

ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИЙ СИГНАЛІНГ ЗА УЧАСТІ ГОРМОНУ РОСТУ: СУЧАСНЕ БАЧЕННЯ, ФІЗІОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ, ПЕРСПЕКТИВИ ОЦІНКИ

Львівський національний університет імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

olesyach0210@gmail.com

У представленому огляді викладено структуровані дані, наявні у сучасній літературі щодо соматотропного гормону, молекулярні механізми активації внутрішньоклітинних шляхів за його участі та передачі сигналу, а також фізіологічні наслідки сигналіну соматотропного гормону. Незважаючи на інтенсивні дослідження впродовж останнього десятиліття, молекулярні механізми сигналіну, пов'язаного з гормоном росту, залишаються не до кінця зрозумілими. Згідно з сучасними уявленнями, гормон росту активує сигнальний шлях Янус-кінази 2 - JAK₂ та спряжених STAT-білків - сигнальних трансдукторів та активаторів транскрипції, і нещодавні дослідження представили нове розуміння механізму активації JAK₂ шляхом зв'язування гормону росту з його рецептором. Активація JAK₂ необхідна для опосередкованої гормоном росту активації STAT1, STAT3 та STAT5, а негативна регуляція сигналіну JAK₂ - STAT включає важливий етап у контролі цього сигнального шляху. Попри достатню кількість сучасних даних, представлених у літературі, для адекватного розуміння механізму активації Янус-кінази 2 необхідна більш детальна структурна інформація, що стосується JAK та комплексу JAK - цитокінових-рецепторів. На наш погляд, представлені сучасні дані сприятимуть поглибленню розуміння фундаментальних основ фізіології, біохімії, ендокринології, тощо студентами-медиками різних спеціальностей, а також фахівцями теоретичної та прикладної медицини.

Ключові слова: гормон росту, рецептор гормону росту, Янус-кіназа 2, інсуліноподібний фактор росту 1

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом НДР "Вивчення механізмів регуляції інтегративних систем організму в умовах норми, функціональних розладів та з'ясування шляхів їх корекції", № державної реєстрації 012U108187.

Вступ. Соматотропний гормон (СТГ) є визначальною біологічно-активною молекулою у процесах регулювання росту, поміж тим має багато інших важливих біологічних функцій, зокрема, плейотропні системні впливи, пов'язані з гепатобілярною, серцево-судинною, видільною, травною та репродуктивною системами [1, 2]. Незважаючи на інтенсивні дослідження впродовж останнього десятиліття, молекулярні механізми сигналіну, пов'язаного з гормоном росту, залишаються не до кінця зрозумілими. Згідно з сучасними уявленнями, гормон росту активує сигнальний шлях Янус-кінази 2 (JAK₂) та спряжених STAT-білків - сигнальних трансдукторів та активаторів транскрипції, і нещодавні дослідження представили нове розуміння механізму актива-

ції JAK₂ шляхом зв'язування гормону росту з його рецептором.

Мета дослідження. Систематизувати відомості сучасної наукової літератури щодо механізмів рецепції та сигналіну за участі гормону росту.

Основна частина. Пріоритетною функцією гормону росту (ГР, GH) є регулювання постнатального росту. ГР забезпечує ріст практично всіх тканин організму, здатних до росту. Він стимулює як збільшення клітини в розмірі, так і кількість мітотичних поділів клітин з їх наступною диференціацією, наприклад кістки, що росте в довжину, або м'язової тканини [3, 4].

Регуляція секреції ГР. ГР секретується ацидофільними клітинами гіпофіза - підклас соматотрофів з хвилеподібною пульсуючою секрецією і піком кожні 20-30 хв. СТГ - поліпептид, що складається з 191 амінокислоти з молекулярною масою 22 кДа і періодом напіврозпаду 20-25 хв.

Рилізінг СТГ, головним чином, регулюється гормонами гіпоталамусу (GHRH - позитивна регуляція та соматостатин - негативна регуляція). GHRH - пептидний гормон взаємодіє з G-білковим рецептором (GHRHR) в соматотропних клітинах для активації cAMP сигнального шляху, що призводить до збільшення експресії мРНК. Підвищений рівень ГР та інсуліноподібного фактору росту 1 (IGF1) в циркуляції стимулюють вивільнення соматостатину, який за принципом негативного зворотного зв'язку регулює секрецію ГР у передній частці гіпофіза.

