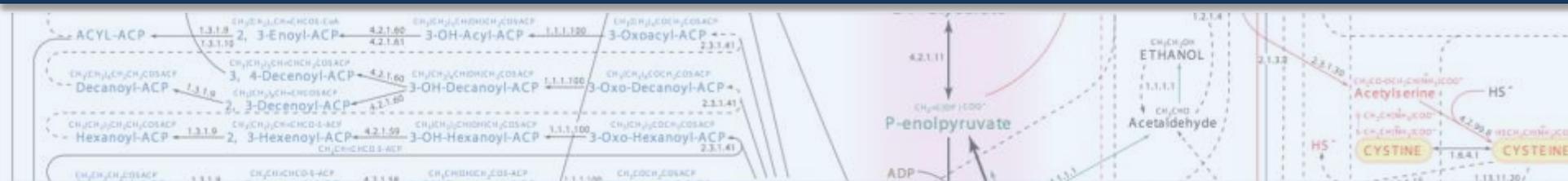


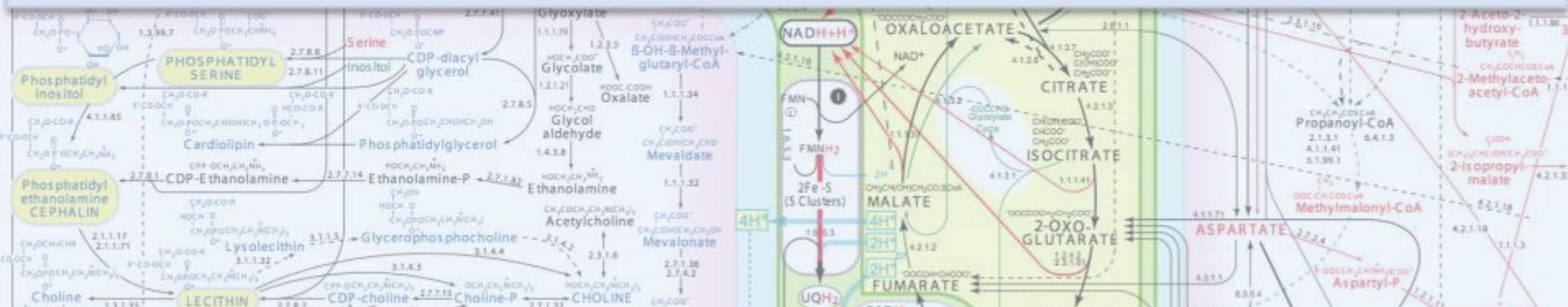
«Молекулярные механизмы гормональной регуляции»

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ
для студентов медико-биологического факультета



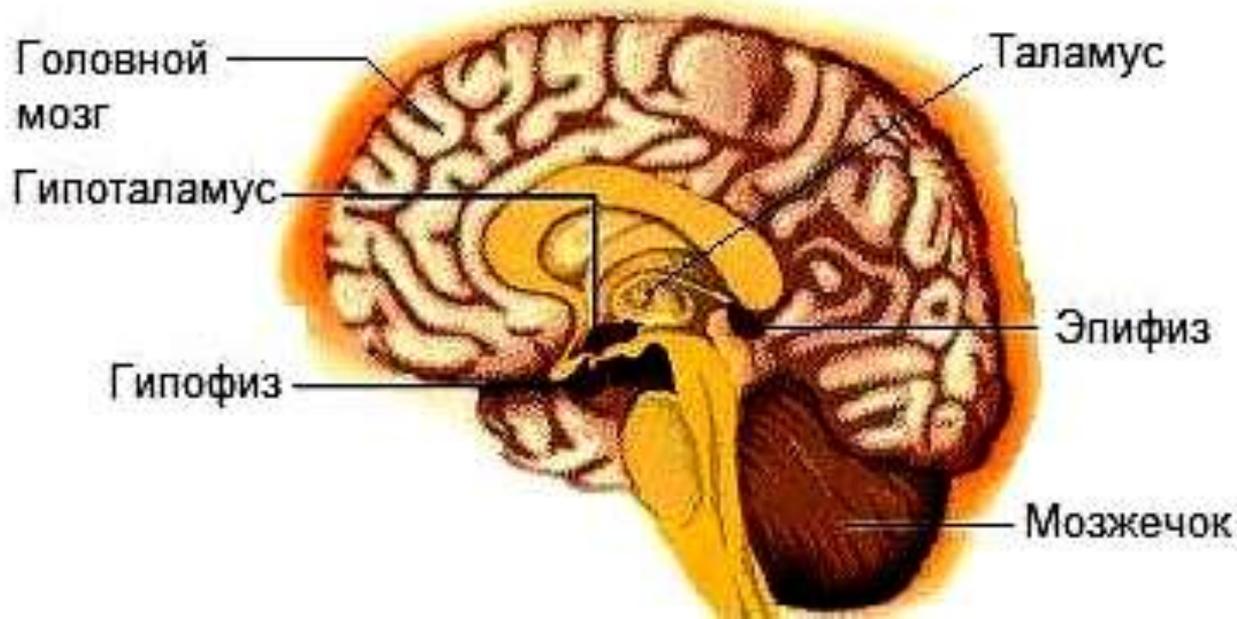
Тема лекции:

«Тропные гормоны: особенности синтеза
и действия СТГ и АКТГ».

