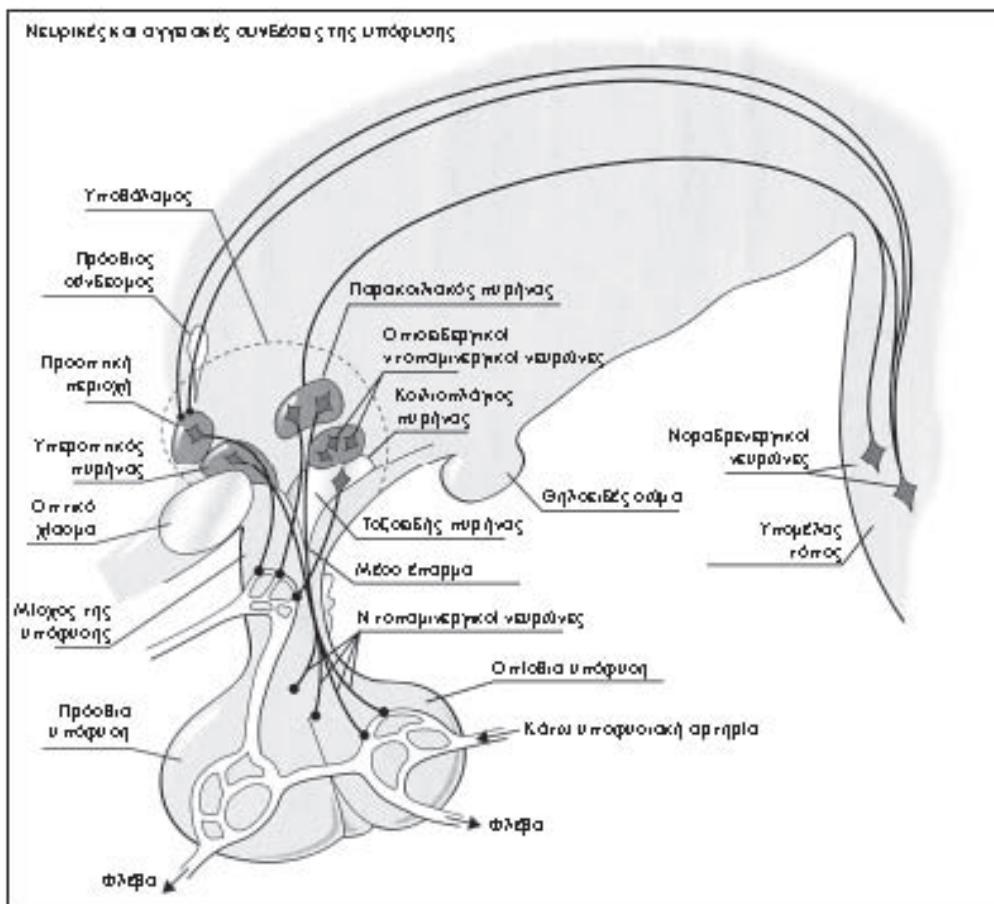


1 Η υπόφυση



Δομή και λειτουργία

Υπάρχουν τρεις λοβοί της υπόφυσης. Ο πρόσθιος λοβός (αδενούποφυση) προέρχεται εμβρυολογικά από το ενδόσερμα, που κείτεται στον οπίσθιο φάρμυγγα και σχηματίζει το θύλακο του Rathke. Ο οπίσθιος λοβός (νευρούποφυση), είναι πολύ μικρότερος και προέρχεται εμβρυολογικά από το νευροεξόδερμα. Ένας μικρός ενδιάμεσος λοβός, ο μέσος λοβός της υπόφυσης, που κείτεται μεταξύ προσθίου και οπίσθιου λοβού αποτελεί στην πραγματική την τμήμα του προσθίου λοβού. Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπόφυση προέρχεται εμβρυολογικά από τα κύτταρα της νευρικής ακροκοφίας.

Η υπόφυση συνδέεται με το νυπόδιοπο εγκέφαλο μέσω του μίσχου της υπόφυσης. Ο οπίσθιος λοβός χρησιμεύει σαν χώρος αποθήκευσης δύο ορμονών που παράγονται στον υποθαλάμο, της οιμοτοκίνης και της αργινίνης-αγγειοπεπτίνης (γνωστής επίσης και ως αντιθιορπτική ορμόνη). Νευράδες από τους μεγαλοκυτταρικούς νευρώνες του πρόσθιου λοβού προσθίουν μέχρι τον οπίσθιο λοβό, διά του οπίσθιου τριγμάτος του μίσχου. Οι ορμόνες που συντίθενται στα ανωτέρω νευρικά κύτταρα του υποθαλάμου, μέσω των νευραξόνων φτάνουν και αποθηκεύονται στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Ο πρόσθιος λοβός συνέθεται ορμόνες, μέση τη ριθμοστική δράση του υποθαλάμου. Νευροενδοκρινικά σήματα από τον υποθαλάμο ταξιδεύουν μέσω των πλευρικών αγγειακών συνδέσεων που μεταβάλλουν το μίσχο της υπόφυσης, προς την τελευταία. Νευράδες από μικροκυτταρικούς νευρώνες του υποθαλάμου καταλήγουν στον προτριχοειδή χώρο του πρωτογενούς πλαισίου συστήματος, που έχει αναπτυχθεί από τη βάση του υποθαλάμου. Μέσω του πλευρικού αυτού αγγειακού δικτύου, φτάνουν τα σήματα από τον υποθαλάμο στην υπόφυση.

Στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης υπάρχουν 5 τύποι μικρών κυττάρων, που συνθέτουν ορμόνες: τα γοναδοτρόπα, τα γαλακτοτρόπα, τα σωματοτρόπα, τα θυρεοτρόπα και τα φλοιοτρόπα. Οι ειδικοί αυτοί τύποι κυττάρων είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή και έκριση των παρακάτω ορμονών αντίστοιχα: ασθενοκιτικός ορμόνη (FSH) και αρχινοποιητική ορμόνη (LH), προλακτίνη (PRL), ορμόνη της ανάπτυξης (GH), θυρεοτρόπη ορμόνη (TSH) και επινεφριδιοφίλη ορμόνη (ACTH). Τα γοναδοτρόπα και θυρεοτρόπα κύτταρα μοιάζουν ιστολογικά πάρα πολύ, γι' αυτό και οι ορμόνες που εκκρίνουν (FSH, LH, TSH) είναι δεξες γλυκοπρωτεΐνες (βεζφάλιο 2) και βάφονται με χρωστικές ευαίσθηστες στους μετατάνθρακες. Οι FSH και LH παράγονται από τον ίδιο τύπο κυττάρων και η έκρισή τους ριθμίζεται από τον ίδιο εκκλιτικό παράγοντα, την GnRH.

Ο έλεγχος της υπόφυσης γίνεται κυρίως μέσω του μποθαλάμου, αν και τα ίδια τα μποφυσιακά κύτταρα είναι από μόνα τους ευαίσθητα σε μηχανισμούς παλινδρομής αλληλορύθμισης. Οι πυρήνες του υποθαλάμου που συγχέονται με την αναπαραγωγή είναι οι: υπεροπτικός, παρακοιλιακός, τοξοειδής, μέσος κοιλιακός, και υπερχιασματικός. Επίσης συμμετέχουν και νευρώνες από δύο λιγότερο διαφοροποιημένες περιοχές, τη μέση πρόσθια μποθαλαμική και τη μέση προοπτική. Τα μεγάλα νευρικά κύτταρα του υποθαλάμου που φτάνουν μέχρι τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης και παράγουν την ομοιοτοκίνη και την αντιθιορπτική ορμόνη, εδράζονται στον πρωτοπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα. Οι μικροκυτταρικοί νευρώνες βρίσκονται στον παρακοιλιακό, στον τοξοειδή και στο μέσο κοιλιακό πυρήνα, καθώς και στις περικοιλιακές και μέσες προοπτικές περιοχές. Οι μικροκυτταρικοί νευρώνες παράγουν ριθ-

μιστικά πεπτίδια που ρυθμίζουν τη δράση των γοναδοτρόπων, των γαλακτοτρόπων, των σωματοτρόπων, των θυρεοτρόπων και των φλοιοτρόπων κυττάρων.

Τα κύτταρα του υποθαλάμου που ρυθμίζουν τη δράση της υπόφυσης έχουν ποικίλες λειτουργίες: δέχονται ερεθίσματα από ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα, παράγουν δικά τους νευρικά σήματα και έχουν νευροενδοκρινική λειτουργία. Οι περιοχές του εγκεφάλου που συνδέονται με τους πυρήνες του υποθαλάμου που σχετίζονται με την αναπαραγωγή είναι ο υπομέλας τόπος, ο προμήκης μυελός, η γέφυρα του εγκεφάλου, η ραφή του μεσεγκεφάλου, ο οσφρητικός βολβός, το επιχειλιού σύστημα (αμυγδαλοειδής πυρήνας και υποθάλαμος), ο απιοειδής λοβός και ο αμφιβληστροειδής. Πολλοί νευροδιαβιβαστές συμμετέχουν στις νευρικές συνάψεις από και προς το μεσοβασικό υποθαλάμο. Έτσι έχουμε νοραδρενεργικές συνάψεις από τον προμήκη, τη γέφυρα και τον υπομέλανα τόπο, σεροτονεργικές συνάψεις από τη μεσεγκεφαλική ραφή και ντοπαμινεργικούς νευράδονες από το επιχειλιού σύστημα. Η σύνδεση του αμφιβληστροειδούς με τον υποθαλάμο επηρεάζει, μέσω οπτικών ερεθισμάτων, το νευροενδοκρινικό ρυθμό με νευροδιαβιβαστή μελατονίνη. Ενδογενή οπιοειδή, τέλος, επηρεάζουν την υποθαλαμική λειτουργία.

Τα ενδογενή **νευρικά σήματα** που σχετίζονται με την αναπαραγωγή και παράγονται στον υποθαλάμο προέρχονται από το **κέντρο έκκρισης** της GnRH και από ντοπαμινεργικούς νευρώνες που εισδύουν στη μεσαία περιοχή του υποθαλάμου. Η βασική έκκριση της GnRH είναι κατά ώστες, με συχνότητα μίας ώστης ανά ώρα. Ηλεκτρικές καταγραφές της μεσοβασικής περιοχής του υποθαλάμου αποκαλύπτουν ότι κάθε αύξηση της ηλεκτρικής νευρωνικής δραστηριότητας αντιστοιχεί σε μια ώστη στην έκκριση της LH. Επίσης, εκτός από τα ντοπαμινεργικά σήματα που μεταφέρονται από τον υποθαλάμο στο μίσχο της υπόφυσης, υπάρχουν και ντοπαμινεργικοί νευρώνες που επεκτείνονται από τον υποθαλάμο στο επιχειλιού σύστημα.

Τα **νευροενδοκρινικά σήματα** που παράγονται στον υποθάλαμο είναι πεπτιδικοί εκλυτικοί παράγοντες, οι οποίοι μέσω του υποθαλαμο-υπόφυσιακού πυλαίου συστήματος φτάνουν στην υπόφυση, όπου και ασκούν τη δράση τους. Η **γοναδοτροποαπελευθερωτική ορμόνη GnRH** είναι η ορμόνη κλειδί για τη ρύθμιση της λειτουργίας των γοναδοτρόπων κυττάρων και κατά συνέπεια της αναπαραγωγής (Κεφάλαιο 2). Η **θυρεοαπελευθερωτική ορμόνη (TRH)** και ο **παράγοντας καταστολής** της **προλακτίνης (PIF)**, που επίσης παίζουν ρόλο στην αναπαραγωγή, θα συζητηθούν παρακάτω. Τα υπόλοιπα υποθαλαμικά νευροπεπτίδια που ρυθμίζουν την έκκριση της GH και της ACTH δεν φαίνεται να σχετίζονται μέσα με την αναπαραγωγή.