Крім описаних вище гормонів, високоактивним ендогенним стимулятором секреції ГР є гормон шлунково-кишкового тракту грелін - секретарг ГН, що продукується, головним чином, ендокринними клітинами шлунку, а також кишковим трактом та гіпоталамусом. Крім того, секреція ГР регулюється гормонами щитоподібної залози, глюкокортикоїдами, лептином, андрогенами та естрогенами. Іншими ключовими стимулами секреції є харчування, фізичне навантаження, глибокий сон. Очевидні різні особливості секреції, пов'язані зі статтю. Як уже було зазначено, ГР виділяється в нерегулярному, пульсуючому ритмі. Секреція ГР має характер частих сплесків секреторної активності впродовж дня, з максимально тривалим піком в ранкові години; відбувається впродовж усього життя, але є максимально в період найвищих темпів росту організму, зокрема під час раннього статевого дозрівання та у підлітковому віці [5, 6].

Отож, ключовими факторами у регуляції синтезу і секреції ГР серед тих, що активують є:

- гормони - естрогени і андрогени, трийодтиронін (особливо у дітей, шляхом рилізінгу соматоліберину), вазопресин, інсулін;
- гормон шлунково-кишкового тракту грелін;
- амінокислоти (наприклад, аргінін);

- повільна фаза сну (незабаром після засинання, особливо у дітей);
- стрес (біль, тривога, холод);
- гіпоглікемія (при фізичному навантаженні і короткотривалому голодуванні);
- медикаментозні середники - α -адреноміметики, β -адреноблокатори.

З віком здатність гіпофіза секретувати СТГ у відповідь на фізіологічні стимули знижується.

Серед тих, які пригнічують синтез і секрецію ГР: ІФР-1, соматостатин, вільні жирні кислоти, гіпотиреоз, глюкокортикоїди, гіперглікемія, ожиріння, β -адреноміметики.

У кровоплинні соматотропін взаємодіє зі специфічними білками (СТГ-зв'язувальні білки - СТГЗБ). Вважають, що СТГЗБ виконують 2 функції: сприяють стабілізації молекули у кровоплинні та регулюють біодоступність ГР шляхом конкурентних взаємин із рецептором гормону.

Незважаючи на інтенсивні дослідження впродовж останнього десятиліття, молекулярні механізми сигналіну, пов'язаного з гормоном росту, залишаються не до кінця зрозумілими.

Згідно з сучасними уявленнями, гормон росту активує сигнальний шлях JAK_2 та спряжених STAT-білків (білки - сигнальні трансдуктори та активатори транскрипції), і нещодавні дослідження представили нове розуміння механізму активації JAK_2 шляхом зв'язування гормону росту з його рецептором [7, 8, 9, 10, 11]. Активація JAK_2 необхідна для опосередкованої гормоном росту активації STAT1, STAT3 та STAT5, а негативна регуляція сигналізації $JAK - STAT$ включає важливий етап у контролі цього сигнального шляху.

Особливості механізму рецепції, асоційованої з тирозинкіназою активністю. За даними літератури, рецепторами гормону росту, а також еритропоетину, пролактину, інтерлейкінів 3, 5 та 6, інтерферону- γ , ІФН γ , тромбopoетину та лептину є молекули класу І цитокінів, які залучають кіназу JAK_2 для внутрішньоклітинного сигналіну [12-16]. Відповідно, спектр фізіологічних процесів, регульованих JAK_2 , надзвичайно широкий, починаючи від постнатального росту, розмноження та лактації через механізми регулювання метаболізму та морфогенетичні ефекти, формування кісток, активації нервових стовбурових клітин, а також процесів еритропоезу, мієлопоезу, тромбopoезу та механізмів запальної реакції. Показано, що дисрегуляція сигналіну з цих рецепторів відіграє значну роль, зокрема, у канцерогенезі [17-19].

Даний клас рецепторів, як було згадано вище, використовує JAK_2 для активації STAT-регуляторів та активаторів факторів транскрипції, проте вони також ініціюють шляхи активованої мітогеном протеїнкінази (МАРК), Akt / фосфатидилінозитол-3'-кінази (PI3K) та інші [9, 10].