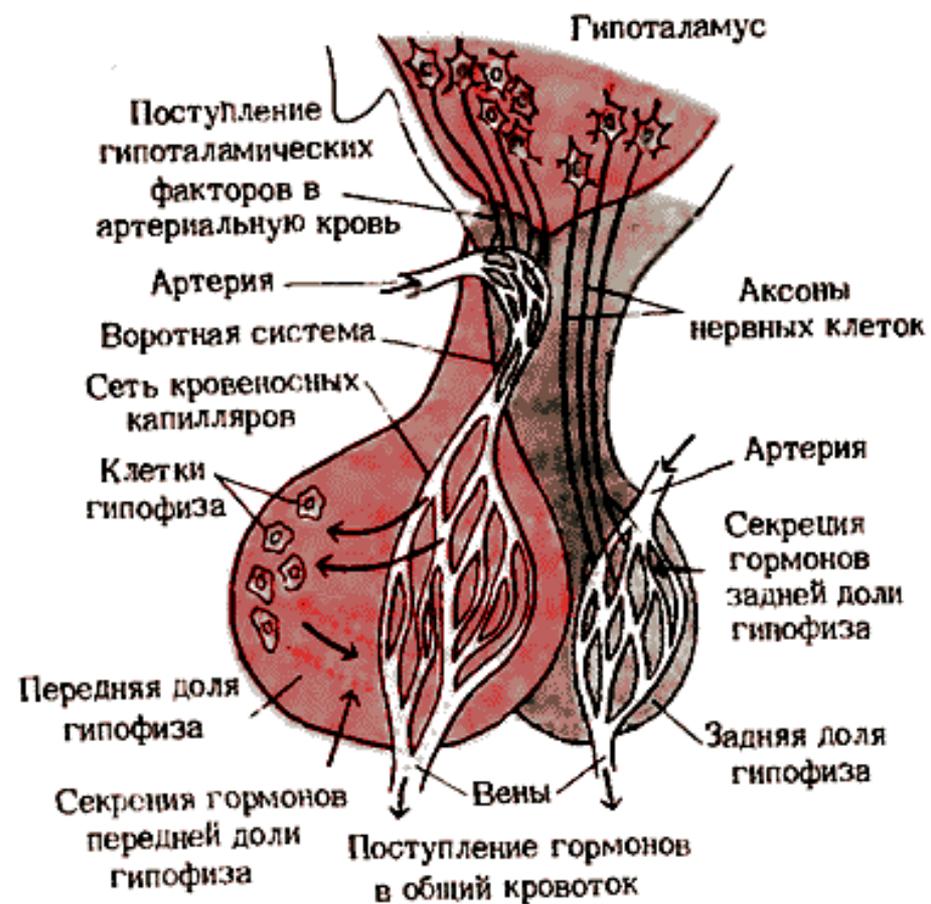
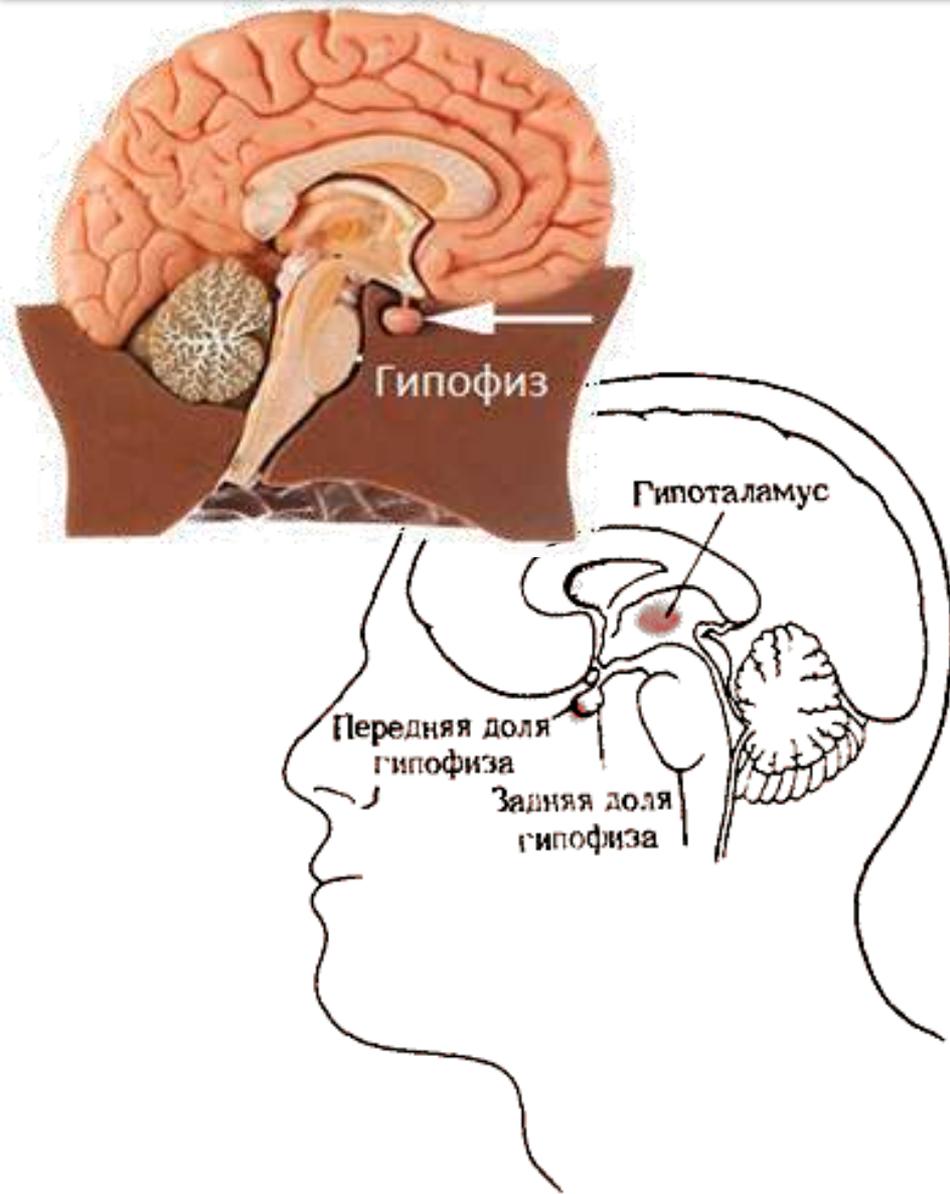


