

HORMONI

Karakteristike hormonskih
sistema

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

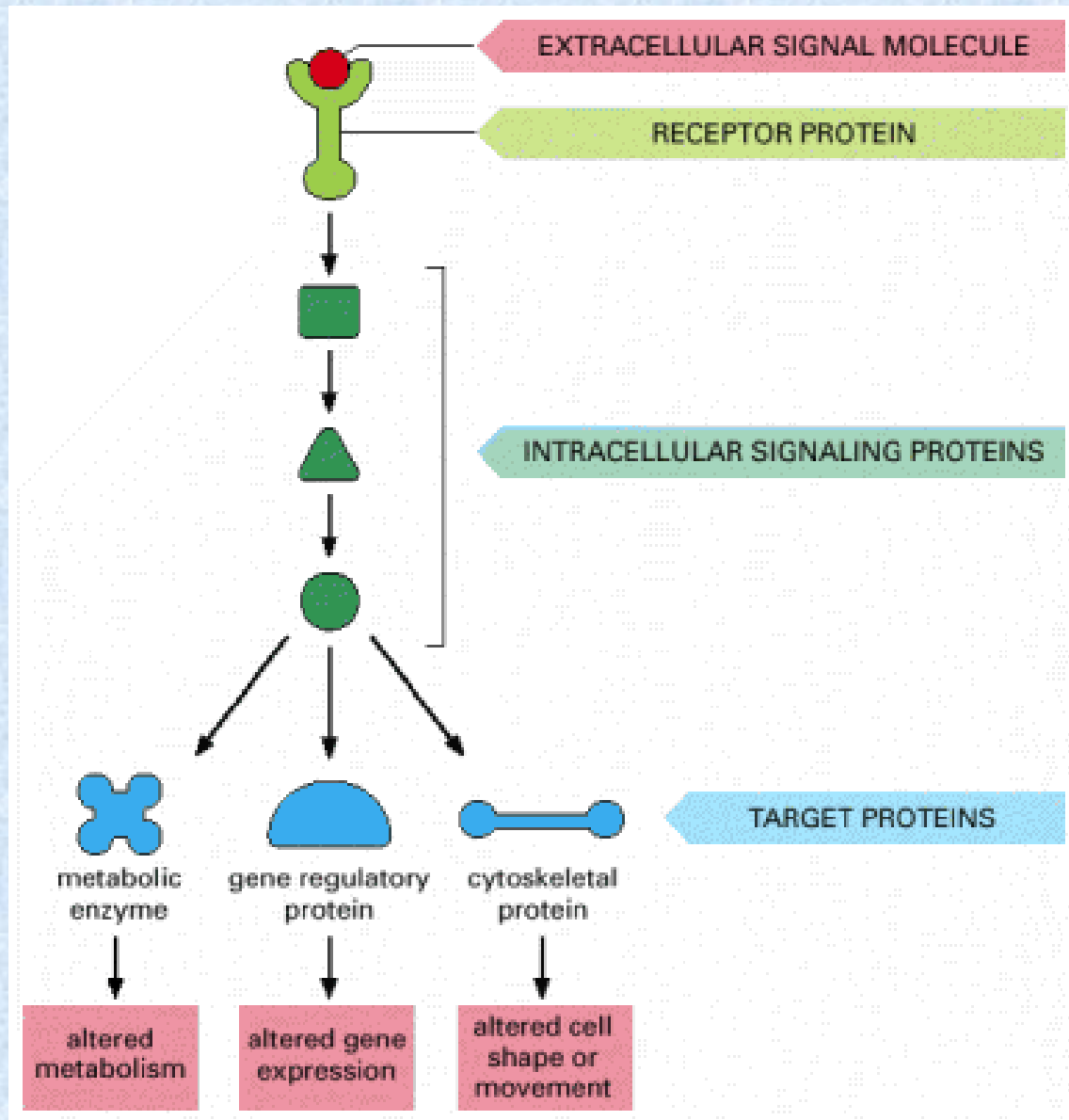
1. Nervni sistem
2. Endokrini sistem
3. Imunski sistem

Funkcionisanje svakog od ovih sistema zavisi od prenosa hemijskih signala.

Opšte osobine hemijskih signalnih sistema

1. Hemijski signal (glasnik) se, kao reakcija na stimulus, izlučuje iz određene ćelije
2. Glasnik cirkulacijom ili vanćelijskom tečnošću dolazi do ciljne ćelije
3. Glasnik se specifično vezuje za receptor na/u ciljnoj ćeliji
4. Vezivanje glasnika za receptor dovodi do odgovora
5. Nakon prestanka dejstva signala, efekat glasnika se završava

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.

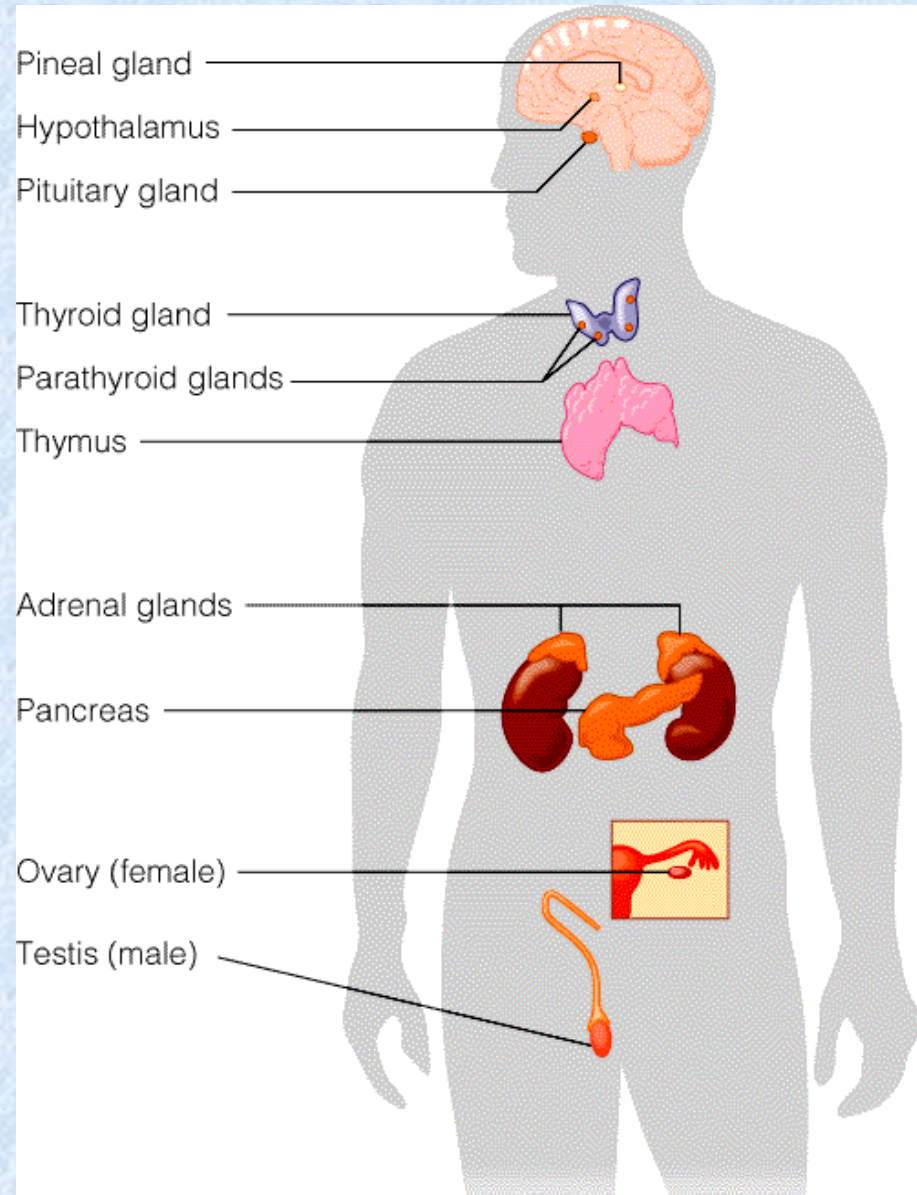
Samo neke ćelije (ciljne ćelije) poseduju receptore za odgovarajući glasnik i imaju sposobnost odgovora na njegov signal.

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 susedne ćelije, kao i na ćelije u kojima su sintetisani (nema ulaska u sistemska cirkulaciju)



Hormoni vrše prenos signala zahvaljujući

- svojoj jedinstvenoj hemijskoj strukturi koju prepoznaju receptori na/u ciljnim ćelijama,
- obrascu sekretovanja kao i
- koncentraciji u opštoj cirkulaciji ili nekom lokalizovanom segmentu cirkulacije

Uloge hormona

- Rast i razviće
- Reprodukcijska i seksualna diferencijacija;
- Održavanje konstantnosti unutrašnje sredine; i
- Regulacija metabolizma i dotoka hranljivih materija.

- Svaki hormon može imati više od jedne uloge
- Svaka od navedenih uloga može biti pod kontrolom više hormona

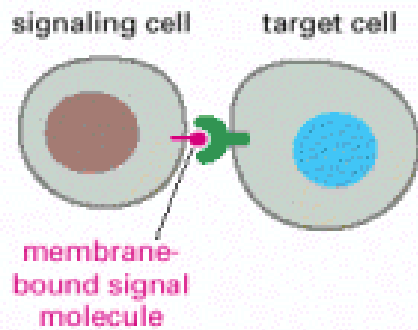
Npr., hormoni štitaste žlezde imaju presudnu ulogu i u razviću, ali i u održavanju homeostaze i metabolizma, dok su glukokortikoidi, (kortizol), važnikako za rast i razvoj, dotok hranljivih materija, ali su i modulatori funkcije imunskog sistema.

Više hormona može imati ulogu u održavanju jedne funkcije : npr. za kontrolu nivoa glukoze u krvi potreban je hormon pankreasa insulin kao i hormon dejstva suprotnog insulinu, glukagon, kao i kortizol, hormon rasta i adrenalin.

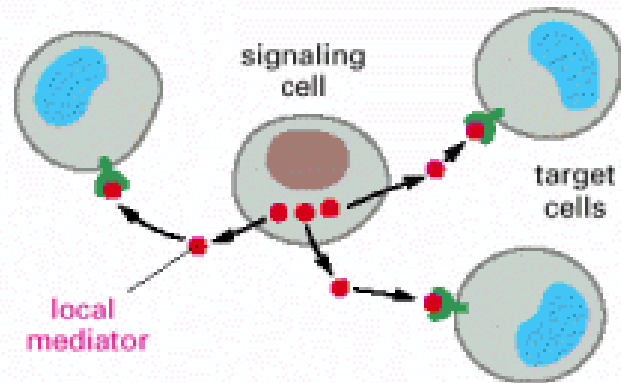
Tipovi delovanja hormona

Tip hormona	dejstvo	primer
endokrino	Nakon sinteze prelazi u cirkulaciju; vezuje se za specifični receptor u udaljenom tkivu	Dejstvo TSH, poreklom iz hipofize, na štitastu žlezdu
parakrino	Nakon sinteze oslobađa se u intersticijum; vezuje se za specifični receptor na susednom ćelijama	Dejstvo somatostatina (δ ćelije) na α i β ćelije istih pankreanih ostrvaca
autokrino	Nakon sinteze oslobađa se u intersticijum; vezuje se za specifični receptor na ćeliji iz koje potiče	Dejstvo somatostatina na sopstvenu sekreciju
egzokrino	Nakon sinteze oslobađa se u lumen GIT; vezuje se za ćelije koje oblažu GIT	Oslobađanje gastrina (mukozne ćelije) i njegovo dejstvo na sekreciju HCl u želucu
jukstakrino	Nakon sinteze, ostaje vezan za membranu, deluje na neposredno susednu ćeliju direktnim kontaktom	Dejstvo za membranu vezanog epidermalnog faktora rasta
neuroendokrino	Sintetiše se u nervnim završecima i oslobađa u cirkulaciju	Dejstvo NorAdr sintetisanog u splanhničkom pleksusu na srce

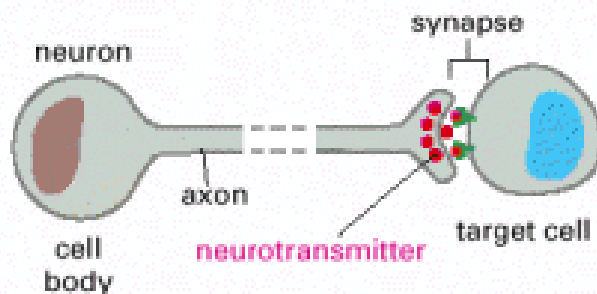
(A) CONTACT-DEPENDENT



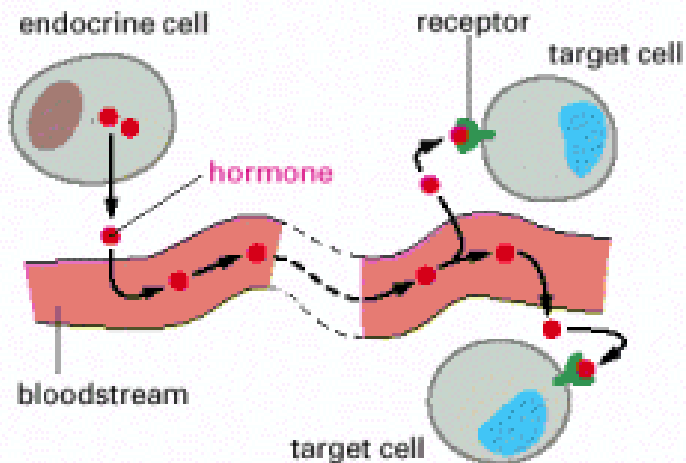
(B) PARACRINE



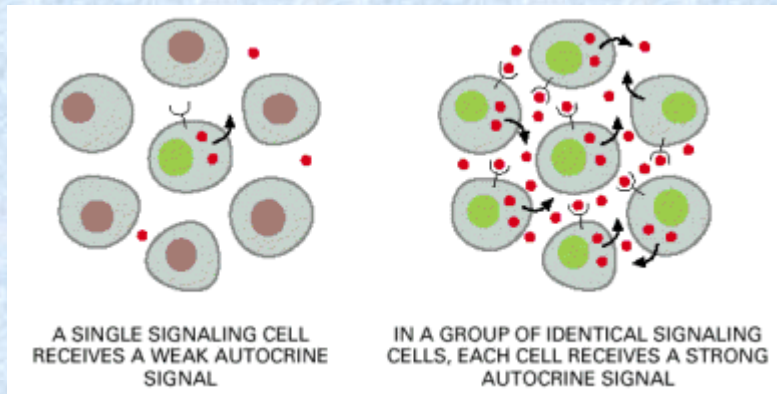
(C) SYNAPTIC



(D) ENDOCRINE

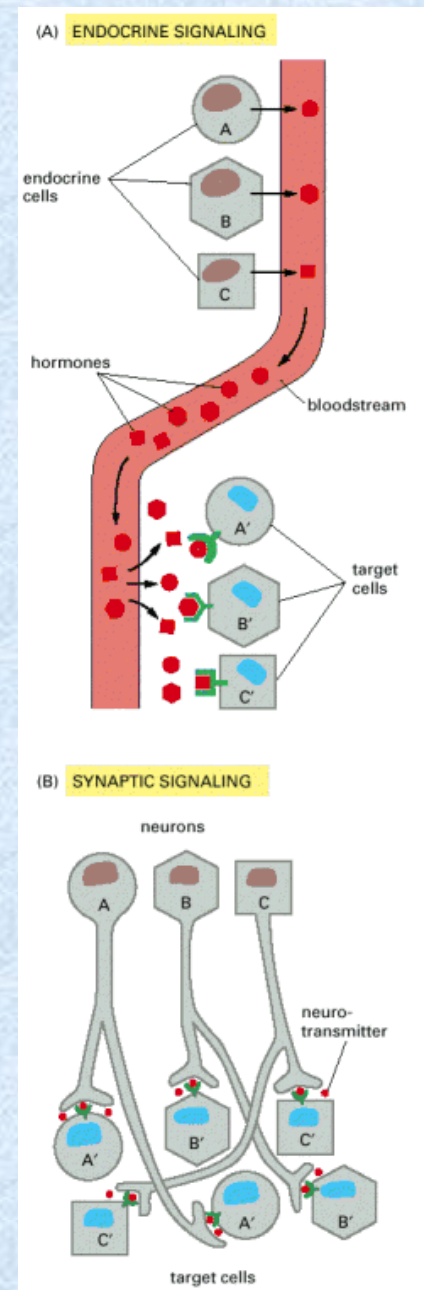


Često su u ove tipove prenosa signala uključeni isti molekuli; razlika je u brzini i selektivnosti dopremanja ovih molekula do ciljnih ćelija