Отже, JAK_2 конститутивно пов'язана з проксимальною ділянкою мембрани цитокінового рецептора. Відомо, що зв'язування ліганду забезпечує конформаційні зміни рецептора, що сприяє активації JAK шляхом реципрокної взаємодії двох суміжних кіназ JAK та авто- і / або транс-фосфорилування залишків тирозину.

Як і інші тирозинкінази, JAK підлягає процесу автофосфорилування, але важливість цієї модифікації в механізмах JAK -залежного сигналіну все ще не є

з'ясованою. Крім того, точний механізм та функціональне значення автофосфорилування різних локусів JAK не є дослідженими в достатньому обсязі, тому це перспективна і цікава сфера для майбутніх досліджень.

Показано, що ГР та інші цитокіни регулюють транскрипцію генів, задіюючи STAT білки. Білки STAT, уперше ідентифіковані в сигнальних шляхах інтерферонів (IFN), є латентними SH $_2$ -домен вмісними цитоплазматичними факторами [11]. Після фосфорилування тирозину, ініційованого каскадом кінази JAK , цитоплазматичні білки STAT транслокуються в ядро, взаємодіють з ДНК і активують транскрипцію генів-мішеней. ГР активує STAT 1, 3, 5A та 5B субтипи. Зокрема, слід сказати, що ГР, взаємодіючи з рецепторами на клітинах-гепатоцитах, активує в них $JAK_2 - STAT$ сигнальний каскад, що призводить до продукції та секреції інсуліноподібних факторів росту IGF-1 та IGF-2.

Інші сигнальні білки, які рекрутуються до рецепторних комплексів JAK_2 / GH та / або активуються у відповідь на ГР, включають: 1) білки Shc, які, як вважають, призводять до активації шляху кіназ Ras-MAP; 2) субстрати рецепторів інсуліну, які беруть участь в активації фосфатидилінозитол-3'-кінази та кінази Akt / PKB; 3) фосфоліпази з утворенням діацилглицерину та активації протеїнкінази C; 4) різноманітні білки, які беруть участь у регуляції цитоскелету, включаючи фокальну адгезійну кіназу, тензин, CrkII, c-Src, c-Fun, c-Cbl та Nck.

Попри достатню кількість сучасних даних, представлених у літературі, для адекватного розуміння механізму активації JAK необхідна більш детальна структурна інформація, що стосується JAK та комплексу JAK - цитокінових рецепторів. Важливою темою для перспективних досліджень також є визначення механізмів зустрічної комунікації між JAK та іншими сигнальними шляхами.

Як було зазначено вище, IGF-1 синтезується в багатьох тканинах-мішенях ГР, проте, схоже близько 80% від його загального ресурсу синтезується саме в печінці в результаті активації $JAK_2 - STAT$ сигнальних механізмів. Багато ГР-залежних ефектів опосередковуються власне цими гормонами. За відсутності ГР IGFs відсутні в кровоплинні.

IGFs структурно пов'язані з інсуліном, і IGF-1, вочевидь, має 50 % гомології з ланцюгами А та В проінсуліну. У багатьох типах клітин існують специфічні рецептори до IGF, які структурно пов'язані з рецептором інсуліну та проявляють активність тирозинкінази. IGF-1 також взаємодіє з рецептором інсуліну. Їх механізм дії схожий до механізму дії рецептора інсуліну.

Клітинний сигналінг ГР, ініційований гормон-рецепторною взаємодією активує широкий спектр фізіологічних процесів [11].

Практично усі клітини організму є чутливими до дії соматотропного гормону, проте основними його мішенями є кісткова, хрящова, м'язова і жирова тканини, також печінка.

