

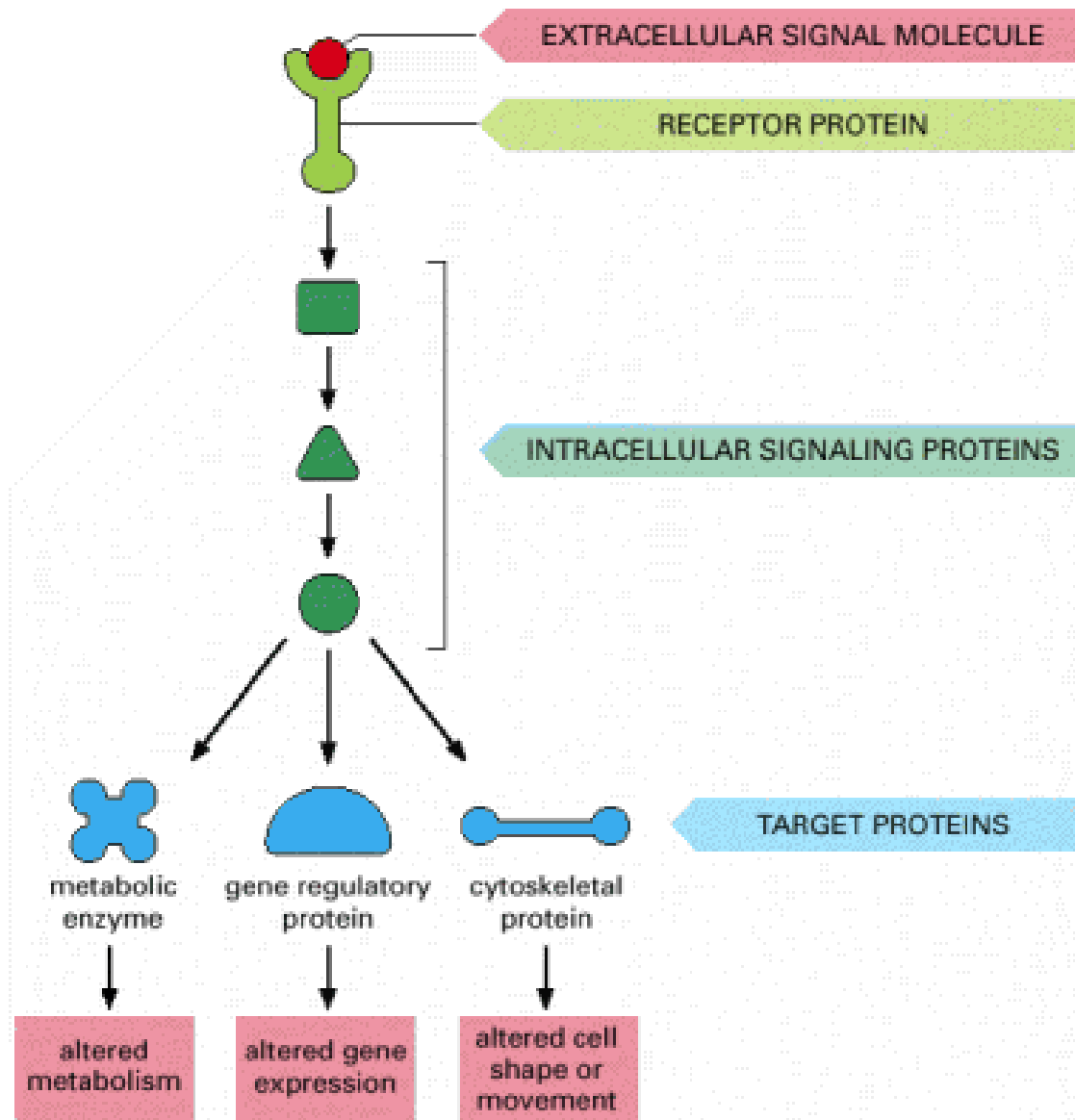
BIOHEMIJA HORMONA

Preživljavanje višćelijskih organizama zavisi od njihove sposobnosti prilagođavanja okolini koja se stalno mjenja. Mehanizmi međućelijske komunikacije su preduslov adaptabilnosti ovih organizama. Ovu komunikaciju obezbeđuju:

1. Nervni sistem
2. Endokrini sistem
3. Imunski sistem

Funkcionisanje svakog od ovih sistema zavisi od prenosa hemijskih signala.

Shema unutarćelijskog puta prenosa signala koji aktivira ekstraćelijski glasnik



Specifičnost dejstva hemijskog glasnika
zavisi od tipa receptora i njegove lokalizacije.

Uopšteno, **svaki receptor vezuje jedan specifičan hemijski glasnik**, a svaki receptor pobuđuje karakteristični put prenosa signala, što rezultira aktivisanjem ili inhibisanjem određenih procesa u ćeliji.

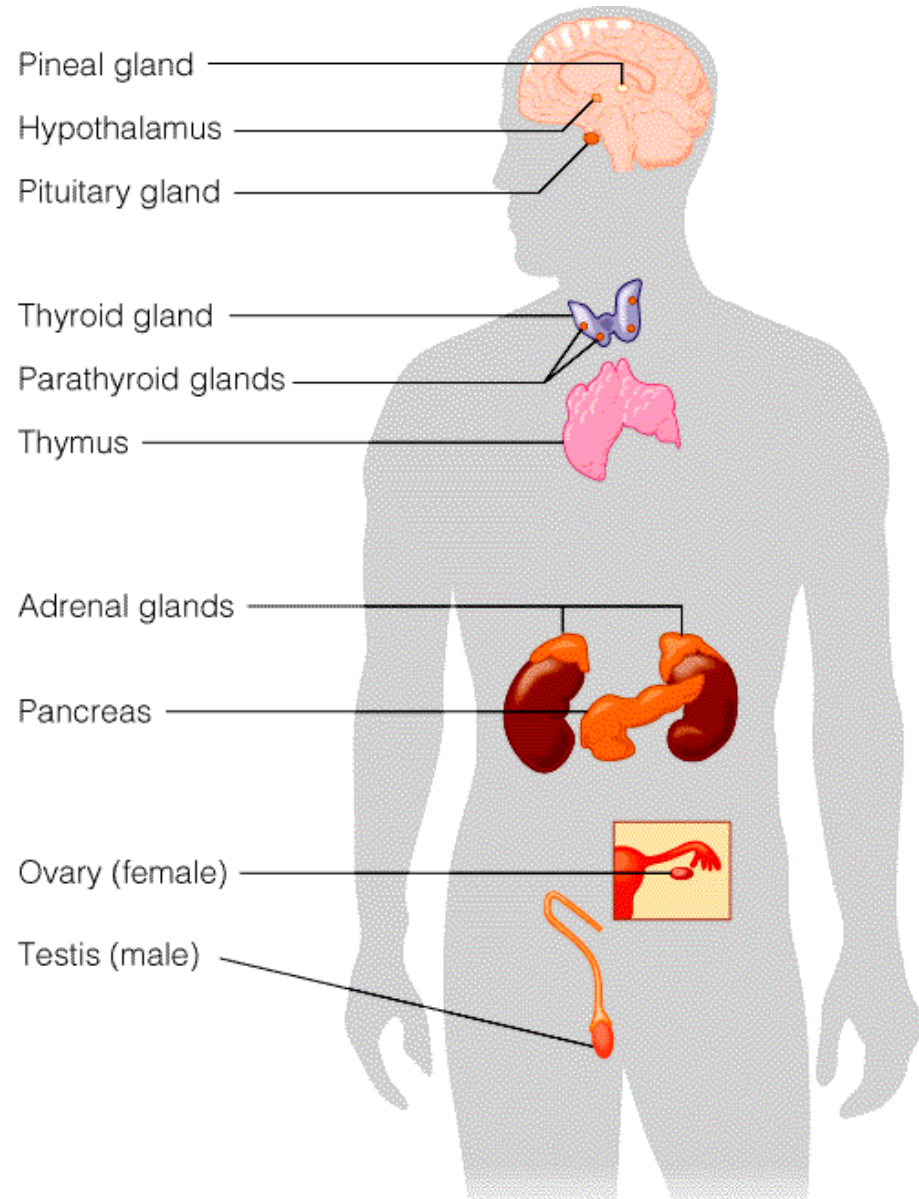
Samo neke ćelije (ciljne ćelije) poseduju receptore za odgovarajući glasnik i imaju sposobnost odgovora na njegov signal.

Okončanje signala je izuzetno važno u ćelijskoj signalizaciji. Nemogućnost okončanja signala je u osnovi mnogih oboljenja, uključujući i kancer.

Mesta sinteze hormona

Hormon (gr. "pobuđuje na aktivnost") je supstanca koja nastaje u endokrinoj žlezdi, izlučuje se u cirkulaciju, dolazi do ciljnih ćelija u kojima ostvaruje specifičan fiziološki efekat.

Hormoni mogu delovati i na susjedne ćelije, kao i na ćelije u kojima su sintetisani (nema ulaska u sistemsku cirkulaciju)



Uloge hormona

Regulatorna uloga – održanje konstantnosti hemijskog sastava (homeostaze) unutarćelijske i vanćelijske tečnosti

Metabolička uloga - vrlo precizno regulišu metabolizam soli, vode, ugljenih hidrata, masti i proteina

Omogućavaju **odgovor** organizma na **gladovanje, infekciju, traum, stres, i reprodukciju**

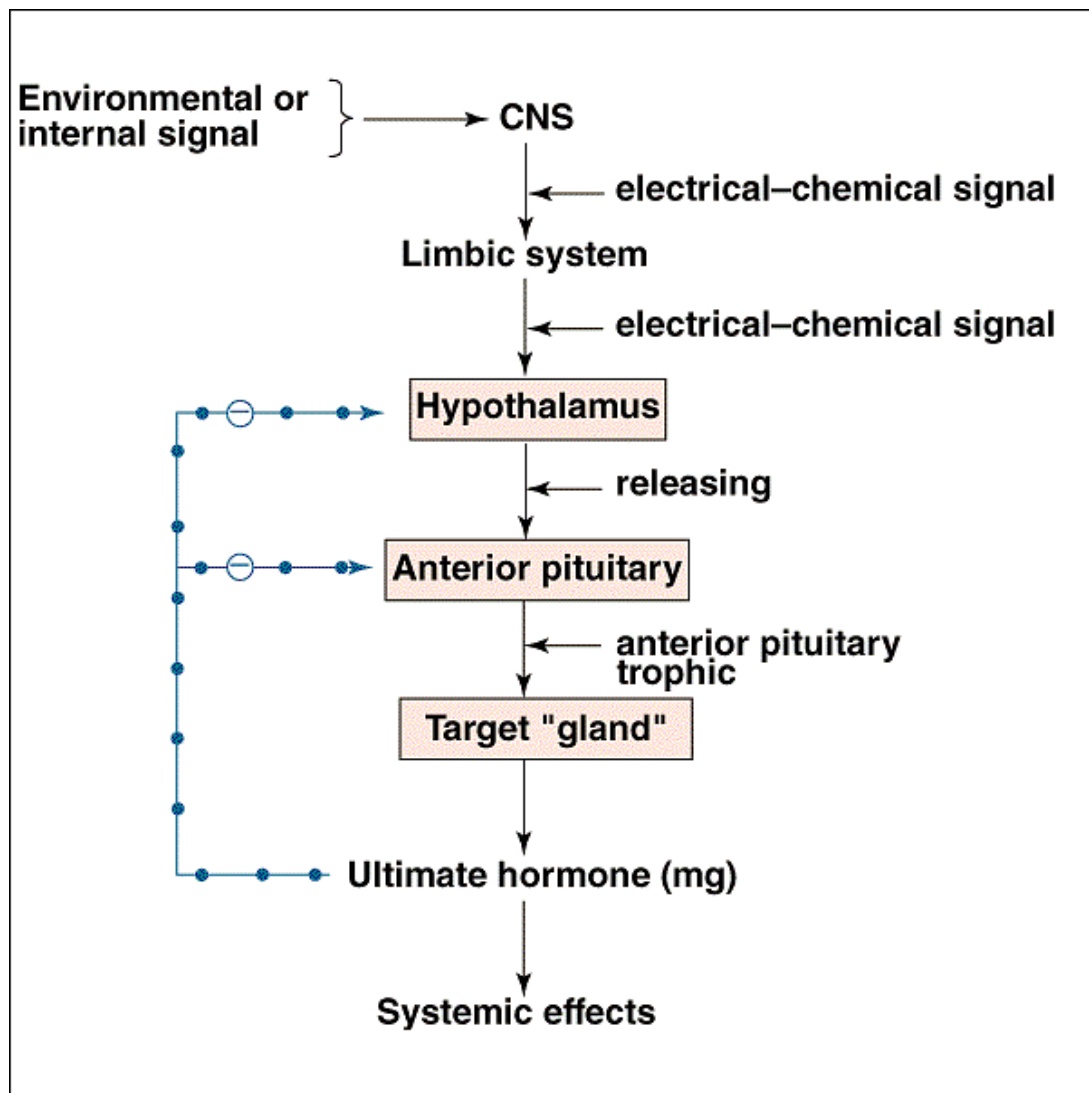
Morfogeneza - Izuzetno važna uloga u rastu i razviću organizma

Integrativna uloga – deluju samostalno ili sinergistički u regulisanju specifičnih funkcija

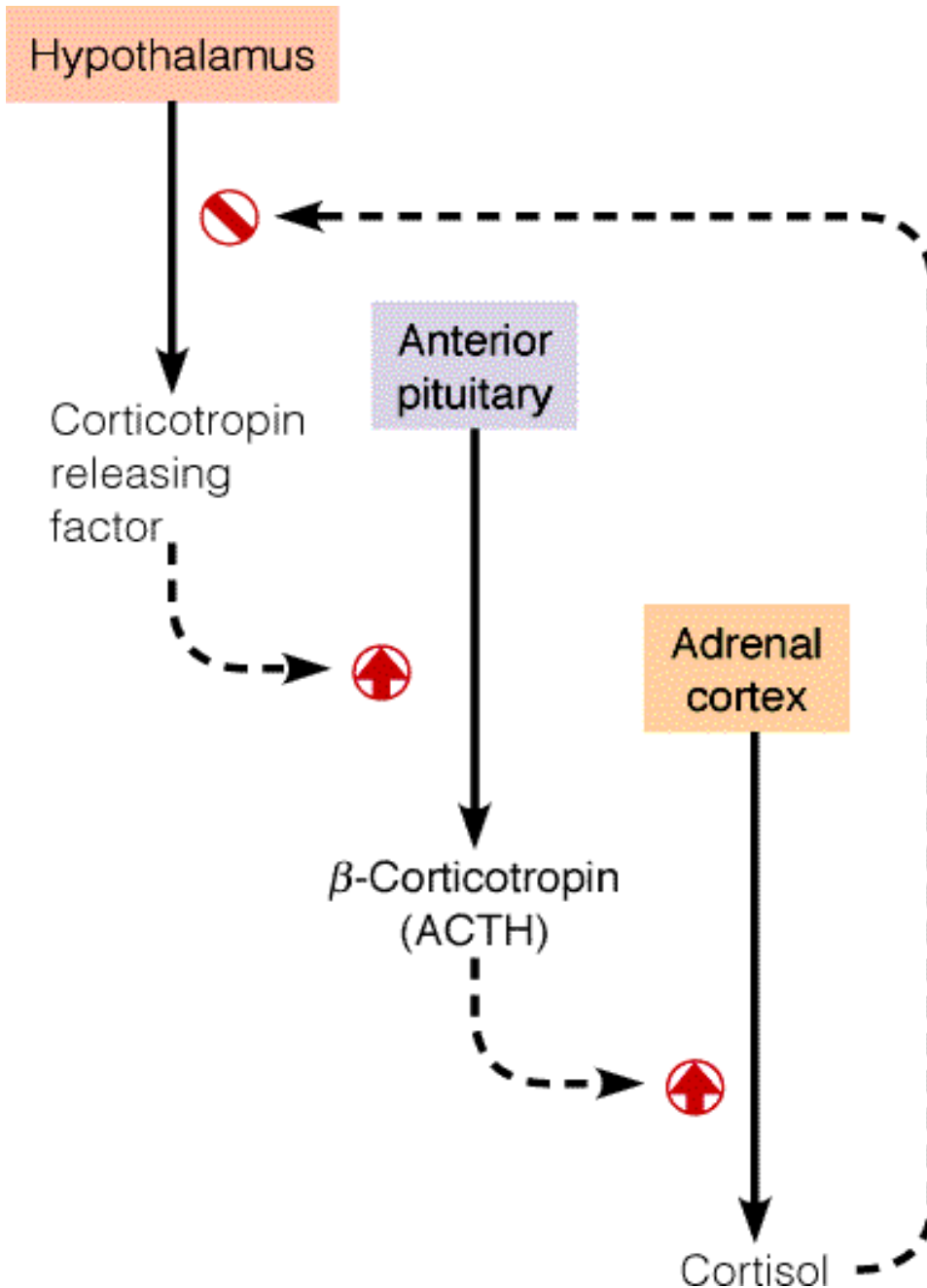
Hijerarhijska organizacija hormonskih sistema - hormonska kaskada

Mnogi hormoni su uključeni u tzv. **hormonski kaskadni sistem**. Endokrina žlijezda koja sekretuje odgovarajući hormon je poslednja u kaskadi.

Na taj način se obezbeđuje pojačanje signala (koncentracije hormona se povećavaju od ng do mg), a takođe i produženje dejstva (raste $t_{1/2}$).



Povratna sprega



Važna osobina hormonskih sistema je **negativna povratna sprega**:

Izlučeni hormon deluje **negativnom** povratnom spregom na one koji su iznad njega u kaskadi.

HORMON – RECEPTORSKA INTERAKCIJA

- Vezivanjem hormona za receptor ciljne ćelije, započinje **biološki odgovor ćelije na hormon.**
- R snabdjeva ciljnu ćeliju **mehanizmom za prepoznavanje i koncentraciju hormona.**
- **H-R kompleks** započinje slijed reakcija, koji zajedno čine **specifičan biološki efekat za dati hormon.**
- Osobine H-R kompleks:
 - Visoka specifičnost (ciljno tkivo akumulira samo aktivni H);
 - Ravnotežni je sistem (ekvilibratoran)
 - Kompleks je saturabilan (ograničen br. R na ćeliji)
 - Visoki afinitet (kompleks H-R se stvara i pri jako niskim konc. H)

Receptori

Koncentracije hormona u plazmi su vrlo niske (10^{-15} do 10^{-9} mol/L). Stoga ciljna tkiva imaju receptore koji prepoznaju i vezuju hormone sa velikom specifičnošću i afinitetom.

Receptori imaju najmanje dva funkcionalna domena: **domen prepoznavanja liganda** i **unutarćelijski domen** koji povezuje prepoznavanje hormona sa unutarćelijskim odgovorom u kojem učestvuju sekundarni i tercijarni glasnici

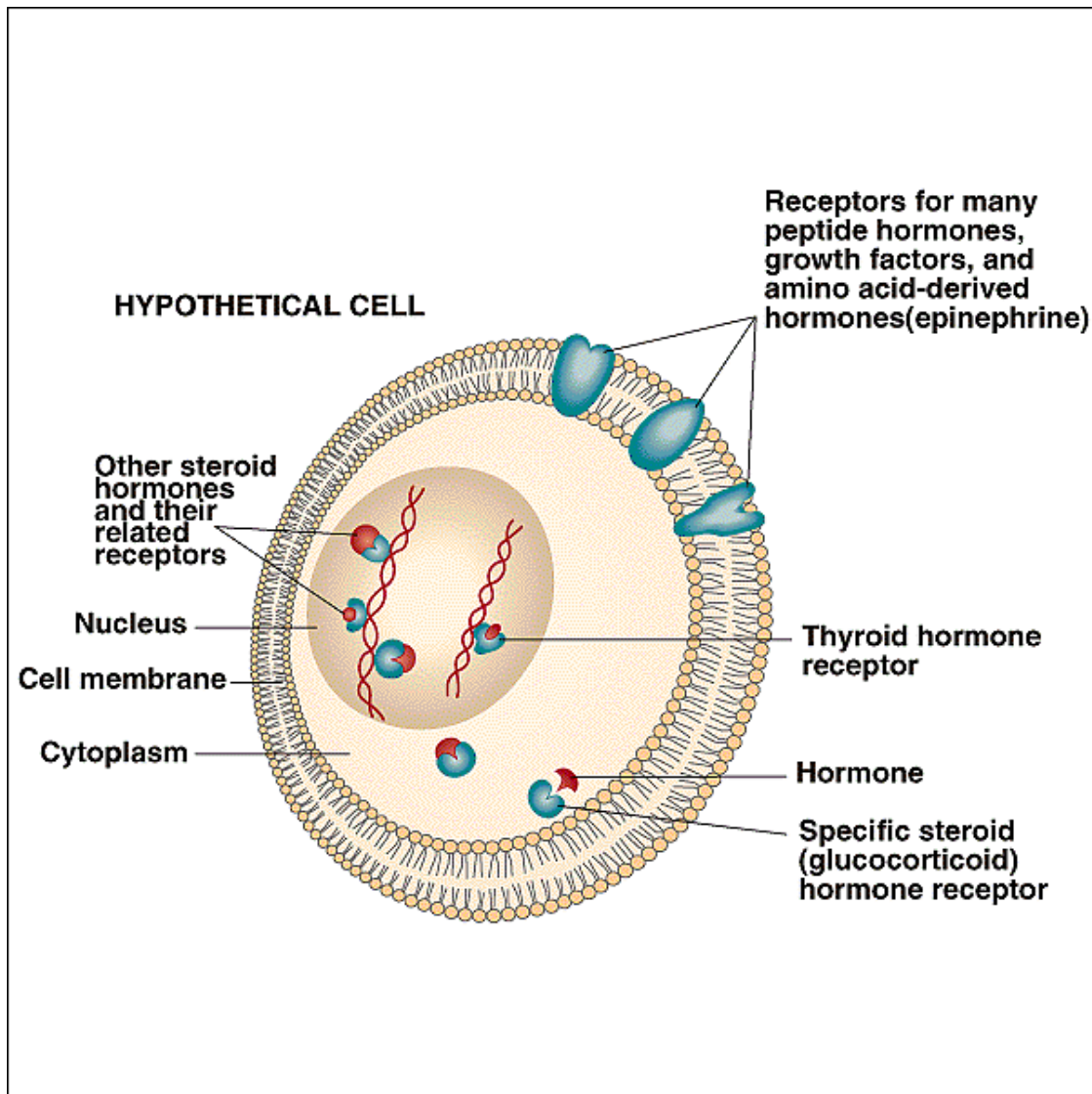
- **Receptori na ćelijskoj membrani** (hormoni koji su polipeptidi, proteini)
- **Unutarćelijski receptori** (hormoni koji su steroidi, retinoidi, hormoni štitaste žlezde).

HEMIJSKA PRIRODA SIGNALNIH MOLEKULA

U prenosu signala mogu učestvovati:

1. *polipeptidi ili proteini* (npr. oslobađajući hormoni hipotalamusa)
2. *derivati amino kiselina* (npr. kateholamini, T3, T4)
3. *steroidi*
4. *derivati masnih kiselina* (npr. eikosanoidi)
5. *azotni oksid*

Prema lokalizaciji receptora



Različite lokalizacije klasa receptora koje mogu biti eksprimirane na ciljnoj ćeliji

MEHANIZMI DELOVANJA HORMONA

unutarćelijski prenos signala

Specifičnost interakcije hormona i ciljnog tkiva omogućava prisustvo specifičnog receptora na plazma membrani (peptidi i proteini, kateholamini) ili u unutrašnjosti ćelije (steroidi, hormoni štitaste žlezde, D3, retinoična kiselina)

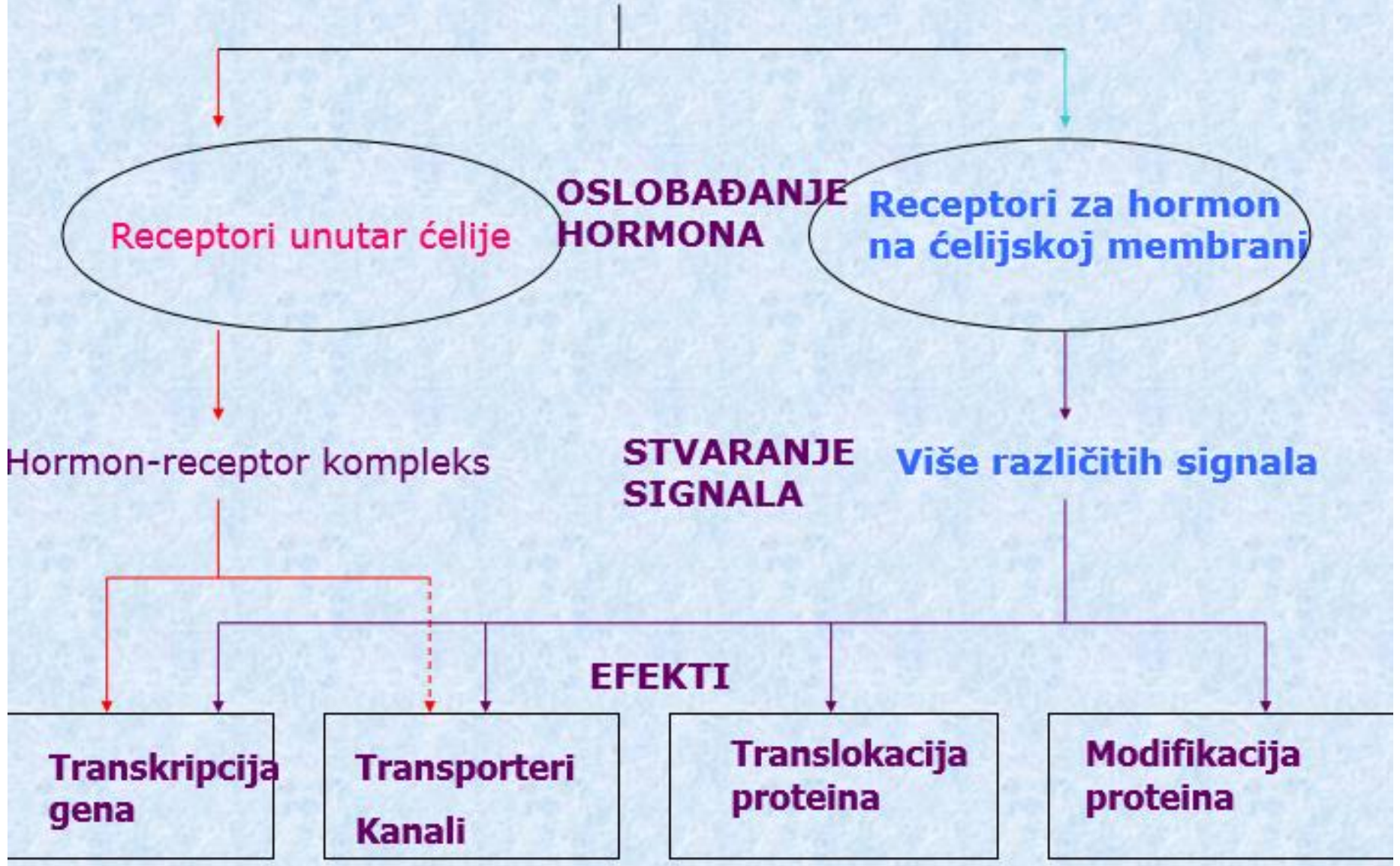
Vezivanje hormona za receptor se prevodi u postreceptorski signal unutar ćelije. Ovaj signal uzrokuje specifičan fiziološki odgovor na taj hormon u ciljnom tkivu (npr. dejstvo na odgovarajuću grupu gena koja kodira neke protein(e) ili menjanjem aktivnosti proteina, uključujući enzime i transportere).

Ovaj signal može uticati na distribuciju proteina u ćeliji i uticati na procese kao što su sinteza proteina, rast ćelije, replikaciju i druge.

I drugi signalni molekuli (npr. citokini, interleukini, faktori rasta, metaboliti) mogu koristiti iste opšte mehanizme i puteve prenosa signala.

Preterana, nedovoljna ili neadekvatna produkcija i oslobađanje hormona i drugih regulatornih molekula je veoma čest uzrok bolesti

STIMULUS



Receptori unutar ćelije

OSLOBAĐANJE HORMONA

Receptori za hormon na ćelijskoj membrani

Hormon-receptor kompleks

STVARANJE SIGNALA

Više različitih signala

EFEKTI

Transkripcija gena

Transporteri Kanali

Translokacija proteina

Modifikacija proteina

Mehanizam dejstva hormona koji se vezuju za receptore na površini ćelije

Mnogi hormoni su hidrosolubilni, ne vezuju se za proteine i iniciraju odgovor vezujući se za receptore na ćelijskoj membrani.

