

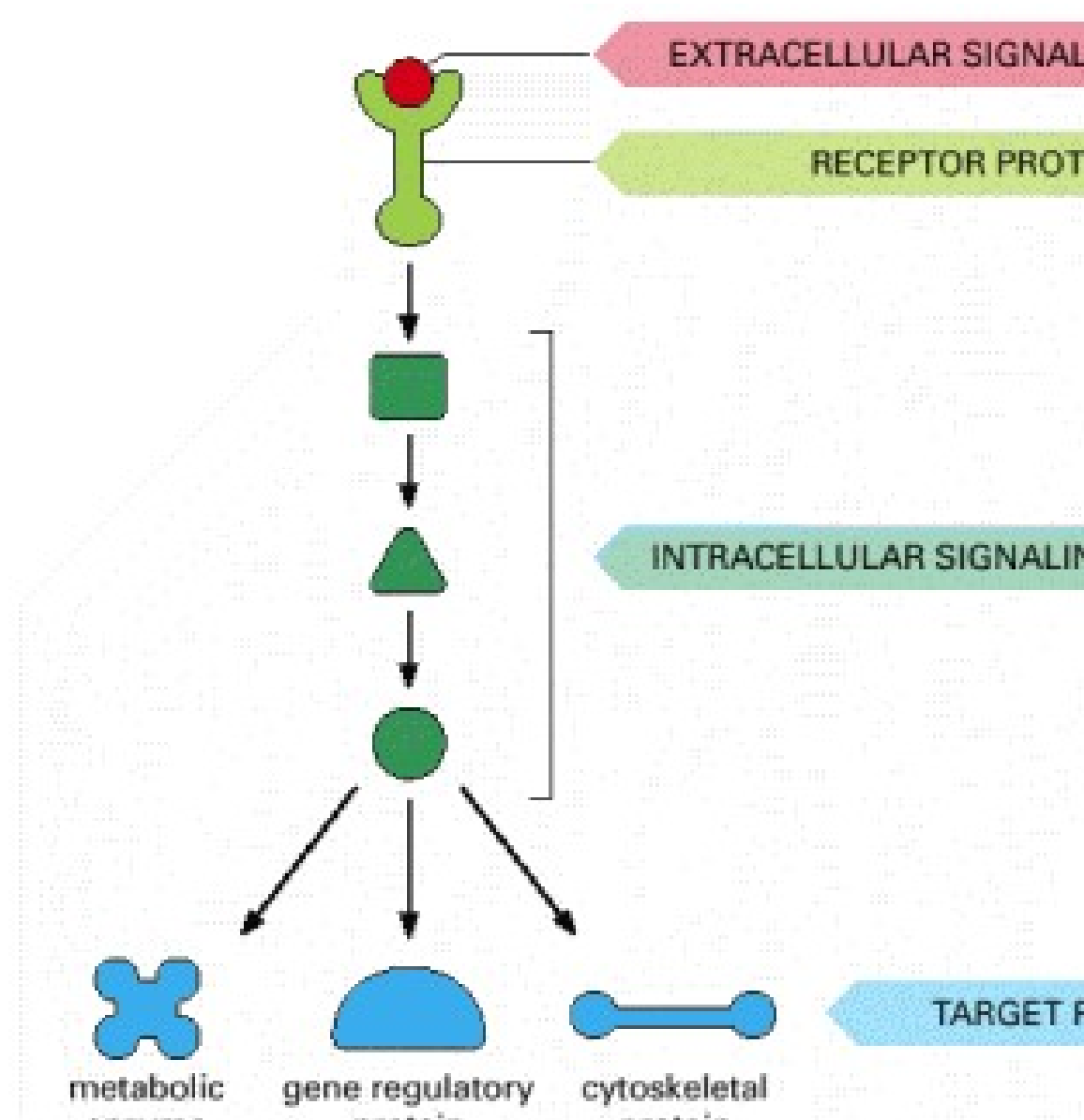
BIOHEMIJA HORMONA

Preživljavanje višćelijskih organizama zavisi od njihove sposobnosti prilagođavanja okolini koja se stalno mjenja. Mehanizmi međćelijske 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.

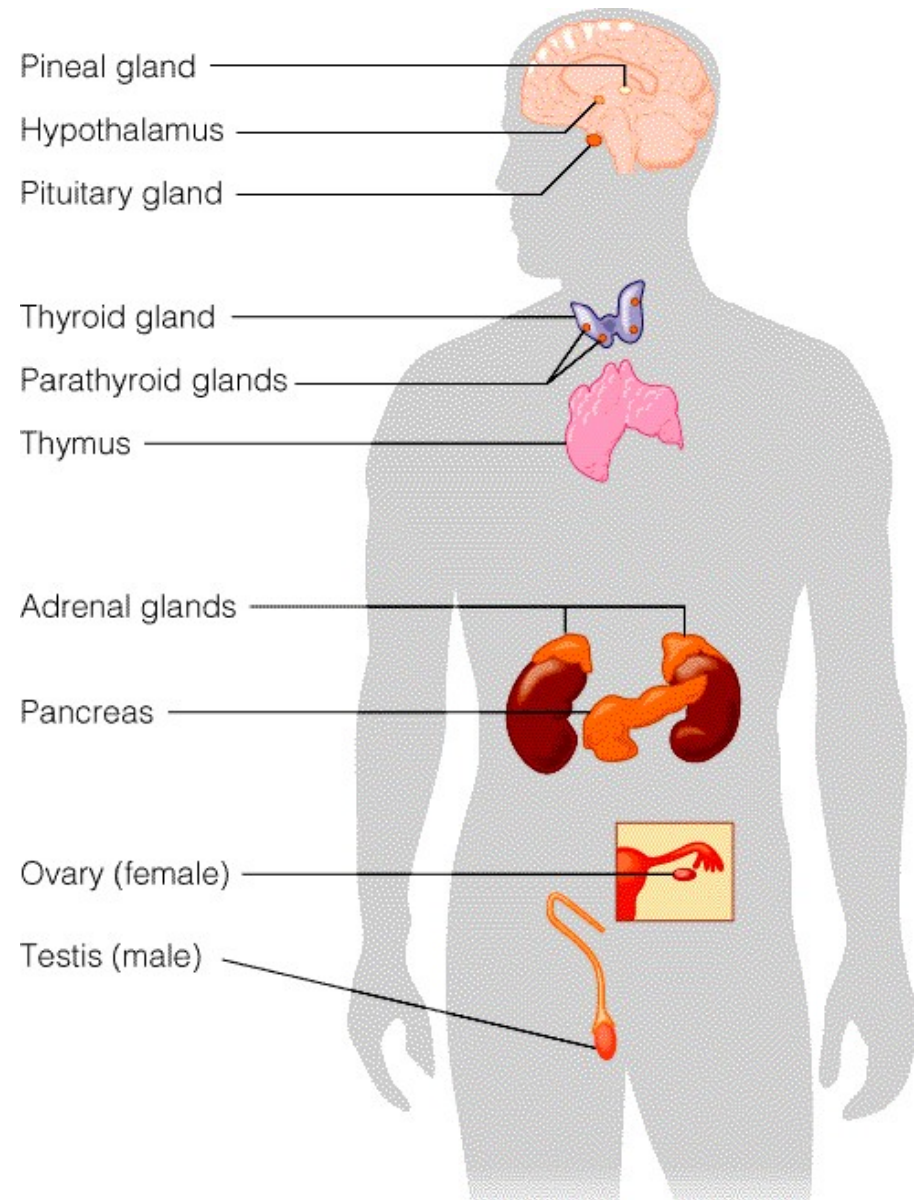
Samo neke ćelije (ciljne ćelije) poseduju receptore za odgovarajući glasnik i imaju sposobnost odgovora na njegov signal.

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, traumu, stres, i reprodukciju**

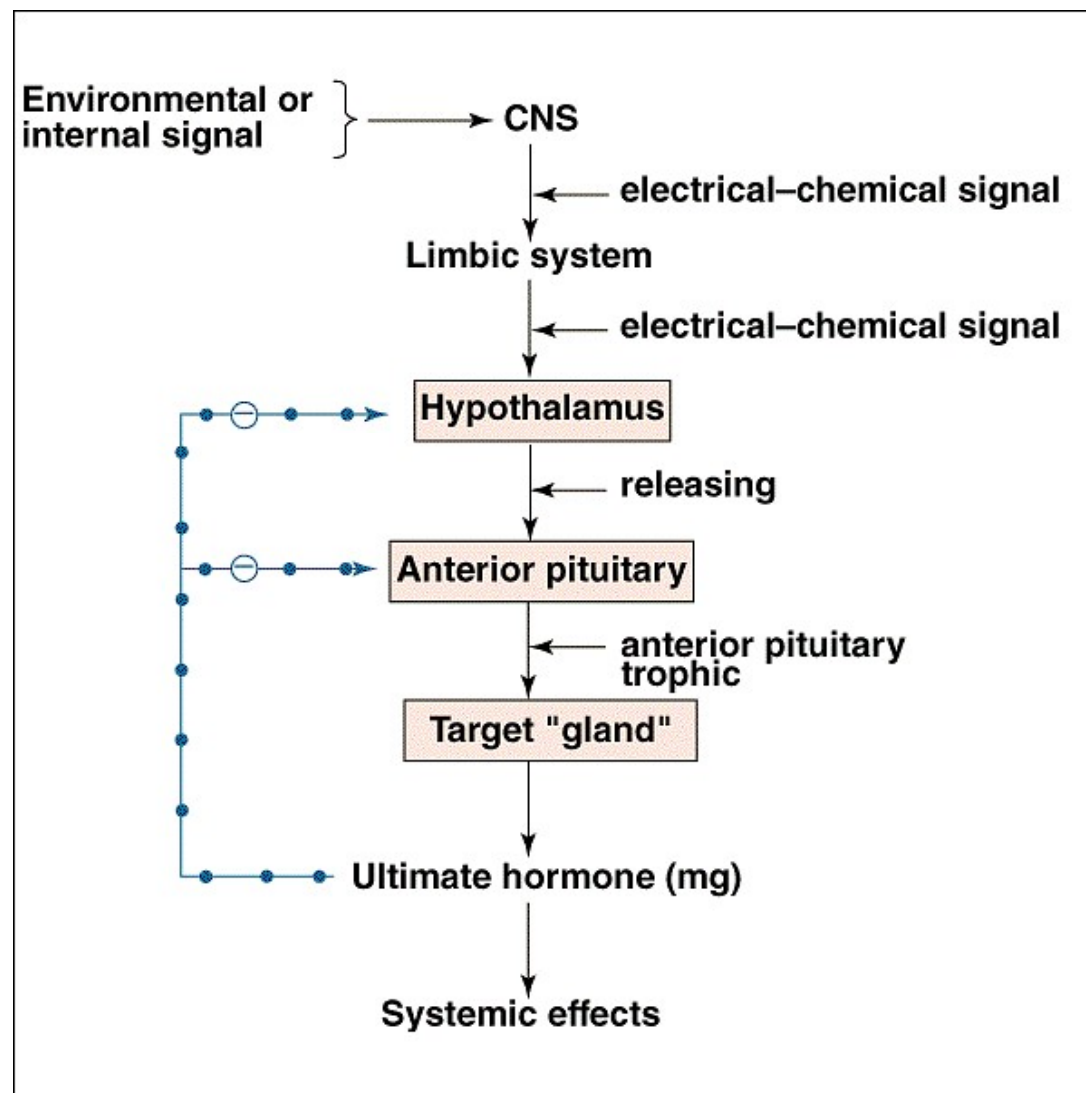
Morfogeneza - Izuzetno važna uloga u rastu i razviću organizma

Integrativna uloga – deluju samostalno ili sinergistički u regulisanju specifičnih funkcija

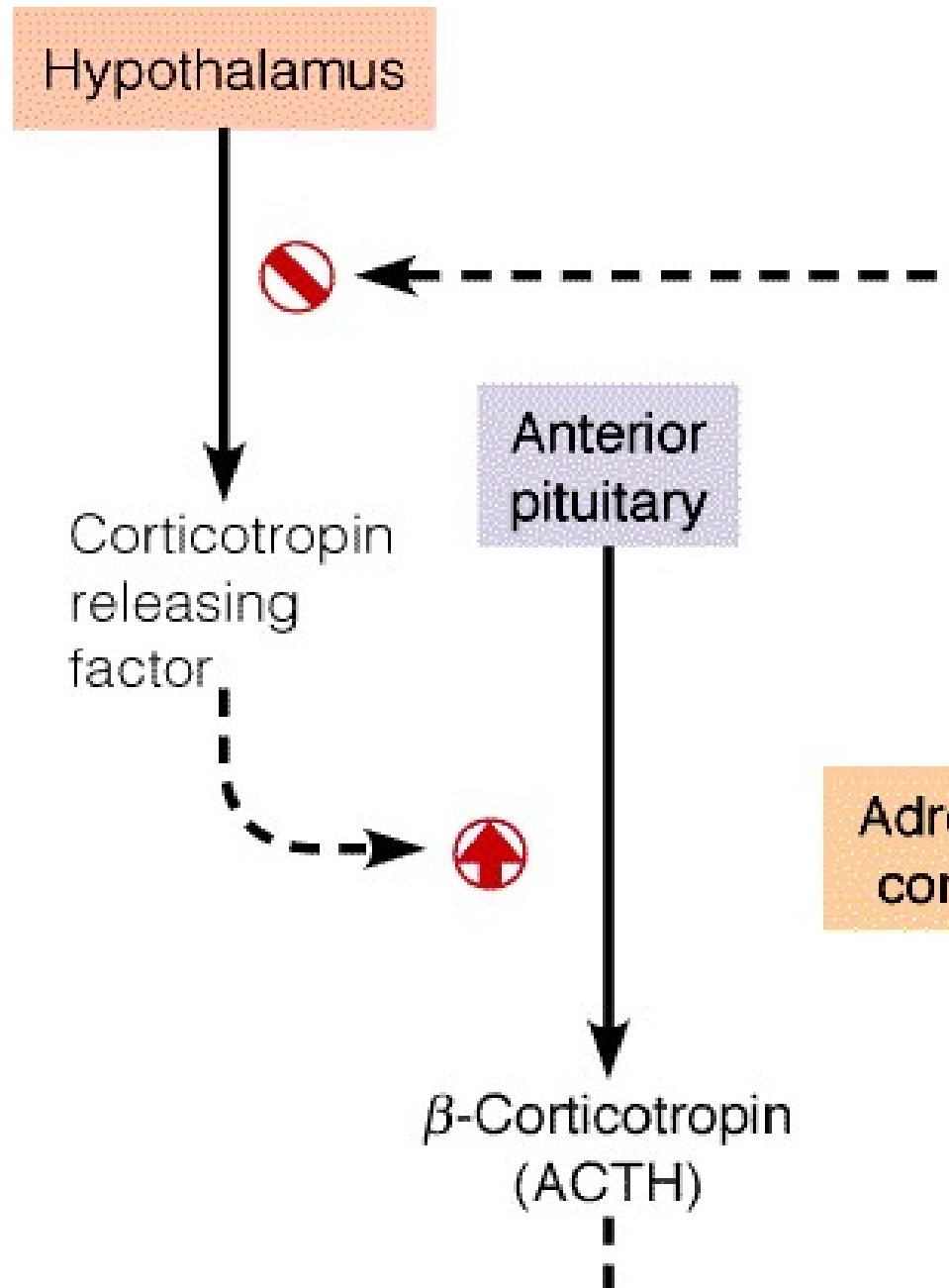
Hijerarhijska organizacija hormonskih sistema - hormonska kaskada

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

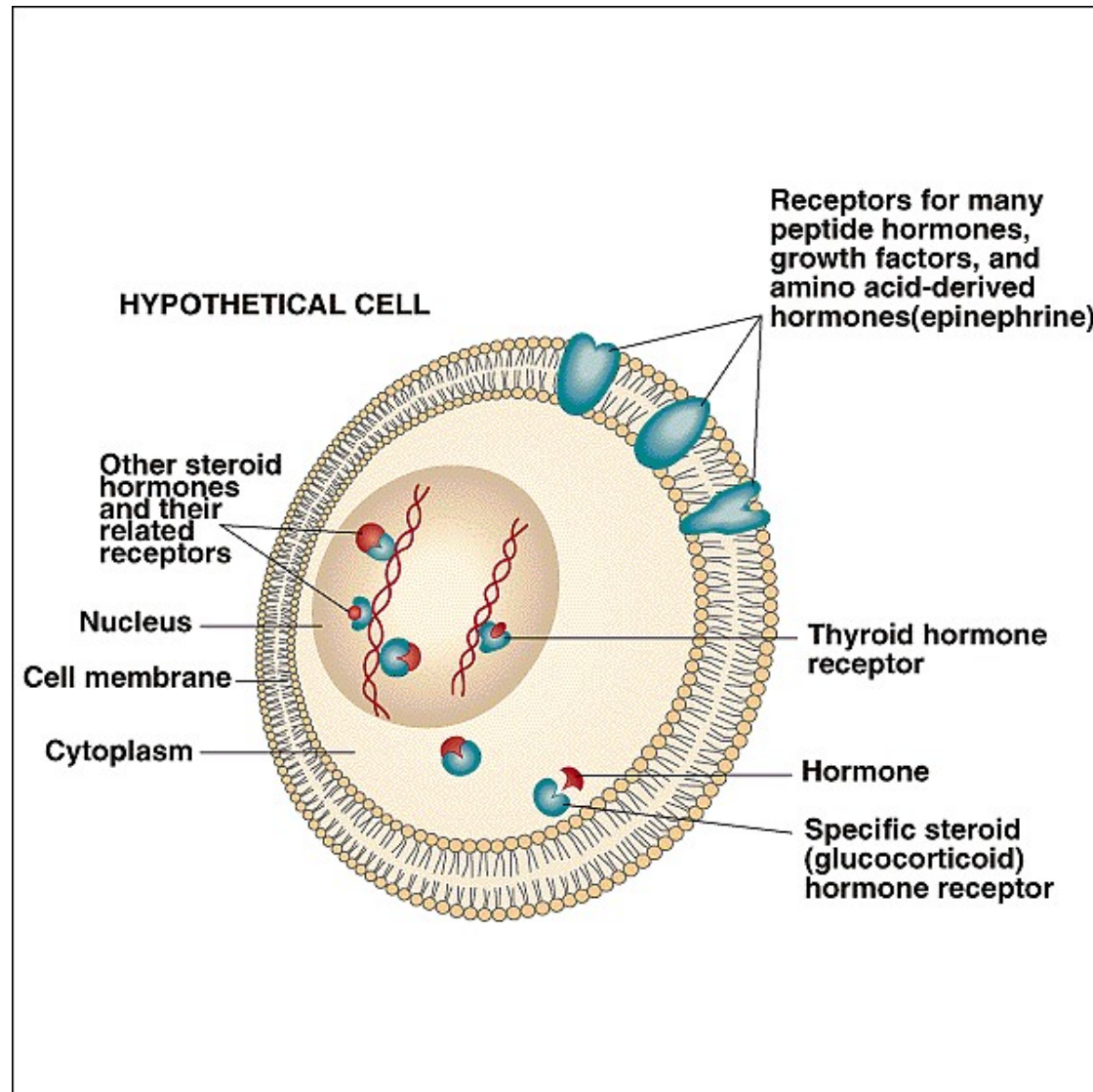
- **Receptori na ćelijskoj membrani** (hormoni koji su polipeptidi, proteini)
- **Unutarćelijski receptori** (hormoni koji su steroidi, retinoidi, hormoni štitaste žlezde).

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 DELOVAN HORMONA

unutarćelijski prenos signal

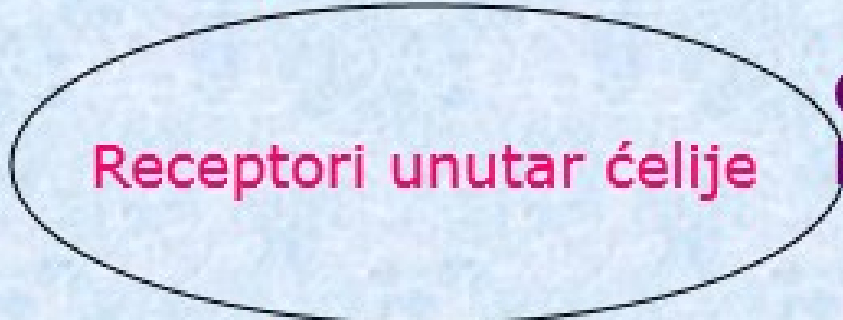
Specifičnost interakcije hormona i ciljnog tkiva ovisi o prisustvu specifičnog receptora na plazma membrani (peptidi i proteini, kateholamini) ili u unutrašnjosti (steroidi, hormoni štitaste žlezde, D3, retinoični).

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

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

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

STIMULUS



OSLOBAĐANJE HORMONA



Hormon-receptor kompleks

STVARANJE SIGNALA

Više različiti

EFEKTI



Mehanizam dejstva hormona i vezuju za receptore na površini

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

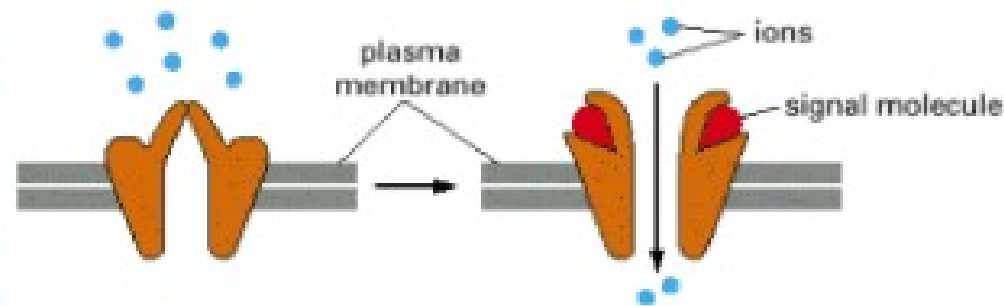
Ćelije ciljnog tkiva sadrže različit broj receptora za pojedini hormon. Interakcija receptora i hormona je brza i reverzibilna, što omogućava brz početak i završetak dejstva hormona.

Afinitet receptora za ligand (hormon) mora biti visok.

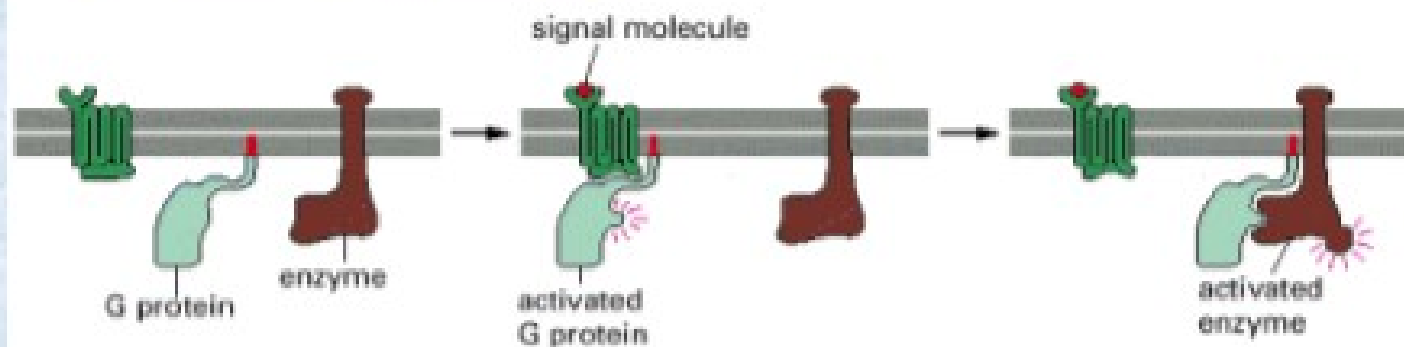
Specifičnost omogućava razlikovanje liganda od drugih molekula.