Тропные гормоны

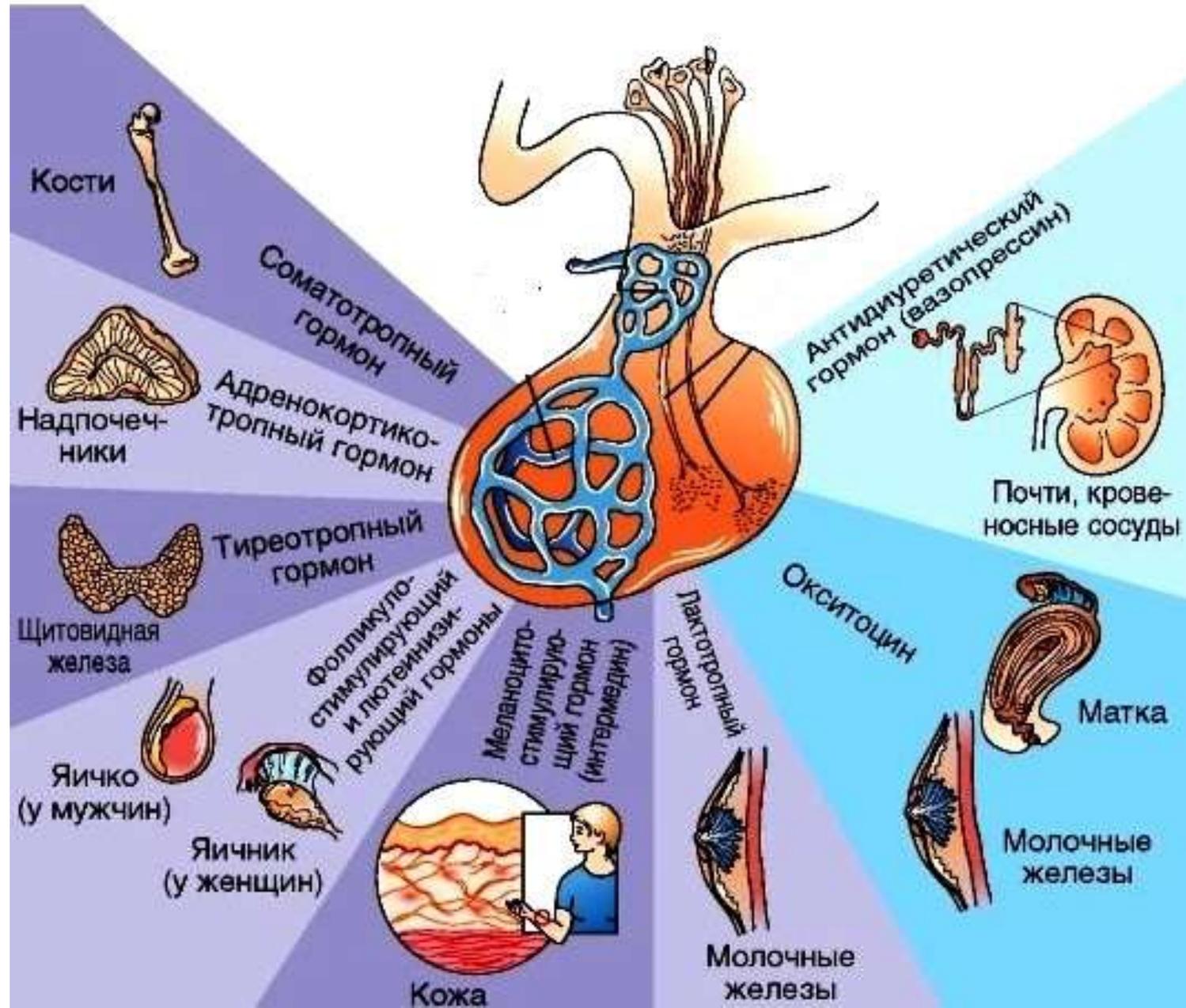
Тропные гормоны (тропины) — подкласс гормонов передней доли гипофиза, реализующих своё физиологическое действие путём стимуляции синтеза и секреции гормонов периферических эндокринных желёз либо путём специфического «тропного» (от греч. tropos — поворот, направленность) воздействия на определённые органы и ткани. Тропным гормоном регулируется активность эндокринных клеток пучковой зоны коры надпочечников, фолликуллов щитовидной железы, клубочковой зоны коры надпочечников, и НЕ регулируется активность околощитовидной железы.



Гипофиз. Строение.

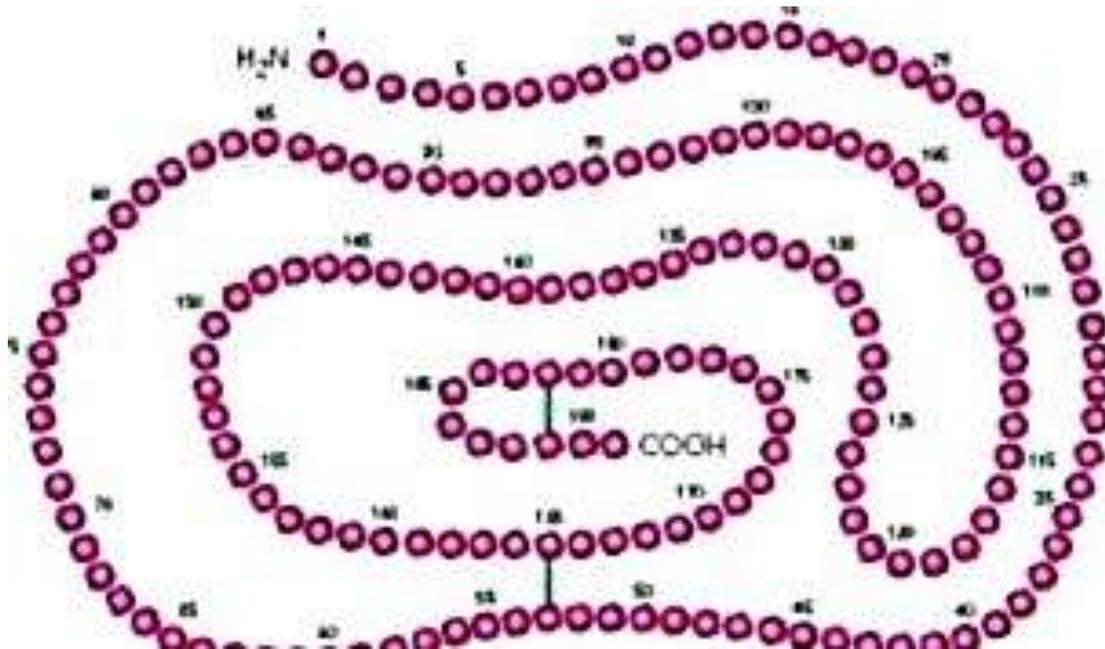


Гипофиз. Функции.