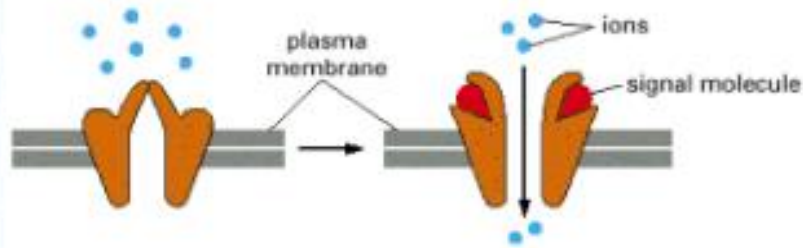
Ćelije ciljnog tkiva sadrže različit broj receptora za pojedini hormon. Interakcija receptora i hormona je brza i reverzibilna, što omogućava brz početak i završetak dejstva hormona

Afinitet receptora za ligand (hormon) mora biti veliki.

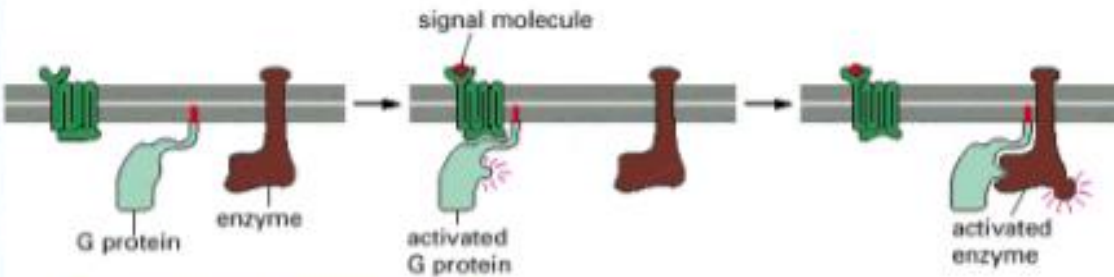
Specifičnost omogućava razlikovanje liganda od ostalih hormona u cirkulaciji

Klase receptora na membrani

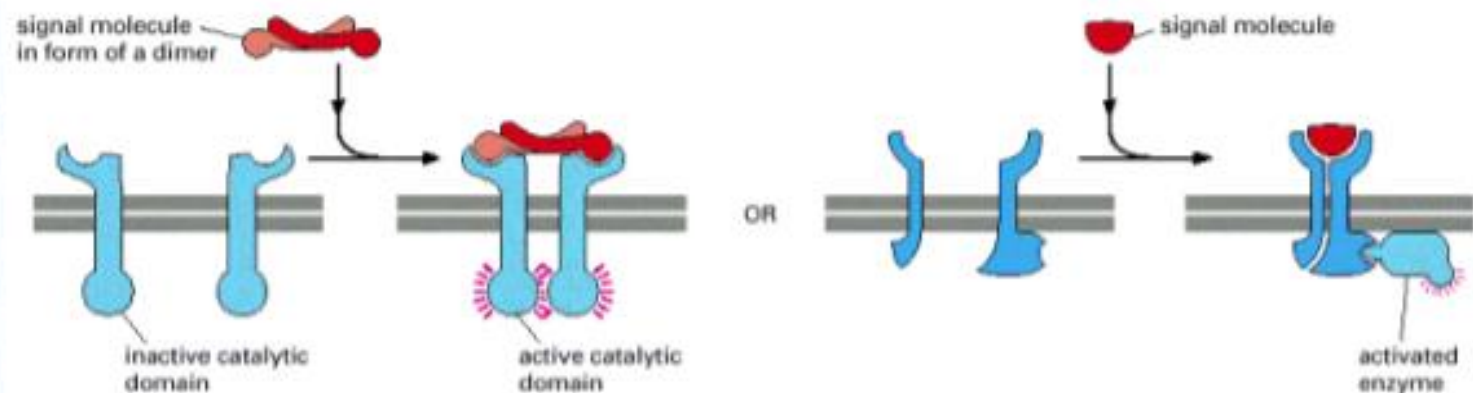
(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS



(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS



(C) ENZYME-LINKED RECEPTORS



Klase receptora na membrani

Receptori za hidrofилne molekule deluju kao prenosoci signala – prevode vezivanje liganda za receptor u odgovarajući unutarćelijski signal.

1. Receptori vezani za jonske kanale
2. Receptori vezani za G proteine
3. Receptori vezani za enzime

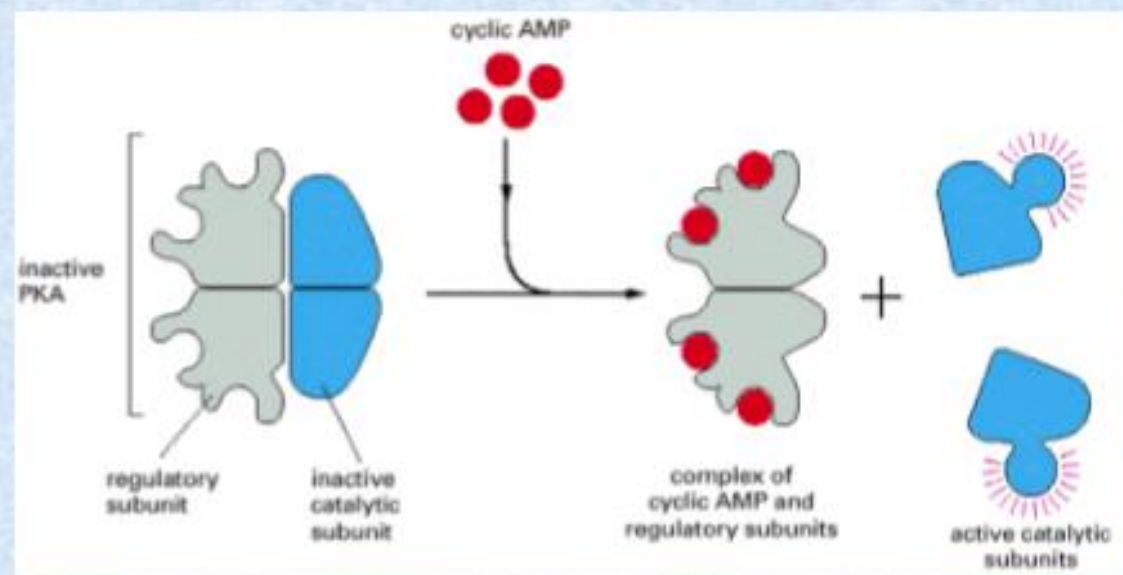
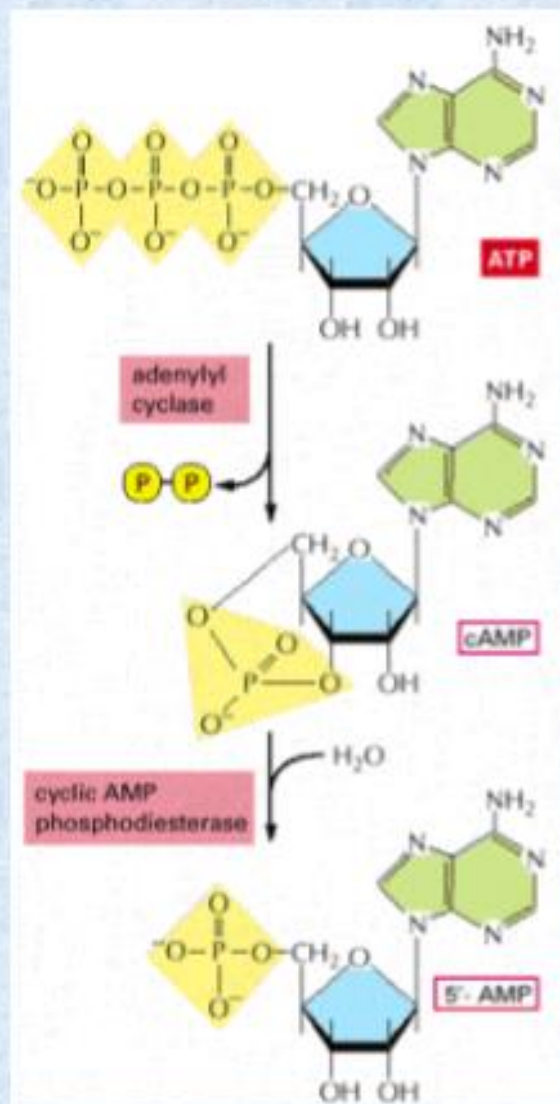
Signali primljeni preko ovih receptora se dalje prenose preko unutarćelijskih signalnih molekula. Ovaj lančani sled događaja na kraju rezultira menjanjem *ciljnih proteina*, koji su odgovorni za promene u ćelijskom funkcionisanju

Intracelularni glasnici

Intracelularni glasnici su:

- *cAMP iz ATP*
- *cGMP iz GTP*
- *IP₃ - nastaje razgradnjom fosfolipida ćelijske membrane*
- *DAG - nastaje razgradnjom fosfolipida ćelijske membrane*
- *Ca²⁺*
- *NO*
- *ENZIMI tirozin kinaza*

Efekti cAMP-a u ćeliji se ostvaruju aktivacijom protein-kinaze A



Kod eukariota, cAMP se vezuje za protein kinazu A (heterotetramer)

Receptori vezani za G-protein

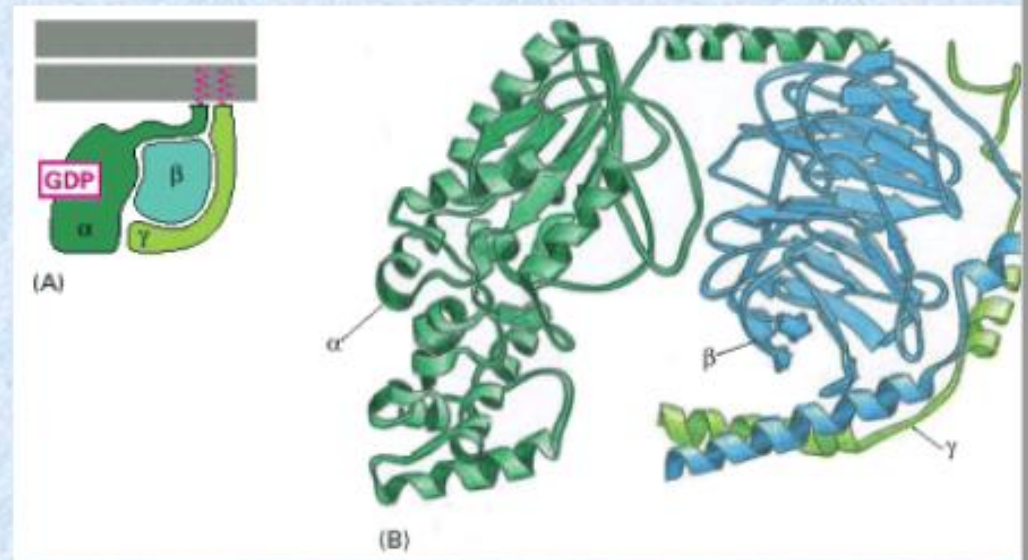
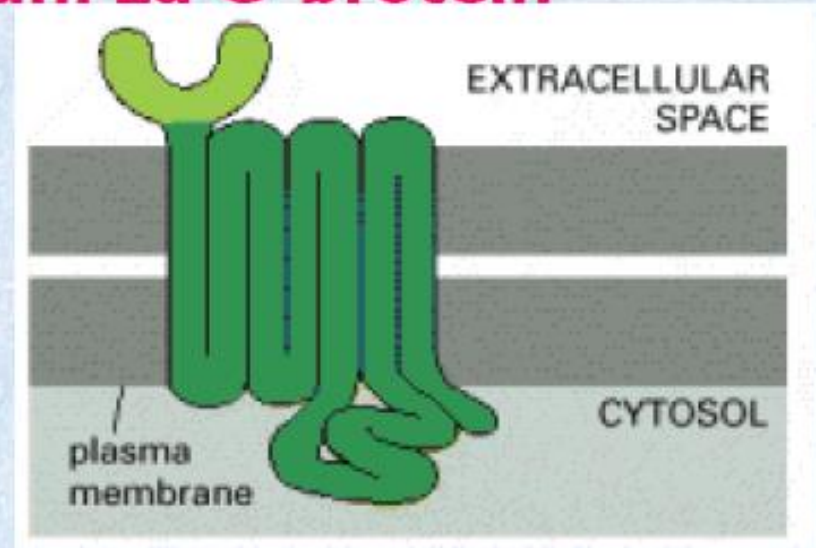
Hormoni se vezuju za receptore koji se na svoje efekte utiču posredstvom receptora vezanih GTP vezujući protein (receptori vezani za G-protein)

Mehanizam delovanja ovih hormona se može posmatrati u odnosu na unutarćelijski signal koji proizvode:

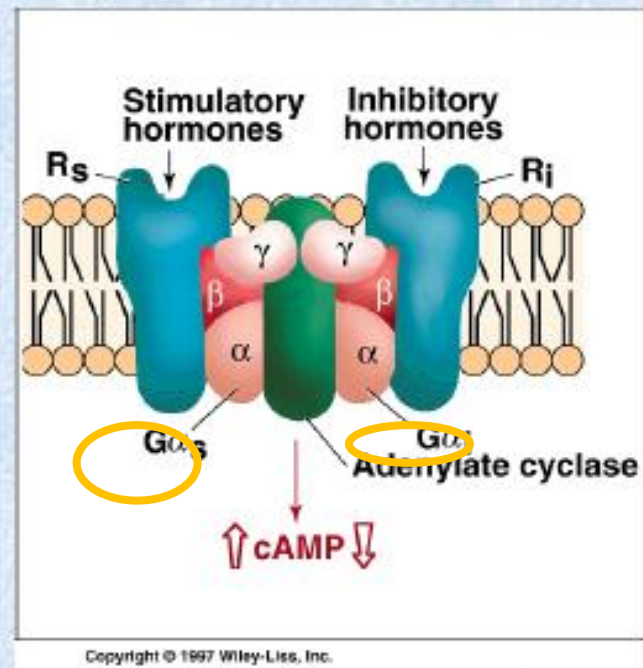
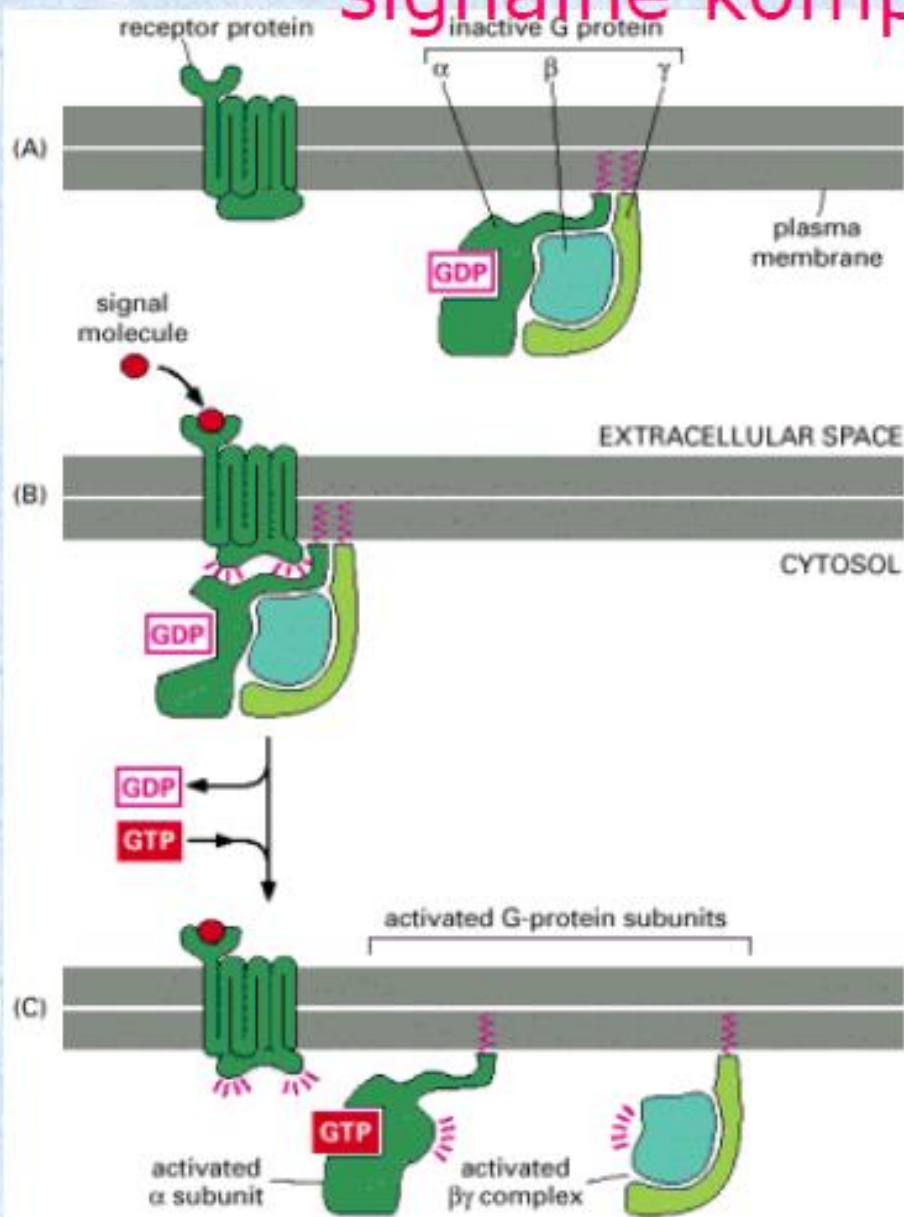
cAMP

cGMP

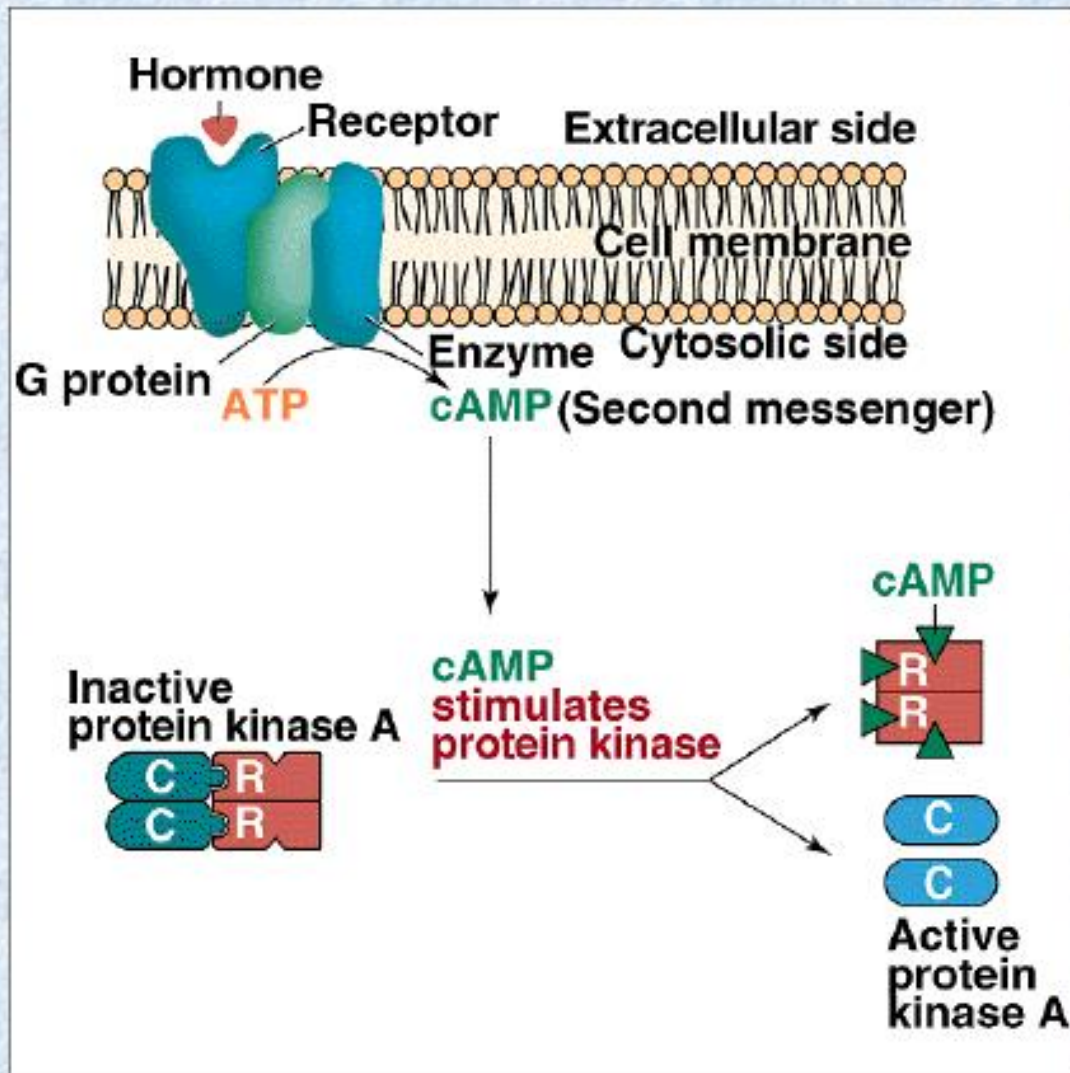
Fosfatidilinozitidi



Razdvajanje aktiviranog G proteina na dve signalne komponente



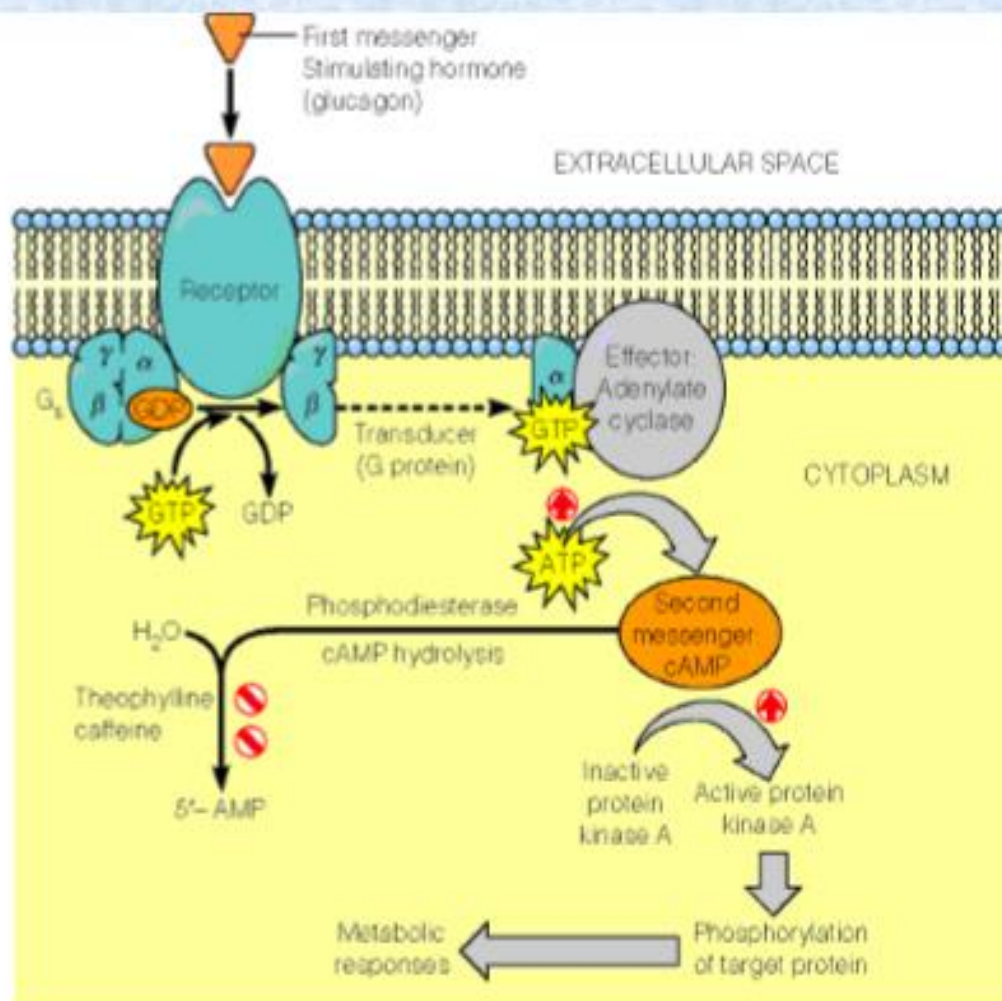
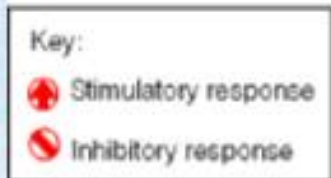
Neki G proteini dovode do sinteze cAMP-a



Stimulacija adenilat ciklaze uzrokovana vezivanjem hormona za receptor i sledstvena aktivacija protein kinaze A

Efekti cAMP se svode na fosforilaciju/defosforilaciju, pre svega na serin/treonin ostacima.

Efekti uključuju metabolizam UH i masti, sintezu steroida, sekreciju, transport jona, indukciju enzima, sinaptičku transmisiju, regulaciju gena, ćelijski rast i diferencijaciju posredovani su specifičnim protein kinazama, specifičnim fosfatazama, ili specifičnim supstratima za fosforilaciju.

