

STEROIDOGENNY CZYNNIK-1: STRUKTURA, MECHANIZM DZIAŁANIA I ROLA BIOLOGICZNA*

STEROIDOGENIC FACTOR-1: STRUCTURE, ACTION MECHANISM AND BIOLOGICAL ROLE

Katarzyna KULCENTY, Marcin HOŁYSZ, Wiesław H. TRZECIAK

Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie: W pracy przedstawiono strukturę, mechanizm działania i rolę biologiczną steroidogennego czynnika-1 (SF-1) ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia tego czynnika dla prawidłowego funkcjonowania kory nadnerczy. SF-1 jest czynnikiem transkrypcyjnym zaliczanym do rodziny sierocych receptorów jądrowych, który oddziałuje ze specyficzną sekwencją nukleotydów w promotorach genów docelowych, do których zaliczamy geny kodujące białka uczestniczące w syntezie oraz transporcie hormonów steroidowych i ich prekursorów w komórkach. Omówiono budowę genu *SF-1*, transkryptu i białka, jak również regulację ekspresji SF-1 i aktywności transkrypcyjnej produktu białkowego genu. Główne geny regulowane przez SF-1 zostały wymienione i ważniejsze z nich scharakteryzowane. Ponadto omówiono rolę SF-1 w powstawaniu nowotworów kory nadnerczy oraz perspektywy zastosowania SF-1 w leczeniu schorzeń nadnerczy.

Słowa kluczowe: SF-1, struktura, geny docelowe, regulacja, funkcja, rola, potencjalne zastosowanie.

Summary: Structure, mechanism of action and biological role of steroidogenic factor-1 (SF-1), in particular the significance of this factor for the normal function of the adrenal cortex, have been presented. SF-1 is a transcription factor, classified to an orphan nuclear receptor family, which interacts with the specific nucleotide sequence within promoters of the target genes, including those encoding proteins participating in the synthesis or transport of steroid hormones or their precursors in the cell. Structure of the SF-1 gene, transcript and protein was presented as well as the regulation of SF-1 expression and transcriptional activity of the protein product of the gene. Major genes regulated by SF-1 were mentioned and many of them characterized. The role of SF-1 in the origin of adrenocortical carcinomas and prospects of SF-1 application in the treatment of the diseases of the adrenal cortex were discussed.

Key words: steroidogenic factor-1 (SF-1), structure, target genes, regulation, function, role, potential applications.

*Finansowano z grantu promotorskiego: 4131- B-PO1-2007-32 Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Steroidogeniczny czynnik 1 (SF-1) jest białkiem zaliczanym do sierocych receptorów jądrowych i wykazuje wysoką homologię do czynnika transkrypcyjnego Ftz-F1 z *Drosophila melanogaster*. Wiąże się on do sekwencji DNA zwanej elementem odpowiedzi hormonalnej – HRE (*hormone response element*) i reguluje transkrypcję genów docelowych.

SF-1 wykryto w komórkach kory nadnerczy, komórkach osłonki pęcherzyka i komórkach ziarnistych jajnika, w komórkach Leydiga gonady męskiej, a także w podwzgórzu i w komórkach gonadotropowych przedniego płata przysadki [1]. Czynniki te odgrywa ważną rolę w różnicowaniu komórek produkujących hormony steroidowe, kontroluje ekspresję genów kodujących enzymy katalizujące poszczególne etapy steroidogenezy i genów kodujących wewnątrzkomórkowe transportery cholesterolu [2].

Badania na myszach pozbawionych SF-1 wykazały, że u tych zwierząt nadnercza i gonady nie rozwijały się, a zwierzęta bez względu na płeć chromosomalną miały zewnętrzne narządy płciowe żeńskie [3].

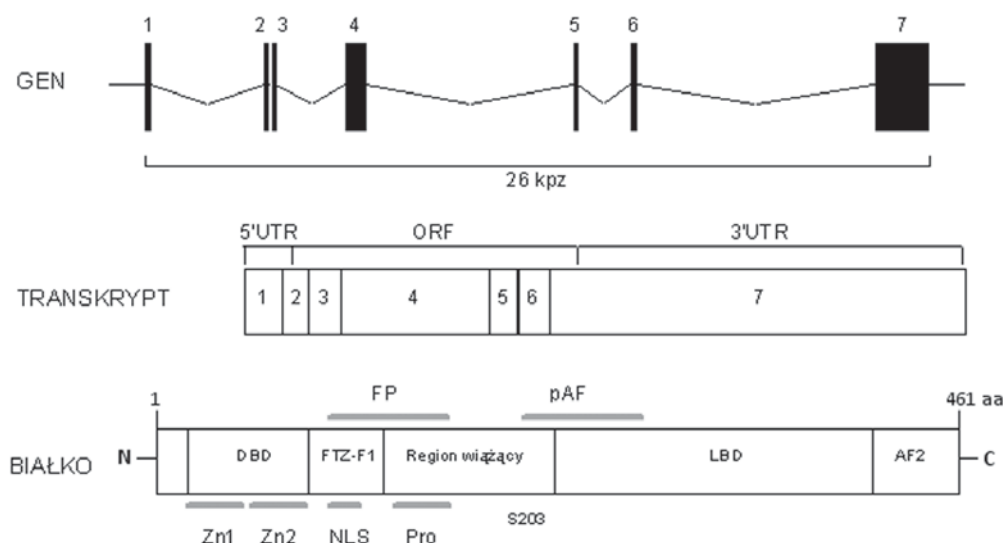
Pomimo że w literaturze światowej znajduje się wiele informacji dotyczących SF-1, w piśmiennictwie polskim nie ma opracowań poświęconych wyłącznie temu czynnikowi transkrypcyjnemu. Dlatego celem artykułu było przedstawienie budowy, mechanizmu działania i roli SF-1. Jednak ze względu na bardzo obszerne piśmiennictwo ograniczono się głównie do omówienia znaczenia tego czynnika głównie dla prawidłowego funkcjonowania kory nadnerczy.

BUDOWA GENU, TRANSKRYPTU I BIAŁKA SF-1

Ludzki gen *SF-1* (ryc. 1) jest zlokalizowany na chromosomie 9 w prążku q33, obejmuje 26 kpz i składa się z siedmiu egzonów. Egzon 1. koduje 5'-UTR (*untranslated region*). Egzony 2. i 3. domenę DBD, wiążącą DNA (*DNA-binding domain*). Egzony 4. i 5. kodują kasetę FTZ-F1, region wiążący (*hinge region*) i domenę LBD wiążącą ligand (*ligand-binding domain*). Egzony 6. i 7. kodują domenę AF-2 (*activating function-2*) odpowiedzialną za aktywację transkrypcji, a także 3'-UTR [3–5].

Pierwotny transkrypt SF-1, zawiera sekwencje siedmiu egzonów o długościach: 1. – 172nt, 2. – 117nt, 3. – 142nt, 4. – 626nt, 5. – 120nt, 6. – 148nt, 7. – 1769nt. Dojrzały transkrypt ma długość 3094nt, a otwarta ramka odczytu liczy 1552nt.