Klase receptora na membrani

(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS



(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS



(C) ENZYME-LINKED RECEPTORS



Klase receptora na membrani

Receptori za hidrofilne molekule deluju kao prenosnici 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

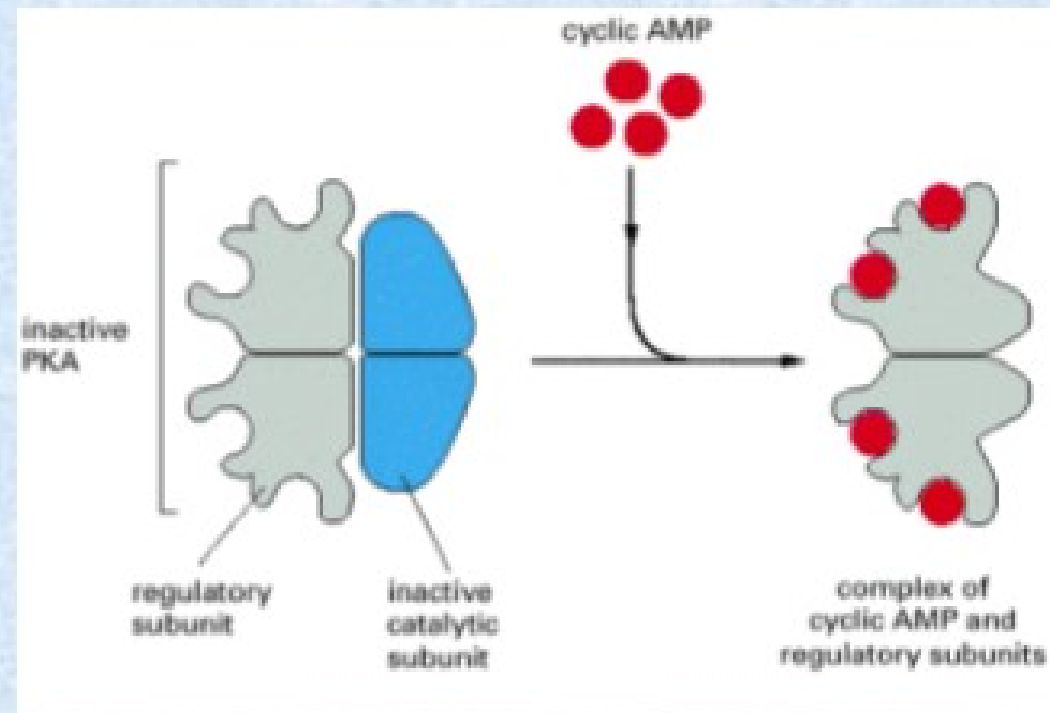
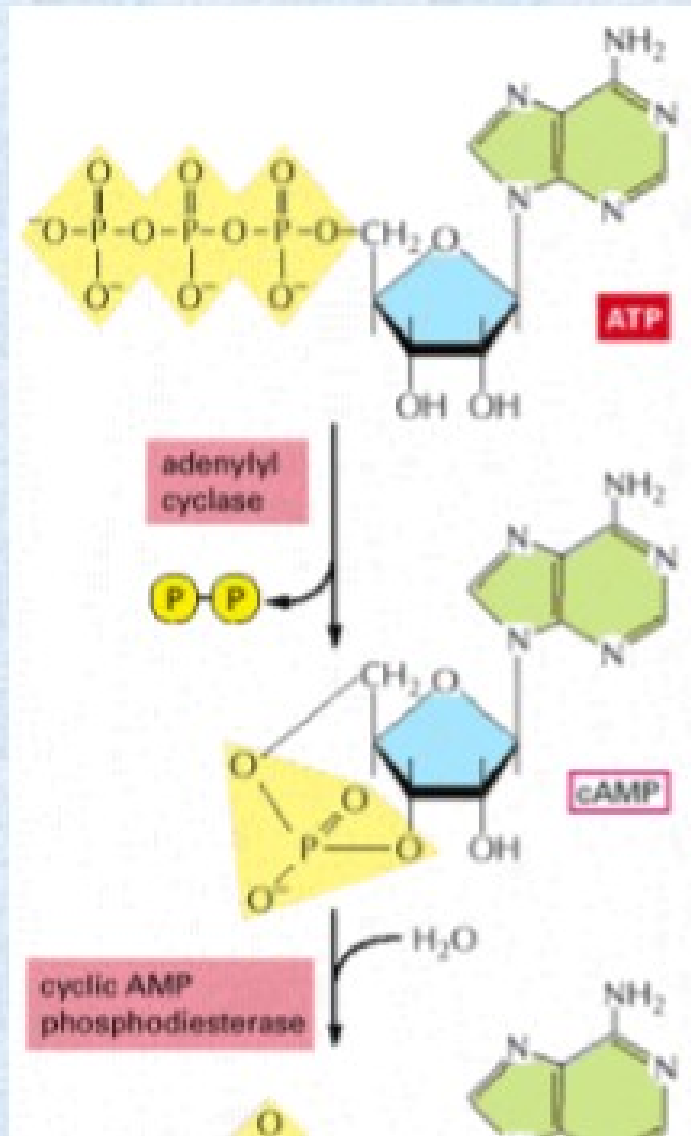
Signali primljeni preko ovih receptora se dalje prenosuju preko unutarćelijskih signalnih molekula. Ovaj lančani sled događaja na kraju rezultira mehanizmom aktivacije *ciljnih proteina*, koji su odgovorni za promene u ćelijskom funkcionisanju

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



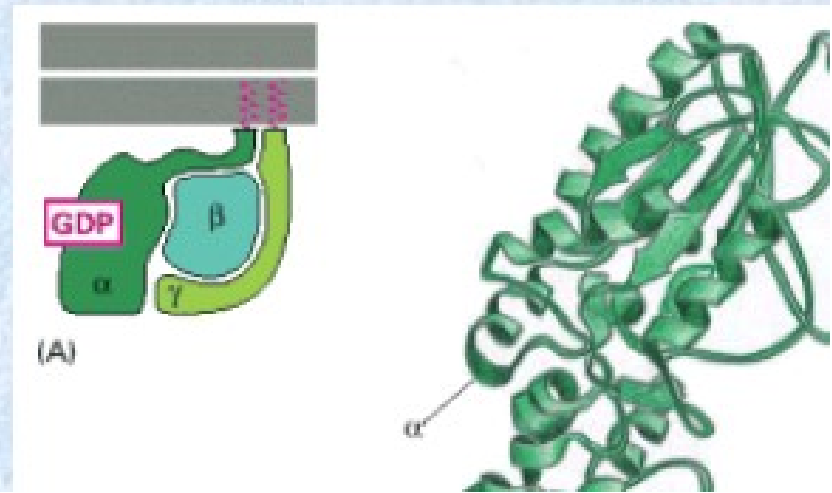
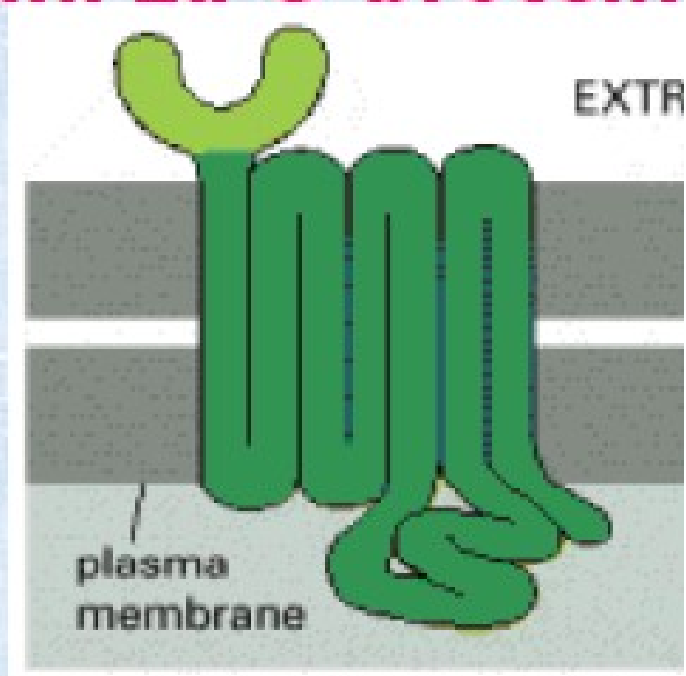
Kod eukariota cAMP

Receptori vezani za G-protein

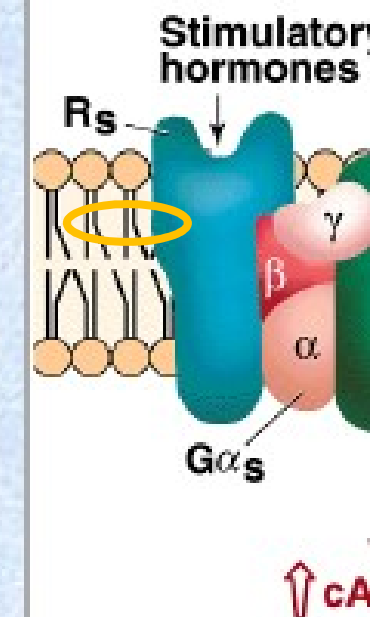
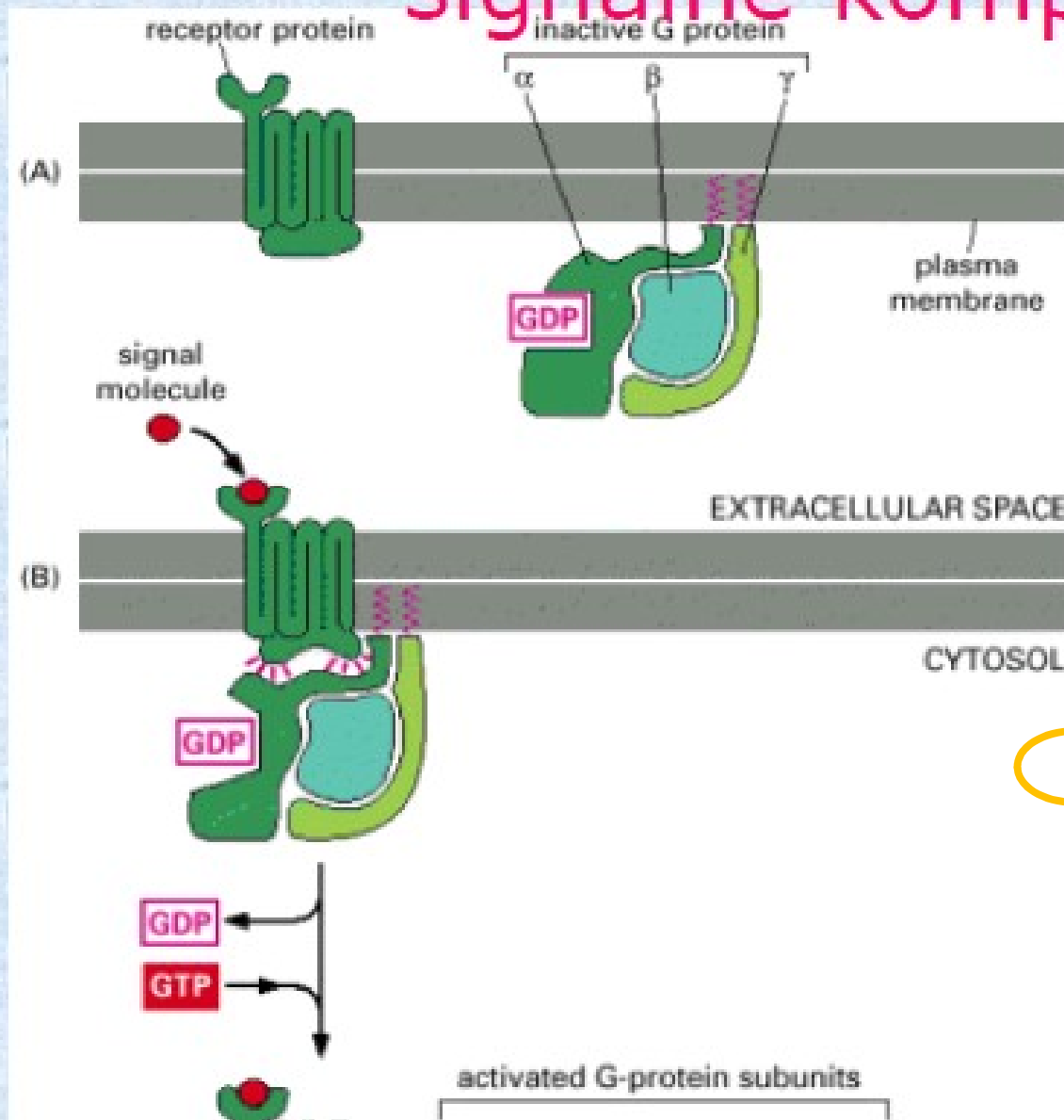
Hormoni se vezuju za receptore koji se na svoje efekte utiču posredstvom receptora vezanih GTP vezujući protein (receptori vezani za G-protein)

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

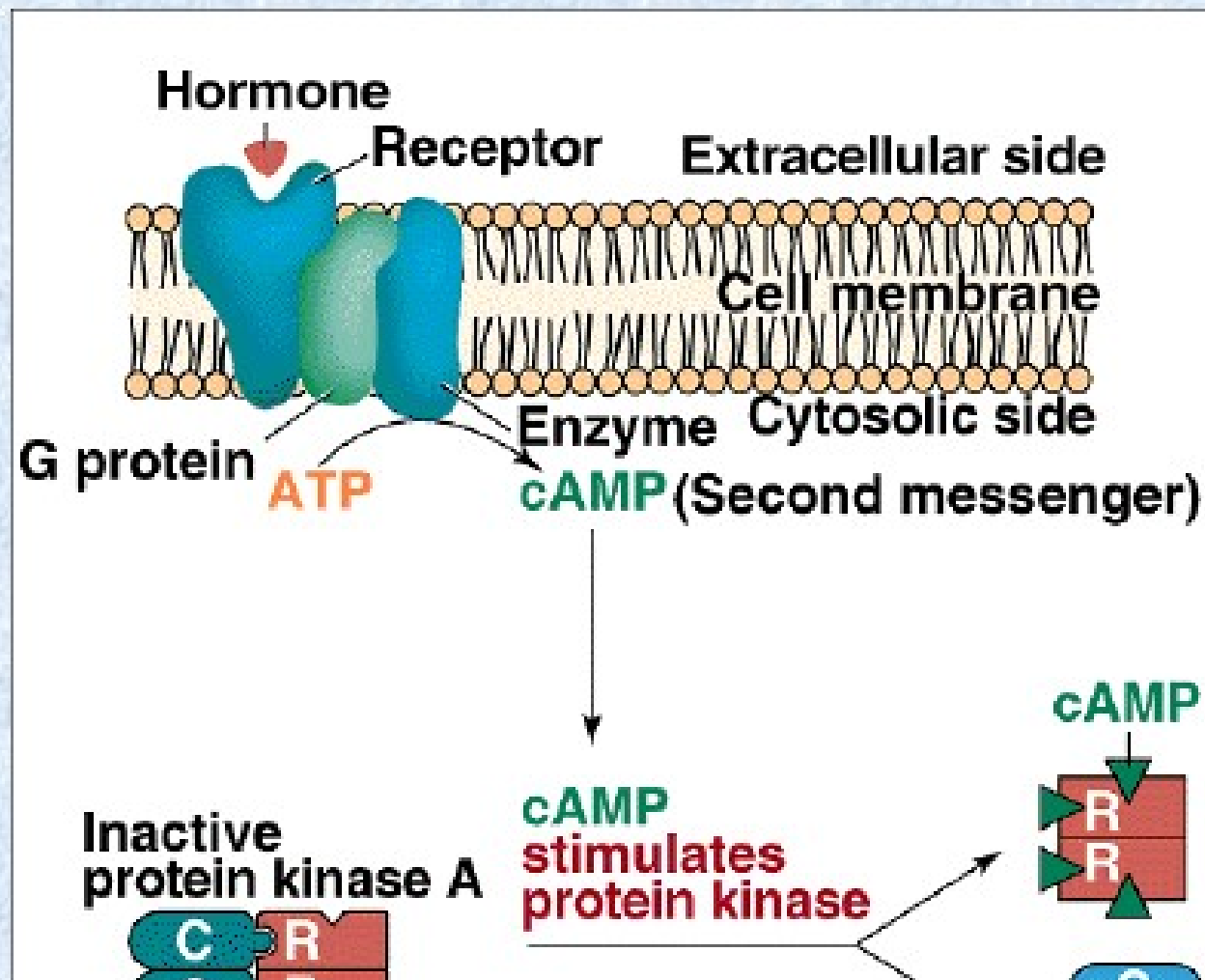
cAMP
cGMP



Razdvajanje aktiviranog G proteina na signalne komponente



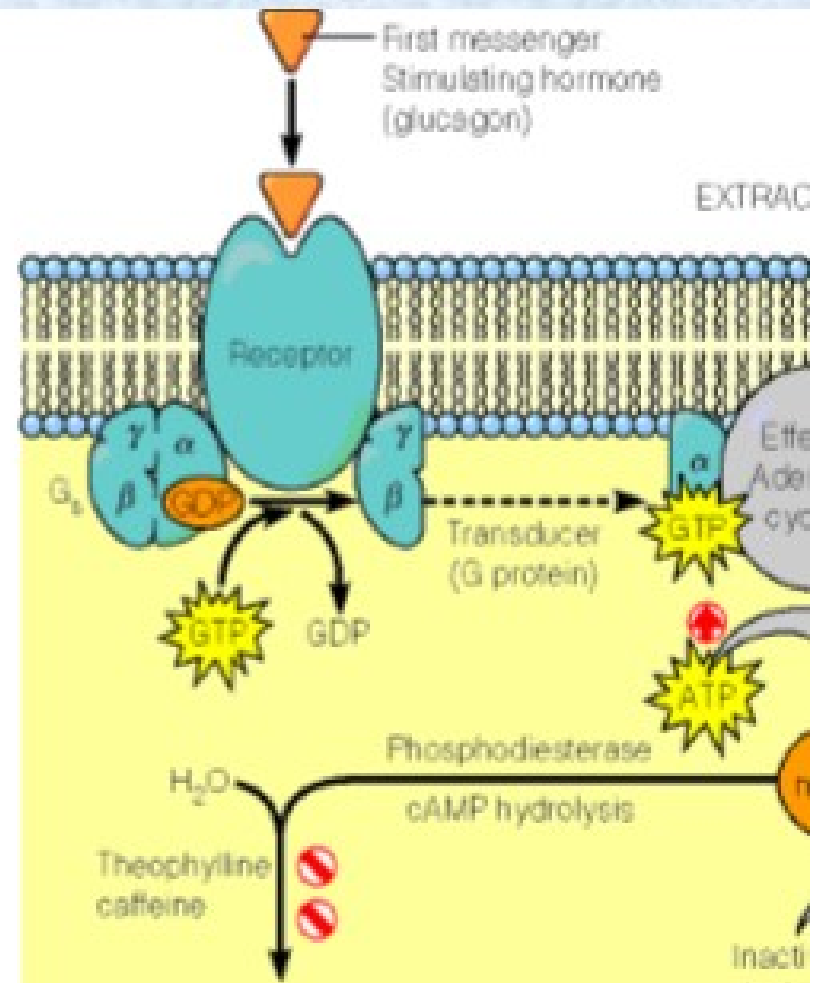
Neki G proteini dovode do sinteze cAMP-a



Stimulacija ciklaze uz vezivanje hormona receptor i sledstven aktivacija 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.

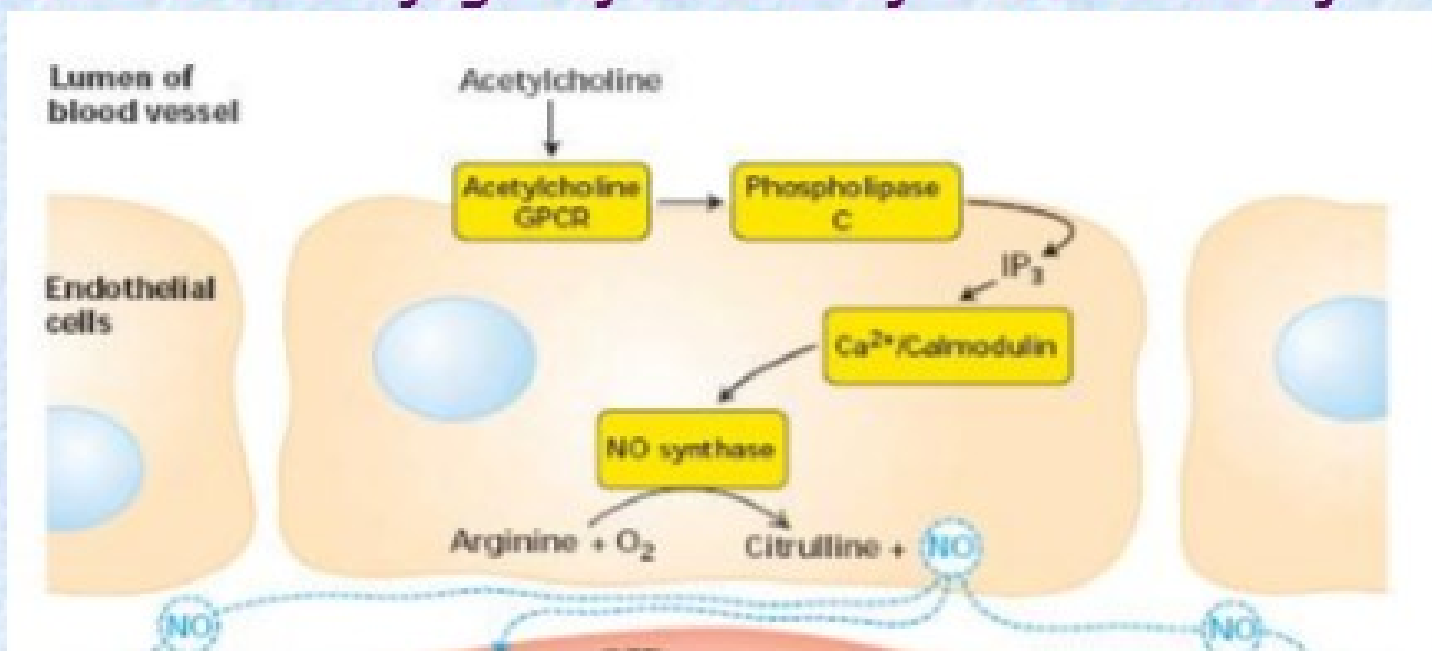


cGMP je takođe signalni mol

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

cGMP je nastaja kao odgovor na atriopeptine, NO.