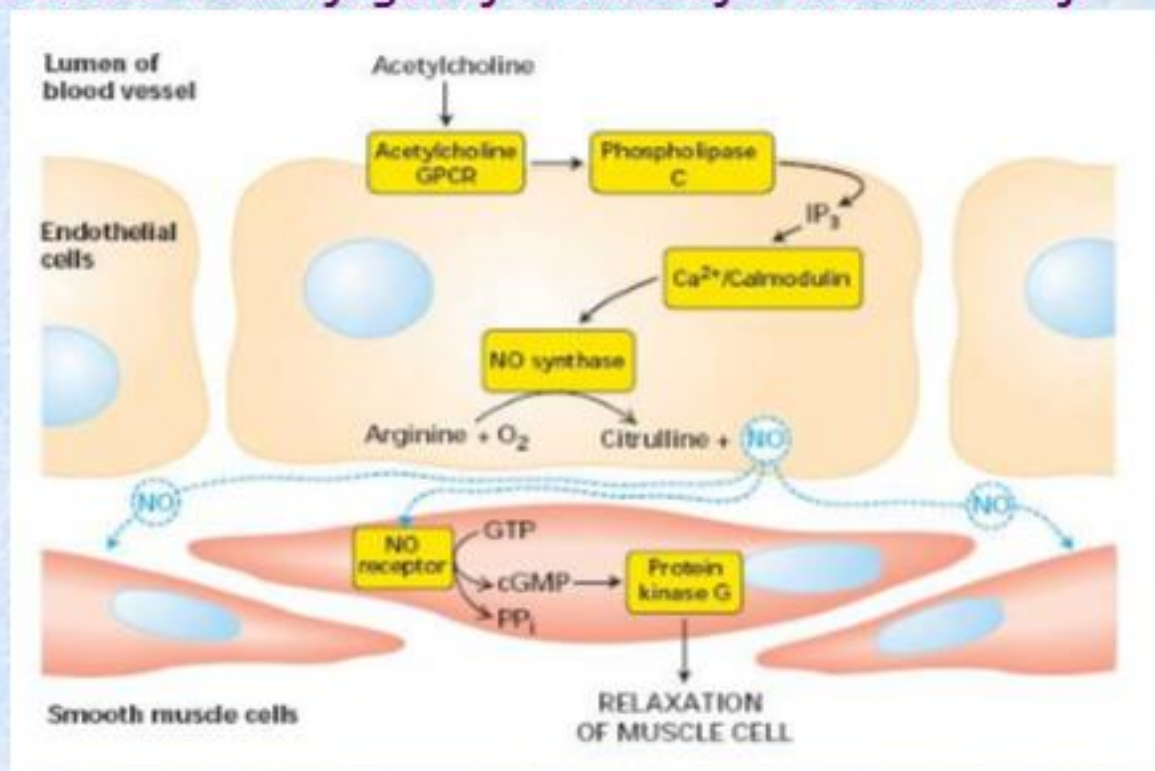


cGMP je takođe signalni molekul

Nastaje dejstvom guanilat ciklaze koja postoji u solubilnom i obliku vezanom za membranu.

cGMP je nastaja kao odgovor na atriopeptine, NO.

cGMP aktivise protein kinazu, koja fosforilise proteine u glatkom mišiću što vodi njegovoj relaksaciji i vazodilataciji



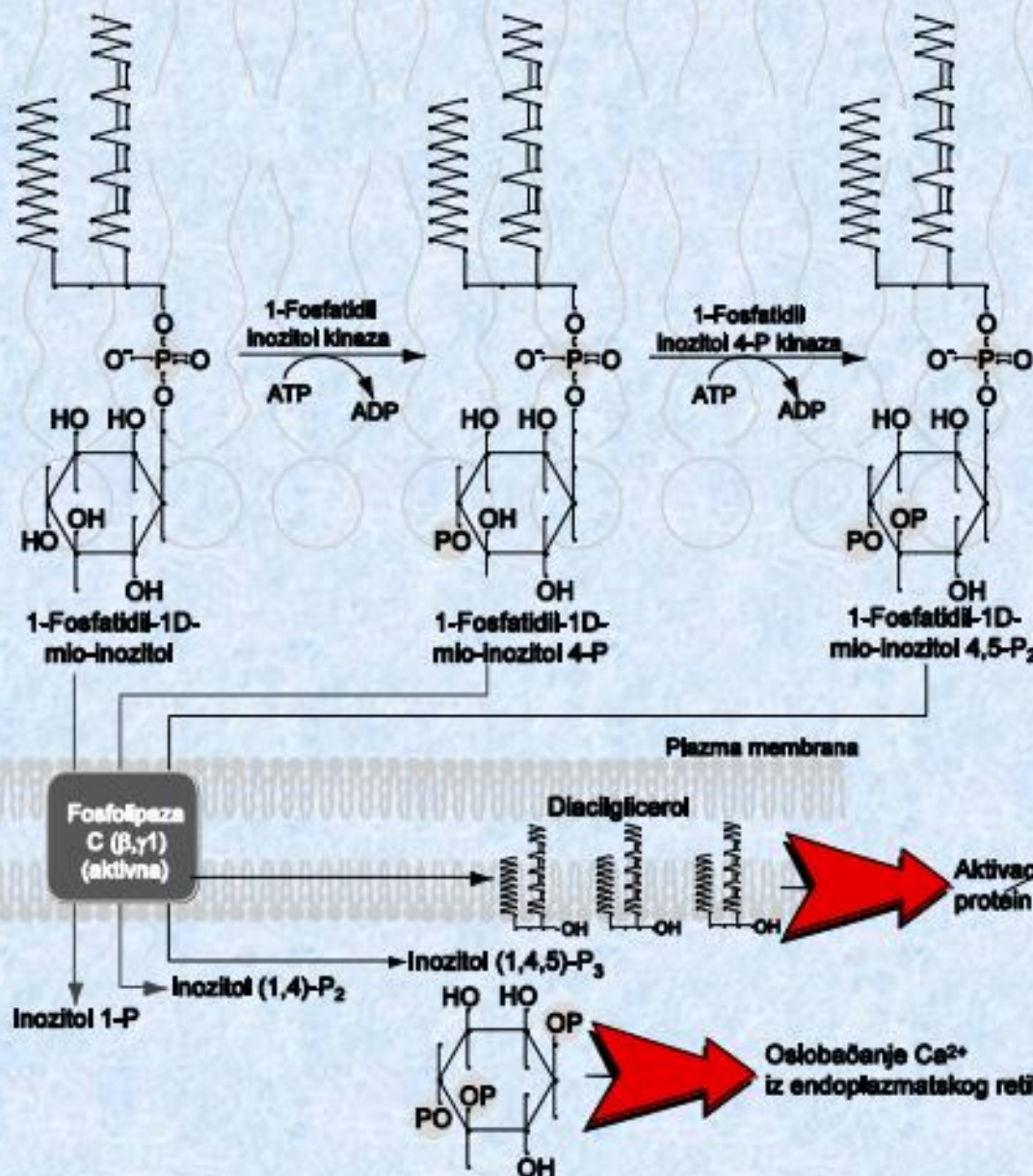
Neki G-proteini aktiviraju signalizaciju preko inozitol fosfolipida aktivacijom fosfolipaze C- β

Mnogi receptori vezani za G protein deluju preko G proteina koji aktiviraju enzim vezan za membranu – fosfolipazu C

Ovaj enzim deluje na fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat – PI(4,5)P₂ i njegovom razgradnjom nastaju 2 unutarćelijska glasnika – inozitol 1,4,5, trifosfat i diacilglicerol

Fosfatidilinoziditi

Vezivanje hormona (α_1 adrenergici, Ach, ADH) za receptor aktivise fosfolipazu C



Oslobađanje unutarćelijskog Ca²⁺

Receptori vezani za enzime

Najčešće kod onih signala koji utiču na rast, proliferaciju, diferencijaciju ili preživljavanje ćelija. Često deluju kao lokalni medijatori u veoma niskim koncentracijama.

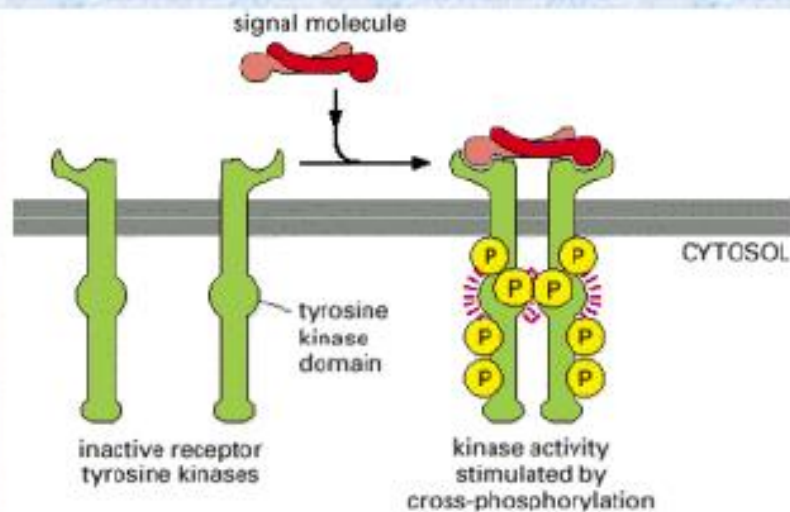
Odgovor je relativno spor (reda veličine sati) i zahteva mnogo koraka koji na kraju dovode u promeni u genskoj ekspresiji.

Transmembranski proteini, čiji citosolni domen ima intrinzičku enzimsku aktivnost ili je direktno povezan sa enzimom.

Neki hormoni deluju preko kaskade protein kinaza

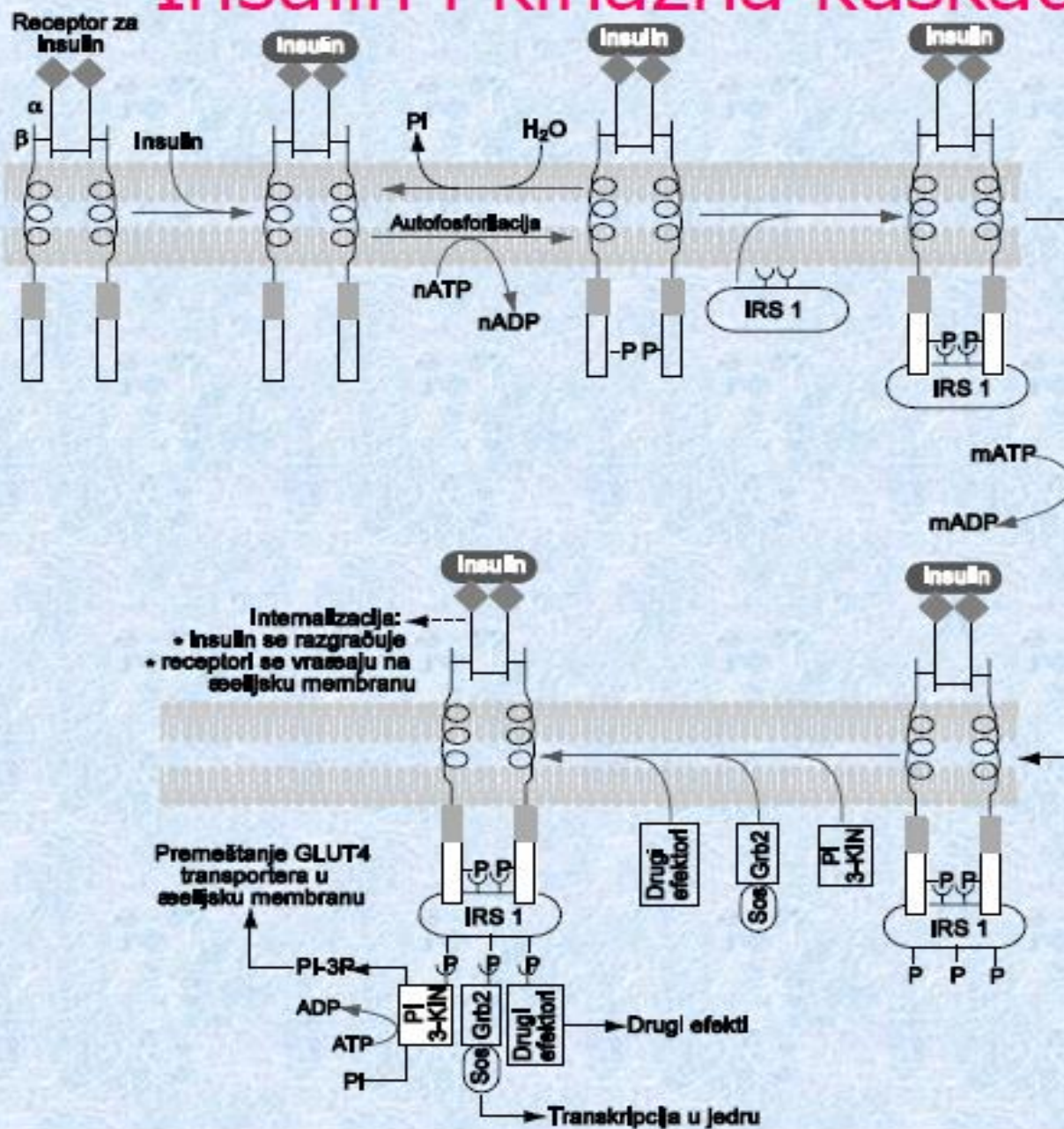
U delovanju hormona značajnu ulogu imaju PKA, PKC, Ca^{2+} CaM kinaza, što vodi fosforilaciji serinski i treoninskih ostataka u molekulima proteina.

Mnogi receptori poseduju tirozin kinaznu aktivnost, koja se aktivira vezivanjem liganda. Ova interakcija inicira kaskadu događaja koja može uključivati mnoge kinaze, fosfataze i druge regulatorne proteine



(A) NORMAL RECEPTOR ACTIVATION

Insulin i kinazna kaskada



Hormoni koji se vezuju za unutarćelijski receptor

androgeni

kalcitriol ($1,25[\text{OH}]_2\text{-D}_3$)

estrogeni

glukokortikoidi

mineralokortikoidi

progestini

retinoična kiselina

tireoidni hormoni (T3 i T4)

Rastvorljivost

Transport proteinima plazme

Poluživot u plazmi

receptor

medijator

lipofilni

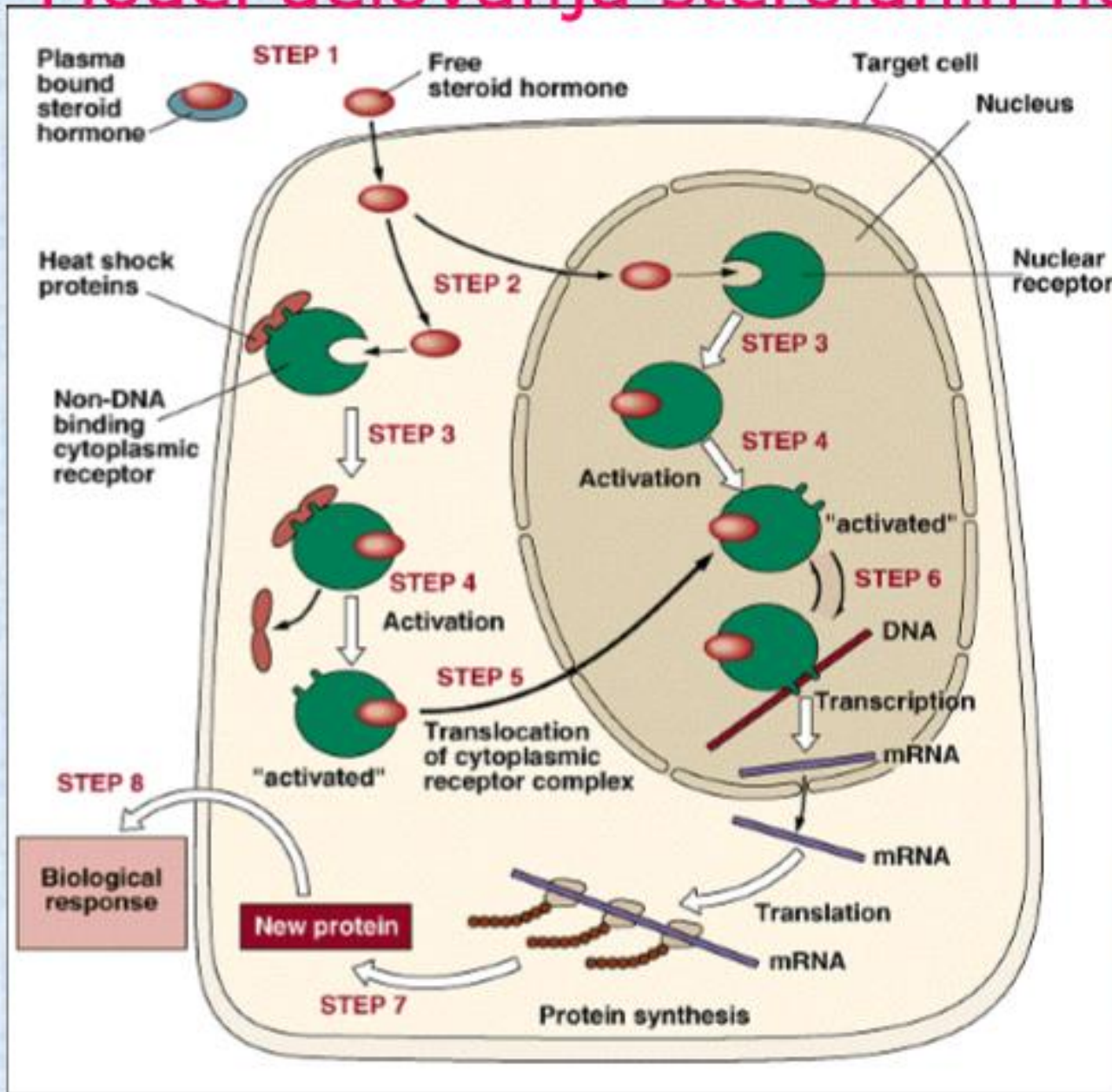
da

Dug (sati ili dani)

Unutar ćelije

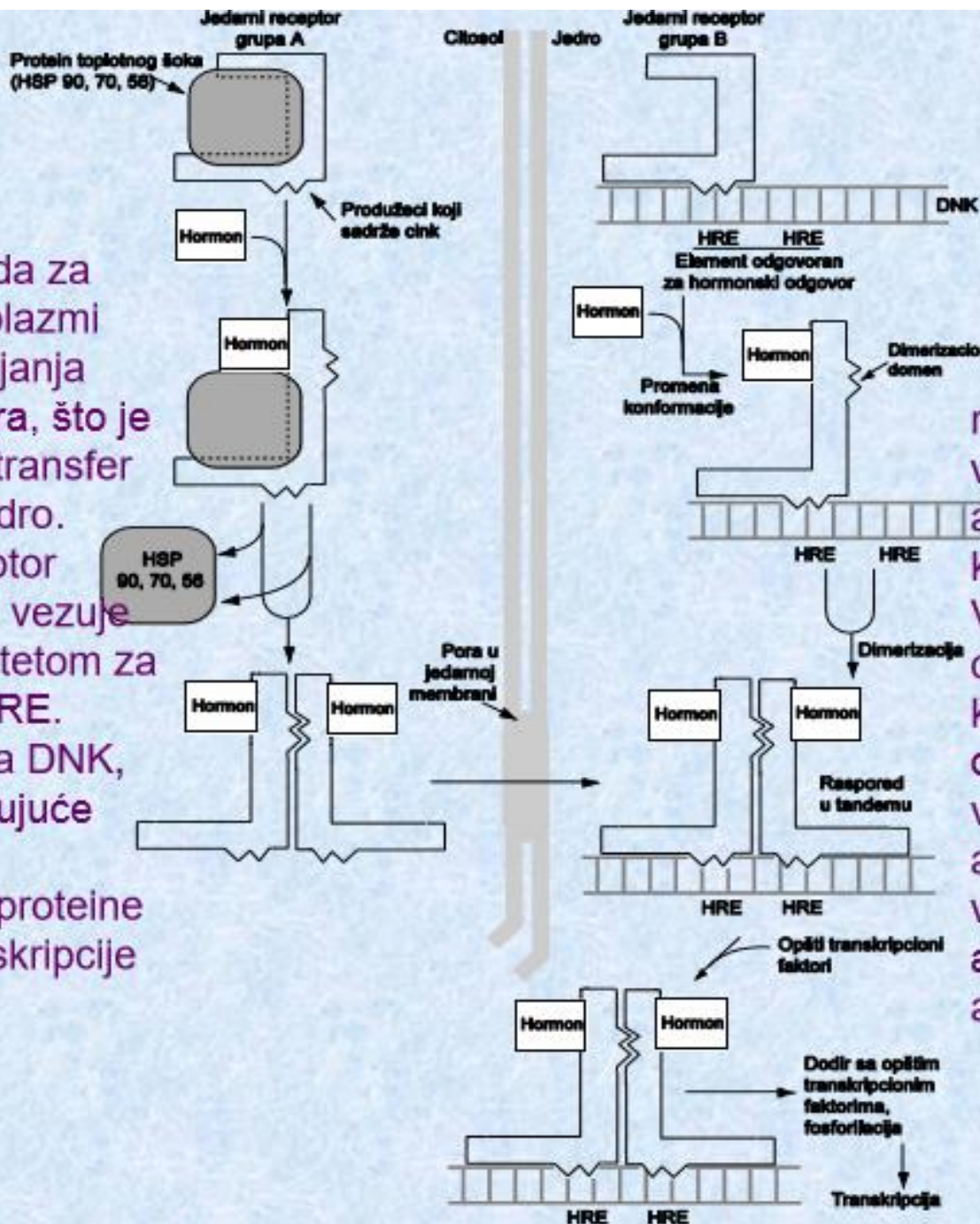
hormon-receptor kompleks

Model delovanja steroidnih hormona



Npr. kortizol

vezivanje liganda za receptor u citoplazmi dovodi do odvajanja hsp od receptora, što je neophodno za transfer kompleksa u jedro. Aktivisani receptor prelazi u jedro i vezuje se visokom afinitetom za odgovarajući HRE. Ovako vezan za DNK, predstavlja vezujuće mesto za koaktivatorske proteine i dolazi do transkripcije gena.



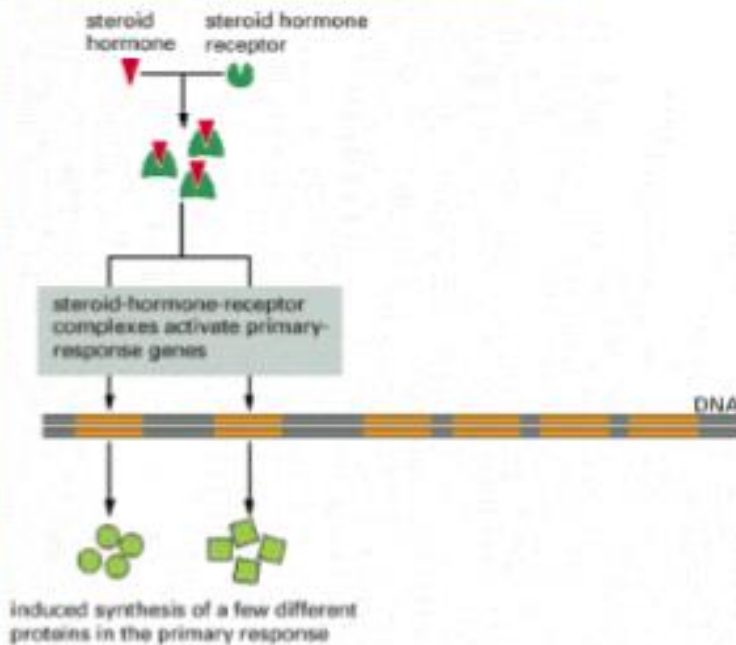
Npr. T3, T4, retinoidi

receptor je u jedru, već vezan za HRE, ali je za njega vezan ko-represor. Vezivanje liganda dovodi do odvajanja ko-represora, što omogućava vezivanje ko-aktivatora (jedan ili više) visokom afinitetom, što aktivira transkripciju

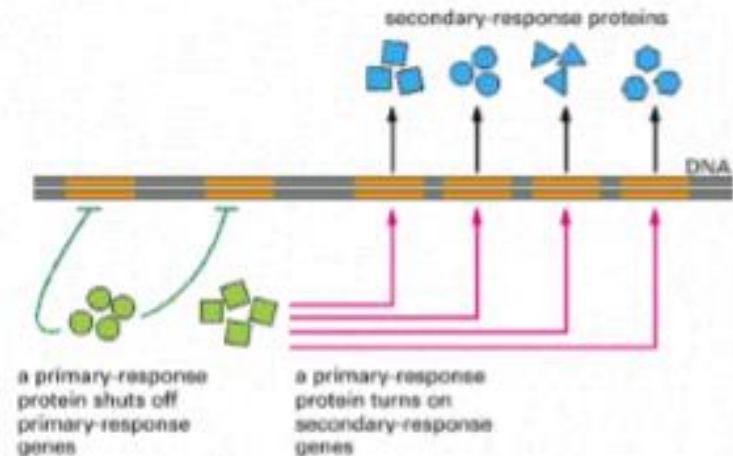
Utičući selektivno na transkripciju i dobijanje odgovarajućih iRNK, dolazi do sinteze ciljnih proteina što utiče na metaboličke procese.

Takođe, hormoni deluju kao modulatori transkripcije gena, sa mogućnošću delovanja na bilo koji od koraka u procesu sinteze proteina na osnovu odgovarajućeg gena.

(A) EARLY PRIMARY RESPONSE TO STEROID HORMONE



(B) DELAYED SECONDARY RESPONSE TO STEROID HORMONE



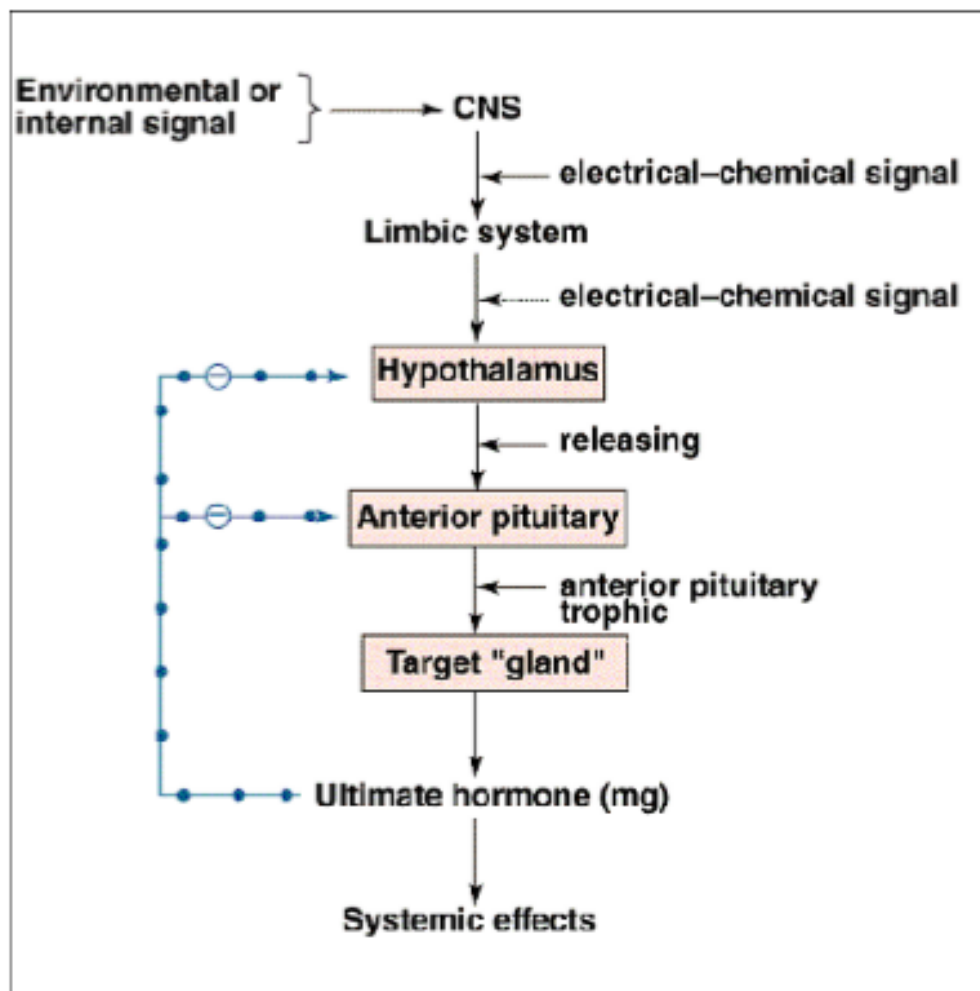
Načini okončanja delovanja signala

Neki signali se okončavaju neposredno po okončanju prisustva hormona. Drugi se isključuju znatno sporije.

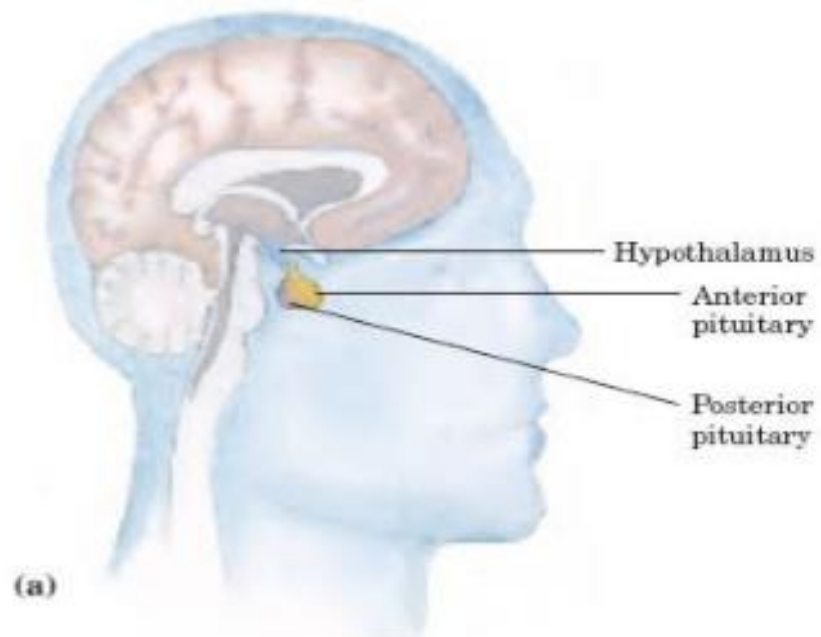
1. Na nivou samog glasnika (prisutan se kataboliše, nema signala za sekreciju novog)
2. "Isključivanje" unutar ćelije
3. Dejstvom fosfataza

REGULACIJA LUČENJA HORMONA

- Za veliki broj hormonskih sistema u viših životinja **signalni put potiče iz mozga** i završava se sekrecijom hormona ciljne endokrine žlezde, pri čemu se aktivira **kaskadni sistem** koji dovodi do **amplifikacije specifičnog signala**.
- Stimulus iz spoljne ili unutrašnje sredine organizma pokreće hormonsku kaskadu, i u velikom broju slučajeva se prenosi do **limbičkog sistema** a zatim **hipotalamusa, hipofize** i **ciljne endokrine žlezde** koja sekretuje krajnji hormon. Ovaj hormon sada ostvaruje efekat na različite ciljne ćelije koje poseduju specifične receptore.
- U hormonskoj kaskadi se na svakom sledećem nivou povećava količina hormona koji se oslobađa i produžava se njihov poluživot.