Ефекти сигналіну ГР переважно анаболічні, що характеризуються збільшенням синтезу РНК та білка. Детальні механізми, за допомогою яких гормон росту кумулює білок в тканинах, невідомі, проте, очевидно, найбільш ймовірними його ефектами є: 1)

стимуляція процесів транскрипції з утворенням РНК в ядрі (гормон росту стимулює процеси транскрипції в ядрі, відповідно збільшення кількості РНК, забезпечуючи синтез білка і ріст клітини за умов достатнього ресурсу енергії, амінокислот, вітамінів та інших речовин, необхідних для даного процесу); 2) активація транспорту амінокислот крізь мембрани клітин (гормон росту безпосередньо збільшує надходження більшості амінокислот в клітини, що стимулює синтез білка); 3) активація процесів трансляції, тобто безпосередньо біосинтезу білка (найбільш ймовірно, це і є найважливішою функцією гормону росту, що у часі триває близько 24-48 годин); 4) зменшення розпаду білків і амінокислот. Гормон росту мобілізує велику кількість вільних жирних кислот з жирової тканини, які забезпечують клітини організму енергією, виконуючи таким чином функцію білокзберігального фактора.

ГР, зазвичай, специфічно активує ліполіз у жировій тканині, при цьому сприяючи перетворенню жирних кислот в ацетилкоензим А з подальшим його використанням для енергетичних потреб клітин. Таким чином, під впливом гормону росту первинно утилізуються жири, а не білки і вуглеводи.

Більшість ефектів на інші тканини (наприклад, кістки, серце, легені) є непрямими і опосередкованими через IGF [20-22]. Введення ГР особам з його дефіцитом спричиняє ретенцію азоту, зниження сечовиділення та екскреції фосфатів із сечею, сигналізуючи про активацію процесів синтезу білка та структурну перебудову.

Як зазначено вище, гормон росту активує білковий метаболізм і ріст практично усіх тканин, проте особливо це стосується кісток скелету. Кістки ростуть завдяки: 1) збільшенню надходження білків у клітини хрящової і кісткової тканин; 2) збільшенню швидкості репродукції даних клітин; 3) перетворенню хондроцитів на остеогенні клітини.

ГР стимулює ріст скелету в довжину завдяки точковому впливу на епіфізарні пластинки кістки. Мішенню ГР є хондроцити - основний тип клітин, що розташовані в зоні росту епіфіза. Хондроцити - це хрящоутворювальні клітини, які становлять хрящовий матрикс, що згодом ущільнюється. Остеобласти мігрують у кальцієваний матрикс, в результаті чого формується кістка. Таким чином, видовження кісток відбувається шляхом постійного утворення хондроцитів у епіфізарній пластинці росту та утворення хрящової матриці. ГР стимулює поглинання амінокислот, синтез білка, синтез колагену, продукцію хондроїтинсульфату та утворення хряща. Спостерігається збільшення кількості клітин та їх розмірів при постійному видовженні колон хондроцитів. За відсутності ГР епіфізарна пластинка росту атрофується, а ріст хондроцитів знижується.

Інший механізм впливу ГР на кісткову тканину пов'язаний з функцією остеобластів, що забезпечують періостальний ріст нової кістки. Водночас остеокласти резорбують стару кісткову тканину. Якщо швидкість росту нової кістки вища порівняно з темпами розсмоктування старої, товщина її збільшується. Гормон росту істотно більше стимулює функцію остеобластів, тому кістки, особливо губчасті, під впливом гормону росту здатні рости в товщину впродовж усього життя.

Гормон росту і його основний ефектор – IGF-1 беруть участь у регуляції метаболізму вуглеводів і жирів спільно з інсуліном [23, 24]. При цьому, якщо інсулін домінує перипрандіально, то ГР є визначальним гормоном при голодуванні і стресі, коли він стимулює вивільнення і окиснення вільних жирних кислот, що призводить до зниження окиснення глюкози і збереження нежирової маси тіла. Найбільш вираженим ефектом ГР є помітна активація ліполізу з вивільненням вільних жирних кислот, що підтверджується розвитком ожиріння за умов дефіциту ГР і підвищення нежирової маси тіла при надлишку гормону (акромегалії). ГР функціонально антагонізує печінкові і периферичні ефекти інсуліну. Здатність за умов надмірної кількості ГР індукувати інсулінорезистентність унаслідок інтерференції з сигналами інсуліну на рівні IRS-1 та PI3K -кінази важлива для захисту організму від гіпоглікемії. Поруч з тим, IGF володіє інсуліноподібними ефектами, не впливаючи на ліполіз і ліпогенез.