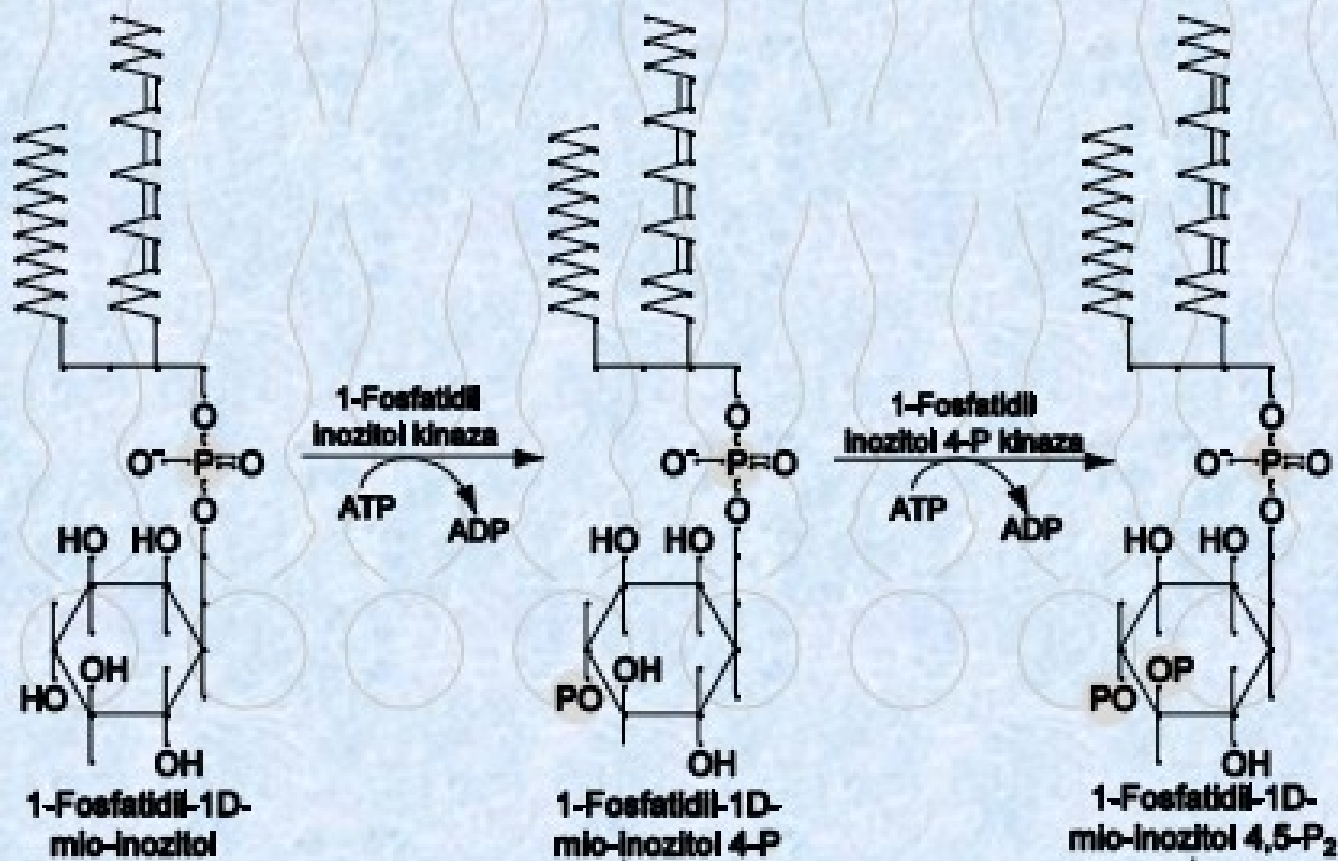
cGMP aktivise protein kinazu, koja fosforiliše proteine u glatki mišiću što vodi njegovoj relaksaciji i vazodilataciji



Neki G-proteini aktiviraju signal preko inozitol fosfolipida aktivira 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
bisfosfat – PI(4,5)P₂ i njegovom
razgradnjom nastaju 2 unutarćelijska
glasnika – inozitol 1,4,5, trifosfat i
diacilglicerol

Fosfatidilinozitidi



Vezi
(α_1)
Ach
rece
fosf



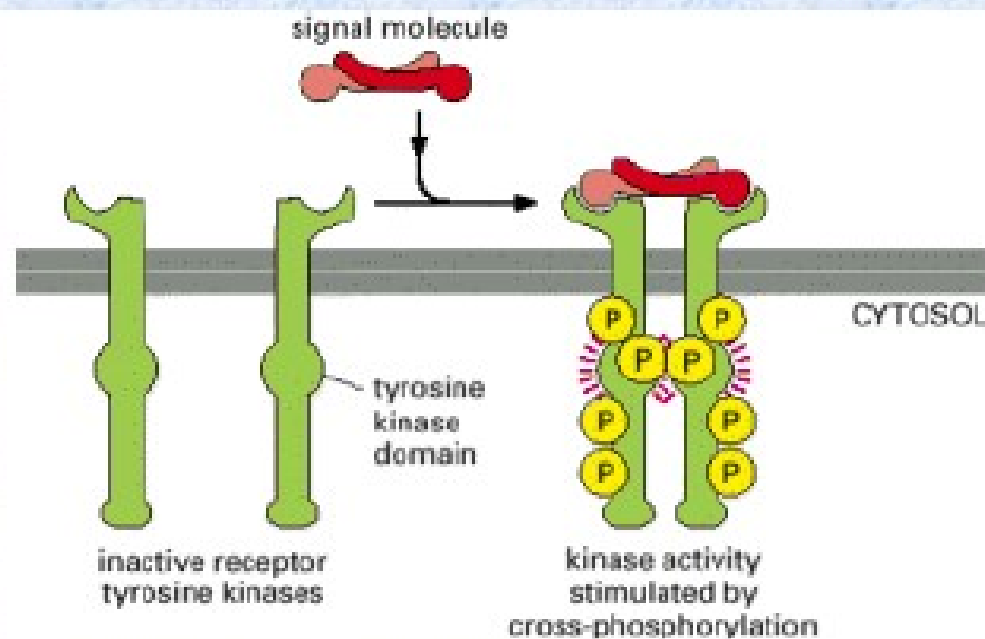
Receptori vezani za enzime

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

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

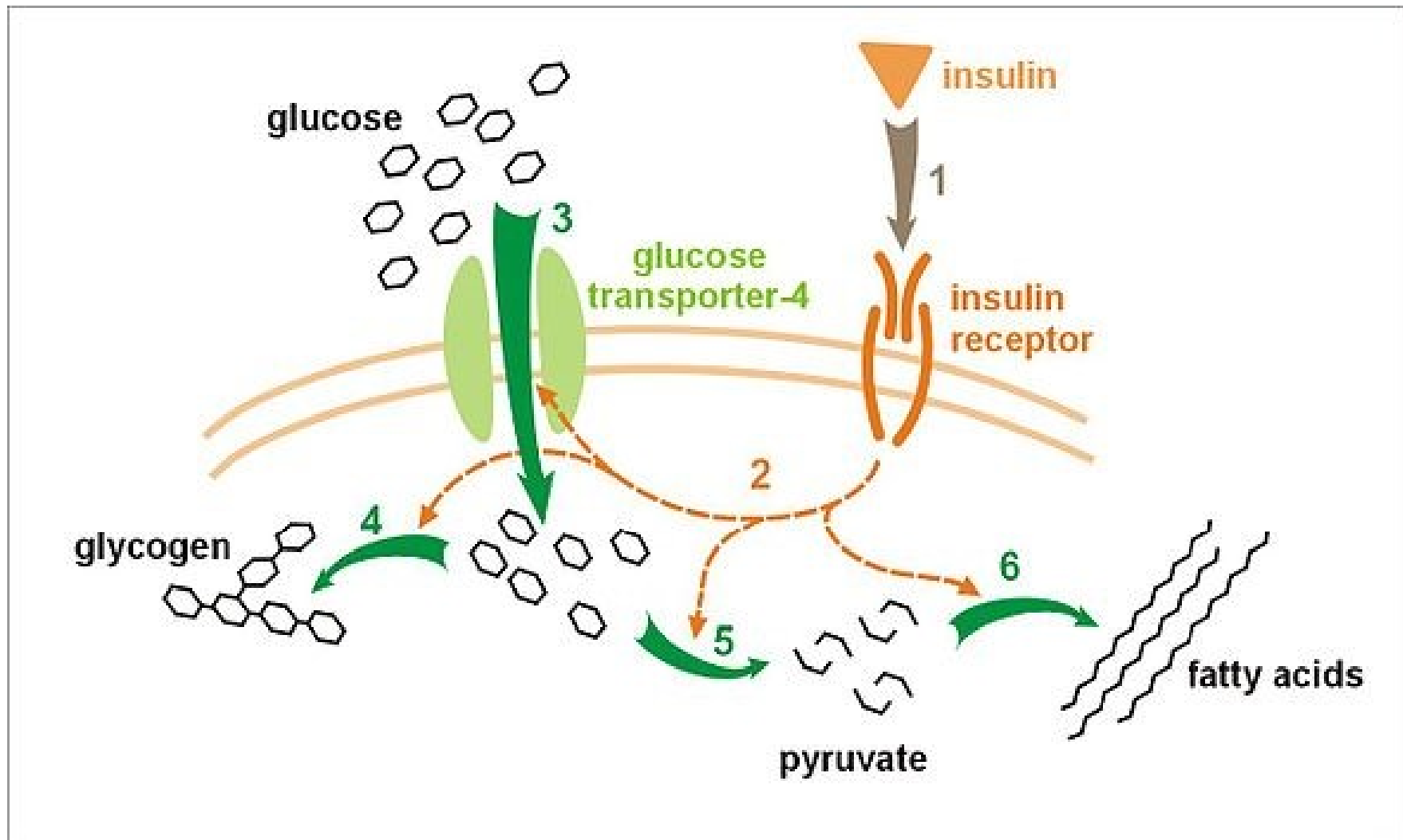
Transmembranski proteini, čiji citosolni domeni imaju intrinzičku enzimsku aktivnost ili je direktno povezani sa enzimom.

Neki hormoni deluju preko kaskade kinaza

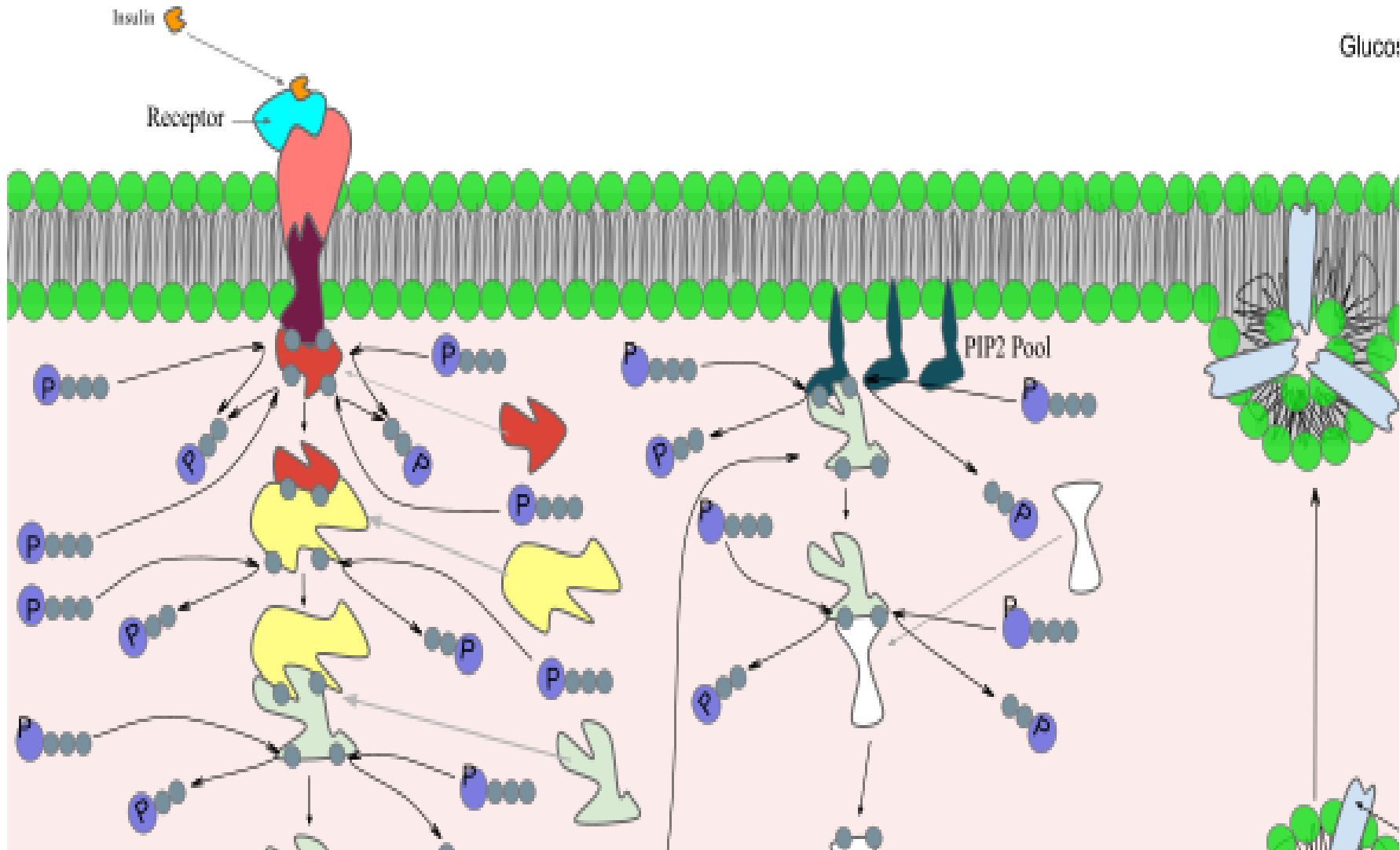


(A) NORMAL RECEPTOR ACTIVATION

U delovanju hormona značajnu ulogu igraju i PKA, PKC, Ca^{2+} i cAMP kinaza, što vodi do fosforilaciji serinskih i treoninskih ostataka molekulima proteina. Mnogi receptori poseduju tirozin kinaznu aktivnost koja se aktivira vezivanjem liganata. Interakcija inicira kaskadu događaja

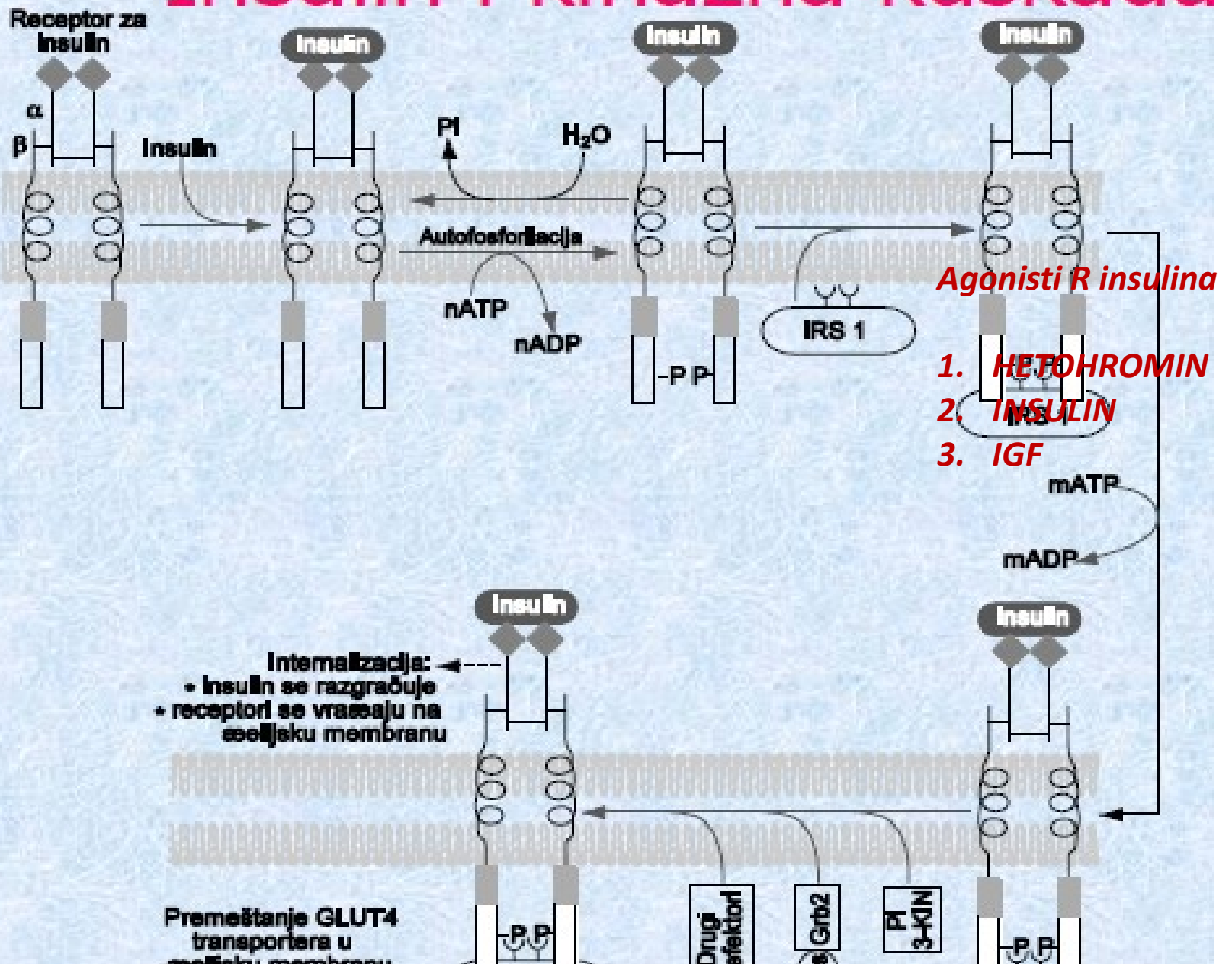


Utjecaj inzulina na unos glukoze i metabolizam. Inzulin se veže na svoj receptor (1), koji, zauzvrat, pokreće mnoge kaskade aktivacije proteina (2). One uključuju: translokaciju transportera GLUT-4 u plazmatsku membranu i prilikom ulaska glukoze (3), sintezu glikogena (4), glikolizu (5) i sintezu masnih kiselina (6).



Signalnog inzulina: Na kraju postupka prijenosa, aktivirani protein veže se na PIP₂ proteina sadržanih u membrani.

Insulin i kinazna kaskada



Hormoni koji se vezuju za unutarćelijski recept

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

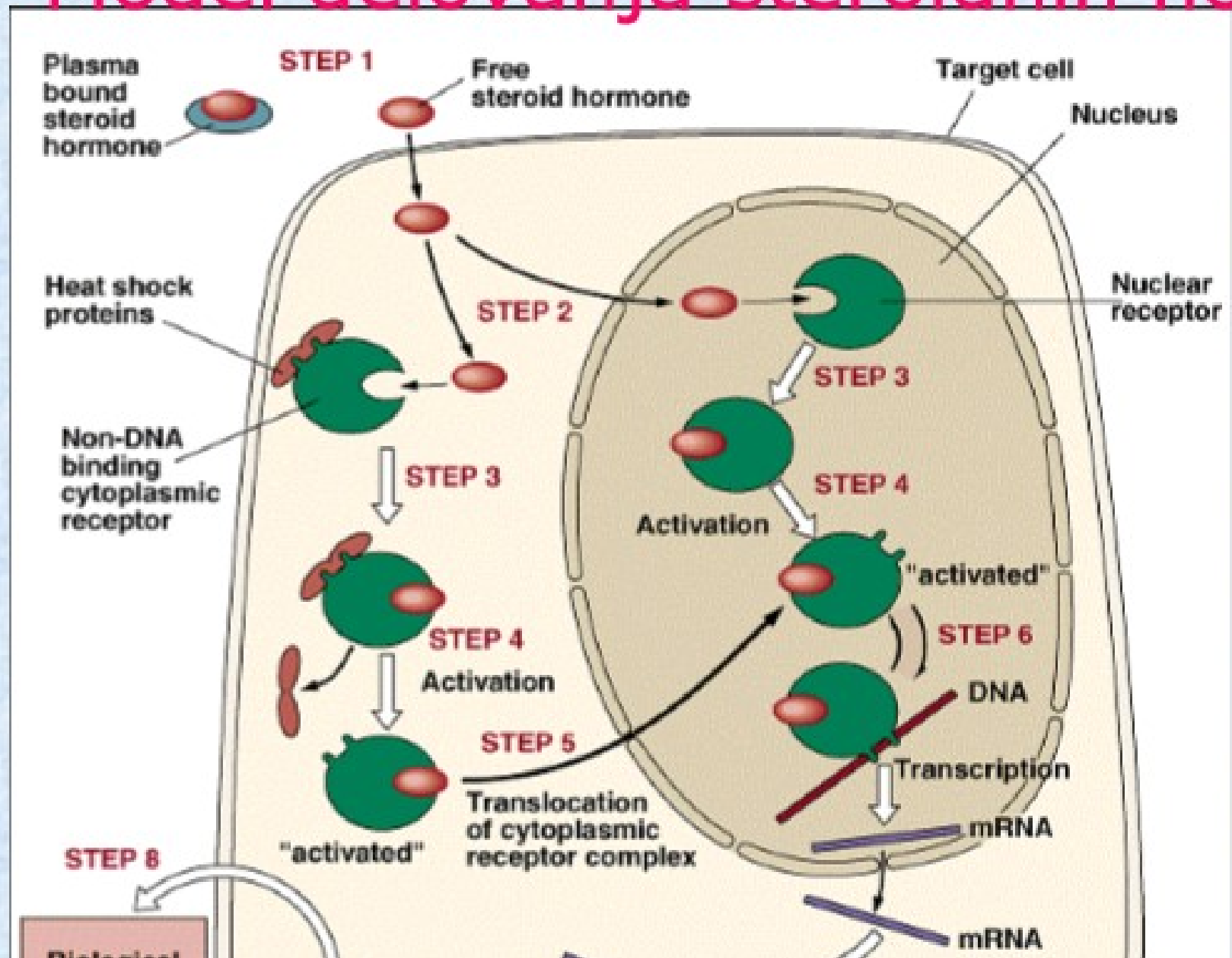
da

Dug (sati ili dani)

Unutar ćelije

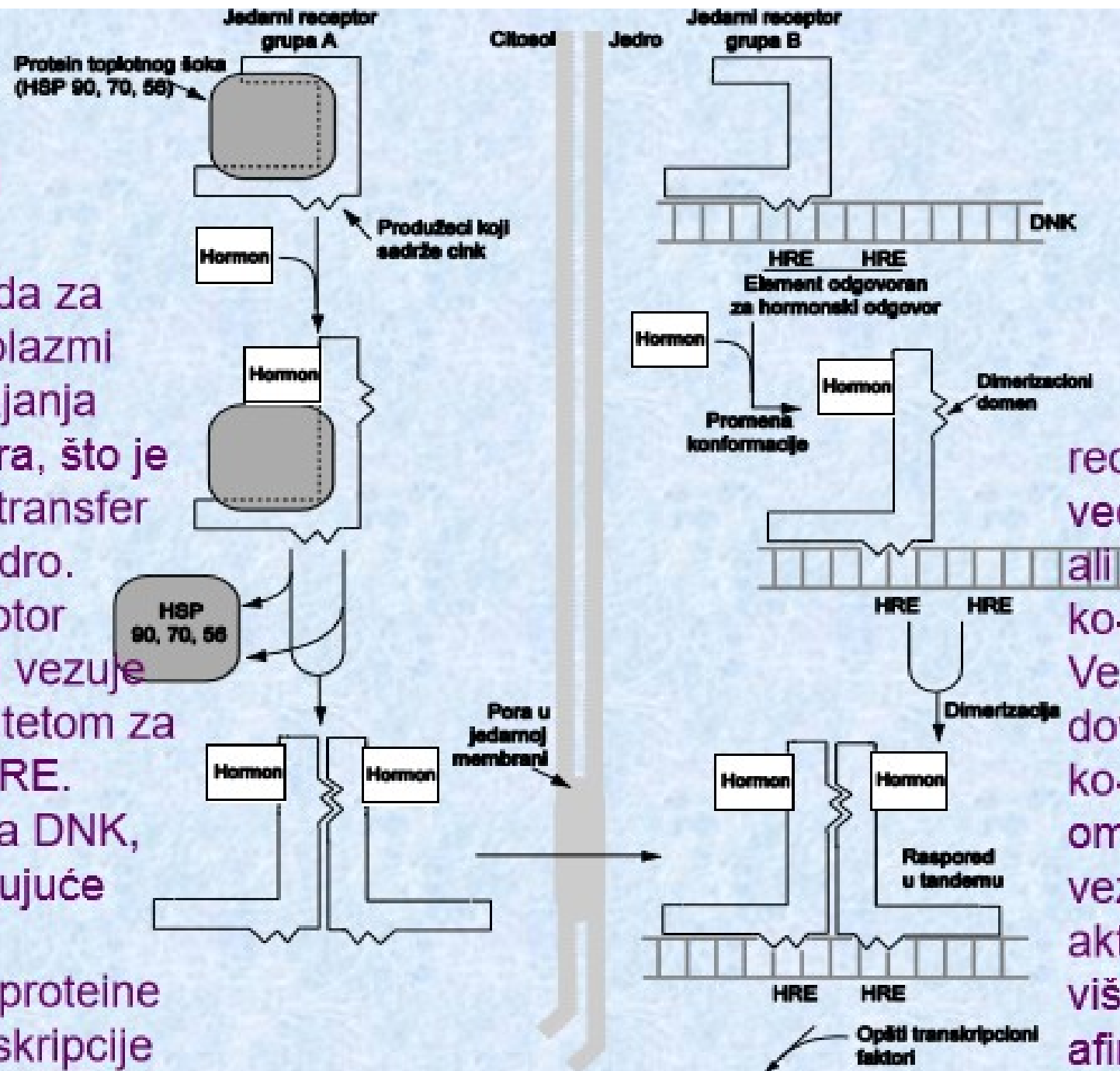
hormon-receptor

Model delovanja steroidnih hormonov



Npr. kortizol

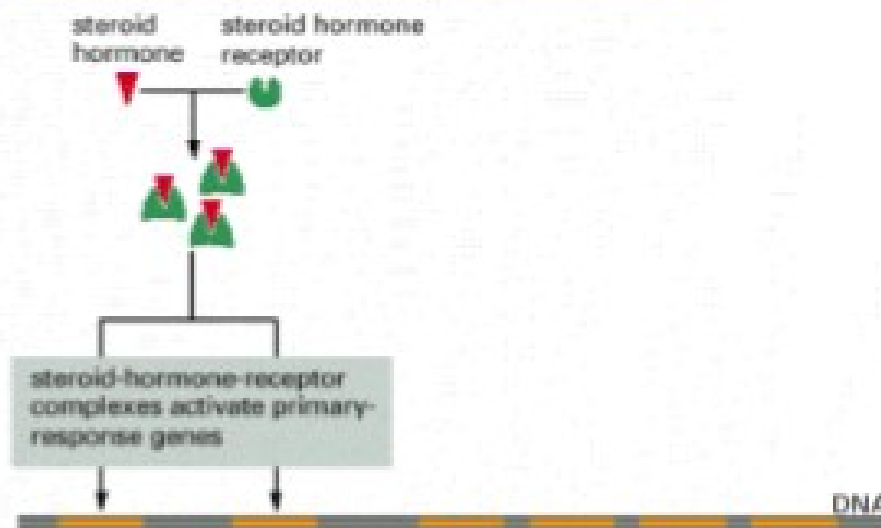
vezivanje liganda za receptor u citoplazmi dovodi do odvajanja hsp od receptora, što je neophodno za transfer kompleksa u jedro. Aktivisani receptor prelazi u jedro i vezuje se visokim afinitetom za odgovarajući HRE. Ovako vezan za DNK, predstavlja vezujuće mesto za koaktivatorske proteine i dolazi do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



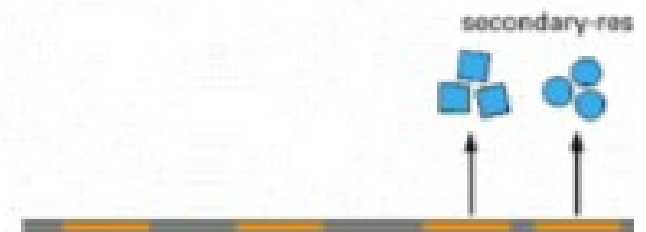
Utičući selektivno na transkripciju i dobijanje odgovarajućih iRNK, dolazi do sinteze ciljnih što utiče na metaboličke procese.