Соматотропин (гормон роста)

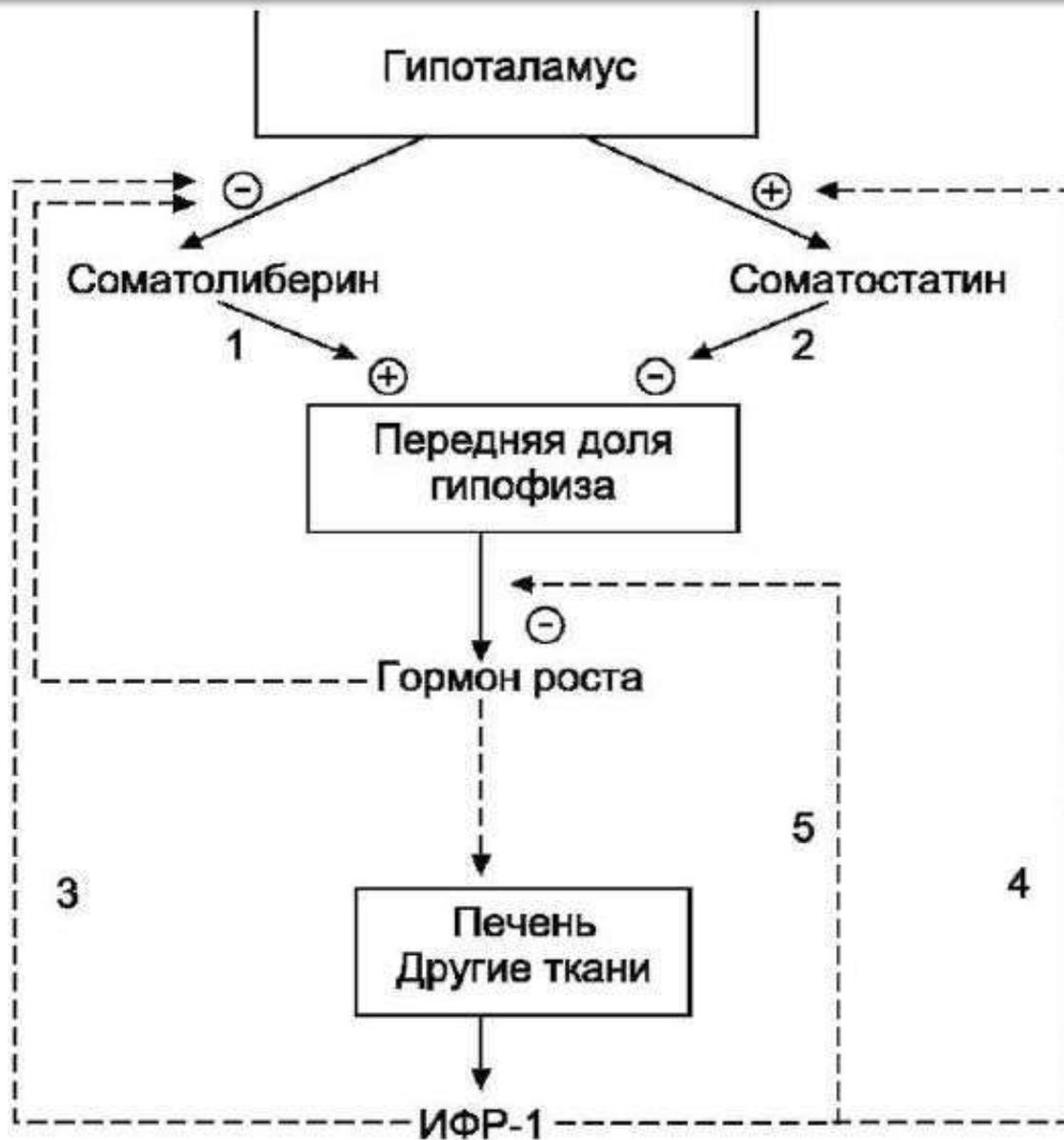
Гормон роста - это пептидный гормон, который синтезируется в передней доле гипофиза. Его основная структура представляет собой единую полипептидную цепь, состоящую из 191 аминокислотного остатка (количество остатков незначительно варьируется в зависимости от гормона роста разных видов). В структуре гормона роста присутствуют две дисульфидные связи, расположенные между Cys 53 и Cys 165. Эта конкретная структура имеет молекулярную массу 22,124 дальтон или 22 кДа. Данная структура составляет примерно 70% вариантов гормона роста



Соматотропин (гормон роста)

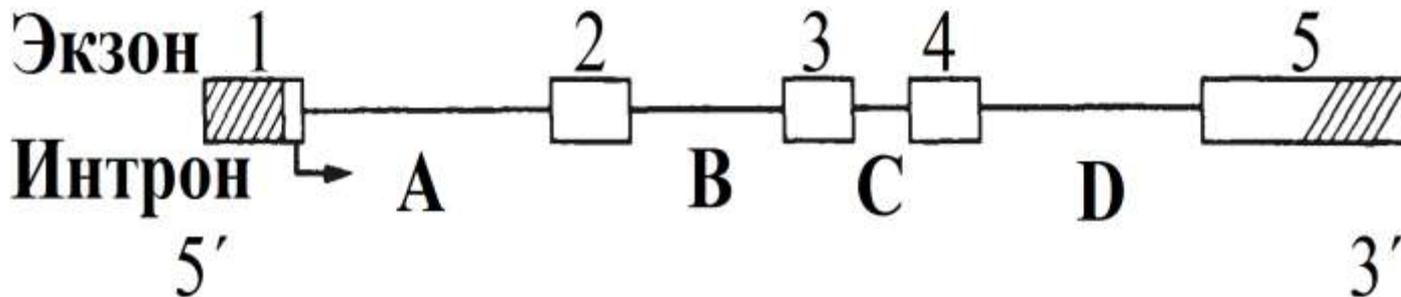
- Синтезируется в соматотрофах, которые составляют подкласс ацидофильных клеток гипофиза и являются наиболее многочисленной группой в этой железе.
- Концентрация ГР в гипофизе 5-15 мг/г, значительно превышает содержание других гипофизарных гормонов (их количество исчисляется в мкг/г).
- У всех видов млекопитающих представляет собой одиночный пептид с молекулярной массой около 22000.
- Несмотря на высокую степень гомологии последовательностей гормонов роста различных млекопитающих, в клетках человека активен только собственный гормон роста человека или ГР высших приматов.

