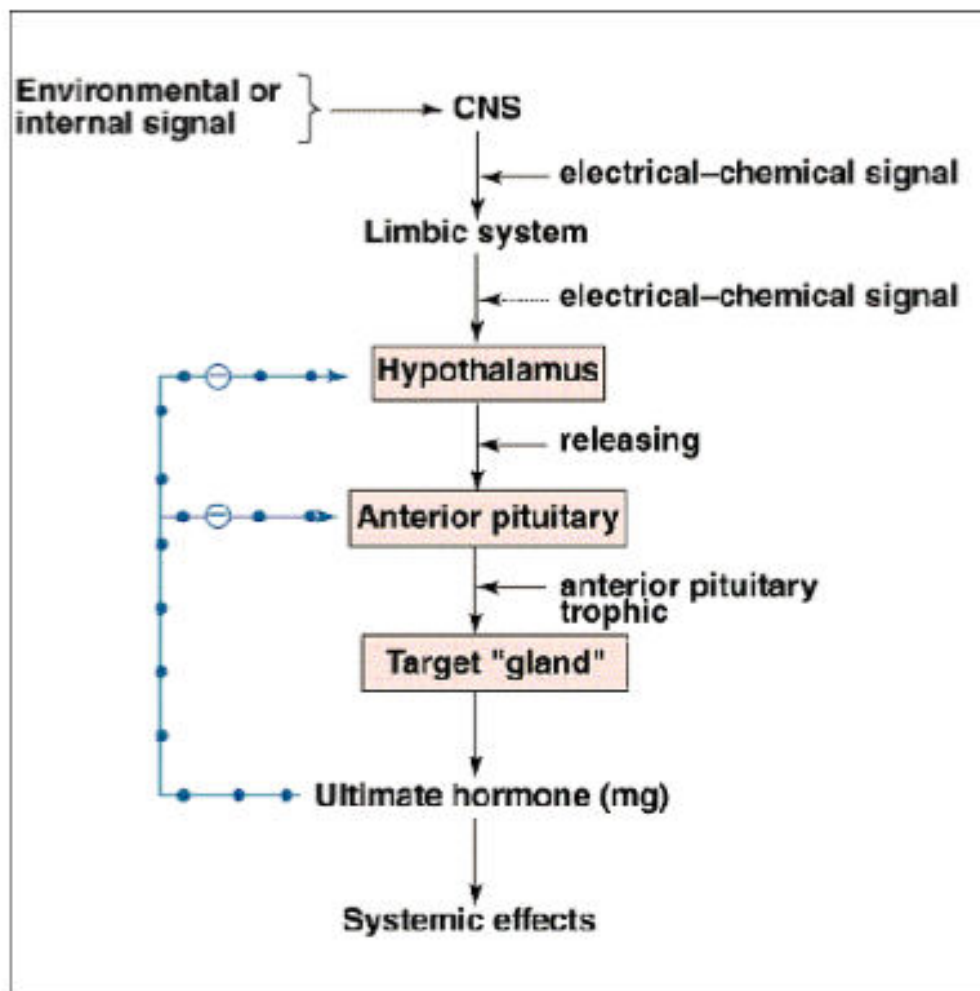


HORMONI

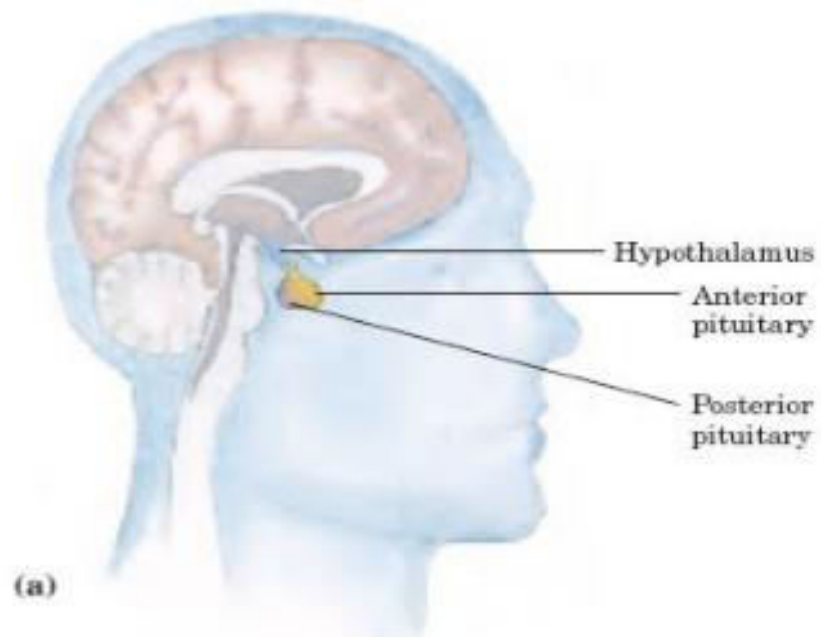
DIO 2

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

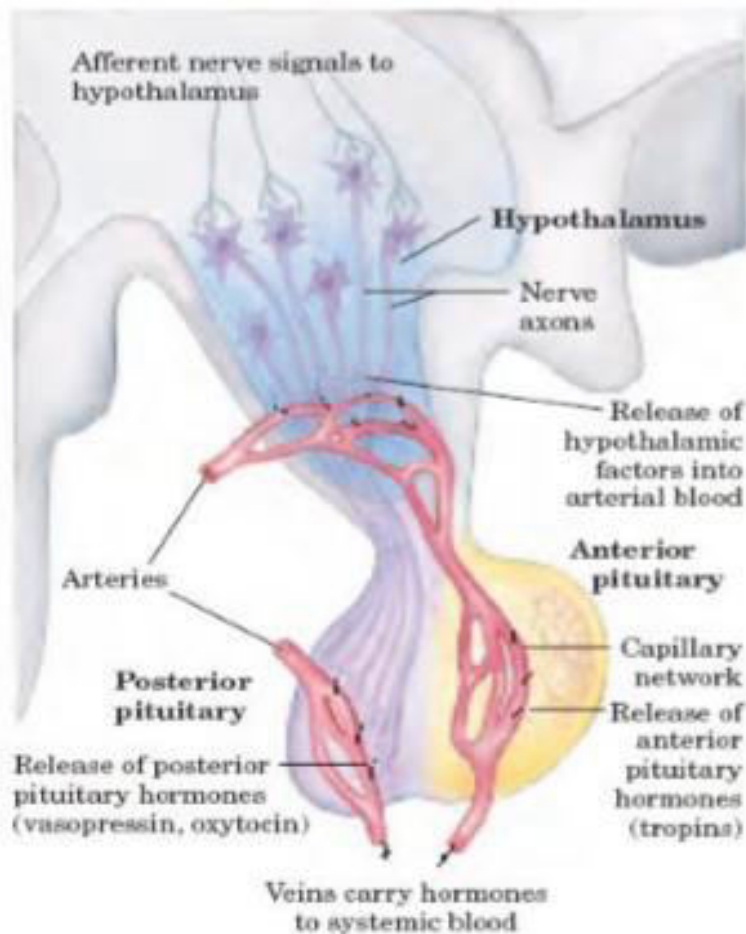


Pozicija hipotalamusa i hipofize

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

- I - **hipofizotropne neurone** koji oslobađaju hormone u *eminentia mediana* odnosno u hipotalamo-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

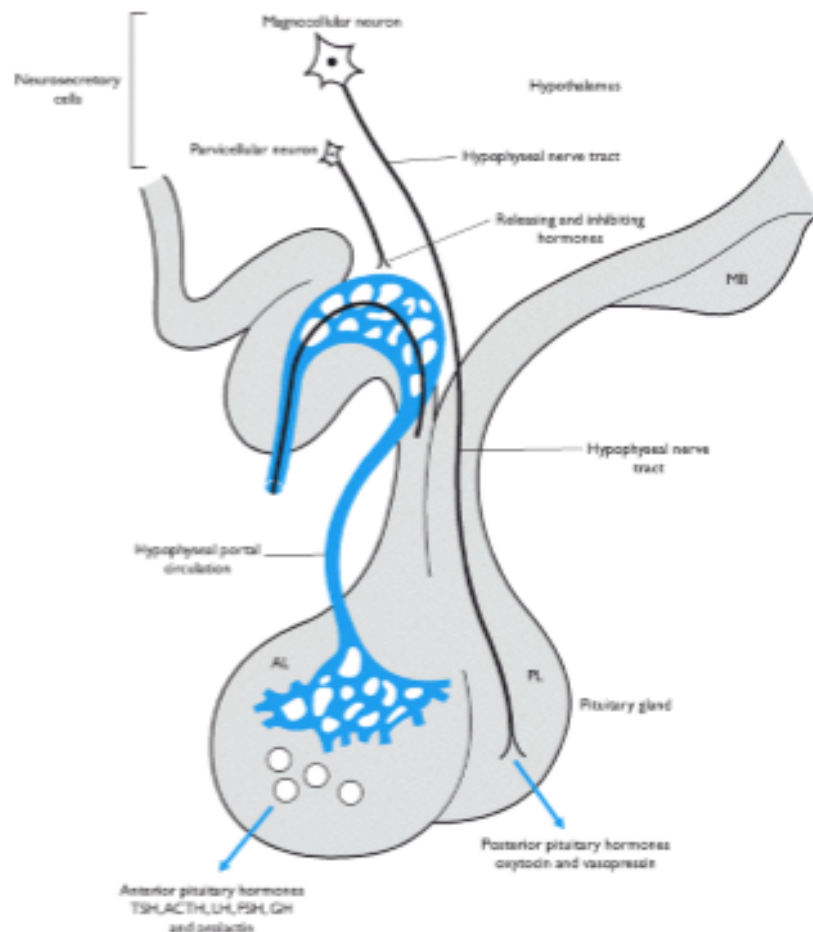


Signal preko konektujućeg neurona stimuliše hipotalamus da sekretuje u krv oslobađajući faktor koji nosi hormon direktno do kapilarne mreže prednjeg režnja hipofize. Kao odgovor na svaki oslobađajući faktor hipotalamusa, prednji režanj hipofize odpušta odgovarajući hormon u opštu cirkulaciju. Hormoni 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

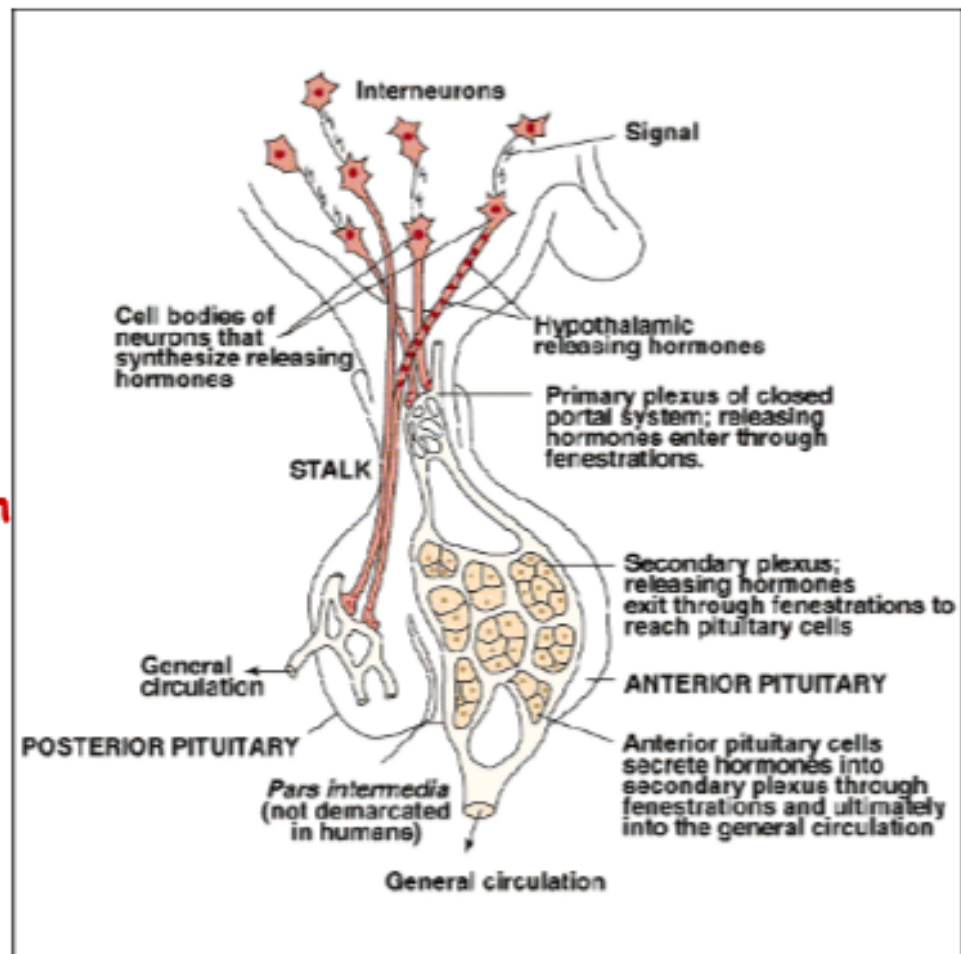
- Hormoni hipotalamusa u prednji režanj hipofize dospevaju preko posebnog **portnog sistema** koji povezuje hipotalamus i prednji režanj hipofize.
- Hormoni hipotalamusa koji **stimulišu oslobađanje hormona hipofize** (hormoni oslobađanja) uključuju:
 - tireotropin oslobađajući hormon (TRH),
 - gonadotropin 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.**

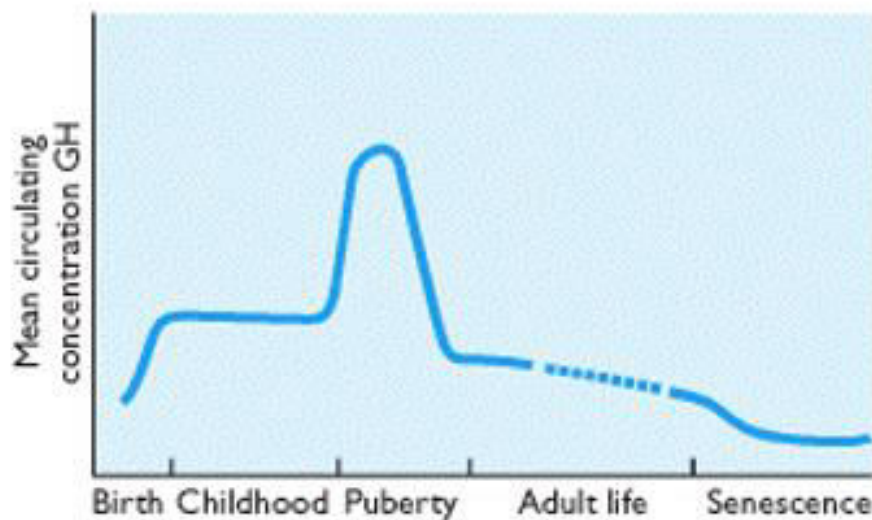
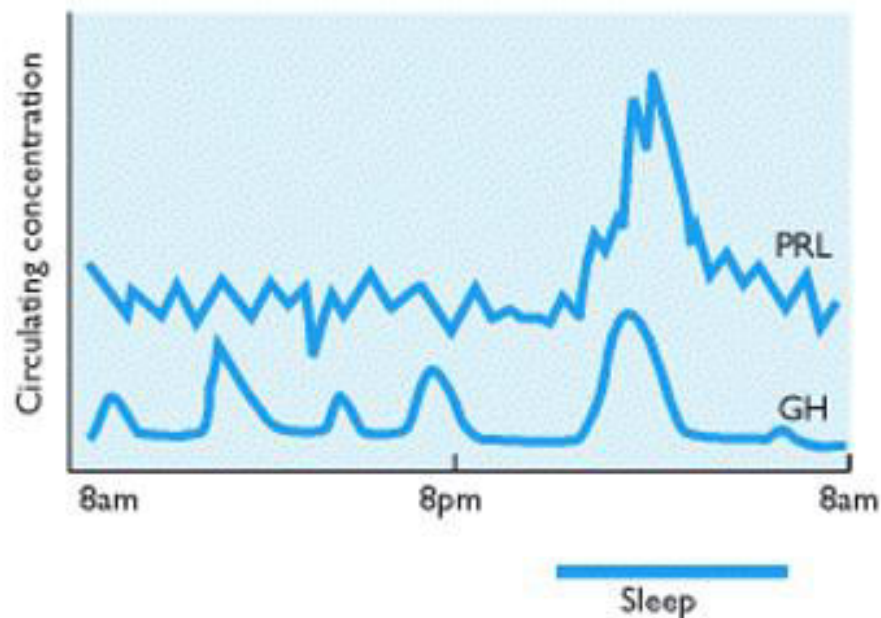


Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

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
 - **GHRIH** - 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 (*GHRIH*) 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 famili 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

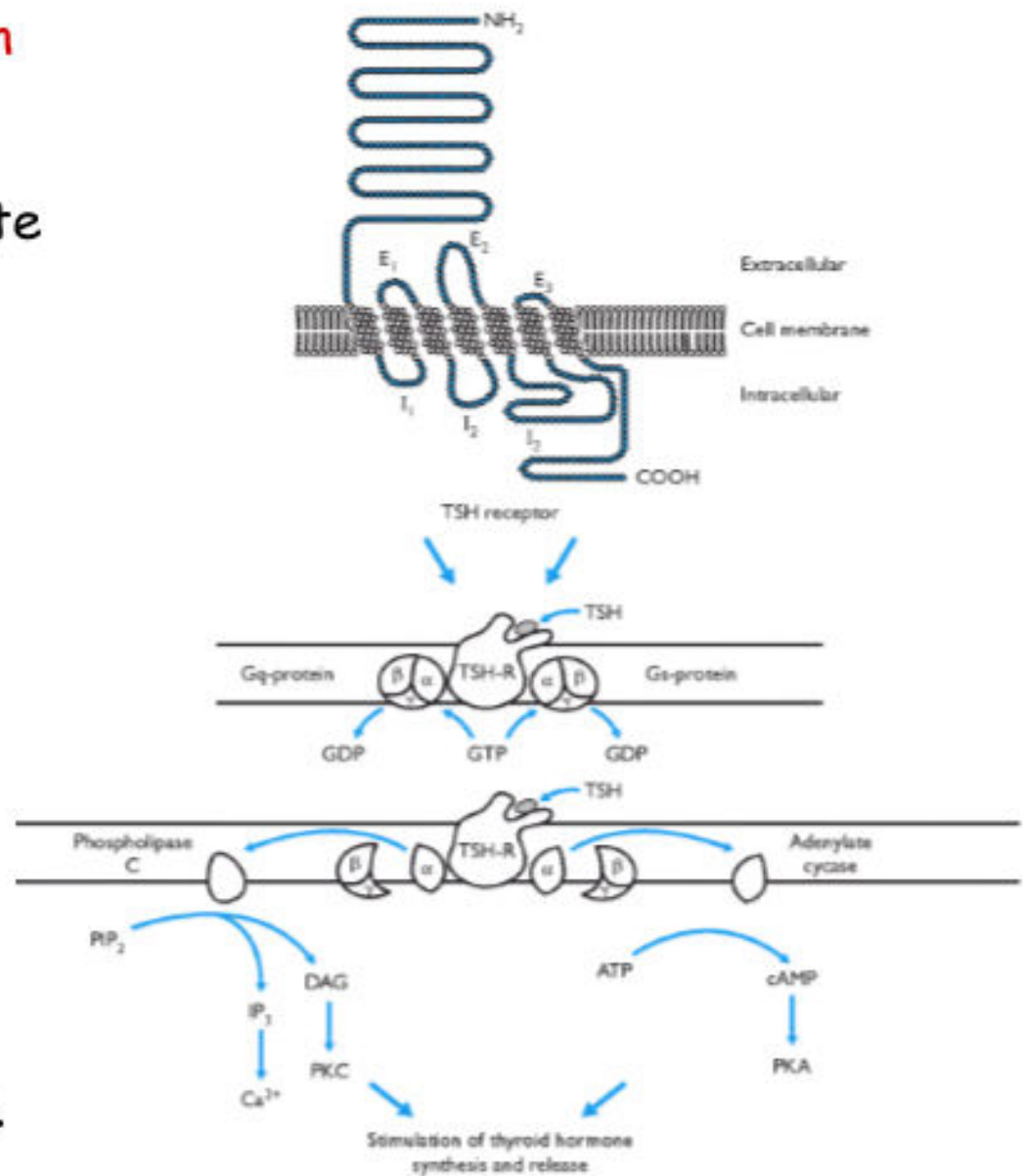
Cirkardijalni ritam sekrecije- maksimum u snu, porast sekrecije poslepodne

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.

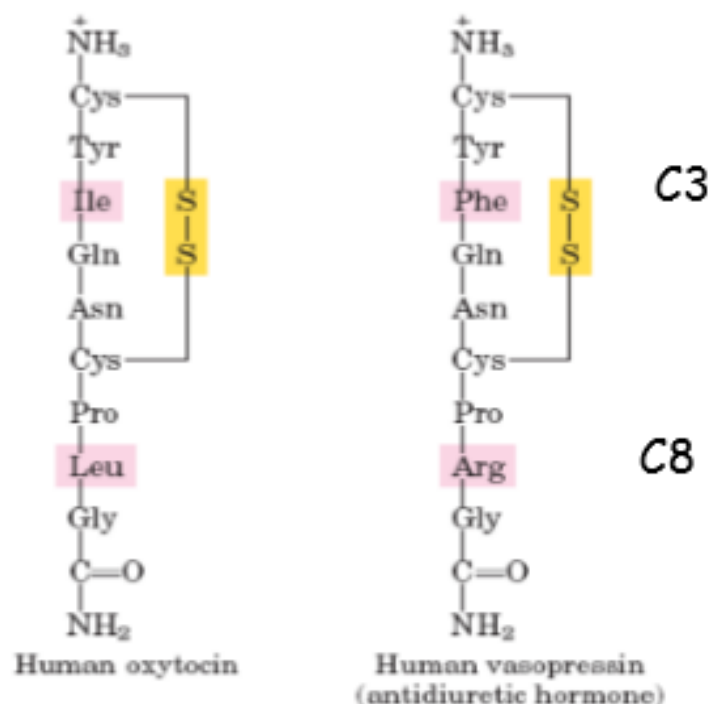
II- LH - cAMP

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

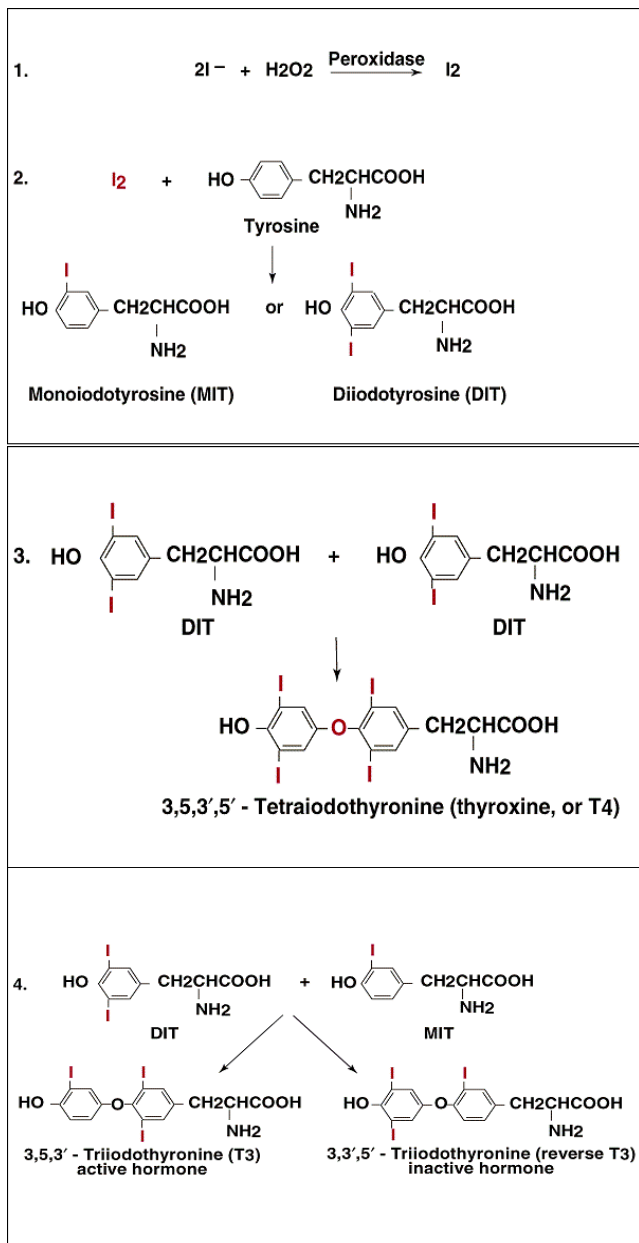


Karboksi kraj je glicinamid-amidacija karboksi kraja je karakteristika kratkih peptidnih hormona.

