

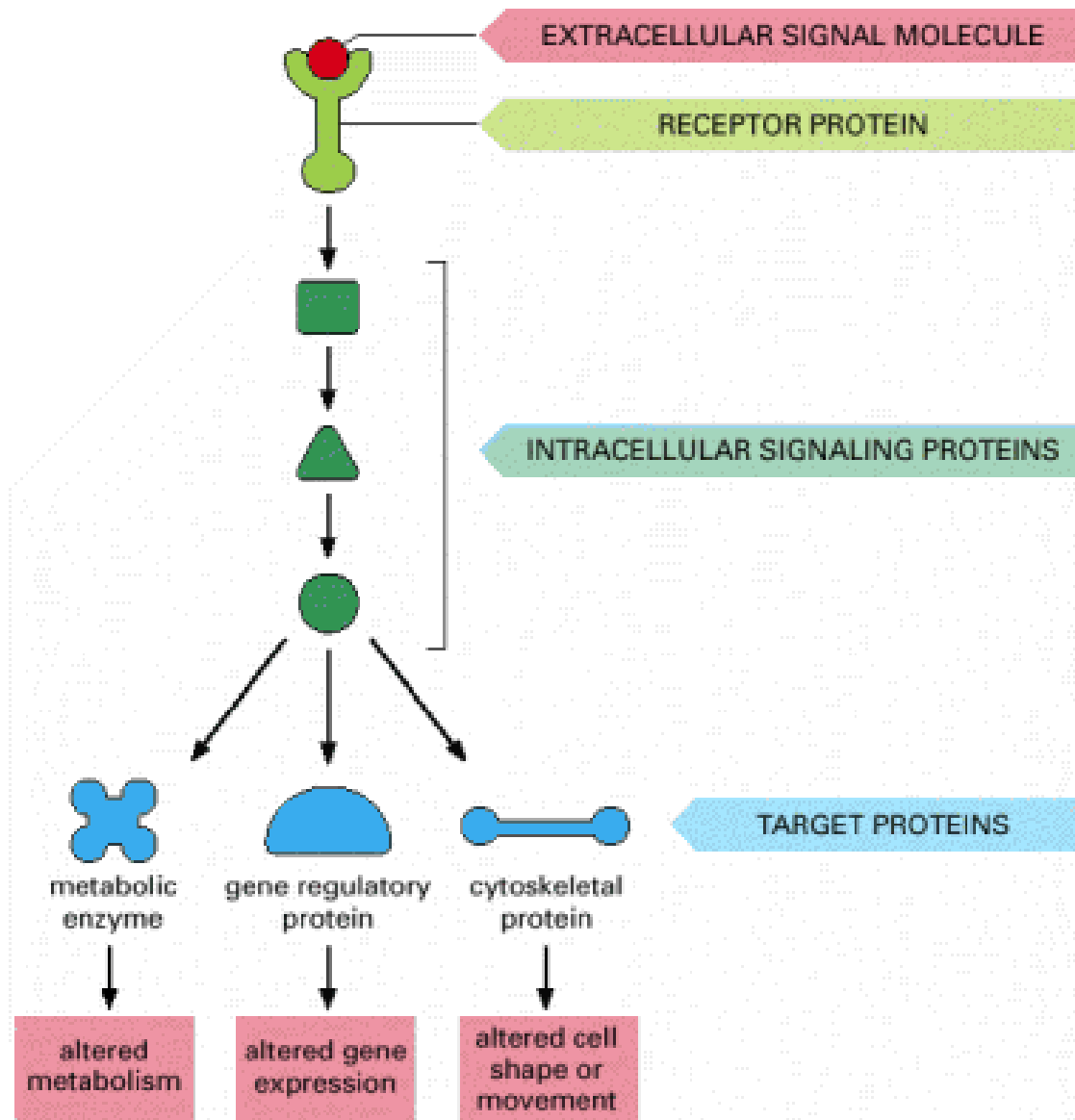
BIOHEMIJA HORMONA

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

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

Funkcionisanje svakog od ovih sistema zavisi od prenosa hemijskih signala.

Shema unutarćelijskog puta prenosa signala koji aktivira ekstraćelijski glasnik



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

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

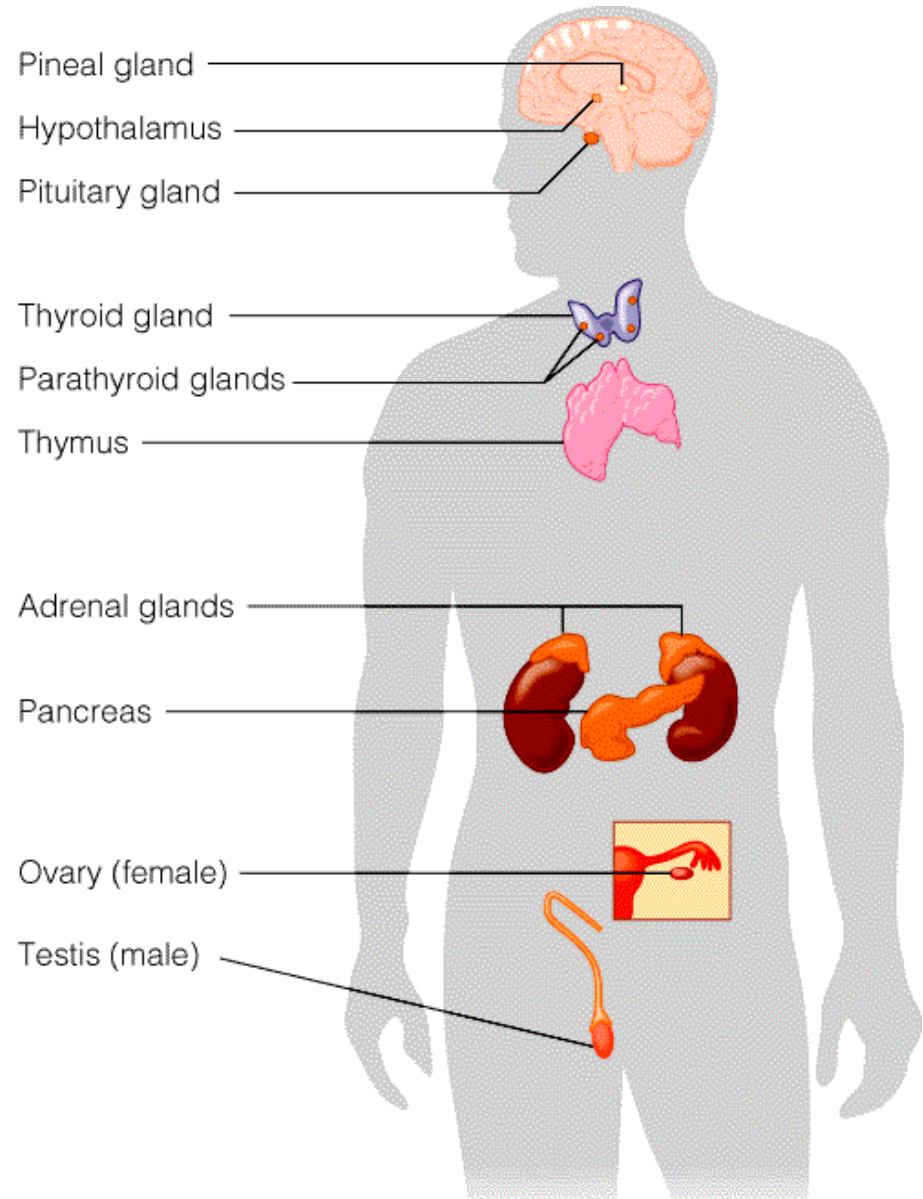
Samo neke ćelije (ciljne ćelije) poseduju receptore za odgovarajući glasnik i imaju sposobnost odgovora na njegov signal.

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

Mjesta sinteze hormona

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

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



Uloge hormona

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

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

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

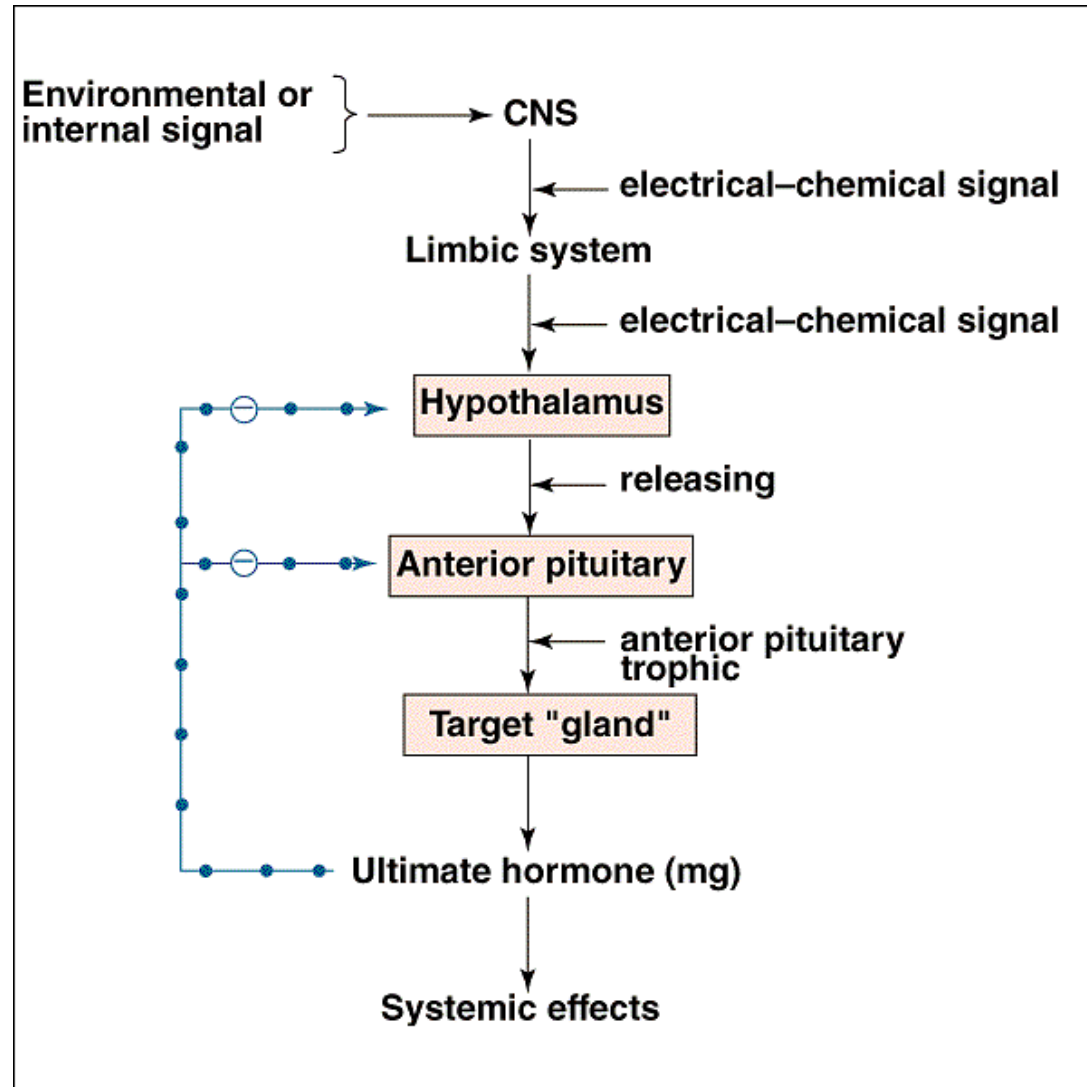
Morfogeneza - Izuzetno važna uloga u rastu i razviću organizma

Integrativna uloga – deluju samostalno ili sinergistički u regulisanju specifičnih funkcija

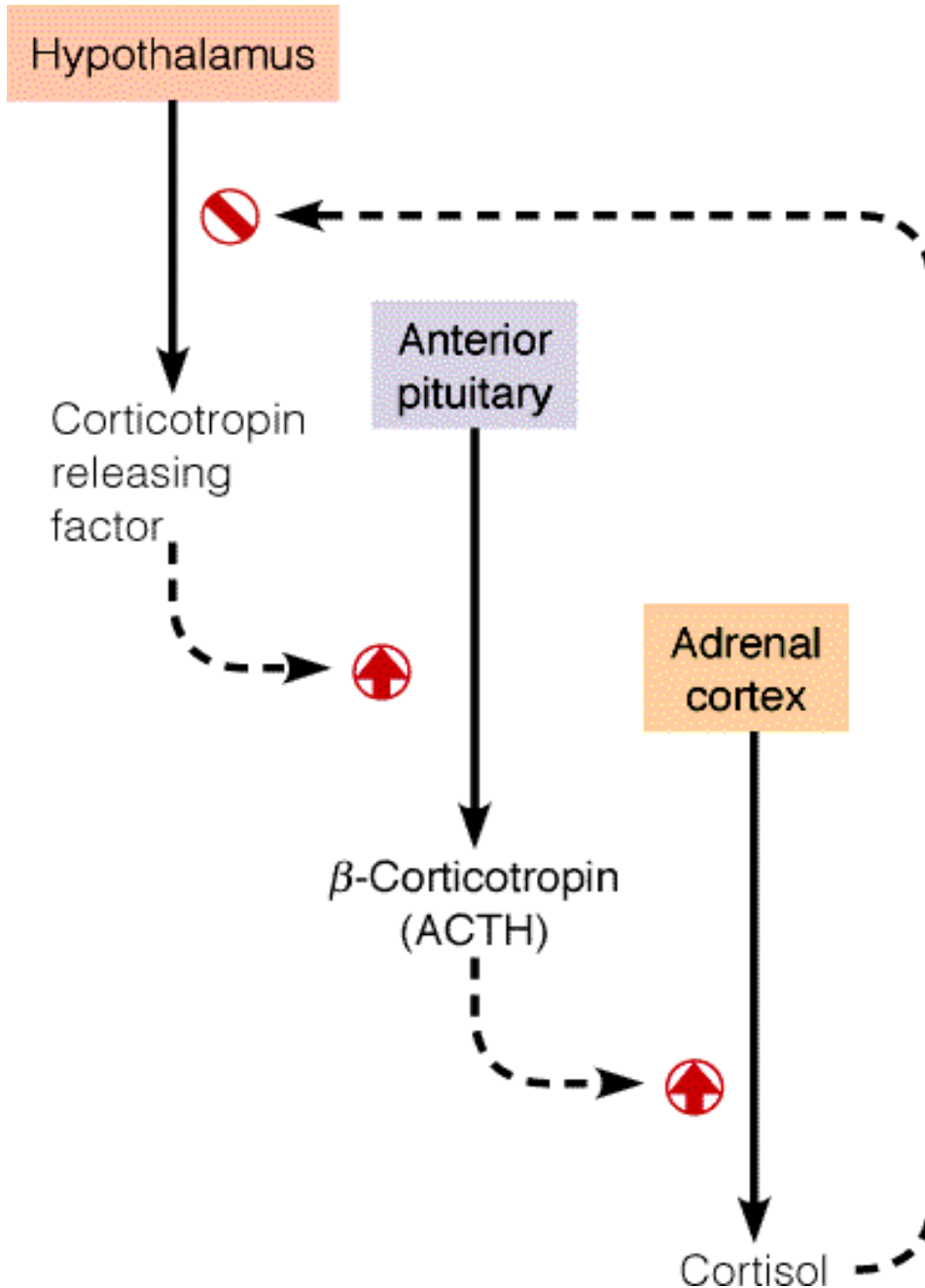
Hijerarhijska organizacija hormonskih sistema - hormonska kaskada

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

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



Povratna sprega



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

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

HORMON – RECEPTORSKA INTERAKCIJA

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

Receptori

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

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

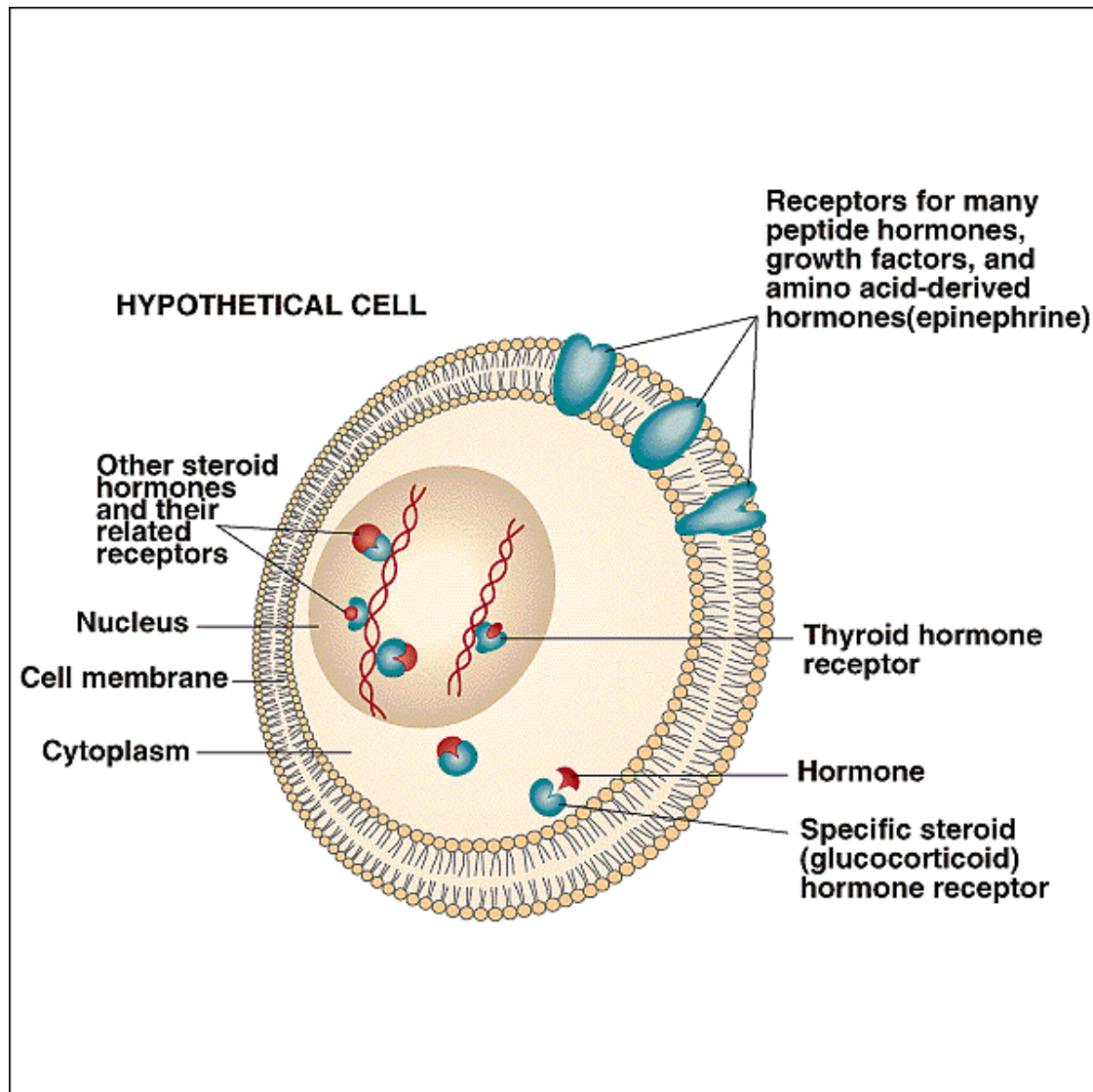
- **Receptori na ćelijskoj membrani** (hormoni koji su polipeptidi, proteini)
- **Unutarćelijski receptori** (hormoni koji su steroidi, retinoidi, hormoni štitaste žlezde).

HEMIJSKA PRIRODA SIGNALNIH MOLEKULA

U prenosu signala mogu učestvovati:

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

Prema lokalizaciji receptora



Različite lokalizacije klasa receptora koje mogu biti eksprimirane na ciljnoj ćeliji

MEHANIZMI DELOVANJA HORMONA

unutarćelijski prenos signala

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

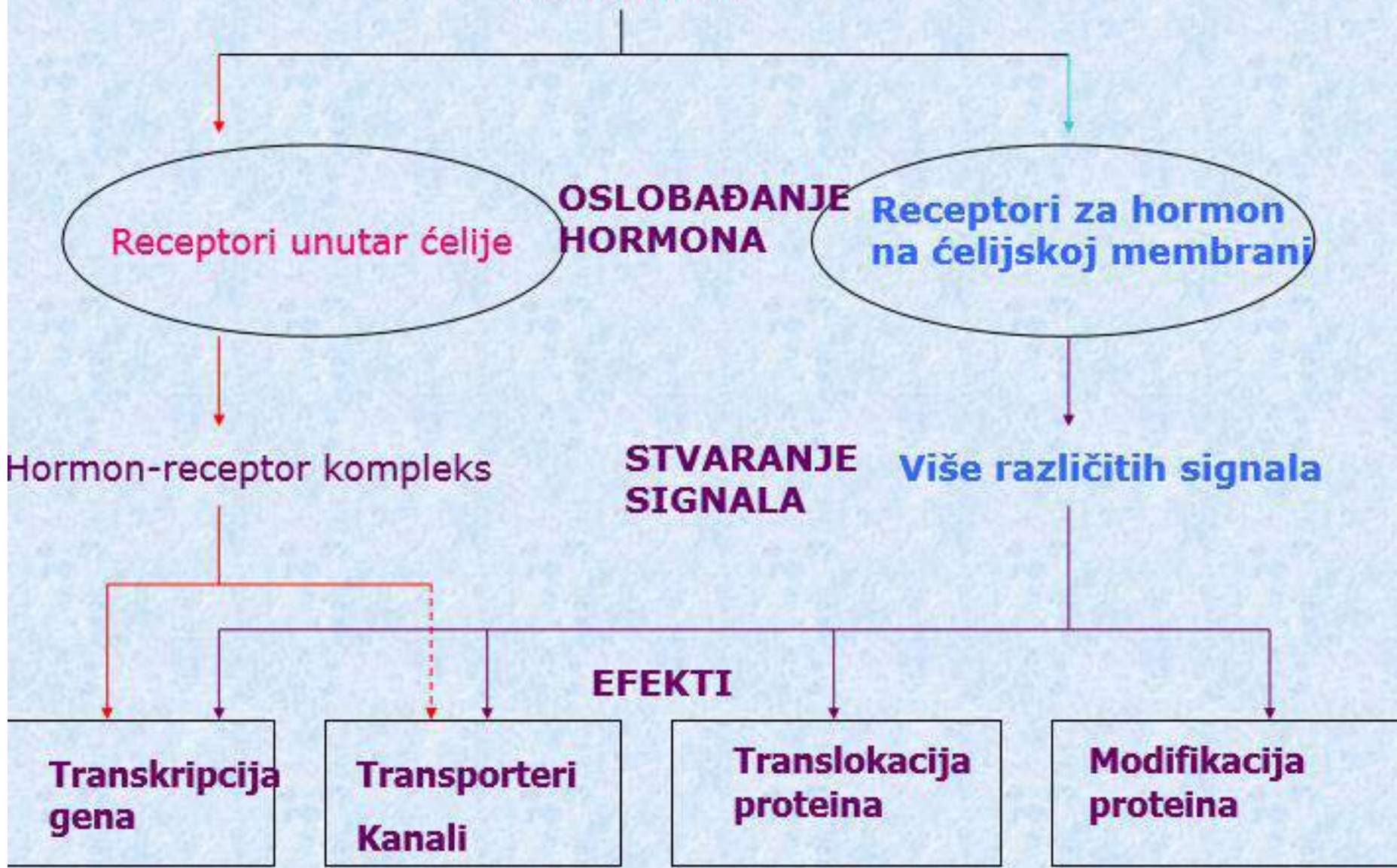
Vezivanje hormona za receptor se prevodi u postreceptorski signal unutar ćelije. Ovaj signal uzrokuje specifičan fiziološki odgovor na taj hormon u ciljnom tkivu (npr. dejstvo na odgovarajuću grupu gena koja kodira neke protein(e) ili menjanjem aktivnosti proteina, uključujući enzime i transportere).

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

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

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

STIMULUS



Receptori unutar ćelije

OSLOBAĐANJE HORMONA

Receptori za hormon na ćelijskoj membrani

Hormon-receptor kompleks

STVARANJE SIGNALA

Više različitih signala

EFEKTI

Transkripcija gena

Transporteri Kanali

Translokacija proteina

Modifikacija proteina

Mehanizam dejstva hormona koji se vezuju za receptore na površini ćelije

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

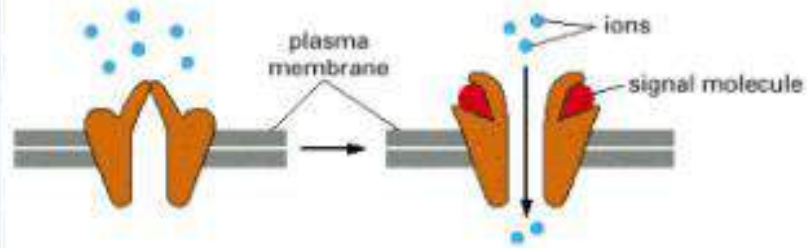
Ćelije ciljnog tkiva sadrže različit broj receptora za pojedini hormon. Interakcija receptora i hormona je brza i reverzibilna, što omogućava brz početak i završetak dejstva hormona

Afinitet receptora za ligand (hormon) mora biti veliki.

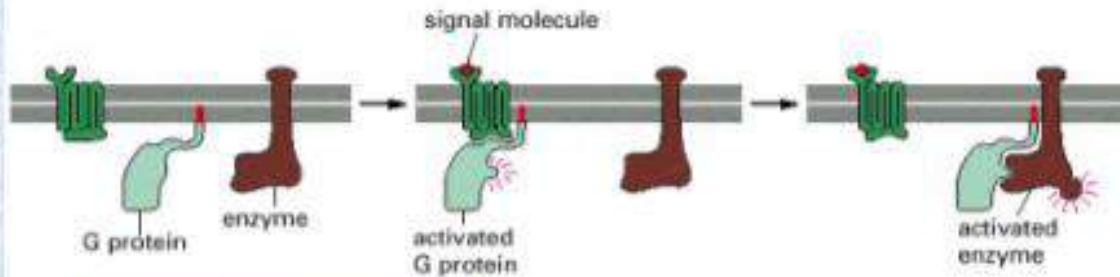
Specifičnost omogućava razlikovanje liganda od ostalih hormona u cirkulaciji

Klase receptora na membrani

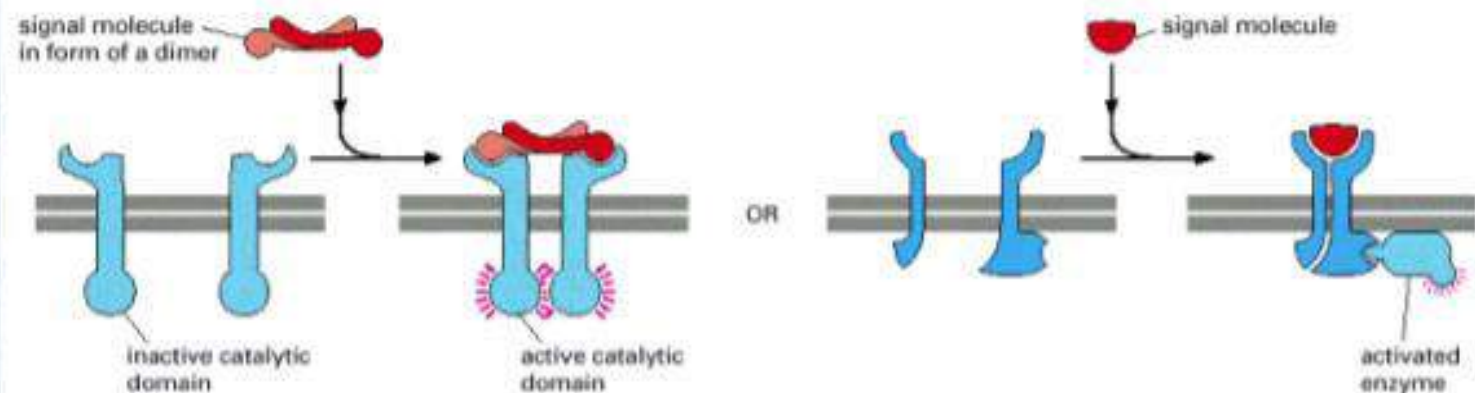
(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS



(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS



(C) ENZYME-LINKED RECEPTORS



Klase receptora na membrani

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

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

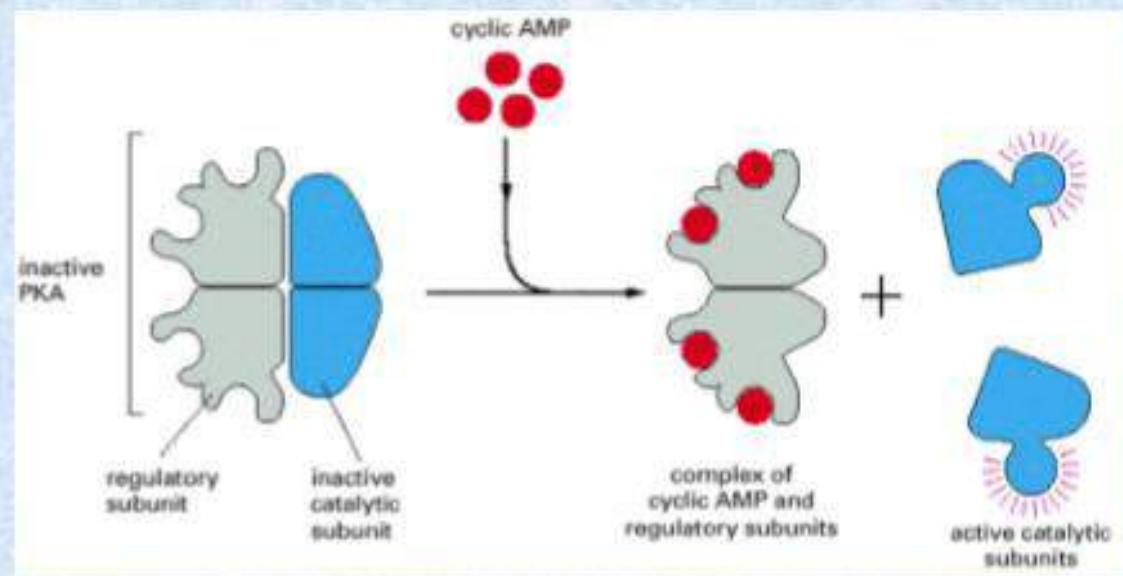
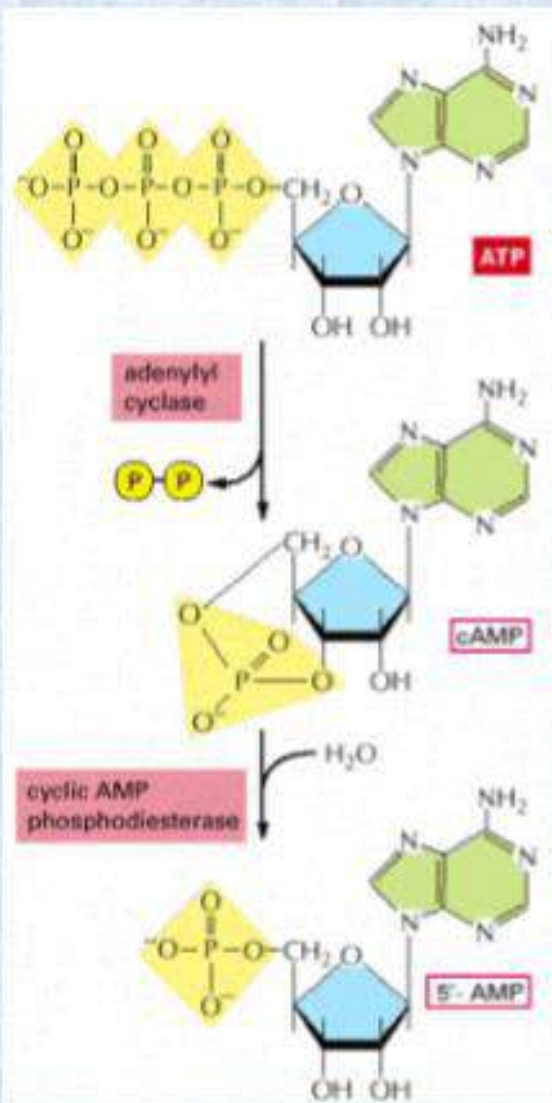
Signali primljeni preko ovih receptora se dalje prenose preko unutarćelijskih signalnih molekula. Ovaj lančani sled događaja na kraju rezultira menjanjem *ciljnih proteina*, koji su odgovorni za promene u ćelijskom funkcionisanju

Intracelularni glasnici

Intracelularni glasnici su:

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

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



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

Receptori vezani za G-protein

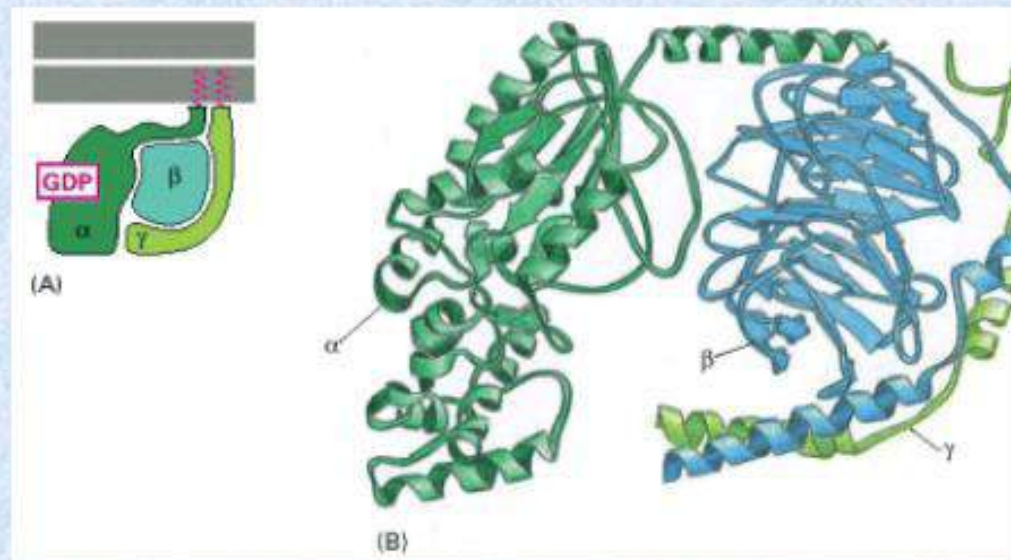
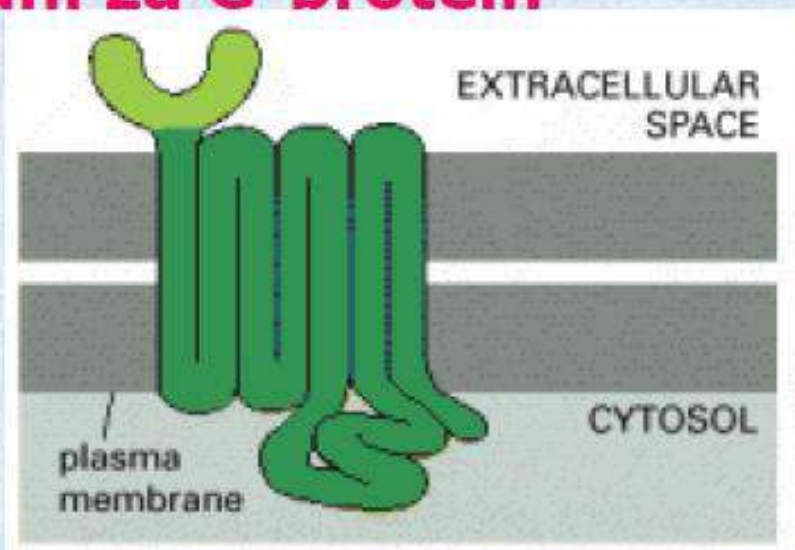
Hormoni se vezuju za receptore koji se na svoje efekte utiču posredstvom receptora vezanih GTP vezujući protein (receptori vezani za G-protein)

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

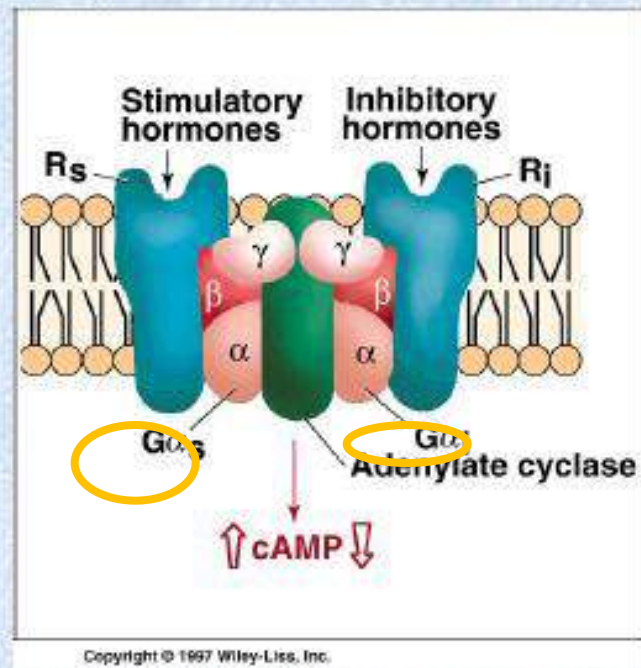
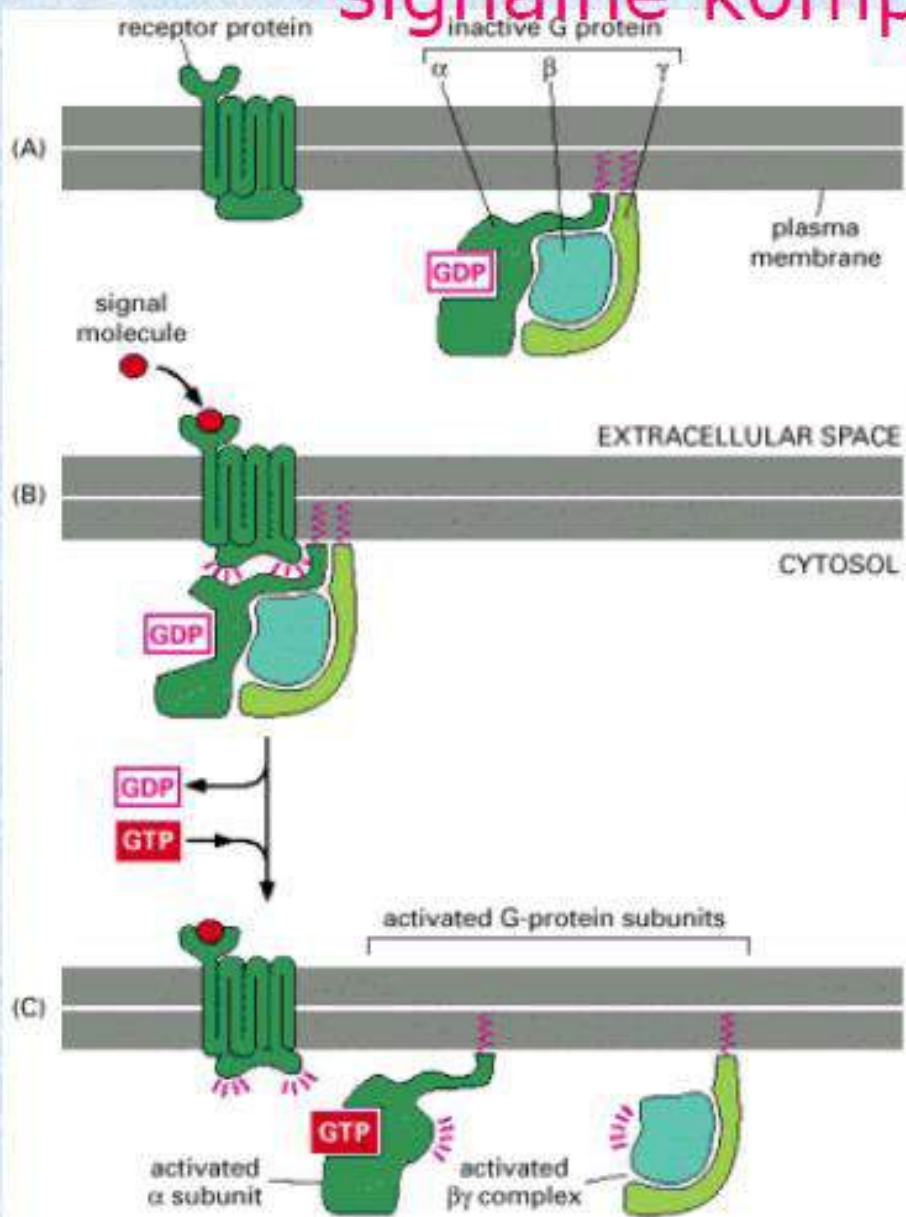
cAMP

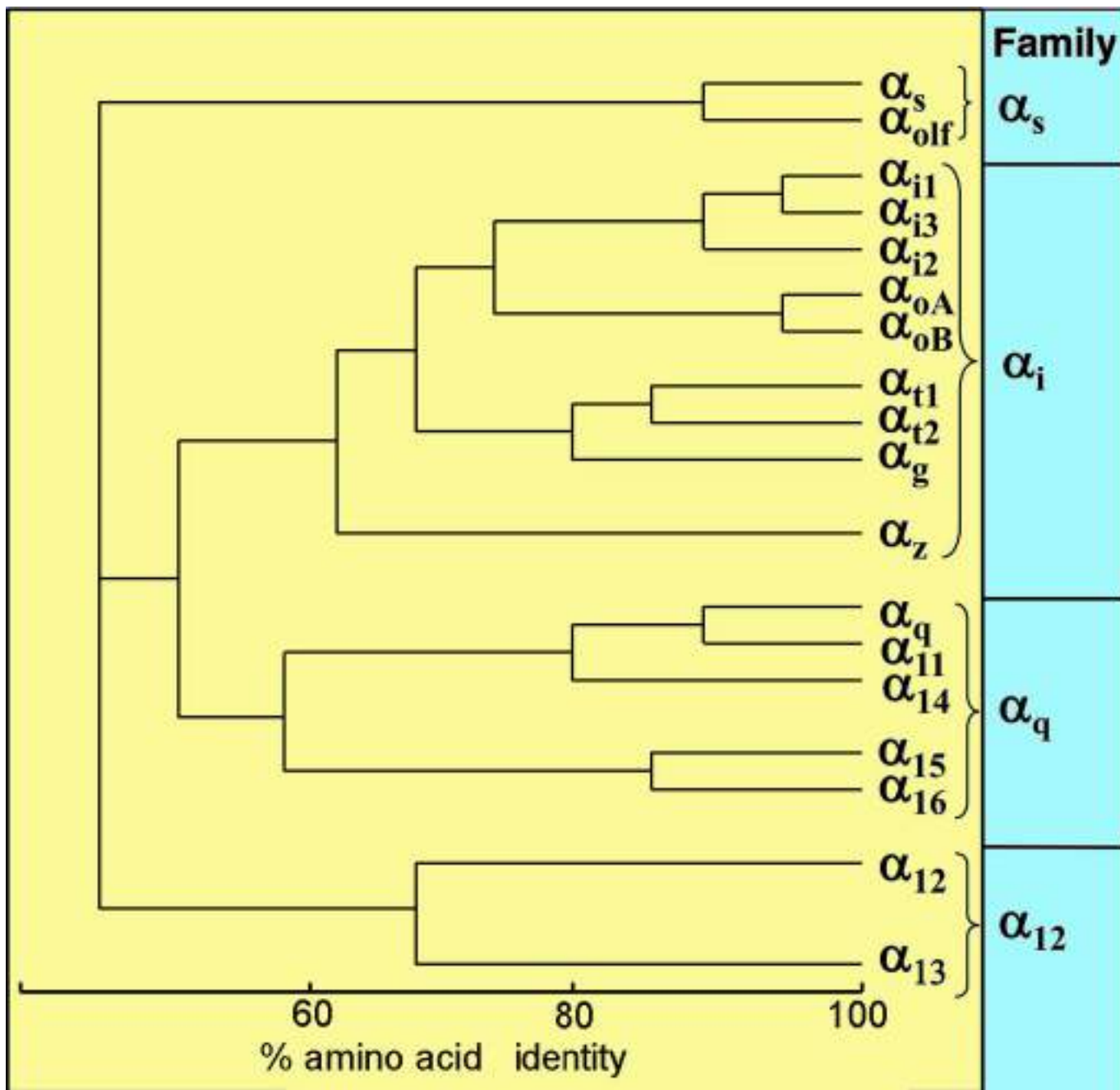
cGMP

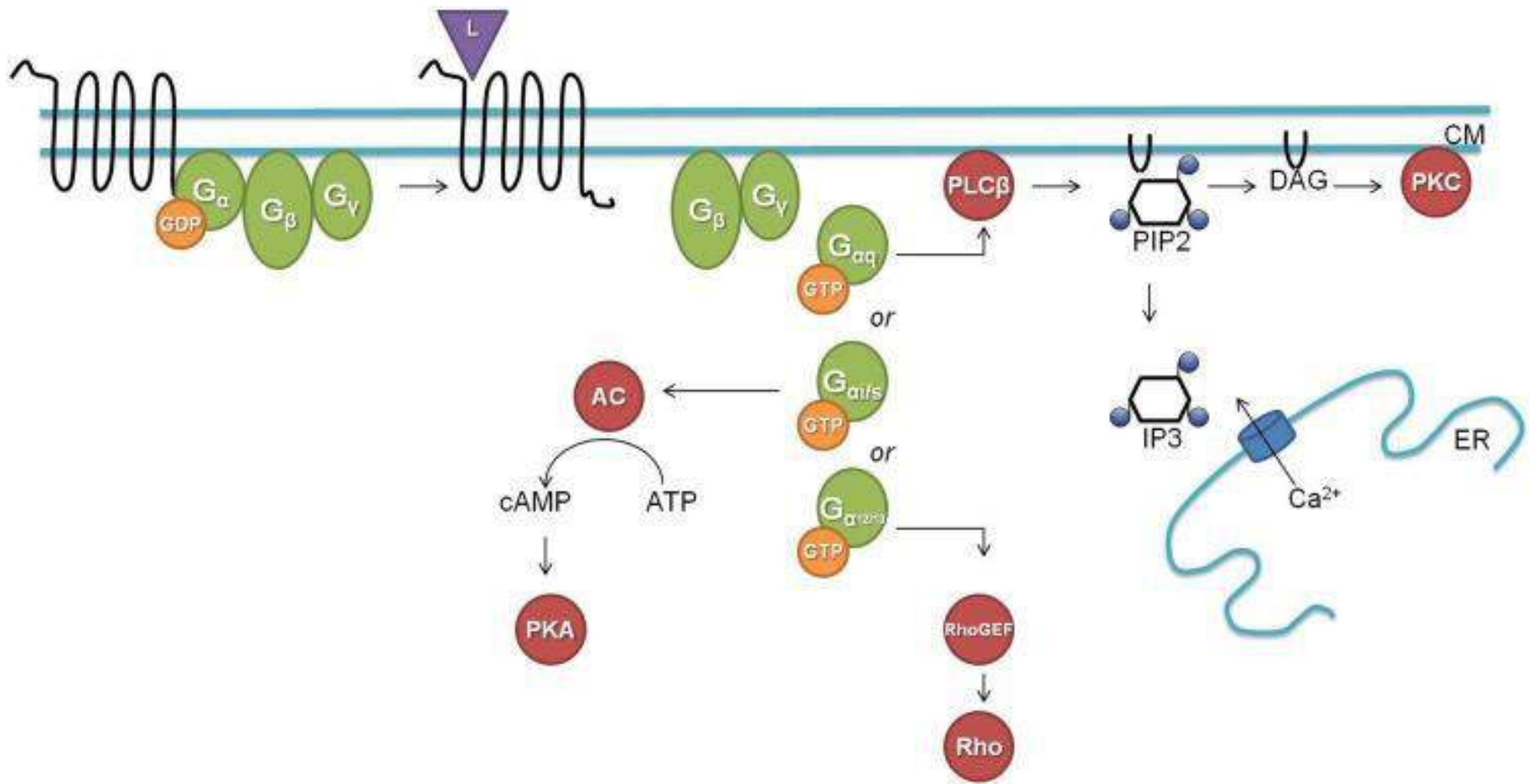
Fosfatidilinozitidi

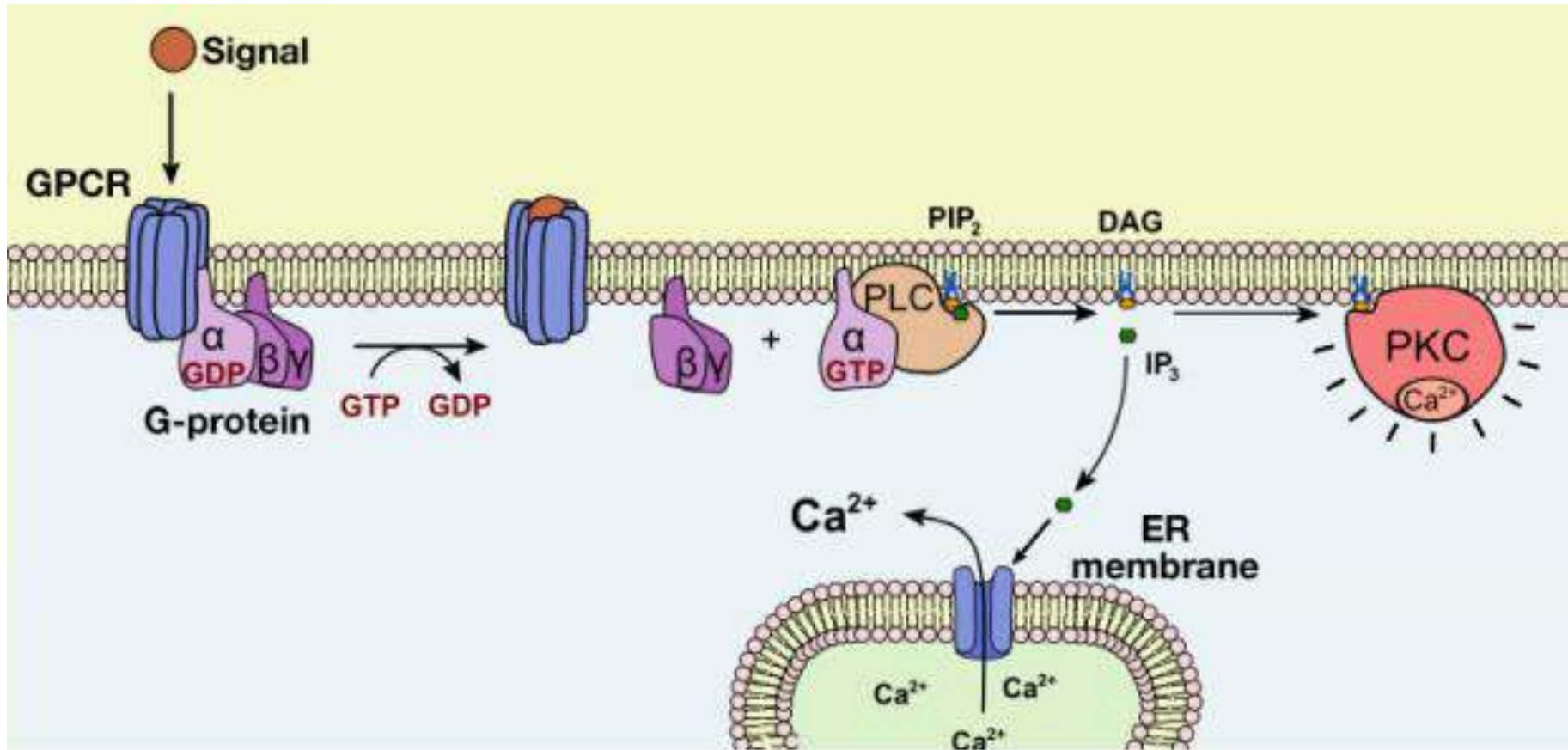


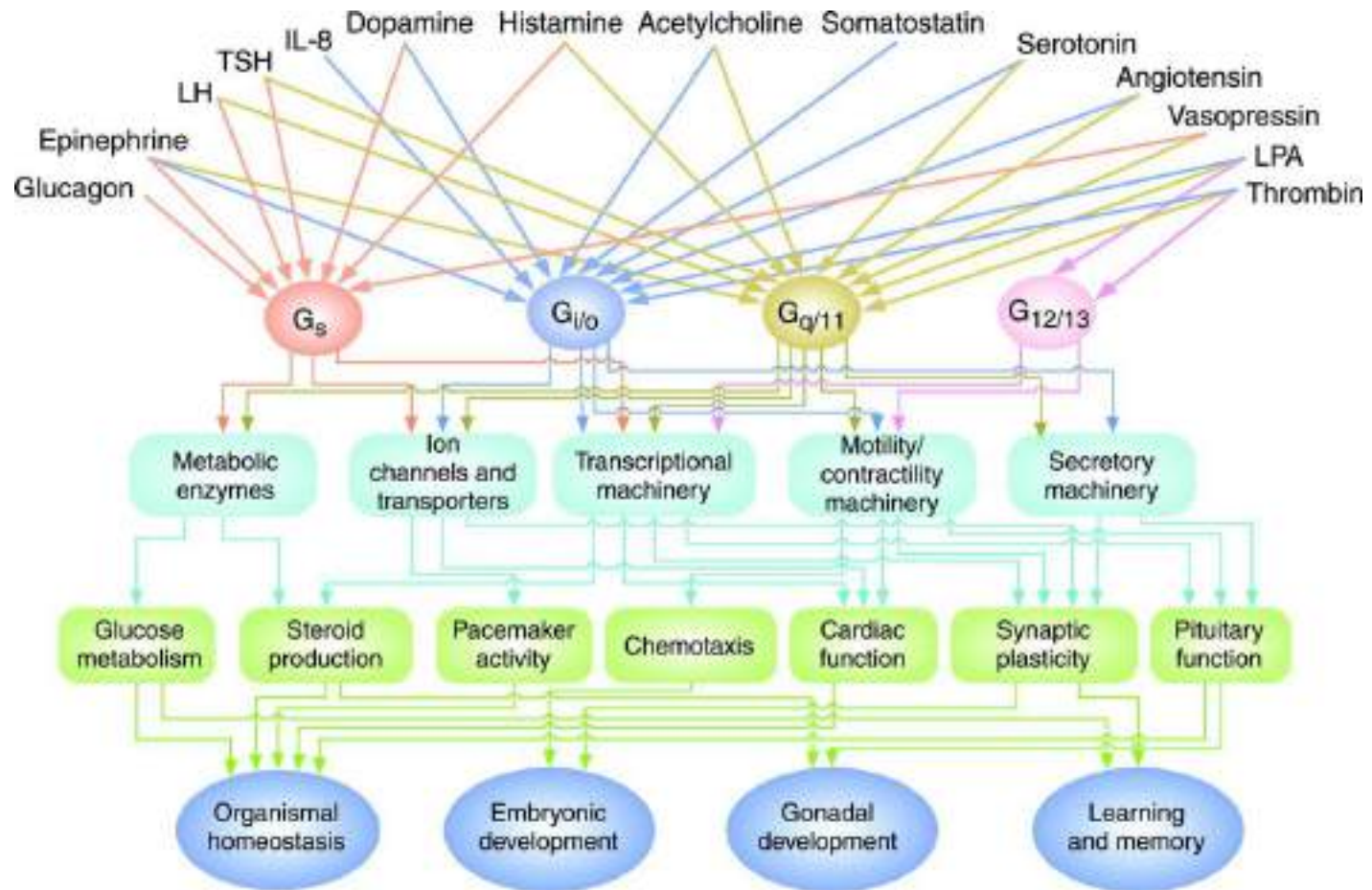
Razdvajanje aktiviranog G proteina na dve signalne komponente



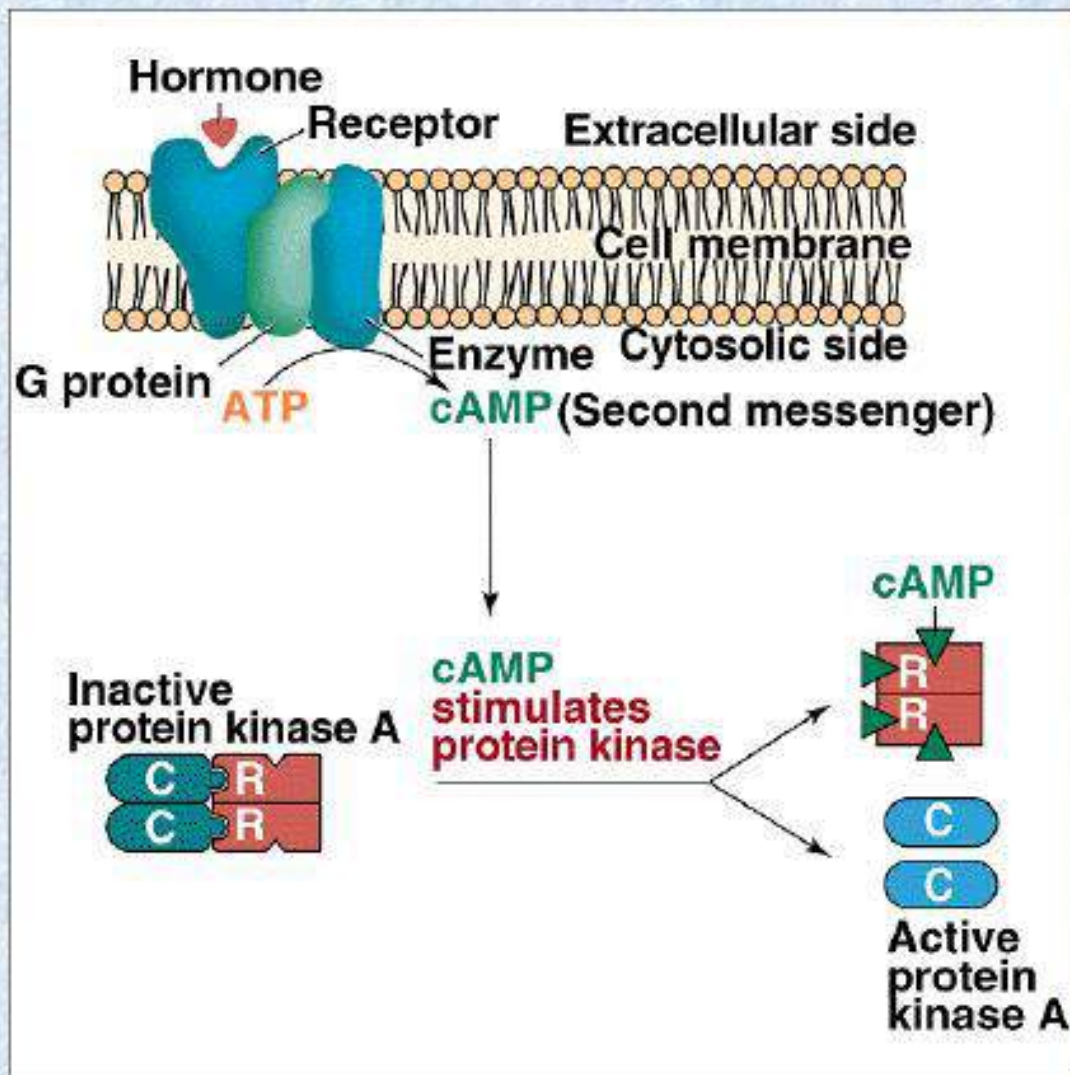








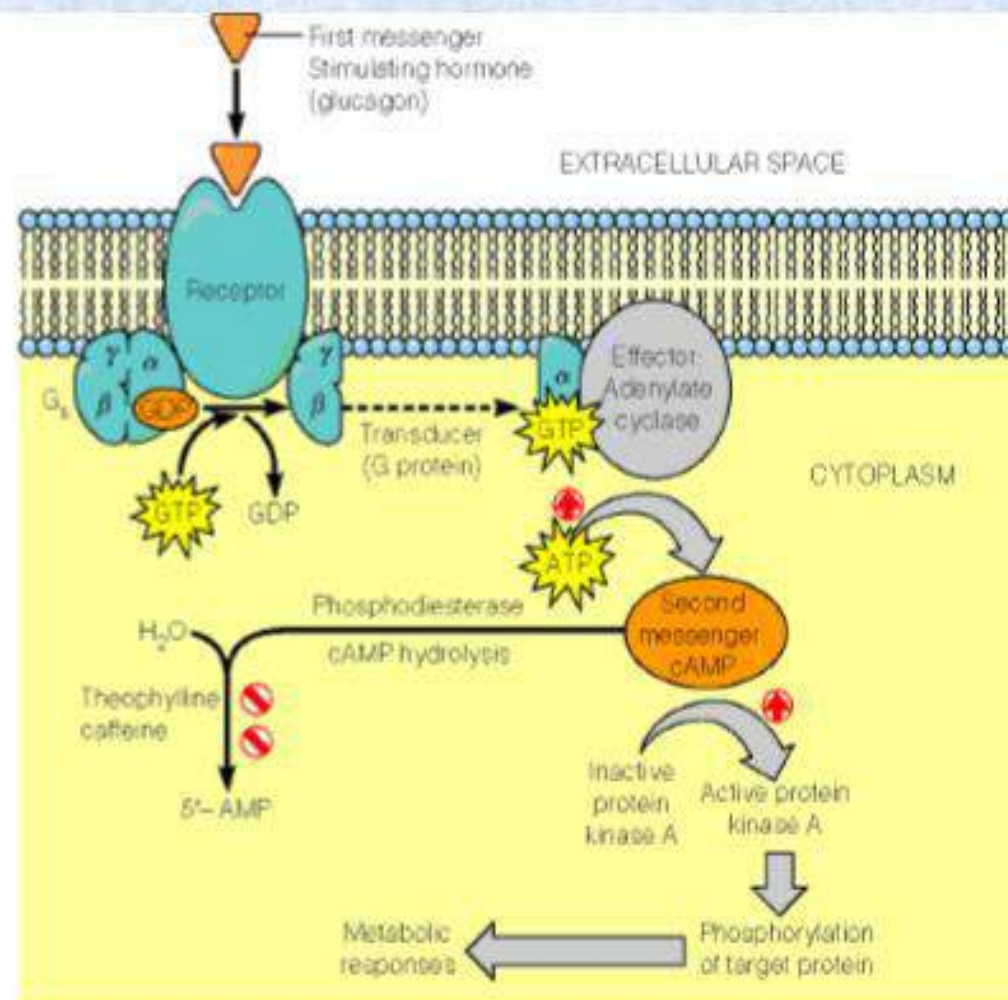
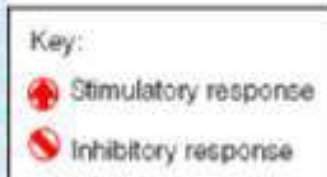
Neki G proteini dovode do sinteze cAMP-a



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

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

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

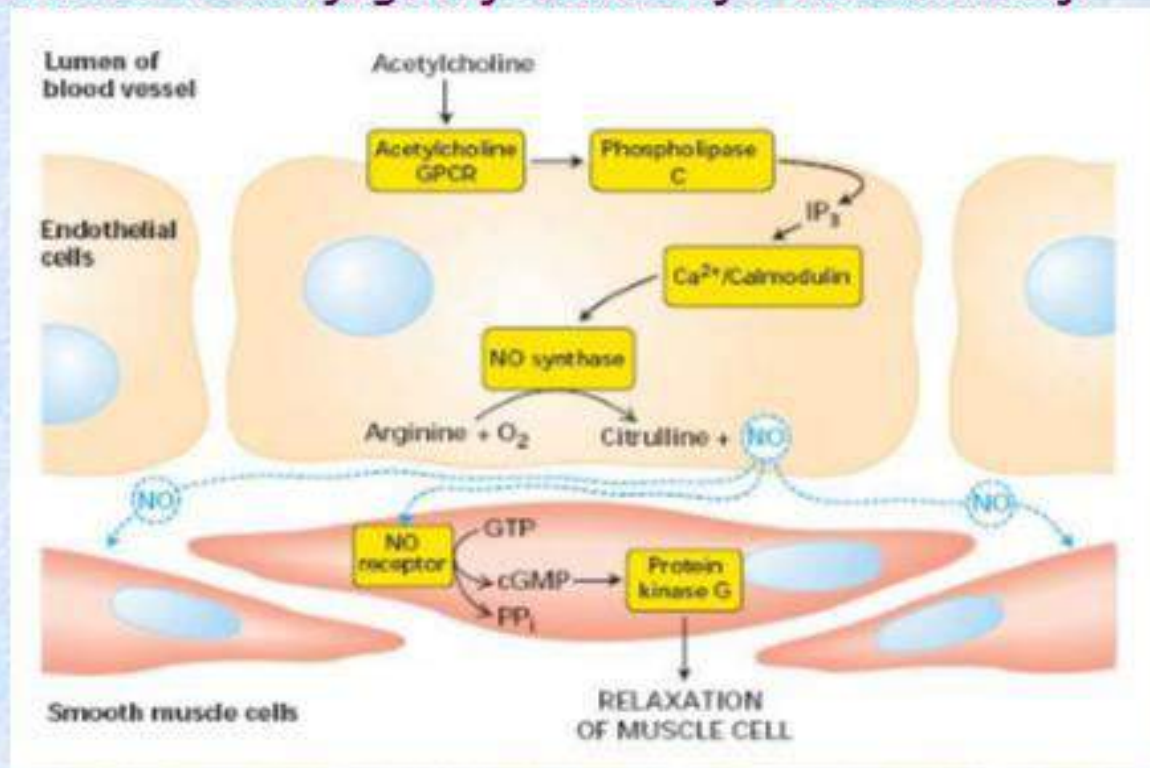


cGMP je takođe signalni molekul

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

cGMP je nastaja kao odgovor na atriopeptine, NO.

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



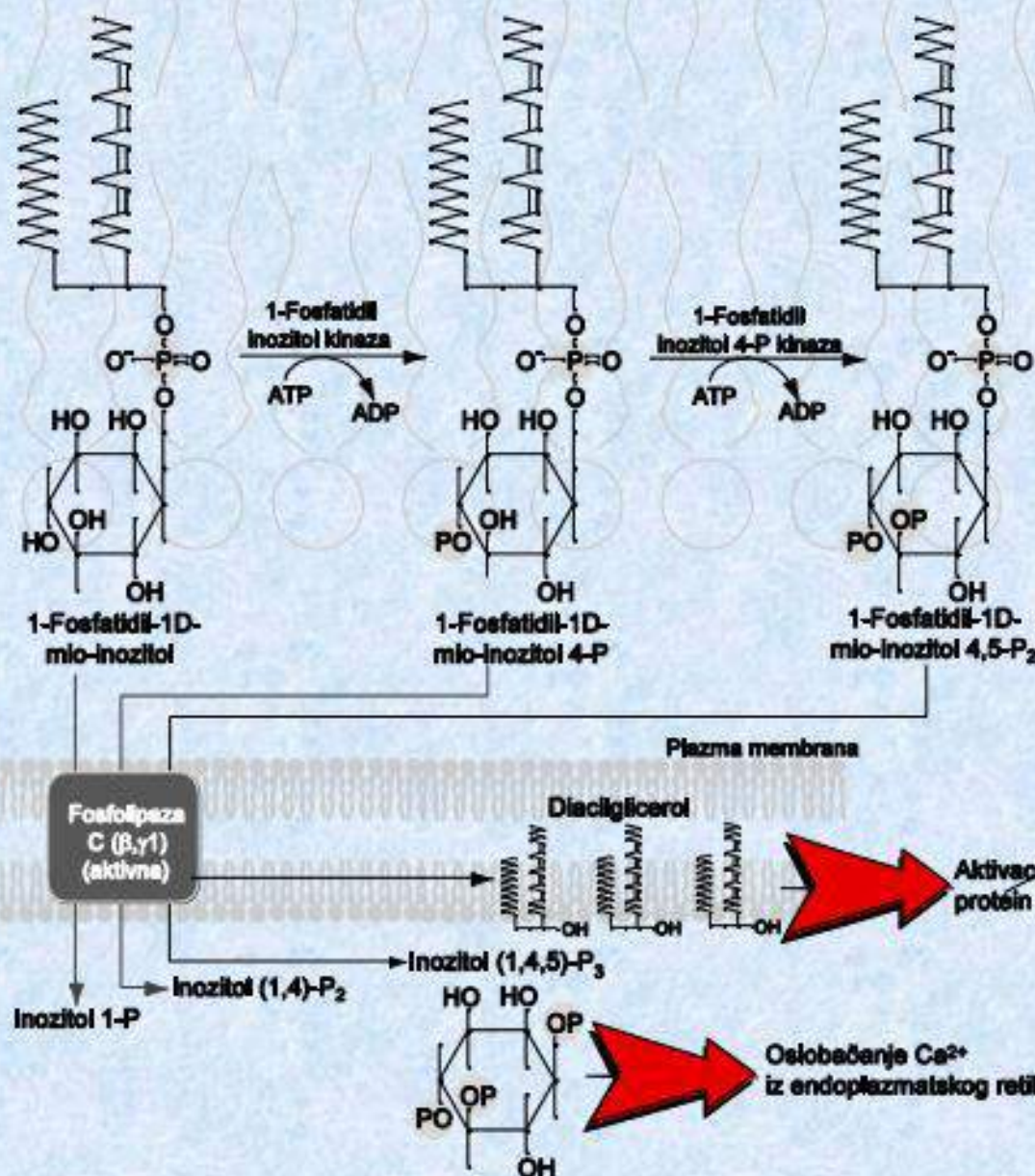
Neki G-proteini aktiviraju signalizaciju preko inozitol fosfolipida aktivacijom fosfolipaze C- β

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

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

Fosfatidilinoziditi

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



Oslobađanje unutarćelijskog Ca²⁺

Receptori vezani za enzime

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

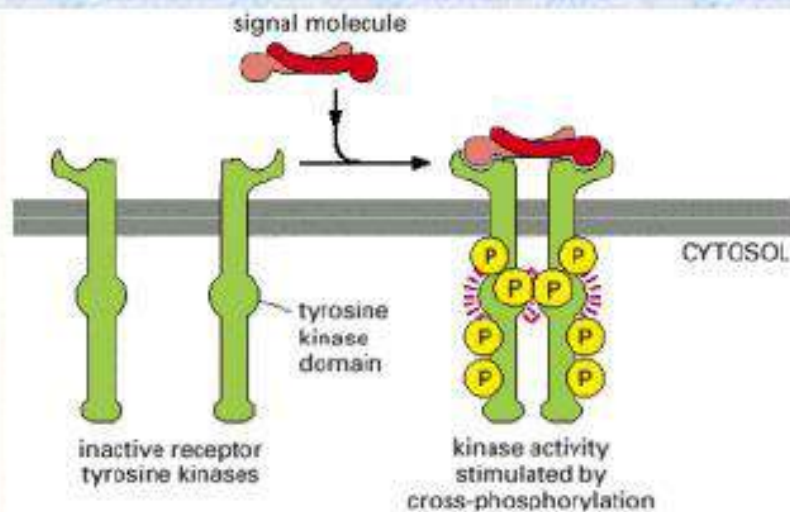
Odgovor je relativno spor (reda veličine sati) i zahteva mnogo koraka koji na kraju dovode u promeni u genskoj ekspresiji.

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

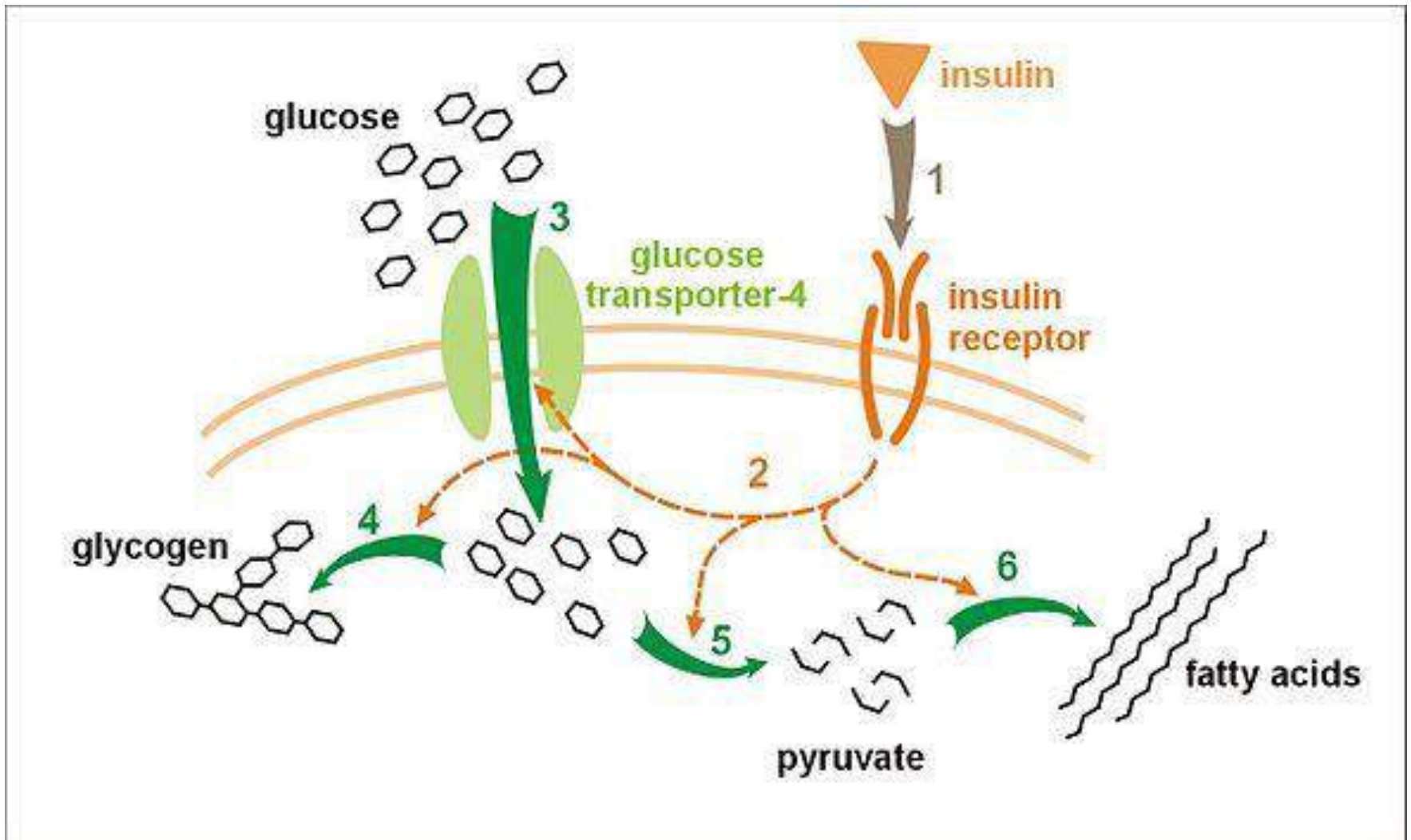
Neki hormoni deluju preko kaskade protein kinaza

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

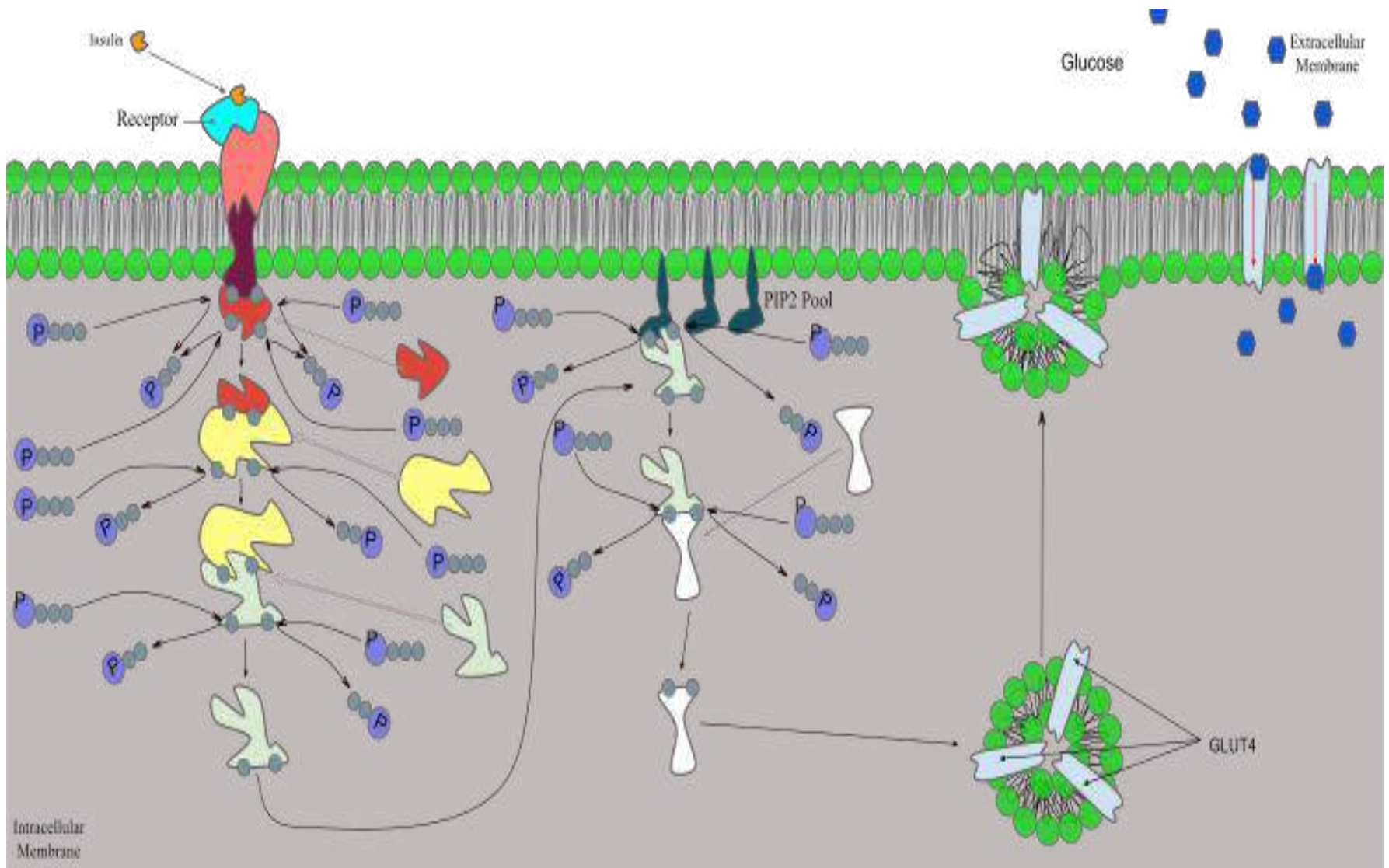
Mnogi receptori poseduju tirozin kinaznu aktivnost, koja se aktivira vezivanjem liganda. Ova interakcija inicira kaskadu događaja koja može uključivati mnoge kinaze, fosfataze i druge regulatorne proteine



(A) NORMAL RECEPTOR ACTIVATION

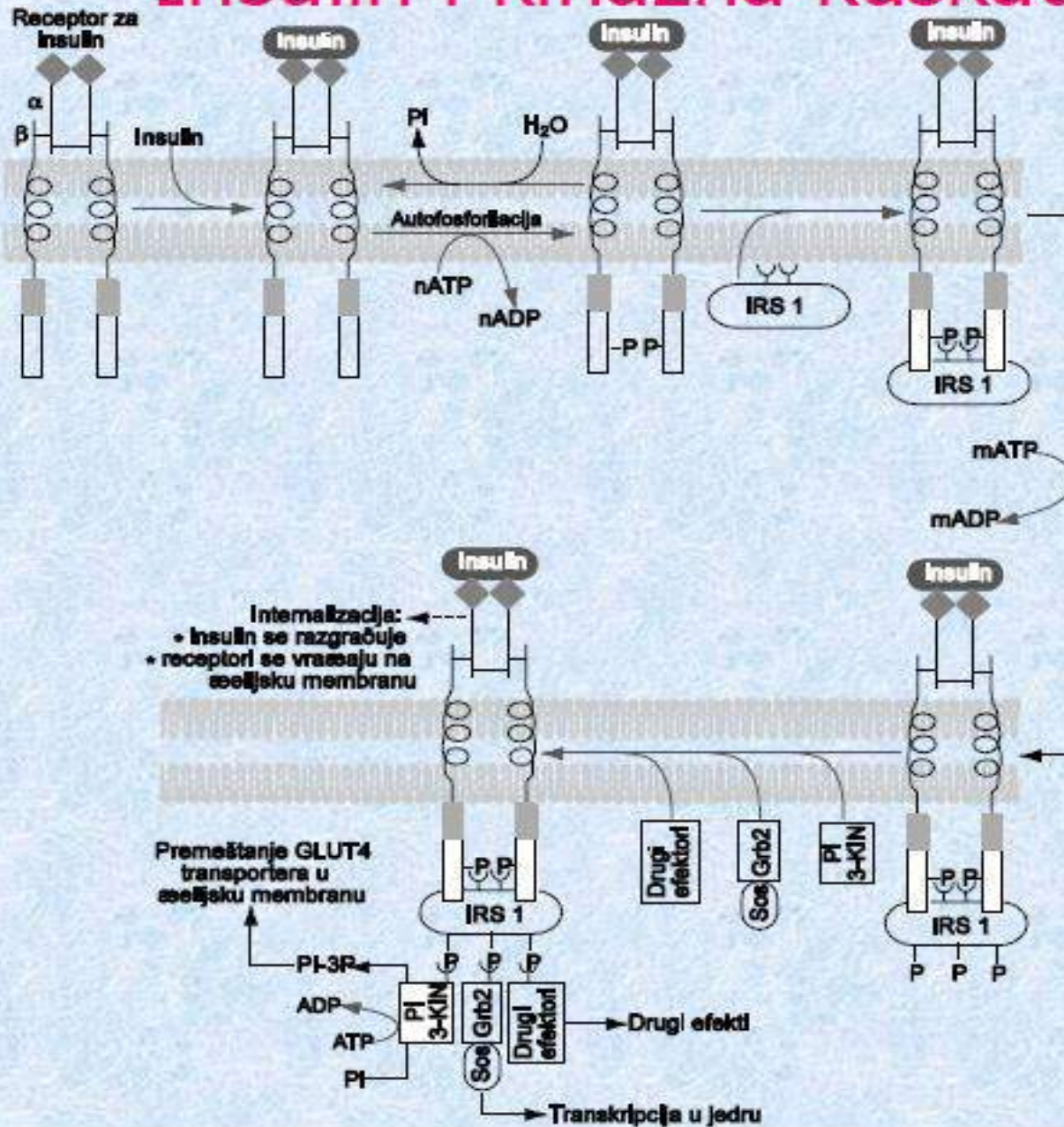


Utjecaj inzulina na unos glukoze i metabolizam. Inzulin se veže na svoj receptor (1), koji, zauzvrat, pokreće mnoge kaskade aktivacije proteina (2). One uključuju: translokaciju transportera GLUT-4 u plazmatsku membranu i priliv glukoze (3), sintezu glikogena (4), glikolizu (5) i sintezu masnih kiselina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



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

Insulin i kinazna kaskada



Agonisti R insulina

1. **HETOHROMIN**
2. **INSULIN**
3. **IGF**

Hormoni koji se vezuju za unutarćelijski receptor

androgeni

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

estrogeni

glukokortikoidi

mineralokortikoidi

progestini

retinoična kiselina

tireoidni hormoni (T3 i T4)

Rastvorljivost

Transport proteinima plazme

Poluživot u plazmi

receptor

medijator

lipofilni

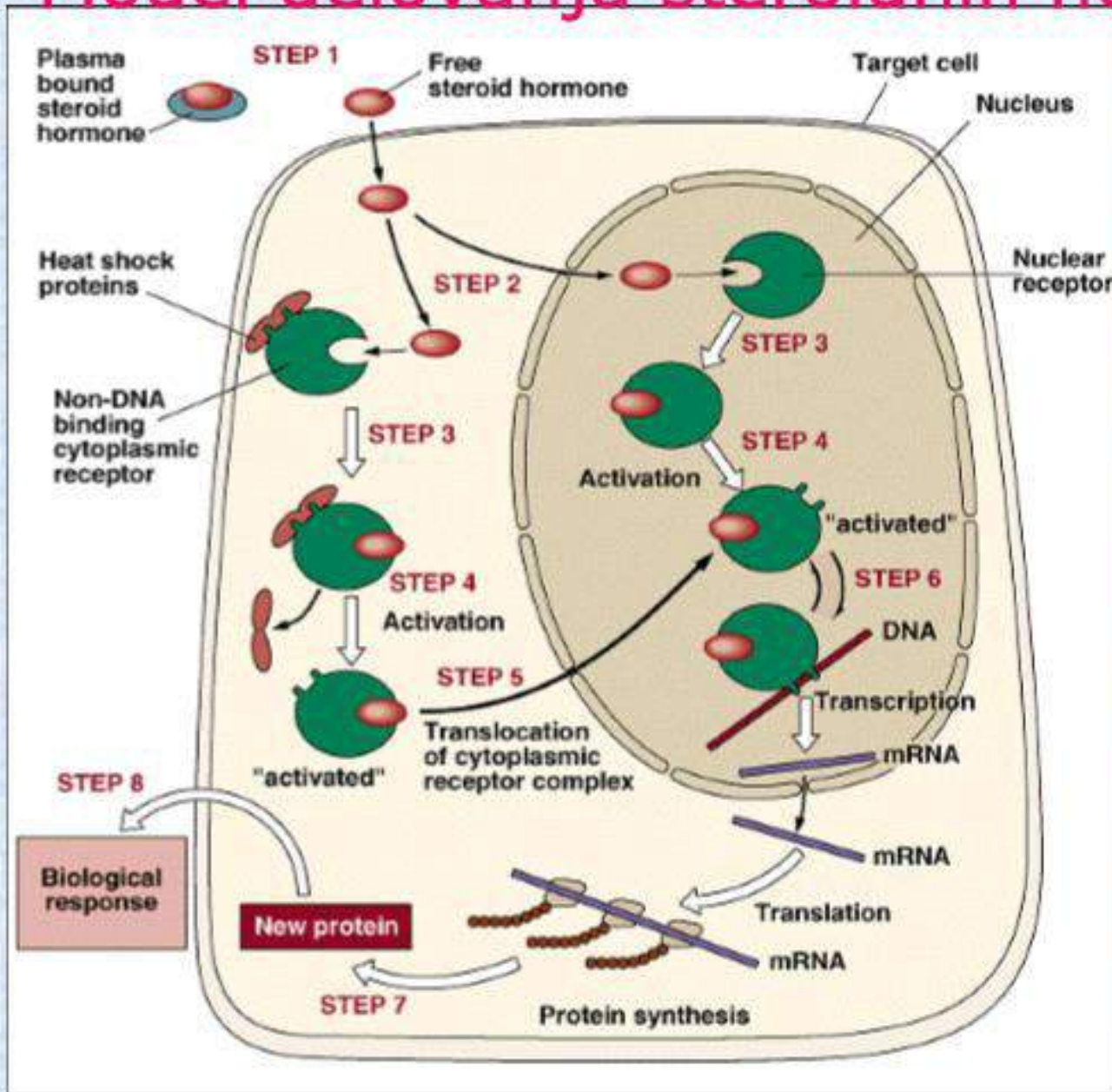
da

Dug (sati ili dani)

Unutar ćelije

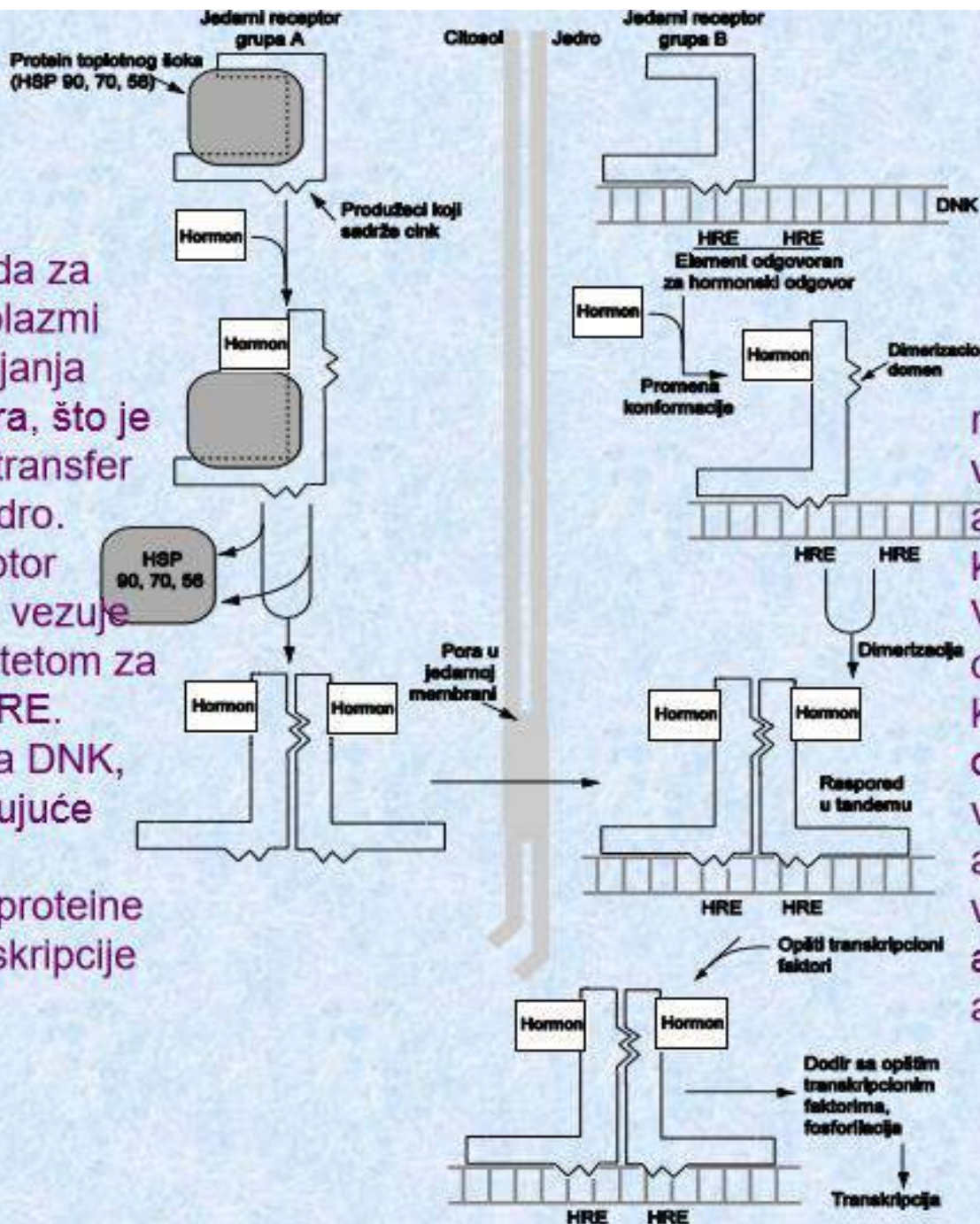
hormon-receptor kompleks

Model delovanja steroidnih hormona



Npr. kortizol

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



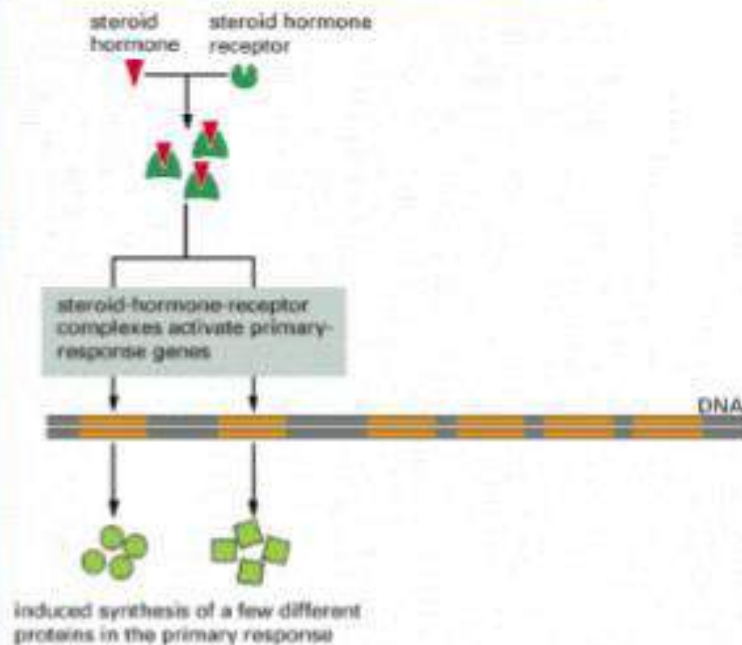
Npr. T3, T4, retinoidi

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

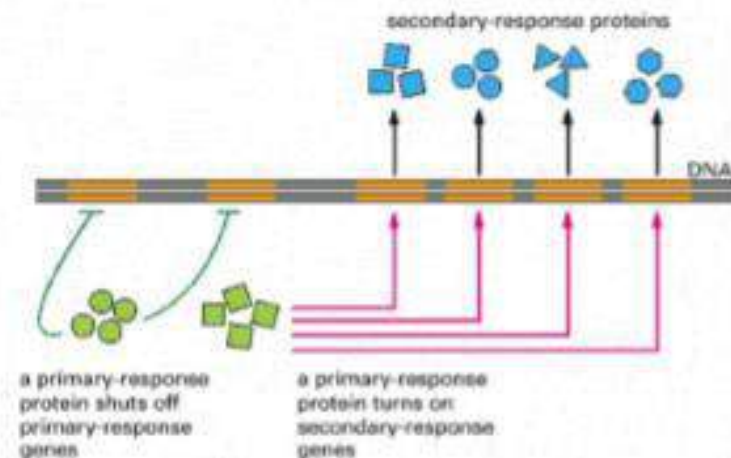
Utičući selektivno na transkripciju i dobijanje odgovarajućih iRNK, dolazi do sinteze ciljnih proteina što utiče na metaboličke procese.