Grupa identičnih ćelija proizvodi veću koncentraciju sekretovanog signala nego pojedinačna ćelija. Kada se taj signal vezuje za receptor na istom tipu ćelije, omogućava da ćelije reaguju koordinisano kao grupa

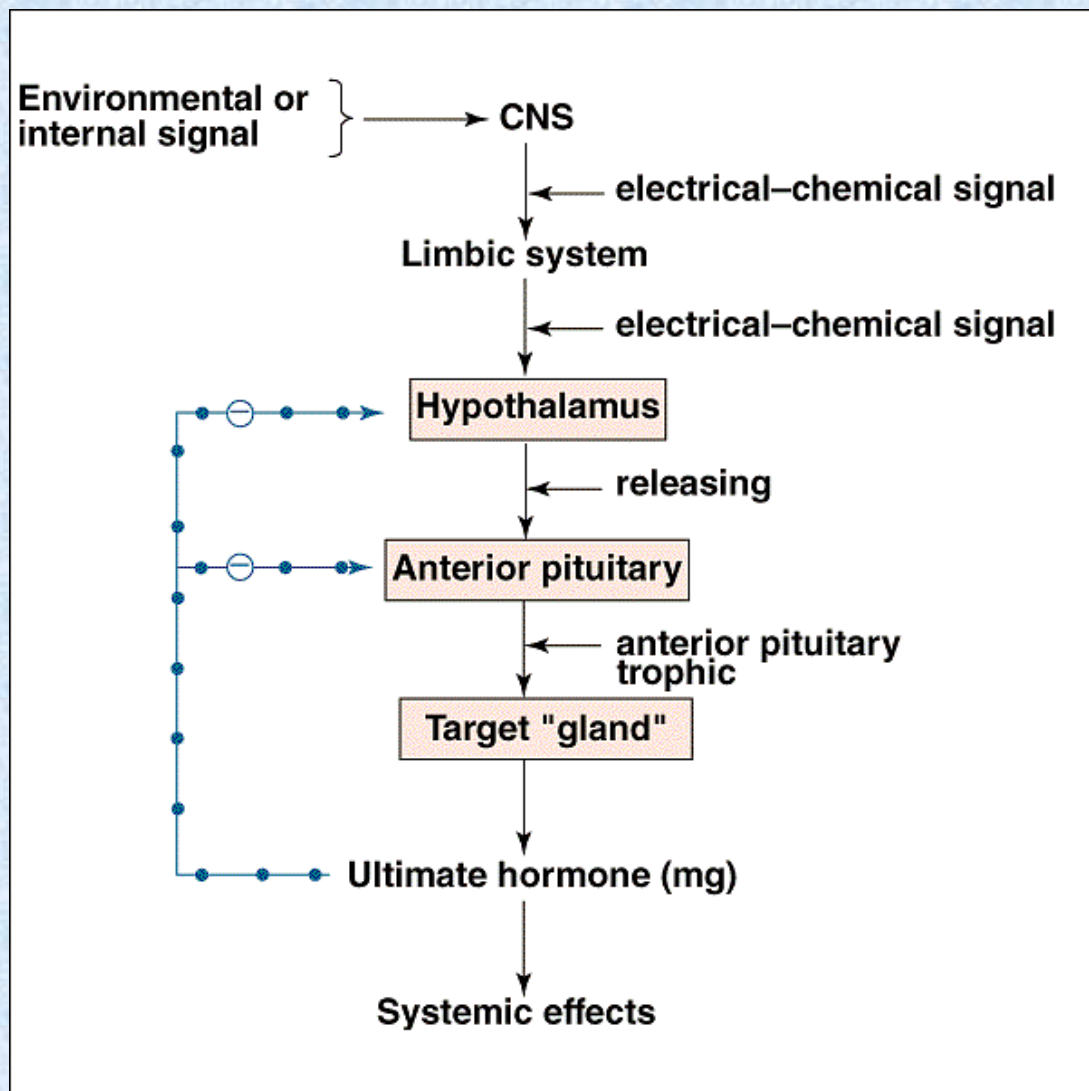
Kod endokrinog dejstva, specifičnost obezbeđuje receptori na ciljnim ćelijama do kojih hormon stiže cirkulacijom. Kod sinaptičkog tipa signala, specifičnost obezbeđuje sinaptički kontakt između dve ćelije



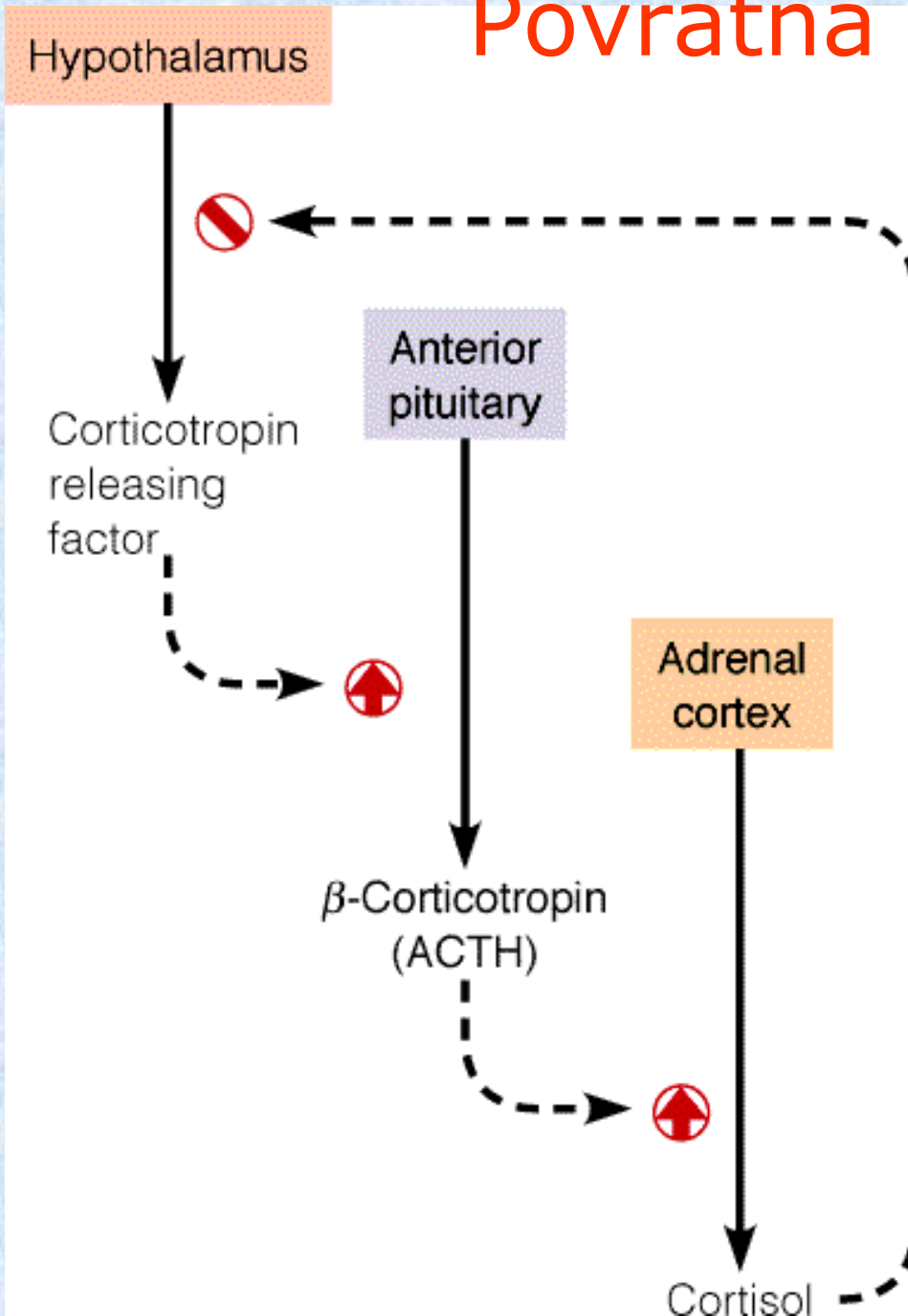
Hijerarhijska organizacija hormonskih sistema - hormonska kaskada

Mnogi hormoni su uključeni u tzv. **hormonski kaskadni sistem**. Endokrina žlezda 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 $t_{1/2}$).

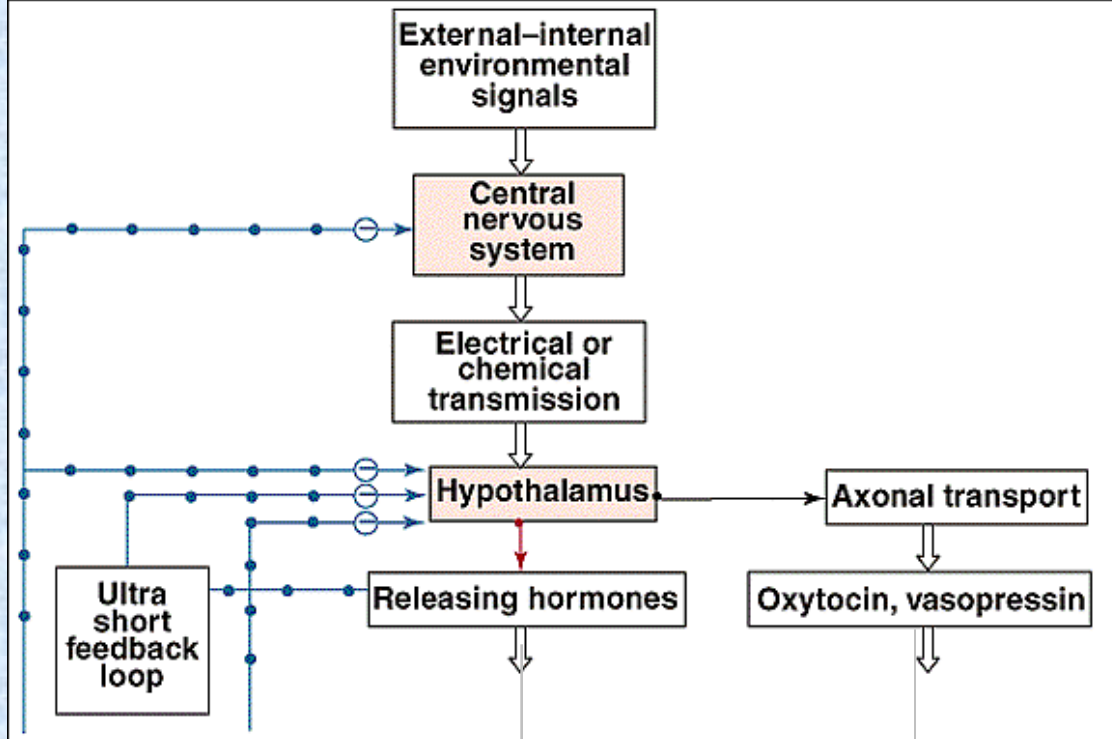


Povratna sprega



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

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

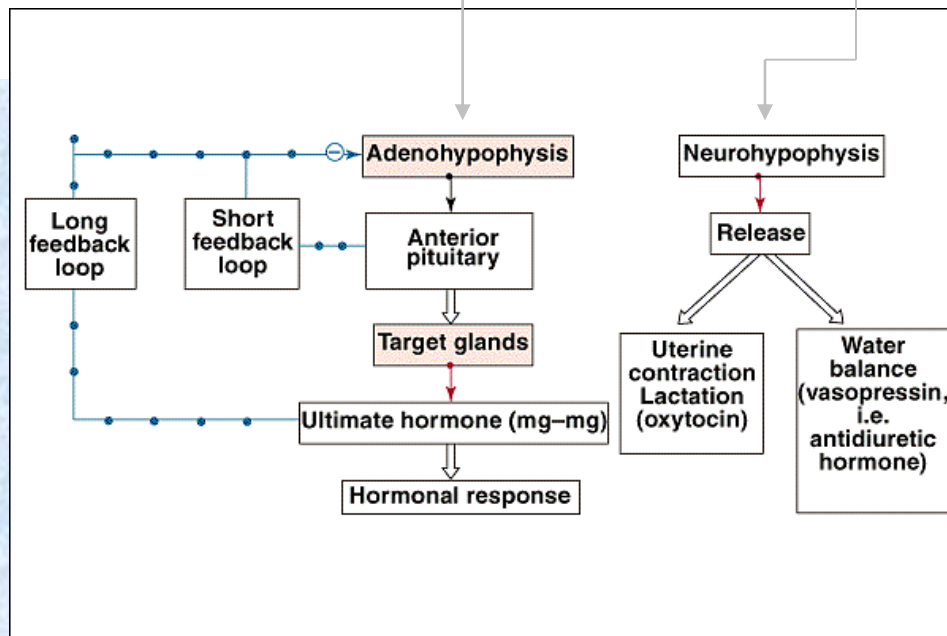


Negativna povratna sprega može biti :

Ultra kratka (RH hipotalamusa inhibiraju dalju sekreciju)

Kratka (hormoni adenihipofize inhibiraju hipotalamus)

Duga petlja (hormon ciljne žlezde inhibira adenohipofizu ili hipotalamus)



Hormoni hipotalamusa koji utiču na hormone adenohipofize

Hormon hipotalamusa	Hormon adenohipofize	Hormon ciljne žlezde	Procesi na koje utiče ciljni hormon
CRH	ACTH i drugi hormoni poreklom od POMC	Nadbubreg Kortizol	Odgovor na stres
TRH	TSH	Štitasta žlezda T3, T4	Dobijanje energije
GnRH	LH, FSH	Polne žlezde Estradiol Progesteron Testosteron	Reprodukcija Menstrualni ciklus Trudnoća Spermatogeneza
GnIH	- LH, FSH		
GHRH	GH	Različite ćelije IGF (somatomedin)	Rast ćelija
GHIH (somatostatin)	- GH		
PRH (?)	PRL		Laktacija (mlečna žlezda)
PRIH (dopamin)	- PRL		Inhibicija laktacije

Činioci koji utiču na koncentraciju hormona na ciljnoj ćeliji

Brzina sinteze i sekrecije hormona

Udaljenost ciljnih ćelija od izvora hormona (faktor dilucije)

Konstanta disocijacije hormona od proteina plazme (ukoliko se za njih vezuju)

Prevođenje inaktivnog ili subopimalno aktivnog oblika u aktivni oblik

Brzina klirensa iz plazme u druga tkiva ili usled digestije, metabolisanja ili izlučivanja

Činioci koji utiču na odgovor ciljne ćelije

Broj, relativna aktivnost i stepen zauzimanja specifičnih receptora na membrani, u citosolu ili jedru

Metabolisanje (aktivacija ili inaktivacija) hormona u ciljnoj ćeliji

Prisustvo u ćeliji drugih činilaca koji su neophodni za odgovor na hormon

Ushodna ili nishodna regulacija receptora

Postreceptorska desenzitizacije ćelije

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).