Neuroendokrino poreklo hormonskog signala

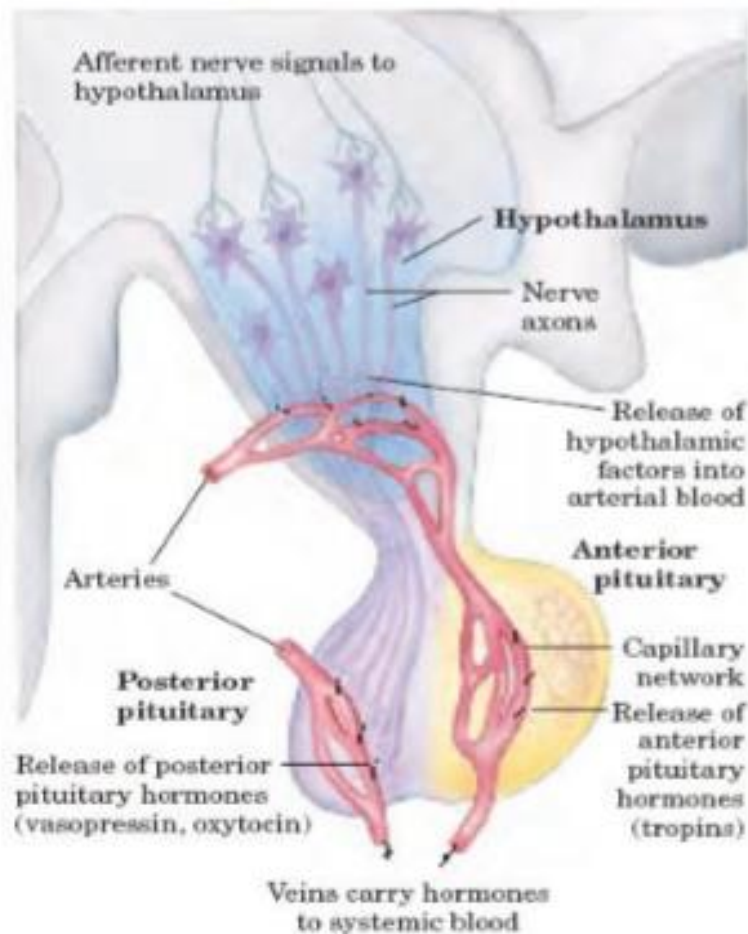


Pozicija hipotalamusa i hipofize

Hipotalamus sadrži dva tipa neurosekretornih ćelija koje propagiraju akcione potencijale i oslobađaju hormone:

- I - **hipofizotropne neurone** koji oslobađaju hormone u *eminentia mediana* odnosno u hipotalmo-hipofizne krvne sudove.
- II - **neurohipofizne neurone** koji prolaze kroz hipotalamo-hipofiznu dršku i iz nervnih završetaka u zadnjem režnju hipofize oslobađaju hormone vazopresin (ADH) i oksitocin u krv.

Detalji hipotalamusno hipofiznog sistema

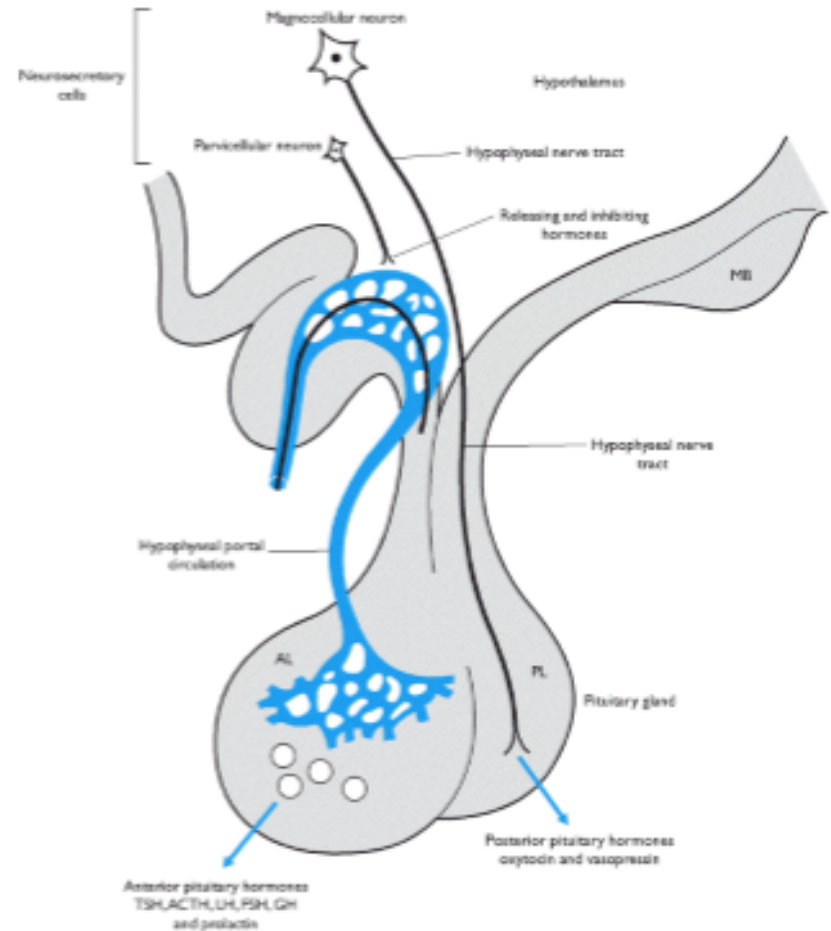


Signal preko konektujućeg neurona stimuliše hipotalamus da sekretuje u krv oslobađajući faktor koji nosi hormon direktno do kapilarne mreže prednjeg režnja hipofize. Kao odgovor na svaki oslobađajući faktor hipotalamusa, prednji režanj hipofize odpušta odgovarajući hormon u opštu cirkulaciju. Hormoni zadnjeg režnja hipofize se sintetišu u neuronima koji vode poreklo iz hipotalamusa, transportuju se duž aksona do nervnog završetka u zadnjem režnju hipofize i tamo se čuvaju do pojave nervnog signala koji je signal za njihovo oslobađanje u cirkulaciju.

- **Hipofizotropni hormoni** regulišu oslobađanje hormona iz prednjeg režnja hipofize.
- Oslobađanje (a u nekim slučajevima i sinteza) **svakog hormona prednjeg režnja hipofize** je pod toničkom kontrolom bar jednog hormona hipotalamusa.
- Prednji režanj hipofize, pod kontrolom hormona hipotalamusa, sekretuje brojne hormone (trofički hormoni) koji **regulišu rast i funkciju drugih endokrinih žlezda ili utiču na metaboličke reakcije u drugim ciljnim tkivima.**

Hormoni prednjeg režnja hipofize

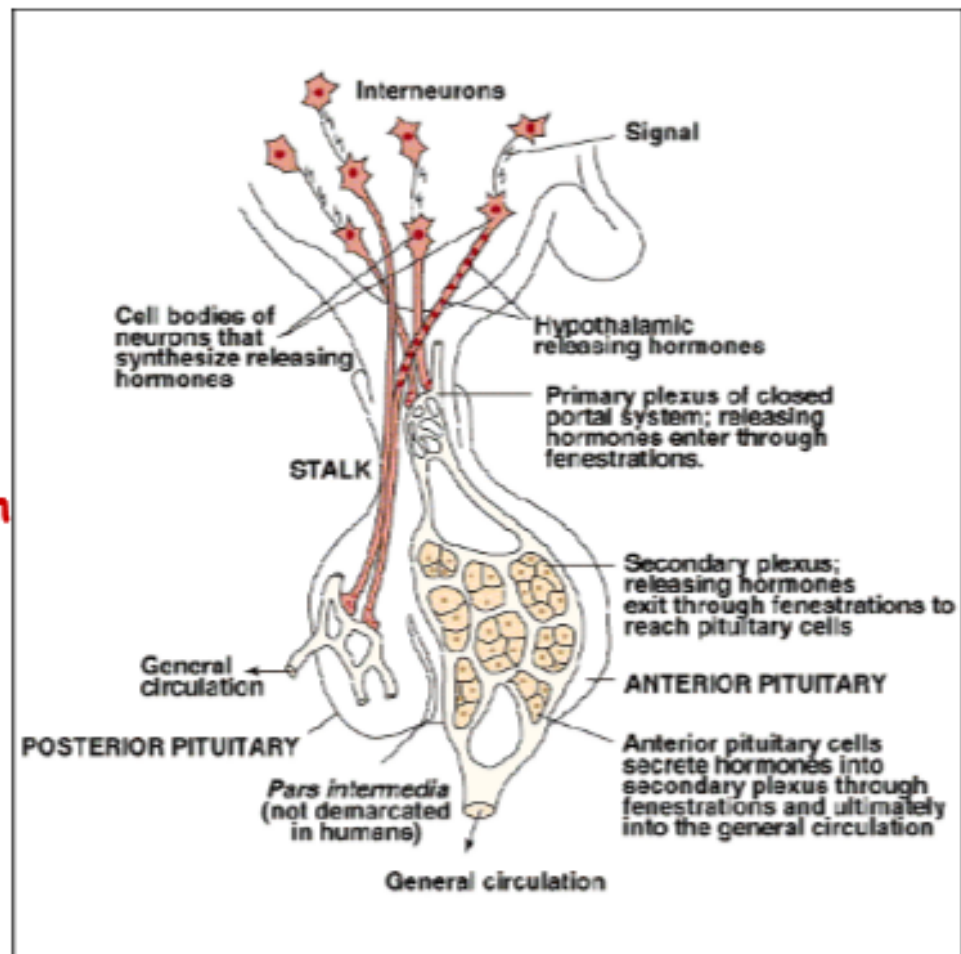
- Hormoni hipotalamusa u prednji režanj hipofize dospevaju preko posebnog **portnog sistema** koji povezuje hipotalamus i prednji režanj hipofize.
- Hormoni hipotalamusa koji **stimulišu oslobađanje hormona hipofize** (hormoni oslobađanja) uključuju:
 - tireotropin oslobađajući hormon (TRH),
 - gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH),
 - kortikotropin oslobađajući hormon (CRH),
 - somatotropin oslobađajući hormon (GHRH) i
 - faktor oslobađanja prolaktina.
- Inhibitorni hormoni hipotalamusa uključuju
 - hormon koji inhibira oslobađanje hormona rasta (GHIRH-somatostatin)
 - dopamin.



• Hipofiza je slabo inervisana i dominantno zavisi od hormona koji dospevaju cirkulacijom i regulišu njenu funkciju.

Hormoni zadnjeg reznja hipofize

- Hormoni zadnjeg reznja hipotalamusa se sintetisu u neurohipofiznim neuronima supraoptičkog ili paraventrikularnog jedra hipotalamusa.
- Iz ovih jedara se transportuju aksonima koji se kroz hipotalamo-hipofiznu dršku pružaju **u zadnji reznaj hipofize odakle se iz nervnih završetaka sekretuju u krv.**
- Na nivou zadnjeg reznja hipofize sekretuju se hormoni koji regulišu balans vode u organizmu
 - **antidiuretički hormon -ADH**
- i ejakciju (izbacivanje) mleka iz mlečne žlezde u laktaciji
 - **oksitocin.**

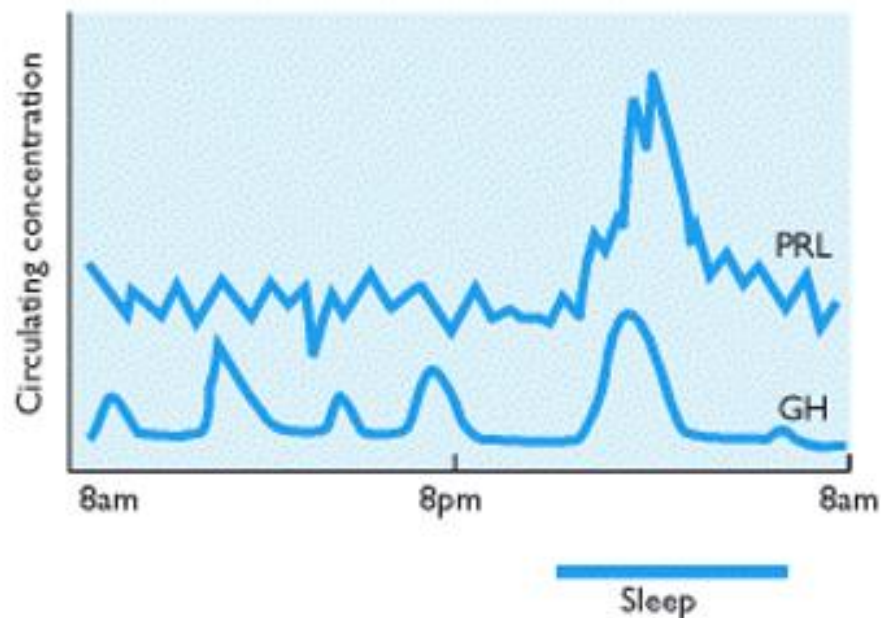


Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

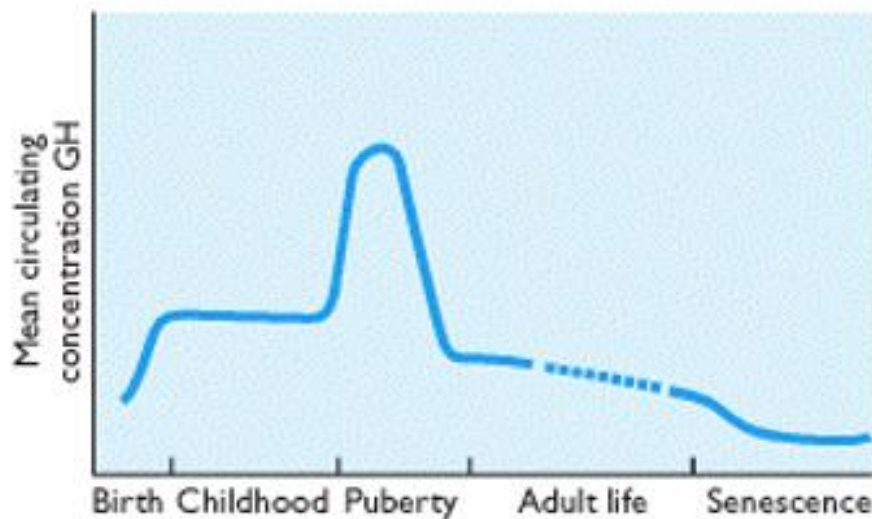
Lučenje prolaktina i hormona rasta je regulisano i oslobađajućim i inhibitornim hormonima hipotalamusa

- **GHRH** - hormon oslobađanja hormona rasta (*growth hormone-releasing hormon*) stimuliše oslobađanje hormona rasta.
 - Gen na hromozomu 20 (40AK i 44AK). Za biološku aktivnost su odgovorne 29AK sa NH₂ kraja.
 - Mehanizam delovanja- cAMP, Ca⁺⁺-kalmodulin čime se povećava oslobađanje hormona rasta
 - **GHRH** - hormon koji inhibira oslobađanje hormona rasta (*growth hormone release - inhibiting hormon - somatostatin*). Ima 14 AK, cikličnu strukturu i jedan SS most. Pored hipotalamusa ima ga i u GIT-u (želudac, tanko crevo, D ćelije pankreasa, nervni završetski GIT-a), perifernim nervima, placenti, meduli nadbubrega. Dominira u CNS-u i pankreasu.
 - S-28 (prohormon)-7-10x potentniji u inhibiciji GH
- Familija somatostatinu sličnih peptida- S-28 i S-14 - deluju preko Gi- cAMP i Ca⁺⁺ (↓GH i TSH, ↓apsorpcija u GIT-u, ↓ insulina i glukagona)
- **IGF-1** (*somatomedin C*) koji je medijator nekih efekata hormona rasta stimuliše oslobađanje somatostatina (*GHRH*) i inhibira lučenje *GHRH*.

- Ukupan metabolički efekat hormona rasta je **povećanje koncentracije glukoze**.
- U odraslih se zapaža postojanje **pet pulseva u toku 24 sata** a najveći pik je prisutan u toku noćnog spavanja.



- Srednje koncentracije hormona rasta se menjaju u toku života.
- **Najveća sekrecija ovog hormona je u periodu puberteta**, dok u starosti dolazi do značajnog pada sekrecije (somatopauza - analogno menopauzi).



Metabolički efekti hormona rasta

Utiče na preuzimanje i oksidaciju hranljivih materija u masnom tkivu, mišiću i jetri.
Ima dejstvo i na endokrini pankreas

Povećava dostupnost MK, koje se potom oksiduju čime se indirektno smanjuje oksidacija glukoze i AK

Masno tkivo:

Povećava osetljivost masnog tkiva na lipolitičko dejstvo kateholamina, a smanjuje osetljivost na lipogeno dejstvo insulina.

↓ esterifikaciju MK

Mišić:

Indirektno ↓ iskorišćavanje glukoze u mišiću, na račun iskorišćavanja MK.

↑ transport AK u mišić i sintezu proteina.

↑ sintezu DNK i RNK

Jetra:

U uslovima gladovanja, ↑ oksidaciju MK u acetil CoA u jetri, ↑ ketogeneza, ↑ iskorišćavanja glicerola za glukoneogenezu.

↓ sinteza glikogena i ↓ glikoliza

GH-IGF1 ekspresija gena- umnožavanje i diferencijacija

Rast ćelija mišićnog i visceralnog tkiva

Anabolički efekat na metabolizam proteina

Ugljeni hidrati- efekti suprotni insulinu (hiperglikemija)

Masne kiseline- stimulisana lipoliza kao i oksidacija masnih kiselina u jetri

III-ACTH

- **ACTH** je jednolančani peptid koji se sastoji od 39 amino kiselina. Reguliše rast i funkciju kore nadbubrežnih žlezda. 24 amino kiseline na N-terminalnom kraju su ključne za biološku aktivnost i ova sekvencija je očuvana među vrstama.
- ACTH povećava sintezu i oslobađanje steroidnih hormona nadbubrežne žlezde preko povećanja konverzije holesterola u pregnenolon.
- ACTH se kao i ostali peptidni hormoni vezuje za receptor na plazma membrani (mehanizam cAMP).

II- TSH

Pripada familiji hipofiznih i placentalnih glikoproteina (FSH, LH i hCG)- identična α subjedinica a različita β subjedinica

Tireotropne ćelije hipofize-TRH ima pozitivan efekat

T3 i T4 imaju negativan efekat

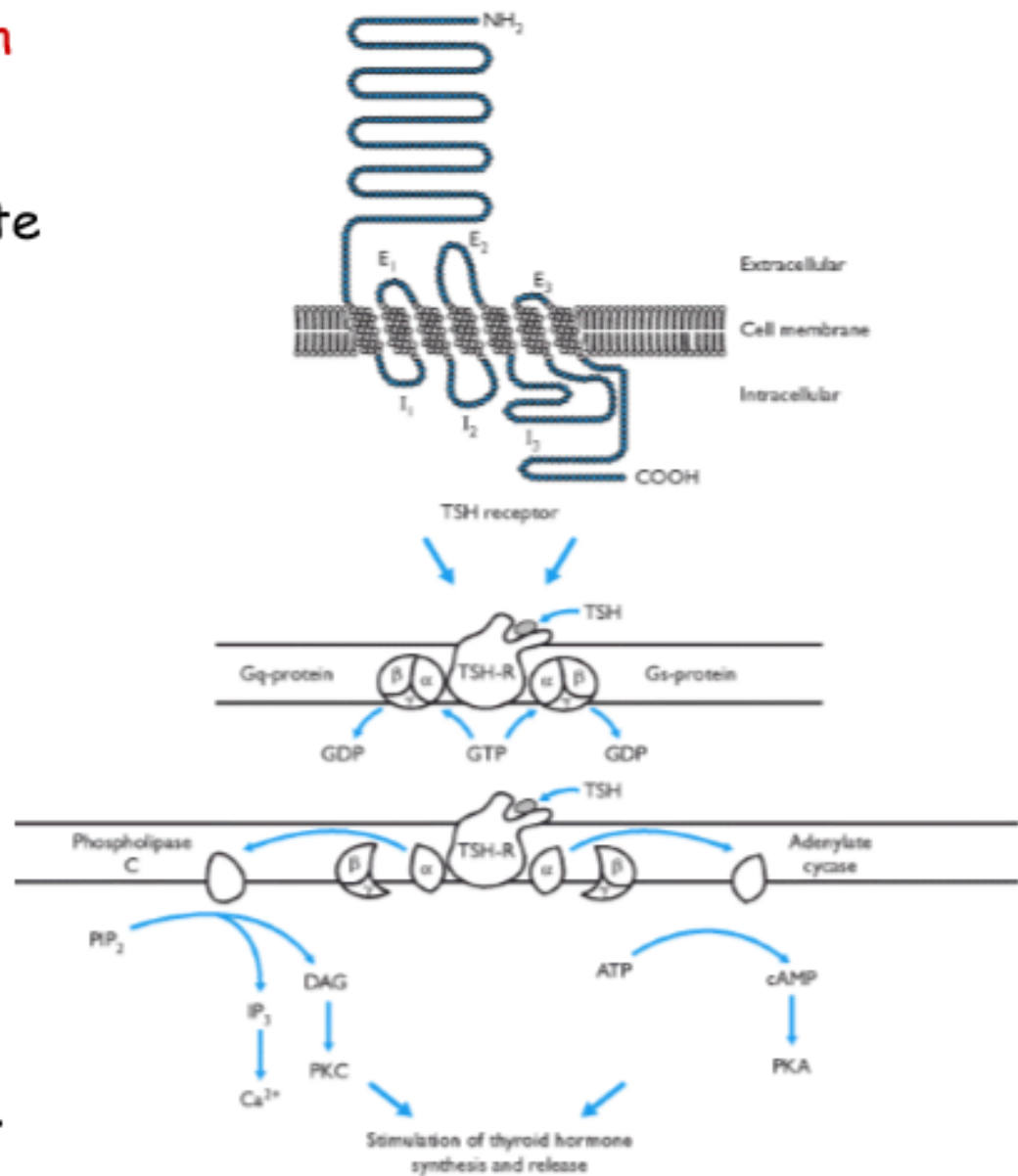
Cirkardijalni ritam sekrecije- maksimum u snu, porast sekrecije poslepodne

Pulsativna sekrecija- 2-6h između pikova

TSH stimuliše sve faze sinteze tiroidnih hormona

Mehanizam dejstva- cAMP i PIP2

- **Tireostimulirajući hormon (TSH)** ispoljava neposredne i dugotrajne efekte na funkciju štitaste žlezde.
- Neposredni efekti su povećanje svih faza biosinteze T3 i T4.
- Dugotrajni efekti su posledica sinteze i delovanja tireoidnih hormona, ispoljavaju se posle nekoliko dana, i uključuju povećanje sinteze proteina, fosfolipida i nukleinskih kiselina, kao i veličine i broja ćelija štitne žlezde.



PROLAKTIN

Polipeptidni lanac od 199 AK i sadrži 3SS mosta

Brojne izoforme su rezultat posttranskripcione i posttranslacione modifikacije (glikozilacija, fosforilacija, deaminacija)

Pulsativna sekrecija- pik (maksimum) tokom noćnog sna

Kontrola sekrecije- PRH i PRIH iz hipotalamusa. Dopamin predstavlja najjači fiziološki inhibitor (dopamin + Re= \downarrow cAMP= \downarrow transkripcija = \downarrow sinteze prolaktina)

Supstance koje povećavaju sekreciju: TRH, VIP, 5-HT, oksitocin, beta endorfin, bradikinin i Ach

Mehanizam dejstva- receptori na plazma membrani ćelija mlečne žlezde (jetra, bubreg, nadbubreg, testisi, ovarijumi, uterus)

Kod žena: indukcija sinteze proteina mleka, indukcija obrta fosfolipida tokom laktacije (TAG mleka)

Zajedno sa kortizolom i insulinom, stimuliše sintezu masnih kiselina i fosfolipida u dojci

Kod muškaraca- održava koncentraciju receptora na Lejdigovim ćelijama u testisima (obezbeđena normalna produkcija testosterona)

Bubreg: smanjen gubitak vode, Na⁺, K⁺- direktan osmoregulatoran efekat

Imunitet: povećava humoralni i celularni imunitet

II- FSH - cAMP

Kod žena: Maturacija folikula

Receptori se nalaze na granuloza ćelijama ovarijuma- povećana konverzija andogena u estrogene, indukcija proliferacije ćelija

Povećanje estradiola dovodi do povećane osetljivosti granuloza ćelija na FSH. FSH stimuliše rast folikula kao i njegovu pripremu za ovulacijsko delovanje LH,

Folikuli manje osetljivi na FSH ulaze u apoptozu- žuto telo

Kod muškaraca: indukcija spermatogeneze

Receptori se nalaze na Sertoli ćelijama- stimulacija sinteze proteina koji ubrzavaju sazrevanje spermatogonija kao i protiena koji je odgovoran za transport testosterona do seminifernih kanalića i epididimisa.

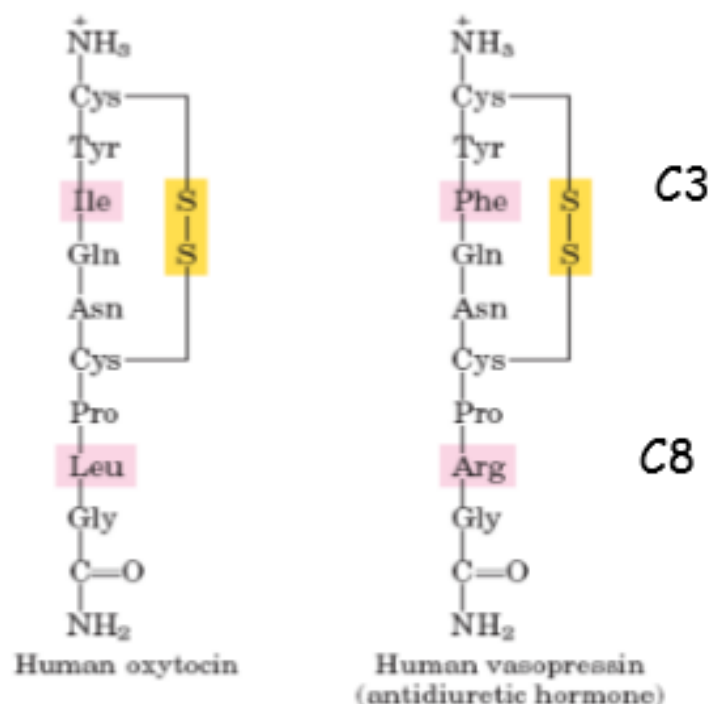
II- LH - cAMP

Kod žena: indukcija ovulacije i luteiniziranje Grafovog folikula

Konverzija androgena u estrogene

Kod muškaraca: Produkcija androgena u Lejdigovim ćelijama- održavanje spermatogeneze, razvoj sekundarnih polnih karakteristika

Dva hormona zadnjeg reznja hipofize

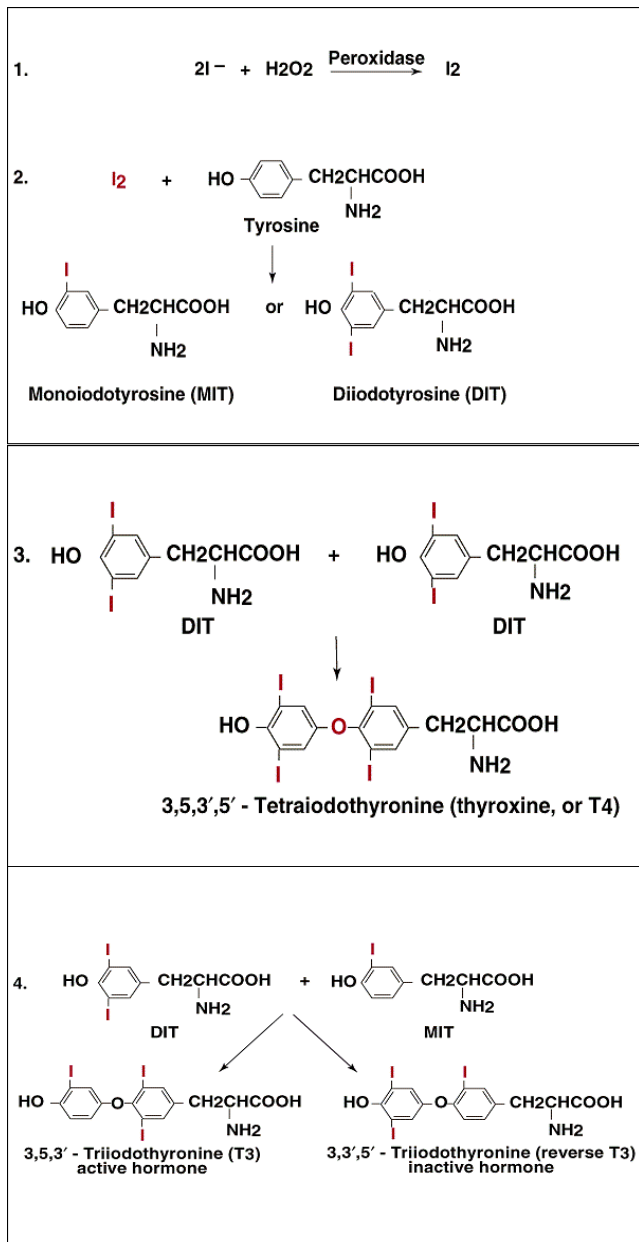


Karboksi kraj je glicinamid-amidacija karboksi kraja je karakteristika kratkih peptidnih hormona.