Białko SF-1 składa się z 461 aminokwasów i ma względną masę cząsteczkową 52.000. Na końcu aminowym znajduje się domena DBD zawierająca dwa palce cynkowe. W przeciwieństwie do innych receptorów jądrowych SF-1 łączy się z DNA jako monomer [2]. Wiązanie to jest stabilizowane poprzez kasetę FTZ-F1. Region ten rozpoznaje nukleotydy oskrzydlające sekwencję wiążącą – 5'-AGGTCA-3'. Myszy pozbawione kasety Ftz-F1 wykazują niedorozwój płciowy i zaburzenia funkcji nadnerczy. W kierunku C-końca od domeny DBD znajduje się sygnał lokalizacji jądrowej – NLS (*nuclear localization signal*). Pomimo że SF-1 zawiera domenę LBD, dotychczas nie znaleziono liganda aktywującego ten czynnik



RYCINA 1. Budowa genu, transkryptu i białka steroidogennego czynnika transkrypcyjnego-1, cyfry oznaczają numery egzonów, intronów nie numerowano, proporcję wielkość intronów i egzonów zachowano: DBD – domena wiążąca DNA, FTZ-F1 – kaseta FTZ-F1, LBD – domena wiążąca ligand, AF2 – funkcja aktywująca 2, FP – region funkcjonalny, pAF – proksymalna sekwencja aktywująca, Zn1, Zn2 – palce cynkowe, NLS – sygnał lokalizacji jądrowej, Pro – region bogaty w prolinę, S203 – seryna w pozycji 203, N – koniec aminowy, C – koniec węglowy

transkrypcyjny, chociaż przypuszcza się, że jego rolę mogą odgrywać oksysterole [6, 7]. Inne badania wykazały jednak, że helisy 1 i 12 domeny LBD mogą przybierać aktywną konformację w odpowiedzi na fosforylację seryny w pozycji 203, znajdującej się w proksymalnej sekwencji aktywującej pAF (*proximal activation function*), nakładającej się na środkową część regionu wiążącego i helisę H1 domeny LBD [2]. W pobliżu końca karboksylowego białka znajduje się sekwencja AF-2, charakterystyczna dla wszystkich receptorów jądrowych. Jest ona niezbędna, ale niewystarczająca, do aktywacji transkrypcji i oddziałuje z sekwencją AF-1. SF-1 nie zawiera AF-1, a AF-2 współdziała z dwiema krótkimi sekwencjami aktywującymi zlokalizowanymi w kierunku C-końca od regionu DBD [2].

Region FP, zbudowany z kasety FTZ-F1 i sekwencji bogatej w prolinę oddziałuje z c-jun i TFIIB, co powoduje zwiększenie aktywności promotorów genów docelowych [8].

KONTROLA EKSPRESJI I AKTYWNOŚCI SF-1

Promotor SF-1 zawiera kilka elementów niezbędnych dla jego aktywności i regulacji jego ekspresji w komórkach docelowych. Wśród nich należy wymienić: region bogaty w pary GC (–30), z którym wiąże się czynnik transkrypcyjny Sp1 [9], kasetę CAAT (–68) rozpoznawaną przez szereg czynników transkrypcyjnych

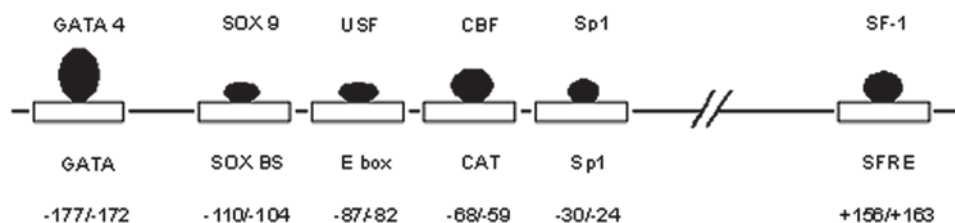
m.in. CBF (*CAAT binding factor*) [9–11], oraz w pozycji (–83) kasetę E (*E box*), rozpoznawaną przez białka należące do rodziny bHLH (*basic helix-loop-helix*) [12], wśród nich USF (*upstream stimulatory factor*) odpowiedzialny za transaktywację *in vivo* [13]. Czynnikiem wiążącym się do kasety E i biorącym udział w regulacji ekspresji SF-1 jest też Pod-1 (*podocyte-expressed 1*), działający jako represor transkrypcji [14].

W pozycji –110 znajduje się sekwencja wiążąca białko SOX – SOX BS (*SOX binding sequence*) niezbędne do ekspresji SF-1 w komórkach kory nadnerczy linii Y-1 oraz w komórkach Sertoliego gonady męskiej [15]. Najbardziej odległą od startu transkrypcji sekwencją promotora jest GATA (–177), z którą wiąże się czynnik GATA4 (ryc. 2). Zauważono ponadto, że SF-1 ma zdolność wiązania się w obrębie pierwszego intronu genu SF-1 (pozycja +156), aczkolwiek dotąd nie określono znaczenia tego oddziaływania [16].

Czynniki transkrypcyjne, wiążące się z promotorem, regulują szereg programów rozwojowych m.in. wykształcenie cech płciowych, a także różnicowanie nadnerczy i gonad. Czynniki transkrypcyjne współdziałające z SF-1 (tab. 1) modulują jego aktywność poprzez bezpośrednie interakcje z SF-1 lub wiązanie się do sekwencji DNA rozpoznawanej przez ten czynnik transkrypcyjny [17–19]. Oddziaływania pomiędzy SF-1 a innymi czynnikami transkrypcyjnymi skutkują różnymi odpowiedziami w zależności od promotora i komórek stosowanych w eksperymentach.

Wiadomo, że SF-1 do osiągnięcia aktywności transkrypcyjnej wymaga współdziałania kilku kofaktorów. Kofaktory te są niespecyficzne i występują także w innych tkankach, a mechanizm ich działania nie został dokładnie poznany. SF-1 może wchodzić w interakcje z kofaktorami SRC1, RIP140, PNRC, p/CIP i TIF2 [2]. Uważa się jednak, że dwa spośród nich – TIF2 i p/CIP modulują podstawową aktywność transkrypcyjną SF-1 poprzez oddziaływanie z proksymalną sekwencją aktywującą. Gdy SF-1 jest związany z p/CIP, nadekspresja PKA potęguje jego aktywność. Natomiast w przypadku TIF2, nadekspresja PKA hamuje aktywność transkrypcyjną SF-1 [7].