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

(A) EARLY PRIMARY RESPONSE TO STEROID HORMONE



(B) DELAYED SECONDARY RESPONSE TO STEROID HORMONE



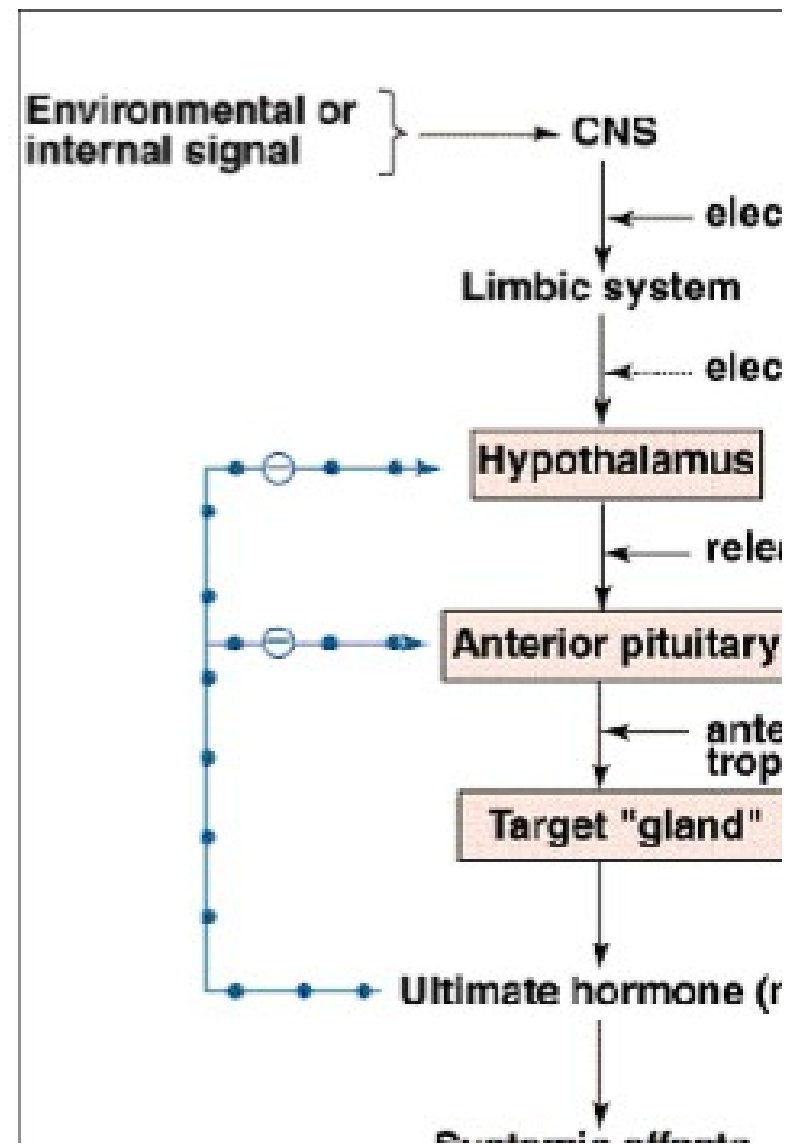
Načini okončanja delovanja signalizacije

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

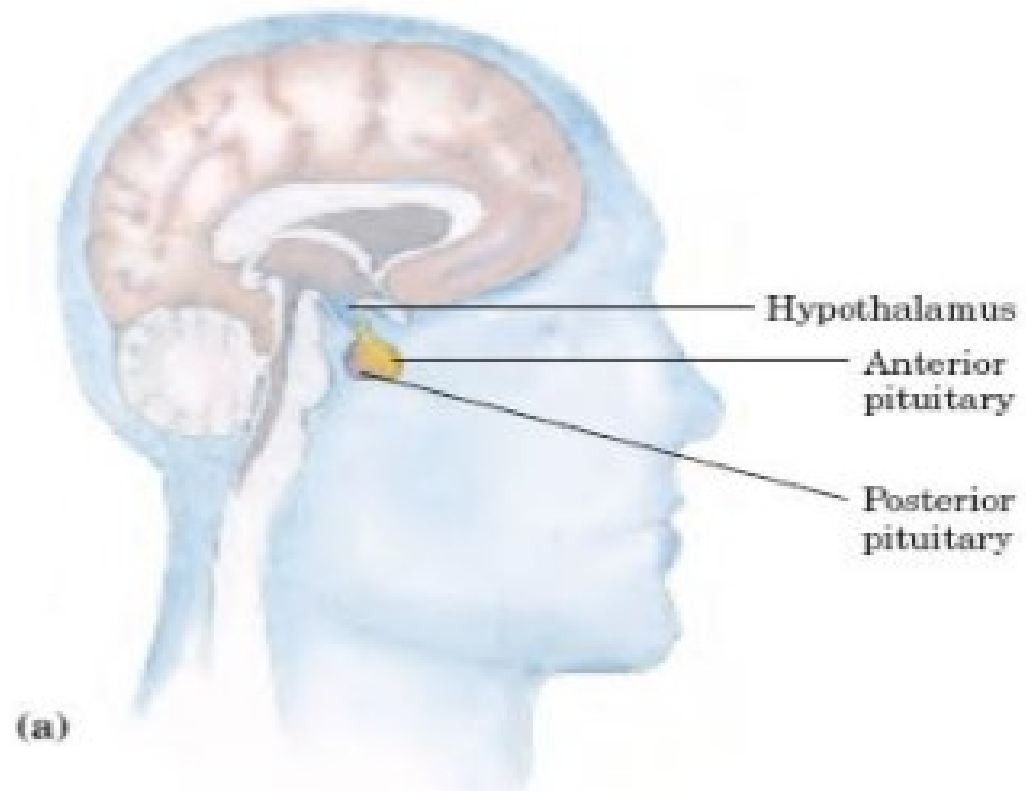
1. Na nivou samog glasnika (prisutan se kataboliše, nema signala za sekreciju)
2. "Isključivanje" unutar ćelije

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.



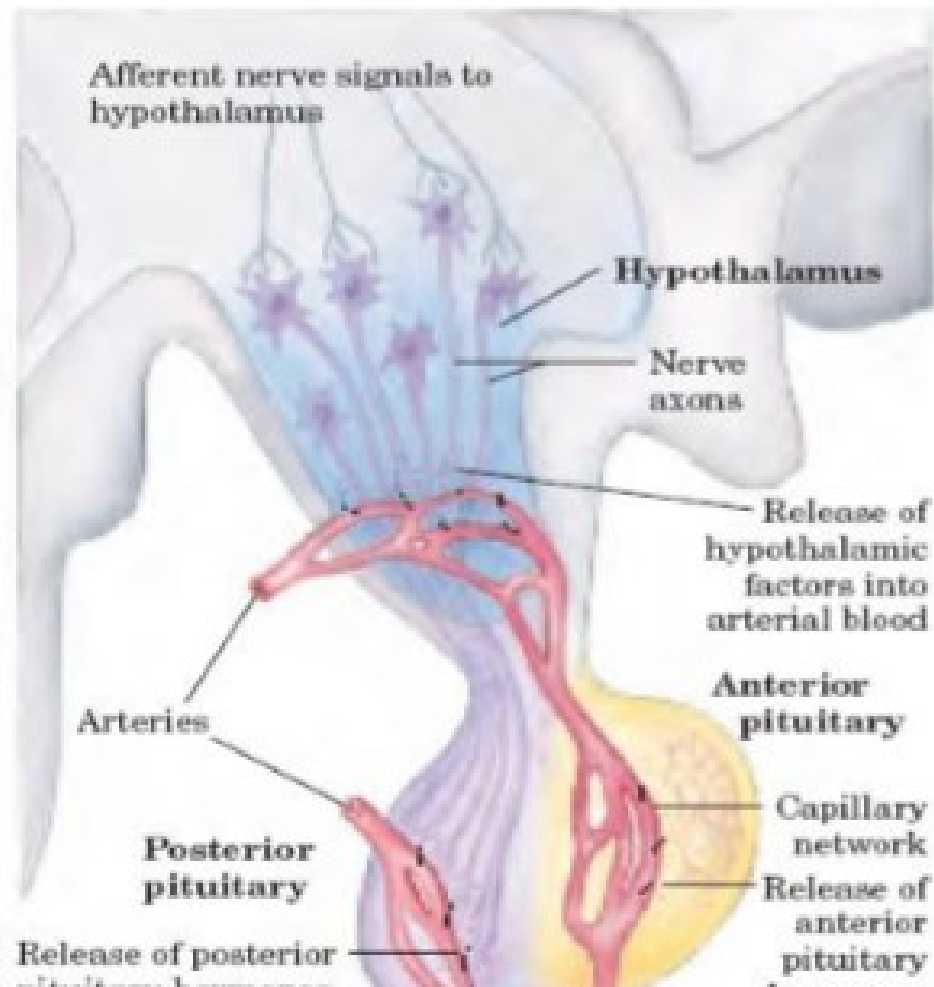
Neuroendokrino poreklo hormonskog



Hipotalamus sadrži dva tipa neurosekretne ćelije koje propagiraju akcijske potencijale i oslobađaju hormone:

- I - **hipofizotropne neurone** koji oslobađaju hormone u *eminentia mediana* odnosno hipotalamo-hipofizne krvne sudove.
- II - **neurohipofizne neurone** koji prođu kroz hipotalamo-hipofiznu dršku i iz nje se oslobađaju.

Detalji hipotalamusno hipofiznog sistem



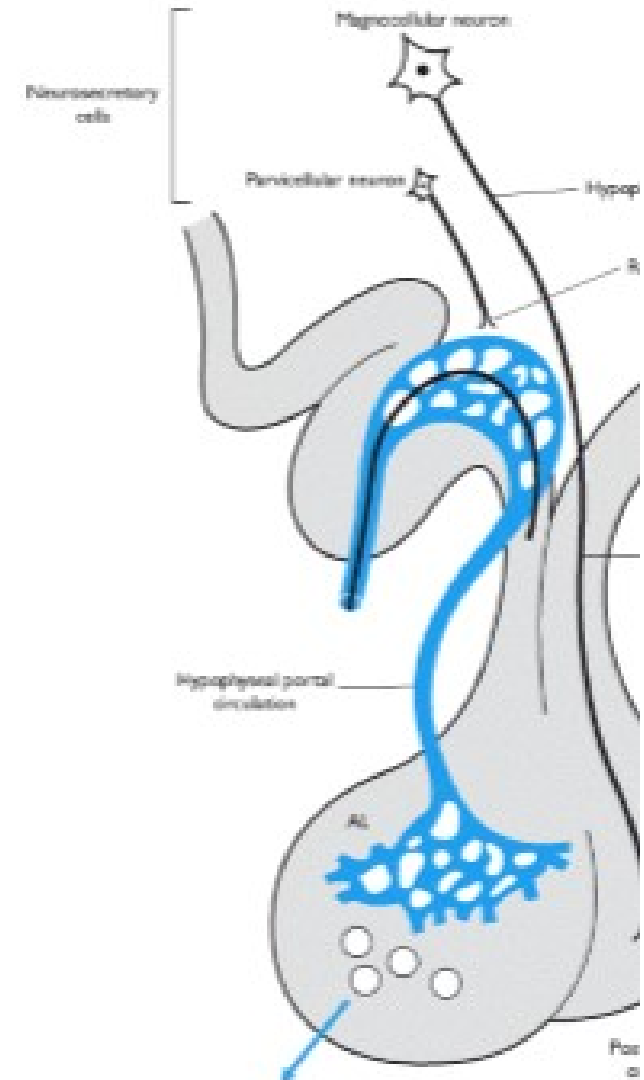
Signal preko konektujuće stimuliše hipotalamus da krv oslobađajući faktor i hormon direktno do kapil prednjeg režnja hipofize. Kao odgovor na svaki oslc faktor hipotalamusa, pre hipofize odpušta odgovar opštu cirkulaciju.

Hormoni zadnjeg režnja sintetišu u neuronima koj iz hipotalamusa, transpor aksona do nervnog završe režnja hipofize i tamo se

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

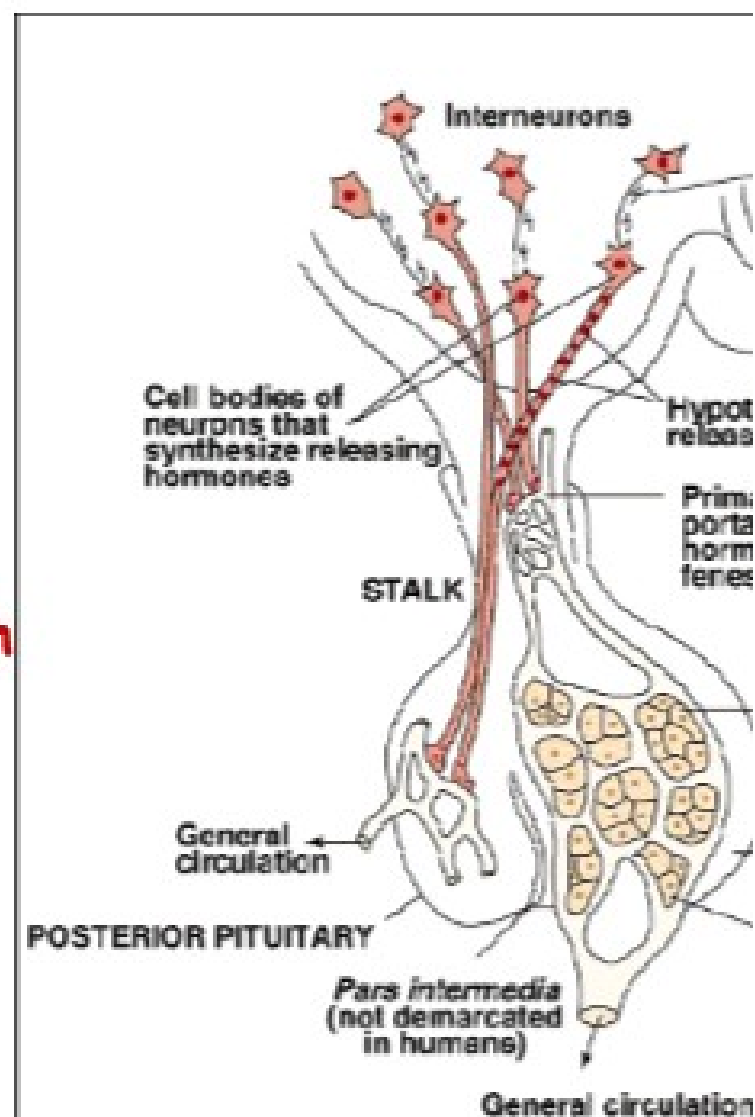
Hormoni prednjeg režnja hipofize

- 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.



Hormoni zadnjeg režnja hipofizi

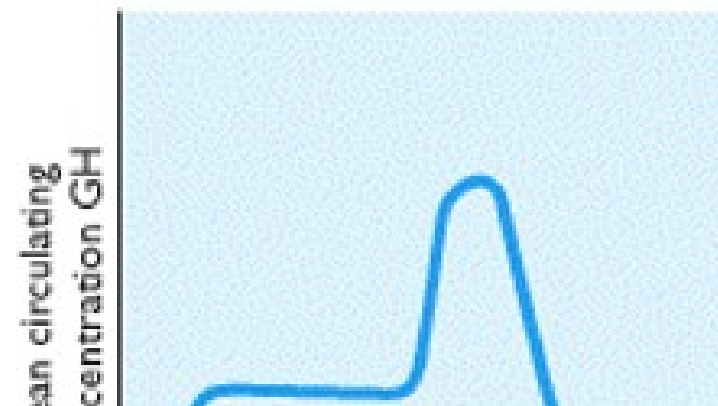
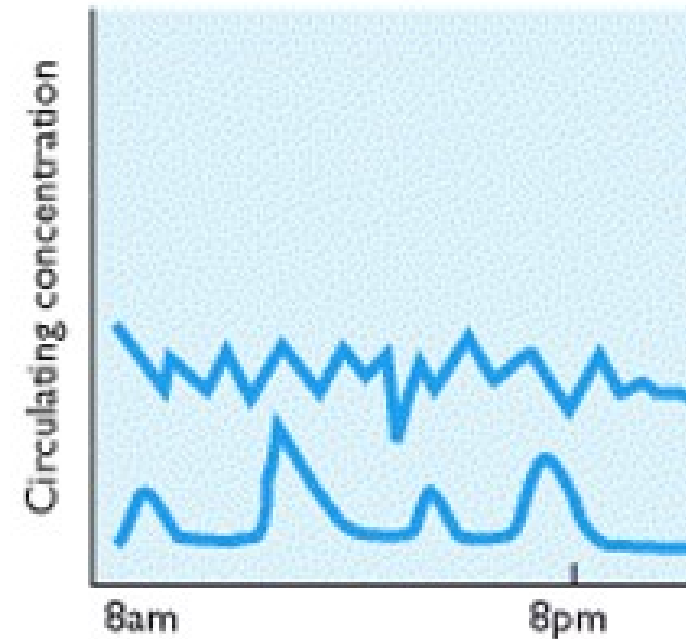
- Hormoni zadnjeg režnja hipotalamusa se sintetisju u neurohipofiznim neuronima supraoptičkog ili paraventrikularnog jedra hipotalamusa.
- Iz ovih jedara se transportuju aksonima koji se kroz hipotalamo-hipofiznu dršku pružaju **u zadnji režanj hipofize odakle se iz nervnih završetaka sekretuju u krv.**
- Na nivou zadnjeg režnja hipofize sekretuju se hormoni koji regulišu balans vode u organizmu
 - **antidiuretički hormon -ADH**



Lučenje prolaktina i hormona rasta je regul oslobađajućim i inhibitornim hormonima hipo

- **GHRH** - hormon oslobađanja hormona rasta (*growth hormone-rel* stimuliše oslobađanje hormona rasta.
- Gen na hromozomu 20 (40AK i 44AK). Za biološku aktivnost su od sa NH₂ kraja.
- Mehanizam delovanja- cAMP, Ca⁺⁺-kalmodulin čime se povećava os hormona rasta
- **GHRIH** - hormon koji inhibira oslobađanje hormona rasta (*growt, release - inhibiting hormon - somatostatin*). Ima 14 AK, cikličnu s SS most. Pored hipotalamusa ima ga i u GIT-u (želudac, tanksko c pankreasa, nervni završetski GIT-a), perifernim nervima, placent nadbubrega. Dominira u CNS-u i pankreasu.
- S-28 (prohormon)-7-10x potentniji u inhibiciji GH

- 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



Metabolički efekti hormona rast

Utiče na preuzimanje i oksidaciju hranljivih materija u masnom tkivu
Ima dejstvo i na endokrini pankreas

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

Masno tkivo:

Povećava osetljivost masnog tkiva na lipolitičko dejstvo kateholami
osetljivost na lipogeno dejstvo insulina.

↓ esterifikaciju MK

Mišić:

Indirektno ↓ iskorišćavanje glukoze u mišiću, na račun iskorišćavanja
↑ transport AK u mišić i sintezu proteina.

↑ sintezu DNK i RNK

Jetra:

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

↓ sinteza glikogena i ↓ glikoliza

GH-IGF1 ekspresija gena- umnožavanje i diferencijacija

III-ACT

- ACTH je jednolančani peptid koji se sastoji od 39 aa. Reguliše rast i funkciju kore nadbubrežnih žlezda. 24 kiseline na N-terminalnom kraju su ključne za biološku 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 receptore

II- TSH

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

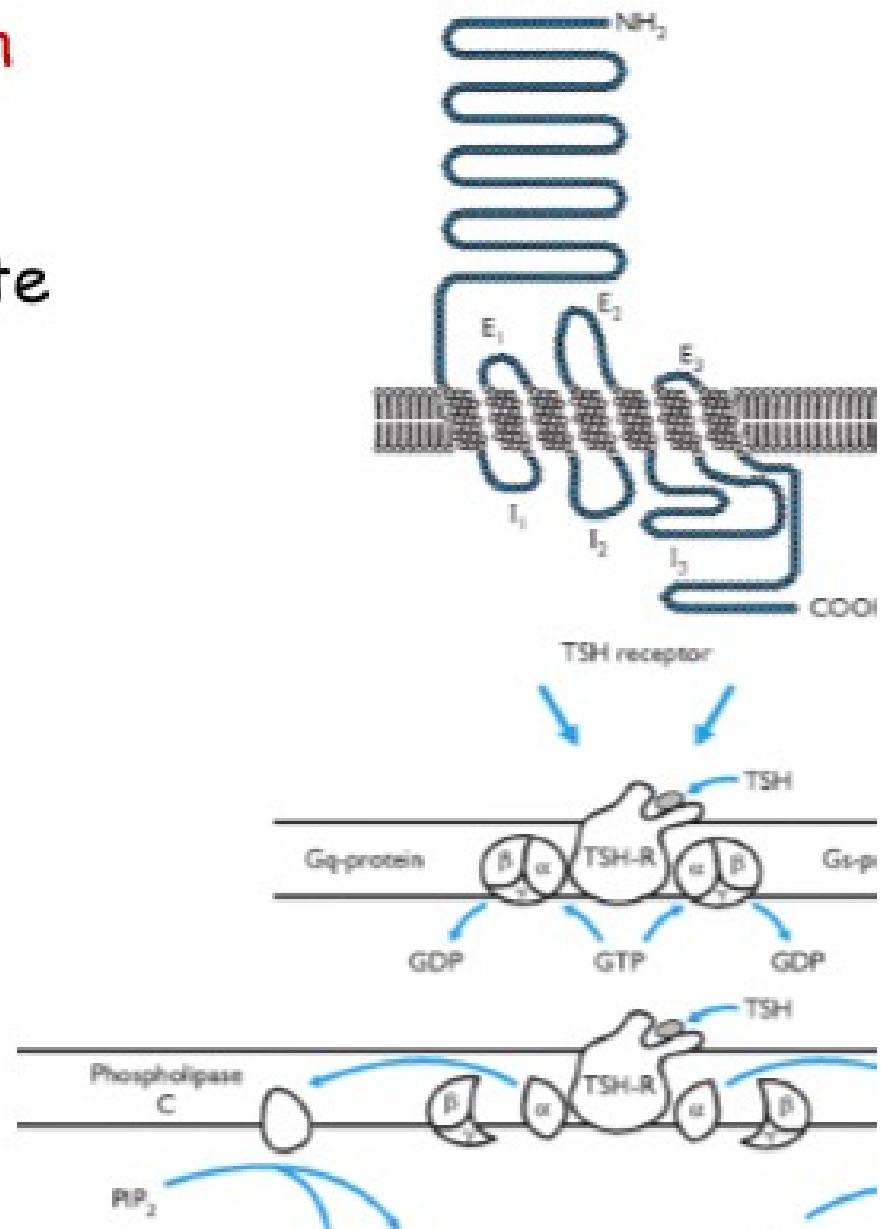
Tireotropne ćelije hipofize-TRH ima pozitivan efekt
T3 i T4 imaju negativan efekt

Cirkardijalni ritam sekrecije- maksimum u snu, p
sekrecije poslepodne

Pulsativna sekrecija- 2-6h između pikova

TSH stimuliše sve faze sinteze tiroidnih hormona

- **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,



PROLAKTIN

Polipeptidni lanac od 199 AK i sadrži 3SS mosta

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

Pulsativna sekrecija- pik (maksimum) tokom noćnog sna

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

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

Mehanizam dejstva- receptori na plazma membrani ćelija mlečne bubrege, nadbubrege, testisi, ovarijumi, uterus)

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

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

Kod muškaraca: povećava broj spermatozoja, povećava sintezu proteina u testisima

II- FSH - cAMP

Kod žena: Maturacija folikula

Receptori se nalaze na granulosa ćelijama ovarijuma
konverzija andogena u estrogene, indukcija proliferacije