Oksitocin deluje na glatke mišiće uterusa i mlečne žlezde stimulišući kontrakciju uterusa tokom porođaja i sekreciju mleka tokom laktacije.

Vazopresin (antidiuretski hormon) povećava reapsorpciju vode u bubregu i stimuliše kontrakciju krvnih sudova, čime povećava krvni pritisak.

HORMONI ŠTITASTE ŽLIJEZDE



U acinusnim ćelijama štitaste žlezde sintetisu se T3 i T4:

1. **Transport I_2** iz krvi nasuprot gradijentu
2. Jodinacija tirozil ostatak na **tireoglobulinu**
3. Spajanje dva molekula diiodotirozina u **T4**
4. Spajanje monojodo- i diiodotirozina u **T3 i T4**

TIREOIDNI HORMONI se transportuju u plazmi, **albuminima i tiro transportnim globulinima** do ciljnih ćelija na kojima su ic. R, čiji je biološki odgovor, **transkripcija i translacija E**, odgovornih za:

- metabolizam hranjivih materija
- regulacija energetskeg metabolizma.

Efekti hormona štitaste žlezde

Jetra:

↑ glikolizu i sintezu holesterola, ↑ konverziju holesterola u žučne soli. ↑ osetljivost hepatocita na efekte kateholamina (glukoneogeneza i glikogenoliza), pa indirektno ↑ dobijanje glukoze u jetri

↑ dopremanje MK u jetru, i indirektno ↑ sintezu triacilglicerola, uz ↑ iskorišćavanje glicerola za glukoneogenezu. ↑

Masno tkivo:

Povećava osetljivost masnog tkiva na lipolitičko dejstvo kateholamina. Takođe ↑ dostupnost glukoze adipocitima, gde je prekursor za sintezu MK i glicerol-3-fosfata. Ipak, na lipogenezu prevashodno utiču dostupnost glukoze i insulin, a ne T3

Mišić:

U fiziološkim koncentracijama, ↑ transport glukoze u mišić. Takođe ↑ sintezu proteina i rast mišića, simultanim dejstvom na gensku ekspresiju.

U fiziološkim koncentracijama, senzibiliše mišićne ćelije na glikogenolitičko dejstvo kateholamina i ↑ glikolizu u mišiću

Pankreas

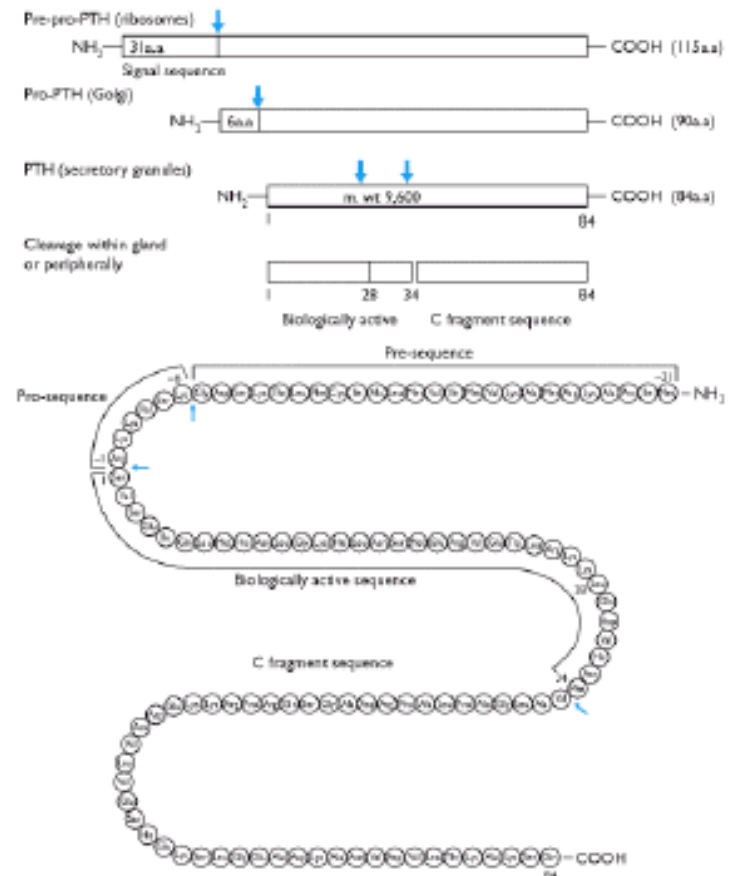
Povećava osetljivost β -ćelija na stimulse koji normalno dovode do sekrecije insulina

KALCITONIN

- Sinteza u *tireocitima C ćelije*.
- Po strukturi *peptid*.
- Uloga - *regulacija koncentracije Ca i fosfata* (hiperkalcijemija).
- Tardžet tkiva -
 1. **kosti** - djelovanje na osteoblaste, ugradnja Ca u kosti
 2. **bubrezi** - smanjuje se reapsorbcija Ca
 3. **intestinum** - smanjuje se apsorbcija Ca u t. crijevu
- Biološki efekat hormona se ostvaruje preko *adenil ciklaze* - povećanje cAMP.

Parathormon

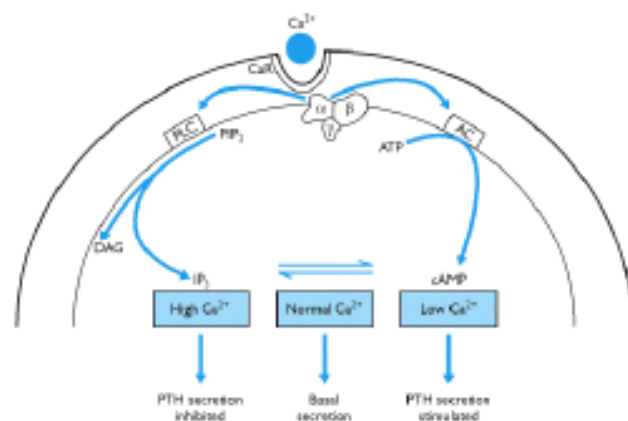
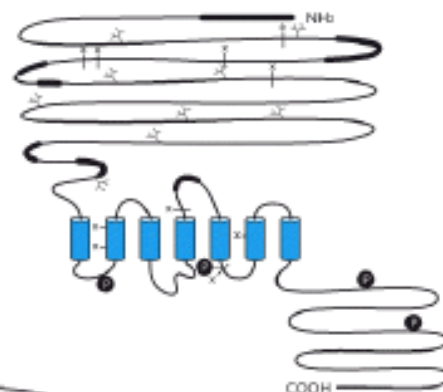
- PTH se sintetiše kao prekursor od 115 amino kiselina – **preproPTH**.
- U granulisanom endoplazmatskom retikulumu se otcepljuje sekvenca od 25 amino kiselina na amino terminalnom kraju i nastaje **proPTH**.
- U nivou Goldžijevog aparata se iseca i sekvenca od 6 amino kiselina sa amino terminalnog kraja i nastaje zreli **PTH**.
- PTH oslobođen iz Goldžijevog aparata može biti:
 - transportovan u skladišni pul,
 - degradiran ili
 - odmah sekretovan iz ćelije.
- Vreme plućivota je 4 minuta



- Promene u koncentraciji Ca^{2+} u cirkulaciji se detektuju i utiču na sekreciju PTH mehanizmom negativne povratne sprege. – kontrola razgradnje više nego kontrola sinteze.
- Glavne ćelije detektuju koncentraciju Ca^{2+} u cirkulaciji preko jedinstvenog kalcijumskog receptora koji je vezan za G-protein.
- Povećanje vezivanja kalcijuma stimuliše fosfolipazu C i inhibira adenilat ciklazu.
- Povećava se koncentracija IP_3 i smanjuje koncentracija cAMP.
- IP_3 dovodi do povećanja koncentracije citosolnog kalcijuma što redukuje oslobađanje PTH.
- Kada je koncentracija kalcijuma smanjena smanjuje se koncentracija IP_3 i povećava koncentracija cAMP što vodi povećanju sekrecije PTH

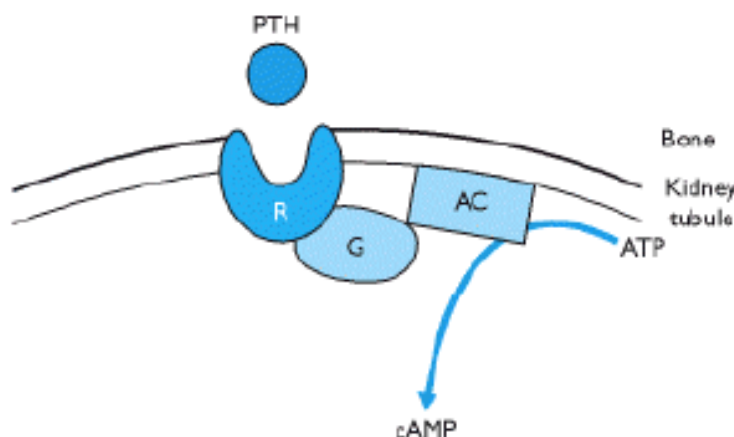
Structural features of the Ca^{2+} receptor

- P Protein kinase C phosphorylation sites
- x Location of inactivating mutations of the receptor
- Location of activating mutations of the receptor
- Glycosylation sites



- PTH se vezuje za receptor u membrani osteoblasta u kostima i membrani tubularnih ćelija bubrega. PTH stimuliše osteoblaste da proizvode faktore aktivacije osteoklasta (parakrini signali: citokini, prostaglandini), a aktivirani osteoklasti započinju reapsorpciju kostiju.
- Receptor za PTH je protein koji ima jedan transmembranski segment. Interreakcija između hormona i receptora, preko G-proteina, aktivira adenilat ciklazu i dovodi do povećanja koncentracije cAMP-a.
- PTH povećava
 - reapsorpciju kalcijuma i fosfata iz kostiju
 - povećava ekskreciju fosfata i reapsorpciju kalcijuma u bubrezima
 - indirektno povećava reapsorpciju kalcijuma u gastrointestinalnom traktu
 - U bubregu stimuliše sazrevanje vitamina D

Bone
<ul style="list-style-type: none"> • Osteolysis • Differentiation of osteoclasts • Regulation of osteoblasts → bone remodelling • Bone resorption



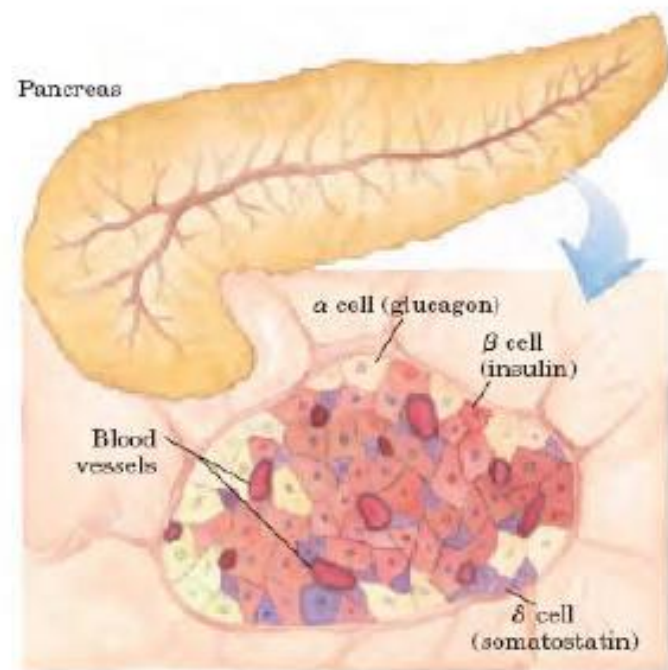
Kidney
<ul style="list-style-type: none"> • Reabsorption of Ca^{2+} • Inhibition of phosphate reabsorption • Hydroxylation of 25-(OH) vitamin D

**Hormoni koji učestvuju u
regulisanju energetskeg
metabolizma:
insulin i glukagon**

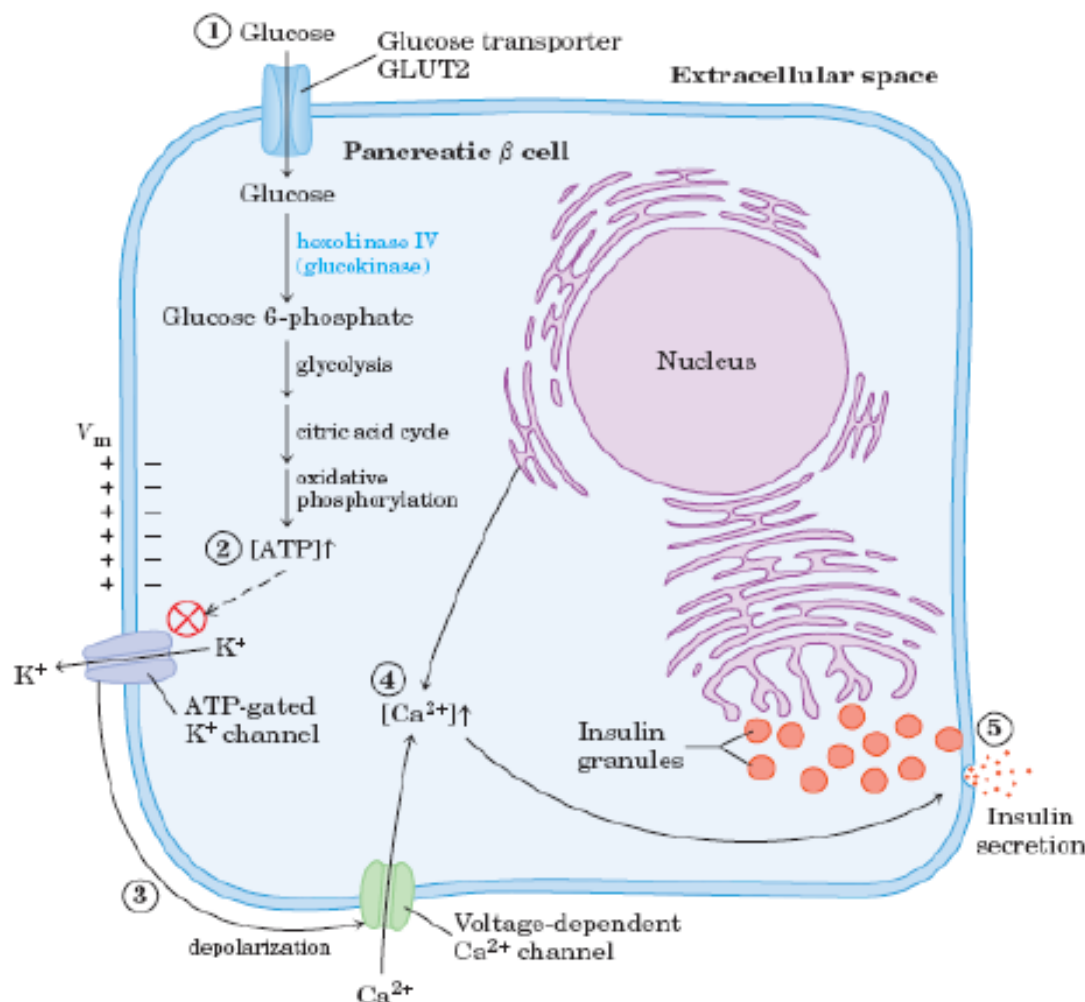
Sinteza i oslobađanje insulina i glukagona

Insulin i glukagon se sintetisu u Langerhansovim ostrvcima endokrinog pankreasa. Glukagon sekretuju α -ćelije, a insulin β -ćelije i oba hormona ulaze u cirkulaciju preko pankreasnih vena.

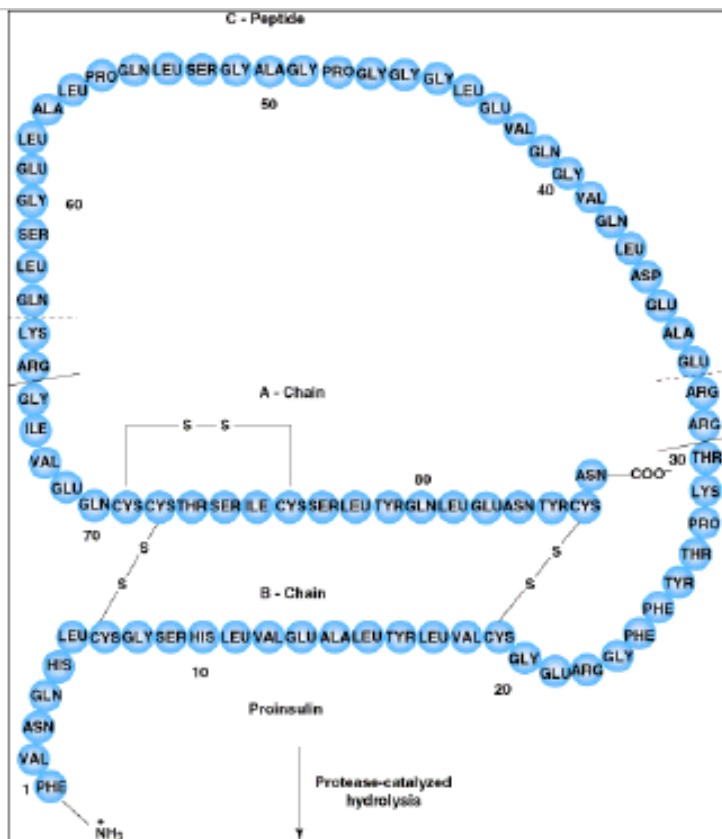
Oba hormona su polipeptidi, i sintetisu se iz preprohormona, od kojih se u zrnastom endoplazmatskom retikulumu odvaja fragment i nastaje prohormon.



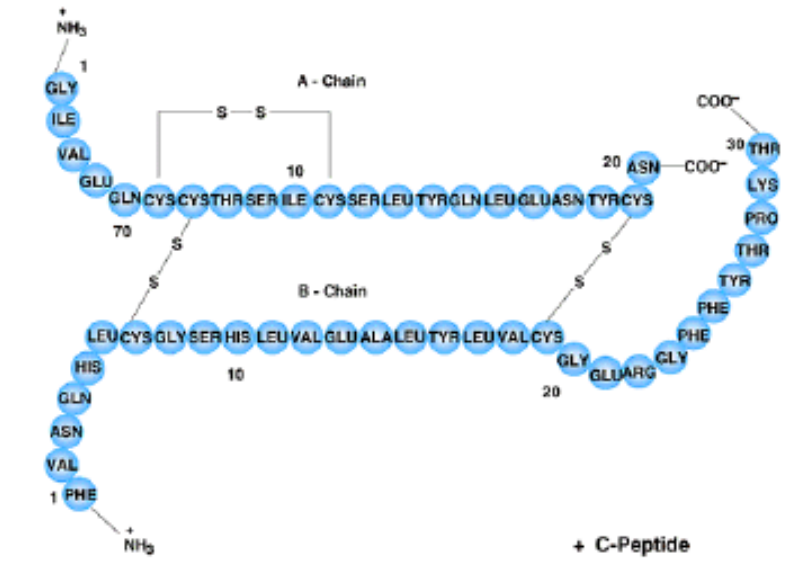
Sekrecija insulina iz ćelija pankreasa pod kontrolom glukoze.



Pri porastu koncentracije glukoze u krvi, aktivan metabolizam glukoze u ćelijama povećava nivo ATP-a zbog čega se zatvaraju K^+ kanali na plazma membrani, čime se membrana depolarizuje. Kao odgovor na promenu membranskog potencijala, "voltage" zavisni Ca^{++} kanali se otvaraju, Ca^{++} ulazi u ćeliju i ovaj porast citosolnog Ca^{++} je dovoljan da inicira oslobađanje insulina egzocitozom.



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.



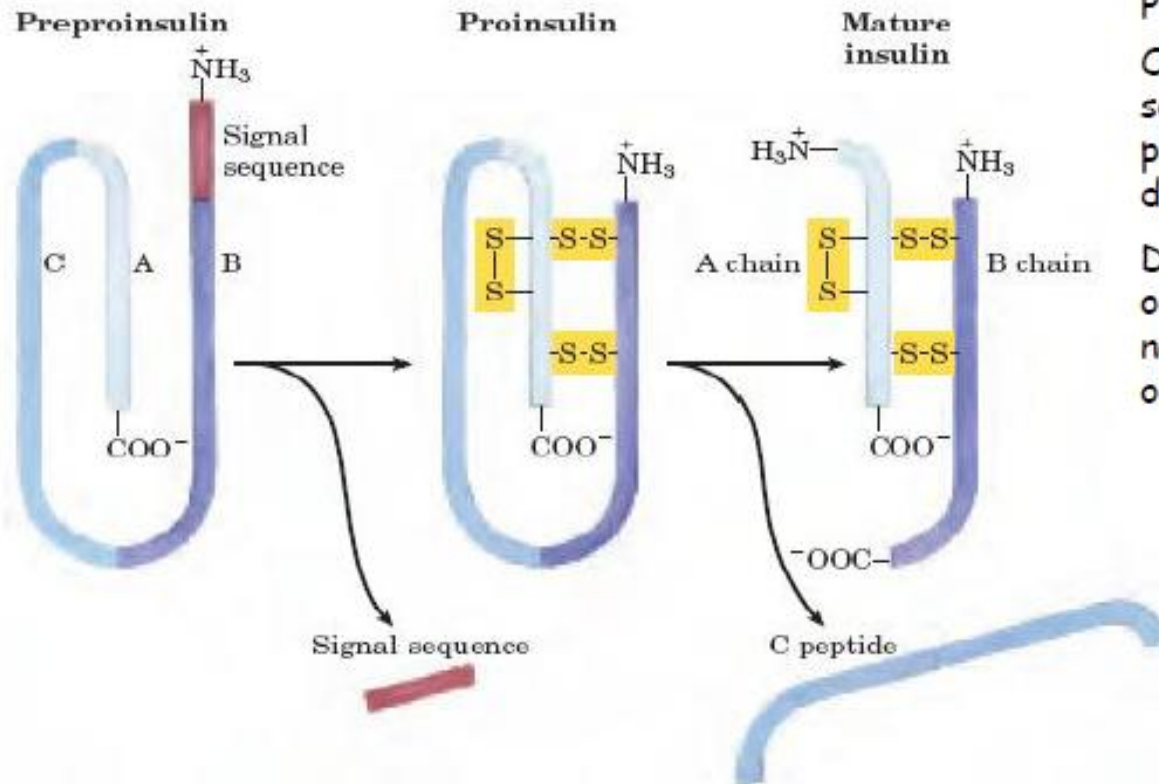
Aktivni oblik se sastoji od dva polipeptidna lanca (A i B) koji su povezani disulfidnim vezama.

U zrnastom endoplazmatskom retikulumu proinsulin zauzima odgovarajuću konformaciju i stvaraju se S-S veze.

Dolazi u Goldži aparat u mikrovezikulama (zajedno sa Zn), i u Goldži aparatu se pakuje u sekretorne vezikule, gde proteaza odvaja C-peptid, nekoliko malih fragmenata i aktivni insulin.

Stimulus za egzocitozu je povećan nivo glukoze u krvi oko β ćelija

Ima manje od 5%
biološke aktivnosti
insulina



Zreli insulin nastaje iz većeg
prekursora-preproinsulina
proteolitičkim razlaganjem,

Odvajanjem 23 AK ostatka (signalna
sekvenca) na amino okraju
preproinsulina i formiranjem 3
disulfidna mosta, nastaje proinsulin.

Dalje proteolitičko razlaganje
odvaja C peptid od proinsulina i
nastaje zreo insulin, koji se sastoji
od lanaca A i B.

Humani insulinski gen- kratak krak hr 11

Lanac A- 21AK

Lanac B- 30AK

SS- A7-B7; A20-B19 i A6-A11

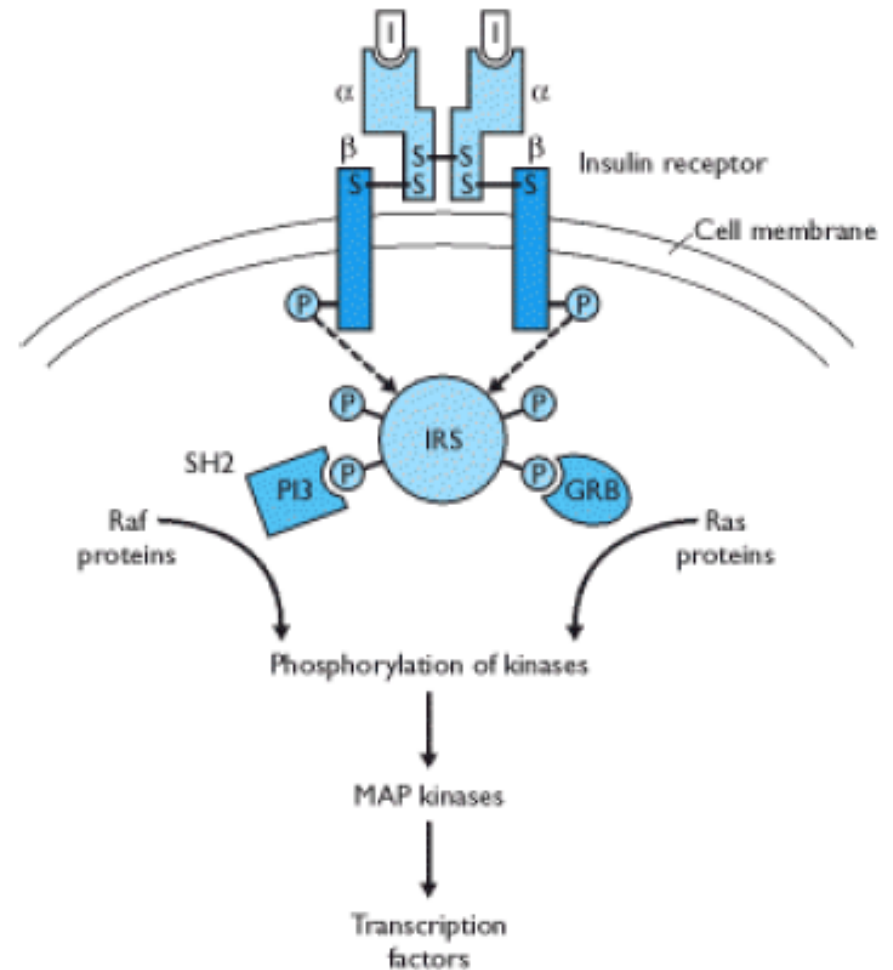
Proinsulin-ribozomi

SS mostovi-EPR

Pakovanje u zrnca i proteoliza- Goldži

Sazrevanje: proinsulin i insulin se
spajaju sa Zn- heksameri u vezikulama

- Insulin svoje efekte ostvaruje nakon vezivanja za **specifičan glikoproteinski receptor sa tirozin kinaznom aktivnošću** u membrani ćelija.
- Različiti efekti insulina se ostvaruju
 - unutar sekundi ili minuta (transport, fosforilacija proteina, aktivacija i inhibicija enzima, sinteza RNK),
 - ili posle nekoliko časova (sinteza proteina i DNK, rast ćelija).



Fiziološki efekti insulina

1. Stimuliše odlaganje glikogena u jetri i mišićima
2. Stimuliše sintezu masnih kiselina i triacilglicerola i odlaganje u masnom tkivu
3. Stimuliše sintezu određenih proteina u različitim tkivima, koji doprinose rastu ćelija
4. Ima parakrine efekte na ćelije pankreasnih ostrvaca - oslobađanje insulina iz β -ćelija inhibira oslobađanje glukagona iz α -ćelija

Sinteza i sekrecija glukagona

Sintetiše se u α -ćelijama iz mnogo većeg prekursora (160 ak). Već u lumenu zrnastog ER prelazi u proglukagon.

Proteolitičkim cepanjem dobija se hormon od 29 AK i ostali veći fragmenti.

Veoma brzo se metaboliše u jetri i bubrezima

Mehanizam delovanja - posredstvom mehanizma koji kao sekundarni glasnik uključuje cAMP.