Zarówno ekspresja SF-1, jak i aktywność transkrypcyjna SF-1 podlegają ścisłej regulacji. Aktywność SF-1 jest modyfikowana poprzez fosforylację lub poprzez



RYCINA 2. Budowa regionu regulatorowego SF-1: Sp1 – sekwencja bogata w pary GC wiążąca czynnik Sp1, CAT box – kasetę CAAT wiążącą czynnik transkrypcyjny CBF, E box – sekwencja wiążąca czynnik USF, SoxBS – sekwencja wiążąca białko Sox, GATA – sekwencja wiążąca białko GATA, SFRE – sekwencja wiążąca czynnik SF-1

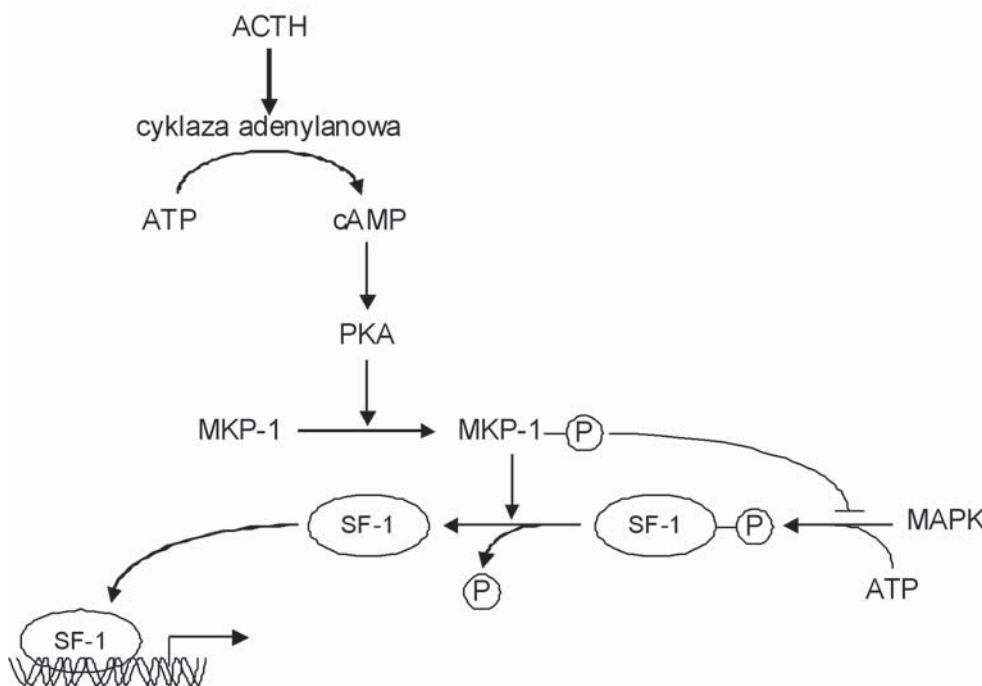
TABELA 1. Czynniki transkrypcyjne współdziałające z SF-1

Czynnik transkrypcyjny	Funkcja	Promotor	Piśmien- nictwo
Sp1	Współdziała z SF-1 zależnie od typu komórek	<i>StAR</i>	[61]
Sp1	Niezbędny do odpowiedzi podstawowej i cAMP-zależnej	<i>CYP11A1</i>	[35]
SOX9	Pobudza transkrypcję w obecności SF-1	<i>MIS</i>	[62]
TreP132	Umożliwia przyłączenie CBP/p300	<i>P450_{scc}</i>	[63]
WT1	Ułatwia wiązanie SF-1	<i>MIS</i>	[18]
Egr-1	Aktywuje ekspresję indukowaną przez GnRH	<i>LHβ</i>	[17]
CREB	CREB i SF-1 ulegają fosforylacji pod wpływem FSH	aromataza	[20]
TFIIB	Nieznana		[35]
C/EBP β	Niezbędny do aktywności transkrypcyjnej SF-1	<i>StAR</i>	[64]
DAX-1	Hamuje aktywność transkrypcyjną SF-1	<i>CYP17</i>	[18]

interakcję z koaktywatorami lub korepresorami. Do tej pory nie wyjaśniono jednak, w jaki sposób pobudzenie ścieżki sygnałowej PKA wywołuje zwiększenie aktywności SF-1. Dowiedzono, że w komórkach ziarnistych jajnika, stymulowanych FSH *in vivo*, SF-1 ulega fosforylacji [20]. W warunkach *in vitro* PKA fosforyluje LBD i region N-końcowy białka [21], a pod wpływem kinaz ścieżki MAP (MAPK/ERK2) fosforylacji ulega reszta Ser 203. Fosforylacja Ser 203 stabilizuje domenę LBD [22], co pozwala na przyłączenie koaktywatora GRIP1/TIF2 i korepresora SMRT [22]. Zaproponowano, że podobnie jak w przypadku indukcji transkrypcji *StAR* w komórkach Y1 i MA-10, PKA wpływa na aktywność SF-1 za pośrednictwem ścieżki sygnałowej kinaz MAP [23]. Zauważono jednak, że działanie kinaz MAP nie dotyczy wszystkich typów komórek i promotorów zależnych od SF-1, gdyż nie potwierdza się ono w odniesieniu do innych genów, np. *CYP11A1* [24].

Zaobserwowano, że w wyniku defosforylacji SF-1 jego aktywność transkrypcyjna wzrasta. W komórkach H295 pobudzenie ścieżki sygnałowej PKA powoduje nadekspresję fosfatazy-1 kinazy MAP (MKP-1) i prowadzi do zwiększonej ekspresji genów zależnych od SF-1 (m.in. *CYP17*). MKP-1, nazwano fosfatazą o podwójnej aktywności – DUSP (*dual activity protein phosphatase*), gdyż wykazuje aktywność fosfatazy serynowo/treoninowej i tyrozynowej [25] (ryc. 3.).

Wyniki doświadczeń, w których użyto produktów pośrednich steroidogenezy, wykazały, że 25-, 26- lub 27-hydroksycholesterol specyficznie pobudzają aktywność promotora genu *CYP21* kodującego cytochrom P450c21, składnik kompleksu enzymatycznego 21-hydroksylazy. Promotor ten zawiera sekwencję wiążącą SF-1. Najsilniejszym stymulatorem zależnej od SF-1 transkrypcji *CYP21* jest 25-hydroksycholesterol. Zauważono także, że delecja sekwencji AF-2 czynnika SF-1, znacznie zmniejsza odpowiedź promotora genu *CYP21* na 25-hydroksycholesterol. Wynika z tego, że oksysterole, wytwarzane przy udziale cytochromów P450, mogą aktywować syntezę hormonów steroidowych działając jako ligandy SF-1 [26].



RYCINA 3. Mechanizm fosforylacji i defosforylacji SF-1 z udziałem kinazy MAP i fosfatazy kinazy MAP: cAMP – cykliczny 3'-5' adenozynomonofosforan, PKA – kinaza białkowa A, MAPK – kinaza MAP, MKP-1 – fosfataza-1 kinazy MAP

Badania krystalograficzne prowadzone niezależnie przez trzy grupy badawcze wykazały, że funkcję liganda SF-1 mogą także pełnić fosfolipidy [27–29]. Interakcje fosfataz fosfatydyloinozytolu z LBD mysiego SF-1 wydają się konieczne dla osiągnięcia maksymalnej aktywacji receptora [28]. Najnowsze badania wskazują też na rolę sfingolipidów w zależnej od ACTH stymulacji transkrypcji *CYP17* [30, 31]. Zauważono, że pobudzenie ludzkich komórek kory nadnerczy linii H295 za pomocą kortykotropiny zwiększa katabolizm sfingolipidów, co powoduje sekrecję fosforanu sfingozyny-1 – S1P (*sphingosine-1-phosphate*). S1P zapoczątkowuje kaskadę reakcji prowadzących do przyłączenia białka wiążącego się z sekwencją odpowiedzi na steroidy – SREBP-1 (*steroid response element binding protein-1*) w obrębie promotora *CYP17*, aktywacji transkrypcji i zwiększenia syntezy kortyzolu [30, 31]. Dowiedzono także, że S1P stymuluje sekrecję kortyzolu w komórkach kory nadnerczy bydłych drogą zależną od kinazy białkowej C i jonów Ca^{2+} [32]. Wyniki tych badań wykazują, że chociaż S1P nie wpływa na zależną od SF-1 ekspresję tego genu, to sfingozyna może pełnić rolę liganda hamującego SF-1. Sfingozyna działa antagonistycznie do cAMP pobudzającego transkrypcję *CYP17* [33]. Dlatego wysunięto hipotezę, że sfingolipidy mogą regulować ekspresję *CYP17* zależnie od SF-1.