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 sintetišu se T3 i T4:

1. **Transport I₂** 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

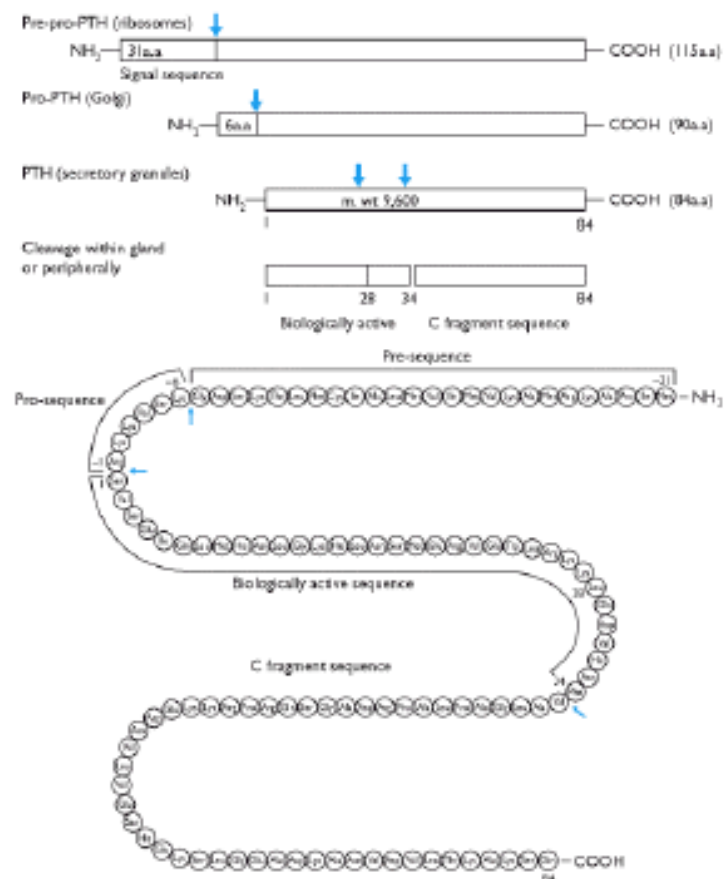
Povećava osetljivost β -ćelija na stimulse koji normalno dovode do sekrecije insulina

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

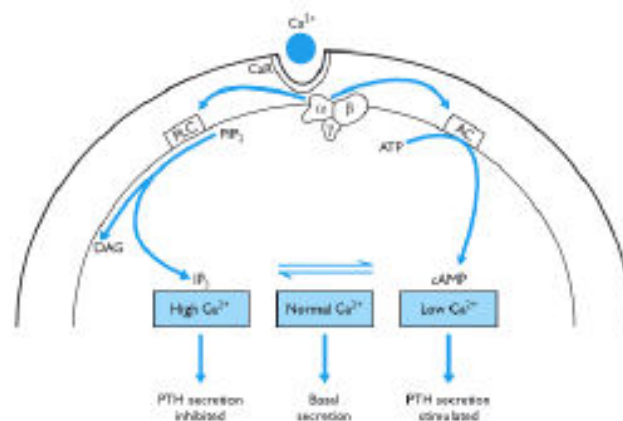
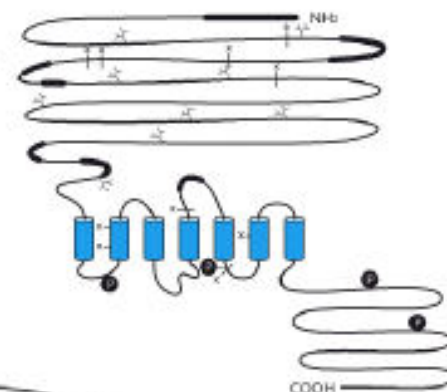
- PTH se sintetiše kao prekursor od 115 amino kiselina – **preproPTH**.
- U granulisanom endoplazmatskom retikulumu se otcepljuje sekvenca od 25 amino kiselina na amino terminalnom kraju i nastaje **proPTH**.
- U nivou Goldžijevog aparata se iseca i sekvenca od 6 amino kiselina sa amino terminalnog kraja 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

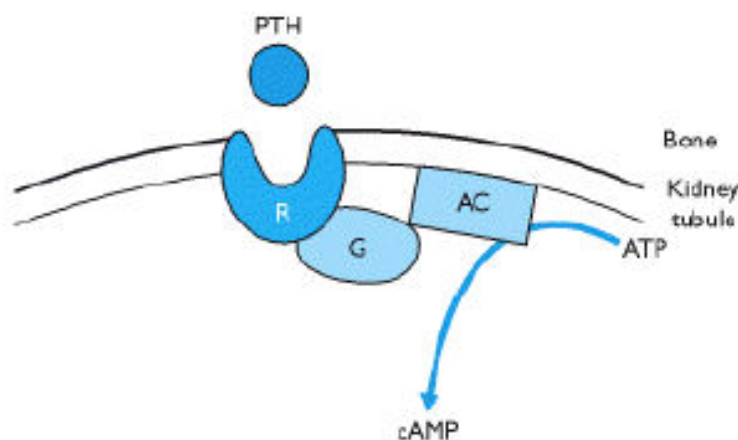
Structural features of the Ca^{2+} receptor

- 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



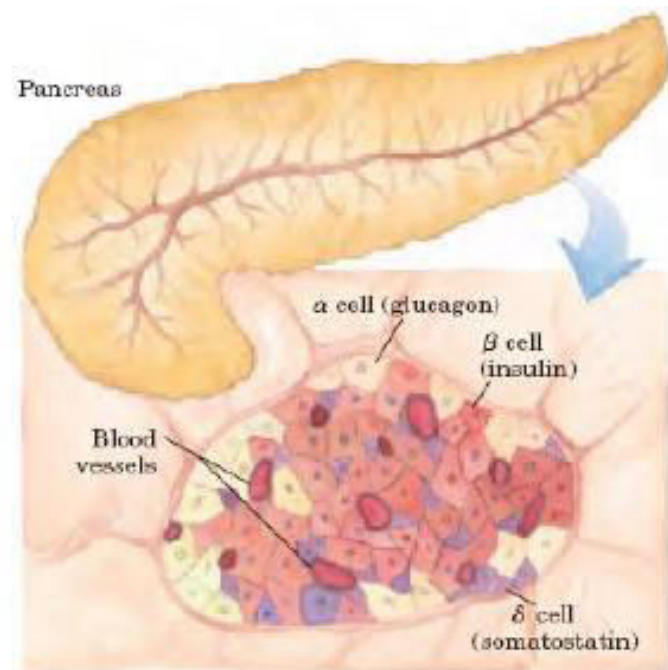
Kidney
<ul style="list-style-type: none"> • Reabsorption of Ca^{2+} • Inhibition of phosphate reabsorption • Hydroxylation of 25-(OH) vitamin D

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

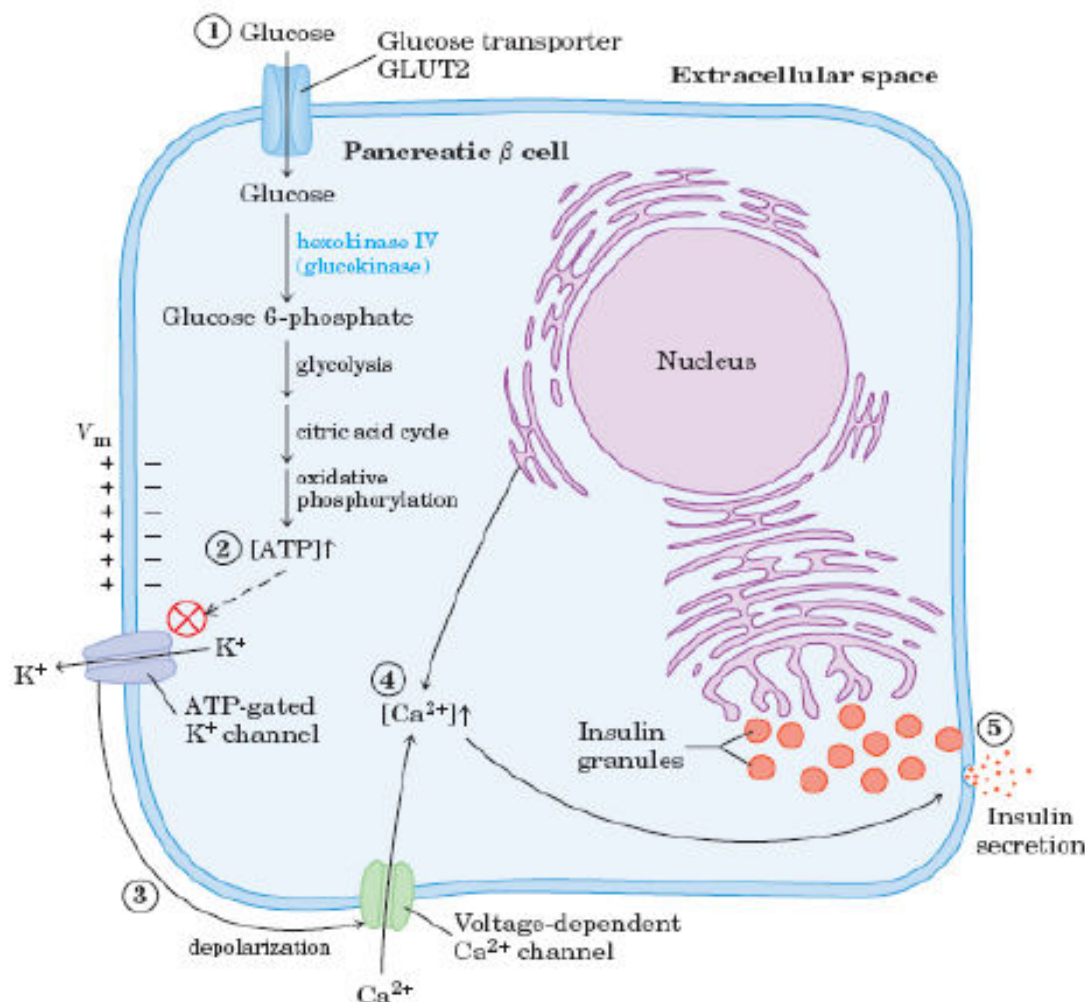
Sinteza i oslobađanje insulina i glukagona

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.

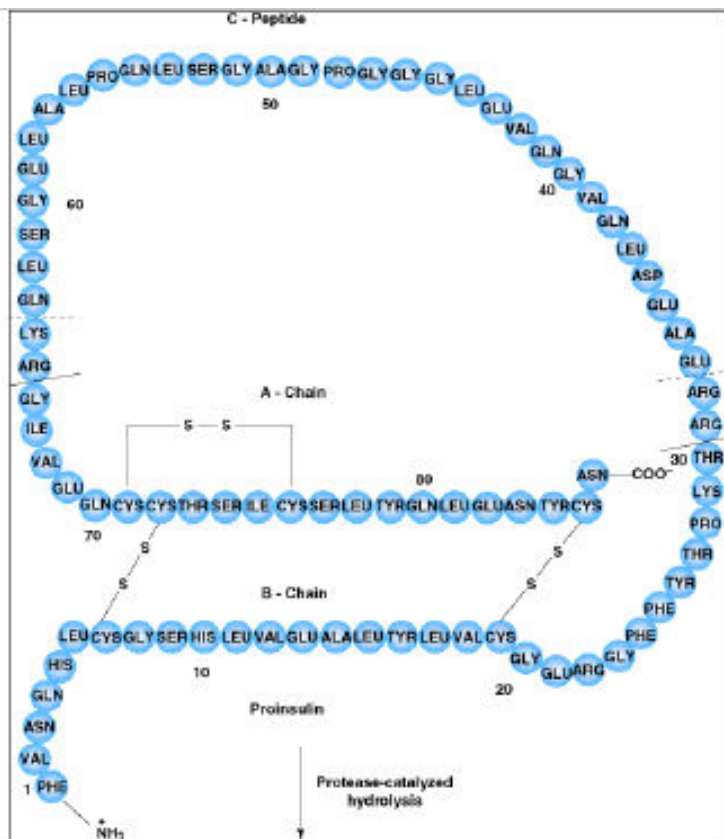
Oba hormona su polipeptidi, i sintetisu se iz preprohormona, od kojih se u zrnastom endoplazmatskom retikulumu odvaja fragment i nastaje prohormon.



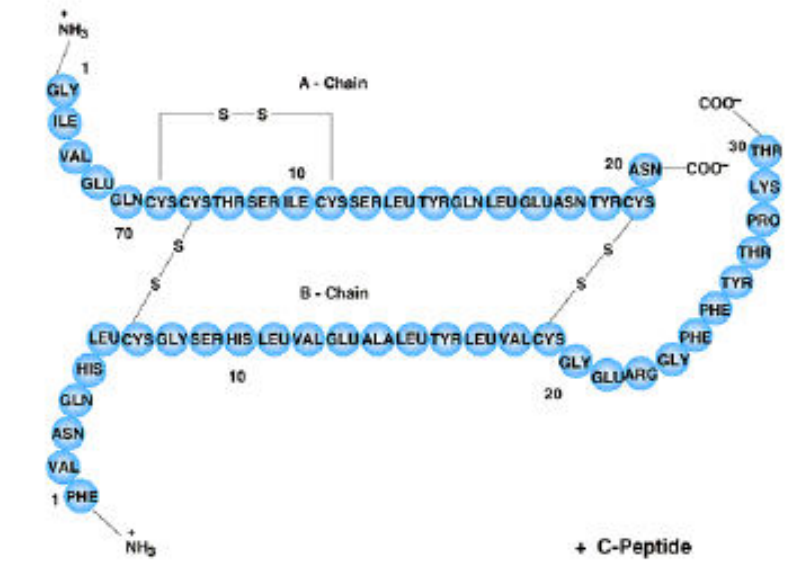
Sekrecija insulina iz ćelija pankreasa pod kontrolom glukoze.



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.



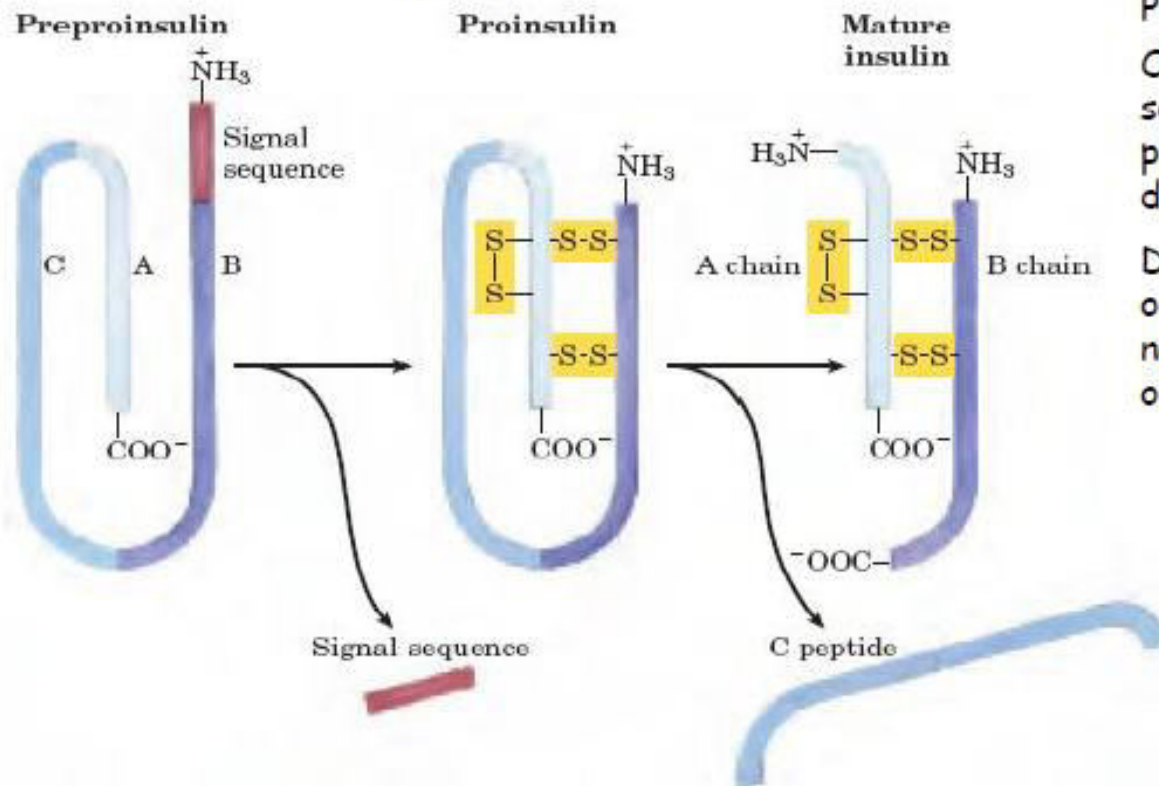
Aktivni oblik se sastoji od dva polipeptidna lanca (A i B) koji su povezani disulfidnim vezama.

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

Dolazi u Goldži aparat u mikrovезikulama (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 zreli 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

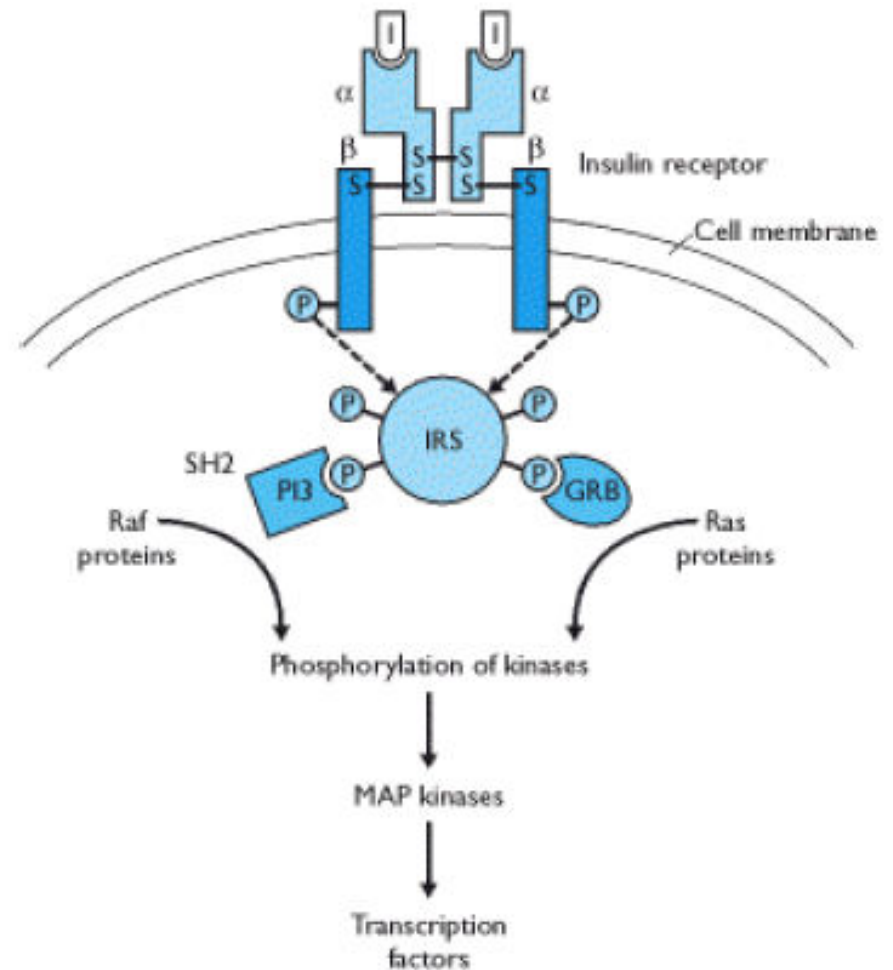
Proinsulin-ribozomi

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

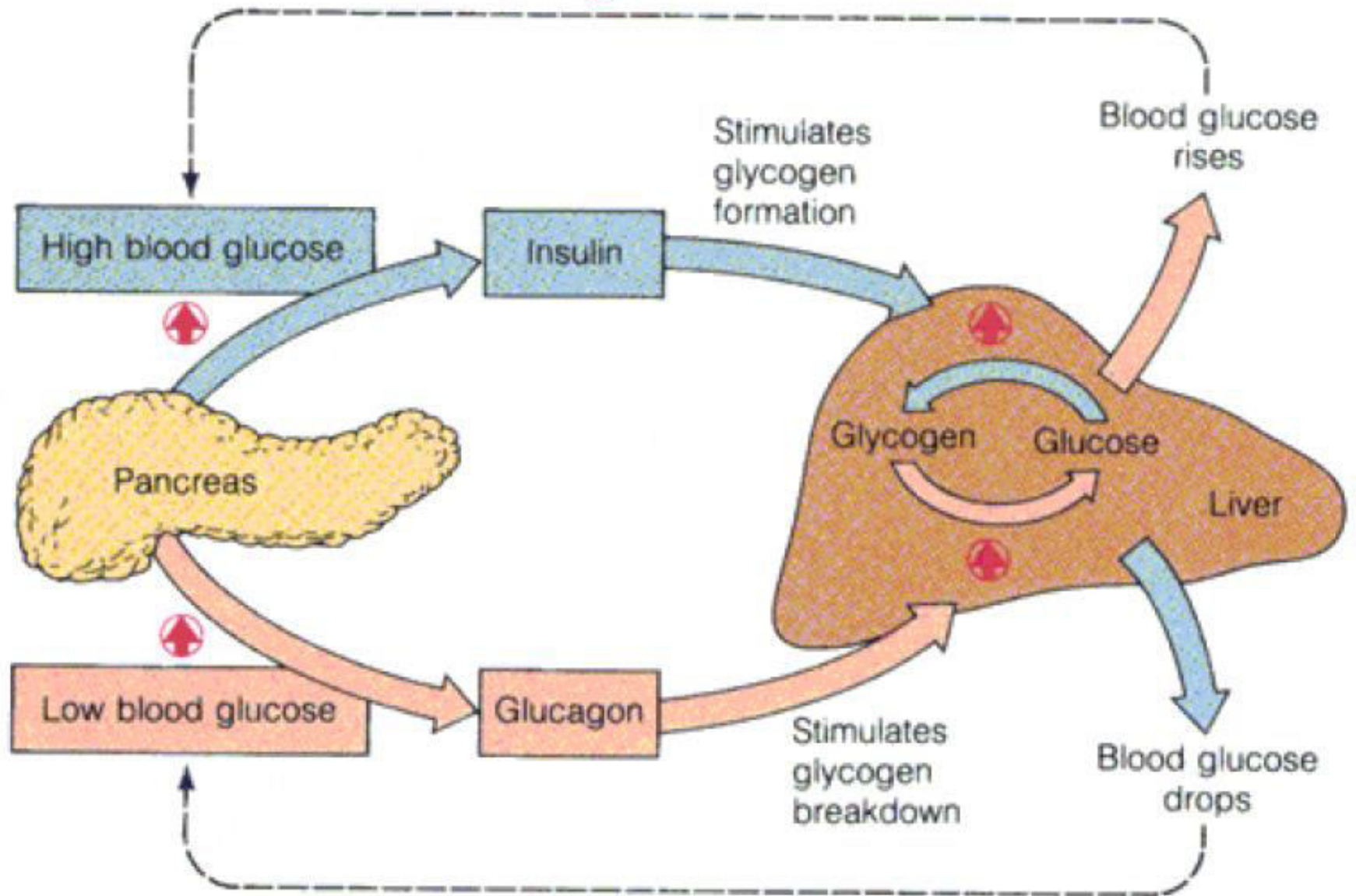
kortizol +

nervni stimulus (stres) +

adrenalin +

hormoni GIT +

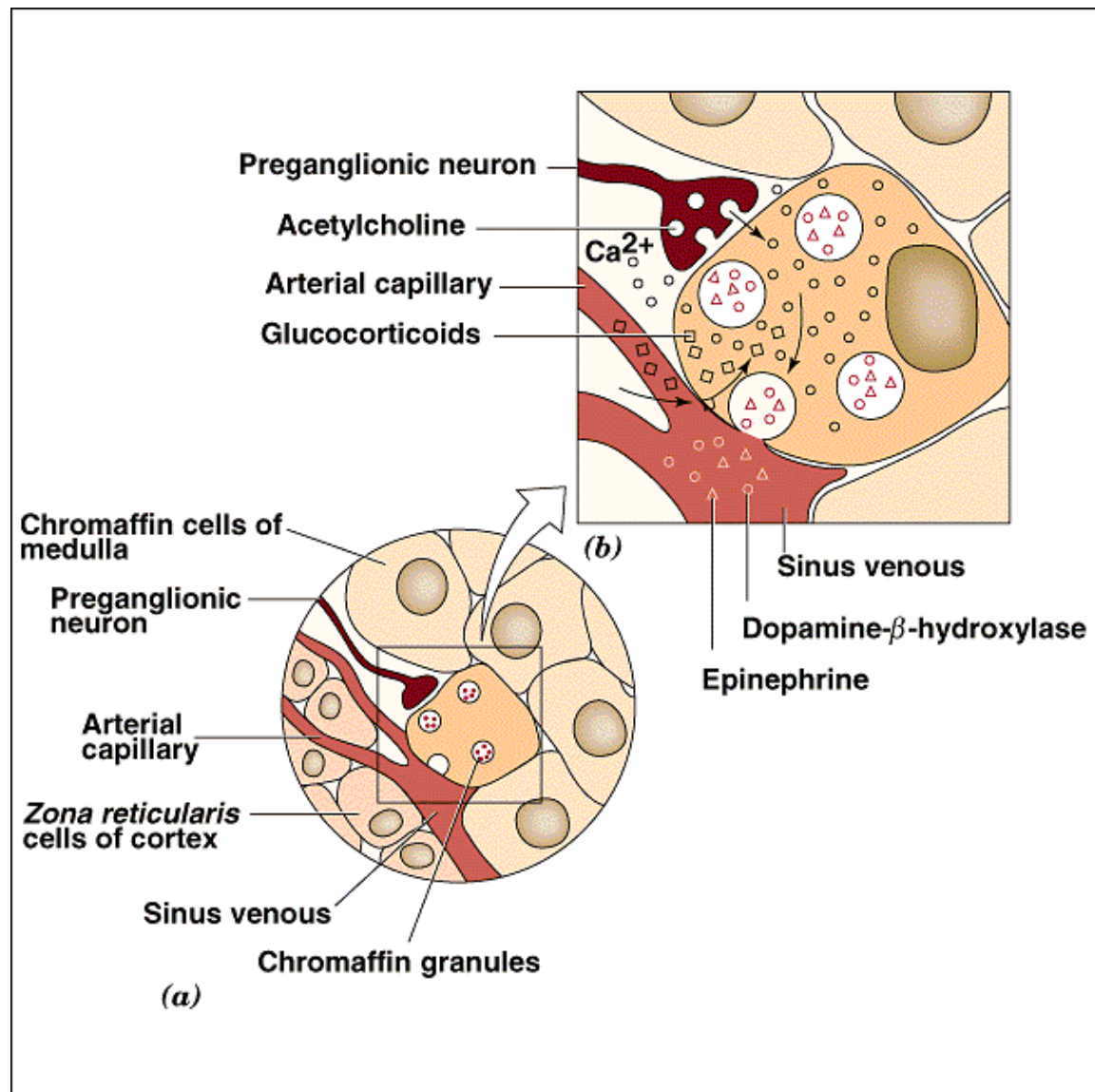
Hormonski odgovor na promene u koncentraciji glukoze



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.