Regulatori oslobađanje glukagona

Najvažniji regulatori oslobađanje glukagona

glukoza (dir. i ind.) -

insulin -

amino kiseline +

Ostali regulatori

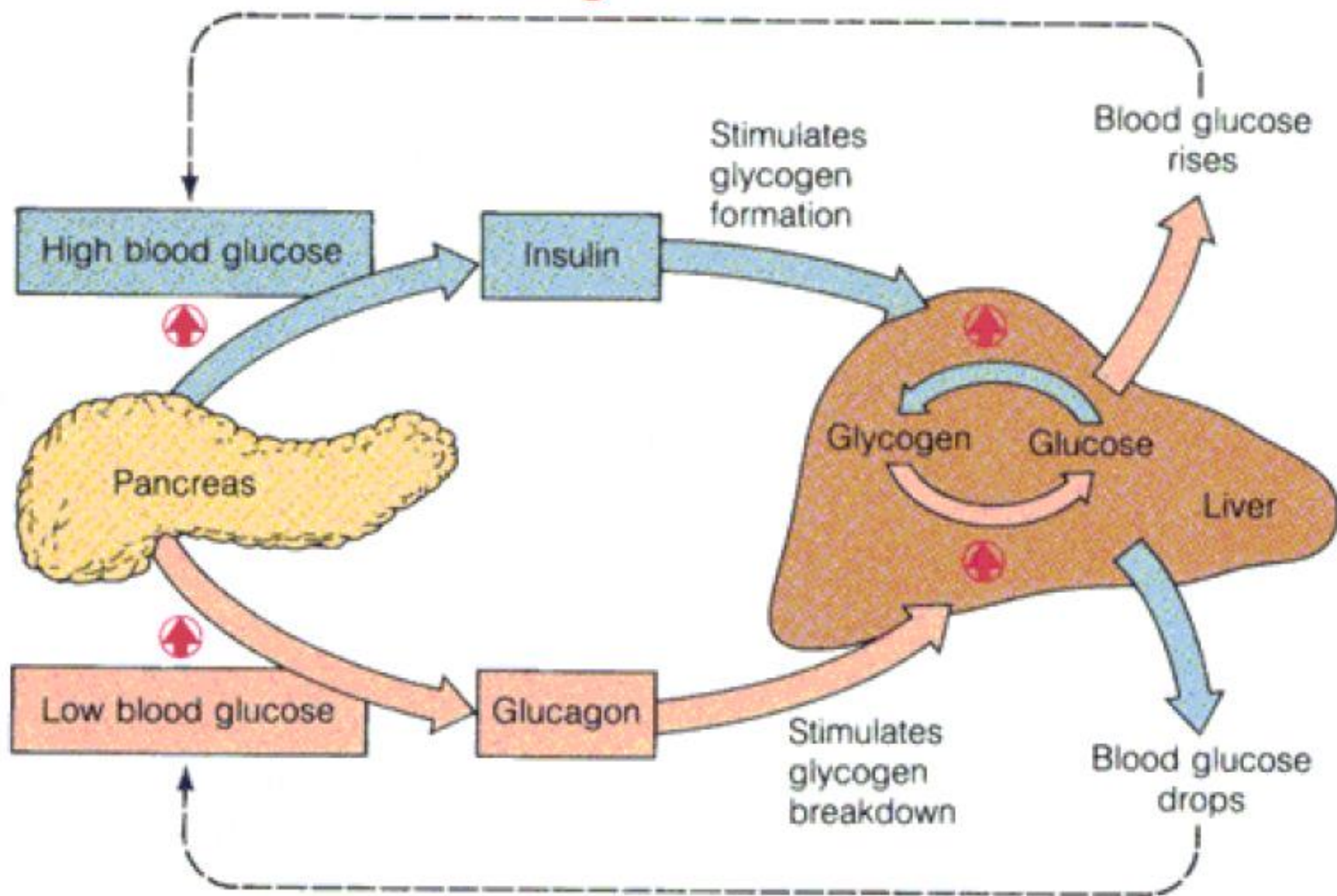
kortizol +

nervni stimulus (stres) +

adrenalin +

hormoni GIT +

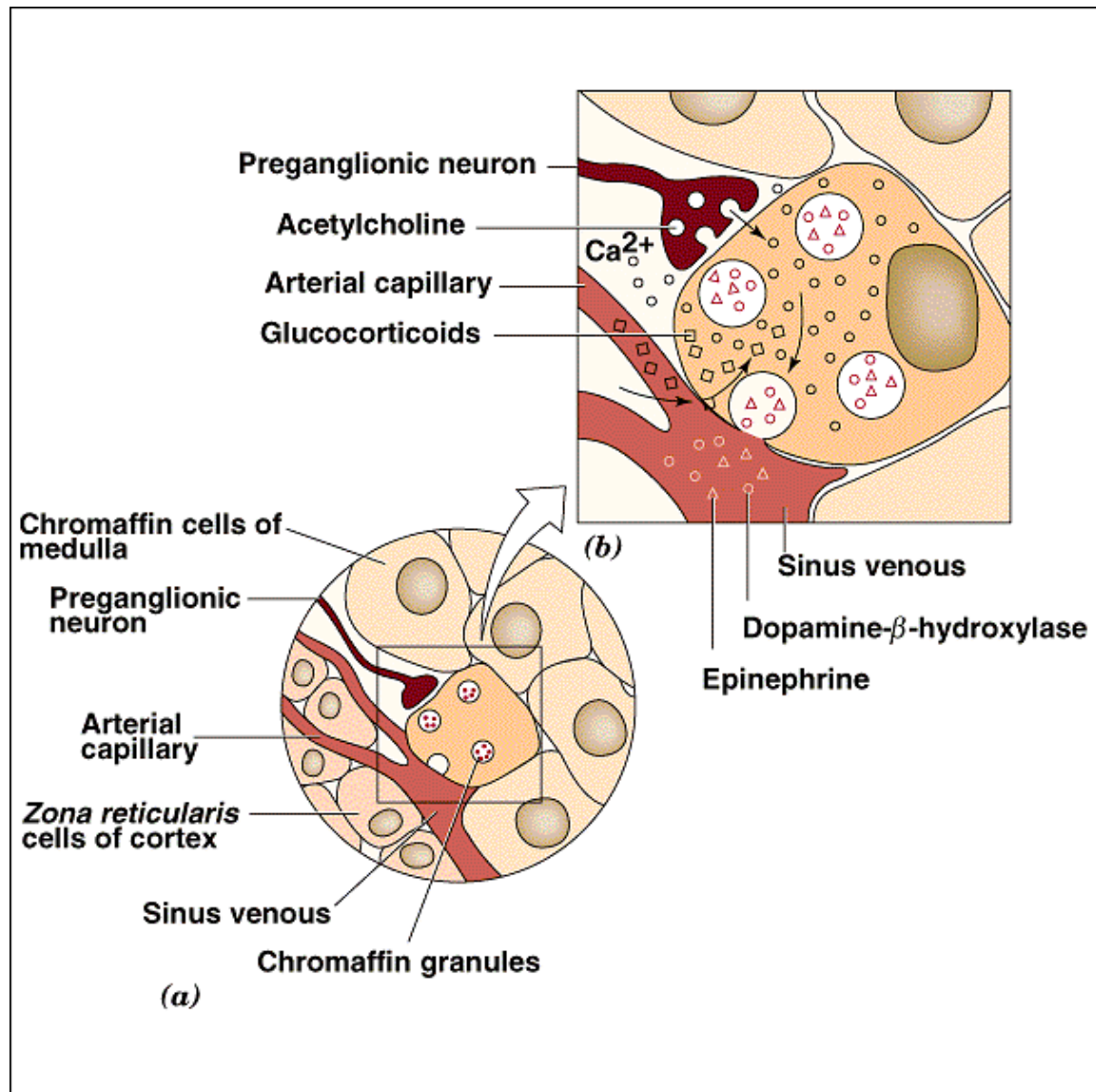
Hormonski odgovor na promene u koncentraciji glukoze



Efekti insulina i glukagona

Hormon	Uloga	Najvažniji metabolički putevi na koje utiče
Insulin	Pospešuje deponovanje hranljivih materija nakon obroka Pospešuje rast	Stimuliše deponovanje glukoze u obliku glikogena Stimuliše sintezu MK i deponovanje Stimuliše preuzimanje AK i sintezu proteina
Glukagon	Pospešuje mobilizaciju hranljivih materija Održava glikemiju između obroka	Aktivira glukoneogenezu i glikogenolizu Aktivira oslobađanje MK iz masnog tkiva

SRŽ NADBUBREGA - Kateholamini



Sintetišu se prevashodno u srži nadbubrega, simpatičkim neuronima, i određenim lokalizacijama u CNS-u.

Deluju kao hormoni ili neurotransmiteri.

Iz srži nadbubrega sekretuje se prevashodno adrenalin, i manjoj meri noradrenalin, enkefalini i nešto dopamin β-hidroksilaze.

Sekrecija kateholamina

Oslobađanje je posredovano stresom-izazvanim nervnim impulsima iz hipotalamusa, koji dovode do oslobađanje Ach iz preganglijskih neurona koji inervišu srž nadbubrega. Ach dovodi do depolarizacije i ulaska vanćelijskog Ca^{2+} , što stimuliše sintezu i oslobađanje adrenalina i noradrenalina egzocitozom

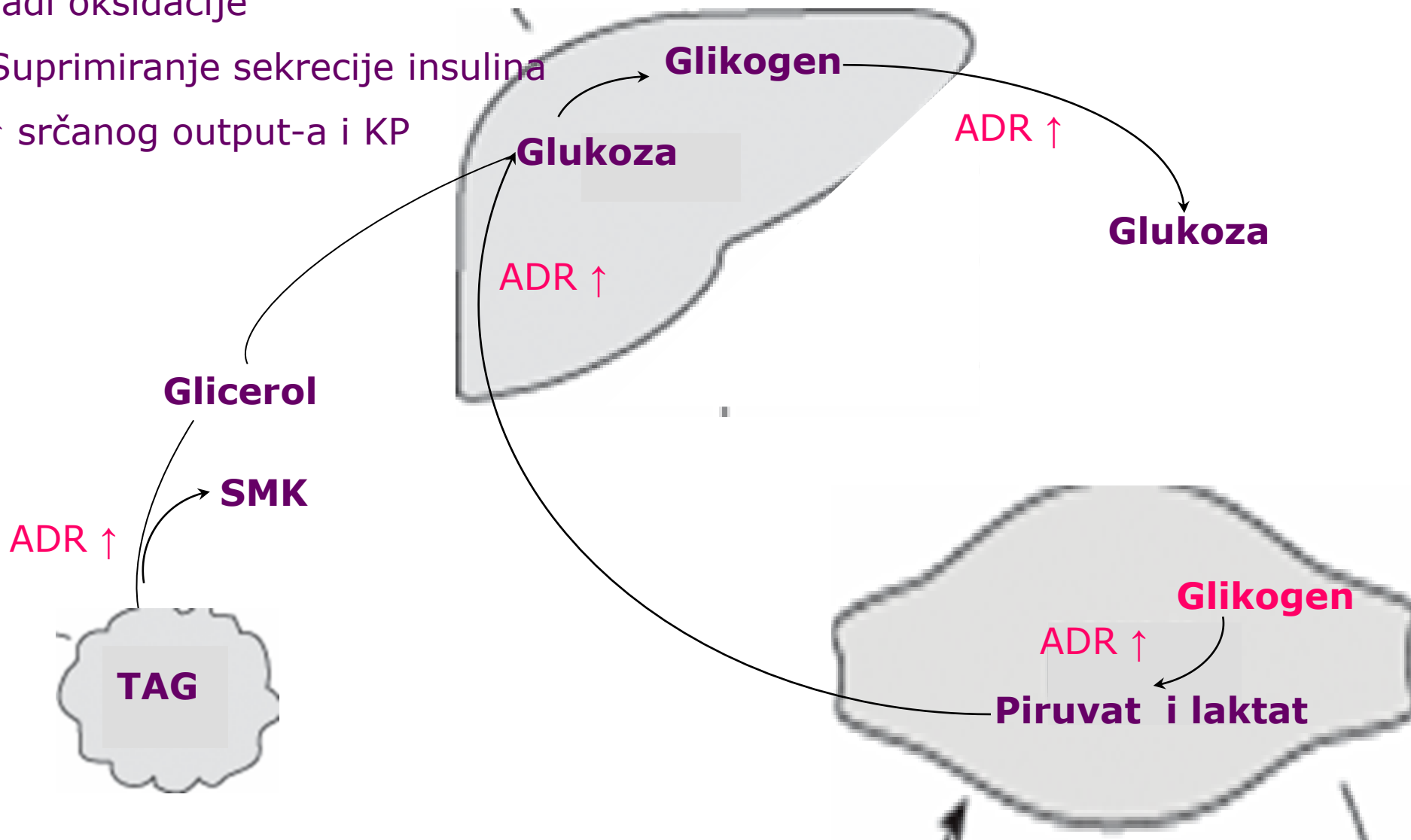
Stimulisano je različitim vrstama stresa – bol, krvavljenje, fizička aktivnost, hipoglikemija i hipoksija

Efekti adrenalina na metabolizam hranljivih materija

Mobilizacija hranljivih materija radi oksidacije

Suprimiranje sekrecije insulina

↑ srčanog output-a i KP



Mehanizam dejstva

Postoji α i β tip receptora za kateholamine:

α_1 receptor (postsinaptički) odgovoran za kontrakciju glatkih mišića i krvnih sudova; deluju aktivacijom fosfolipaze C- β

β receptori deluju preko sistema AC-cAMP

β_1 receptor prisutan u srcu (aktivira ga NorAdr), povećava frekvencu srčanog rada

β_2 – u jetri, skeletnim mišićima, odgovoran za mobilizaciju hranljivih materija. Dovodi do kontrakcija glatkih mišića u krvnim sudovima, bronhijama i uterusu

β_3 receptor – u masnom tkivu i skeletnim mišićima, stimuliše razgradnju masti i termogenezu

Metabolisanje i inaktivacija kateholamina

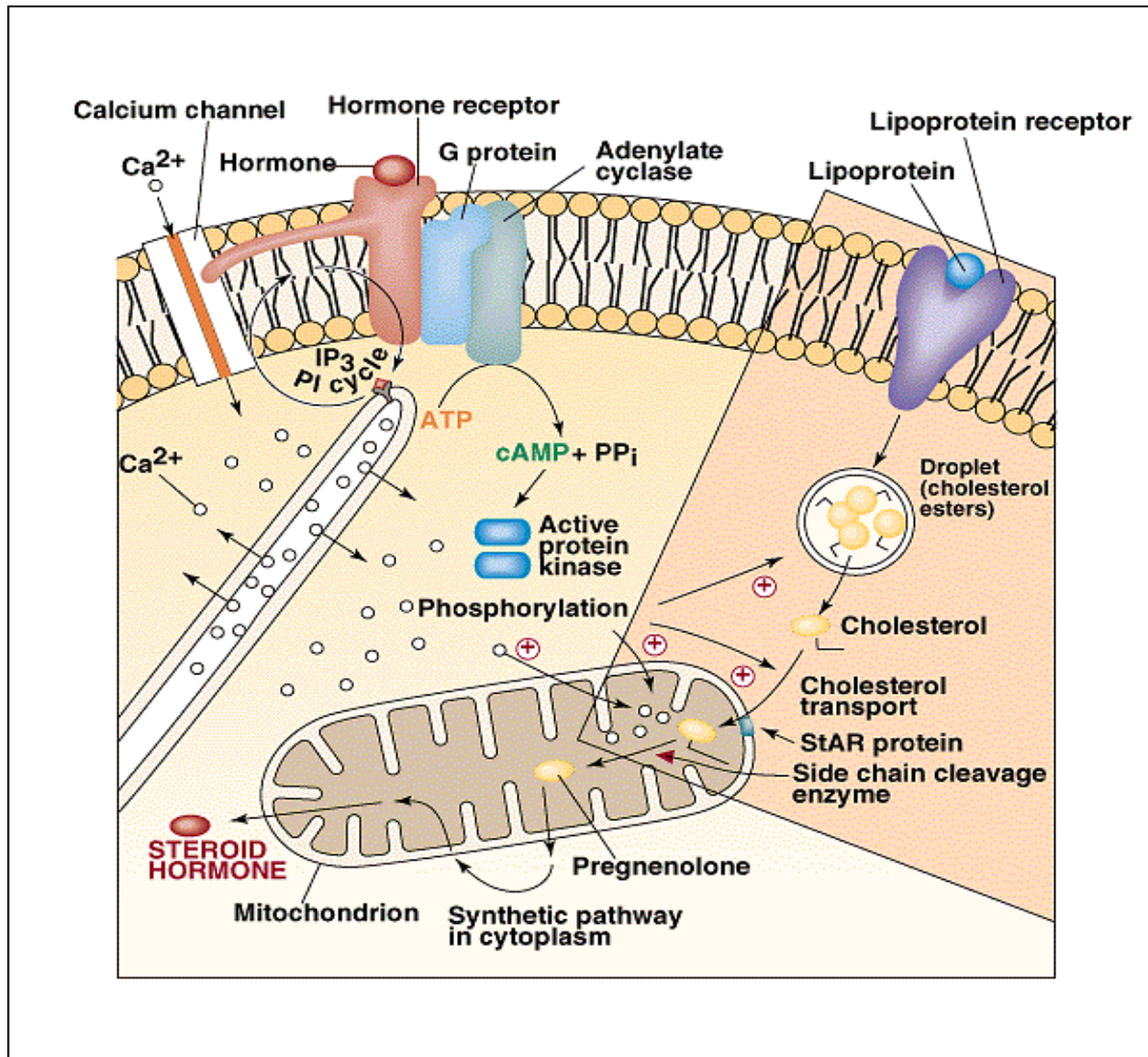
Brzo se odvajaju od svojih receptora, tako da je trajanje biološkog odgovora kratko

Razgradnja na nervnim završecima:

Ponovno preuzimanje u nervne završetke

- ponovna sekrecija
- metabolisanje: oksidacija i metilacija: oksidativna deaminacija monoamin oksidazom (MAO) u ***dihidroksimandeličnu kiselinu***. Po deaminaciji, može biti metilovan katehol-O-metil transferazom (COMT) u 3-metoksi-4-hidroksimandeličnu kiselinu (***vanilmandeličnu kiselinu***).

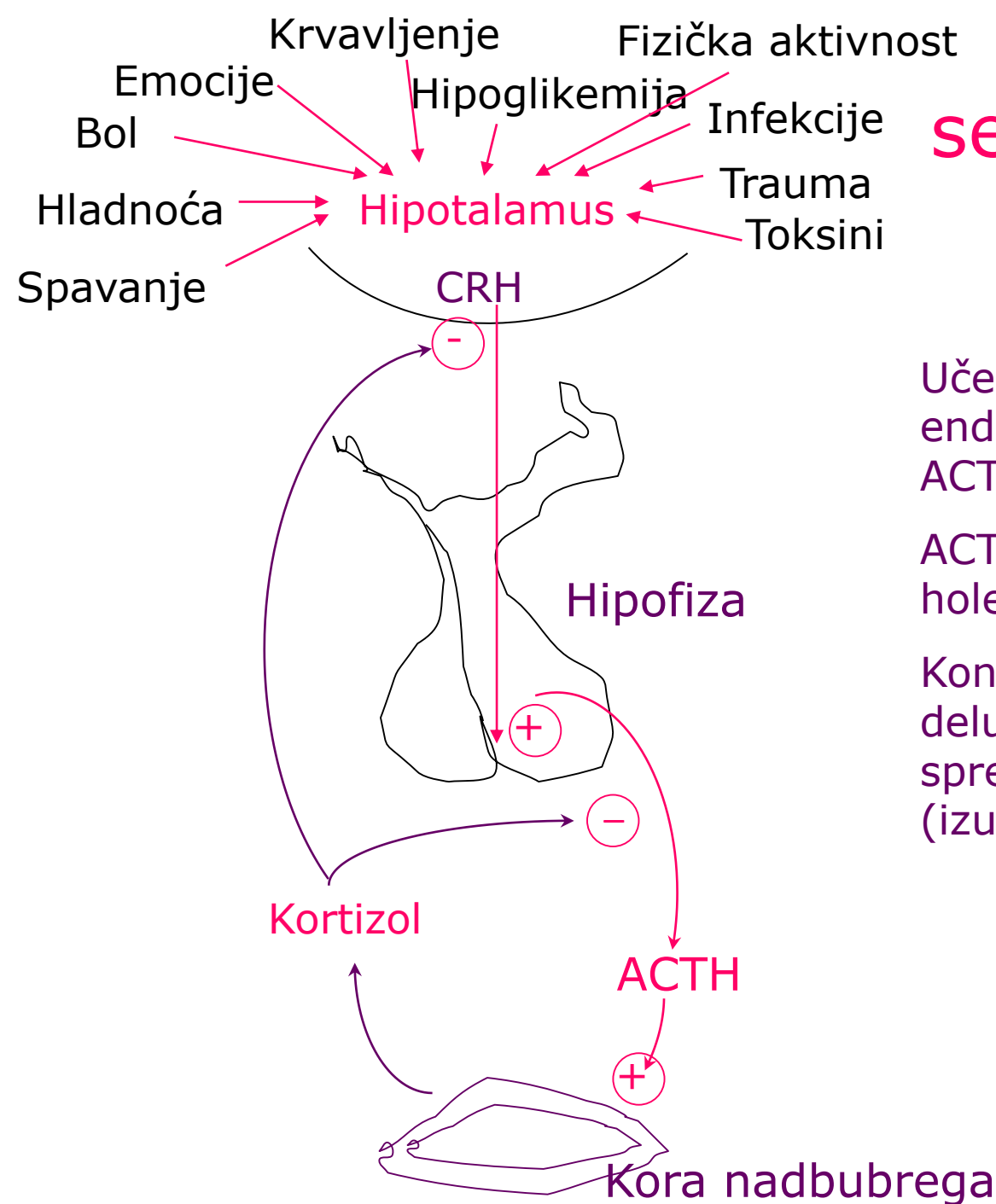
Biosinteza glukokortikoida



Najvažniji glukokortikoid je kortizol, iako kortikosteron ima izvesnu glukokortikoidnu aktivnost.

Sintetišu se iz holesterola u srednjem sloju (zona fasciculata) kore nadbubrega.

Regulacija sekrecije kortizola



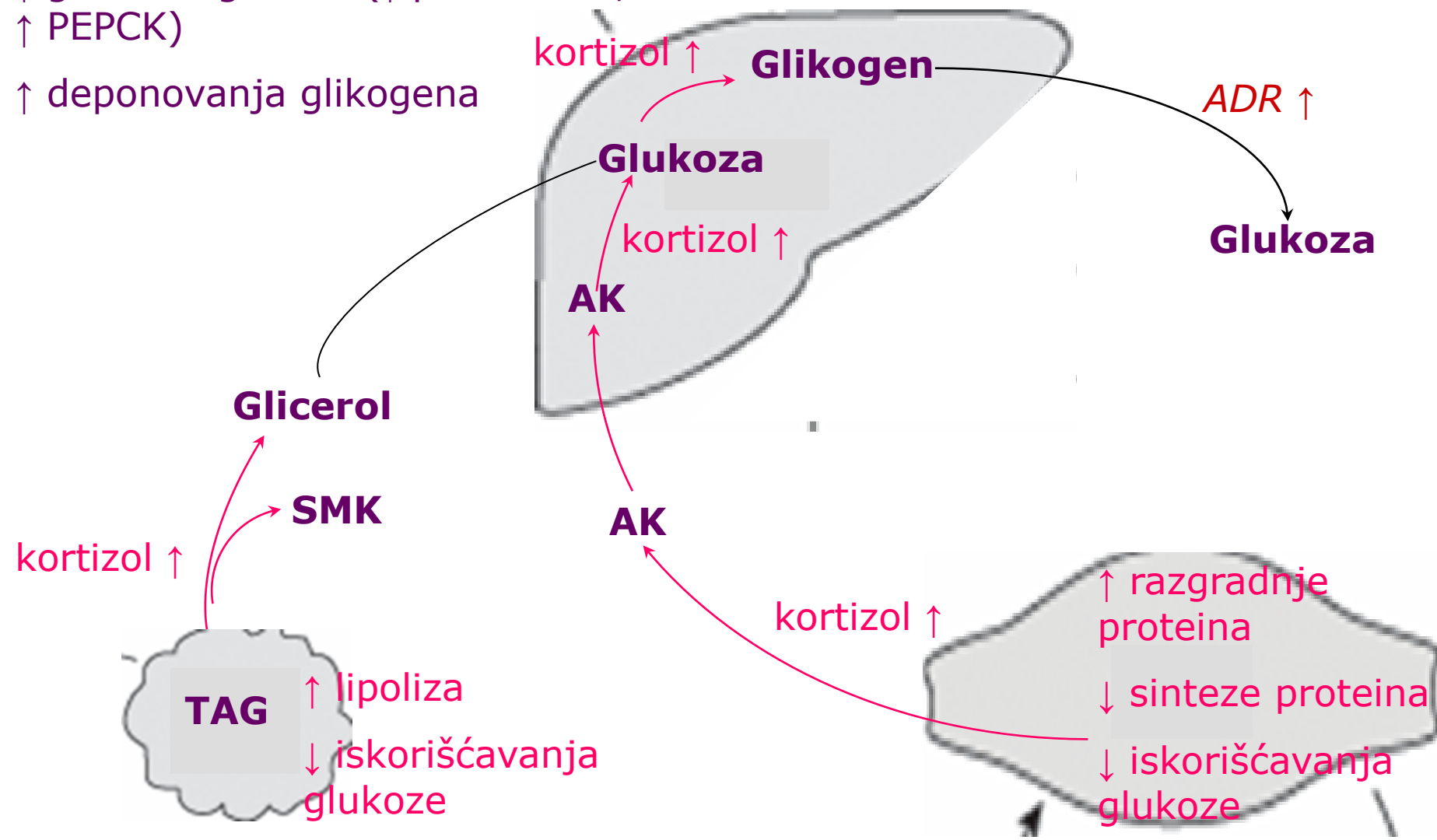
Učestvuje kaskada nervnih i endokrinih signala, preko CRH i ACTH

ACTH pospešuje konverziju holesterola u pregnenolon

Koncentracija slobodnog kortizola deluje negativnom povratnom spregom na sekreciju CRH i ACTH (izuzev kod izuzetno velikg stresa)

Efekti glukokortikoida na metabolizam hranljivih materija

- ↑ glukoneogeneza (↑ prekursora, ↑ PEPCK)
- ↑ deponovanja glikogena



Neki nemetabolički fiziološki efekti glukokortikoida

Ravnoteža vode i elektrolita

↑ zadržavanje vode i Na^+ (1/3000 moći aldosterona)

↑ glomerularne filtracije u bubrezima

↓ oslobađanje ADH

Kardiovaskularni sistem

Indirektni efekti (metabolizam vode i Na^+) – održanje cirkulatornog V

Održanje normalnog vazomotornog odgovora na vazokonstriktore

Skeletni mišići

Održanje mikrocirkulacije u mišiću

Utiču na masu: ↑ katabolizma proteina i ↓ sinteze proteina

CNS

Indirektni: održanje normalne mikrocirkulacije

Direktni: uticaj na raspoloženje i ponašanje, oseljivost posebnih čula na stimuluse,

↓ sekrecije CRH, ACTH i ADH

Na uobičajene elemente krvi

↑ mase eritrocita i priloferaciju granulocita

↓ proliferacije limfocita, monocita i basofila

Antiinflamatorno dejstvo

Inhibira rane zapaljenske efekte (edem, odlaganje fibrina, dilatacija kapilara, migracija leukocita i dejstvo fagocita)