Zauważono, że w promotorach wielu genów, których produkty białkowe, bezpośrednio lub pośrednio, uczestniczą w syntezie hormonów steroidowych obok

elementów odpowiedzi na SF-1 znajdują się elementy odpowiedzi na cAMP. Wiadomo np., że SF-1 reguluje ekspresję niektórych genów m.in. StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*) [34], *CYP11A1* [35], *CYP17* [36] i *MC2R* [37], w odpowiedzi na hormony tropowe działające poprzez ścieżkę sygnałową PKA.

Wyniki doświadczeń, prowadzonych na mysich komórkach kory nadnerczy linii Y1 i komórkach Leydiga linii MA-10, wykazały, że poziom białka SF-1 wzrasta w odpowiedzi na działanie forskoliny czy nadekspresję podjednostki katalitycznej kinazy białkowej A, pomimo że poziom transkryptu SF-1 pozostaje niezmieniony [36, 38]. Jednak najnowsze badania na komórkach linii Y1 wykazały, że zarówno poziom transkryptu, jak i poziom białka SF-1 zwiększają się po stymulacji forskoliną [39]. Sprzeczności te mogą wynikać z heterogenności komórek linii Y1 wykorzystywanych w poszczególnych laboratoriach [40].

Natomiast w bydlęcych komórkach kory nadnerczy poziom transkryptu *SF-1* rośnie po stymulacji kortykotropiną lub forskoliną, przy czym maksymalny efekt obserwuje się po 6 godzinach [41], co może wynikać z pobudzenia transkrypcji *SF-1* [39]. Wyniki eksperymentów z inhibitorem transkrypcji – aktynomycyną D wskazują jednak, że pobudzenie ścieżki sygnałowej PKA, chociaż nie powoduje wzrostu transkrypcji *SF-1*, zwiększa stabilność transkryptu i produktu białkowego genu *SF-1* [38].

GENY REGULOWANE PRZEZ SF-1

SF-1 reguluje ekspresję genów uczestniczących w różnicowaniu płci, kontroli wydzielania gonadotropin przysadkowych i syntezie hormonów steroidowych w korze nadnerczy i gonadach.

Wykazano, że u myszy pozbawionych genu *SF-1* nie dochodzi do zaniku przewodów Müllera [3, 42, 43]. Mechanizm działania SF-1 na różnicowanie płci jest następujący: SF-1 pobudza transkrypcję genu *SRY* (*Sex-determining Region Y*) [41], który kontroluje ekspresję czynnika transkrypcyjnego SOX9 (*sex determining region Y-box 9*), który z kolei stymuluje transkrypcję genu *MIS* w komórkach Sertoliego. W rezultacie dochodzi do różnicowania gonady pierwotnej, w kierunku męskim.

Gonady i nadnercza rozwijają się ze wspólnego prekursora – listewki moczowo-płciowej – AGP (*adrenogenital primordium*). U myszy, rozdzielenie się linii rozwojowych gonad i nadnerczy następuje w 9. do 10. dniu życia płodowego (E9–E10), a w dniu 13. linie te są już rozdzielone. U myszy, obecność czynnika SF-1 w AGP stwierdza się już w 9. dniu życia płodowego. W momencie rozdzielenia linii rozwojowych kory i rdzenia nadnerczy, ekspresja SF-1 lokalizuje się w korze nadnerczy [44, 45].

Gonady myszy pozbawionych SF-1 zanikają w drodze apoptozy w dniu E12–E12.5, kiedy dochodzi do determinacji płci [3]. Rozejście się linii rozwojowych jąder i jajników następuje w E11,5–E12 [2].

W przypadku nieodróżnicowanych gonad, wysoki poziom SF-1 utrzymuje się do E12.5. Do E18.5 obserwuje się stopniowe obniżenie ekspresji *SF-1* w jajnikach, po czym poziom

białka SF-1 powoli wzrasta. U samic najwyższe stężenie SF-1 obserwowane jest w 7. dniu po urodzeniu [2], podczas gdy w gonadzie męskiej stwierdza się ciągłą ekspresję *SF-1* zarówno w komórkach Leydiga, jak i komórkach Sertoliego [44].

Badaniem wpływu SF-1 na rozwój gonad i nadnerczy zajmowały się trzy niezależne grupy badawcze [3, 42, 43]. W laboratoriach tych wyhodowano transgeniczne myszy pozbawione czynnika SF-1 (*SF-1 knock-out mice*). Osobniki homozygotyczne ginęły po ośmiu dniach życia z powodu znacznego niedoboru glukokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów, a substytucja hormonalna zwiększała przeżywalność tych zwierząt [46]. Homozygoty bez względu na ich płeć chromosomalną miały żeńskie zewnętrzne narządy płciowe i przewody Müllera. Pozbawione były natomiast nadnerczy i gonad, pomimo iż w E10.5, kiedy gonady są jeszcze niezróżnicowane, nadnercza mają prawidłową budowę [42].

Wynika z tego, że czynnik SF-1 jest niezbędny do zachowania i różnicowania się gonad i nadnerczy, ale jego obecność nie jest konieczna dla wczesnego rozwoju tych narządów.

U ludzi determinacja płci jest kontrolowana przez chromosom Y zawierający gen *SRY*, a także geny zaangażowane w determinacji płci. [47]. Białko *SRY* inicjuje powstawanie jąder poprzez indukcję ekspresji genów *SF-1* i *WT-1* (*Wilms's tumour related gene*), *DAX-1*,

SOX3 oraz *SOX9*. U osobników pozbawionych *SRY* dochodzi do wykształcenia fenotypu żeńskiego, natomiast mutacje *SRY*, lub *SF-1* czy *WT-1*, prowadzą do nieprawidłowości w rozwoju jąder [1]. Niewiele wiadomo natomiast na temat czynnika determinującego rozwój jajników. Uważa się, że może nim być *DAX-1*, jako że odgrywa rolę antagonistyczną do SF-1.

U myszy, u których zahamowano syntezę SF-1, dochodzi do niedorozwoju nadnerczy i gonad [3, 48], a także do obniżenia poziomu ekspresji LH, który determinuje rozwój jajników [48]. U myszy pozbawionych genu *SF-1* nie wykazano także obecności α GSU LH β i GnRH, co sugeruje, że SF-1 bierze udział w ekspresji ich genów [49, 50].