Η **προλακτίνη** ξεχωρίζει μεταξύ των υπόφυσιακών ορμονών για το γεγονός ότι βρίσκεται υπό τον τονικό κατασταλτικό έλεγχο του υποθαλάμου. Ο κατασταλτικός παράγοντας της έκκρισης της προλακτίνης δεν είναι άλλος από το νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη, η οποία εκκρίνεται από τους υποθαλαμικούς φυματοχοανειδείς νευρώνες. Η προλακτίνη ξεχωρίζει επίσης μεταξύ των υπόφυσιακών ορμονών και για το γεγονός ότι η έκκρισή της δεν ρυθμίζεται από τις κλασσικές παλινδρομες σχέσεις της υπόφυσης με τους άλλους ενδοκρινείς αδένες. Αντιθέτως η έκκριση της προλακτίνης ρυθμίζεται από το ποικιλός αυτοκρινικούς και παρακρινικούς παράγοντες, από νευροδιαβιβαστές και από στεροειδείς ορμόνες που παράγονται στην περιφέρεια. Οι δύο κυριότεροι διεγέρτες της έκκρισης της προλακτίνης είναι η οιστραδιόλη και η TRH. Η TRH δρα στην υπόφυση, ενώ τα οιστρογόνα δρουν τόσο στην υπόφυση όσο και στον υποθαλάμο. Μεταξύ άλλων διεγέρτων της έκκρισης της προλακτίνης στο επίπεδο του υποθαλάμου είναι η σεροτονίνη, τα οπιοειδή, η οξυτοκίνη, η ισταμίνη, η νευροπιεσίνη και η ουσία P, ενώ στο επίπεδο της υπόφυσης είναι η GnRH, το αγγειοδραστικό πεπτίδιο του εντέρου (VIP) και η αγγειοπιεσίνη II. Η κύρια δράση της προλακτίνης στην αναπαραγωγή είναι η έναρξη και η διατήρηση της γαλουχίας (Κεφάλαιο 20). Η προλακτίνη παίζει επίσης ένα ρόλο στη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος, παρόμοιο με αυτόν της αυξητικής ορμόνης, με την οποία παρουσιάζει αρκετές δομικές ομοιότητες.

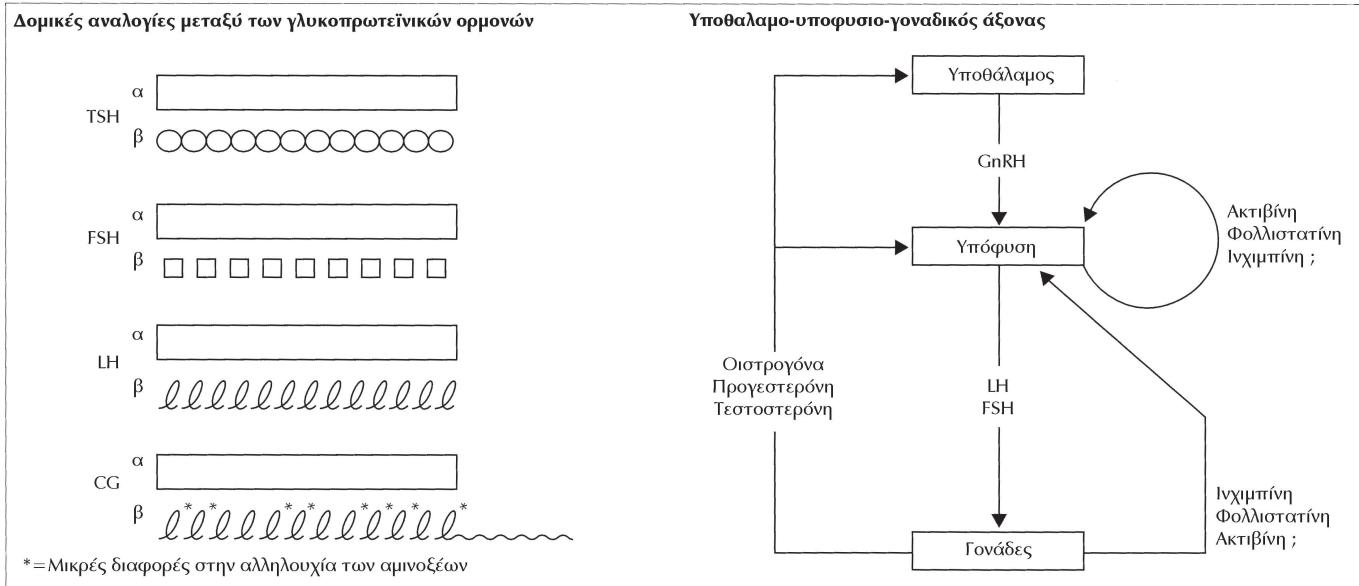
Οι **θυρεοειδικές διαταραχές** είναι πολύ συχνές στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας, ιδιαιτέρως στις γυναίκες. Αν και λίγες από αυτές προέρχονται από τον υποθάλαμο ή την υπόφυση, η υπό- ή υπερ-λειτουργία του θυρεοειδούς μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική λειτουργία. Οι δύο μηχανισμοί με τους οποίους παθολογικά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών στην κυκλοφορία μπορεί να επηρεάσουν την αναπαραγωγική λειτουργία είναι είτε με άμεση δράση των θυρεοειδικών ορμονών σε περιφερικά κύτταρα που έχουν υποδοχείς των ορμονών αυτών, ή εμπέσως, μέσω της δράσης της TRH στην έκκριση της προλακτίνης. Οι περισσότερες θυρεοειδοπάθειες οφείλονται σε αυτοάνοση διέγερση ή καταστροφή του αδένα, χωρίς να πλήγεται ο υποθαλάμο-υπόφυσιακός άδενας. Γυναίκες με υποθυρεοειδισμό έχουν αυξημένα επίπεδα TRH και TSH, ενώ γυναίκες με υπερθυρεοειδισμό έχουν, πρακτικά, μη ανιχνεύσιμα επίπεδα των ορμονών αυτών, λόγω της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης της θυροξίνης στην έκκριση της TSH. Η έκκριση της TSH, όπως και αυτή των γοναδοτροπινών, ρυθμίζεται από τον υποθαλάμο μέσω της θυρεοαπελευθερωτικής ορμόνης (TRH). Οι υποθυρεοειδικές γυναίκες έχουν αυξημένα επίπεδα TRH, λόγω της ανεπαρκούς ποσότητας θυροξίνης στην κυκλοφορία να καταστείνει την TRH και κατά συνέπεια την TSH. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η TRH είναι ένας ισχυρός διεγέρτης της έκκρισης της προλακτίνης από την υπόφυση. Αυξημένα επίπεδα προλακτίνης στην κυκλοφορία συσχετίζονται με διαταραχές του κύκλου (Κεφάλαιο 28).