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

Folikuli manje osetljivi na FSH ulaze u apoptozu- žuč

Kod muškaraca: indukcija spermatogeneze

Receptori se nalaze na Sertoli ćelijama- stimulacija

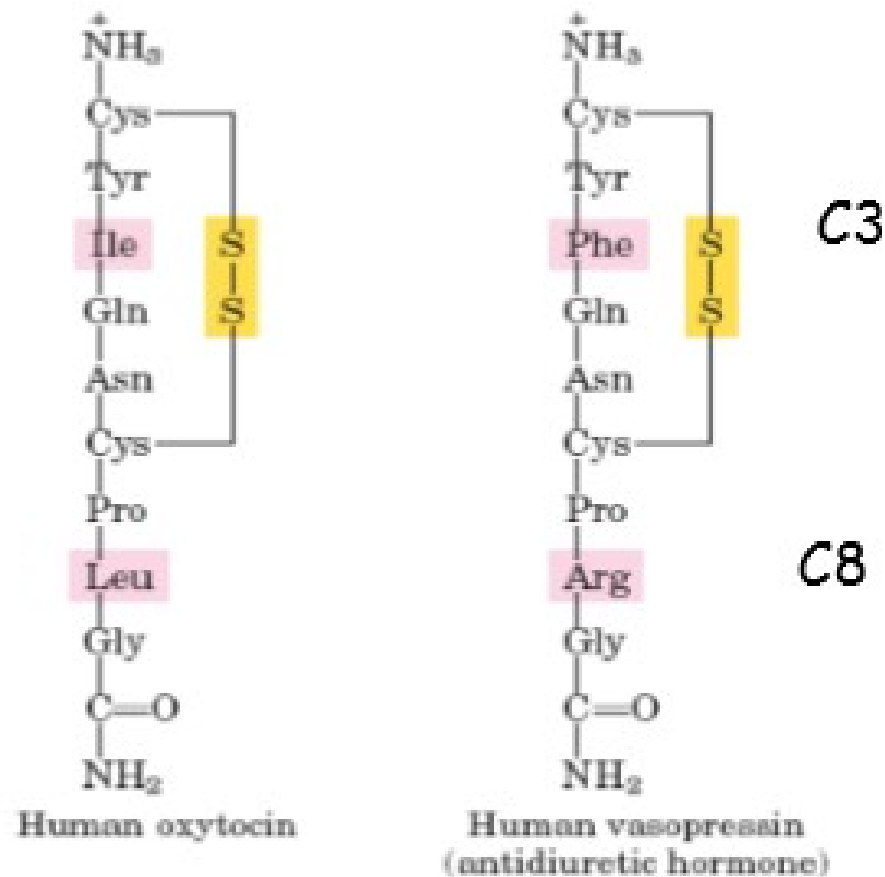
II- LH - cAMP

Kod žena: indukcija ovulacije i luteiniziranje Grafolikula

Konverzija androgena u estrogene

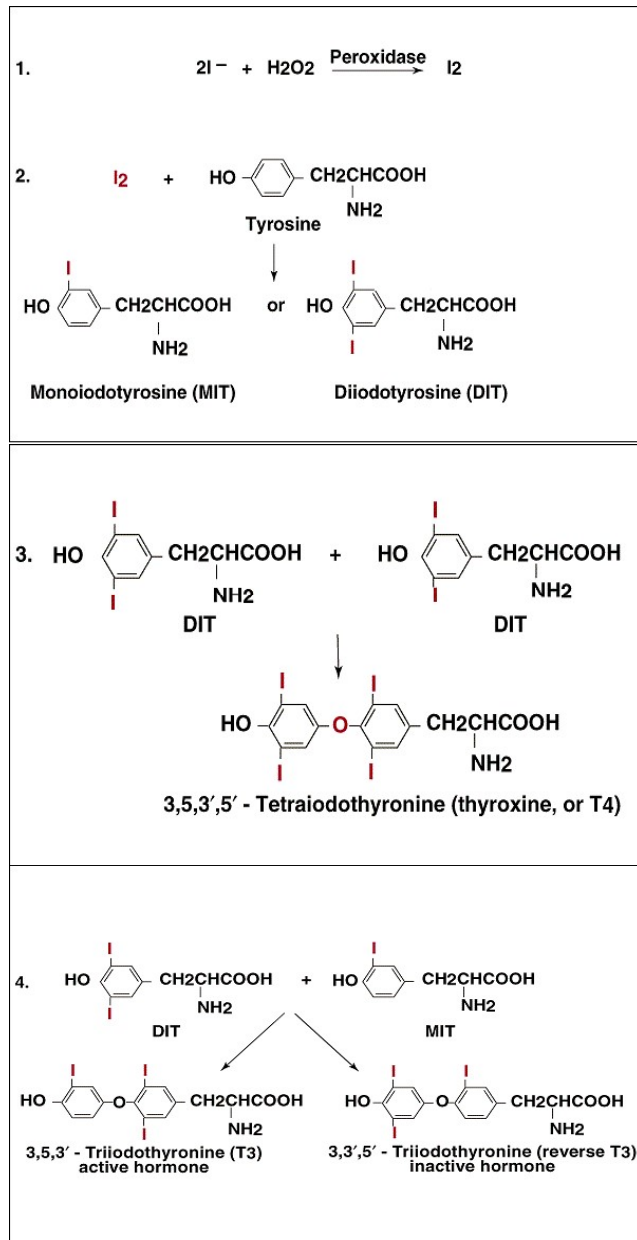
Kod muškaraca: Produkcija androgena u Lejdigoćelijama- održavanje spermatogeneze, razvoj spolnih karakteristika

Dva hormona zadnjeg režnja hipofize



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

HORMONI ŠTITASTE ŽLIJEZDE



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

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

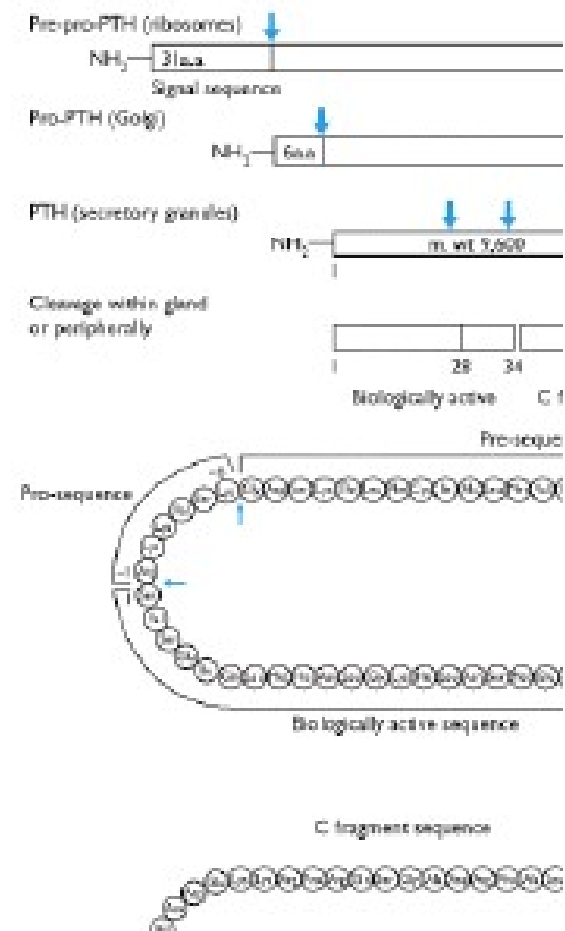
Povećava osetljivost β -ćelija na stimuluse koji normalno dovode do sekrecije insulina

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 sintetise 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,



- Promene u koncentraciji Ca^{2+} u cirkulaciji se detektuju i utiču na sekreciju PTH mehanizmom negativne povratne sprege. – kontrola razgradnje više nego kontrola sinteze.

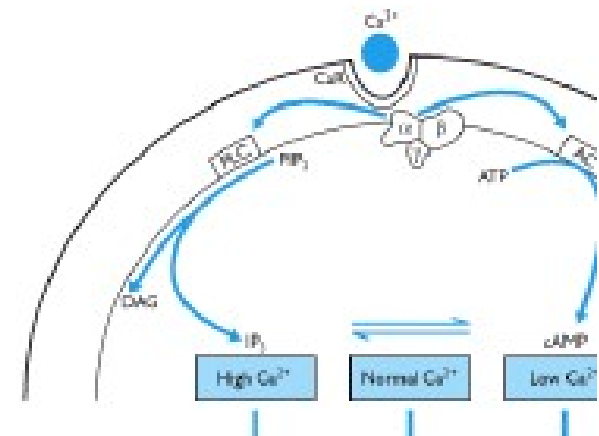
- Glavne ćelije detektuju koncentraciju Ca^{2+} u cirkulaciji preko jedinstvenog kalcijumskog receptora koji je vezan za G-protein.

- Povećanje vezivanja kalcijuma stimuliše fosfolipazu C i inhibira adenilat ciklazu.
- Povećava se koncentracija IP_3 i smanjuje koncentracija cAMP.

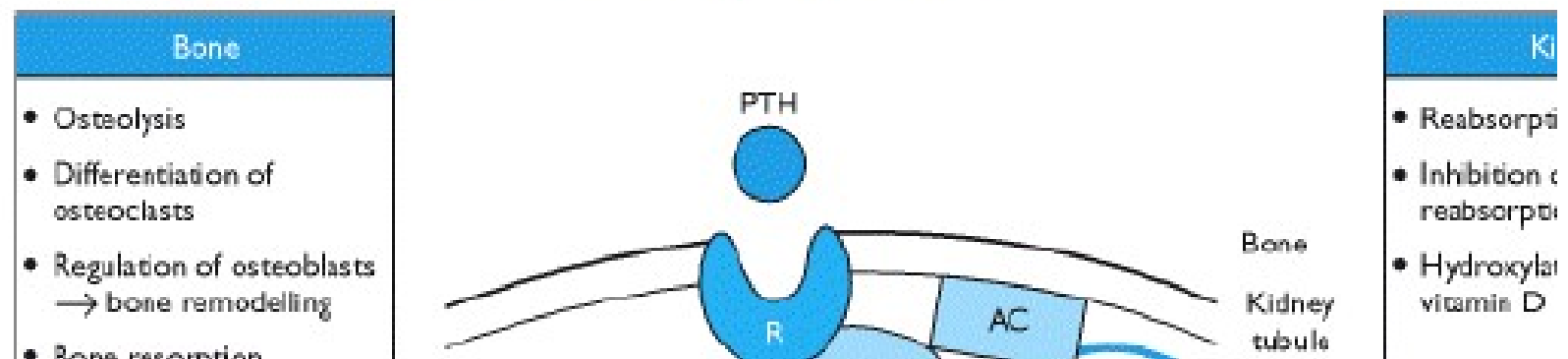
- IP_3 dovodi do povećanja koncentracije citosolnog kalcijuma što redukuje oslobađanje PTH.

Structural features of the Ca^{2+} receptor

- P Protein kinase C phosphorylation sites
- 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 ćelija bubrega. PTH stimuliše osteoblaste da proizvode faktore aktivacije (parakrini signali: citokini, prostaglandini), a aktivirani osteoklasti započinju reapsorpciju kostiju.
- Receptor za PTH je protein koji ima jedan transmembranski segment. PTH, između hormona i receptora, preko G-proteina, aktivira adenilat ciklazu, povećavajući koncentraciju 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

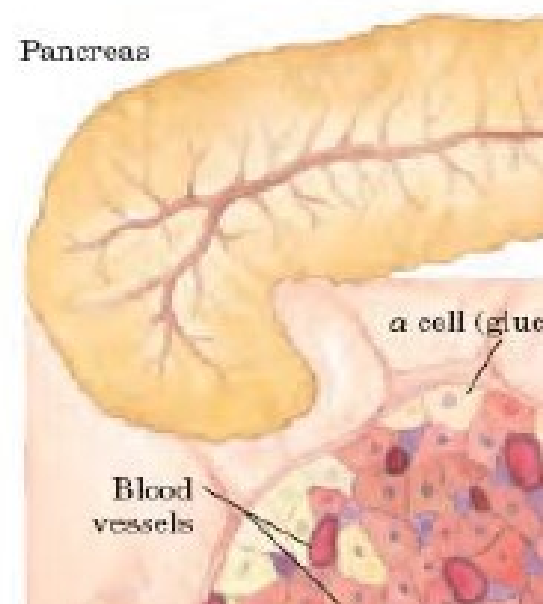


Hormoni koji učestvuju
regulisanju energetske
metabolizma:
insulin i glukagon

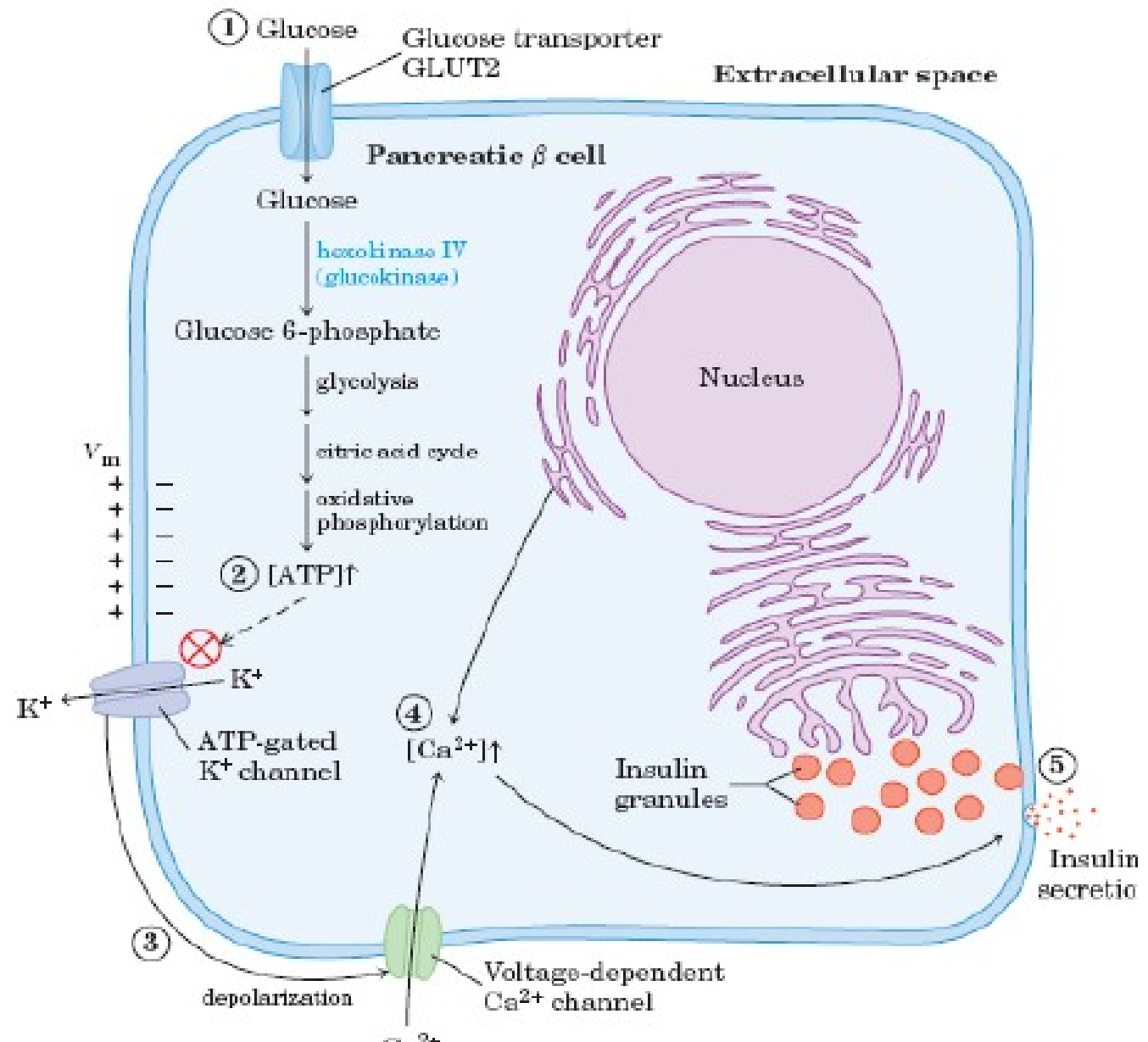
Sinteza i oslobađanje insulina i gl

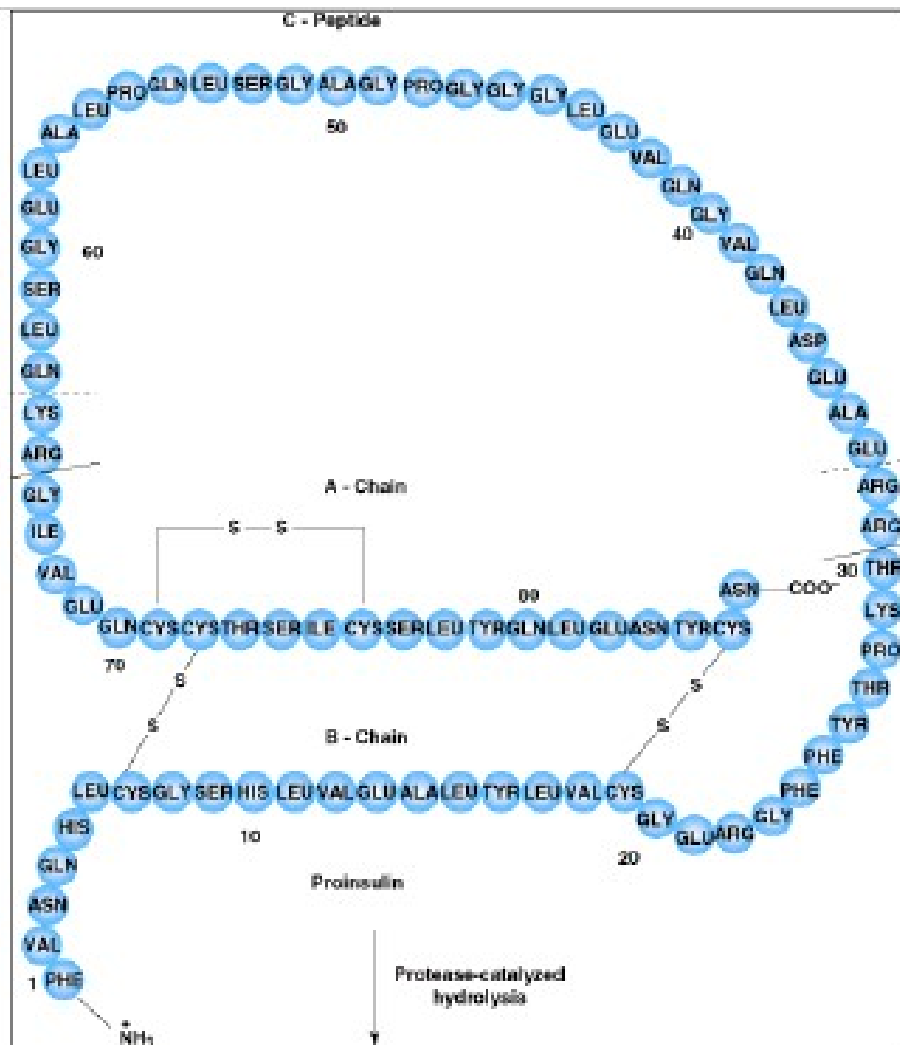
Insulin i glukagon se sintetisu u Langerhansovim ostrvcima endokrinog pankreasa. Glukagon sekretuju α -ćelije, a insulin β -ćelije i oba hormona ulaze u cirkulaciju preko pankreasnih vena.

Oba hormona su polipeptidi, i sintetisu se iz preprohormona, od kojih se u završetku

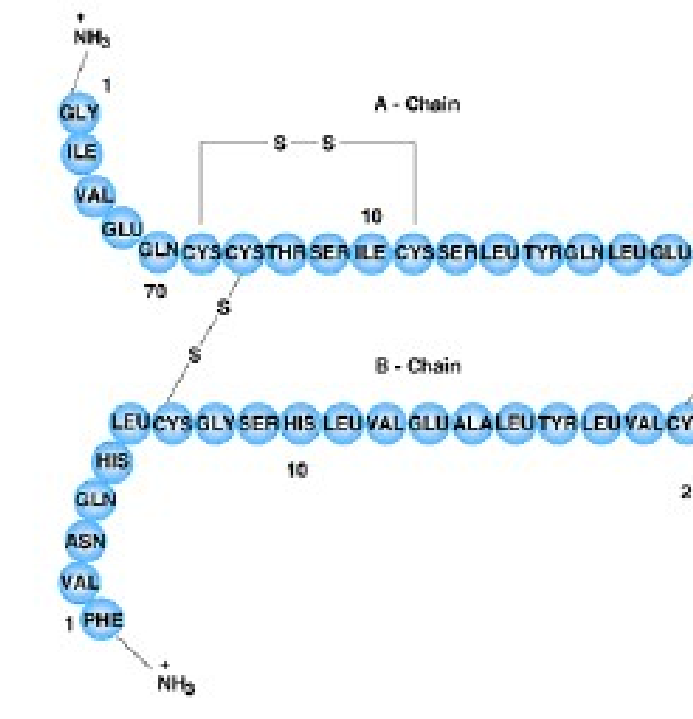


Sekrecija insulina iz ćelija pankreasa pod kontrolom





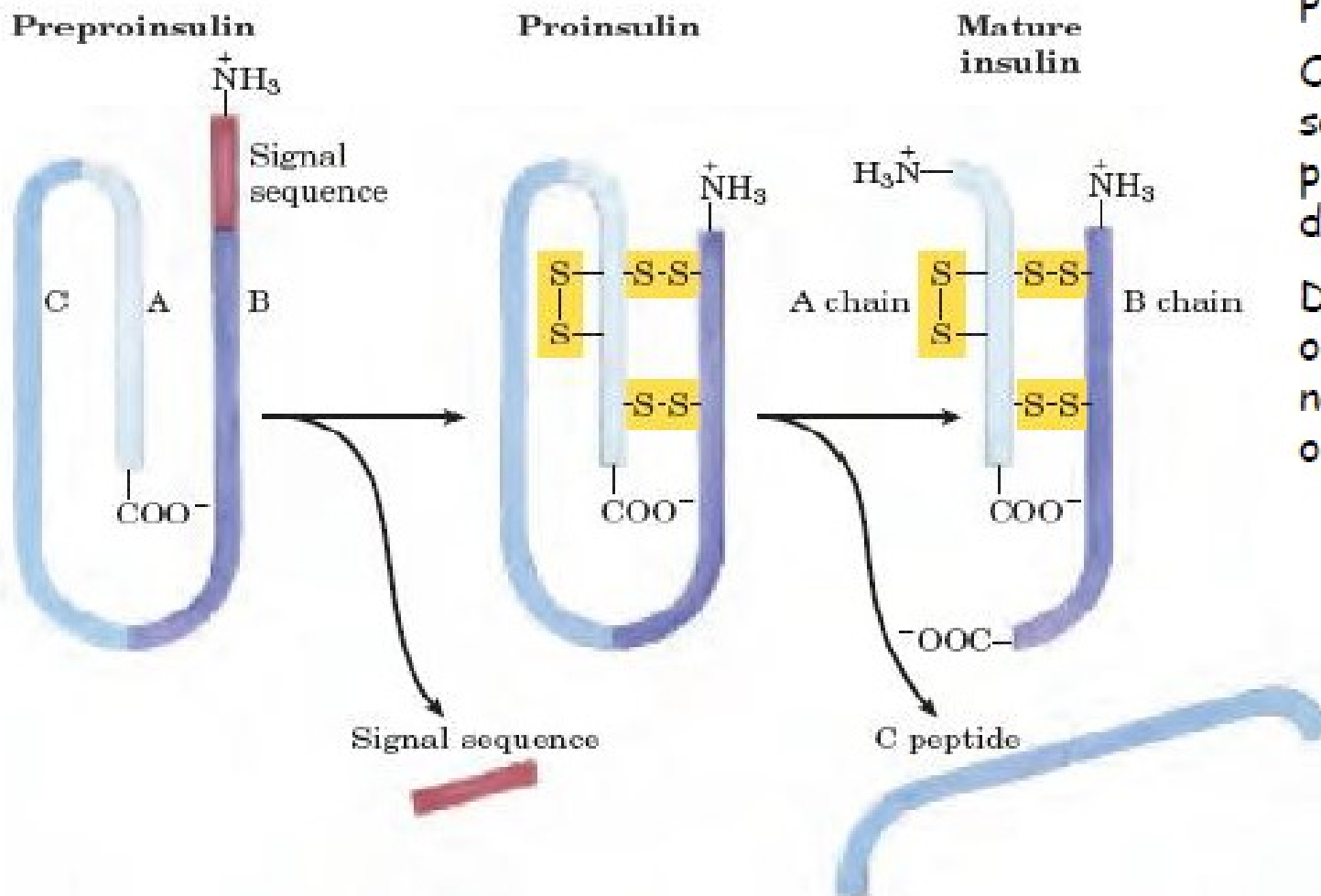
Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.



Aktivni oblik se sastoji od polipeptidna lanca (A i B) i disulfidnim vezama.

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

Ima manje od 5%
biološke aktivnosti
insulina



Zreli insulin nastaje
prekursora-pre
proinsulina proteolitičkim

Odvajanjem 23
sekvencija (na ar
preproinsulina i
disulfidna most

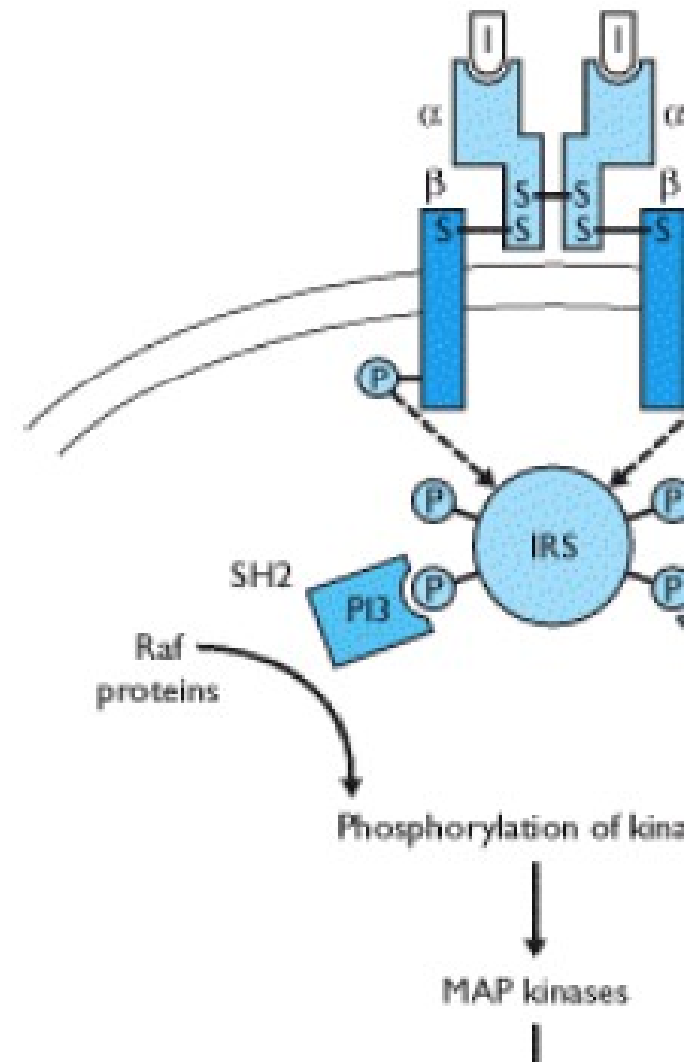
Dalje proteoliti
odvaja C peptid
nastaje zreo in
od lanaca A i B.