Соматотропин. Регуляция секреции.



СТГ. Регуляция секреции.

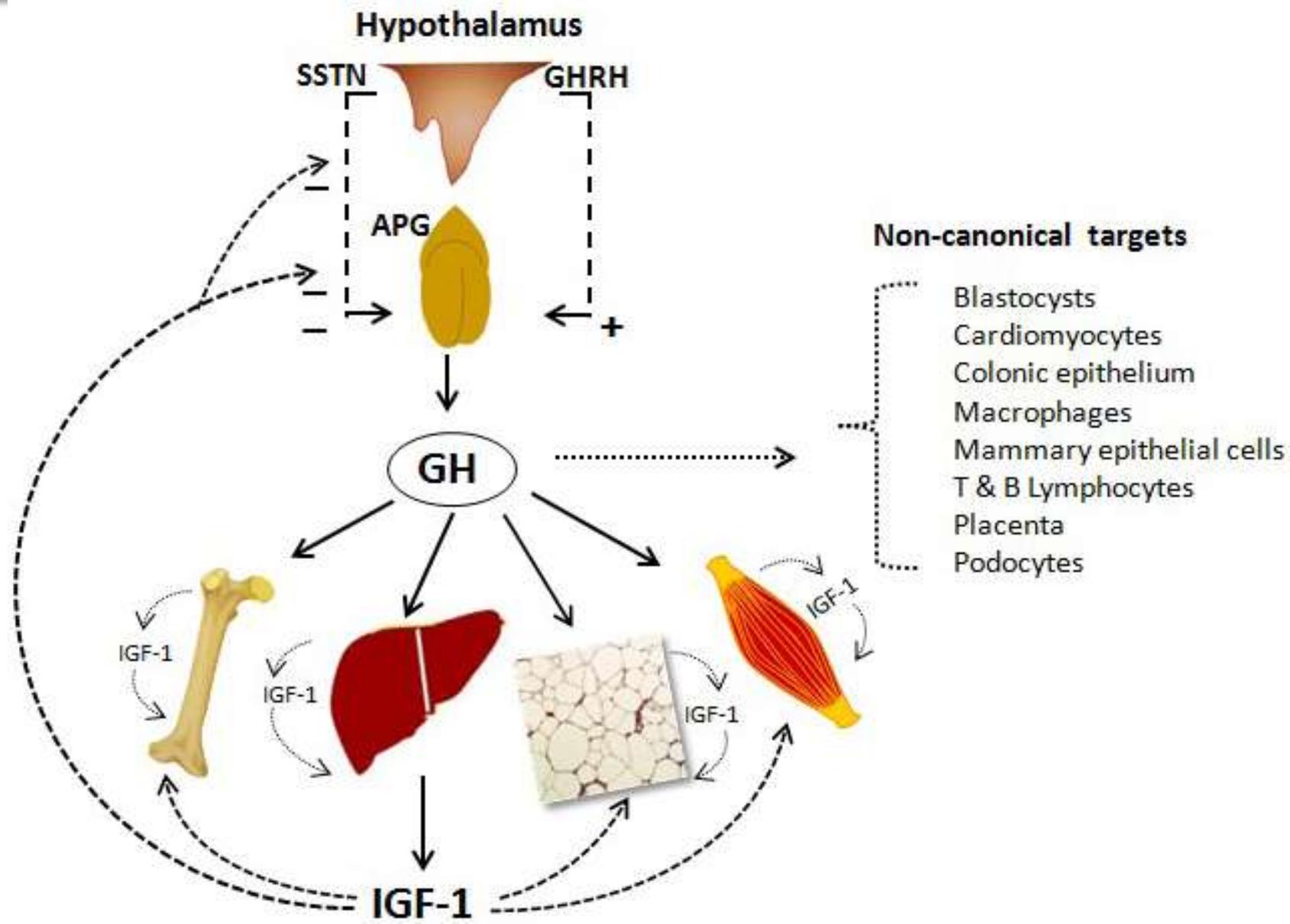
- На высвобождение ГР оказывает влияние множество агентов: эстрогены, дофамин, адренергические соединения, серотонин, опиатные полипептиды, гормоны кишечника и глюкагон.
- Точкой приложения действия всех этих факторов является вентромедиальное ядро гипоталамуса, где осуществляется регуляция секреции гормона роста по типу обратной связи.
- Короткая петля системы включает положительный (стимулирующий) регулятор секреции- соматолиберин и отрицательный (тормозящий) регулятор соматостатин. Периферическая петля включает инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1, известный также как соматомедин С и сульфурющий фактор).



СТГ. Регуляция секреции

- Рост-стимулирующее действие СТГ опосредуется в первую очередь ИФР-1, который образуется в печени. ИФР-1 регулирует секрецию СТГ, подавляя высвобождение соматолиберина из клеток гипоталамусом и стимулируя высвобождение соматостатина.
- Торможение секреции гормона роста осуществляется соматостатином, который, кроме того, подавляет секрецию глюкагона, инсулина, тиреотропина, фоллитропина, адренокортикотропина и многих других гормонов, но не влияет на высвобождение пролактина.
- Ингибирование по короткой петле обратной связи обеспечивается самим СТГ, тормозящим высвобождение соматолиберина. Этот гормон образуется в срединном возвышении и стимулирует не только секрецию, но и транскрипцию гена СТГ. Некоторые эффекты соматолиберина дублируются дофамином, который также повышает продукцию СТГ.