Οι ορμόνες του οπίσθιου λοβού της υπόφυσης, ο οξυτοκίνη και αγγειοπιεσίνη-ADH, είναι κυκλικά εννια-πεπτίδια που εκκρίνονται από τους νευρώνες του υπεροπτικού και παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου. Η ταυτοποίηση και σύνθεση τους στις αρχές της δεκαετίας του 1950 αποτέλεσε ένα σημαντικό στοιχείο στη διαπίστωση της ενδοκρινικής λειτουργίας του υποθαλάμου. Η οξυτοκίνη ασκεί δράση στις λείες μυϊκές ίνες της μήτρας, σε ειδικά μυοεπιθηλιακά κύτταρα του μαζικού αδένα και ίσως σε λείες μυϊκές ίνες της εκσπερματικής οδού του άνδρα. Η αγγειοπιεσίνη-ADH δρα κυρίως στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και στο αθροιστικό σωληνάριο του νεφρού, όπου δρα ρυθμίζοντας τον ενδοαγγειακό και την οσμωτικότητα. Η αγγειοπιεσίνη-ADH ίσως παίζει ρόλο και στη σεξουαλική διέγερση.

Κιρκάδιοι ρυθμοί

Στον άνθρωπο, οι ζωτικές λειτουργίες παρουσιάζουν μεταβολές μεταξύ της ημέρας και της νύχτας με μια 24ωρη περιοδικότητα. Ο ρυθμός αυτός ονομάζεται κιρκάδιος και προσδιορίζεται από περιβαλλοντικές επιβολές. Σημαντικό παράδειγμα αποτελεί η έκκριση της **μελατονίνης** από το κωνάριο. Η μελατονίνη συντίθεται από τη σεροτονίνη με τη δράση δύο ενζύμων γνωστών ως N-ακετυλτρανσφεράση (NAT) και υδροξινδόλο-Ο-μεθυλτρανσφεράση (HIOMT). Το σκοτάδι ενεργοποιεί την έκκριση μελατονίνης και το φως την αναστέλλει. Τα φωτεινά ερεθίσματα μεταδίδονται στο κωνάριο μέσω μιας νευρικής οδού: από έναν **κιρκάδιο ταλαντωτή του υποθαλάμου** οδηγούνται στο νωπιαλό μελατονίνης και από εκεί διά του άνω τραχηλικού γαγγλίου, φτάνουν στο κωνάριο. Η τελική νευρική σύναψη είναι μια β-αδρενεργική συμπαθητική σύναψη. Η σκοτο-επαγόμενη έκκριση νορεπινεφρίνης στα κύτταρα του κωναρίου ενεργοποιεί τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, οι οποίοι είναι συζευγμένοι με την ενεργοποίηση του cAMP και του NAT. Το αποτέλεσμα είναι η διέγερση της έκκρισης της μελατονίνης. Η νυχτερινή έκκριση μελατονίνης σχετίζεται με την υπνηλία, την πτώση της θερμοκρασίας του σώματος και του καρδιακού ρυθμού και την αυξημένη απελευθέρωση προλακτίνης. Η μελατονίνη έχει συσχετισθεί με εποχικές μεταβολές στη γονιμότητα σε περιοχές όπου μεταβάλλεται σημαντικά το εύρος της ημέρας. Στην Αρκτική και στις Σκανδιναβικές Χώρες, η διάρκεια της ημέρας το καλοκαίρι είναι 20 ώρες και της νύχτας το χειμώνα, εξίσου μεγάλη. Οι συγκεντρώσεις μελατονίνης είναι οι υψηλότερες και η πιθανότητα γονιμοποίησης η χαμηλότερη κατά τη διάρκεια των μηνών με τις μεγαλύτερες νύχτες. Το σημείο δράσης της μελατονίνης φαίνεται να είναι ο υπερχιασματικός πυρήνας, όπου αναστέλλει τη μεταβολική δραστηριότητα.

2 Γοναδοτροπίνες



Δομή της LH και της FSH

Η υπόφυση παράγει δύο γοναδοτροπίνες, την **ωχρινοποιητική ορμόνη (LH)** και την **ωθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH)**, που είναι απαραίτητες στη λειτουργία των γονάδων και στην αναπαραγωγή. Μαζί με την TSH, οι LH και FSH αποτελούν μια ομάδα ορμονών του προσθίου λοβού της υπόφυσης, γνωστές ως γλυκοπρωτεΐνικές ορμόνες. Μια δεύτερη ομάδα σχηματίζουν η αυξητική ορμόνη με την προλακτίνη, οι οποίες μοιάζουν δομικά, και μια τρίτη η κορτικιτροπίνη, η λιποτρόπος ορμόνη, η μελανοτρόπος ορμόνη και οι ενδορφίνες.