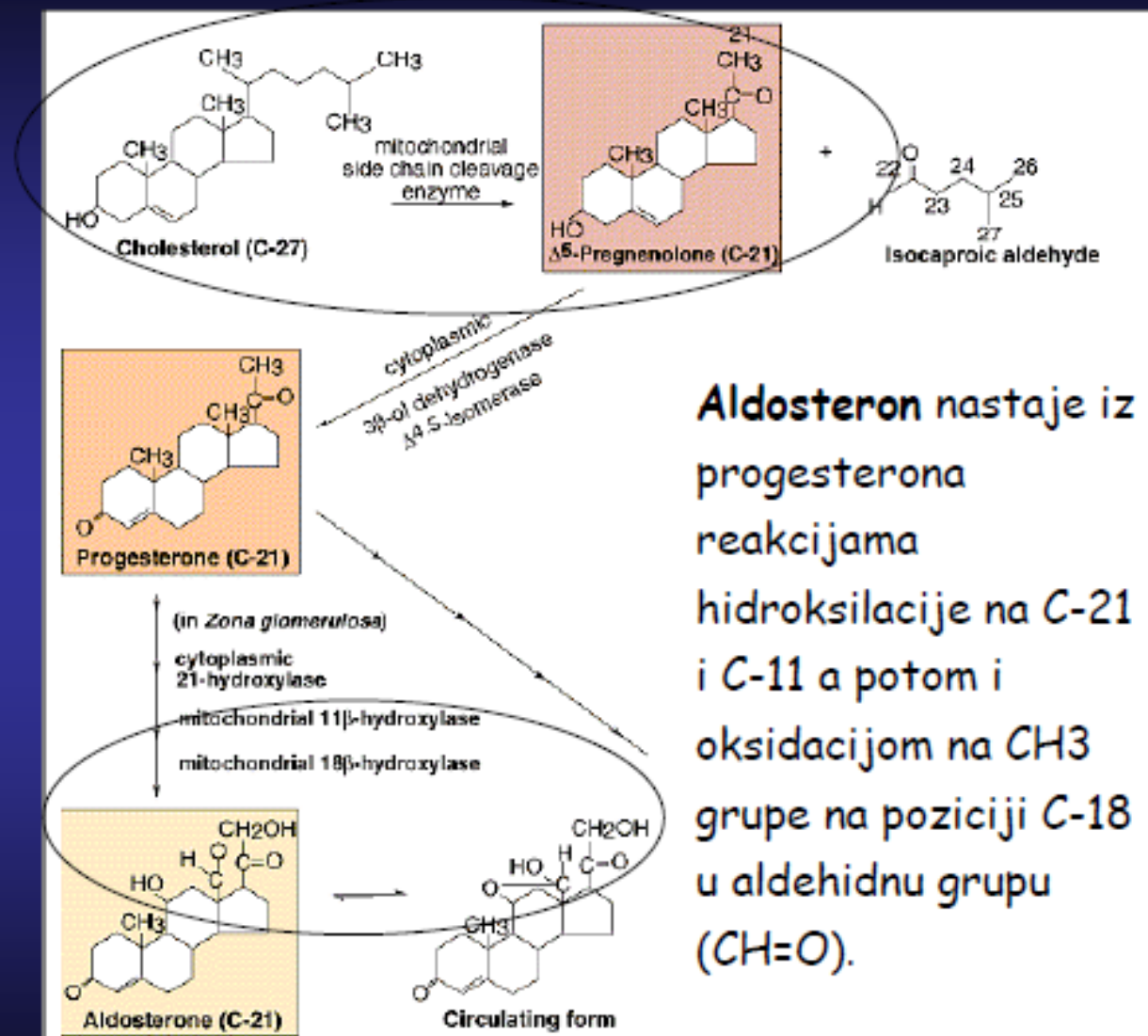
Inhibira kasne zapaljenske efekte (proliferacija kapilara i fibroblasta, deponovanje kolagena, i kasnije, nastajanje ožiljka)

Imunosupresivna dejstva

Sprečavanje manifestacija humoralne i celularne imunosti

Uticaj na proizvodnju citokina neophodnih za kompetentnost imunskog sistema posredstvom međucelijske komunikacije

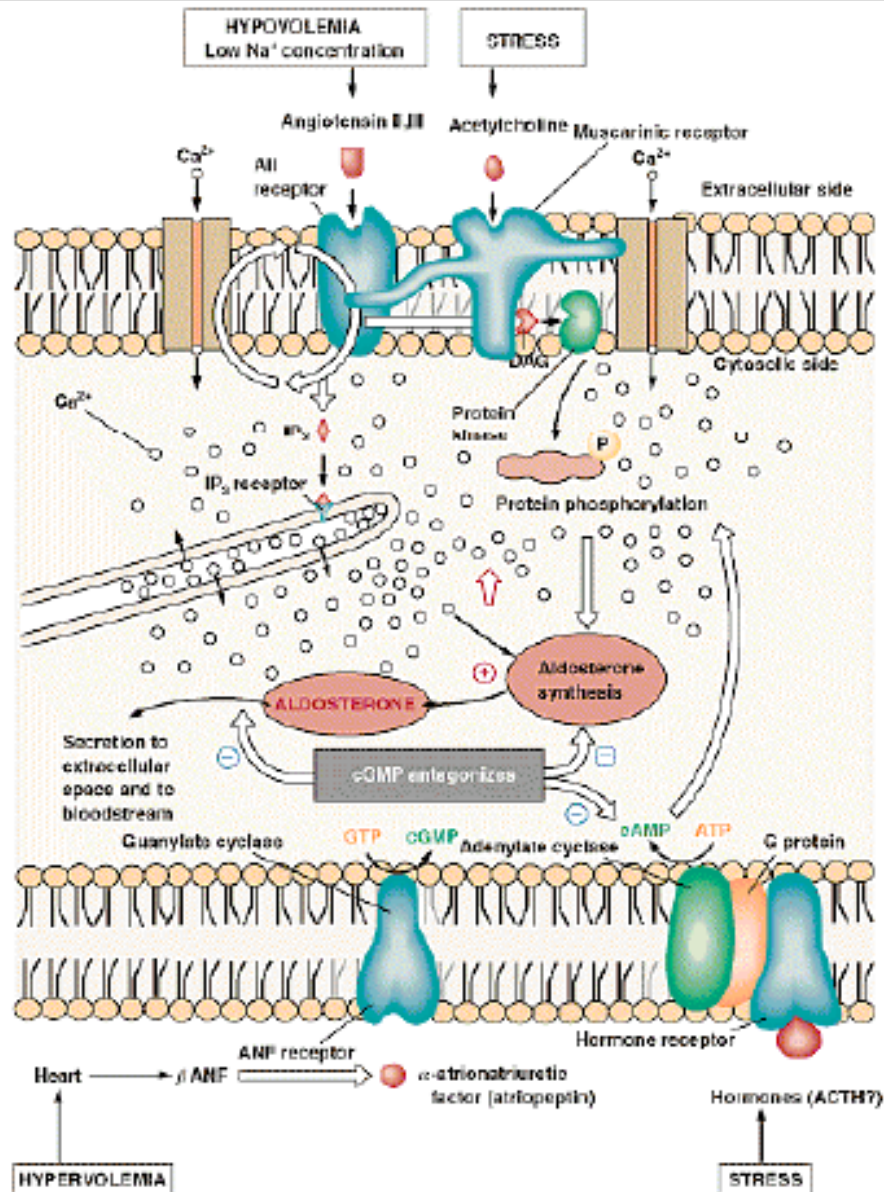
Aldosteron



Glavni stimulus za sintezu aldosterona jeste angiotezin II

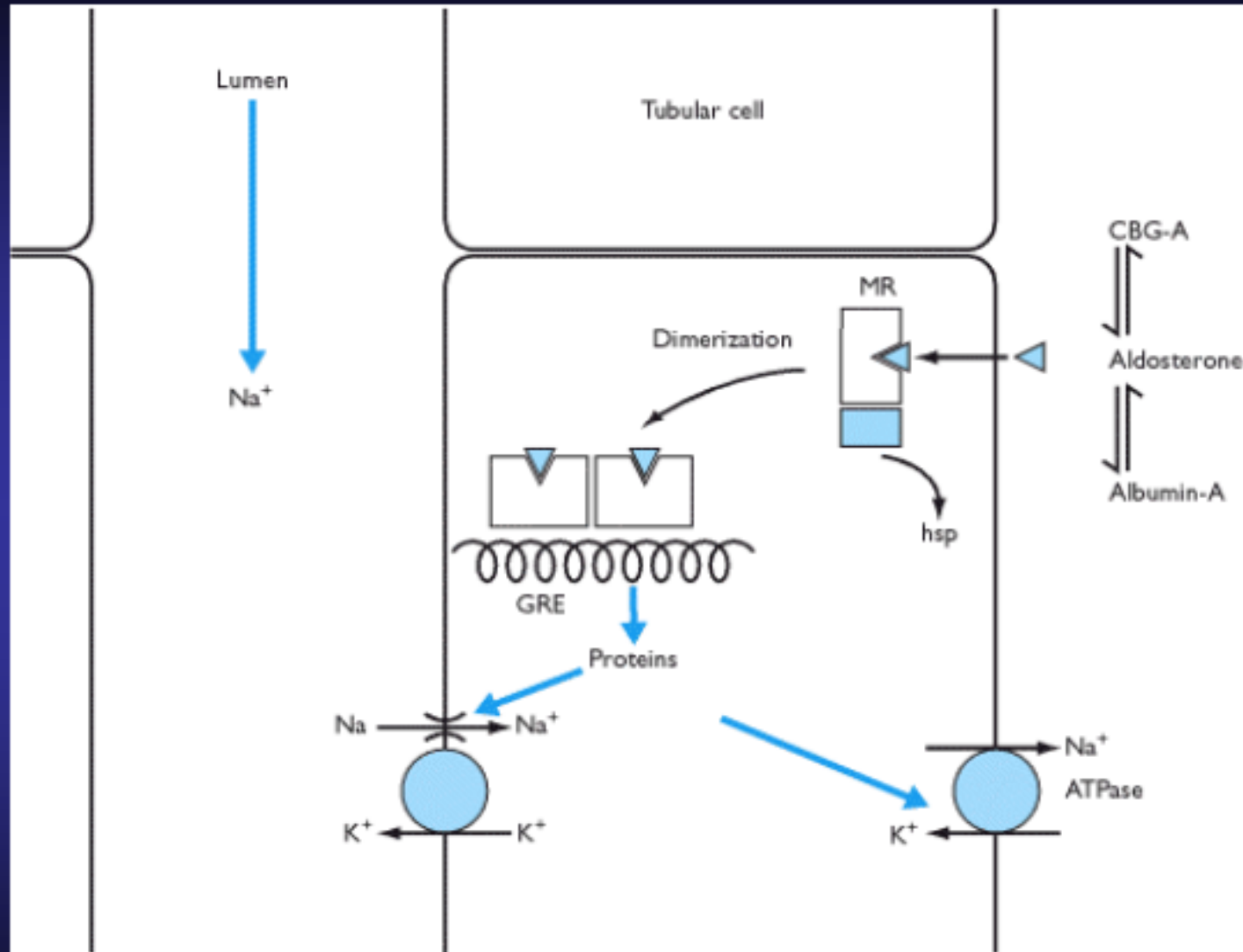
Aldosteron nastaje iz progesterona reakcijama hidrosilacije na C-21 i C-11 a potom i oksidacijom na CH₃ grupe na poziciji C-18 u alhidnu grupu (CH=O).

Aldosteron



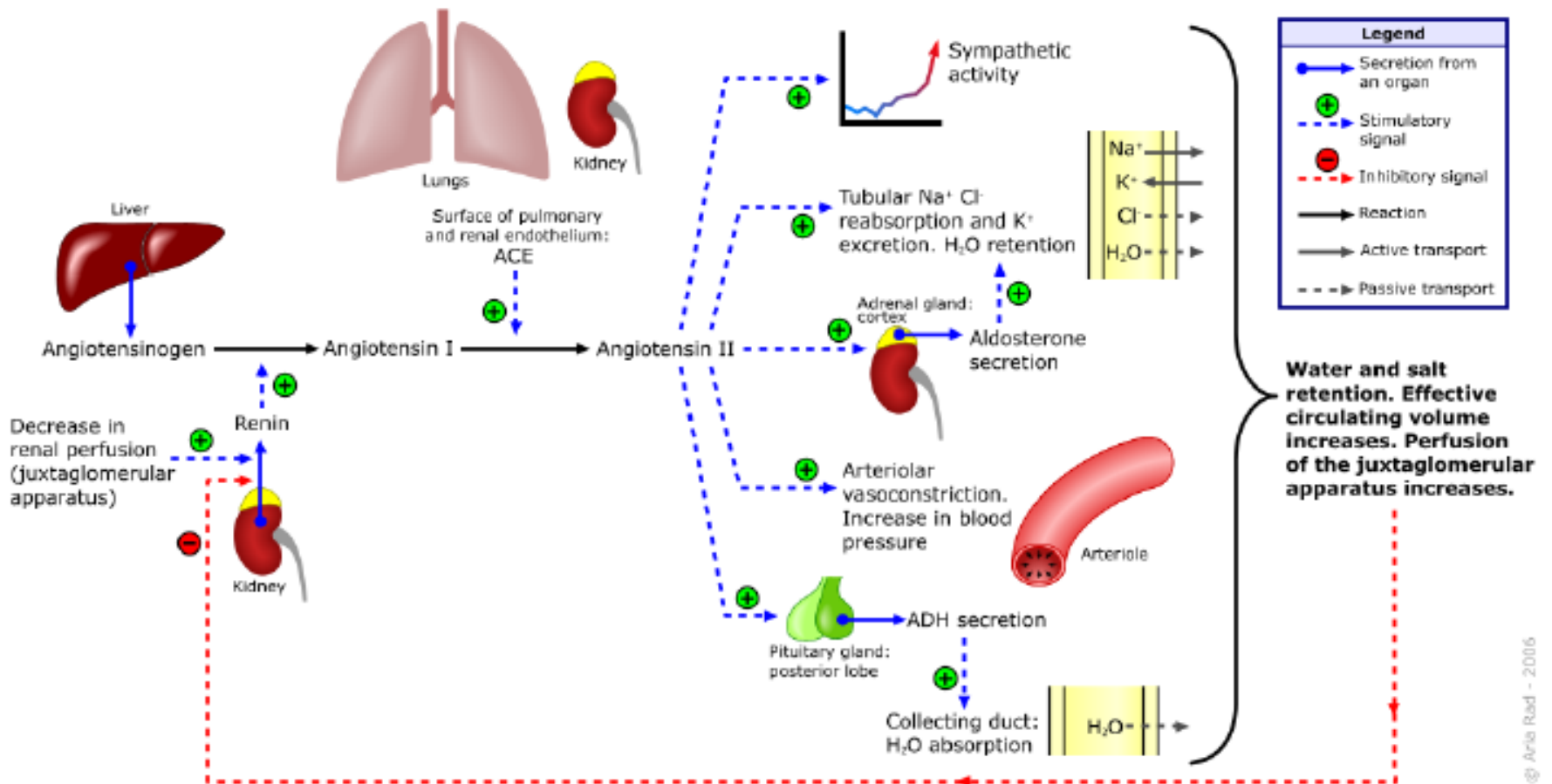
Dejstvom aldosterona dolazi do sinteze proteina koji utiču na kretanje Na⁺, K⁺, Mg²⁺ i vode kroz membrane

Efekti aldosterona u bubregu



Sinteza proteina pod dejstvom aldosterona uključuje faktore koji regulišu luminalne Na⁺ kanale i komponente Na⁺/K⁺ ATPaze.

Renin-angiotensin-aldosterone system



Polni steroidni hormoni: androgeni

Muški polni hormoni (androgeni) su odgovorni za normalni seksualni razvoj kod muškaraca, uključujući maskulinizaciju unutrašnjeg i spoljašnjeg urinarnog trakta, razvoj sekundarnih seksualnih karakteristika, razvoj polnih ćelija i anaboličke efekte na somatska tkiva.

Najvažniji androgeni hormon je testosteron, i 95% se sintetise u testisima (kod muškarca) i ovarijumima (kod žena). Ostatak se sintetise u kori nadbubrega kod oba pola

FSH - cAMP

Kod žena: Maturacija folikula

Receptori se nalaze na granuloza ćelijama ovarijuma- povećana konverzija andogena u estrogene, indukcija proliferacije ćelija

Povećanje estradiola dovodi do povećane osetljivosti granuloza ćelija na FSH. FSH stimuliše rast folikula kao i njegovu pripremu za ovulacijsko delovanje LH,

Folikuli manje osetljivi na FSH ulaze u apoptozu- žuto telo

Kod muškaraca: indukcija spermatogeneze

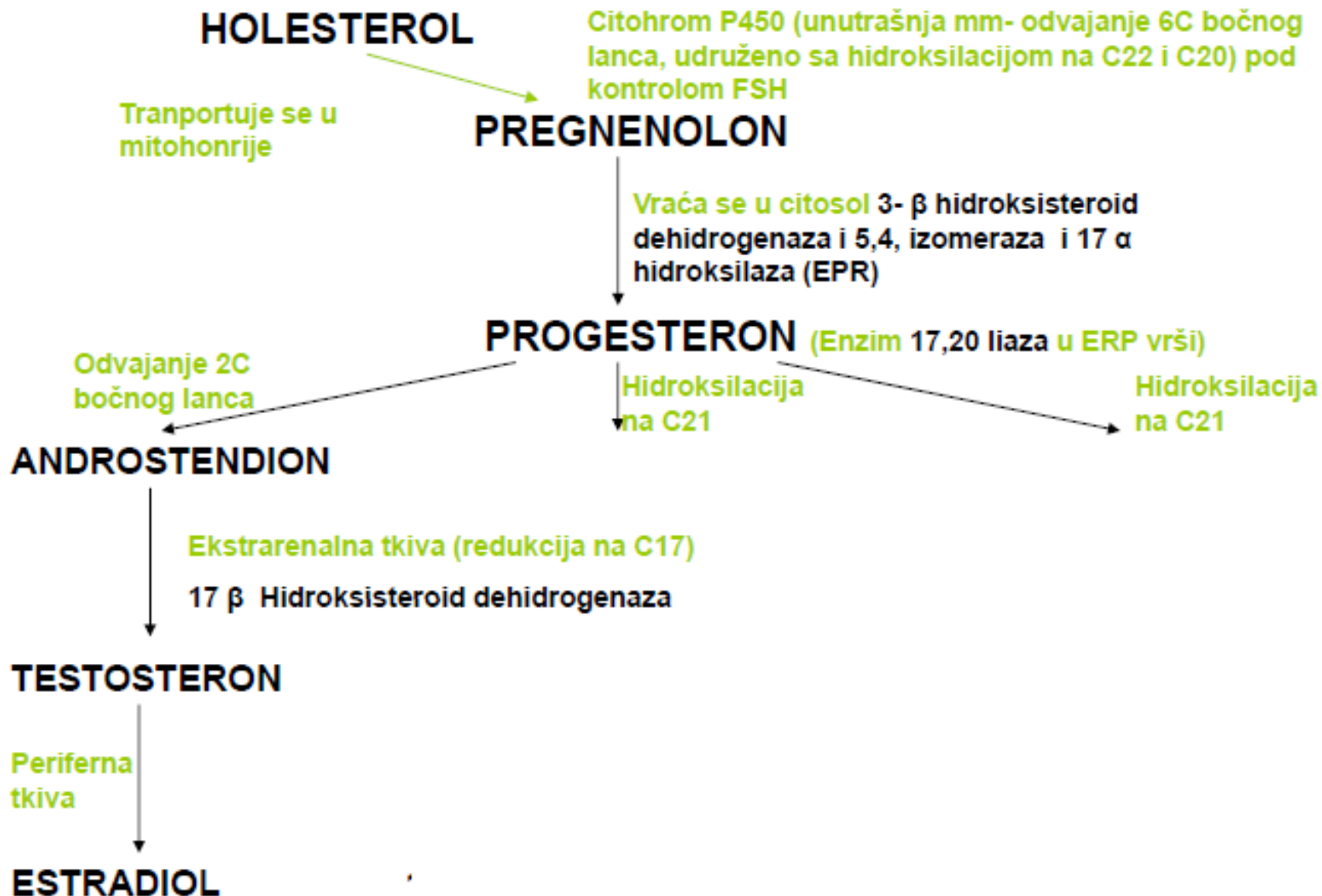
Receptori se nalaze na Sertoli ćelijama- stimulacija sinteze proteina koji ubrzavaju sazrevanje spermatogonija kao i proteina koji je odgovoran za transport testosterona do seminifernih kanalića i epididimisa (ABP).

LH - cAMP

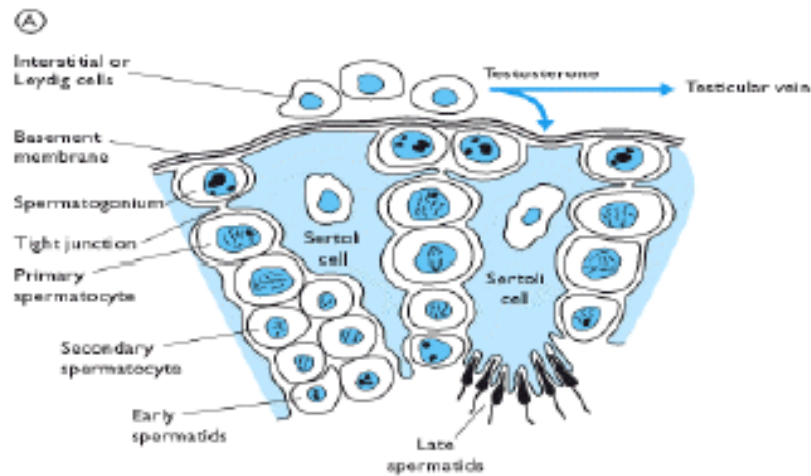
Kod žena: indukcija ovulacije i luteiniziranje Grafovog folikula

Konverzija androgena u estrogene

Kod muškaraca: Produkcija androgena u Lejdigovim ćelijama- održavanje spermatogeneze, razvoj sekundarnih polnih karakteristika

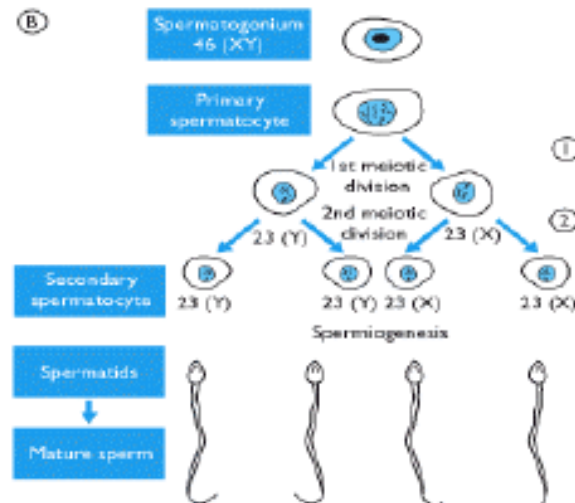


Uticaj testosterona na strukturnu organizaciju humanog seminifernog tubula i spermatogenezu



Potrebni su za spermatogenezu i sazrevanje spermatozoida.

Takođe su odgovorni za rast i funkcionisanje semenih vezikula i prostate



Efekti estrogena

Regulišu transkripciju određenih gena, što rezultira sintezom 50-100 proteina, koji su odgovorni za fiziološke efekte.

Kod žena, indukuju proliferaciju ćelija u polnim organima i mlečnim žlezdama. Dovode do razvića sekundarnih seksualnih karakteristika.

Regulišu transkripciju gena za receptor za progesteron, čime se pojačava odgovor ciljnih ćelija na progesterom tokom menstrualnog ciklusa.

Pripremaju tkivo endometrijuma za implantaciju oplodene jajne ćelije. Senzibilišu miometrijum na kontraktilno dejstvo oksitocina tokom porođaja.

Odgovorni su za održavanje normalne strukture kože i krvnih sudova kod žena. Mogu da pospešuju sintezu NO u ćelijama vaskularnih glatkih mišića.

Smanjuju motilitet GIT i stimulišu u jetri sintezu proteina koji vezuju hormone (TBG, SHBG).

Povećavaju koagulabilnost krvi, povećavajući sintezu faktora II, VII, IX i X, uz snižavanje antitrombina III.

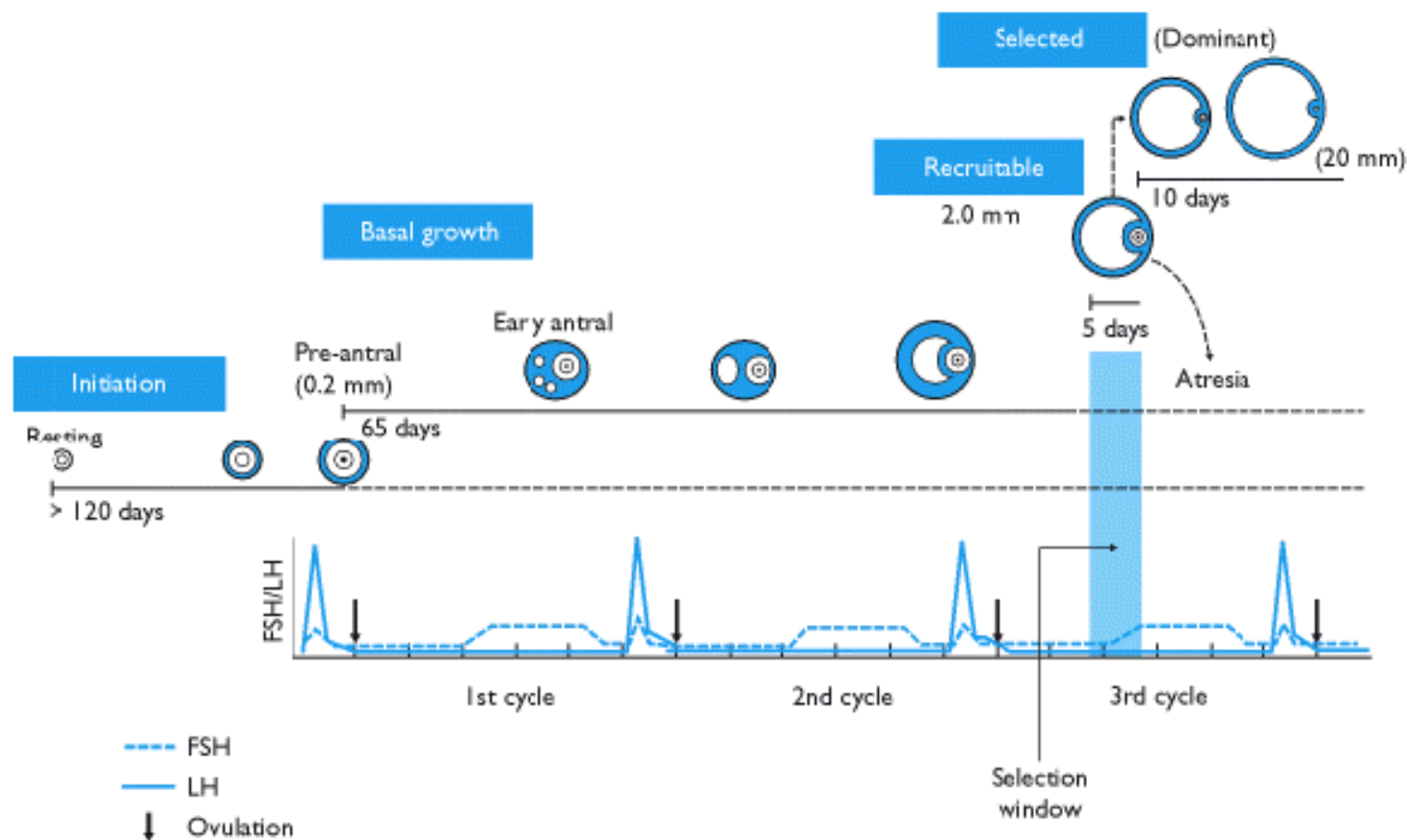
Utiču na metabolizam lipida, povećavajući nivo HDL i triacilglicerola u serumu i snižavajući LDL.

Progestini

Nastaju u ovarijumima, testisima, kori nadbubrega, i u placenti.