Načini klasifikacije hormona

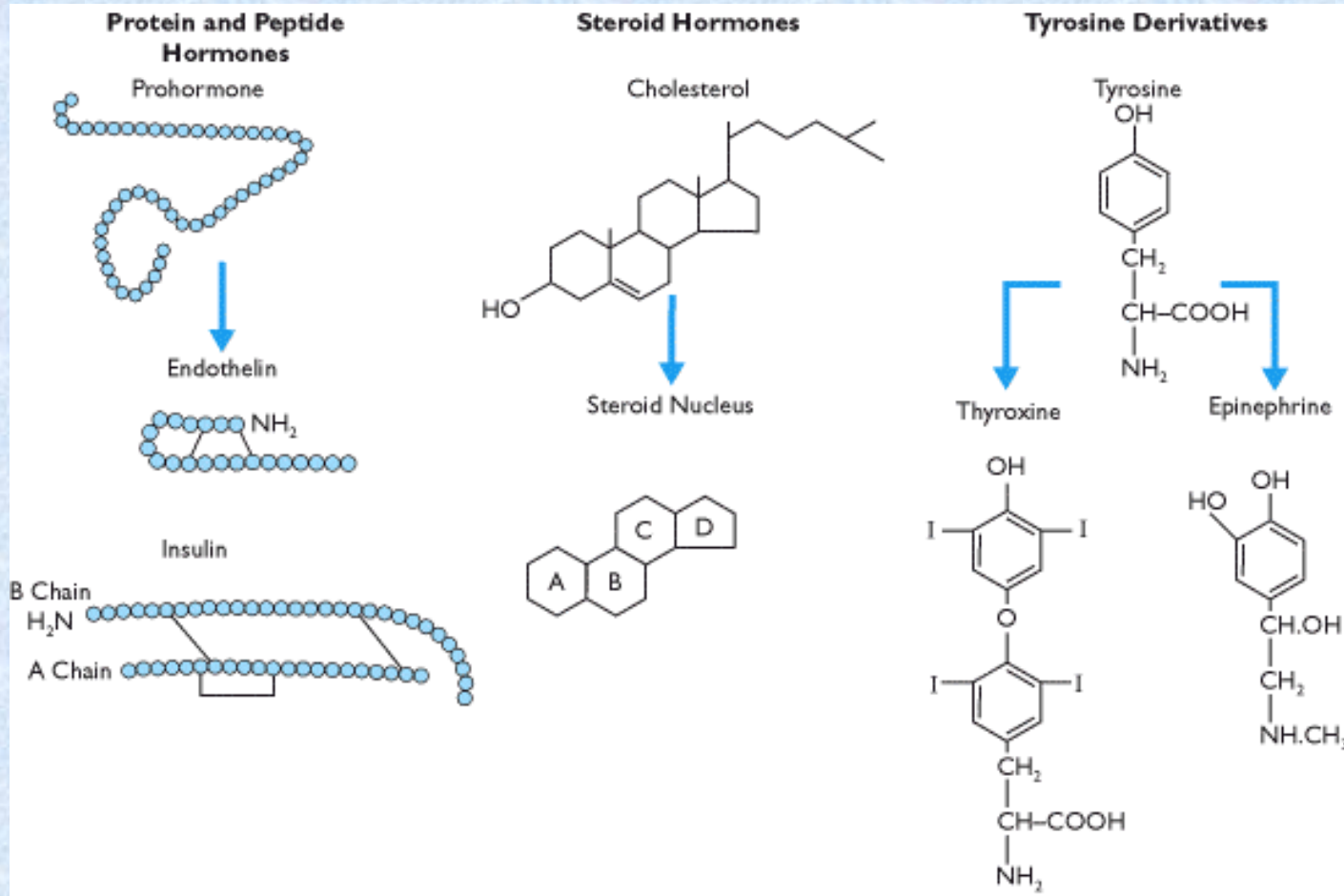
- ✓ Prema hemijskoj prirodi
- ✓ Prema rastvorljivosti
- ✓ Prema lokalizaciji receptora
- ✓ Prema prirodi signala koji posreduje u odgovoru ćelije na dejstvu hormona

HEMIJSKA PRIRODA HORMONA

Hormonsku aktivnosti mogu imati:

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

Hemijska struktura najvažnijih klasa humanih hormona

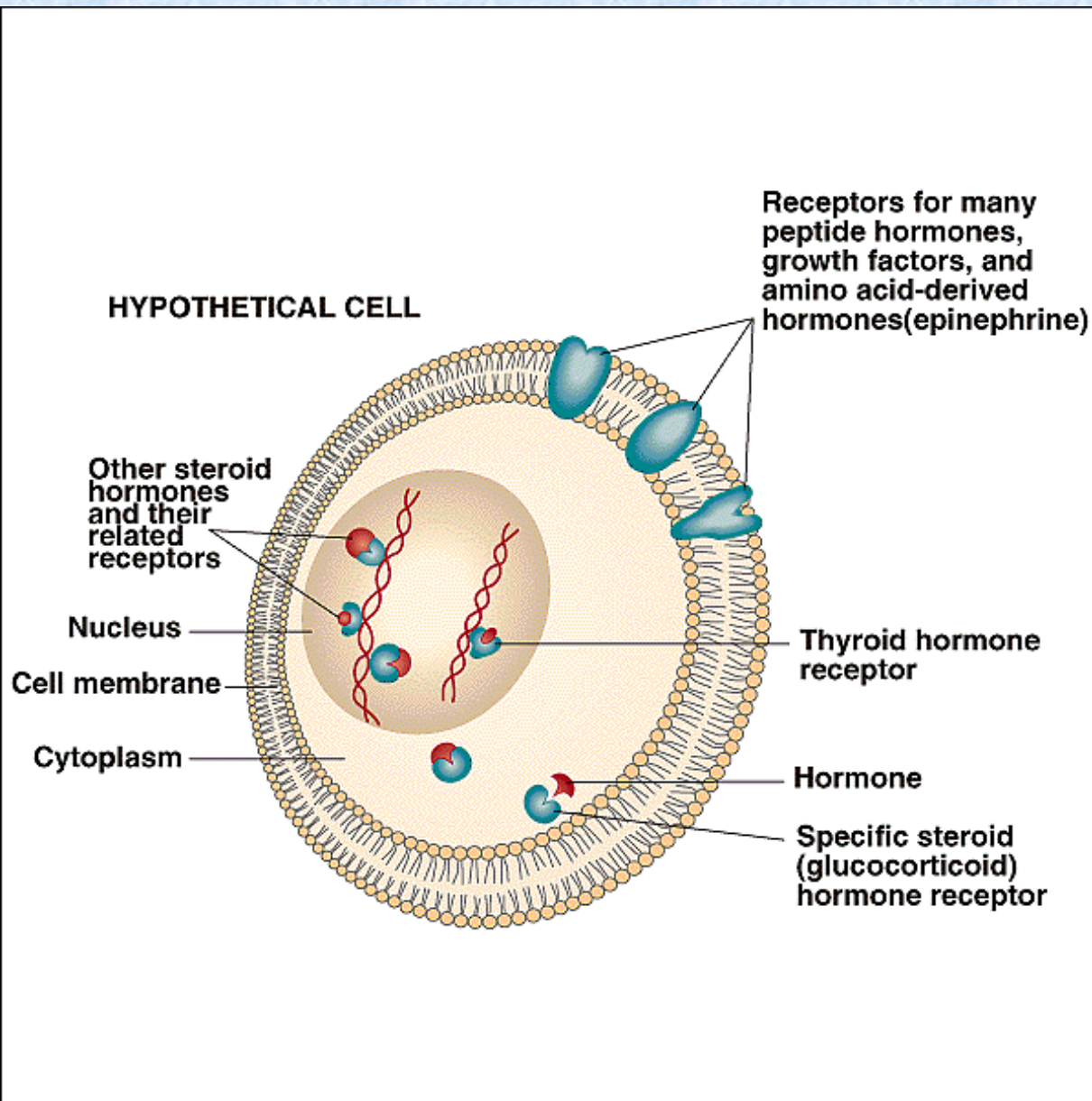


Ostali važni hormoni se dobijaju iz triptofana (serotonin and melatonin) i iz esencijalnih masnih kiselina (eikosanoidi)

Opšte osobine (prema hemijskoj prirodi i rastvorljivosti)

	Grupa I	Grupa II
tipovi	Steroidi, jodotironini, kalcitriol, retinoidi	Polipeptidi, proteini, glikoproteini, Kateholamini
Rastvorljivost	lipofilni	Hidrofilni
Transport proteinima plazme	da	Ne
Poluživot u plazmi	Dug (sati ili dani)	Kratak (minuti)
receptor	Unutar ćelije	Na ćelijskoj membrani
medijator	hormon-receptor kompleks	cAMP, cGMP, Ca²⁺, metaboliti fosfoinozitola, kinazna kaskada

Prema lokalizaciji receptora



Različite lokalizacije klasa receptora koje mogu biti eksprimirane na ciljnoj ćeliji

Podela hormona prema mehanizmu dejstva

I. Hormoni koji se vezuju za unutarćelijski receptor

androgeni
kalcitriol ($1,25[\text{OH}]_2\text{-D}_3$)
estrogeni
glukokortikoidi
mineralokortikoidi
progestini
retinoična kiselina
tireoidni hormoni (T3 i T4)

II. Hormoni koji se vezuju za receptor na ćelijskoj membrani

A. Sekundarni glasnik je cAMP

α_2 -adrenergički kateholamini	LH
β -adrenergički kateholamini	MSH
ACTH	PTH
ADH	somatostatin
kalcitonin	TSH
CRH	lipotropin
FSH	hCG
glukagon	

B. Sekundarni glasnik je cGMP

atrijalni natriuretski faktor
NO

C. Sekundarni glasnik je Ca ili fosfatidilinozitol (ili oba)

Acetilholin (muskarinski)

α_1 -adrenergički kateholamini

angiotenzin II

ADH (vazopresin)

holecistokinin

gastrin

GnRH

oksitocin

platelet-derived growth factor

supstanca P

TRH

D. Sekundarni glasnik je kinazna ili fosfatazna kaskada

horionski somatomamotropin

EGF

eritropoetin

fGF

hormon rasta

insulin-like growth factors I i II

NGF

platelet-derived growth factor

prolaktin

Hormoni se sintetišu u različitim tkivima i ćelijama

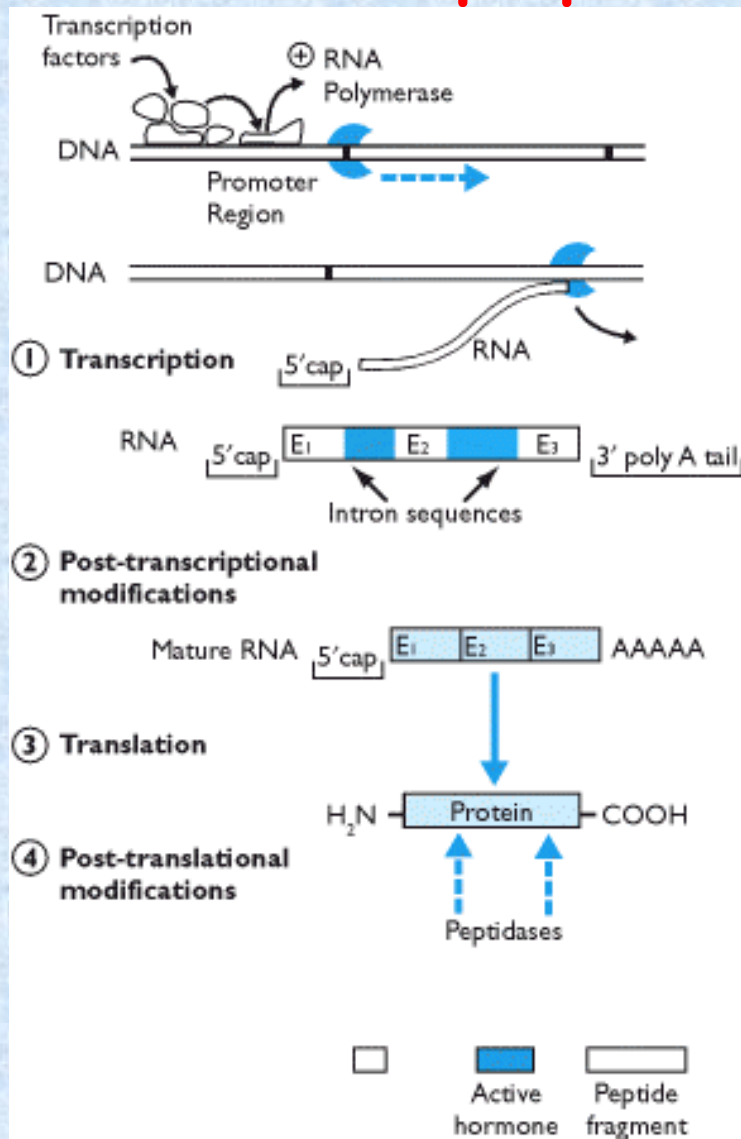
U organima koji imaju isključivo ovu ulogu (štitasta žlezda, nadbubreg, hipofiza)

U organima koji obavljaju još neku funkciju (polne žlezde)

U specijalizovanim ćelijama unutar pojedinih organa (β ćelije pankreasa)

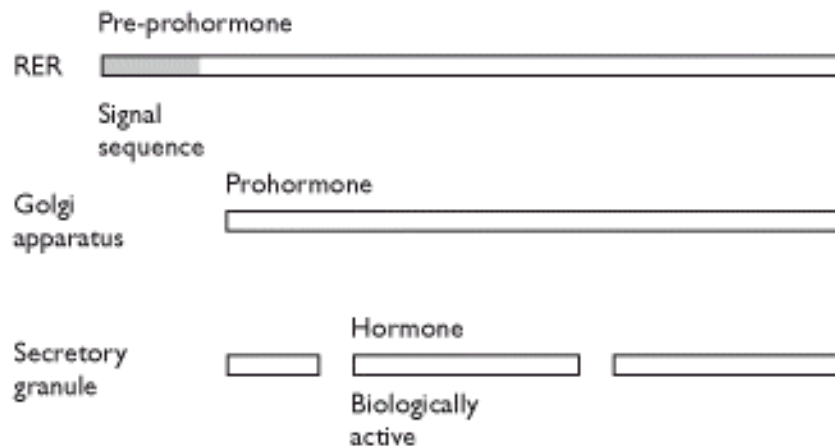
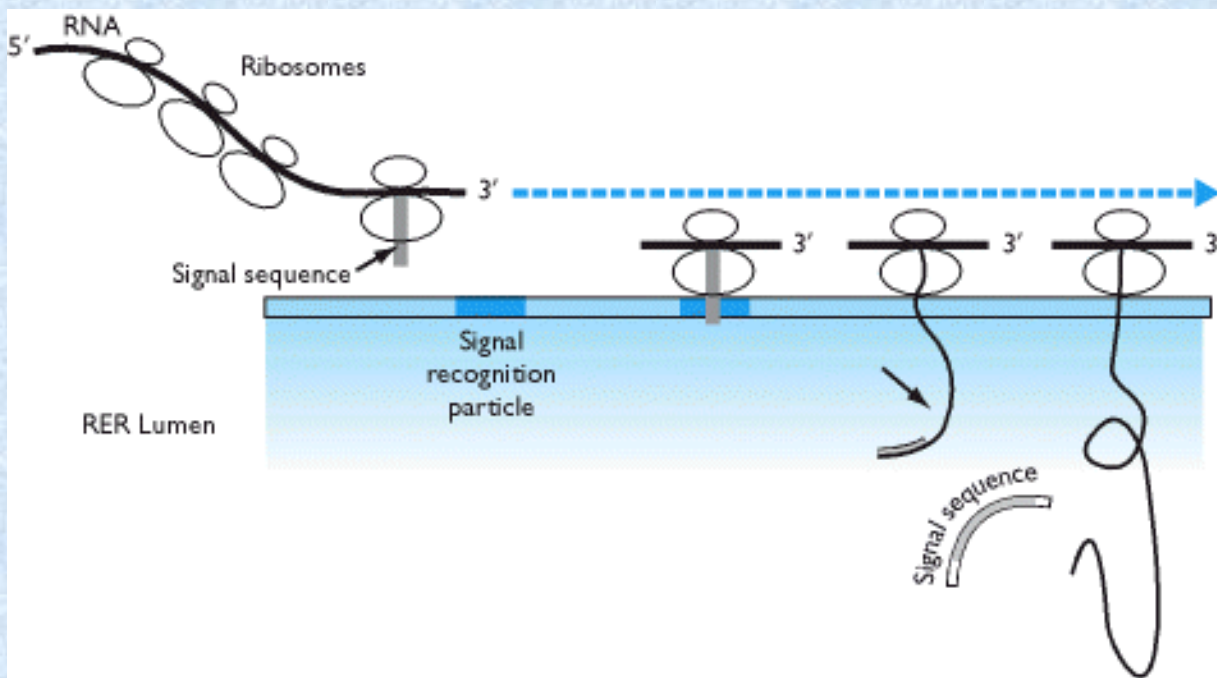
U parenhimatoznim ćelijama više tkiva (npr. kalcitriol)

Sinteza hormona proteinske i peptidne prirode



1. Transkripcija odgovarajuće sekvence DNK u RNK
2. Isecanje nekodirajućih sekvenci (introna) iz primernog transkripta i modifikacija 3' i 5' kraja
3. Translacija iRNK u protein (signalna sekvencu se brzo uklanja)
4. Preprohormon se prevodi u prohormon (isecanjem peptidnog fragmenta), a ovaj se prevodi u hormon, što se dešava pre sekretovanja hormona

Sinteza hormona proteinske i peptidne prirode u endoplazminom retikulumu i proces post-translacione obrade



Početak sekvence AK koja nastaje na početku translacije je signalna sekvencija, koja prepoznaje SRP (engl. *signal recognition particle*) na membrani zrnastog ER. Sinteza hormona se nastavlja u lumenu ZER.