Οι LH, η FSH και η TSH είναι δομικά παρόμοιες και σχηματίζονται από δύο πρωτεΐνικές υποομάδες που συνδέονται μεταξύ τους με μια ομοιοποιούς δεσμούν και ονομάζονται α και β. Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), μια γοναδοτροπίνη ειδική της κύησης, είναι και αυτή γλυκοπρωτεΐνη και αποτελείται και αυτή από α και β αλυσίδες. Η αλυσίδα α είναι πανομοιότυπη και στις 4 ορμόνες της ομάδας αυτής. Η β αλυσίδα είναι διαφορετική στην κάθε ορμόνη και προσδίδει την ειδικότητα στο μόριο, το οποίο σχηματίζεται από τις μονάδες αβ. Η β αλυσίδα των LH και hCG μοιάζει αρκετά στη δομή και παρουσιάζει ομολογία κατά 82%. Οι πλευρικές αλυσίδες των υδατανθράκων, τόσο στις α όσο και στις β αλυσίδες των LH, hCG και FSH, προσφέρουν επιπλέον δομική εξειδίκευση. Οι πλαϊνές αλυσίδες των υδατανθράκων επηρεάζουν, επίσης, την κάθαρση, κάτι που είναι πιο εμφανές στην περίπτωση της hCG. Η β αλυσίδα της hCG έχει μια επέκταση από 24 αμινοξέα στο καρβοξυτειλικό άκρο, η οποία περιέχει 4 πολυσακχαρίτες συνδεδεμένους με το O (O-linked). Η γλυκοπεπτιδική αυτή ουρά της hCG μειώνει σημαντικά την κάθαρσή της. Έτσι αυξάνεται ο χρόνος ημιζωής της και η δράση μικρών ποσοτήτων της γλυκοπρωτεΐνης ενισχύεται σημαντικά. Το χαρακτηριστικό αυτό είναι πολύ σημαντικό για την πρώιμη διαπίστωση της κύησης και για τη διατήρησή της.

Ρύθμιση της FSH και LH

Η βιοσύνθεση και η έκκριση της FSH και της LH είναι αυστηρά ελεγχόμενες στον αναπαραγωγικό κύκλο. Η λειτουργία των γοναδοτρόπων κυττάρων τροποποιείται από υποθαλαμικούς παράγοντες (γοναδοτρόπο-απελευθερωτική ορμόνη, GnRH), υποφυσιακούς παράγοντες (ακτιβίνη, ινχιμπίνη και φολλιστατίνη) και από την παλίνδρομη αλληλορύθμιση με τους γονάδες (στεροειδή και

πεπτίδια). Υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους μπορούν να ρυθμιστούν οι FSH και LH, μεταξύ αυτών είναι η μεταγραφή των γονιδίων, η σταθεροποίηση του mRNA, ο ρυθμός σύνθεσης των πρωτεΐνικών υπομονάδων, η μετά τη μετάφραση γλυκοζυλώση καθώς και μεταβολές στον αριθμό των κυττάρων που εκκρίνουν γοναδοτροπίνες.

Το υποθαλαμικό δεκαπεπτίδιο, GnRH, συντίθεται τόσο στον τοξειδή πυρήνα του μεσο-βασικού υποθαλάμου, όσο και στην προοπτική περιοχή του προσθίου υποθαλάμου. Η GnRH κατέρχεται με τους νευράδες των ειδικών αυτών νευροενδοκρινικών κυττάρων διά του μέσου επάρματος του υποθαλάμου και απελευθερώνεται στο πυλαίο σύστημα που περιβάλλει την πρόσθια υπόφυση (Κεφάλαιο 1). Η GnRH υπό φυσιολογικές συνθήκες εκκρίνεται κατά ώσεις, παρά συνεχόμενα. Το κέντρο παραγωγής των ώσεων φαίνεται να βρίσκεται στο μεσο-βασικό υποθάλαμο και ίσως να είναι τα ίδια τα κύτταρα που εκκρίνουν τη GnRH. Η κατά ώσεις έκκριση της GnRH διεγείρει την παραγωγή των γοναδοτροπινών, ενώ η συνεχής έκκριση αναστέλλει τη λειτουργία των γοναδοτρόπων κυττάρων. Η συχνότητα των ώσεων είναι μεγαλύτερη στην πρώιμη ωθυλακιακή φάση, ελαφρώς μικρότερη στην όψημη ωθυλακιακή φάση και πολύ μικρή στην ωχρινή φάση του γυναικείου έμμηνου κύκλου. Η συχνότητα των ώσεων της έκκρισης της GnRH ελέγχει τη σύνθεση και έκκριση των γοναδοτροπινών με ένα άγνωστο μέχρι τώρα τρόπο. Γενικά, η υψηλή συχνότητα ώσεων ευνοεί την έκκριση της LH ενώ χαμηλότερες συχνότητες την έκκριση της FSH. Η σχέση μεταξύ συχνότητας ώσεων της GnRH και έκκρισης των LH και FSH φαίνεται να υπάρχει και στα δύο φύλα.

Η **ινχιμπίνη** και η **ακτιβίνη** είναι πολύ συγγενή πεπτίδια που παράγονται από την ωθήκη, τους όρχεις, την υπόφυση και τον πλακούντα και επηρεάζουν τη δραστηριότητα των γοναδοτρόπων κυττάρων. Όπως φανερώνει το όνομά τους η ινχιμπίνη μειώνει τη δραστηριότητα των γοναδοτρόπων κυττάρων, ενώ η ακτιβίνη τη διεγείρει. Η ινχιμπίνη και η ακτιβίνη είναι πολύ συγγενή πεπτίδια που σχηματίζονται από κοινές α και β υπομονάδες. Η ινχιμπίνη σχηματίζεται από μια αλυσίδα α η οποία συνδέεται με μια από δύο διαφορετικές αλυσίδες β, οι οποίες παρουσιάζουν μεγάλη ομολογία και σχηματίζονται έτσι η ινχιμπίνη A ($\alpha\beta_A$) ή η ινχιμπίνη B ($\alpha\beta_B$). Η ακτιβίνη σχηματίζεται από το συνδυασμό διαφορετικών αλυσίδων β και σχηματίζει την ακτιβίνη A ($\beta_A\beta_A$), την ακτιβίνη AB ($\beta_A\beta_B$) και την ακτιβίνη B ($\beta_B\beta_B$). Η ακτιβίνη είναι μέλος της υπερ-οικογέ-

νειας του TGF-β, που σχετίζεται με την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση, και η οποία περιλαμβάνει τον TGF-β, τον παράγοντα αναστολής των πόρων του Muller (MIS) και μορφογεννητικές πρωτεΐνες των οστών. Δεν είναι γνωστό αν οι διαφορετικές μορφές της ινχιμπίνης και ακτιβίνης έχουν διαφορετικές δράσεις.