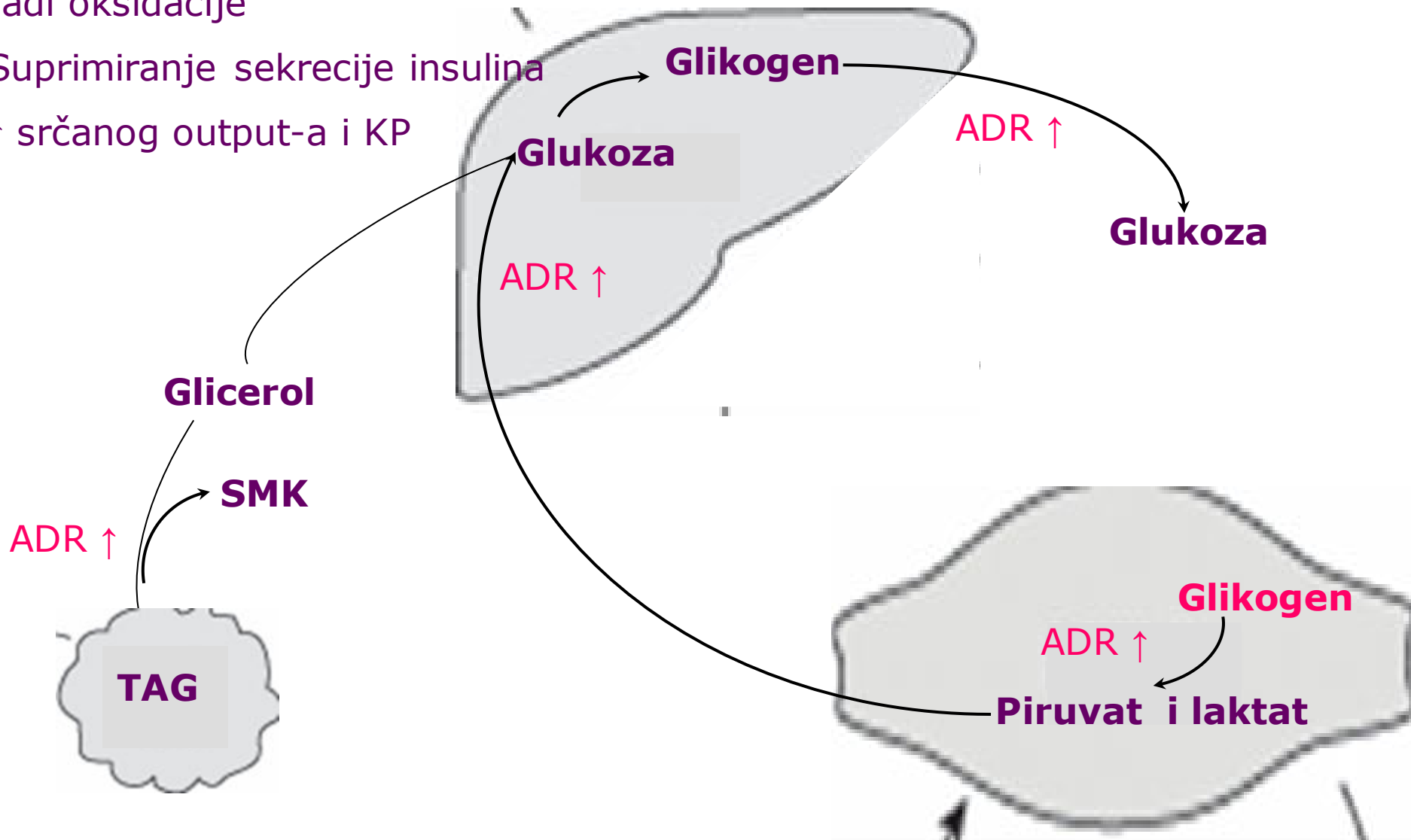
Sekrecija kateholamina

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

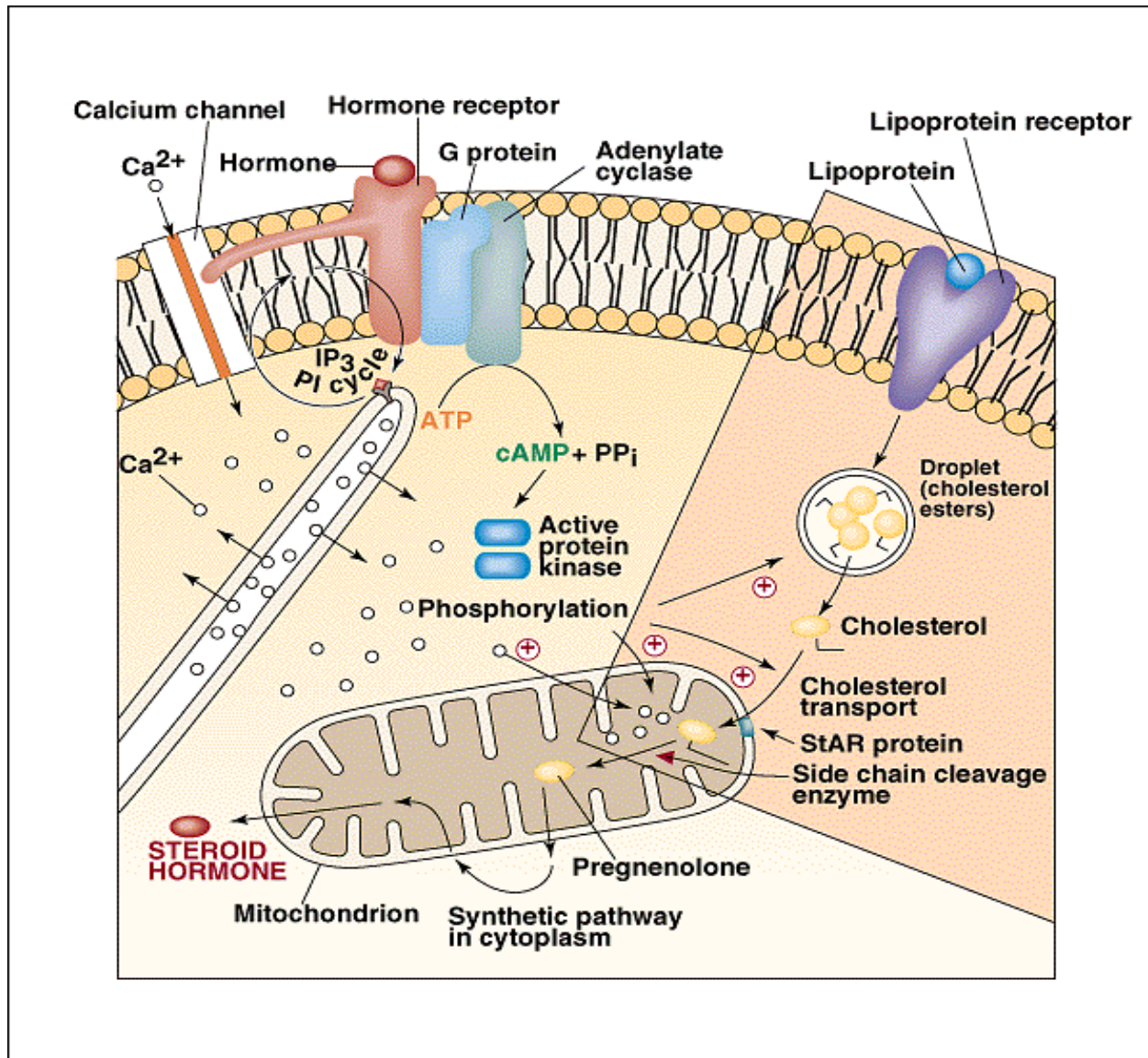
Brzo se odvajaju od svojih receptora, tako da je trajanje biološkog odgovora kratko

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**).

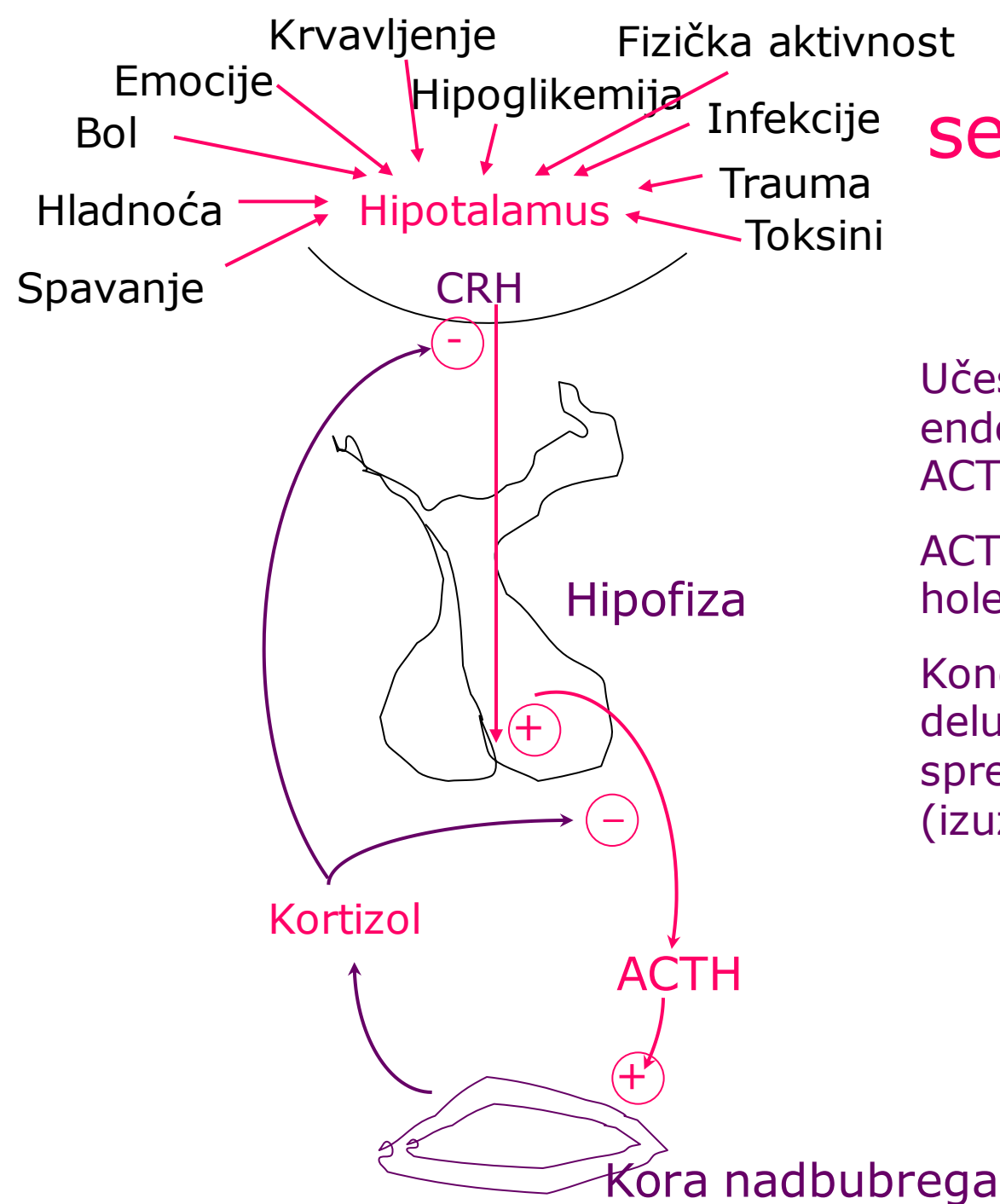
Biosinteza glukokortikoida



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

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

Regulacija sekrecije kortizola



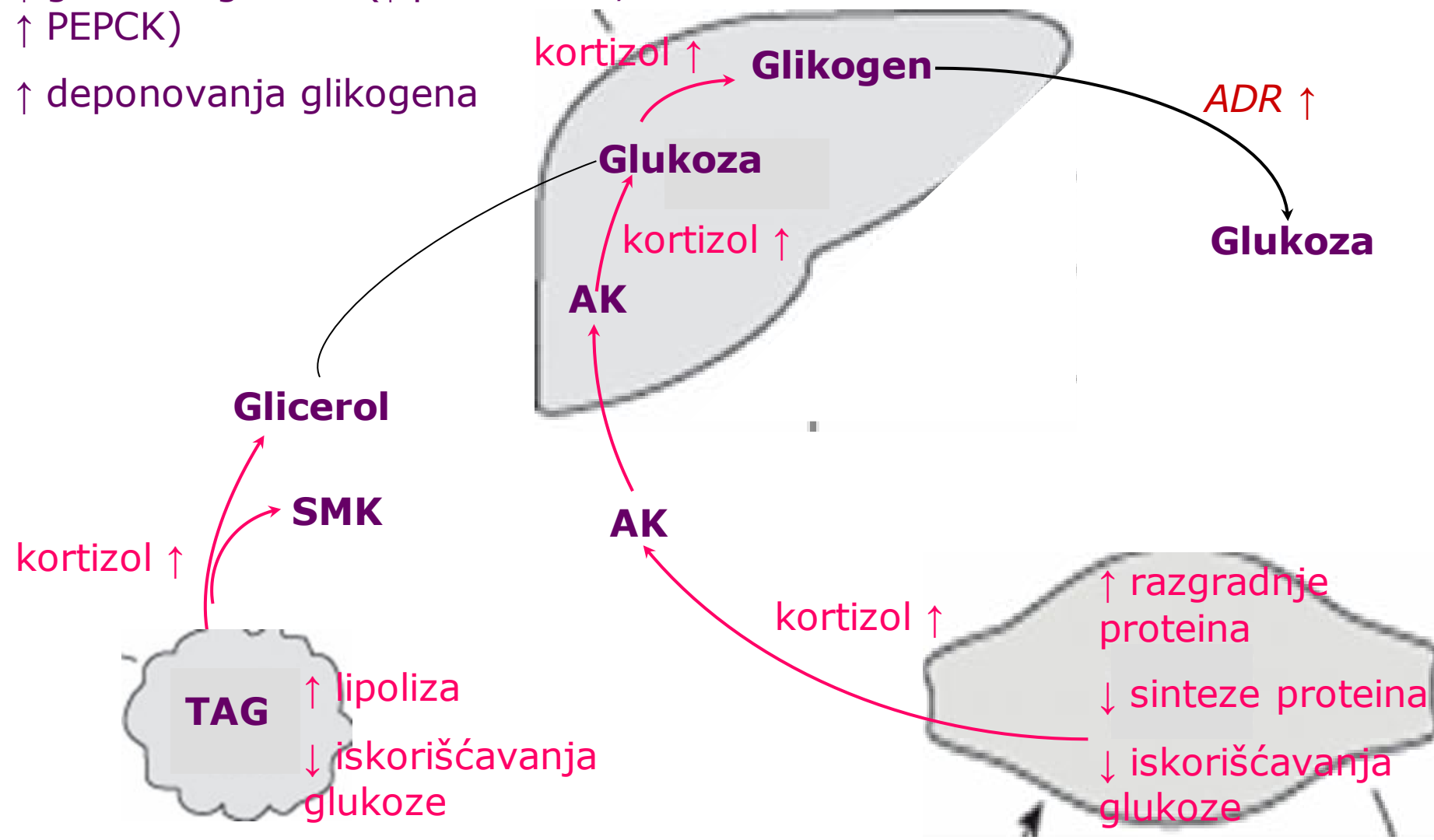
Učestvuje kaskada nervnih i endokrinih signala, preko CRH i ACTH

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)

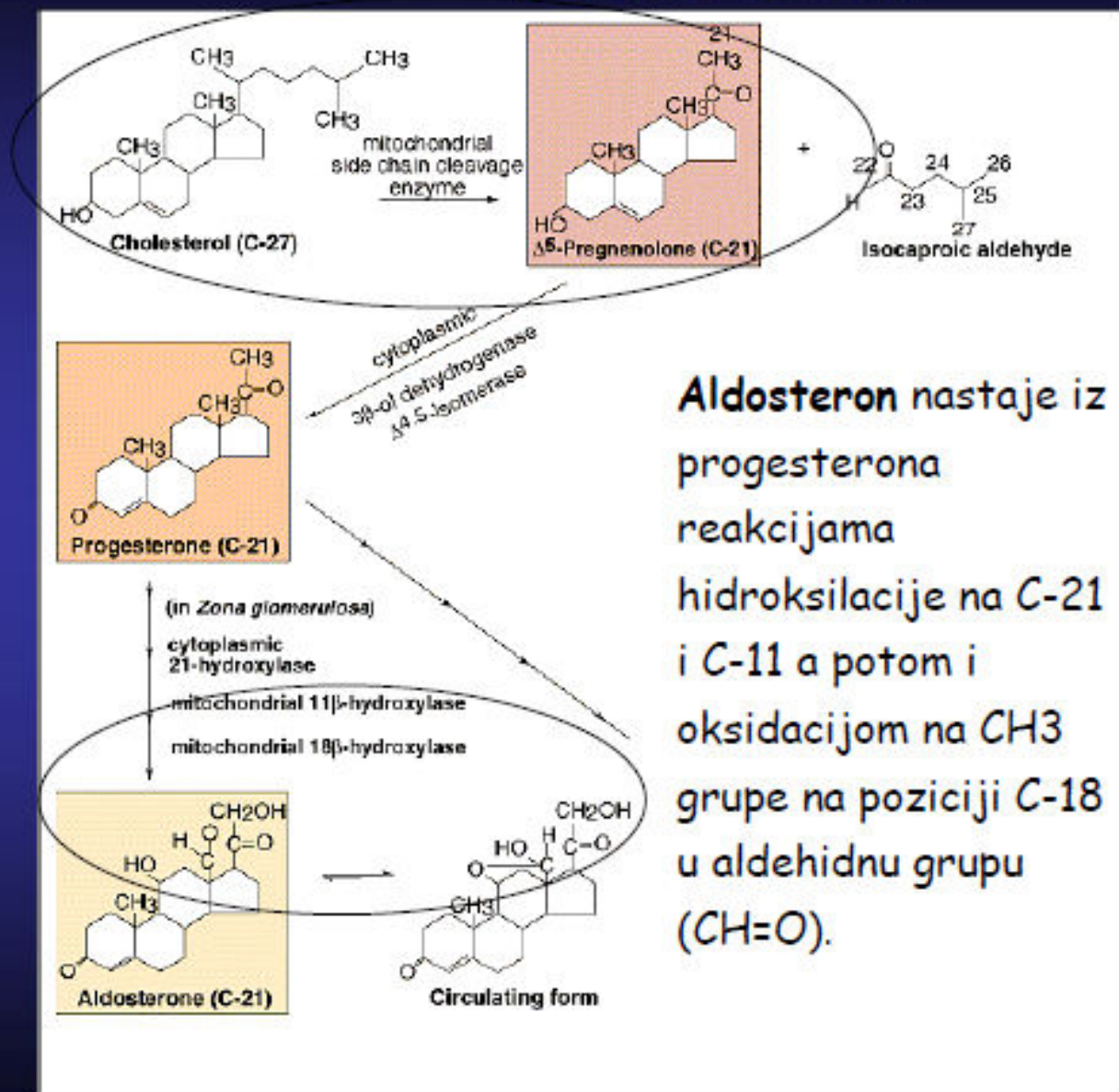
Inhibira kasne zapaljenske efekte (proliferacija kapilara i fibroblasta, deponovanje kolagena, i kasnije, nastajanje ožiljka)

Imunosupresivna dejstva

Sprečavanje manifestacija humoralne i celularne imunosti

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

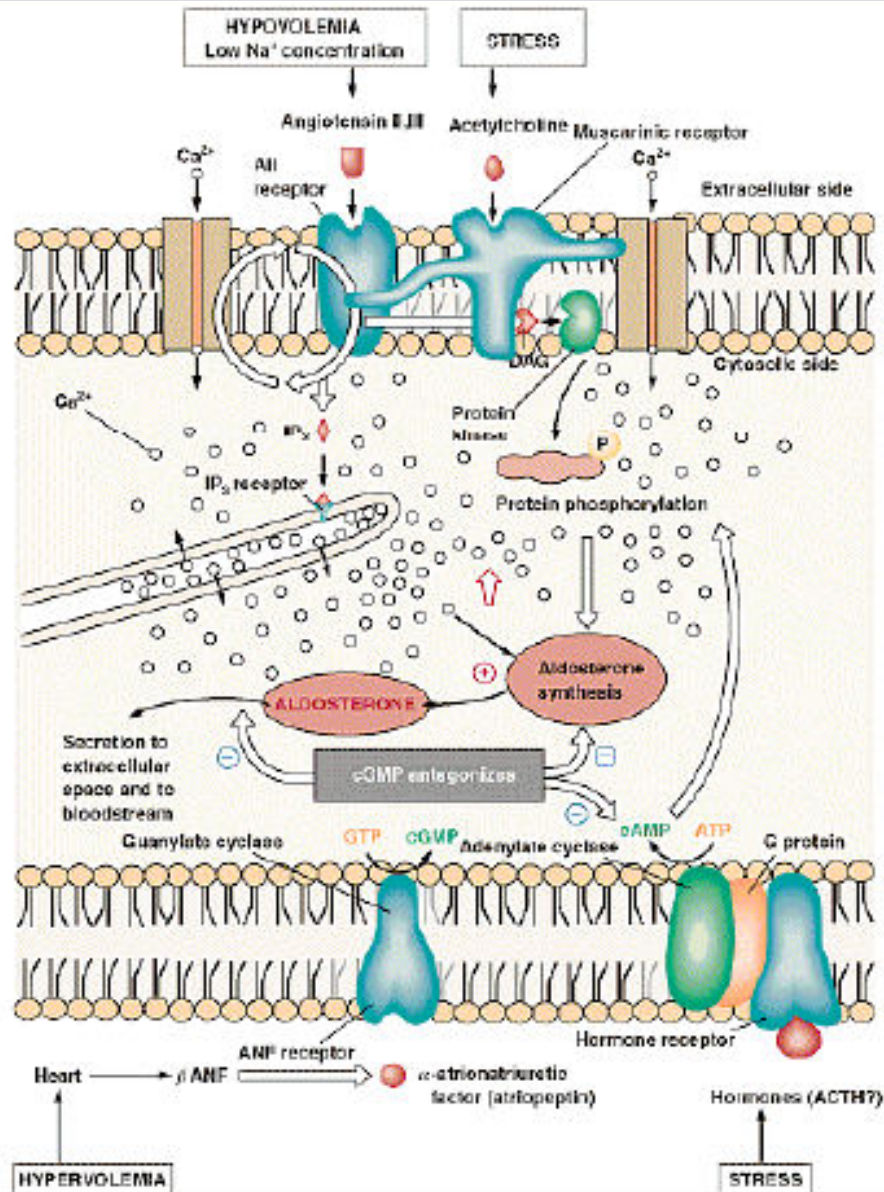
Aldosteron



Glavni stimulus za sintezu aldosterona jeste angiotezin II

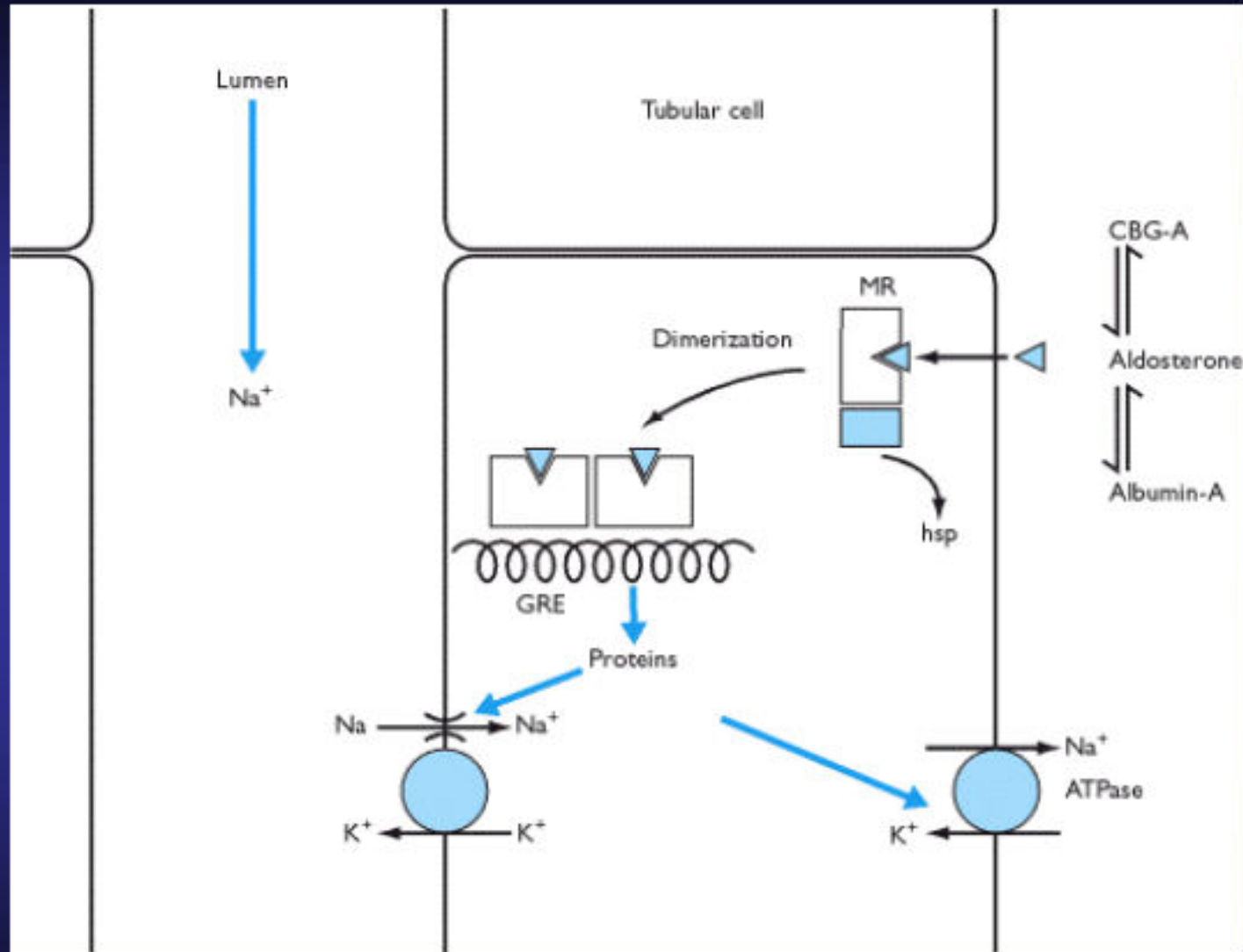
Aldosteron nastaje iz progesterona reakcijama hidrosilacije na C-21 i C-11 a potom i oksidacijom na CH₃ grupe na poziciji C-18 u alhidnu grupu (CH=O).