Ceo molekul nastao transkripcijom iRNK je **pre-prohormon** ali se signalna sekvencija iseče obično pre kraja translacije i nastaje **prohormon**. U Golđi aparatu, prohormon se iseća na manji peptid - hormon koji se skladišti u sekretornim vezikulama.

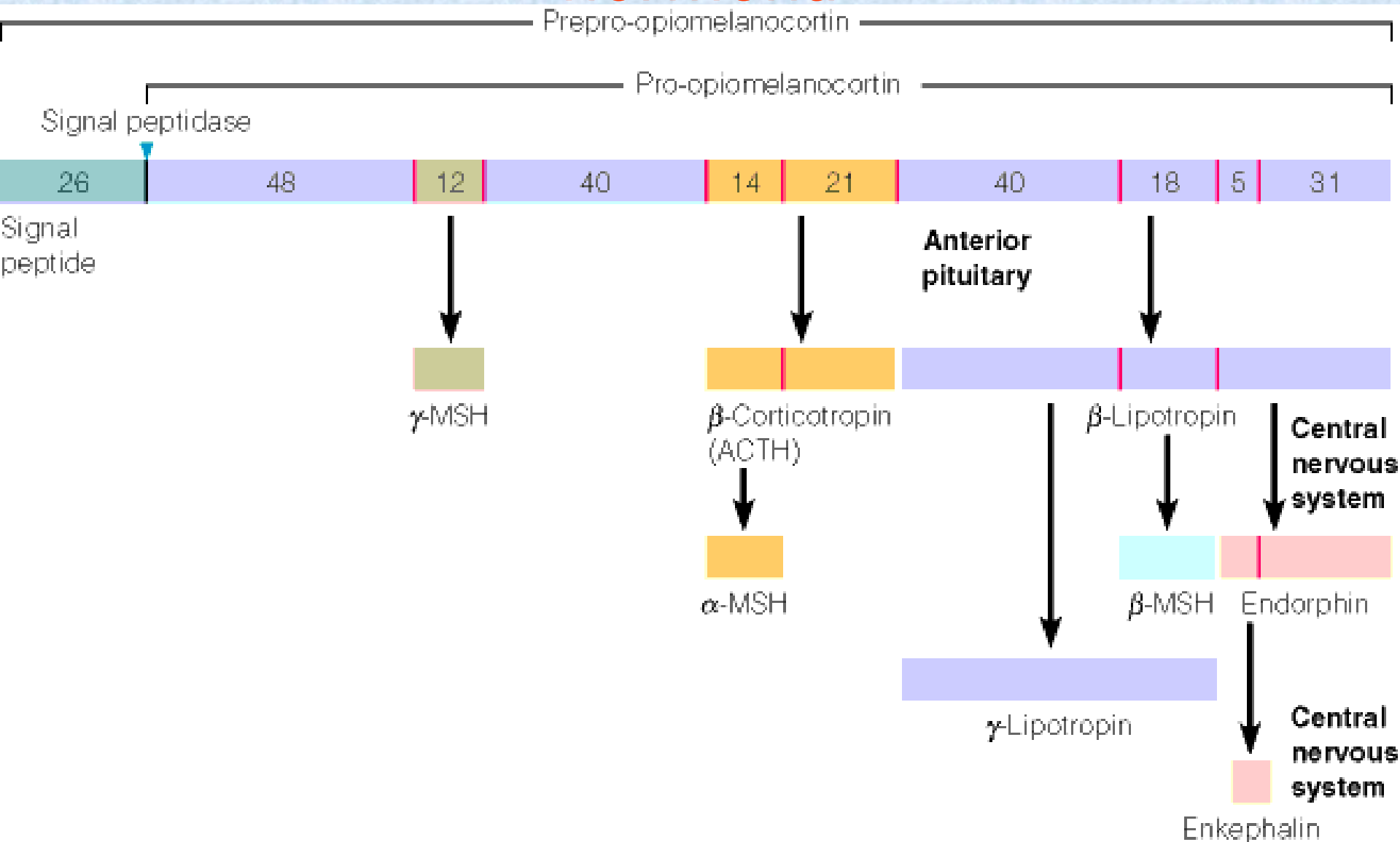
Sinteza hormona peptidne prirode

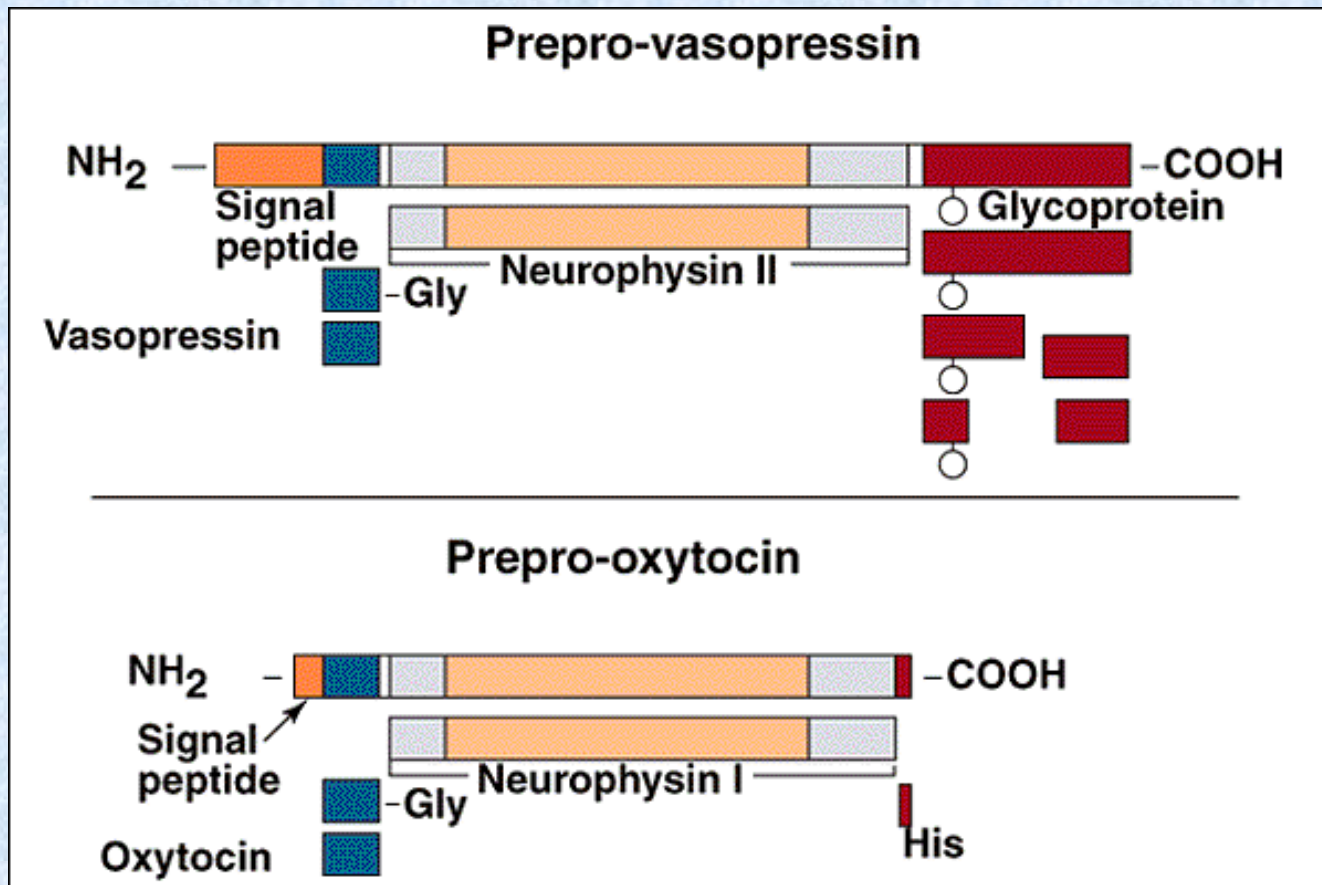
Sintetišu se na ribozomima, najčešće prvo u obliku znatno većih polipeptidnih prekursora, iz kojih potom nastaju manji, biološki aktivni peptidi.

Deluju preko receptora na membrani ćelije, često uzrokujući sekreciju drugih supstanci koje i same mogu biti hormoni

Deluju na fluks jona, aktivišu ili inhibiraju različite enzime, često aktiviraju unutarćelijsku kaskadu različitih događaja koje rezultiraju biološkim odgovorom.

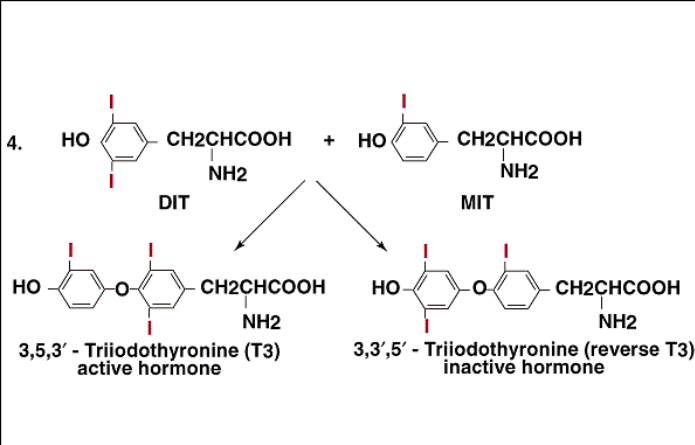
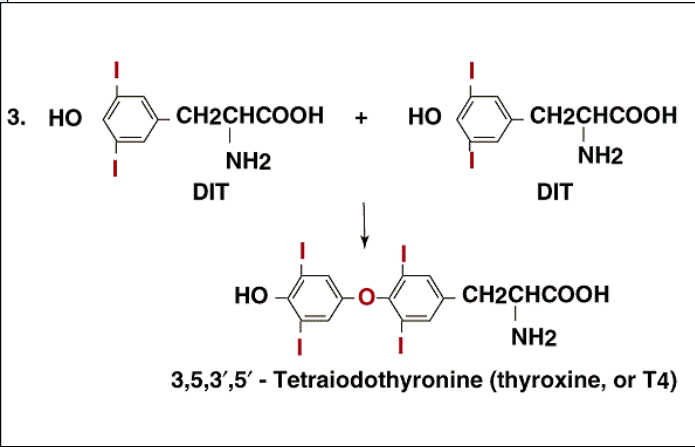
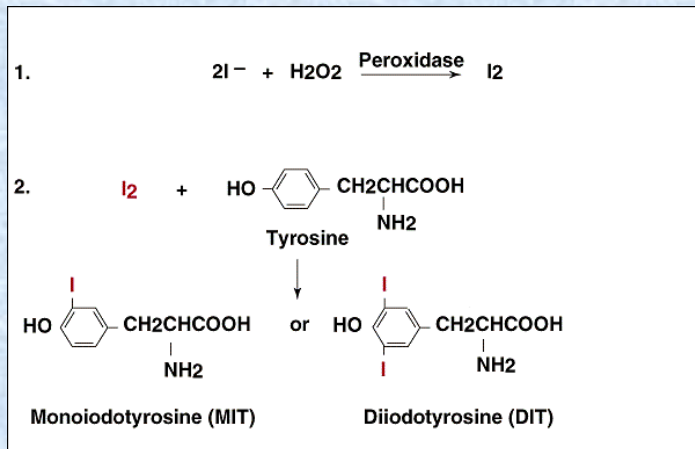
Proopiomelanokortin je prekursor 8 hormona





Slično – sinteza PTH iz preproPTH, sinteza insulina i glukagona

Sinteza – derivati AK



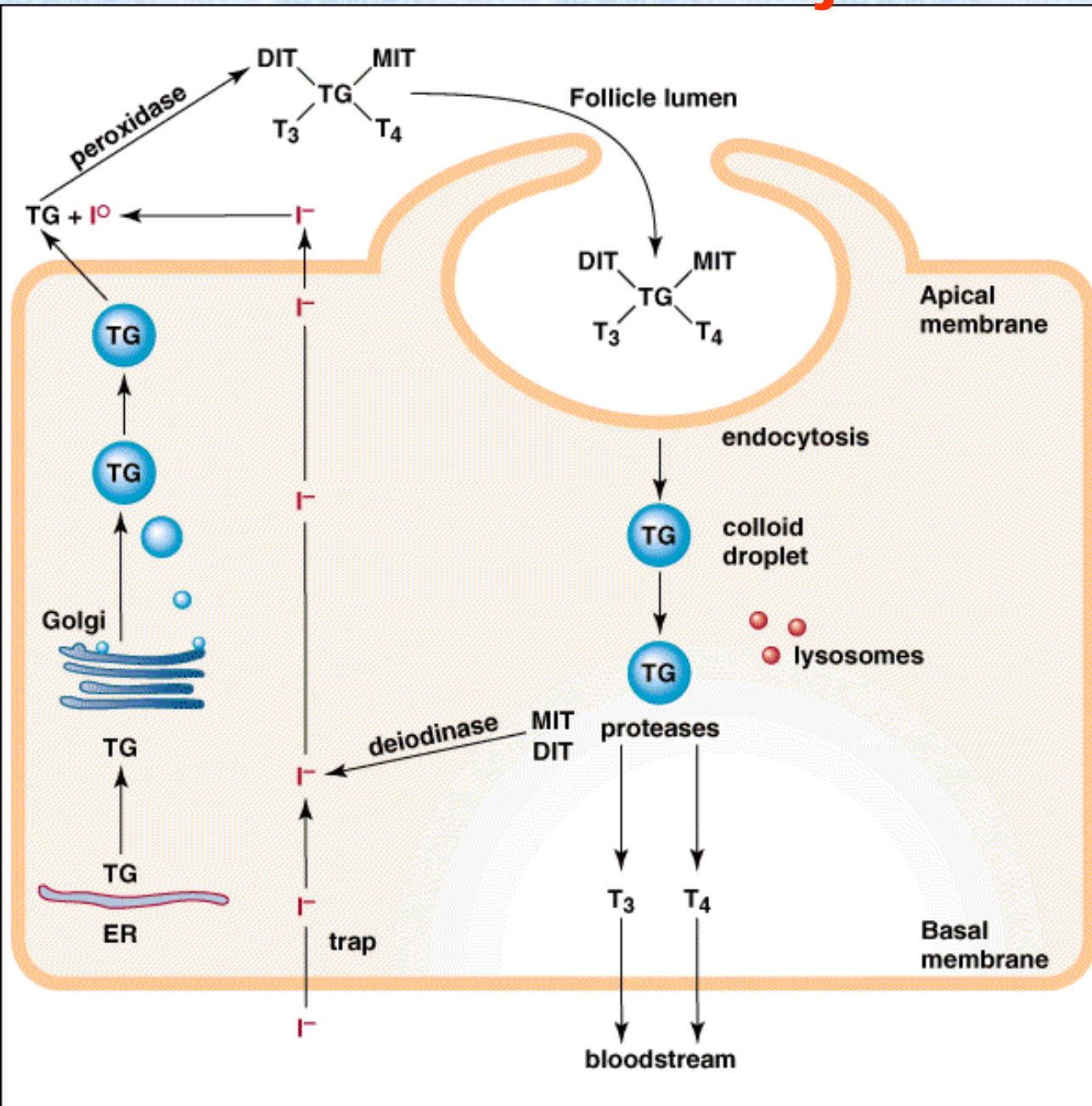
U acinusnim ćelijama štitaste žlezde sintetišu se T3 i T4:

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

Mehanizam oslobađanja T3 i T4 u cirkulaciju



“Hvatanje” jodida na bazalnoj membrani dovodi do njegovog koncentracovanja 30X.