Η **φολιστατίνη** είναι δομικά διαφορετική τόσο με την ινχιμπίνη όσο και με την ακτιβίνη. Είναι ένα πεπτίδιο γλυκοζυλιωμένο σε μεγάλο βαθμό, το οποίο επίσης αναστέλλει τη δράση των γοναδοτρόπων κυττάρων, αλλά είναι τρεις φορές λιγότερο ισχυρή από την ινχιμπίνη. Τα τρία αυτά πεπτίδια ασκούν τη δράση τους κυρίως στην έκφραση του γονιδίου της β-αλυσίδας της FSH. Η ινχιμπίνη φαίνεται να είναι περισσότερο βιολογικά δραστική στη ρύθμιση του γονιδίου αυτού, του οποίου η δραστηριότητα καταστέλλεται αμέσως. Τα άλλα δύο πεπτίδια φαίνεται να δρουν μέσω της τοπικής απελευθέρωσης ενός δεύτερου αγγελιοφόρου ή αυτοκρινών πεπτίδων, εντός των κυττάρων της υπόφυσης. Η ακτιβίνη Β διεγίρει την απελευθέρωση της FSH. Οι ακτιβίνες δρουν επίσης στο επίπεδο των γονάδων, όπου αυξάνουν τη δραστηριότητα του ενζύμου αρωματάσης στην ωθήση και διεγίρουν τον πολλαπλασιασμό των σπερματογονίων στους όρχεις.

Το τελικό αποτέλεσμα των **στεροειδών που παράγονται στις γονάδες** είναι να αναστέλλουν τη σύνθεση και έκκριση της FSH και LH. Οι οιστρογονικοί, προγεστερονικοί και ανδρογονικοί υποδοχείς υπάρχουν τόσο στα γοναδοτρόπα κύτταρα, όσο και σε μερικούς νευρώνες του υποθαλάμου. Τα στεροειδή των γονάδων φαίνεται να επηρεάζουν το ρυθμό μεταγραφής των γονιδίων που κωδικοποιούν τη β-αλυσίδα της FSH, τη β-αλυσίδα της LH και την κοινή α-αλυσίδα. Δεν φαίνεται να υπάρχουν υποδοχείς για τα στεροειδή των γονάδων στα κύτταρα του τοξειδιών πυρήνα του υποθαλάμου που περιέχουν την GnRH, πάντως υπάρχουν ενδείξεις ότι τα στεροειδή αυτά μπορούν να δράσουν στο επίπεδο του υποθαλάμου στο κέντρο παραγωγής των ώσεων της GnRH.

Υπάρχει μια σημαντική εξαίρεση στο αναστατικό αποτέλεσμα που ασκούν τα στεροειδή των γονάδων στα γοναδοτρόπα κύτταρα. Τα οιστρογόνα ασκούν μια θετική παλινόρρομη δράση στην έκκριση των γοναδοτροπινών, η οποία είναι σημαντική για την πρόκληση της αιχμής της LH στο μέσο του έμμηνου κύκλου (κεφάλαιο 13). Για να συμβεί αυτό απαιτείται η παραμονή των επιπέδων των οιστρογόνων σε υψηλά επίπεδα για 48 ώρες περίπου. Τα οιστρογόνα φαίνεται να διεγίρουν τόσο τη γονιδιακή έκφραση των γοναδοτροπινών στην υπόφυση, όσο και τη συχνότητα των ώσεων της GnRH στον υποθάλαμο.

Μηχανισμοί δράσης των γοναδοτροπινών

Οι **υποδοχείς** των γλυκοπρωτεΐνικών ορμονών εντοπίζονται στις κυτταρικές μεμβράνες των κυττάρων στόχων στους γονάδες. Υπάρχει ένας υποδοχέας για την FSH και ένας για την LH, στον οποίο συνδέεται και η δομικά συγγενής hCG. Και οι δύο υποδοχείς βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων σε μικρές συγκεντρώσεις, αλλά έχουν υψηλή ειδίκευση και συγγένεια για τις ορμόνες του υποδέχονται. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του διμερούς της γλυκοπρωτεΐνης και του υποδοχέα έχει σαν αποτέλεσμα το μετασχηματισμό του υποδοχέα. Αυτό στη συνέχεια οδηγεί στην **ενεργοποίηση ενός συστήματος μετάδοσης του σήματος συζευγμένου με μια πρωτεΐνη G**, το οποίο βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη. Άλλα σημαντικά μέλη της οικογένειας των υποδοχέων που είναι συζευγμένοι με μια πρωτεΐνη G είναι οι υποδοχείς της GnRH, των α-αδρενεργικών, των β-αδρενεργικών και των ντοπαμινεργικών ουσιών. Η σύνδεση με τον υποδοχέα και η ενεργοποίηση του υποδοχέα με την ενεργοποίηση του ενδοκυττάριου σήματος είναι ξεχωριστά γεγονότα στην υπερ-οικογένεια των υποδοχέων αυτών και ίσως να επηρεάζονται διαφορετικά από διαφορετικές νοσηρές καταστάσεις.

Οι πρωτεΐνες G είναι μια υποομάδα ρυθμιστικών πρωτεΐνων που συνδέονται με την τριφωσφορική γουανοσίνη (GTP) και ενεργοποιούν την αδενυλική-κυκλάση αυξάνοντας την ενδοκυττάρια παραγωγή του c-AMP. Η δομική αλλαγή που προκαλείται από τη σύνδεση της γοναδοτροπίνης στην επιφάνεια του κυττάρου συνεπάγεται την αντικατάσταση μίας υπομονάδας της πρωτεΐνης G από το GTP. Η νέα υπομονάδα της πρωτεΐνης G (Gsα) ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση να παράγει cAMP. Η αυξημένη cAMP ενεργοποιεί την ενδοκυττάρια οδό της πρωτεΐνης κινάσης A, η οποία με τη σειρά της τροποποιεί τη λειτουργία μιας σειράς διαδικασιών

μέσω της πρωτεΐνης φωσφορυλώσης. Στην ωθήση και τους όρχεις υπεύθυνη για τη στεροειδογένεση και γαμετογένεση είναι η αύξηση του cAMP (Κεφάλαιο 3).