СТГ. Регуляция секреции



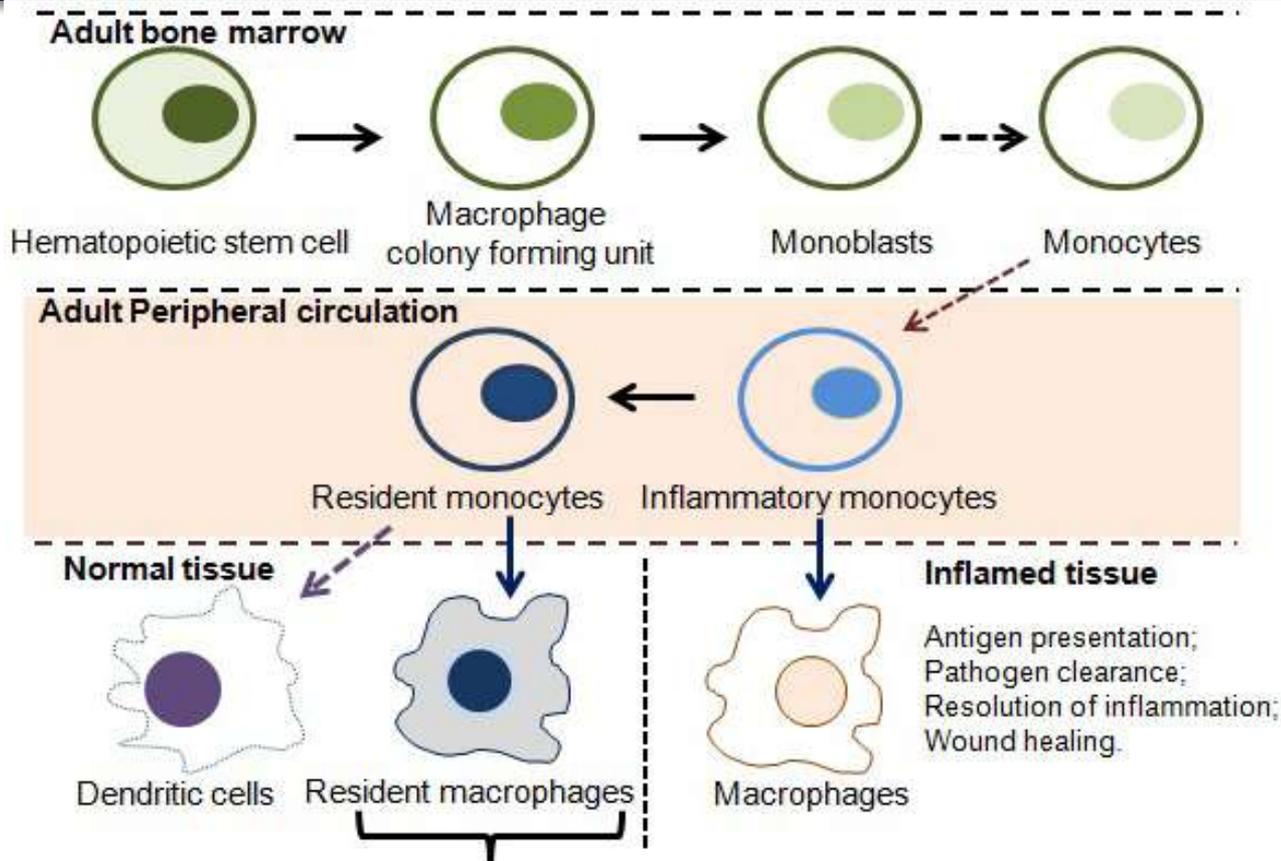
СТГ. Регуляция секреции

- Тетрадекапептид-соматостатин содержит дисульфидный мостик, но активен и в линейной, и в циклической форме. Соматостатин синтезируется как часть прогормона (мол. масса 11 500), обладающая такой же биологической активностью, что и 28-членный предшественник.
- Секрецию соматостатина повышают Ca^{2+} , Na^+ , гормоны щитовидной железы, сАМР и вазоактивный интестинальный пептид. Снижение секреции вызывают атропин, ацетилхолин и ГАМК (7-аминомасляная кислота).
- Соматостатин тормозит секрецию СТГ, ингибируя мобилизацию кальция. Возможные механизмы: 1) изменение притока Ca^{2+} в клетку; 2) стабилизация его внутриклеточных резервов. Гормон также ингибирует приток K^+ , который может в свою очередь снижать приток Ca^{2+}

СТГ. Роль в метаболизме

- Анаболическое действие GH в мышцах и костях включает стимуляцию синтеза белка и катаболизм жирных кислот вместо глюкозы. Т.о GH приводит к гипергликемии и снижает чувствительность к инсулину.
- GH способствует липолизу в жировой ткани и предотвращает поглощение жирных кислот за счет ингибирования липопротеинлипазы (LPL), что приводит к повышенным уровням циркулирующих свободных жирных кислот и глицерина.
- В печени GH способствует глюконеогенезу и гликогенолизу.
- В мышцах GH способствует усвоению аминокислот и синтезу белка.