Слід зазначити, що рецептори до ГР та IGF-1 експресуються не лише на адипоцитах та преадипоцитах, а також на фібробластах, різних типах імунних клітин, ендотеліоцитах. Зв'язок між ГР та енергетичним метаболізмом обмежується не лише активацією ліполізу чи профілактикою ліпогенезу, але ГР разом з IGF-1 відіграє вагомую роль у механізмах проліферації, диференціації та старінні преадипоцитів. Ба більше, дія ГР змінює рівень адипонектину та лептину в системі кровоплину, а адипокіни в свою чергу контролюють рівень ГР / IGF шляхом впливу на гіпофіз. Окрім того, встановлено, що ГР сприяє збільшенню кількості бурих адипоцитів у складі жирової тканини і, як наслідок, знижує надлишок білих адипоцитів, що є протегувальним механізмом щодо розвитку ожиріння. При ожирінні спонтанні та стимульовані пульсуючі моделі секреції ГР, що регулюються гіпоталамусом, різко знижуються і, зокрема, вісцеральне ожиріння у більшій мірі знижує секрецію ГР, у порівнянні з іншими факторами, такими, як вік, стать чи генералізоване ожиріння.

Висновки. Проведено систематизований аналіз даних сучасних наукових досліджень щодо перспектив оцінки фізіологічних наслідків молекулярних механізмів сигналіngu, пов'язаного з гормоном росту, зв'язування гормону росту зі специфічним цитокіновим рецептором спричиняє активування JAK₂-кінази і, як наслідок, опосередкований сигналінг через систему так званих STAT-білків - сигнальних трансдукторів та активаторів транскрипції (STAT1, STAT3 та STAT5). Важливе значення має також вивчення альтернативних механізмів зустрічної комунікації між JAK та іншими сигнальними шляхами.

Перспективи подальших досліджень. З огляду на проблему глобального ожиріння, цукрового діабету, метаболічного синдрому, передчасного старіння тощо вивчення механізмів та ефектів сигналіngu, пов'язаних з ГР та його основним ефектором – IGF-1 є перспективним та актуальним. Зокрема, на сьогодні велика увага зосереджена на виявленні потенційних діагностичних, також ранніх прогностичних маркерів у протегуванні та адекватній таргетній або молекулярно-спрямованій терапії вказаних клінічних проблем.