Aldosteron



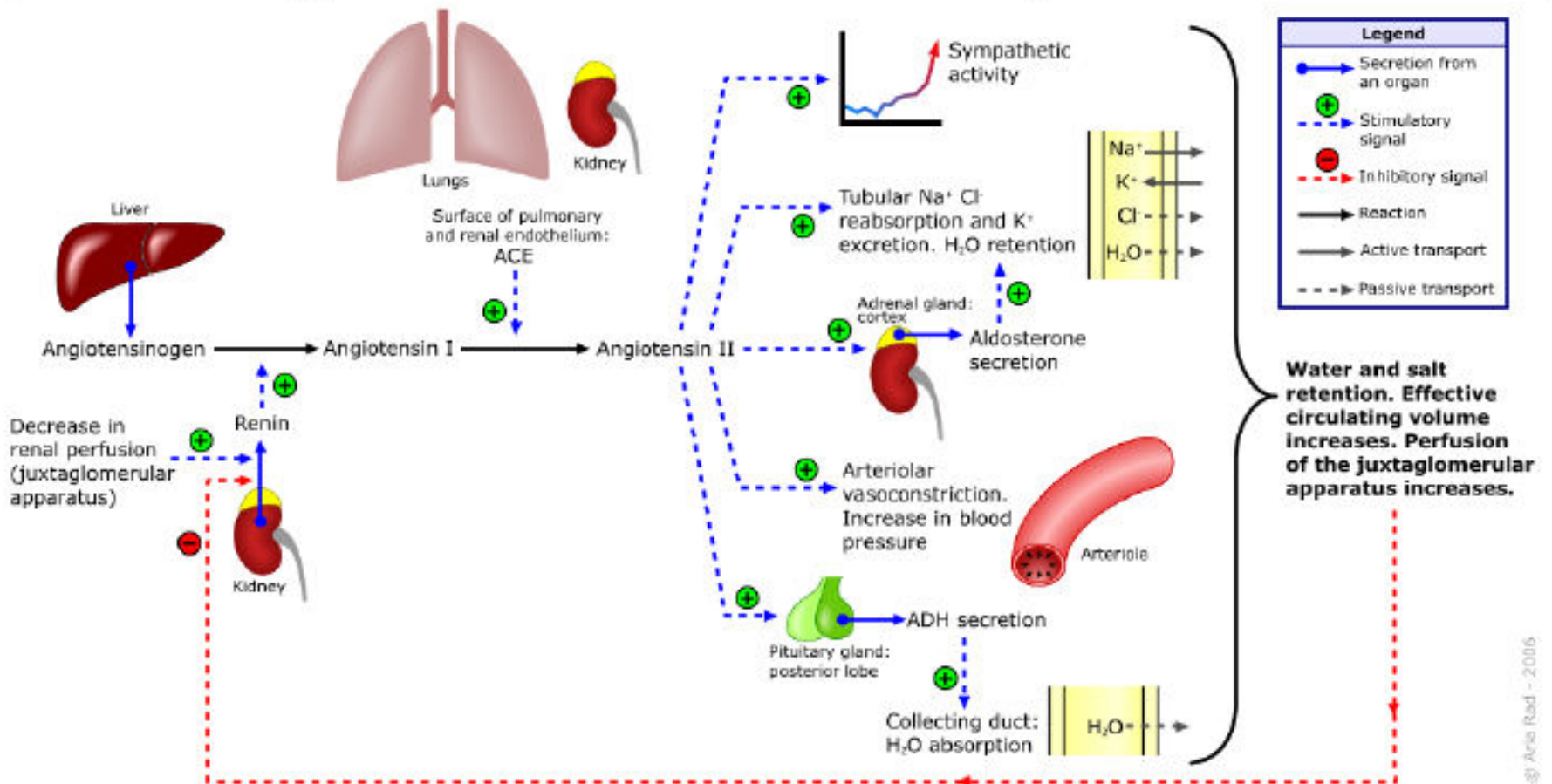
Dejstvom aldosterona dolazi do sinteze proteina koji utiču na kretanje Na⁺, K⁺, Mg²⁺ i vode kroz membrane

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

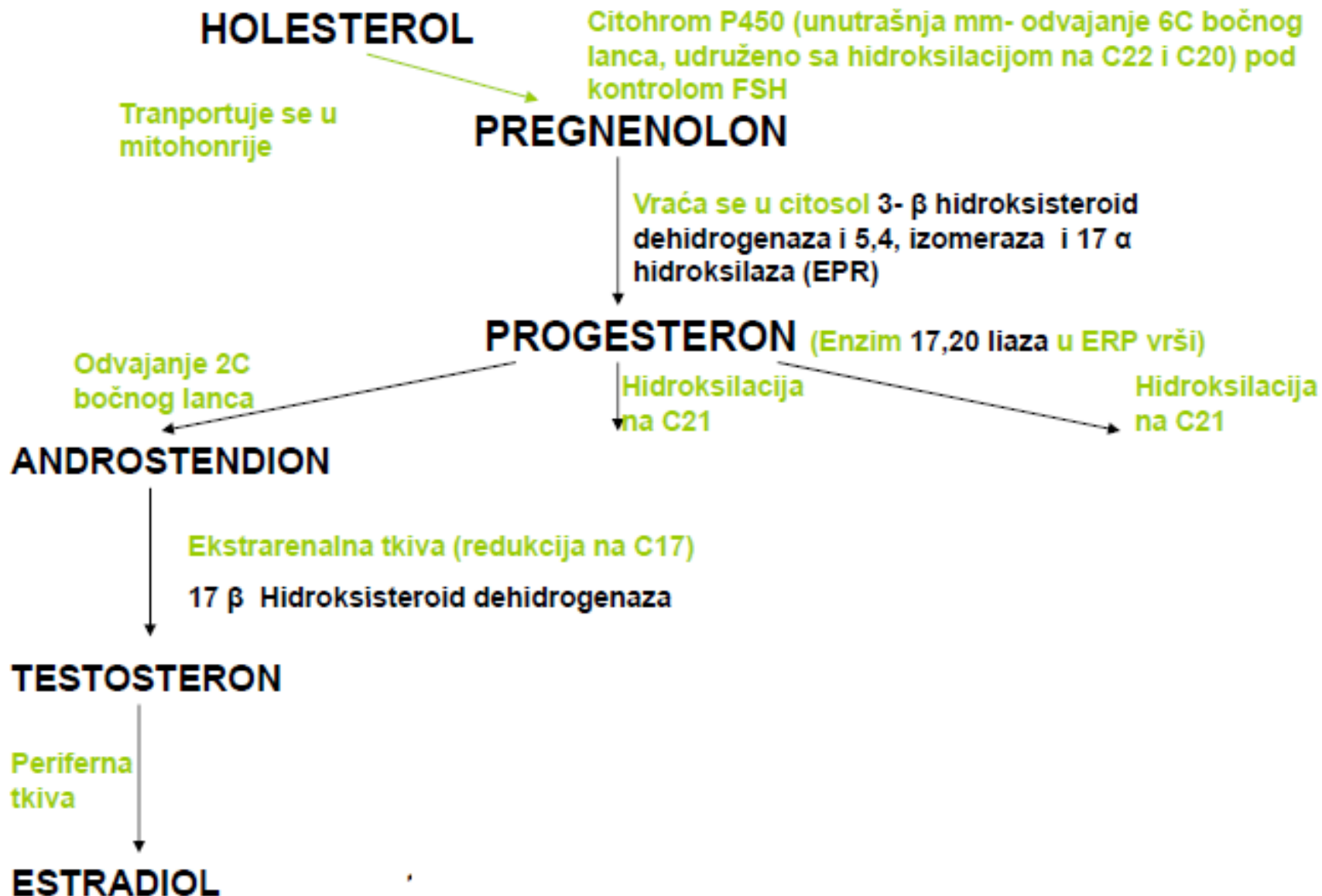
Receptori se nalaze na Sertoli ćelijama- stimulacija sinteze proteina koji ubrzavaju sazrevanje spermatogonija kao i proteina koji je odgovoran za transport testosterona do seminifernih kanalića i epididimisa (ABP).

LH - cAMP

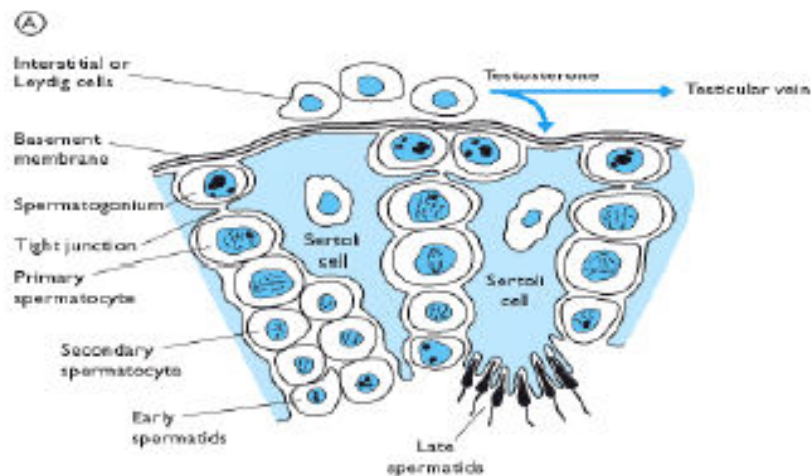
Kod žena: indukcija ovulacije i luteiniziranje Grafovog folikula

Konverzija androgena u estrogene

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

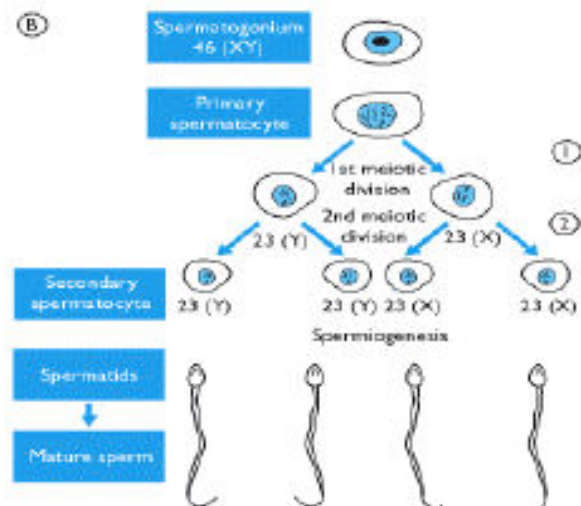


Uticaj testosterona na strukturnu organizaciju humanog seminifernog tubula i spermatogenezu



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.

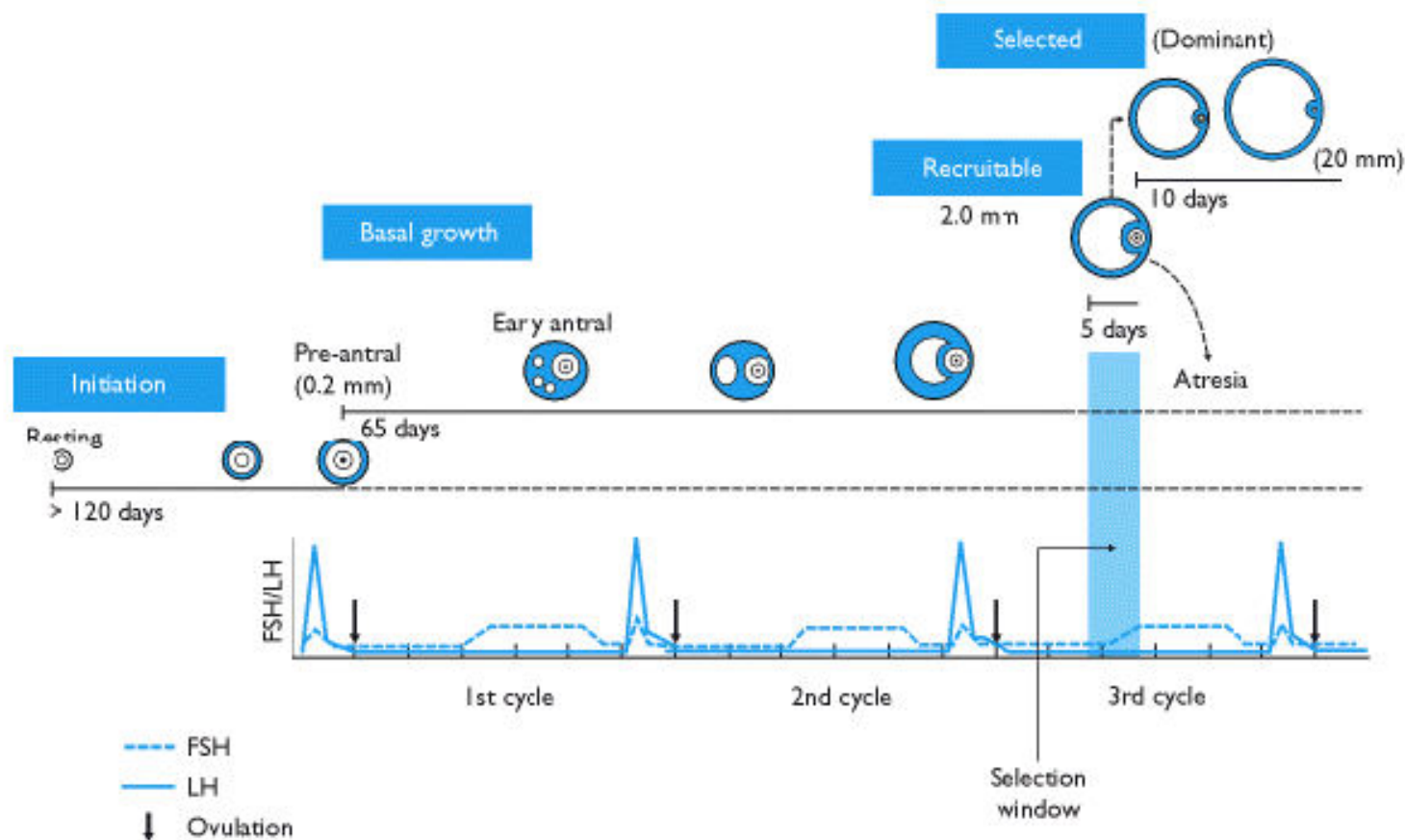
Utiču na metabolizam lipida, povećavajući nivo HDL i triacilglicerola u serumu i snižavajući LDL.

Progestini

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

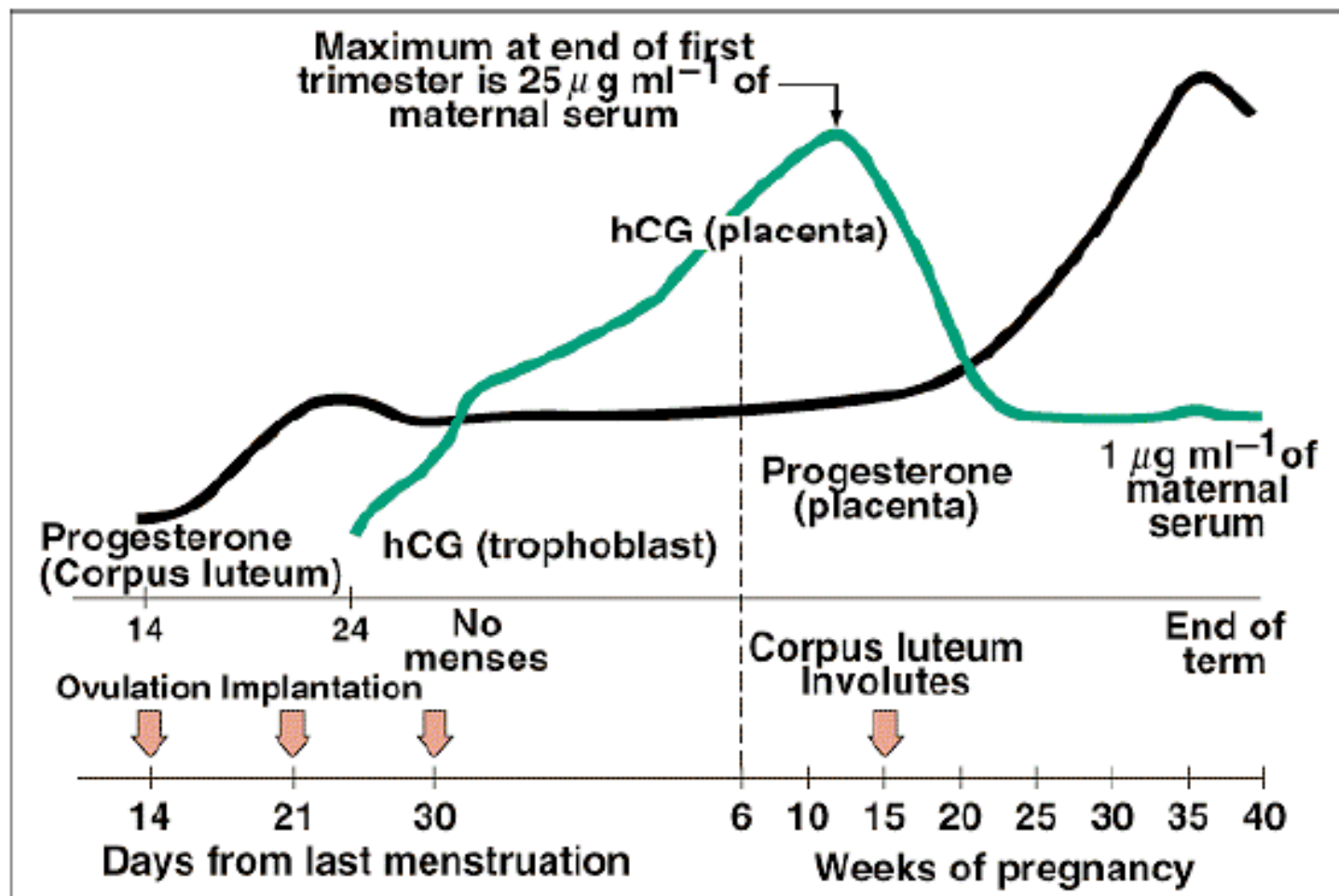
Kod žena, sekretuje se iz ovarijuma tokom lutealne faze menstrualnog ciklusa. Sintezu i sekreciju stimuliše LH preko sistema cAMP-a

Proces folikulogeneze



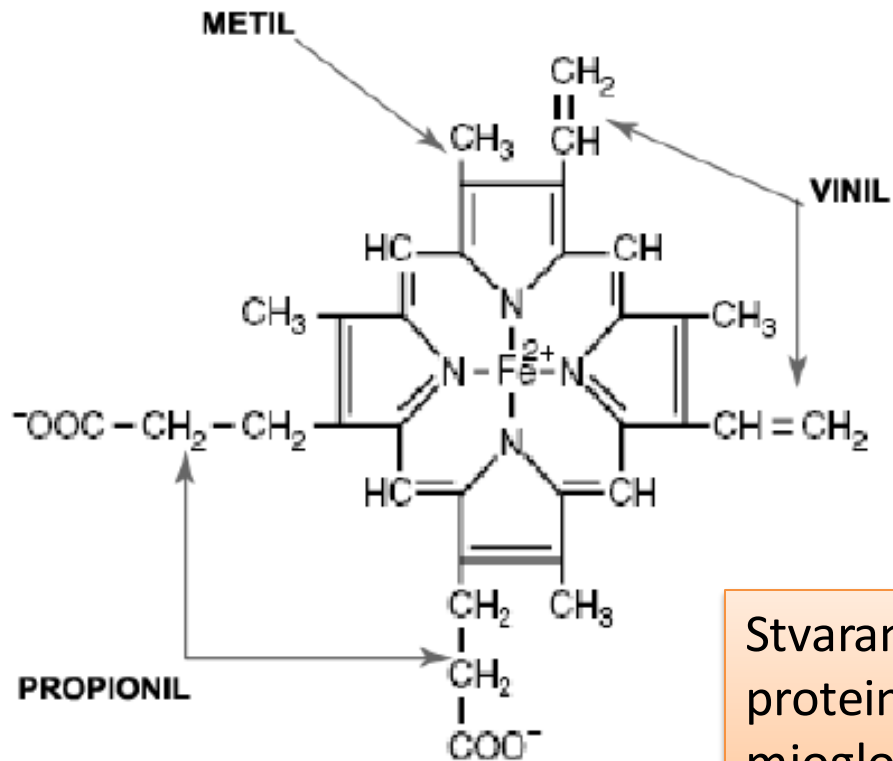
Razviće primordijalnog folikula u preovulatorni folikul traje više od 120 dana. Nakon što postane preantralni folikul sa dijametrom oko 0.2 mm treba oko 65 dana da se razvije u preovulatorni folikul. Stalno se razvija veliki broj folikula ali je samo jedan "odabran" i postaje dominantni folikul. Ostali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

