey acidic protein domain are essential for anosmin-1 biological functions. *J Neurochem*. 2013; 124(5): 708-720. doi: 10.1111/jnc.12104

16. Bless E, Raitcheva D, Henion TR, Tobet S, Schwarting GA. Lactosamine modulates the rate of migration of GnRH neurons during mouse development. *Eur J Neurosci*. 2006; 24(3): 654-660. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04955.x

17. Kramer PR, Wray S. Novel gene expressed in nasal region influences outgrowth of olfactory axons and migration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons. *Genes Dev*. 2000; 14: 1824-1834. doi: 10.1101/gad.14.14.1824

18. Gamble JA, Karunadasa DK, Pape JR, Skynner MJ, Todman MG, Bicknell RJ, et al. Disruption of ephrin signaling associates with disordered axophilic migration of the gonadotropin-releasing hormone neurons. *J Neurosci*. 2005; 25(12): 3142-3150. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4759-04.2005

19. Hu Y, Poopalasundaram S, Graham A, Bouloux PM. GnRH neuronal migration and olfactory bulb neurite outgrowth are dependent on FGF receptor 1 signaling, specifically via the PI3K p110α isoform in chick embryo. *Endocrinology*. 2013; 154(1): 388-399. doi: 10.1210/en.2012-1555

20. Maeda K, Ohkura S, Uenoyama Y, Wakabayashi Y, Oka Y, Tsukamura H, et al. Neurobiological mechanisms underlying GnRH pulse generation by the hypothalamus. *Brain Res*. 2010; 1364: 103-115. doi: 10.1016/j.brainres.2010.10.026

21. Ezzat A, Pereira A, Clarke IJ. Kisspeptin is a component of the pulse generator for gonadotropin releasing hormone (GnRH) secretion in female sheep but not THE pulse generator. *Endocrinology*. 2015; 156(5): 1828-1837. doi: 10.1210/en.2014-1756

22. Limonta P, Marelli MM, Moretti R, Marzagalli M, Fontana F, Maggi R. GnRH in the human female reproductive axis. *Vitam Horm*. 2018; 107: 27-66. doi: 10.1016/bs.vh.2018.01.003

23. Glanowska KM, Burger LL, Moenter SM. Development of gonadotropin-releasing hormone secretion and pituitary response. *J Neurosci*. 2014; 34(45): 15060-15069. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2200-14.2014

24. Stamatiades GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol*. 2018; 463: 131-141. doi: 10.1016/j.mce.2017.10.015

25. Czielesky K, Prescott M, Porteous R, Campos P, Clarkson J, Steyn FJ, et al. Pulse and surge profiles of luteinizing hormone secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2016; 157(12): 4794-4802. doi: 10.1210/en.2016-1351

26. Clarke SA, Dhillon WS. Kisspeptin across the human lifespan: evidence from animal studies and beyond. *J Endocrinol*. 2016; 229(3): R83-R98. doi: 10.1530/JOE-15-0538

27. Dhillon W, Chaudhuri O, Patterson M, Thompson E, Murphy K, Badman M, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(12): 6609-6615. doi: 10.1210/jc.2005-1468

28. Hrabovszky E, Ciofi P, Vida B, Horvath MC, Keller E, Caraty A, et al. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci*. 2010; 31(11): 1984-1998. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07239.x

29. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(6): 2129-2134. doi: 10.1073/pnas.0409822102

30. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1614-1627. doi: 10.1056/NEJMoa035322