W korze nadnerczy i gonadach SF-1 aktywuje ekspresję podstawową genów *CYP11A1*, *CYP11B1*, *CYP11B2*, *CYP17*, *CYP19* i *CYP21* [51], a także genów *MC2R* i *DAX-1*. Czynnik

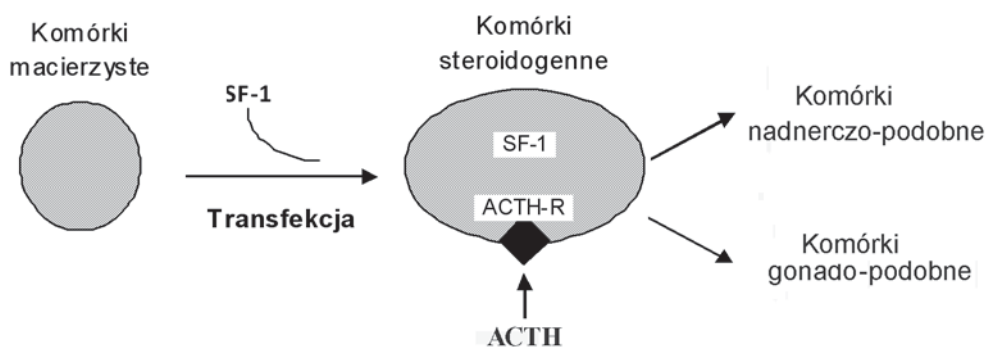
TABELA 2. Geny regulowane przez SF-1

Gen	Miejsce ekspresji	Piśmiennictwo
<i>CYP11A1</i>	tkanki steroidogenne	[35]
<i>CYP11B1</i>	nadnercza	[65]
<i>CYP11B2</i>	tkanki steroidogenne	[51]
<i>CYP17</i>	tkanki steroidogenne	[66]
<i>CYP19</i>	jajniki	[67]
<i>CYP21A2</i>	nadnercza	[68]
<i>HSD3B</i>	tkanki steroidogenne	[69]
<i>MC2R</i>	nadnercza	[70]
<i>StAR</i>	tkanki steroidogenne	[71]
<i>AMHR</i>	gonady, macica	[72]
<i>GPHα</i> (podjednostki α FSH i LH)	przysadka	[73]
<i>LH</i>	przysadka	[74]
<i>GNRHR</i> (receptor GnRH)	przysadka	[75]
<i>SR BI</i>	tkanki steroidogenne	[76]
<i>MIS</i>	gonady	[77]
<i>DAX 1</i>	podobne do SF 1	[78]

ten reguluje również dostępność cholesterolu dla syntezy hormonów steroidowych poprzez kontrolę ekspresji *SR-BI* (*scavenger receptor class B, member 1*), genu kodującego receptor HDL (*high density lipoprotein*), a także genu kodującego wewnątrzkomórkowy transporter cholesterolu – SCP2 (*sterol carrier protein 2*) [52] i genu białka StAR, które transportuje cholesterol z zewnętrznej do wewnętrznej błony mitochondrialnej [53] (tab. 2).

CZY SF-1 BIERZE UDZIAŁ W POWSTAWANIU NOWOTWORÓW KORY NADNERCZY?

Nowotwory kory nadnerczy wieku dziecięcego – ACT (*adrenocortical childhood tumour*) występują bardzo rzadko, przy czym największa zachorowalność występuje w Brazylii (12–18 razy częściej niż średnia światowa) [54]. Z rozwojem tego nowotworu ściśle związana jest amplifikacja fragmentu 9q34, a nie jak przypuszczano wcześniej czynniki środowiskowe [55]. Warto zauważyć, że gen *SF-1*, odpowiedzialny za rozwój nadnerczy u płodu, znajduje się w prążku 9q33.3. Co więcej, u 8. z 10. chorych z nowotworem kory nadnerczy zaobserwowano wielokrotnie zwiększoną liczbę kopii genu *SF-1*, jednakże nadekspresję *SF-1* wykryto we wszystkich nowotworach kory nadnerczy [54, 56]. Można zatem przypuszczać, że SF-1 uczestniczy w powstawaniu nowotworów kory nadnerczy, przy czym poziom białka SF-1 nie jest wyłącznie wynikiem dawki genu (*dosage*), ale może także zależeć od innych mechanizmów, np. epigenetycznych, powodujących zwiększenie ekspresji *SF-1*.



RYCINA 4. Wpływ SF-1 na różnicowanie komórek macierzystych w komórki steroidogenne. Komórki macierzyste szpiku kostnego poddano transfekcji wektorem adenowirusowym zawierającym gen *SF-1*. Komórki te stymulowano kortykotropiną (ACTH)

PRÓBY ZASTOSOWANIA SF-1 W LECZENIU SCHORZEŃ NADNERCZY

Mimo iż hormonalna terapia zastępcza u chorych z niedoczynnością hormonalną kory nadnerczy czy gonad została opracowana, większość chorych wymaga jej stosowania przez całe życie. Co więcej, chorzy ci są narażeni na pojawienie się efektów ubocznych. Dlatego podjęto próby opracowania technik terapeutycznych, które stanowiłyby alternatywę dla hormonalnej terapii zastępczej.

Obecnie prowadzone są badania, z zastosowaniem SF-1, polegające na uzyskaniu komórek steroidogennych z komórek progenitorowych szpiku kostnego [1, 2, 57, 58]. Komórki szpiku kostnego myszy, wykazujące ekspresję receptora kortykotropiny (ACTH-R), transfekowano wektorem zawierającym gen *SF-1* [59]. Zauważono, że w wyniku pobudzenia kortykotropiną, komórki te produkowały i wydzielały do medium hodowlanego hormony steroidowe m.in. progesteron, 17α -hydroksyprogesteron, dehydroepiandrosteron, deoksykortykosteron, kortykosteron, i testosteron. W komórkach tych zaobserwowano także obecność cytochromów P450_{scc}, P450_{c11} i P450_{c17} oraz dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej, 17α -hydroksysteroidowej i białka StAR. Wykazano więc, że wprowadzenie *SF-1* do komórek progenitorowych szpiku kostnego może prowadzić do ich różnicowania w komórki steroidogenne, które odpowiadają na stymulację kortykotropiną. Badania przeprowadzone na linii komórkowej KUM9 (*cloned mouse BMC line*), w której dochodzi do stabilnej ekspresji *SF-1* dowiodły, że stymulacja tych komórek za pomocą cAMP indukuje ich różnicowanie w przypominające budową komórki gonady męskiej, zdolne do syntezy hormonów steroidowych. Zauważono także, że mysie komórki progenitorowe szpiku kostnego mają zdolność przekształcenia się w komórki przypominające komórki Leydiga [60].

UWAGI KOŃCOWE

Przedstawione wyniki badań dowodzą, że wprowadzenie SF-1 do komórek progenitorowych szpiku kostnego prowadzi do ich transformacji w komórki steroidogenne odpowiadające na stymulację kortykotropiną i zdolne do produkcji hormonów steroidowych. SF-1 może więc być wykorzystany jako nowe narzędzie w terapii niedoborów hormonów steroidowych. Jednak ciągle nie wiadomo, czy sam SF-1 wystarcza do wytworzenia komórek, spełniających wszystkie funkcje komórek steroidogennych, gdyż w różnicowanie komórek i steroidogenezę zaangażowane są także inne czynniki transkrypcyjne. Wiadomo jednak, że SF-1 jest niezbędny do przetworzenia komórek progenitorowych szpiku kostnego w komórki produkujące hormony steroidowe, co stwarza perspektywę zastosowania go w praktyce medycznej.