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

(A) EARLY PRIMARY RESPONSE TO STEROID HORMONE



(B) DELAYED SECONDARY RESPONSE TO STEROID HORMONE



Načini okončanja delovanja signala

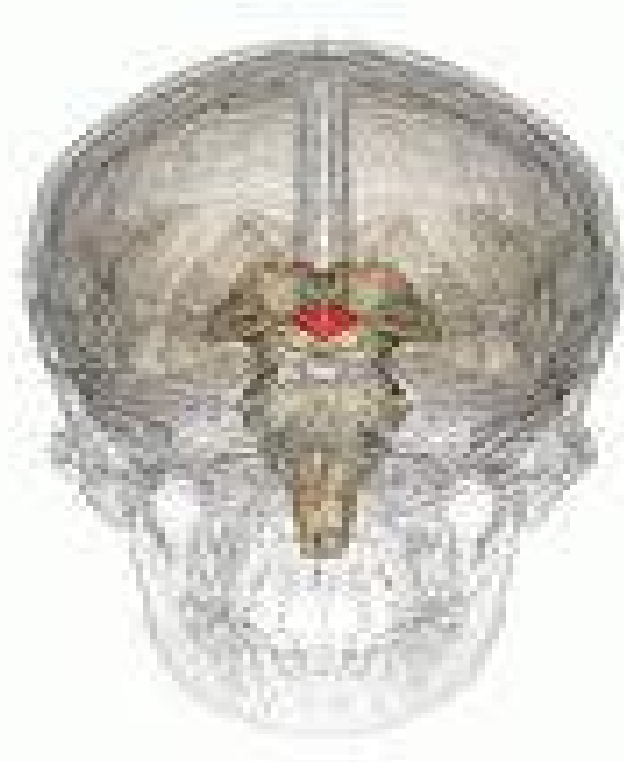
Neki signali se okončavaju neposredno po okončanju prisustva hormona. Drugi se isključuju znatno sporije.

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

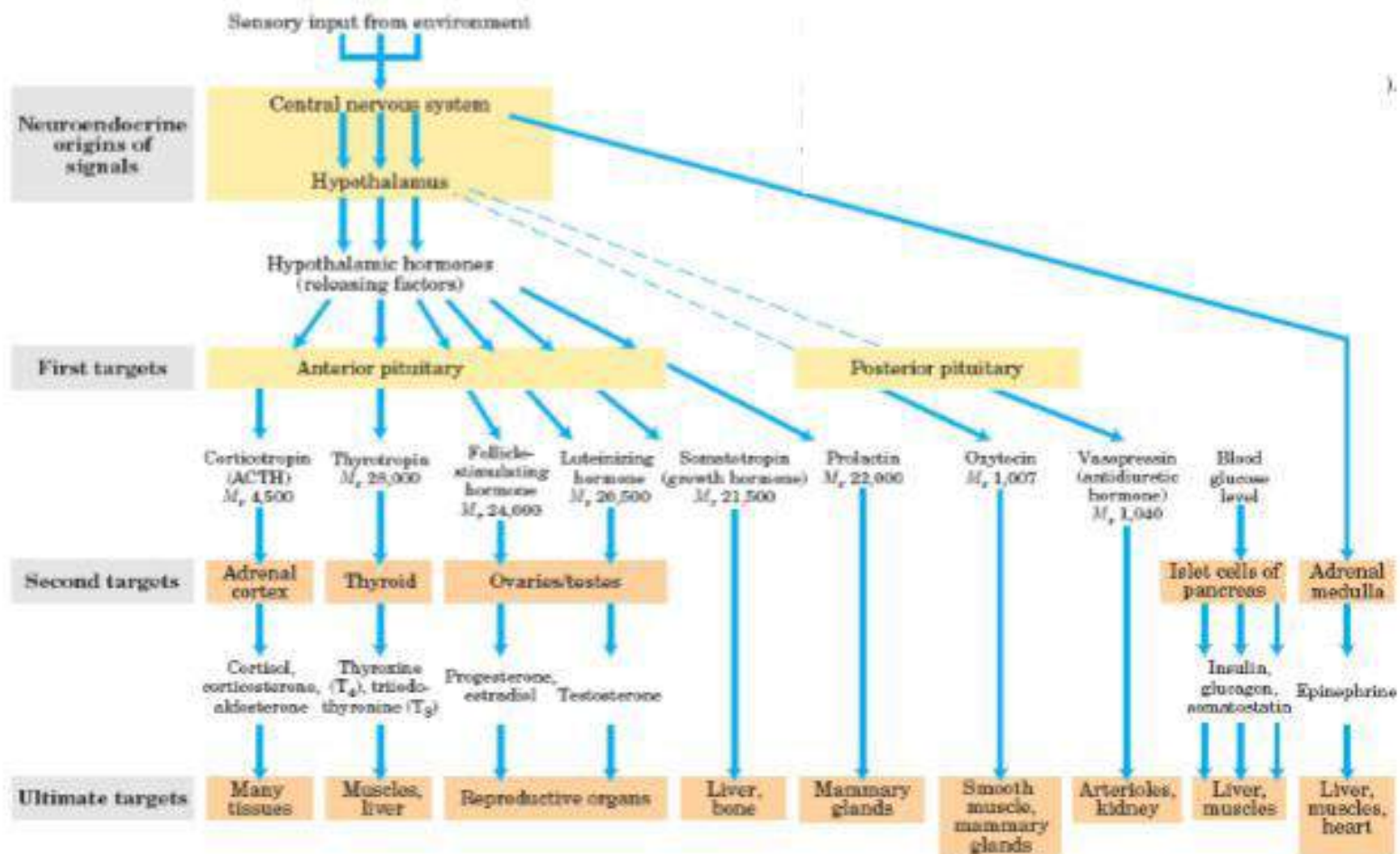


HORMONI HIPOTALAMUSA I HIPOFIZE

Centralno mjesto u kontroli funkcije endokrinih žlijezda pripada HIPOFIZI I HIPOTALAMUSU!!!!

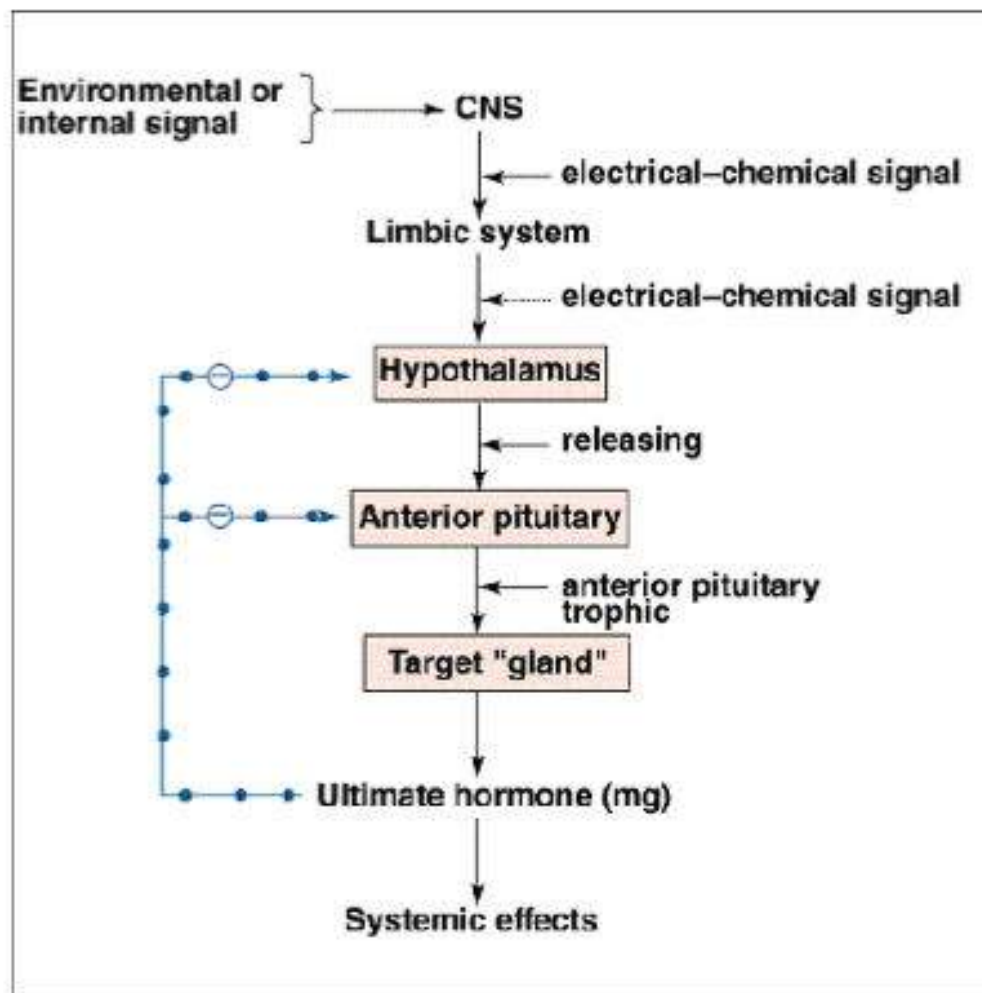


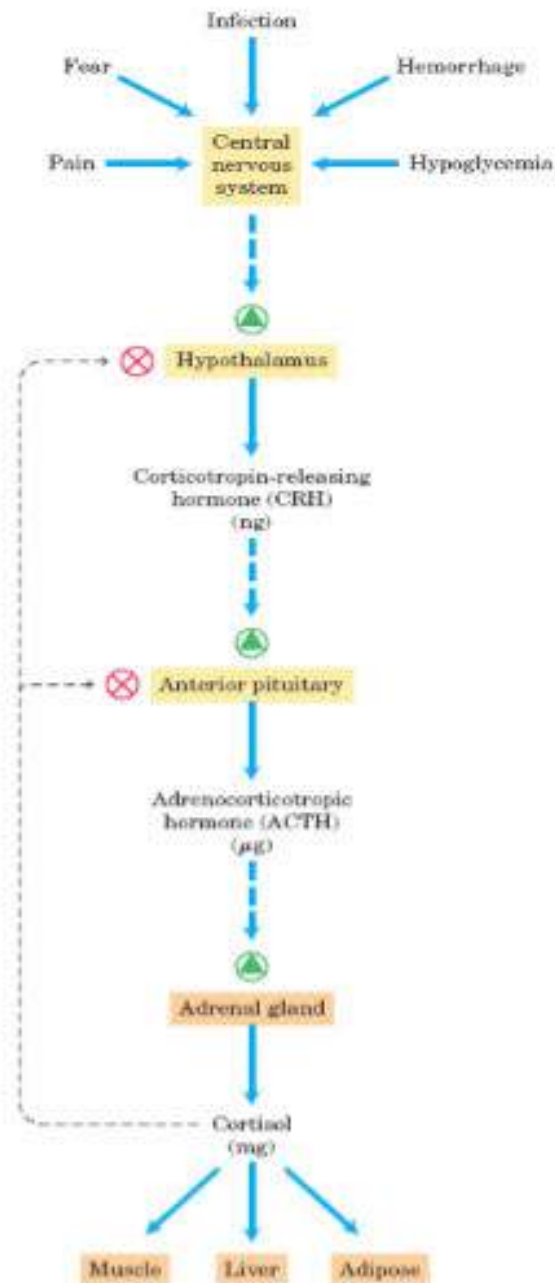
Osnovni endokrini sistemi i njihova ciljna tkiva



Pune linije predstavljaju neuronalnu konekciju

- 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.





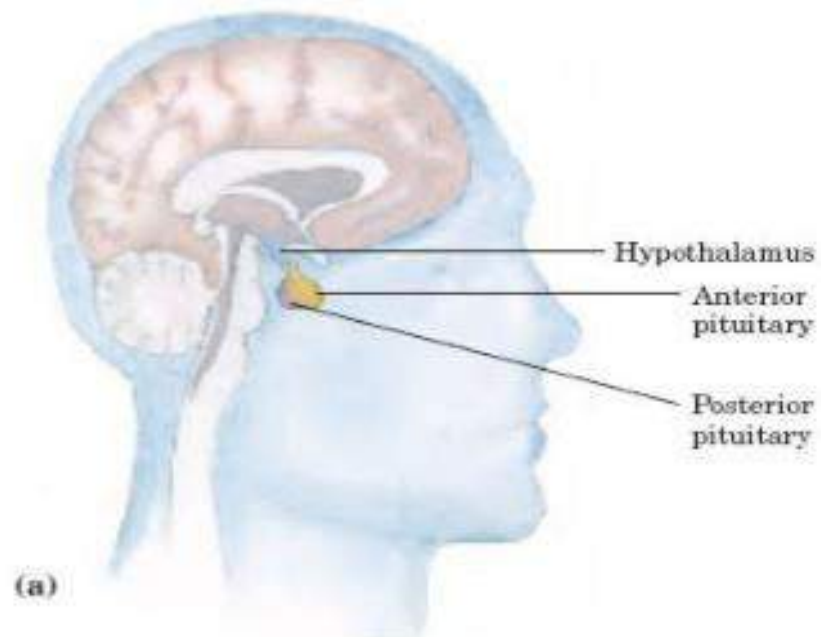
Kaskada koja počinje oslobađanjem hormona iz CNS-a a nastavlja se delovanjem na hipotalamus

U svakom endokrinom tkivu, svaki stimulus koji je "poslat" sa više instance se prima, pojačava i prenosi u vidu oslobađanja sledećeg hormona u kaskadi. Kaskada je regulisana kroz povratnu inhibiciju određenog hormona. Tako proizvod reguliše svoju sopstvenu sintezu.

Kaskada- $T_{1/2}$ se povećava od oslobađajućih faktora ka definitivnom hormonu

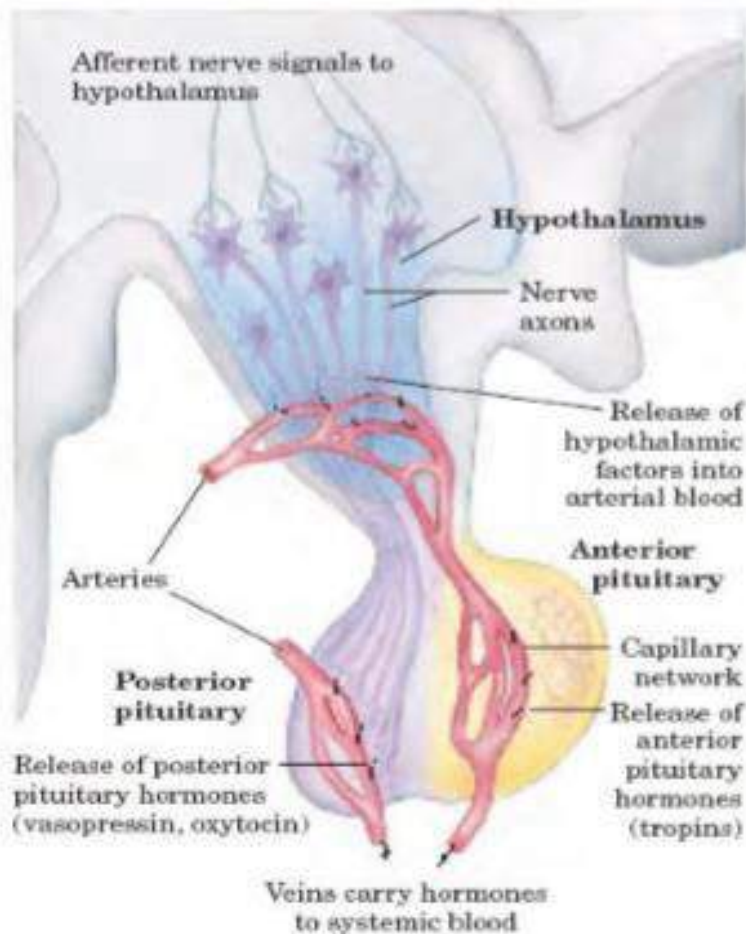
Negativna kontrola-duga, kratka i ulstrakratka

Neuroendokrino poreklo hormonskog signala



Pozicija hipotalamusa i hipofize

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.

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

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

- **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 hipotalamusa

Oslobađanje hormona prednjeg režnja hipofize je regulisano na tri različita načina:

- 1. Prvo spontani ritmični stimulusi poreklom iz mozga** utiču na bazalni nivo oslobađanja hormona hipotalamusa i hipofize. Ovo oslobađanje je uglavnom pulsatilno.
- 2. Drugo hormoni iz perifernih žlezda, same hipofize i hipotalamusa** regulišu oslobađanje hormona hipofize **preko negativnih povratnih sprega**.
- 3. Treća grupa faktora** koji mogu uticati na oslobađanje hormona su stres, ishrana, bolesti i drugi hormoni.

Hormoni hipotalamusa

- Na amplitudu i frekvenciju pulseva utiče nekoliko faktora uključujući unutrašnje karakteristike ćelija i ritmova koji su uspostavljeni u CNS. Ritmovi mogu biti:
 - **ultradijalni** (kraći od jednog dana),
 - **cirkadijalni** (periodičnost u toku 24 sata) i
 - **infradijalni** (periodičnost u intervalima dužim od 24 sata).

Hormoni hipotalamusa

- **Stres** povećava oslobađanje **ACTH**, hormona rasta i prolaktina
- **Sistemska bolest** suprimira **hipotalamo-hipofizno-tireoidnu osovину** i oslobađanje gonadotropina.
- **Imunomodulatorne supstance** kao što su interleukin-1 i interleukin-2 i hormon epinefrin mogu povećati oslobađanje **CRH i ACTH**.

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*.

• **PRIH** - hormon koji inhibitora oslobađanja prolaktina (*prolactine release - inhibiting hormone*) ostvaruje toničku inhibiciju sinteze i sekrecije prolaktina (PRL).

• **Dopamin** inhibira sintezu PRL (*inhibicijom transkripcije PRL gena*) ali nije odgovoran za sveukupnu inhibiciju.

• **GAP** (*GnRH - associate peptide*) je nedavno otkriveni neuropeptid koji se sastoji od 56 amino kiselina. Ovaj peptid pokazuje aktivnost GnRH i PRIH. GAP je potentni inhibitor oslobađanja prolaktina.

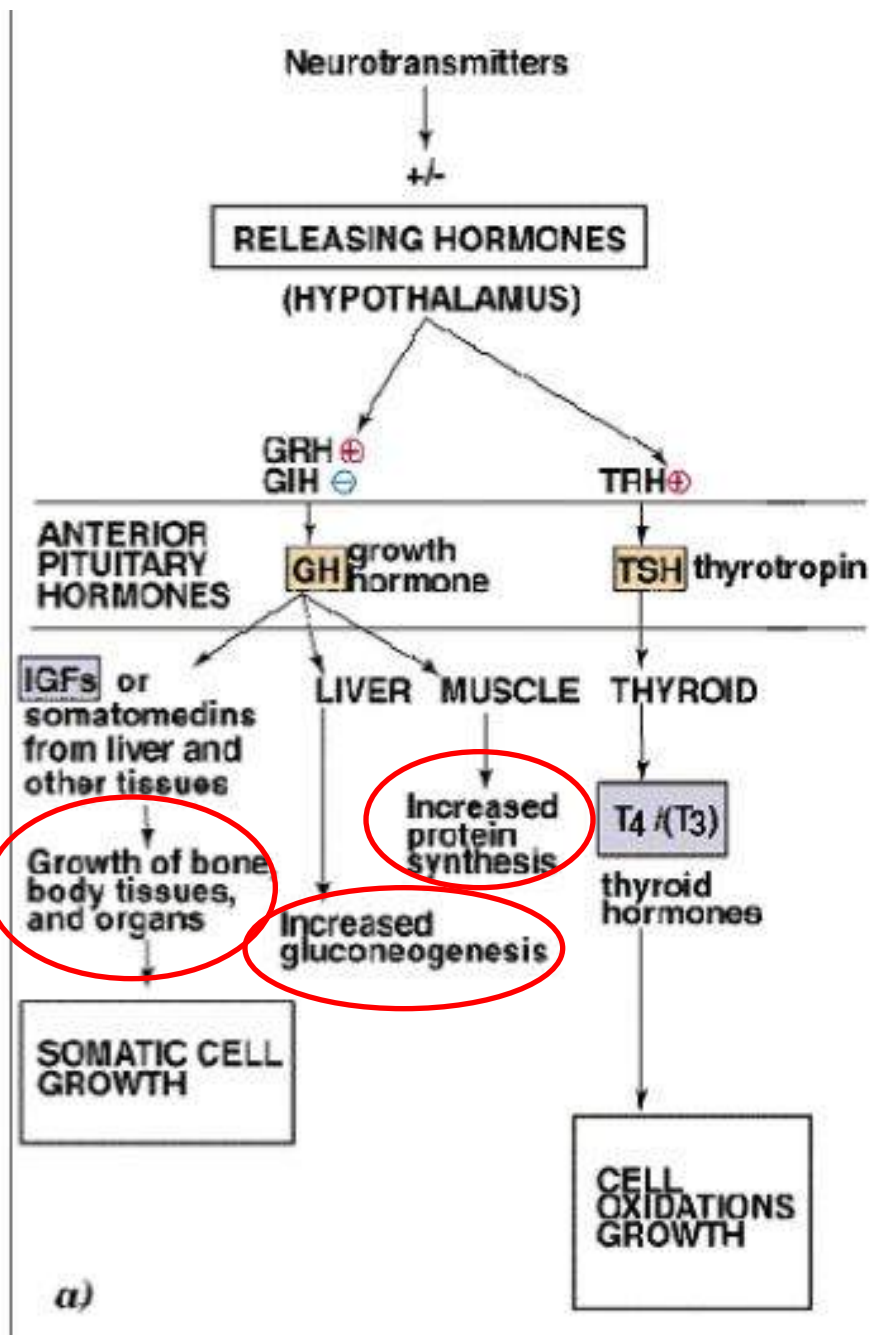
Djeluje preko **PROTEIN KINAZE C**, efekat ispoljava u citoplazmi ćelije.

- Inhibitorni hormon je dominantan u delovanju na prolaktin, dok je stimulatorni hormon dominantan za hormon rasta.

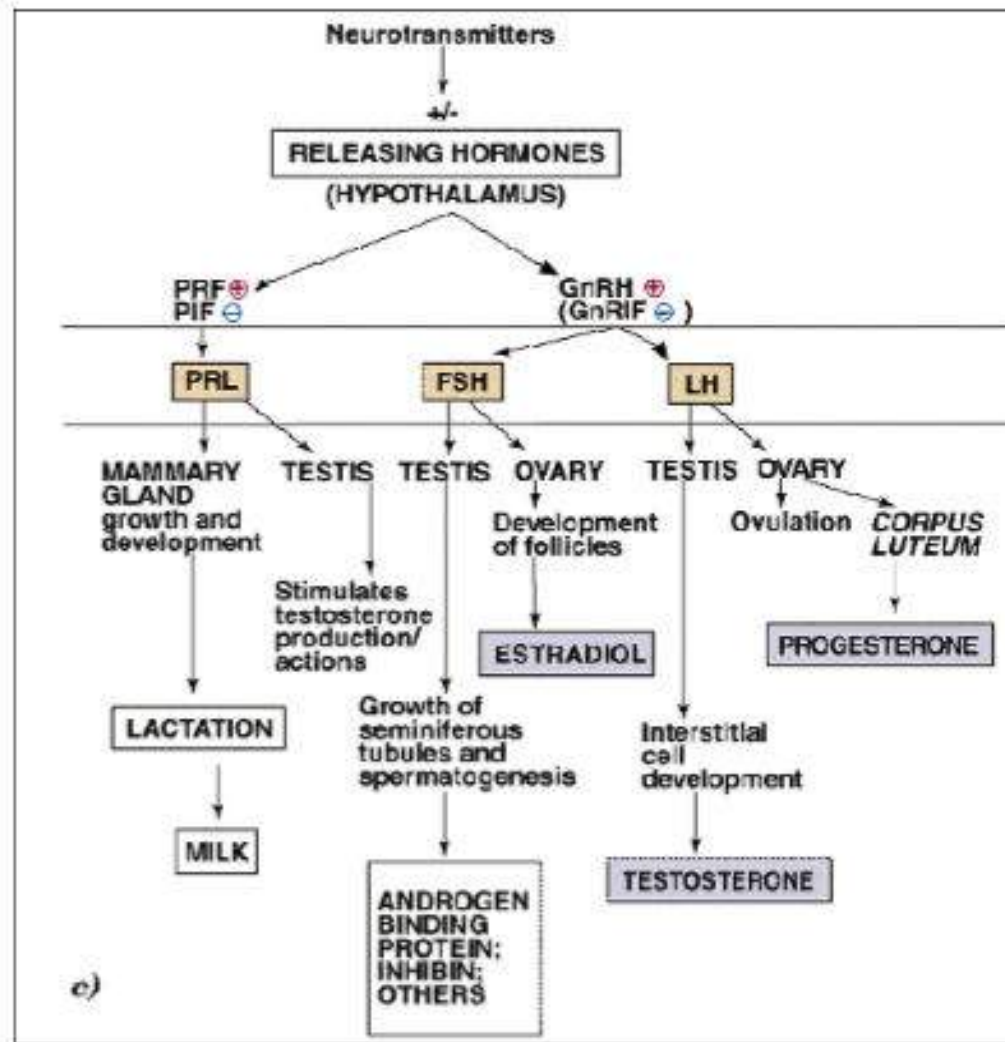
- **Hormon rasta i prolaktin** se ne ponašaju kao drugi hormoni čije je oslobađanje regulisano povratnom spregom, iako IGF-1 koji nastaje u odgovoru na hormon rasta, povratno inhibira oslobađanje hormona rasta.

- **TRH (tireotropin-oslobađajući hormon) tripeptid**, stimuliše oslobađanje **TSH** (tireo-stimulirajućeg hormona) koji reguliše lučenje hormona štitne žlezde T3 i T4. Tripeptid- piroglutaminska kiselina + histidin + prolinamid.

- Efekat ostvaruje preko **PIP₂** sistema.
- Lokalizovan uglavnom u paraventrikularnom jedru hipotalamusa
- Oslobađanje TSH je regulisano hormonima štitne žlezde.



- Lučenje drugih hormona hipofize je regulisano oslobađajućim hormonima hipotalamusa:
- **GnRH (gonadotropin - oslobađajući (releasing))** sadrži 10 AK. Hormon kontroliše lučenje LH i FSH koji utiču na oslobađanje hormona polnih žlezda. Efekte ostvaruje preko PIP2
 - Nivo GnRH je primarno regulisan cirkulišućim nivoima polnih hormona koji dospevaju do hipotalamusa.
- **CRH (kortikotropin-oslobađajući hormon)** sadrži 41 AK, Nc paraventricularis, kontroliše lučenje **ACTH** (adreno-kortikotropnog hormona) koji reguliše sekreciju hormona kore nadbubrežne žlezde.
- Efekte ostvaruje preko: cAMP što povećava influks Ca^{++} u citosol i povećanu sintezu POMC pa i ACTH
 - Na lučenje ACTH mogu utiču i drugi hormoni uključujući ADH, kateholamine VIP i angiotenzin II.
 - Na oslobađanje CRH utiče kortizol, glukokortikoidni hormon koji sekretuje nadbubrežna žlezda.



- **cAMP** je medijator većeg broja oslobađajućih hormona hipotalamusa.
- **GnRH i TRH**, međutim, svoje efekte ostvaruju preko **kalcijum-fosfatidilinozitol signalnog puta**.

Hormoni hipofize

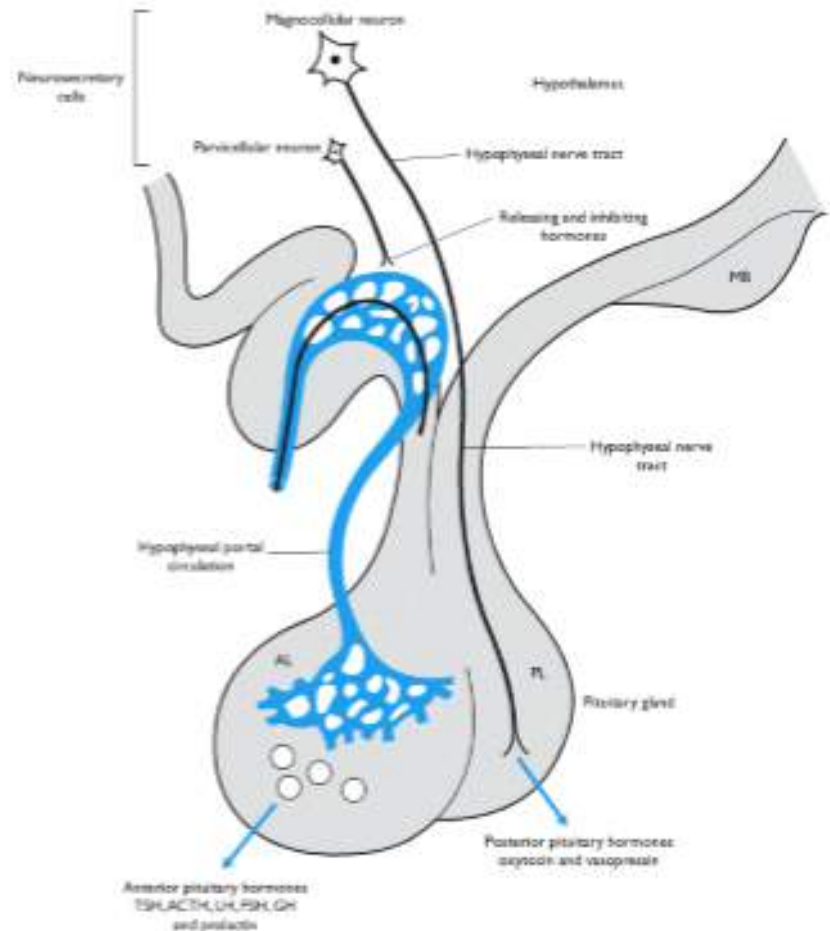
- Prema mehanizmu sinteze hormoni prednjeg režnja hipofize se mogu podeliti u tri grupe:
- **I grupa:** hormon rasta - prolaktin (sličan im je horionski somatomotropin placente)
- **II grupa:** hormoni glikoproteinske prirode (TSH, LH, FSH)
- **III grupa:** hormoni koji pripadaju familiji proopiomelanokortin peptida (POMC)
 - peptidi koji deluju kao hormoni (ACTH, LPH, MSH) ili kao neurotransmiteri i neuromodulatori (endorfini).
 - POMC se sintetise kao prekursorski molekul od 285 amino kiselina. Ovaj protein se različito postranslaciono obrađuje u različitim regionima hipofize.

Prednji režanj hipofize se sastoji od grupa endokrinih ćelija.

- Oko 50 % adeno-hipofiznih sekretornih ćelija su somatotropne ćelije - sintetišu **somatotropni hormon** (hormon rasta, *growth hormone* - **GH**)
- 10-25% ćelija su laktotropi - sintetišu **prolaktin (PRL)**
- 15-20% ćelija čine kortikotropi - sintetišu **adrenokortikotropni hormon (ACTH)**
- 10-15% su gonadotropi - sintetišu gonadotropne hormone: **luteotropni hormon (LH)** i **folikulostimulirajući hormon (FSH)**
- 3-5% ćelija su tireotropi - sintetišu **tireostimulirajući hormon (TSH)**

Hormoni prednjeg režnja hipofize

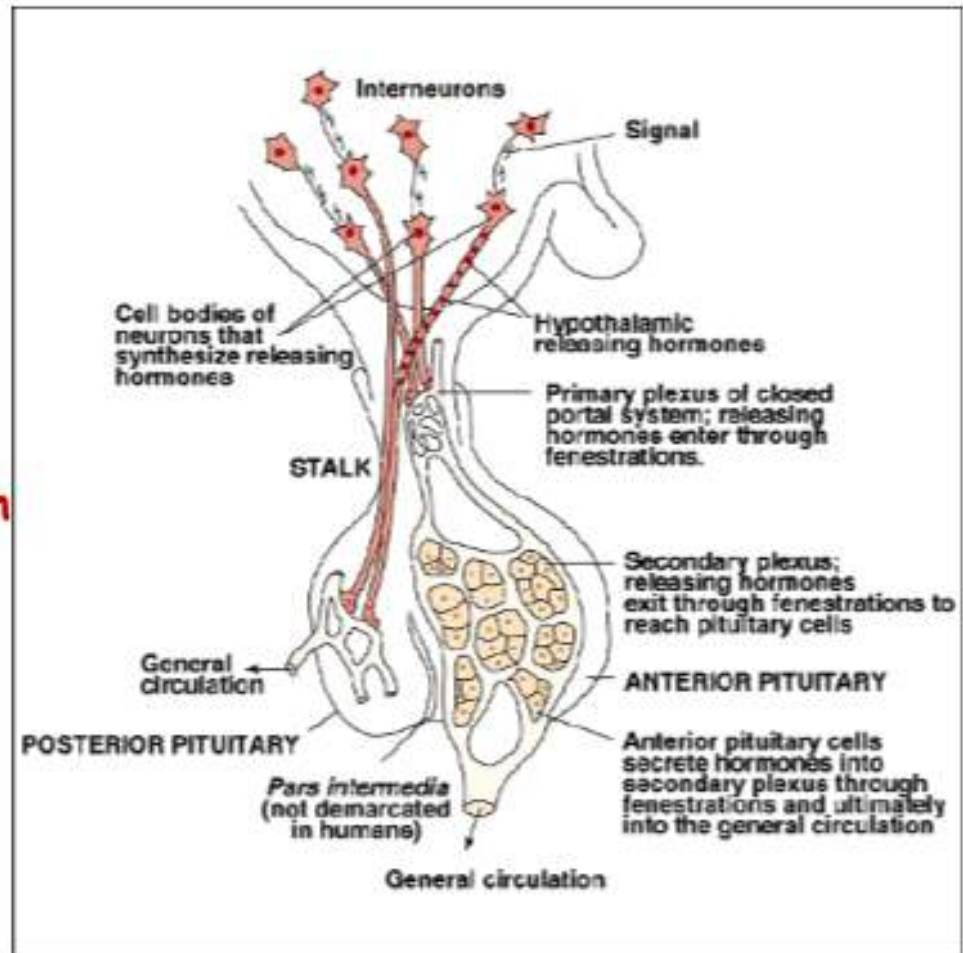
- Hormoni hipotalamusa u prednji režanj hipofize dospevaju preko posebnog **portnog sistema** koji povezuje hipotalamus i prednji režanj hipofize.
- Hormoni hipotalamusa koji **stimulišu oslobađanje hormona hipofize** (hormoni oslobađanja) uključuju:
 - tireotropin oslobađajući hormon (TRH),
 - gonadotropin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

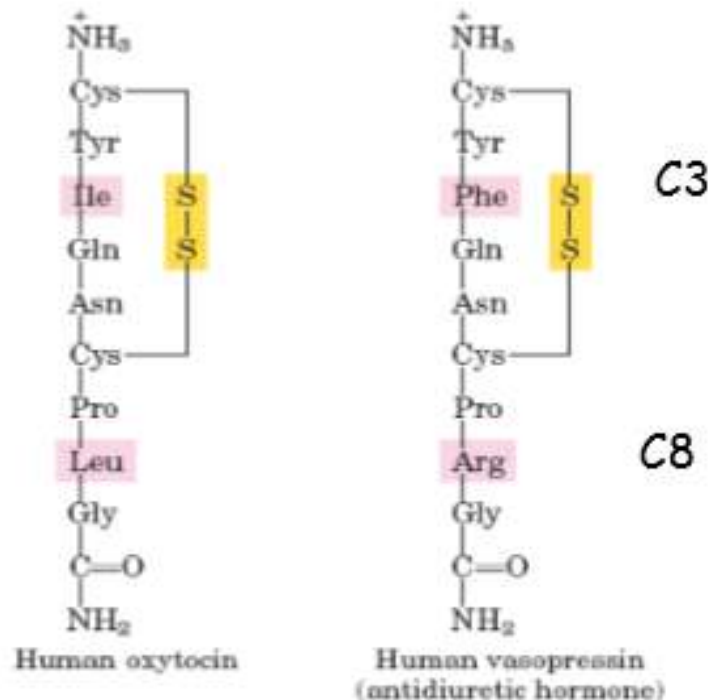
Hormoni zadnjeg reznja hipofize

- 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 rezanj 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.

Dva hormona zadnjeg reznja hipofize



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

Oksitocin deluje na glatke mišice 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.

VAZOPRESIN (ADH)-

protein kinaza A (distalne ćelije tubula bubrega)

Fosfoinozitolna kaskada-endotelne ćelije kapilara

Signal za sintezu ADH :

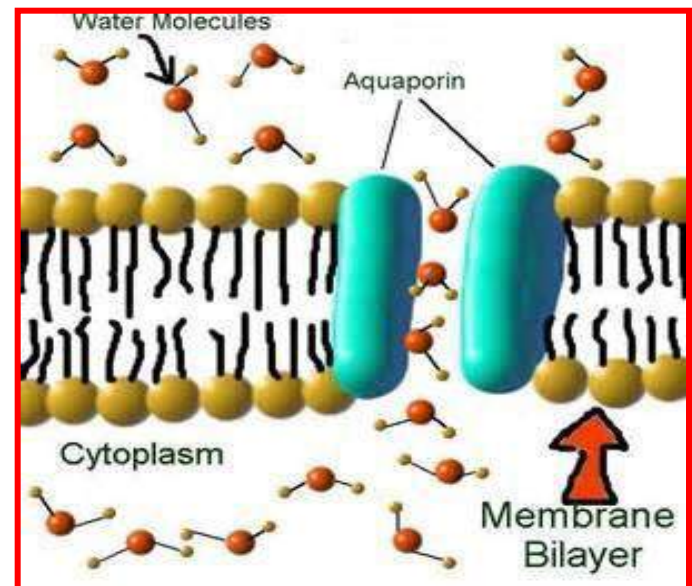
1. Baro receptori (pad TA)
 2. Osmoreceptori (povećanje ekstracelularne konc. soli/ smanjenje intracelularne konc. soli)
- Signal (nervni) do zadnjeg režnja hipofize-
 - VP + neurofizin III-
 - Ulazi u cirkulaciju kroz fenestre kapilara-
 - Receptori na distalnim tubulima, prednjem režnju hipofize-
 - Aktivacija protein kinaze A (cAMP)-
 - Fosforilacija proteina (mikrotubularne jedinice)-
 - Formiranje spec. Kanala za vodu (AKVAPORINI), i njihovo ugrađivanje u luminalnu membranu

AKVAPORIN- integralni membranski protein

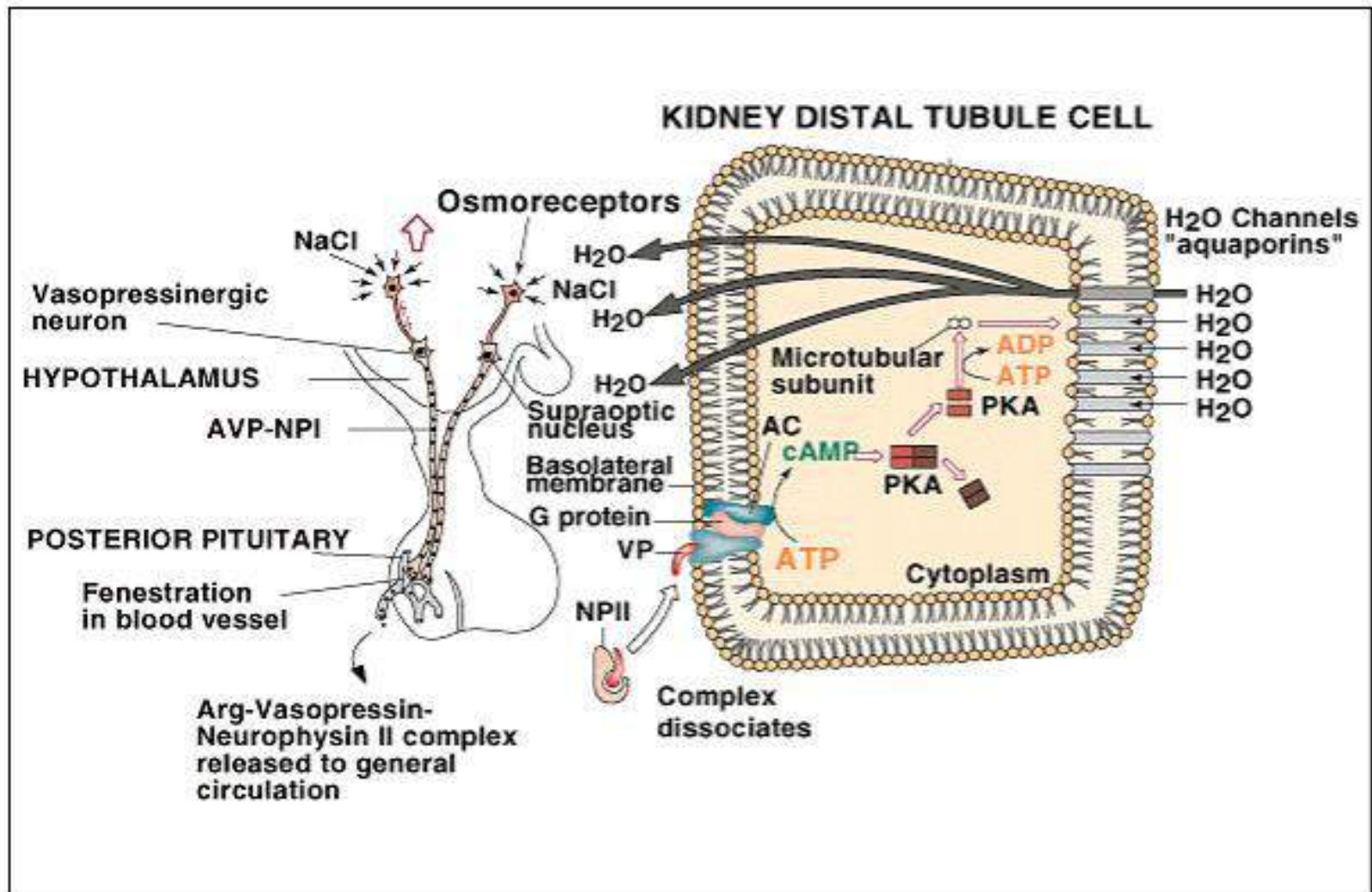
6 transmembranskih α heliksnih domena

Njihova agregacija u heksamer je neophodna za aktivnost

Diabetes insipidus- mutacija AK sekvenci određenih delova
intra-ekstracelularnih petlji- nema odgovora na hormon



Sekrecija i aktivnost arginina vazopresina na distalnim tubulima bubrega



Efekat ADH na ciljne ćelije se ostvaruje preko:

receptora **V1** u endotelu kapilara čija je aktivnost posredovana **fosfatidilinozitolnom kaskadom** kao i

•preko receptora **V2** koji se nalaze na ćelijama bubrežnih tubula a čija je aktivnost posredovana **cAMP-om** kao sekundarnim glasnikom.

- **Vazopresin - antidiuretski hormon (ADH)**, povećava permeabilnost sabirnih i distalnih uvijenih tubula bubrega, omogućavajući reapsorpciju vode. Nervni impulsi koji pokreću oslobađanje ADH nastaju pod uticajem različitih stimulusa. Povećana osmolalnost plazme je primarni fiziološki stimulus. Promene osmolalnosti plazme se detektuju pomoću **osmoreceptora koji se nalaze u hipotalamusu i baroreceptora u srcu i drugim delovima vaskularnog sistema**. Osim što utiču na sekreciju ADH osmoreceptori takođe uzrokuju i pojavu osećaja žeđi.
- Postoje dva tipa receptora za ADH koji su označeni sa V1 i V2.
 - **V2 se nalaze samo na površini renalnih epitelnih ćelija**. V2 receptor je povezan sa adenilat ciklazom i **cAMP-om**. cAMP i inhibitori fosfodiesteraze izazivaju iste efekte kao i ADH.
 - **Ekstrarenalni receptori za ADH su V1 tipa**. Vezivanje ADH za ove receptore aktivira fosfolipazu C, koja dovodi do stvaranja IP3 i diacilglicerola, povećanja koncentracije intracelularnog kalcijuma i aktivacije **protein kinaze C**. Glavni efekat stimulacije V1 receptora je vazokonstrikcija i povećanje perifernog vaskularnog otpora (ovo delovanje je osnova za drugi naziv ovog hormona (vazopresin)).

OKSITOCIN- 9AK

Oksitocin + neurofizin I- odgovor na stimulus dojenja (laktacija)

Nivo oksitocina se može povećati davanjem estrogena (povećana osetljivost na oksitocin između 20.-39. nedelje trudnoće-inicijacija porođaja)

U toku laktacije, on stimuliše kontrakciju mijeloepitelnih ćelija mlečne žlezde

I Hormon rasta

Polipeptid (191 AK, 2 S-S veze) koji ima direktne i indirektne (preko IGF-1) efekte na rast i metabolizam. Sekretuju ga somatotropne ćelije (acidofilne ćelije).

- Strukturno je sličan hCG i prolaktinu (85% sličnosti sa hCG a 35% sličnosti sa prolaktinom)

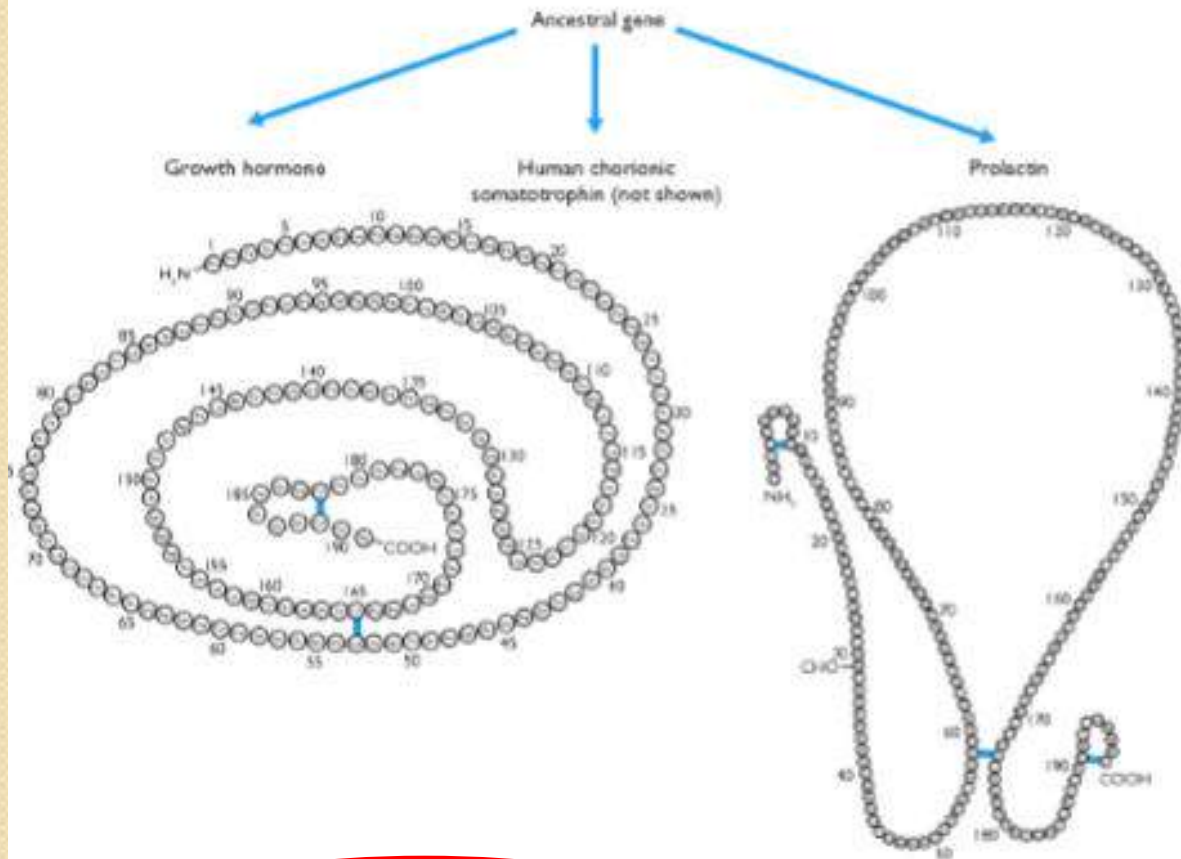
Rastvorljiv u vodi, $t_{\frac{1}{2}}$ = 20-50 min

Fiziološki, sekreciju određuje odnos GHRH (44AK) i GHIH (somatostatin), što je pod kontrolom viših nervnih centara kao i IGF-1 (somatomedin C koga proizvode hepatociti kao odgovor na GH- negativna povratna sprega)

Uticao na sekreciju imaju i fiziološki faktori (fizička aktivnost, spavanje, stres, hipoglikemija, povećanje konc. AK)

Neki hormoni (testosteron, estrogeni, tiroksin) stimulišu, a drugi (visok nivo kortizola) inhibiraju sekreciju

Hormon rasta



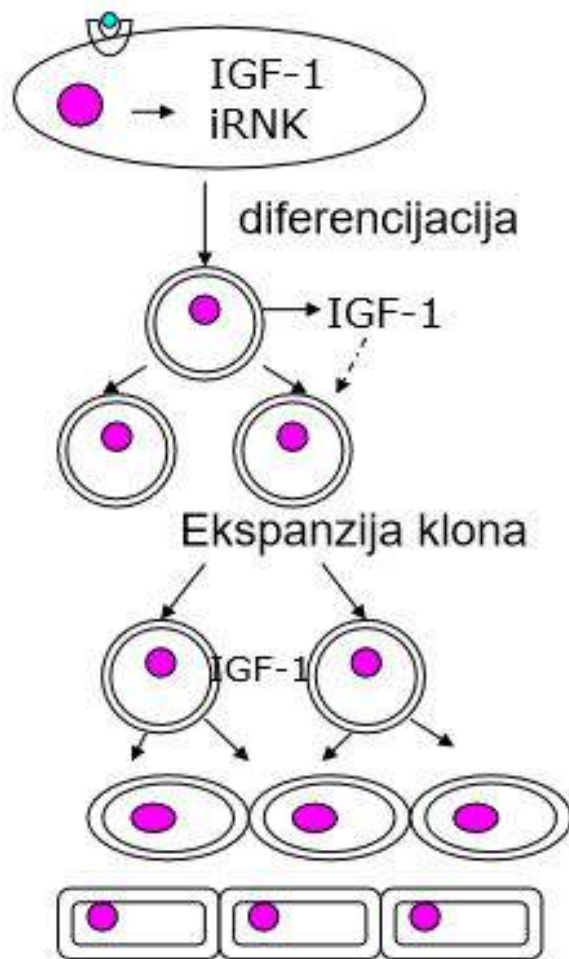
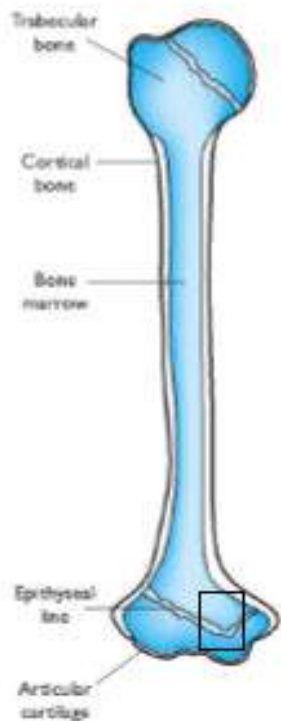
Polipeptidi, GH 191
AK, prolaktin AK,
imaju disulfidne
mostove, kao i regione
u kojima je sekvenca
AK identična

Kao i humani horionski
somatotropin, GH je
kodiran kao prohormon
na hromozomu 17

85% sličnosti sa hCG

35% sličnosti sa prolaktinom

Dvojni efekti hormona rasta na kost - direktni i indirektni

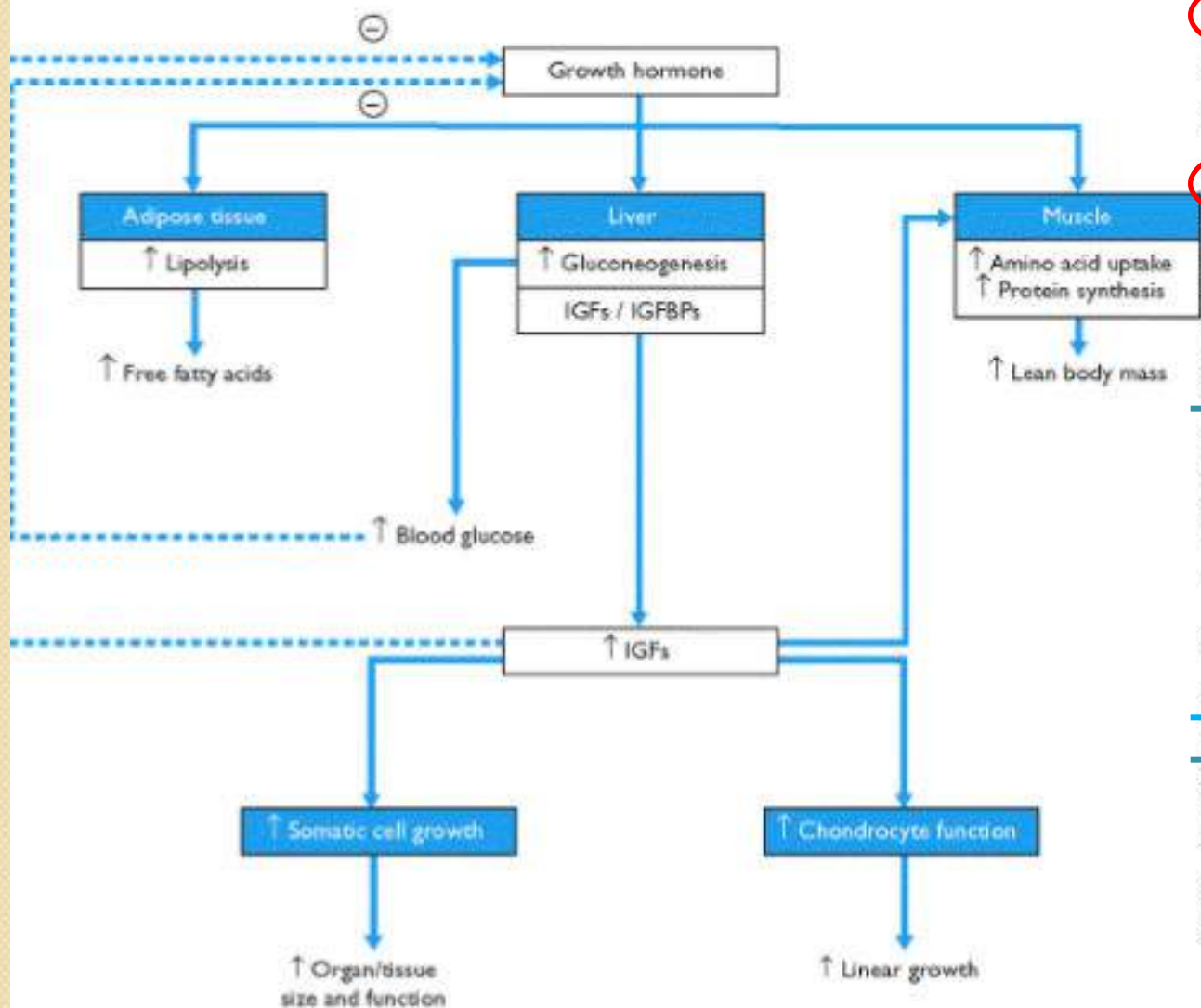


Proksimalna zona
(prehondrocit)

Intermedijerna zona (rani
hondrociti)

Distalna zona
(sazrevajuću hondrociti)

Najvažniji efekti hormona rasta

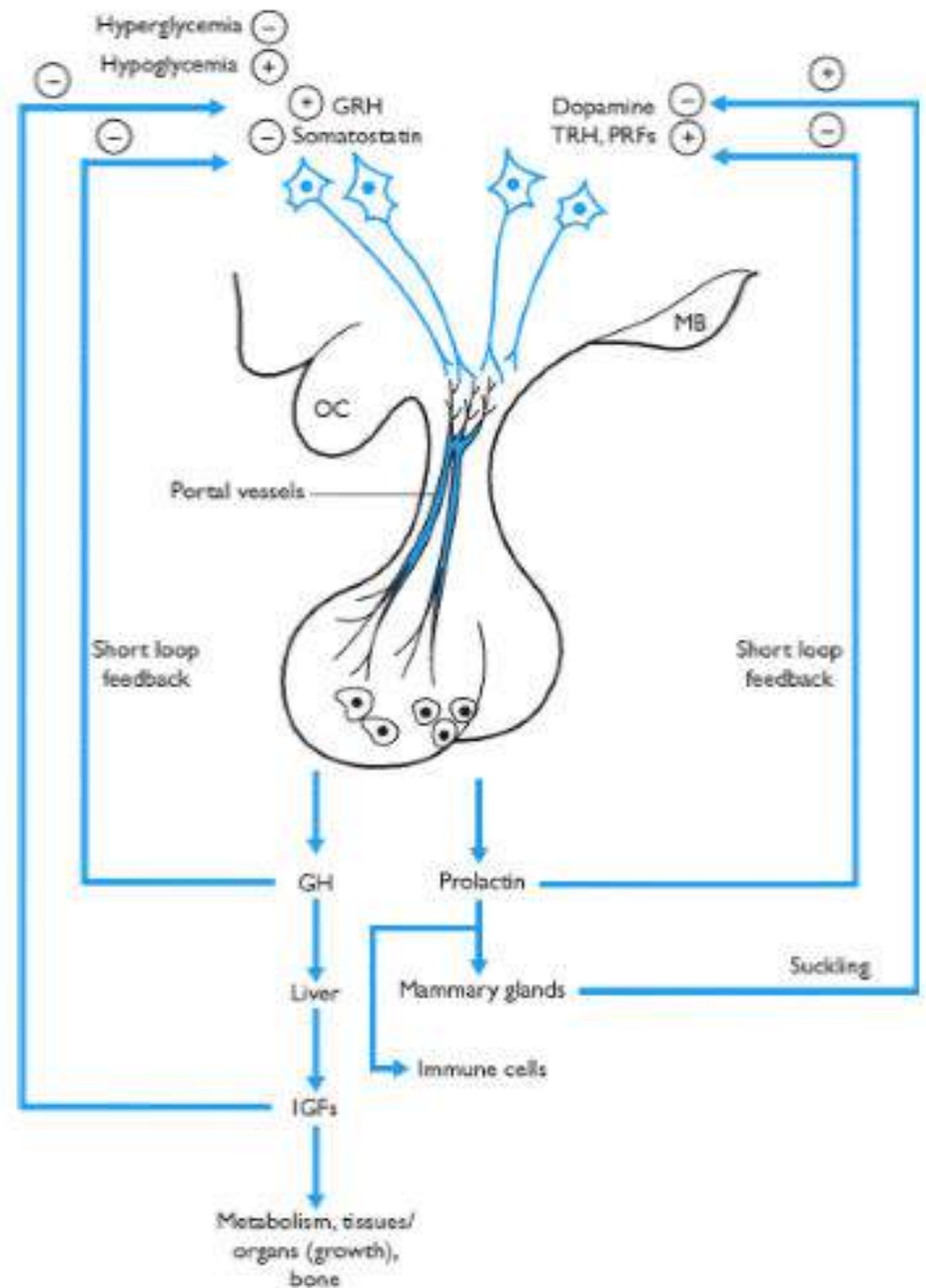


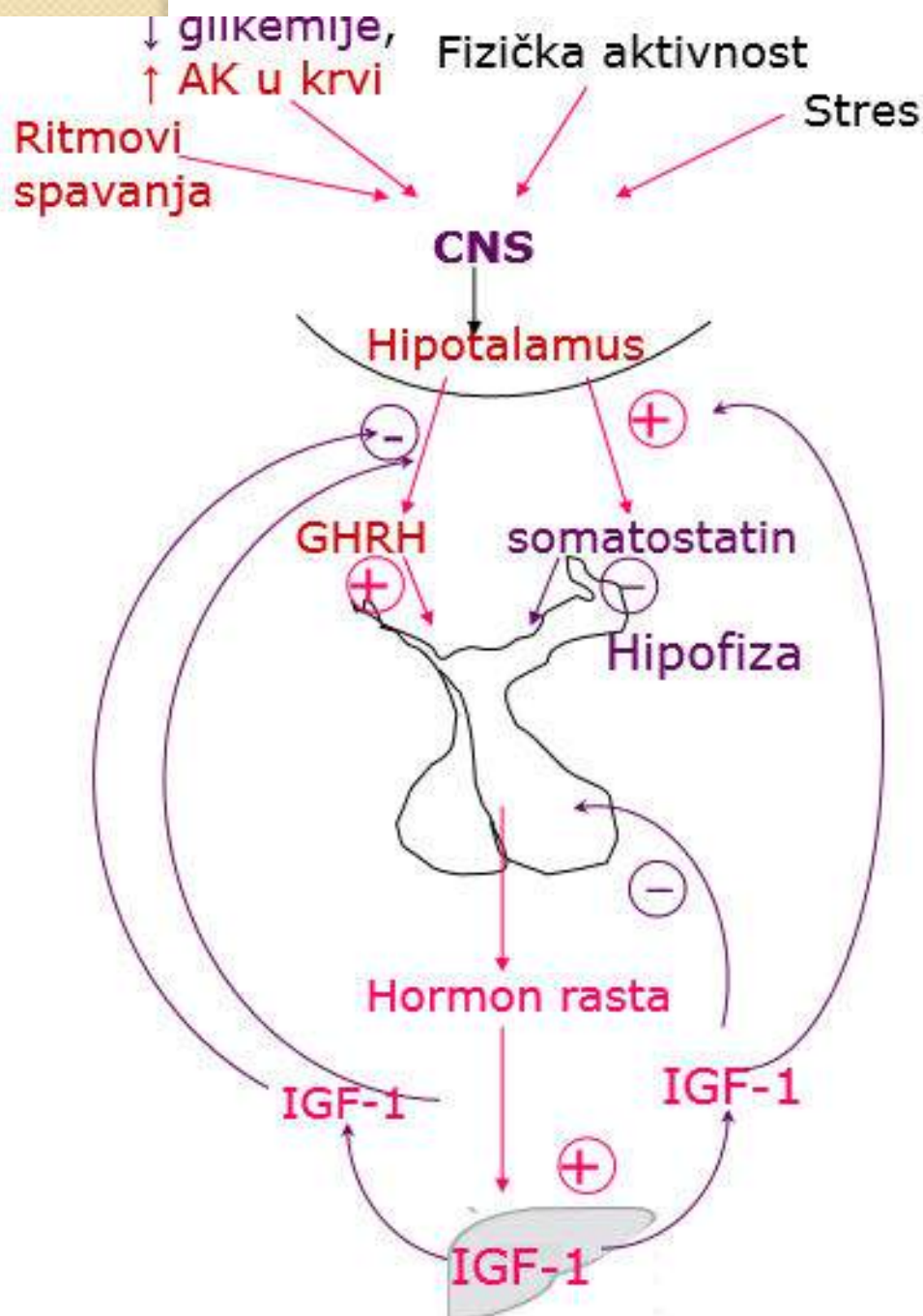
Direktni, stimulisanjem rasta i diferencijacije ćelija

Indirektni: posredovani ↑ sinteze i oslobađanja insulin-like growth factors (IGFs). Stimulišu DNK, RNK i sintezu proteina u mnogim organima i tkivima (povećanje kako veličine, tako i funkcije).

Takođe stimuliše sintezu i oslobađanja insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) za koji se vezuju IGFs u cirkulaciji. Time se obezbeđuje rezervoar cirkulišućih IGF

- Pulsatilna sekrecija hormona rasta je rezultat aktivnosti **GHRH i somatostatin sekretujućih neurona** koji su regulisani integrisanim sistemom neuronalnih, metaboličkih i hormonskih signala.
- Najveći porast nivoa GH nastaje po početku spavanja ali ga mogu stimulisati još i stres (bol, hladnoća) mišićni rad, jaka hipoglikemija, proteinski obrok i amino kiselina arginin.





Regulacija sekrecije hormona rasta

Različiti faktori utiču na oslobađanje GHRH iz hipotalamusa

Iz hipotalamusa se takođe oslobađa somatostatin

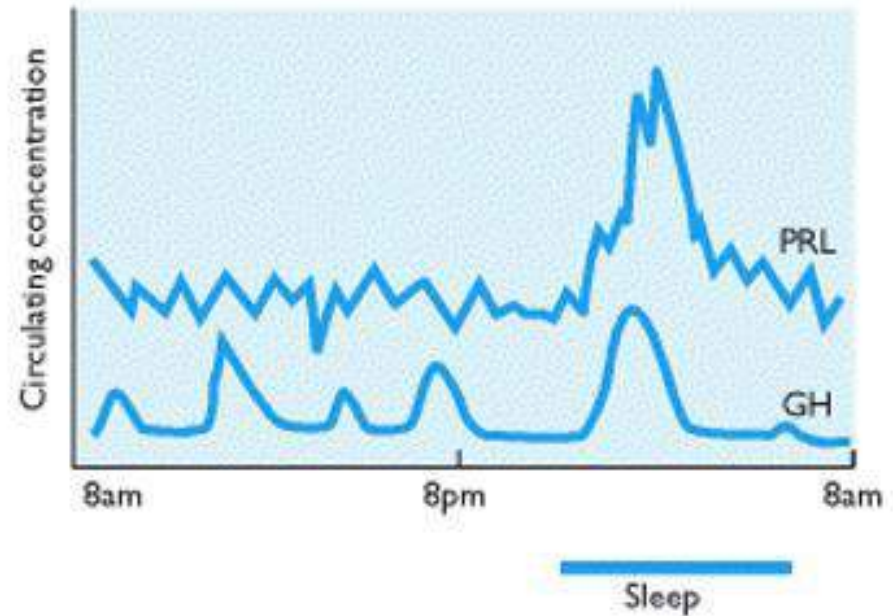
GHRH stimuliše, a somatostatin inhibira oslobađanje hormona rasta iz adenohipofize.

Hormon rasta dovodi do oslobađanja IGF-1 iz jetre i drugih tkiva

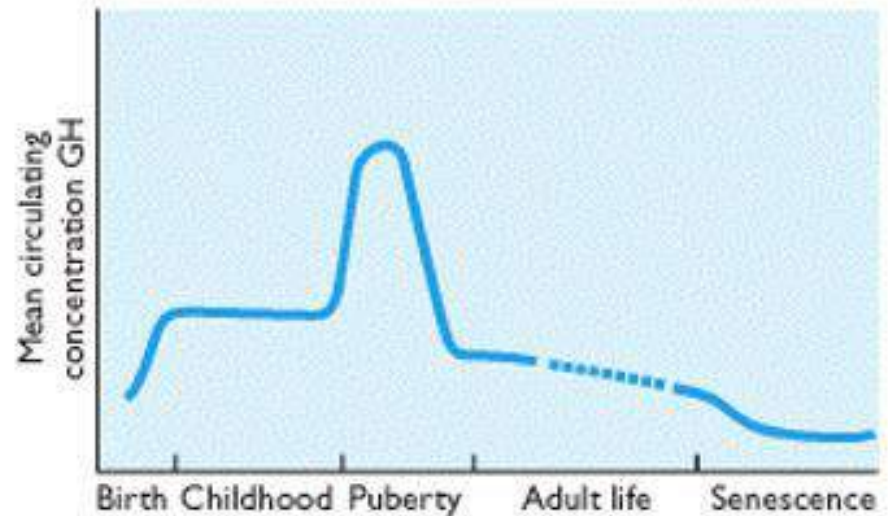
IGF-1 inhibira oslobađanje GHRH

Efekti mogu biti direktni ili indirektni

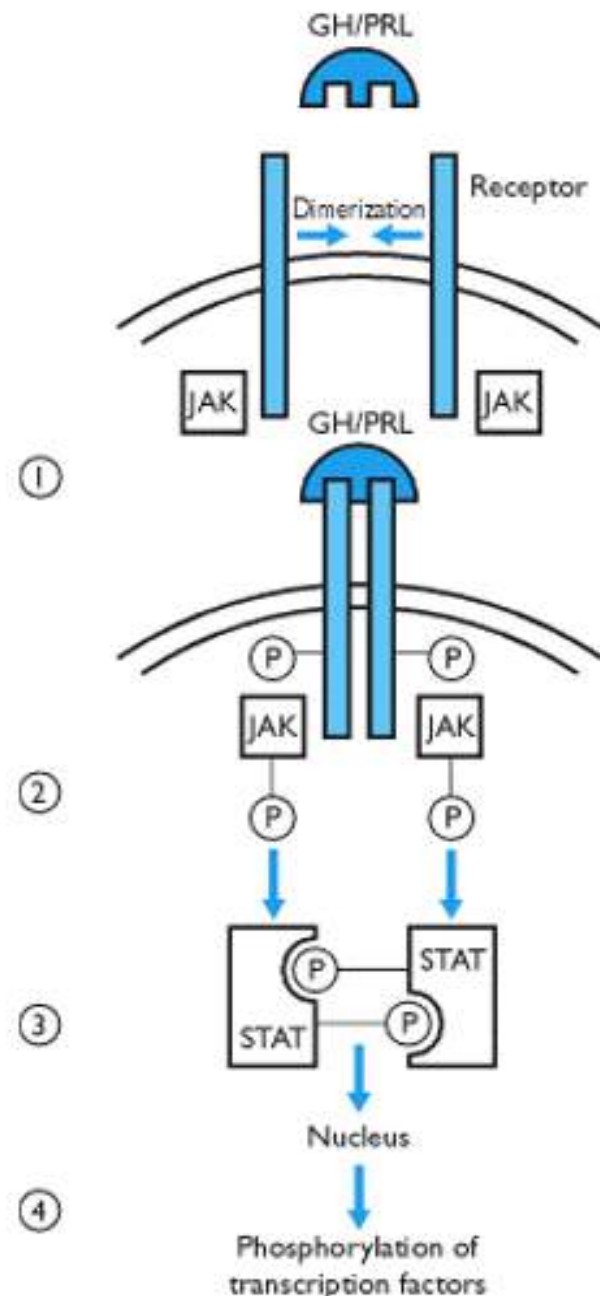
- Ukupan metabolički efekat hormona rasta je **povećanje koncentracije glukoze**.
- U odraslih se zapaža postojanje **pet pulseva u toku 24 sata** a najveći pik je prisutan u toku **noćnog spavanja**.



- 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).



- Receptor za hormon rasta je član citokin-hematopoetinske superfamilije receptora. To je protein sa jednim transmembranskim segmentom. Smatra se da vezivanje hormona rasta uzrokuje dimerizaciju dva receptora. Aktivacija receptora dovodi do aktivacije JAK2 tirozin kinaze koja je vezana za receptor. JAK2 kinaza katališe fosforilaciju samih receptora za GH i autofosforilaciju na tirozinskim reziduama. Ove promene aktiviraju brojne signalne puteve:
- Fosforilaciju Stat proteina i transkripciju gena
- SHC/Grb2 put za aktivaciju MAP kinaza
- Fosforilaciju IRS i aktivaciju PI3 kinaze
- Fosfolipazu C, stvaranje diacilglicerola i aktivaciju protein kinaze C.



Hormon rasta

- je esencijalan za postnatalni rast i adekvatan metabolizam proteina, ugljenih hidrata, lipida, azota i mineralnih materija.
- **povećava transport amino kiselina i sintezu DNK, RNK i proteina** u mnogim organima i tkivima povećavajući njihovu veličinu i funkciju. U ovom smislu delovanje hormona rasta podseća na neka delovanja insulina.
- Na metabolizam ugljenih hidrata, uopšteno, deluje **antagonistički u odnosu na insulin**. Prolongirana primena hormona rasta može dovesti do *diabetes mellitus-a*.
- Hormon rasta **povećava lipolizu u masnom tkivu** i dovodi do povećanje nivoa cirkulišućih masnih kiselina i povećanje oksidacije slobodnih masnih kiselina u jetri. Efekti na metabolizam lipida i ugljenih hidrata se verovatno ne sprovode preko IGF-1.
- preko IGF-1 **uzrokuje pozitivan bilans kalcijuma, magnezijuma i fosfata, i retenciju natrijuma, kalijuma i hlorida**. Prvi efekat je verovatno posledica delovanja hormona rasta na kosti, gde uzrokuje rast dugih kostiju na epifizama u dece u razvoju i apozicioni ili akralni rast u odraslih. U dece hormon rasta takođe povećava stvaranje hrskavice.

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

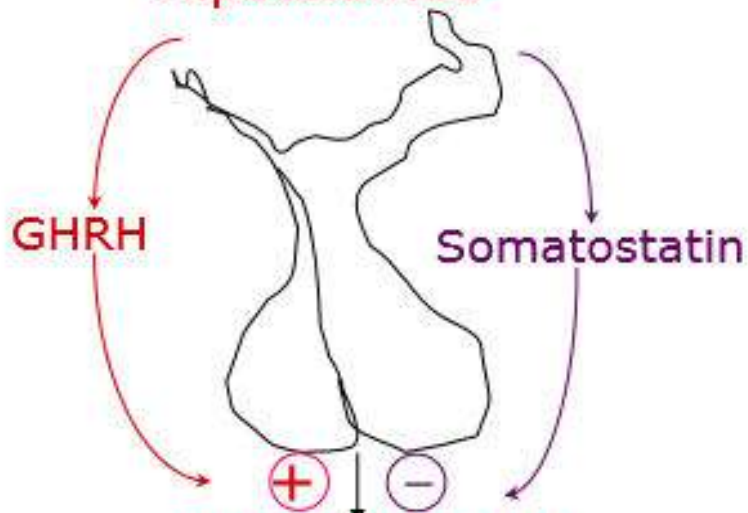
Rast ćelija mišićnog i visceralnog tkiva

Anabolički efekat na metabolizam proteina

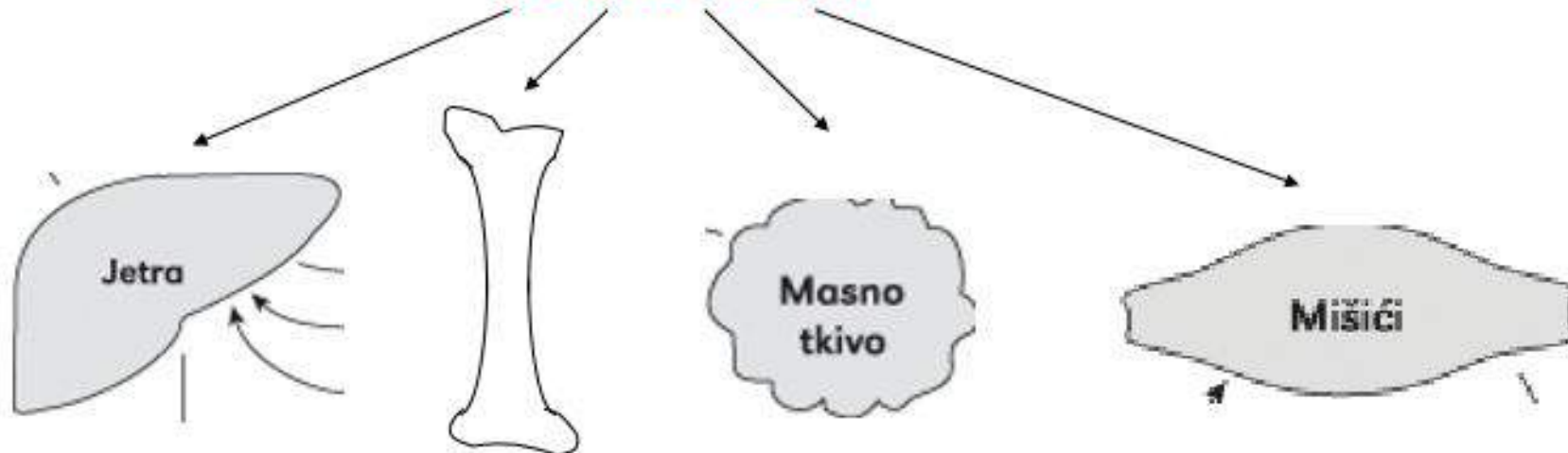
Ugljeni hidrati- efekti suprotni insulinu (hiperglikemija)

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

Hipotalamus



HORMON RASTA



IGF-1
↑ glukoneogeneza
↓ sinteza glikogena

Epifizna ploča rasta
Rast

Lipoliza

↓ preuzimanja glukoze
↑ sinteze proteina

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)

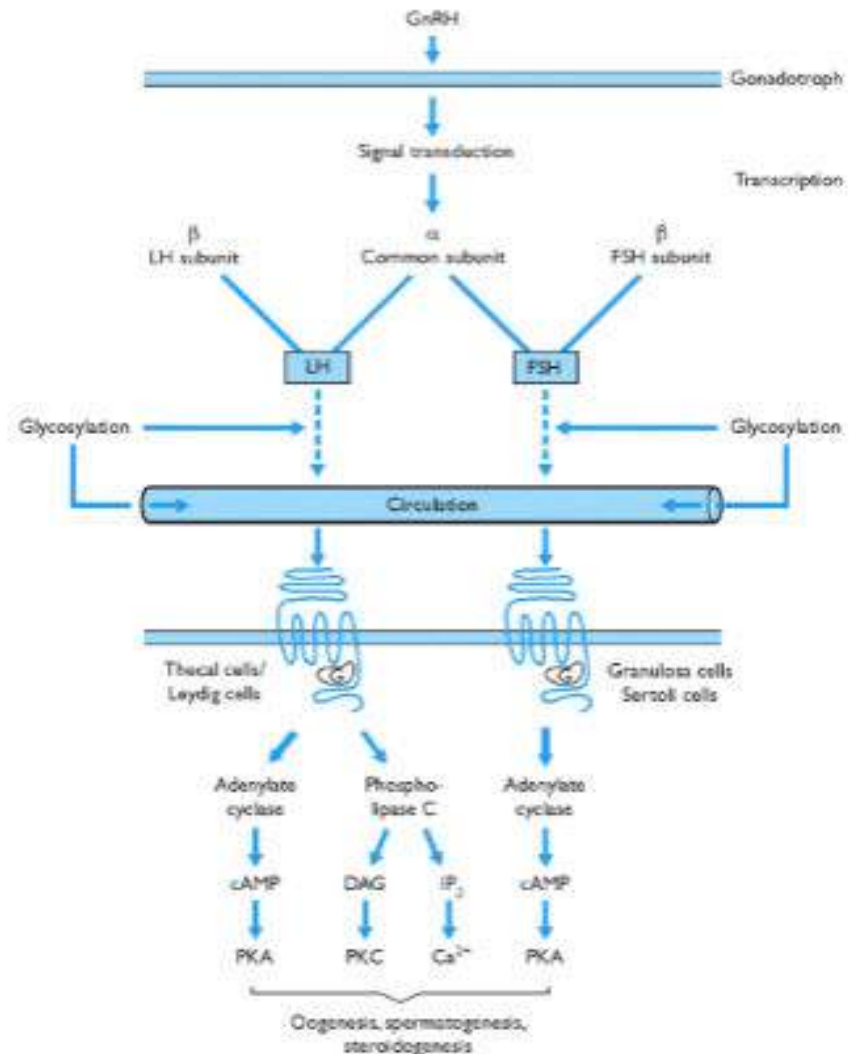
Bubreg: smanjen gubitak vode, Na⁺, K⁺- direktan osmoregulatoran efekat

Imunitet: povećava humoralni i celularni imunitet

II- glikoproteinski hormoni

- Najkompleksniji proteinski hormoni koji su do sada otkriveni su glikoproteini hipofize i placentе: **tireostimulirajući hormon (TSH), luteinizirajući hormon (LH), folikulo-stimulirajući hormon (FSH) i horionski gonadotropin.**
- Ovi hormoni utiču na različite biološke procese iako imaju izrazite strukturne sličnosti. **Nalaze se u svih sisara.**
- Svaki od hormona iz ove grupe se sastoji od dve subjedinice, α i β koje su povezane nekovalentnim vezama. α subjedinice su iste unutar jedne vrste, a pokazuju i značajnu homologiju između različitih vrsta. **Specifičnu biološku aktivnost svakog od ovih hormona određuje β subjedinica.** Sama β subjedinica nije aktivna. Prepoznavanje receptora zahteva interakciju regiona obe subjedinice. Svaka subjedinica se sintetise sa jedinstvene iRNK transkribovane sa posebnih gena.

- Ono što glikoproteinske hormone razlikuje od ostalih je njihova **glikozilacija** 2 oligosaharida vezana za alfa subjedinicu (Asp) kao i 1-2 oligosaharida vezana za beta subjedinicu.
- Glikoproteinski hormoni hipofize reaguju sa receptorima na membrani ćelije, aktiviraju **adenilat ciklazu** i povećavaju koncentraciju **cAMP** koji je njihov sekundarni glasnik.
- **Gonadotropini (FSH, LH i hCG)** su odgovorni za gametogenezu i steroidogenezu u polnim žlezdama.



II- TSH

Pripada familiji hipofiznih i placentarnih 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

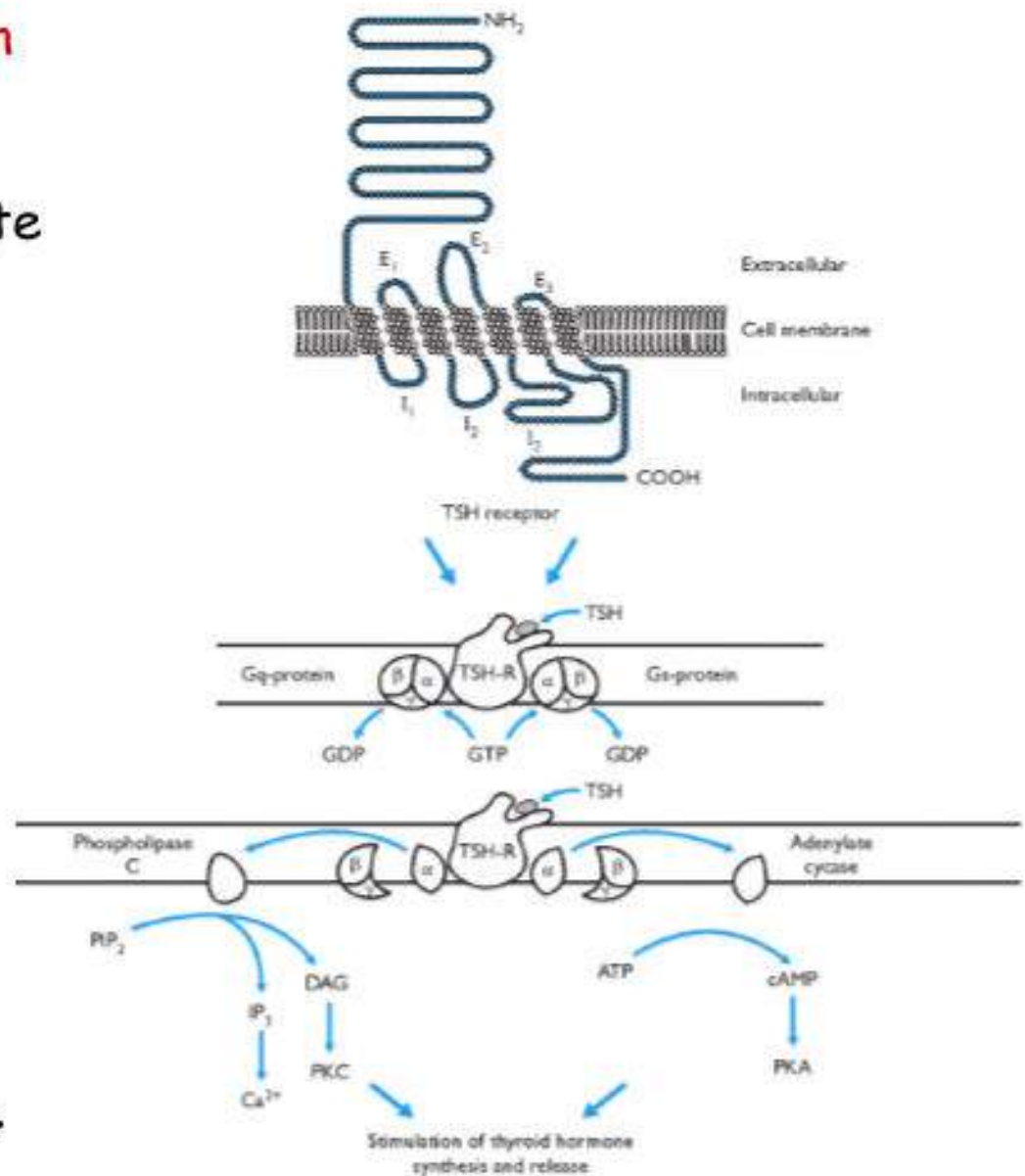
Cirkardijalni ritam sekrecije- maksimum u snu, porast sekrecije poslepodne

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.



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.

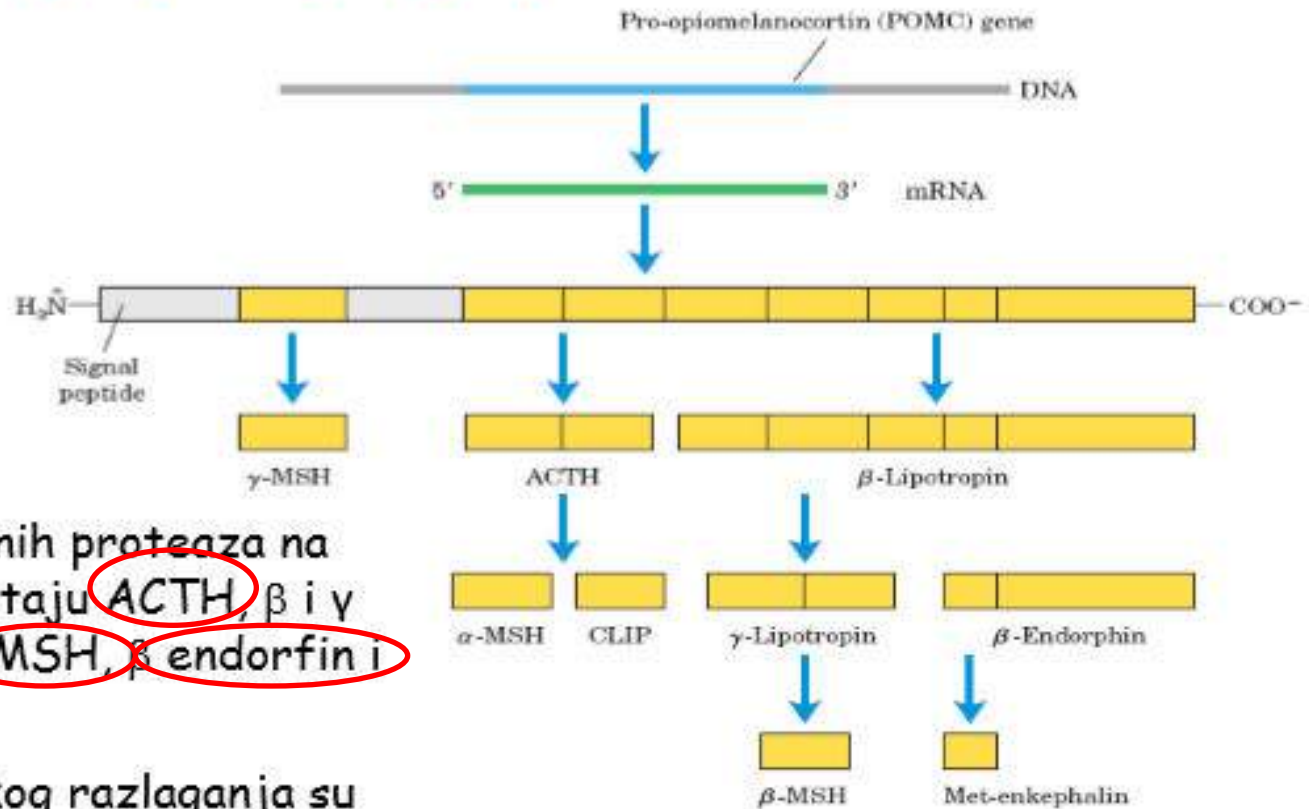
II- LH - cAMP

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

III- ACTH i ostali hormoni koji pripadaju grupi POMC



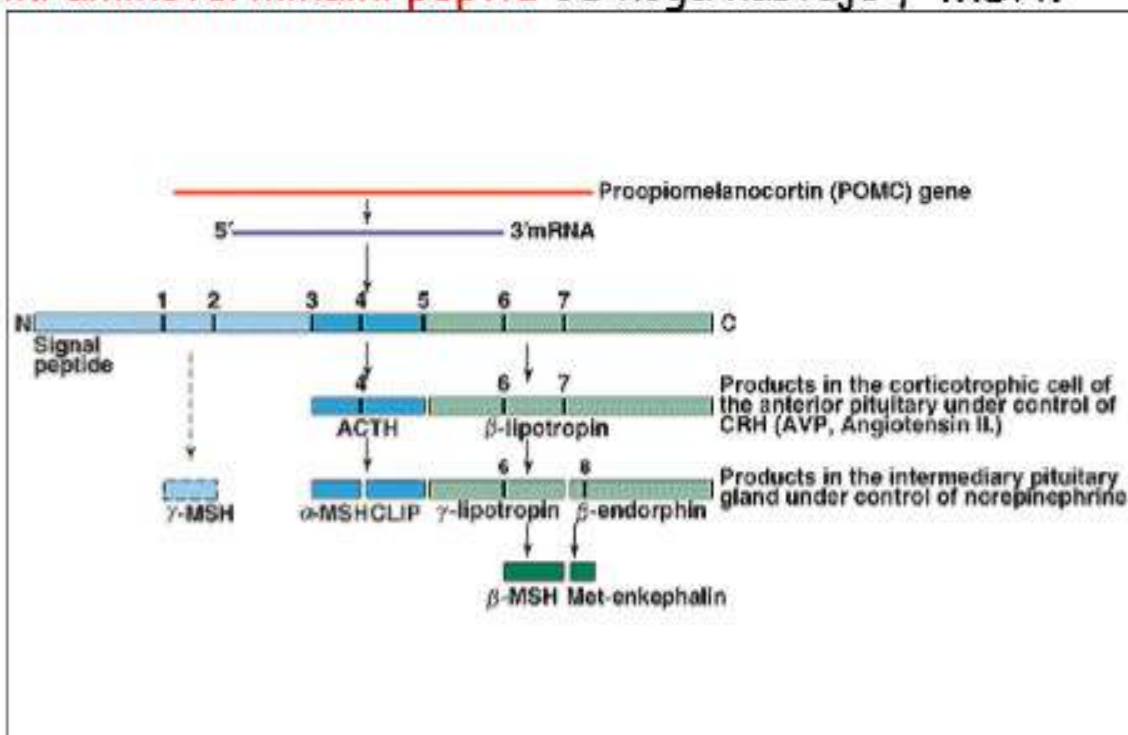
Dejstvom specifičnih proteaza na ovaj prekursor nastaju ACTH, β i γ lipotropin, α, β i γ MSH, β endorfin i Met-enkefalin.

Mesta proteolitičkog razlaganja su parovi baznih amino kiselina Arg-Liz, Liz-Arg ili Liz-Liz

Za biološku aktivnost ACTH su ključne 24 AK na NH₂ kraju.

Efekte ostvaruje preko Re- cAMP

- **Familija proopiomelanokortin peptida (POMC)** se sastoji od peptida koji deluju kao hormoni (ACTH, LPH, MSH) i drugih koji mogu delovati kao neurotransmiteri i neuromodulatori (endorfini).
- POMC protein se različito obrađuje u prednjem i intermedijernom režnju hipofize.
- Postoje tri osnovne grupe peptida nastalih obradom POMC:
 - **ACTH**, od koga nastaje α -MSH i kortikotropinu-sličan peptid intermedijernog lobusa (*CLIP-corticotropin-like intermediate lobe peptide*)
 - **β -lipotropin (β -LPH)**, od koga mogu nastati γ -LPH, β -MSH, i β -endorfin (i njegovom obradom α - i γ -endorfini)
 - **veliki aminoterminalni peptid** od koga nastaje γ -MSH.

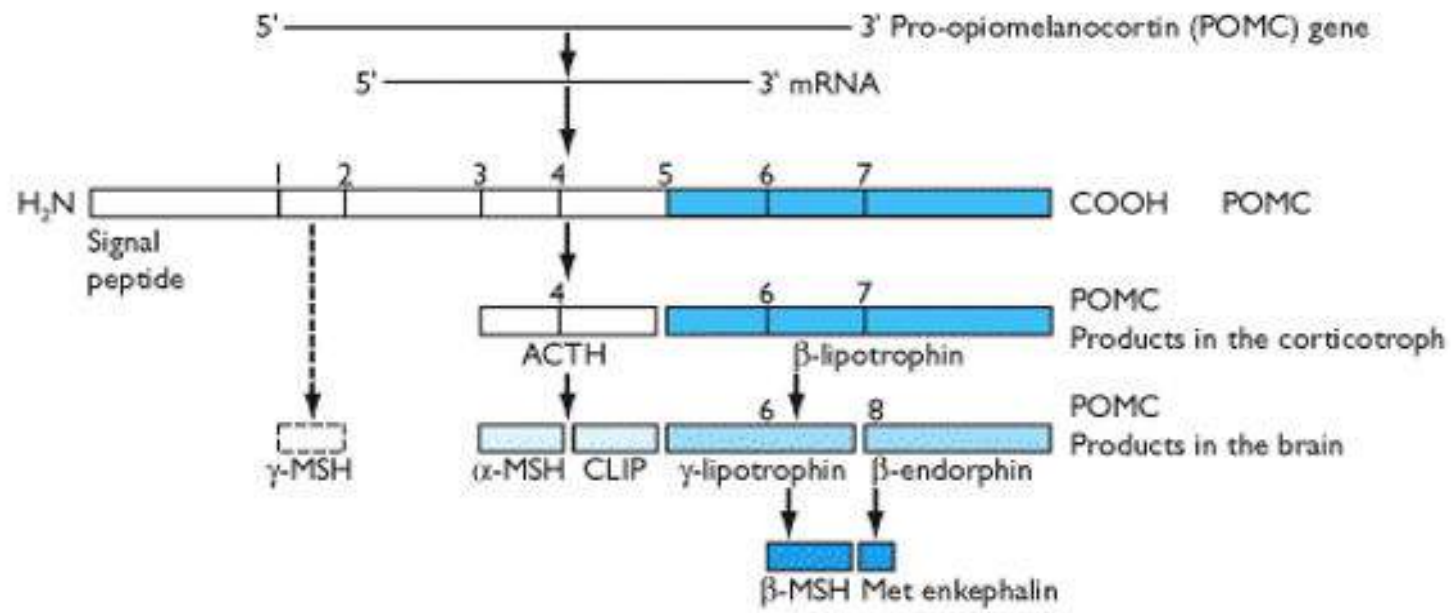


β LPH (lipotropin)- 91AK, predstavlja karboksilni kraj POMC. Indukuje lipolizu i mobilizaciju masnih kiselina ali mu je fiziološka uloga minimalna. Predpostavlja se da samo služi kao prethodnik β endorfina

β endorfin- 31AK karboksi kraja β LPH. α i γ su modifikacije β endorfina. Prisutni su u hipofizi kao acetilirani i za razliku od neacetiliranih su oko 1000 puta manje aktivni. Suprotno, u hipotalamusu ovi peptidi nisu acetilirani. Endorfin dovodi do analgezije, utiče na ponašanje, učestvuje u regulaciji temperature i krvnog pritiska.