Αν και ο δόρσης του cAMP είναι ο κύριος δευτερεύων αγγελιοφόρος τόσο στην περίπτωση ενεργοποίησης του υποδοχέα της FSH όσο και αυτής του υποδοχέα της LH, φαίνεται ότι είναι δυνατή και η ενεργοποίηση του συστήματος της πρωτεΐνης κινάσης C. Στην περίπτωση αυτή, η σύνδεση της LH/hCG με τον υποδοχέα της LH ενεργοποιεί μια διαφορετική υπομονάδα της πρωτεΐνης G, τη Gq. Η Gq τότε ενεργοποιεί τη φωσφορυλώση C, η οποία παράγει δύο ενδοκυττάριους δευτερεύοντες αγγελιοφόρους, την 1,2 διακυλγλυκερόλη (DAG) και την τριφωσφορική ινσοτόλη (InsP₃), από τα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης. Η DAG ενεργοποιεί την πρωτεΐνη κινάση C και η InsP₃ απελευθερώνει ασθέστιο από το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο στο κυτταρόπλασμα.

Όταν η γοναδοτροπίνη συνδέεται με τον υποδοχέα της, εκτός του να ενεργοποιεί ειδικές ενδοκυτταρικές διαδικασίες, προκαλεί και την έναρξη μιας άλλης ρυθμιστικής διεργασίας που ονομάζεται **απευαισθητοποίηση**. Κατά το πρώτο στάδιο της απευαισθητοποίησης, ο υποδοχέας “αποδέσμευται” από τη λειτουργία του, παύοντας να ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση. Κατά το δεύτερο στάδιο της απευαισθητοποίησης, ο ρυθμός διάσπασης των υποδοχέων αυξάνεται. Η αργή αυτή διαδικασία ονομάζεται “προς τα κάτω ρύθμιση”. Η απευαισθητοποίηση μειώνει την ανταπόκριση του κυττάρου στη συνεχιζόμενη διέγερση.

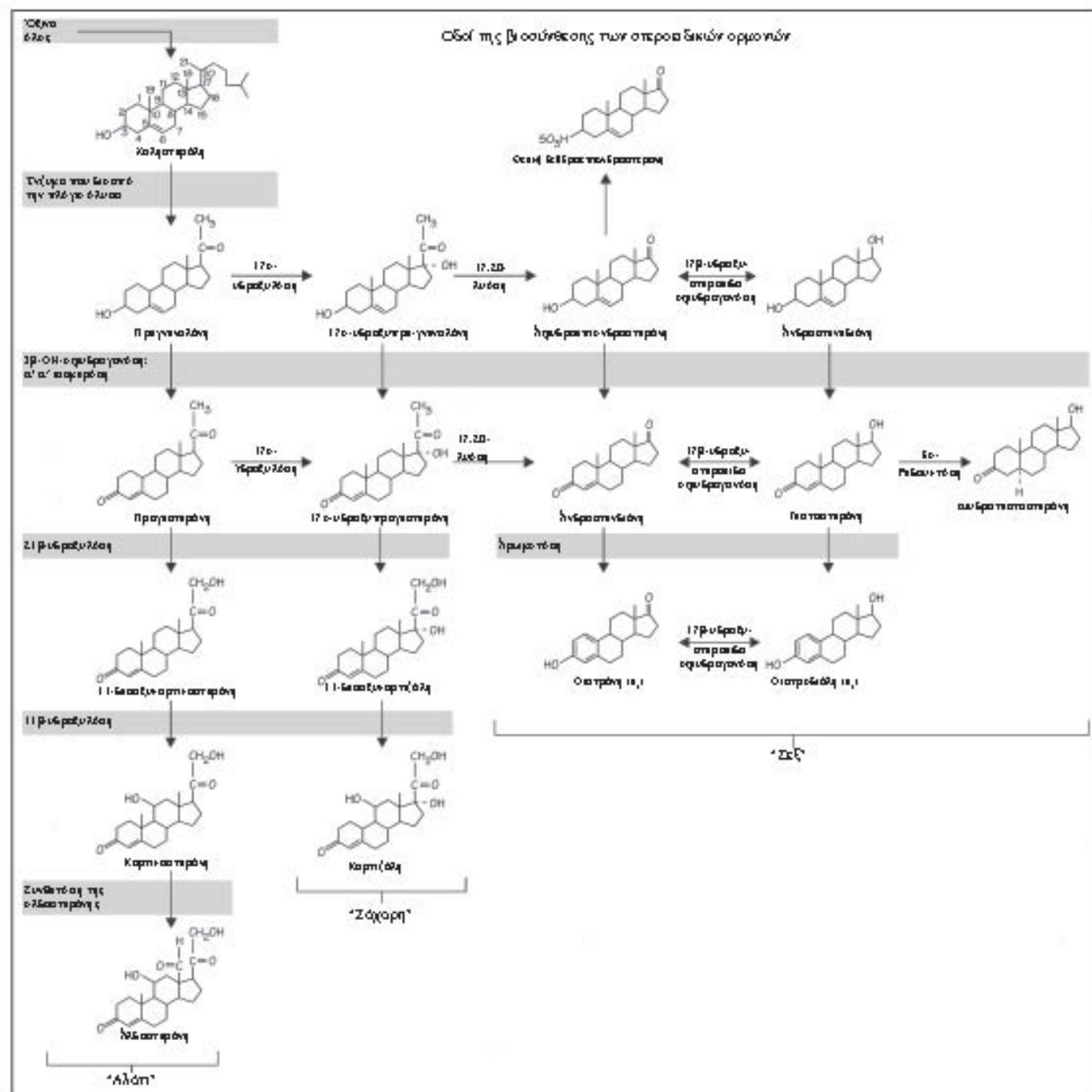
Υποδοχείς LH και FSH υπάρχουν στις κυτταροπλασματικές μεμβράνες των κοκκιώδων κυττάρων της ωθήσης και των κυττάρων Sertoli των όρχεων. Τα κύτταρα της θήκης και τα κύτταρα του Leydig των όρχεων έχουν μόνο υποδοχείς LH. Εκτός από τη ρύθμιση της στεροειδογένεσης και της γαμετογένεσης, και οι δύο γοναδοτροπίνες ρυθμίζουν την έκφραση των υποδοχέων τους με έναν τρόπο δοσο-εξαρτώμενο. Η FSH επίσης επάγει το σχηματισμό υποδοχέων LH/hCG στα κοκκιώδη κύτταρα και στα κύτταρα του Sertoli.