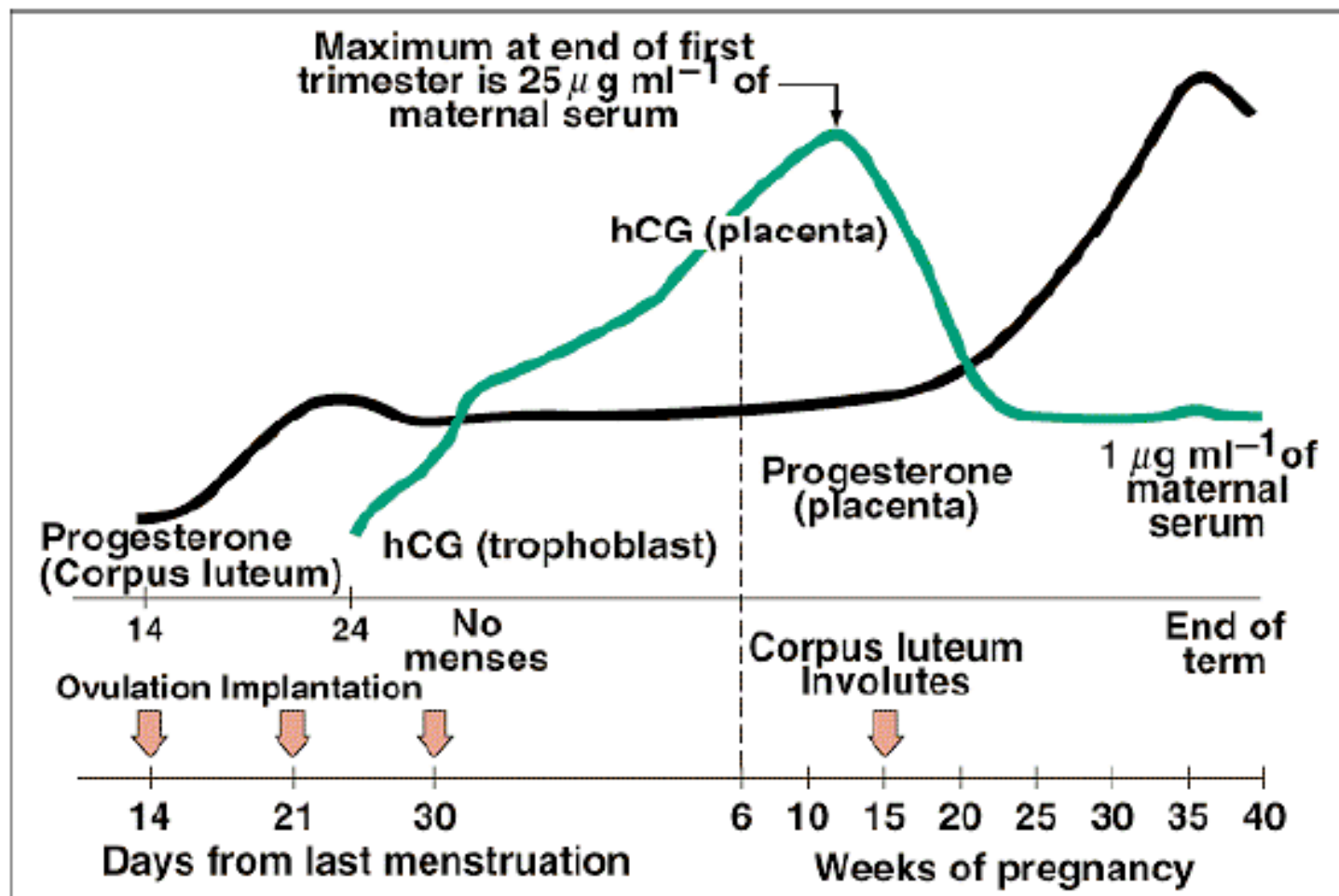
Kod žena, sekretuje se iz ovarijuma tokom lutealne faze menstrualnog ciklusa. Sintezu i sekreciju stimuliše LH preko sistema cAMP-a

Proces folikulogeneze



Razviće primordijalnog folikula u preovulatorni folikul traje više od 120 dana. Nakon što postane preantralni folikul sa dijametra oko 0.2 mm treba oko 65 dana da se razvije u preovulatorni folikul. Stalno se razvija veliki broj folikula ali je samo jedan "odabran" i postaje dominantni folikul. Ostali podležu atreziji

Hormonske promene u trudnoći



BIOHEMIJA TKIVA

KRV

- Krv je tečno tkivo koje se sastoji od plazme i ćelija krvi
- Plazma se dobija po centrifugiranju krvi kojoj je ***dodato antikoagulantno sredstvo.***
- ***Serum*** se dobija centrifugiranjem ***prethodno koagulisane krvi.***

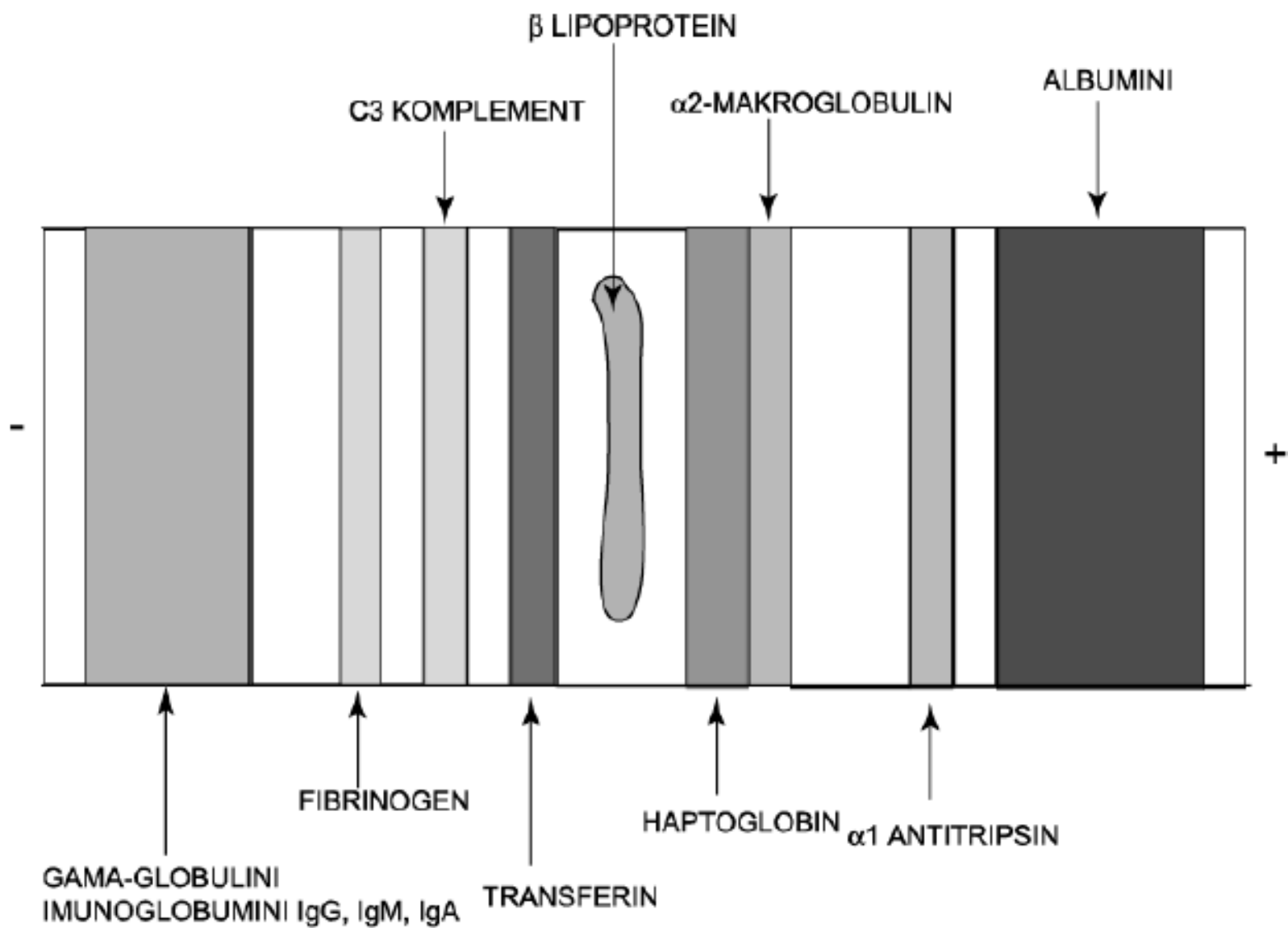
Proteini plazme

Plazma sadrži nekoliko stotina različitih proteina. **Proteini plazme se sintetišu u jetri izuzev imunoglobulina (u B limfocitima) i hormona koji su proteinske prirode.** Najvažnije grupe proteina plazme su:

- ❖ albumini
- ❖ globulini
- ❖ fibrinogen

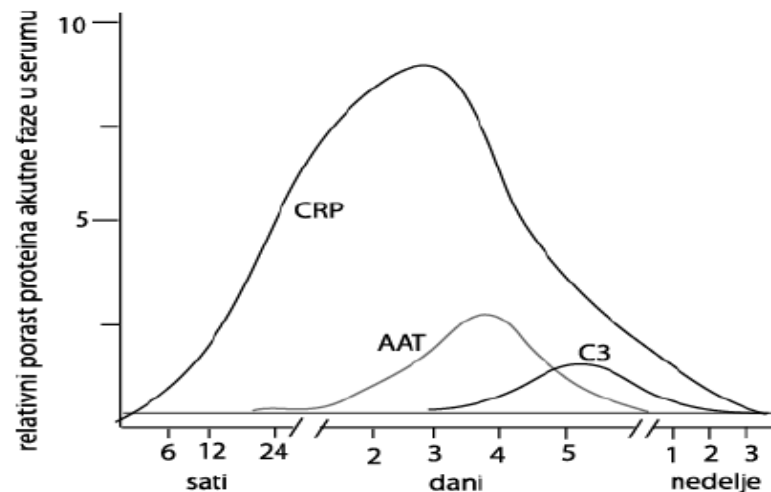
- Albumini su prosti proteini. Albumini su mali globularni proteini sa molekulskom masom od 66,3kDa i najzastupljenija su frakcija proteina u plazmi.
- Oni su odgovorni za 70-80% onkotskog pritiska plazme pošto su najzastupljeniji (oko 60% ukupnih proteina plazme). Glavni su proteini u ekstravaskularnim tečnostima kao što su likvor (cerebrospinalna tečnost) i intersticijska tečnost

- Albumini imaju nespecifičnu transportnu ulogu (bilirubin, slobodne masne kiseline, liposolubilni hormoni, lipofilni lekovi)
- Albumini su i depo aminokiselina; ćelije ih unose pinocitozom i razgrađuju ih, čime se dobijaju slobodne amino kiseline koje ćelije koriste za svoje potrebe.
- Poluživot albumina plazme je 15-19 dana.
- Albumini se sintetišu u hepatocitima. Sintetski kapacitet jetre je veliki - u slučaju gubitka albumina iz plazme (npr. u nefrotskom sindromu) jetra kompenzatorno može da poveća sintezu albumina i za 300%.



Frakcije proteina razdvojene elektroforezom

Globulini su složeni proteini, predstavljaju heterogenu grupu (α , β i γ globulini) i imaju **specifičnu transportnu ulogu** (ceruloplazmin transportuje jone bakra; transferin jone gvožđa; globulini koji vezuju polne hormone). Globulini učestvuju i u **specifičnoj odbrani organizma** (imunoglobulini) i u **nespecifičnoj odbrani organizma** (proteini akutne faze od kojih su najznačajniji C-reaktivni protein (CRP), α 1 antitripsin, proteini sistema komplementa, haptoglobin, ceruloplazmin).



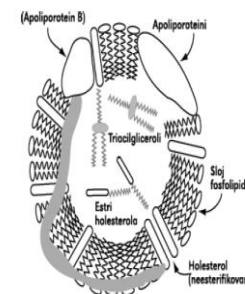
Fibrinogen je glikoprotein izgrađen od 6 polipeptidnih lanaca ($A\alpha_2$, $B\beta_2$, γ_2) koji se sintetišu u jetri. Krajevi vlaknaste strukture fibrinogena su negativno naelektrisani zbog visoke zastupljenosti aspartata i glutamata. Zbog odbijanja ovih istoimenih naelektrisanja, vlakna fibrinogena ne mogu da spontano polimerizuju.

LIPOPROTEINI

Transport hidrofobnih molekula **lipida** kroz plazmu je omogućen stvaranjem lipoproteina u kojima su oni **nekovalentno povezani sa amfipatičnim lipidima** (fosfolipidi i holesterol) **i proteinima**. Time je omogućen transport i lipida koji su uneti hranom (egzogeni) i lipida sintetisanih u jetri (endogeni).

Proteini koji ulaze u sastav lipoproteina se nazivaju apolipoproteini. Različiti apoproteini ulaze u sastav različitih lipoproteina. Osnova funkcija apoproteina je davanje hidrofилnog karaktera omotaču čestice, omogućavanje selektivnog ulaska lipoproteinskih čestica u pojedine ćelije (vezivanjem za membranske receptore) i aktivacija/inhibicija pojedinih membranskih enzima koji vrše razgradnju lipida.

LIPOPROTEINI



Lipoproteini se **dele na klase** na osnovu specifične gustine koja zavisi od procentulanog učešća lipida odnosno proteina. Sa povećanjem sadržaja proteina povećava se i specifična gustina.

Osnovne klase lipoproteina su:

Hilomikroni

Lipoproteini veoma male gustine (VLDL)

Lipoproteini intermedijerne gustine (IDL)

Lipoproteini male gustine (LDL)

Lipoproteini velike gustine (HDL)

OSOBI NE GLAVNIH APOPROTEINA

Table 34.3. CHARACTERISTICS OF THE MAJOR APOPROTEINS

Apoprotein	Primary Tissue Source	Molecular Mass (Daltons)	Lipoprotein Distribution	Metabolic Function
ApoA-I	Intestine, liver	28,016	HDL (chylomicrons)	Activates LCAT; structural component of HDL
ApoA-II	Liver	17,414	HDL (chylomicrons)	Unknown
ApoA-IV	Intestine	46,465	HDL (chylomicrons)	Unknown (may facilitate transport of other apoproteins between HDL and chylomicrons)
ApoB-48	Intestine	264,000	Chylomicrons	Assembly and secretion of chylomicrons from small bowel
ApoB-100	Liver	540,000	VLDL, IDL, LDL	VLDL assembly and secretion structured protein of VLDL, IDL, and LDL ligand for LDL receptor
ApoC-I	Liver	6,630	Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL	Unknown; may inhibit hepatic uptake of chylomicron and VLDL remnants
ApoC-II	Liver	8,900	Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL	Cofactor activator of lipoprotein lipase (LPL)
ApoC-III	Liver	8,800	Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL	Inhibitor of LPL; may inhibit hepatic uptake of chylomicrons and VLDL remnants
ApoE	Liver	34,145	Chylomicron remnants, VLDL, IDL, HDL	Ligand for binding of several lipoproteins to the LDL receptor, to the LDL receptor-related protein (LRP) and possibly to a separate apo-E receptor.
Apo(a)	Liver		Lipoprotein "little" a (Lp(a))	Unknown

Jetra

- ❖ Centralna uloga u metabolizmu
- ❖ Detoksikacija
- ❖ Regulacija glikemije, sinteza keto tela i uree

Neki od procesa koji su specifični za jetru

METABOLIČKI PROCES	KARAKTERISTIKE
Sinteza glikogena	U stanju sitosti
Razgradnja glikogena (glukozo 6-fosfataza)	U stanju gladovanja- prva linija održavanja glikemije
Glukoneogeneza	U stanju gladovanja- druga linija održavanja glikemije (supstrati su laktat iz mišića i eritrocita, glicerol iz adipocita i alanin iz mišića)
Sinteza holesterola i triacilglicerola	U stanju sitosti
Sinteza VLDL	U stanju sitosti- endogeno sintetisani triacilgliceroli iz glukoze
Sinteza uree	Kod povećanog obrta proteina
Sinteza ketonskih tela	U stanju produženog gladovanja
Sinteza jedinjenja koja sadrže azot	Kreatin, nukleotidi (i u mozgi i u ćelijama imunog sistema), taurin, glikoholna kiselina, hem (i u kostnoj srži), niacin
Sinteza proteina plazme	Albumini; faktori koagulacije: fibrinogen, protrombin, faktori V, VII, IX i X; transferin, ceruloplazmin, haptoglobin; apoprotein B-100, apoprotein A1, α 1 antitripsin
Detoksikacija	Sistem citohroma P450, alkohol dehidrogenaza

BUBREZI

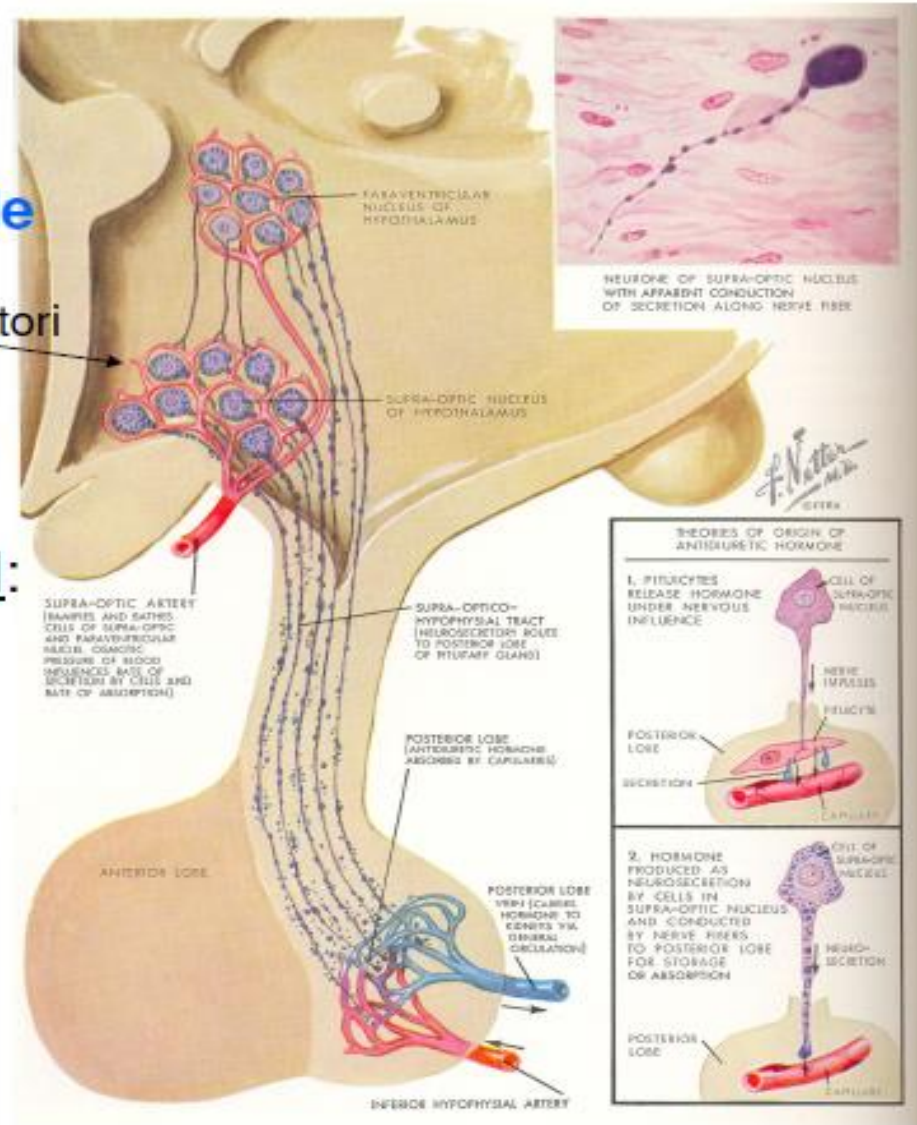
Kontrola izlučivanja vode

osmoreceptori

Supraoptička jedra HT-a

Stimulus za lučenje ADH:

1. Osmolarnost TT \uparrow
2. Volumen TT \downarrow
3. Krvni pritisak \downarrow
4. Trauma, stres



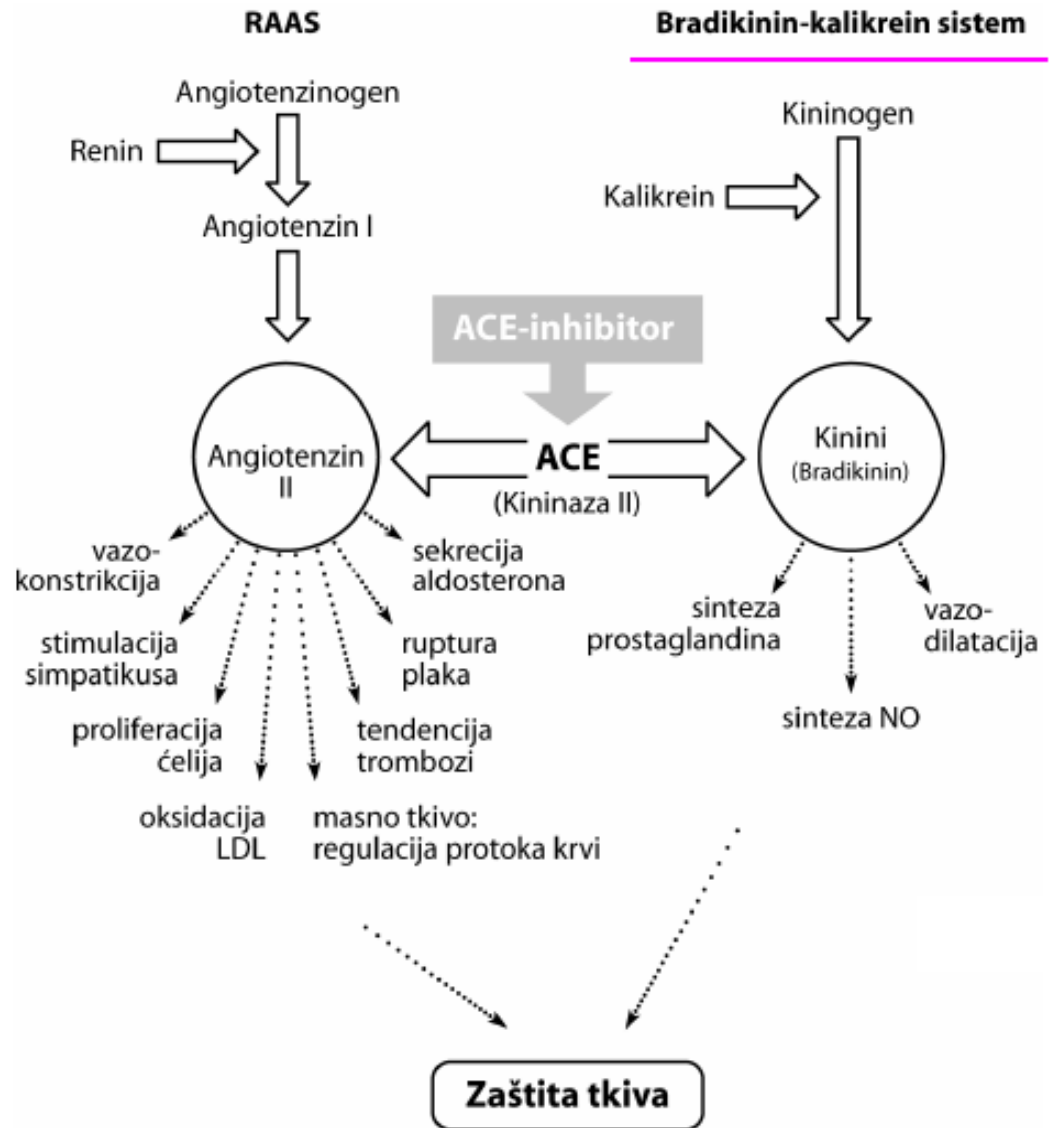
ULOGA bubrega:

1. ekskretorna
2. sekretorna
3. sintetska

- *renin*

- *eritropoetin*

- *kininogen*



VEZIVNO TKIVO

- *Veživno tkivo prisutno u svim organima, radi stabilizacije njihove strukture.*
- *Izgrađen je od: osteocita, hondrocita, fibrocita, odontocita i ec. matriksa - KOLAGENA i ELASTINA (strukturni proteini), LAMININ I FIBRONEKTIN (adhezivni proteini) i GLUKOZAMINOGLIKANA.*
- ***Kolagen** - najzastupljeniji glikoprotein u organizmu, bogat glicinom i prolinom. Za sintezu potreban **vitamin C**.*

ELASTIN - sličan kolagenu, ima svojstvo rastegljivosti.

FIBRONEKTIN - prisutan je u 3 forme:

1. **solubilna** - faktor koagulacije

2. **epidermalni faktor rasta** - kod zarastanja i cijeljenja rana

3. **fibronektin ec. matriksa**

LAMININ - povezuje ćelije sa ec. matriksom, najveća zastupljenost u glomerularnoj membrani bubrega.

KOŠTANO TKIVO

- ✓ Spada u **vezivno tkivo** koje je impregnirano Ca i fosfatima.
- ✓ **Metabolički vrlo aktivno** tkivo - posjeduje krvne sudove, nervna vlakna, koštanu srž.
- ✓ Najvažniji sastojak kosti ***KOLAGEN OSEIN***, glikoproteini, lipidi i proteoglikani.
- ✓ Na razvoj i metaboličku aktivnost utiče ***PTH i KALCITONIN***.

MIŠIĆNO TKIVO

MIOCIT - osnovna strukturna jedinica.

Kontrakcija - glavni biološki odgovor mišićnog tkiva, koja se izvodi uz pomoć **KONTRAKTILNIH PROTEINA** - aktin, miozin, troponin i tropomiozin.

Miozin - proteinska vlakna koja na krajevima imaju ATP -aznu aktivnost.

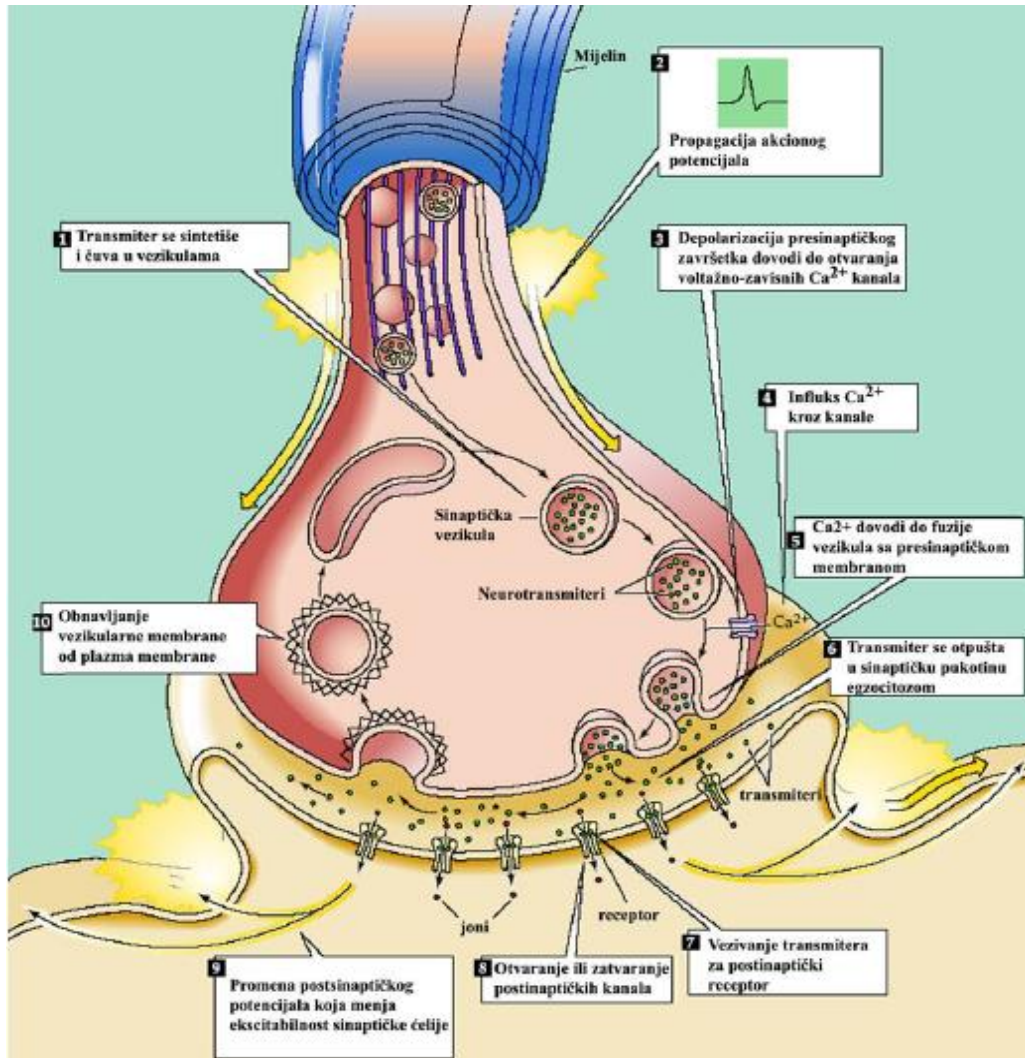
Tropomiozin - ključna uloga u interakciji aktina i miozina.

Troponin - vezuje se za tropomiozin, aktin i Ca.

Intenzivan mišićni rad zahtjeva učešće:

1. Mioglobina
2. Anaerobne glikolize

CENTRALNI NERVNI SISTEM



Funkcionalni dio CNS - **SINAPSA**, kroz koju prolaze **NEUROTRANSMITERI**.

Neurotransmiteri se dijele:
1. eksitatorne - acetilholin, glutaminska kiselina, serotonin, histamin

2. inhibitorni - GABA,

DOPA, noradrenalin i adrenalin - ekscitatorni i inhibitorni.

CENTRALNI NERVNI SISTEM

- ❖ *Metabolički procesi u mozgu: glikoliza, oksidativna fosforilacija, CTK, dekarboksilacija piruvata.*
- ❖ *Holesterol, glicerol i sfingolipidi, glikosfingolipidi i cerebrozidi se svi sintetišu u CNS-u. Posebno mesto zauzimaju jako duge masne kiseline koje se i sintetišu u mozgu a neophodne su za formiranje mijelina. KMB ograničava unošenje neesencijalnih masnih kiselina, kao što je palmitat, koja se odpušta iz masnog tkiva ili unosi hranom. Sa druge strane, **esencijalne masne kiseline se preuzimaju od strane mozga.***