MSH- u molekulo POMC postoje α , β i γ molekule (kod čoveka samo β i γ , i to u periodu fetalnog razvoja). Kod nekih životinja MSH stimuliše melanogenezu.

- **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).



- **Gubitak funkcije prednjeg režnja hipofize (panhipopituitarizam)** dovodi do atrofije **tireoidne žlezde, kore nadbubrežne žlezde i polnih žlezda.**
- Odsustvo hormona koje sekretuju ove ciljane žlezde predstavlja sekundarni efekat i odražava se na najveći broj organa i tkiva i mnoge opšte procese kao što je metabolizam proteina, masti, ugljenih hidrata i tečnosti i elektrolita.
- **Gubitak funkcije zadnjeg režnja hipofize dovodi diabetes insipidus-a**, oboljenja koje se karakteriše gubitkom sposobnosti za koncentrovanje urina.

HORMONI U REGULACIJI ENERGETSKOG METABOLIZMA - INSULIN I GLUKAGON -

Ćelijama je potreban stalan priliv hranljivih materija, čijom oksidacijom dobijaju ATP. Odnos između potreba ćelije za hranljivim materijama i njihove dostupnosti zavisi od:

1. Koncentracije hranljivih materija u krvi
2. Fiziološkog stanja organizma i potreba za hranljivim materijama, o čemu informaciju prenose hormoni
3. Signala iz CNS-a

Sve ćelije stalno koriste ATP i zahtevaju stalno dopremanje hranljivih materija

Mnogi hormoni utiču na metabolizam hranljivih materija, što podrazumeva apsorpciju, transport i oksidaciju hranljivih materija:

Insulin

Glukagon,

a takođe i

adrenalin

noradrenalin

kortizol

somatostatin

hormon rasta

jodotironini



Hormoni stresa

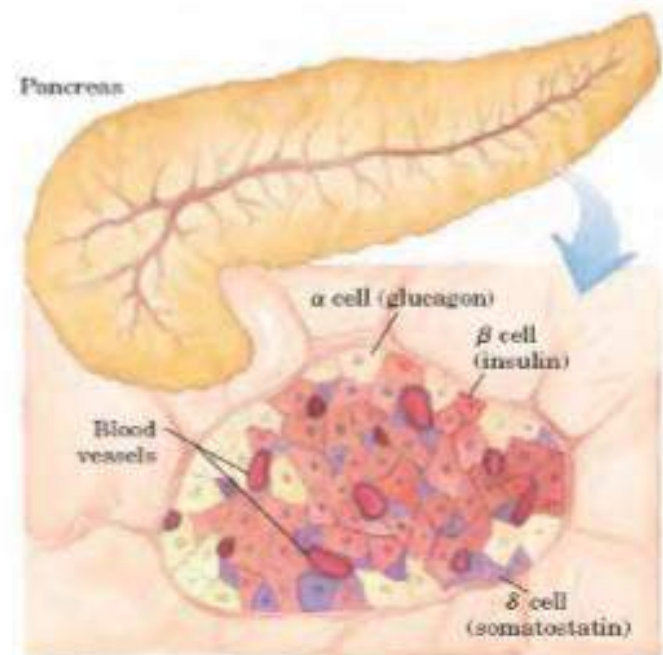
Efekti ovih hormona se ispoljavaju na dva nivoa:

- **Kratkoročni** (unutar minuta ili sati od interakcije hormona i receptora) i rezultiraju u promeni katalitičke aktivnosti ili kinetičkih osobina enzima prisutnih u ćeliji
- **Dugoročni** (reda veličine sati ili dana) regulacijom sinteze ključnih enzima, delovanjem na ekspresiju odgovarajućih gena

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.

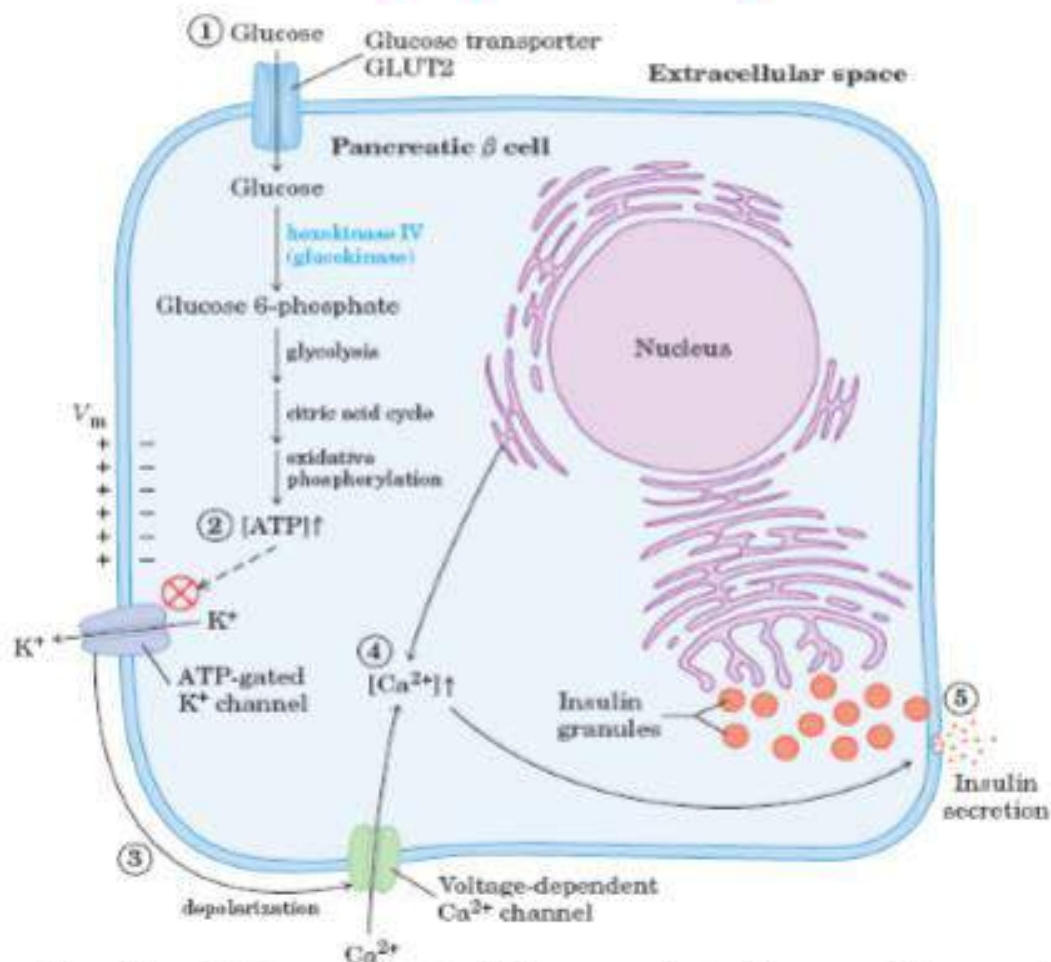
Oba hormona su polipeptidi, i sintetisu se iz preprohormona, od kojih se u zrnastom endoplazmatskom retikulumu odvaja fragment i nastaje prohormon.



Insulin

- Insulin se u ljudi i drugih sisara sintetizira u beta ćelijama (B-ćelijama) Langerhansovih ostrvaca pankreasa, koja čine endokrini deo pankreasa.
- Insulin je polipeptid izgrađen od dva lanca A i B.
 - Lanac A je građen iz 21. aminokiseline
 - Lanac B sastoji od 30 amino kiselina.
 - Lanci A i B su međusobno povezani sa dva disulfidna mosta. Treća disulfidna veza u molekulu insulina se formira unutar A lanca.
- Struktura insulina je vrlo slična u različitim vrstama: insulin govečeta se razlikuje od humanog insulina u tri amino kiseline, insulin svinje u jednoj amino kiselini, čak je i insulin riba dovoljno sličan humanom insulinu i ima efekat u ljudi.

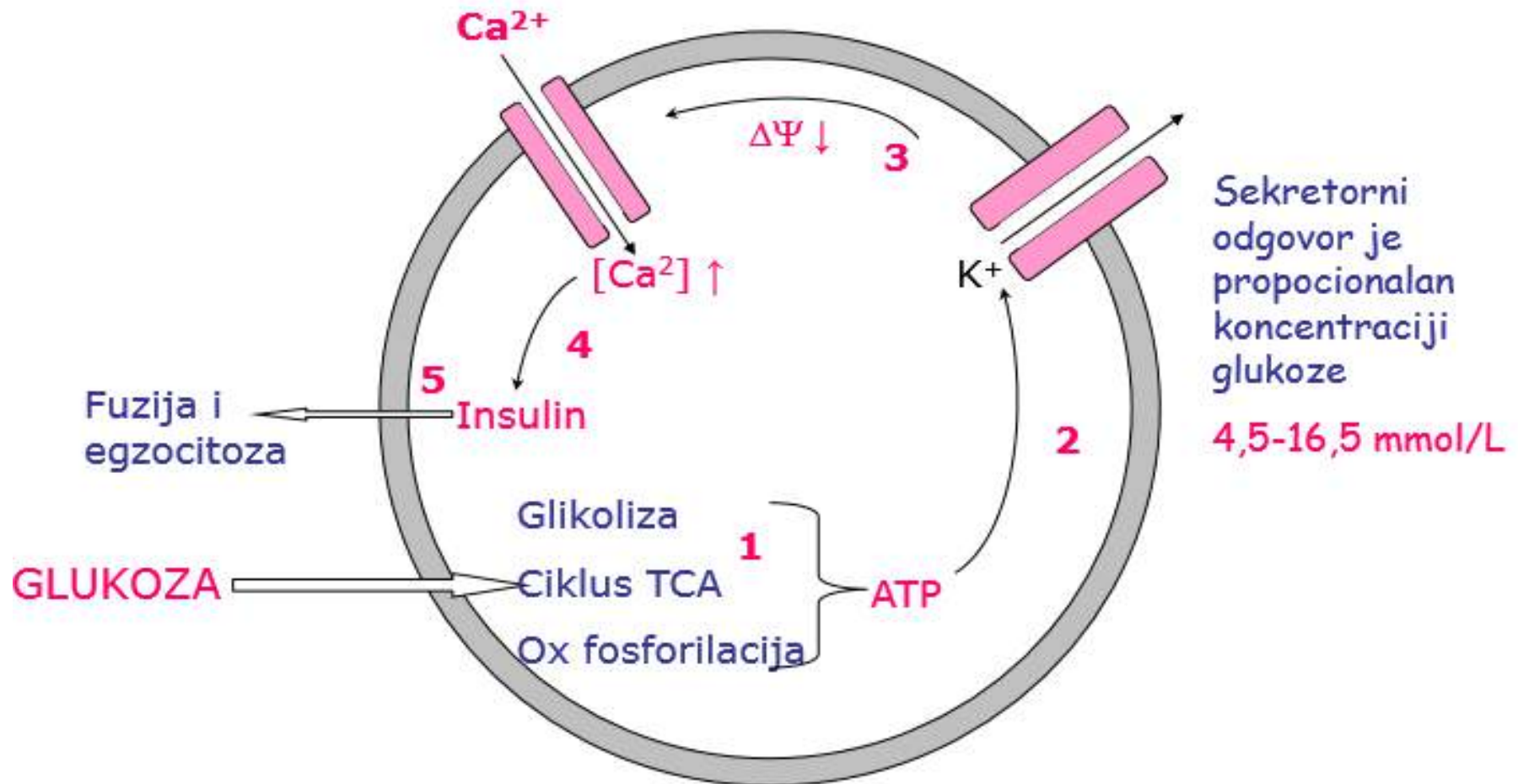
Sekrecija insulina iz ćelija pankreasa pod kontrolom glukoze.



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.

Oslobađanje insulina iz β -ćelija

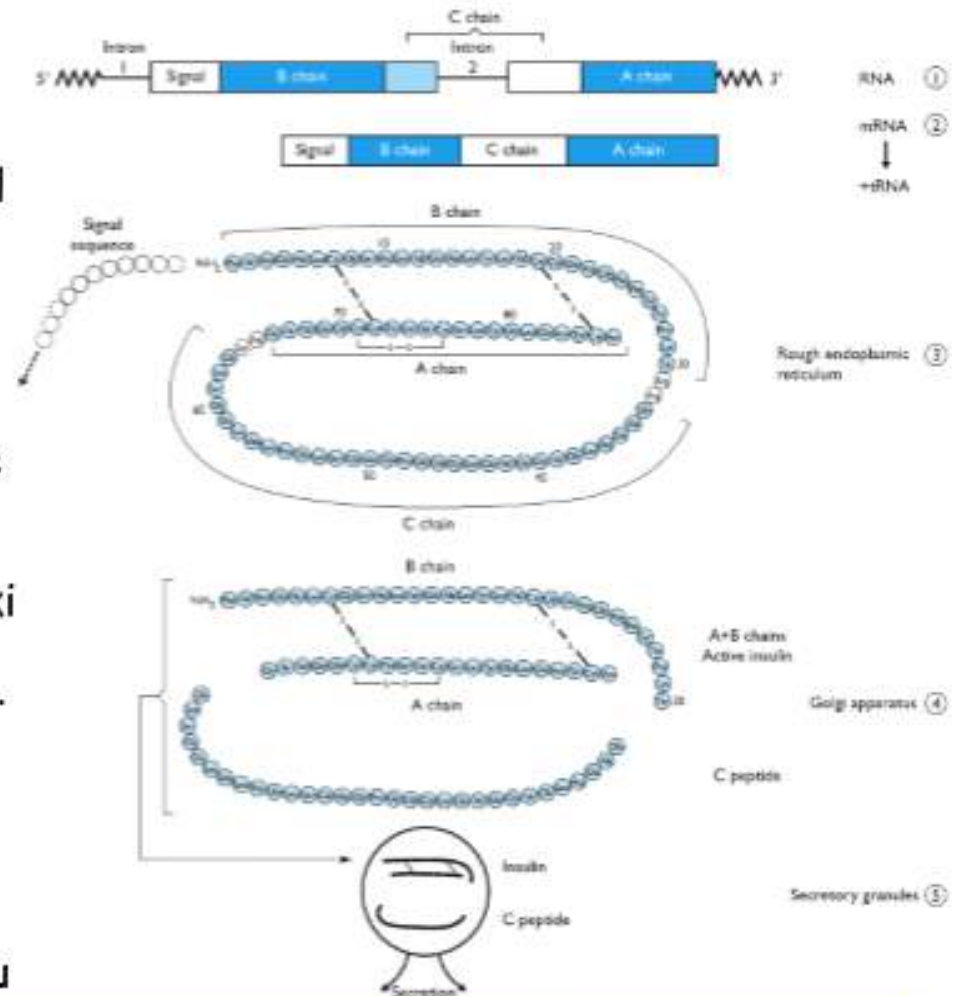
Događa se u minutima posle povećanja koncentracije glukoze oko pankreasa



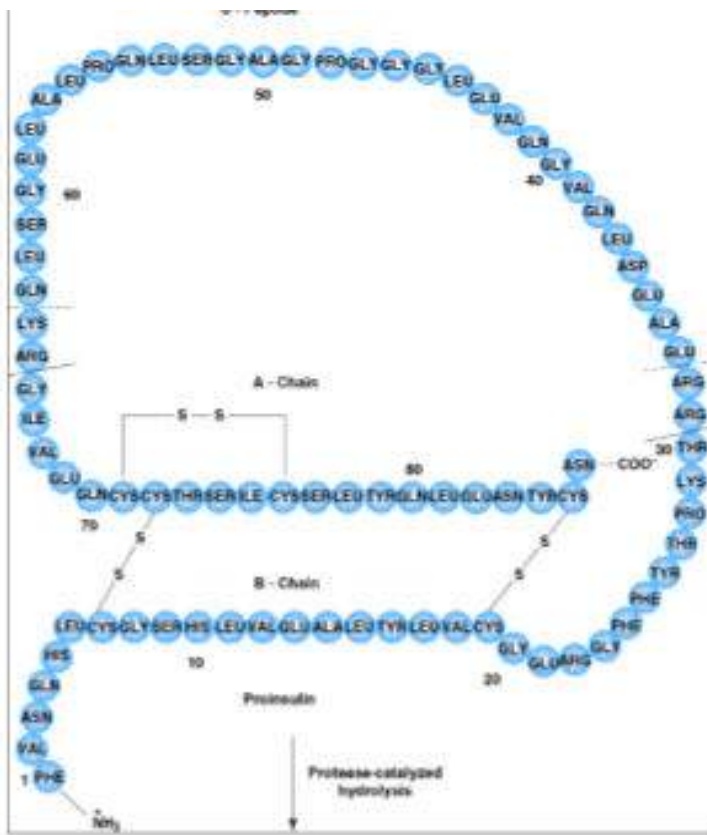
Vrlo brzo se uklanja iz cirkulacije i razgrađuje u jetri (i manje u bubrezima)

Insulin

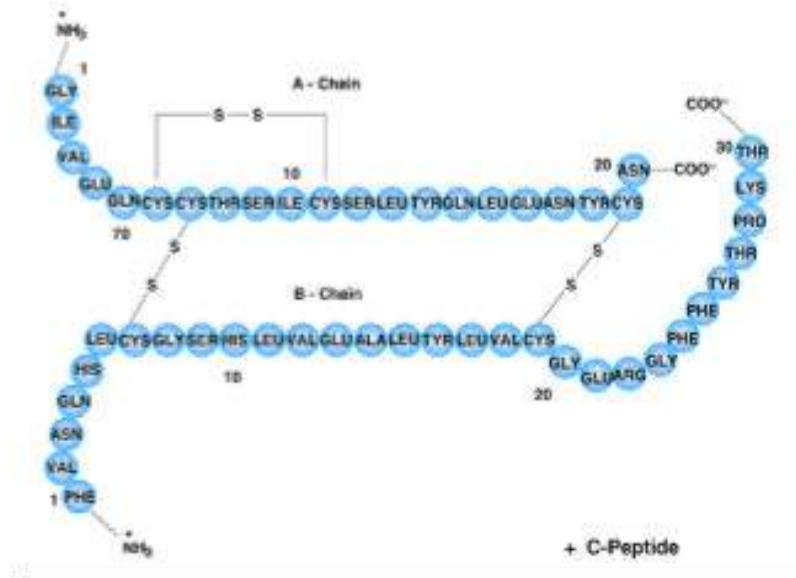
- Insulin se sintetise kao **preprohormon**.
- Signalna sekvenca na amino terminalnom kraju usmerava molekul u endoplazmatični retikulum.
- Uklanjanjem signalne sekvence u endoplazmatičnom retikulumu nastaje **proinsulin** koji obezbeđuje uspostavljanje odgovarajuće konformacije za pravilno formiranje disulfidnih mostova.
- Proinsulin se zatim transportuje u Goldžijev aparat gde se proteolitički obrađuje tako da se stvaraju jednake količine insulina i C-peptida.
- U Goldžijevom aparatu se pakuje u sekretorne granule.
- Pod uticajem odgovarajuće stimulacije zrele granule se spajaju sa plazma membranom i njihov sadržaj se oslobađa u ekstraćelijsku tečnost.



Povećanje koncentracije glukoze u krvi je najznačajniji fiziološki regulator sekrecije insulina.



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.



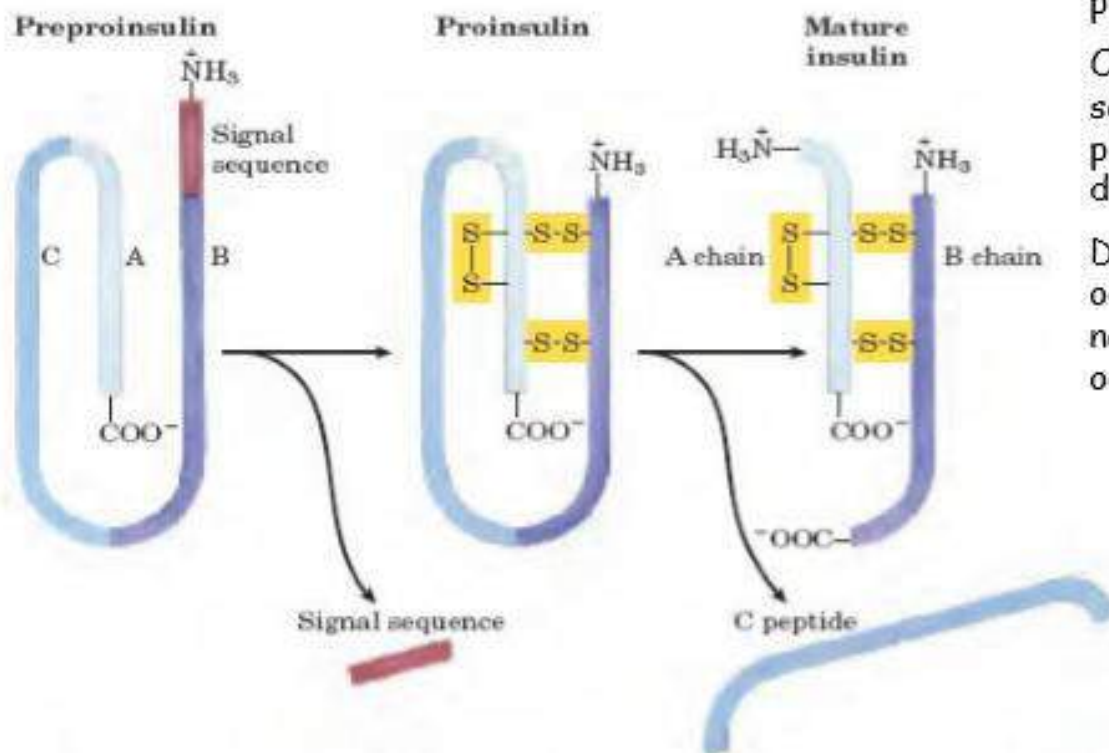
Aktivni oblik se sastoji od dva polipeptidna lanca (A i B) koji su povezani disulfidnim vezama.

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

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

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

Ima manje od 5%
biološke aktivnosti
insulina



Zreli insulin nastaje iz većeg
prekursora-preproinsulina
proteolitičkim razlaganjem,

Odvajanjem 23 AK ostatka (signalna
sekvenca) na amino kraju
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

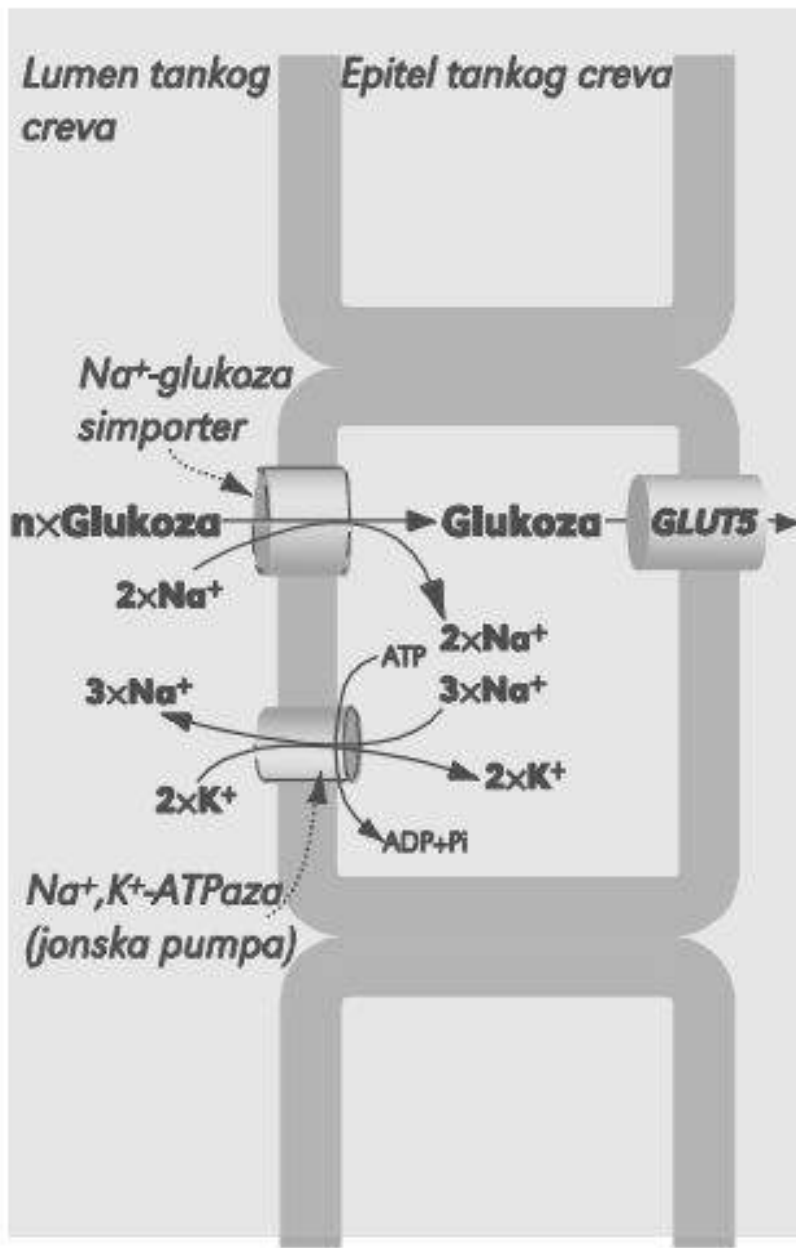
SS- A7-B7; A20-B19 i A6-A11

Proinsulin-ribozomi

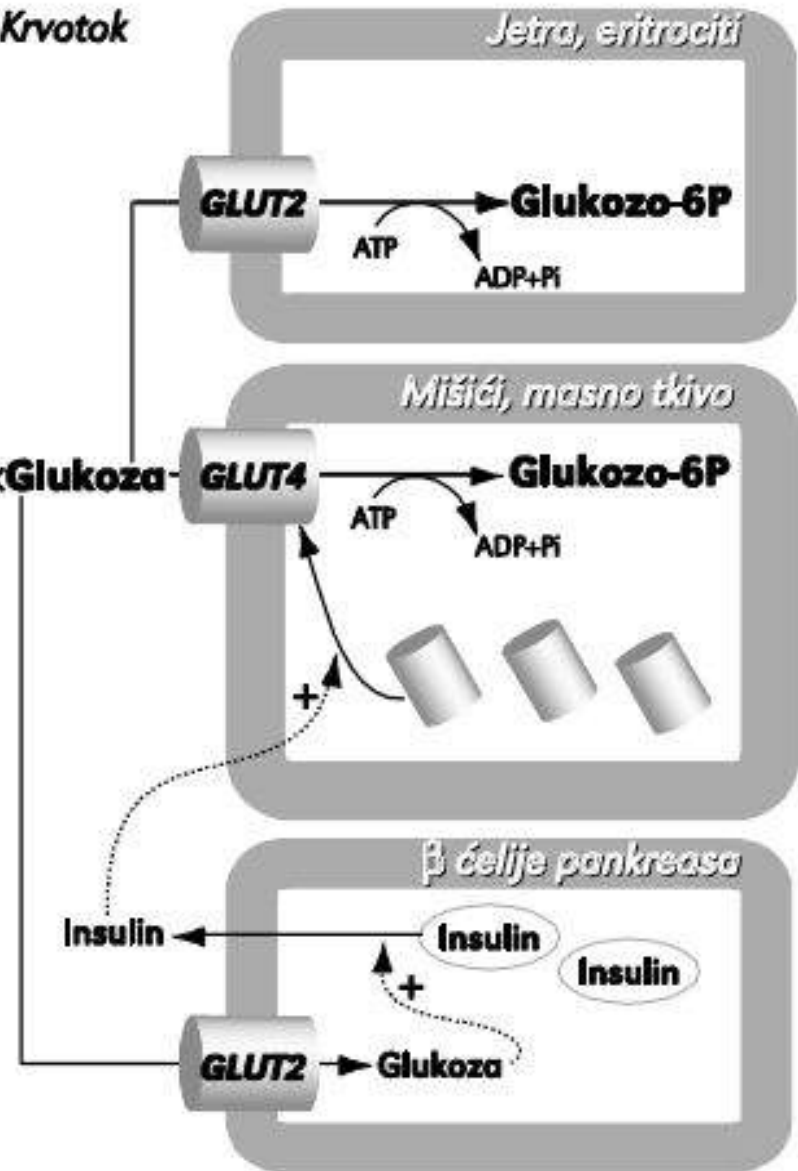
SS mostovi-EPR

Pakovanje u zrnca i proteoliza- Goldži

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

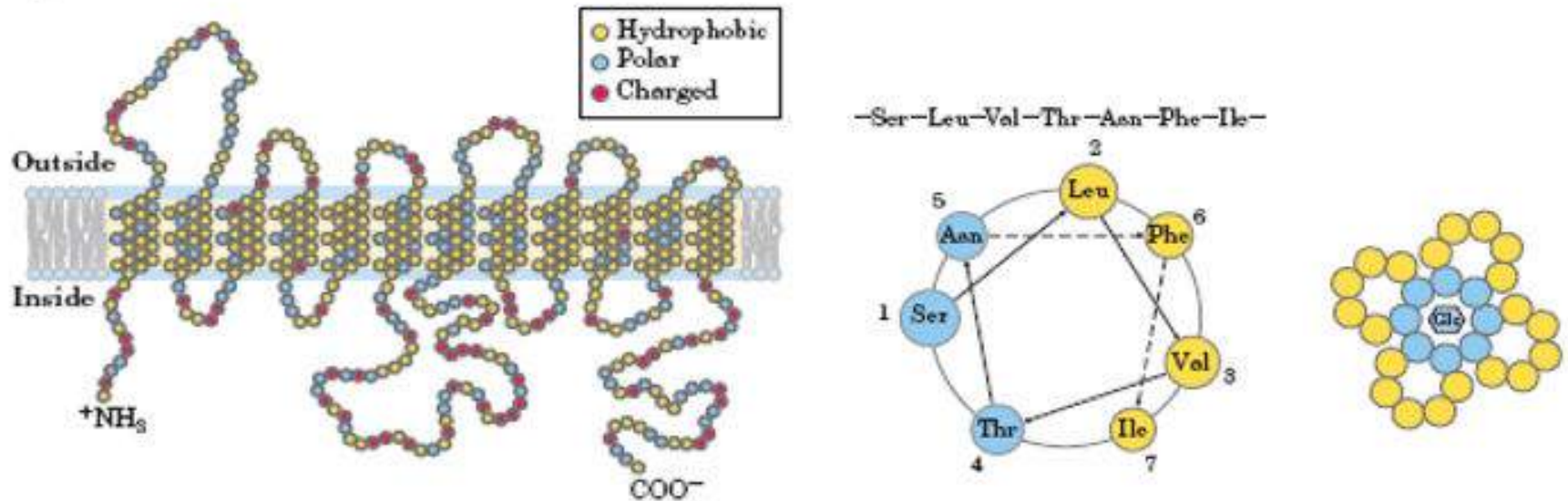


Krvotok



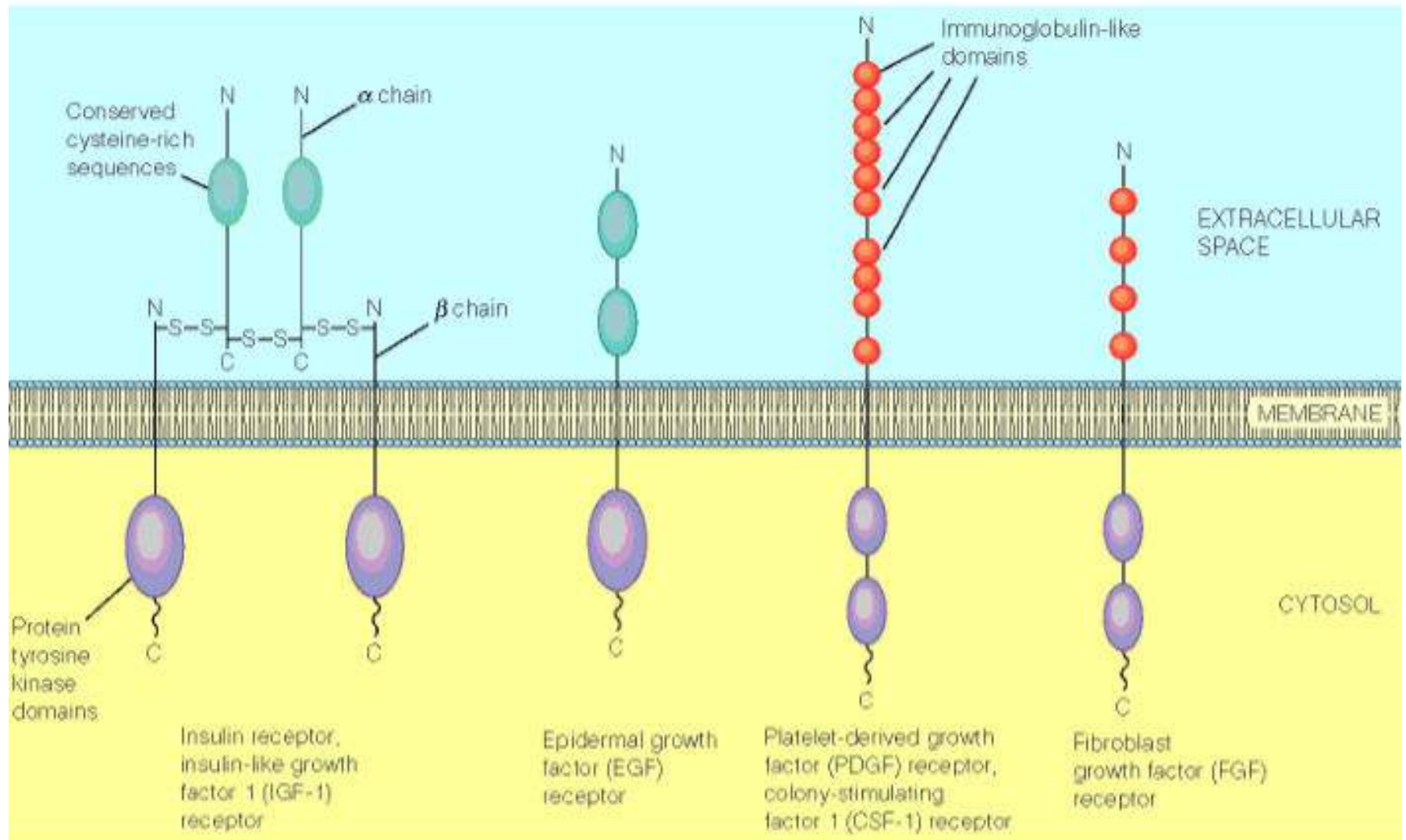
Pretpostavljena struktura GLUT1

(a)

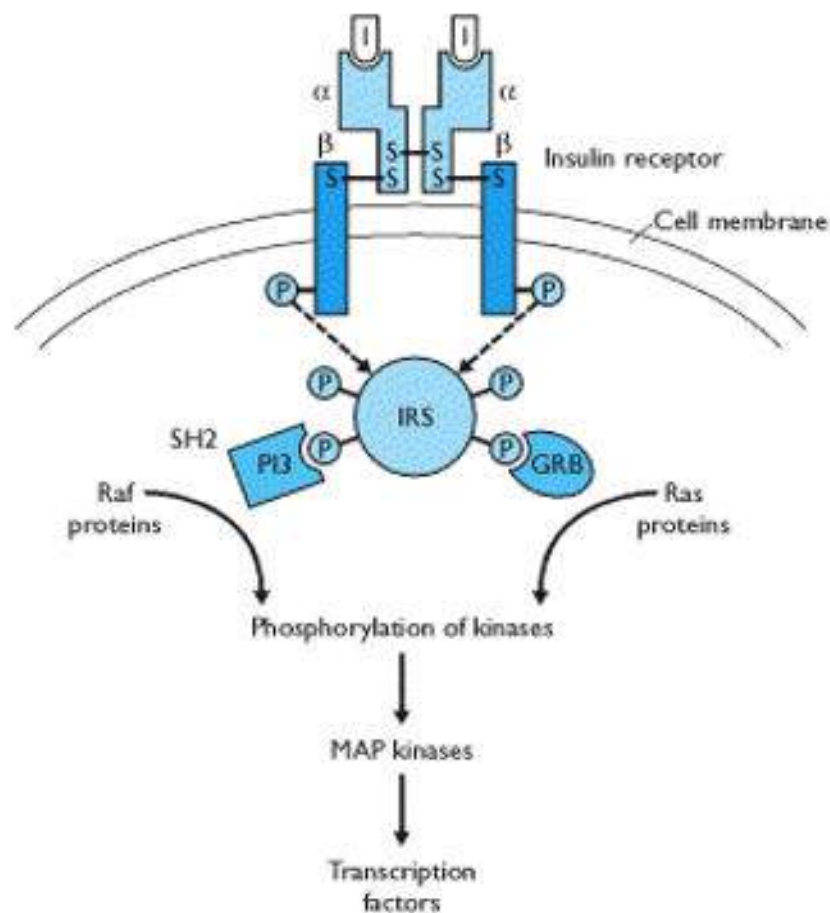


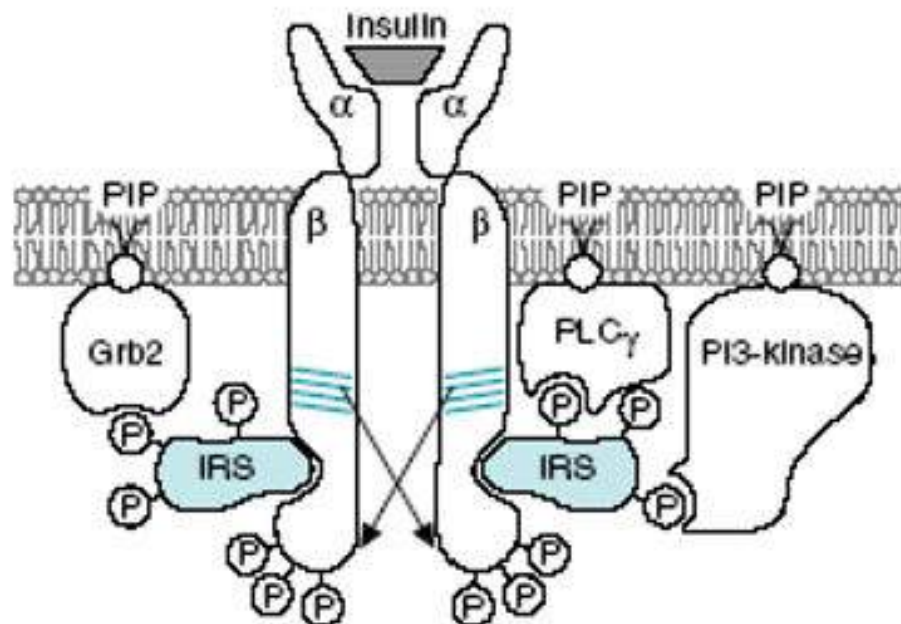
Transmembranski delovi se satoje od 3-4 AK ostatka koji odgovaraju jednom obrtu heliksa
12 transmembranskih heliksa sadrže 3 ili više polarnih naelektrisanih AK uz hidrofobne
Polarni ostaci AK (plava boja) formiraju kanal za glukozu

Srodni receptori

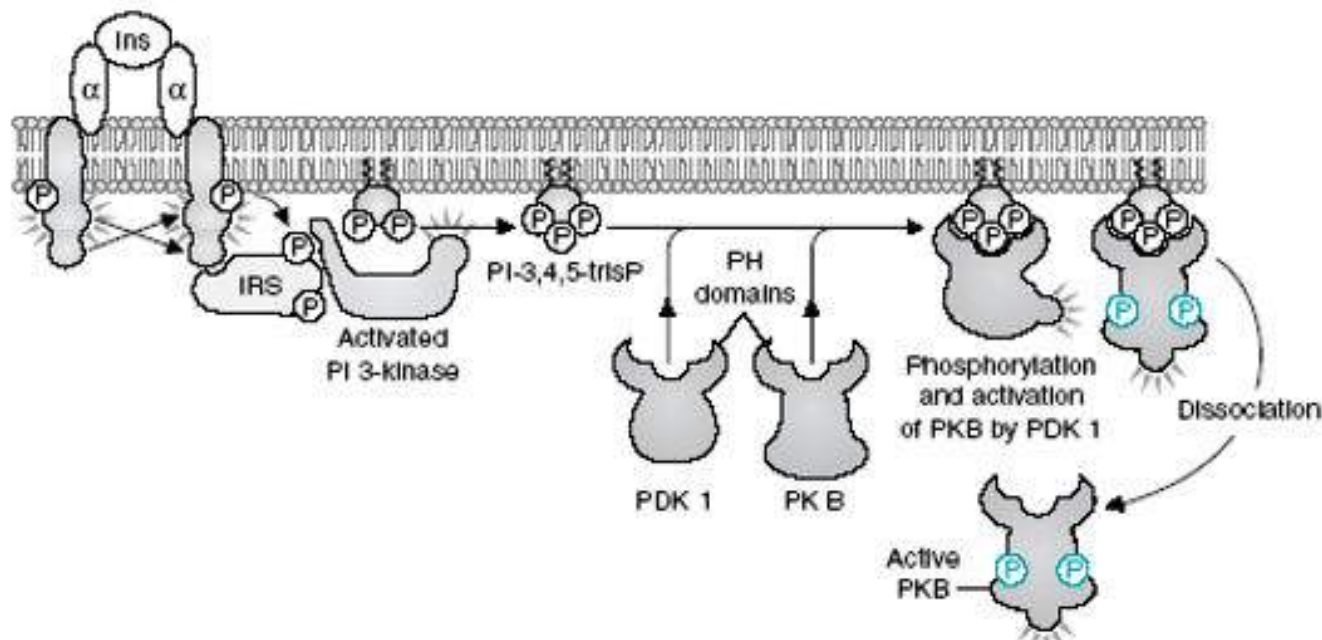


- Insulin svoje efekte ostvaruje nakon vezivanja za **specifičan glikoproteinski receptor sa tirozin kinaznom aktivnošću** u membrani ćelija.
- Različiti efekti insulina se ostvaruju
 - unutar sekundi ili minuta (transport, fosforilacija proteina, aktivacija i inhibicija enzima, sinteza RNK),
 - ili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

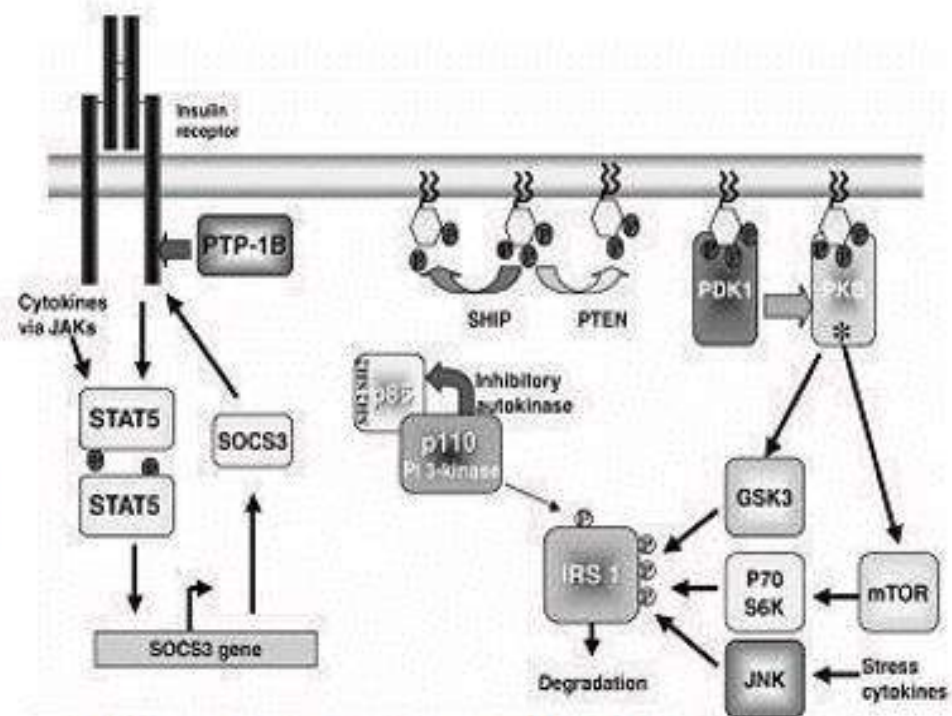




Insulinski receptor je tirozin kinaza koja, za razliku od drugih sličnih receptora (npr. za faktore rasta), postoji u membrani kao preformirani dimer čija svaka polovina ima α i β subjedinicu.

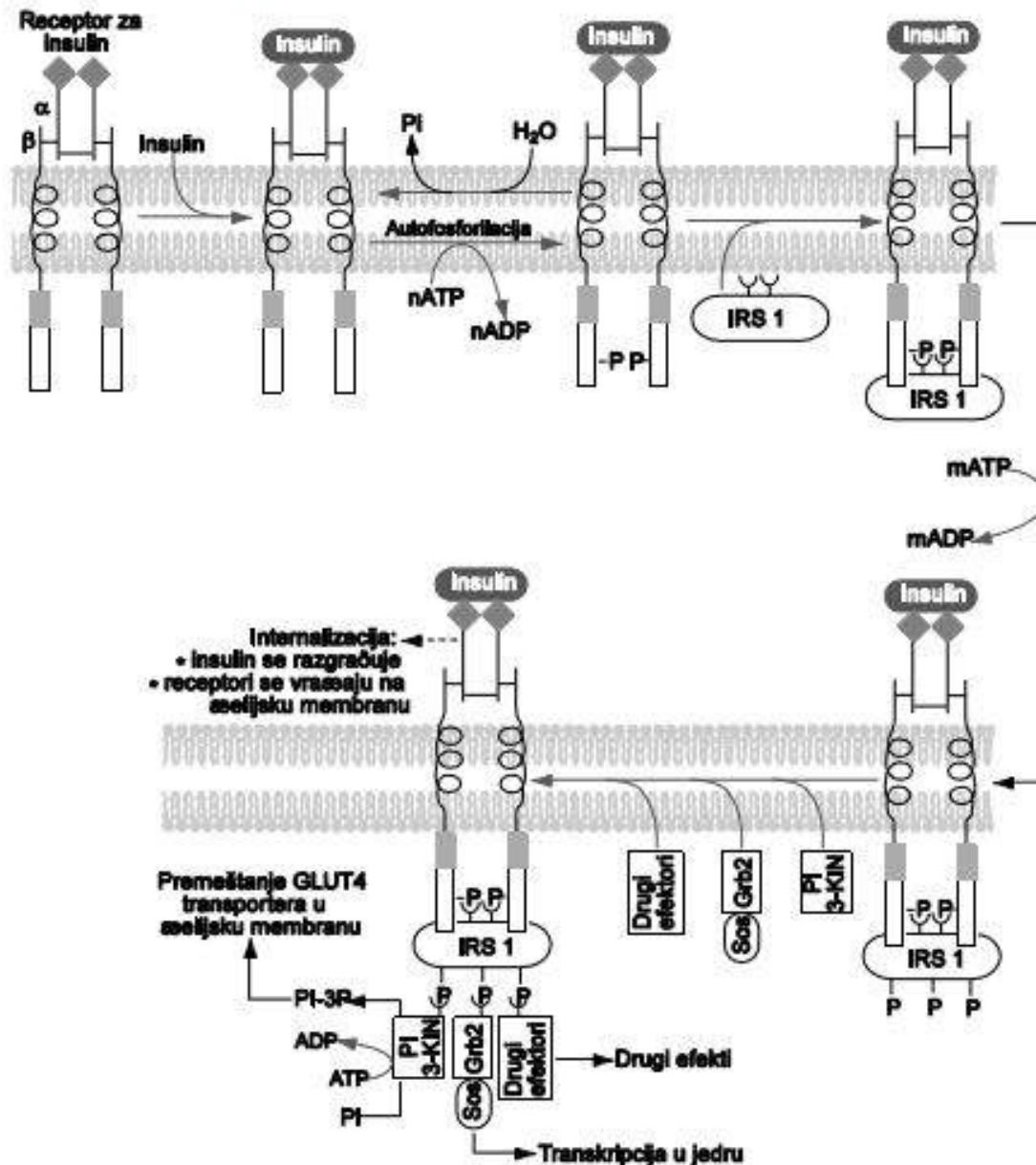


- Fosforilacija insulinskih receptora započinje fosforilaciju proteina insulin-receptor supstrata IRS1-4. Njihovom aktivacijom se pokreće aktivacija drugih protein kinaznih sistema:
- **fosfatidil inozitol 3-kinaze** (PI-3 kinaze)
- **fosfatidil inozitol (3,4,5) P3 kinaze** (protein kinaza B(PKB)/Akt)
- **mitogen-aktivirajuće kinaze** (MAP kinaze)



P.R. Shepherd, Acta Physiol Scand 2005, 183, 3-12

Insulinski receptor ima tirozin-kinaznu aktivnost



Regulatori oslobađanje insulina

Najvažniji regulatori oslobađanje insulina

glukoza +

Ostali regulatori

amino kiseline +

nervni stimulus +

hormoni GIT +

adrenalin -

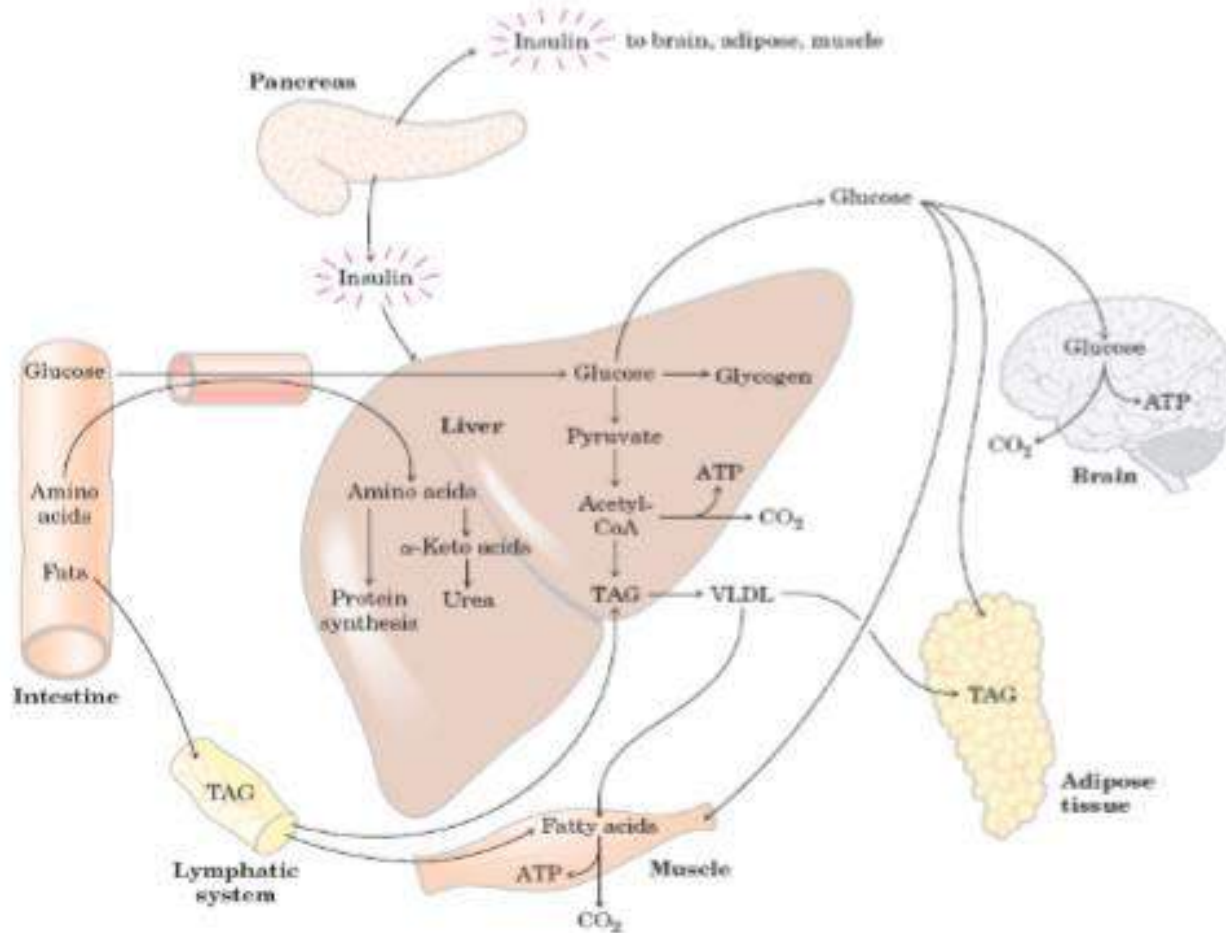
METABOLIZAM INSULINA

Vreme poluživota insulina je 3-5min (nema nosač u plazmi)

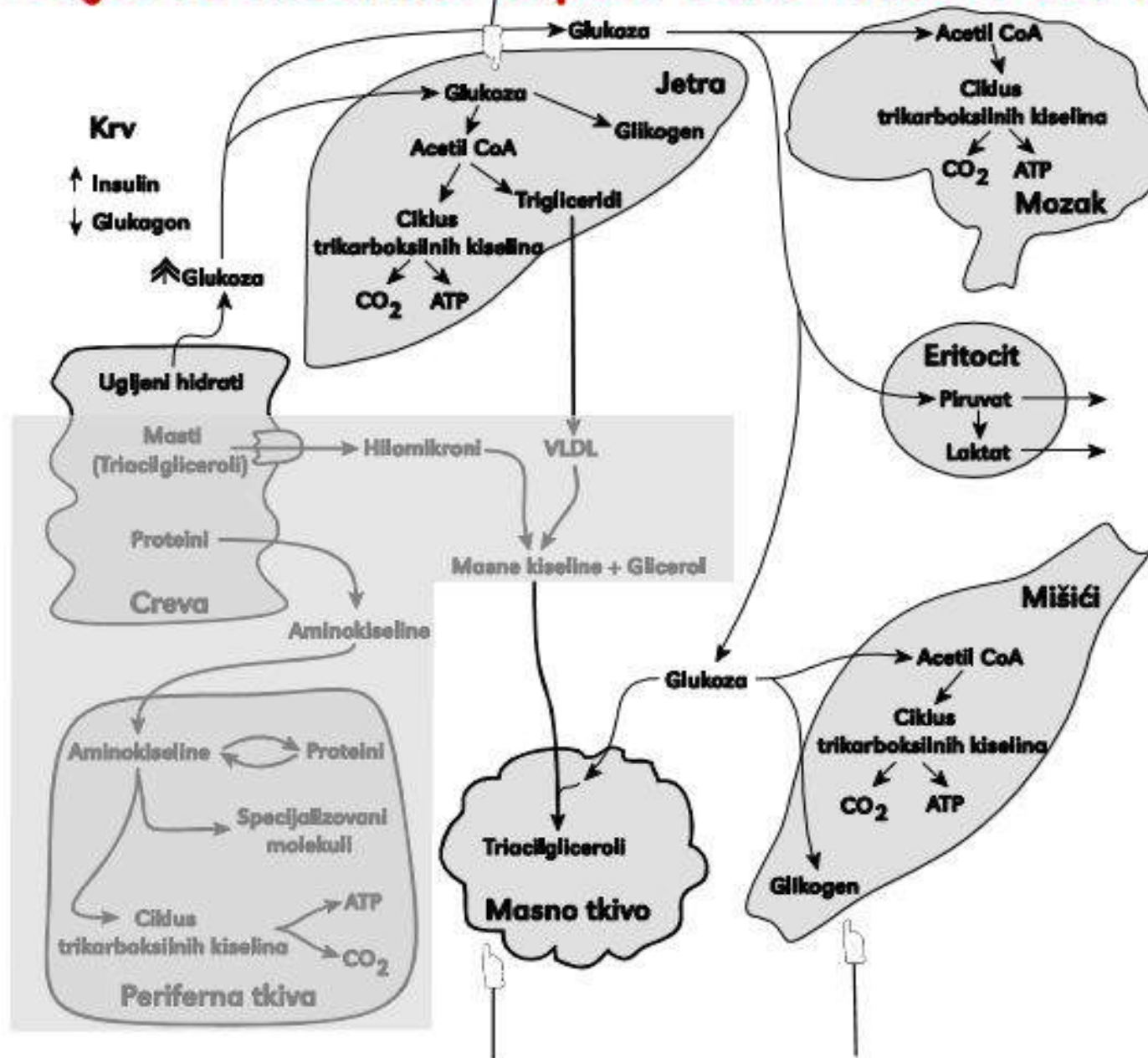
Za metabolizam inuslina su odgovorna dva enzimska sistema:

1. Insulin soecifična proteaza (bubreg, jetra, placenta)
2. Glutation-insulin transhidrogenaza- redukcija SS mostova

Stanje posle obroka-lipogena jetra



Dejstvo insulina neposredno nakon obroka



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

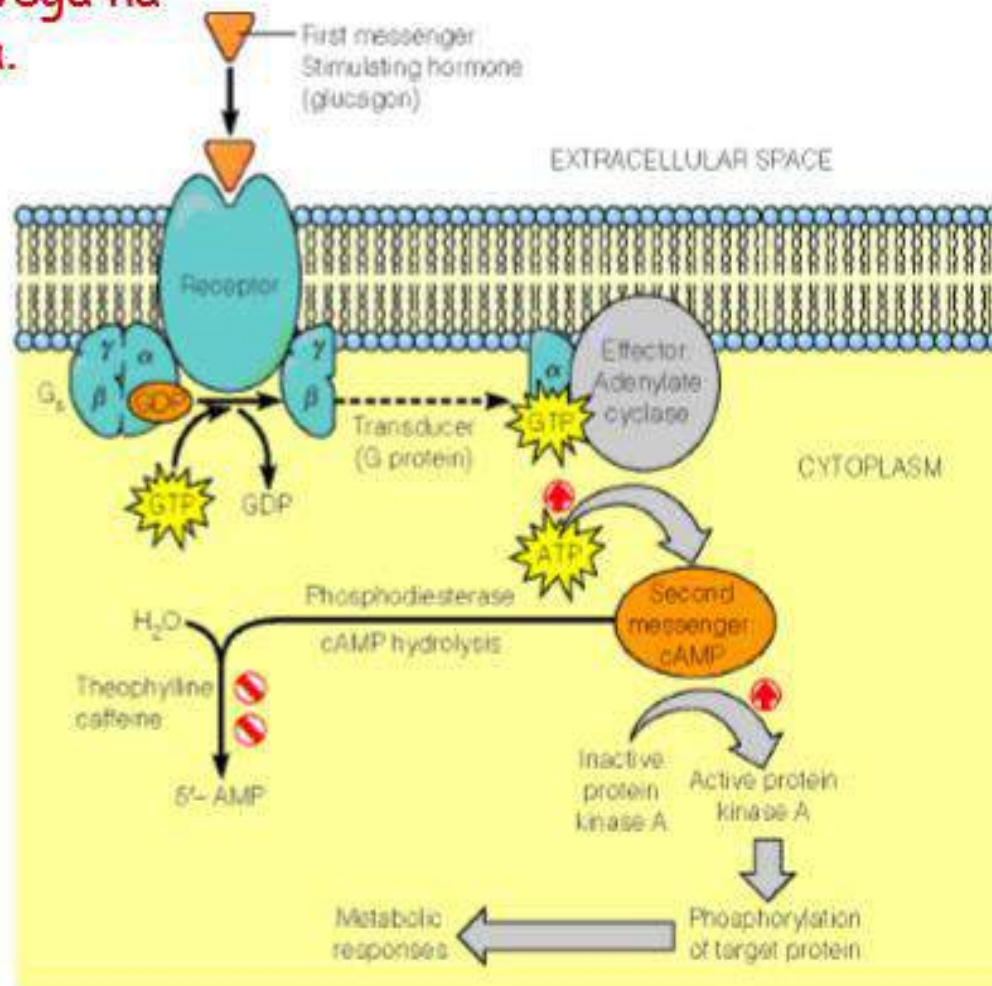
Sintetiše se u α -ćelijama iz mnogo većeg prekursora (160 ak). Već u lumenu zrnastog ER prelazi u proglukagon.

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.

Delovanje cAMP-a podrazumeva efekte na fosforilaciju/defosforilaciju proteina u ćeliji, pre svega na serin/treonin ostacima.



Regulatori oslobađanje glukagona

Najvažniji regulatori oslobađanje glukagona

glukoza (dir. i ind.) -

insulin -

amino kiseline +

Ostali regulatori

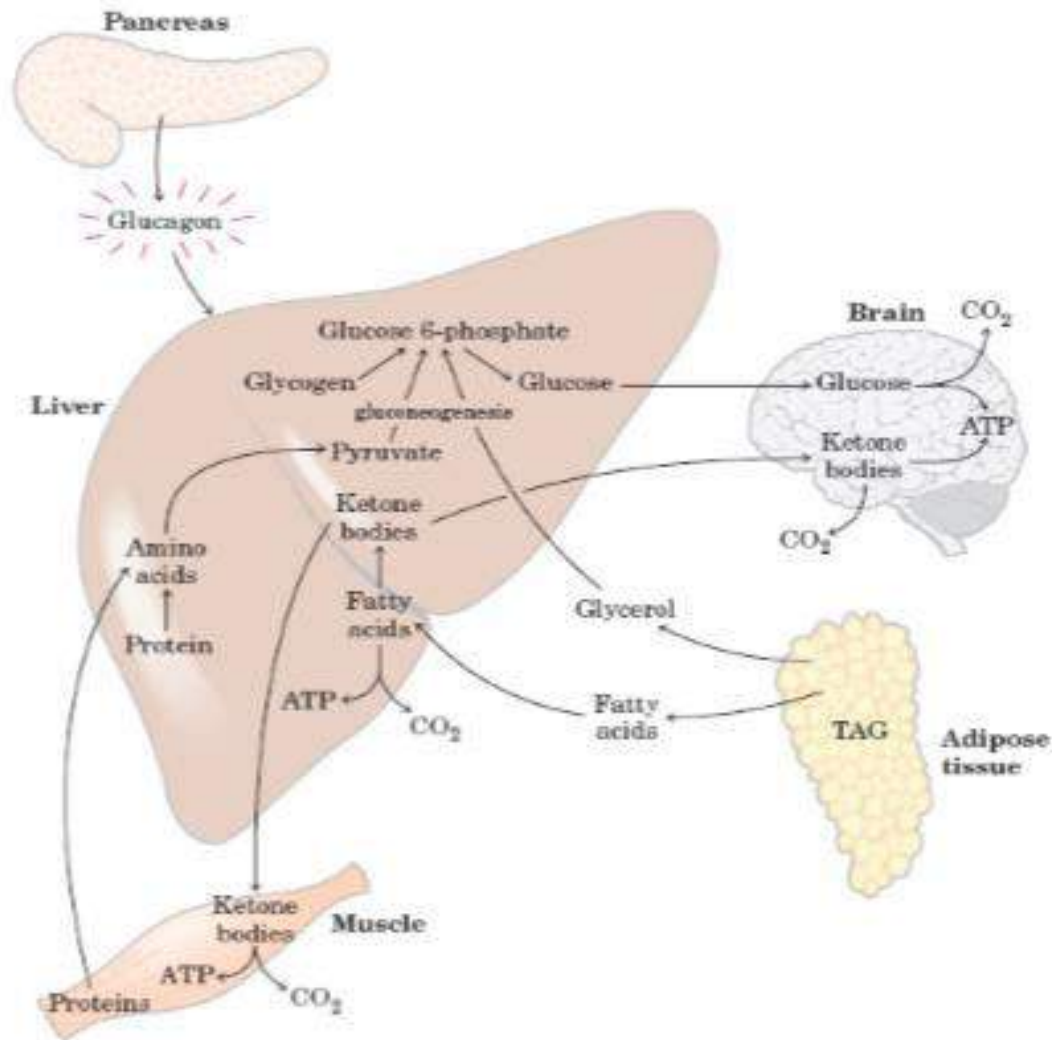
kortizol +

nervni stimulus (stres) +

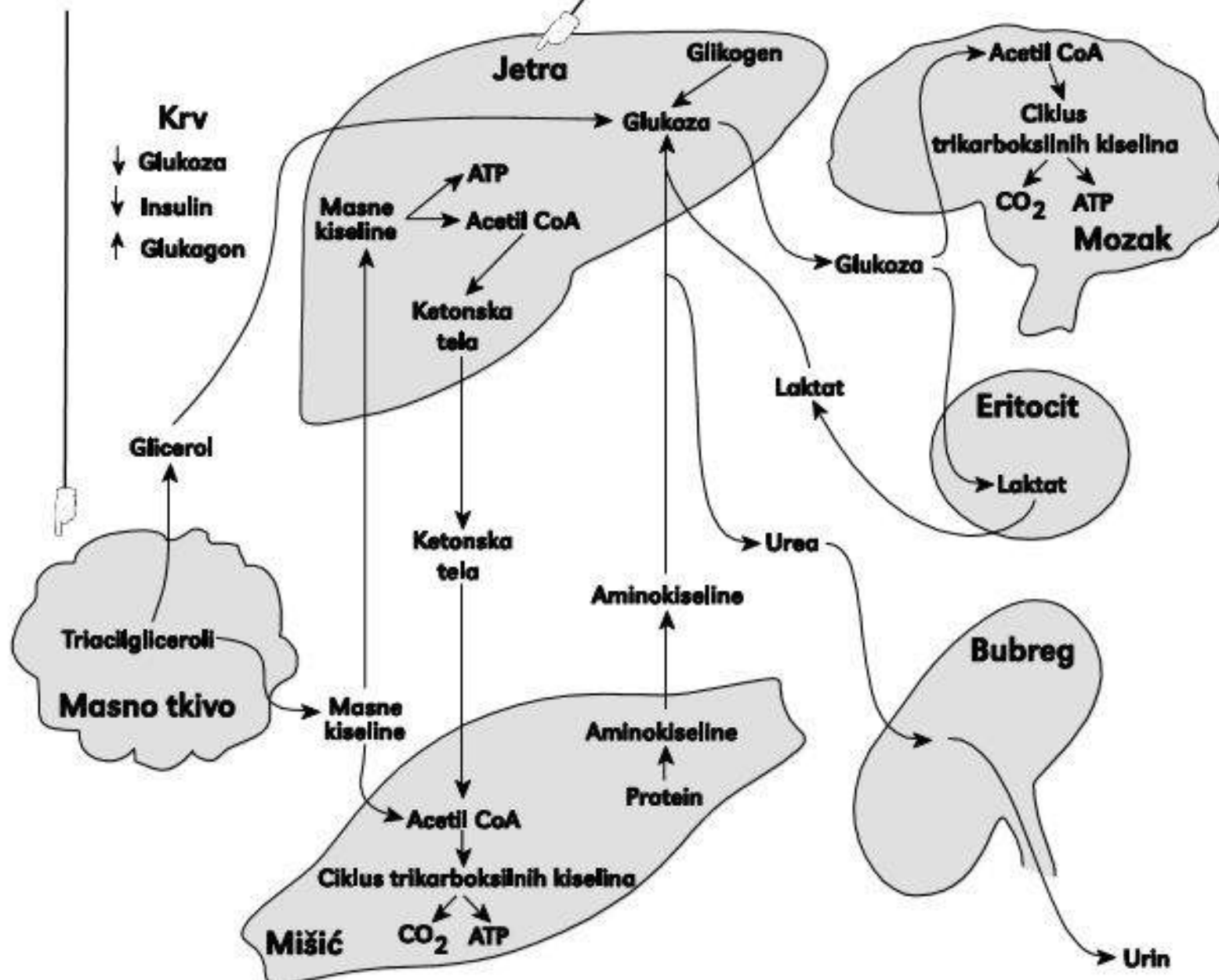
adrenalin +

hormoni GIT +

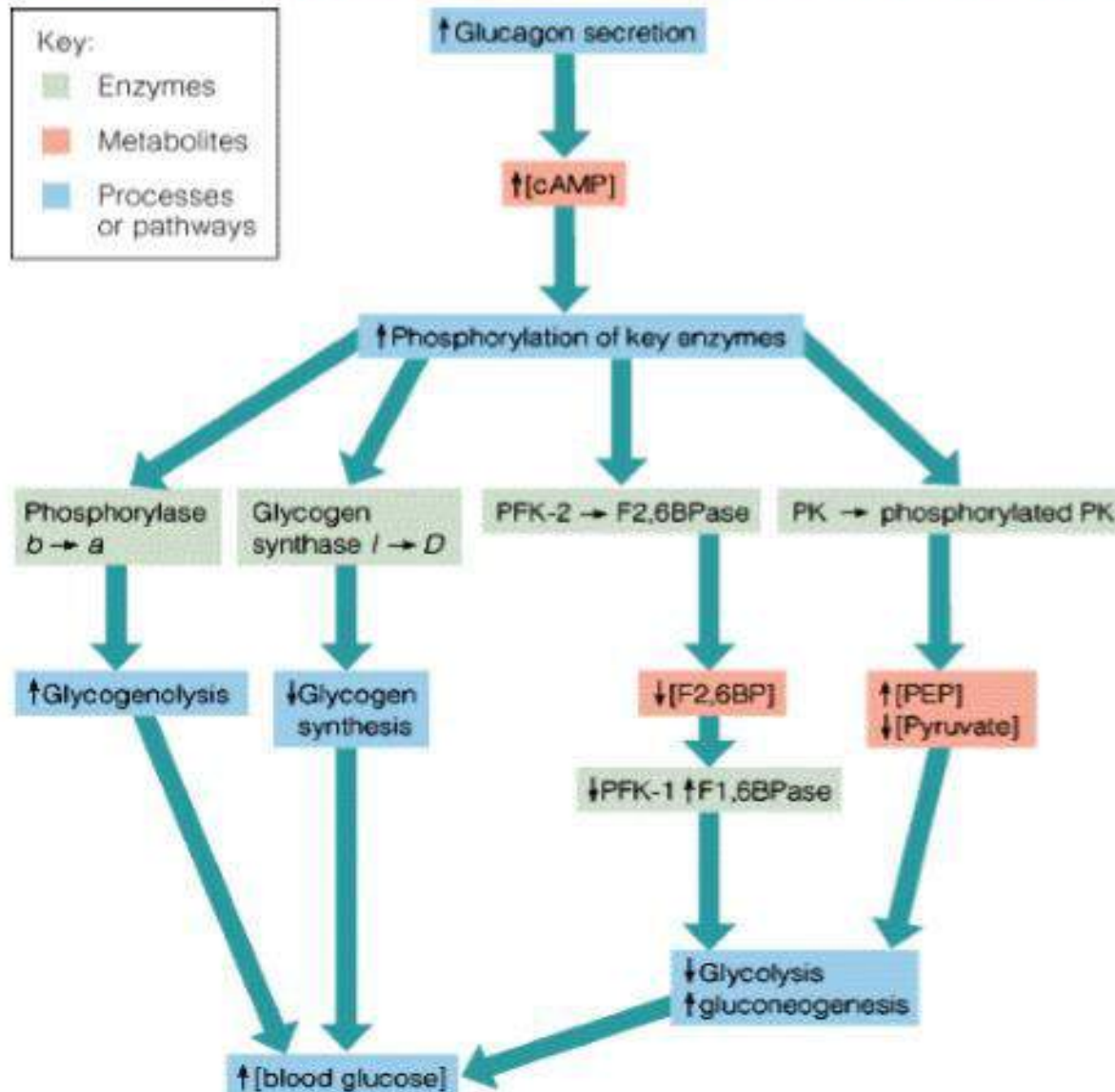
Stanje gladovanja- glukogena jetra



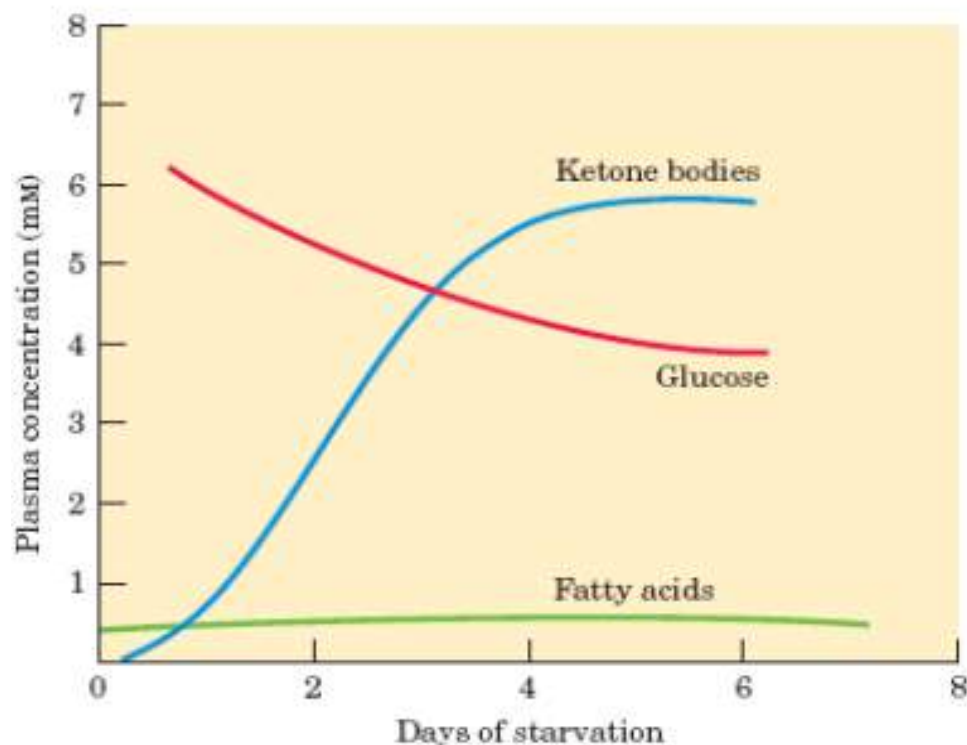
Dejstvo glukagona u periodu između obroka



Efekti glukagona na metaboličke procese



Koncentracija masnih kiselina, glukoze i ketonskih tela u plazmi tokom prve nedelje gladovanja

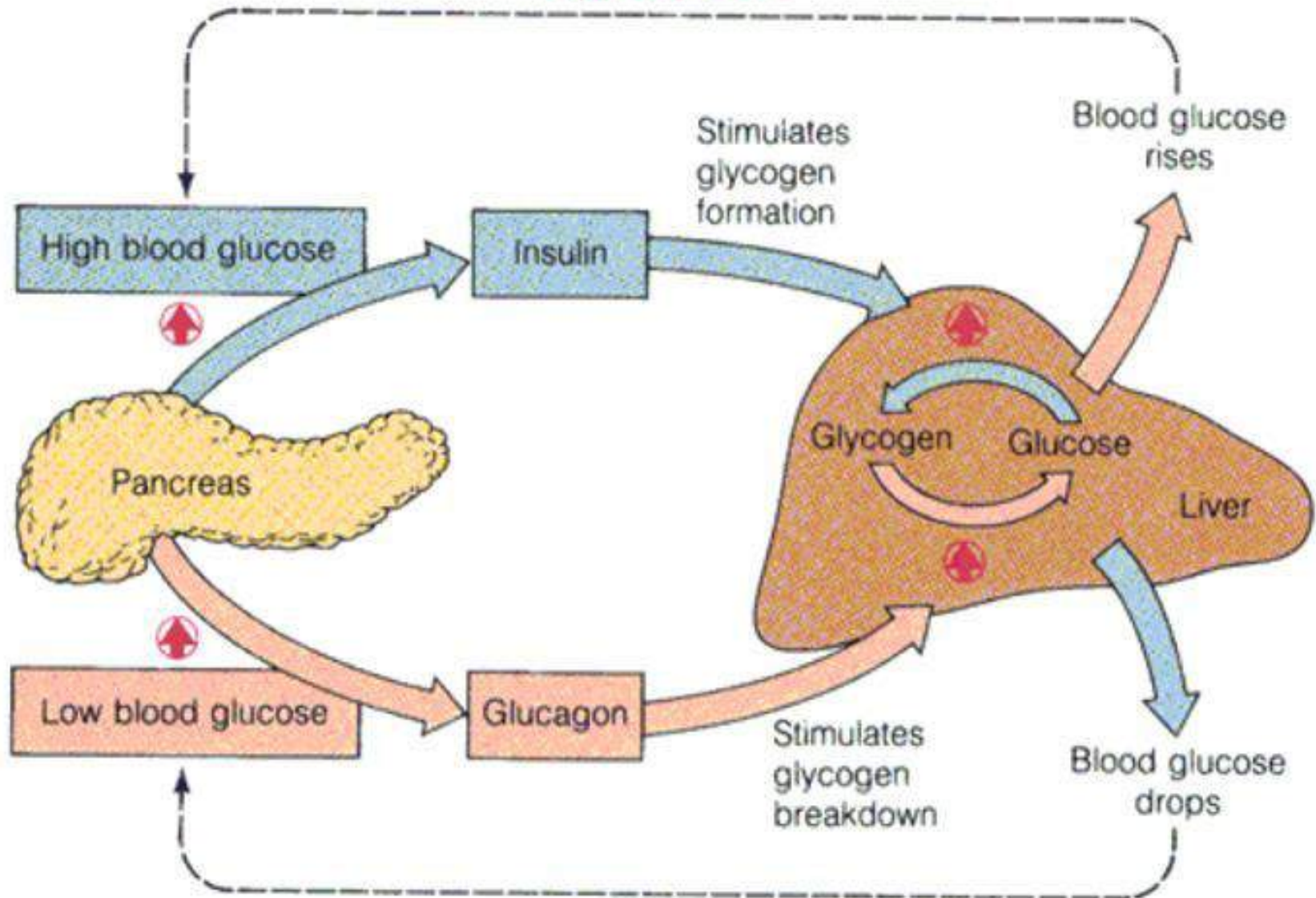


Bez obzira na aktivnost svih mehanizama za održavanje glikemije, nivo glukoze u krvi lagano počinje da pada posle 2-4 dana.

Nivo ketonskih tela, koji je gotovo nepromenljiv u stanju sitosti, počinje naglo da se povećava 2-4 dana od početka gladovanja. Ova hidrosolubila ketonska tela zamenjuju glukozu kao izvor energije tokom dužeg gladovanja.

Masne kiseline mozak ne može da koristi-ne prolaze KMB.

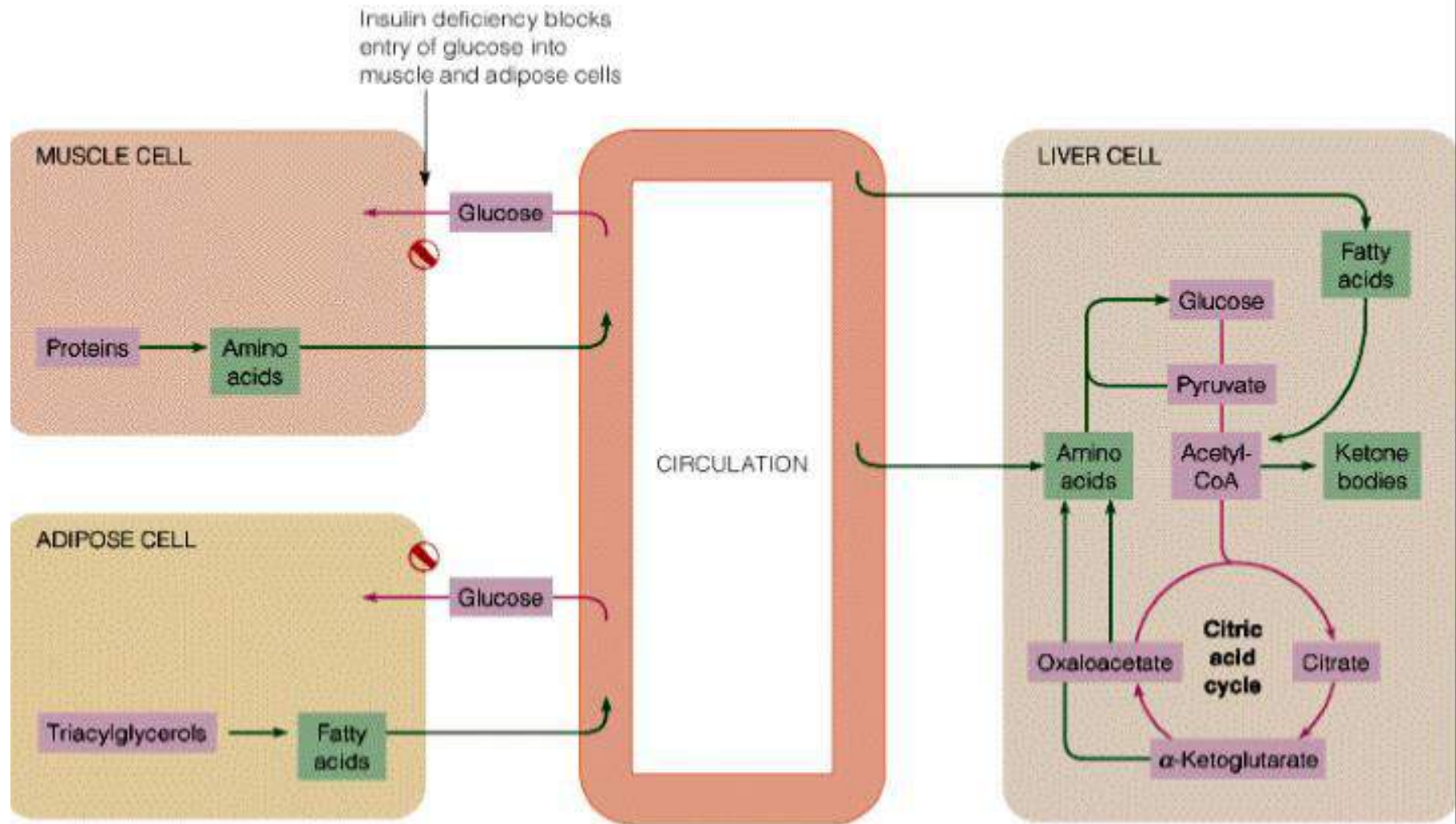
Hormonski odgovor na promene u koncentraciji glukoze



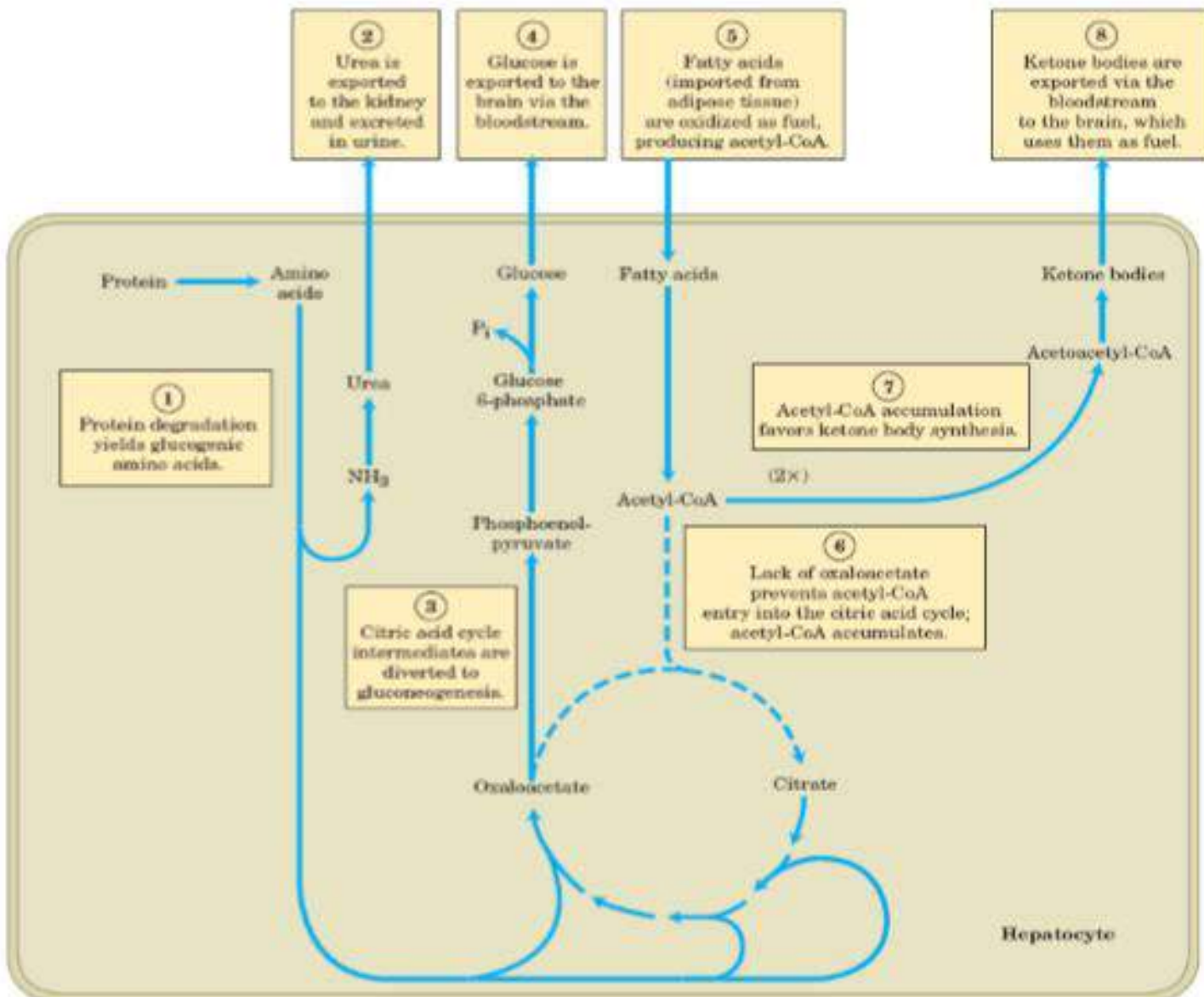
Efekti insulina i glukagona

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

Nemogućnost iskorišćavanja glukoze usled nedostatka insulina



Metabolizam "goriva" u jetri tokom produženog gladovanja ili nekontrolisanom diabetes mellitus-u



OSTALI DIABETOGENI HORMONI

KATEHOLAMINI

Sekrecija stimulisana bolom, stresom, krvarenjem, vežbanjem, hipoksijom, hipoglikemijom

Ach (hipotalamus)- medula nadbubrega (influks Ca zbog depolarizacije membrane)

Efekti: Inhibicija sekresije insulina

Povećana srčana akcija, povećana TA

GLUKOKORTIKOIDI

Stumulusi-isti kao kod kateholamina

Sinteza monoamina u telima neurona srednjeg mozga- CRH (stimulisan Ach i 5-HT)- korteks nadbubrega

Efekti: Inhibicija sinteze proteina, povećana proteoliza

Povećana lipoliza

Smanjeno preuzimanje glukoze

Povećana glukoneogeneza

RAST I DIFERENCIJACIJA

Hormoni štitaste žlezde

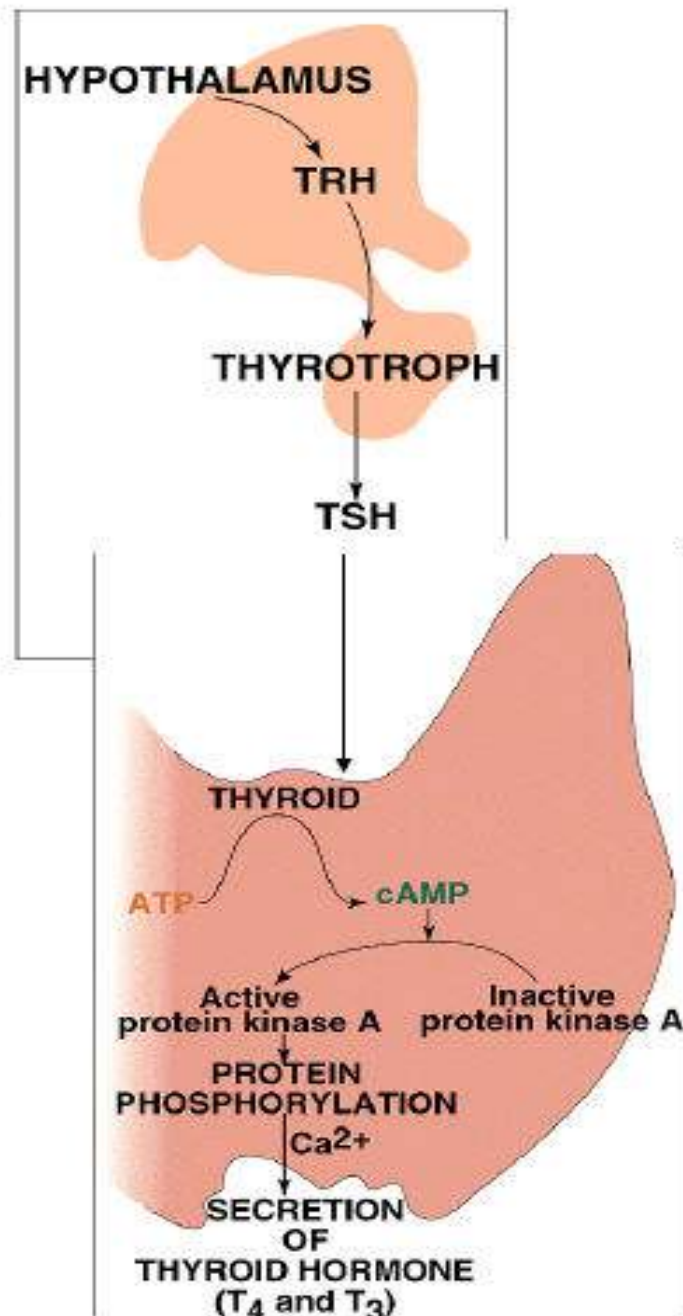
- Štitasta žlezda proizvodi dva hormona:
 - 3,5,3'-trijodtironin (T3) i
 - 3,5,3',5'-tetrajodtironin (T4, tiroksin)
- koji učestvuju u regulaciji opšteg metabolizma, razvoja i diferencijacije tkiva.
- Ovi hormoni regulišu **gensku ekspresiju** mehanizmom koji je sličan mehanizmu delovanja steroidnih hormona.
- Tiroidne ćelije štitaste žlezde su polarizovane- apikalno su nabrane i orijentisane ka lumenu folikula dok su bazalno u bliskom kontaktu sa mrežom kapilara.

- Hormoni štitaste žlezde su jedinstveni po tome što zahtevaju oligoelement jod za biološku aktivnost.
- Prekursor T3 i T4 je tireoglobulin, veliki, jodirani, glikozilirani protein sa molekulskom masom oko 660kDa. Tireoglobulin se sastoji od dve subjedinice. Sadrži 115 ostataka tirozina od kojih svaki predstavlja potencijalno mesto jodinacije.

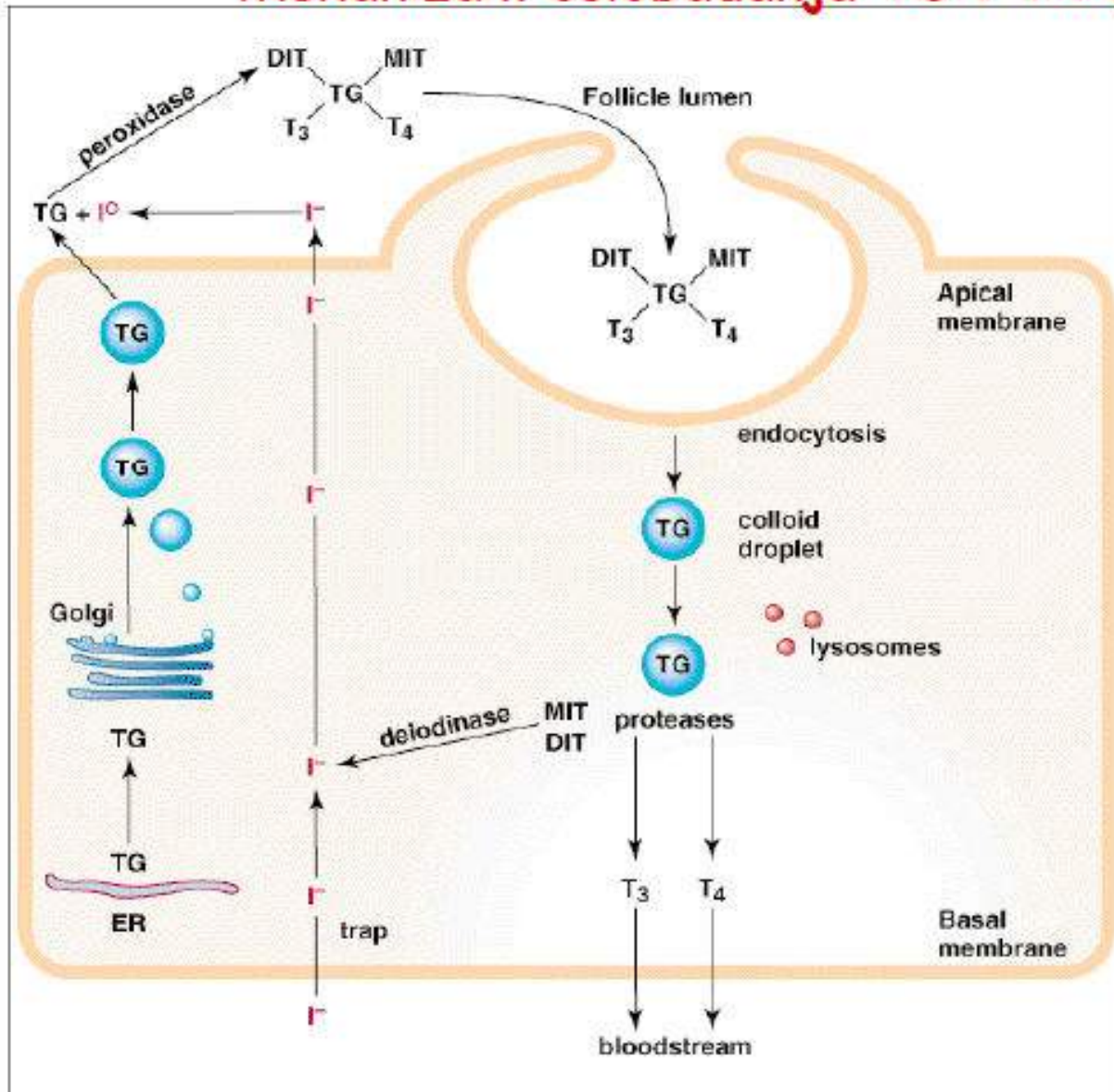
- Tireoglobulin se sastoji od 5000 amino kiselina koje omogućavaju uspostavljanje odgovarajuće konformacije neophodne za povezivanje bočnih lanaca tirozina i organifikaciju joda u procesu sinteze hormona.
- Tireoglobulin je prohormon.
- Sintetiše se u bazalnim delovima tireocita, zatim se prebacuje u lumen folikula gde u formi ekstracelularnog koloida predstavlja skladišnu formu T3 i T4.
- U normalnoj štitastoj žlezdi postoje zalihe hormona za nekoliko nedelja.