Hormonske promene u trudnoći



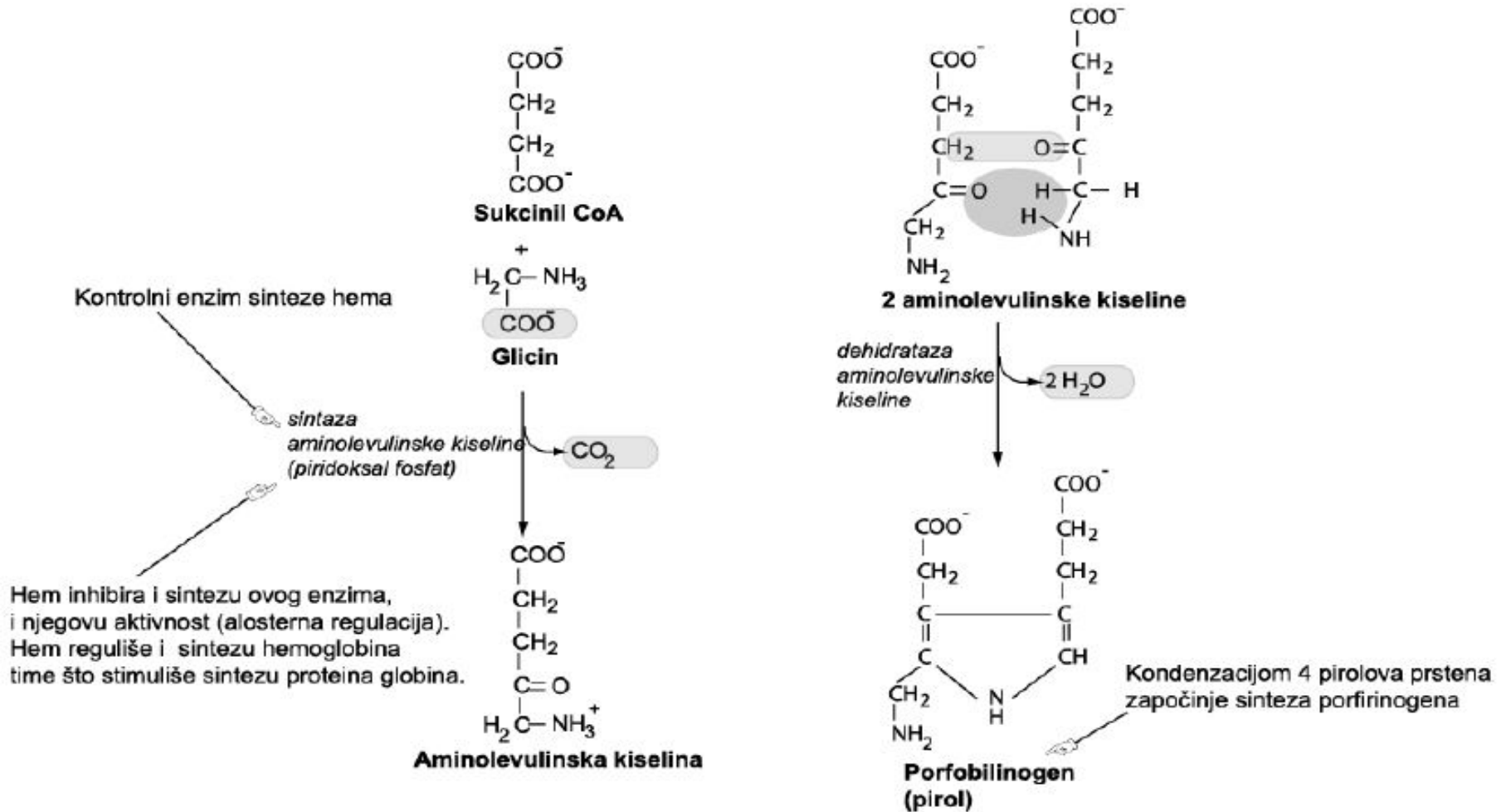
HEMOGLOBIN

Hem

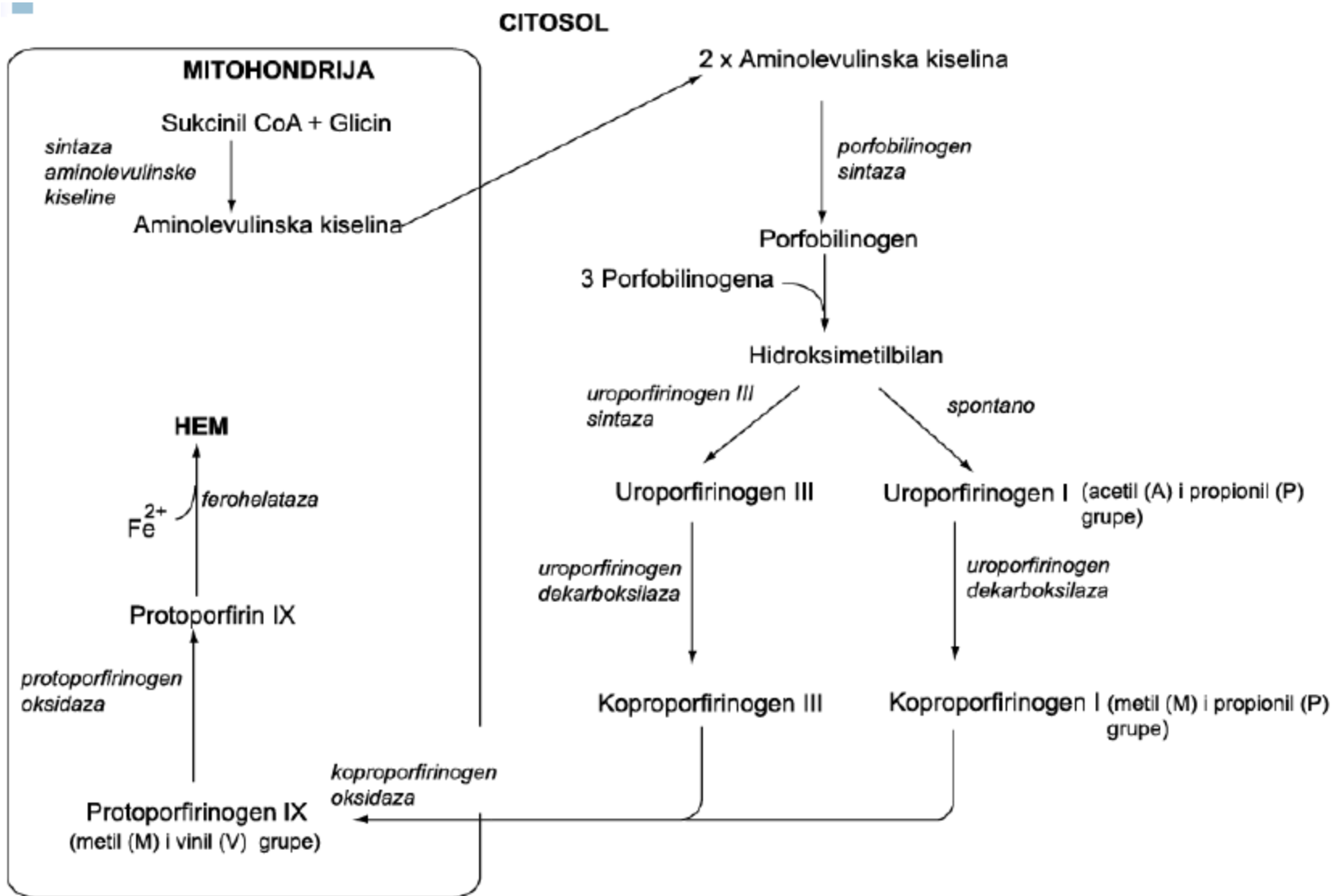


Stvaranjem kompleksa između hema i proteina mogu nastati: hemoglobin, mioglobin i citohromi (uključujući citohtom P450)

Hem - sinteza



Hem - sinteza



Hemoglobin

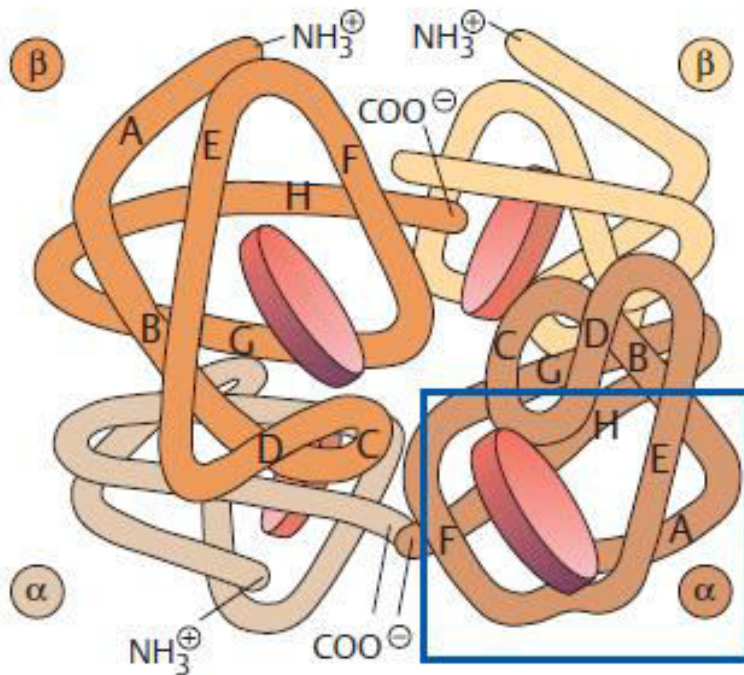
HbA = $\alpha_2\beta_2$; $\alpha 282$ (2% normalnog
adultnog hemoglobina)

HbF = $\alpha_2\gamma_2$

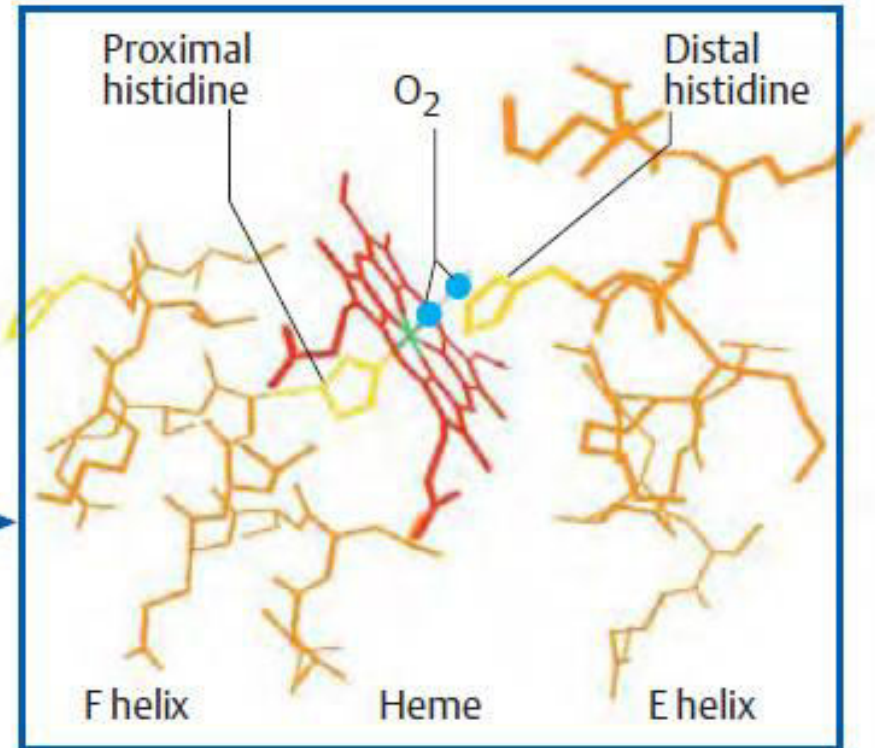
$\alpha = 141$ AK

$\beta = 146$ AK

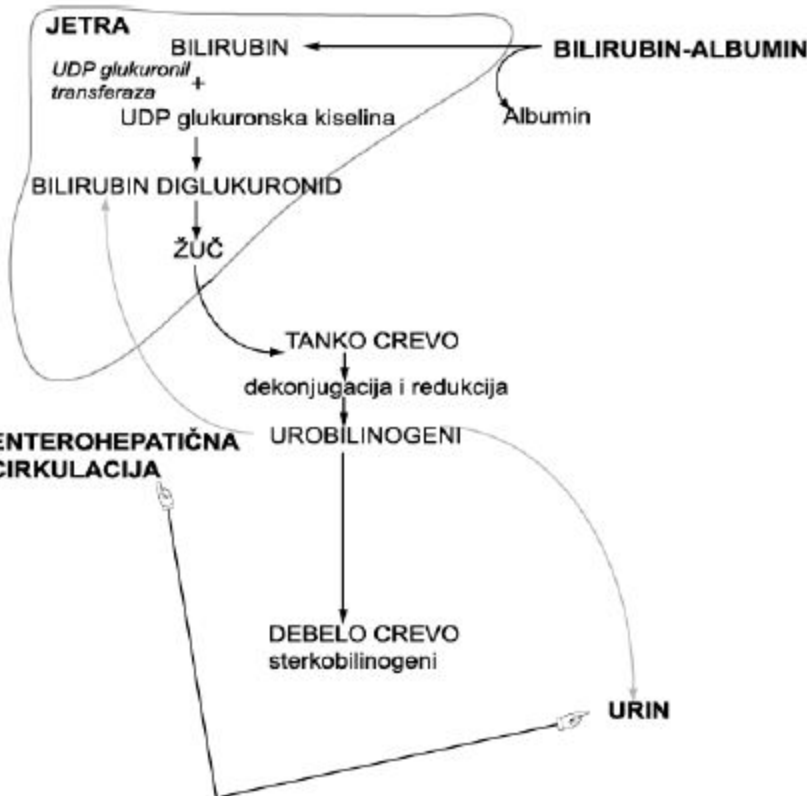
A. Hemoglobin: structure



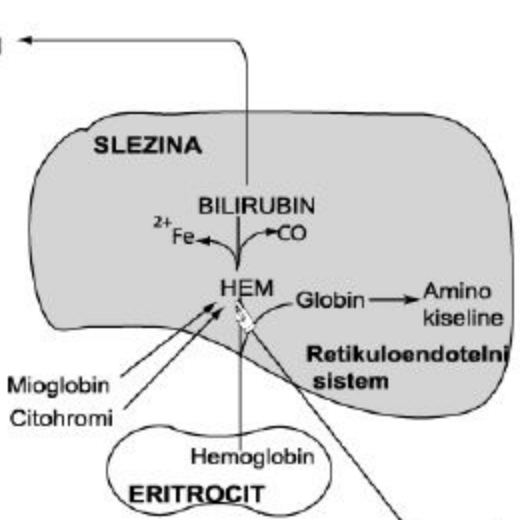
Hemoglobin A ($\alpha_2\beta_2$) M: 65 kDa



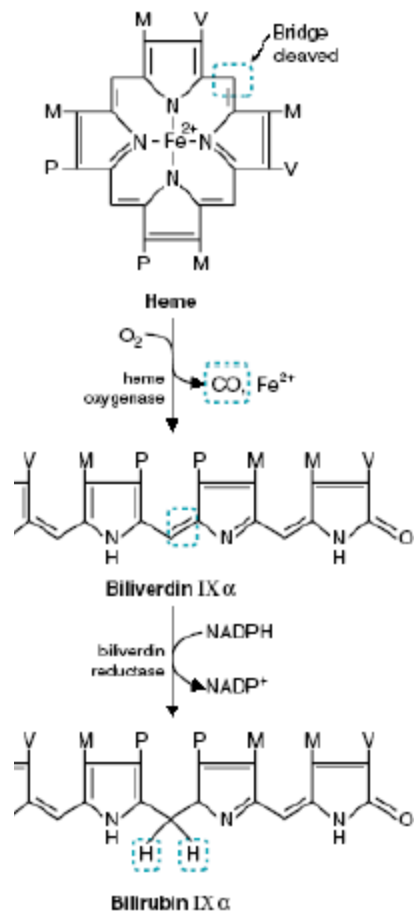
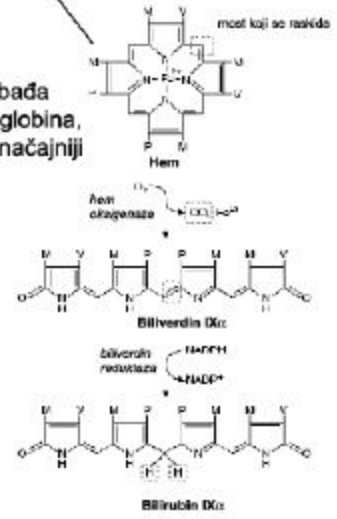
Hem - razgradnja

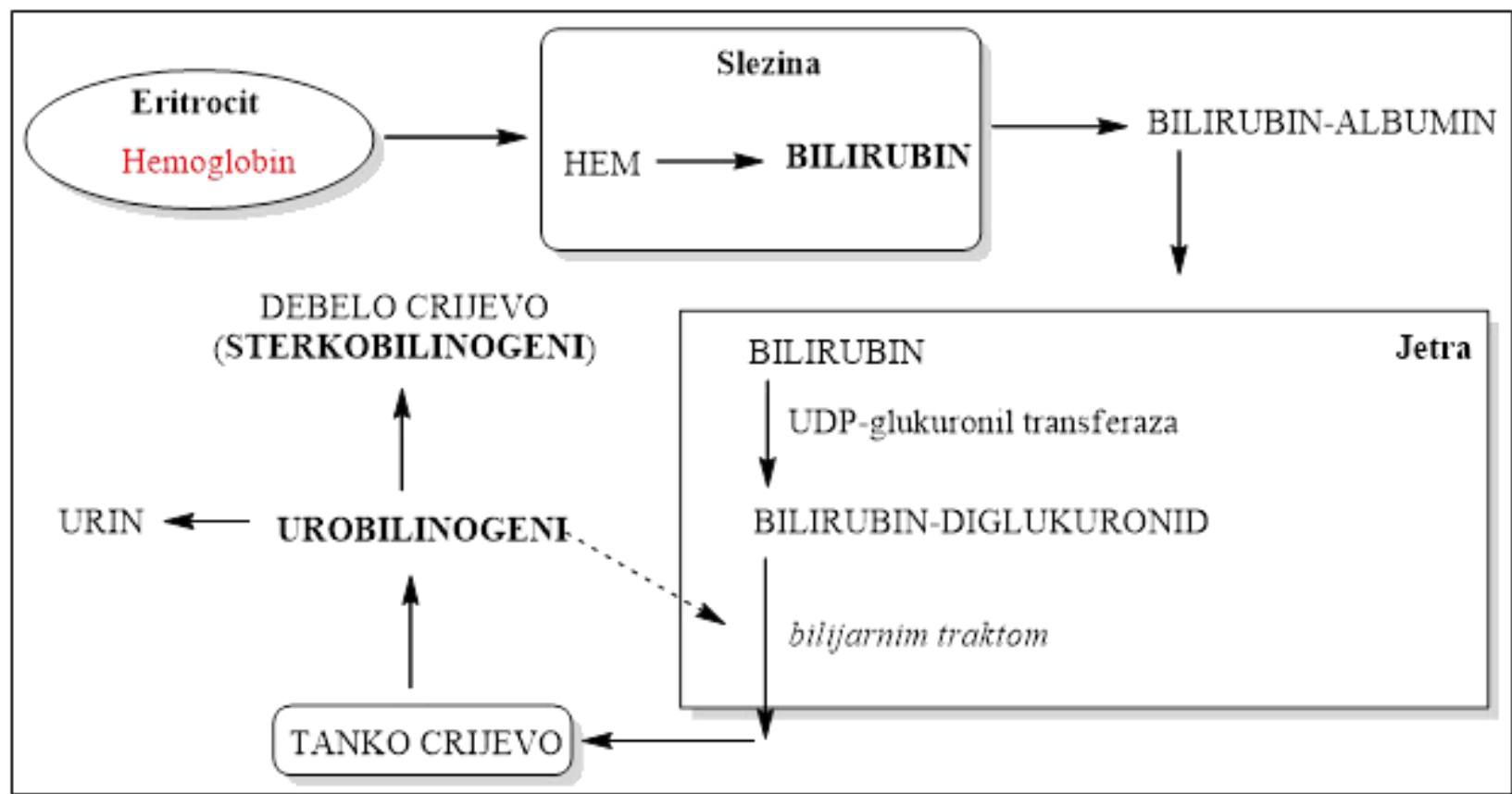


Jedan deo resorbovanih urobilinogena se vraća enterohepatičnom cirkulacijom u jetru (pa ponovo preko žuci izlučuje u tanko crevo) a drugi deo putem krvi odlazi do bubrega i ulazi u sastav urina.



Mada se hem oslobađa i iz citohroma i mioglobina, ipak je njegov najznačajniji izvor hemoglobin.





Žutica (icterus)

- Žuta prebojenost kože i sluznica kada je uk. konc. bilirubina $> 35-45 \mu\text{mol/L}$.
 - **NEKONJUGOVANA HIPERBILIRUBINEMIJA**
(retenciona, prehepatična)
 - **KONJUGOVANA HIPERBILIRUBINEMIJA**
(regurgitaciona, posthepatična)
 - **MJEŠOVITA HIPERBILIRUBINEMIJA** (kod hepatocelularnih oštećenja jetre – virusi hepatitisa A, B, C, D, E)

Žutica (icterus)

NEKONJUGOVANA HIPERBILIRUBINEMIJA

- Povećano stvaranje bilirubina (hemolitičke anemije: enzimopatije, membranopatije, hemoglobinopatije)
- Smanjeno preuzimanje nekonjugovanog bilirubina u jetru (ljekovi, Gilbertov sindrom)
- Poremećaj konjugacije bilirubina
 - Fiziološka žutica novorođenčeta
 - Urođeni deficit enzima UDP-glukuronil transferaze
 - Gilbertov sindrom (u 15% slučajeva)
 - Crigel – Najjarov sindrom
 - Stečeni deficit enzima UDP-glukuronil transferaze



Žutica (icterus)

KONJUGOVANA HIPERBILIRUBINEMIJA

– Smanjena sekrecija bilirubina iz jetre

- Dubbin – Jonsonov sindrom
- Rottorov sindrom

– Holestaza

- Intrahepatična (ljekovi, infekcije, postoperativno, Ca...)
- Ekstrahepatična (kalkulozno, pankreasa..)



KONJUGOVANA vs. NEKONJUGOVANA HIPERBILIRUBINEMIJA

PARAMETAR	NEKONJUGOVANA	KONJUGOVANA
BILIRUBIN	Povećan nekonjugovani bilirubin	Povećan konjugovani bilirubin
FECES	Normalno prebojen	Stolica aholična (svijetla)
URIN	Bilirubin - ; Urobilinogen +	Bilirubin +; Urin boje tamnog piva
OSTALO	-	Holestaza: porast aktivnosti AST, ALT, ALP, GGT u serumu; hiperholesterolemija; povećana količina ž. Soli u krvi (svrab); smanjeno varenje masti i liposuliblnih vitamina