31. Wahab F, Ullah F, Chan YM, Seminara SB, Shahab M. Decrease in hypothalamic Kiss1 and Kiss1r expression: a potential mechanism for fasting-induced suppression of the HPG axis in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Horm Metab Res*. 2011; 43(2): 81-85. doi: 10.1055/s-0030-1269852
32. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurons are direct targets for leptin in the *ob/ob* mouse. *J Neuroendocrinol*. 2006; 18(4): 298-303. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01417.x
33. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, et al. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology*. 2005; 146(7): 2976-2984. doi: 10.1210/en.2005-0323
34. Krsmanovic LZ, Hu L, Leung PK, Feng H, Catt KJ. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. *Trends Endocrinol Metab*. 2009; 20(8): 402-408. doi: 10.1016/j.tem.2009.05.002
35. Herbison AE. Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: the case for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V). *Brain Res Rev*. 2008; 57(2): 277-287. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.05.006
36. Voliotis M, Garner KL, Alobaid H, Tsaneva-Atanasova K, McArdle CA. Gonadotropin-releasing hormone signaling: An information theoretic approach. *Mol Cell Endocrinol*. 2018; 463: 106-115. doi: 10.1016/j.mce.2017.07.028
37. Cheng CK, Leung PC. Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I, GnRH-II, and their receptors in humans. *Endocr Rev*. 2005; 26(2): 283-306. doi: 10.1210/er.2003-0039
38. Lethimonier C, Madigou T, Munoz-Cueto JA, Lareyre JJ, Kah O. Evolutionary aspects of GnRHs, GnRH neuronal systems and GnRH receptors in teleost fish. *Gen Comp Endocrinol*. 2004; 135(1): 1-16. doi: 10.1016/j.ygcen.2003.10.007
39. Tsutsumi M, Laws SC, Rodic V, Sealton SC. Translational regulation of the gonadotropin-releasing hormone receptor in T3-1 cells. *Endocrinology*. 1995; 136(3): 1128-1136. doi: 10.1210/endo.136.3.7867566
40. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13(Suppl 1): 723-737.
41. Cheng CK, Chow BK, Leung PC. An activator protein 1-like motif mediates 17beta-estradiol repression of gonadotropin-releasing hormone receptor promoter via an estrogen receptor alpha-dependent mechanism in ovarian and breast cancer cells. *Mol Endocrinol*. 2003; 17(12): 2613-2629. doi: 10.1210/me.2003-0217
42. Pratap A, Garner KL, Voliotis M, Tsaneva-Atanasova K, McArdle CA. Mathematical modeling of gonadotropin-releasing hormone signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 449: 42-55. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.022
43. Lim S, Luo M, Koh M, Yang M, bin Abdul Kadir MN, Tan JH, et al. Distinct mechanisms involving diverse histone deacetylases repress expression of the two gonadotropin beta-subunit genes in immature gonadotropes, and their actions are overcome by gonadotropin-releasing hormone. *Mol Cell Biol*. 2007; 27(11): 4105-4120. doi: 10.1128/MCB.00248-07
44. Liu F, Usui I, Evans LG, Austin DA, Mellon PL, Olefsky JM, et al. Involvement of both G_{q/11} and G_s proteins in gonadotropin-releasing hormone receptor-mediated signaling in L beta T2 cells. *J Biol Chem*. 2002; 277(35): 32099-32108. doi: 10.1074/jbc.M203639200
45. Kanasaki H, Bedecarrats GY, Kam KY, Xu S, Kaiser UB. Gonadotropin-releasing hormone pulse frequency-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase pathways in perfused LbetaT2 cells. *Endocrinology*. 2005; 146(12): 5503-5513. doi: 10.1210/en.2004-1317
46. Zhang T, Roberson MS. Role of MAP kinase phosphatases in GnRH-dependent activation of MAP kinases. *J Mol Endocrinol*. 2006; 36(1): 41-50. doi: 10.1677/jme.1.01881
47. Perrett RM, McArdle CA. Molecular mechanisms of gonadotropin-releasing hormone signaling: integrating cyclic nucleotides into the network. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4: 180. doi: 10.3389/fendo.2013.00180
48. Ciccone NA, Xu SY, Lacza T, Carroll RS, Kaiser UB. Frequency-dependent regulation of follicle-stimulating hormone beta by pulsatile gonadotropin-releasing hormone is mediated by functional antagonism of bZIP transcription factors. *Mol Cell Biol*. 2010; 30(4): 1028-1040. doi: 10.1128/MCB.00848-09
49. Shakov AO. Glycosylation of gonadotrophin as the most important mechanism of regulation of their activity. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2017; 103(9): 1004-1021. (In Russian)
50. Bousfield GR, Dias JA. Synthesis and secretion of gonadotropins including structure-function correlates. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011; 12(4): 289-302. doi: 10.1007/s11154-011-9191-3

Сведения об авторах

Шпаков Александр Олегович – доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, e-mail: alex_shpakov@list.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4293-3162>, SCOPUS ID: 35231150500, РИНЦ SPIN-код: 6335-8311, AuthorID: 87662

Деркач Кира Викторовна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрохимии, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, e-mail: derkach_k@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6555-9540>, SCOPUS ID: 6603743572, РИНЦ SPIN-код: 6925-1558, AuthorID: 83183

Information about the authors

Aleksandr O. Shpakov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Endocrinology and Biochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: alex_shpakov@list.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4293-3162>, SCOPUS ID: 35231150500, РИНЦ SPIN-код: 6335-8311, AuthorID: 87662

Kira V. Derkach – Cand. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Molecular Endocrinology and Biochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: derkach_k@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6555-9540>, SCOPUS ID: 6603743572, РИНЦ SPIN-код: 6925-1558, AuthorID: 83183

Статья получена: 15.08.2018. Статья принята: 12.03.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 15.08.2018. Accepted: 12.03.2019. Published: 26.04.2019