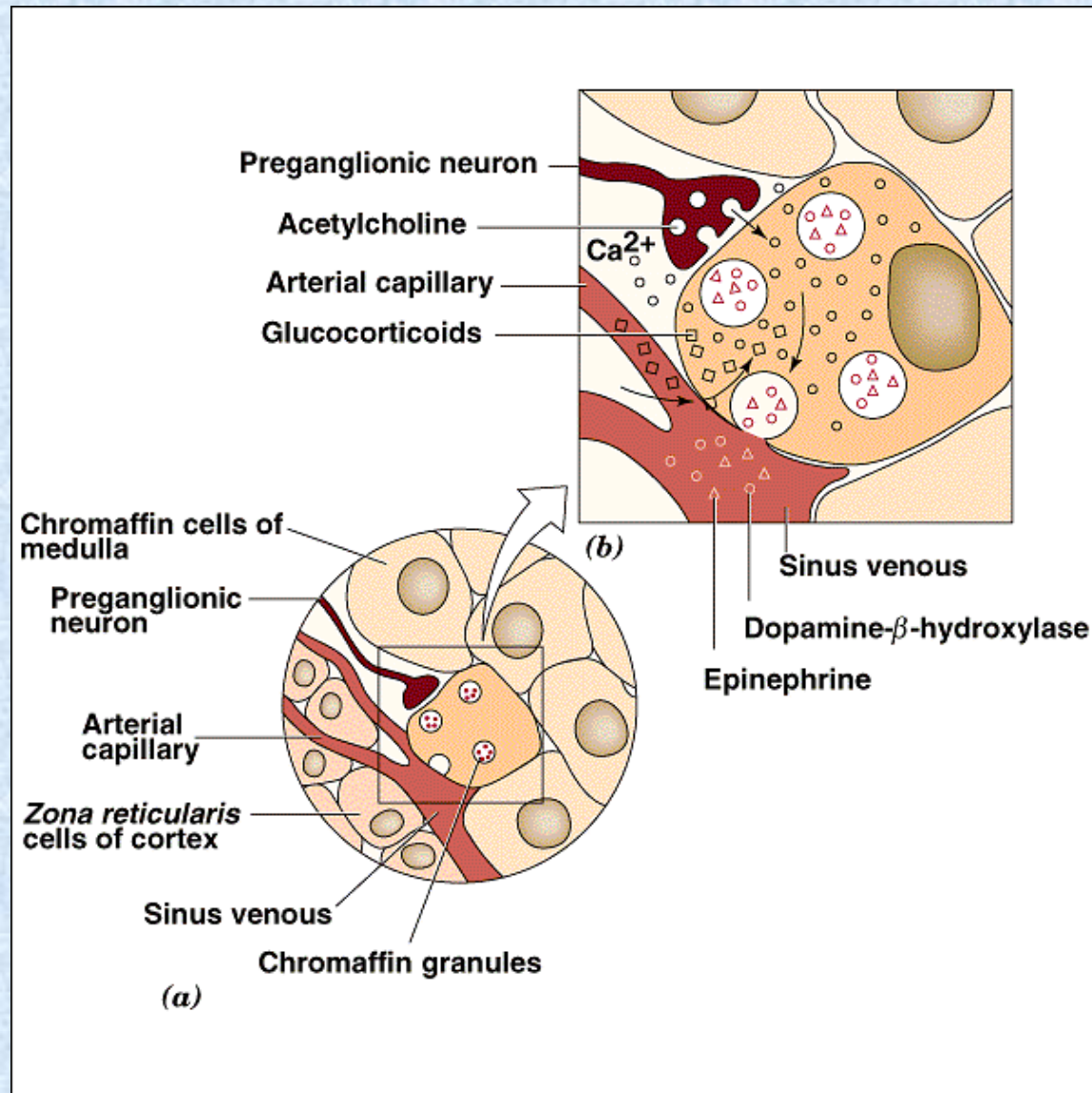
Da bi došlo do sekrecije neophodna je endocitoza tireoglobulina i sledstvena proteoliza.

Neiskorišćeni MIT i DIT se dejodinišu i oslobođeni joni jodida ponovo koriste za sintezu hormona

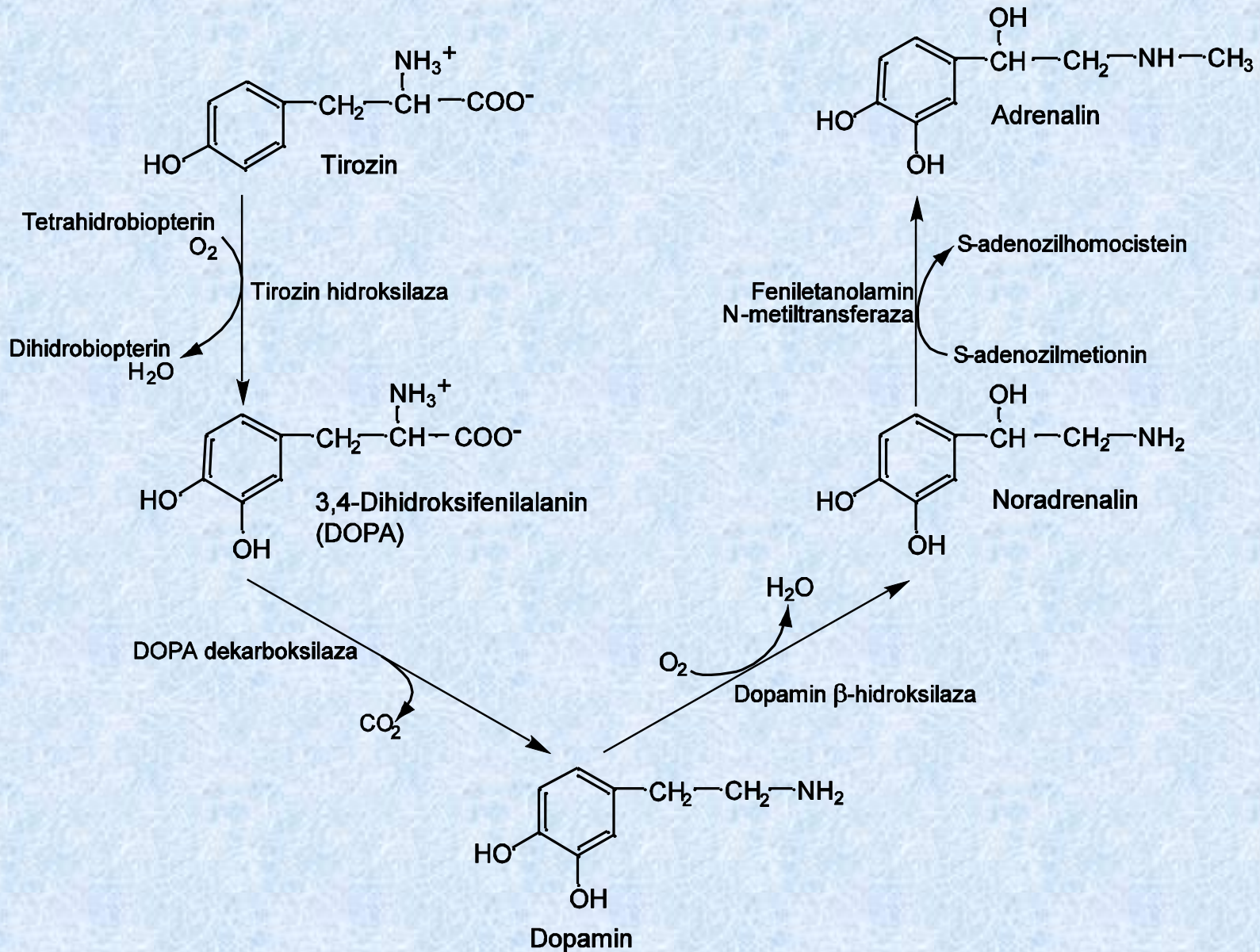
Kateholamini

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

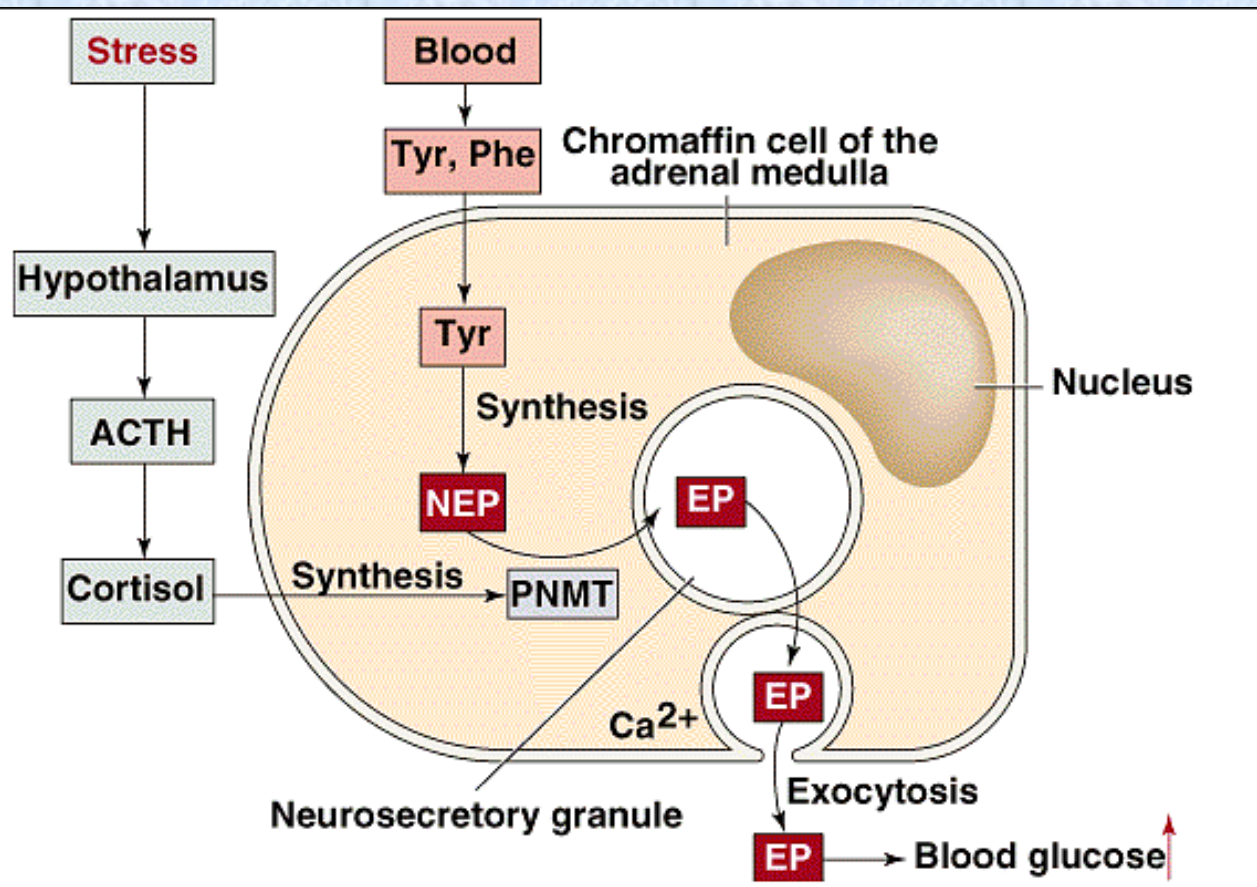
Iz srži nadbubrega sekretuje se prevashodno adrenalin, i manjoj meri noradrenalin, enkefalini i nešto dopamin β -hidroksilaze.



Reakcije sinteze kateholamina



Biosinteza, pakovanje i oslobađanje adrenalina u ćelijama srži nadbubrežne žlezde

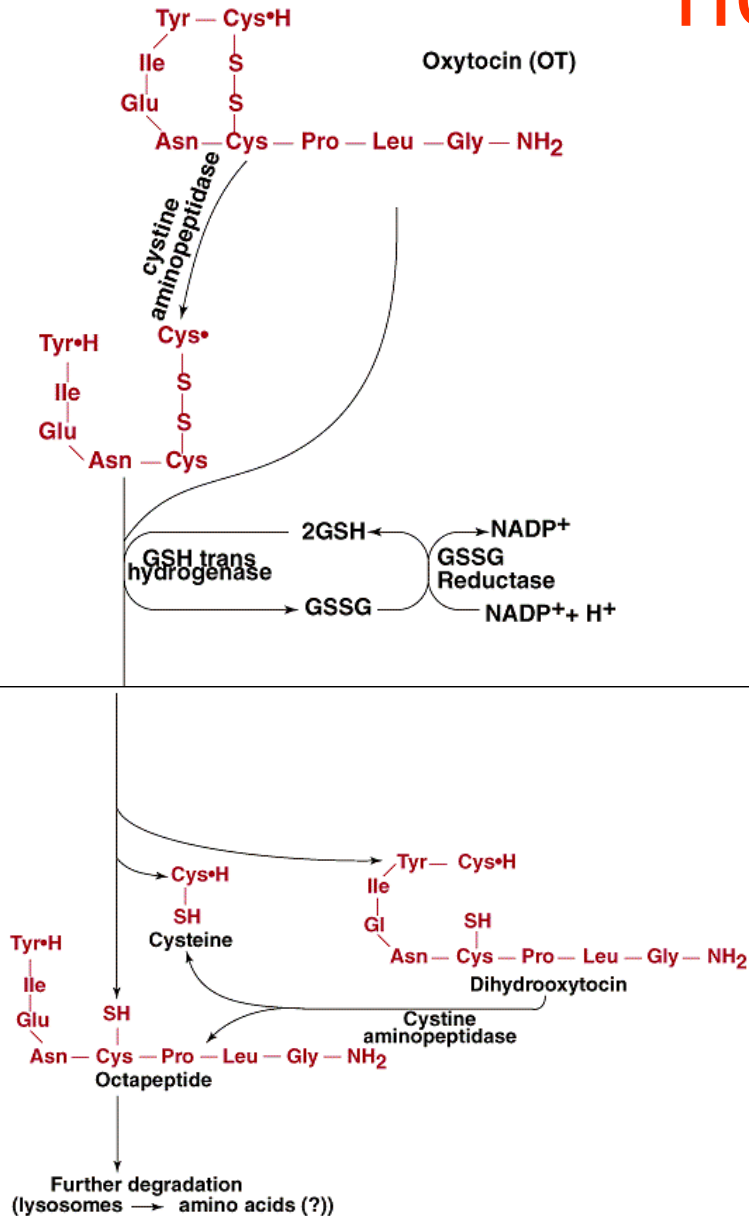


Signal za sekreciju je odgovor neurona (ACh) na stres, kao i dejstvom glukokortikoida u odgovoru na stres.

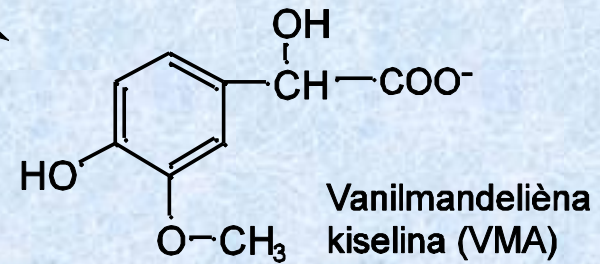
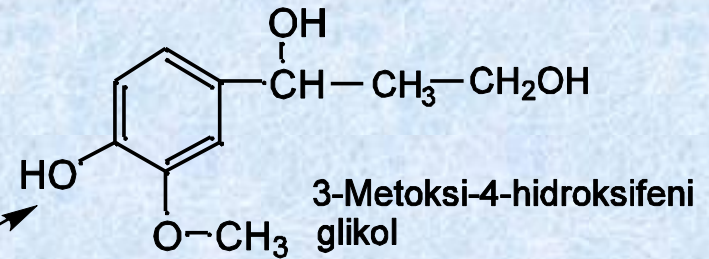
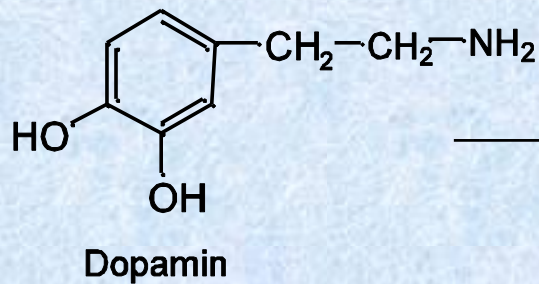
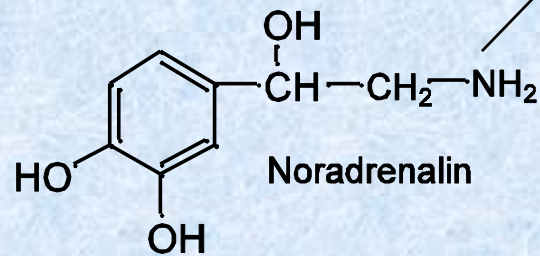
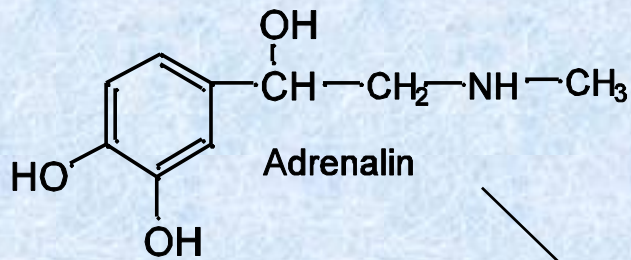
Inaktivacija i razgradnja polipeptidnih hormona

Najčešće se razgrađuju do aminokiselina hidrolizom koja se odvija u lizozomima.