Jaundice



Yellowing of eyes

Yellowing of skin

Excess bilirubin in blood

Kernicterus

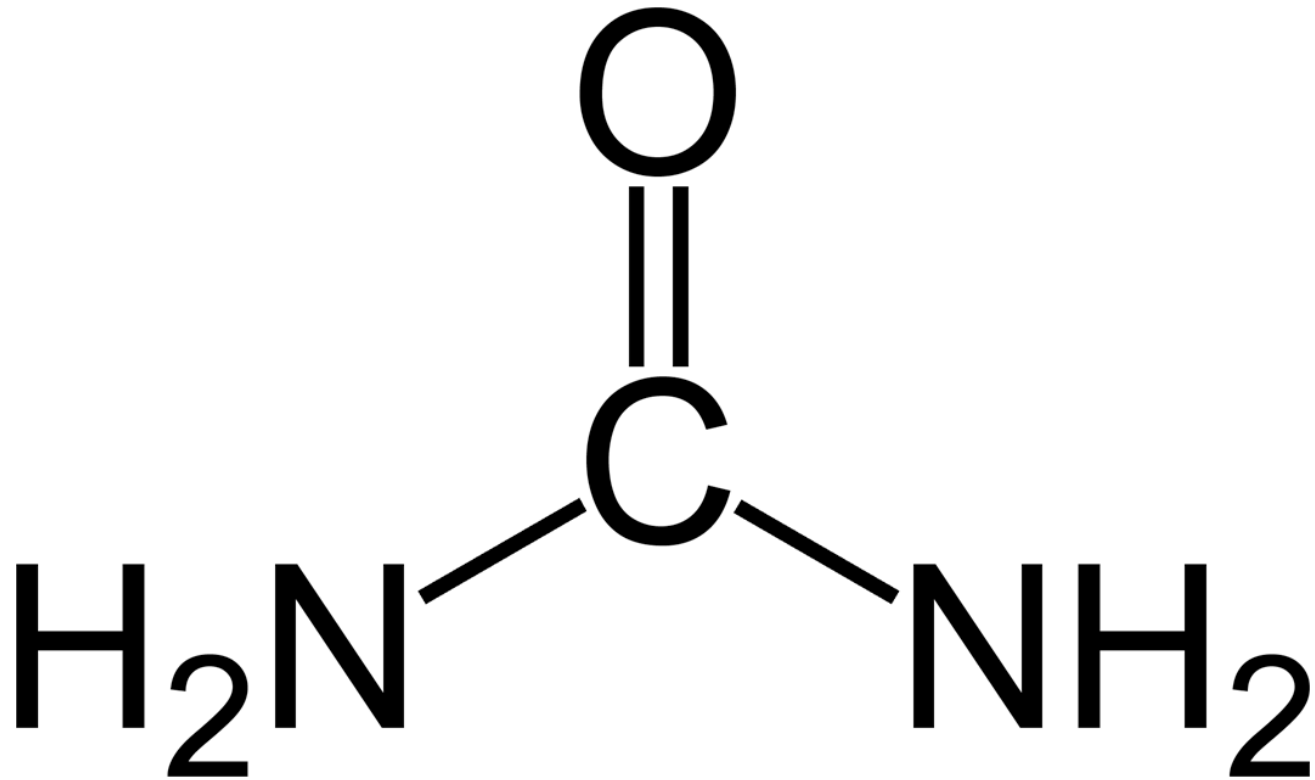


Bilirubin moves from bloodstream into brain tissue

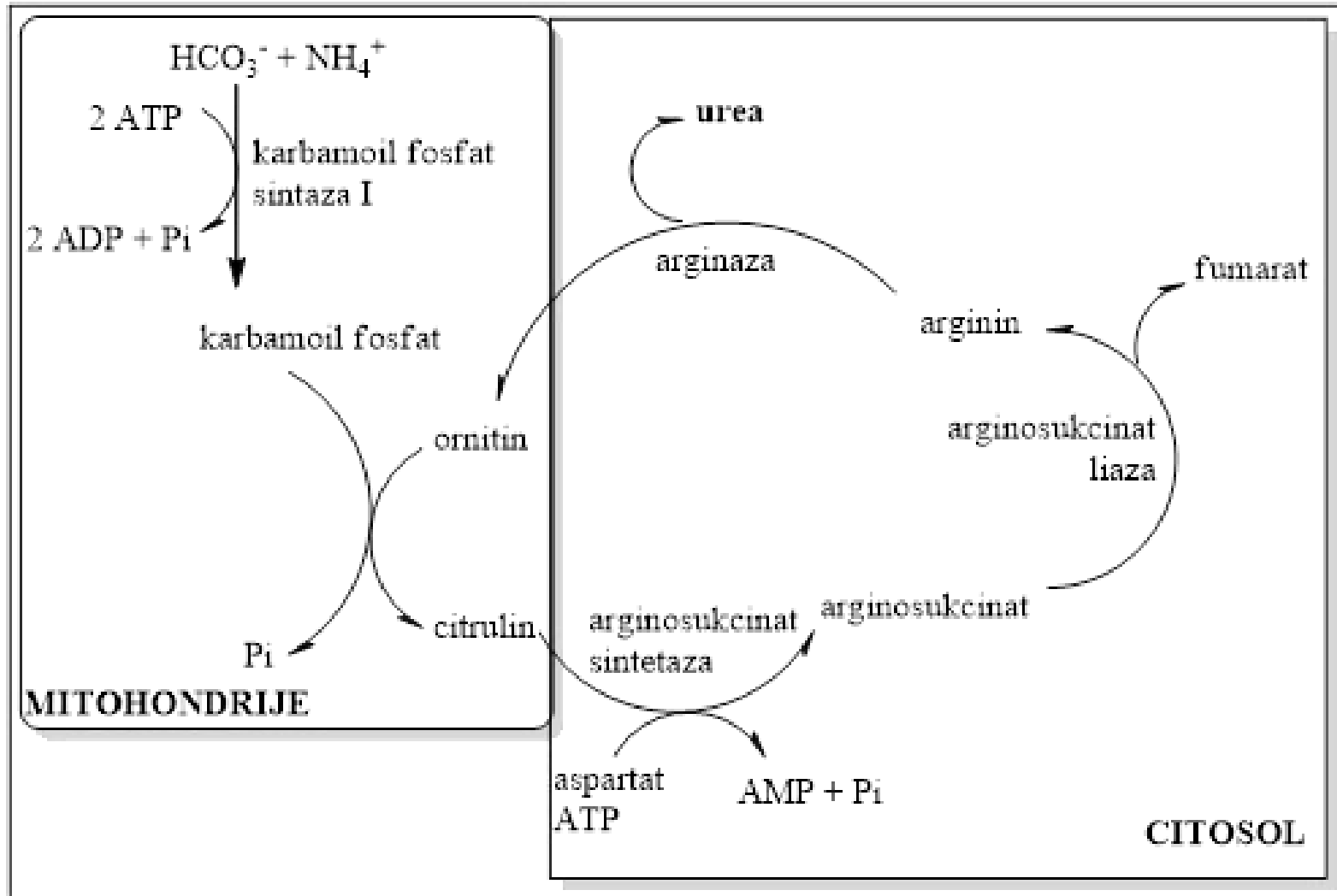


NEPROTEINSKA AZOTNA JEDINJENJA

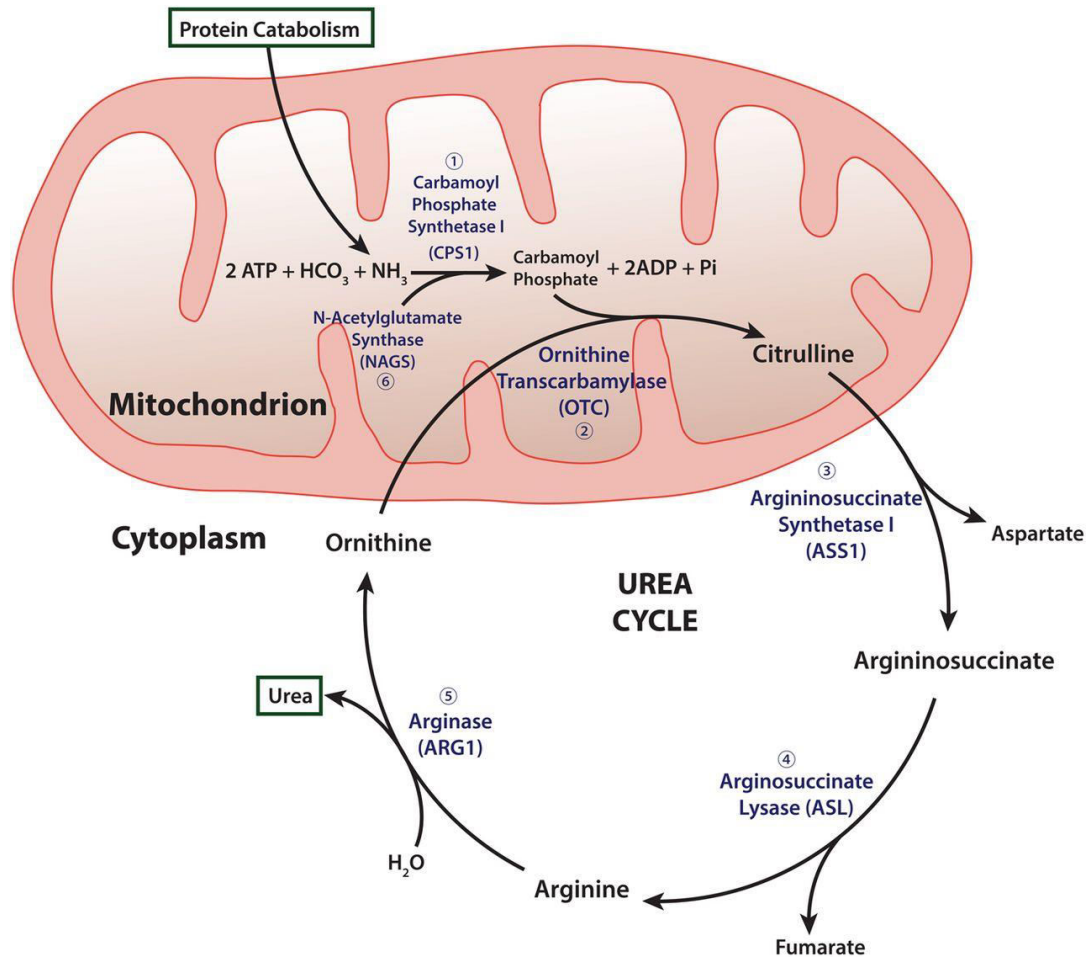
UREA



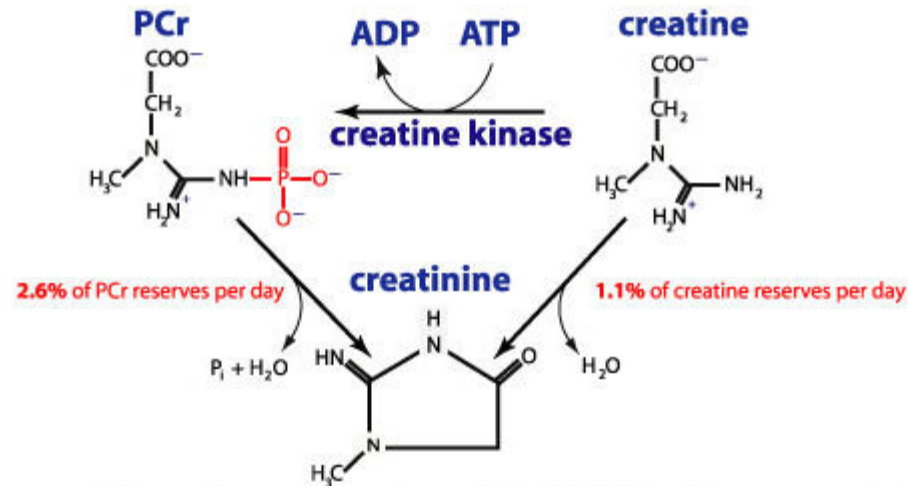
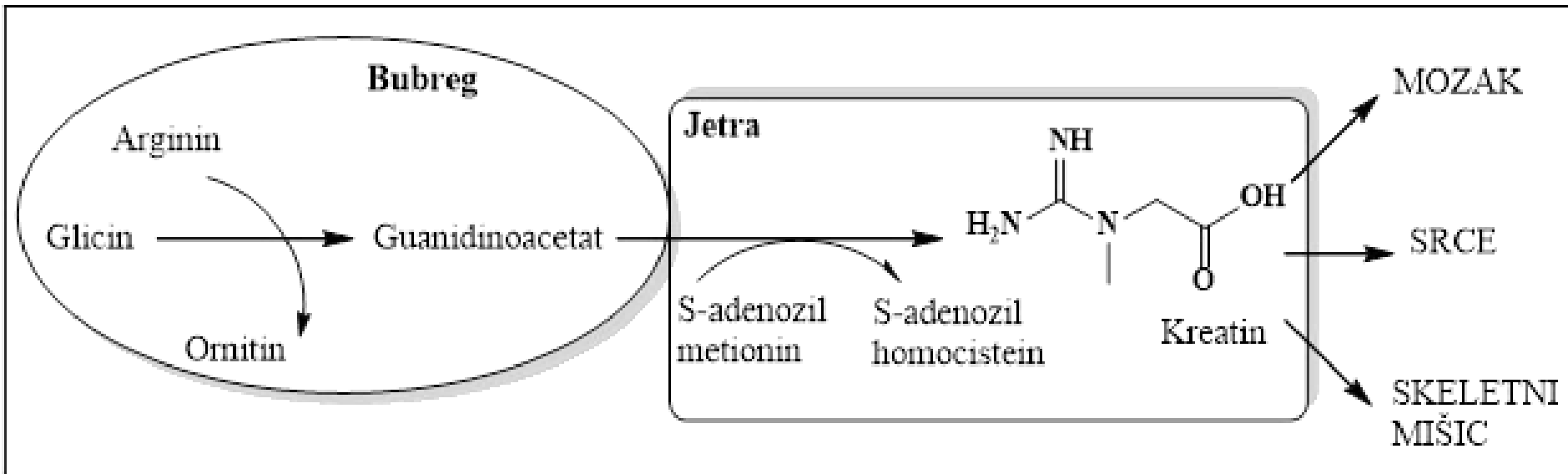
UREA



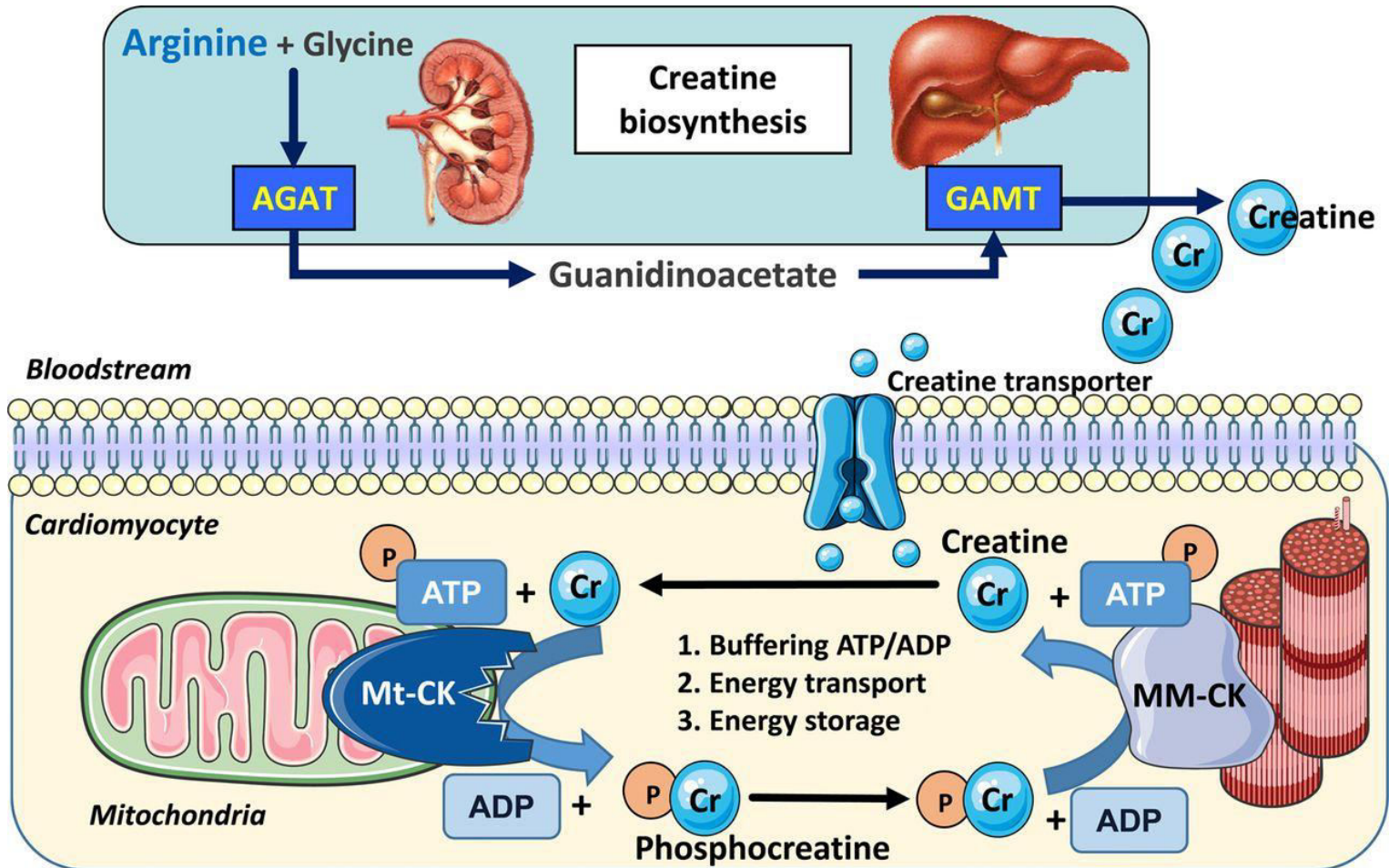
UREA



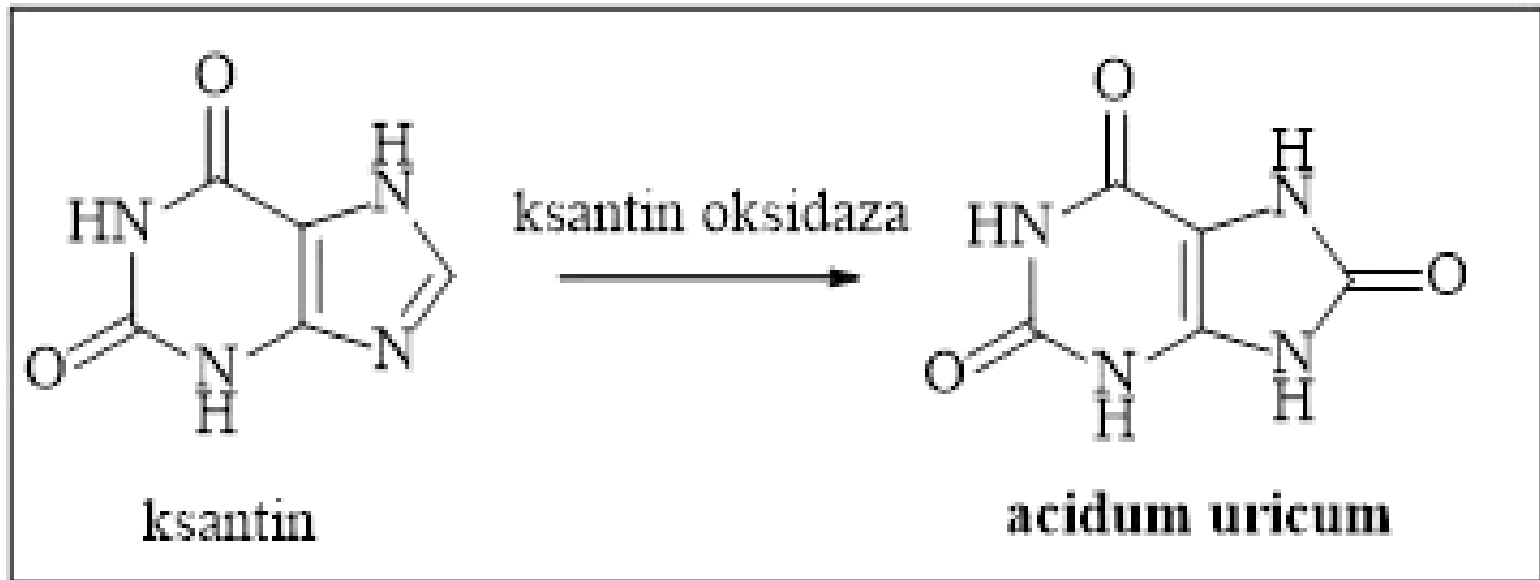
KREATIN



KREATIN



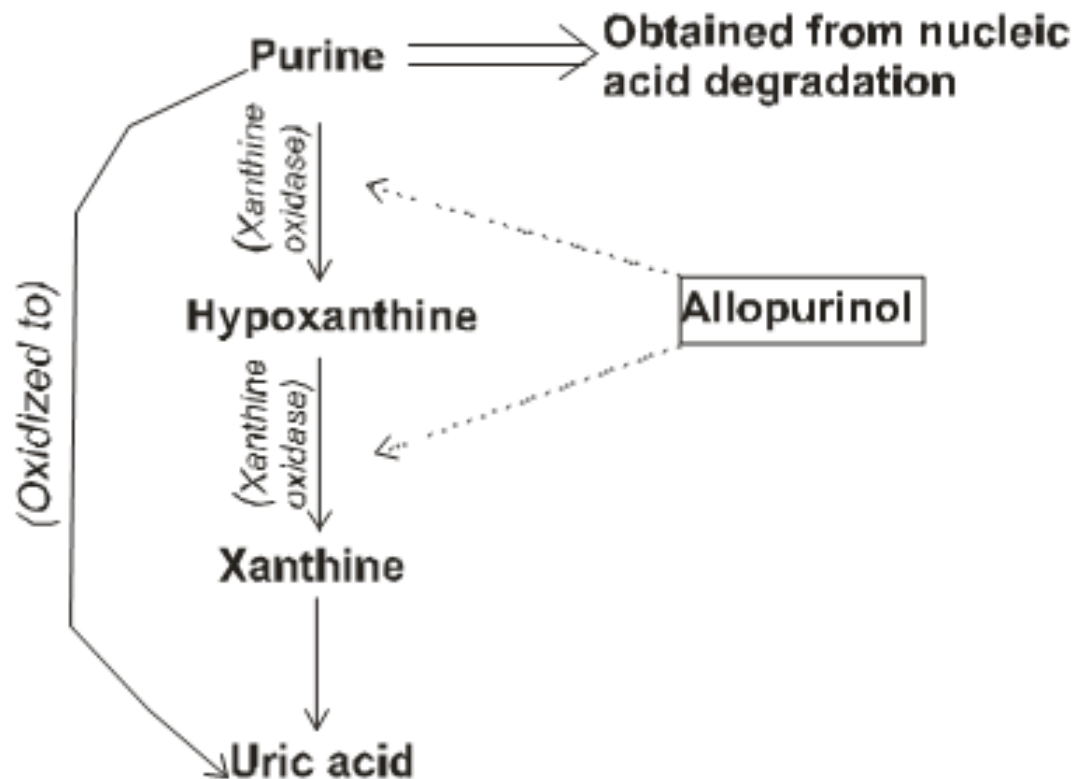
ACIDUM URICUM



ACIDUM URICUM



Foto: naturalpharmacy.hn



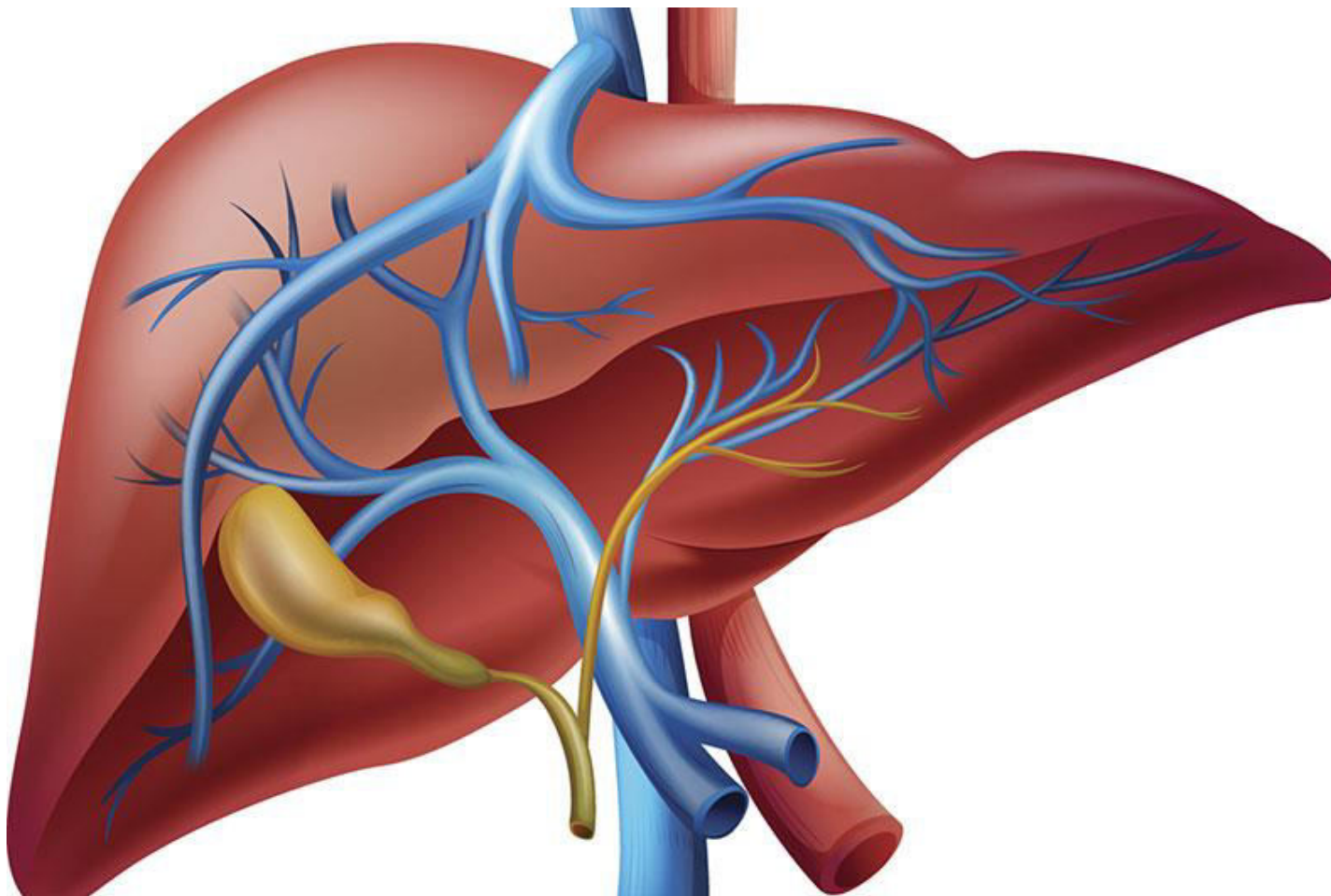
Mechanism of Action of Allopurinol
(Jeepakistan.blogspot.com)

SLJEDEĆE PREDAVANJE

- TEST SA PRAKTIČNE NASTAVE
- GRADIVO KOJE DOLAZI
- VJEŽBA 1-8
- POPRAVNI KOLOKVIJUM!