Proinsulin-ribozomi

SS mostovi-EPR

Humani insulinski gen- kratak krak hr 11

- 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 DNK)



Fiziološki efekti insulina

1. Stimuliše odlaganje glikogena u jetri i mišićima
2. Stimuliše sintezu masnih kiselina i triacilglicerol odlaganje u masnom tkivu
3. Stimuliše sintezu određenih proteina u različitim tkivima koji doprinose rastu ćelija
4. Ima parakrine efekte na ćelije pankreasnih ostrva

Sinteza i sekrecija glukagona

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

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

Veoma brzo se metaboliše u jetri i bubrezima

Mehanizam delovanja - posredstvom mehanizma

Regulatori oslobađanje gluk

Najvažniji regulatori oslobađanje gluk

glukoza (dir. i ind.) -

insulin -

amino kiseline +

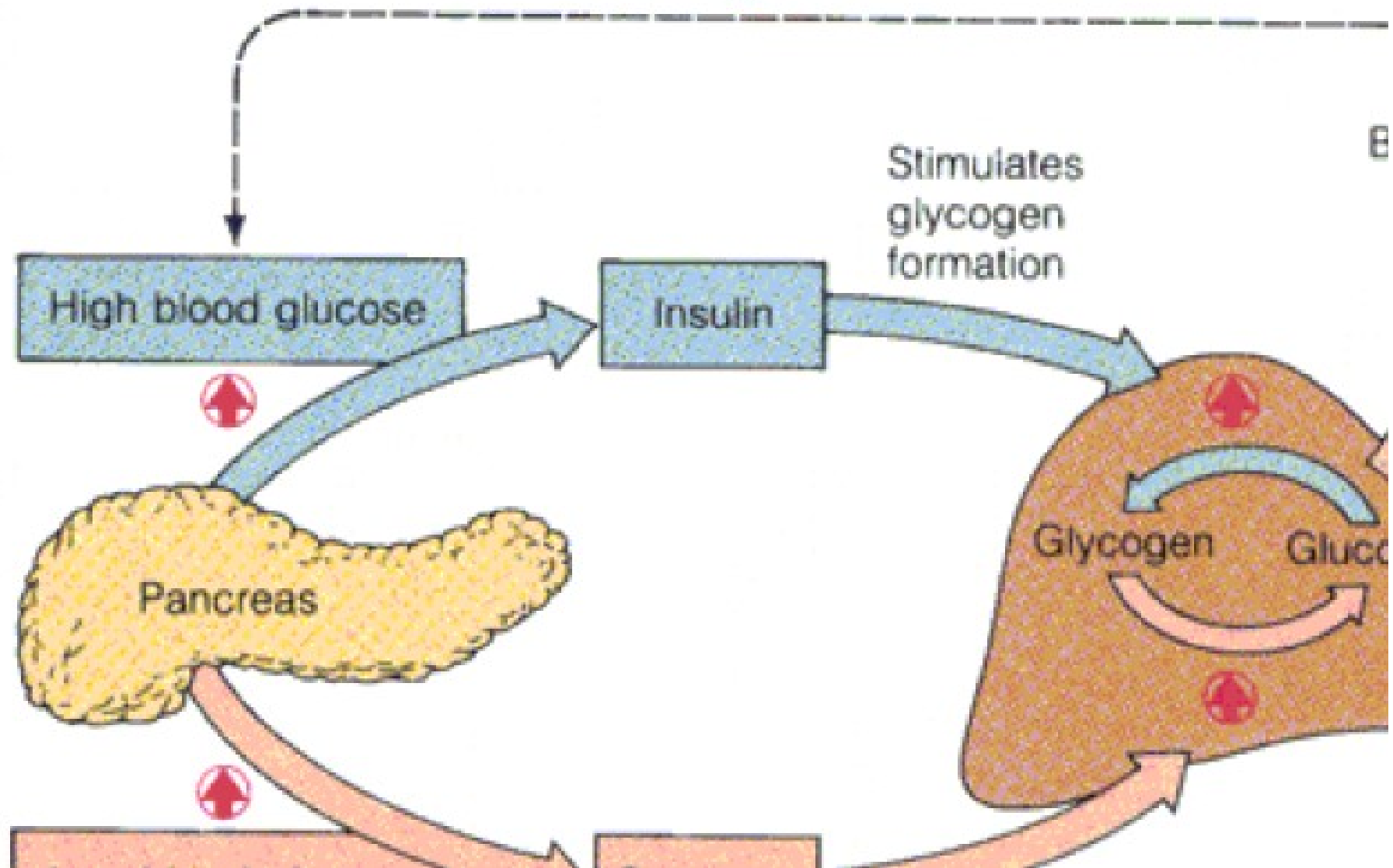
Ostali regulatori

kortizol +

nervni stimulus (stres) +

adrenalin +

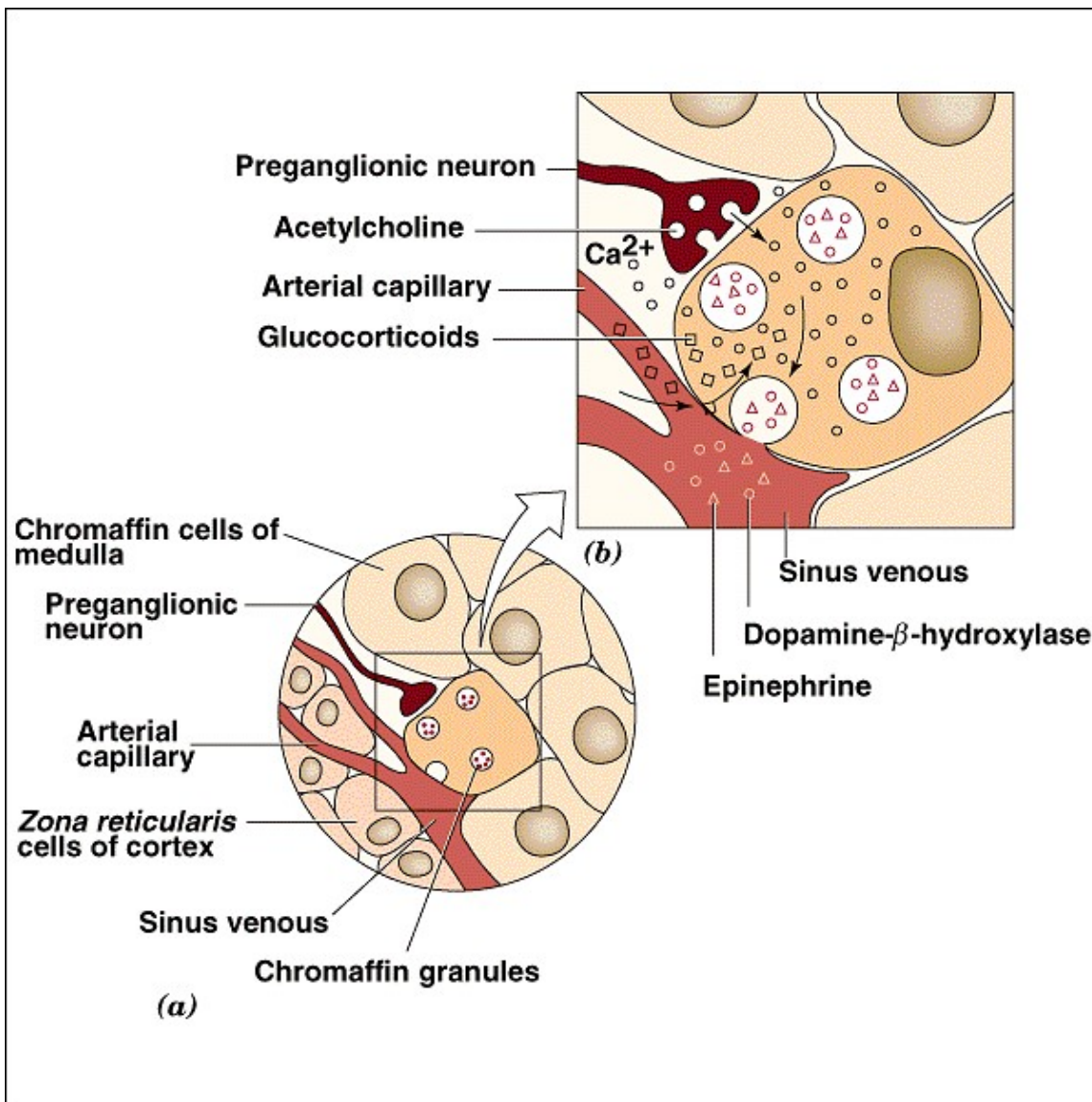
Hormonski odgovor na promene u konc glukoze



Efekti insulina i glukagoc

Hormon	Uloga	Najvažniji metabolički utiče
Insulin	Pospešuje deponovanje hranljivih materija nakon obroka Pospešuje rast	Stimuliše deponovanje glikogena Stimuliše sintezu MK i proteina Stimuliše preuzimanje proteina
Glukagon	Pospešuje mobilizaciju	Aktivira glukoneogenezu

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

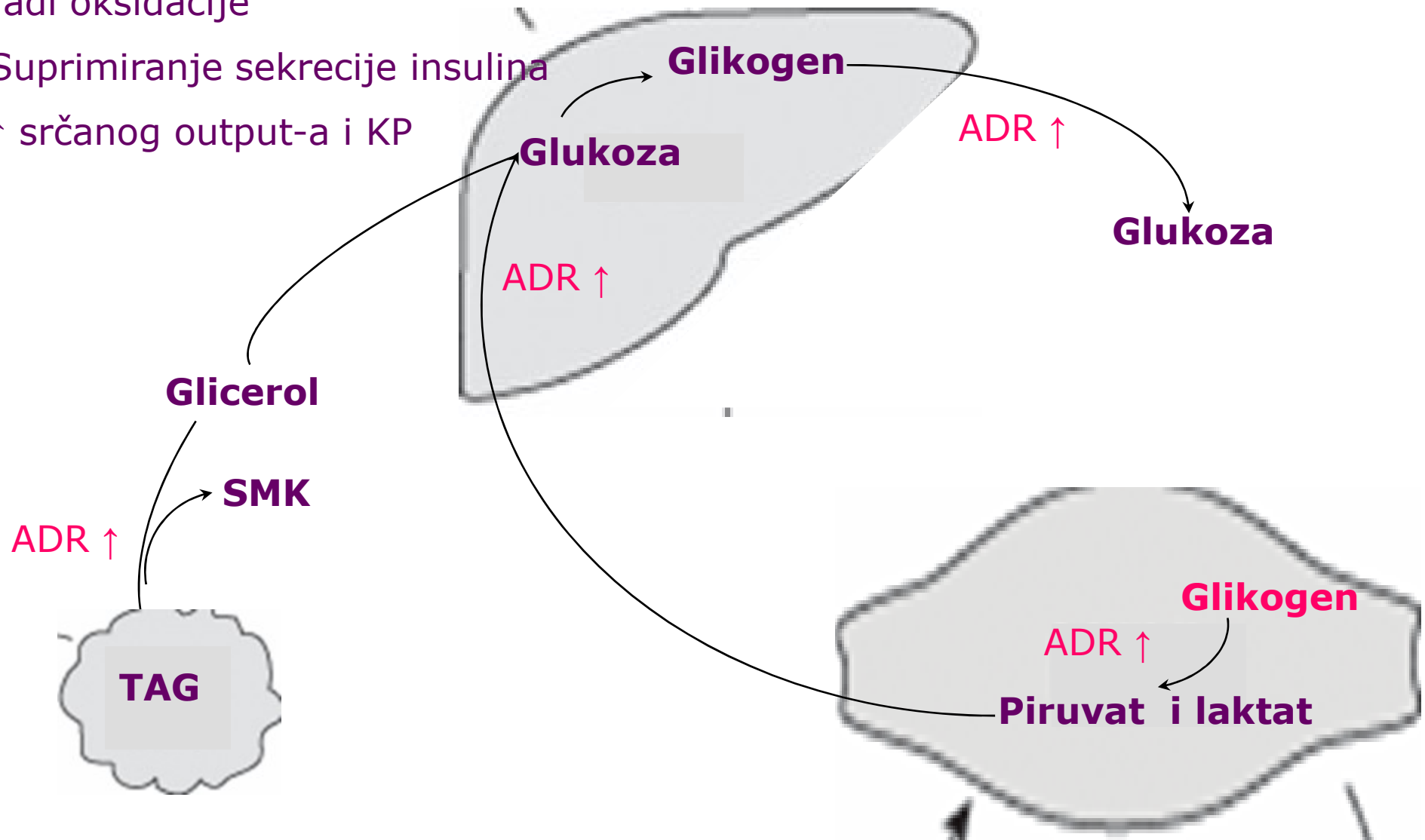
Stimulisano je različitim vrstama stresa – bol, krvavljenje, fizička aktivnost, hipoglikemija i hipoksija

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

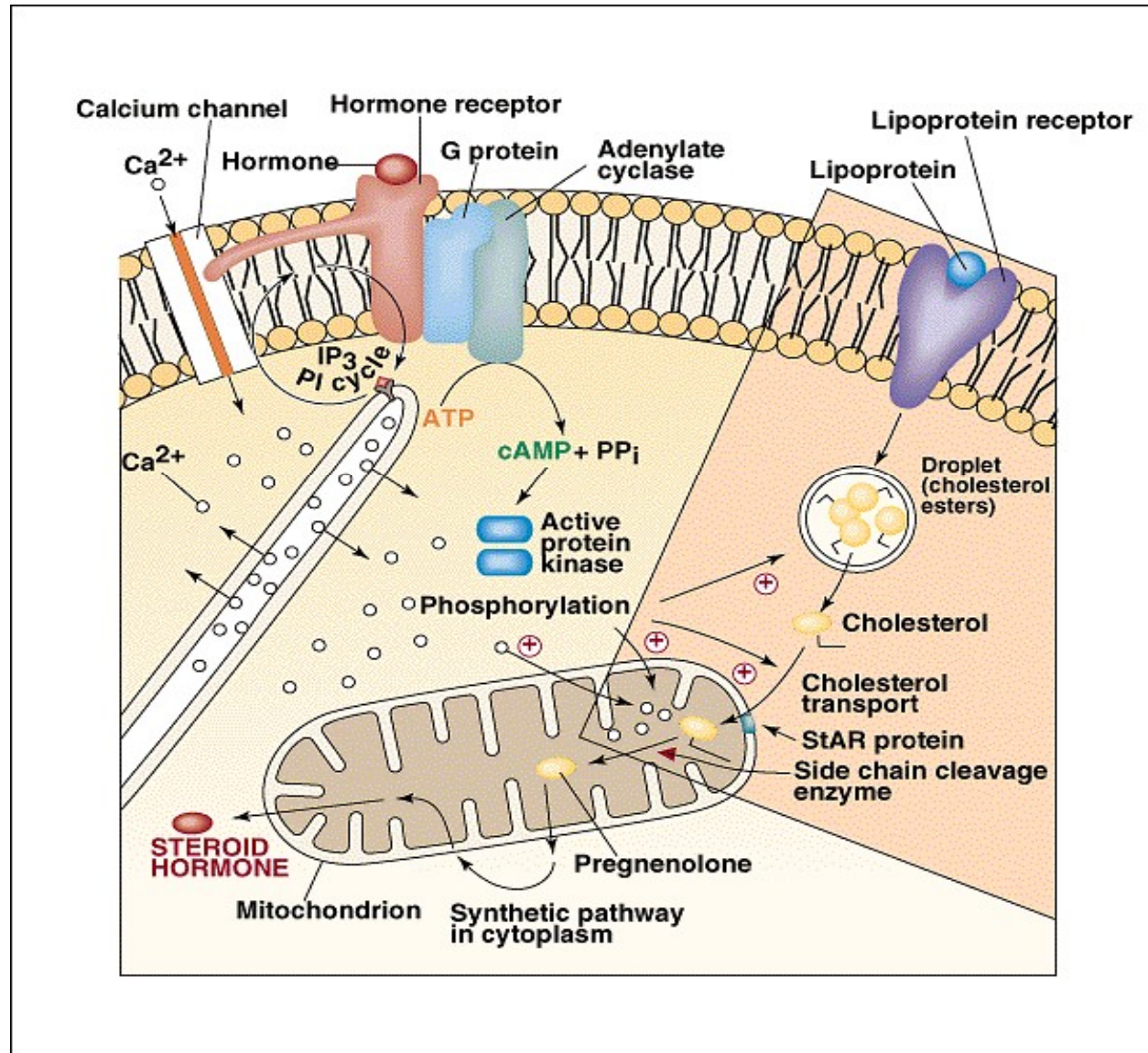
Brzo se odvajaju od svojih receptora, tako da je trajanje biološkog odgovora kratko

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**).

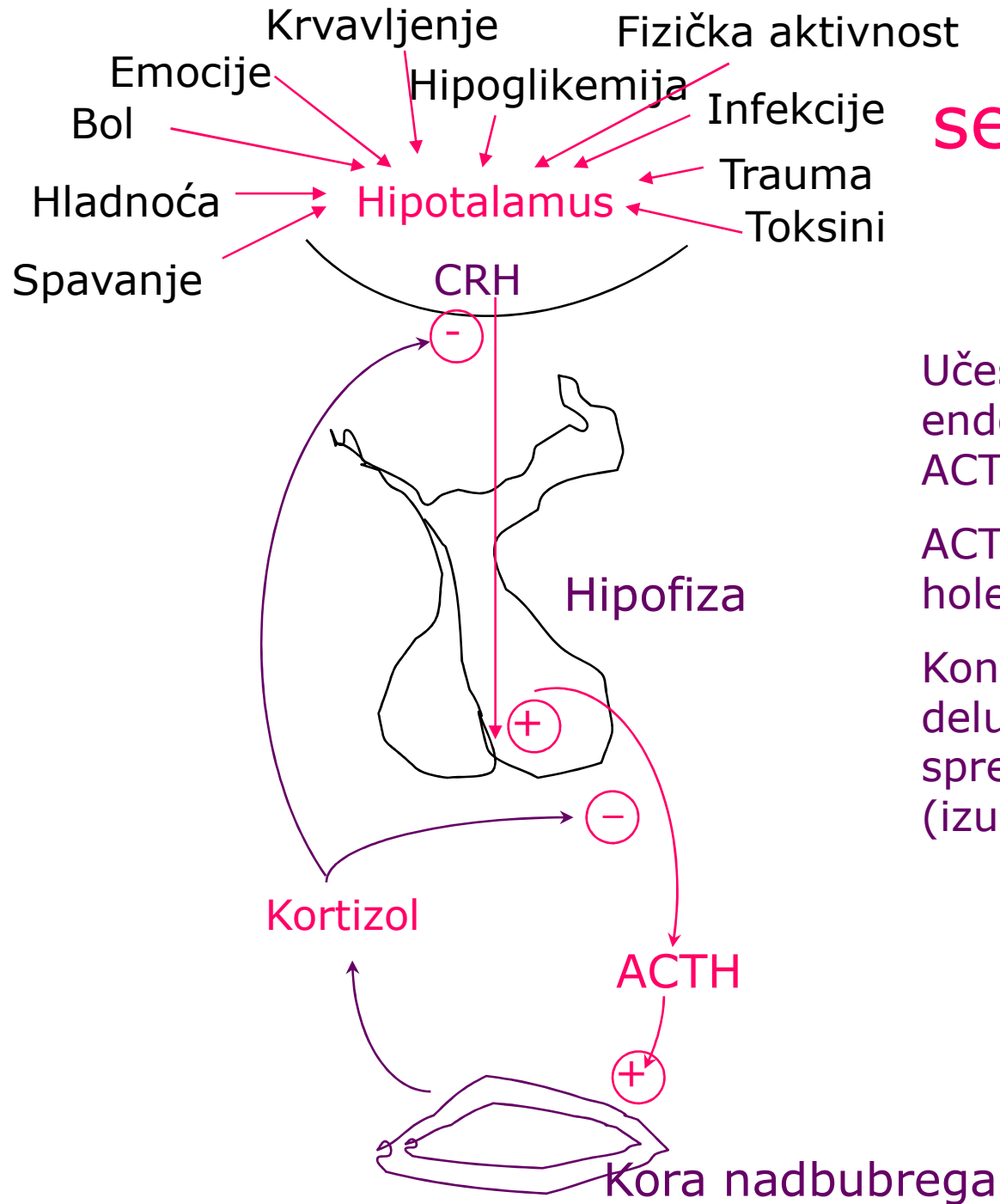
Biosinteza glukokortikoida



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

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

Regulacija sekrecije kortizola



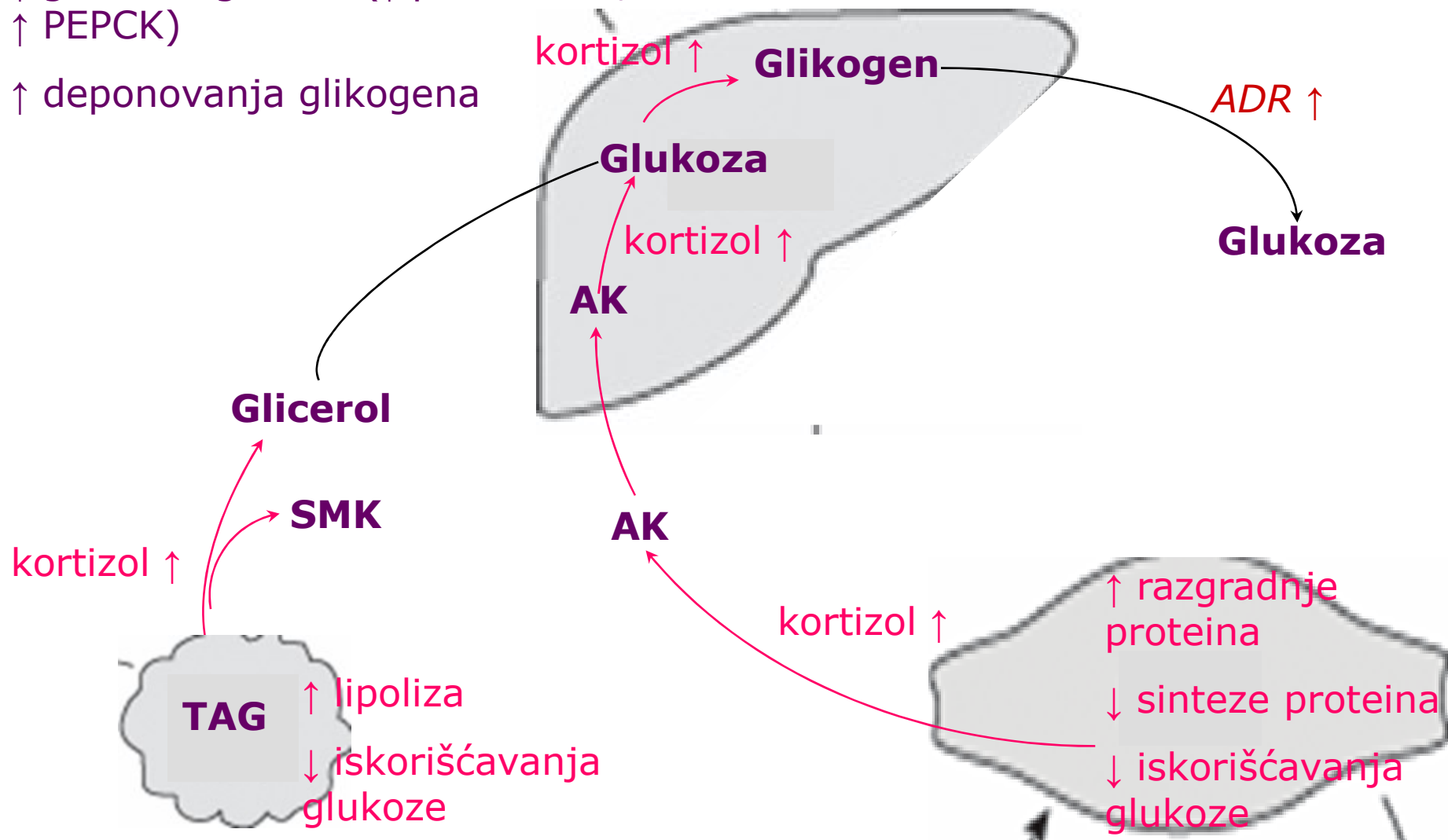
Učestvuje kaskada nervnih i endokrinih signala, preko CRH i ACTH