KONTROLA SEKRECIJE TIROIDNIH HORMONA

- Unutar nekoliko minuta posle stimulacije štitaste žlezde sa TSH (ili cAMP), dolazi do značajnog povećanja mikrovila na apikalnoj membrani.
- Ovaj, od mikrotubula zavistan proces, dovodi do zahvatanja tireoglobulina koji se procesom pinocitoze vraća nazad u folikularne ćelije.
- Nastali fagozomi se fuzionišu sa lizozomima i grade fagolizozome.
- Unutar ove strukture različite proteaze i peptidaze hidrolizuju tireoglobulin do amino kiselina uključujući jodotironine.
- T4 i T3 se oslobađaju sa bazalnog dela ćelije verovatno olakšanom difuzijom u krv.



Mehanizam oslobađanja T3 i T4 u cirkulaciju

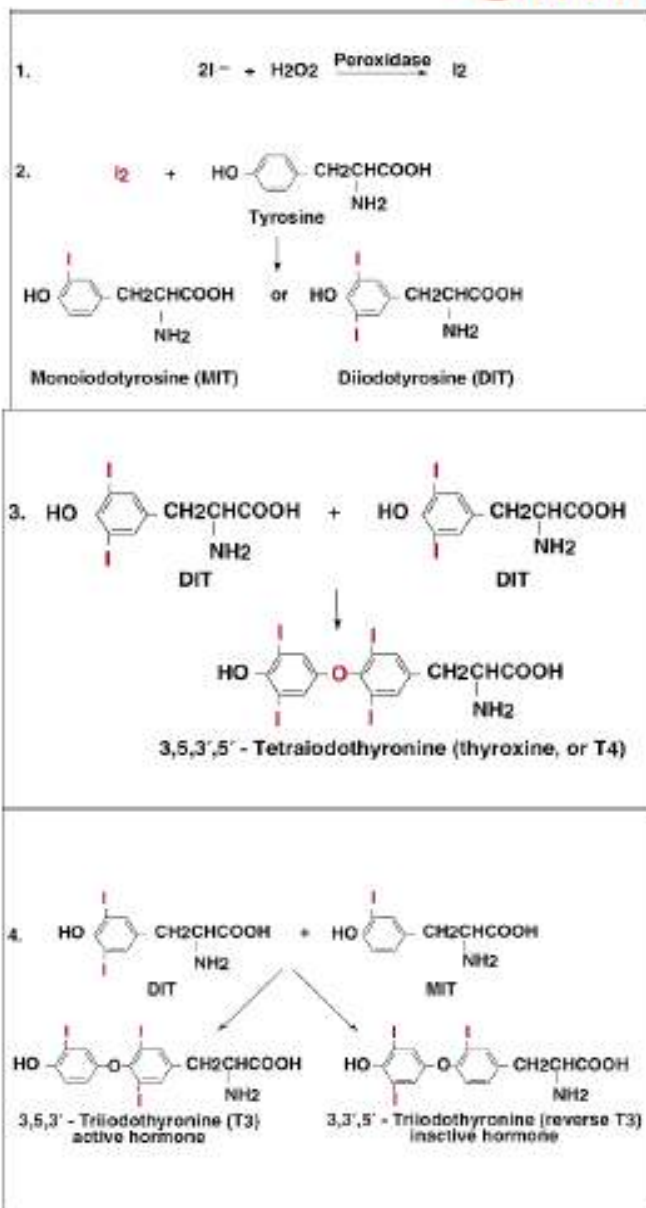


"Hvatanje" jodida na bazalnoj membrani dovodi do njegovog koncentrovanja 30X.

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

Neiskorišćeni MIT i DIT se dejodinišu (dejodinaza, NADPH zavistan enzim koji se nalazi u bubregu i u jetri) i oslobođeni joni jodida ponovo koriste za sintezu hormona

Sinteza jodotironina



U acinusnim ćelijama štitaste žlezde sintetišu se T3 i T4:

1. Transport J₂ iz krvi nasuprot koncentracionom gradijentu

Štitasta žlezda može da vrši koncentrisanje I⁻ nasuprot elektrohemijском gradijentu. Jodna pumpa zahteva energiju i povezana je sa Na⁺,K⁺-ATPazom. Regulisana je primarno sa TSH.

Oksidacija joda se odvija pod delovanjem enzima tireoperoksidaze. Vodoniк peroksid neophodan za ovu reakciju se proizvodi pomoću NADPH zavisnog enzima.

2. Jodinacija tirozil ostatak na tireoglobulinu

Oksidovani jod reaguje sa tirozinom u tireoglobulinu i nastaju monojod tirozin (MIT, 3) i diiod tirozin (DIT, 3 i 5). U reakciju je verovatno uključena tireoperoksidaza

3. Spajanje dva molekula diiodotirozina u T4

4. Spajanje monojodo- i diiodotirozina u T3 i T4

Povezivanje dva DIT i stvaranje T4 ili povezivanje MIT i DIT i stvaranje T3 se odigrava u molekulu tireoglobulina. Smatra se da i ovu reakciju katališe tireoperoksidaza.

- Najveći deo cirkulišućih hormona štitaste žlezde se vezuje za dva specifična vezujuća proteina:
 - tiroksin-vezujući globulin (TBG) i
 - tiroksin-vezujući prealbumin (TBPA).
 - Kvantitativno je značajniji TBG koji vezuje T4 i T3 sa sto puta većim afinitetom od TBPA.
 - Pod normalnim uslovima TBG vezuje nekovalentno skoro sav T3 i T4 u plazmi (70%)
 - Mala frakcija **nevezanih (slobodnih) hormona** je odgovorna za biološku aktivnost hormona (0,03% ukupnog T4 i 0,3% ukupnog T3).
- Poluživot u plazmi je 1-1,5 dan (T3) odnosno 7 dana (T4).

Inaktivacija tiroidnih hormona

- Tiroidni hormoni se metabolišu potpunom dejodinacijom, deaminacijom ili dekarboksilacijom.
- Vezivanjem za glukuronide i sulfate u jetri dolazi do stvaranja hidrofilnijeg molekula koji se ekskretuje u žuč, reapsorbuje u crevima, dejodira u bubregu (dejodinaza, NADPH zavistan enzim koji se nalazi u bubregu i u jetri) i konjugovan sa glukuronidima izlučuje urinom.
- Razgrađuju se u jetri, bubregu, mišiću i drugim tkivima gde dejodinacijom nastaju neaktivni proizvodi.

Mehanizam delovanja

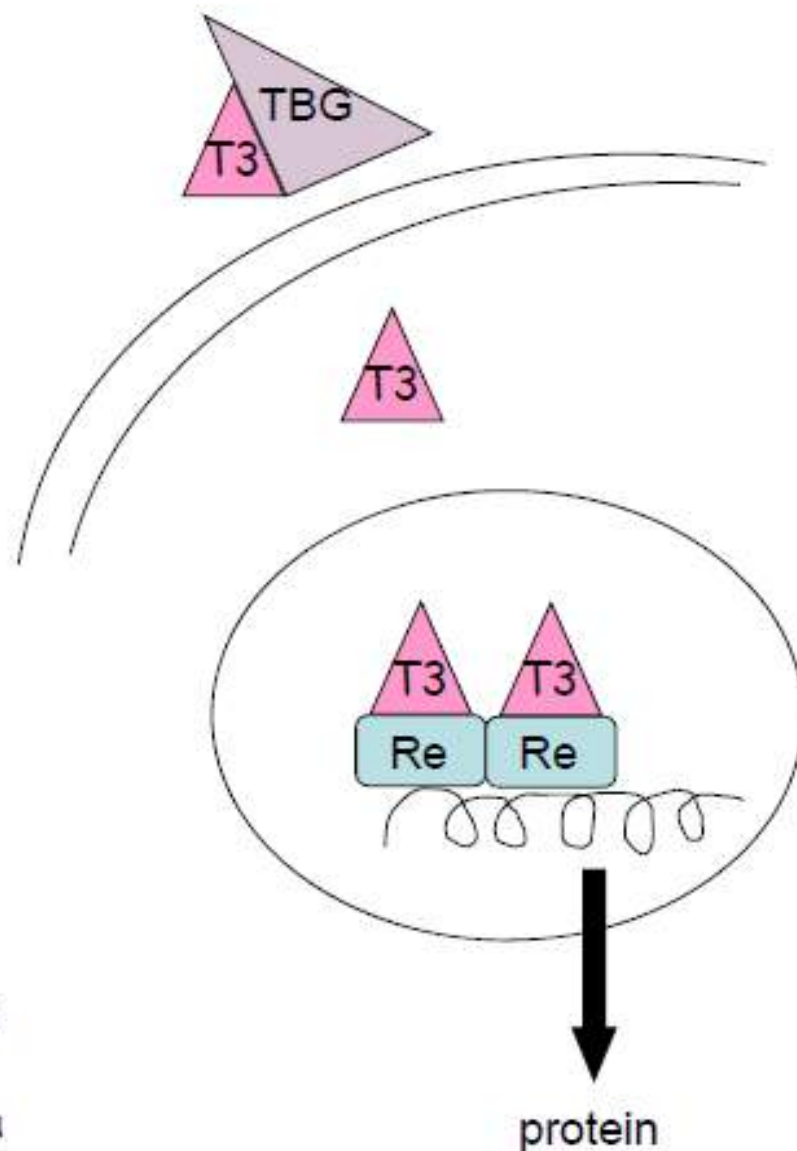
Tiroidni hormoni su liposolubilni i vezuju se za specifične receptore visokog afiniteta koji se nalaze u jedru ciljnih ćelija.

T3 se vezuje sa oko 10 puta većim afinitetom od T4 i ima proporcionalno veću biološku aktivnost.

Na periferiji oko 80% cirkulišućeg T4 prelazi u T3- odgovoran za najveći deo produkcije T3.

Hormon receptor kompleksi grade dimere, koji intereaguju sa DNK i utiču na proces genske ekspresije.

Tiroidni hormoni se vezuju i za receptore u citoplazmi koji imaju mnogo manji afinitet. Ovi receptori verovatno služe da se tiroidni hormoni zadrže u blizini



Efekti tiroidnih hormona

- U najvećem broju tkiva (izuzev mozga, slezine i testisa) tiroidni hormoni povećavaju metabolički obrt **povećavanjem broja i veličine mitohondrija, indukcijom sinteze enzima respiratornog lanca, povećanjem koncentracije Na/K-ATPaze u membrani i propustljivosti za Na⁺ i K⁺.**
- S obzirom da oko 15-40% energije u bazalnim uslovima u ćelijama troši na aktivnost Na/K-ATPaze, pod uticajem hormona štitaste žlezde dolazi do značajnog povećanja bazalnog metabolizma (bazalni metabolizam se može povećati i za 100% u prisustvu viška hormona i smanjiti za 50% u slučaju deficijencije).

Metabolički 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

Kalorigeni efekti

Tokom oksidacije hranljivih materija, deo energije se oslobađa u vidu toplote.

T3 povećava proizvodnju toplote delovanjem na kataboličke puteve.

T3 i T4 senzibilišu simpatički nervni sistem na stimulatorni efekat hladnoće, što dovodi do oslobađanja noradrenalina.

Noradrenalin deluje na smeđe masno tkivo i mišić menjajući propustljivost za Na^+ , što, zauzvrat, povećava aktivnost Na^+, K^+ ATP-aze, potrošnju ATP-a i dalje stimuliše oksidaciju hranljivih materija.

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	Mobilizacija hranljivih materija Održava glikemiju između obroka	Aktivira glukoneogenezu i glikogenolizu Aktivira oslobađanje MK iz masnog tkiva
adrenalin	Mobilizacija hranljivih materija tokom akutnog stresa	Stimuliše dobijanje glukoze iz glikogena Stimuliše oslobađanje MK iz masnog tkiva
kortizol	Obezbeđuje prilagođavanje promenljivim potrebama tokom dužeg perioda	Stimuliše mobilizaciju AK iz proteina mišića Stimuliše glukoneogenezu Stimuliše oslobađanje MK iz masnog tkiva

POREMEĆAJ FUNKCIJE ŠTITASTE ŽLIJEZDE

HIPERTIREOIDIZAM

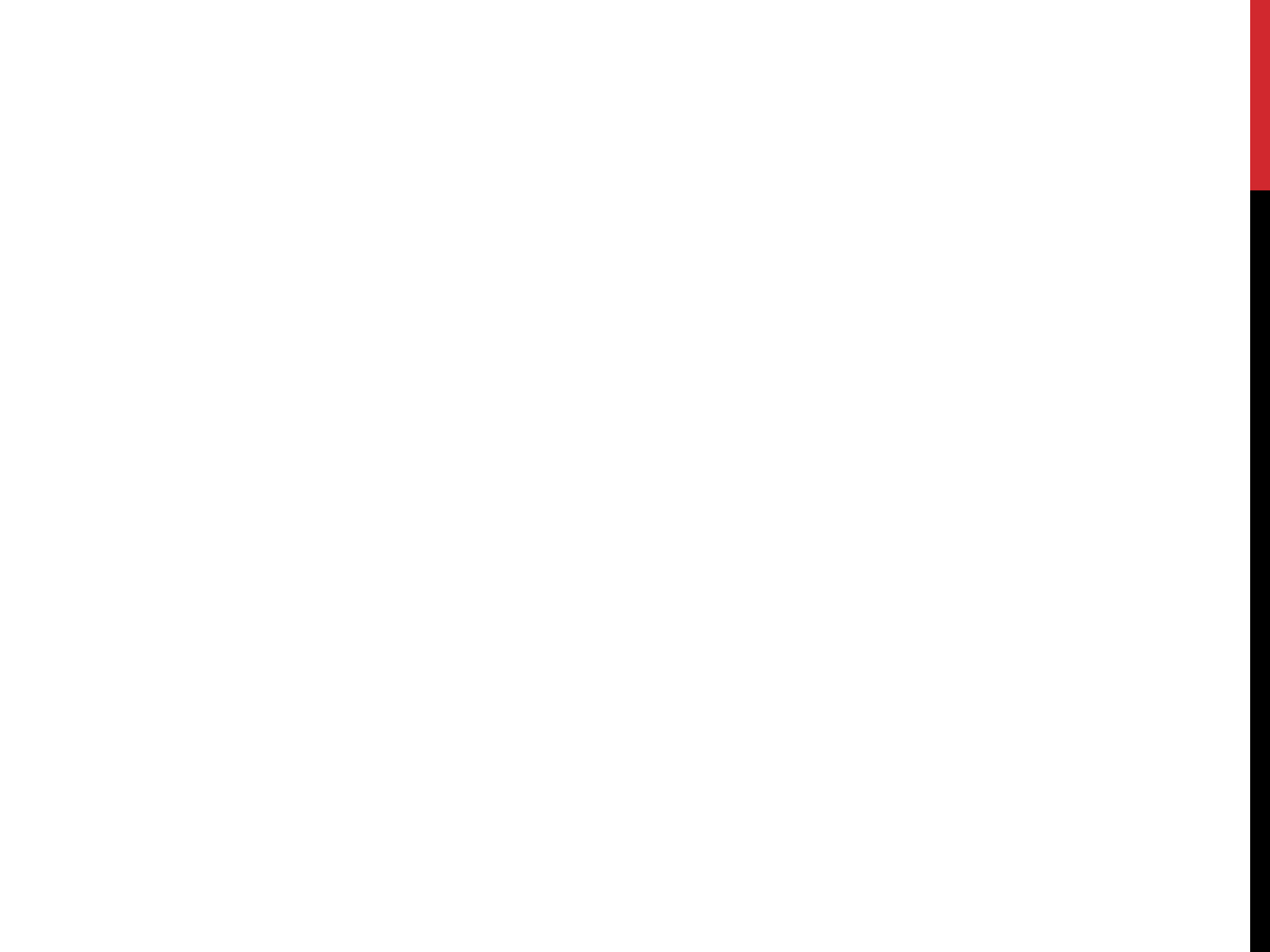
- *hipermetabolizam, gubitak tjelesne mase, prevelika vrućina, znojenje, uznemirenost, - azotni bilans*
- *Bazedovljeva bolest – egzoftalmus, u krvi visoke koncentracije T3 i T4 a snižen TSH*

HIPOTIREOIDIZAM

- *Najčešće poslije 40 godine života, primarni ili sekundarni*
- *Primarni – kretenizam*
- *Sekundarni – MIXEDEM – usporen bazalni metabolizam, osjetljivost na nisku temperaturu, hipoglikemija, povećanje tjelesne težine, hiperholesterolinemija, edemi ruku i nogu zbog nakupljanja mukopolosaharida u potkožno tkivo, mentalna apatija, hipertenzija*

ENDEMSKA GUŠAVOST

- *Nedostatak joda u hrani, karakteristika pojedinih lokaliteta*







HORMONI KOJI REGULIŠU METABOLIZAM KALCIJUMA

parathormon, kalcitonin, vitamin D

Hormoni koji deluju na metabolizam Ca^{2+}

I ako unos Ca^{2+} može veoma varirati, njegove unutarćelijske i vanćelijske koncentracije se održavaju konstantnim. U EĆT, $[\text{Ca}^{2+}]$ je 10000-12000 puta veća nego unutar ćelije.

Povećanje $[\text{Ca}^{2+}]$ u ćeliji je zajednički imenitelj za smrt ćelije, bez obzira na ono što ga je izazvalo.

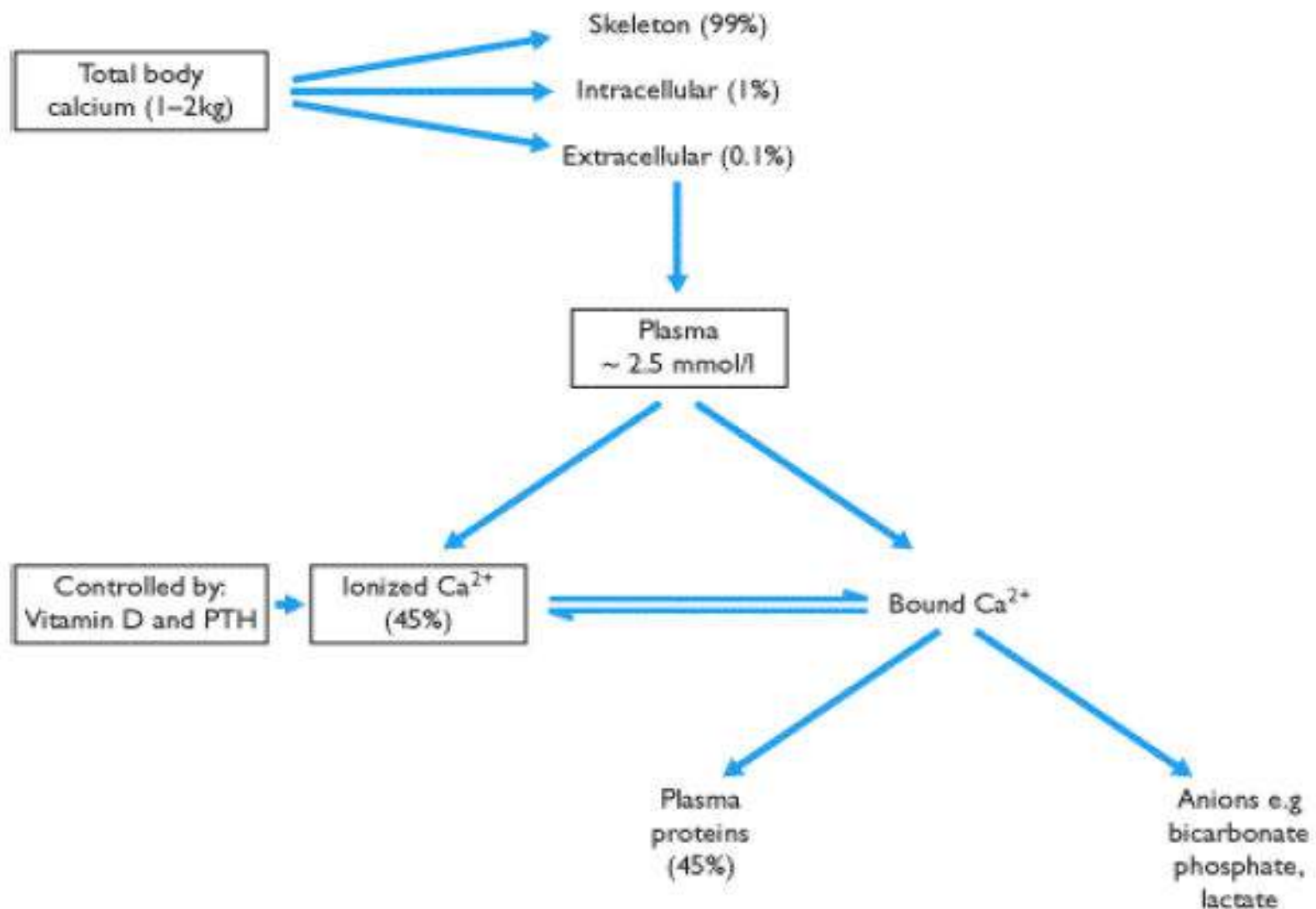
U održanju $[\text{Ca}^{2+}]$ u EĆT, kao i u ćeliji, učestvuju

- Paratireoidni hormon
- Kalcitonin, kao i
- $1,25\text{-(OH)}_2 \text{D}_3$, čija aktivacija zavisi od odnosa prethodna dva hormona

Ovi hormoni deluju na ciljna tkiva (kost, tanko crevo, bubreg)

Postoji negativna povratna sprega između "slobodnog" Ca^{2+} u plazmi i sinteze i sekrecije ovih hormona

Distribucija kalcijuma u organizmu



Joni kalcijuma učestvuju u: neuromišićnoj ekcitaniji, koagulaciji krvi, procesima sekrecije, transportu i održavanju integriteta plazma membrane, enzimskim reakcijama, lučenju hormona i oslobađanju neurotransmitera.

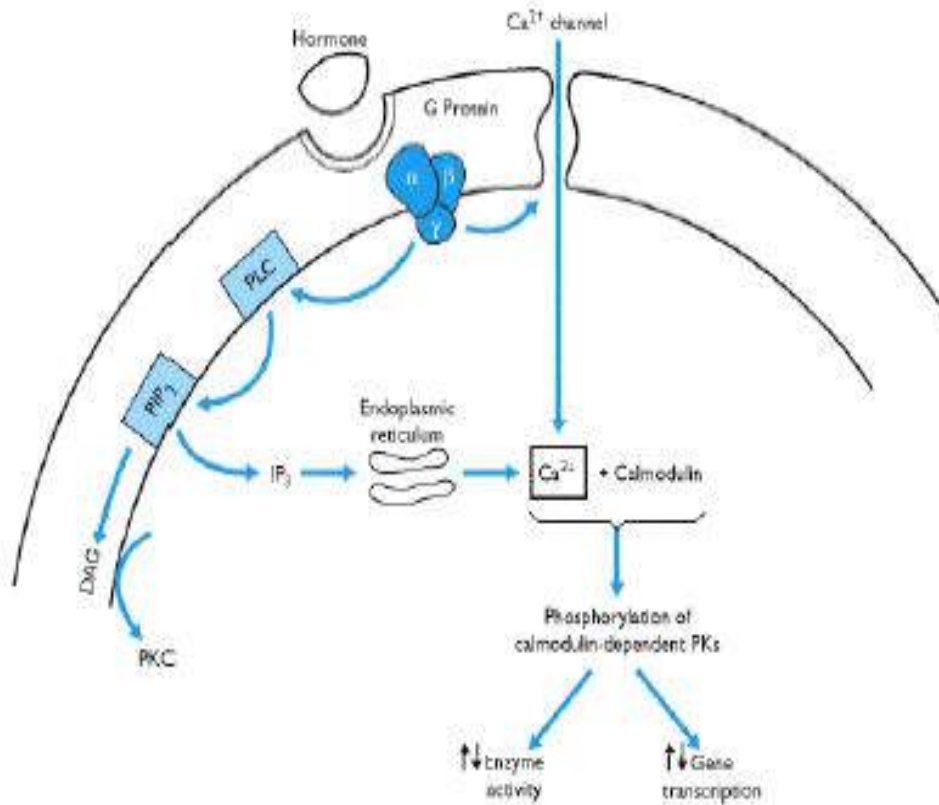
U plazmi se nalazi u tri oblika:

1. U kompleksima sa organskim kiselinama
2. Vezan za proteine
3. Jonizovan (1,1- 1,3mmol/l)

Promene u konc. proteina dovode do paralelne promene konc. Ca^{2+} . Vezivanje kalcijuma za proteine zavisi i od pH. Tako npr acidoza pogoduje jonizaciji čime povećava koncentraciju jonizovanog kalcijuma dok alkalozu povećava vezivanje Ca^{2+} za proteine i time snižava koncentraciju jonizovanog Ca^{2+} .

Homeostaza kalcijuma- koncentracioni gradijent između vanćelijske i unutarćelijske tečnosti je 1000- unutarćelijski posrednik.

Kalcijum kao sekundarni glasnik



Konc Ca^{2+} u ćeliji ~ $0.1 \mu\text{mol/l}$

Kao odgovor na određeni stimulus, unutarćelijska koncentracija kalcijuma se povećava 10-100 puta.

Formira se kalcijum-kalmodulin kompleks

Aktivacija protein kinaze C...
aktivacija unutarćelijskih kinaza
....MEK-MAPK

Dolazi do prolaznog odgovora-
mišićna kontrakcija, fosforilacija
enzima...

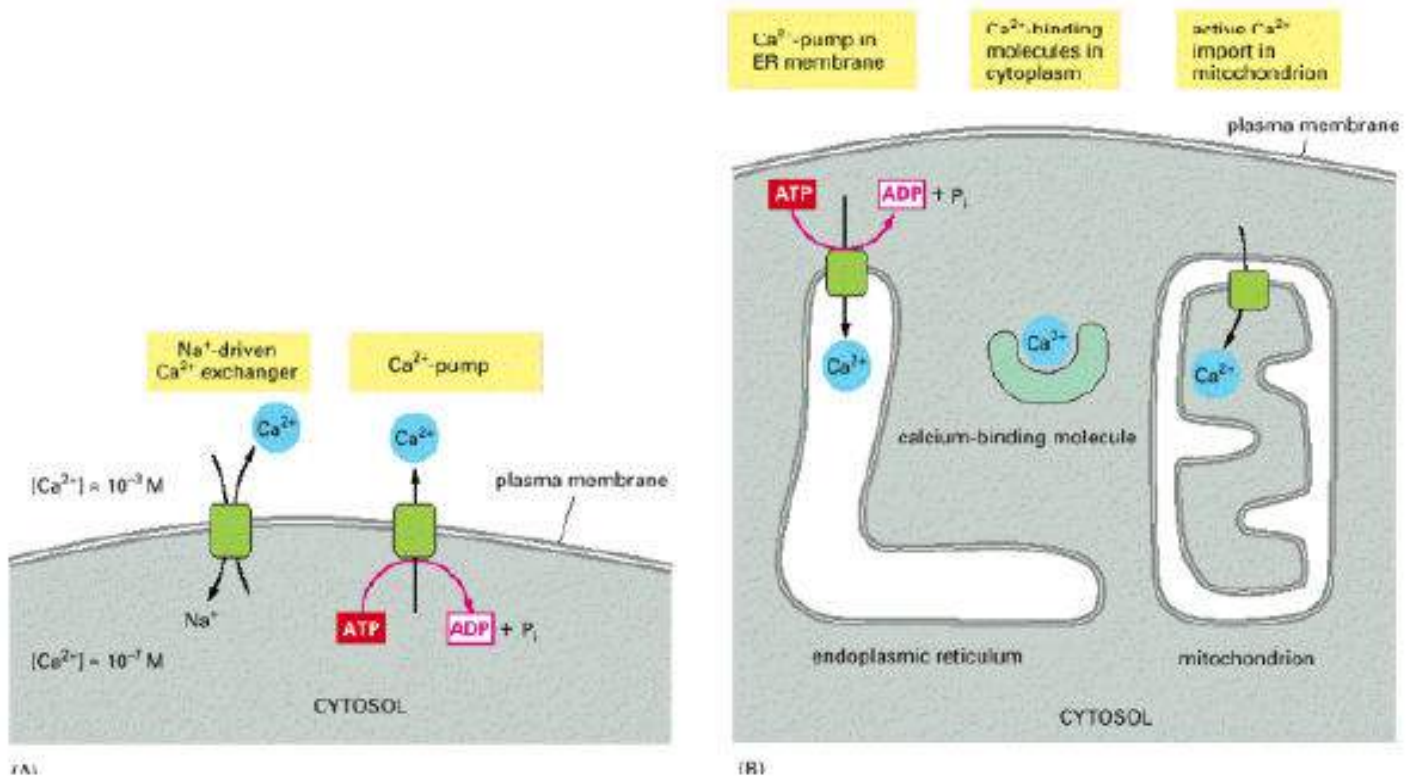
Ca²⁺ u ćeliji

Koncentracija Ca²⁺ u ćeliji se održava u submikromolarnom intervalu (u EĆT je to mmol).

Ca²⁺ se konstantno uklanja iz citosola u EĆT, kao i u subćelijske organele

Ca²⁺-ATP-aza transporter na ćelijskoj i membrani endoplazmatskog i sarkoplazmatskog retikuluma

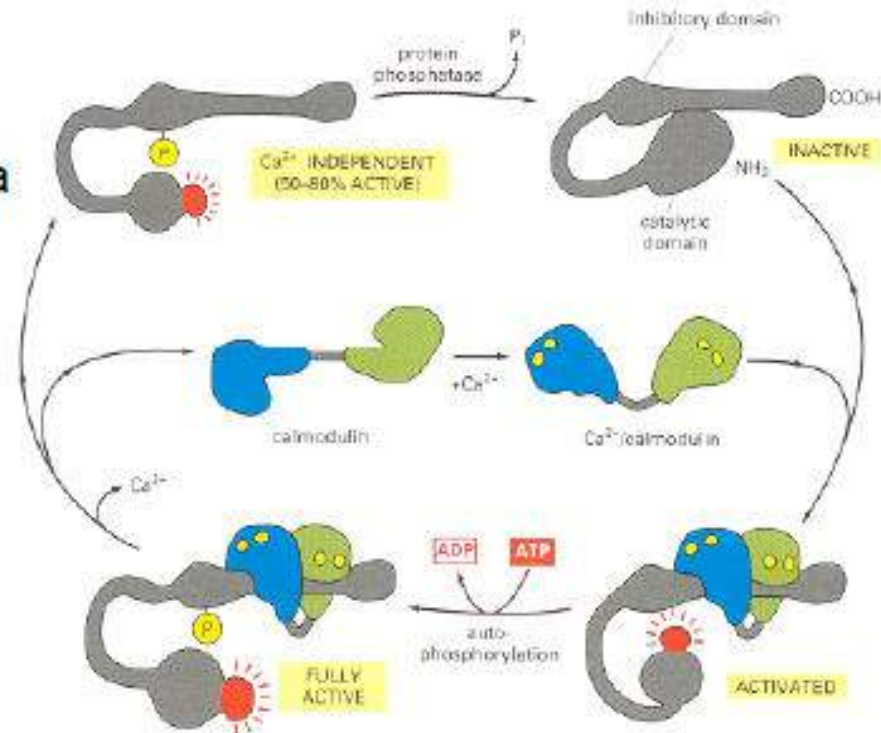
Ca²⁺, Na⁺ antiporter na ćelijskoj i mitohondrijalnoj membrani



Proteini koji vezuju Ca^{2+}

Kalmodulin

Ca^{2+} zavisni regulatorni protein, ima 4 mesta za vezivanje Ca^{2+} .
Vezivanje Ca^{2+} dovodi do konformacione promene, što omogućava da kalmodulin aktivira enzime ili jonske kanale



Pored kalmodulina, i troponin-tropomiozin proteini vezuju kalcijum, pre svega na mestu kontakta sa motornim proteinima, aktinom i miozinom, sprečavajući njihov međusobni kontakt

Fosfati- u organizmu, na fiziološkom pH se uglavnom nalaze u obliku HPO_4^{2-} i H_2PO_4^- koji se zajednički označavaju kao Pi (neorganski fosfat).

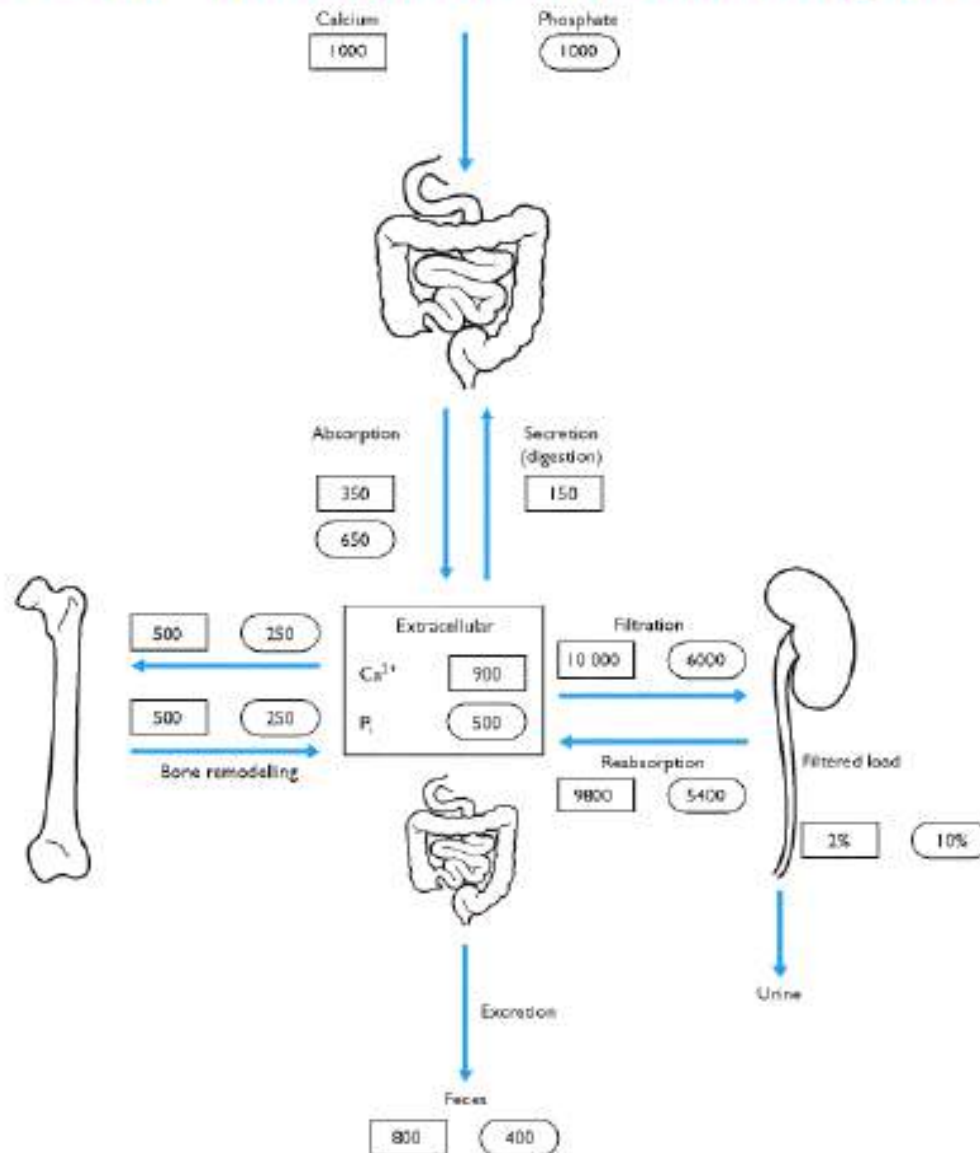
Fosfat je esencijalan za:

- Sintezu visokoenergetkih jedinjenja (ATP, kreatin fosfat)
- Unutarćelijski prenos signala- sekundarni glasnik kao cAMP i IP3
- Za strukturu DNK, RNK i fosfolipida
- Značajan je unutarćelijski anjon koji koji održava ravnotežu katjonima K^+ i Mg^{2+}

Kosti sadrže oko 85% fosfata a manje od 5% se nalazi u ćelijama i manje od 0.03% u serumu

Vanćelijska koncentracija fosfata je obrnuto proporcionalna koncentraciji kalcijuma zbog čega se homeostaza dva jona reguliše recipročno istim hormonima.

Dnevni "obrt" kalcijuma i fosfata (unos 1000mg)



Normalan dnevni unos Ca^{2+} u organizam- 1000mg

Normalan dnevni unos fosfata u organizam- 800-1500mg

Homeostaza fosfata se primarno reguliše na nivou bubrega:

□GF fosfata

□Reapsorpcija 80% filtriranog fosfata

Fosfati se kroz luminalnu stranu epitelnih ćelija tubula resorbuju $\text{Na}^+/\text{PO}_4^{3-}$ kotransporterom a kroz bazolateralnu stranu pasivno.

Maksimalna brzina reapsorpcije fosfata varira: ako se poveća unos fosfata, smanjuje se i obrnuto.

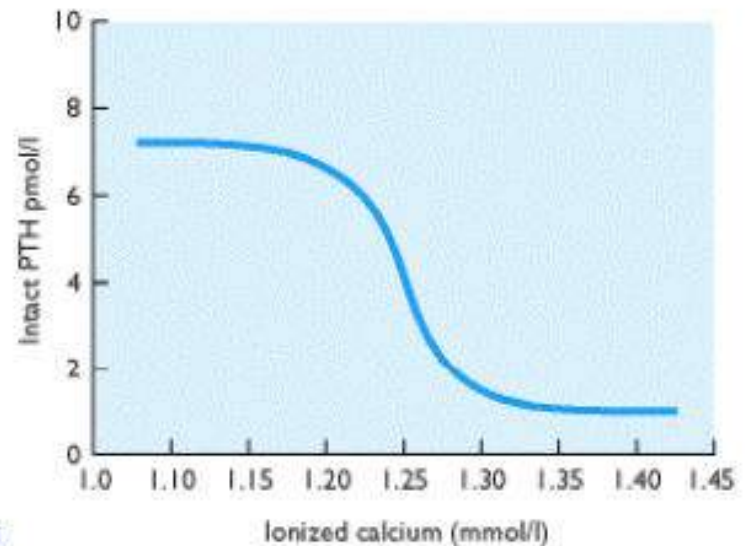
U slučaju hronične insuficijencije bubrega, pacijenti ne mogu da ekskretuju fosfate, Pi se akumulira u organizmu. Ovaj Pi stvara komplekse sa Ca^{2+} čime smanjuje koncentraciju jonizovanog Ca^{2+} - dolazi do sekundarnog hiperparatireoidizma.

↓ [Ca²⁺] u plazmi

U uslovima ↓ [Ca²⁺] u plazmi, hipokalcemični stimulus dovodi do ↑ sekrecije PTH iz glavnih ćelija paratireoidne žlezde i ↓ sekrecije kalcitonina iz parafolikularnih ćelija štitaste žlezde. Usled toga dolazi do

- ↑ resorpcija Ca²⁺ i ↑ resorpcija PO₄²⁻ u kostima,
- ↓ izlučivanja Ca²⁺ u bubrezima i
- ↑ apsorpcije Ca²⁺ u tankom crevu

Pored toga, PTH stimuliše prevođenje 25-(OH)D₃ u 1,25-(OH)₂D₃ u bubrezima, što dovodi do povećanja sinteze Ca²⁺-transportnog proteina u tankom crevu, što dalje omogućava bolju resorpciju Ca²⁺



↑ [Ca²⁺] u plazmi

Usled ↑ [Ca²⁺] u plazmi nešto iznad normalnih vrednosti, suprimirana je sekrecija PTH i sekretuje se CT. Usled toga dolazi do

↓ resorpcija Ca²⁺ i ↓ resorpcija PO₄²⁻ u kostima,

↑ izlučivanja Ca²⁺ u bubrezima i

↓ apsorpcije Ca²⁺ u tankom crevu

Ovi procesi se nastavljaju sve dok ne dođe do ponovne normalizacije [Ca²⁺] u plazmi

Sve ove promene se odvijaju unutar sekundi, i omogućavaju održavanje koncentracije slobodnog Ca²⁺ u plazmi u vrlo uskim granicama, uprkos varijacijama u dnevnom unosu.

Hormoni uključeni u kontrolu koncentracije kalcijuma i fosfata

PTH, vitamin D i kalcitonin

PTH i vitamin D dovode do povećanja koncentracije serumskog Ca^{2+} delovanjem na nivou GIT-a, bubrega i kostiju.

Kalcitonin snižava koncentraciju serumskog kalcijuma.

HOMEOSTAZA KALCIJUMA

POVEĆANJE

- ❖ Vitamin D3
- ❖ PTH

SMANJENJE

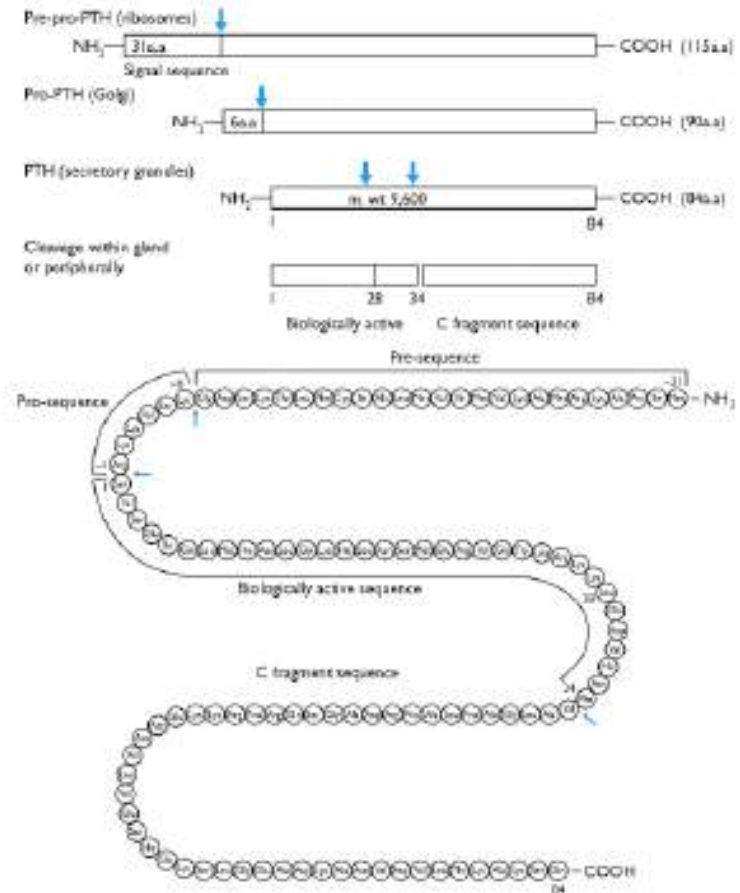
- ❖ Kalcitonin

Parathormon

- Paratiroidni hormon je protein koji je građen iz 84 amino kiseline i ne sadrži ugljene hidrate ili druge kovalentno vezane molekule.
- Sintetišu ga i sekretuju glavne ćelije paratiroidne žlezde.
- Za punu biološku aktivnost je odgovorna aminoterminalna trećina molekula (34 AK na NH₂ kraju).
- Fragmenti od 34AK takođe imaju biološku aktivnost
- PTH i fragmenti se sekretuju u krv kao odgovor na smanjenje koncentracije Ca⁺⁺ u plazmi (kontrola po tipu negativne povratne sprege)
- Po izlučivanju u krv, aktivan PTH se inaktivira proteolizom
- Mehanizam dejstva- PTH + Re na plazma membrani (GIT, bubreg, kosti) stimuliše aktivnost adenilat ciklaze, dolazi do porasta cAMP ili preko sistema PIP₂
- Sekretuje se kao odgovor na pad koncentracije jonskog kalcijuma ispod donje granice referentnog intervala-manje od 1,1 mol/l
- Efekte ostvaruje na nivou kostiju i bubrega

Parathormon

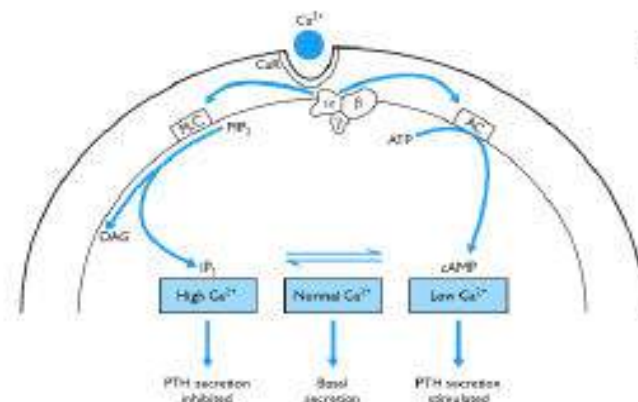
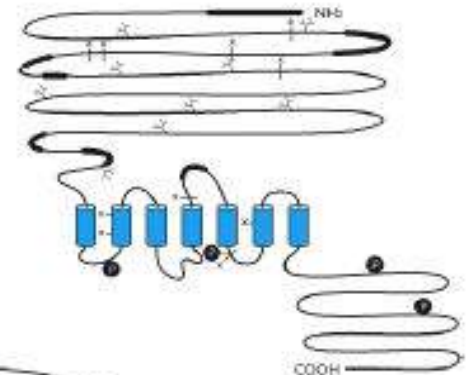
- PTH se sintetise kao prekursor od 115 amino kiselina – **preproPTH**.
- U granulisanom endoplazmatskom retikulumu se otcepljuje sekvenca od 25 amino kiselina na amino terminalnom kraju i nastaje **proPTH**.
- U nivou Goldžijevog aparata se iseca i sekvenca od 6 amino kiselina sa amino terminalnog kraja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



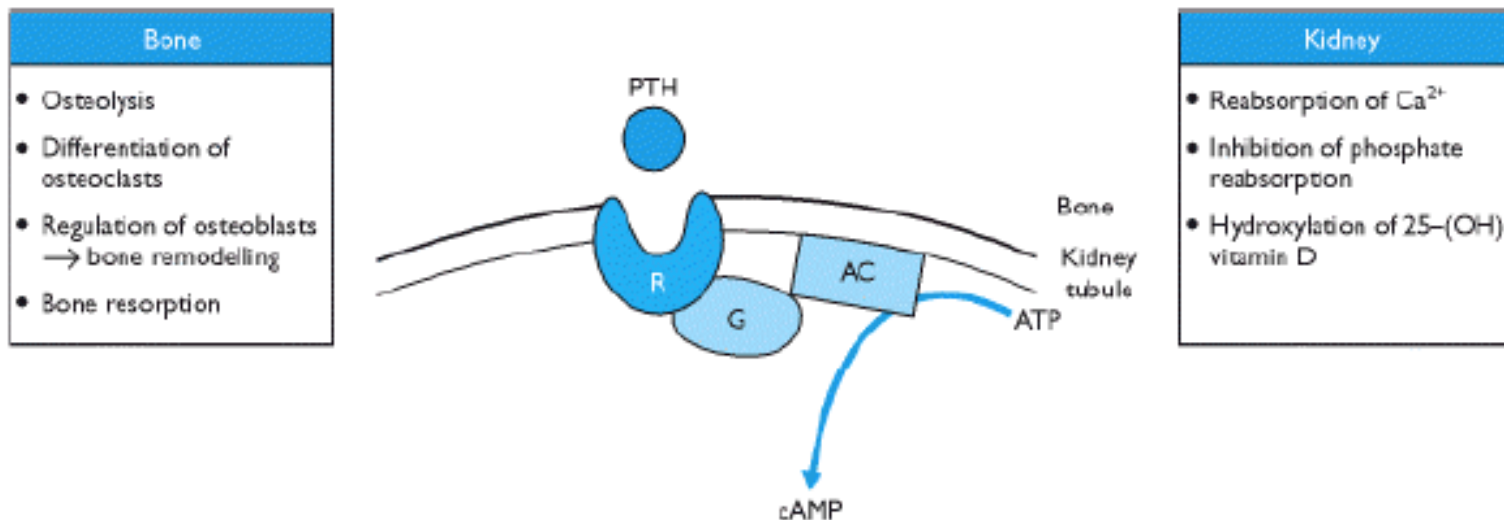
- Promene u koncentraciji Ca^{2+} u cirkulaciji se detektuju i utiču na sekreciju PTH mehanizmom negativne povratne sprege. – kontrola razgradnje više nego kontrola sinteze.
- Glavne ćelije detektuju koncentraciju Ca^{2+} u cirkulaciji preko jedinstvenog **kalcijumskog receptora** koji je vezan za G-protein.
- **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 site
- x Location of inactivating mutation of the receptor
- o Location of activating mutations of the receptor
- G 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



- PTH počinje da se razgrađuje oko 20 minuta pošto se sintetisao preproPTH tj, pošto sekretorne vezikule počnu da ulaze u prostor za skladištenje. U toku ove proteolitičke razgradnje, nastaju veoma specifični fragmenti molekula PTH (karboksilni krajevi PTH).
- U tkivu paratireoidne žlezde je pokazano prisustvo proteolitičkih enzima katepsina
- Najviše proteolize PTH se odigra u samoj žlezdi
- U metabolizmu izlučenog PTH u periferiji učestvuju jetra i bubrezi (proteoliza u Kupfferovim ćelijama i uklanjanje nastalih fragmenata).

Paratireoidni hormon

Region	Efekat
Kost	Povećava oslobađanje Ca^{2+} iz kostiju stimulišući osteoklaste (indirektno, pošto osteoklasti nemaju receptor za PTH). Vezivanje, PTH stimuliše osteoblaste koji povećavaju ekspresiju RANKL, koji se vezuje za prekursore osteoklasta (poseduju RANKL receptor). Na ovaj način se ostvaruje indirektan efekat PTH na povećanu aktivnost osteoklasta.
GIT	Povećava apsorpciju Ca^{2+} iz GIT-a stimulisanjem aktivacije vitamina D. PTH dovodi do pozitivne regulacije enzima potrebnih za 1α hidroksilaciju i 25- hidroksilaciju vitamina D koji su neophodni za potpunu aktivaciju vitamina D. Vitamin D povećava količinu kalbidina (<i>calbidin</i>) proteina koji je odgovoran za apsorpciju Ca^{2+} iz lumena GIT-a.
Bubreg	Povećava aktivnu resorpciju Ca^{2+} i Mg^{2+} iz lumena distalnih tubula bubrega i nishodnog kraka henle ove petlje. Kako se kost razgrađuje, u cirkulaciju se oslobađa i Ca^{2+} i fosfat. Takođe, PTH povećava ekskreciju fosfata. Povećanjem odnosa kalcijum/fosfat, povećava se količina slobodnog Ca^{2+} u cirkulaciji.

RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand). Povećana ekspresija kod RA i psoriatičnog artritisa.

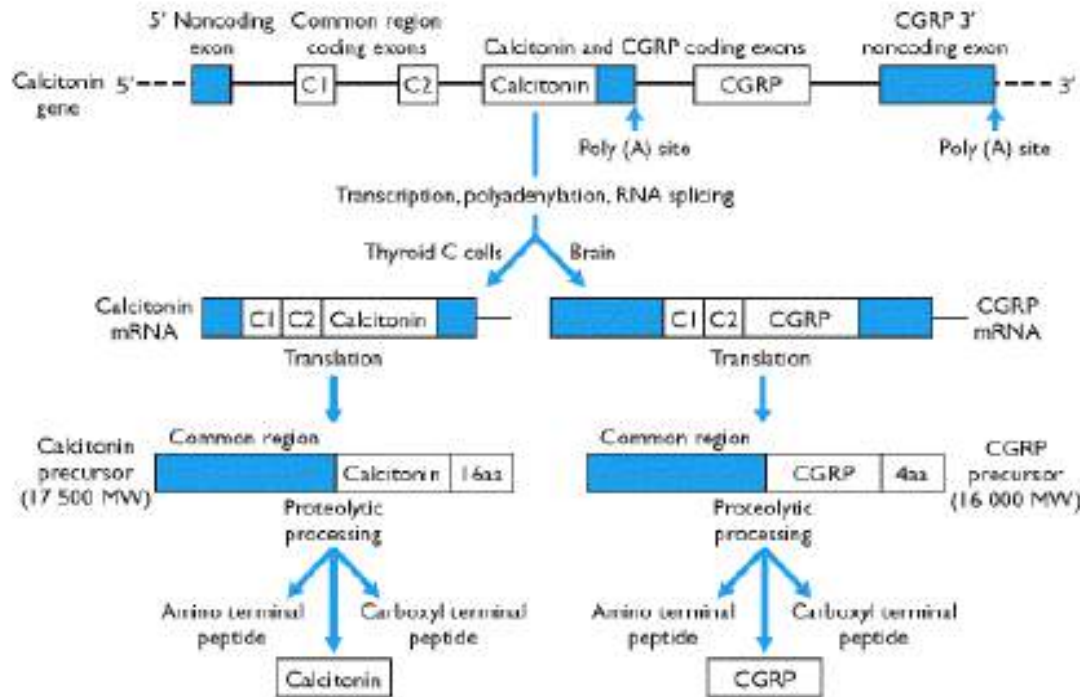
PTH slični proteini

- 139-173 amino kiselinska ostatka
- 8 AK na NH₂ kraju su identične sekvence sa PTH
- PTH i PTH slični proteini pokazuju kompeticiju prema receptorima na plazma membrani (isti mehanizam dejstva)
- Sintetišu se u različitim tkivima (keratinociti, mlečna žlezda) u periodu laktacije, (placenta, fetalna paratireoidna žlezda)
- Značajni su u regulisanju fluksa kalcijuma između maternalne i fetalne cirkulacije
- Ne utiču na C-1 hidroksilaciju tako da povećana koncentracija ovih peptida ne mora da bude udružena sa povećanom koncentracijom aktivnog vitamina D.

KALCITONIN

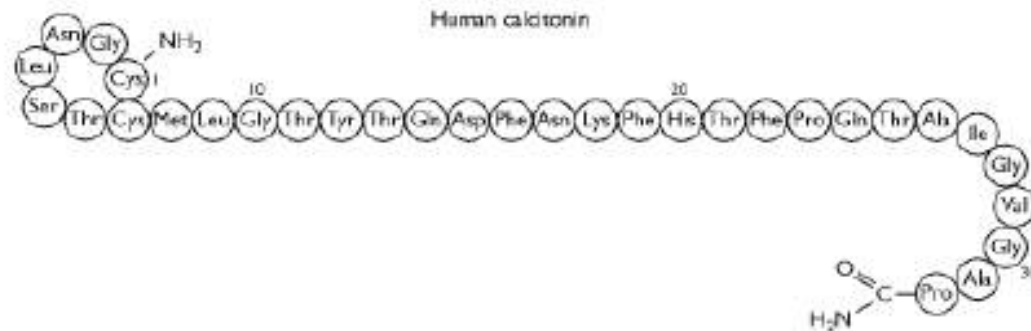
- Jedan polipeptidni lanac, 32AK, jedan SS most.
- Sve AK su neophodne za biološku aktivnost
- Sintetišu ga parafolikularne ćelije tiroidne žlezde
- SINTEZA: kalcitonin + katakalin
- Lučenje kalcitonina je obrnuto proporcionalno lučenju PTH a i jedno i drugo kontroliše koncentracija jonizovanog kalcijuma.
- Aktivnost kalcitonina je stimulisana povećanjem koncentracije Ca^{++} . On deluje na osteoklaste i suprimira njihovu osteolitičku aktivnost. To pospešuje odlaganje Ca^{++} i fosfata u kosti.

Kalcitonin



Sintetiše se u parafolikularnim C ćelijama štitaste žlezde kod \uparrow $[Ca^{2+}]$ u plazmi

Ima značajnu ulogu u **metabolizmu fosfata** nezavisno od kalcijuma



Kalcitonin deluje na koncentraciju serumskog Ca^{2+} na tri načina:

1. Inhibira apsorpciju Ca^{2+} iz digestivnog trakta
2. Inhibira aktivnost osteoklasta u kostima
3. Inhibira reapsorpciju Ca^{2+} i fosfata na nivou tubula bubrega

Sekrecija kalcitonina je povećana:

- U uslovima povećanja koncentracije serumskog Ca^{2+}
- Pod dejstvom gastrina

Efekti kalcitonina

☐ Metabolizam kostiju:

Štedi Ca^{2+} iz kostiju u periodima u kojima se očekuje povećani gubitak Ca^{2+} , kao što su trudnoća, laktacija

☐ Regulacija serumskog kalcijuma

Sprečava postprandijalnu hiperkalcemiju koja nastaje kao rezultat apsorpcije Ca^{2+} tokom obroka

☐ Regulacija aktivnosti vitamina D

☐ Metabolički efekti:

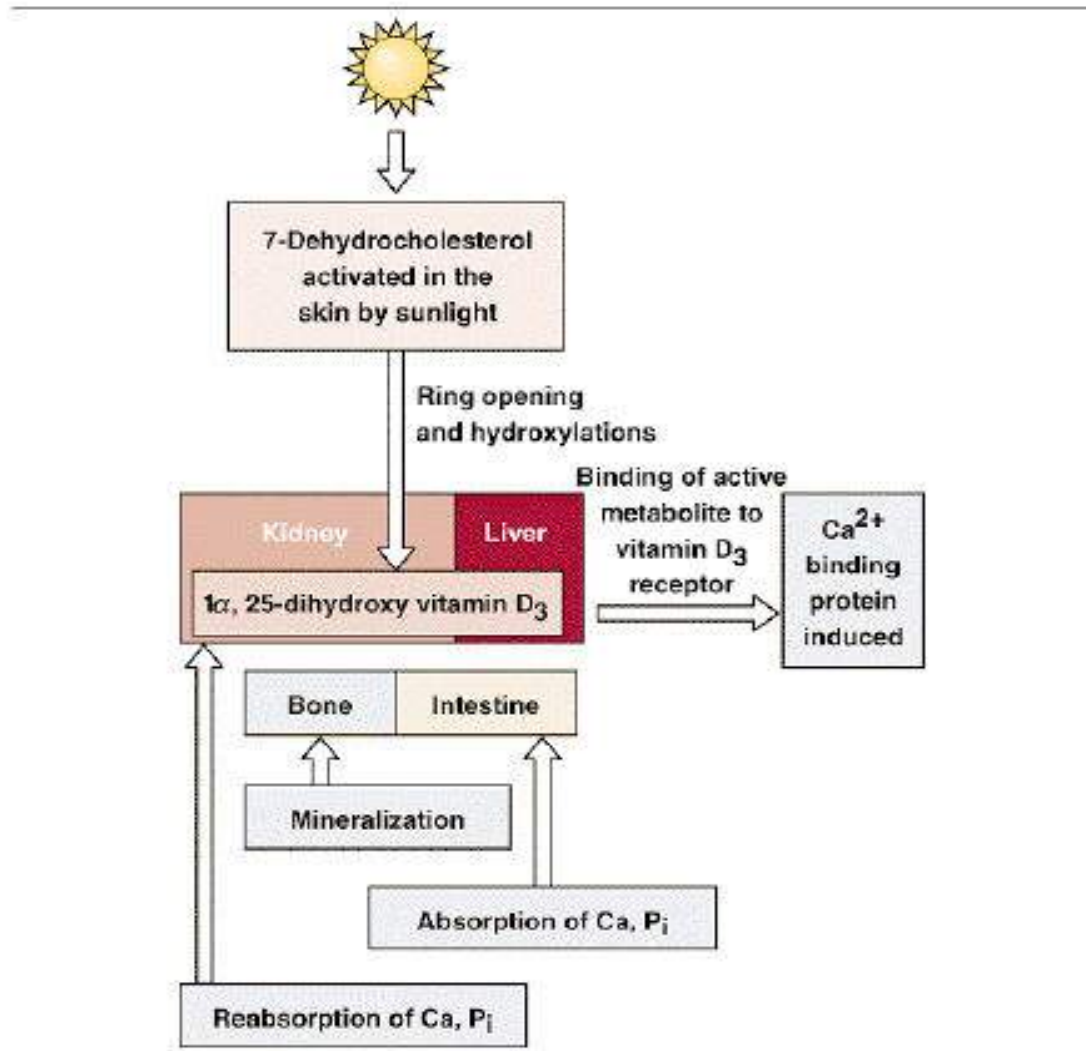
Smanjuje uzimanje hrane kod pacova i majmuna

Može da ispolji **delovanje na CNS** koje će se odraziti na uzimanje hrane i apetit

Koristi se u **terapiji hiperkalcemije i osteoporoze** a značajan je i kao

tumorski marker za tumor tiroidne žlezde (biopsija- poreklo metastaza).

Vitamin D- kalcitriol



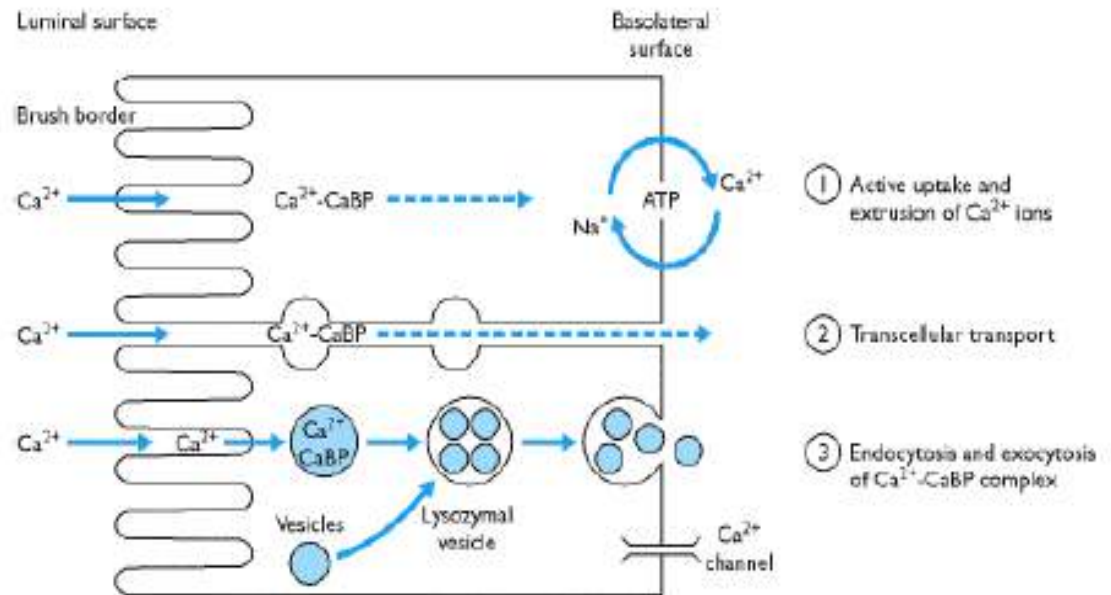
Kalciferoli su familija steroida koja ima značajnu ulogu u metabolizmu Ca²⁺.

Holekalciferol nastaje u koži, podleže hidroksilaciji u jetri potom u bubrežima

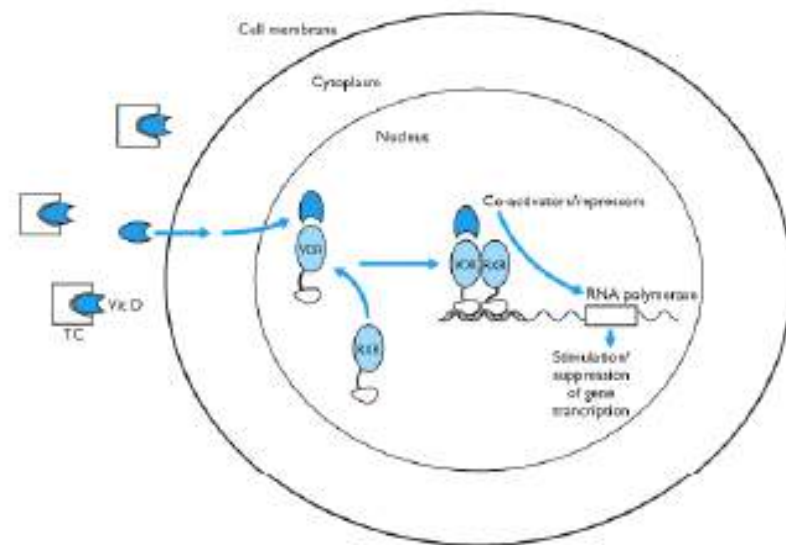
• Male količine vitamina D se unose hranom (D3 holekalciferol, D2 ergokalciferol) ali najveća količina nastaje u epidermu iz 7-dehidroholesterolu pod uticajem UV zračenja pri čemu dolazi do neenzimske reakcije fotolize.

Kalcitriol

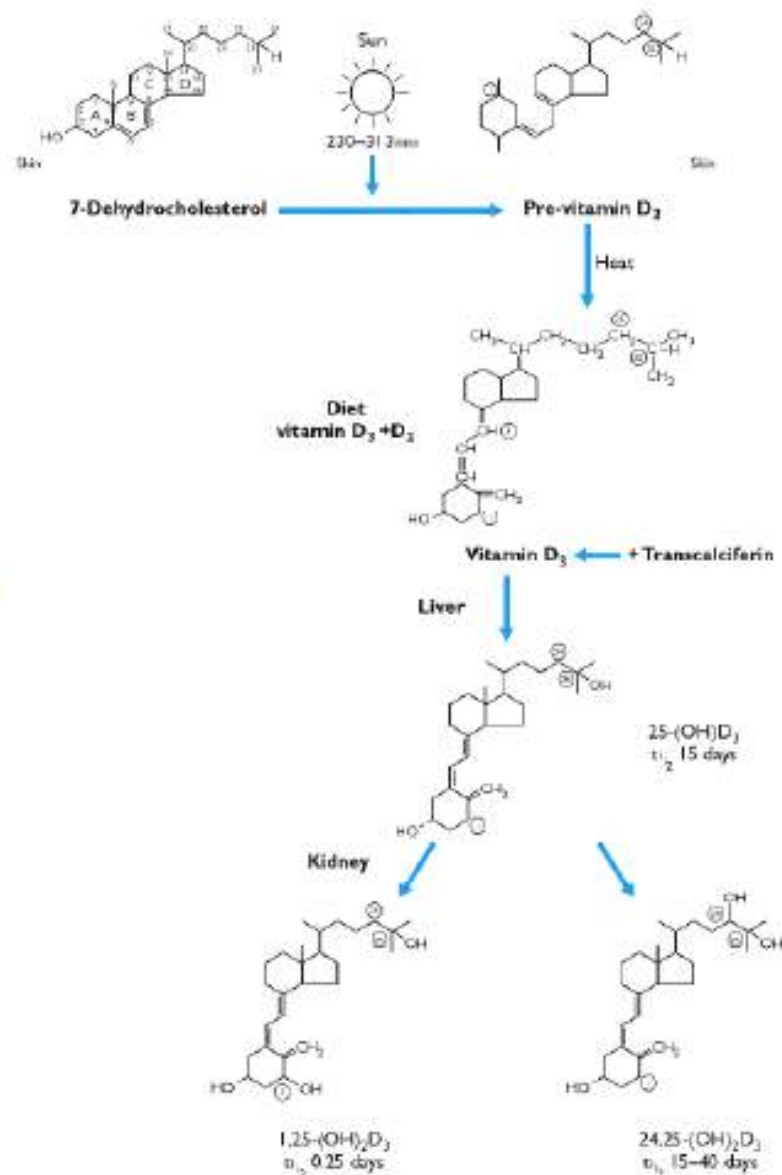
- Kalcitriol je jedini hormon koji utiče na **povećanje translokacije kalcijuma** nasuprot gradijentu koncentracije koji postoji na membrani intestinalnih ćelija.
- Sinteza kalcitriola je fino regulisana tako da se koncentracija kalcijuma u ekstraćelijskoj tečnosti održava uprkos značajnim varijacijama koncentracije kalcijuma u ishrani.



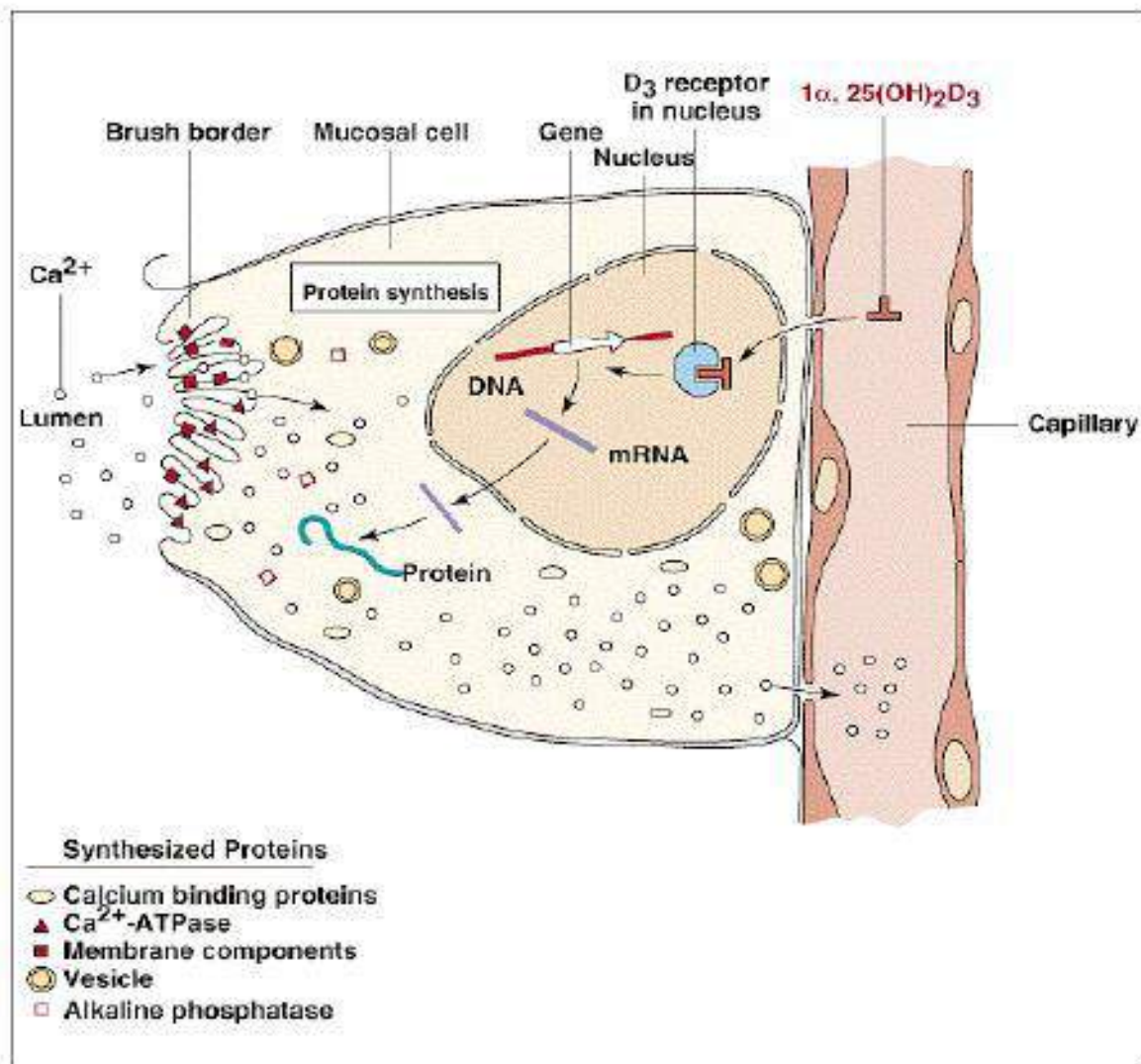
- Kalcitriol je hormon u svakom smislu. Proizvodi se u kompleksnoj seriji enzimskih reakcija koje uključuju transport prekursorskih molekula iz plazme u brojna tkiva. Mehanizam delovanja je sličan delovanju steroidnih hormona.
- **Vitamin D deluje preko receptora u jedru ćelije.** Vezivanje za receptore je praćeno dimerizacijom hormon-receptor kompleksa, koji aktiviraju transkripciju DNK molekula.
- Najznačajnije dejstvo vitamina D je **povećanje sinteze kalcijum vezujućeg proteina u crevima** koji obezbeđuje reapsorpciju kalcijuma u crevima.
- Nizak nivo kalcijuma u ishrani i hipokalcemija značajno povećavaju aktivnost 1- α hidroksilaze u bubrezima. Ovo povećanje se ostvaruje preko PTH koji se takođe sekretuje u odgovoru na hipokalcemiju.



- Vitamin D3 se u krvi transportuje vezan za poseban **transportni protein-**
- U jetri se vrši njegova hidroxilacija u poziciji 25 prstena holesterola i nastaje **25-hidroksiholekalciferol (25OH-D3)**.
 - Reakcija se odvija u ER uz katalitičku aktivnost NADPH-zavisnog citohrom P450 reduktaze (reakcija koja zahteva magnezijum, NADPH, molekularni kiseonik i citohrom P450).
 - 25OH-D3, koji predstavlja najveći depo vitamina D u plazmi, ulazi u cirkulaciju, gde se vezan za transportni protein, transkalciferin, prenosi do bubrega.
- U bubrezima se vrši hidroxilacija na poziciji 1.
 - Reakcija se odvija u mitohondrijama i regulisana je koncentracijom PTH, Pi i Ca^{2+} .
 - Nastaje **1,25(OH)₂-D3** koji predstavlja najpotentniju metaboličku formu vitamina D3.



Dejstvo vitamina D₃ na apsorpciju Ca²⁺ u tankom crevu



Delovanje vitamina D

Klasično

- Povećanje količine transportera za kalcijum
- Povećanje koncentracije pumpe za kalcijuma na bazolateralnoj strani intestinalnih vilusa
- Stimulisanje stvaranja parakrinog signala na osteoblastima koji što dovodi do aktivacije osteoklasta
- Povećanje aktivnosti alkalne fosfataze i osteokalcina za mineralizaciju kosti
- Povećana aktivnost 24-hidroksilaze

Ne klasično (Re prisutan u preko 30 tkiva)

- Smanjena produkcija IL-2, IF- γ i ostalih citokina u monocitima i aktiviranim T limfocitima
- Inhibicija ćelijskog ciklusa (antiproliferativni efekat) npr proliferacije T i B limfocita, keratinocita, glatkih mišićnih ćelija, miocita, miometrijuma i endometrijuma uterusa

Apsorpcija Ca^{2+} iz GIT-a

Najznačajniji efekat 1,25-dihidroksiholekalciferola jeste povećanje apsorpcije Ca^{2+} iz lumena GIT-a. Apsorpcija se dešava na nekoliko načina:

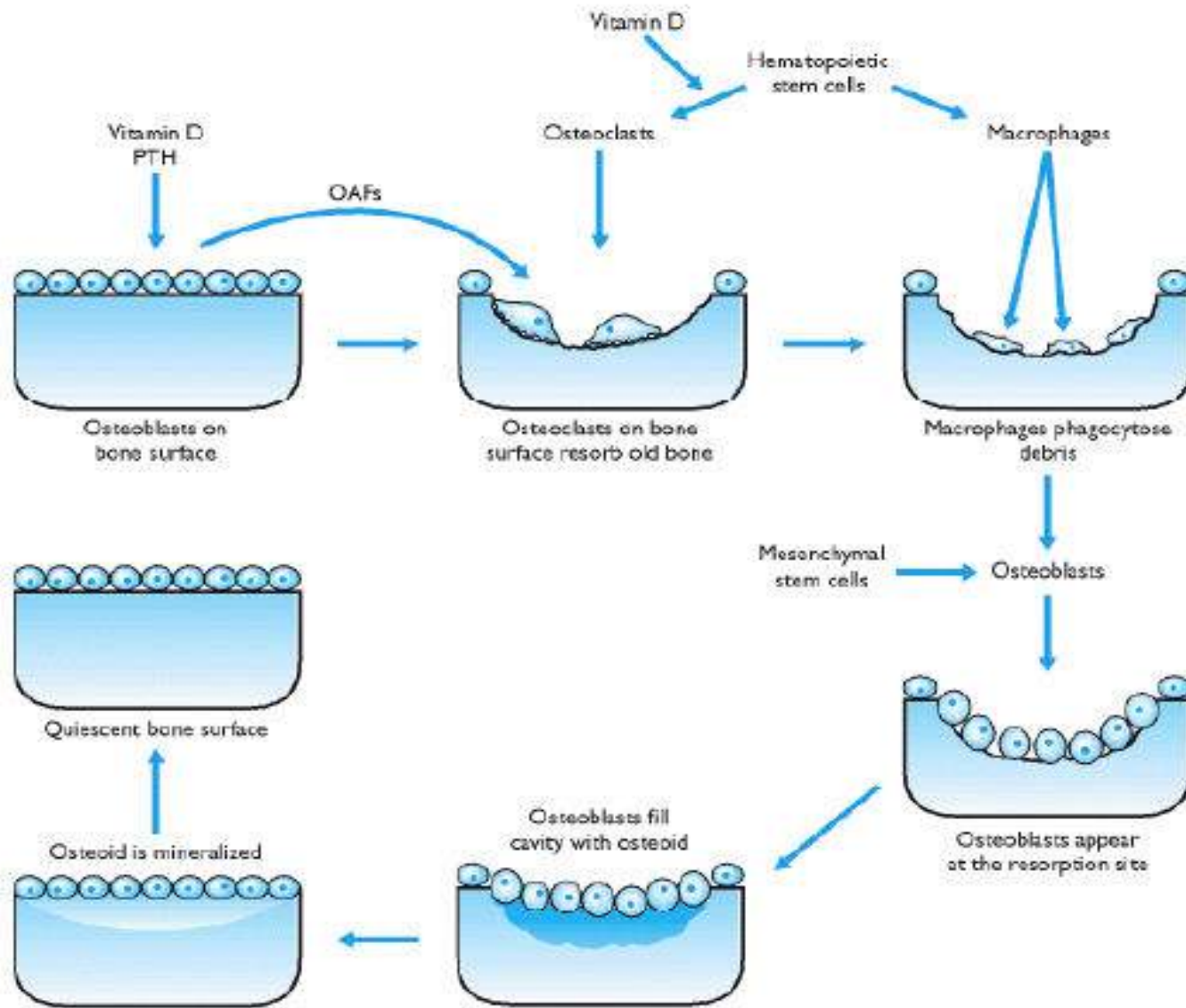
Aktivno preuzimanje Ca^{2+} kroz luminalnu stranu enterocita

Vezivanje Ca^{2+} za kalcijum vezujući protein (calcium-binding protein (CaBP))

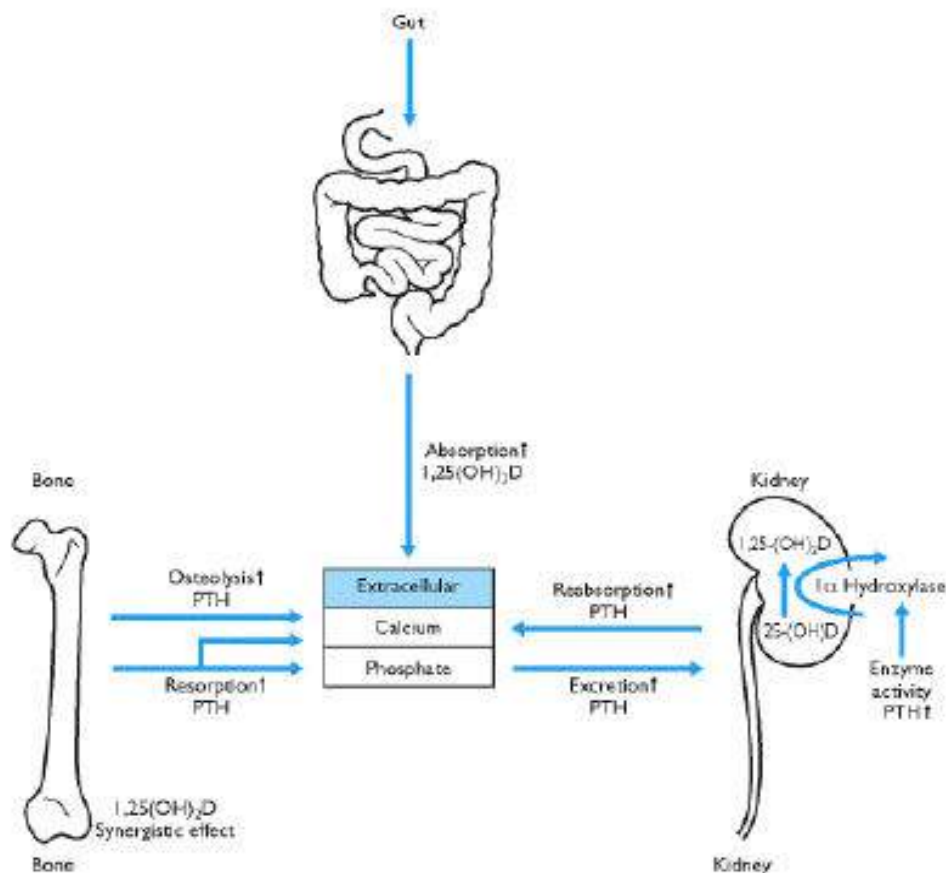
Translokacija kompleksa kroz bazolateralnu stranu enterocita

Aktivno izbacivanje Ca^{2+} pomoću Ca^{2+} pumpe iz enterocita, u zamenu za Na^+ a uz potrošnju ATP-a

U lumenu GIT-a, kalcijum se nalazi u jonizovanom obliku, zbog niskog pH. Hrana izložena delovanju HCl sa ovim kalcijumom formira rastvorljive komplekse.



Kontrola homeostaze kalcijuma i fosfata pod uticajem PTH i 1,25-(OH)₂ D₃



PTH stimuliše oslobađanje Ca²⁺ iz koštanog tkiva ↑ osteolize i resorpcije, ↑ reapsorpciju Ca²⁺ i izlučivanje fosfata u bubrezima i ↑ konverziju inaktivnog 25 hidroksivitamina D (25-(OH)D) u aktivni 1,25-(OH)₂D. Njegova sekrecija je stimulisana ↓ [Ca²⁺] u plazmi

Najvažniji efekat aktivnog vitamina D, 1,25-(OH)₂D₃, je ↑ apsorpcija Ca²⁺ u tankom crevu i sinergizam sa PTH u dejstvu na kost. Njegovu proizvodnju stimuliše ↓ cirkulišućeg PO₄²⁻ i ↑ PTH

Hormone	Effect	Control
PTH	↑ Calcium ↓ phosphate	↓ Ca ²⁺
Vitamin D	↑ Calcium ↓ phosphate	↓ Phosphate ↑ PTH

Hormoni koji utiču na ravnotežu kalcijuma i fosfata

tkivo	PTH	kalcitonin	1,25-(OH) ₂ D ₃
Kost	↑ resorpcija Ca ²⁺ ↑ resorpcija PO ₄ ²⁻	↓ resorpcija Ca ²⁺ ↓ resorpcija PO ₄ ²⁻	Ca ²⁺
Bubreg	↑ resorpcija Ca ²⁺ ↓ resorpcija PO ₄ ²⁻ ↓ resorpcija HCO ₃ ⁻ ↑ konverzija 25-(OH)D ₃ u 1,25-(OH) ₂ D ₃	↓ resorpcija Ca ²⁺ ↓ resorpcija PO ₄ ²⁻	↑ resorpcija Ca ²⁺
Tanko crevo			↑ apsorpcija Ca ²⁺ ↑ apsorpcija PO ₄ ²⁻

STEROIDNI HORMONI

HORMONI KORE NADBUBREGA

Hormoni se mogu podeliti prema:

- Hemijskom sastavu
- Rastvorljivosti
- Lokalizaciji specifičnih receptora i
- Prirodi signala kojim se unutar ćelije ostvaruje biološki efekat hormona

Podela prema hemijskom sastavu

Polipeptidi:

ACTH, angiotenzin I i II, kalcitonin, CCK, gastrin, glukagon, hormon rasta, IGF, MSH, oksitocin, PTH, prolaktin, vazopresin

Glikoproteini:

FSh, hCG, LH, TSH

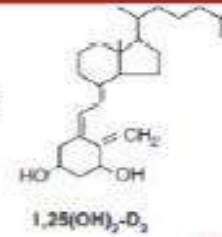
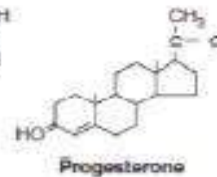
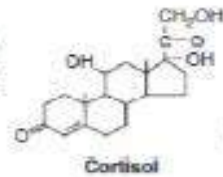
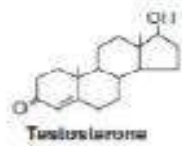
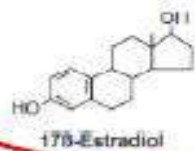
Amini:

Adrenalin, noradrenalin, T3, T4

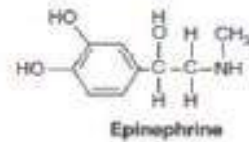
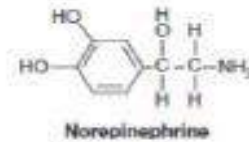
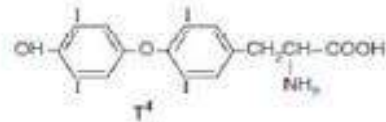
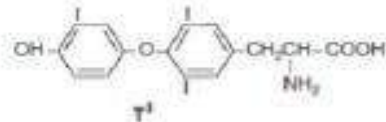
Steroidi:

Aldosteron, kortizol, 1,25 dihidroholekalciferol, estradiol, progesteron, testosteron, retinoična kiselina

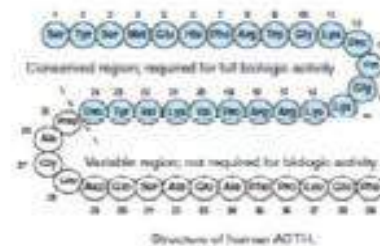
A. CHOLESTEROL DERIVATIVES



B. TYROSINE DERIVATIVES



C. PEPTIDES OF VARIOUS SIZES



D. GLYCOPROTEINS (TSH, FSH, LH)

ACTH

common α subunits
unique β subunits

Hidrofilni hormoni

- Transportuju se slobodni kroz plazmu do ciljne ćelije
- Receptori se nalaze u plazma membrani ciljne ćelije i poseduju vanćelijski, transmembranski i unutarćelijski domen.
- Dovode do stvaranja sekundarnih glasnika (cAMP, cGMP, DAG i IP₃)
- Neki dalje dovode do povećanja koncentracije tercijernog glasnika (unutarćelijski Ca²⁺)

- Ukoliko hidrofilni hormon svoje biološke efekte ne ostvaruje posredstvom sekundarnih glasnika, on koristi receptore sa protein kinaznom aktivnošću (tirozin kinazni receptori, serin-treonin kinazni receptori).

Podela hormona prema mehanizmu delovanja

I. *Hormoni koji se vezuju za unutarćelijski receptor*

Androgeni

Kalcitriol (1,25[OH]₂-D₃)

Estrogeni

Glukokortikoidi

Mineralokortikoidi

Progestini

Retinoična kiselina

Štiroidni hormoni (T₃ i T₄)

Razlika u karakteristikama receptora i transportnih proteina

Feature	Receptors	Transport Proteins
Concentration	Very low (thousands/cell)	Very high (billions/ μL)
Binding affinity	High (pmol/L to nmol/L range)	Low ($\mu\text{mol/L}$ range)
Binding specificity	Very high	Low
Saturability	Yes	No
Reversibility	Yes	Yes
Signal transduction	Yes	No

Tiroidni hormoni- tiroksin vezujući globulin (TBG)

Glukokortikoidi- kortikotropin vezujući globulin (CBG)

Polni hormoni- polni hormon vezujući globulin (SHBG)

STEROIDNI HORMONI

Hormonska regulacija sinteze steroidnih hormona se ostvaruje povećanjem intracelularnog cAMP i Ca^{++} (PIP2).
Odgovor na povećanje cAMP može da bude:

1. **Akutan** (sekunde i minute)- mobilizacija holesterola na unutrašnju mitohondrijalnu membranu (citohrom P450 enzim cepanja bočnog lanca holesterola) gde se prevodi u pregnenolon
2. **Hroničan** (sati)- povećana transkripcija gena za enzime steroidogeneze

TRANSPORT STEROIDNIH HORMONA KROZ KRV

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

SHBG- Vezujući globulin za steroidne hormone. 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.

RECEPTORI ZA STEROIDNE HORMONE

Imaju 3 funkcionalna domena:

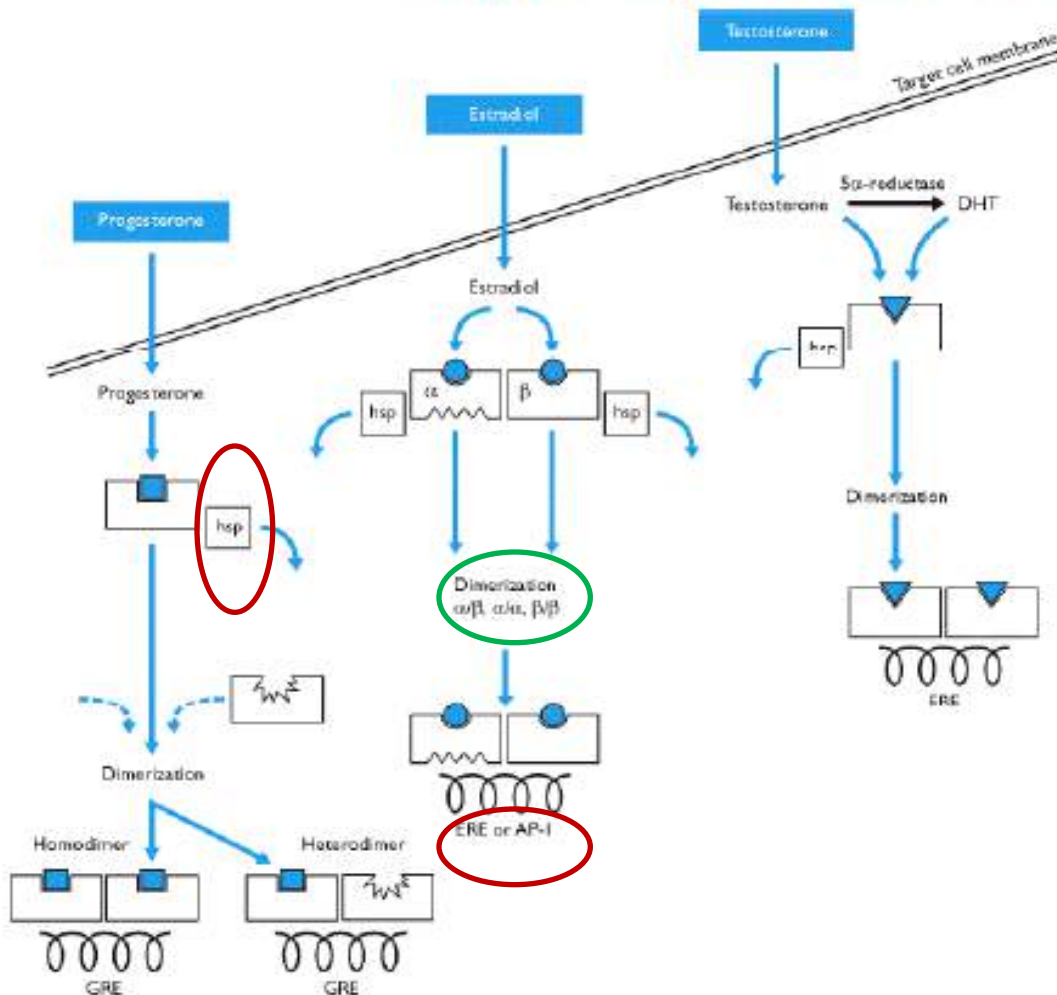
1. Ligand vezujući (C-terminalni kraj)
2. DNK vezujući
3. Antigenski domen (N-terminalni kraj)

U citosolu- za glukokortikoide i aldosteron

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

Aktivna forma receptora- dimer

Mehanizam dejstva unutarćelijskih receptora za tri najvažnija polna hormona



Receptori su uglavnom u citoplazmi vezani za proteine toplotnog šoka (hsp). Po vezivanju liganda, hsp se odvajaju, receptoru dimerizuju u prelazu 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.