Για την ανάπτυξη του ωθησυλακίου και την πρόκληση ωθησυλακιορρήξιας είναι απαραίτητη μια αυστηρώς συγκεκριμένη σειρά ορμονικών αλλαγών (Κεφάλαιο 13). Η έναρξη της ανάπτυξης του ωθησυλακίου συμβαίνει ανεξάρτητα από τη γοναδοτροπική διέγερση, αν όμως οι γοναδοτροπίνες εξακολουθήσουν να απουσιάζουν, τα ωθησυλάκια αυτά γρήγορα θα υποστούν ατρησία. Η FSH προκαλεί πολλαπλασιασμό των κοκκιώδων κυττάρων και τη βιοσύνθεση οιστρογόνων γύρω από το αναπτυσσόμενο ωθησυλάκιο. Τα κύτταρα της θήκης στερούνται υποδοχέων FSH και ανταποκρίνονται μόνο στην LH, η οποία αυξάνει την παραγωγή προσδρόμων των ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης (Κεφάλαιο 3). Η FSH επάγει την παραγωγή του ενζύμου αρωματάσης μέσα στα κοκκιώδη κύτταρα. Η αρωματάση μετατρέπει τα ανδρογόνα που παράγονται από τα κύτταρα της θήκης σε οιστρογόνα στα κοκκιώδη κύτταρα. Η FSH, επίσης, αυξάνει την παραγωγή της ινχιμπίνης από τα κοκκιώδη κύτταρα πριν από την ωθησυλακιορρήξια.

Αμέσως μετά την ωθησυλακιορρήξια τα κύτταρα της θήκης μετατρέπονται στο ωχρό σωματίο. Η παραγωγή της προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο διεγίρεται από την LH. Η LH αυξάνει τη δέσμευση από τα κύτταρα, τόσο της LDL μέσω της επαγωγής των LDL υποδοχέων όσο και των δύο ενζυμικών συμπλεγμάτων που εξαρτώνται από το ρυθμό προσέλευσης των ερεθισμάτων, του P450cc και της 3β-υδροξυστεροειδο-αφυδρογονάσης, που είναι απαραίτητα για την παραγωγή της προγεστερόνης. Η διατήρηση της παραγωγής στεροειδών από το ωχρό σωματίο εξαρτάται από την LH, ενώ η διάρκεια ζωής των 14 ημερών του ωχρού σωματίου δεν φαίνεται να επηρεάζεται από μια μειωμένη διέγερση από την LH. Οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την υποστροφή του ωχρού σωματίου είναι άγνωστοι. Καθώς η λειτουργία του ωχρού σωματίου φθίνει, προς το τέλος του κύκλου, η σύνθεση της ινχιμπίνης, των οιστρογόνων και της προγεστερόνης μειώνεται, ενώ η παραγωγή της FSH από την υπόφυση αυξάνεται. Η αικόλουθη ώση της παραγωγής της FSH είναι που σώζει τα αναπτυσσόμενα ωθησυλάκια από την ατρησία.

Στα άρρενα άτομα, η FSH διεγίρει τη σπερματογένεση μέσα στο σπερματογόνο επιθήλιο, καθώς και την παραγωγή τεστοστερόνης και ινχιμπίνης από τα κύτταρα του Sertoli. Η LH διεγίρει την παραγωγή της τεστοστερόνης από τα κύτταρα του Leydig.

3 Βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών



Η γολποτερόλη και η οδός παραγωγής των στεροειδών

Η χοληστερόλη είναι το δυομέριο μη καρκινογόνων ορμονών. Όλα τα όργανα που παράγουν στεροειδείς ορμόνες, με εξαιρέση τον πλακούντα, μπορούν και συνθέτουν χοληστερόλη από οξειδώδης, αν και σπις περιπτώσεις την παράγουν σύνθετη δεν μπορεί να καλύψει τις απαιτήσεις και χρησιμοποιείται η χοληστερόλη της κυκλοφορίας. Οι κυριότεροι μεταφορείς χοληστερόλης στην κυκλοφορία του αίματος είναι οι καρμηλής τικνόπτηρος λιπαρά ωτεινές (LDLs). Η LDL αποσύρεται από την κυκλοφορία από επιφυλακούμενες μπορούσες των καττάρων που παράγουν στεροει-

Στή, οι οποίοι αναγνωρίζουν ειδικές πρωτείες επιφάνειας στις LCL, τις αποπρωτείνες. Αρέσως μετά τη σύνθεση με το κύπταρο, η χοληστερόλη ακολουθεί μια αλληλουχία ενδυμάτων αλλαγών που οδηγεί στην παραγωγή ενός προϊόντος το οποίο ανήκει σε μια από τις μεγάλες ομάδες των στεροειδών ορμονών: τα προγεσταγόνα, τα ανδρογόνα, τα οιστρογόνα (φύλο), τα γλυκοκορτικοειδή (σταθικάρι), και τα μεταλοκορτικοειδή (δλατα). Όλοι οι ιστοί που παράγουν στεροειδή χρησιμοποιούν μια κοινή αλληλουχία προϊόντων μορίων και ενδυμάτων. Η εξειδίκευση των ιστών οφείλεται στην παρουσία ή απουσία ειδικών ενδυμάτων της αλληλουχίας. Οι γονόδεσ-