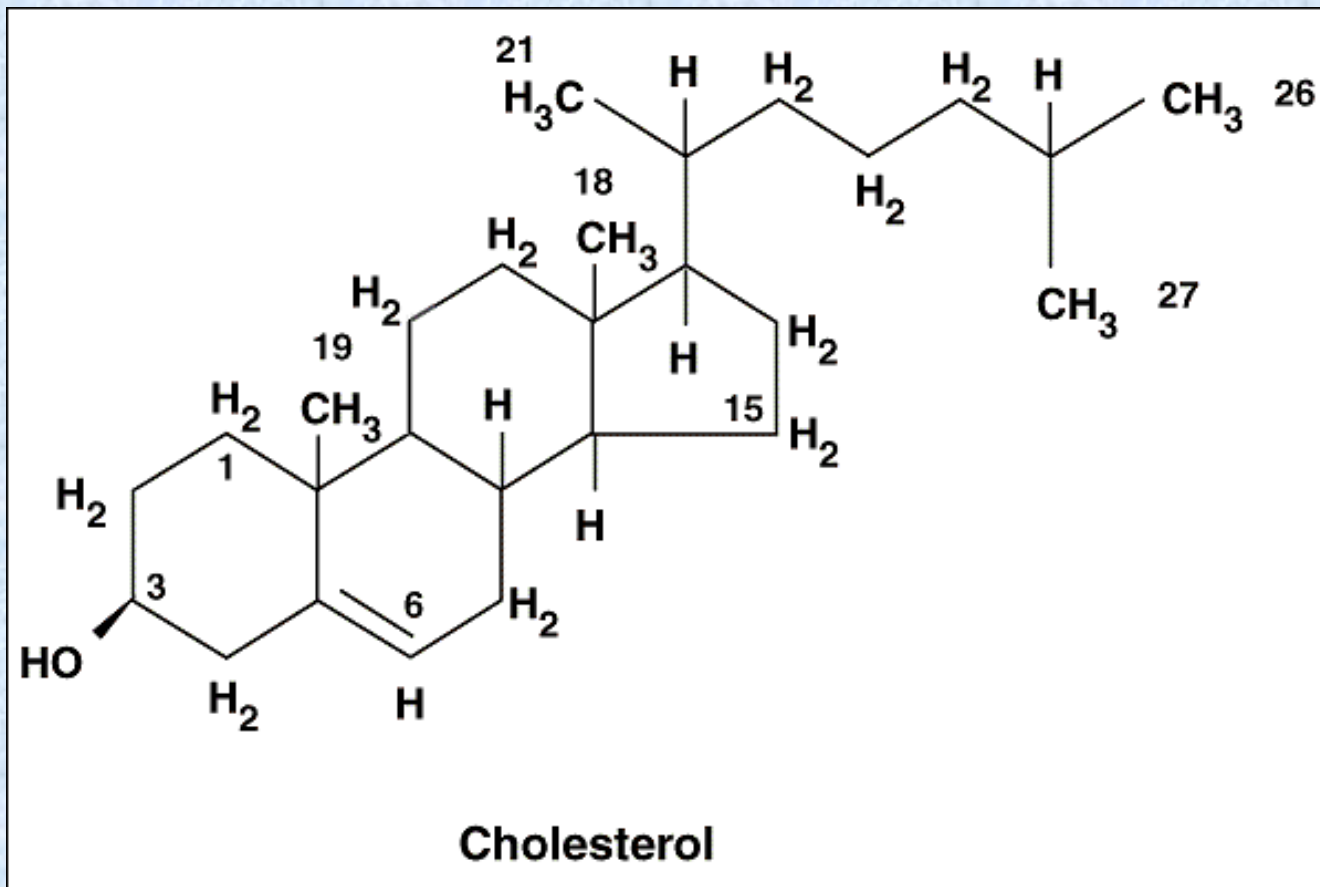
Najvažniji put je postepena hidroliza peptidazama