Hormoni koji učestvuju u regulisanju energetskeg metabolizma:

kateholamini, glukokortikoidi, hormon rasta, hormoni štitaste žlezde, somatostatin

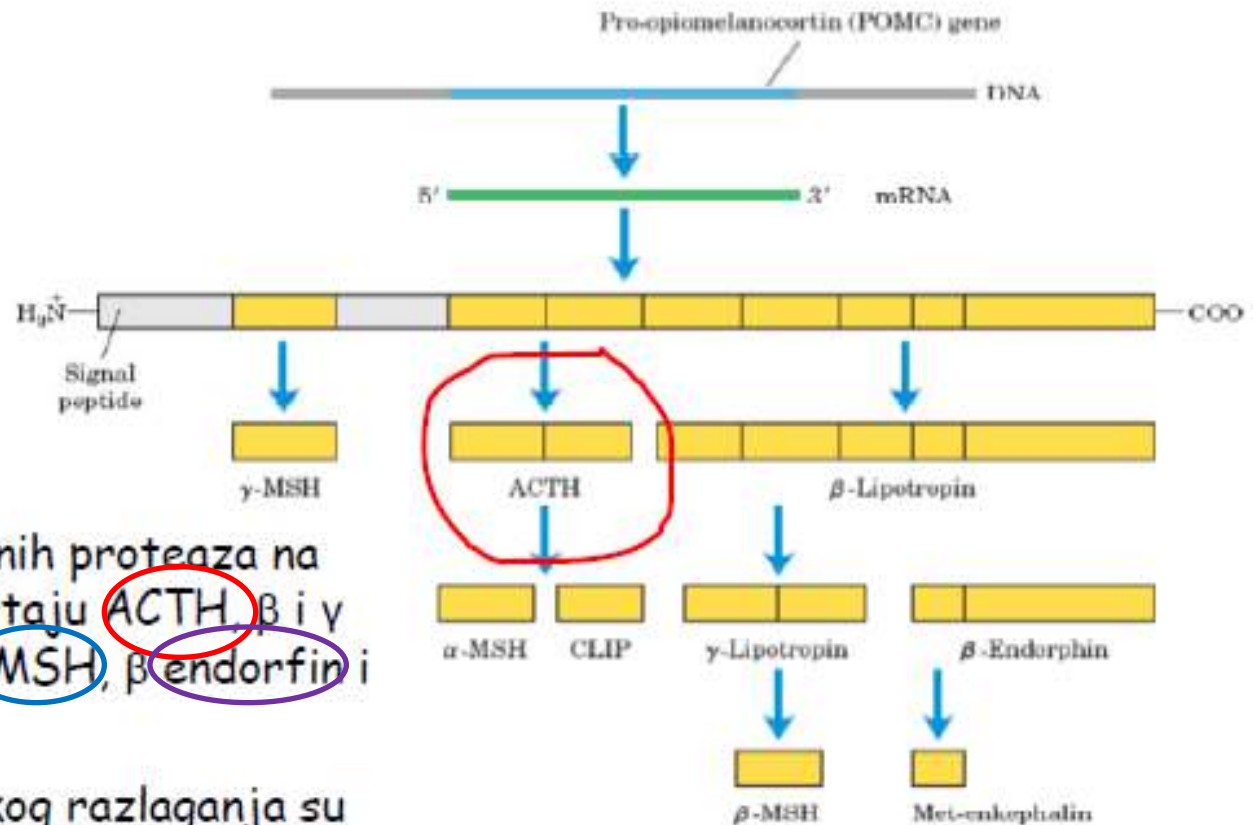
• Direktni stimulus za sintezu steroidnih hormona u kori nadbubrega jeste **ACTH** i smatra se da je direktni stimulus za sintezu steroidnih hormona porast unutarćelijskog cAMP i jona Ca^{++} , i ako u unutarćelijsku signalizaciju može biti uključen i inozitol trifosfat (**IP3**).

• Svi ovi unutarćelijski događaji su pokrenuti aktivacijom receptora za ACTH koji se nalazi u membrani ćelije.

• Odgovor na porast unutarćelijskog cAMP može biti akutan (mobilizacija holesterola kroz unutrašnju mitohondrijalnu membranu) i hroničan (povećana transkripcija gena koji kodiraju enzime uključene u steroidogenezu).

- **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 sekvenca 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).

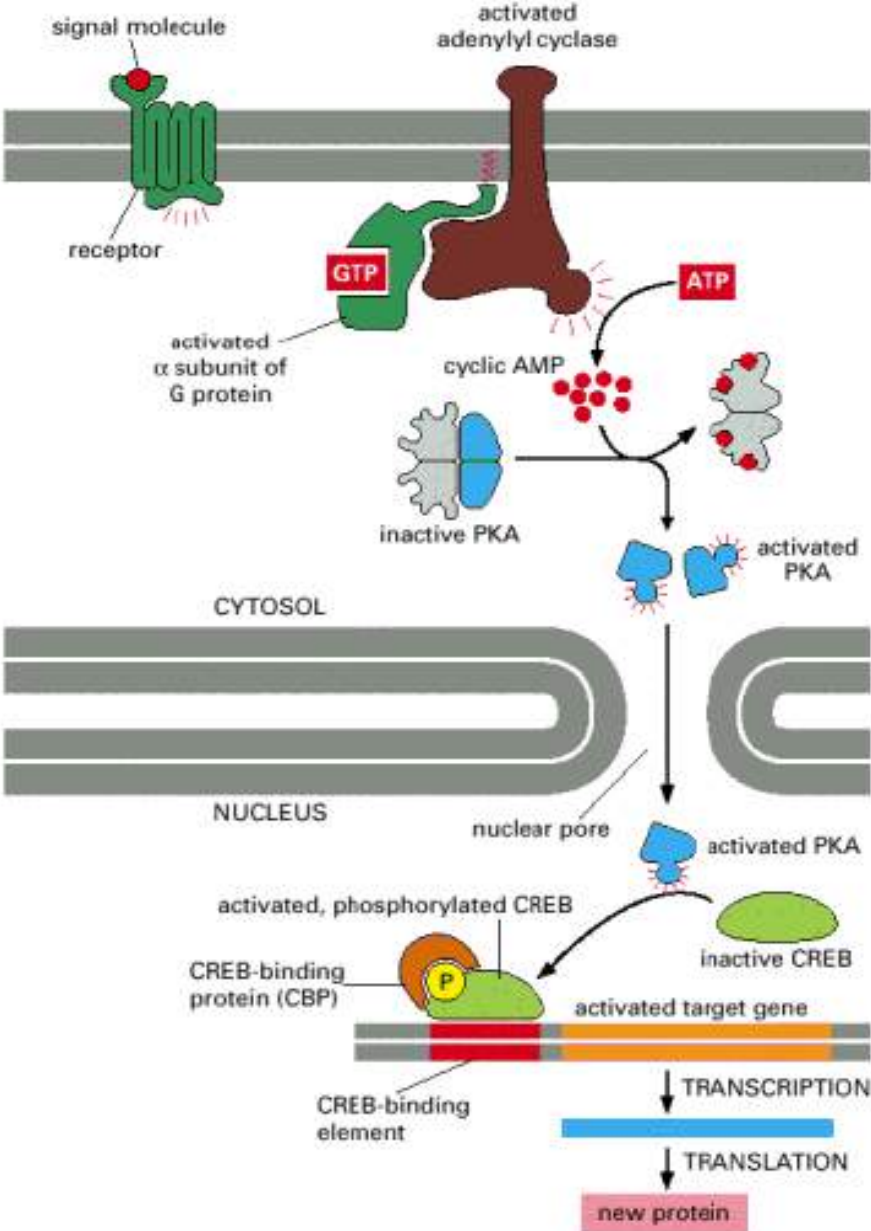
Sinteza ACTH proteolitičkom obradom proopiomelanokortikorskog prekursora



Dejstvom specifičnih proteaza na ovaj prekursor nastaju ACTH, β i γ lipotropin, α, β i γ MSH, β endorfin i Met-enkefalin.

Mesta proteolitičkog razlaganja su parovi baznih amino kiselina Arg-Liz, Liz-Arg ili Liz-Liz

Mehanizam delovanja ACTH



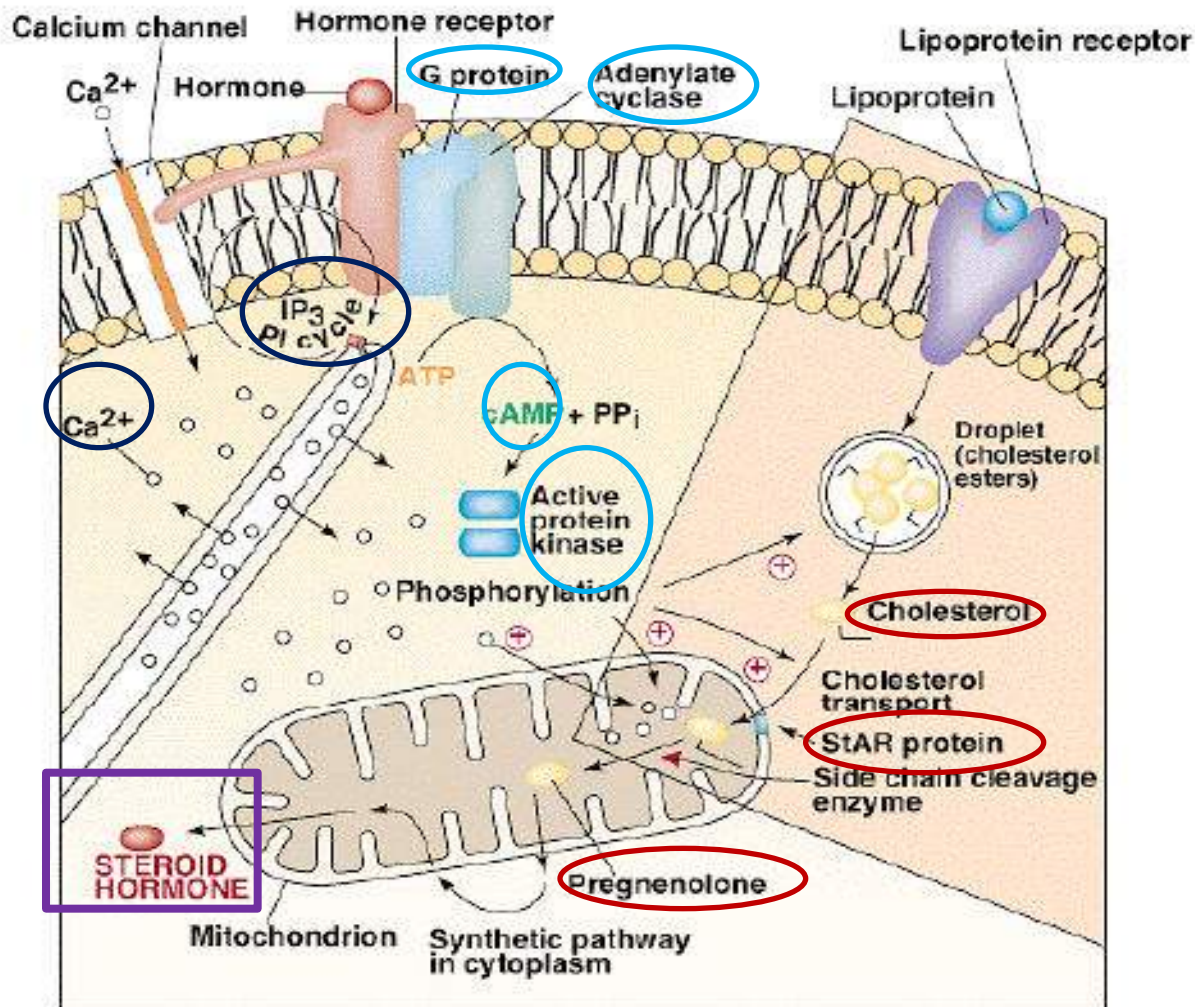
Prvi neophodan korak u sintezi steroidnih hormona jeste transport slobodnog holesterola iz citosola u mitohondrije

Ovaj transport holesterola kroz unutrašnju mitohondrijalnu membranu je posredovan steroidogenim akutno regulatornim (StAR) proteinom, čija aktivnost zavisi od ACTH. StAR je fosfoprotein molekulske mase od oko 30-kDa i kod ljudi je specifično eksprimiran u testisima i ovarijumima kao mestima steroidogeneze.

Aktivnost ovog proteina kontroliše ACTH te i on učestvuje u akutnoj regulaciji steroidogeneze.

U mitohondrijama dolazi do prevođenja holesterola u pregnenolon a pod dejstvom enzima iz familije citohrom P450, koji seče bočni lanac holesterola - **cytochrom P450 side chain cleavage enzyme (P450scc)**.

Biosinteza glukokortikoida



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

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

Glukokortikoidi

Mineralokortikoidi



Korteks nadbubrežne žlezde

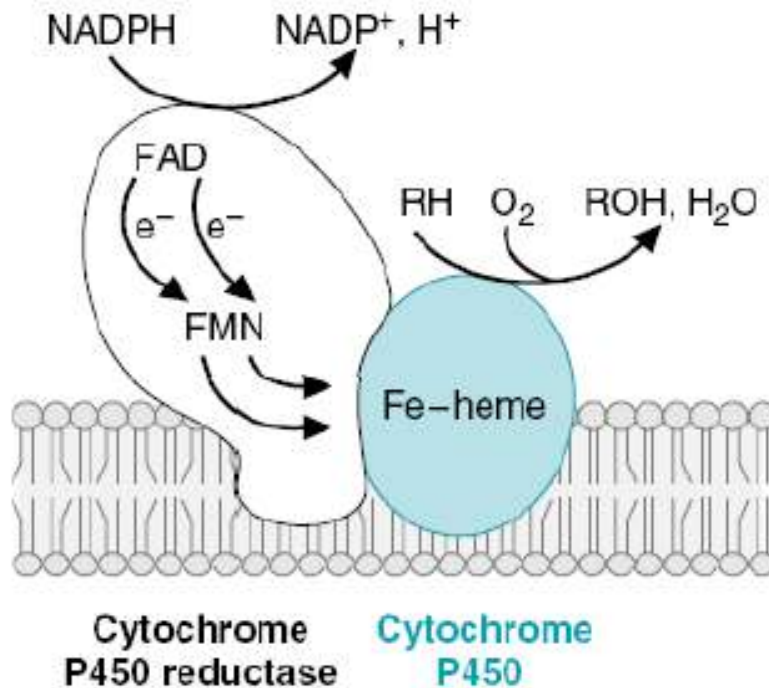
Polni hormoni



Korteks nadbubrežne žlezde
i gonade

Citohrom P450 enzimi - transfer elektrona sa
NADPH kroz elektron transportni lanac do O_2
koji onda oksiduje C atome prstena holesterola

Citohrom P450



O_2 se vezuje za P_{450} Fe-hem u aktivnom centru i aktivira se u reaktivnu formu prihvatanjem elektrona. Elektroni se predaju sa citohrom P_{450} reduktaze, koja sadrži FAD, FMN ili Fe-S centar koji olakšavaju prenos pojedinačnog elektrona sa NADPH na O_2 .

Enzimi P450 koji su uključeni u steroidogenezu imaju nešto drugačiju strukturu. Za CYP2E1, RH je etanol (CH_3CH_2OH), a ROH je acetaldehid (CH_3COH).

➤ U korteksu nadbubrega oko 80% holesterola potrebnog za sintezu steroidnih hormona vodi poreklo od LDL lipoproteina (preuzimanje pomoću LDL receptora) a postoje i podaci koji ukazuju na mogućnost korišćenja i holesterola u sastavu HDL lipoproteina. ?!!

➤ Preostalih 20% se sintetise iz acetata *de novo*.

HOLESTEROL

Transportuje se u mitohonrije

Citohrom P450 (unutrašnja mm- odvajanje 6C bočnog lanca, udruženo sa hidroksilacijom na C22 i C20)- pod kontrolom ACTH

PREGNENOLON

Vraća se u citosol 3- β hidrosisteroid dehidrogenaza i 4,5 izomeraza (EPR)

PROGESTERON (Enzim 17,20 liaza u ERP vrši)

Odvajanje 2C bočnog lanca

ANDROSTENDION

Ekstrarenalna tkiva (redukcija na C17)

TESTOSTERON

Periferna tkiva

ESTRADIOL

Hidroksilacija na C21

11 DEOKSIKORTIKOSTERON

Hidroksilacija na C11

KORTIKOSTERON

Hidroksilacija na C18

18 HIDROSIKORTIKOSTERON

Oksidacija na C18 i nastajanje aldehidne grupe

ALDOSTERON

Hidroksilacija na C21

11 DEOKSIKORTIZOL

Unutrašnja mm-hidroksialcija na C11

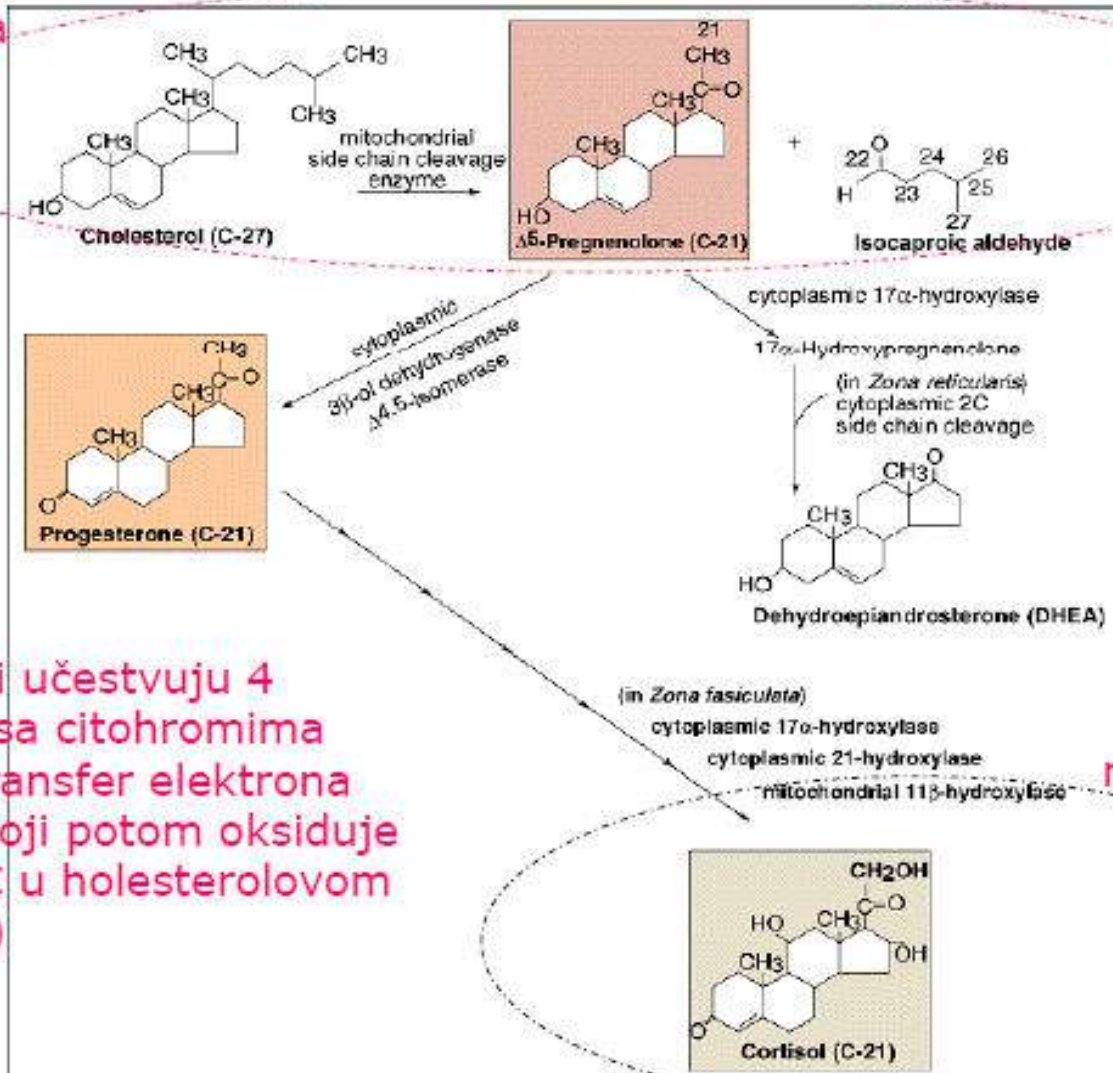
KORTIZOL

Hidroksilacije C17, C21 i C11

- Geni koji kodiraju enzime P450 se označavaju skraćenicom **CYP** i prvi korak u sintezi steroidnih hormona jeste uklanjanje 6C atoma iz bočnog niza holesterola.
- Mnogi koraci koji slede zavise od aktivnosti enzima **citohroma P450** koji aktiviraju molekularni kiseonik i indukuju hidroksilaciju.
- **Prevođenje pregnenolona u progesteron** se dešava oksidacijom 3-OH grupe i izomerizaciju Δ^5 dvostruke veze u Δ^4 delovanjem 3β -hidroksisteroid - dehidrogenaze (HSD).
- **Za sintezu kortizola i androgena** neophodna je hidroksilacija C-17 pregnenolona ili progesterona.
- **Kortizol** nastaje u narednim reakcijama hidroksilacije na C-21 i C-11.
- **DHEA** (+ sulfatisani oblik) i **androstendion** nastaju uklanjanjem 2C atoma iz bočnog lanca na C-17.

Glukokortikoidi - konverzija holesterola u kortizol

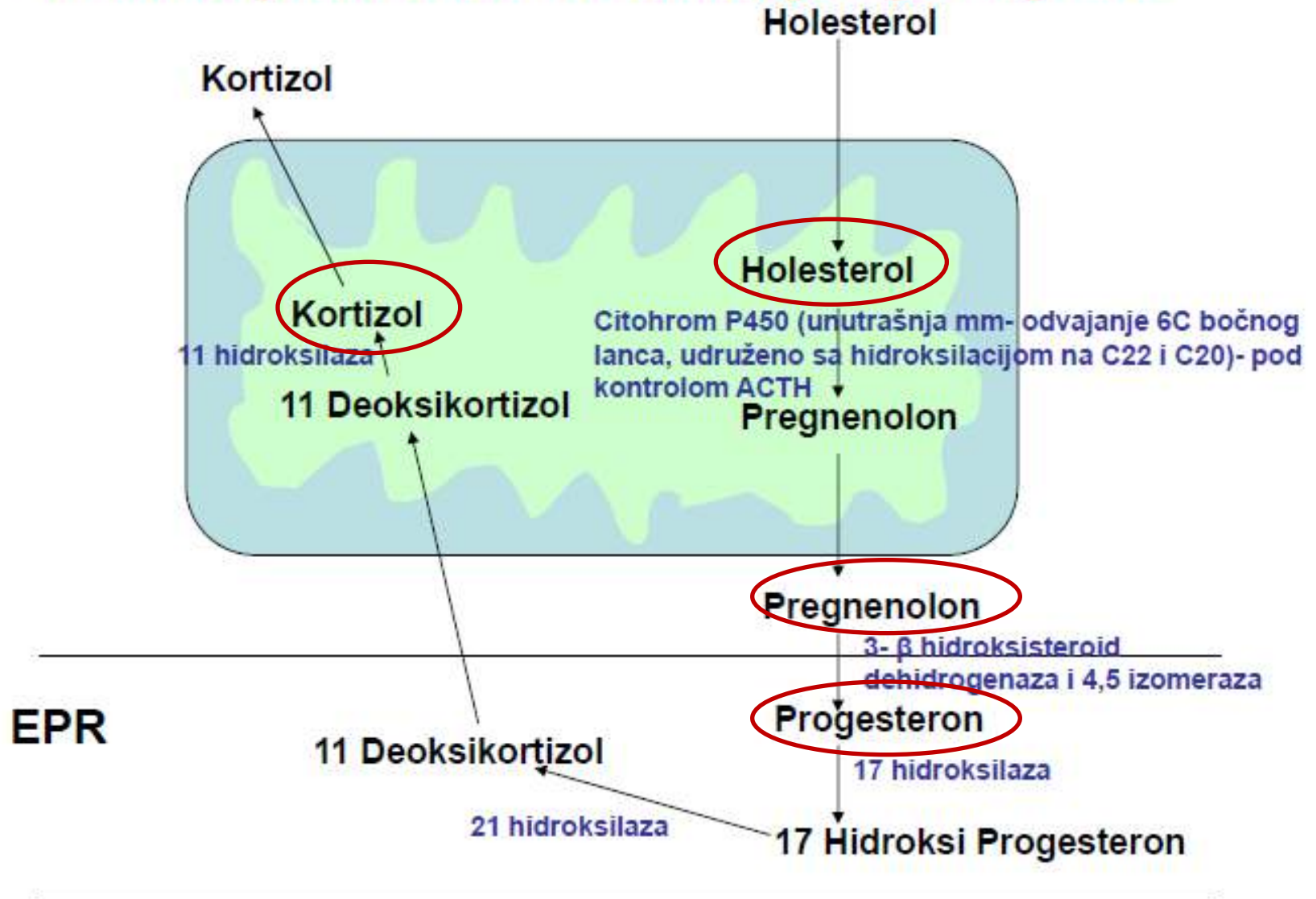
mitohondrija



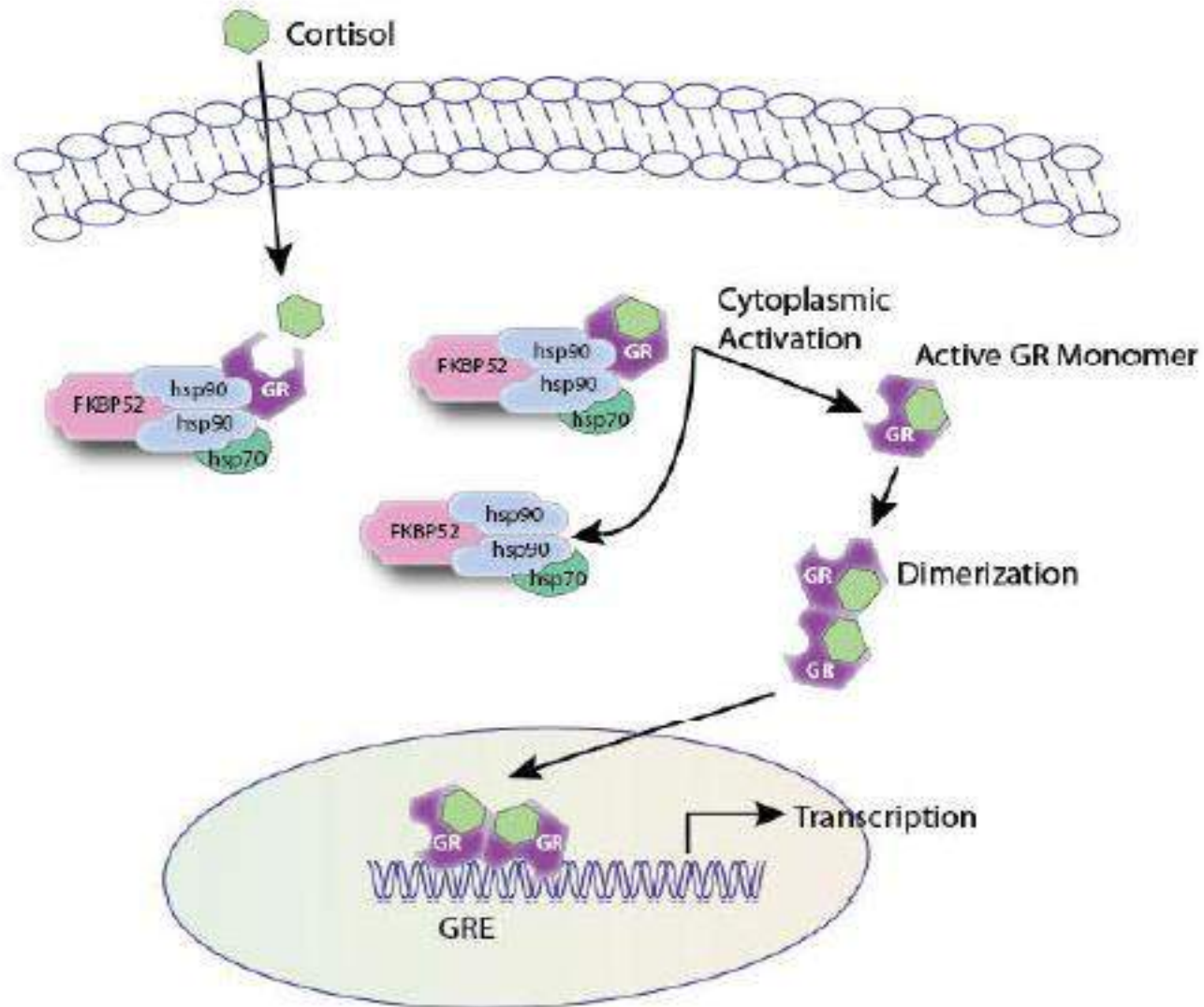
U sintezi učestvuju 4 enzima sa citohromima P450 (transfer elektrona na O₂, koji potom oksiduje atome C u holesterolovom prstenu)

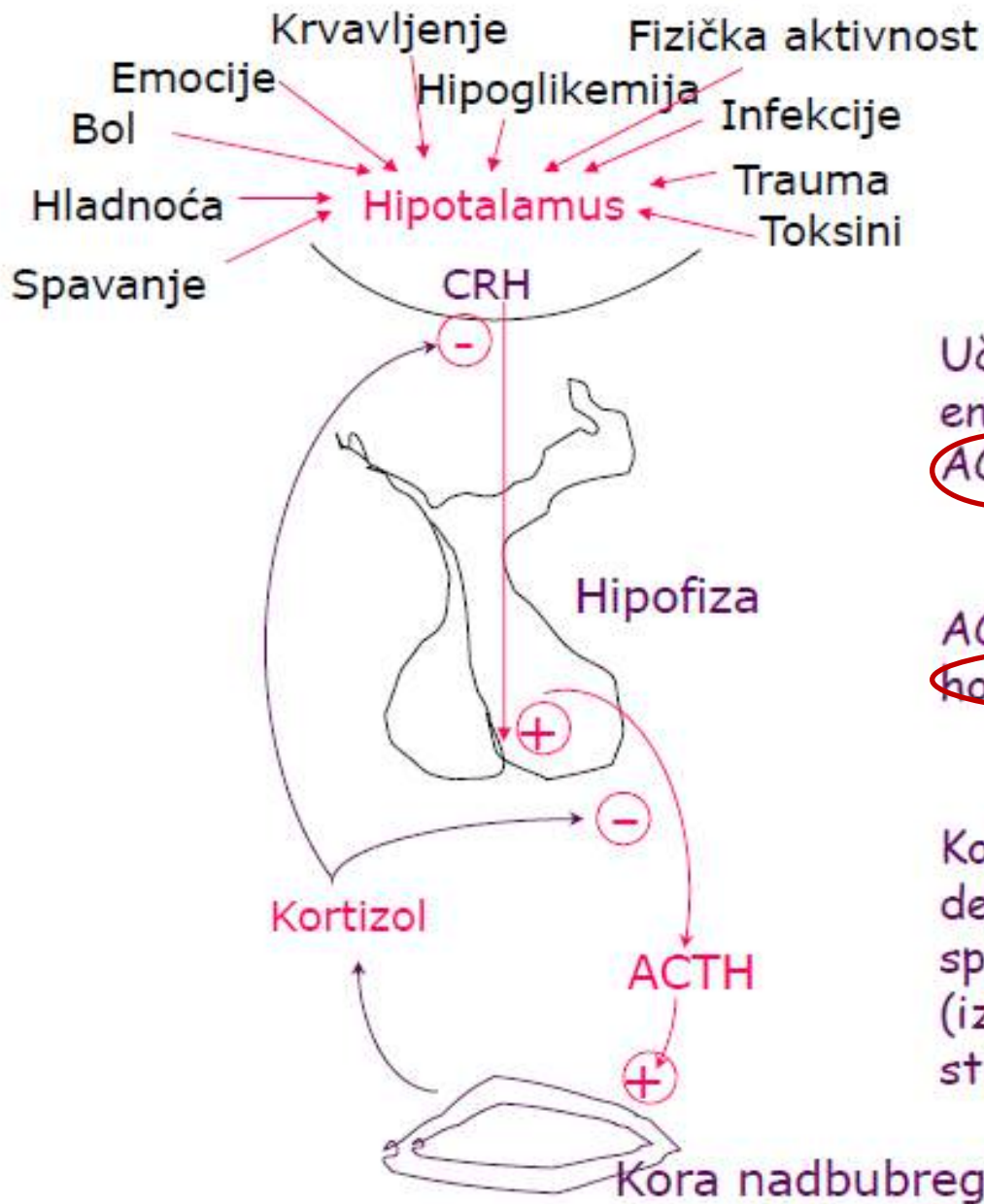
mitohondrija

Sinteza steroida obuhvata i stalno kretanje intremedijera između mitohondrija i glatkog EPR



Mehanizam delovanja kortizola





Regulacija sekrecije kortizola

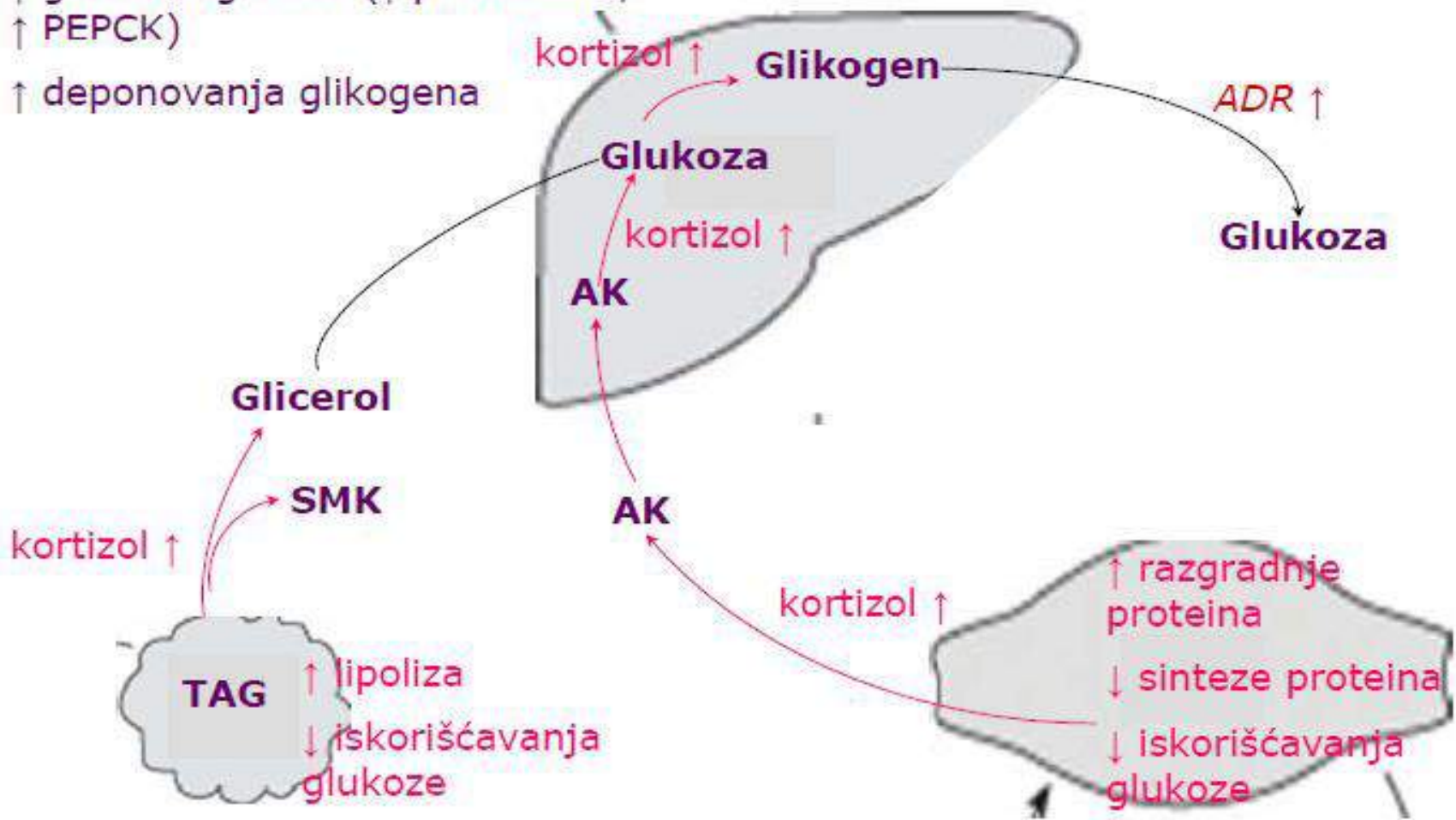
Učestvuje kaskada nervnih i endokrinih signala, preko CRH i **ACTH**

ACTH pospešuje konverziju **holesterola u pregnenolon**

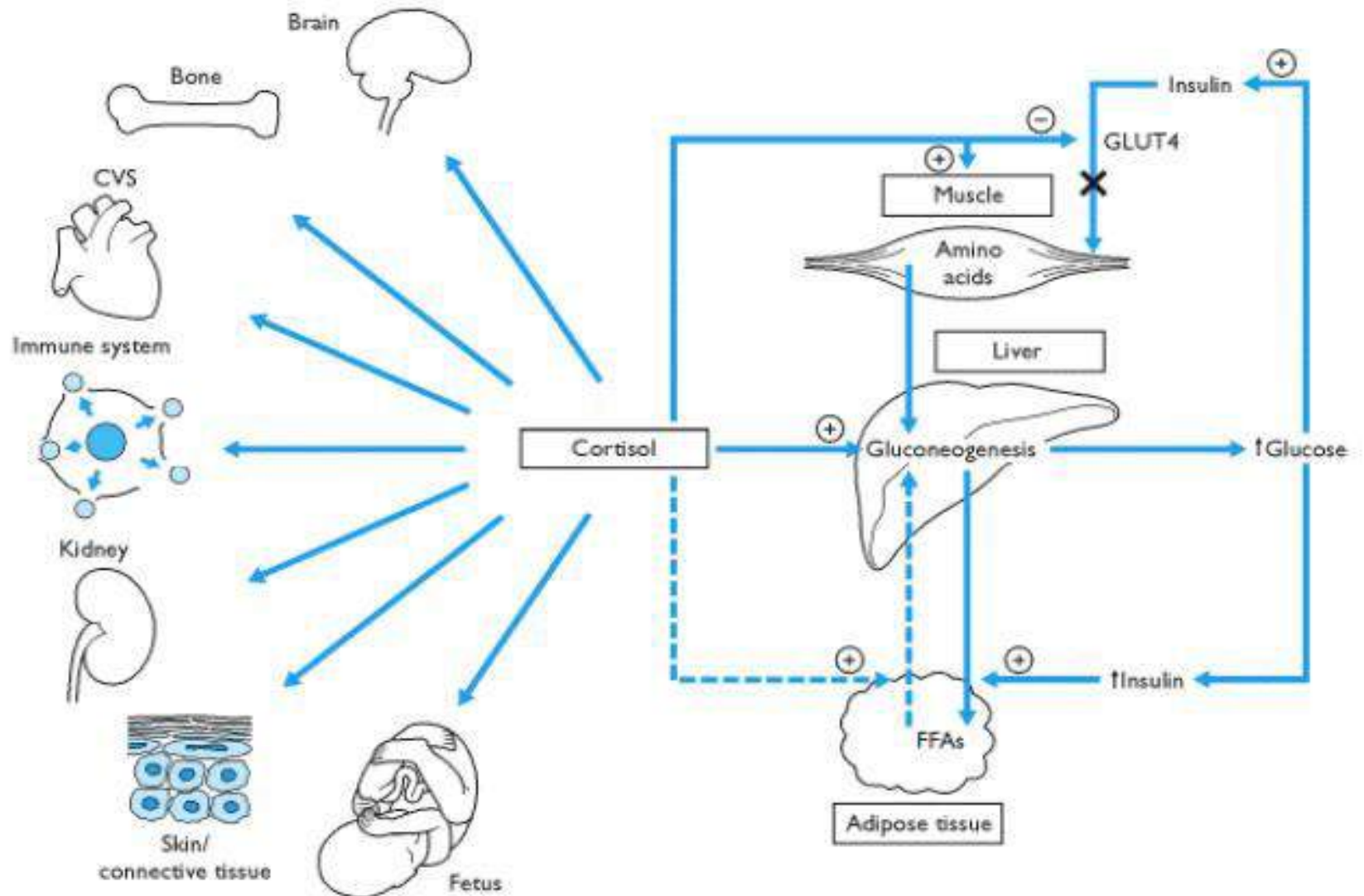
Koncentracija slobodnog kortizola deluje negativnom povratnom spregom na sekreciju CRH i ACTH (izuzev kod izuzetno velikog stresa)

Efekti glukokortikoida na metabolizam hranljivih materija

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



Glukokortikoidi



- Kortizol **stimuliše oslobađanje AK iz mišića**. One cirkulacijom stižu do jetre gde mogu poslužiti kao supstrat za **glukoneogenezu**.
- Povećanje koncentracije glukoze u cirkulaciji **stimuliše oslobađanje insulina**. Kortizol **inhibiše insulinom-stimulisano preuzimanje glukoze u mišiće (preko GLUT4)**.
- Kortizol ima blage **lipolitičke efekte**. Ove efekte može da nadvlada lipogeno dejstvo insulina izlučenog kao odgovor na kortizol (dijabetogeno dejstvo kortizola).
- Kortizol ima i različite efekte u brojnim drugim tkivima.

- U mnogim tkivima, glukokortikoidi **inhibiraju** sintezu DNK, RNK i sintezu proteina i stimulišu razgradnju ovih makromolekula.
- U uslovima hroničnog stresa, glukokortikoidi omogućavaju dostupnost hranljivih materija - inhibiraju preuzimanje glukoze u tkiva, pospešuju lipolizu u masnom tkivu, i proteolizu u koži i mišićima.
- Oslobođene **MK se u jetri** koriste za dobijanje energije, a AK služe kao supstrat za glukoneogenezu.

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^+) - održavanje cirkulatornog V

Održavanje normalnog vazomotornog odgovora na vazokonstriktore

Skeletni mišići

Održavanje mikrocirkulacije u mišiću

Utiču na masu: ↑ katabolizma proteina i ↓ sinteze proteina

CNS

Indirektni: održavanje normalne mikrocirkulacije

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

↓ sekrecije CRH, ACTH i ADH

Na uobličene elemente krvi

↑ mase eritrocita i proliferacija granulocita

↓ proliferacije limfocita, monocita i bazofila

Antiinflamatorno dejstvo

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

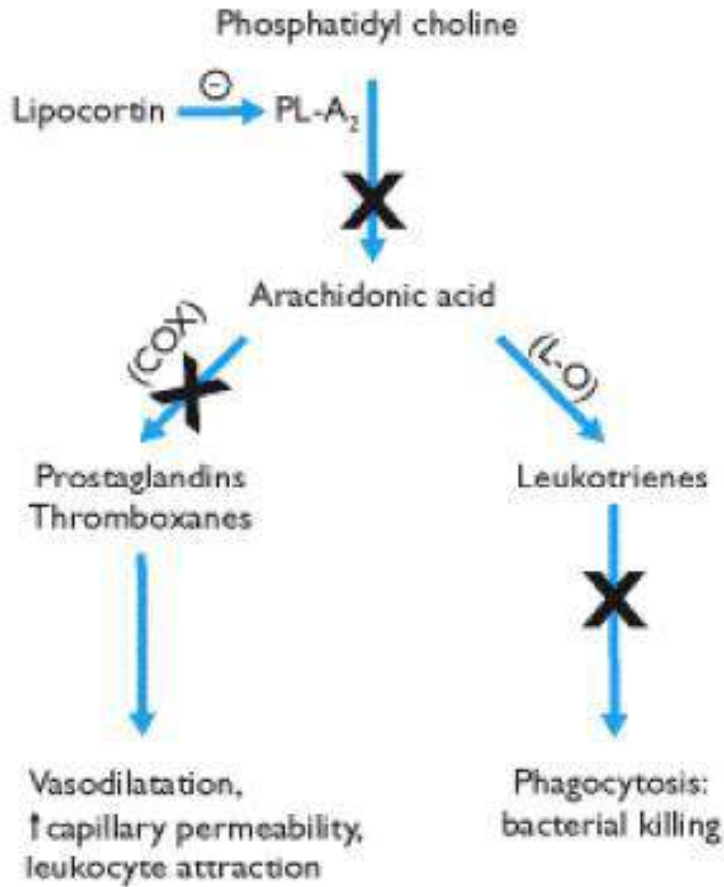
Inhibira kasne zapaljenske efekte (proliferacija kapilara i fibroblasta, deponovanje kolagena, i kasnije, nastajanje ožiljka)

Imunosupresivna dejstva

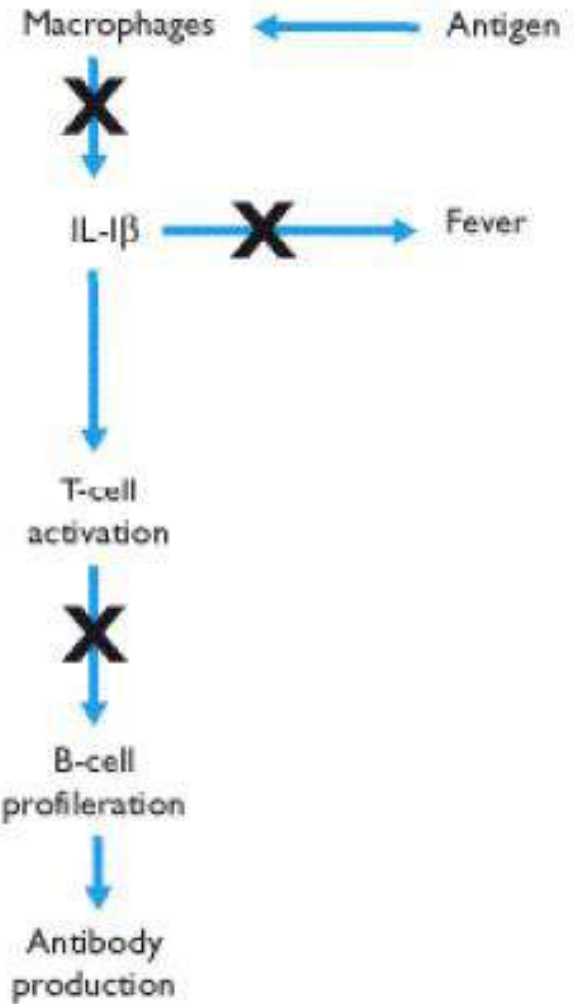
Sprečavanje manifestacija humoralne i celularne imunosti

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

Inflammatory response



Immune responses

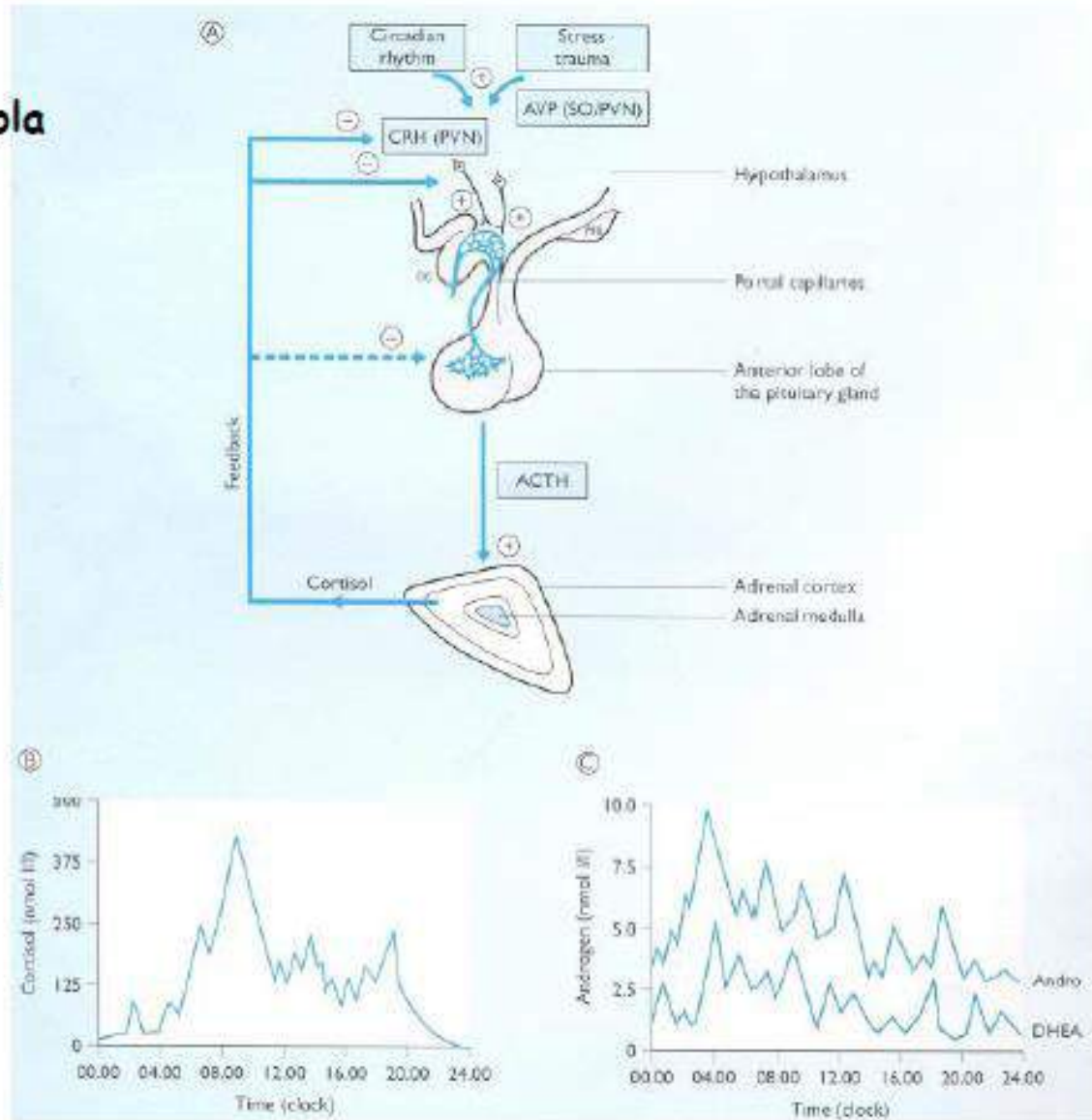


Sinteza u ranim jutarnjim satima (6-7), stimuliše i sintezu polnih hormona !!!!!

Faktori koji utiču na kontrolu sekrecije kortizola u toku 24h.

24 h sekrecija kortizola

24 h sekrecija androstendiona (Andro) i dehidroepiandrostendiona (DHEA)



Inaktivacija kortizola

Uglavnom se dešava u jetri gde nastaju redukovani metaboliti koji se konjuguju i izlučuju urinom kao glukuronidi.

Merenje metabolita kortizola u urinu je značajan klinički parametar- indeks sekrecija kortizola.

Značajni su i 17-hidroksikortikoidi pošto ovi metaboliti čine preko 50% ukupne sekrecije kortizola.

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	Mobilizacija hranljivih materija Održava glikemiju između obroka	Aktivira glukoneogenezu i glikogenolizu Aktivira oslobađanje MK iz masnog tkiva
adrenalin	Mobilizacija hranljivih materija tokom akutnog stresa	Stimuliše dobijanje glukoze iz glikogena Stimuliše oslobađanje MK iz masnog tkiva
kortizol	Obezbeđuje prilagođavanje promenljivim potrebama tokom dužeg perioda	Stimuliše mobilizaciju AK iz proteina mišića Stimuliše glukoneogenezu Stimuliše oslobađanje MK iz masnog tkiva

Uzroci Cushing-ovog sindroma

- Najčešći (~ 99%) - egzogena terapija glukokortikoidima
- Ređi (~ <1%) - adenom prednjeg režnja hipofize
- Ektopična sekrecija ACTH
- Adenom nadbubrega
- Retko (~ <0.01%) - karcinom nadbubrega
- Ektopična sekrecija CRH
- Alkoholizam
- Bilateralna multinodularna hiperplazija

Različiti oblici neoplazmi



Efekti hronične primene glukokortikoidne terapije

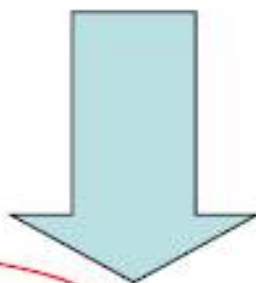
METABOLIČKI ASPEKT

ADIPOCITI- povećana lipoliza

MIŠIĆI- smanjeno preuzimanje i iskorišćavanje glukoze i smanjena sinteza proteina

JETRA- povećana ketogeneza, povećana glukoneogeneza, povećana glikogeneza, povećan izlazak glukoze, povećana sinteza proteina

MINERALIKORTIKOIDNI EFEKTI- povećana retencija vode i elektrolita



Diabetogeni efekat

Preraspodela masnog i mišićnog tkiva

Karakterističan fenotip

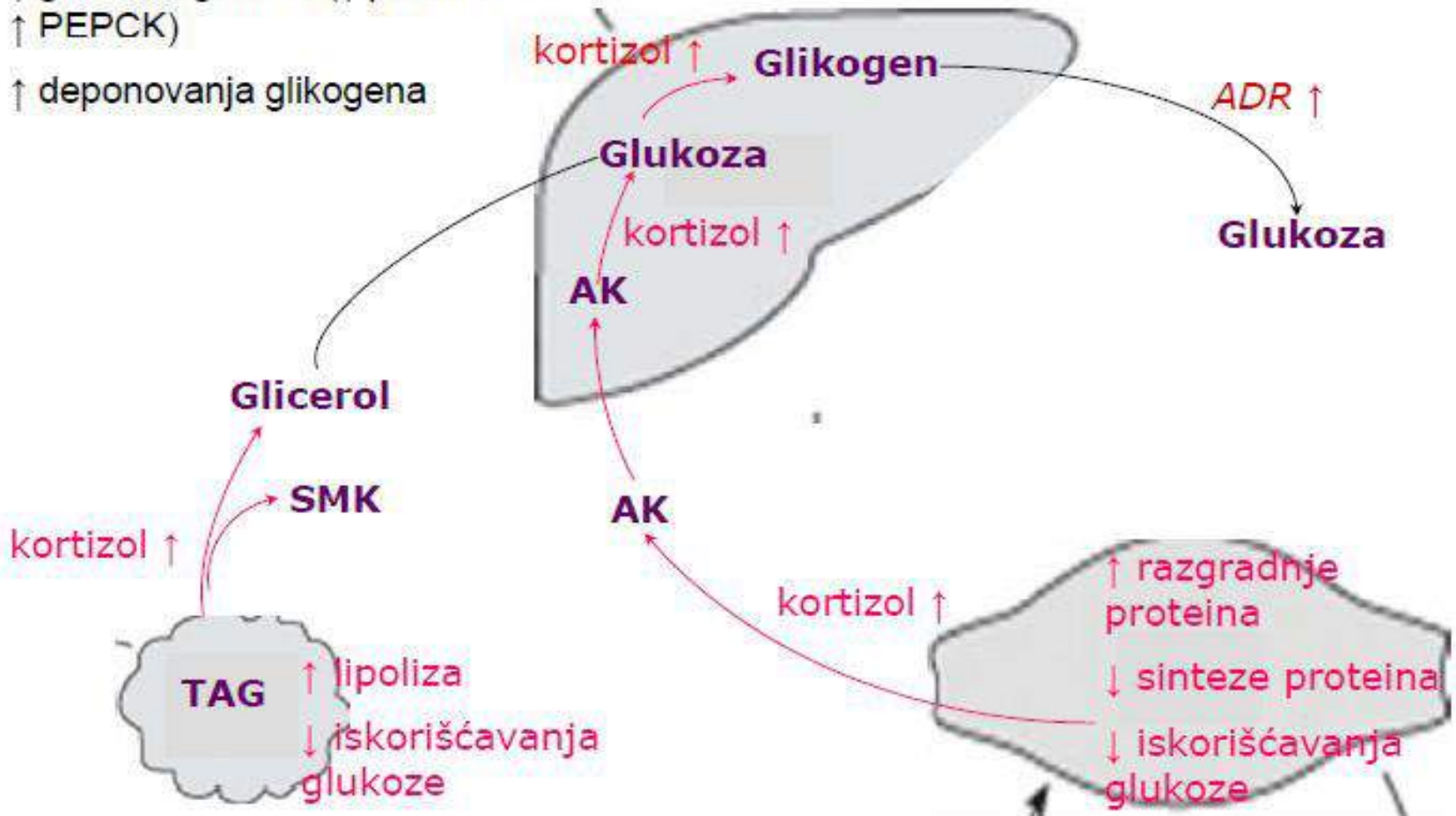
Poremećaj metabolizma kao posledica visoke koncentracije kortizola

kortizol	Obezbeđuje prilagođavanje promenljivim potrebama tokom dužeg perioda	Stimuliše mobilizaciju AK iz proteina mišića Stimuliše glukoneogenezu Stimuliše oslobađanje MK iz masnog tkiva
----------	---	---

Nastanak dijabetesa kod hronične primene glukokortikoidne terapije. Zašto?

Efekti glukokortikoida na metabolizam hranljivih materija

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



Kliničke karakteristike Cushing-ovog sindroma

Česte:

- Facies lunata (~100%)
- Gojaznost, centralnog tipa (~100%)
- Hipertenzija (~80%)
- Promene mentalnih karakteristika (~80%)
- Intolerancija na glukozu/ diabetes mellitus (~70%)
- Hipogonadizam - neregularne menstruacije/neploidnost kod žena tj gubitak libida kod muškaraca (~70%)
- Hirzutizam kod žena (~70%)
- Ljubičaste strije (~60%)
- Akne (~60%)
- Osteopenija/osteoporoza (~50%)
- Lako dobijanje podliva i modrica (~50%)
- Proksimalna miopatija (~50%)

Manje česte

- Usporeno zarastanje rana (~30%)
- Policitemija (~10%)
- Kamen u buregu (~10%)
- Glavobolje (~10%)
- Egzoftalmus (~10%)

Nastanak osteoporoze kod hronične primene glukokortikoidne terapije. Zašto?

Gubitak koštane mase tokom hronične primene kortikosteridne terapije nastaje kao posledica inhibicije endogenih steroidnih hormona i kao posledica direktnog negativnog efekta na apsorpciju kalcijuma i funkciju osteoblasta.

Smatra se da kortikosteroidi indukuju apoptozu zrelih osteoblasta a da istovremeno inhibiraju i blastogenezu.

*HORMONI KOJI UTIČU NA RAST,
DIFERENCIJACIJU I REPRODUKCIJU*

POLNI HORMONI

- Hormon rasta
- Prolaktin
- Insulinu slični faktori rasta
- Polni hormoni

IGF - somatomedin

IGF I- somatomedin C

IGF II- somatomedin A

IGF I- bazni pp, 70AK

IGF II- kiseli pp, 67AK

Deluje endokrino, autokrino i parakrino

IGH receptor na plazma membrani- tirozin kinazna aktivnost

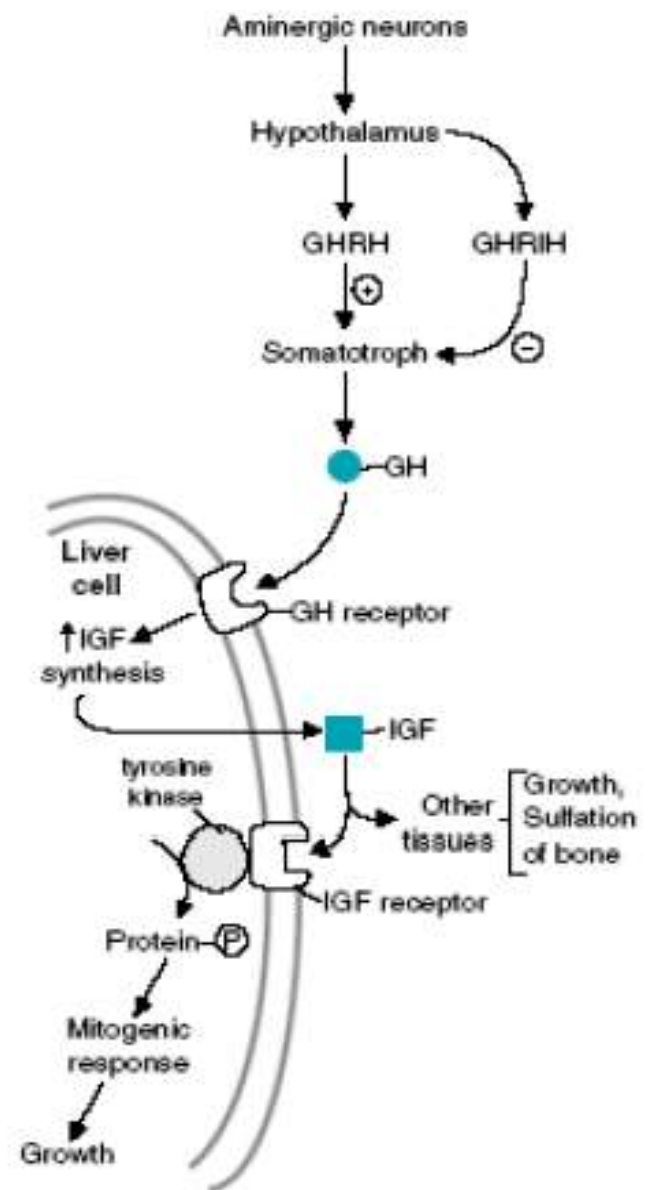
Jetra poseduje najveću količinu iRNK za IGF.

Sinteza IGF I je regulisana preko GH dok je sinteza IGF II nezavisna od GH

Hipotalamus proizvodi GHRH koji stimuliše somatotrope u prednjem režnju hipofize da oslobađaju GH. GHRIH inhibira oslobađanje GH.

GH se vezuje za receptor na površini ćelije i stimuliše produkciju IGF i njegovo oslobađanje iz jetre i iz drugih tkiva.

IGF se vezuje za receptor na površini ćelije i stimuliše fosforilaciju proteina što dovodi do mitoze i rasta.



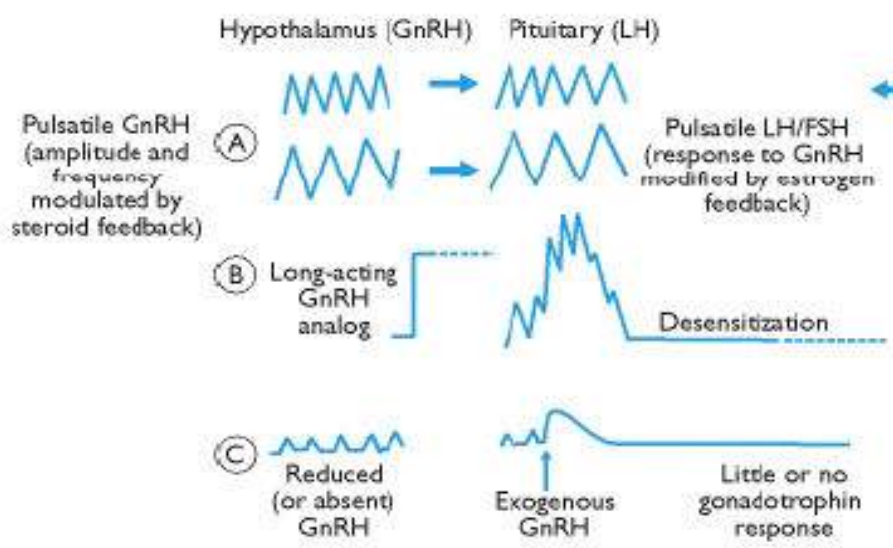
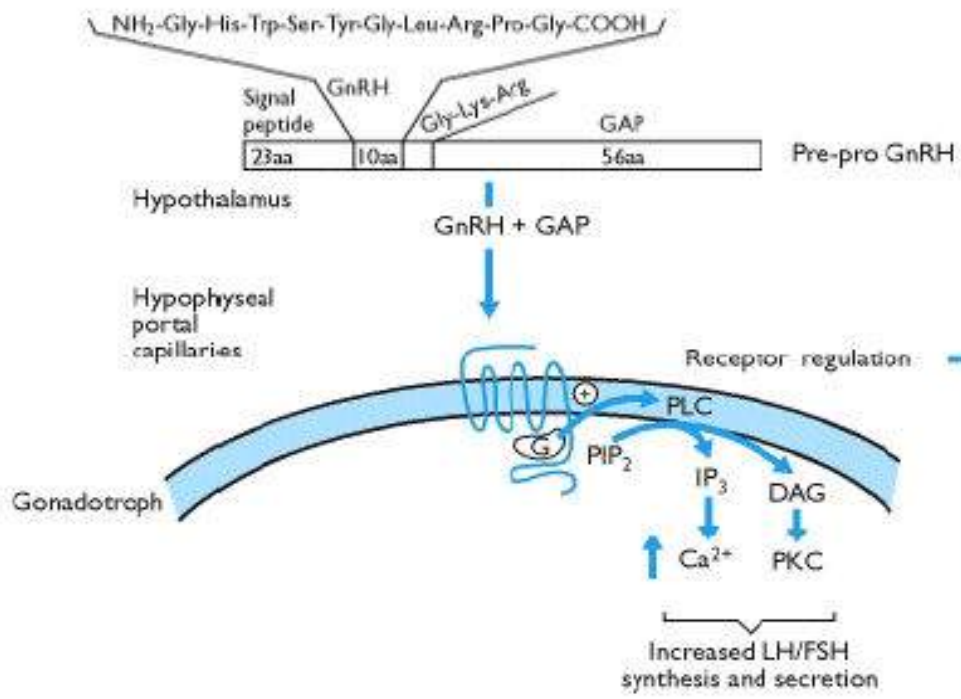
Kontrola lučenja polnih hormona

Hipotalamusno- hipofizna osovina

❖ **GnRH (gonadotropin - oslobađajući (*releasing*))** sadrži 10 AK. Hormon kontroliše lučenje LH i FSH koji utiču na oslobađanje hormona polnih žlezda. Efekte ostvaruje preko PIP₂

Nivo GnRH je primarno regulisan cirkulišućim nivoima polnih hormona koji dospevaju do hipotalamusa (negativna povratna sprega)

❖ 10-15% ćelija prednjeg režnja hipofize su gonadotropi - sintetišu gonadotropne hormone: **luteotropni hormon (LH)** i **folikulostimulirajući hormon (FSH)**

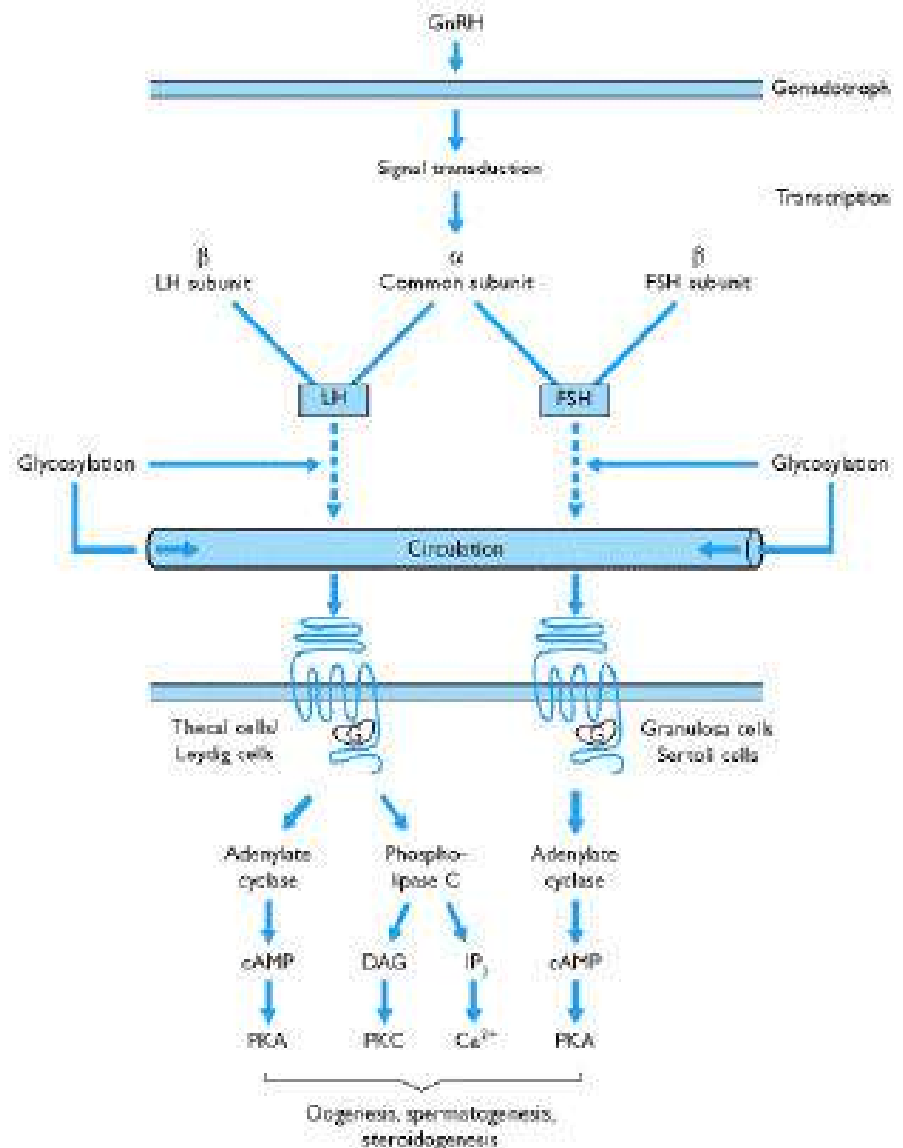


GnRH se sintetishe kao veliki prohormon i oslobada se zajedno sa peptidom vezanim za gonadotropin (gonadotrophin associated peptide, GAP). Na gonadotrope deluje preko receptora vezanog za G protein (aktivacija fosfolipaze C-fosfatidilinozitolna kaskada). GnRH se sekretuje pulsativno, na svakih sat vremena po jedan puls. Primena analoga dugo-delujućih agonista dovodi do inicijalne stimulacije LH (i FSH) ali za nekoliko dana dolazi do desenzitizacije gonadotropa hipofize. Gubitak sekrecije endogenog GnRH indukuje gubitak receptora za GnRH zbog čega je odgovor LH na bolus egzogenog GnRH veoma nizak.

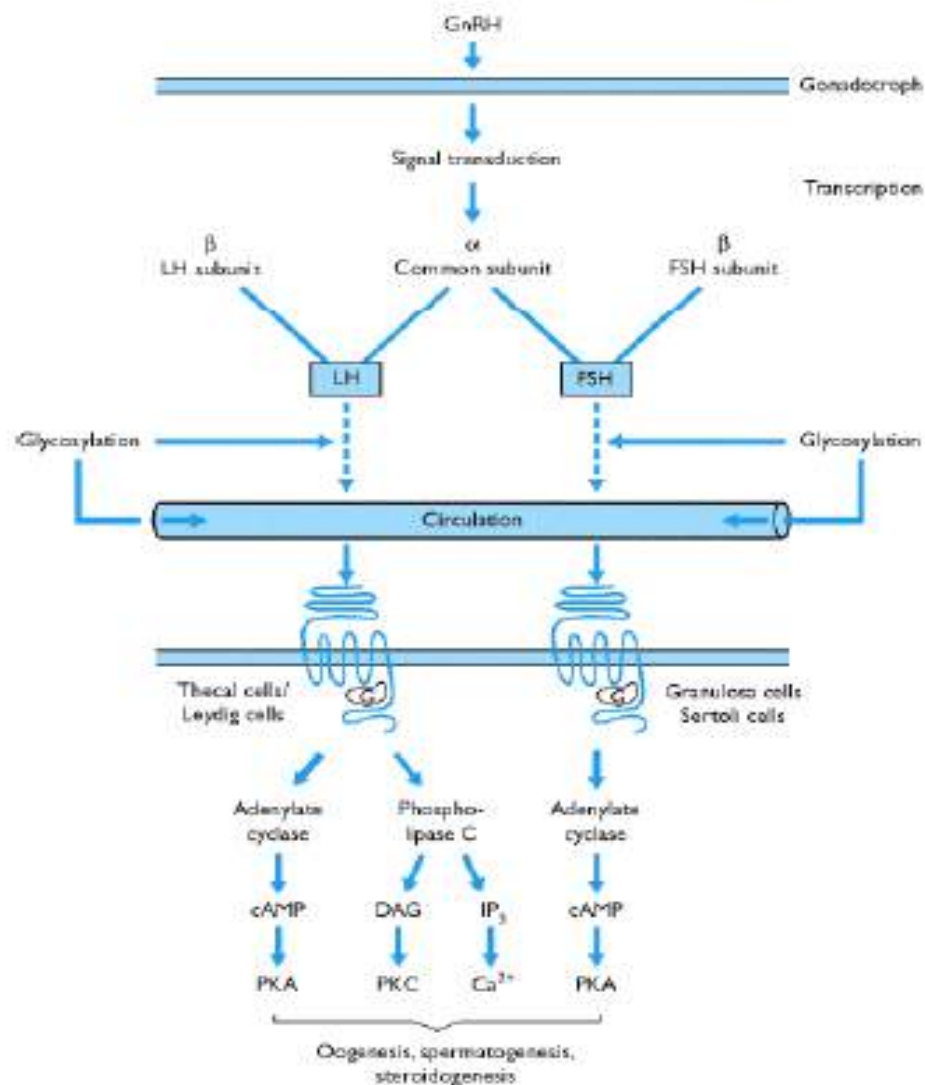
II- glikoproteinski hormoni

- Najkompleksniji **proteinski** hormoni koji su do sada otkriveni su glikoproteini hipofize i placente koji obuhvataju: **tireostimulirajući hormon (TSH), luteinizirajući hormon (LH), folikulo-stimulirajući hormon (FSH) i horionski gonadotropin.**
- Ovi hormoni utiču na različite biološke procese iako imaju izrazite strukturne sličnosti. Nalaze se u svih sisara.
- Svaki od hormona iz ove grupe se sastoji od dve subjedinice, α i β koje su povezane nekovalentnim vezama. α subjedinice su iste unutar jedne vrste, a pokazuju i značajnu homologiju između različitih vrsta. Specifičnu biološku aktivnost svakog od ovih hormona određuje **β subjedinica.** Sama β subjedinica nije aktivna. Prepoznavanje receptora zahteva interakciju regiona obe subjedinice. Svaka subjedinica se sintetise sa jedinstvene iRNK koja se prepisuje sa posebnih gena.

- Glikoproteinski hormoni hipofize reaguju sa receptorima na membrani ćelije, aktiviraju adenilat ciklazu i povećavaju koncentraciju cAMP koji je njihov sekundarni glasnik.
- **Gonadotropini (FSH, LH i hCG)** su odgovorni za gametogenezu i steroidogenezu u polnim žlezdama.



Efekti gonadotropina



GnRH stimuliše transkripciju gena koji kodiraju zajedničku α i specifičnih β subjedinica LH i FSH. Glikozilacija proteina se odvija u hipofizi dok u cirkulaciji može uslediti dodatna modifikacija.

Deluju na ćelije polnih žlezda preko receptora vezanih za G-proteine.

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).

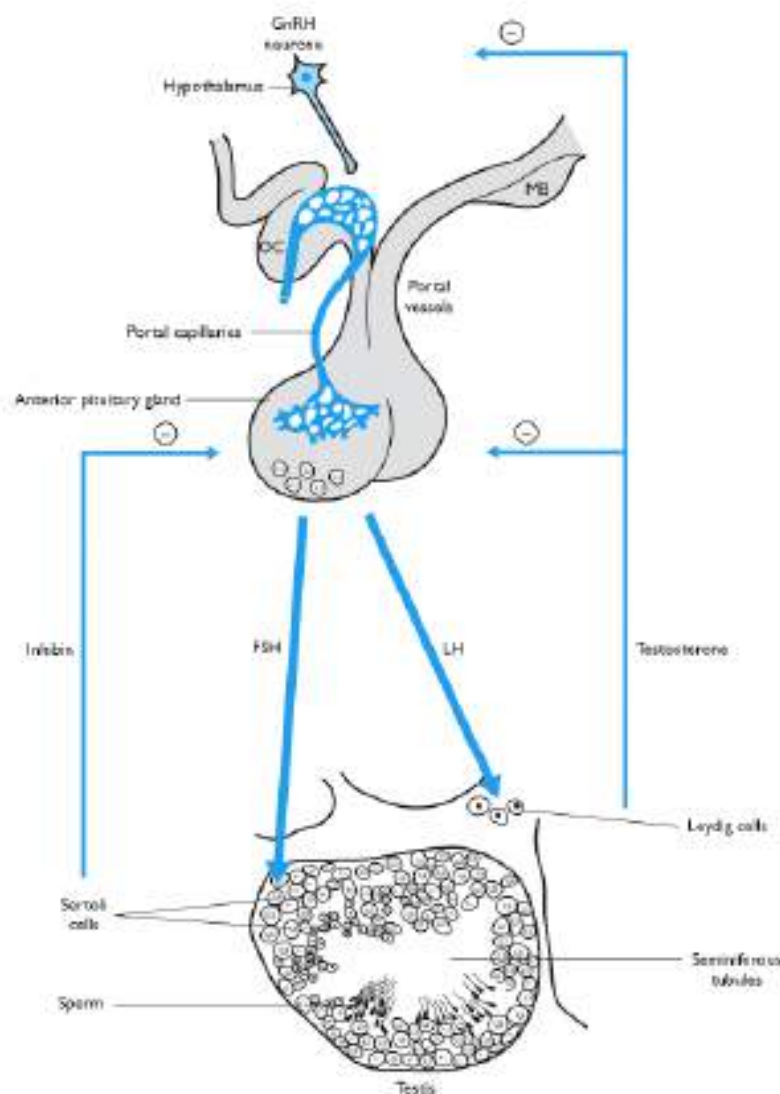
LH - cAMP

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

Regulacija sinteze i sekrecije



GnRH se sekretuje periodično u toku dana i stimuliše sekreciju LH i FSH.

LH deluje na Leydig-ove ćelije i stimuliše sintezu i sekreciju testosterona. Testosteron inhibira sekreciju LH

FSH deluje na Sertoli ćelije koje pospešuju spermatogenezu. One takođe sekretuju inhibin, koji inhibira oslobađanje FSH.

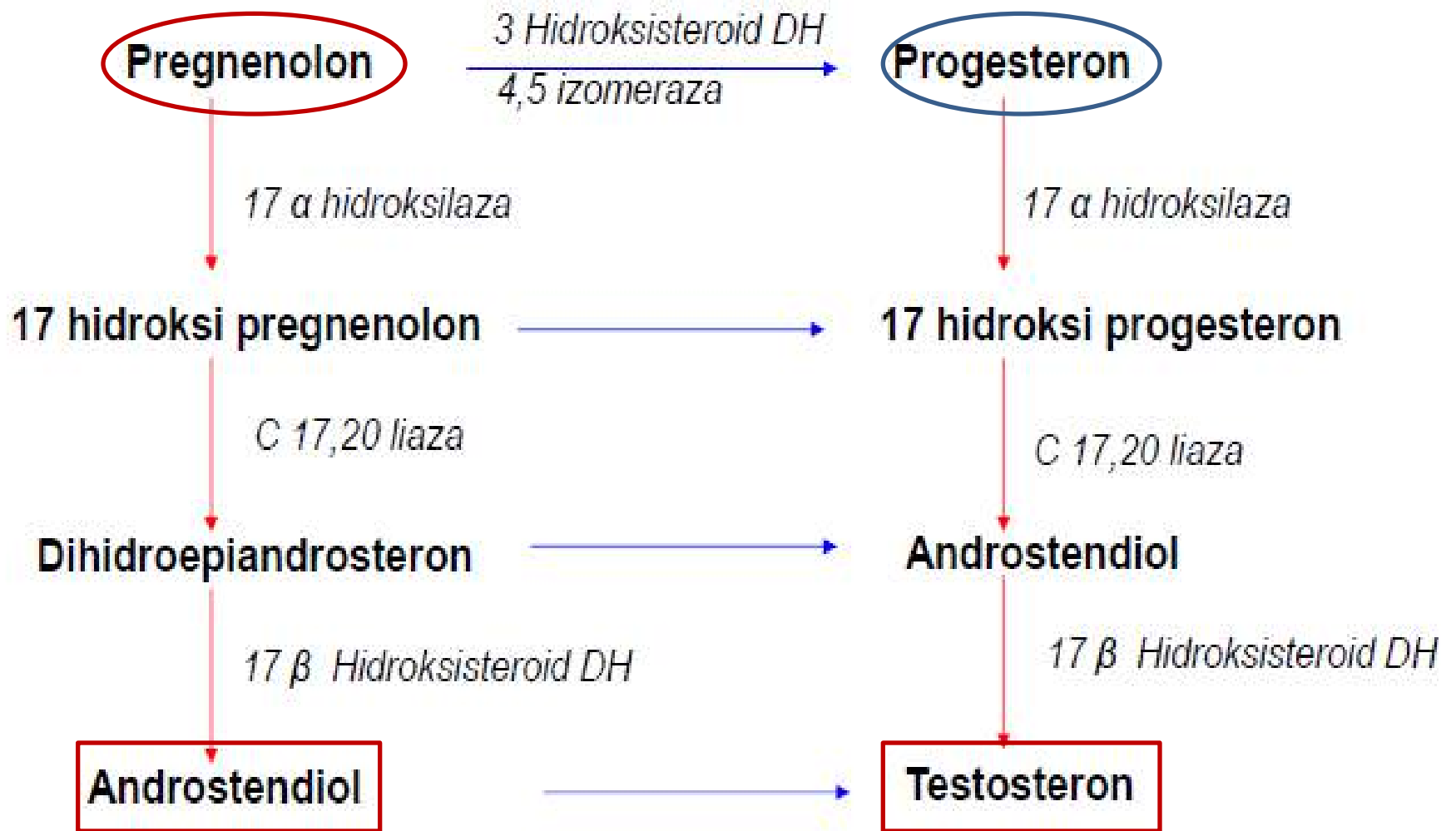
Pred pubertet, FSH se vezuje za receptor na membrani Sertoli ćelija, i kao rezultat dolazi do sinteze proteina koji pospešuju sazrevanje spermatogonija

HOLESTEROL → **PREGNENOLON**

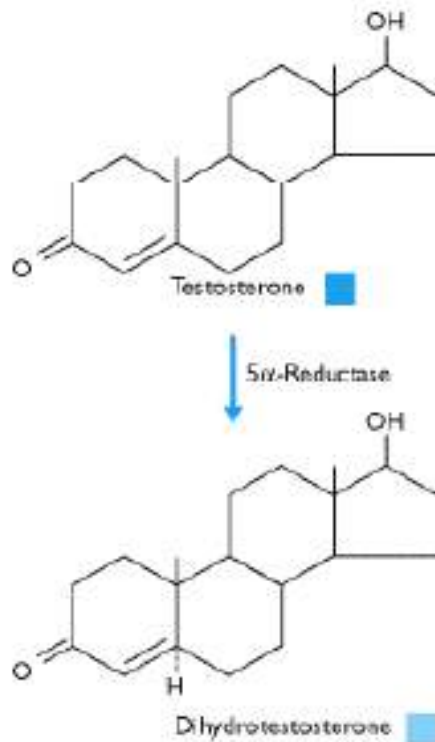
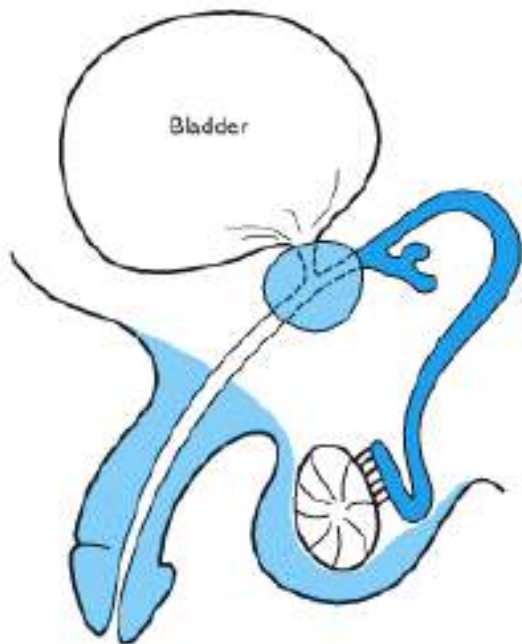
Korteks nadbubrega - ACTH

Ovarijum - LH

Testis - LH



Uloga testosterona (T) i 5 α -dihidrot testosterona (DHT) u razviću muškog reproduktivnog trakta

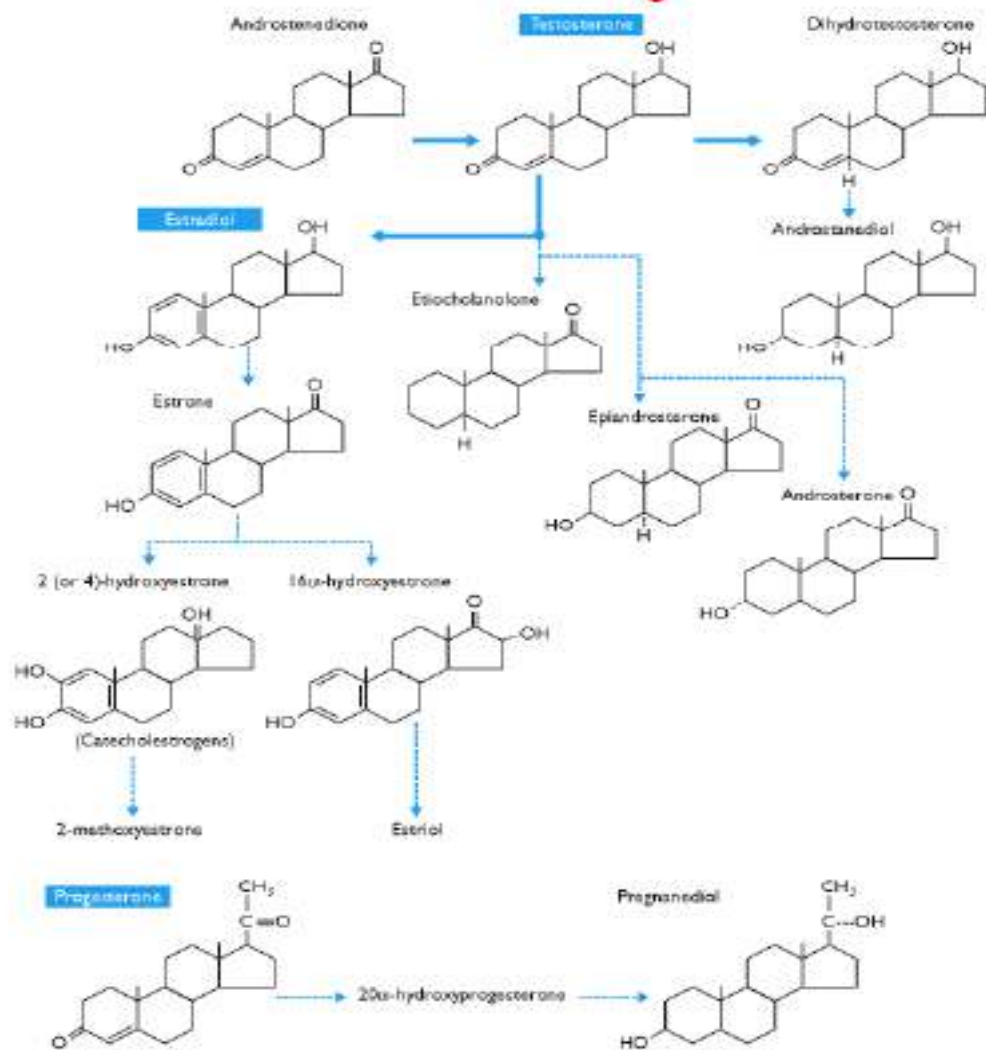


Redukcija T u DHT se odvija pod dejstvom enzima 5 α -reduktaze koji je prisutan u perifernim tkivima.

Testosteron/DHT =
400 μ g/5mg

Oksidacija na poziciji C-17 dovodi do stvaranja 17-ketosteroida a odigrava se u mnogim tkivima uključujući i jetru.

Najvažniji metabolički putevi tri najvažnija steroida koja sekretuju polne žlezde

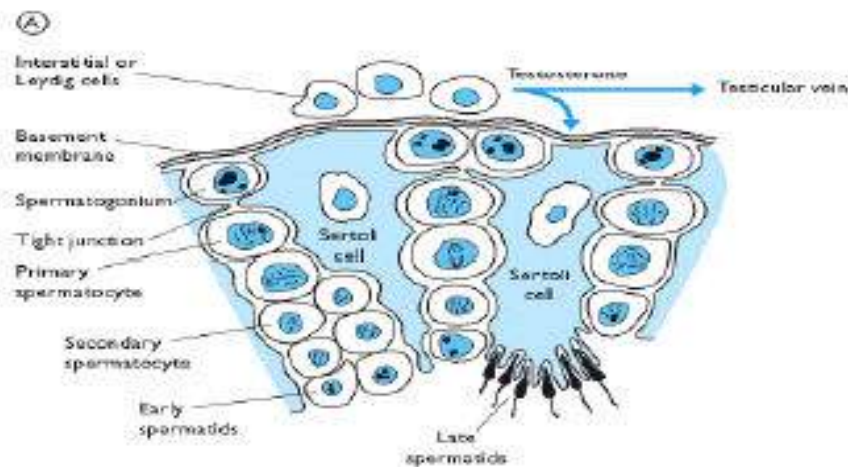


Testosteron se **prevodi u** DHT (4%) i estrogene (0,2%)

Oko 2% ukupnog testosterona u cirkulaciji nije vezano za proteine i slobodno prelazi u citosol ciljnih ćelija.

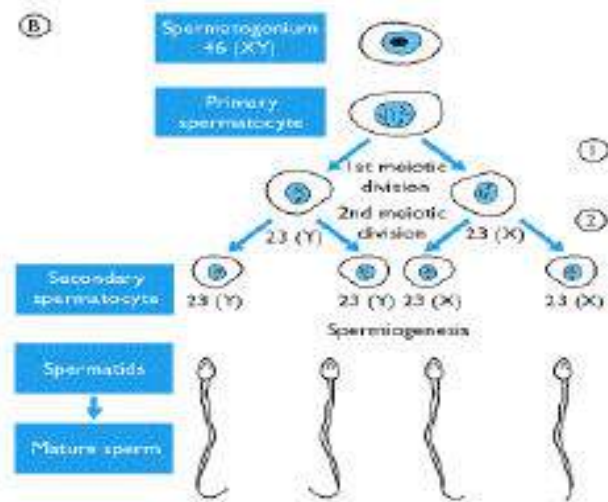
Testosteron labavo vezan za **SHBG** se lako može odvojiti i preći u slobodnu frakciju

Uticaj testosterona na strukturnu organizaciju humanog seminifernog tubula i spermatogenezu

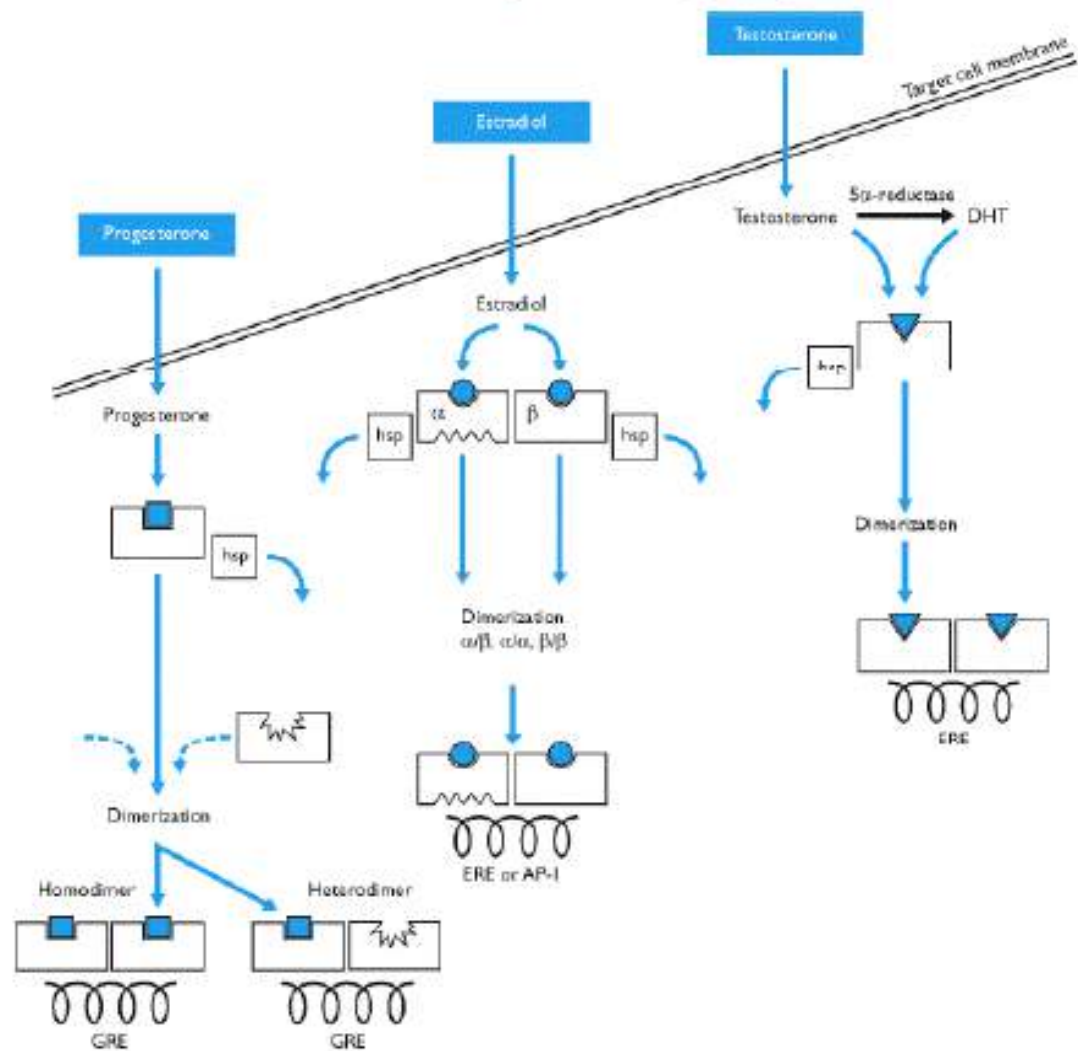


Potrebni su za spermatogenezu i sazrevanje spermatozoida.