LITERATURA

- [1] PARKER KL, SCHIMMER BP. Steroidogenic factor 1: a key determinant of endocrine development and function. *Endocr Rev* 1997; **18**(3): 361–377.
- [2] VAL P, LEFRANCOIS-MARTINEZ AM, VEYSSIERE G, MARTINEZ A. SF-1 a key player in the development and differentiation of steroidogenic tissues. *Nucl Recept* 2003; **1**(1): 8.
- [3] LUO X, IKEDA Y, PARKER KL. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell* 1994; **77**(4): 481–490.
- [4] WONG M, RAMAYYA MS, CHROUSOS GP, DRIGGERS PH, PARKER KL. Cloning and sequence analysis of the human gene encoding steroidogenic factor 1. *J Mol Endocrinol* 1996; **17**(2): 139–147.
- [5] OBA K, YANASE T, NOMURA M, MOROHASHI K, TAKAYANAGI R, NAWATA H. Structural characterization of human Ad4bp (*SF-1*) gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; **226**(1): 261–267.
- [6] LALADS, SYKAPM, LAZARCHIK SB, MANGELSDORF DJ, PARKER KL, HEYMAN RA. Activation of the orphan nuclear receptor steroidogenic factor 1 by oxysterols. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94**(10): 4895–4900.
- [7] BORUD B, HOANG T, BAKKE M, JACOB AL, LUND J, MELLGREN G. The nuclear receptor coactivators p300/CBP/cointegrator-associated protein (p/CIP) and transcription intermediary factor 2 (TIF2) differentially regulate PKA-stimulated transcriptional activity of steroidogenic factor 1. *Mol Endocrinol* 2002; **16**(4): 757–773.
- [8] LI LA, CHIANG EF, CHEN JC, HSU NC, CHEN YJ, CHUNG BC. Function of steroidogenic factor 1 domains in nuclear localization, transactivation, and interaction with transcription factor TFIIB and c-Jun. *Mol Endocrinol* 1999; **13**(9): 1588–1598.
- [9] WOODSON KG, CRAWFORD PA, SADOVSKY Y, MILBRANDT J. Characterization of the promoter of SF-1, an orphan nuclear receptor required for adrenal and gonadal development. *Mol Endocrinol* 1997; **11**(2): 117–126.
- [10] CAUDY M, VASSIN H, BRAND M, TUMA R, JAN LY, JAN YN. Daughterless, a *Drosophila* gene essential for both neurogenesis and sex determination, has sequence similarities to myc and the achaete-scute complex. *Cell* 1988; **55**(6): 1061–1067.
- [11] BUCHER P. Weight matrix descriptions of four eukaryotic RNA polymerase II promoter elements derived from 502 unrelated promoter sequences. *J Mol Biol* 1990; **212**(4): 563–578.
- [12] LASSARAB, DAVIS RL, WRIGHT WE, KADESCH T, MURRE C, VORONOVA A, BALTIMORE D, WEINTRAUB H. Functional activity of myogenic HLH proteins requires hetero-oligomerization with E12/E47-like proteins *in vivo*. *Cell* 1991; **66**(2): 305–315.
- [13] HARRIS AN, MELLON PL. The basic helix-loop-helix, leucine zipper transcription factor, USF (upstream stimulatory factor), is a key regulator of *SF-1* (steroidogenic factor-1) gene expression in pituitary gonadotrope and steroidogenic cells. *Mol Endocrinol* 1998; **12**(5): 714–726.
- [14] TAMURA M, KANNO Y, CHUMA S, SAITO T, NAKATSUJI N. Pod-1/Capsulin shows a sex- and stage-dependent expression pattern in the mouse gonad development and represses expression of Ad4BP/SF-1. *Mech Dev* 2001; **102**(1–2): 135–144.
- [15] SHEN JH, INGRAHAM HA. Regulation of the orphan nuclear receptor steroidogenic factor 1 by Sox proteins. *Mol Endocrinol* 2002; **16**(3): 529–540.
- [16] NOMURA M, BARTSCH S, NAWATA H, OMURA T, MOROHASHI K. An E box element is required for the expression of the *ad4bp* gene, a mammalian homologue of *ftz-fl* gene, which is essential for adrenal and gonadal development. *J Biol Chem* 1995; **270**(13): 7453–7461.
- [17] TREMBLAY JJ, DROUIN J. Egr-1 is a downstream effector of GnRH and synergizes by direct interaction with Ptx1 and SF-1 to enhance luteinizing hormone beta gene transcription. *Mol Cell Biol* 1999; **19**(4): 2567–2576.
- [18] NACHTIGAL MW, HIROKAWA Y, ENYEART-VANHOUTEN DL, FLANAGAN JN, HAMMER GD, INGRAHAM HA. Wilms' tumor 1 and Dax-1 modulate the orphan nuclear receptor SF-1 in sex-specific gene expression. *Cell* 1998; **93**(3): 445–454.
- [19] ITO M, YU R, JAMESON JL. DAX-1 inhibits SF-1-mediated transactivation via a carboxy-terminal domain that is deleted in adrenal hypoplasia congenita. *Mol Cell Biol* 1997; **17**: 1476–1483.
- [20] CARLONE DL, RICHARDS JS. Functional interactions, phosphorylation, and levels of 3',5'-cyclic adenosine monophosphate-regulatory element binding protein and steroidogenic factor-1 mediate hormone-regulated and constitutive expression of aromatase in gonadal cells. *Mol Endocrinol* 1997; **11**(3): 292–304.