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)

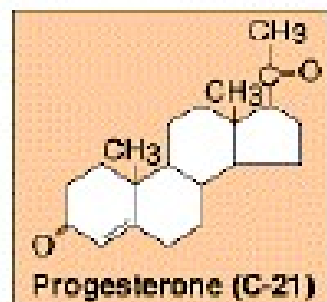
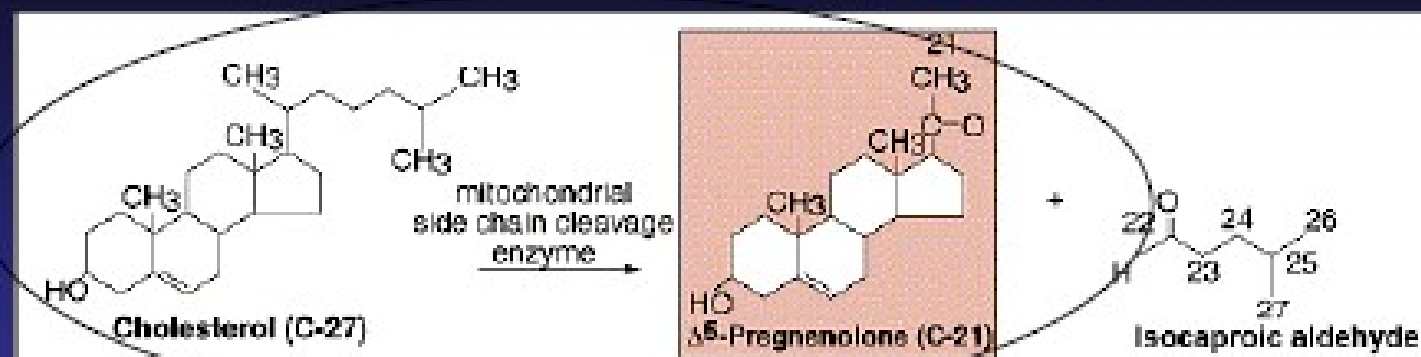
Inhibira kasne zapaljenske efekte (proliferacija kapilara i fibroblasta, deponovanje kolagena, i kasnije, nastajanje ožiljka)

Imunosupresivna dejstva

Sprečavanje manifestacija humoralne i celularne imunosti

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

Aldosteron



cytoplasmic
3 β -ol dehydrogenase
 $\Delta^4,5$ -isomerase

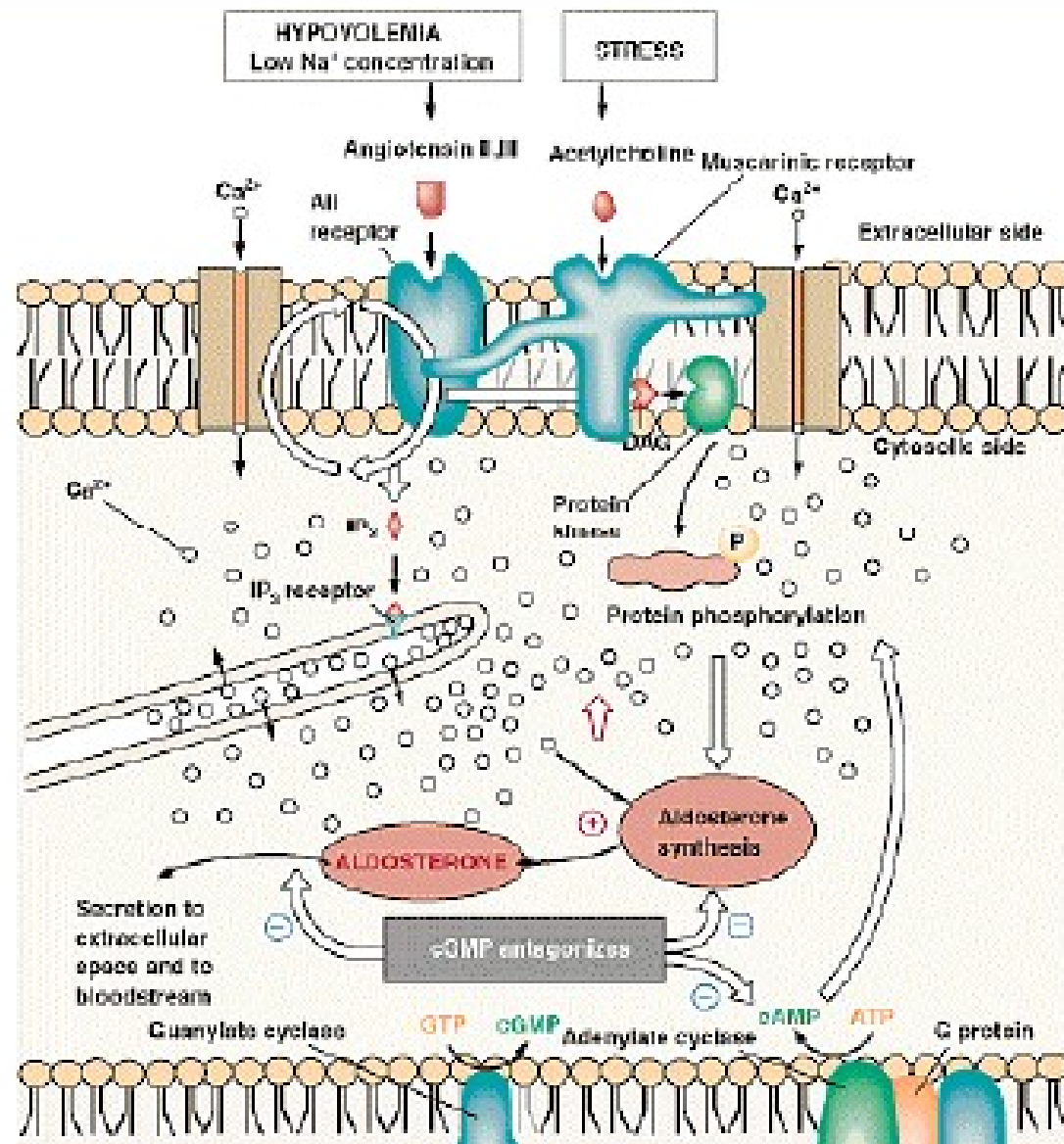
(in Zona glomerulosa)
cytoplasmic
21-hydroxylase
mitochondrial 11 β -hydroxylase
mitochondrial 18 β -hydroxylase



Aldosteron nastaje iz progesterona reakcijama hidrosilacije na C-21 i C-11 a potom i oksidacijom na CH₃ grupe na poziciji C-18

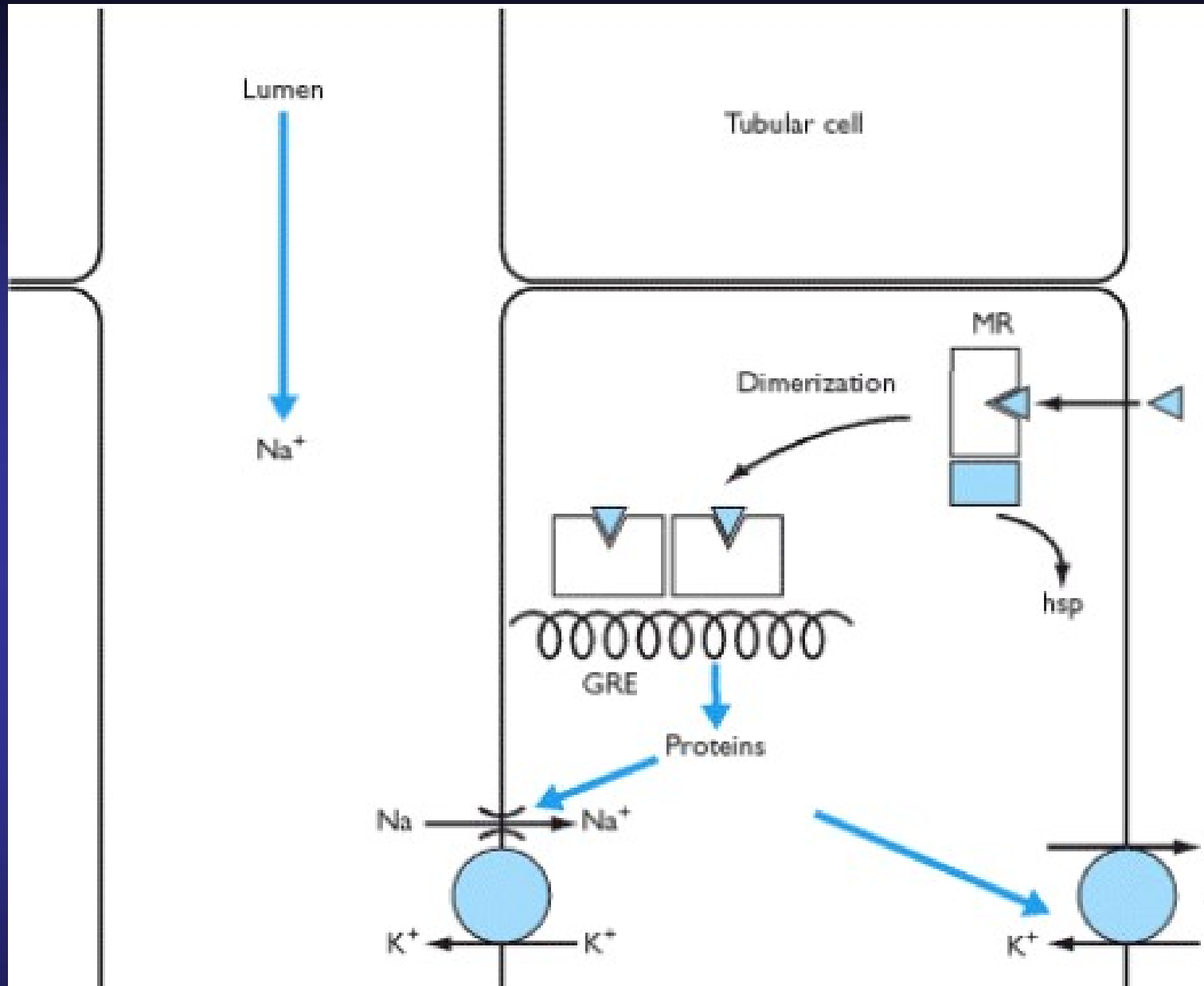
Gl
za
al
je
an

Aldosteron

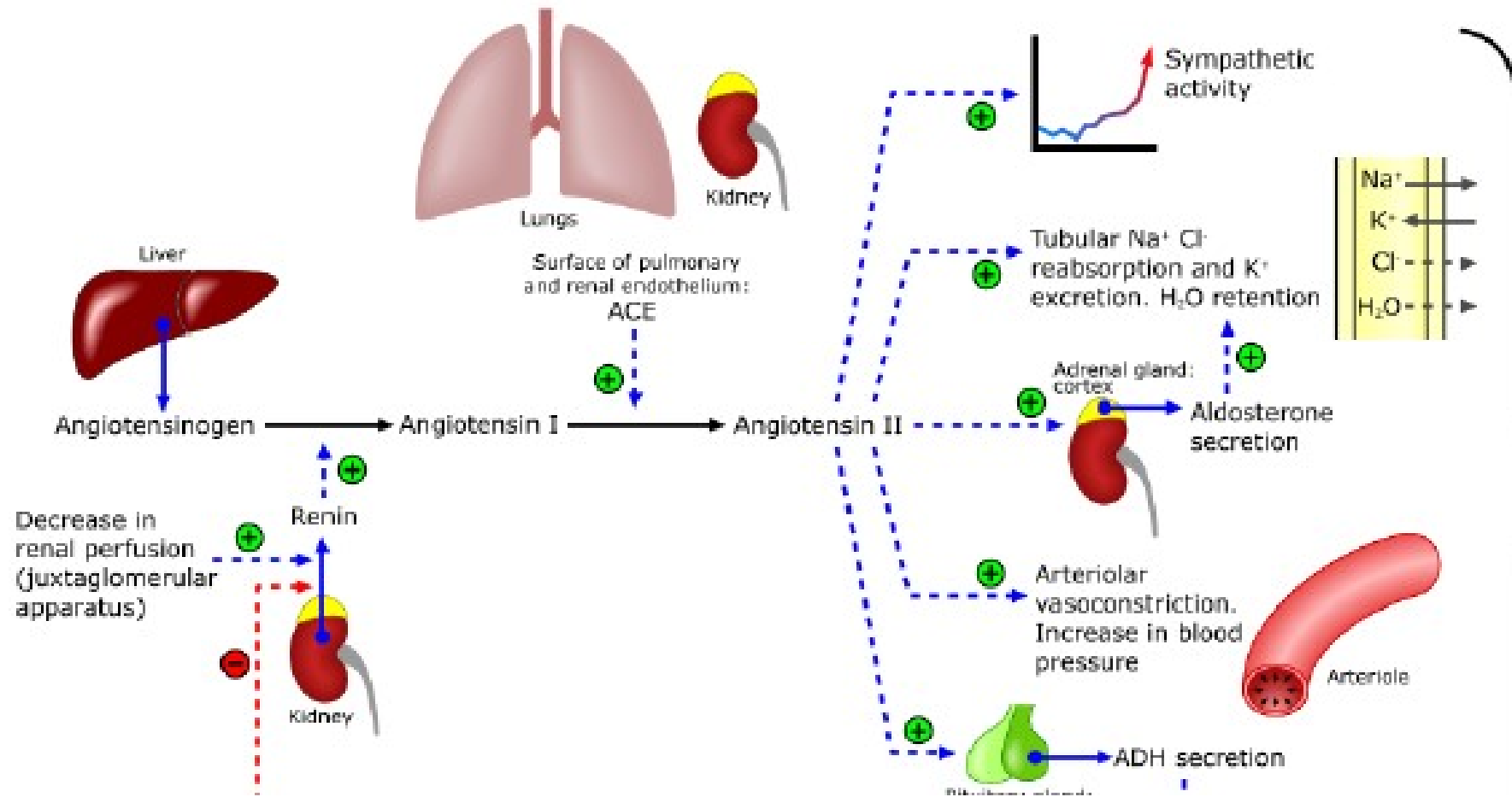


Dejst
aldost
do sir
koji u
kretar
Mg²⁺
memb

Efekti aldosterona u bubregu



Renin-angiotensin-aldosterone system



Polni steroidni hormoni: androgeni

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

Naivazniji androgeni hormon je testosteron. i 95% se

FSH - cAMP

Kod žena: Maturacija folikula

*Receptori se nalaze na granulosa ćelijama ovarijuma
konverzija andogena u estrogene, indukcija proliferacije*

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

Folikuli manje osetljivi na FSH ulaze u apoptozu- žuč

Kod muškaraca: indukcija spermatogeneze

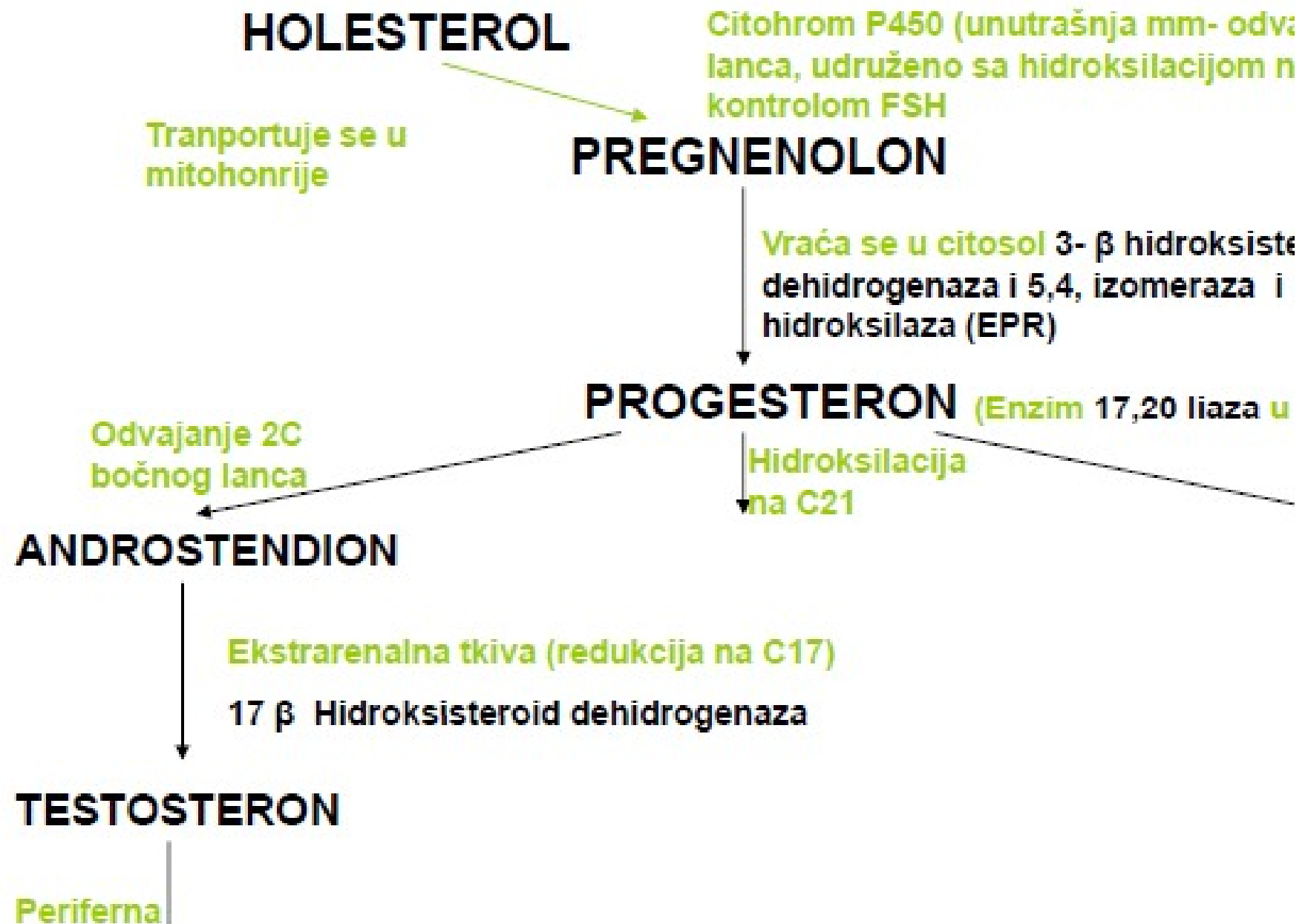
Receptori se nalaze na Sertoli ćelijama- stimulacija

LH - cAMP

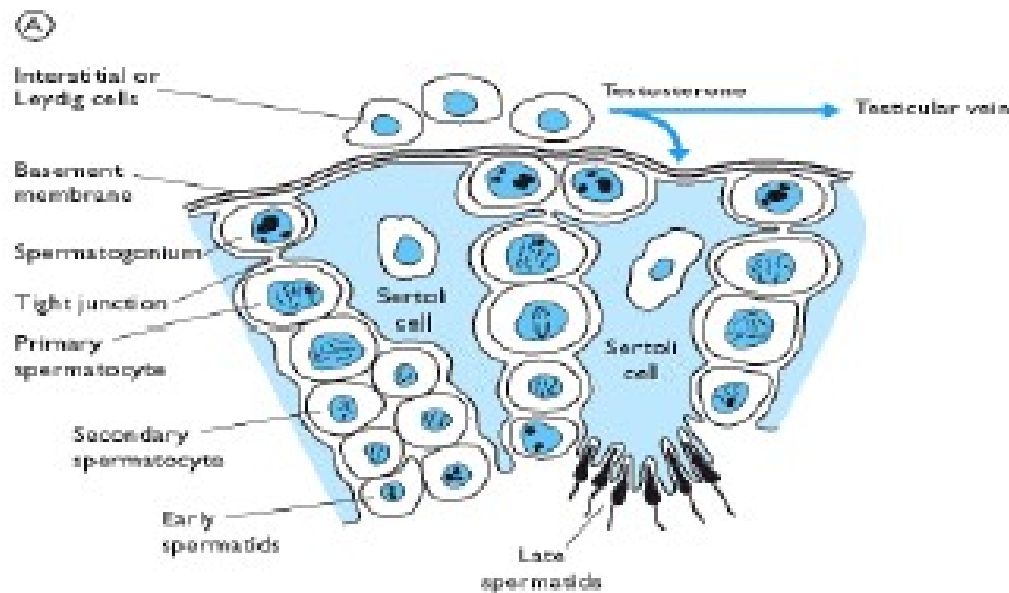
Kod žena: indukcija ovulacije i luteiniziranje Granuloznoćelijskog folikula

Konverzija androgena u estrogene

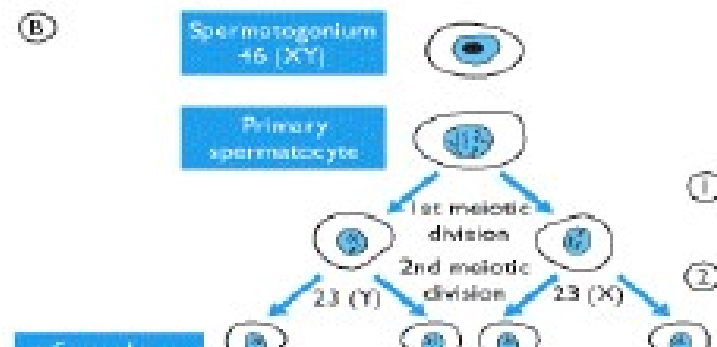
Kod muškaraca: Produkcija androgena u Lejdigovim ćelijama- održavanje spermatogeneze, razvoj sekundarnih spolnih karakteristika



Uticaj testosterona na strukturu organa humanog seminifernog tubula i spermata



Potrebni su :
spermatogen
sazrevanje s
Takođe su o
rast i funkci
semenih vezi



Efekti estrogena

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

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

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

Prisprikladaju tkivo endometrijuma za implantaciju

Odgovorni su za održavanje normalne struktura krvnih sudova kod žena. Mogu da pospešuju NO u ćelijama vaskularnih glatkih mišića.