СТГ. Влияние на макрофаги

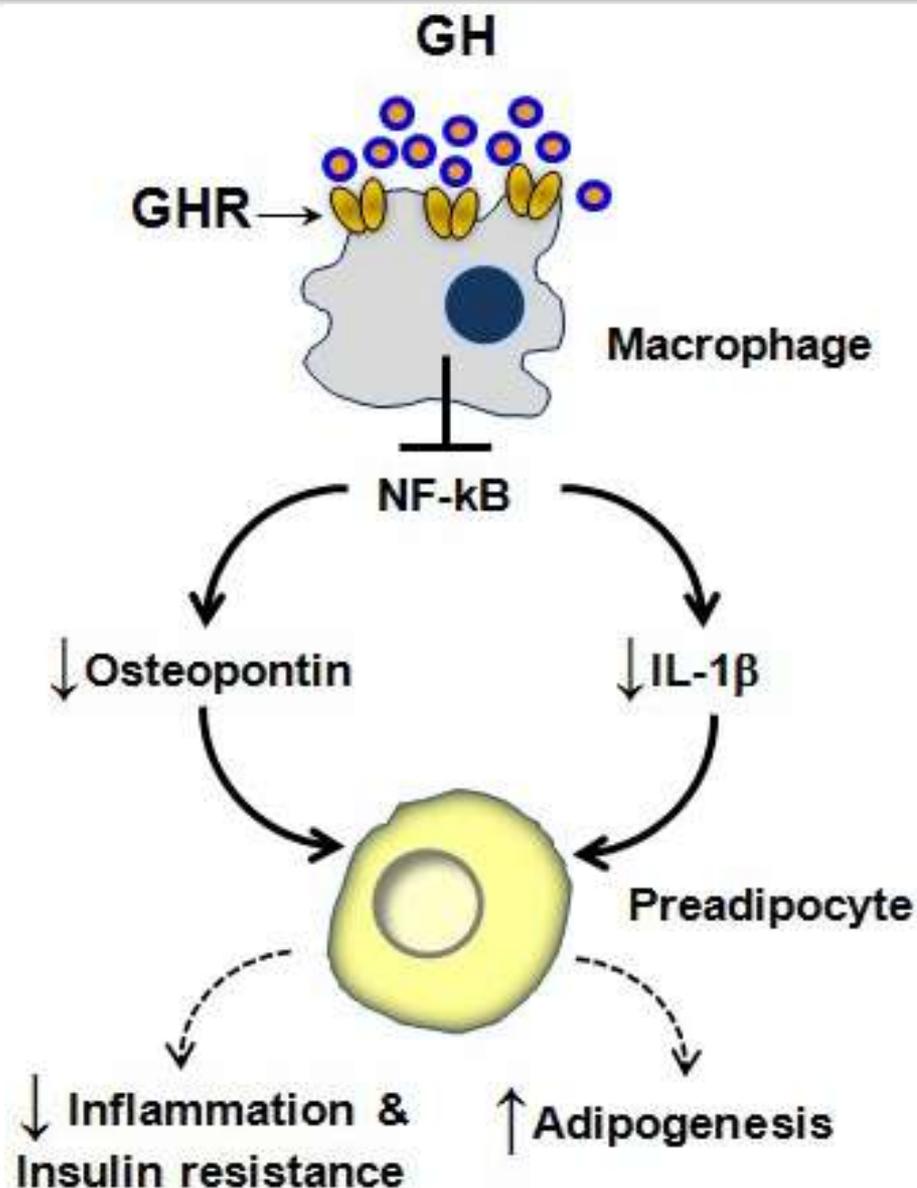


Antigen presentation;
Pathogen clearance;
Resolution of inflammation;
Wound healing.

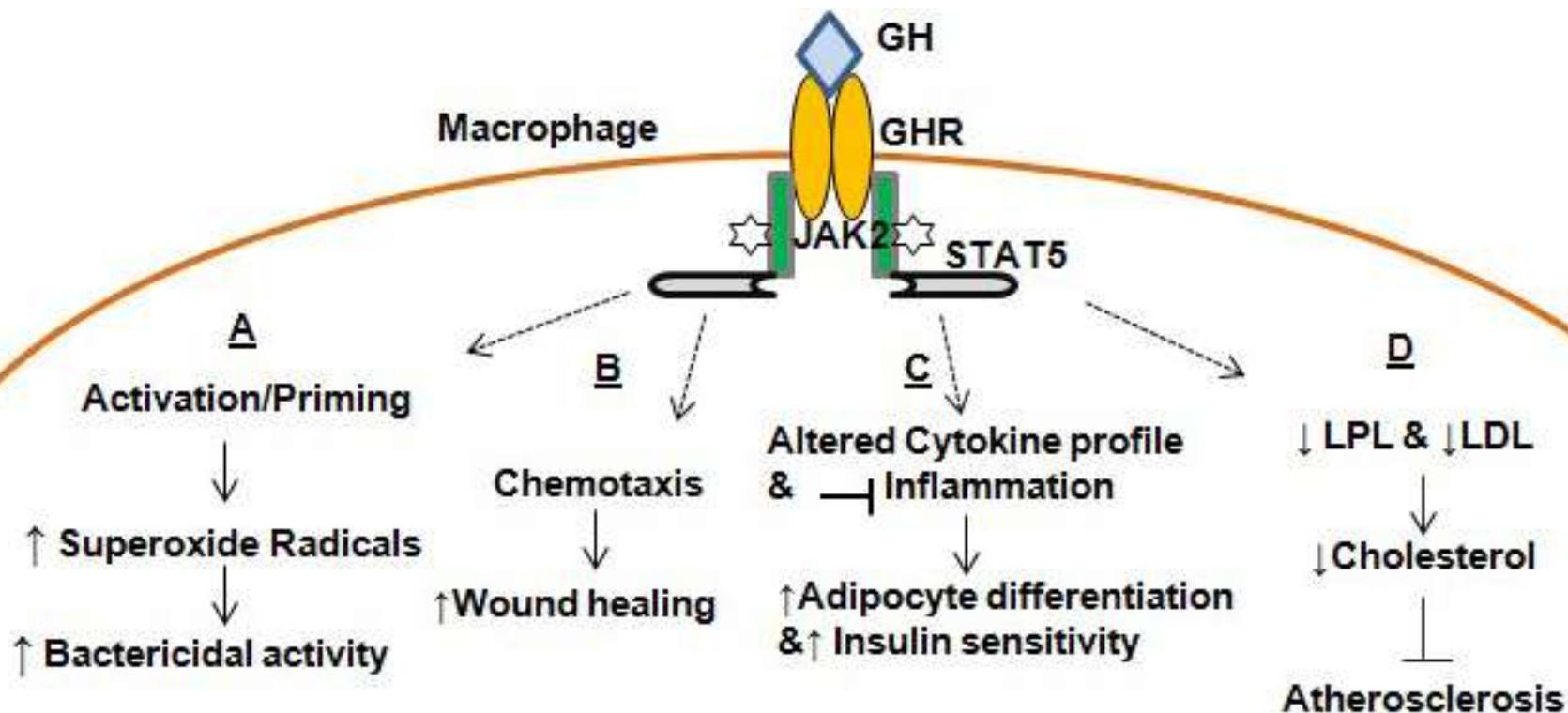
Tissue macrophages	Function
Alveolar Macrophage (Lungs)	First lines of defense & immune surveillance
Kupffer cells (Liver)	Liver regeneration
Microglia (Brain)	Neuronal repair
Osteoclasts (Bone)	Bone remodeling
Langerhans cells (Epidermis)	Immune surveillance; keratinocyte differentiation
Crypt macrophages (Intestine)	Immune surveillance
Macrophages (Heart)	Remodeling of infarcted heart
Macrophages (Kidney)	Ductal development & renal repair
Macrophages (Breast tissue)	Branching morphogenesis; ductal development
Macrophages (Pancreas)	Islet development
Macrophages (Spleen)	Confer innate and acquired immunity

Lu C, Kumar PA, Sun J, Aggarwal A, Fan Y, Sperling MA. Targeted deletion of growth hormone (GH) receptor in macrophage reveals novel osteopontin-mediated effects of GH on glucose homeostasis and insulin sensitivity in diet-induced obesity. J Biol Chem 2013 May;288(22):15725-35.