BIOHEMIJA JETRE

CENTRALNA LABORATORIJA ORGANIZMA



METABOLIZAM UGLJENIH HIDRATA

- „PUFER”
GLIKEMIJE

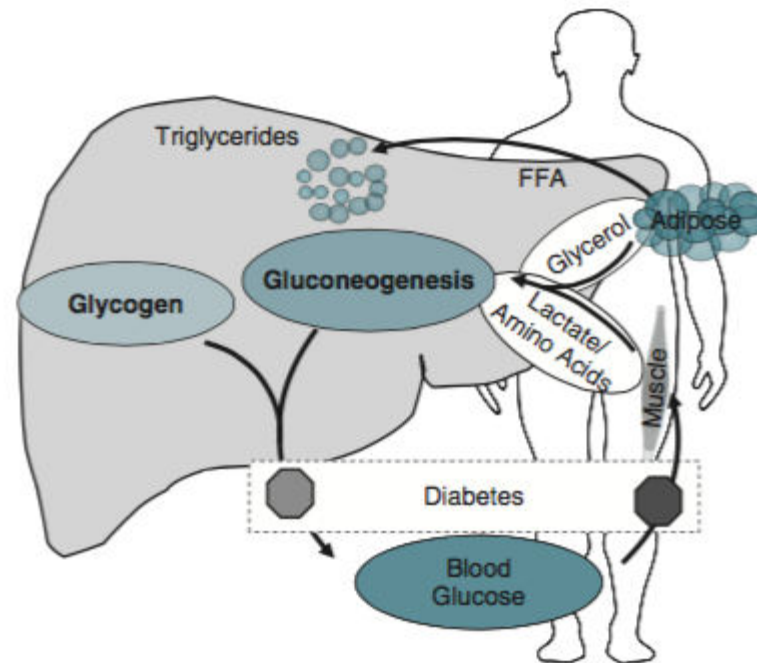
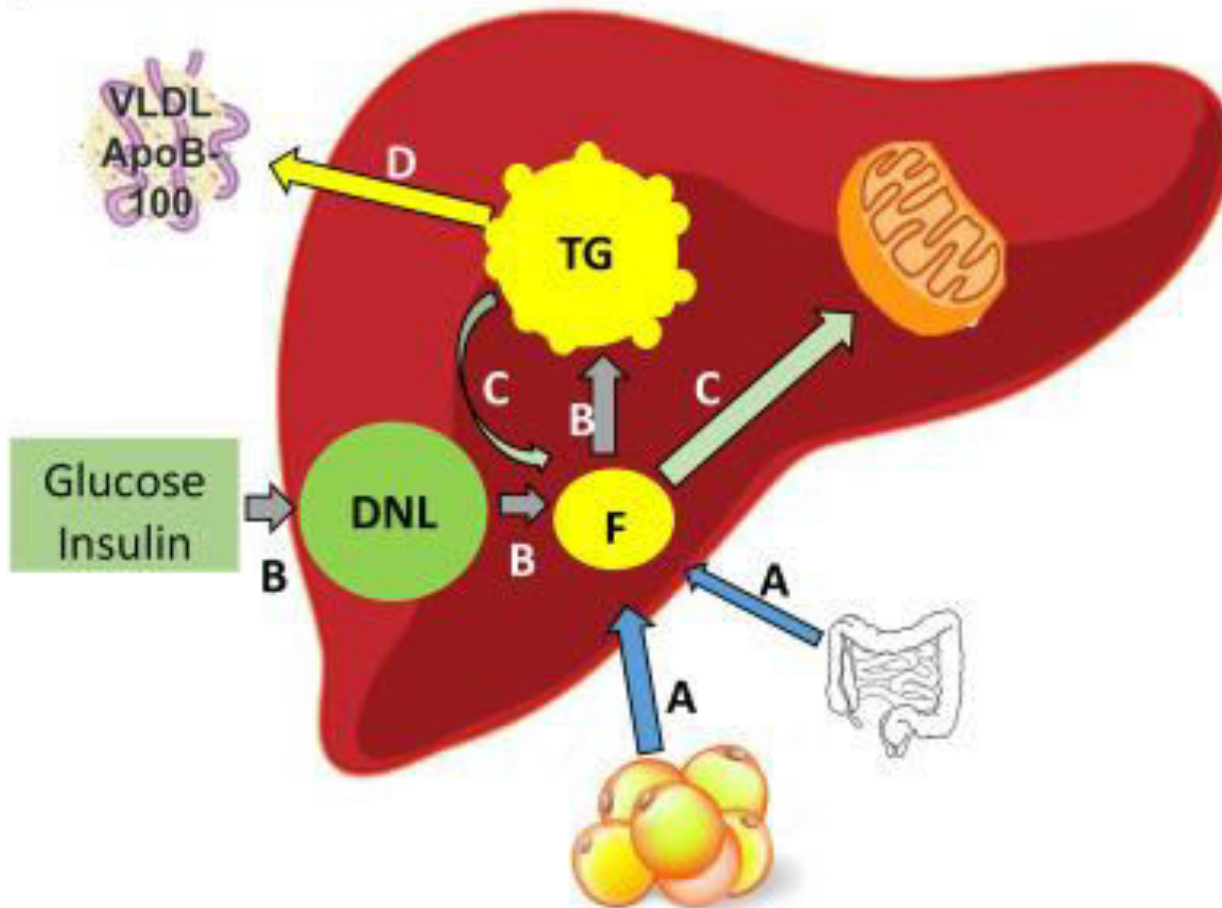


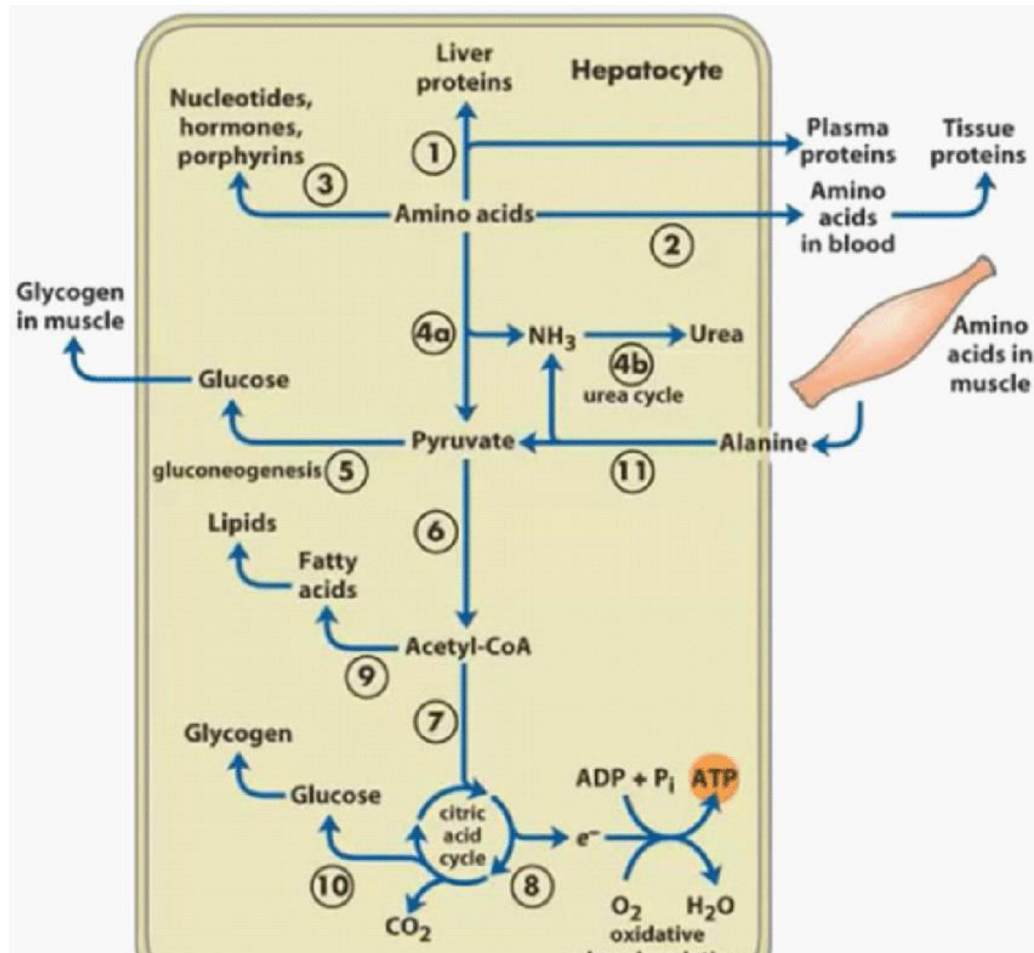
Figure 13.1 Carbohydrate metabolism in the liver regulates blood glucose concentration. During fasting, the liver produces glucose at a rate that matches peripheral glucose utilization. After an overnight fast in humans (or 6-h fast in mice), glycogenolysis and gluconeogenesis contribute equally to hepatic glucose production. As fasting is extended, glycogen stores are depleted and gluconeogenesis becomes a greater contributor to glucose production.

METABOLIZAM LIPIDA

- A- Substrate delivery
- B- De Novo lipogenesis
- C- Metabolism of TG and FAs
- D- Export of TG



METABOLIZAM PROTEINA



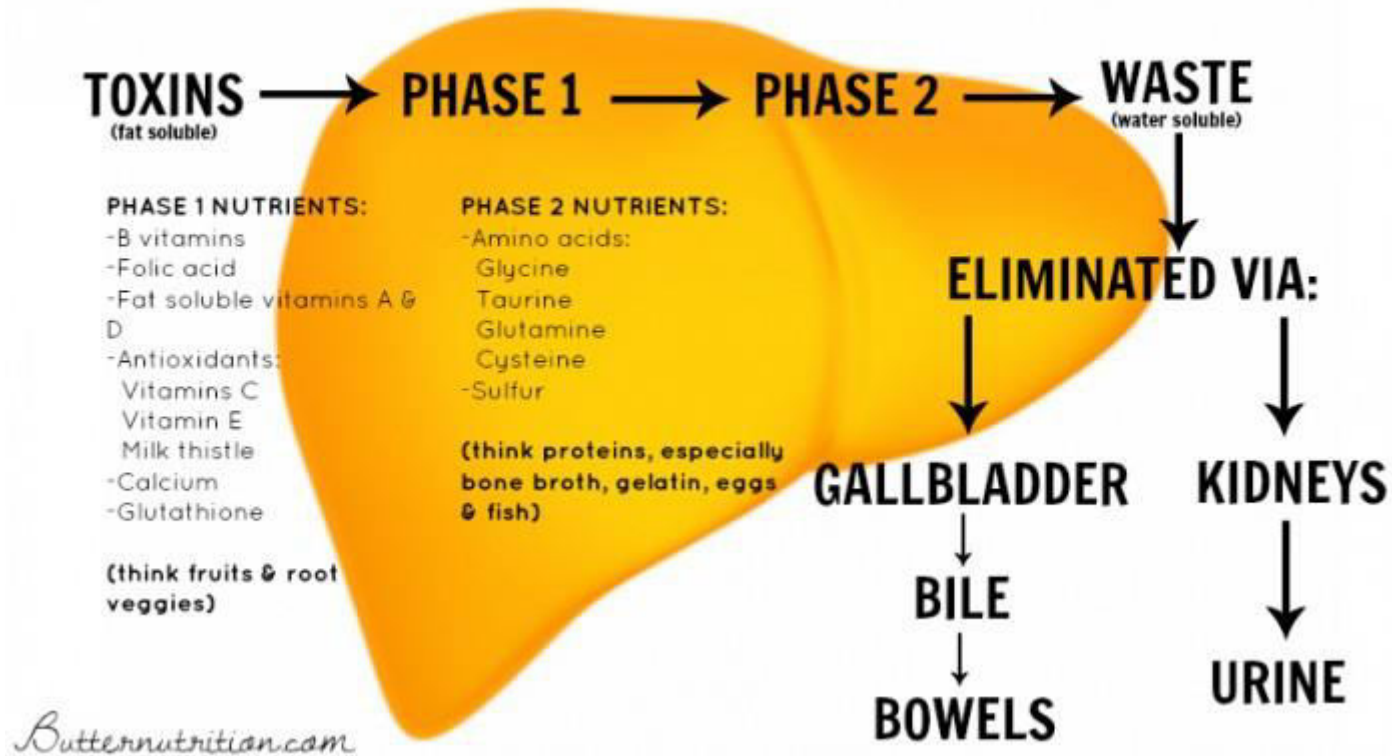
METABOLIZAM PROTEINA

- PROTEINI PLAZME
- ALBUMIN
- FAKTORI KOAGULACIJE!!

- Jetra je i depo vitamina
- Jetra je i depo gvožđa

DETOKSIKACIONA ULOGA JETRE

Detoxification Pathways



FAT-SOLUBLE TOXINS

Phase 1 →
(Cytochrome P450 Enzymes)
Oxidation
Reduction
Hydrolysis
Hydration
Dehalogenation

Nutrients Needed

- Vitamins B2, B3, B6, B12
- Folic Acid
- Glutathione
- Flavonoids

I
N
T
E
R
M
E
D
I
A
R
Y
M
E
T
A
B
O
L
I
S
M

→ **Phase 2** →
(Conjugation Pathways)
Sulfation
Glucoronidation
Glutathione Conjugation
Acetylation
Amino Acid Conjugation
Methylation

Nutrients Needed

- | | | |
|---------------|-------------------|--------------|
| • Methionine | • Vitamin B5, B12 | • Glutamine |
| • Cysteine | • Vitamin C | • Folic Acid |
| • Magnesium | • Glycine | • Choline |
| • Glutathione | • Taurine | |

WATER-SOLUBLE WASTE

Eliminated via:

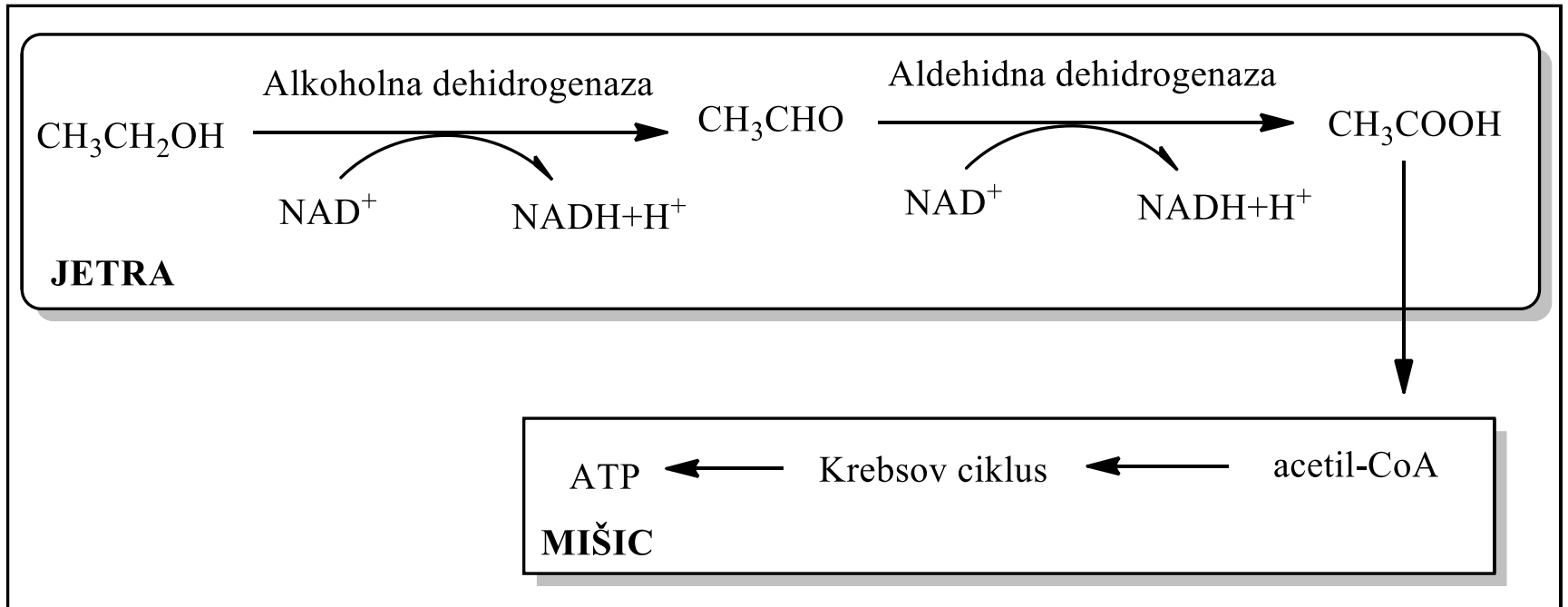
- Urine
- Bile
- Stool

Alcohol damages your liver



ALCOHOL
and **you**

Jetra i alkohol



Jetra i alkohol



ALCOHOLIC LIVER DISEASE (ALD)

1 Is a non-transmittable liver disease caused due to excessive intake of alcohol

2 The chronicity ranges from harmless and reversible to Alcoholic Hepatitis & Alcoholic Liver cirrhosis

3 **Prevention:**
Stop Drinking too much



SYMPTOMS INCLUDE



Dry Mouth & Increased thirst



Abdominal pain & Swelling



Yellowing of Skin & Eyes



Weight Loss

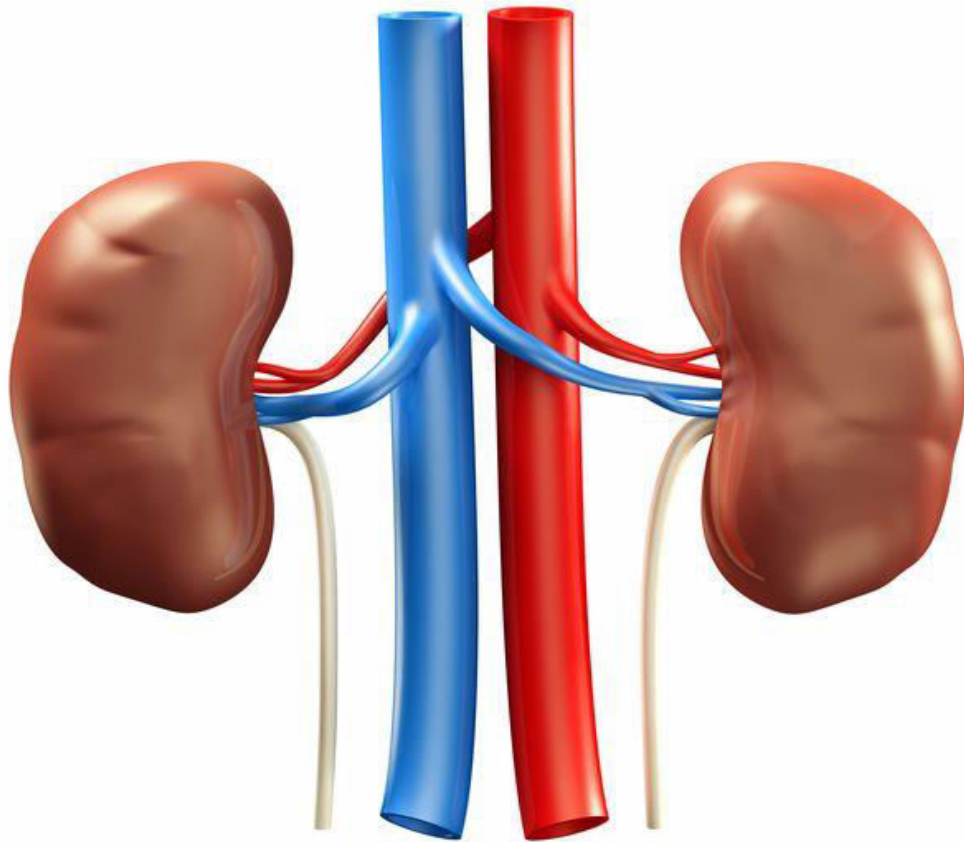
RISK FACTOR



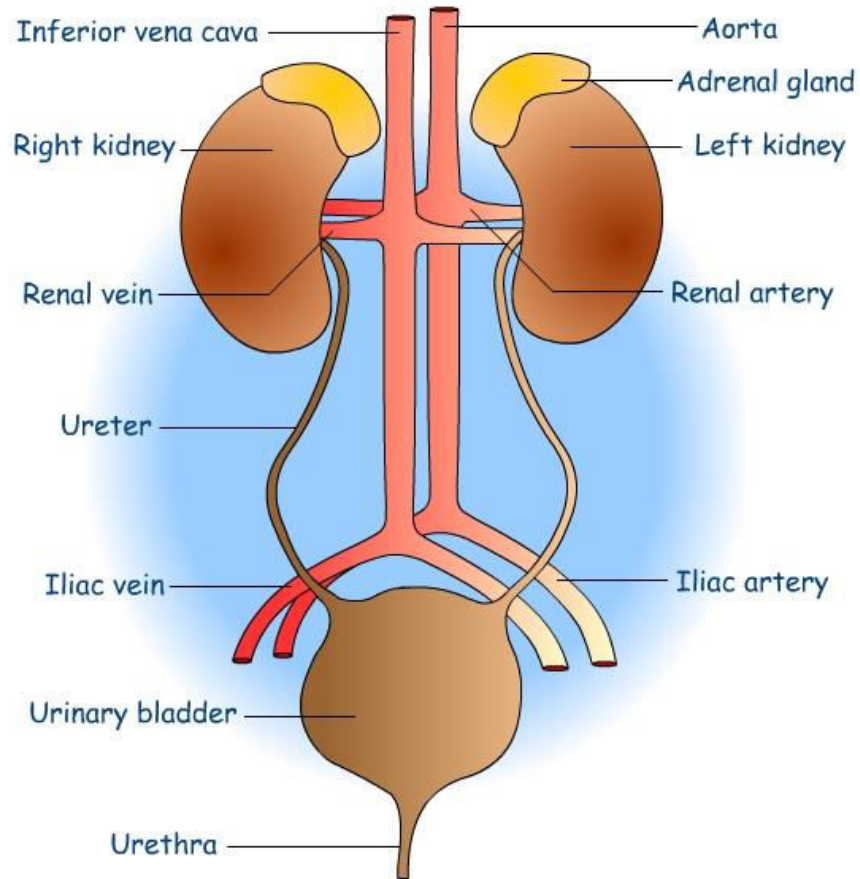
Alcohol abuse.

NAME

BIOHEMIJA BUBREGA



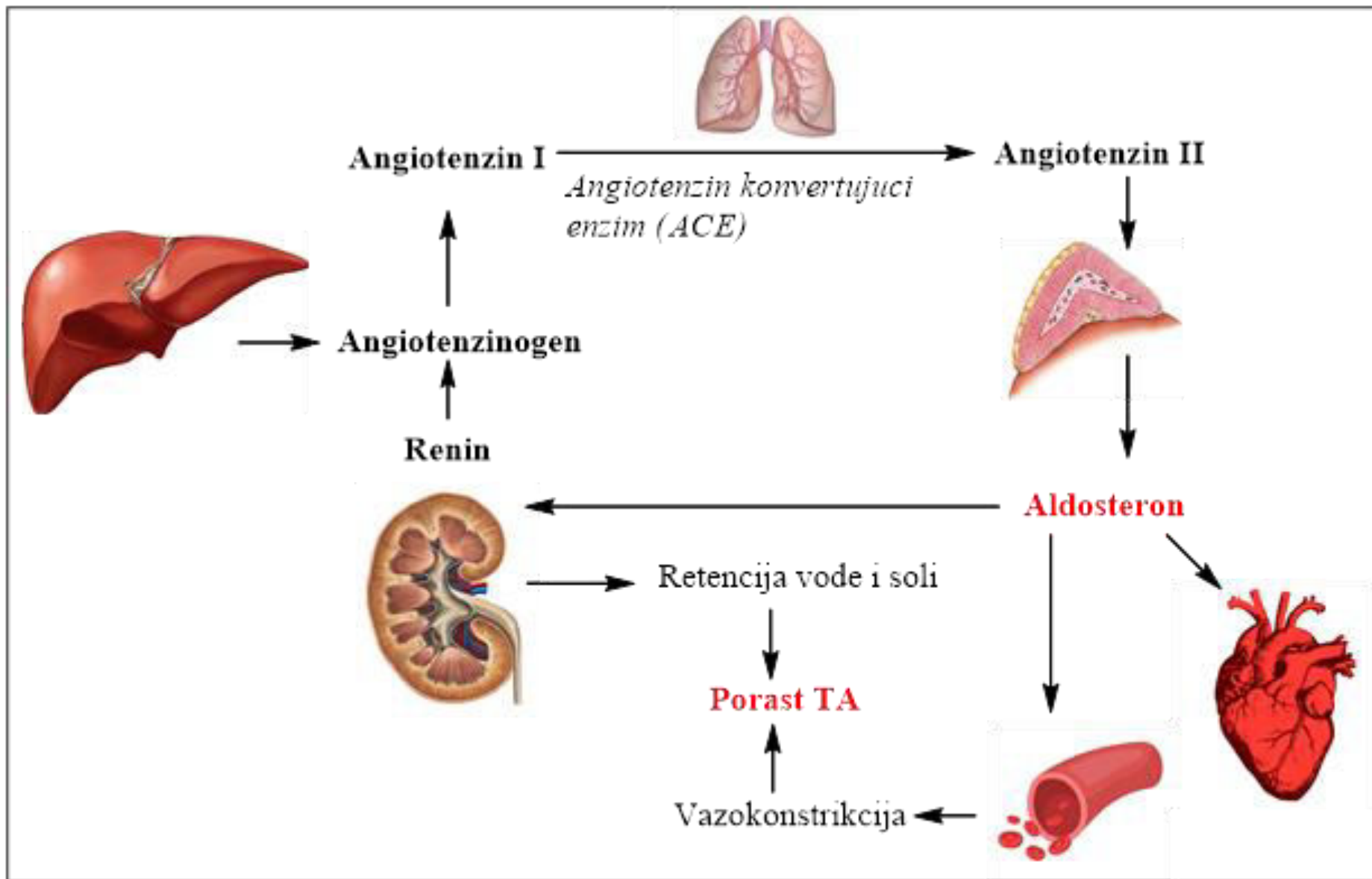
EKSKRETORNA ULOGA



ENDOKRINA ULOGA

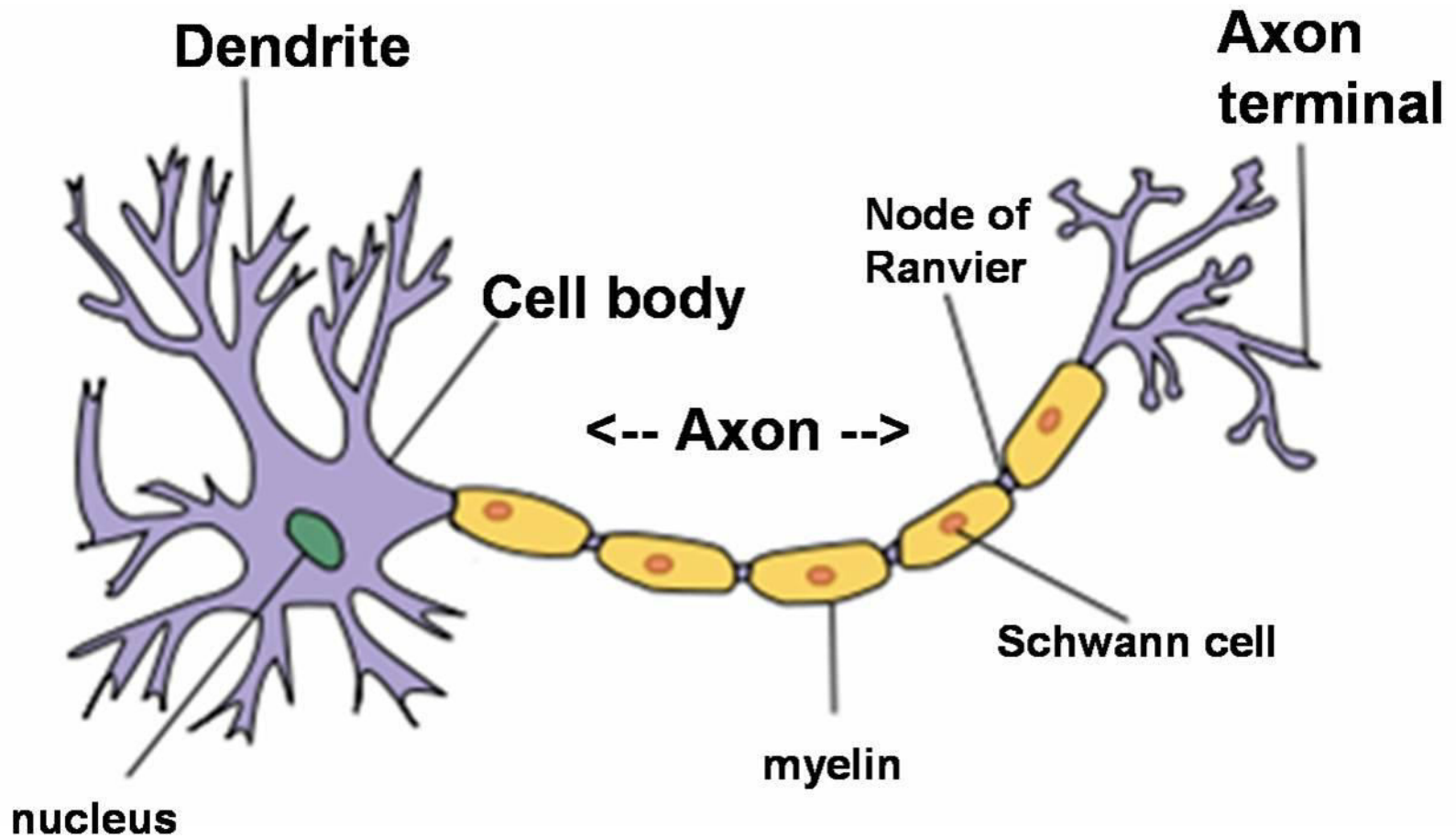
HORMONES SECRETED BY KIDNEYS:

Secreted hormone	From cells	
Erythropoietin	Extraglomerular mesangial cells	Stimulate erythrocyte production
Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D ₃)		Active form of vitamin D ₃ Increase absorption of calcium and phosphate from gastrointestinal tract
Renin (Primarily)	Juxtaglomerular cells	Activates the renin-angiotensin system by producing angiotensin I of angiotensinogen
Thrombopoietin		stimulates megakaryocytes to produce platelets



BIOHEMIJA NERVNOG SISTEMA

NEURON



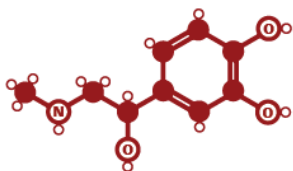
NEUROTRANSMITTERI

THE STRUCTURES OF NEUROTRANSMITTERS

STRUCTURE KEY: ● Carbon atom ○ Hydrogen atom ⊙ Oxygen atom ⊙ Nitrogen atom ⊙ Rest of molecule

ADRENALINE

Fight or flight neurotransmitter



Produced in stressful or exciting situations. Increases heart rate & blood flow, leading to a physical boost & heightened awareness.

NORADRENALINE

Concentration neurotransmitter



Affects attention & responding actions in the brain, & involved in fight or flight response. Contracts blood vessels, increasing blood flow.

DOPAMINE

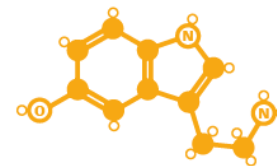
Pleasure neurotransmitter



Feelings of pleasure, and also addiction, movement, and motivation. People repeat behaviours that lead to dopamine release.

SEROTONIN

Mood neurotransmitter



Contributes to well-being & happiness; helps sleep cycle & digestive system regulation. Affected by exercise & light exposure.

GABA

Calming neurotransmitter



Calms firing nerves in CNS. High levels improve focus; low levels cause anxiety. Also contributes to motor control & vision.

ACETYLCHOLINE

Learning neurotransmitter



Involved in thought, learning, & memory. Activates muscle action in the body. Also associated with attention and awakening.

GLUTAMATE

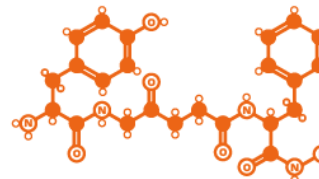
Memory neurotransmitter



Most common brain neurotransmitter. Involved in learning & memory, regulates development & creation of nerve contacts.

ENDORPHINS

Euphoria neurotransmitters



Released during exercise, excitement, & sex, producing well-being & euphoria, reducing pain. Biologically active section shown.

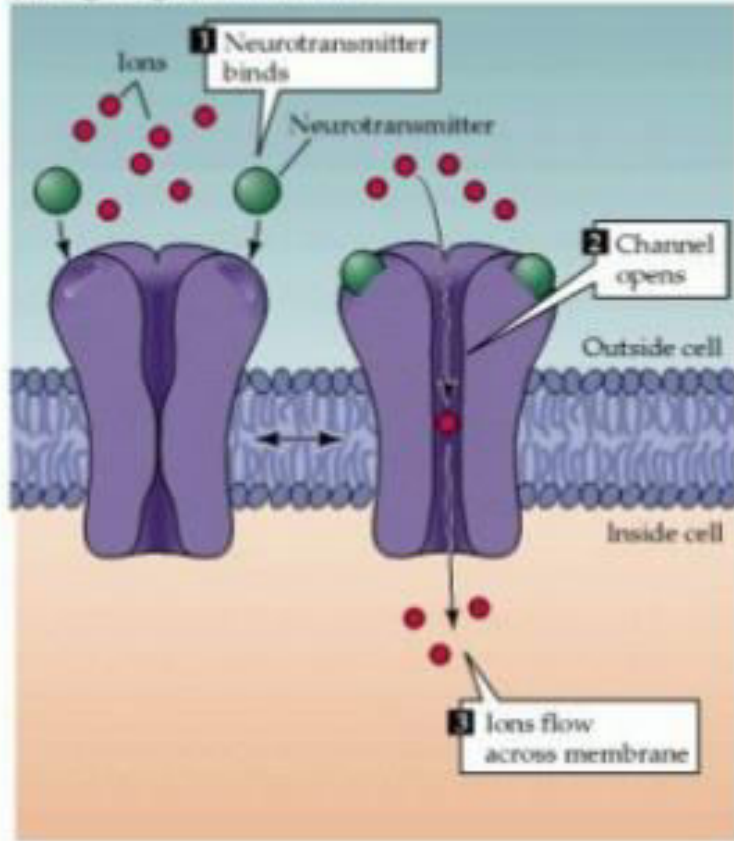


NEUROTRANSMITERI

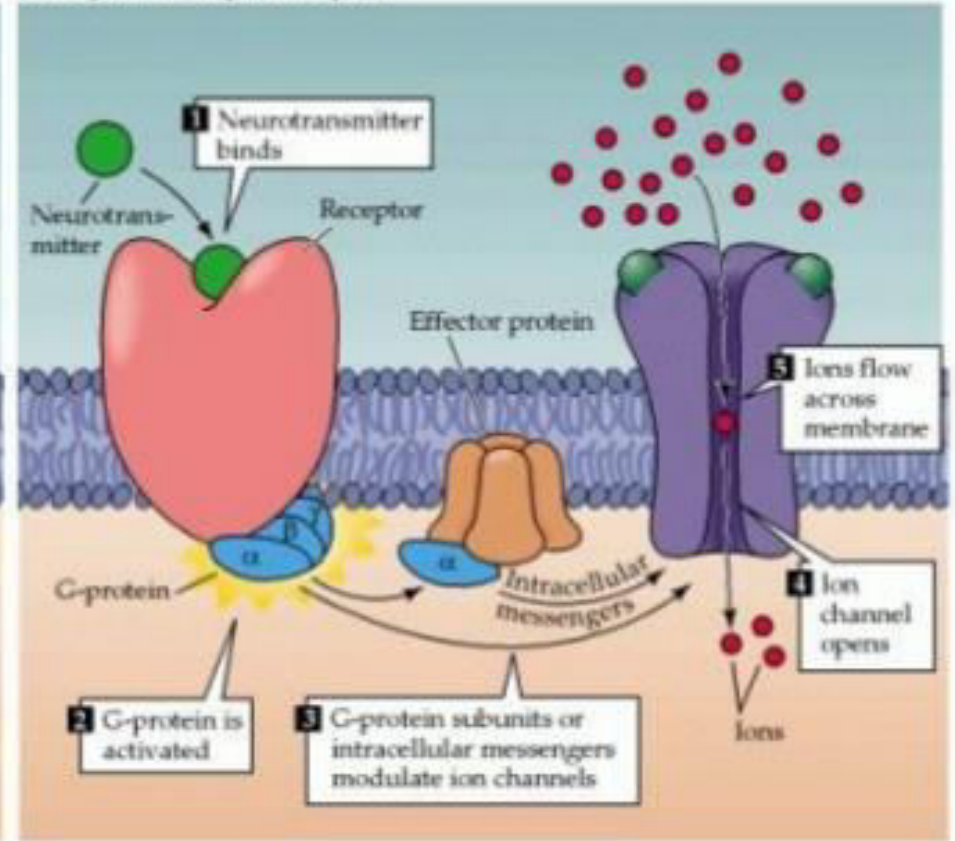
- Većina neurotransmitera ima sljedeću „sudbinu„ u organizmu:
- sinteza i pakovanje u sinaptičke vezikule;
- otpuštanje iz presinaptičke ćelije, što omogućava Ca^{2+} ;
- vezivanje za postsinaptičke receptore;
- brzo uklanjanje i/ili degradacija iz sinaptičke pukotine.

Neurotransmitter receptors

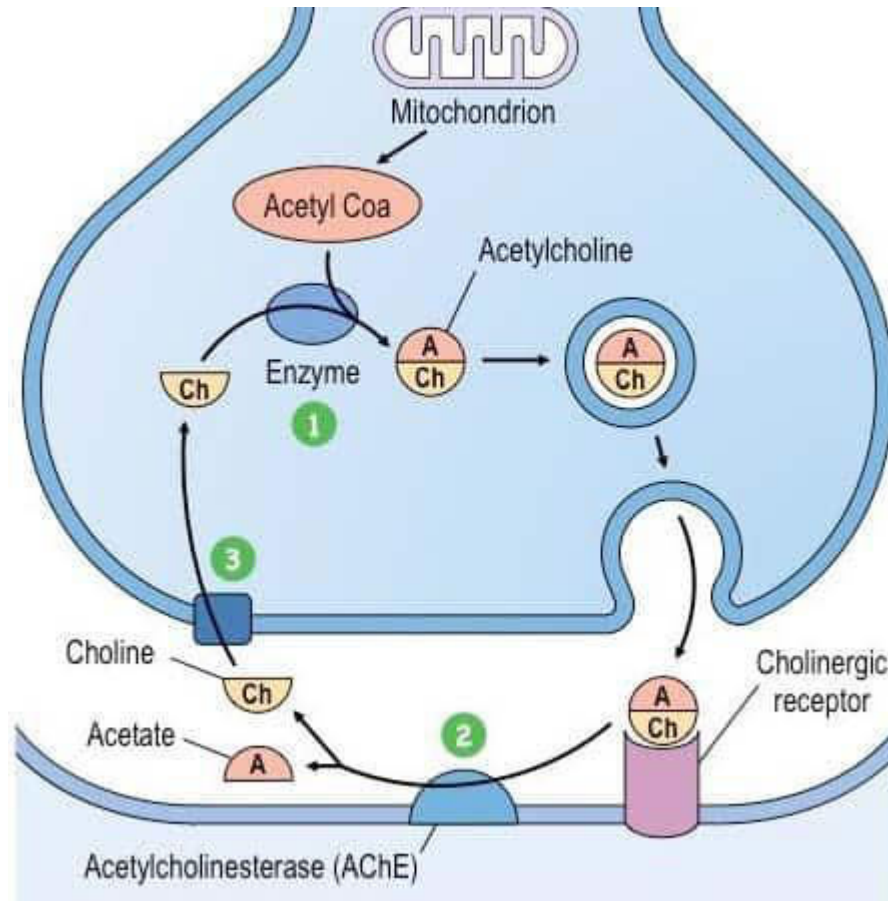
(A) Ligand-gated ion channels



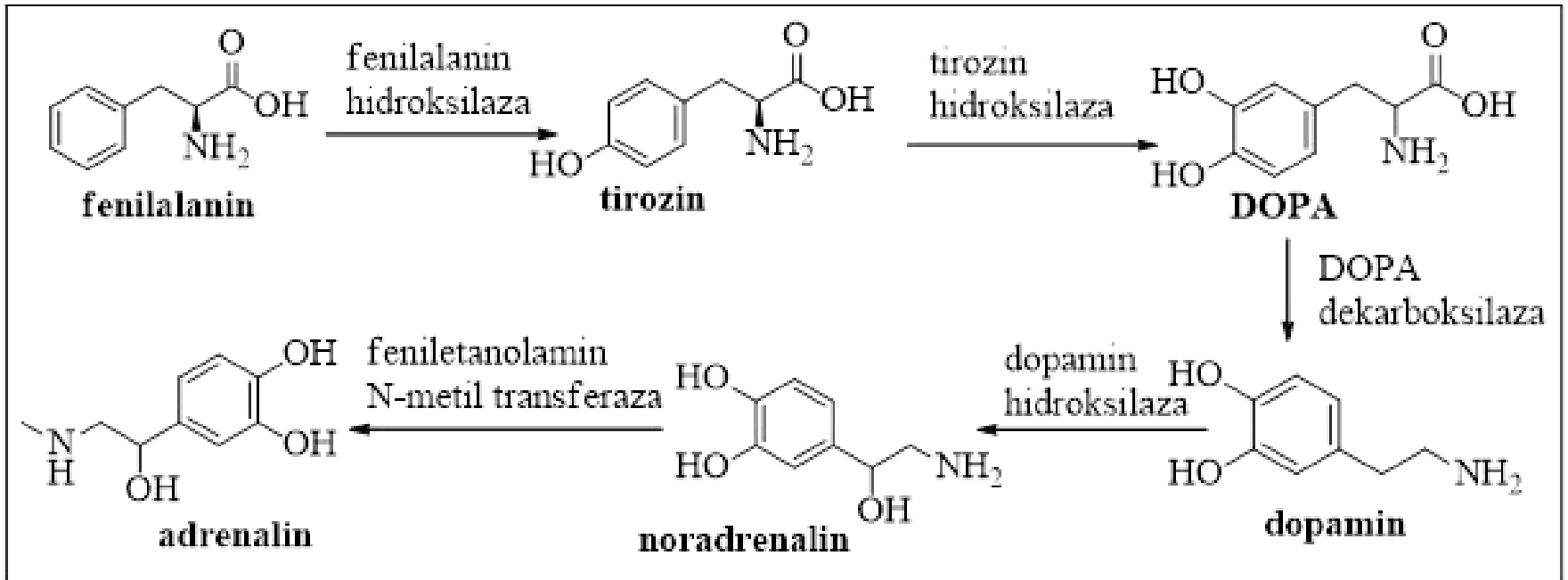
(B) G-protein-coupled receptors



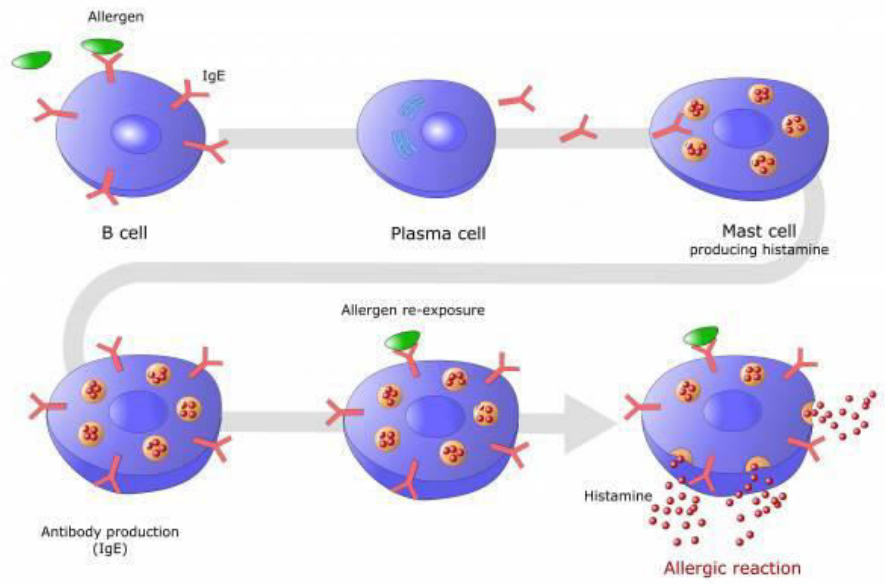
ACETIL HOLIN



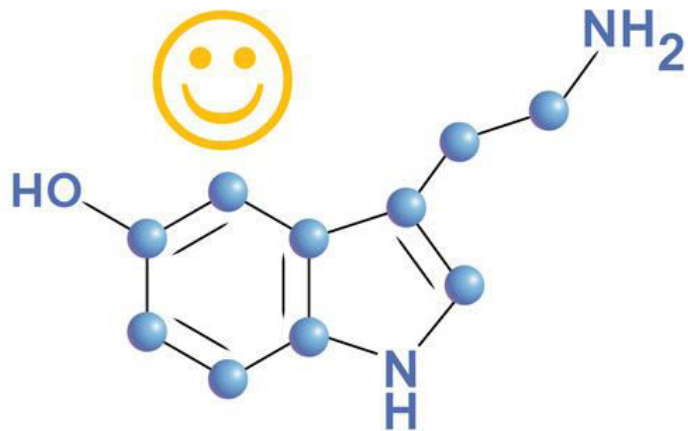
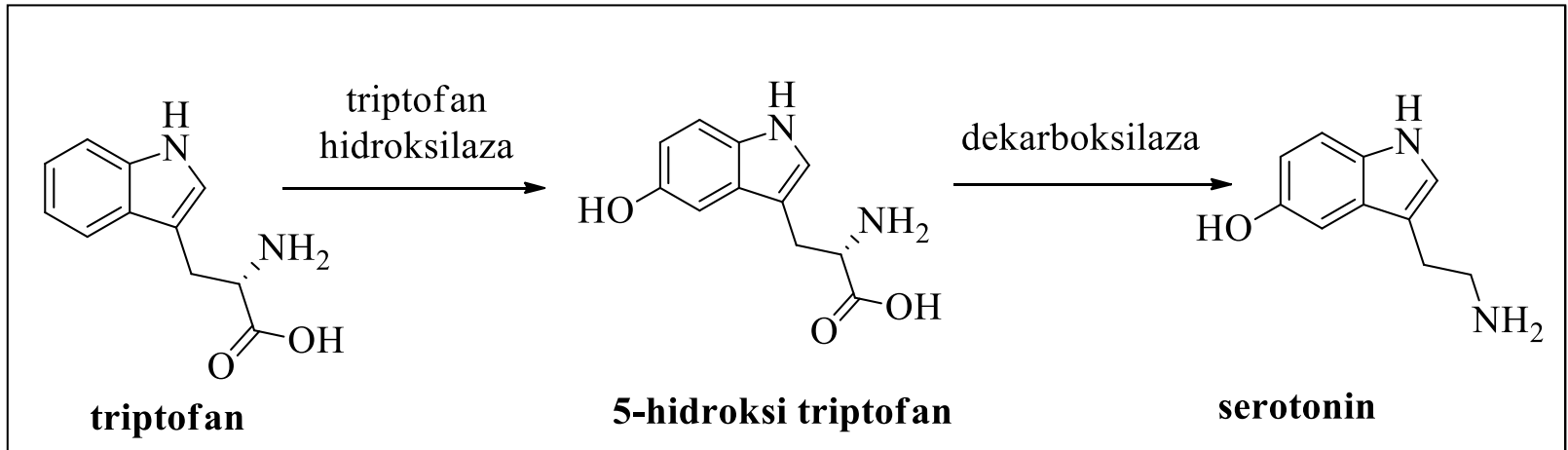
BIOGENI AMINI



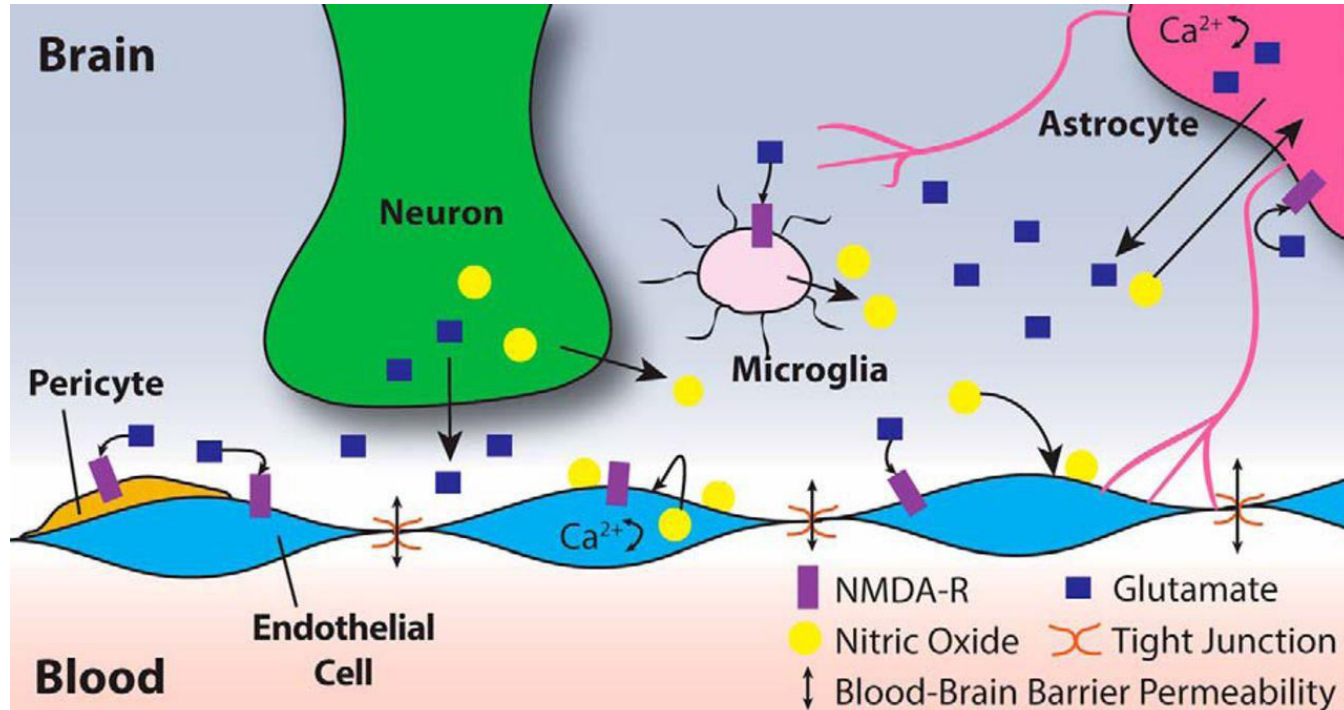
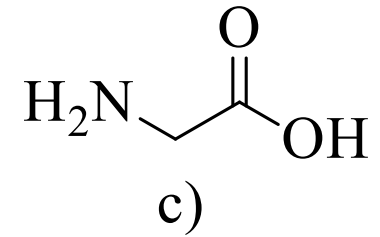
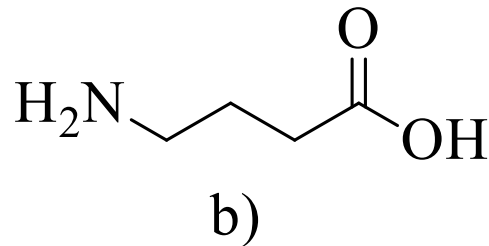
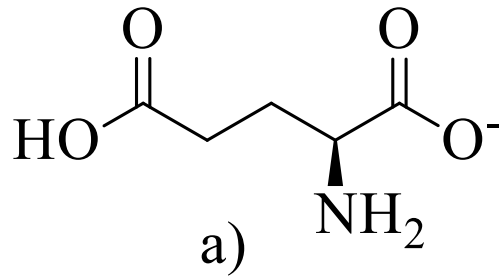
HISTAMIN



SEROTONIN



GLUTAMAT, GABA, GLICIN



VIDIMO SE NA ISPITU!