Takođe su odgovorni za rast i funkcionisanje semenih vezikula i prostate



Mehanizam dejstva unutarćelijskih receptora za tri najvažnija polna hormona



Receptori su uglavnom u citoplazmi vezani za proteine toplotnog šoka (hsp). Po vezivanju liganda, hsp se odvajaju, receptori dimerizuju u prelazu 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.

Fiziološke uloge androgena

Razlikuju se zavisno od životnog doba.

Kod embriona, dovode do razvića muškog urogenitalnog trakta.

U prepubertetu, minimalne količine suprimiraju oslobađanje FSH i LH do puberteta. Gubitak osetljivosti adenohipofize na androgene dovodi do sekrecije FSH i LH.

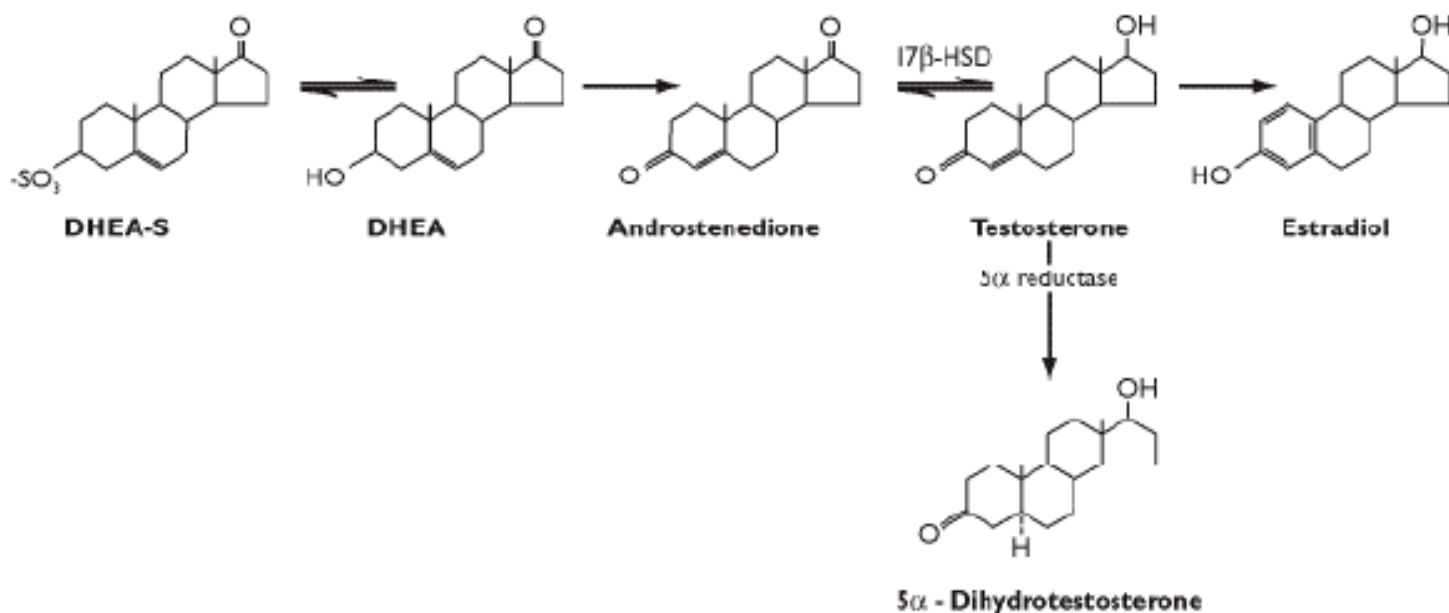
Dovode do razvoja sekundarnih seksualnih karakteristika (rast, skeletna i mišićna masa)

INAKTIVACIJA I METABOLISANJE ANDROGENA

- Oksidacija na položaju 17- 17 ketosteroidi u jetri
- Redukcija dvostruke veze u A prstenu- 3 ketoni (ciljna tkiva, DHT, estradiol)

Najveći deo metabolita 17 ketosteroida se u jetri konjuguje sa glukuronskom kiselinom i sulfatom- povećanje hidrosolubilnosti

Metabolizam adrenalnih androgena



Androstenedion, DHEA i njegov sulfat DHEAS se metabolišu u potentniji testosteron dejstvom 17β-hidroksisteroid dehidrogenaze preko androstenediona.

Pre **izlučivanja urinom**, dolazi do konjugacije androgena. DHEAS se mogu izlučiti neizmenjeni.

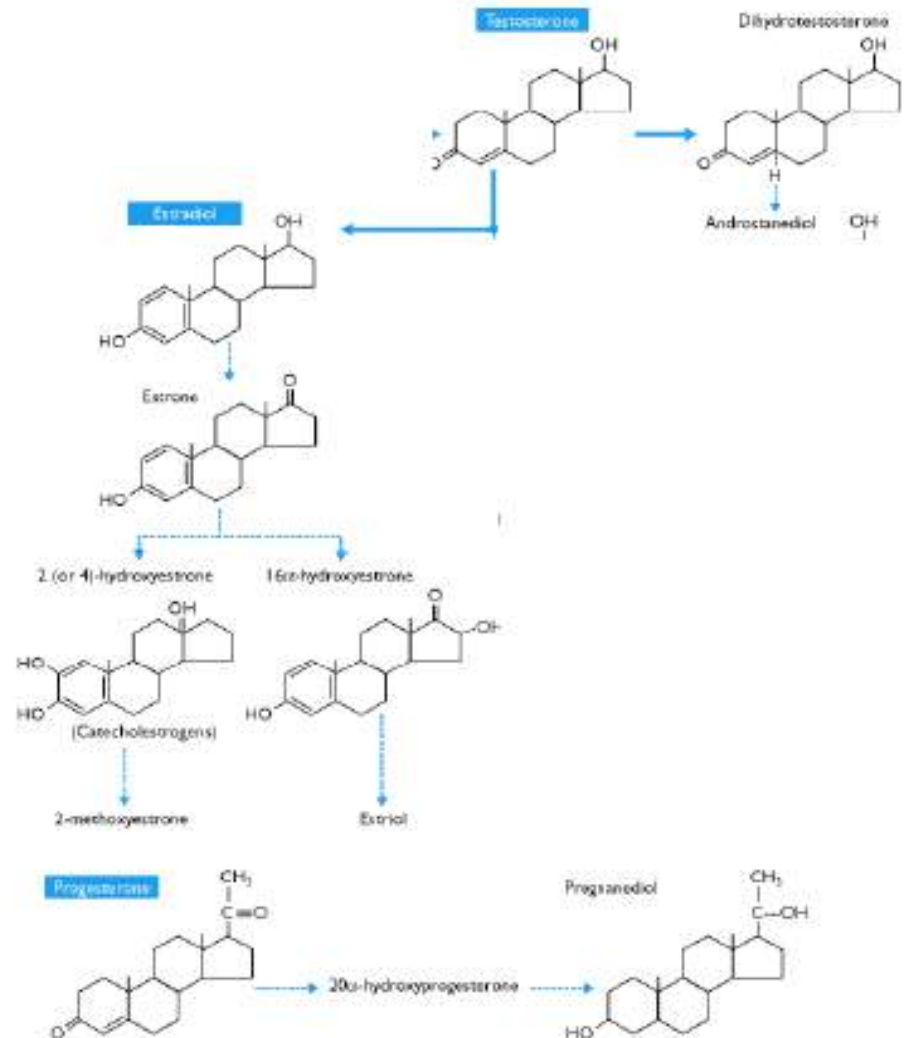
Androstendion se može prevesti u androsteron ili etioholanolon i, potom, biti redukovan na položaju 17β, **konjugovan i izlučen.**

5α-dihidrotosteron se **reverzibilno inaktivira 3α-redukcijom** a mali deo se prevodi u 5α-androstendion.

Ženski polni hormoni - estrogeni

Estrogeni aktivnost imaju steroidi (estradiol, mestranol itd) kao i neke supstance koje nisu steroidi (dietilstilbestrol, fitoestrogeni)

Najmoćniji je 17β -estradiol (ovarijum), potom estron (ostala tkiva) i na kraju estriol (placenta u trudnoći).



Od prirodnih hormona, najaktivniji su 17β estradiol (E2) i progesteron

Estrogeni nastaju aromatizacijom androgena (3 reakcije hidroksilacije, za svaku je potreban O_2 i NADPH; citohrom P450 enzimi)



TRANSPORT- vezani za SHBG (estradiol 5x manji afinitet od testosterona). Na ovaj način se obezbeđuje rezerva hormona u cirkulaciji

FSH - cAMP

Kod žena: Maturacija folikula

Receptori se nalaze na granuloza ćelijama **ovarijuma**- povećana konverzija androgena 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).

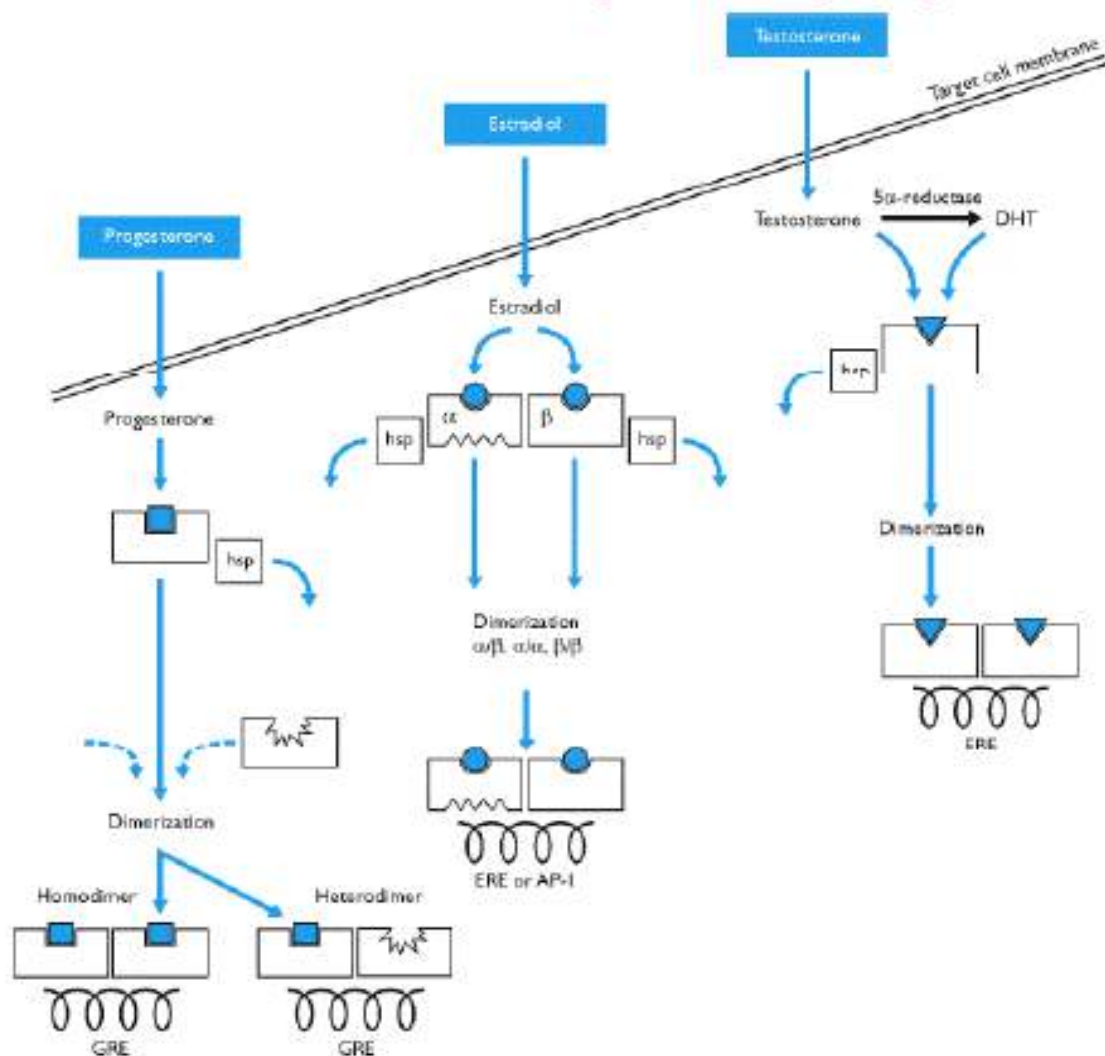
LH - cAMP

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

Mehanizam dejstva unutarćelijskih receptora za tri najvažnija polna hormona



Receptori su uglavnom u citoplazmi vezani za proteine toplotnog šoka (hsp). Po vezivanju liganda, hsp se odvajaju, receptoru dimerizuju u prelaze u jedro.

Postoje dva oblika receptora za estradiol, α i β koji formiraju različite dimere.

Progesteron može formirati homo- i heterodimeri i interaguje sa konsenzus GRE sekvencom na DNK.

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 mlecim 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.

Jetra prevodi Estradiol u Estron i Estriol

Sva tri hormona se inaktiviraju u jetri konjugacijom sa glukuronskom kiselinom ili sulfacijom.

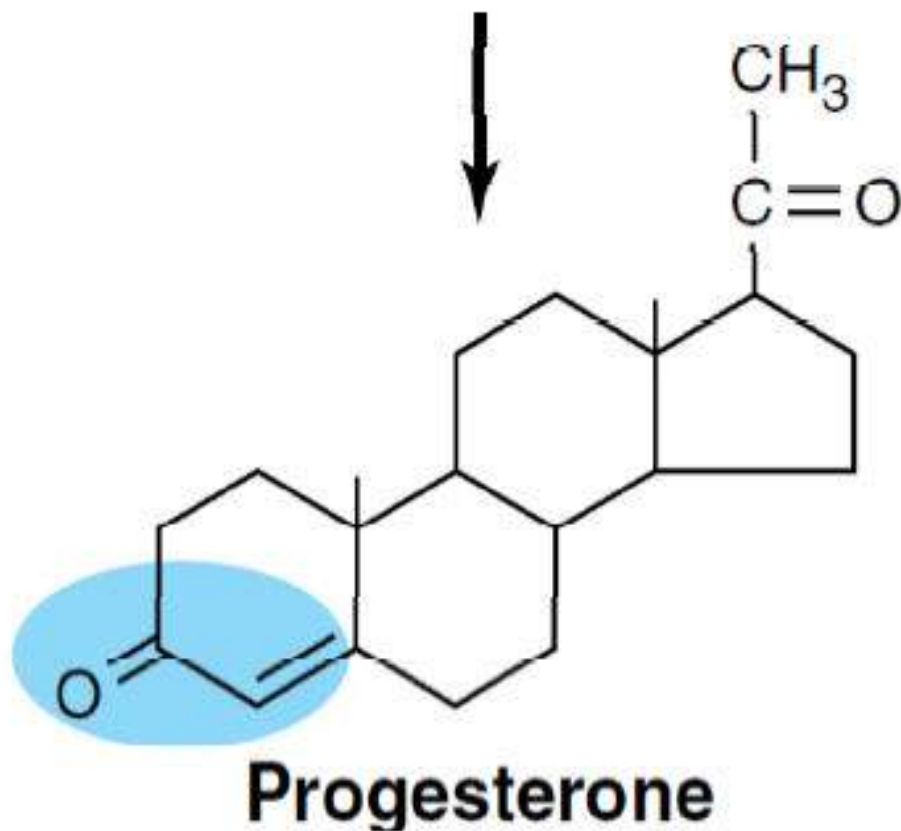
Progestini

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

Strukturne karakteristike biološki aktivnog progesterona

Prirodni progestageni su kao i kortizol i aldosteron, jedinjenja koja sadrže 21 ugljenikov atom i **keto grupe** na C-3 i C-20 koje su neophodne za njihovu biološku aktivnost



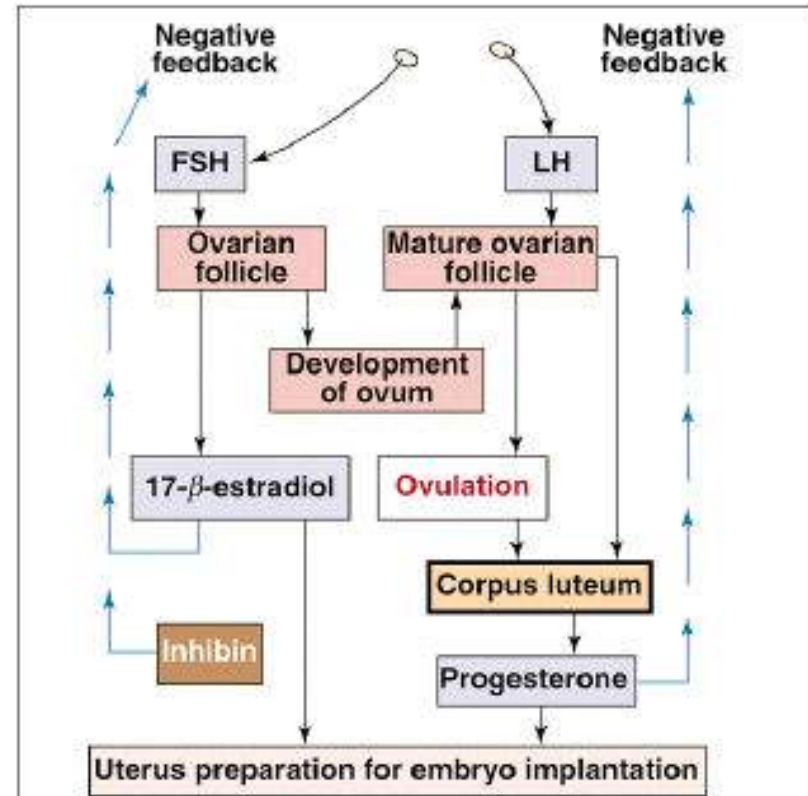
Efekti progestina

U lutealnoj fazi podržavaju razvoj sekretornog endometrijuma u pripremi za implantaciju oplodene jajne ćelije.

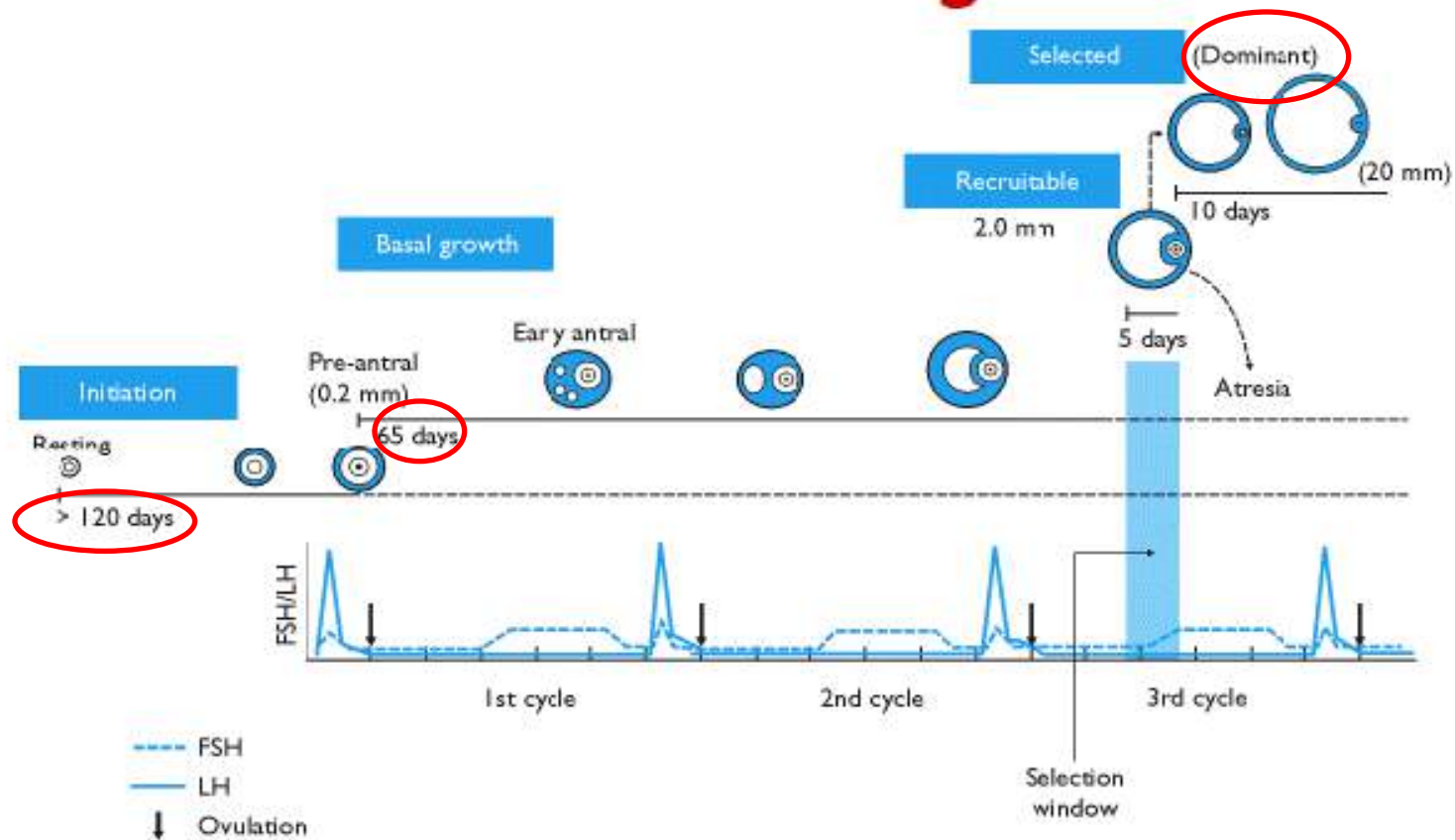
Kontrolišu kretanje jajne ćelije kroz jajovode i, u toku porođaja, regulišu uterine kontrakcije indirektno, inhibirajući oslobađanje oksitocina.

Konkurišu mineralokortikoidima za receptore na distalnom tubulu (dovode do gubitka Na^+ i vode). Povećavaju ventilacioni odgovor na povećanje CO_2 .

Moguće da imaju određene centralne, uključujući i hipnotičke efekte

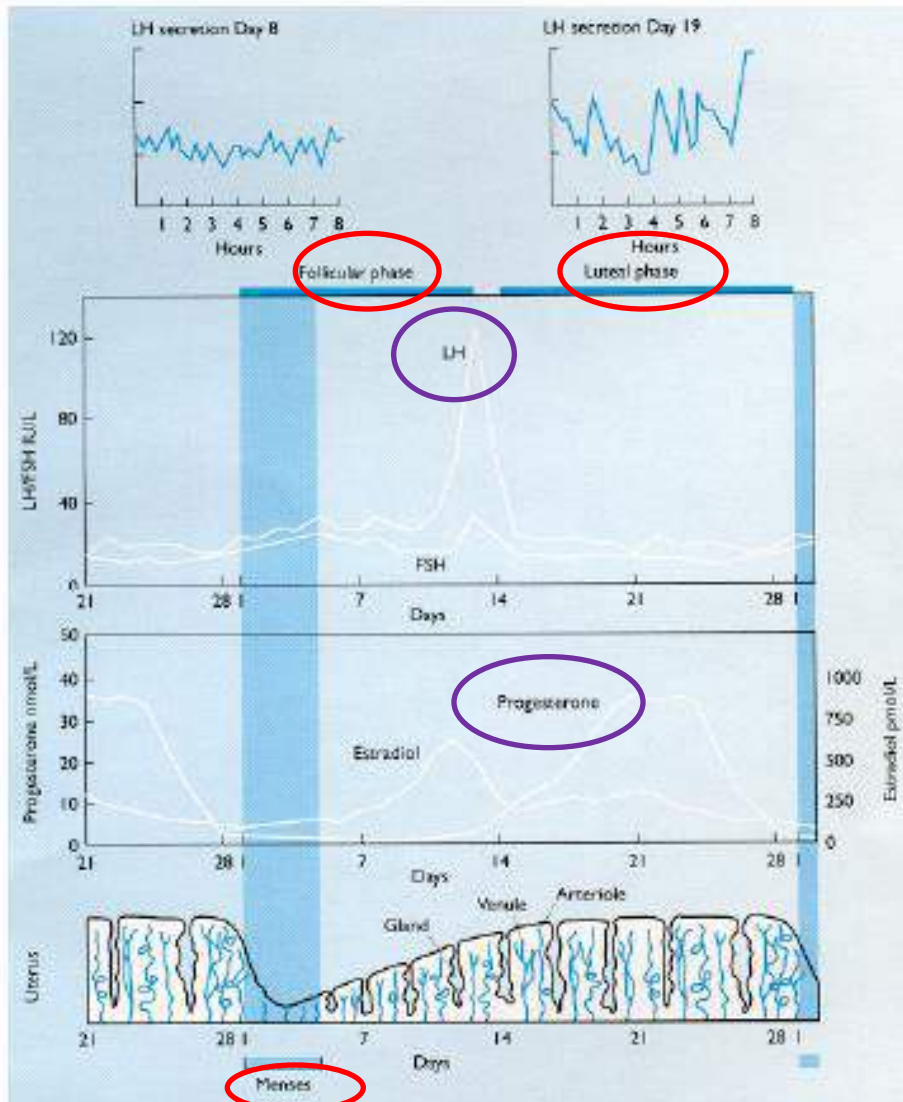


Proces folikulogeneze



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

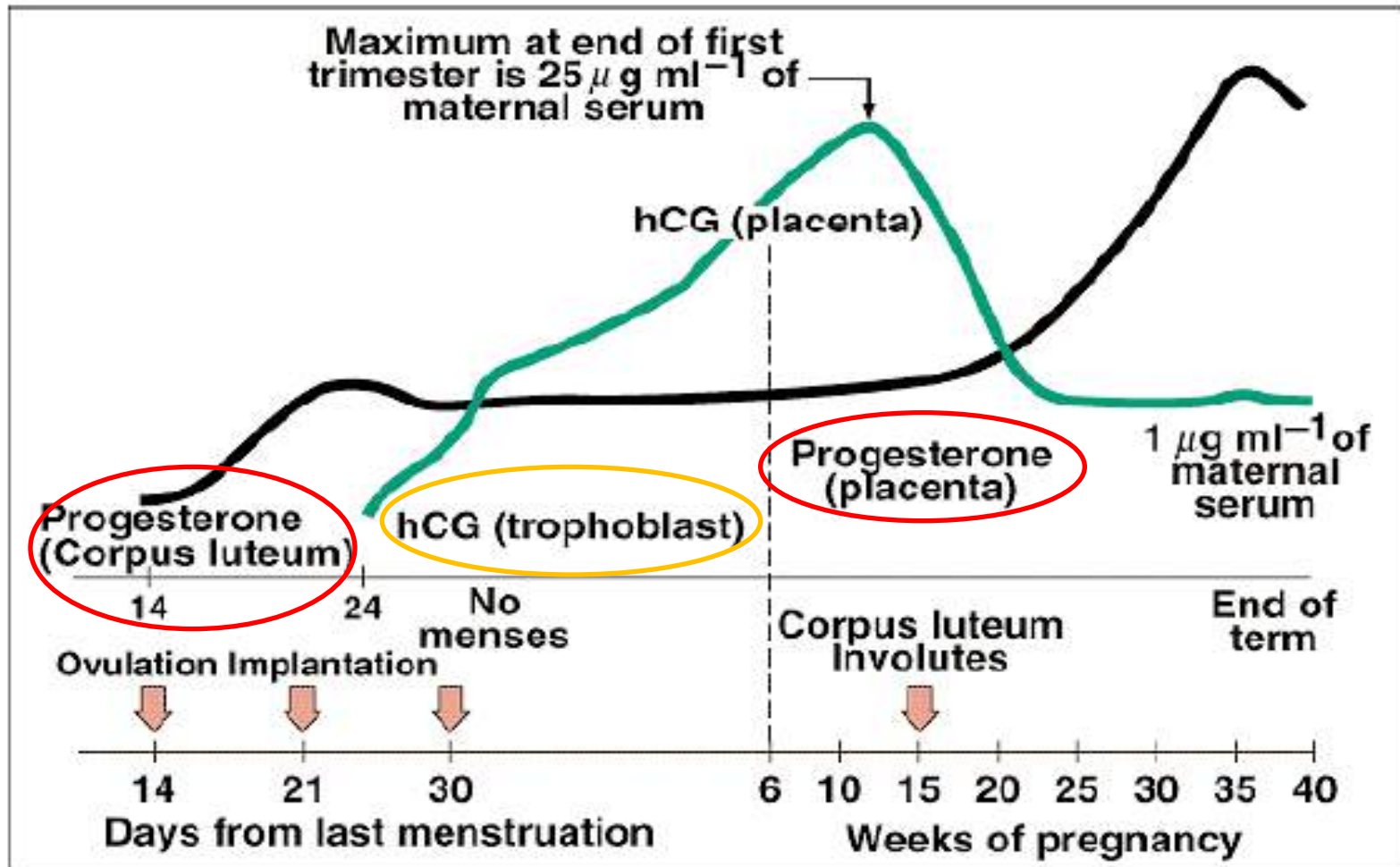
Menstrualni ciklus



Prosečne koncentracije hormona u serumu tokom tipičnog 28-dnevnog menstrualnog ciklusa uz promene u endometrijumu uterusa. LH, FSH i GnRH, se sekretuju pulsatilno, pri čemu se frekvencija i amplituda menjaju prema fazi ciklusa kao što se vidi za LH.

Pulsatilni obrazac GnRH može odrediti preferencijalnu sintezu i sekreciju bilo LH ili FSH. Pozitivna povratna sprega utiče na završne koncentracije i estradiola indukuje pre-ovulatornu navalu LH

Hormonske promene u trudnoći



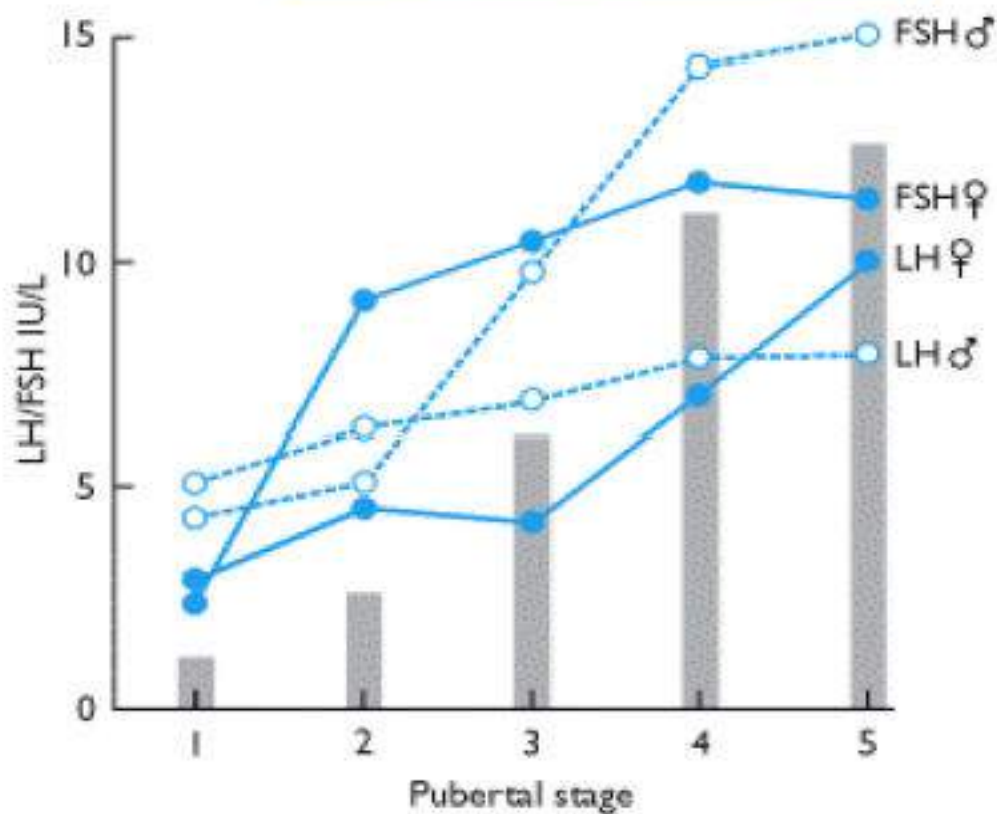
Promene u koncentraciji LH i FSH u pubertetu

Increased GnRH release

Increased pituitary responsiveness

Rising sex steroid levels

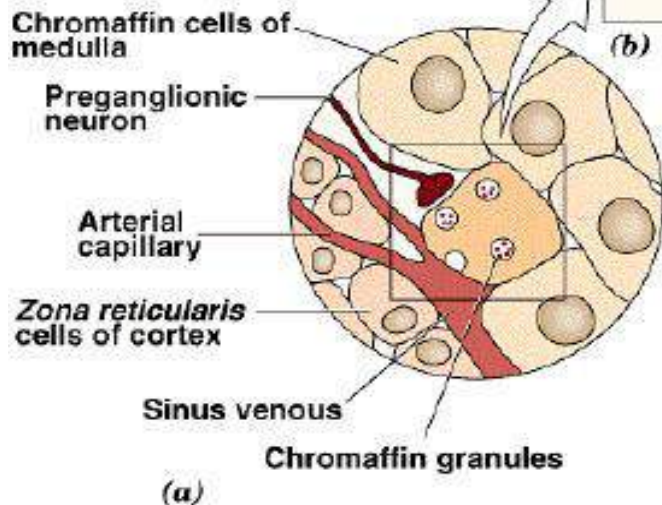
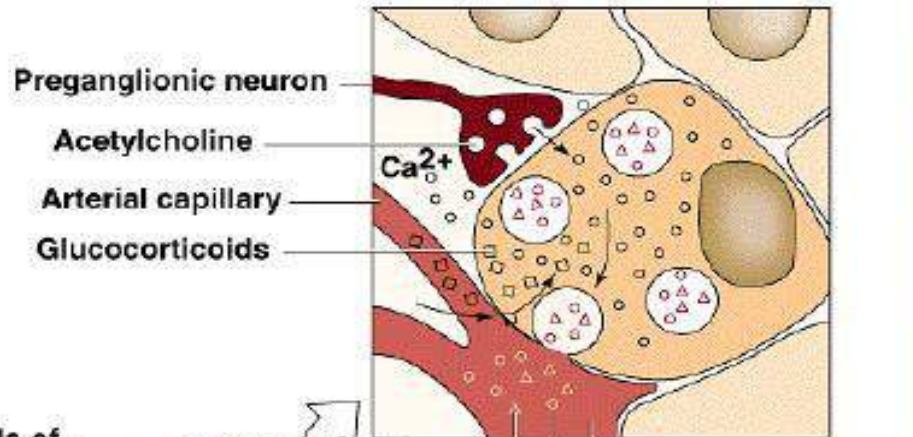
Nocturnal increases in LH secretion



Stubići ukazuju proporcionalan porast sekrecije testosterona i estradiola kod muškaraca i žena.

Tokom puberteta, kod žena se sekrecija estradiola reguliše pozitivnom povratnom spregom.

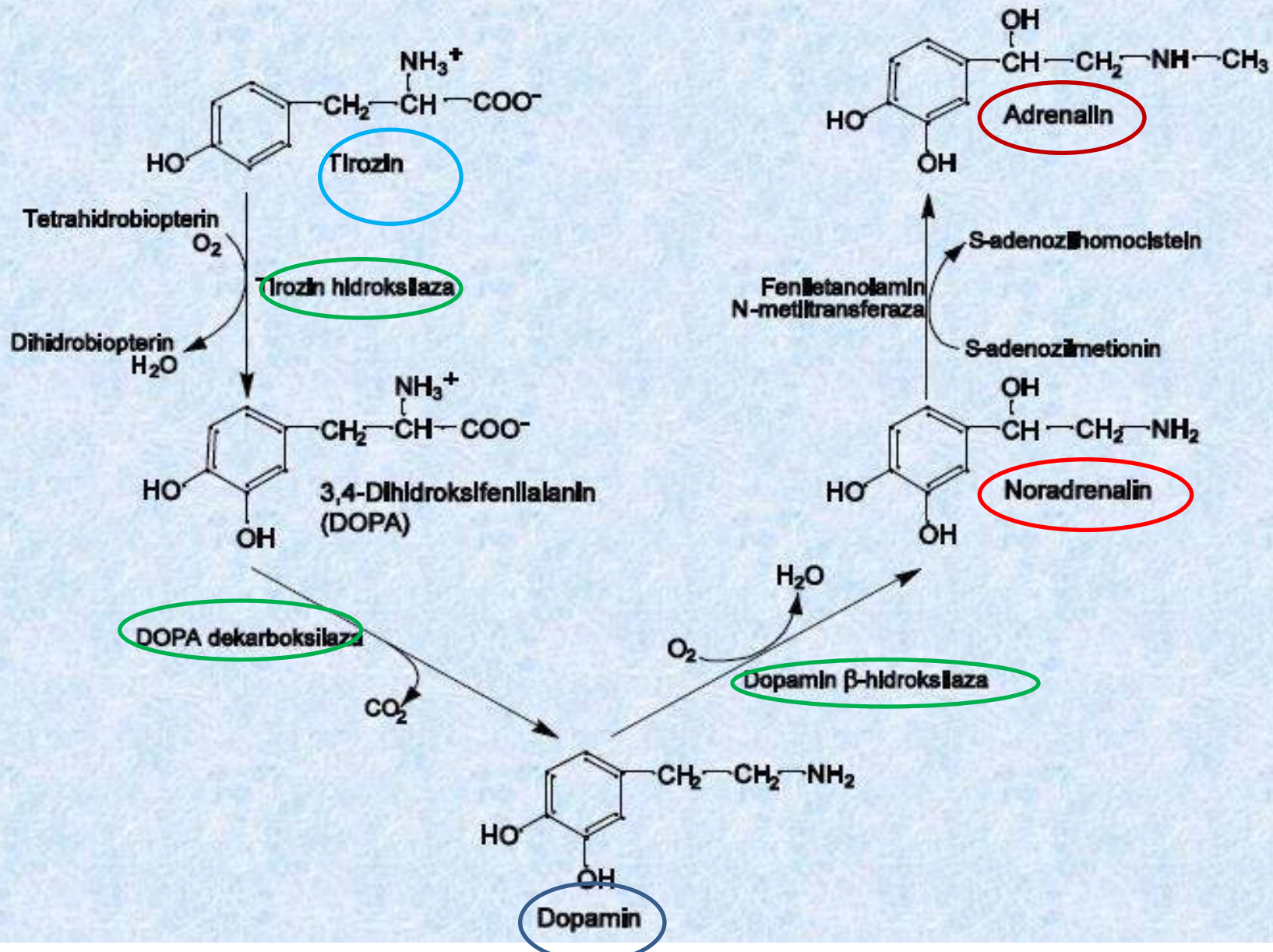
Kateholamini



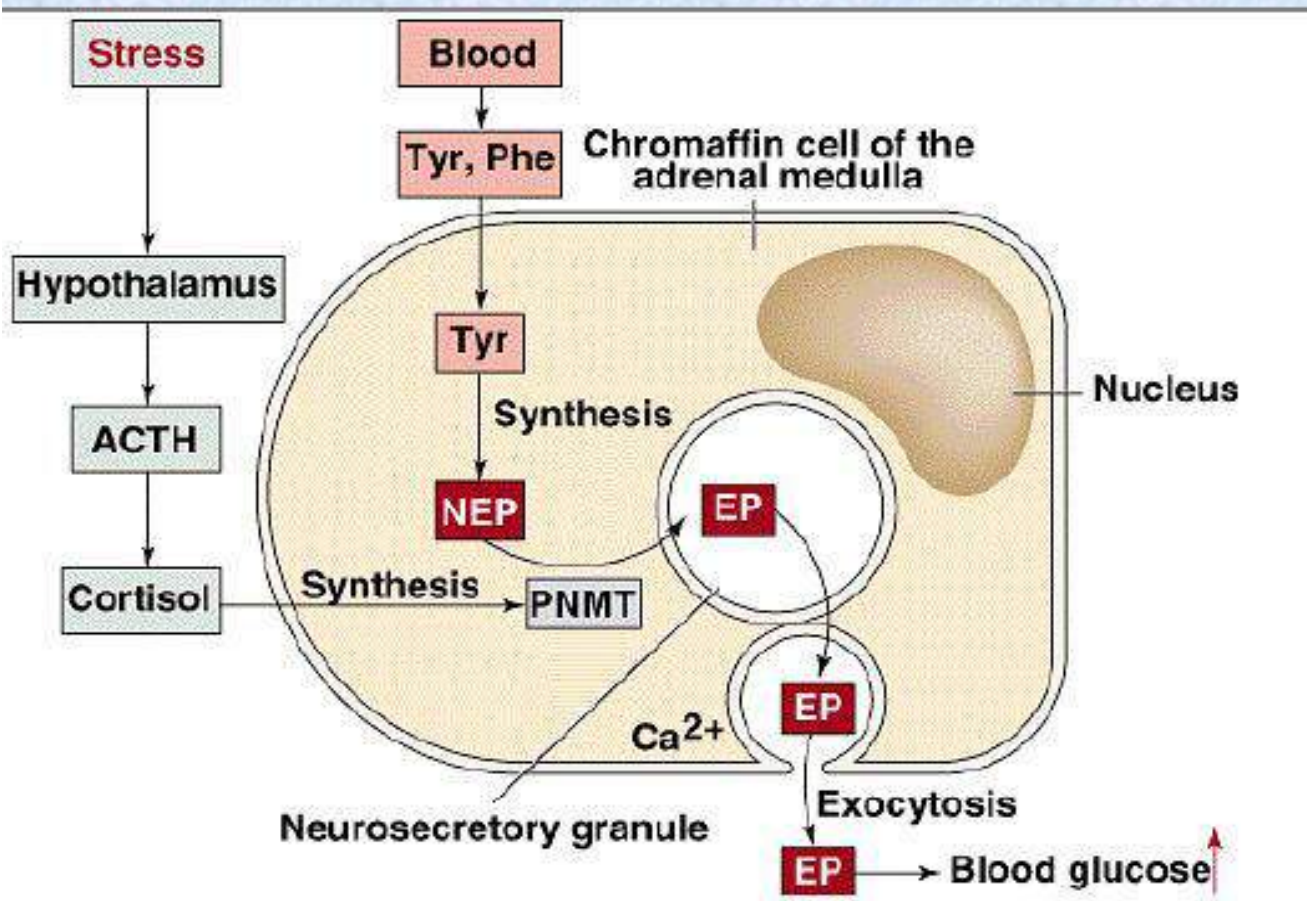
Sintetišu se prevashodno u srži nadbubrega, simpatičkim neuronima, i određenim lokalizacijama u CNS-u.

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

Reakcije sinteze kateholamina

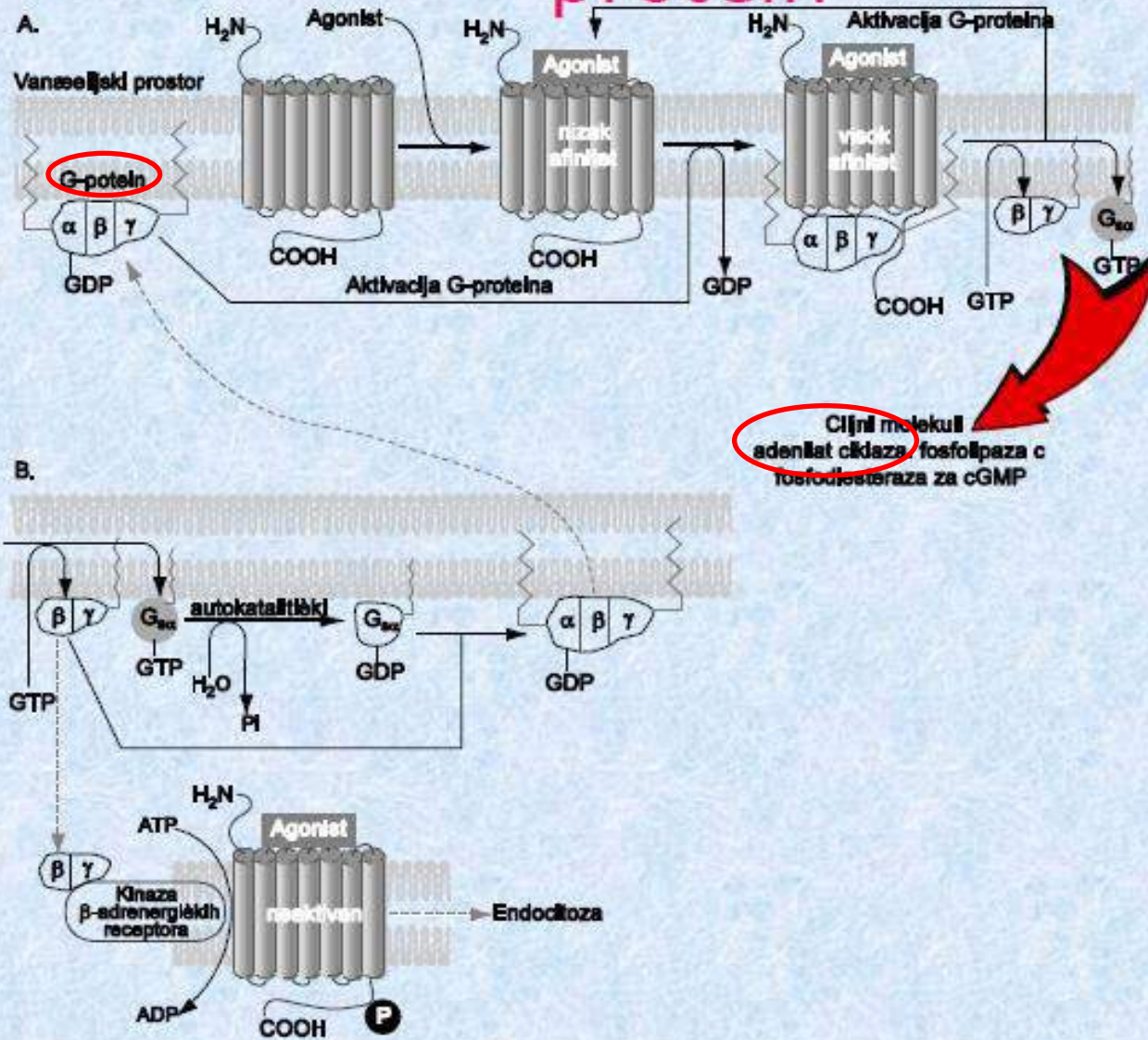


Biosinteza, pakovanje i oslobađanje adrenalina u ćelijama srži nadbubrežne žlezde

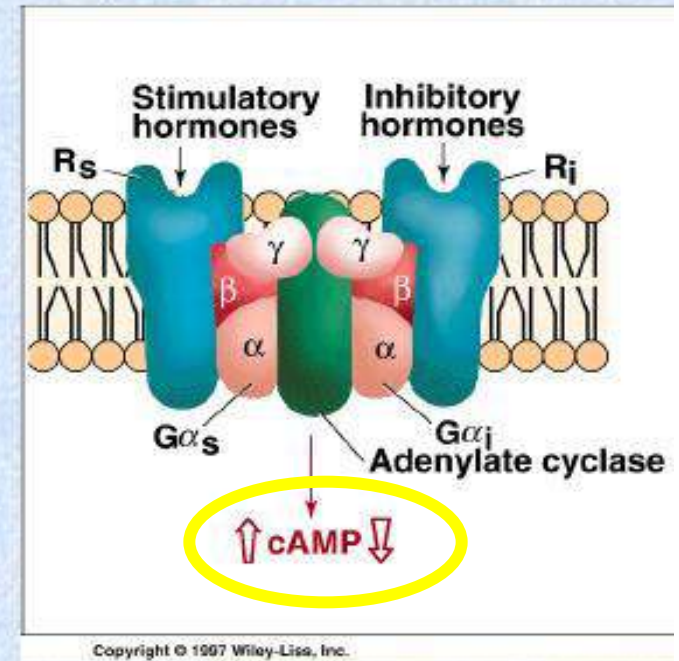
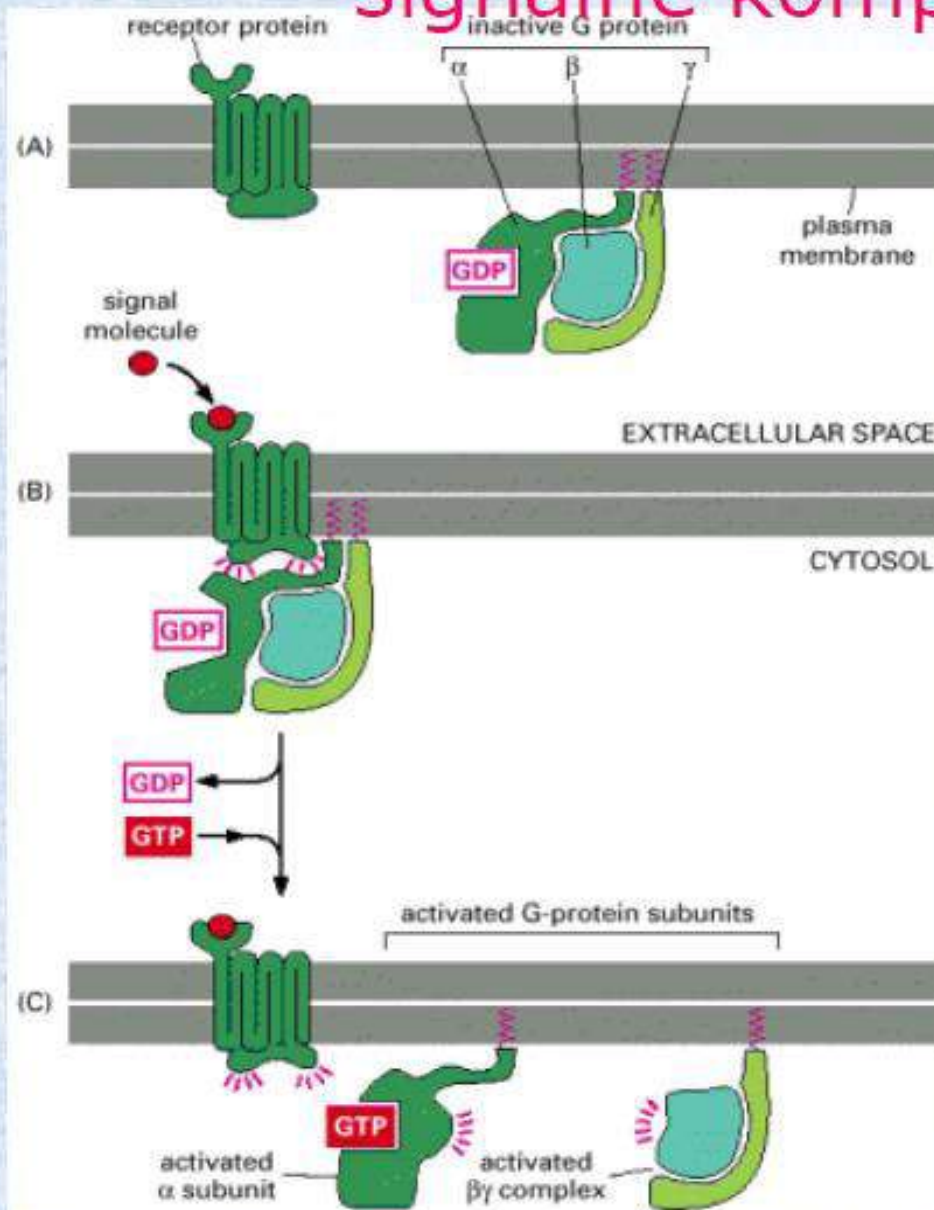


Signal za sekreciju je odgovor neurona (ACh) na stres, kao i dejstvom glukokortikoida u odgovoru na stres.

Delovanje preko receptora vezanih za G protein



Razdvajanje aktiviranog G proteina na dve signalne komponente

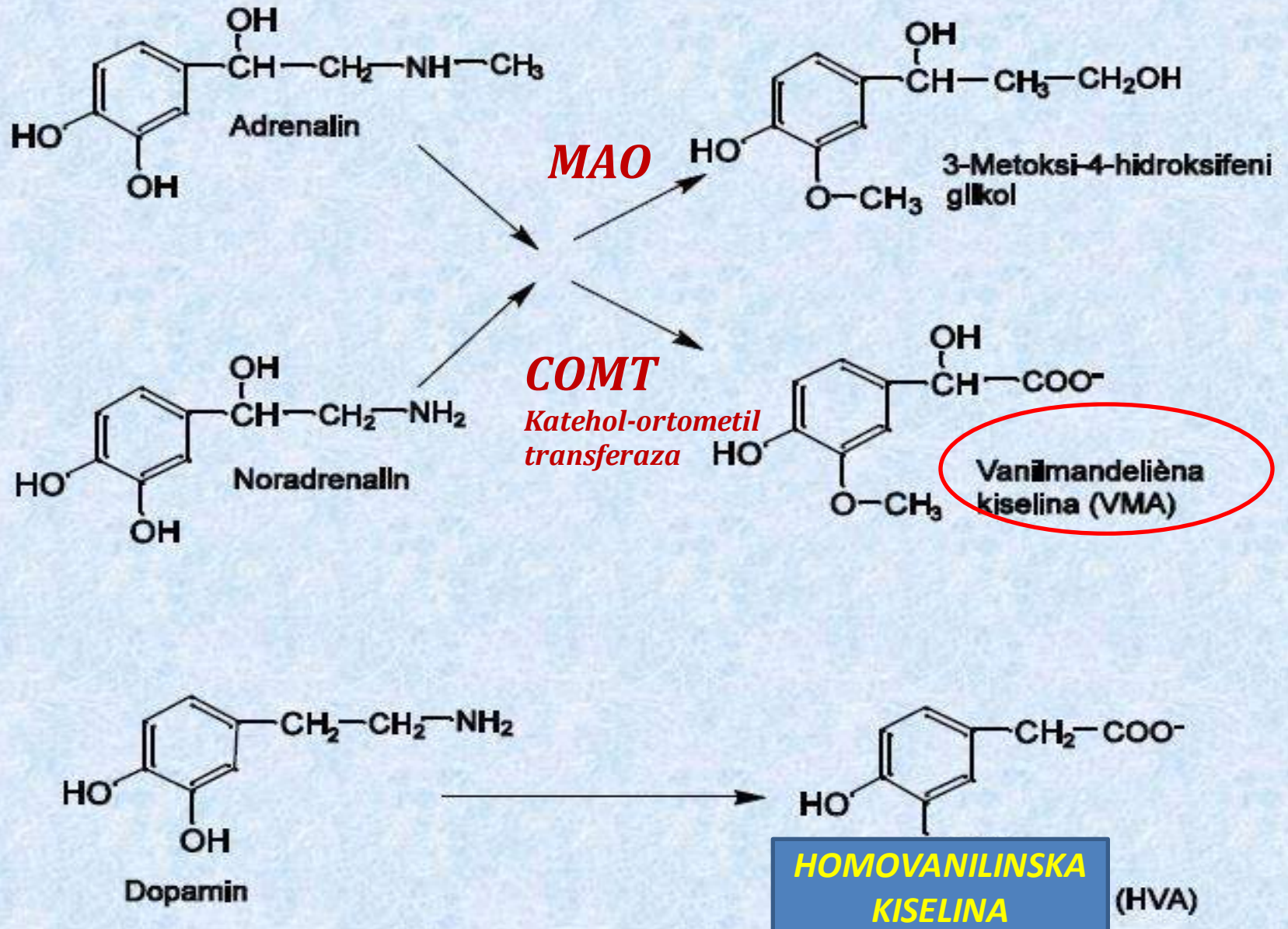


cAMP je unutarćelijski signal kod mnogih fizioloških odgovora

Različiti hormoni peptidne prirode stimulišu ili inhibiraju dobijanje cAMP-a dejstvom adenilat ciklaze.

Hormoni koji stimulišu AC	Hormoni koji inhibiraju AC
ACTH	Acetilholin
ADH	α_2 adrenergici
β-adrenergici	Angiotenzin II
Kalcitonin	somatostatin
CRH	
FSH	
Glukagon	
hCG	
LH	
PTH	
TSH	
MSH	

Razgradnja kateholamina



EIKOSANOIDI

- PROSTAGLANDINI**

- LEUKOTRIENI**

- TROMBOKSAN**

Eikosanoide proizvode skoro sve ćelije. U ćeliji se ne akumuliraju već se po sintezi iz nje i sekretuju. Njihovo dejstvo je uglavnom lokalno, na samu ćeliju koja ih proizvodi (**autokrino**) i njoj susedne ćelije (**parakrino**).

U eikosanoide spadaju **prostaglandini**, **tromboksani** i **leukotrijeni**. Najčešći **izvor** iz koga se sintetisu eikosanoidi je **arahidonska kiselina** (eikoza tetra-enoična kiselina).

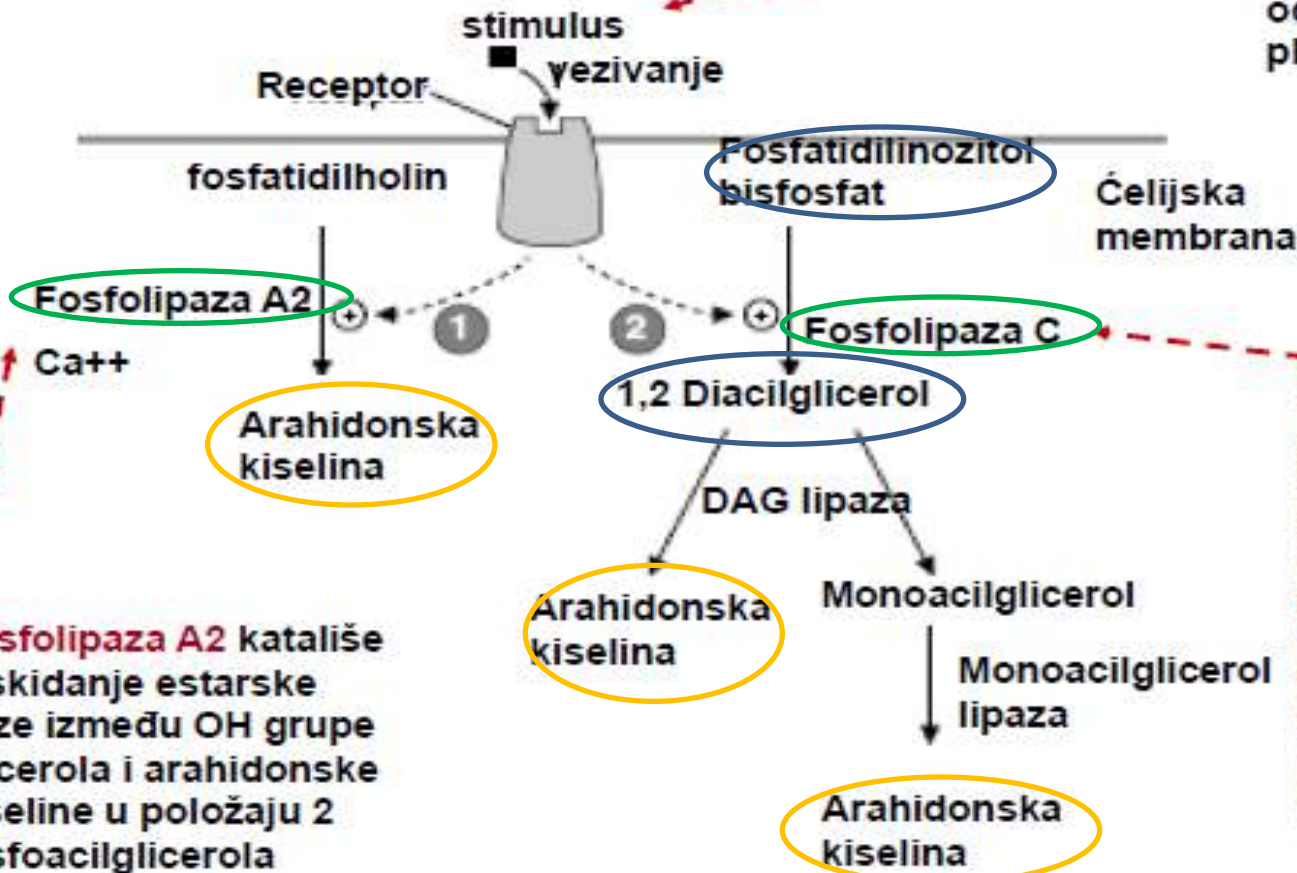


Arahidonska kiselina

To je esencijalna, polinezasićena masna kiselina sa 20C atoma i 4 dvostruke veze. Prisutna je u lipidima ćelijske membrane i iz lipidnog dvosloja se odlobađa aktivacijom membranski vezanih enzima-**fosfolipaze A2** ili **fosfolipaze C**.

Oslobađanje arahidonske kiseline iz membranskih lipida

Aktivacija ovih enzima nastaje kao odgovor na odgovarajući stimulus-histamin ili citokin; agonisti koji se vezuju za odgovarajući receptor na plazma membrani



Fosfolipaza A2 katališe raskidanje estarske veze između OH grupe glicerola i arahidonske kiseline u položaju 2 fosfoacilglicerola

Fosfolipaza C katališe hidrolizu fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfata pri čemu nastaje diacilglicerol (DAG) ili inozitol 1,4,5-trifosfat (IP3). IP3 sadrži arahidonsku kiselinu koja se oslobađa dejstvom odgovarajućih lipaza

Pregled metabolizma eikosanoida

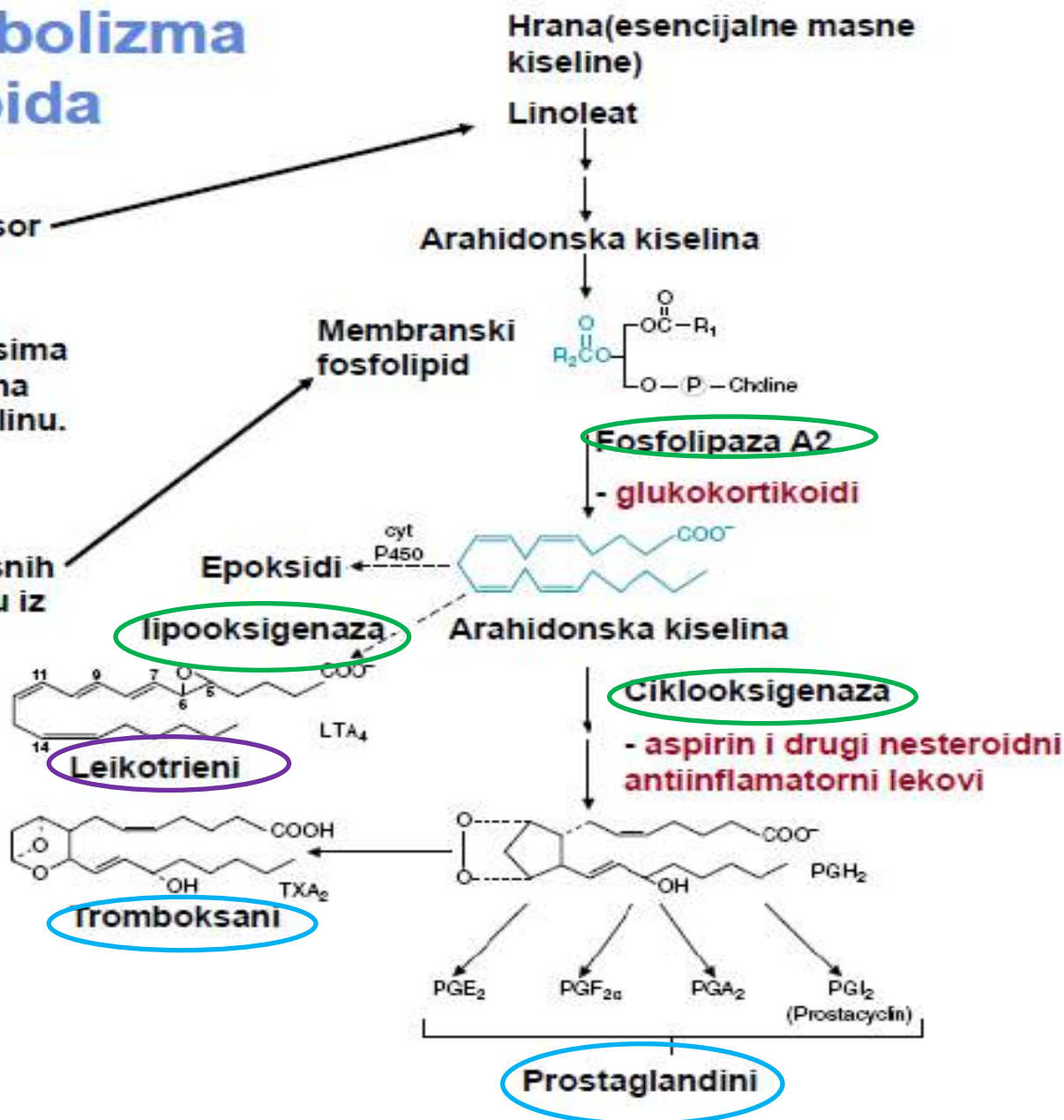
Njihov najznačajniji prekursor koji se unosi hranom je **LINOLEINSKA kiselina**.

U jetri se, delimično, procesima elongacije i desaturacije, ona prevodi u arahidonsku kiselinu.

Eikosanoidi nastaju iz masnih kiselina koje se oslobađaju iz **membranskih fosfolipida**.

Antiinflamatorni steroidi-**glukokortikoidi**-

Indukuju sintezu proteina koji deluju inhibitory na fosfolipazu A2



Pošto se arahidonska kiselina odlobodi u citosol, ona se prevodi u eikosanoide dejstvom enzima čija aktivnost varira u različitim tkivima. To objašnjava zašto neke ćelije, npr ćelije vaskularnog endotela, sintetišu prostaglandine E2 i I2 (PGE2 i PGI2) dok trombociti sintetišu uglavnom tromboksan A2 (TXA2) i 12-hidroksieikozatetraenoičnu kiselinu (12-HETE).

Tri glavna puta metabolizma arahidonske kiseline su prisutna u različitim tkivima.

U citoplazmi se arahidonska kiselina prevodi u eikosanoide i to:

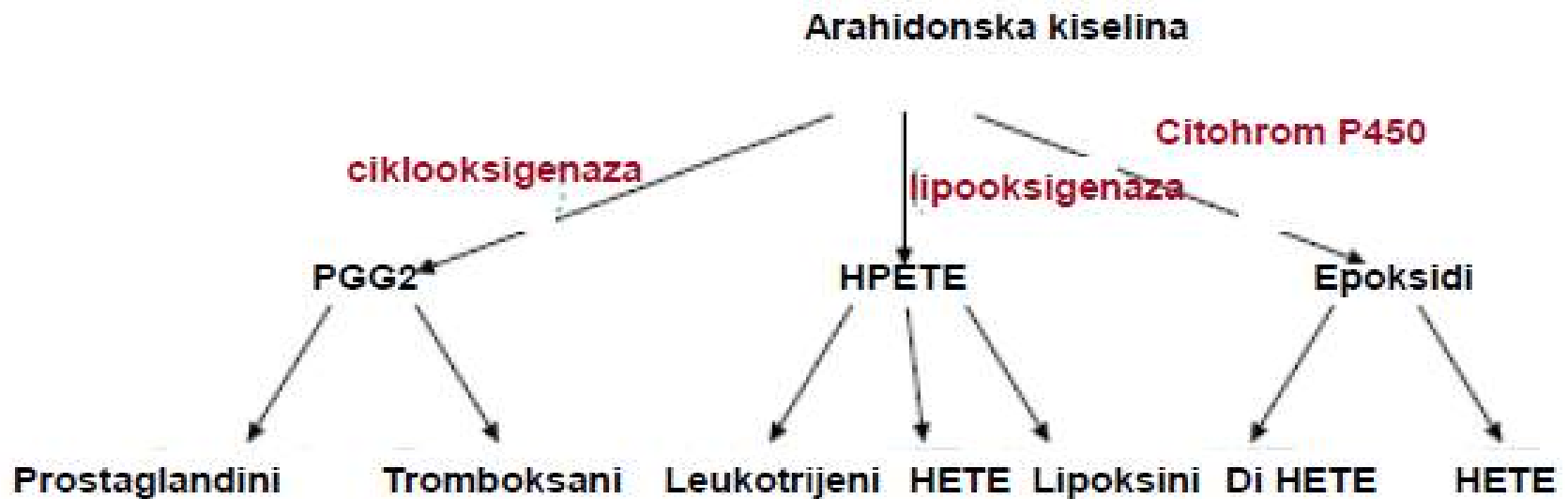
1. **CIKLOOKSIGENAZNIM PUTEM**- u prostaglandine i tromboksane
2. **LIPOOKSIGENAZNIM PUTEM**- u leukotrijene, hidroksieikozatetraenoičnu kiselinu (HETE) i lipoksine
3. Pomoću **CITOHROMA P450**- u epokside, HETE, diHETE

Poznata su dva izoenzima ciklooksigenaze COX-1 i COX-2. COX-1 se smatra konstitutivnom formom koja je široko rasprostranjena u skoro svim tkivima i uključena je u sintezu PG i TX za normalnu fiziološku funkciju. COX-2 je inducibilna forma koja je regulisana citokinima, faktorima rasta. U fiziološkom stanju, iRNK za COX-2 je slabo eksprimirana, ali se ta ekspresija povećava u toku inflamatornog procesa.

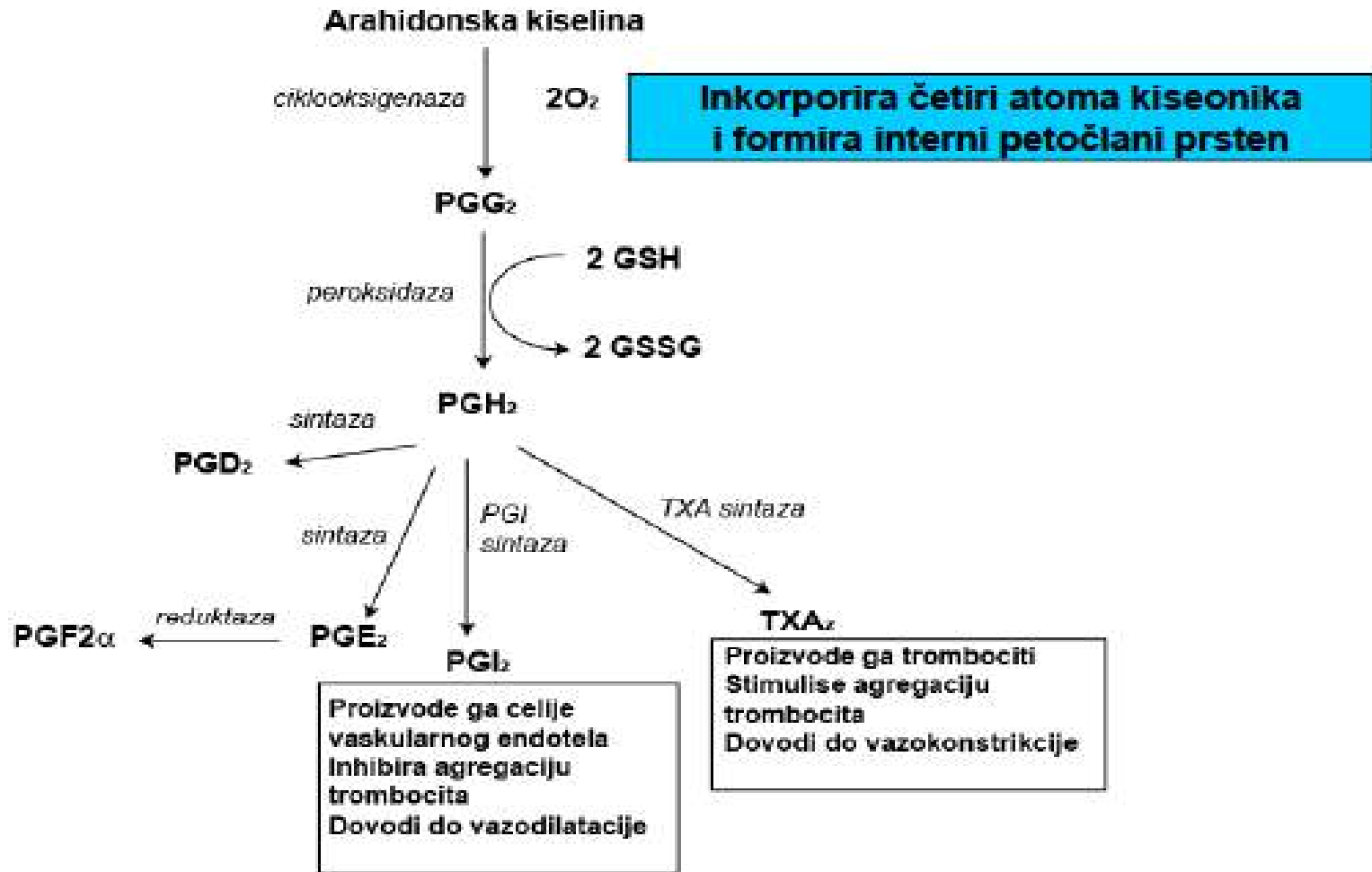
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi uglavnom deluju na oba COX izoenzima.

Povoljno je imati selektivan inhibitor COX-2, koji bi delovao kao antiinflamatorni lek bez neželjenih gastrointestinalnih efekata i poremećaja aktivnosti trombocita (smatra se nastaju kao rezultata aktivnosti COX-1). Ovakav selektivni inhibitor je Celebrex

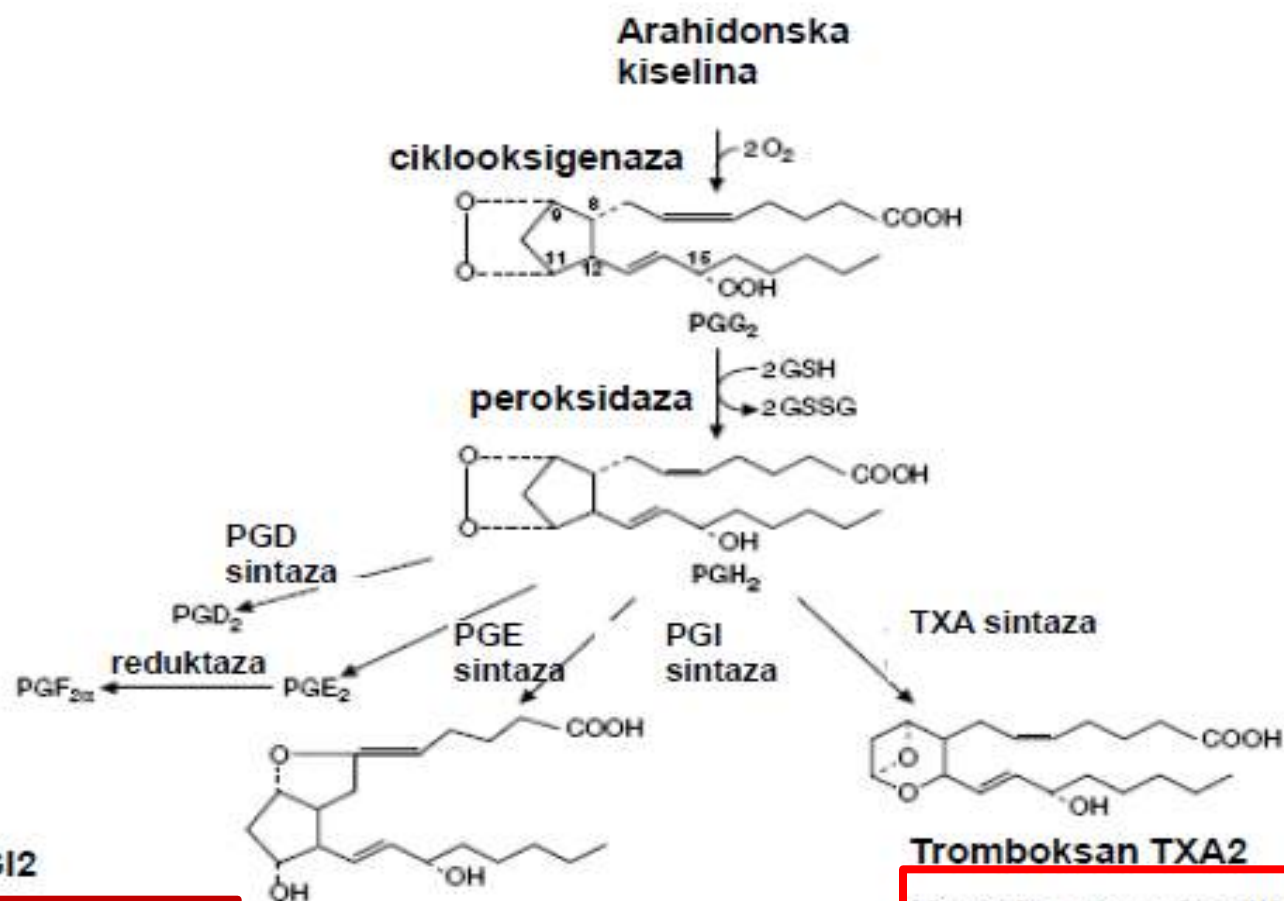
Metabolički putevi arahidonske kiseline



SINTEZA PROSTAGLANDINA I TROMBOKSANA



Sinteza prostaglandina i tromboksana iz arahidonske kiseline



Prostaciklin PGI₂

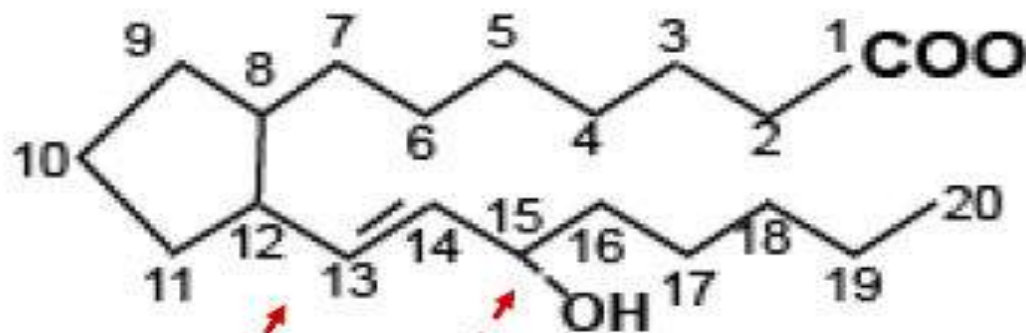
Nastaje u vaskularnom endotelu
Inhibira agregaciju trombocita
Dovodi do vazodilatacije

Tromboksan TXA₂

Nastaje u trombocitima
Stimuliše agregaciju trombocita
Dovodi do vazokonstrikcije

Poluživot eikosanoida je kratak-nekoliko sekundi do minuta

Inaktivacija prostaglandina



redukcijom
dvostruke veze
između C13 i C14.

oksidacijom OH grupe
na poziciji C15

Posle redukcije dvostruke veze, linearan deo molekula ulazi u β i ω oksidaciju pri čemu nastaju dikarboksilne kiseline koje se **ekskretuju urinom.**

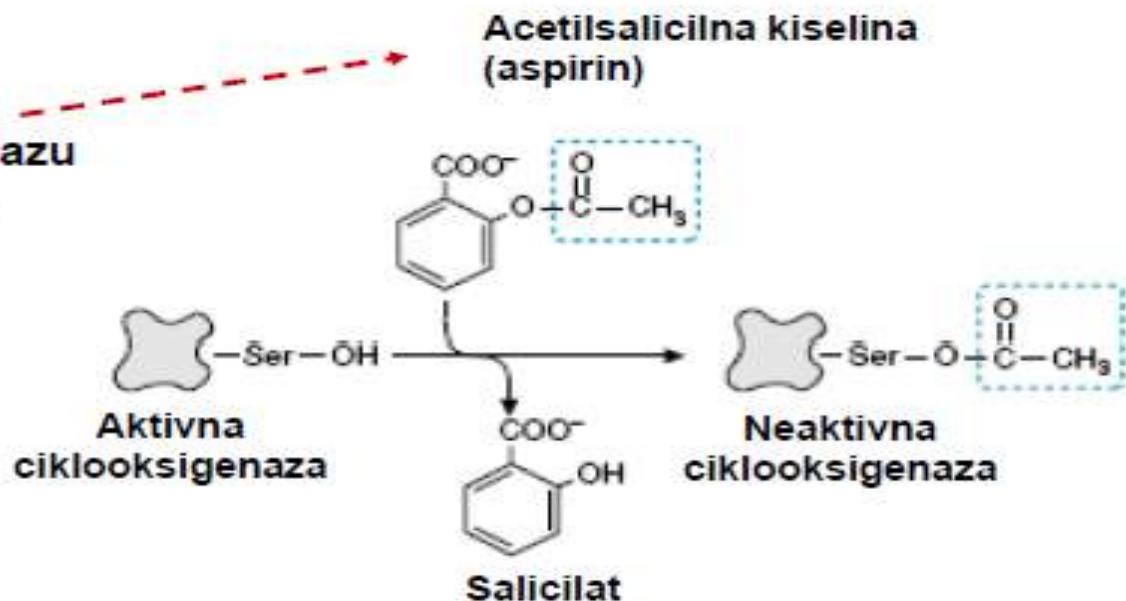
Eikosanoidi učestvuju u mnogim procesima, pre svega u inflamatornom odgovoru nakon infekcije ili povrede. Inflamatorni odgovor predstavlja napor organizma da popravi nastalo oštećenje:

- Kontrola krvarenja formiranjem krvnog ugruška
- Bol, crvenilo i temperatura
- Eikosanoidi regulišu kontrakciju glatkih mišića
- Takođe, eikosanoidi učestvuju u regulaciji kontrakcije glatkih mišića (digestivni trakt i uterus). Utiču i na promet vode i Na^+ u bubrezima čime učestvuju u regulaciji krvnog pritiska.
- Učestvuju u regulaciji bronhokonstrukcije i bronhodilatacije

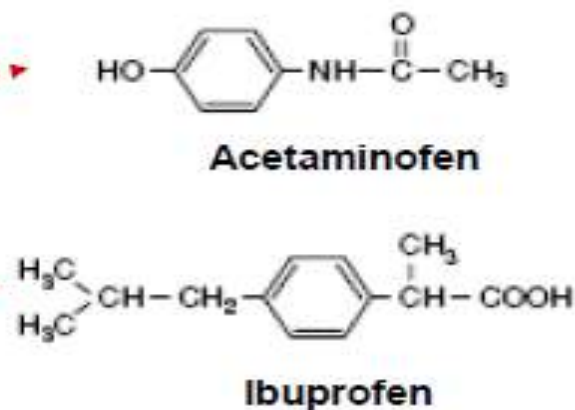
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (npr acetilsalicilna kiselina) inhibiraju ciklooksigenazu i tako smanjuju simptome upale.

Delovanje aspirina i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova

Aspirin ireverzibilno inhibira ciklooksigenazu acetilacijom enzima.



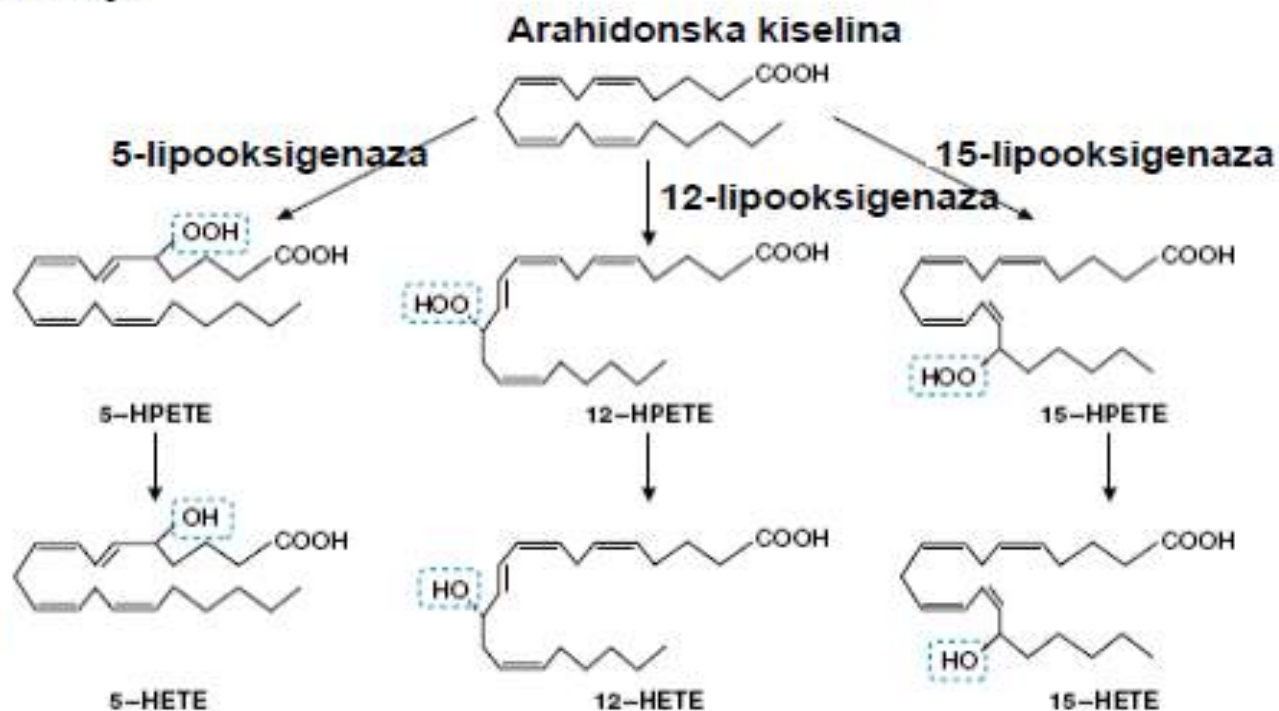
Drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (**acetaminofen, ibuprofen**) deluju kao reverzibilni inhibitori ciklooksigenaze



LIPOOKSIGENAZNI PUT

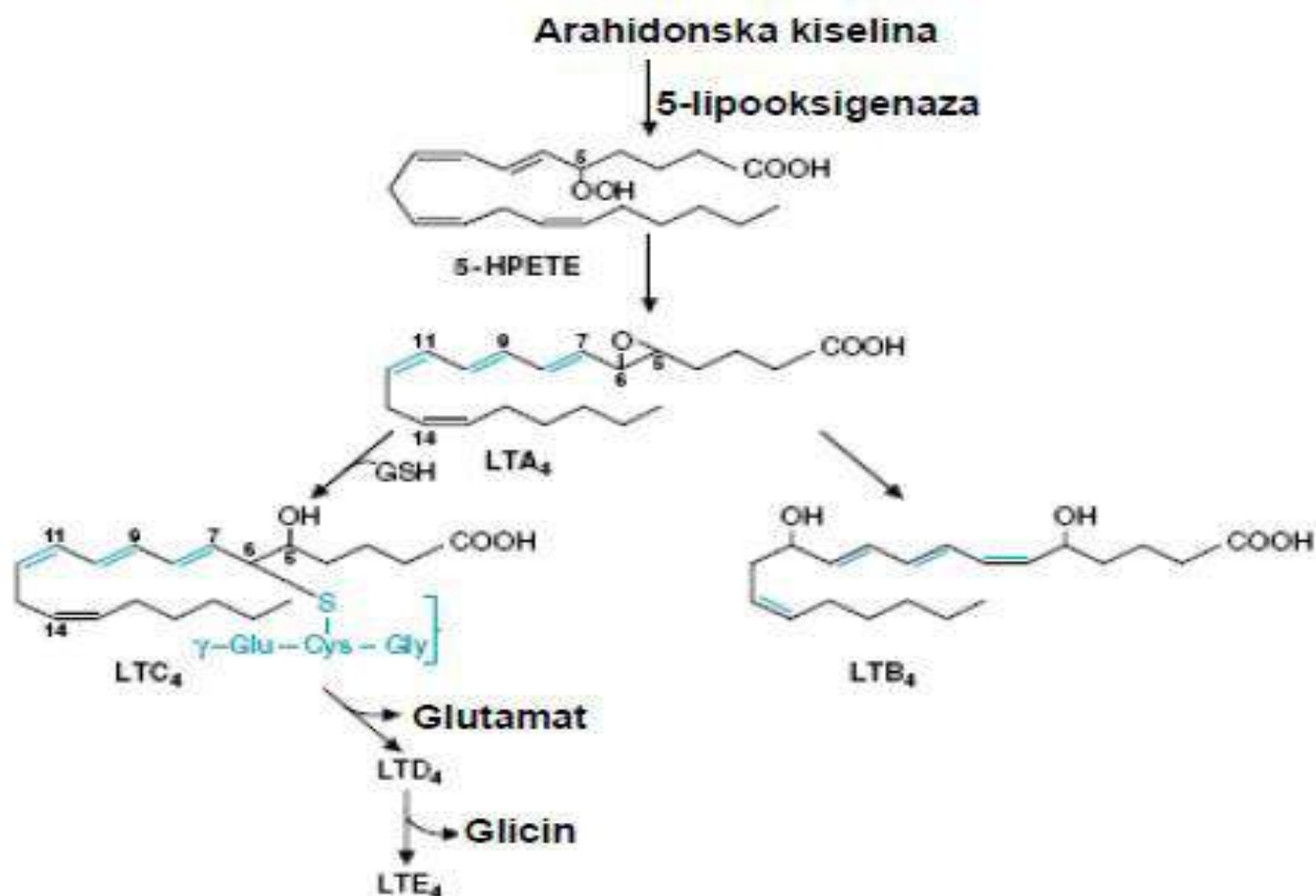
Aktivnost lipooksigenaza u nastanku HPETE i HETE

Lipooksigenaze dodaju hidroperoksi grupu na poziciju 5, 12 ili 15 uz rearanžiranje dvogubih veza.



HPETE su nestabilni i brzo se redukuju u stabilnije HETE ili se prevode u leukotrijene i lipoksine

Natanak leukotriena i njihovih glutation derivata



Nastanak lipoksina

Arahidonska kiselina

Lipoksini nastaju aktivnošću 15-lipooksigenaze i 5-lipooksigenaze na arahidonsku kiselinu.

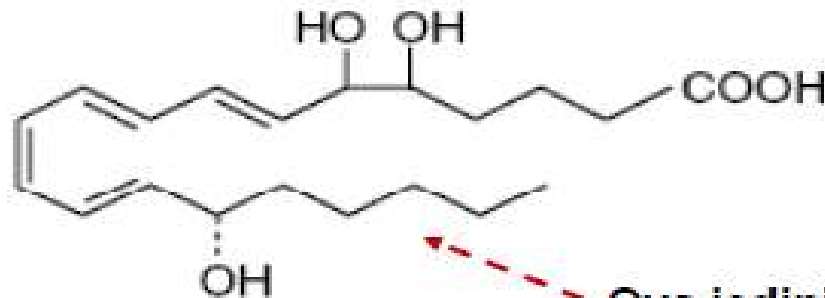
U seriji redukcija ovako nastalih hidroperoksi grupa nastaju trihidroksilni derivati arahidonske kiseline-lipoksini.

Lipoksini indukuju hemotaksu i stimulišu produkciju superoksidnog anjona u leukocitima.

15-lipooksigenaza

5-lipooksigenaza

Redukcije



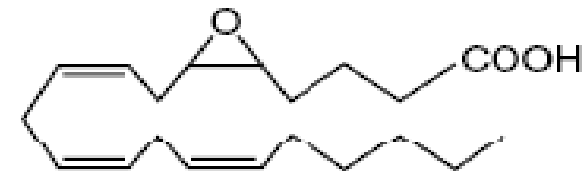
Lipoxin A4 (LXA4)

Ova jedinjenja imaju 3 OH grupe

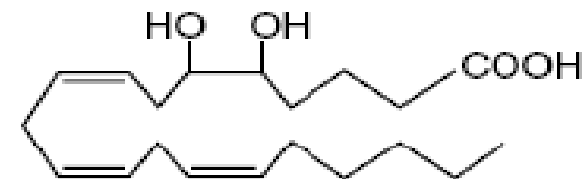
Jedinjenja koja nastaju iz arahidonske kiseline aktivnošću Citohroma P450

Treći mehanizam **oksigenacije arahidonske kiseline uključuje citohrom P450**. Aktivnost monooksigenaze ovog mikrozomalnog **sistema dovodi do sinteze epoksida, HETE i diHETE**.

Biološka aktivnost ovih jedinjenja obuhvata aktivnost na očni, vaskularni, endokrini i bubrežni sistem. Neki od efekata nastaju kao rezultat inhibicije Na/K ATP-aze. Fiziološka uloga ovih jedinjenja još uvek nije u potpunosti okarakterisana i definisana.