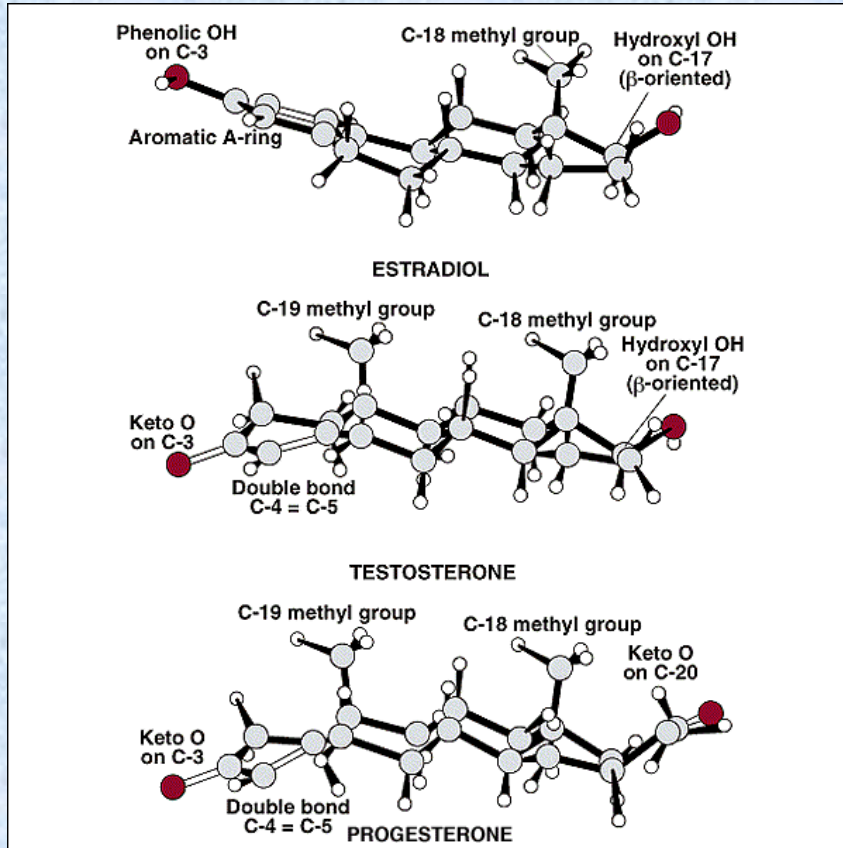
Razgradnja kateholamina



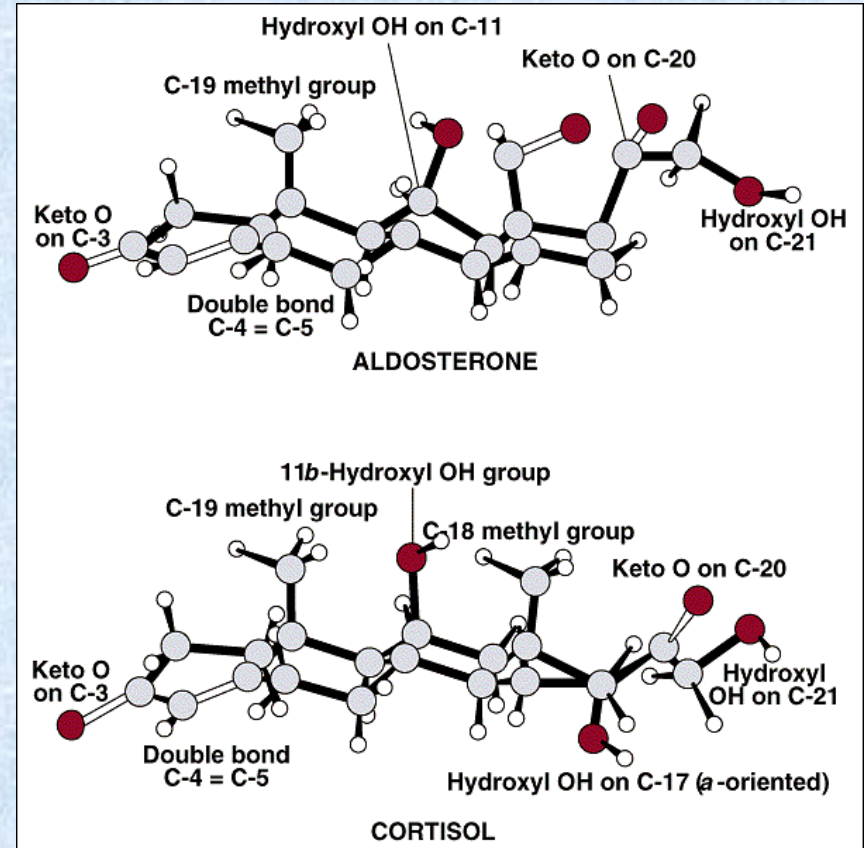
Steroidni hormoni



Struktura nekih steroidnih hormona

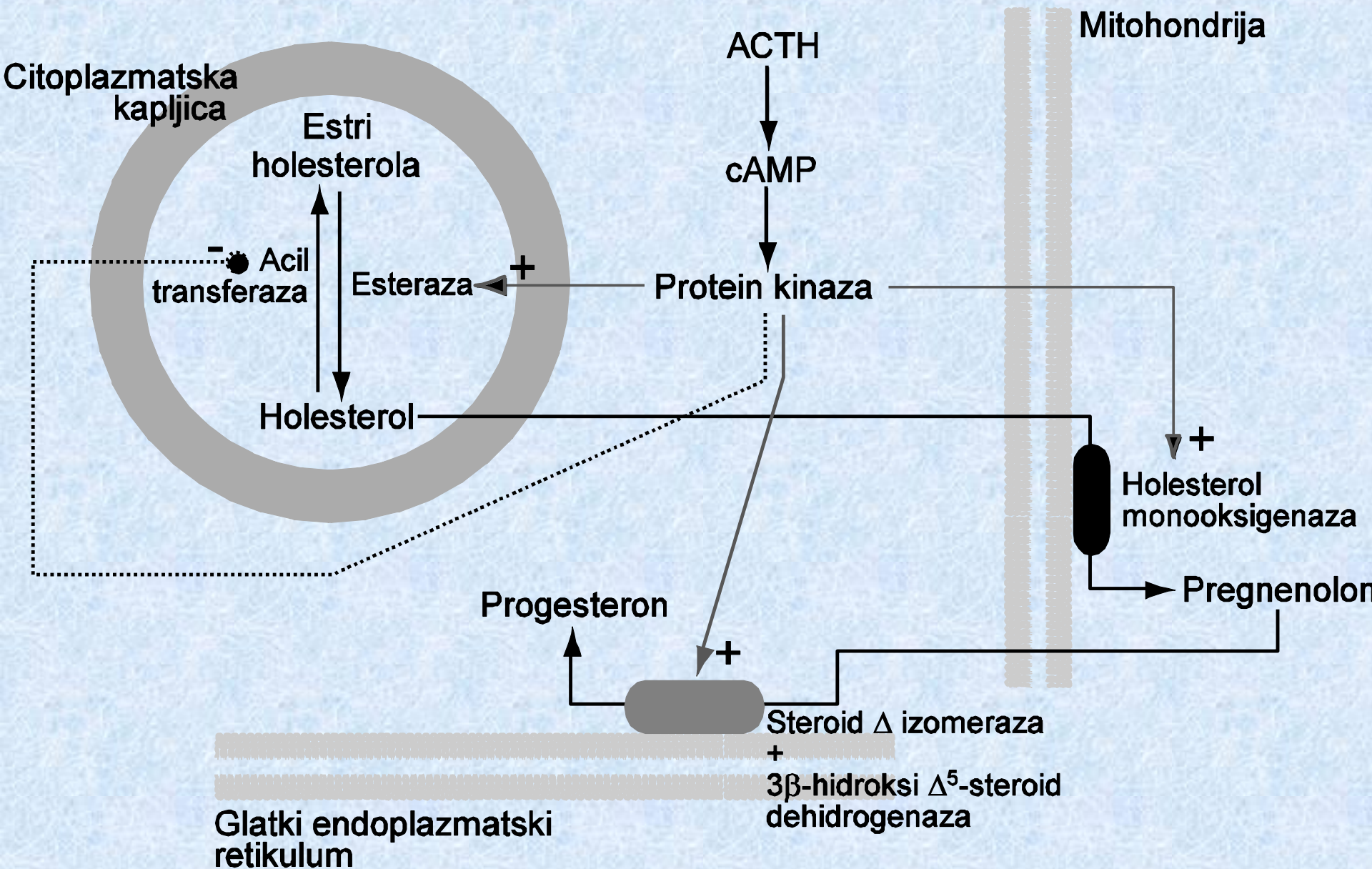


Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

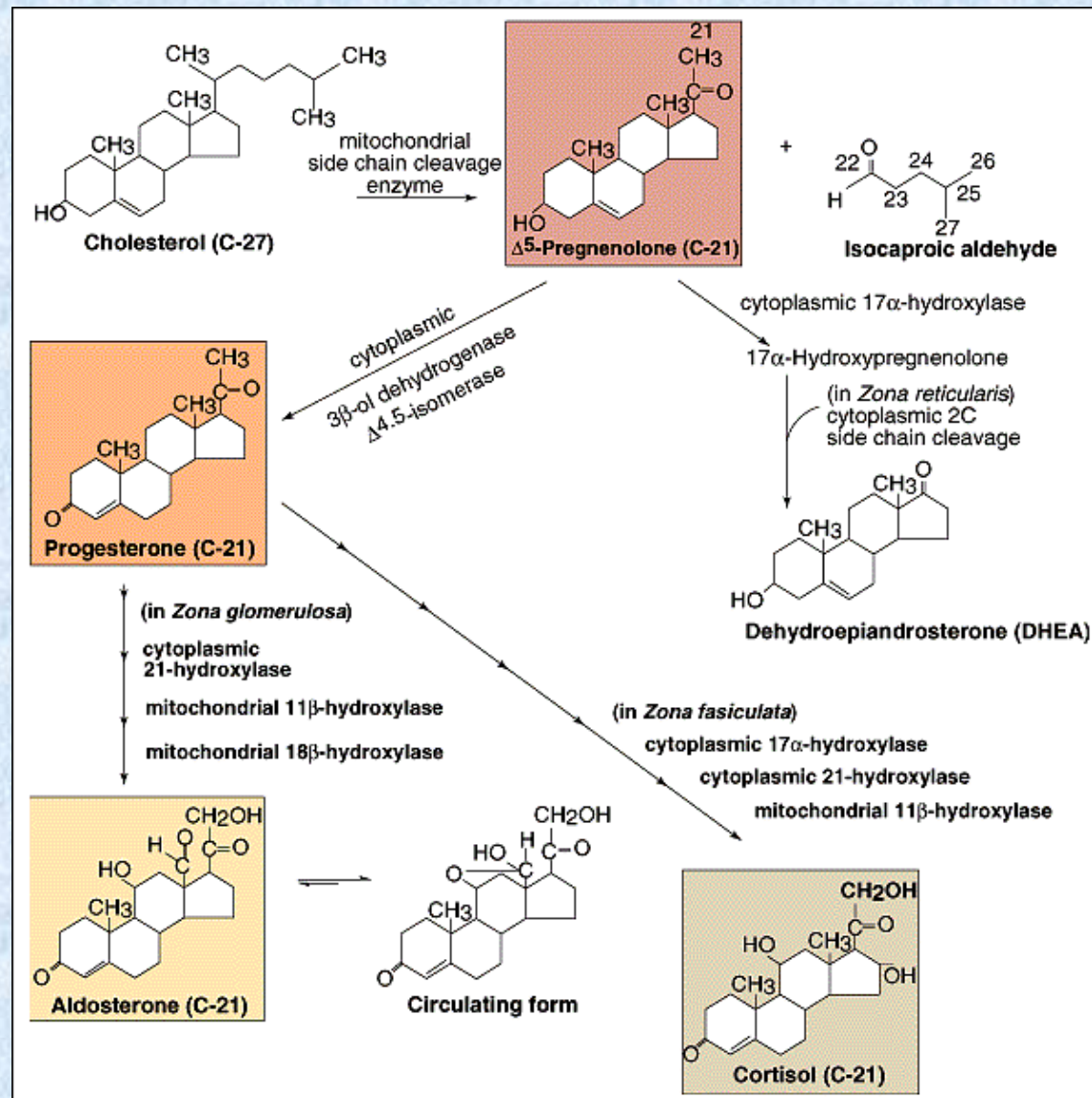


Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

Steroidni hormoni

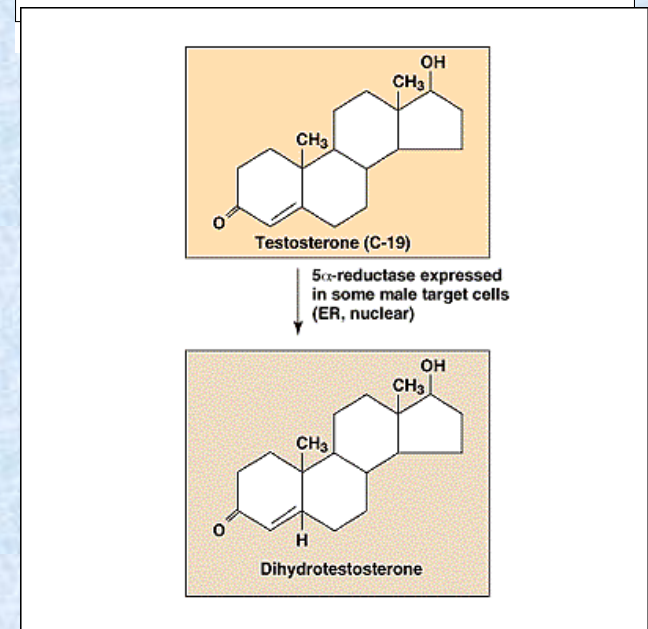
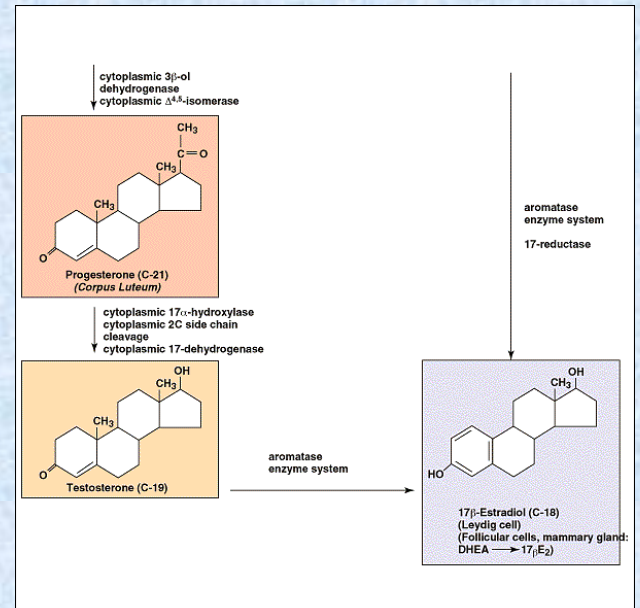
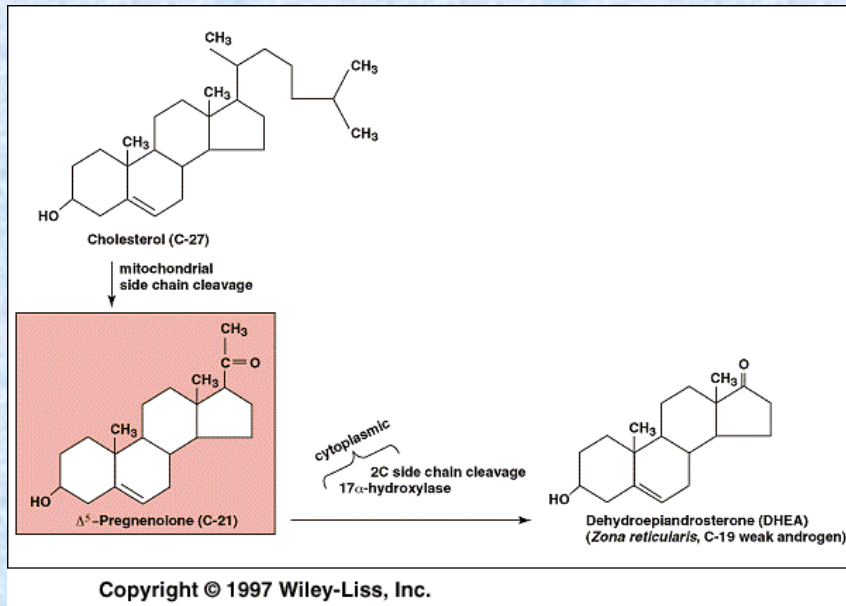


Konverzija holesterola u hormone kore nadbubrega

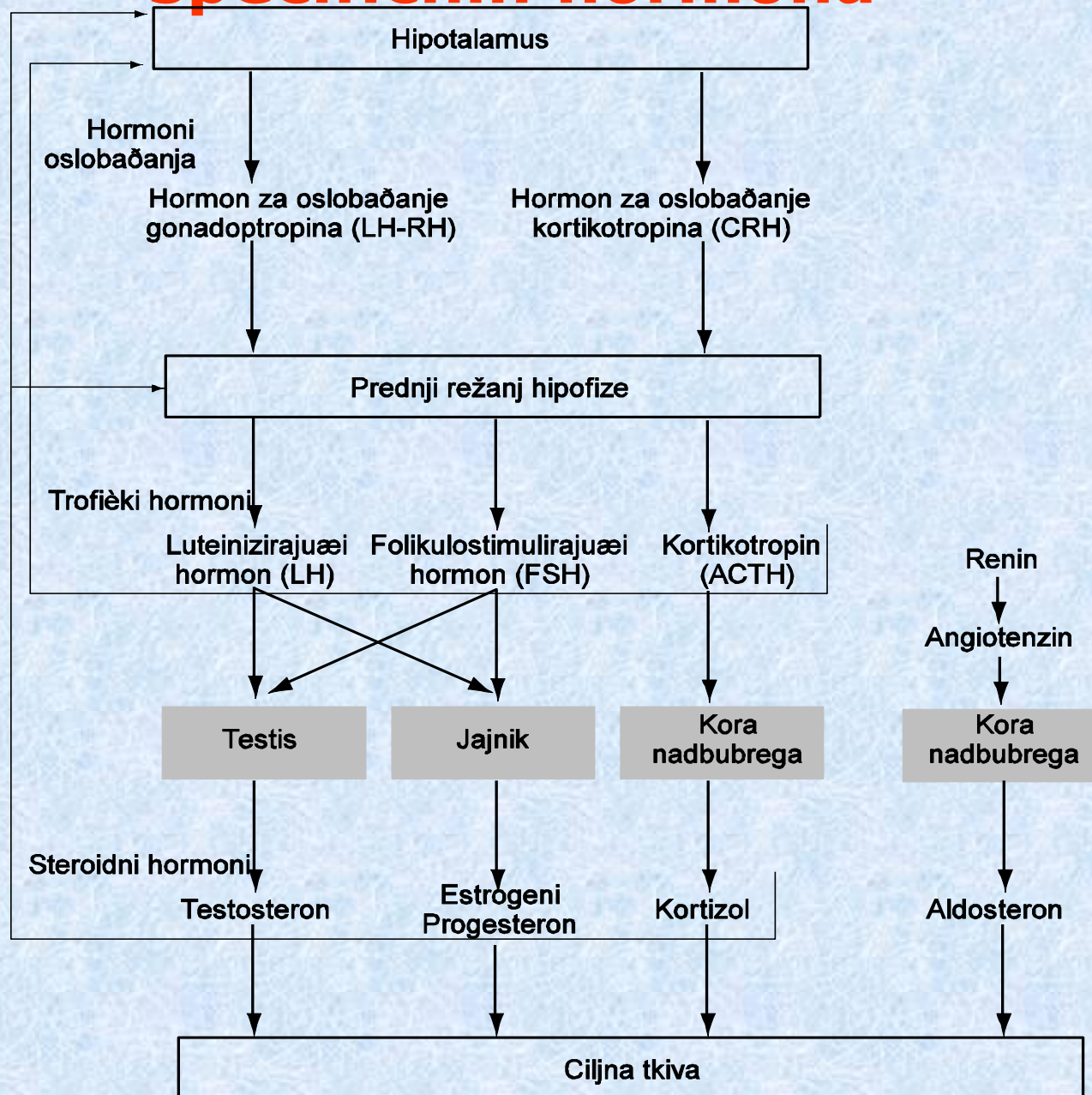




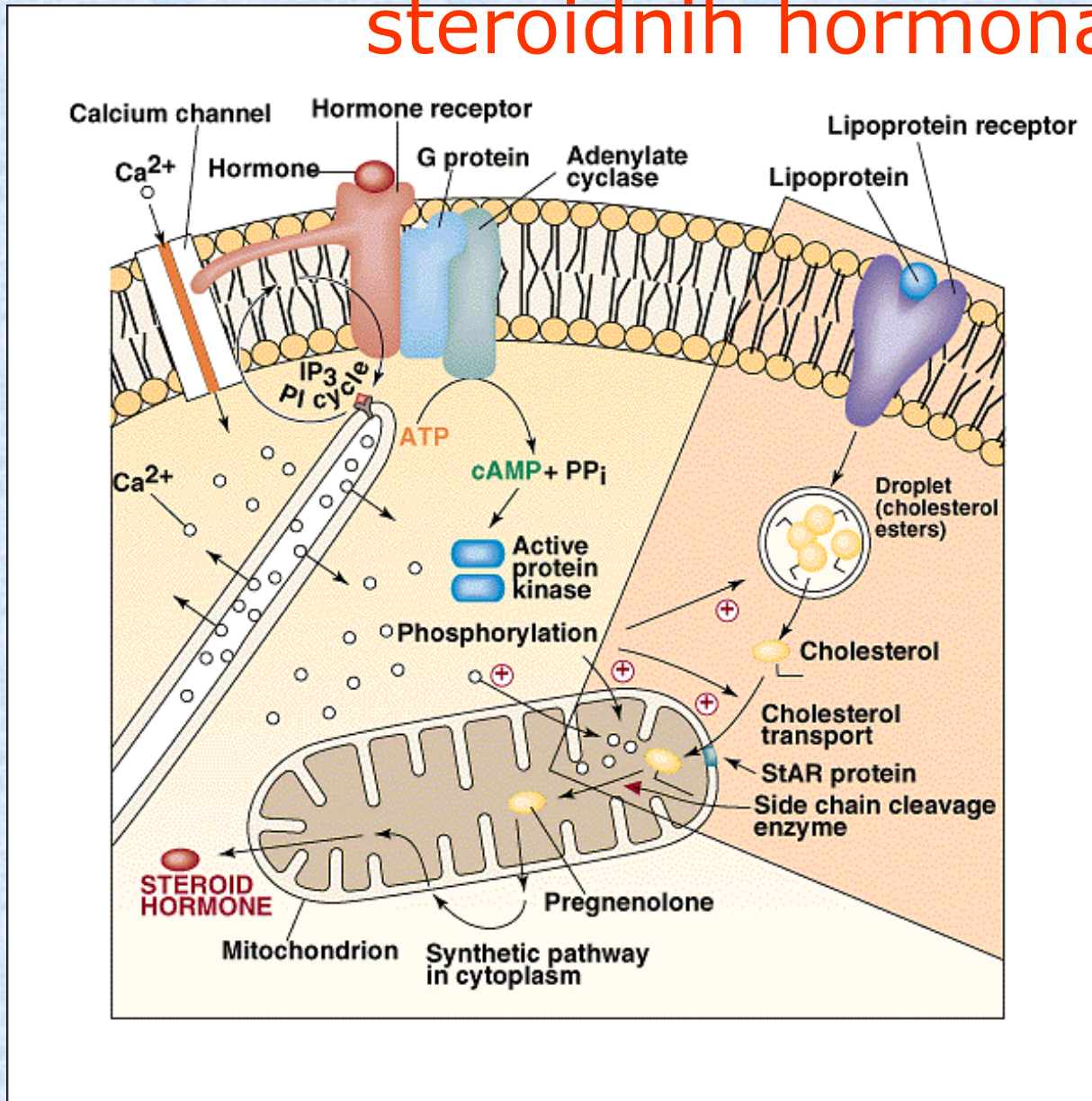
Konverzija holesterola u polne hormone



Sinteza steroida je pod kontrolom specifičnih hormona



Hormonska stimulacija biosinteze steroidnih hormona



Steroidni hormoni se u krvi vezuju za specifične proteine

CBG- kortikosteroid vezujući globulin. Ima veliki afinitet prema kortizolu. Aldosteron se slabo vezuje za CBG, više za albumin

SHBG- Seks hormon vezujući globulin. Vezuje testosteron (10%, ostali vezan za albumine). Vezivanje za SHBG je reverzibilno. U pubertetu dolazi do pada koncentracije SHBG (izraženije kod muškaraca) čime se povećava količina biološki aktivnih (slobodnih) polnih hormona

ABP- androgen vezujući protein. Proizvode ga Sertoli ćelije kao odgovor na testosteron i FSH. ABP obezbeđuje lokalno visoku koncentraciju testosterona koji je neophodan za sazrevanje germinativnih ćelija i proizvodnju proteina neophodnih za spermatogonije.