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

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

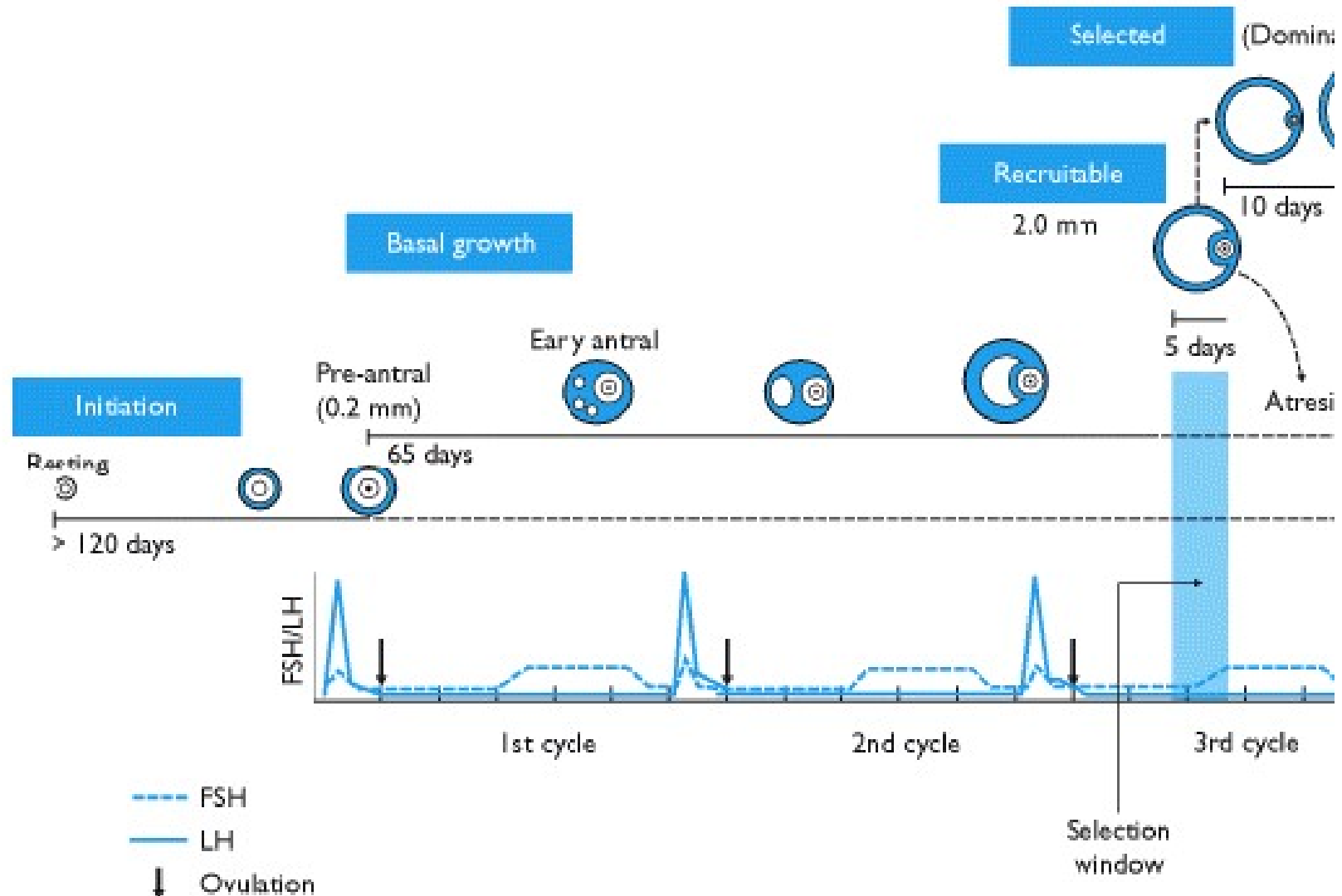
Utiču na metabolizam lipida povećavajući nivo

Progestini

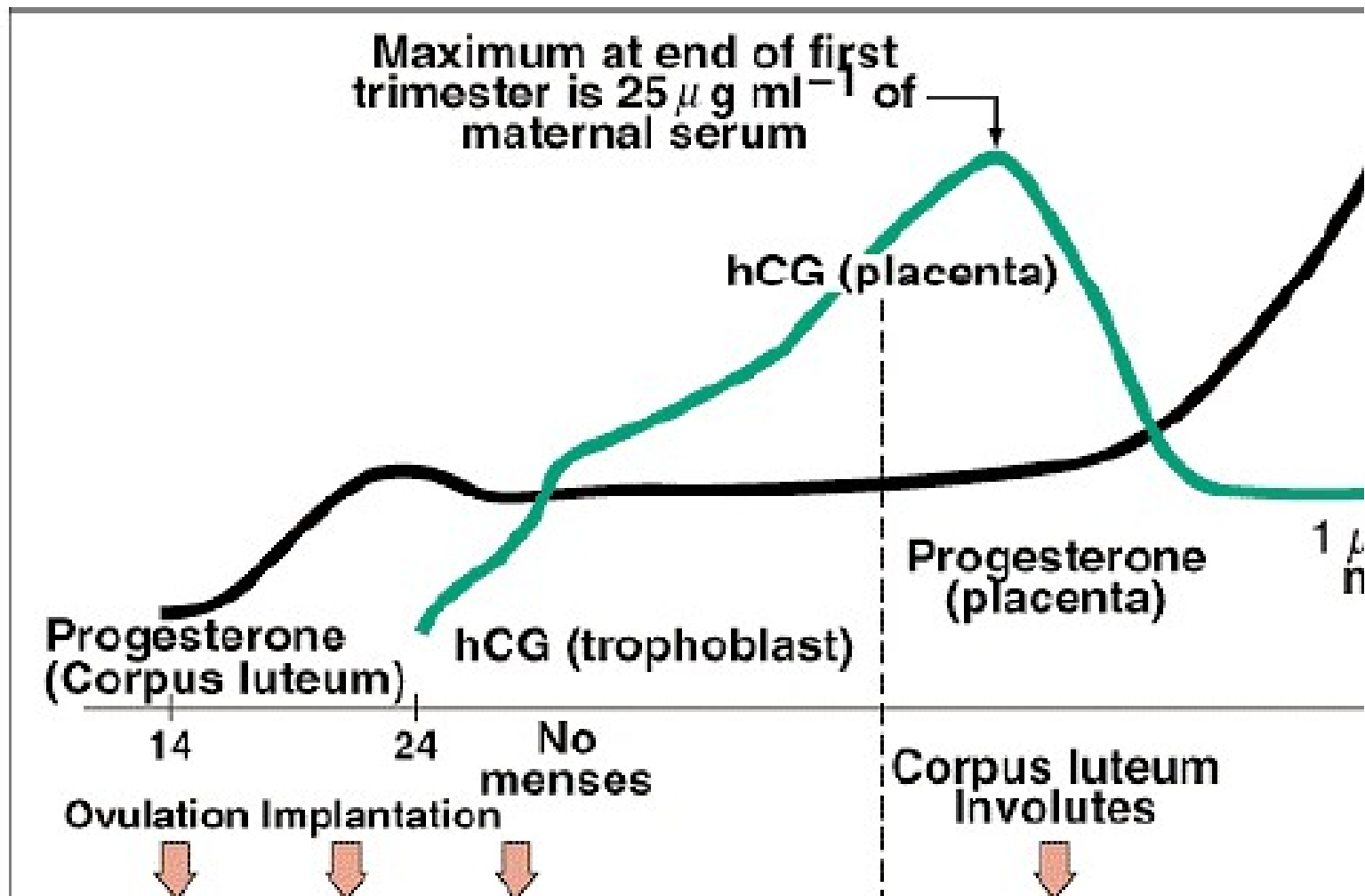
Nastaju u ovarijumima, testisima, kori nadbubrega, i

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

Proses folikulogeneze



Hormonske promene u trudnoći



BIOHEMIJA TKIVA

KRV

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

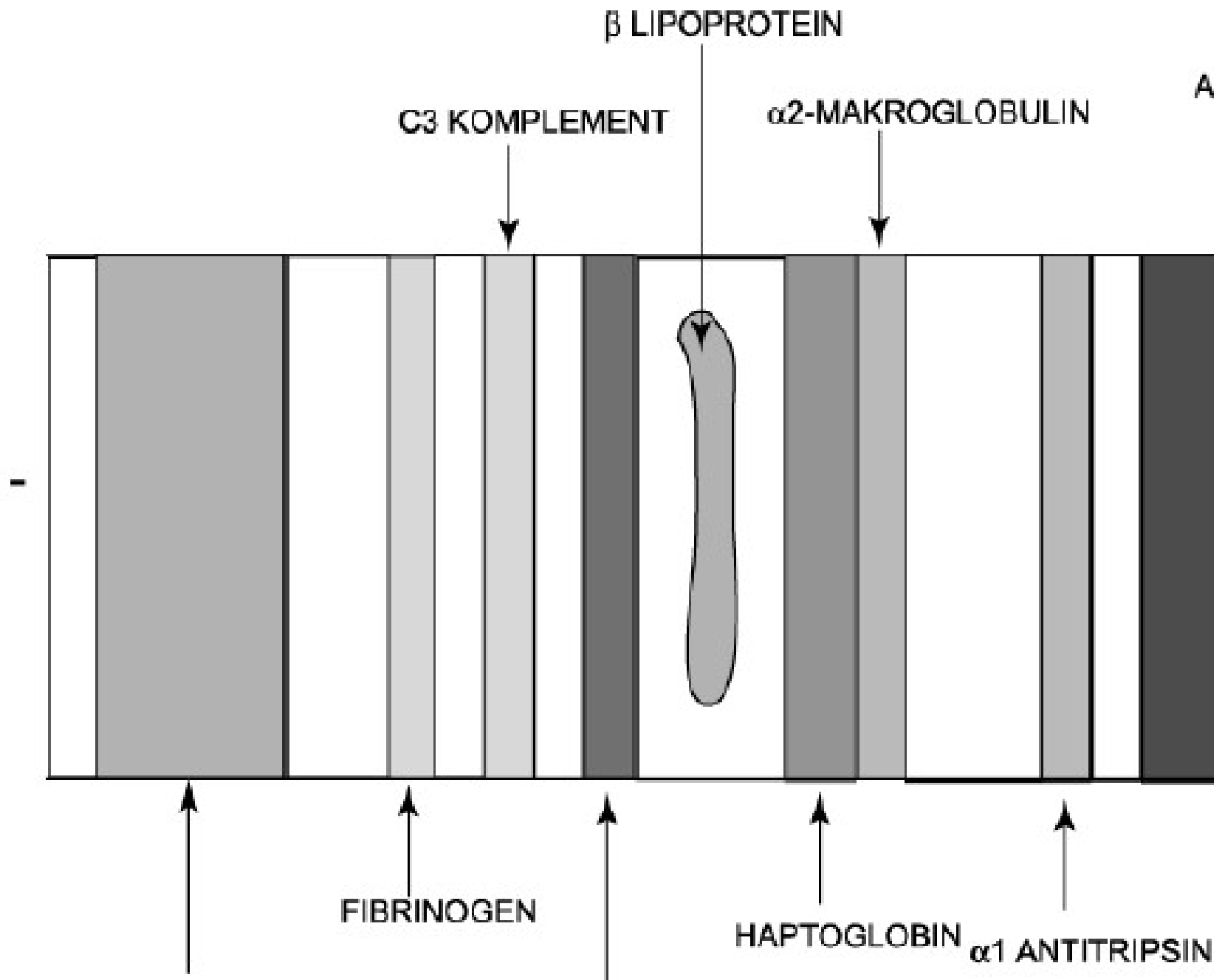
Proteini plazme

Plazma sadrži nekoliko stotina različitih proteina. Većina proteina plazme se sintetizira u jetri (izuzev imunoglobulina i hormona koji su proteinske prirode).
grupe proteina plazme su:

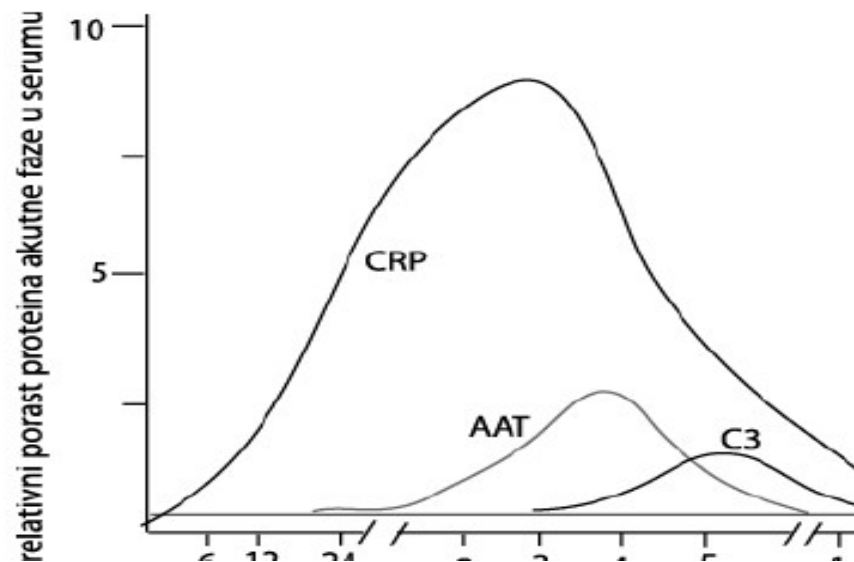
- ❖ albumini

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

- Albumini imaju nespecifičnu transportnu ulogu (slobodne masne kiseline, liposolubilni hormoni i lekovi)
- Albumini su i depo aminokiselina; ćelije ih unose pinocitozom i razgrađuju ih, čime se dobijaju amino kiseline koje ćelije koriste za svoje potrebe
- Poluživot albumina plazme je 15-19 dana.
- Albumini se sintetišu u hepatocitima. Sintetski albumin jetre je veliki - u slučaju gubitka albumina iz krvi



Globulini su složeni proteini, predstavljaju hetero (α , β i γ globulini) i imaju **specifičnu transp** (ceruloplazmin transportuje jone bakra; tran gvožđa; globulini koji vezuju polne hormone učestvuju i u **specifičnoj odbrani organizma** (imu i u **nespecifičnoj odbrani organizma** (proteini ak kojih su na



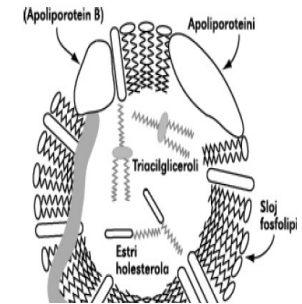
Fibrinogen je glikoprotein izgrađen od 6 polipeptida ($A\alpha_2$, $B\beta_2$, γ_2) koji se sintetišu u jetri. Krajevi strukture fibrinogena su negativno naelektrisani zbog zastupljenosti aspartata i glutamata. Zbog odistoimenih naelektrisanja, vlakna fibrinogena n

LIPOPROTEINI

Transport hidrofobnih molekula **lipida** kroz pla omogućen stvaranjem lipoproteina u kojima su **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 apolipoproteini ulaze u sastav različitih lipoproteina. Osnovna funkcija apolipoproteina je davanje hidrofilnog karaktera omotaču čestice lipoproteina, što omogućava selektivno ulaska lipoproteinskih

LIPOPROTEINI



Lipoproteini se **dele na klase** na osnovu specifičn koja zavisi od procentulanog učešća lipida odnosi Sa povećanjem sadržaja proteina povećava se i :
gustina.

Osnovne klase lipoproteina su:

Hilomikroni

Lipoproteini veoma male gustine (VLDL)

Lipoproteini intermedijerne gustine (IDL)

OSOBINE GLAVNIH AOPROTEI

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
ApoA-II	Liver	17,414	HDL (chylomicrons)	Unknown
ApoA-IV	Intestine	46,465	HDL (chylomicrons)	Unknown (may facilitate apoproteins between
ApoB-48	Intestine	264,000	Chylomicrons	Assembly and secretion small bowel
ApoB-100	Liver	540,000	VLDL, IDL, LDL	VLDL assembly and secretion of VLDL, IDL, and LDL
ApoC-I	Liver	6,630	Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL	Unknown; may inhibit lipase
ApoC-II	Liver	8,900	Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL	Cofactor activator of lipase
ApoC-III	Liver	8,800	Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL	Inhibitor of LPL; may inhibit

Jetra

- ❖ Centralna uloga u metabo
- ❖ Detoksikacija
- ❖ Regulacija glikemije, sinte

Neki od procesa koji su specifični za j

METABOLIČKI PROCES	KARAKTERISTIKE
Sinteza glikogena	U stanju sitosti
Razgradnja glikogena (glukozo 6-fosfataza)	U stanju gladovanja- prva linija od glikemije
Glukoneogeneza	U stanju gladovanja- druga linija o glikemije (supstrati su laktat iz miš eritrocita, glicerol iz adipocita i ala
Sinteza holesterola i triacilglicerola	U stanju sitosti
Sinteza VLDL	U stanju sitosti- endogeno sintetis 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 ć imunog sistema), taurin, glikoholn hem (i u kostnoj srži), niacin
Sinteza proteina plazme	Albumini: faktori koagulacije: fibri

BUBREZI

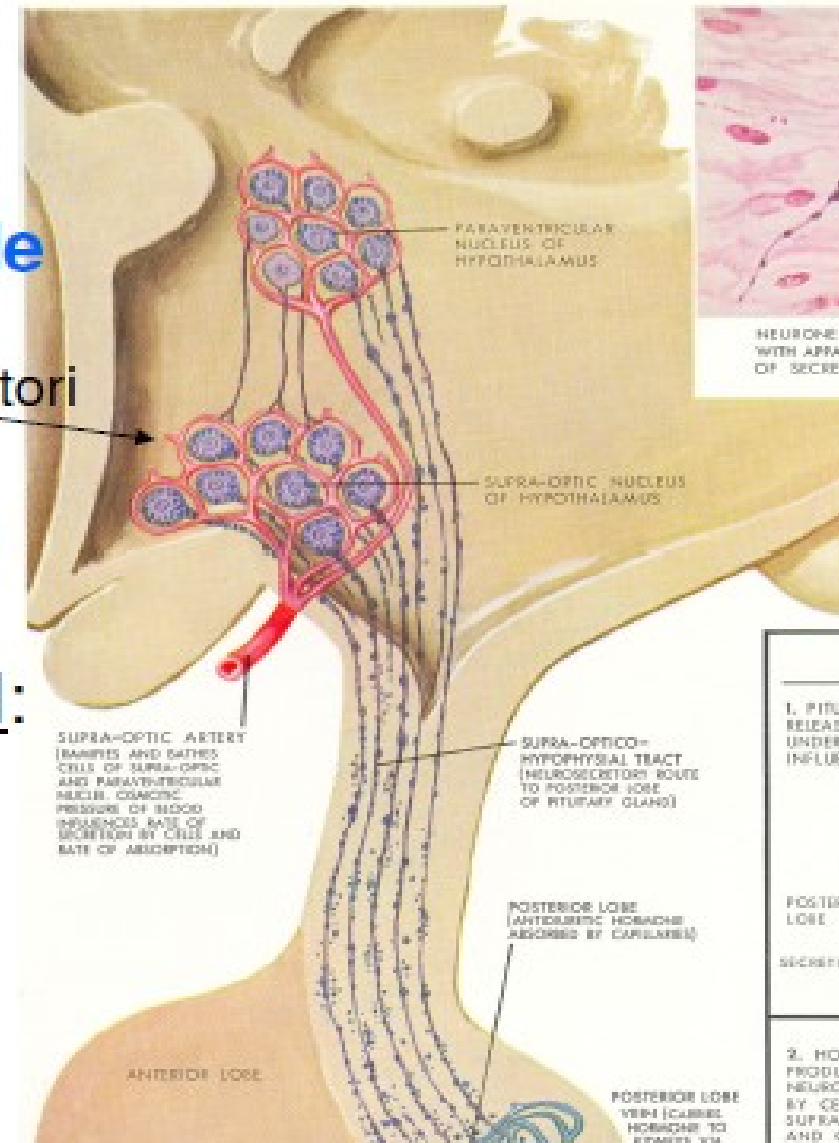
Kontrola izlučivanja vode

osmoreceptori

Supraoptička jedra HT-a

Stimulus za lučenje ADH:

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



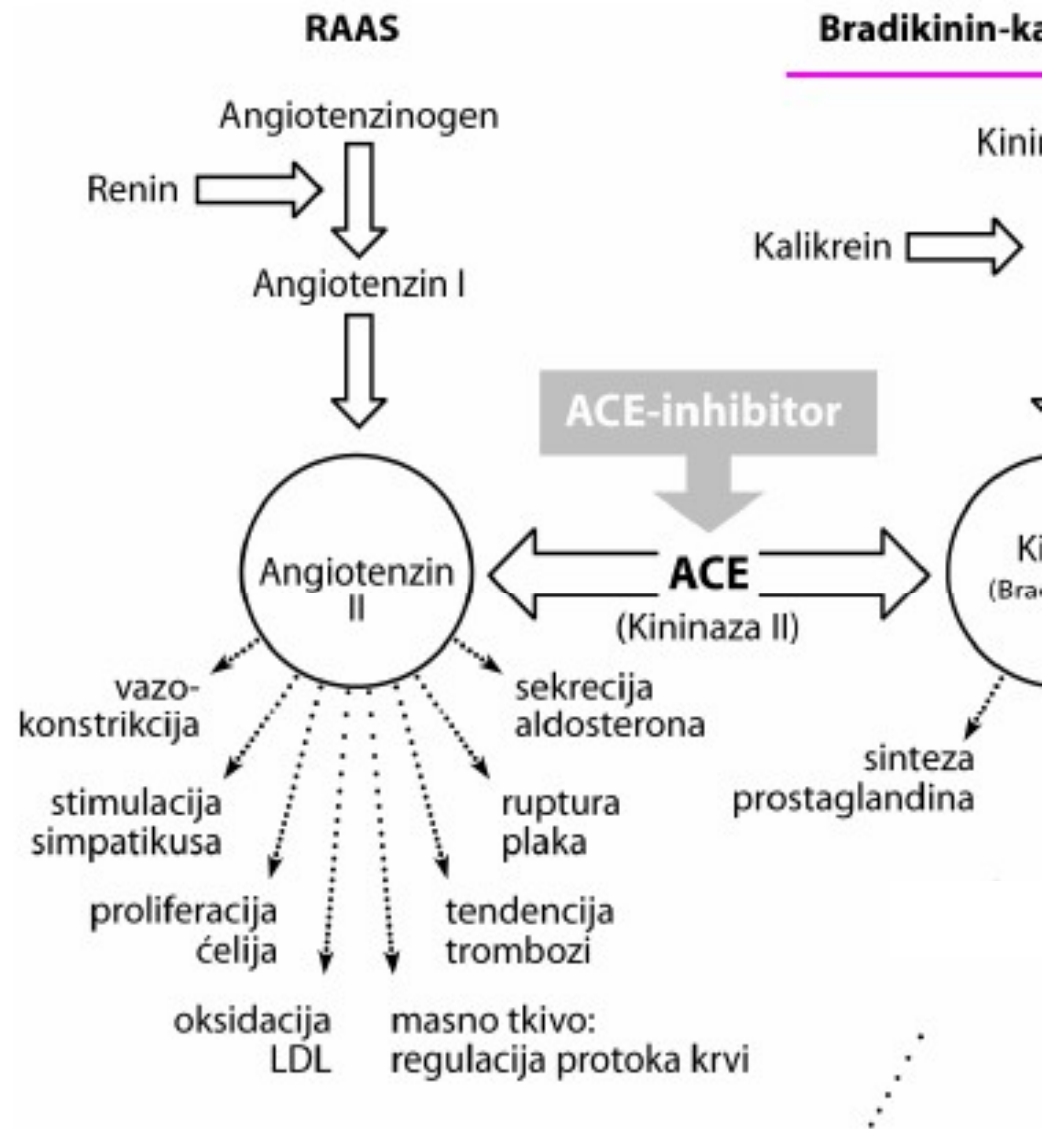
ULOGA bubrega:

- 1. ekskretorna**
- 2. sekretorna**
- 3. sintetska**

- renin

- eritropoetin

- kininogen



VEZIVNO TKIVO

- *Vezivno 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 rastežljivosti.

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.

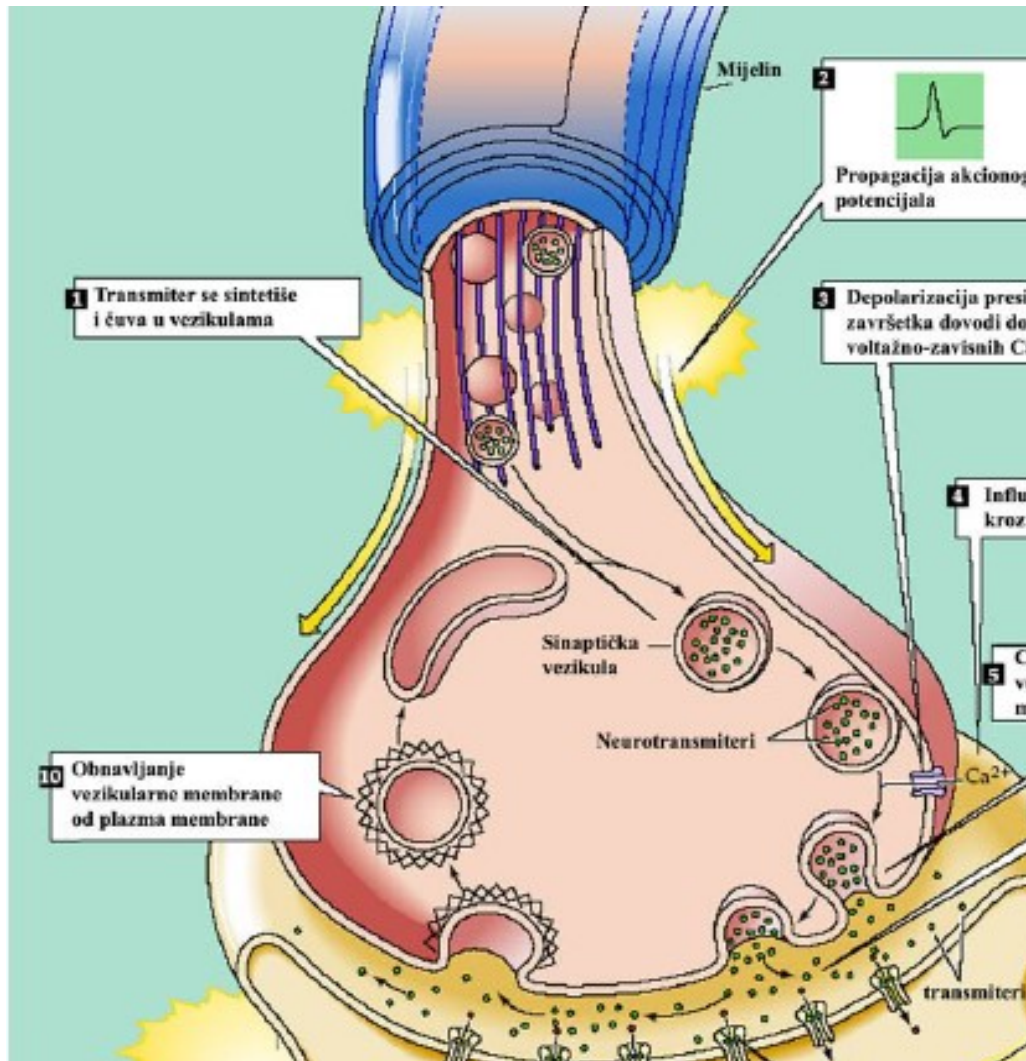
Tropomiozin - ključna uloga u interakciji aktina i miozina.

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.***