- [21] de SANTA BARBARA P, MEJEAN C, MONIOT B, MALCLES MH, BERTAP, BOIZET-BONHOURE B. Steroidogenic factor-1 contributes to the cyclic-adenosine monophosphate down-regulation of human *SRY* gene expression. *Biol Reprod* 2001; **64**(3): 775–783.
- [22] HAMMER GD, KRYLOVA I, ZHANG Y, DARIMONT BD, SIMPSON K, WEIGEL NL, INGRAHAM HA. Phosphorylation of the nuclear receptor SF-1 modulates cofactor recruitment: integration of hormone signaling in reproduction and stress. *Mol Cell* 1999; **3**(4): 521–526.
- [23] RICHARDS JS. New signaling pathways for hormones and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate action in endocrine cells. *Mol Endocrinol* 2001; **15**(2): 209–218.
- [24] GYLES SL, BURNS CJ, WHITEHOUSE BJ, SUGDEND, MARSH PJ, PERSAUD SJ, JONES PM. ERKs regulate cyclic AMP-induced steroid synthesis through transcription of the steroidogenic acute regulatory (StAR) gene. *J Biol Chem* 2001; **276**(37): 34888–34895.
- [25] SEWER MB, WATERMAN MR. CAMP-dependent protein kinase enhances CYP17 transcription via MKP-1 activation in H295R human adrenocortical cells. *J Biol Chem* 2003; **278**(10): 8106–8111.
- [26] BERTHERAT J. The nuclear receptor SF-1 (steroidogenic factor-1) is no longer an orphan. *Eur J Endocrinol* 1998; **138**(1): 32–33.
- [27] INGRAHAM HA, REDINBO MR. Orphan nuclear receptors adopted by crystallography. *Curr Opin Struct Biol* 2005; **15**(6): 708–715.
- [28] KRYLOVA IN, SABLIN EP, MOORE J, XU RX, WAITT GM, MACKAY JA, JUZUMIENE D, BYNUM JM, MADAUSS K, MONTANA V, LEBEDEVA L, SUZAWA M, WILLIAMS JD, WILLIAMS SP, GUY RK, THORNTON JW, FLETTERICK RJ, WILLSON TM, INGRAHAM HA. Structural analyses reveal phosphatidyl inositols as ligands for the NR5 orphan receptors SF-1 and LRH-1. *Cell* 2005; **120**(3): 343–355.
- [29] LI Y, CHOI M, CAVEY G, DAUGHERTY J, SUINO K, KOVACHA, BINGHAM NC, KLIEWER SA, XU HE. Crystallographic identification and functional characterization of phospholipids as ligands for the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1. *Mol Cell* 2005; **17**(4): 491–502.
- [30] OZBAY T, MERRILL Jr. AH, SEWER MB. ACTH regulates steroidogenic gene expression and cortisol biosynthesis in the human adrenal cortex via sphingolipid metabolism. *Endocr Res* 2004; **30**(4): 787–794.
- [31] OZBAY T, ROWAN A, LEON A, PATEL P, SEWER MB. Cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent sphingosine-1-phosphate biosynthesis induces human *CYP17* gene transcription by activating cleavage of sterol regulatory element binding protein 1. *Endocrinology* 2006; **147**(3): 1427–1437.
- [32] RABANO M, PENAA, BRIZUELAL, MARINO A, MACARULLAJM, TRUEBAM, GOMEZ-MUNOZ A. Sphingosine-1-phosphate stimulates cortisol secretion. *FEBS Lett* 2003; **535**(1–3): 101–105.
- [33] URS AN, DAMMER E, SEWER MB. Sphingosine regulates the transcription of CYP17 by binding to steroidogenic factor-1. *Endocrinology* 2006; **147**(11): 5249–5258.
- [34] WOOTON-KEE CR, CLARK BJ. Steroidogenic factor-1 influences protein-deoxyribonucleic acid interactions within the cyclic adenosine 3,5-monophosphate-responsive regions of the murine steroidogenic acute regulatory protein gene. *Endocrinology* 2000; **141**(4): 1345–1355.
- [35] LIU Z, SIMPSON ER. Molecular mechanism for cooperation between Sp1 and steroidogenic factor-1 (SF-1) to regulate bovine *CYP11A* gene expression. *Mol Cell Endocrinol* 1999; **153**(1–2): 183–196.
- [36] ZHANG P, MELLON SH. The orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1 regulates the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-mediated transcriptional activation of rat cytochrome P450c17 (17 α -hydroxylase/c17-20 lyase). *Mol Endocrinol* 1996; **10**(2): 147–158.
- [37] MARCHAL R, NAVILLE D, DURAND P, BEGEOT M, PENHOAT A. A steroidogenic factor-1 binding element is essential for basal human ACTH receptor gene transcription. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; **247**(1): 28–32.
- [38] AESOY R, MELLGREN G, MOROHASHI K, LUND J. Activation of cAMP-dependent protein kinase increases the protein level of steroidogenic factor-1. *Endocrinology* 2002; **143**(1): 295–303.
- [39] LEHMANN TP, BIERNACKA-LUKANTY JM, SARACO N, LANGLOIS D, LI JY, TRZECIAK WH. Temporal pattern of the induction of *SF-1* gene expression by the signal transduction pathway involving 3',5'-cyclic adenosine monophosphate. *Acta Biochim Pol* 2005; **52**(2): 485–491.
- [40] SCHIMMER BP, CORDOVA M, TSAO J, FRIGERI C. SF1 polymorphisms in the mouse and steroidogenic potential. *Endocr Res* 2002; **28**(4): 519–525.
- [41] ENYEART JJ, BOYD RT, ENYEART JA. ACTH and AII differentially stimulate steroid hormone orphan receptor mRNAs in adrenal cortical cells. *Mol Cell Endocrinol* 1996; **124**(1–2): 97–110.
- [42] SADOVSKY Y, CRAWFORD PA, WOODSON KG, POLISH JA, CLEMENTS MA, TOURTELLOTTE LM, SIMBURGER K, MILBRANDT J. Mice deficient in the orphan receptor steroidogenic factor 1 lack adrenal glands and gonads but express P450 side-chain-cleavage enzyme in the placenta and have normal embryonic serum levels of corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**(24): 10939–10943.

- [43] SHINODA K, LEI H, YOSHII H, NOMURA M, NAGANO M, SHIBA H, SASAKI H, OSAWA Y, NINOMIYA Y, NIWA O et al. Developmental defects of the ventromedial hypothalamic nucleus and pituitary gonadotroph in the *Ftz-F1* disrupted mice. *Dev Dyn* 1995; **204**(1): 22–29.
- [44] IKEDA Y, SHEN WH, INGRAHAM HA, PARKER KL. Developmental expression of mouse steroidogenic factor-1, an essential regulator of the steroid hydroxylases. *Mol Endocrinol* 1994; **8**(5): 654–662.
- [45] HATANO O, TAKAKUSU A, NOMURA M, MOROHASHI K. Identical origin of adrenal cortex and gonad revealed by expression profiles of Ad4BP/SF-1. *Genes Cells* 1996; **1**(7): 663–671.
- [46] LUO X, IKEDA Y, SCHLOSSER DA, PARKER KL. Steroidogenic factor 1 is the essential transcript of the mouse *Ftz-F1* gene. *Mol Endocrinol* 1995; **9**(9): 1233–1239.
- [47] SINCLAIR AH, BERTA P, PALMER MS, HAWKINS JR, GRIFFITHS BL, SMITH MJ, FOSTER JW, FRISCHAUF AM, LOVELL-BADGE R, GOODFELLOW PN. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; **346**(6281): 240–244.
- [48] MOROHASHI KI, OMURA T. Ad4BP/SF-1, a transcription factor essential for the transcription of steroidogenic cytochrome P450 genes and for the establishment of the reproductive function. *Faseb J* 1996; **10**(14): 1569–1577.
- [49] ZHAO L, BAKKE M, KRIMKEVICH Y, CUSHMAN LJ, PARLOW AF, CAMPER SA, PARKER KL. Steroidogenic factor 1 (SF1) is essential for pituitary gonadotrope function. *Development* 2001; **128**(2): 147–154.
- [50] ZHAO L, BAKKE M, PARKER KL. Pituitary-specific knockout of steroidogenic factor 1. *Mol Cell Endocrinol* 2001; **185**(1–2): 27–32.
- [51] MASCARO C, NADAL A, HEGARDT FG, MARRERO PF, HARO D. Contribution of steroidogenic factor 1 to the regulation of cholesterol synthesis. *Biochem J* 2000; **350** Pt 3: 785–790.
- [52] PFEIFER SM, FURTH EE, OHBA T, CHANG YJ, RENNERT H, SAKURAGI N, BILLHEIMER JT, STRAUSS JF. 3rd, Sterol carrier protein 2: a role in steroid hormone synthesis? *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; **47**(1–6): 167–172.
- [53] STOCCO DM. Intramitochondrial cholesterol transfer. *Biochim Biophys Acta* 2000; **1486**(1): 184–197.
- [54] PIANOVSKI MA, CAVALLI LR, FIGUEIREDO BC, SANTOS SC, DOGHMAN M, RIBEIRO RC, OLIVEIRA AG, MICHALKIEWICZ E, RODRIGUES GA, ZAMBETTI G, HADDAD BR, LALLI E. SF-1 overexpression in childhood adrenocortical tumours. *Eur J Cancer* 2006; **42**(8): 1040–1043.
- [55] FIGUEIREDO BC, SANDRINI R, ZAMBETTI GP, PEREIRA RM, CHENG C, LIU W, LACERDA L, PIANOVSKI MA, MICHALKIEWICZ E, JENKINS J, RODRIGUEZ-GALINDO C, MASTELLARO MJ, VIANNAS, WATANABE F, SANDRINI F, ARRAM SB, BOFFETTA P, RIBEIRO RC. Penetrance of adrenocortical tumours associated with the germline TP53 R337H mutation. *J Med Genet* 2006; **43**(1): 91–96.
- [56] FIGUEIREDO BC, CAVALLI LR, PIANOVSKI MA, LALLI E, SANDRINI R, RIBEIRO RC, ZAMBETTI G, DELACERDA L, RODRIGUES GA, HADDAD BR. Amplification of the steroidogenic factor 1 gene in childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**(2): 615–619.
- [57] HAMMER GD, PARKER KL, SCHIMMER BP. Minireview: transcriptional regulation of adrenocortical development. *Endocrinology* 2005; **146**(3): 1018–1024.
- [58] OMURA T, MOROHASHI K. Gene regulation of steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; **53**(1–6): 19–25.
- [59] YANASE T, GONDO S, OKABE T, TANAKA T, SHIROHZU H, FAN W, OBA K, MORINAGA H, NOMURA M, OHE K, NAWATA H. Differentiation and regeneration of adrenal tissues: An initial step toward regeneration therapy for steroid insufficiency. *Endocr J* 2006; **53**(4): 449–459.
- [60] YAZAWA T, MIZUTANI T, YAMADA K, KAWATA H, SEKIGUCHI H, YOSHINO M, KAJITANI T, SHOU Z, UMEZAWA A, MIYAMOTO K. Differentiation of adult stem cells derived from bone marrow stroma into Leydig or adrenocortical cells. *Endocrinology* 2006; **147**(9): 4104–4111.
- [61] SUGAWARA T, SAITO M, FUJIMOTO S. Sp1 and SF-1 interact and cooperate in the regulation of human steroidogenic acute regulatory protein gene expression. *Endocrinology* 2000; **141**(8): 2895–2903.
- [62] De SANTA BARBARA P, BONNEAUD N, BOIZET B, DESCLOZEAUX M, MONIOT B, SUDBECK P, SCHERER G, POULAT P, BERTA F. Direct interaction of SRY-related protein SOX9 and steroidogenic factor 1 regulates transcription of the human anti-Müllerian hormone gene. *Mol Cell Biol* 1998; **18**(11): 6653–6665.