СТГ. Роль в дифференцировке адипоцитов.



СТГ. Механизм действия



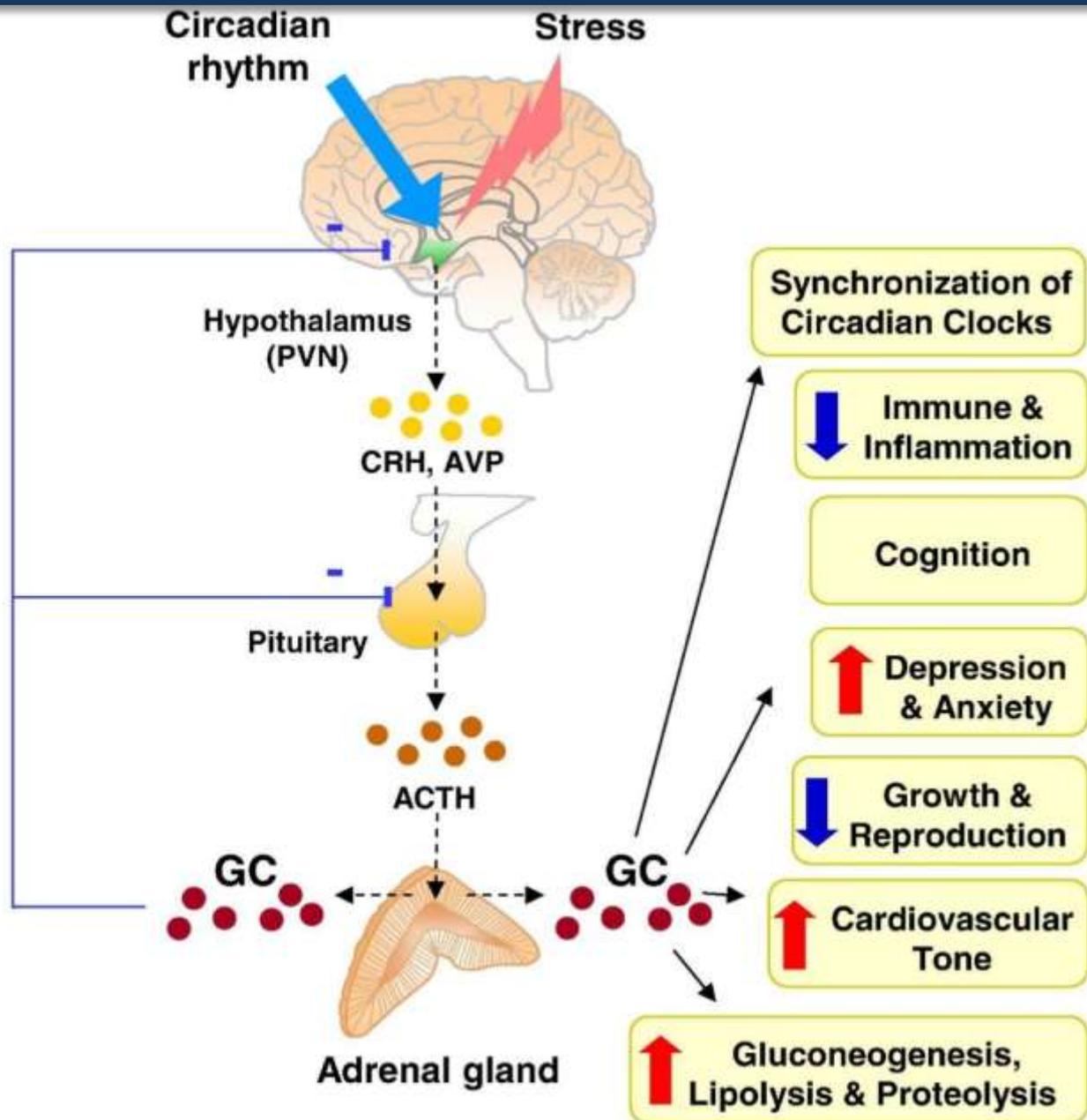
АКТГ. Функции

АКТГ повышает синтез и секрецию стероидов надпочечников, усиливая превращение холестерина в прегненолон. Эта стадия включает образование C_{21} -стероида из C_{27} -стероида путем отщепления 6-углеродной боковой цепи.

Поскольку прегненолон служит предшественником всех стероидов надпочечников, длительная стимуляция АКТГ приводит к избыточному образованию глюкокортикоидов, минералокортикоидов и дегидроэпиандро-стерона (предшественника андрогенов).

Однако в физиологических условиях вклад АКТГ в образование стероидов двух последних классов минимален. АКТГ стимулирует рост коры надпочечников (трофический эффект), повышая синтез белка и РНК.

АКТГ. Функции



АКТГ. Функции

- Подобно другим пептидным гормонам, АКТГ связывается с рецепторами плазматических мембран. В течение нескольких секунд гормон-рецепторного взаимодействия происходит значительное увеличение уровня внутриклеточного сАМР. Аналоги сАМР имитируют действие АКТГ, причем этот эффект осуществляется с участием кальция.
- АКТГ активирует аденилатциклазу в жировых клетках, в результате происходит сАМР-опосредованная активация липазы и усиление липолиза. Кроме того, АКТГ стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой, однако эти вненадпочечниковые эффекты невелики и требуют сверхфизиологических концентрации гормона.

АКТГ. Регуляция секреции

- Регуляция осуществляется по петле отрицательной обратной связи, включающей глюкокортикоиды и кортиколиберин. Избыточные количества АКТГ и сами могут тормозить продукцию кортиколиберина по механизму «короткая петля».
- Важная роль в регуляции образования и секреции АКТГ принадлежит центральной нервной системе. В регуляции этого типа принимает участие ряд нейромедиаторов, в том числе норадреналин, серотонин и ацетилхолин. Скорее всего именно нейромедиаторы опосредуют стрессорную реакцию со стороны АКТГ, который стимулирует продукцию глюкокортикоидов, необходимых для адаптации к таким воздействиям, как гипогликемия, хирургическая операция, физическая или эмоциональная травма, эффекты холода и пирогенов.