**Epoksid
(5,6- EET)**



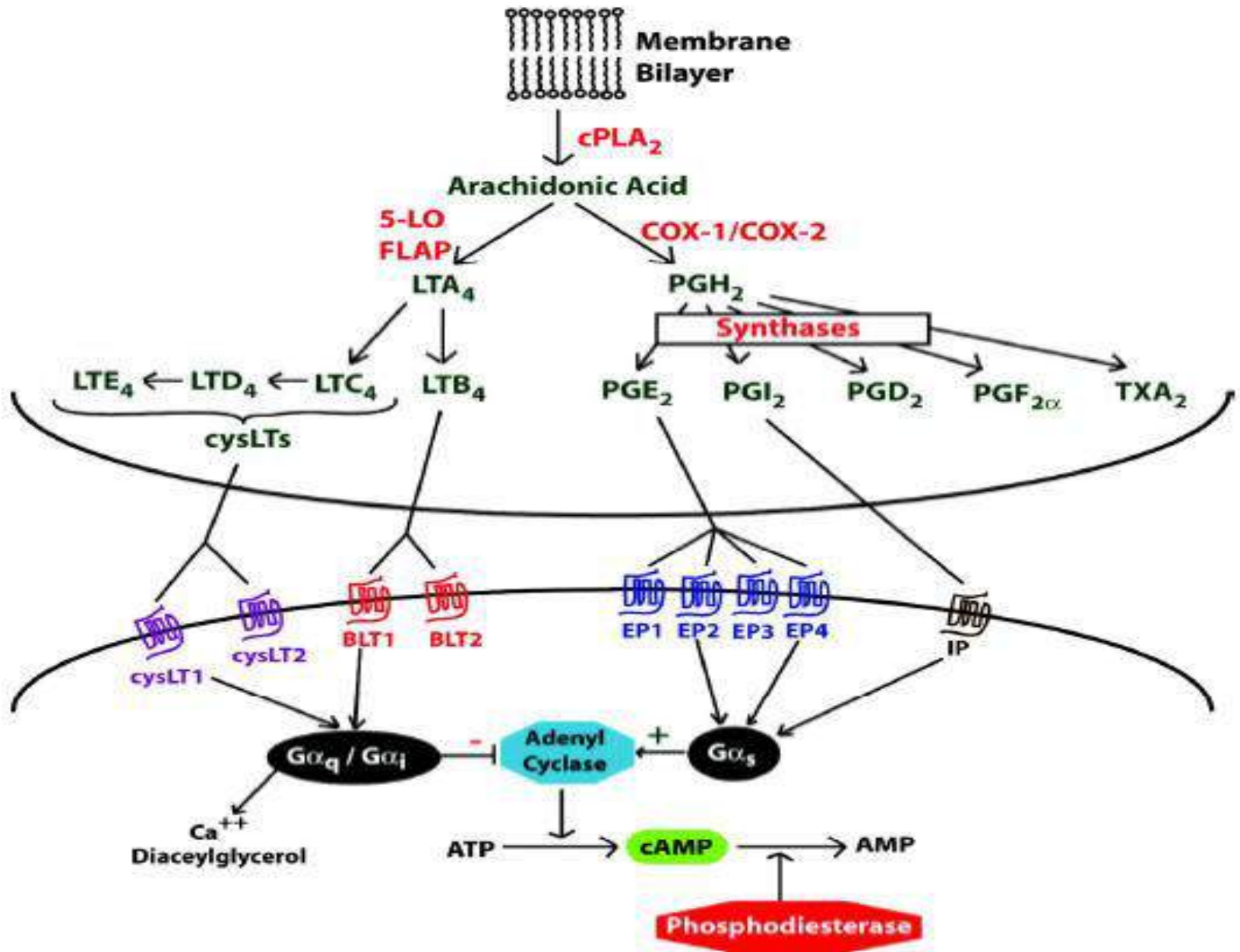
**Dihidroksid
(5,6- di HETE)**

EFEKTI EIKOSANOIDA

Svoje efekte eikosanoidi ostvaruju vezivanjem za receptor na plazma membrani:

- **PGE, PGD i PGI₂** (prostaciklin)- sistem adenilat ciklaze i cAMP

- **PGF₂ α , tromboksan A₂ i leukotrieni**- porast koncentracije Ca⁺⁺ u citosolu ciljne ćelije



Sinteza izoprostana

Izoprostani nastaju iz arahidonske kiseline procesom lipidne peroksidacije, koju iniciraju slobodni kiseonični radikali.

Ne postoji enzimski mehanizam kojim oni mogu da budu sintetisani.

Arahidonska kiselina, kao komponenta fosfolipida u ćelijskoj membrani postaje supstrat za oštećenje slobodnim kiseoničnim radikalima i tada

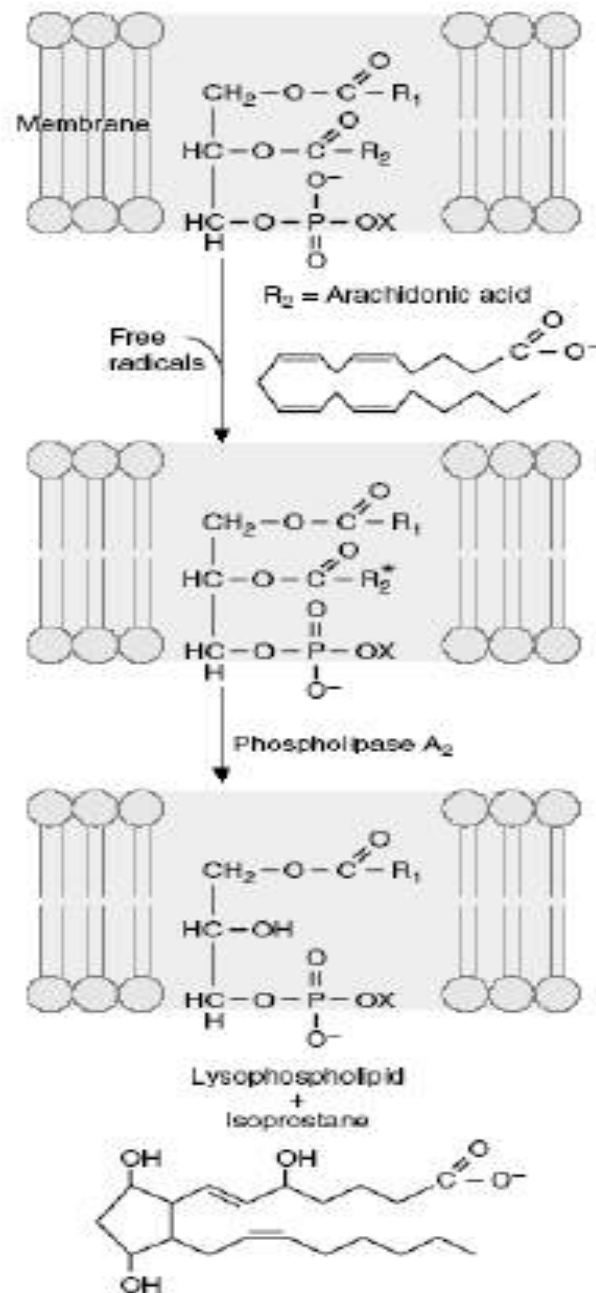
fosfolipaza A2 uklanja izmenjeni eikozanoid iz fosfolipida i oslobađa ga u cirkulaciju.

Nivo izoprostana u urinu se može koristiti kao biohemijski pokazatelj

oksidativnog stresa pacijenata i pouzdan je biološki parametar kojim se prati nivo oksidativnog stresa kod različitih poremećaja.

Nastanek izoprostana

Oštećenjem slobodnim kiseoničnim radikalima arahidonske kiseline na poziciji 2 fosfolipida, nastaje izoprostan koji se zatim oslobađa iz fosfolipida delovanjem fosfolipaze A₂.



HORMONI GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

Svi su polipeptidi

Mogu imati neurokrino, endokrino i parakrino dejstvo

Neurokrino-lokalni neuromodulatori i neurotransmiteri

**Ćelije koje ih sintetišu i sekretuju su rasute po GIT-u
(nisu lokalizovane)**

RASPODELA

Gastrin- G ćelije (antrum želuca)

Holecistokinin- J ćelije (duodenum i jejunum)

Sekretin- S ćelije (duodenum i jejunum)

Gastrointestinalni peptid (GIP)- K ćelije (tanko crevo)

Vazointestinalni peptid (VIP)- D ćelije (pankreas)

Motilin- EC2 ćelije (tanko crevo)

Supstanca P- EC1 ćelije (čitav GIT)

Enkefalini – (želudac i duodenum)

Somatostatin – **D** ćelije (želudac, duodenum, pankreas)

Samo sekretin ima jedan oblik, ostali su prisutni u multiplim oblicima

ULOGA

Gastrin-endokrino, neurokrino

CCK- endokrino, neurokrino

Sekretin- endokrino

GIP- endokrino

VIP- neurokrino

Motilin-endokrino

Somatostatin-neuro i parakrino

EFEKAT

Lučenje HCl i pepsina

Sekrecija amilaze iz pankreasa

Lučenje HCO_3 iz pankreasa

↑ glukozom izazvano lučenje insulina,

↓ lučenje HCl

Relaksacija glatkih mišića, ↑ HCO_3

↑ pokretljivost creva

Inhibitorni efekti

MEHANIZAM DELOVANJA

PIP₂- Ach, CCK, gastrin, supstanca P

cAMP- sekretin, VIP

Receptori izolovani na acinusnim čelijama pankreasa:

1. Muskarinski
2. Gastrin, CCK
3. Bombezin i srodni peptidi
4. Supstranca P
5. Sekretin i VIP
6. Kolera toksin

SEKRETIN FAMILIJA

1. **SEKRETIN** (27ak), S ćelije duodenuma. Pepti koji sadrži 4Arg i 1Hist-bazan peptid. Strukturno je sličan glukagonu, GIP i VIP. Za stimulaciju HCO_3 iz pankreasa (biološka aktivnost) je neophodno svih 27 ak
2. **GIP** (43ak)- iz duodenuma i jejunuma. Stimuliše lučenje insulina, smanjuje pokretljivost želuca i lučenje želudačnog soka
3. **VIP** (28ak)- uloga nije potpuno definisana. Ima ga u nervnim završecima submukoznog pleksusa, krvnih sudova. Stimuliše sekreciju pankreasa i tankog creva, neurotransmitter u perifernom autonomnom nervnom sistemu

VIP-om: vodenasti prolivi, $\downarrow\text{K}^+$. (relaksacija glatke muskulature krvnih sudova; povećana sekrecija vode i elektrolita iz pankreasa)

4. **GLUKAGON**

GASTRIN HOLECISTOKININ FAMILIJA

1. **GASTRIN** – g ĆELIJE ANTRUMA, DUODENUMA. Veoma heterogena grupa. Svaki od oblika postoji u sulfatisanom i nesulfatisanom obliku

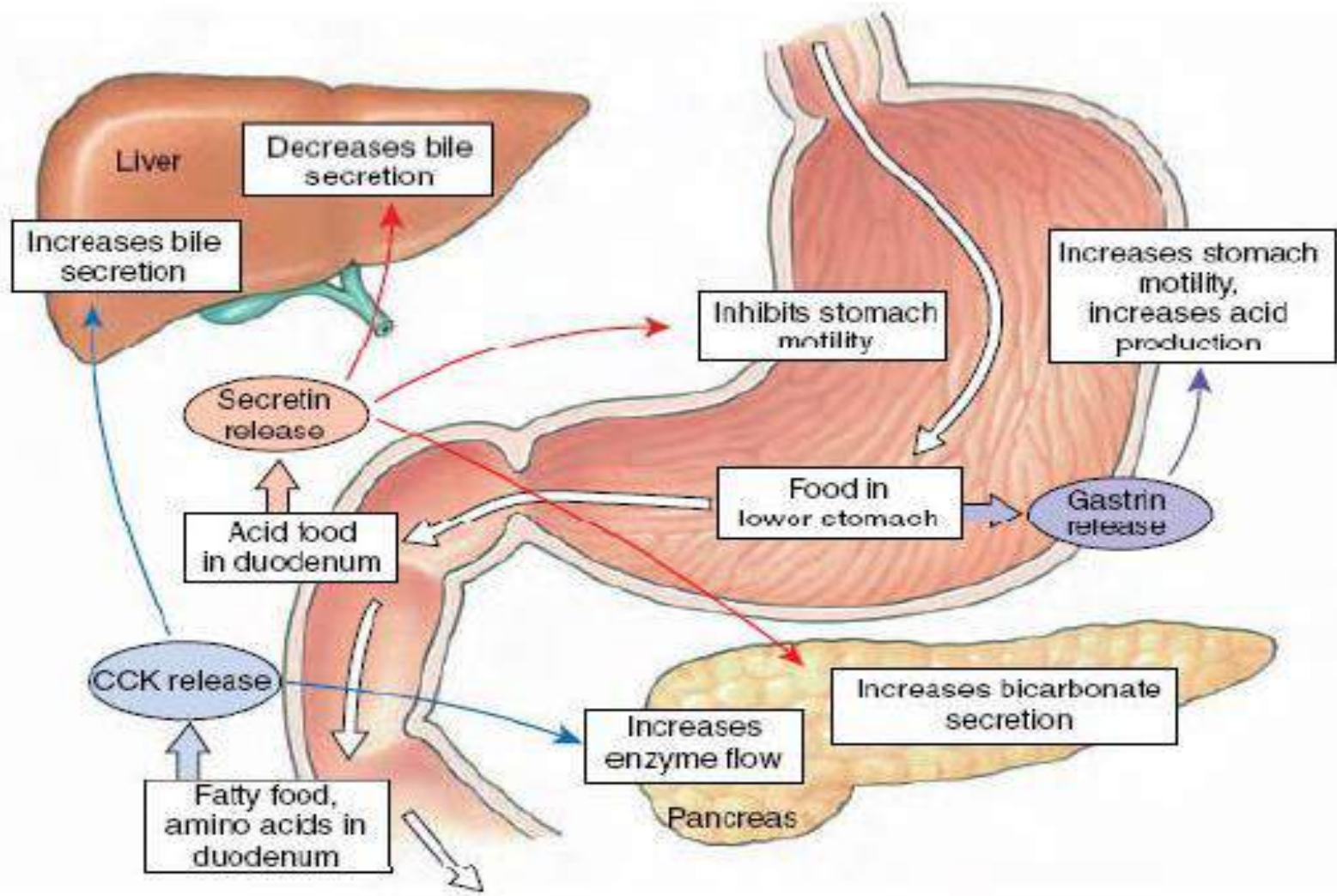
G-17: lućenje želudačnog soka (negativna povratna sprega na antrum).

Lućenje pepsina, hipertrofija sluznice želuca. Za biološku aktivnost je značajan COOH kraj

2. Homologija između gastrina i CCK je izražena na C-terminalnom delu (identično je 5ak); sulfatisani tirozin imaju i gastrin i CCK. Ovaj sulfatisani tirozin i C terminalni kraj sa 7ak su neophodni za aktivnost CCK

GASTRINOM- ↑HCl, ulkus

3. Ima najmanje 5 oblika **CCK**. Najzastupljeniji je CCK-8. Proizvode ga I ćelije duodenuma i proksimalnog jejunuma. Njegovo lućenje stimulišu AK, peptidi, masne kiseline. CCK izaziva kontrakciju želuca i lućenje enzima pankreasa i kontrakciju ćučne kese



Supstranca P (11ak)- 5 ak sa C terminalnog kraja je neophodno za biološku aktivnost. Stimuliše kontrakciju glatkih mišića u crevu, sprovodi bol

Motilin (22ak)- lučenje HCl, pepsina, stimuliše kontraktilnost glatke muskulature creva

Hormoni koji utiču na apetit



Grelin je peptidni hormon (28 amino kiselina) koji se stvara u ćelijama sluzokože želuca. Deluje kao snažan stimulator apetita u kraćim vremenskim intervalima (između obroka).

Receptori za grelin se nalaze u hipofizi (gde ostvaruju dejstvo na oslobađanje hormona rasta) i Nc. arcuatus-u hipotalamusa (uticaj na apetit) kao i u srčanom mišiću i masnom tkivu. Ovi membranski receptori su vezani sa G proteinom.

Najveći pik lučenja grelina se javlja neposredno pred uzimanje obroka, a zatim sledi oštar pad odmah nakon uzimanja obroka.

Hormoni koji utiču na apetit



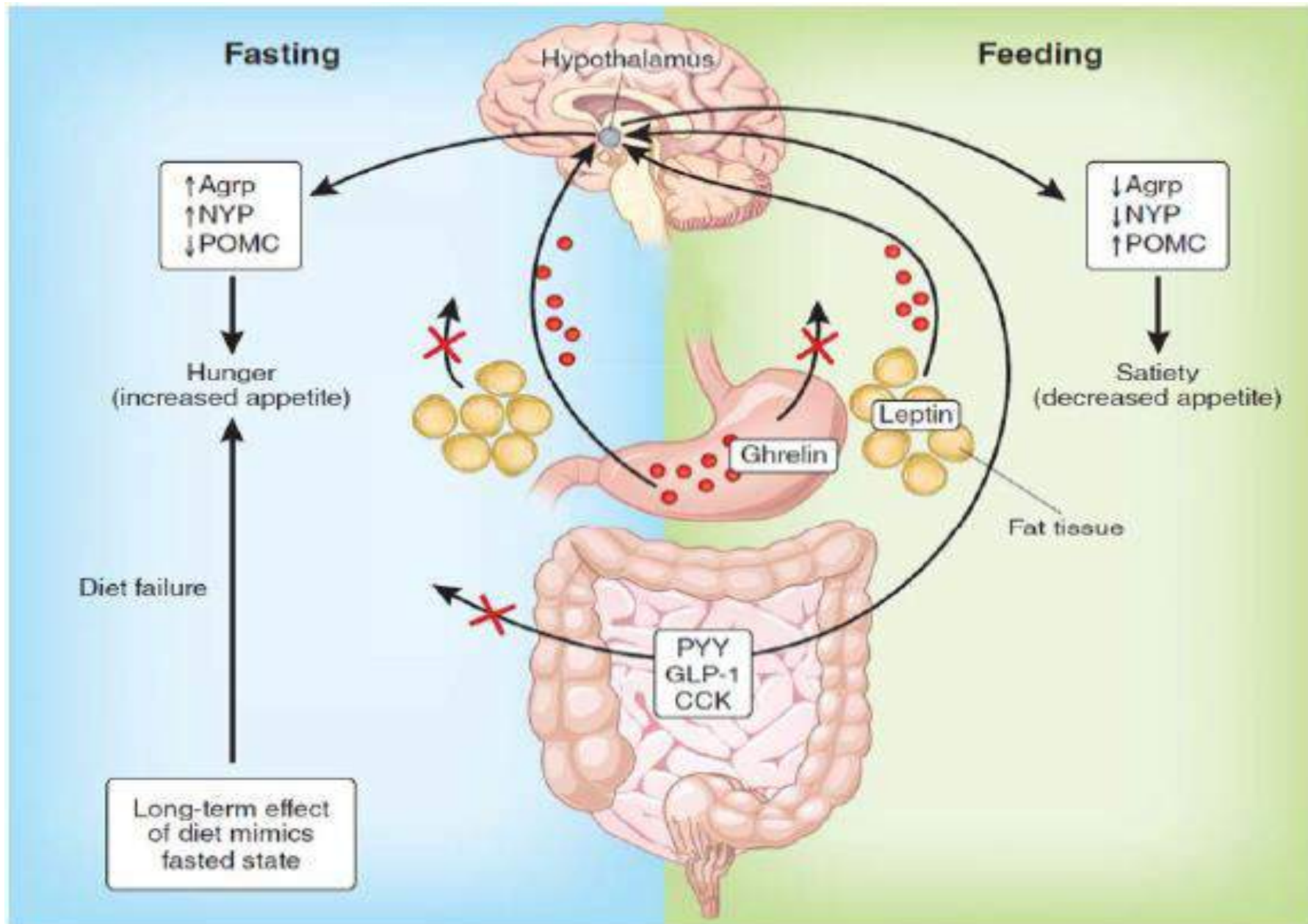
Leptin je protein (167 amino kiselina) koji se stvara u adipocitima i putem krvi dolazi do mozga gde, pre svega, deluje na receptore Nc. Arcuatus-a hipotalamusa i utiče na smanjenje apetita. Takođe deluje stimulatивно na simpatički nervni sistem, povećava krvni pritisak, puls i termogenezu tako što prekida spregu respiracije i fosforilacije u mitohondrijama adipocita.

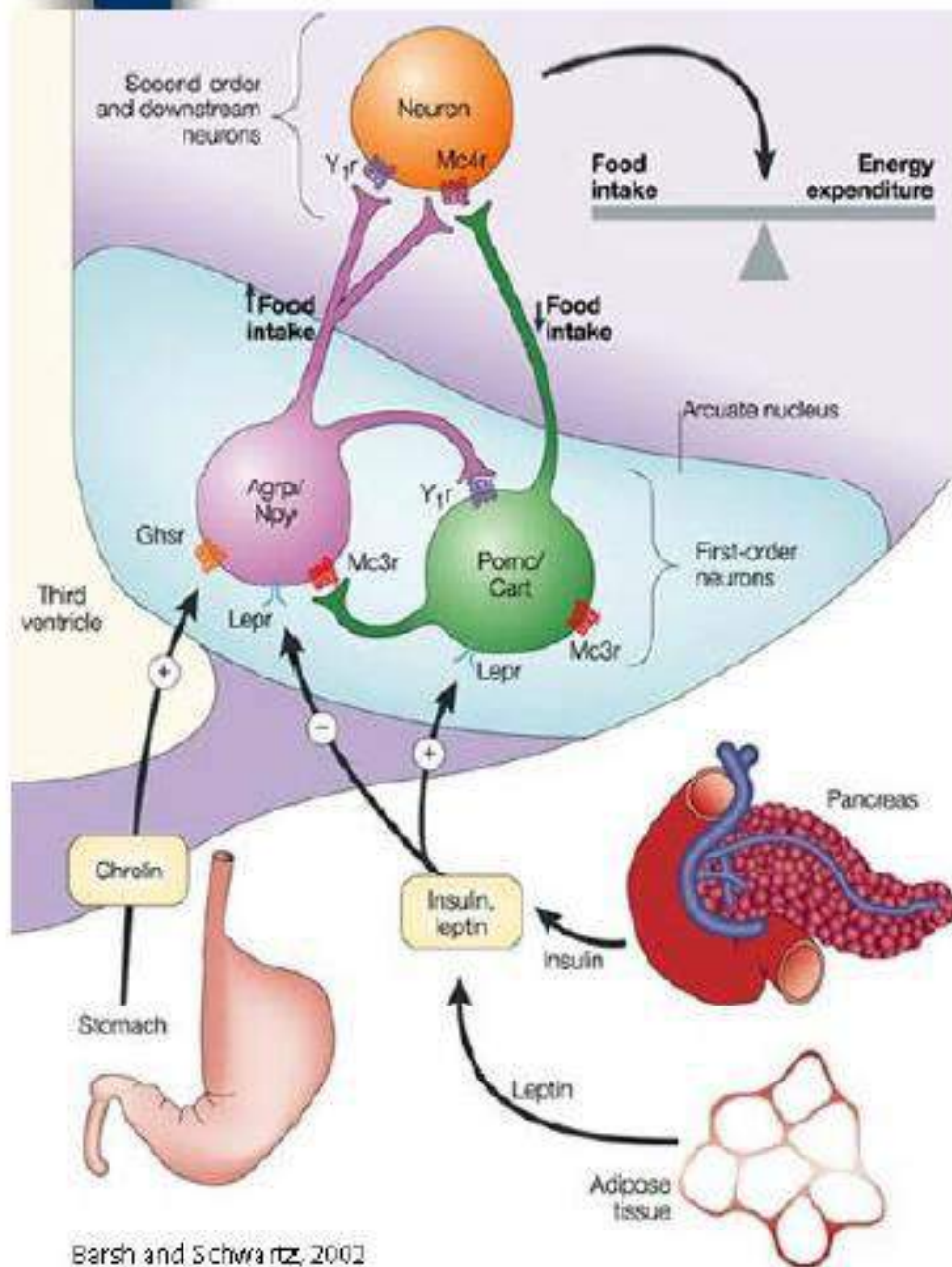
Postoji 6 tipova membranskih receptora za leptin. U jedrima hipotalamu sa je prisutna izoforma koja prenosi signal preko Jak-Stat i MAPK signalnih puteva.

Hormoni koji utiču na apetit



PYY (34 amino kiseline) je hormon koji se luči od strane endokrinih ćelija sluzokože tankog i debelog creva, kao odgovor na ulazak hrane iz želuca. Nivo PYY u krvi raste posle obroka i ostaje povišen tokom nekoliko sati. Putem cirkulacije, PYY dospeva do Nc. Arcuatus-a hipotalamusa gde deluje na oreksigeničke neurone (neuroni koji stimulišu apetit) inhibira oslobađanje neuropeptida Y (NPY) i smanjuje osećaj gladi.





Neuroni Nc. Arcuatus

Oreksigenički- stimulišu apetit stvaranjem i oslobađanjem NPY

Anoreksigenički- suprimiraju apetit. Proizvode α -MSH iz POMC.

Leptin i insulin iz masnog tkiva i pankreasa deluju na anoreksigene neurone i smanjuju apetit a delovanjem na oreksigene neurone inhibiraju oslobađanje NPY čime takođe redukuju apetit.

Grelin stimuliše apetit aktivirajući ćelije koje ekspimiraju NPY;

Svaki stimulus koji aktivira oreksigene ćelije inaktivira anoreksigene i obrnuto.

**Hormoni koji utiču na rast,
diferencijaciju i reprodukciju**

- Hormon rasta
- Prolaktin
- Insulinu slični faktori rasta
- Polni hormoni

IGF-somatomedin

IGF I- somatomedin C

IGF II- somatomedin A

IGF I- bazni pp, 70AK

IGF II- kiseli pp, 67AK

Deluje endokrino, autokrino i parakrino

IGH receptor na plazma membrani- tirozin kinazna aktivnost

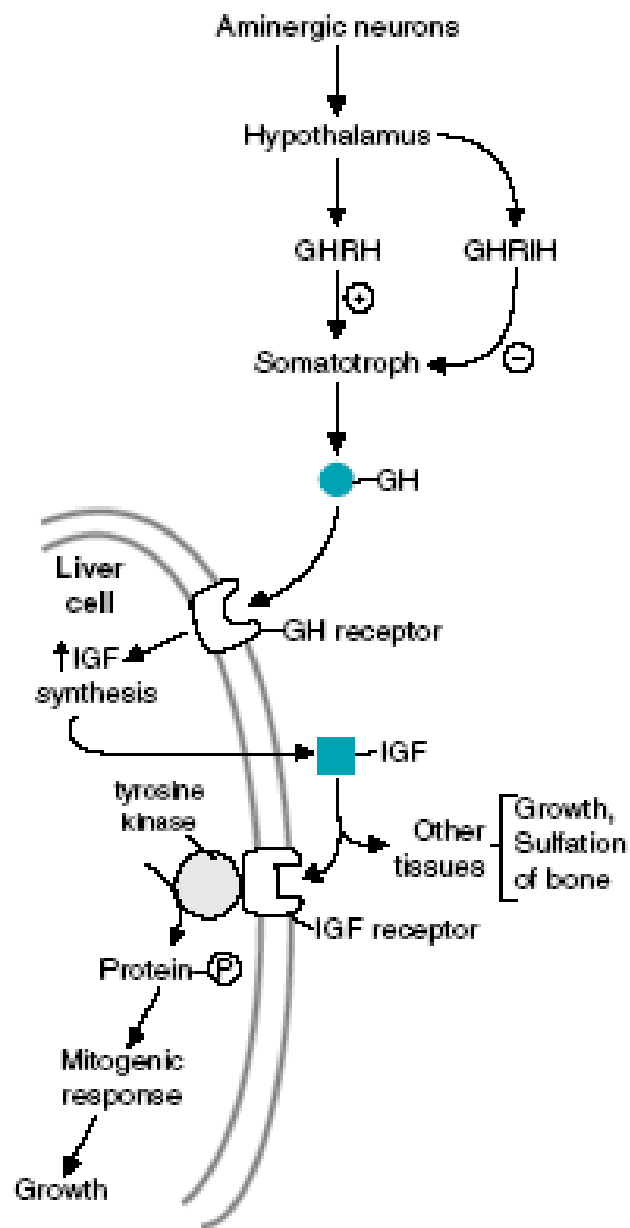
Jetra poseduje najveću količinu iRNK za IGF.

Sinteza IGF I je regulisana preko GH dok je sinteza IGF II nezavisna od GH

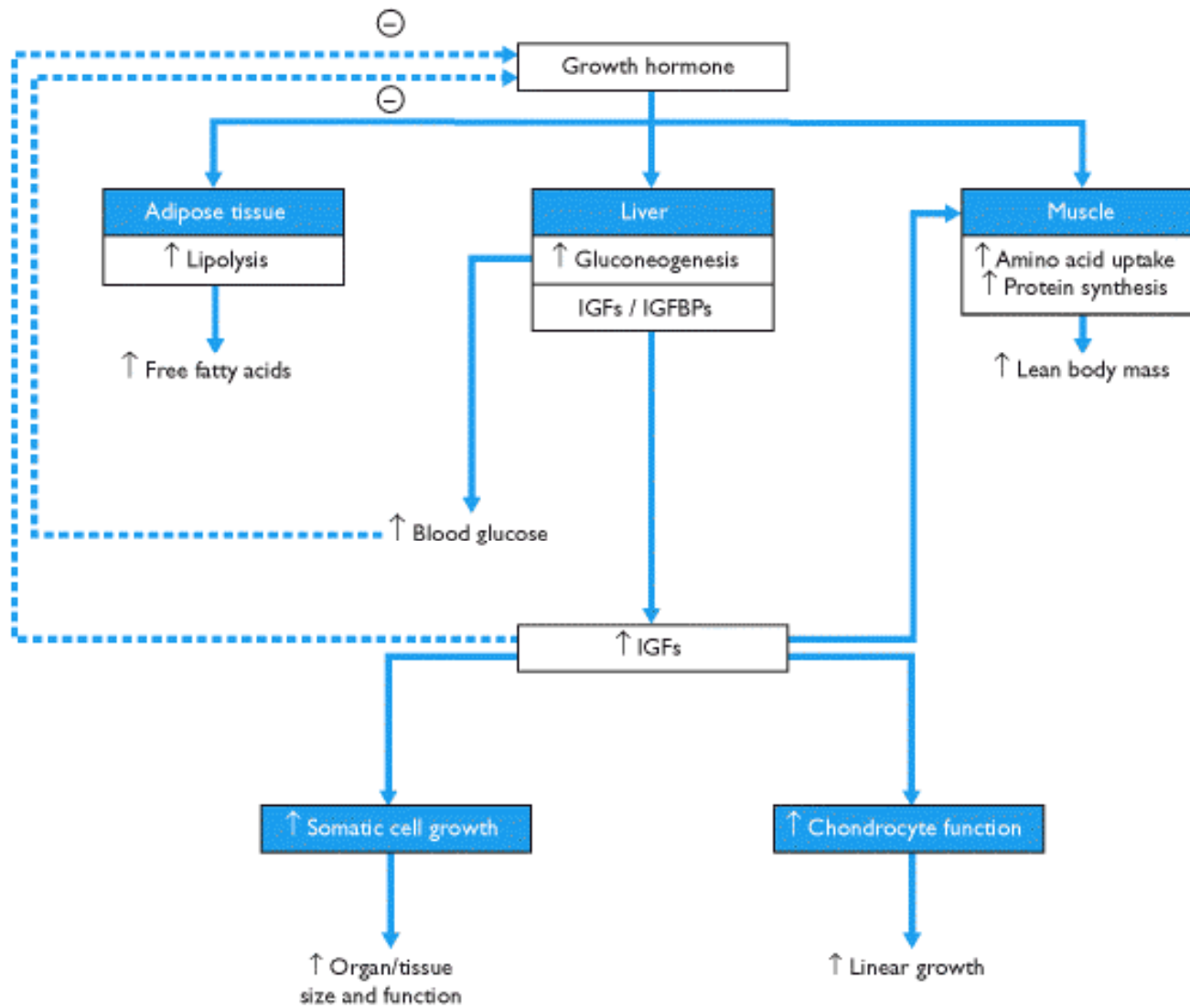
Hipotalamus proizvodi *GHRH* koji stimuliše somatotrope u prednjem režnju hipofize da oslobađaju *GH*. *GHRH* stimuliše oslobađanje *GH*. *GHRH* inhibira oslobađanje *GH*.

GH se vezuje za receptor na površini ćelije i stimuliše produkciju *IGF* i njegovo oslobađanje iz jetre i iz drugih tkiva.

IGF se vezuje za receptor na površini ćelije i stimuliše fosforilaciju proteina što dovodi do mitoze i rasta.



Najvažniji efekti hormona rasta

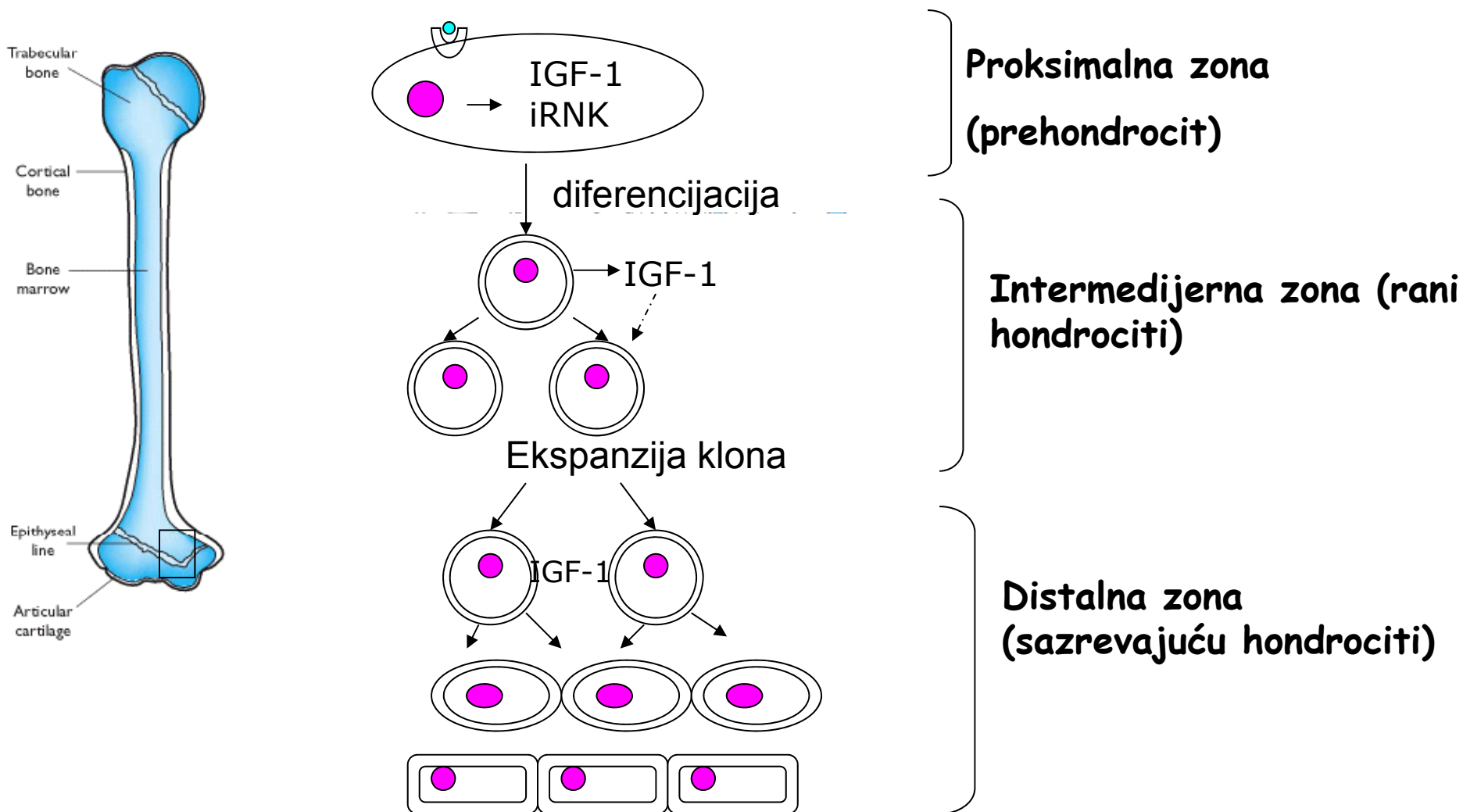


Direktni, stimulisanjem rasta i diferencijacije ćelija

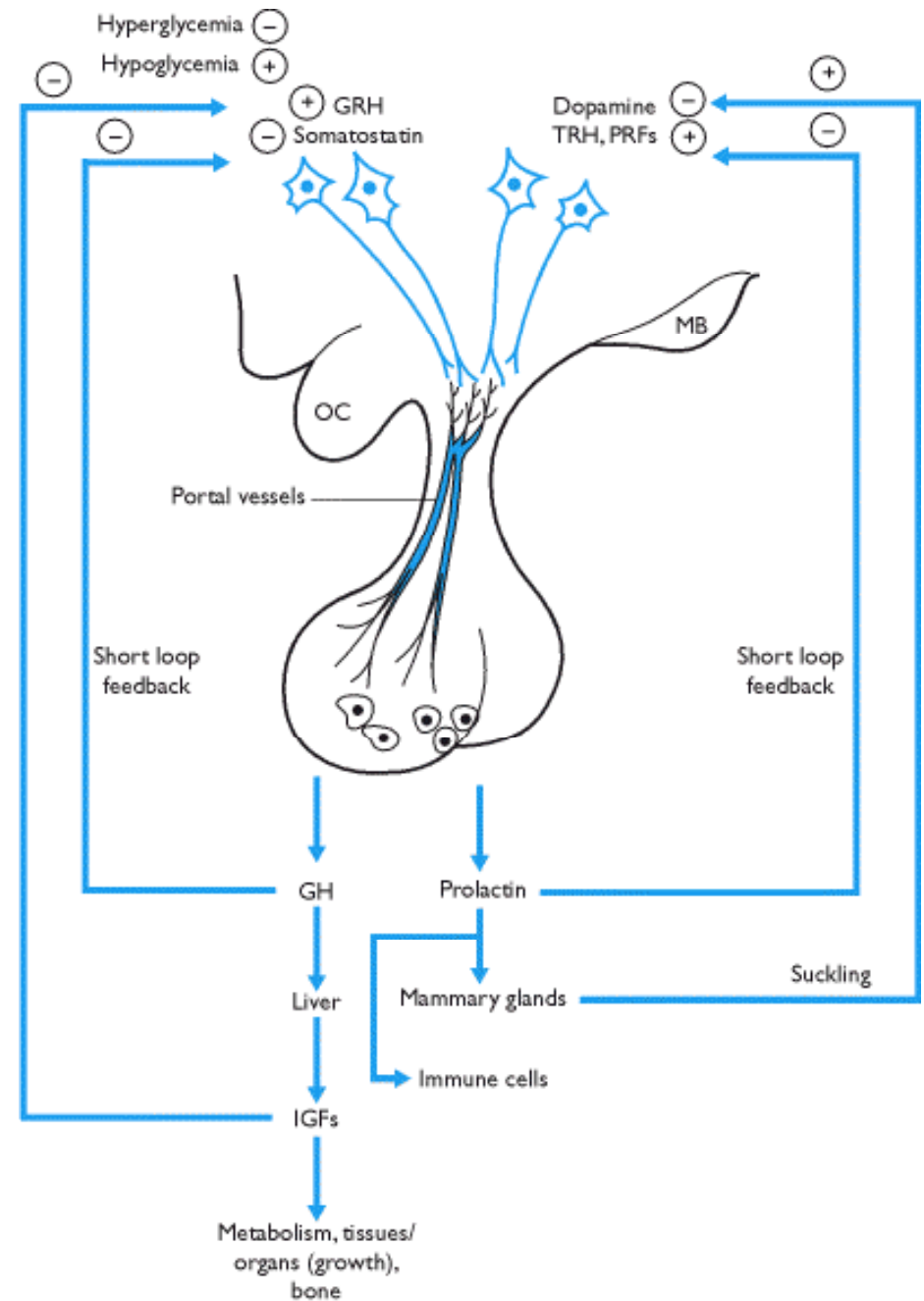
Indirektni: posredovani ↑ sinteze i oslobađanja insulin-like growth factors (IGFs). Stimulišu DNK, RNK i sintezu proteina u mnogim organima i tkivima (povećanje kako veličine, tako i funkcije).

Takođe stimuliše sintezu i oslobađanja insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) za koji se vezuju IGFs u cirkulaciji. Time se obezbeđuje rezervoar cirkulišućih IGF

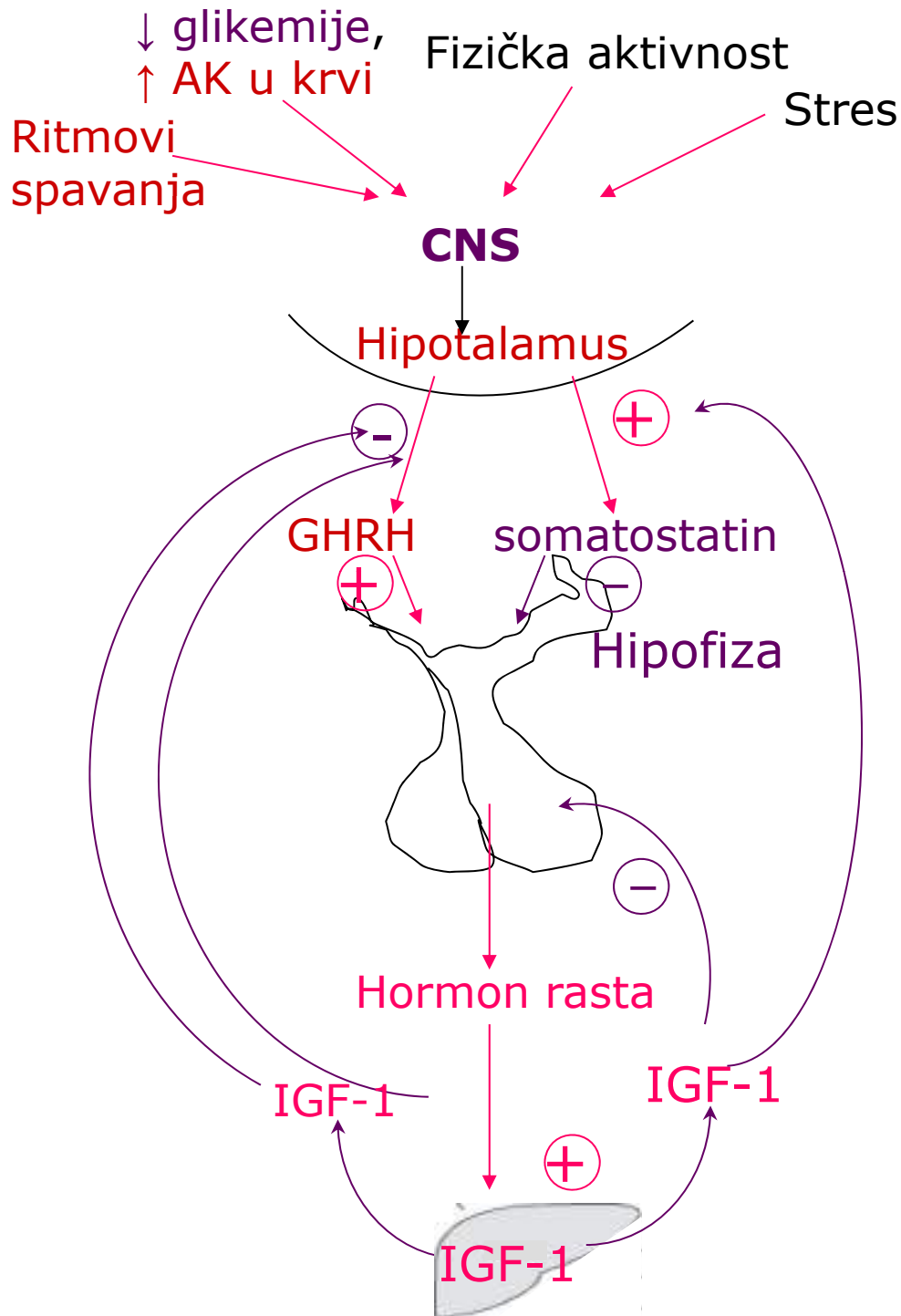
Dvojni efekti hormona rasta na kost - direktni i indirektni



- Pulsatilna sekrecija hormona rasta je rezultat aktivnosti **GHRH i somatostatin sekretujućih neurona** koji su regulisani integrisanim sistemom neuronalnih, metaboličkih i hormonskih signala.
- Najveći porast nivoa GH nastaje po početku spavanja ali ga mogu stimulisati još i stres (bol, hladnoća) mišićni rad, jaka hipoglikemija, proteinski obrok i amino kiselina arginin.



Regulacija sekrecije hormona rasta



Različiti faktori utiču na oslobađanje GHRH iz hipotalamusa

Iz hipotalamusa se takođe oslobađa somatostatin

GHRH stimuliše, a somatostatin inhibira oslobađanje hormona rasta iz adenohipofize.

Hormon rasta dovodi do oslobađanja IGF-1 iz jetre i drugih tkiva

IGF-1 inhibira oslobađanje GHRH

Efekti mogu biti direktni ili indirektni

Hormon rasta

- je esencijalan za postnatalni rast i adekvatan metabolizam proteina, ugljenih hidrata, lipida, azota i mineralnih materija.
- **povećava transport amino kiselina i sintezu DNK, RNK i proteina** u mnogim organima i tkivima povećavajući njihovu veličinu i funkciju. U ovom smislu delovanje hormona rasta podseća na neka delovanja insulina.
- Na metabolizam ugljenih hidrata, uopšteno, deluje **antagonistički u odnosu na insulin**. Prolongirana primena hormona rasta može dovesti do *diabetes mellitus*-a.
- Hormon rasta **povećava lipolizu u masnom tkivu** i dovodi do povećanja nivoa cirkulišućih masnih kiselina i povećanja oksidacije slobodnih masnih kiselina u jetri. Efekti na metabolizam lipida i ugljenih hidrata se verovatno ne sprovode preko IGF-1.
- preko IGF-1 **uzrokuje pozitivan bilans kalcijuma, magnezijuma i fosfata, i retenciju natrijuma, kalijuma i hlorida**. Prvi efekat je verovatno posledica delovanja hormona rasta na kosti, gde uzrokuje rast dugih kostiju na epifizama u dece u razvoju i apozicioni ili akralni rast u odraslih. U dece hormon rasta takođe povećava stvaranje hrskavice.

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

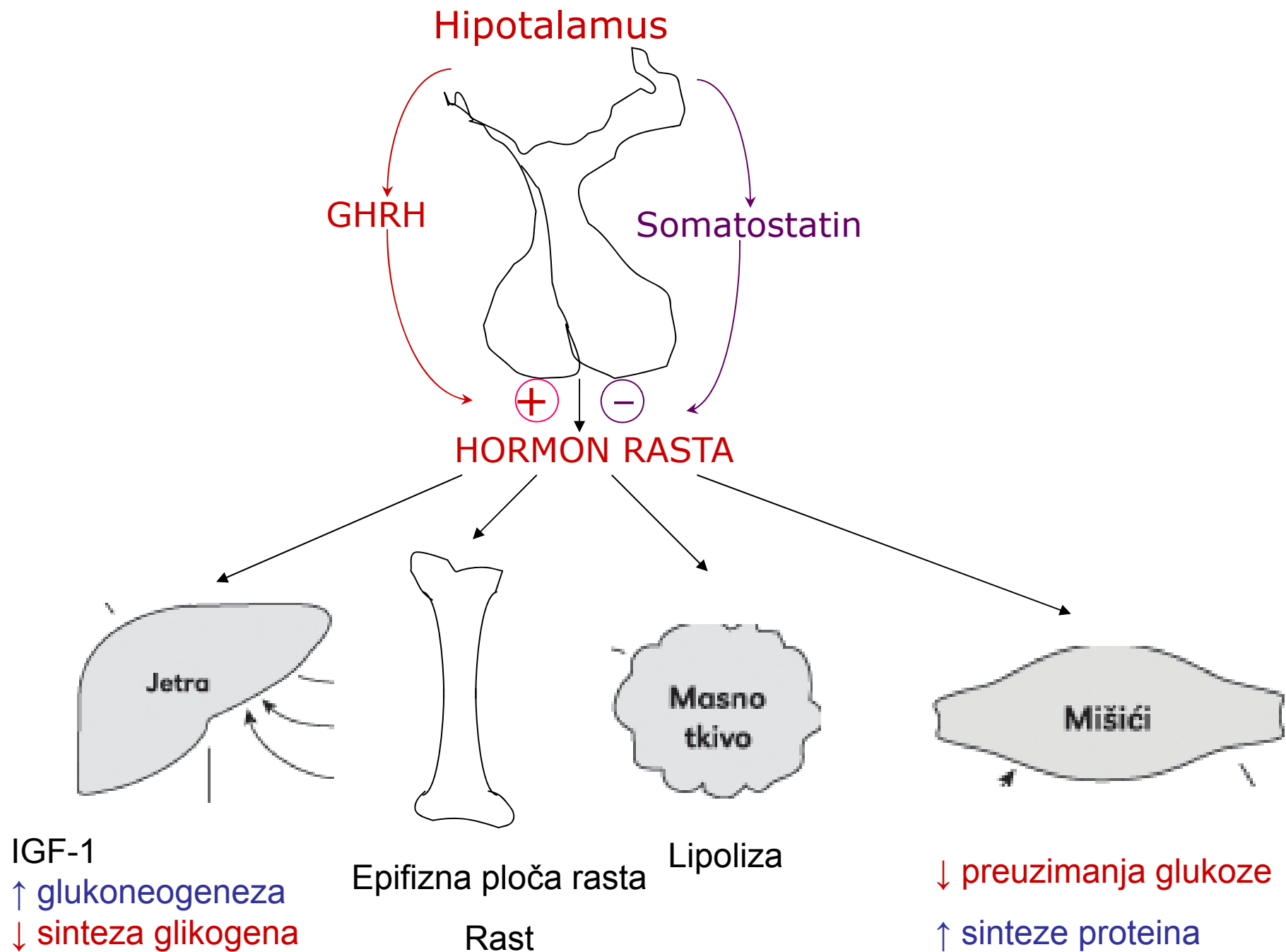
GH-IGF1 ekspresija gena- umnožavanje i diferencijacija

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



IGF-vezujući proteini (IGF-BP)

- Postoji šest IGF-BP, koji su strukturno slični u genskoj strukturi i imaju tri domena, sa konzerviranim amino i karboksilnim krajevima bogatim u cisteinu.
- IGF-BP se vezuju za ćelije i takođe za međućelijski matriks, što menja njihov afinitet za faktore rasta.
- Efekat BP koji vezuju IGF je, uopšteno, inhibiranje ovih efekata. Pošto je koncentracija IGF u cirkulaciji ~100 nmol/l a IGF-1 receptor je saturisan na ~5 nmol/l, BP imaju izuzetno značajnu ulogu u regulisanju bioraspoloživosti IGF.
- IGF-BP imaju i efekte nezavisne od IGF-1 receptora.

Somatostatin

Nastaje od preprohormona (116 ak).

S-14 ciklični peptid, MW 1600, inhibira sekreciju hormona rasta, kao i hormona endokrinog pankreasa.

Oslobađa se kod ↑ koncentracije glukoze, arginina, leucina. Takođe oslobađanje stimulišu glukagon, VIP i CCK.

Fiziološki efekti somatostatina

Vezuje se za receptore na membrani, koji su vezani za G_i protein i inhibiraju adenilat ciklazu - nema nastajanja cAMP-a i PKA je inhibirana.

Suprimira sekreciju hormona rasta i TSH (adenohipofiza) kao i insulina i glukagona (pankreas).

Smanjuje apsorpciju hranljivih materija jer produžava vreme pražnjenja želuca, smanjujući sekreciju gastrina i HCl, smanjuje sekreciju egzokrinog pankreasa i protok kroz splahnhičke krvne sudove.

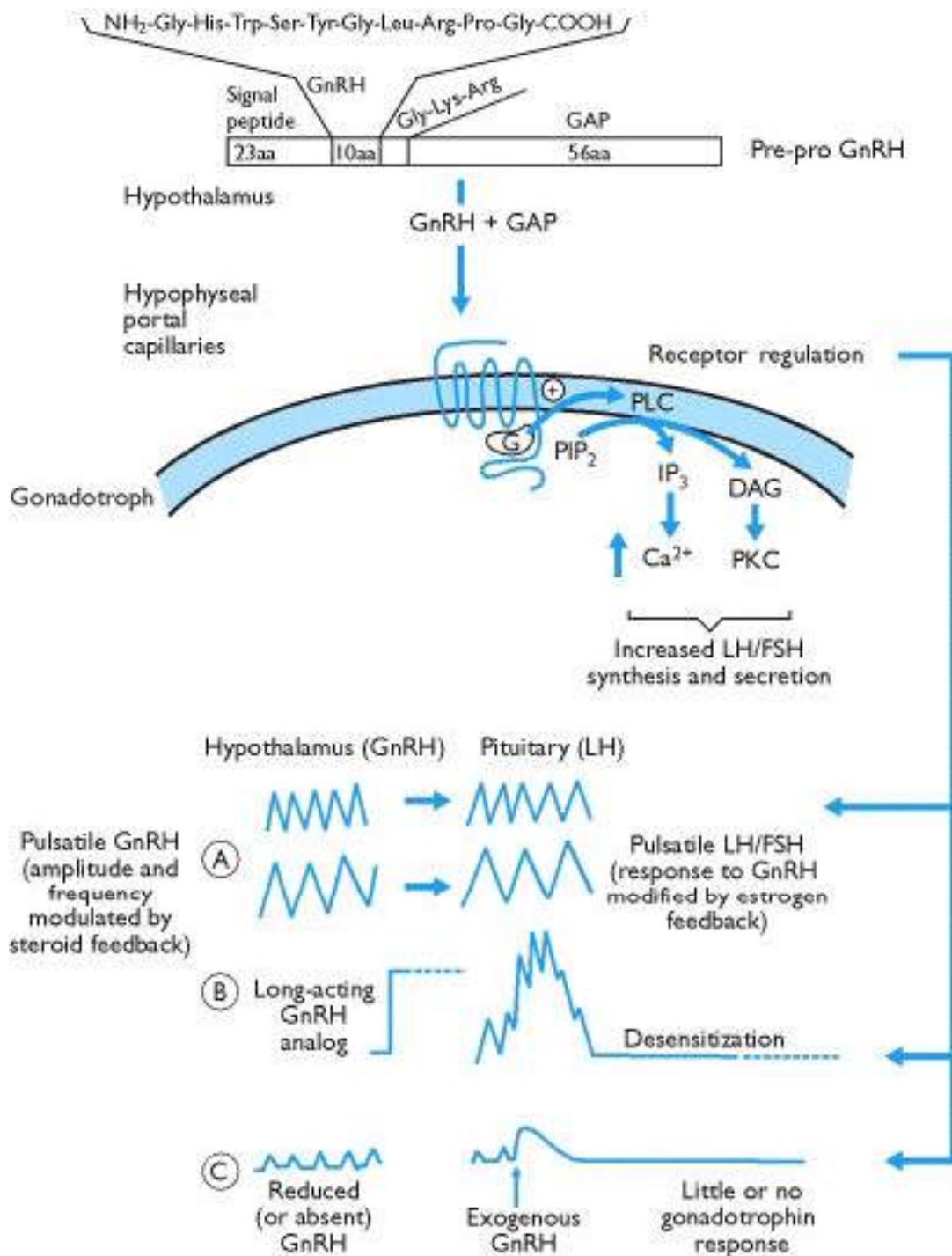
Kontrola lučenja polnih hormona

Hipotalamusno- hipofizna osovina

❖ **GnRH (gonadotropin - oslobađajući (*releasing*))** sadrži 10 AK. Hormon kontroliše lučenje LH i FSH koji utiču na oslobađanje hormona polnih žlezda. Efekte ostvaruje preko PIP2

Nivo GnRH je primarno regulisan cirkulišućim nivoima polnih hormona koji dospevaju do hipotalamusa (negativna povratna sprega)

❖ 10-15% ćelija prednjeg režnja hipofize su gonadotropi - sintetišu gonadotropne hormone: **luteotropni hormon (LH) i folikulostimulirajući hormon (FSH)**

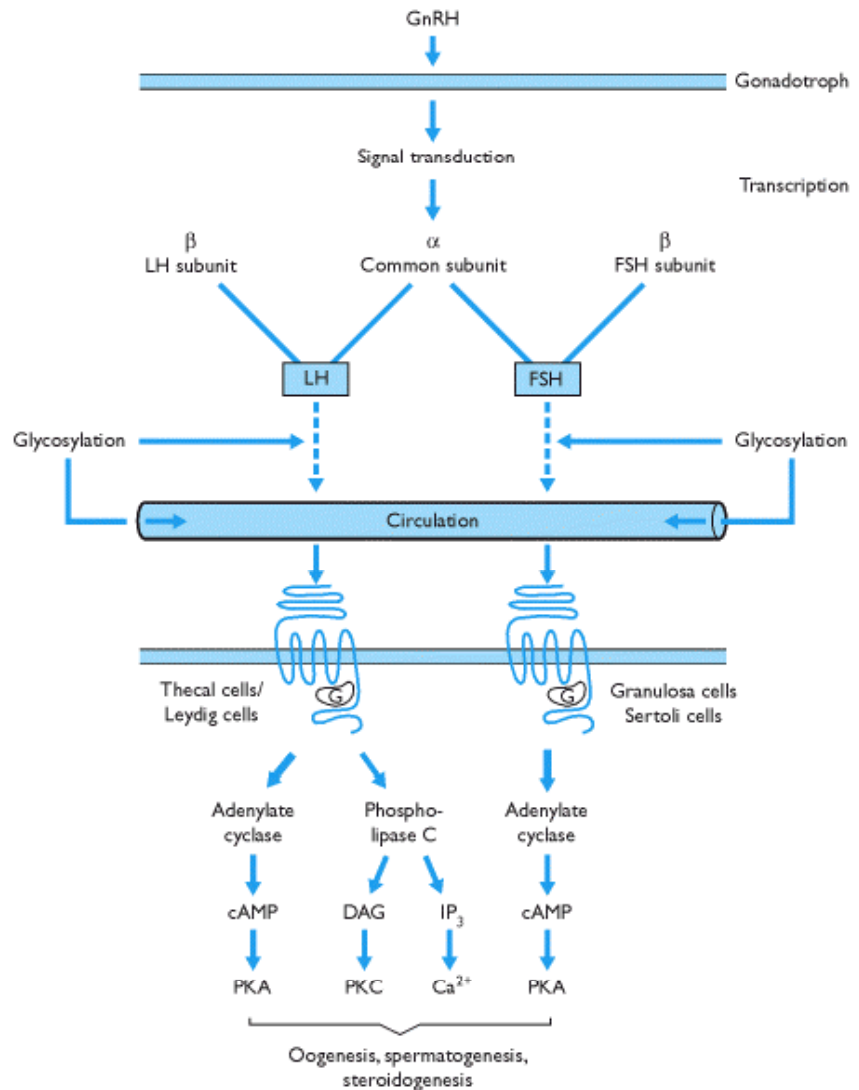


GnRH se sintetiše kao veliki prohormon i oslobađa se zajedno sa peptidom vezanim za gonadotropin (gonadotrophin associated peptide, GAP). Na gonadotrope deluje preko receptora vezanog za G protein (aktivacija fosfolipaze C-fosfatidilinozitolna kaskada) GnRH se sekretuje pulsativno, na svakih sat vremena po jedan puls. Primena analoga dugo-delujućih agonista dovodi do inicijalne stimulacije LH (i FSH) ali za nekoliko dana dolazi do desenzitizacije gonadotropa hipofize. Gubitak sekrecije endogenog GnRH indukuje gubitak receptora za GnRH zbog čega je odgovor LH na bolus egzogenog GnRH veoma nizak.

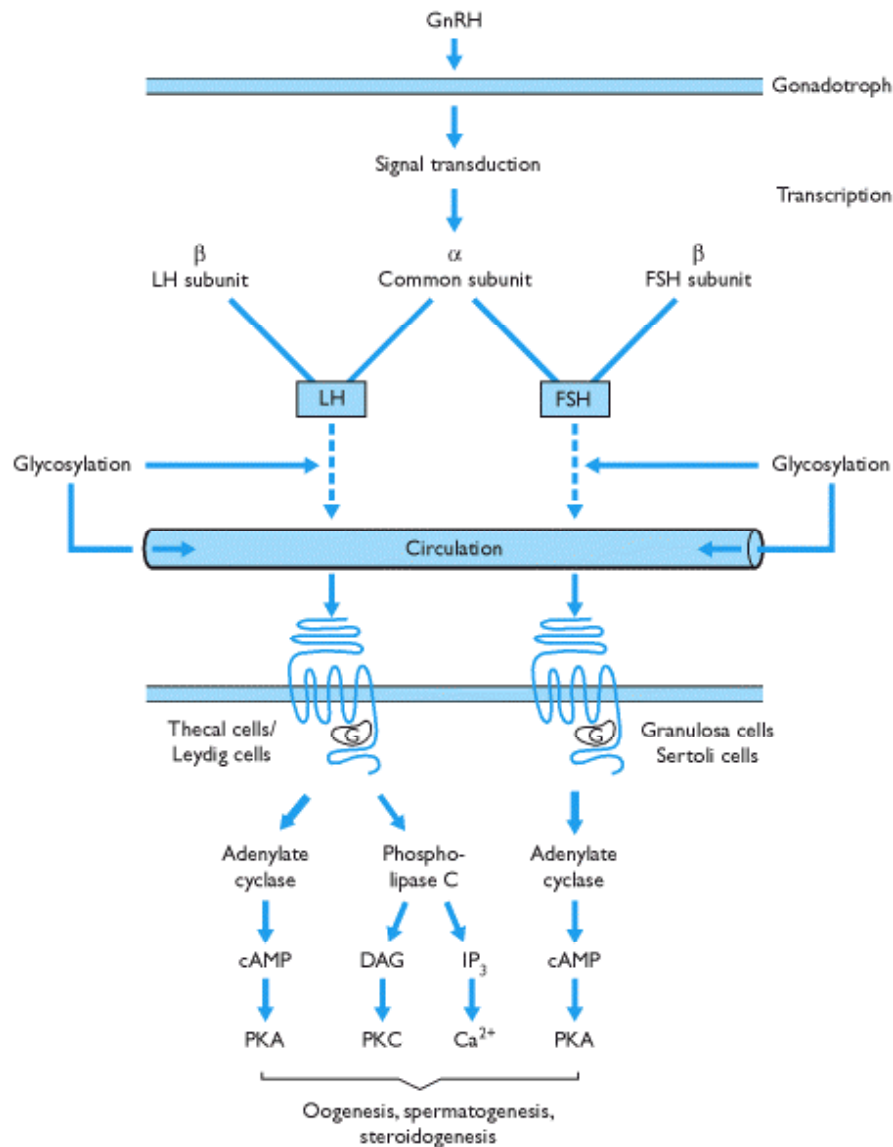
II- glikoproteinski hormoni

- Najkompleksniji proteinski hormoni koji su do sada otkriveni su glikoproteini hipofize i placente koji obuhvataju: **tireostimulirajući hormon (TSH), luteinizirajući hormon (LH), folikulo-stimulirajući hormon (FSH) i horionski gonadotropin.**
- Ovi hormoni utiču na različite biološke procese iako imaju izrazite strukturne sličnosti. Nalaze se u svih sisara.
- Svaki od hormona iz ove grupe se sastoji od dve subjedinice, α i β koje su povezane nekovalentnim vezama. α subjedinice su iste unutar jedne vrste, a pokazuju i značajnu homologiju između različitih vrsta. Specifičnu biološku aktivnost svakog od ovih hormona određuje β subjedinica. Sama β subjedinica nije aktivna. Prepoznavanje receptora zahteva interakciju regiona obe subjedinice. Svaka subjedinica se sintetise sa jedinstvene iRNK koja se prepisuje sa posebnih gena.

- Glikoproteinski hormoni hipofize reaguju sa receptorima na membrani ćelije, aktiviraju adenilat ciklazu i povećavaju koncentraciju cAMP koji je njihov sekundarni glasnik.
- **Gonadotropini (FSH, LH i hCG)** su odgovorni za gametogenezu i steroidogenezu u polnim žlezdama.



Efekti gonadotropina



GnRH stimuliše transkripciju gena koji kodiraju zajedničku α i specifičnih β subjedinica LH i FSH. Glikozilacija proteina se odvija u hipofizi dok u cirkulaciji može uslediti dodatna modifikacija.

Deluju na ćelije polnih žlezda preko receptora vezanih za G-proteine.

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).

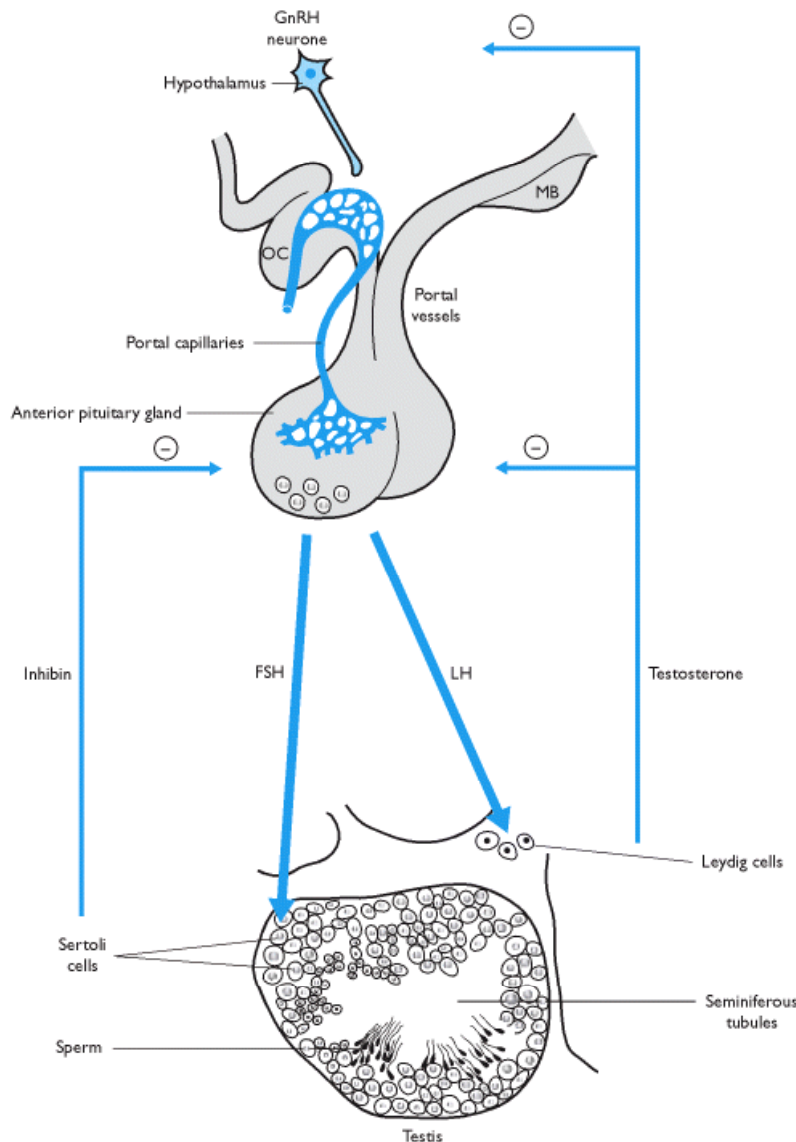
LH - cAMP

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

Regulacija sinteze i sekrecije

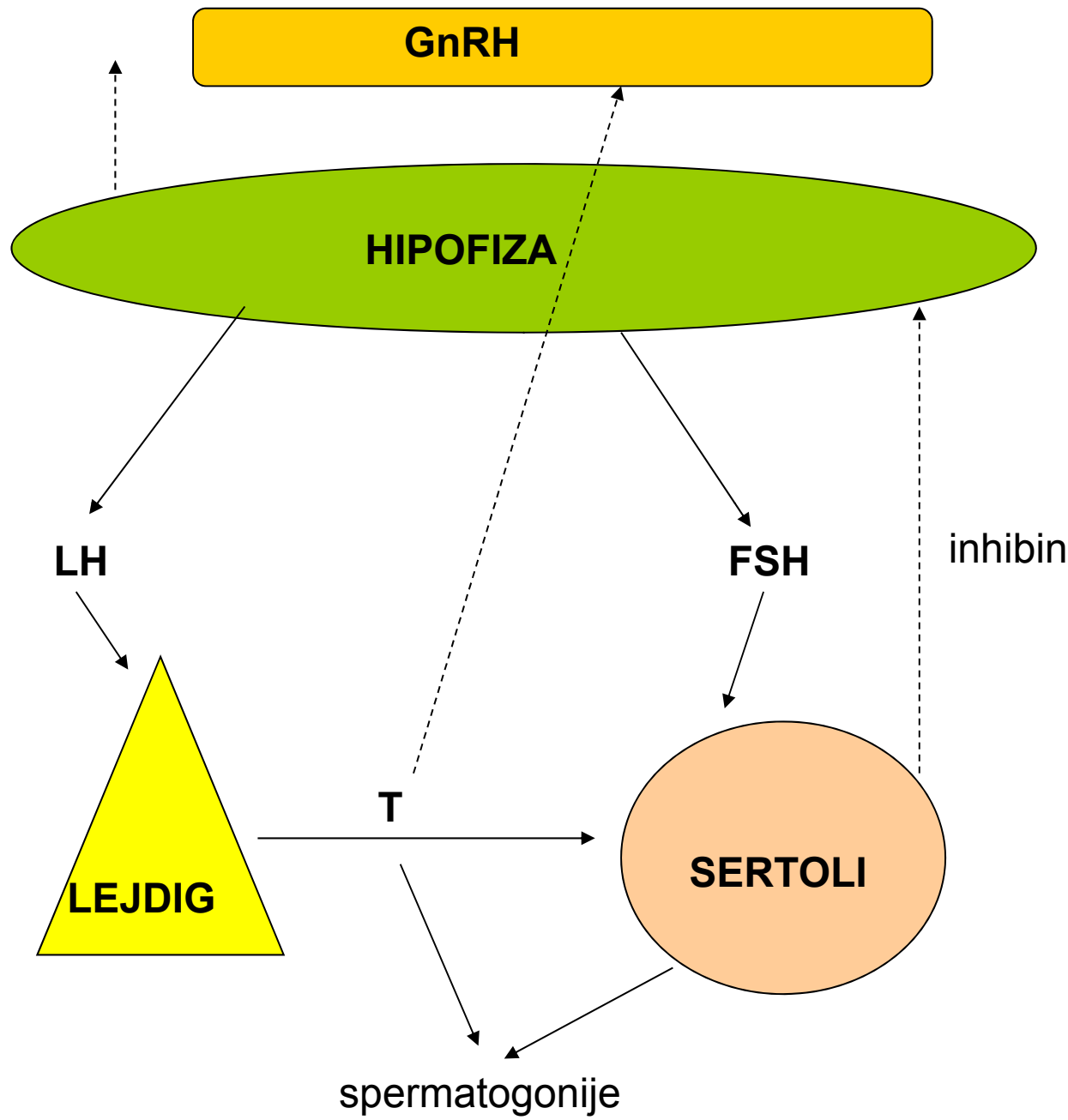


GnRH se sekretuje periodično u toku dana i stimuliše sekreciju LH i FSH.

LH deluje na Leydig-ove ćelije i stimuliše sintezu i sekreciju testosterona. Testosteron inhibira sekreciju LH

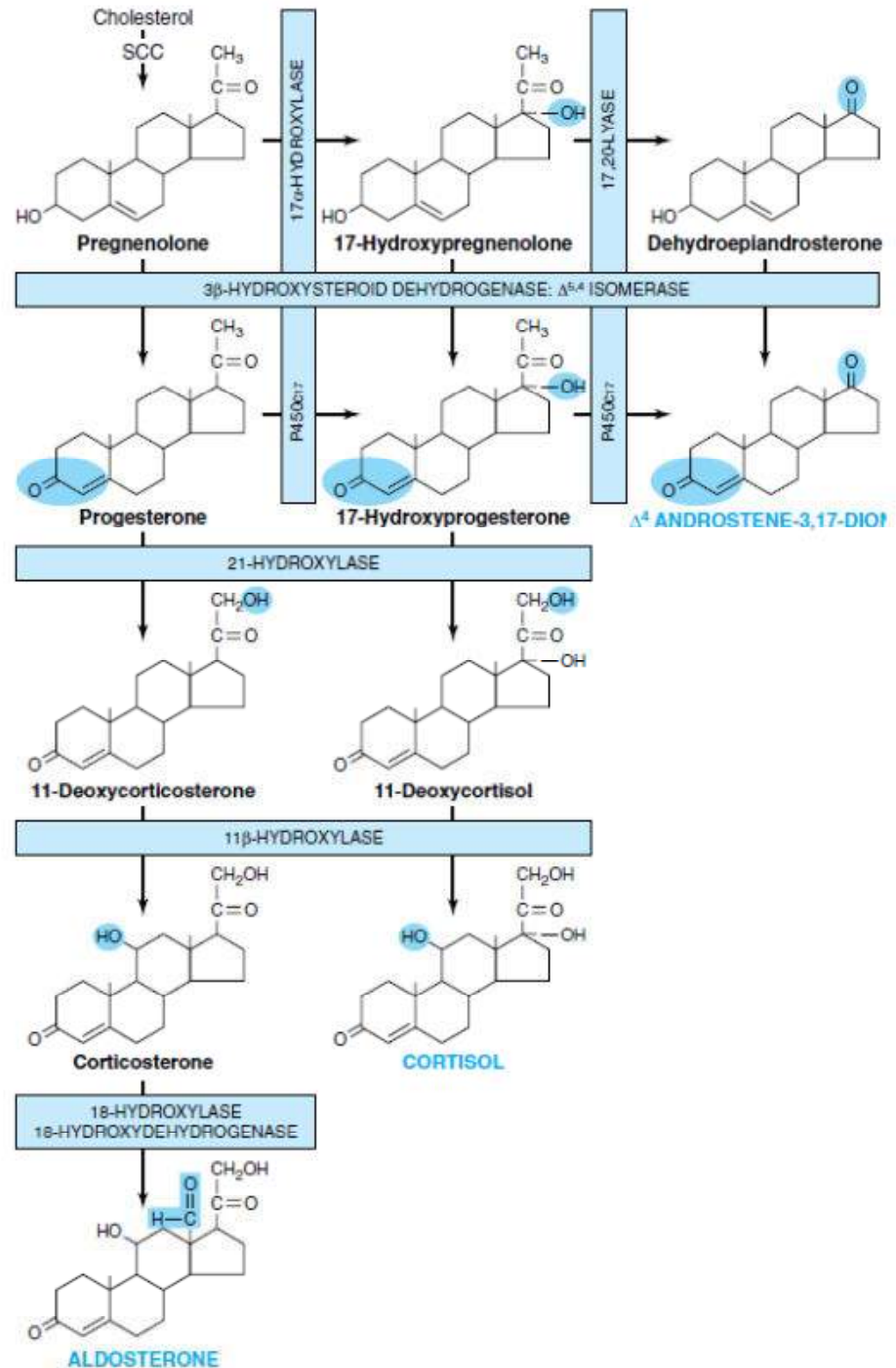
FSH deluje na Sertoli ćelije koje pospešuju spermatogenezu. One takođe sekretuju inhibin, koji inhibira oslobađanje FSH.

Pred pubertet, FSH se vezuje za receptor na membrani Sertoli ćelija, i kao rezultat dolazi do sinteze proteina koji pospešuju sazrevanje spermatogonija



Putevi sinteze tri glavne klase hormona nadbubrega (mineralokortikoida, glukokortikoida i androgena)

Uočiti da su aktivnost 17 α -hidroksilaze i 17,20-liaze deo istog enzima koji se označava kao P450c17

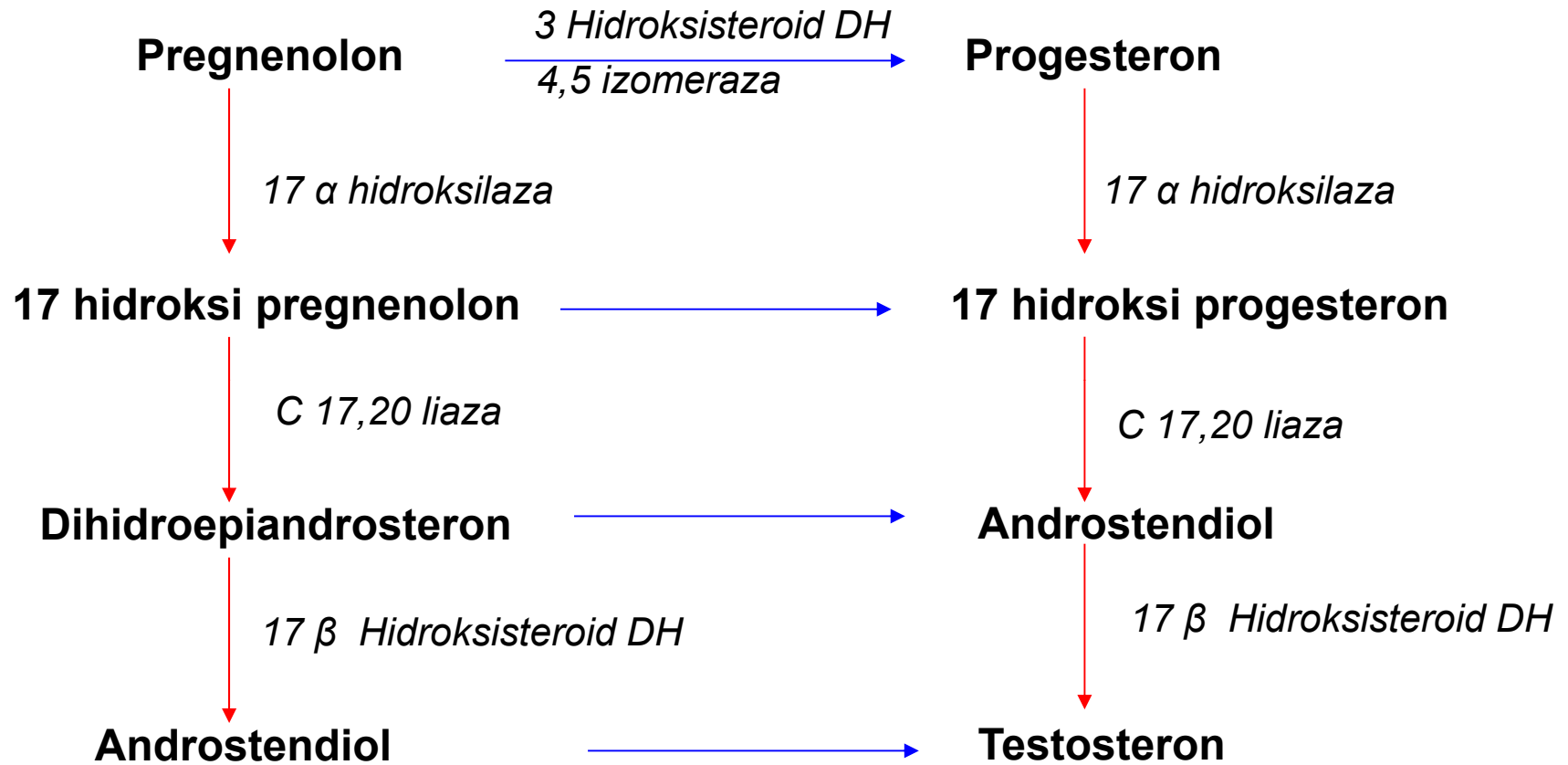


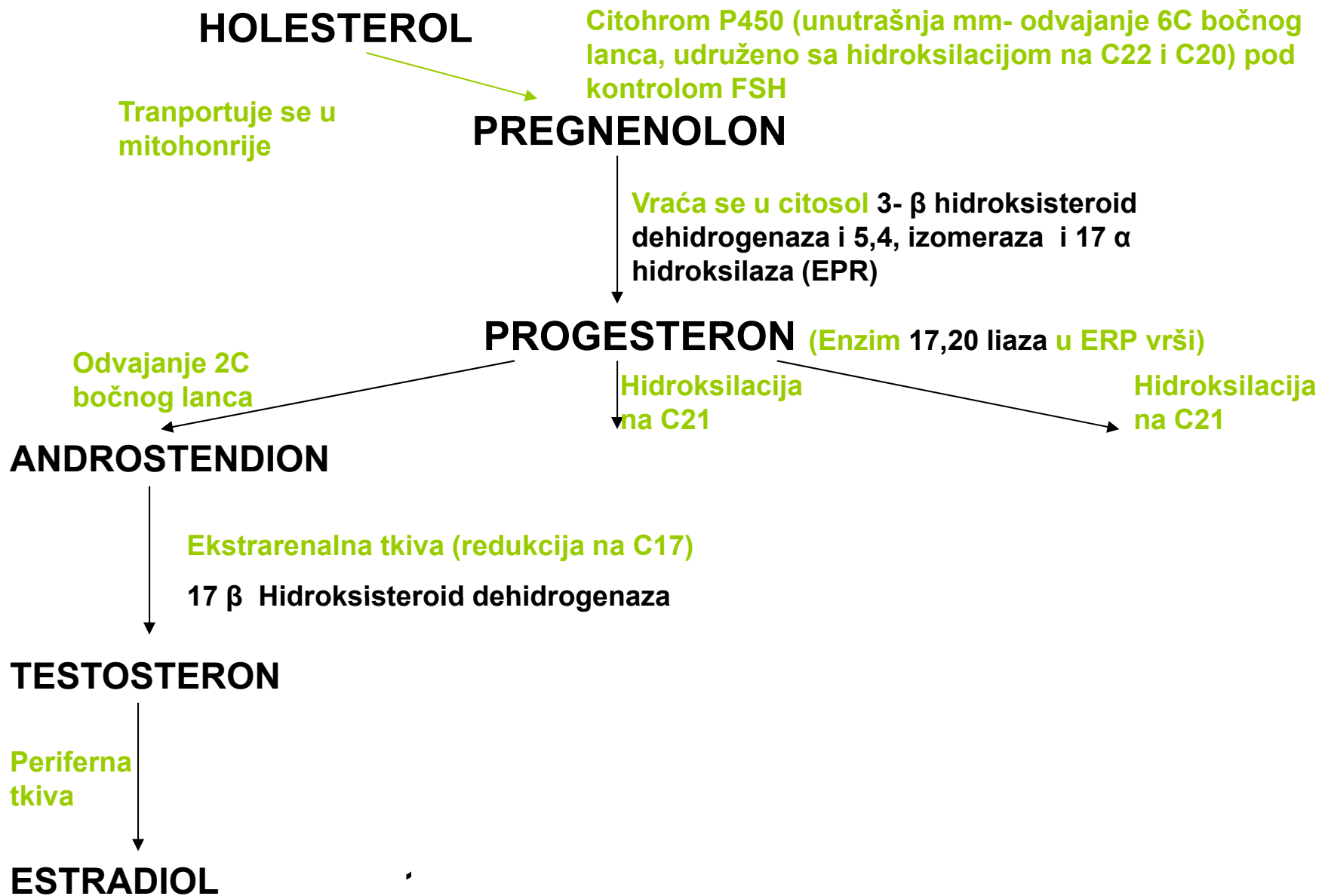
HOLESTEROL —————→ **PREGNENOLON**

Korteks nadbubrega - ACTH

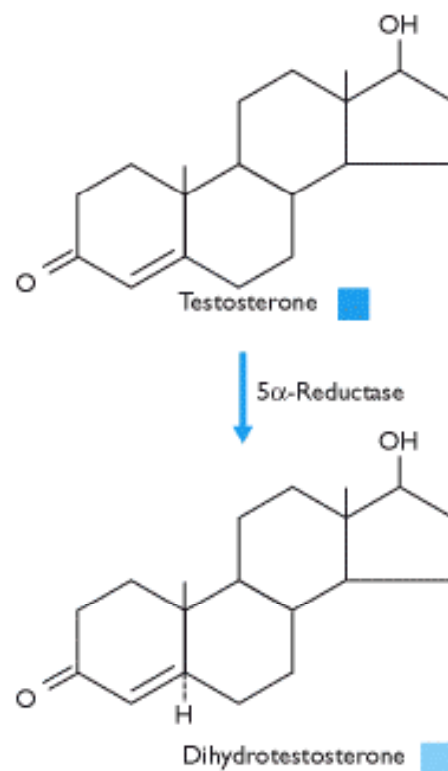
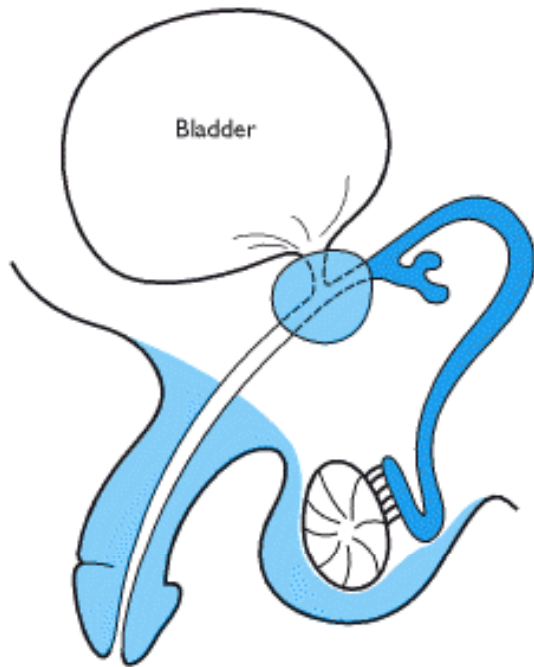
Ovarijum - LH

Testis - LH





Uloga testosterona (T) i 5 α -dihidrotosterona (DHT) u razviću muškog reproduktivnog trakta



Redukcija T u DHT se odvija pod dejstvom enzima 5 α -reduktaze koji je prisutan u perifernim tkivima.

Testosteron/DHT = 400 μ g/5mg

Oksidacija na poziciji C-17 dovodi do stvaranja 17-ketosteroida a odigrava se u mnogim tkivima uključujući i jetru.

Odnos proizvodnje androgena u polnim žlezdama i nadbubregu u odnosu na ukupan nivo androgena u cirkulaciji

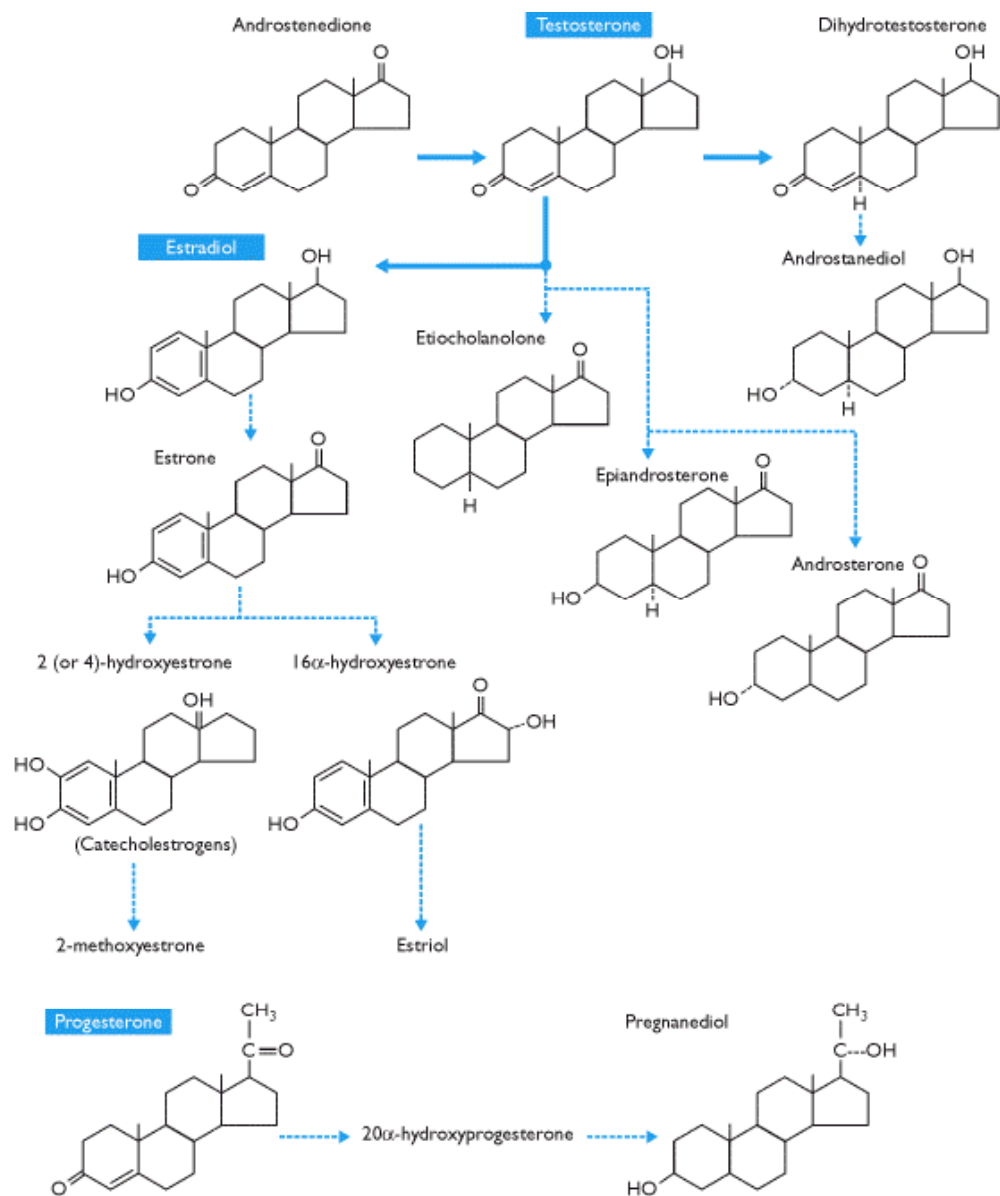
Muškarci	Testis	Nadbubreg	Periferna konverzija
Testosteron	95	<1	<5
5 α -DHT	20	<1	80
Androstendion	20	<1	90
DHEA	2	<1	98
DHEA-S	<10	90	-

Žene	Ovarijum	Nadbubreg	Periferna konverzija
Testosteron	5--25	5-25	50-70
5 α -DHT	-	-	100
Androstendion	45-60	30-45	10
DHEA	20	80	-
DHEA-S	<5	>95	-

Ukupne koncentracije testosterona u serumu-muškarci: 9-25 nmol/l -
žene: 0.5-2.5 nmol/l

DHT, dihidrotestosteron; DHEA(-S), dihidroepiandrosteron (-sulfat).

Najvažniji metabolički putevi tri najvažnija steroida koja sekretuju polne žlezde



Testosteron se prevodi u DHT (4%) i estrogene (0,2%)

Oko 2% ukupnog testosterona u cirkulaciji nije vezano za proteine i slobodno prelazi u citosol ciljnih ćelija.

Testosteron labavo vezan za SHBG se lako može odvojiti i preći u slobodnu frakciju

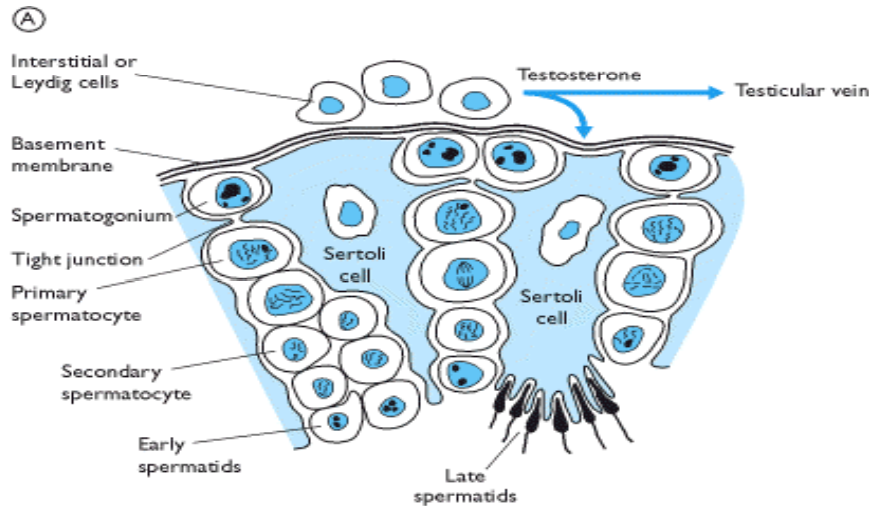
Transport steroidnih hormona proteinima plazme

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 [†]	20	2.0	3	40	55	10
Estradiol [§]	0.1	2.0	0	68	30	20

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

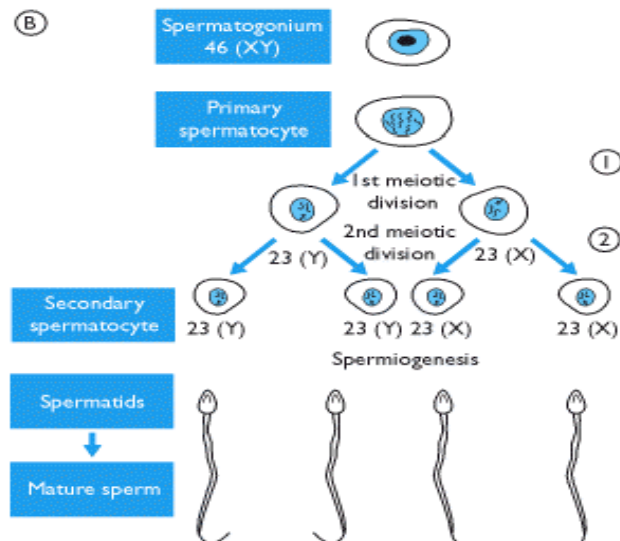
** SHBG = globulin koji prenosi polne hormone - glikoprotein MW 90 000 heterodimer

Uticaj testosterona na strukturnu organizaciju humanog seminifernog tubula i spermatogenezu

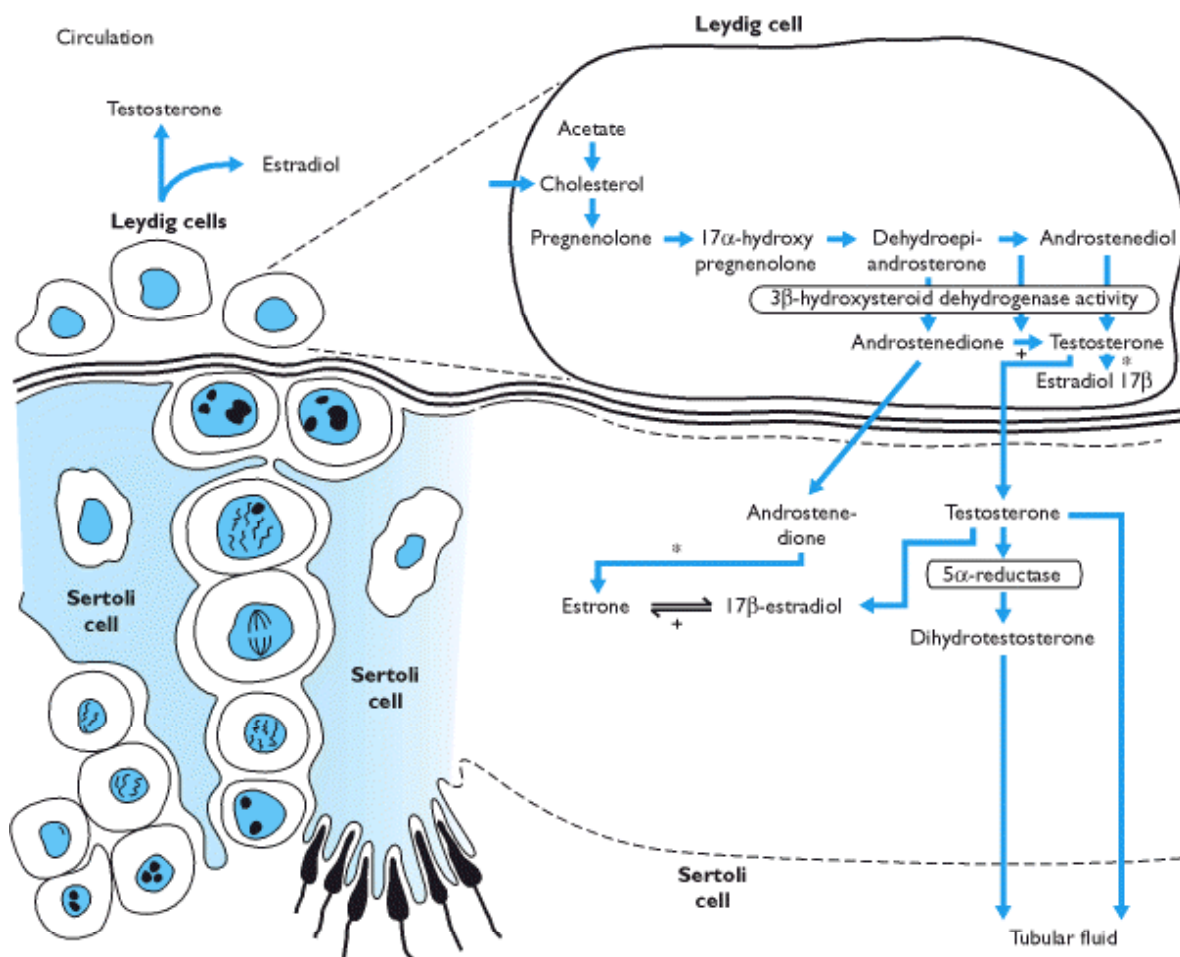


Potrebni su za spermatogenezu i sazrevanje spermatozoida.