Література

- Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev.* 2009;30(2):152-77. DOI: 10.1210/er.2008-0027.
- Dehkhoda F, Lee CMM, Medina J, Brooks AJ. The Growth Hormone Receptor: Mechanism of Receptor Activation, Cell Signaling, and Physiological Aspects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:35.
- Milman S, Huffman DM, Barzilai N. The somatotrophic axis in human aging: frame work for the current state of knowledge and future research. *Cell Metab.* 2016;3(6):980-9. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.014.
- Bartke A, List EO, Kopchick JJ. The somatotrophic axis and aging: benefits of endocrine defects. *Growth Horm IGF Res.* 2016;27:41-5. DOI: 10.1016/j.ghir.2016.02.002.
- Bartke A, Sun LY, Longo V. Somatotrophic signaling: trade-offs between growth, reproductive development, and longevity. *Physiol Rev.* 2013;93(2):571-98. DOI: 10.1152/physrev.00006.2012.
- Dobie R, Ahmed SF, Staines KA, Pass C, Jasim S, MacRae VE, et al. Increased linear bone growth by GH in the absence of SOCS2 is independent of IGF-1. *J Cell Physiol.* 2015;230(11):2796-806. DOI: 10.1002/jcp.25006.
- Brooks AJ, Dai W, O'Mara ML, Abankwa D, Chhabra Y, Pelekanos RA, et al. Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor. *Science.* 2014;344(6185):1249783. DOI: 10.1126/science.1249783.
- Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(11):900-11. DOI: 10.1038/nri1226.
- Waters MJ, Brooks AJ, Chhabra Y. A new mechanism for growth hormone receptor activation of JAK2, and implication for related cytokine receptors. *JAK STAT.* 2014;3:e29569. DOI: 10.4161/jkst.29569.
- Waters MJ, Brooks AJ. JAK2 activation by growth hormone and other cytokines. *Biochem J.* 2015;466(1):1-11. DOI: 10.1042/BJ20141293.
- Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(9):515-25. DOI: 10.1038/nrendo.2010.123.
- Silvennoinen O, Ungureanu D, Niranjani Y, Hammaren H, Bandaranayake R, Hubbard SR. New insights into the structure and function of the pseudokinase domain in JAK2. *Biochem Soc Trans.* 2013;41(4):1002-7. DOI: 10.1042/BST20130005.
- Brooks AJ, Waters MJ. Rewriting the mechanism of JAK2 activation. *Cell Cycle.* 2015;14(3):285-6. DOI: 10.1080/15384101.2015.1006533.
- Carter-Su C, Schwartz J, Argetsinger LS. Growth hormone signaling pathways. *Growth Horm IGF Res.* 2016;28:11-5. DOI: 10.1016/j.ghir.2015.09.002.
- Waters MJ, Brooks AJ. Growth hormone receptor: structure function relationships. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(1):12-6. DOI: 10.1159/000329138.
- McNally R, Eck MJ. JAK-cytokine receptor recognition, unboxed. *Nat Struct Mol Biol.* 2014;21(5):431-3. DOI: 10.1038/nsmb.2824.
- Ferrao R, Wallweber HJ, Ho H, Tam C, Franke Y, Quinn J, et al. The structural basis for class II cytokine receptor recognition by JAK1. *Structure.* 2016;24(6):897-905. DOI: 10.1016/j.str.2016.03.023.
- Linossi EM, Babon JJ, Hilton DJ, Nicholson SE. Suppression of cytokine signaling: the SOCS perspective. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013;24(3):241-8. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.03.005.
- Bohmer FD, Friedrich K. Protein tyrosine phosphatases as wardens of STAT signaling. *JAK STAT.* 2014;3(1):e28087. DOI: 10.4161/jkst.28087.
- Gan Y, Zhang Y, Buckels A, Paterson AJ, Jiang J, Clemens TL, et al. IGF-1R modulation of acute GH-induced STAT5 signaling: role of protein tyrosine phosphatase activity. *Mol Endocrinol.* 2013;27(11):1969-79. DOI: 10.1210/me.2013-1178.
- Wu S, Yang W, DeLuca F. Insulin-like growth factor-independent effects of growth hormone on growth plate chondrogenesis and longitudinal bone growth. *Endocrinol.* 2015;156(7):2541-51. DOI: 10.1210/en.2014-1983.
- Fornari R, Marocco C, Francomano D, Fittipaldi S, Lubrano C, Bimonte VM, et al. Insulin growth factor-1 correlates with higher bone mineral density and lower inflammation status in obese adult subjects. *Eat Weight Disord.* 2018 Jun;23(3):375-381. DOI: 10.1007/s40519-017-0362-4.
- Vitale G, Barbieri M, Kamenetskaya M, Paolisso G. GH/IGF-I/insulin system in centenarians. *Mech Ageing Dev.* 2016;165(B):107-14. DOI: 10.1016/j.mad.2016.12.001.
- Buchert M, Burns CJ, Ernst M. Targeting JAK kinase in solid tumors: emerging opportunities and challenges. *Oncogene.* 2016;35(8):939-51. DOI: 10.1038/onc.2015.150.

ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИЙ СИГНАЛІНГ ЗА УЧАСТІ ГОРМОНУ РОСТУ: СУЧАСНЕ БАЧЕННЯ, ФІЗІОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ, ПЕРСПЕКТИВИ ОЦІНКИ

Ковальчук С. М., Чупашко О. І.

Резюме. Наведено систематизований аналіз даних, які представлені в сучасній науковій літературі, щодо механізмів та ефектів сигналіну, пов'язаних з гормоном росту та його основним ефектором – IGF-1.