Transport steroidnih hormona proteinima plazme

Steroid	Ukupna konc. (nmol/l)	% nevezan	% vezan za			$t_{1/2}$ u cirkulaciji (min)
			CBG*	Albumin	SHBG**	
Kortizol	400	4	90	6	0.1	100
Aldosteron	0.4	40	20	40	0.1	10
Progesteron	0.6	2.4	17	80	0.6	5
Testosteron ¹	20	2.0	3	40	55	10
Estradiol ²	0.1	2.0	0	68	30	20

* CBG = Kortizol-vezujući globulin - glikozilirani α_2 -globulin

** SHBG = globulin koji prenosi polne hormone - glikoprotein MW 90 000 heterodimer

RECEPTORI ZA STEROIDNE HORMONE

Imaju 3 funkcionalna domena:

1. Ligand vezujući (C-terminalni kraj)
2. DNK vezujući
3. Antigenski domen (N-terminalni kraj)

U citosolu- za glukokortikoide i aldosteron

U jedru- za T3, vitA, vitD3, estradiol, progesteron, androgene

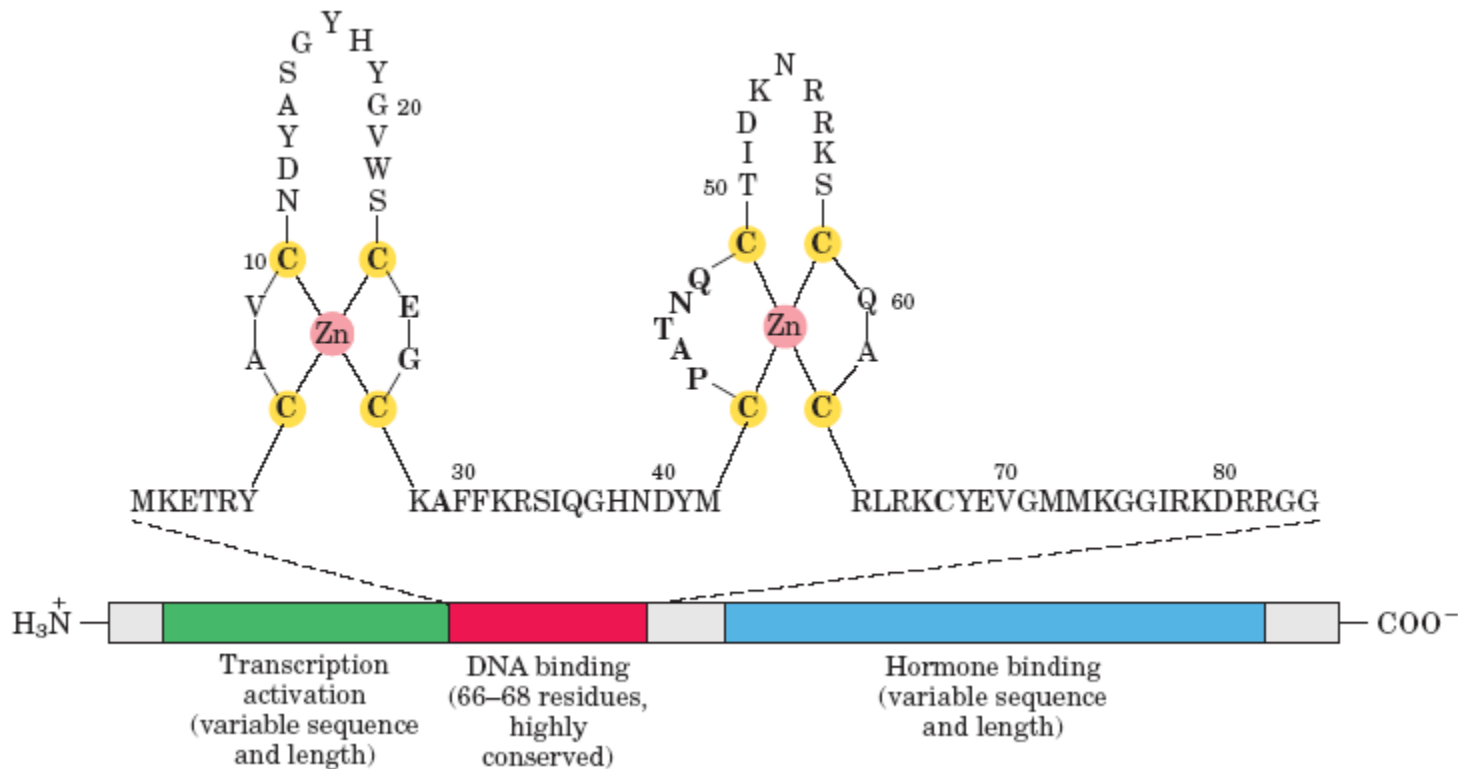
Aktivna forma receptora- dimer

Struktura receptora za steroidne hormone

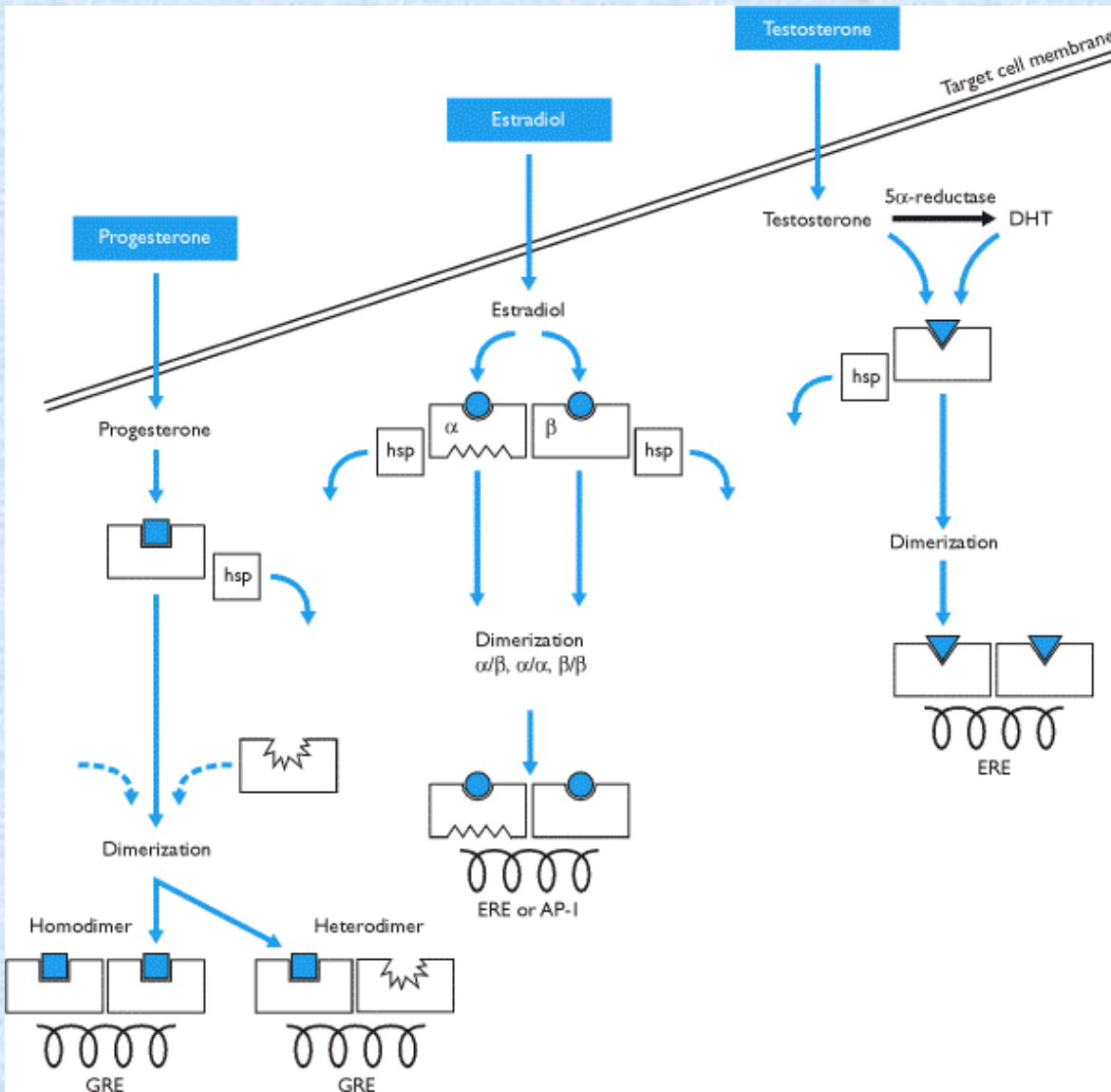
C-terminalni kraj- ligand vezujući domen

Centralni deo- DNK vezujući domen. Zn prsten

N-terminalni kraj- antigenski domen



Mehanizam dejstva unutarćelijskih receptora

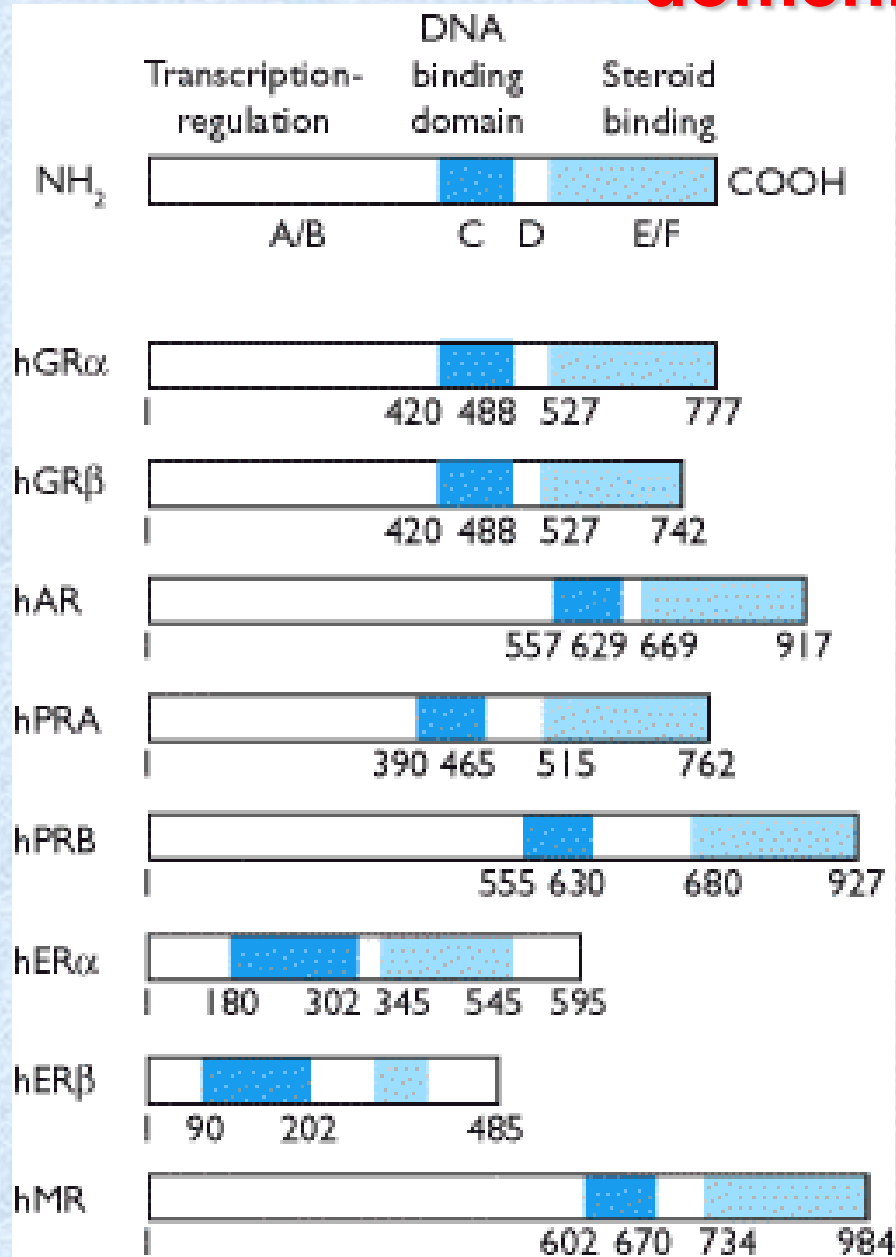


Receptori su uglavnom u citoplazmi vezani za proteine toplotnog šoka (hsp). Po vezivanju liganda, hsp se odvajaju, receptoru dimerizuju u prelaze u jedro. U nekim ciljnim tkivima testosteron se mora prvo prevesti u dihidrotestosteron (DHT) pre nego što stupi u kontakt sa receptorom.

Kompleks hormon-receptor se vezuje za estrogen-response element (ERE) na DNK.

Struktura receptora za steroidne hormone

domeni i broj AK



DNK-vezujući domen (C) je visoko konzerviran kod svih steroidnih receptora.

Postoje 2 tipa humanog glukokortikoidnog receptora (hGR α i hGR β) usled različite obrade istog primarnog iRNK transkripta;

Dva progesteronska receptora (hPRA i hPRB) nastaju usled različitih mesta inicijacije transkripcije;

Dva estrogenska receptora (hER α i hER β) su kodirana različitim genima

Metabolička inaktivacija steroidnih hormona

U najvećem broju slučajeva, inaktivacija podrazumeva redukciju (testosterona unekoliko izuzetak).

Inaktivacija se odvija u jetri, i rezultira dobijanjem hidrofilnijih proizvoda, koji se potom konjuguju sa glukuronidima i sulfatima

Uloge hormona

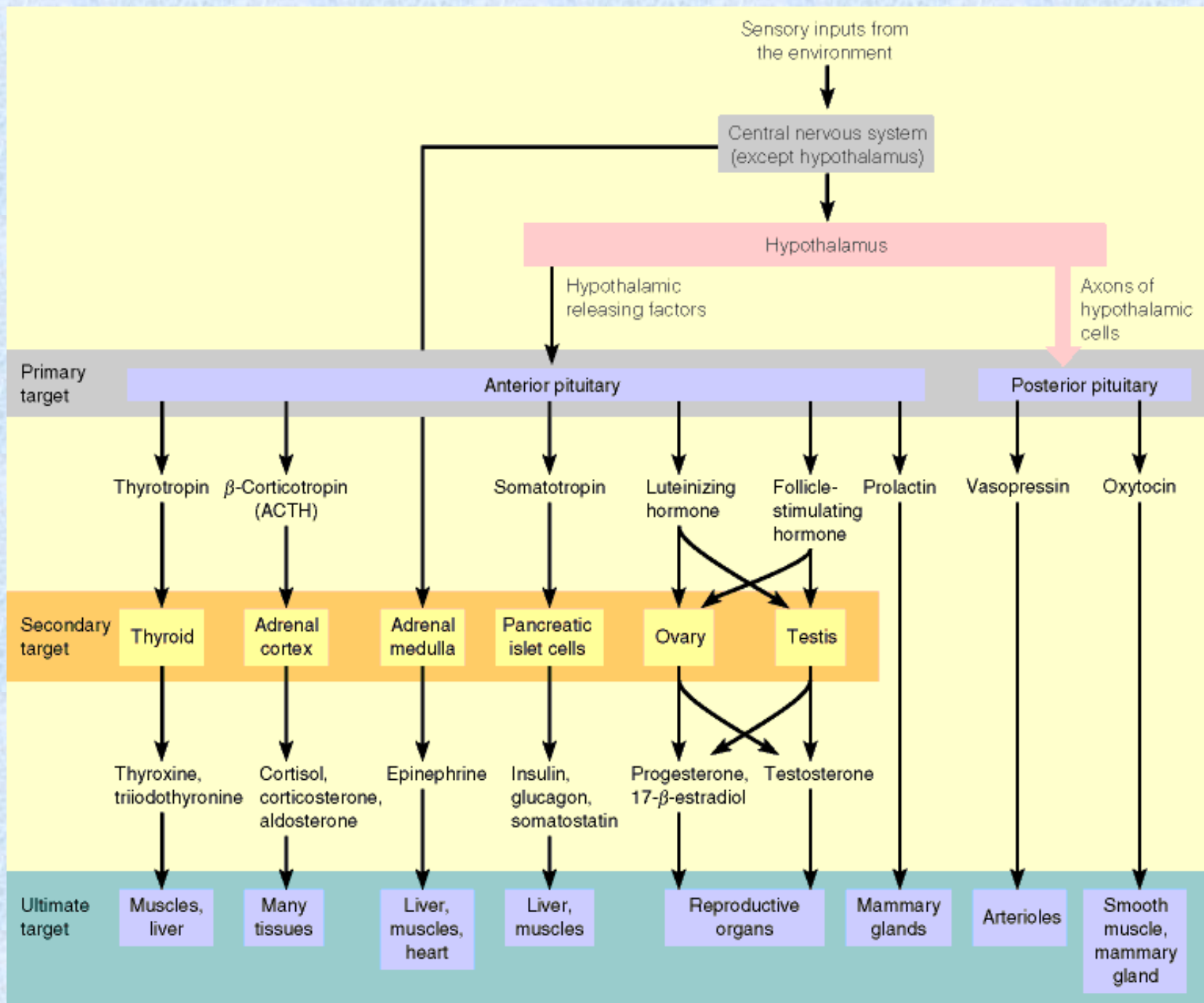
Regulatorna uloga – održanje konstantnosti hemijskog sastava (homeostaze) unutarćelijske i vanćelijske tečnosti

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



Za svaki hormon ciljno tkivo određuje prisustvo odgovarajućih receptora

Receptori su proteini za koje se vezuje odgovarajući hormon, što generiše unutarćelijski signal

Receptori mogu biti unutarćelijski ili se nalaziti na membrani

Hormoni se sintetišu iz velikog broja različitih prekursora (holesterol, tirozin, amino kiseline koje grade peptide i proteine)

Različite modifikacije mogu menjati aktivnost hormona (npr. mnogi se sintetišu iz velikih prekursorskih molekula)

Sintezu specifičnih steroidnih hormona omogućava komplet enzima prisutnih u odgovarajućem tkivu

Najveći broj liposolubilnih hormona se vezuje za specifične proteine plazme