- [63] GIZARD F, LAVALLEE B, DEWITTE F, HUM DW. A novel zinc finger protein TRP-132 interacts with CBP/p300 to regulate human CYP11A1 gene expression. *J Biol Chem* 2001; **276**(36): 33881–33892.
- [64] REINHART AJ, WILLIAMS SC, CLARK BJ, STOCCO DM. SF-1 (steroidogenic factor-1) and C/EBP beta (CCAAT/enhancer binding protein-beta) cooperate to regulate the murine StAR (steroidogenic acute regulatory) promoter. *Mol Endocrinol* 1999; **13**(5): 729–741.
- [65] MOROHASHI K, ZANGER UM, HONDA S, HARA M, WATERMAN MR, OMURA T. Activation of *CYP11A* and *CYP11B* gene promoters by the steroidogenic cell-specific transcription factor, Ad4BP. *Mol Endocrinol* 1993; **7**(9): 1196–1204.
- [66] JACOB AL, LUND J. Mutations in the activation function-2 core domain of steroidogenic factor-1 dominantly suppresses PKA-dependent transactivation of the bovine *CYP17* gene. *J Biol Chem* 1998; **273**(22): 13391–13394.
- [67] CARLONE DL, RICHARDS JS. Evidence that functional interactions of CREB and SF-1 mediate hormone regulated expression of the aromatase gene in granulosa cells and constitutive expression in R2C cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; **61**(3–6): 223–231.
- [68] LALA DS, RICE DA, PARKER KL. Steroidogenic factor I, a key regulator of steroidogenic enzyme expression, is the mouse homolog of fushi tarazu-factor I. *Mol Endocrinol* 1992; **6**(8): 1249–1258.
- [69] LEERS-SUCHETAS, MOROHASHI K, MASON JI, MELNER MH. Synergistic activation of the human type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase promoter by the transcription factor steroidogenic factor-1/adrenal 4-binding protein and phorbol ester. *J Biol Chem* 1997; **272**(12): 7960–7967.
- [70] MARCHAL R, NAVILLE D, DURAND P, BEGEOT M, PENHOAT A. A steroidogenic factor-1 binding element is essential for basal human ACTH receptor gene transcription. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; **247**(1): 28–32.
- [71] CARON KM, IKEDA Y, SOO SC, DM STOCCO, PARKER KL, CLARK BJ. Characterization of the promoter region of the mouse gene encoding the steroidogenic acute regulatory protein. *Mol Endocrinol* 1997; **11**(2): 138–147.
- [72] TEIXEIRA J, KEHAS DJ, ANTUN R, DONAHOE PK. Transcriptional regulation of the rat Mullerian inhibiting substance type II receptor in rodent Leydig cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; **96**(24): 13831–13838.
- [73] BARNHART KM, MELLON PL. The orphan nuclear receptor, steroidogenic factor-1, regulates the glycoprotein hormone alpha-subunit gene in pituitary gonadotropes. *Mol Endocrinol* 1994; **8**(7): 878–885.
- [74] KERI RA, NILSON JH. A steroidogenic factor-1 binding site is required for activity of the luteinizing hormone beta subunit promoter in gonadotropes of transgenic mice. *J Biol Chem* 1996; **271**(18): 10782–10785.
- [75] DUVAL DL, NELSON SE, CLAY CM. The tripartite basal enhancer of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor gene promoter regulates cell-specific expression through a novel GnRH receptor activating sequence. *Mol Endocrinol* 1997; **11**(12): 1814–1821.
- [76] CAO G, GARCIA CK, WYNE KL, SCHULTZ RA, PARKER KL, HOBBS HH. Structure and localization of the human gene encoding SR-BI/CLA-1. Evidence for transcriptional control by steroidogenic factor 1. *J Biol Chem* 1997; **272**(52): 33068–33076.
- [77] SHEN WH, MOORE CC, IKEDA Y, PARKER KL, INGRAHAM HA. Nuclear receptor steroidogenic factor 1 regulates the mullerian inhibiting substance gene: a link to the sex determination cascade. *Cell* 1994; **77**(5): 651–661.
- [78] BURRIS TP, GUO W, LE T, MCCABE ER. Identification of a putative steroidogenic factor-1 response element in the DAX-1 promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; **214**(2): 576–581.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 18.06. 2008 r.

Przyjęto: 12.11. 2008 r.

*Wiesław H. Trzeciak: Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Świecickiego 6, 60-781 Poznań
e-mail: trzeciak@ump.pl*