Охарактеризовані актуальні молекулярні моделі активації внутрішньоклітинних механізмів за участі ГР та передачі сигналу, а також фізіологічні наслідки сигналіну соматотропного гормону. Не дивлячись на інтенсивні дослідження впродовж останнього десятиліття, механізми сигналіну, пов'язаного з гормоном росту, залишаються не до кінця зрозумілими. Відомо, що рецепторами гормону росту, а також еритропоєтину, інтерлейкінів 3, 5 та 6, інтерферону- γ , IFN γ , тромбопоєтину та лептину є молекули класу I цитокінів, Однією з умов життєздатності складного багатоклітинного організму є стійка і водночас динамічна система між- і внутрішньоклітинних комунікацій. Комплексна взаємоорганізація усіх задіяних у сигнальних шляхах білків формує розгалужену мережу внутрішньоклітинної передачі сигналів, що складається з дивергентних та конвергентних шляхів, що перемикаються на різних білках. Згідно з сучасними літературними даними, гормон росту активує сигнальний шлях Янус – кінази 2 – JAK $_2$ та спряжених STAT-білків (білки – сигнальні трансдуктори та активатори транскрипції), і представлено нове розуміння схеми ініціювання JAK $_2$ – опосередкованих механізмів в результаті зв'язування гормону росту з його рецептором. Показано, що активація JAK $_2$ необхідна для опосередкованого гормоном росту подальшого рекрутингу STAT1, STAT3 та STAT5, а негативна регуляція сигналізації JAK – STAT включає важливий етап у контролі цього сигнального шляху. Відповідно, спектр фізіологічних процесів, регульованих JAK $_2$, надзвичайно широкий, починаючи від постнатального росту, розмноження та лактації через механізми регулювання метаболізму та морфогенетичні ефекти, формування кісток, активації нервових стовбурових клітин, а також процесів еритропоєзу, мієлопоєзу, тромбопоєзу та механізмів запальної реакції. Показано, що дисрегуляція сигналіну з цих рецепторів відіграє значну роль, зокрема, у канцерогенезі. Потенційно важливою темою для майбутніх досліджень є також визначення механізмів зустрічної комунікації між JAK та іншими сигнальними шляхами.

Ключові слова: гормон росту, рецептор гормону росту, Янус-кіназа 2, інсуліноподібний фактор росту 1.

GROWTH HORMONE'S INTRACELLULAR SIGNALING: CURRENT VIEW, PHYSIOLOGICAL EFFECTS, FORWARD-LOOKING ASSESSEMENT

Kovalchuk S. M., Chupashko O. I.

Abstract. The growth hormone (GH), although most well known for regulating linear growth, has a great number of another important biological functions like controlling physiological processes related to the cardiovascular, hepatobiliary, renal, gastrointestinal, and reproductive systems.

Despite intensive studies during the past decade, the exact molecular mechanisms of Jak activation have largely remained controversial. It is evident that much more detailed structural information regarding Jaks and the Jak-cytokine-receptor complex is needed to enhance our understanding of the mechanism of Jak activation. A substantial number of key class I cytokine receptors utilize Janus kinase 2 (JAK2) for signalling. The growth hormone (GH) and erythropoietin (EPO) receptors were the first of these to be discussed, and later the prolactin, interleukins 3, 5 and 6, (GM-CSF), interferon- γ (IFN γ), thrombopoietin (TPO) and leptin receptors were found to recruit this ubiquitous tyrosine kinase. Therefore, the growth hormone activates the Janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling pathway, and recent studies have provided a new understanding of the mechanism of JAK₂ activation by growth hormone binding to its receptor. The spectrum of physiological processes regulated by JAK₂ is therefore vast, ranging from postnatal growth, reproduction and lactation through the regulation of metabolism and body composition, bone formation. JAK₂ activation is required for growth hormone-mediated activation of STAT1, STAT3, and STAT5, and the negative regulation of JAK-STAT signaling comprises an important step in the control of this signaling pathway. The GHR also activates the Src family kinase signaling pathway independent of JAK₂, also able to trigger the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways. Also, the exact mechanism and functional relevance of autophosphorylation at different sites in Jaks is not known but will be an interesting area for future research. Another important topic for future studies is to define the mechanisms of crosstalk between Jaks and other pathways.

Therefore, this review covers the molecular mechanisms of GHR activation and signal transduction as well as the physiological consequences of growth hormone signaling.

Key words: growth hormone, growth hormone receptor, Janus kinase 2, insulin-like growth factor 1.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Chupashko O. I.: 0000-0001-8101-1809 ^{ABDF}

Kovalchuk S. M.: 0000-0003-4417-5091 ^{ACEF}

Конфлікт інтересів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки цієї статті.

Адреса для кореспонденції

Чупашко Олеся Іванівна

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Адреса: Україна, 79005, м. Львів, вул. Пекарська, 69

Тел.: +38(097)8528121

E-mail: olesyach0210@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.

Стаття надійшла 20.08.2021 року

Стаття прийнята до друку 14.02.2022 року