Takođe su odgovorni za rast i funkcionisanje semenih vezikula i prostate



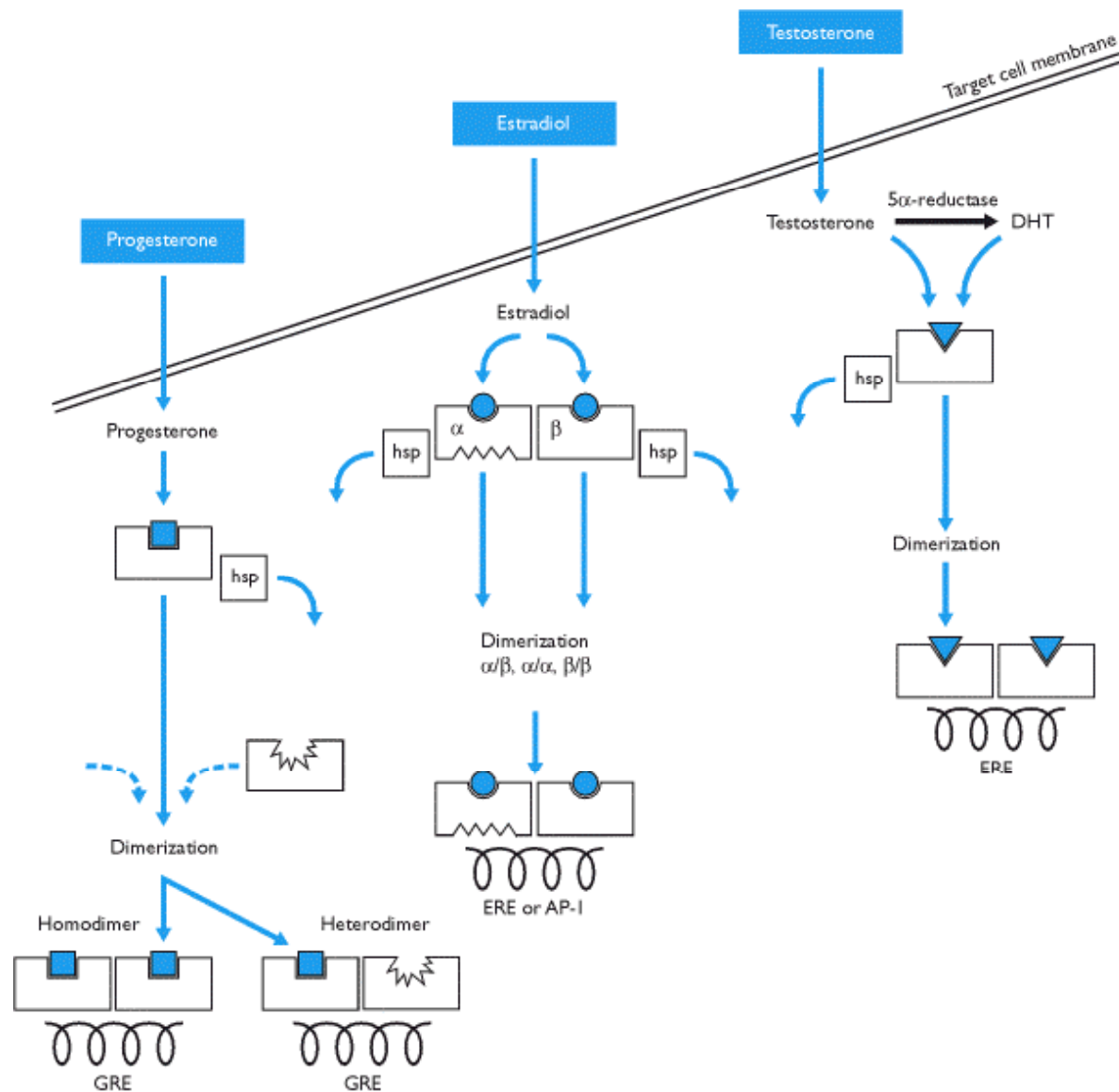
Najvažniji steroidogeni put u testisu



Testosteron i manje količine androstendiona ulaze u cirkulaciju, ali i difunduju u seminiferne kanaliće gde se mogu vezati direktno za androgene receptore ili prvo biti prevedeni u dihidrotestosteron. U oba tipa ćelija nastaju i male količine estradiola, prevashodno u Sertoli ćelijama pre puberteta i Leydig ćelijama posle puberteta.

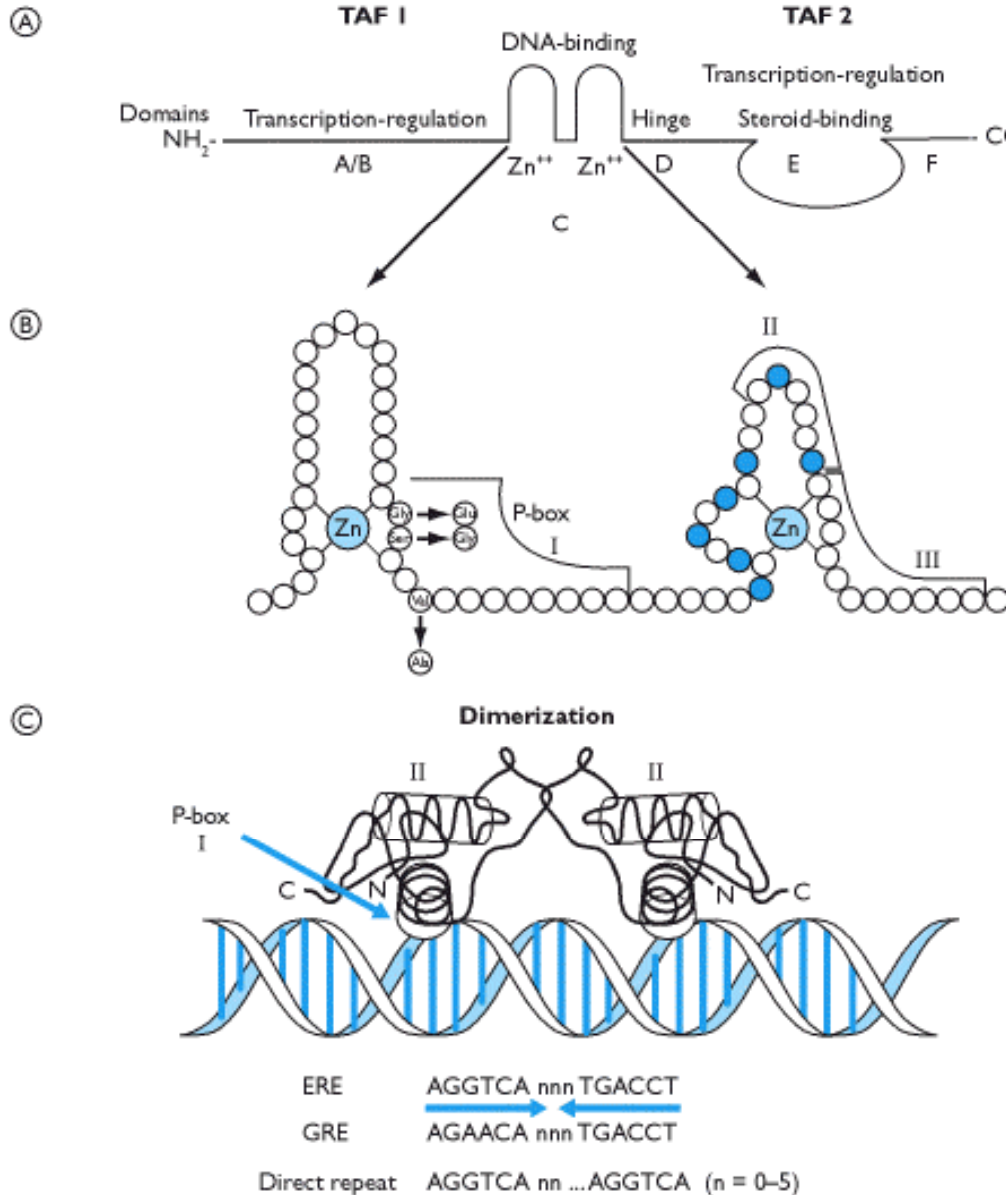
+ , konverzije stimulisane 17 β -hidroksisteroid dehidrogenazom;
 * , konverzije stimulisane aromatazom.

Mehanizam dejstva unutarćelijskih receptora za tri najvažnija polna hormona



Receptori su uglavnom u citoplazmi vezani za proteine toplotnog šoka (hsp). Po vezivanju liganda, hsp se odvajaju, receptori dimerizuju u prelazu 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.

Steroidni receptori, zink prsten i vezivanje za DNK

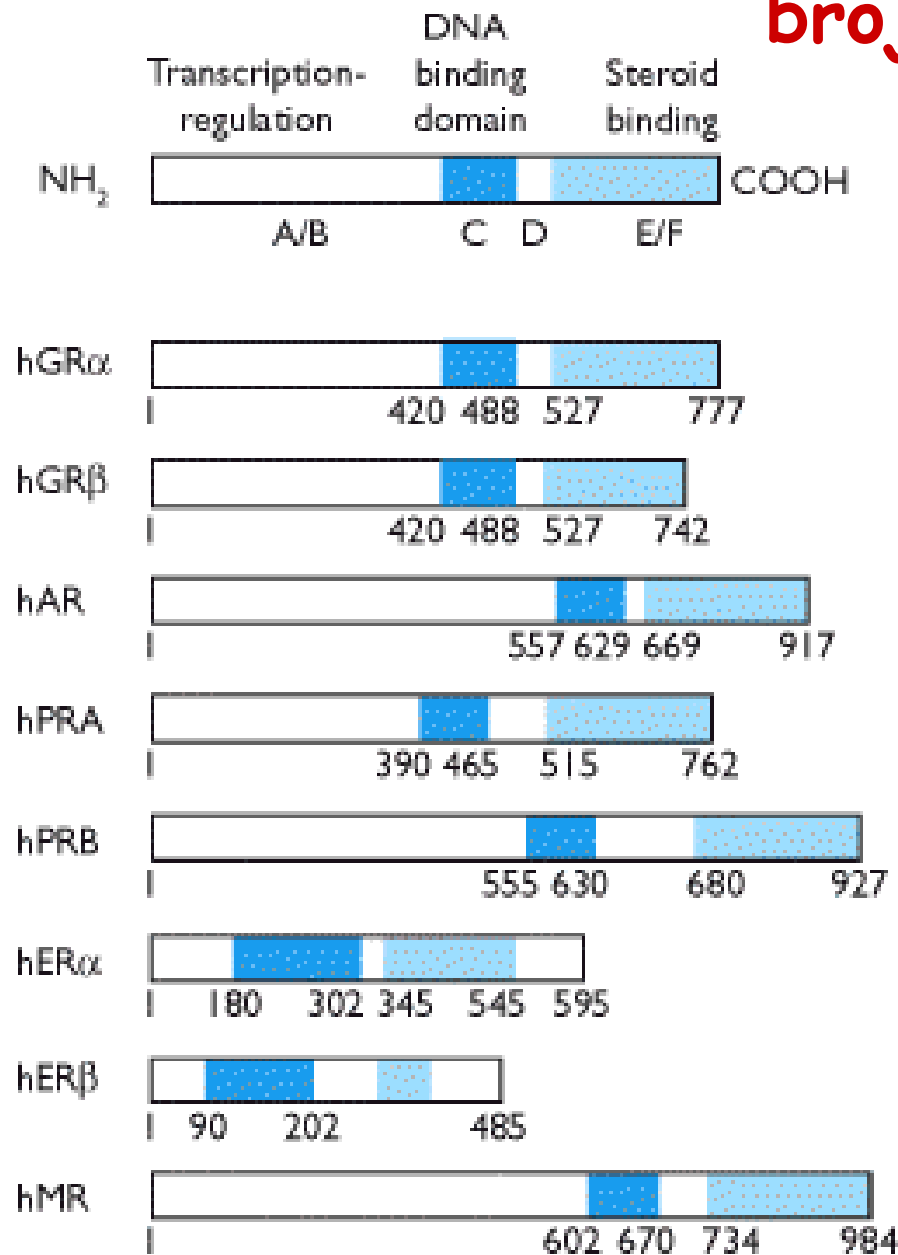


- Opšte struktura svih receptora za steroidne hormone koja prikazuje različite domene, poziciju zink prstenova i regione receptora koji su odgovorni za transkripcionu aktivnost (TAF).

- Dvo-dimenzionalna struktura zink prstena DNA-vezujućeg domena (DBD) kod receptora. I, II i III označavaju helikoidne regione DBD.

- Prvi heliks sadrži P boks koji određuje specifičnost vezivanja za DNK. 3 AK određuju da li će se receptor vezati za glucocorticoid response element (GRE) ili estrogen response element (ERE) na DNK. AK označene punim krugovima označavaju one koje su važne za dimerizaciju dva receptora

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 (hGRa i hGRb) usled različite obrade istog primarnog iRNK transkripta;

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

Dva estrogenska receptora (hERa i hERb) su kodirana različitim genima

Fiziološke uloge androgena

Razlikuju se zavisno od životnog doba.

Kod embriona, dovode do razvića muškog urogenitalnog trakta.

U prepubertetu, minimalne količine suprimiraju oslobađanje FSH i LH do puberteta. Gubitak osetljivosti adenohipofize na androgene dovodi do sekrecije FSH i LH.

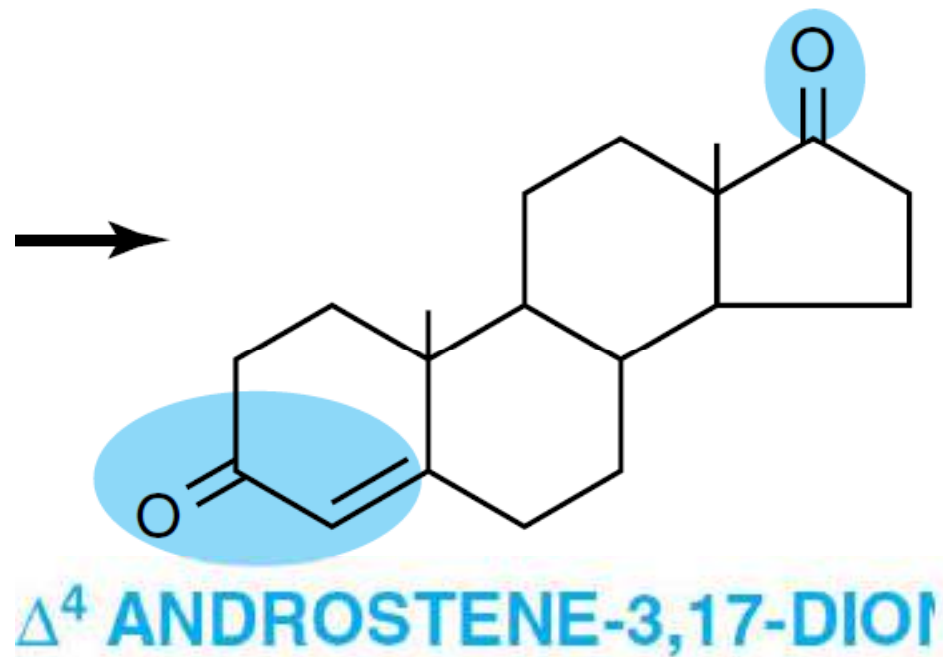
Dovode do razvoja sekundarnih seksualnih karakteristika (rast, skeletna i mišićna masa)

Strukturne karakteristike biološki aktivnog androgena

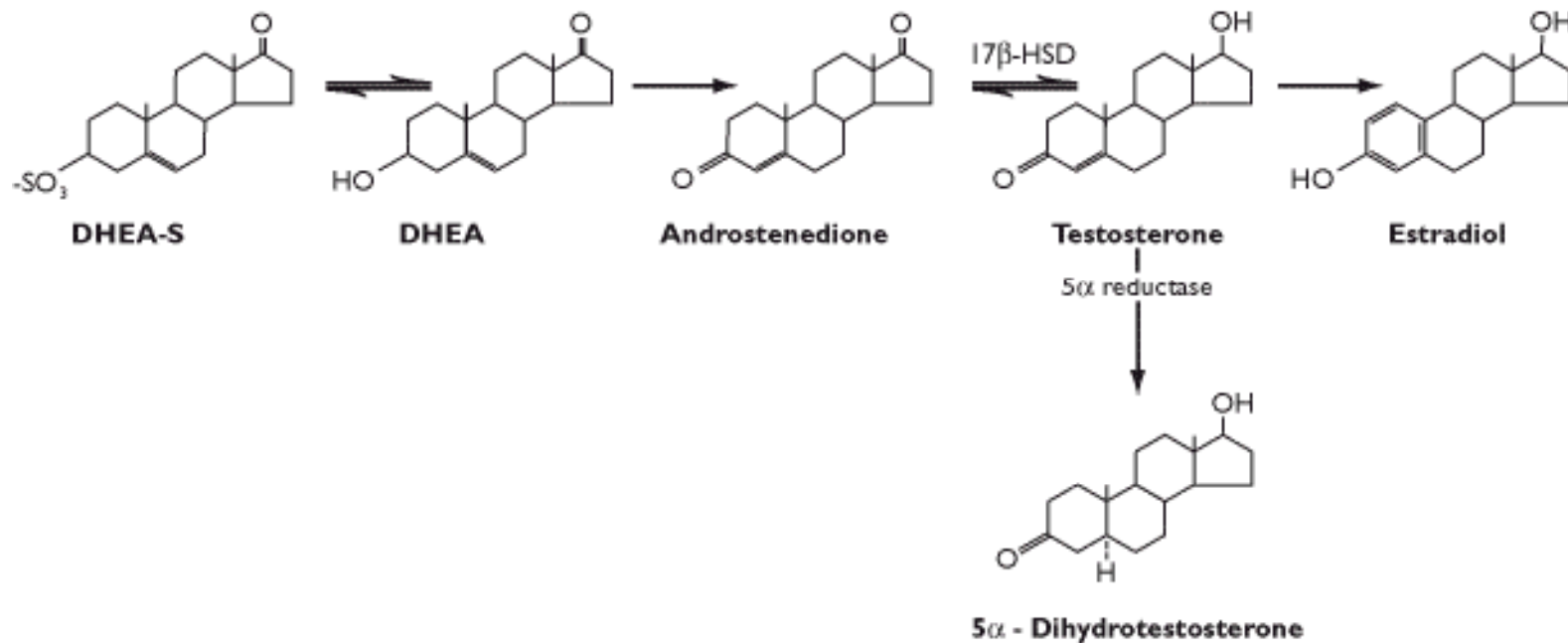
Androgeni efekat pokazuju jedinjenja koja imaju C-19 i sadrže 17β -OH grupu.

Ova grupa je izuzetno značajna pošto njena oksidacija u 17-keto grupu označava gubitak biološke aktivnosti androgena i pokazuje stereospecifičnost obzirom da jedinjenja koja imaju 17α -OH grupu pokazuju manje ili ne pokazuju uopšte androgeni efekat.

Prisustvo dvogube veze između C-4 i C-5 kao i keto grupe na C-3 u prstenu A je takođe neophodno.



Metabolizam adrenalnih androgena



Androstenedion, DHEA i njegov sulfat DHEAS se metabolišu u potentniji testosteron dejstvom 17β-hidroksisteroid dehidrogenaze preko androstenediona.

Pre izlučivanja urinom, dolazi do konjugacije androgena. DHEAS se mogu izlučiti neizmenjeni.

Androstendion se može prevesti u androsteron ili etioholanolon i, potom, biti redukovan na položaju 17β, konjugovan i izlučen.

5α-dihidrottestosteron se **reverzibilno inaktivira 3α-redukcijom** a mali deo se prevodi u 5α-androstendion.

INAKTIVACIJA I METABOLISANJE ANDROGENA

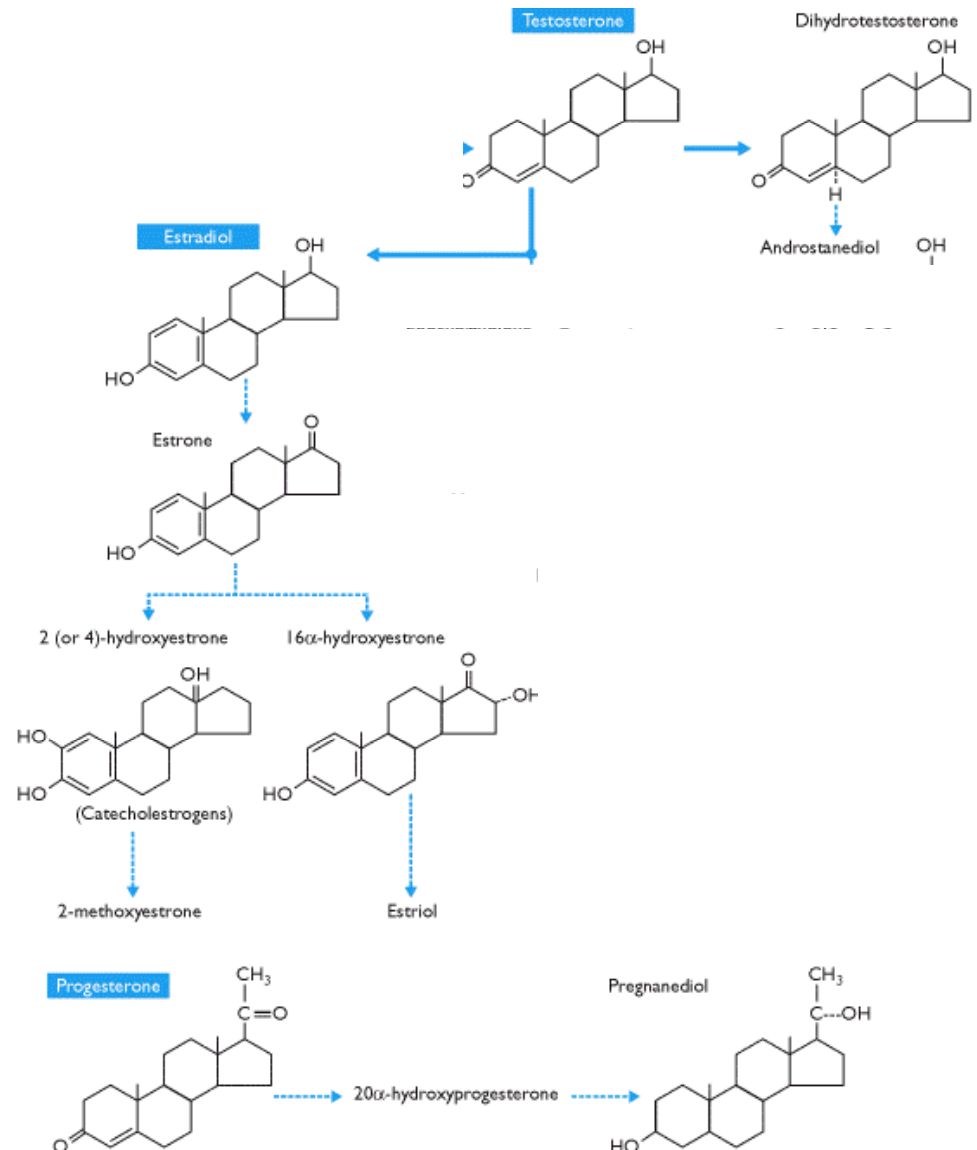
- Oksidacija na položaju 17- **17 ketosteroidi** u jetri
- Redukcija dvostruke veze u A prstenu- **3 ketoni** (ciljna tkiva, DHT, estradiol)

Najveći deo metabolita 17 ketosteroida se u jetri konjuguje sa glukuronskom kiselinom i sulfatom- povećanje hidrosolubilnosti

Ženski polni hormoni - estrogeni

Estrogenu aktivnost imaju steroidi (estradiol, mestranol itd) kao i neke supstance koje nisu steroidi (dietilstilbestrol, fitoestrogeni)

Najmoćniji je 17β -estradiol (ovarijum), potom estron (ostala tkiva) i na kraju estriol (placenta u trudnoći).



Od prirodnih hormona, najaktivniji su 17β estradiol (E2) i progesteron

Estrogeni nastaju aromatizacijom androgena (3 reakcije hidroksilacije, za svaku je potreban O_2 i NADPH; citohrom P450 enzimi)



TRANSPORT- vezani za SHBG (estradiol 5x manji afinitet od testosterona). Na ovaj način se obezbeđuje rezerva hormona u cirkulaciji

FSH - cAMP

Kod žena: Maturacija folikula

Receptori se nalaze na granuloza ćelijama ovarijuma- povećana konverzija androgena 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

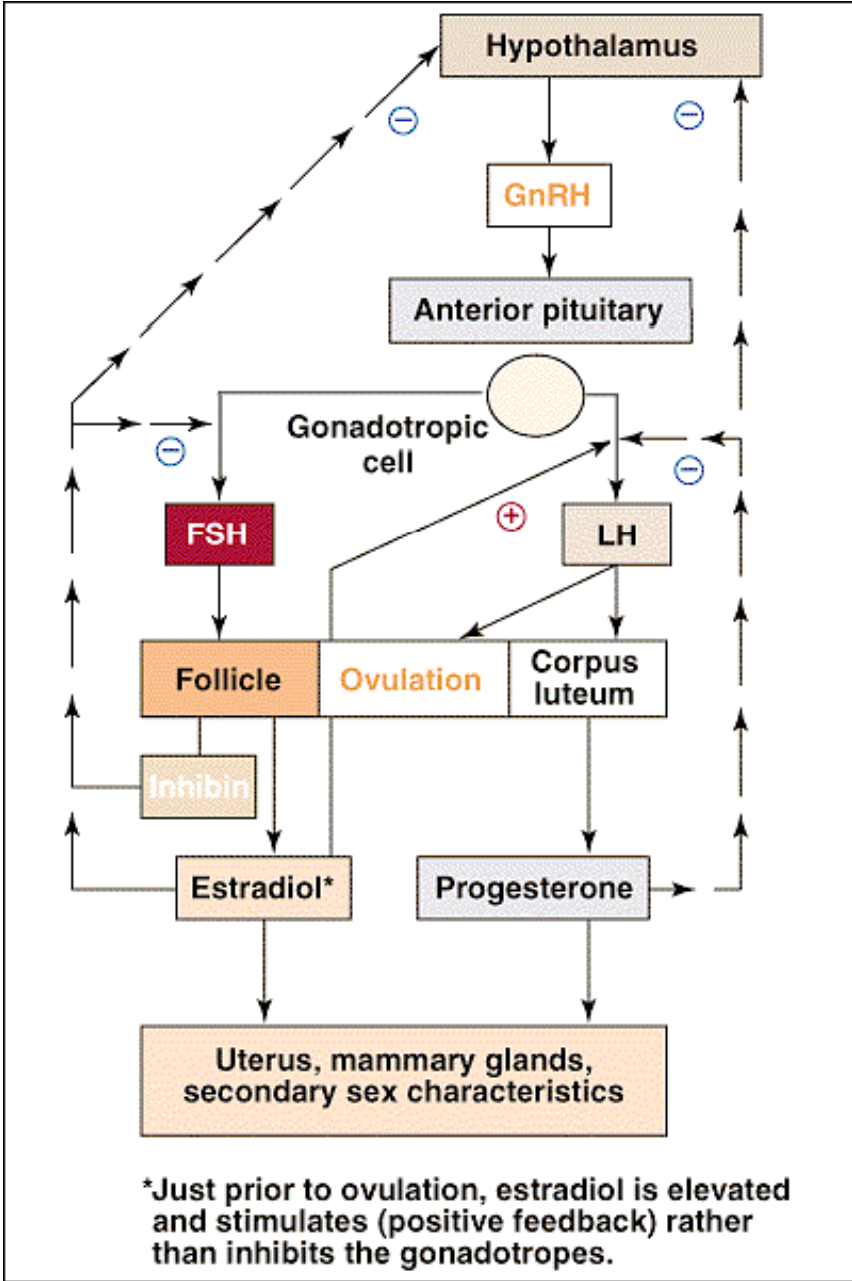
Receptori se nalaze na Sertoli ćelijama- stimulacija sinteze proteina koji ubrzavaju sazrevanje spermatogonija kao i proteina koji je odgovoran za transport testosterona do seminifernih kanalića i epididimisa (ABP).

LH - cAMP

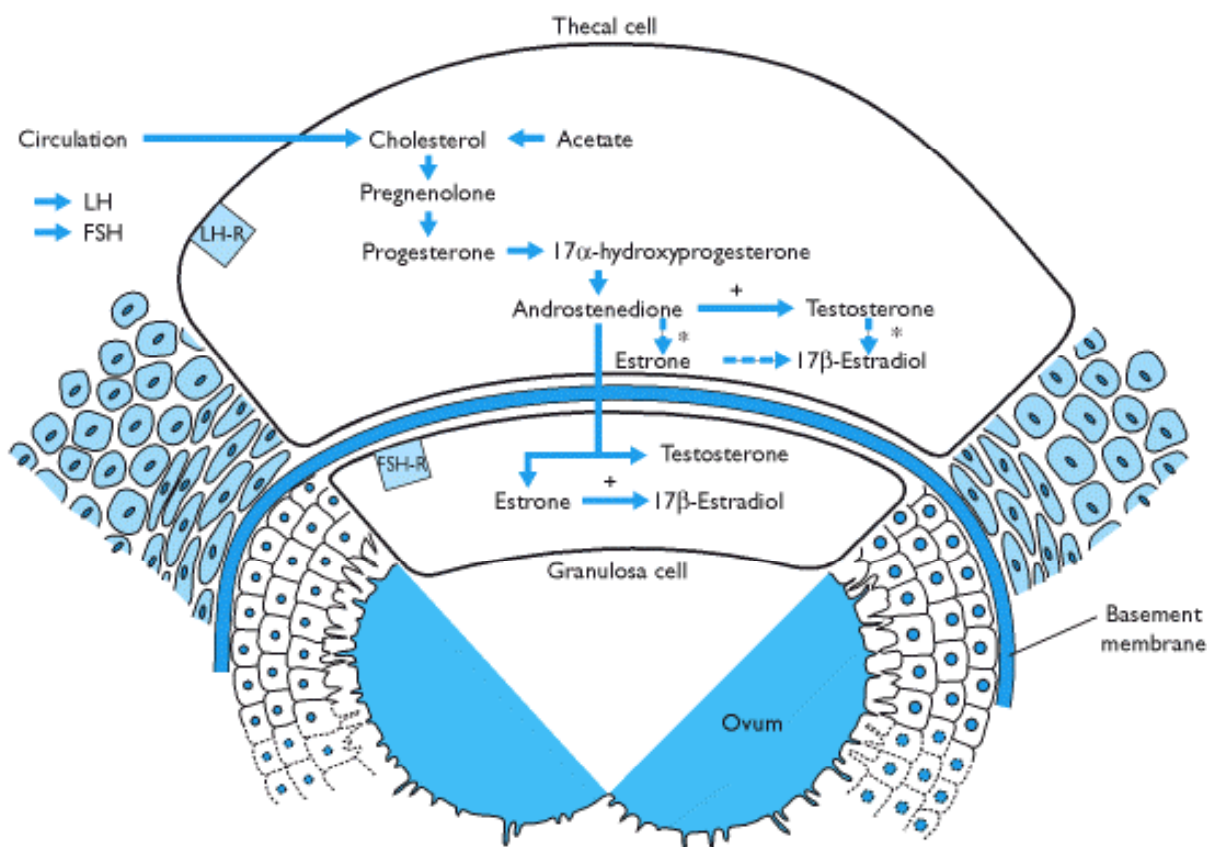
Kod žena: indukcija ovulacije i luteiniziranje Grafovog folikula

Konverzija androgena u estrogene

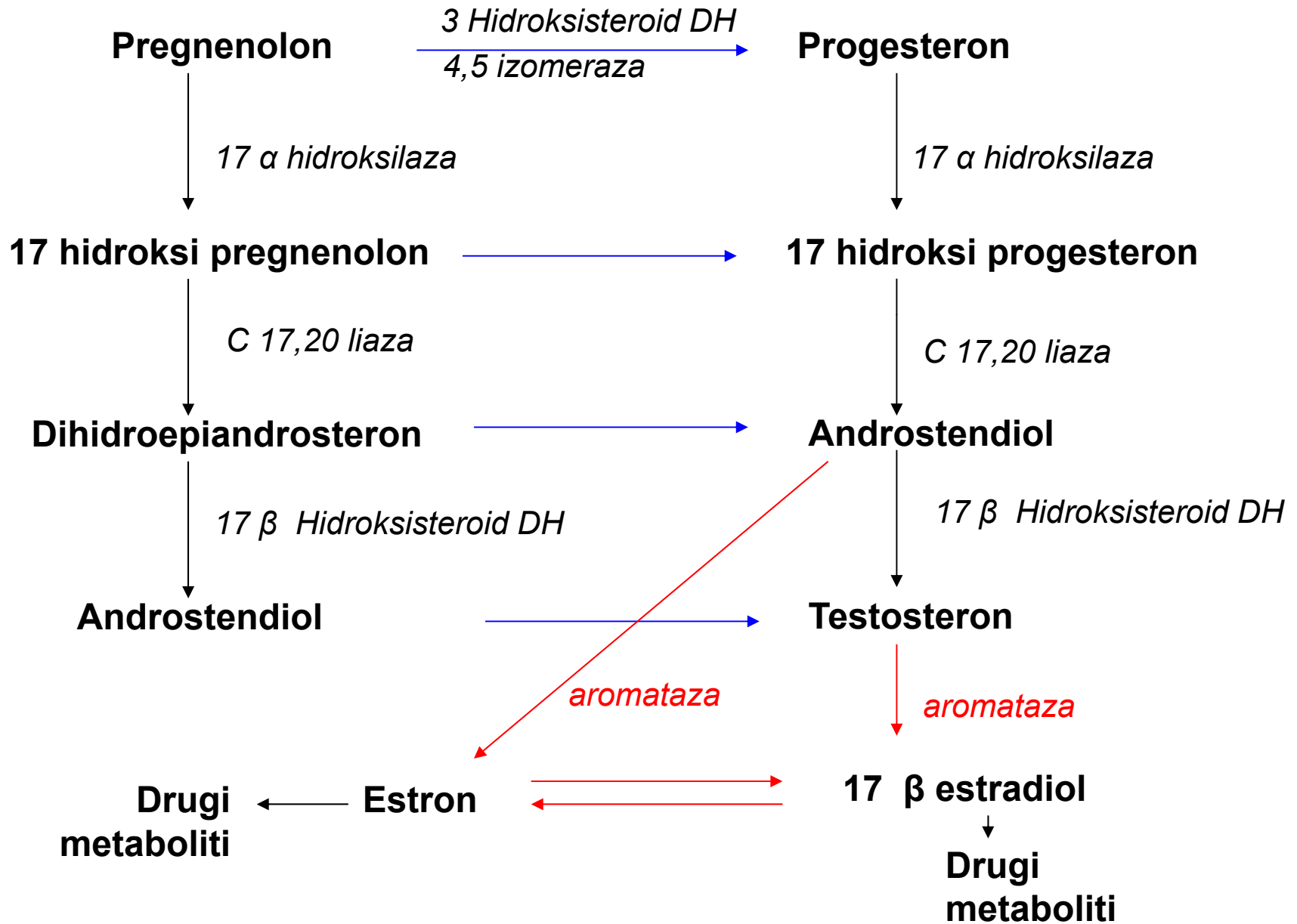
Kod muškaraca: Produkcija androgena u Lejdigovim ćelijama- održavanje spermatogeneze, razvoj sekundarnih polnih karakteristika



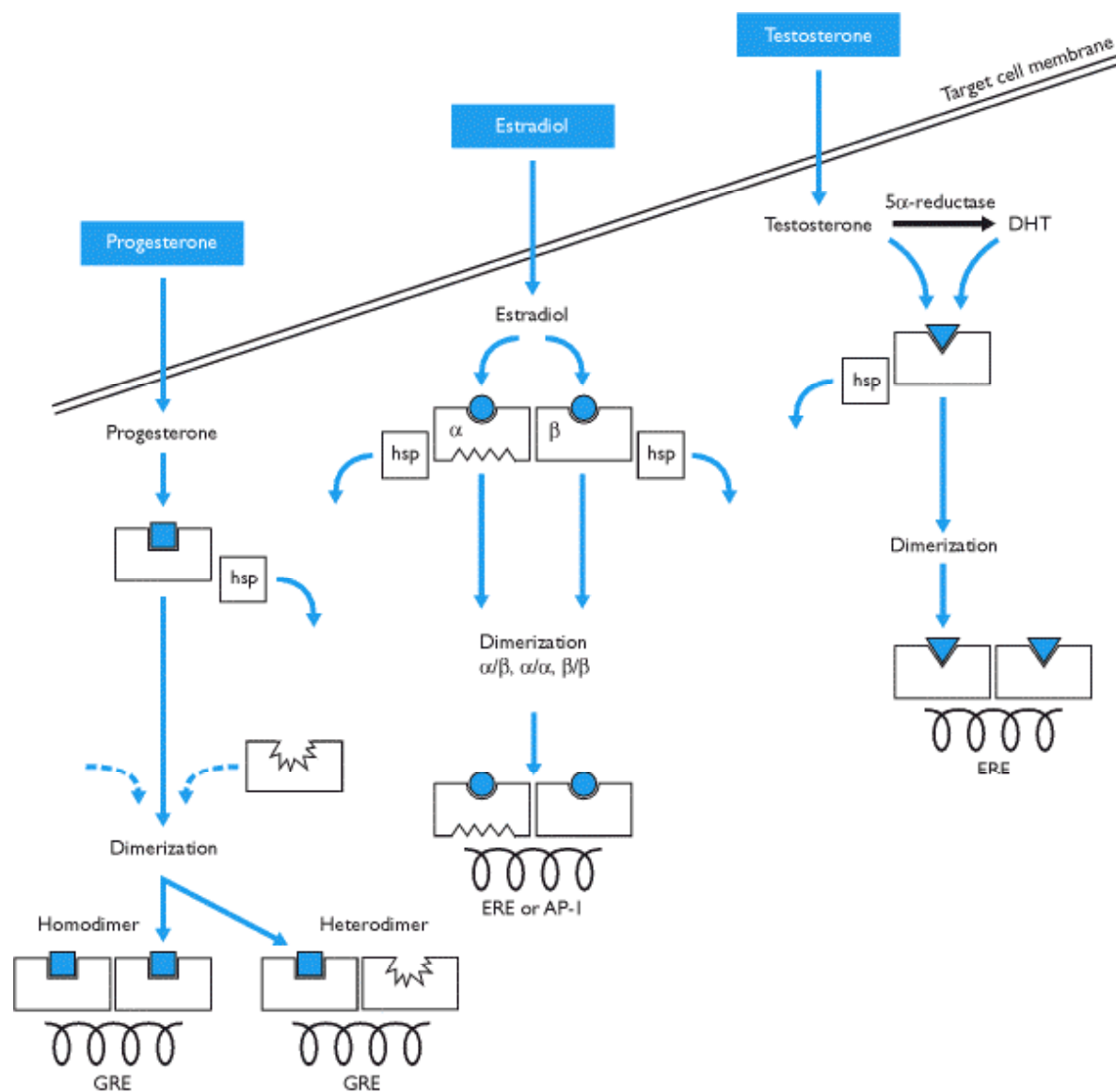
Sinteza i sekrecija steroida u folikulima ovarijuma



Androstendion, koji nastaje u ćelijama thece pod uticajem LH, difunduje kroz bazalnu membranu, gde, se, pod uticajem FSH, prevodi u estradiol. U rastućem folikulu LH receptori (LH-R) su prisutni samo na ćelijama thece i FSH receptori (FSHR) samo na ćelijama granulose. 'Dominantni' pre-ovulatorni folikul razvija LH-Rs na ćelijama granulose pre priliva LH. Ćelije thece preovulatornog folikula takođe razvijaju kapacitet za sintezu estradiola i ovo se održava kada se ćelije thece uključe u corpus luteum.



Mehanizam dejstva unutarćelijskih receptora za tri najvažnija polna hormona



Receptori su uglavnom u citoplazmi vezani za proteine toplotnog šoka (hsp). Po vezivanju liganda, hsp se odvajaju, receptoru dimerizuju u prelaze u jedro.

Postoje dva oblika receptora za estradiol, α i β koji formiraju različite dimere.

Progesteron može formirati homo- i heterodimeri i interaguje sa konsenzus GRE sekvencom na DNK.

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 [†]	20	2.0	3	40	55	10
Estradiol [§]	0.1	2.0	0	68	30	20

* CBG = Kortizol-vezujući globulin - glikozilirani α₂-globulin

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

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.

Jetra prevodi Estradiol u Estron i Estriol

Sva tri hormona se inaktiviraju u jetri konjugacijom sa glukuronskom kiselinom ili sulfacijom.

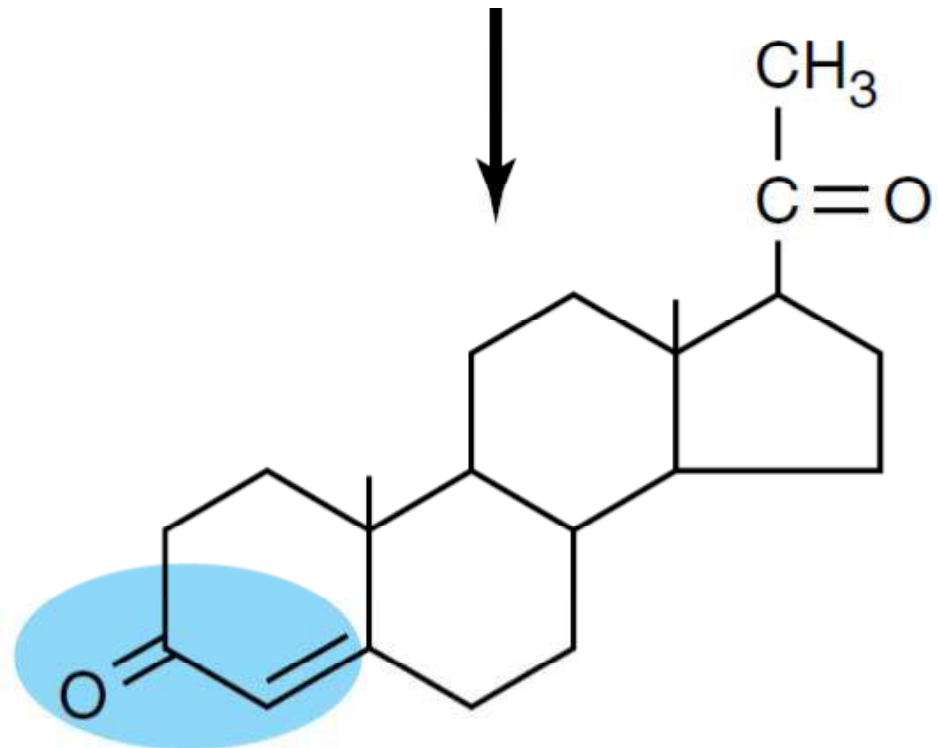
Progestini

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

Strukturne karakteristike biološki aktivnog progesterona

Prirodni progestageni su kao i kortizol i aldosteron, jedinjenja koja sadrže 21 ugljenikov atom i keto grupe na C-3 i C-20 koje su neophodne za njihovu biološku aktivnost



Progesterone

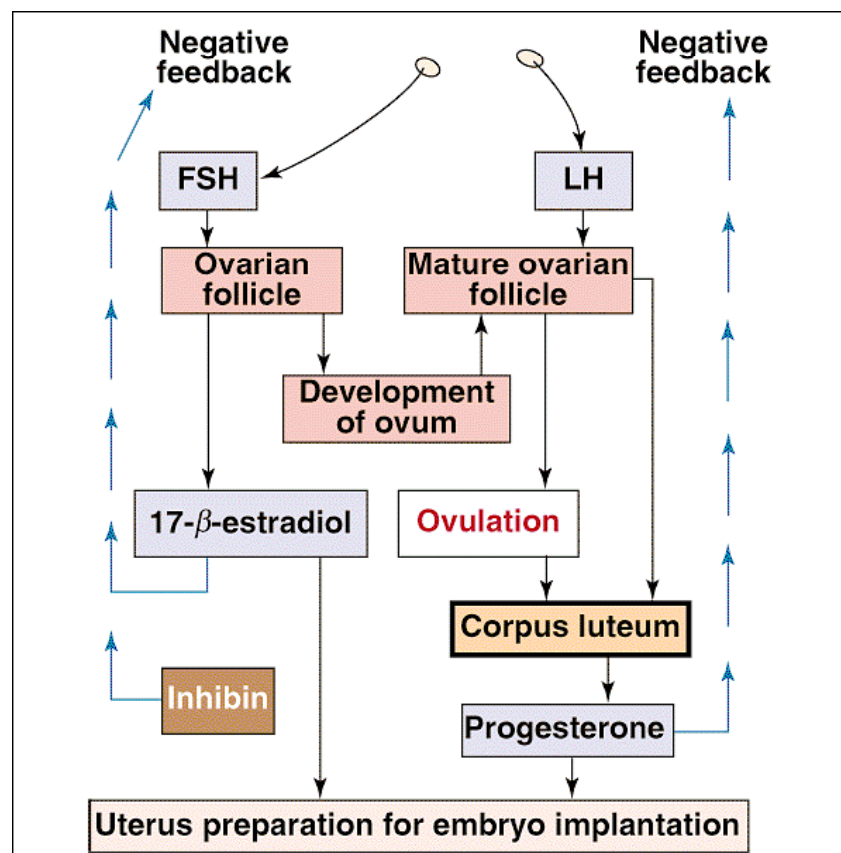
Efekti progestina

U lutealnoj fazi podržavaju razvoj sekretornog endometrijuma u pripremi za implantaciju oplodene jajne ćelije.

Kontrolišu kretanje jajne ćelije kroz jajovode i, u toku porođaja, regulišu uterine kontrakcije indirektno, inhibirajući oslobađanje oksitocina.

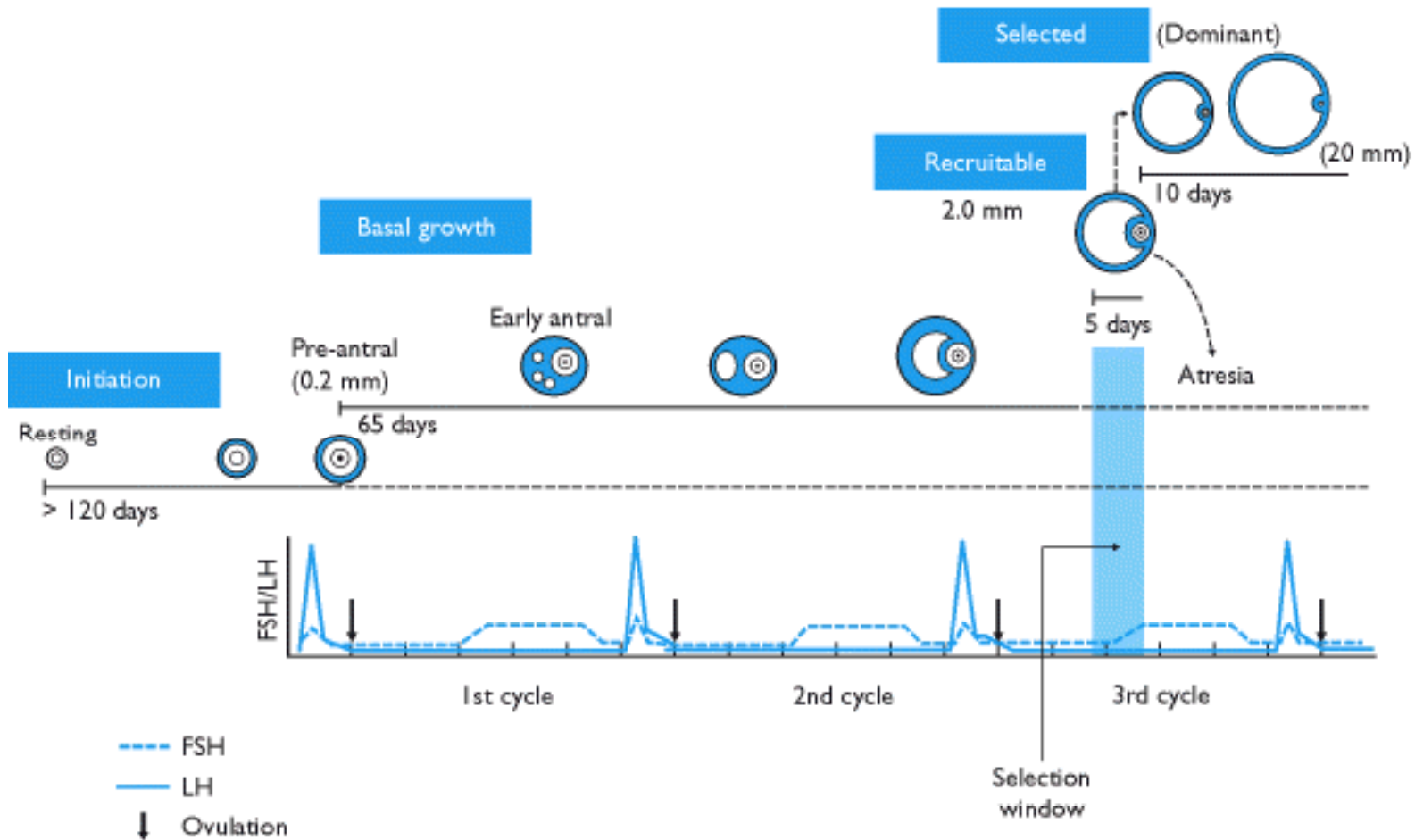
Konkurišu mineralokortikoidima za receptore na distalnom tubulu (dovode do gubitka Na^+ i vode). Povećavaju ventilacioni odgovor na povećanje CO_2 .

Moguće da imaju određene centralne, uključujući i hipnotičke efekte



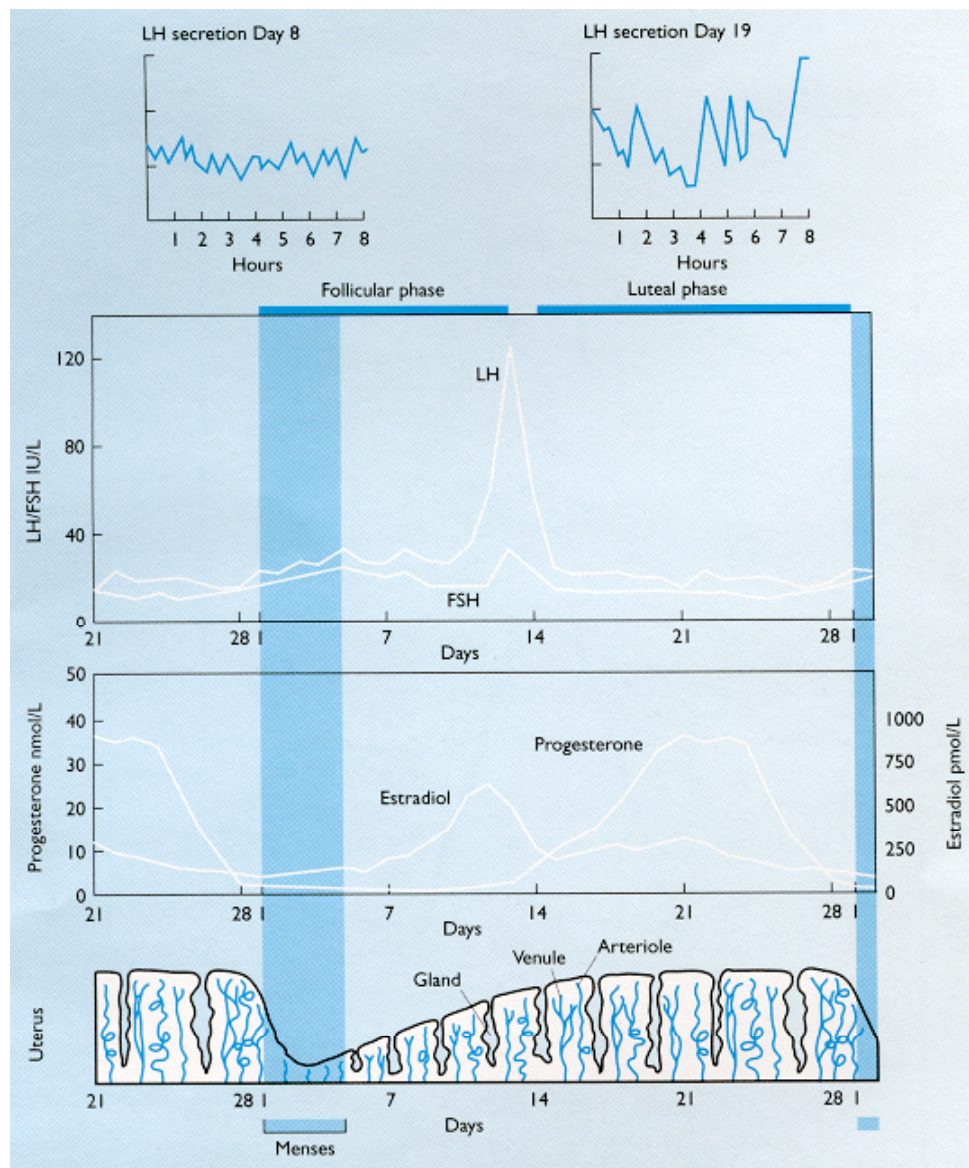
Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

Proces folikulogeneze



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

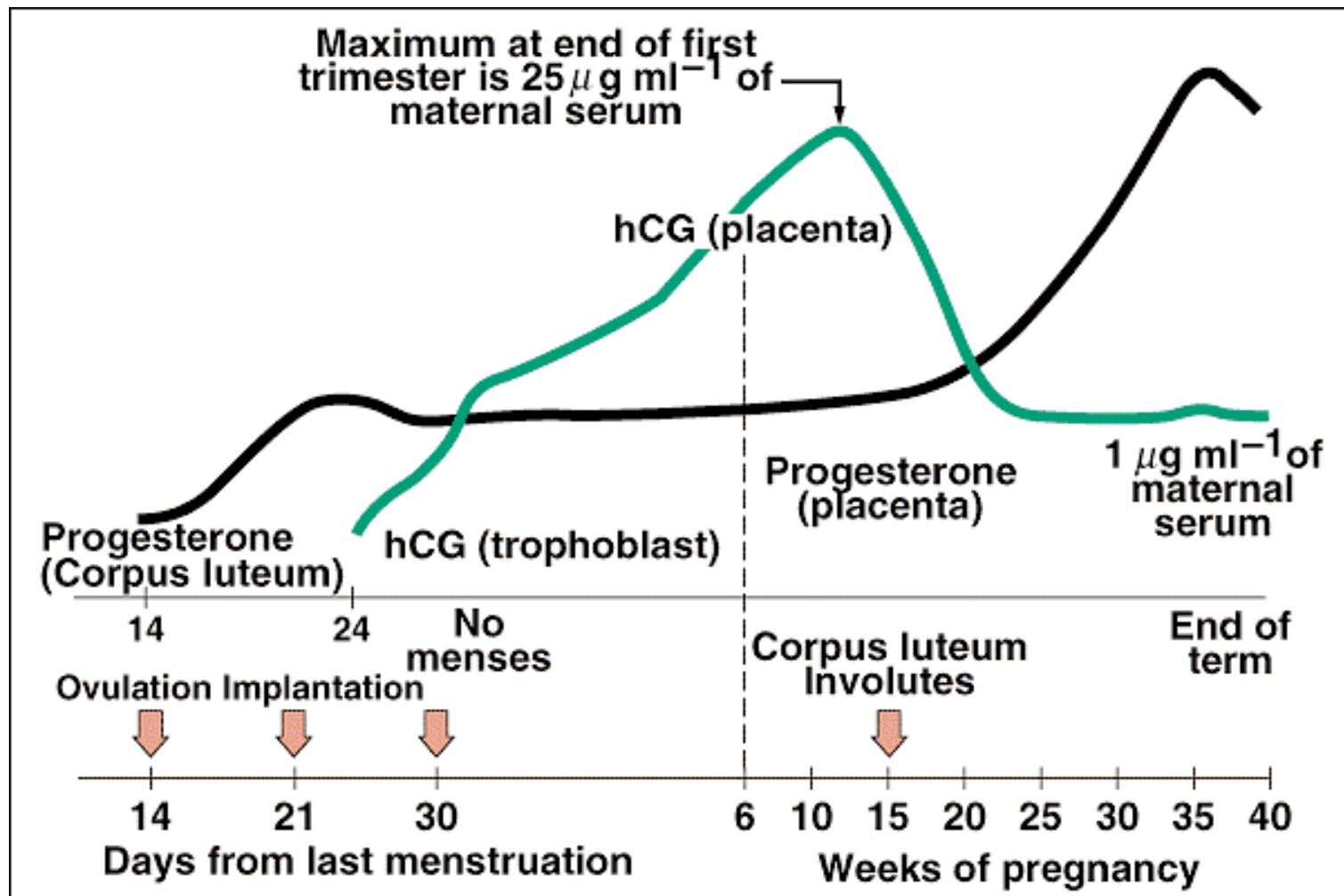
Menstrualni ciklus



Prosečne koncentracije hormona u serumu tokom tipičnog 28-dnevnog menstrualnog ciklusa uz promene u endometrijumu uterusa. LH, FSH i GnRH, se sekretuju pulsatilno, pri čemu se frekvenca i amplituda menjaju prema fazi ciklusa kao što se vidi za LH.

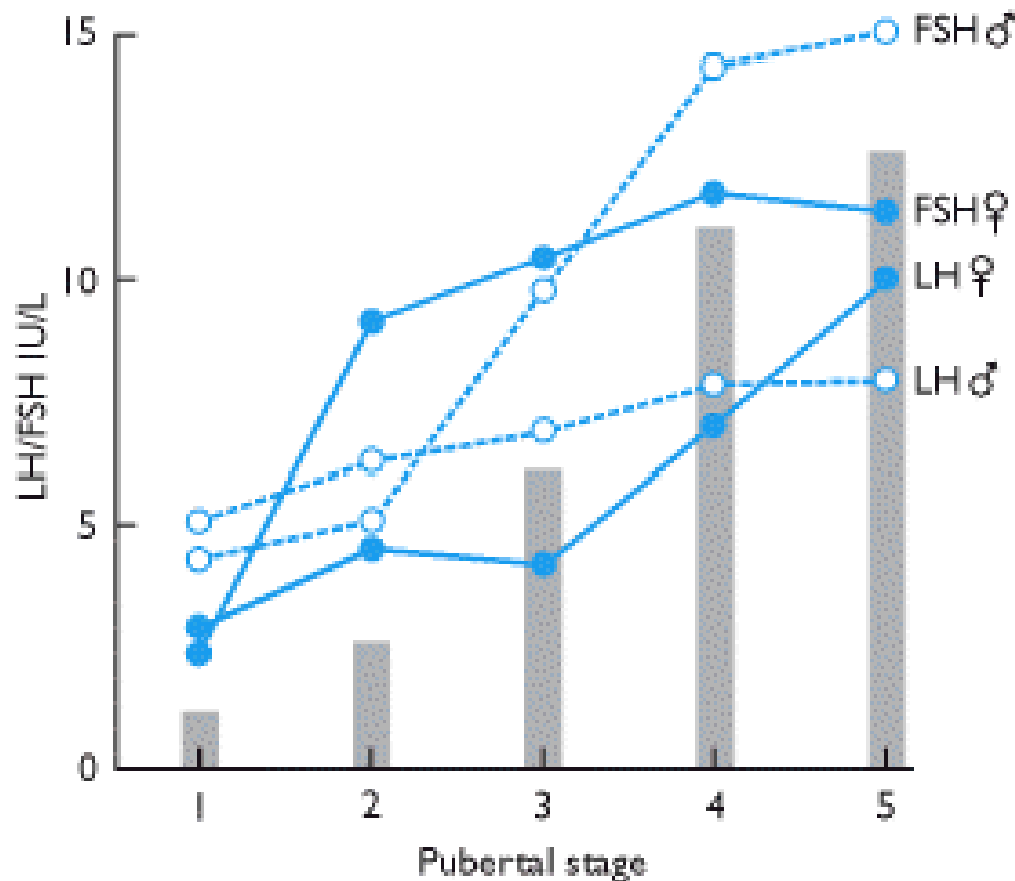
Pulsatilni obrazac GnRH može odrediti preferencijalnu sintezu i sekreciju bilo LH ili FSH. Pozitivna povratna sprega utiče na završne koncentracije i estradiola indukuje pre-ovulatornu navalu LH

Hormonske promene u trudnoći



Promene u koncentraciji LH i FSH u pubertetu

Increased GnRH release →
Increased pituitary responsiveness →
Rising sex steroid levels →
Nocturnal increases in LH secretion →



Stubići ukazuju proporcionalan porast sekrecije testosterona i estradiola kod muškaraca i žena.

Tokom puberteta, kod žena se sekrecija estradiola reguliše pozitivnom povratnom spregom.

HORMONI KOJI REGULIŠU METABOLIZAM KALCIJUMA

parathormon, kalcitonin, vitamin D

Hormoni koji deluju na metabolizam Ca^{2+}

I ako unos Ca^{2+} može veoma varirati, njegove unutarćelijske i vanćelijske koncentracije se održavaju konstantnim. U EĆT, $[\text{Ca}^{2+}]$ je 10000-12000 puta veća nego unutar ćelije.

Povećanje $[\text{Ca}^{2+}]$ u ćeliji je zajednički imenitelj za smrt ćelije, bez obzira na ono što ga je izazvalo.

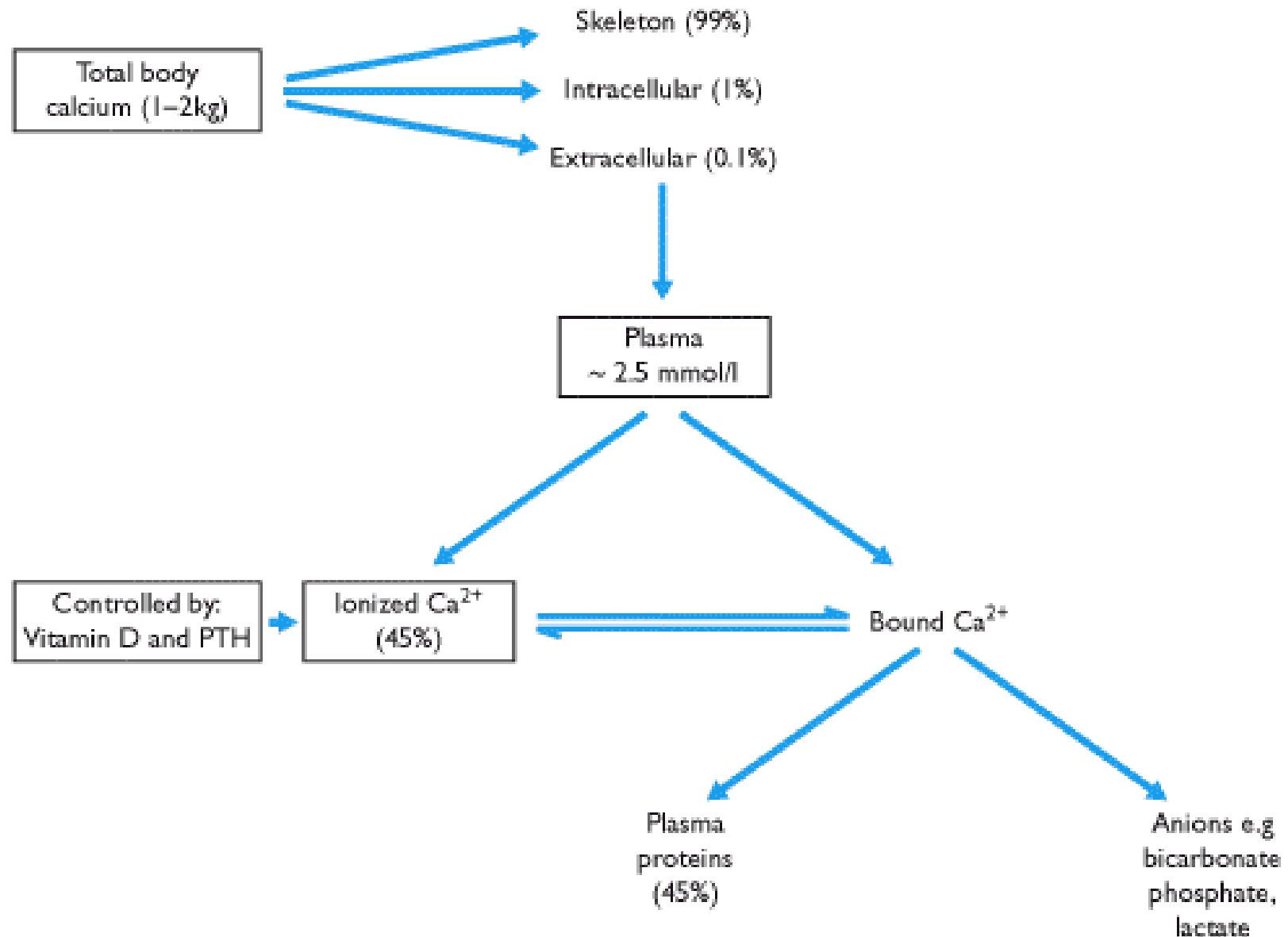
U održanju $[\text{Ca}^{2+}]$ u EĆT, kao i u ćeliji, učestvuju

- Paratireoidni hormon
- Kalcitonin, kao i
- $1,25\text{-(OH)}_2 \text{D}_3$, čija aktivacija zavisi od odnosa prethodna dva hormona

Ovi hormoni deluju na ciljna tkiva (kost, tanko crevo, bubreg)

Postoji negativna povratna sprega između “slobodnog” Ca^{2+} u plazmi i sinteze i sekrecije ovih hormona

Distribucija kalcijuma u organizmu



Joni kalcijuma učestvuju u: neuromišićnoj ekcitaniji, koagulaciji krvi, procesima sekrecije, transportu i održavanju integriteta plazma membrane, enzimskim reakcijama, lučenju hormona i oslobađanju neurotransmitera.

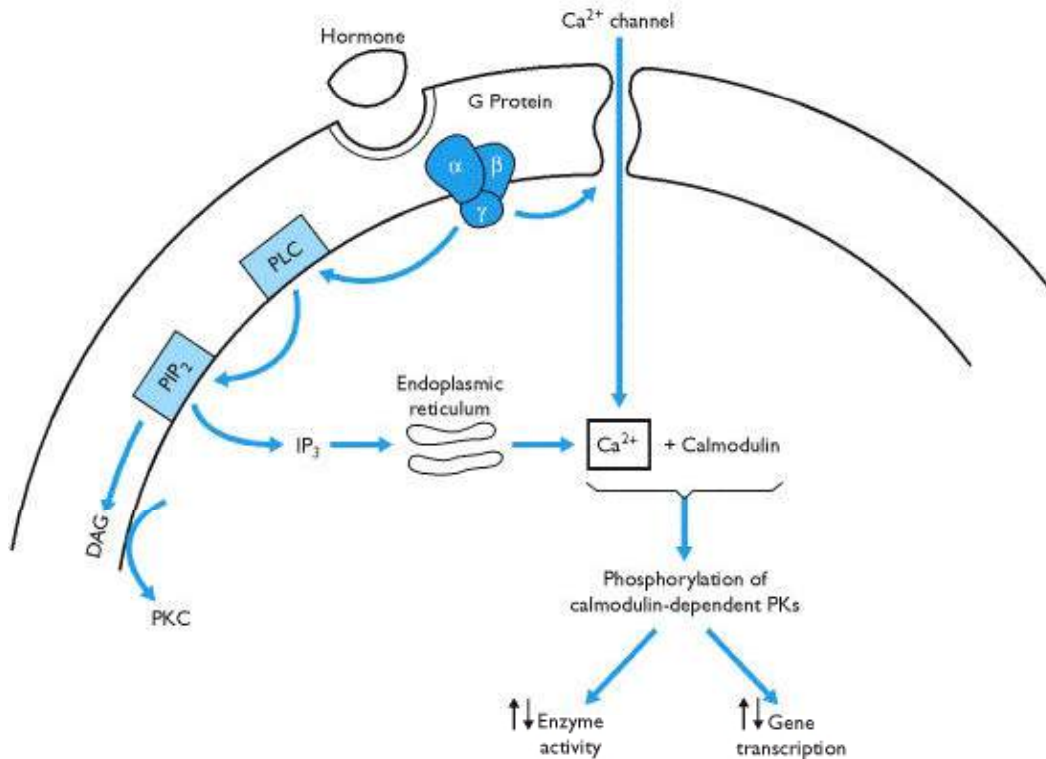
U plazmi se nalazi u tri oblika:

1. U kompleksima sa organskim kiselinama
2. Vezan za proteine
3. Jonizovan (1,1- 1,3mmol/l)

Promene u konc. proteina dovode do paralelne promene konc. Ca^{2+} . Vezivanje kalcijuma za proteine zavisi i od pH. Tako npr acidoza pogoduje jonizaciji čime povećava koncentraciju jonizovanog kalcijuma dok alkalozu povećava vezivanje Ca^{2+} za proteine i time snižava koncentraciju jonizovanog Ca^{2+} .

Homeostaza kalcijuma- koncentracioni gradijent između vanćelijske i unutarćelijske tečnosti je 1000- unutarćelijski posrednik.

Kalcijum kao sekundarni glasnik



Konc Ca^{2+} u ćeliji $\sim 0.1 \mu\text{mol/l}$

Kao odgovor na određeni stimulus, unutarćelijska koncentracija kalcijuma se povećava 10-100 puta.

Formira se kalcijum-kalmodulin kompleks

Aktivacija protein kinaze C...
aktivacija unutarćelijskih kinaza
....MEK-MAPK

Dolazi do prolaznog odgovora-
mišićna kontrakcija, fosforilacija
enzima...

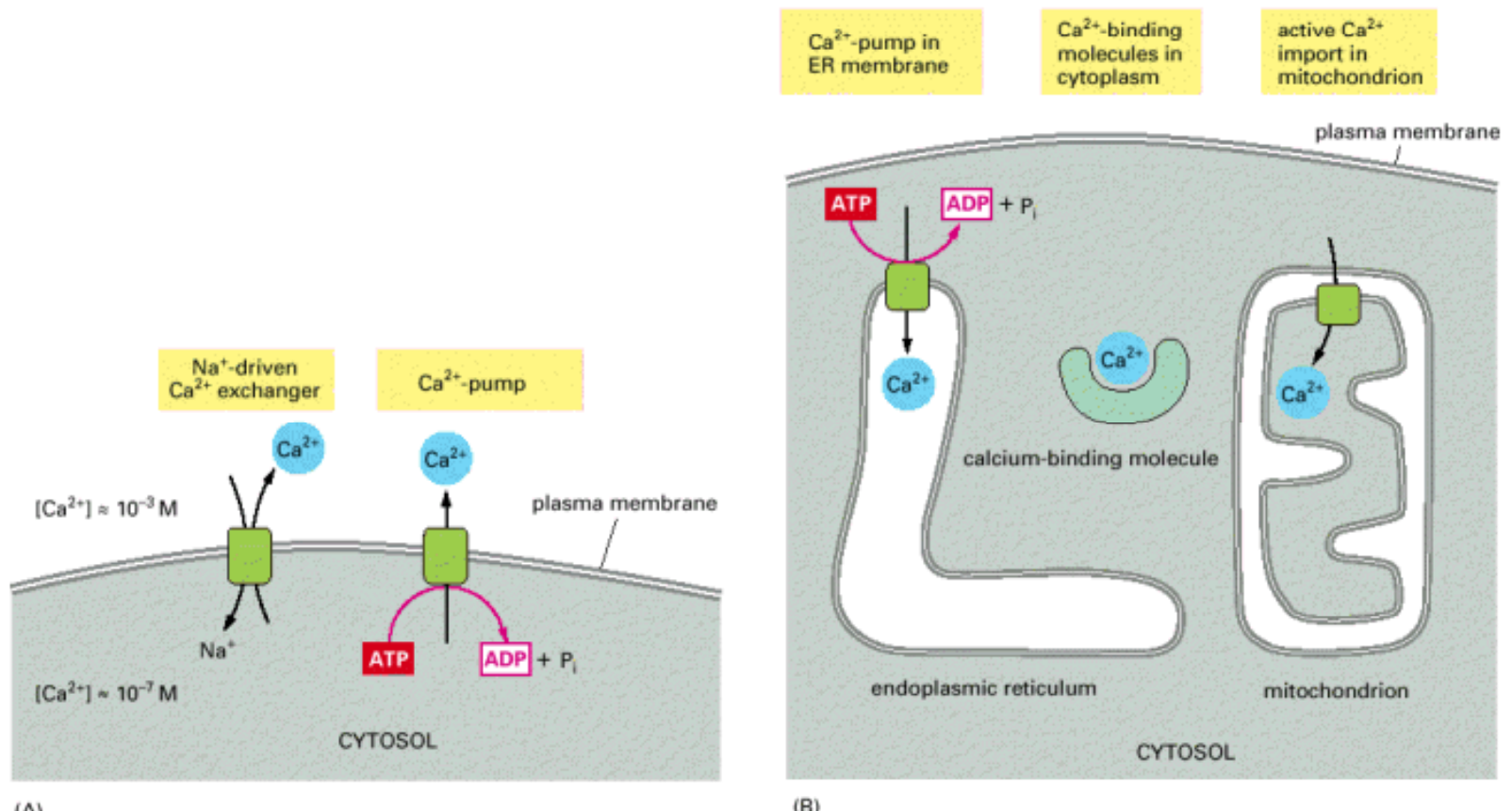
Ca²⁺ u ćeliji

Koncentracija Ca²⁺ u ćeliji se održava u submikromolarnom intervalu (u EĆT je to mmol).

Ca²⁺ se konstantno uklanja iz citosola u EĆT, kao i u subćelijske organele

Ca²⁺-ATP-aza transporter na ćelijskoj i membrani endoplazmatskog i sarkoplazmatskog retikuluma

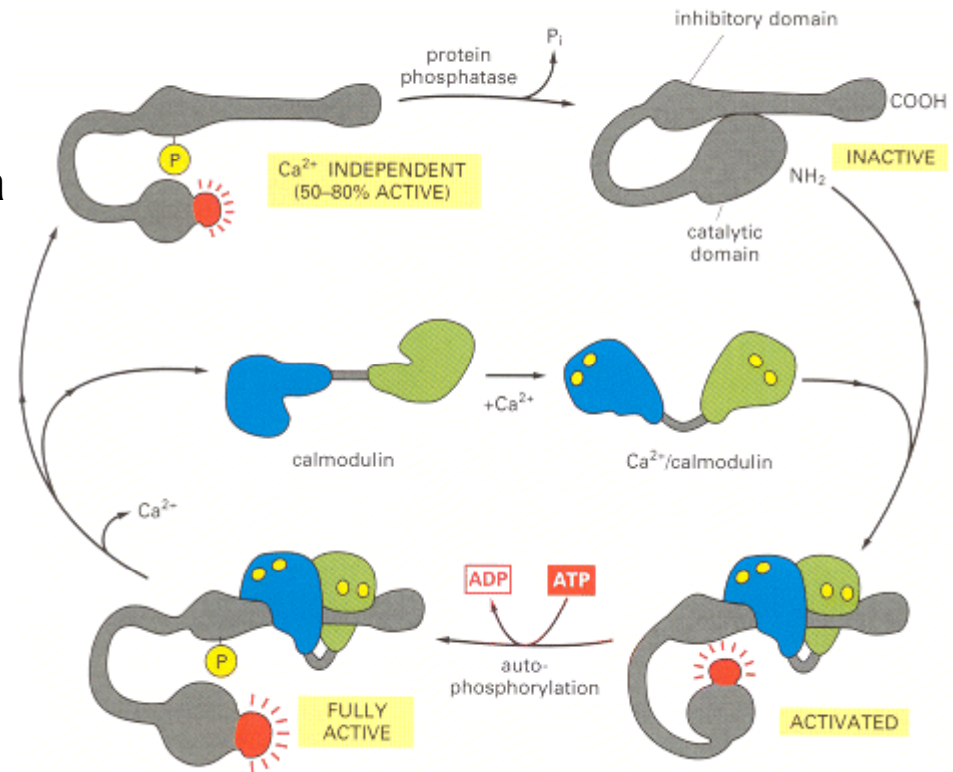
Ca²⁺, Na⁺ antiporter na ćelijskoj i mitohondrijalnoj membrani



Proteini koji vezuju Ca^{2+}

Kalmodulin

Ca^{2+} zavisni regulatorni protein, ima 4 mesta za vezivanje Ca^{2+} . Vezivanje Ca^{2+} dovodi do konformacione promene, što omogućava da kalmodulin aktivira enzime ili jonske kanale



Pored kalmodulina, i troponin-tropomiozin proteini vezuju kalcijum, pre svega na mestu kontakta sa motornim proteinima, aktinom i miozinom, sprečavajući njihov međusobni kontakt

Fosfati- u organizmu, na fiziološkom pH se uglavnom nalaze u obliku HPO_4^{2-} i H_2PO_4^- koji se zajednički označavaju kao Pi (neorganski fosfat).

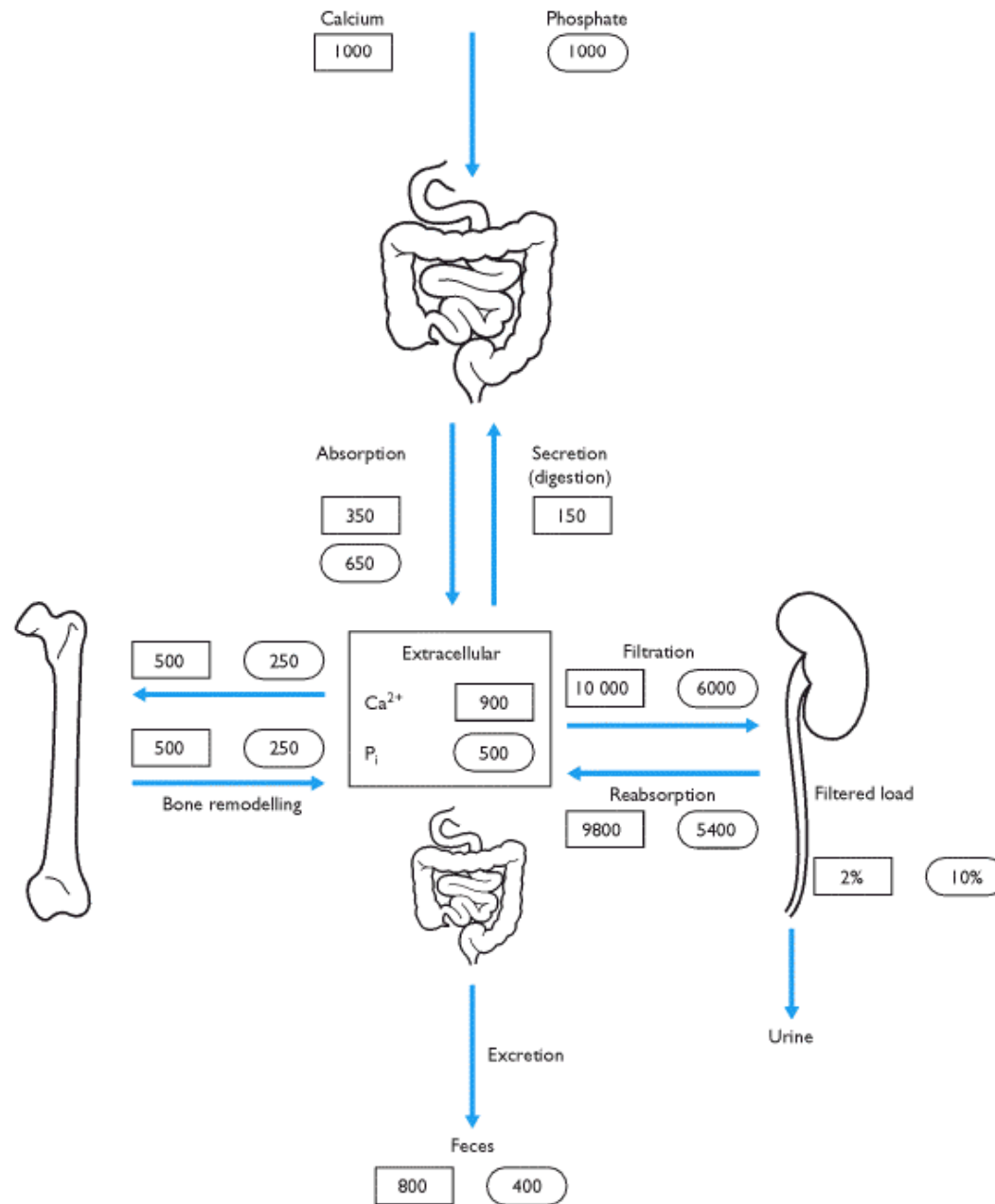
Fosfat je esencijalan za:

- Sintezu visokoenergetkih jedinjenja (ATP, kreatin fosfat)
- Unutarćelijski prenos signala- sekundarni glasnik kao cAMP i IP3
- Za strukturu DNK, RNK i fosfolipida
- Značajan je unutarćelijski anjon koji održava ravnotežu katjonima K^+ i Mg^{2+}

Kosti sadrže oko 85% fosfata a manje od 5% se nalazi u ćelijama i manje od 0.03% u serumu

Vanćelijska koncentracija fosfata je obrnuto proporcionalna koncentraciji kalcijuma zbog čega se homeostaza dva jona reguliše recipročno istim hormonima.

Dnevni "obrt" kalcijuma i fosfata (unos 1000mg)



Normalan dnevni unos Ca^{2+} u organizam- 1000mg

Normalan dnevni unos fosfata u organizam- 800-1500mg

Homeostaza fosfata se primarno reguliše na nivou bubrega:

GF fosfata

Reapsorpcija 80% filtriranog fosfata

Fosfati se kroz luminalnu stranu epitelnih ćelija tubula resorbuju $\text{Na}^+/\text{PO}_4^{3-}$ kotransporterom a kroz bazolateralnu stranu pasivno.

Maksimalna brzina reapsorpcije fosfata varira: ako se poveća unos fosfata, smanjuje se i obrnuto.

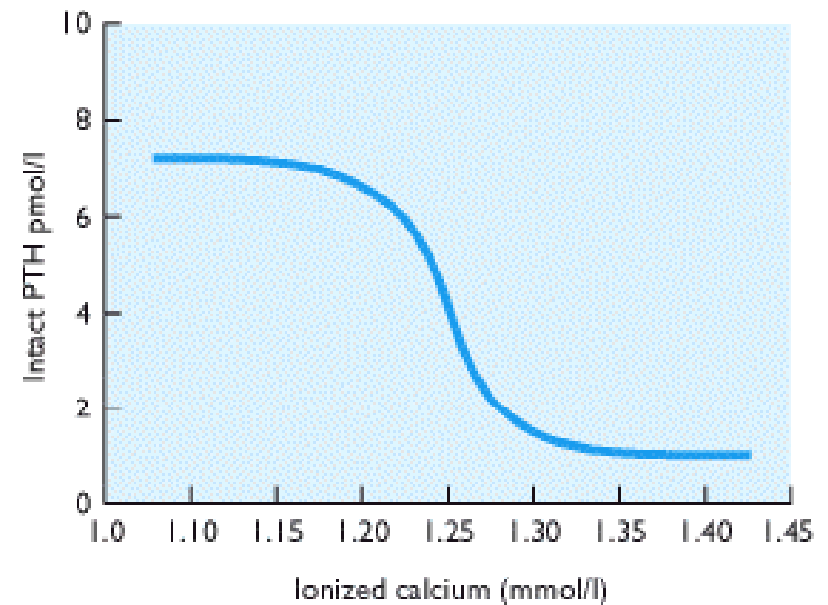
U slučaju hronične insuficijencije bubrega, pacijenti ne mogu da ekskretuju fosfate, Pi se akumulira u organizmu. Ovaj Pi stvara komplekse sa Ca^{2+} čime smanjuje koncentraciju jonizovanog Ca^{2+} - dolazi do sekundarnog hiperparatireoidizma.

↓ [Ca²⁺] u plazmi

U uslovima ↓ [Ca²⁺] u plazmi, hipokalcemični stimulus dovodi do ↑ sekrecije PTH iz glavnih ćelija paratireoidne žlezde i ↓ sekrecije kalcitonina iz parafolikularnih ćelija štitaste žlezde. Usled toga dolazi do

- ↑ resorpcija Ca²⁺ i ↑ resorpcija PO₄²⁻ u kostima,
- ↓ izlučivanja Ca²⁺ u bubrezima i
- ↑ apsorpcije Ca²⁺ u tankom crevu

Pored toga, PTH stimuliše prevođenje 25-(OH)D₃ u 1,25-(OH)₂ D₃ u bubrezima, što dovodi do povećanja sinteze Ca²⁺-transportnog proteina u tankom crevu, što dalje omogućava bolju resorpciju Ca²⁺



↑ [Ca²⁺] u plazmi

Usled ↑ [Ca²⁺] u plazmi nešto iznad normalnih vrednosti, suprimirana je sekrecija PTH i sekretuje se CT. Usled toga dolazi do

↓ resorpcija Ca²⁺ i ↓ resorpcija PO₄²⁻ u kostima,

↑ izlučivanja Ca²⁺ u bubrezima i

↓ apsorpcije Ca²⁺ u tankom crevu

Ovi procesi se nastavljaju sve dok ne dođe do ponovne normalizacije [Ca²⁺] u plazmi

Sve ove promene se odvijaju unutar sekundi, i omogućavaju održavanje koncentracije slobodnog Ca²⁺ u plazmi u vrlo uskim granicama, uprkos varijacijama u dnevnom unosu.

Hormoni uključeni u kontrolu koncentracije kalcijuma i fosfata

PTH, vitamin D i kalcitonin

PTH i vitamin D dovode do povećanja koncentracije serumskog Ca^{2+} delovanjem na nivou GIT-a, bubrega i kostiju.

Kalcitonin snižava koncentraciju serumskog kalcijuma.

HOMEOSTAZA KALCIJUMA

POVEĆANJE

❖ Vitamin D3

❖ PTH

SMANJENJE

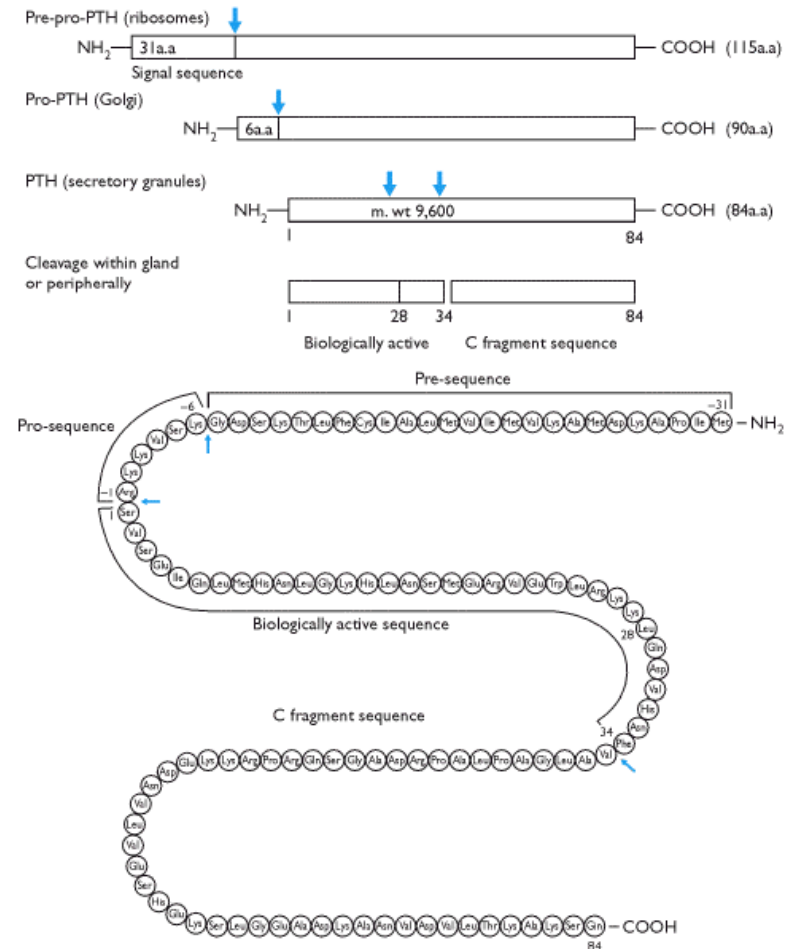
❖ Kalcitonin

Parathormon

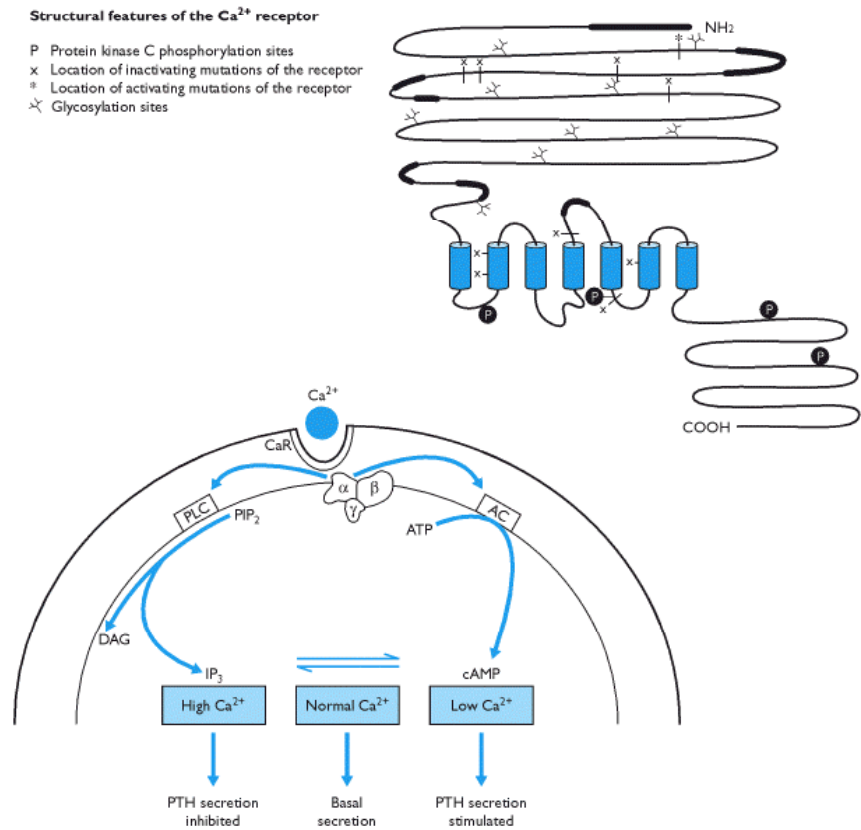
- Paratiroidni hormon je protein koji je građen iz 84 amino kiseline i ne sadrži ugljene hidrate ili druge kovalentno vezane molekule.
- Sintetišu ga i sekretuju glavne ćelije paratiroidne žlezde.
- Za punu biološku aktivnost je odgovorna aminoterminalna trećina molekula (34 AK na NH₂ kraju).
- Fragmenti od 34AK takođe imaju biološku aktivnost
- PTH i fragmenti se sekretuju u krv kao odgovor na smanjenje koncentracije Ca⁺⁺ u plazmi (kontrola po tipu negativne povratne sprege)
- Po izlučivanju u krv, aktivan PTH se inaktivira proteolizom
- Mehanizam dejstva- PTH + Re na plazma membrani (GIT, bubreg, kosti) stimuliše aktivnost adenilat ciklaze, dolazi do porasta cAMP ili preko sistema PIP₂
- Sekretuje se kao odgovor na pad koncentracije jonskog kalcijuma ispod donje granice referentnog intervala-manje od 1,1 mol/l
- Efekte ostvaruje na nivou kostiju i bubrega

Parathormon

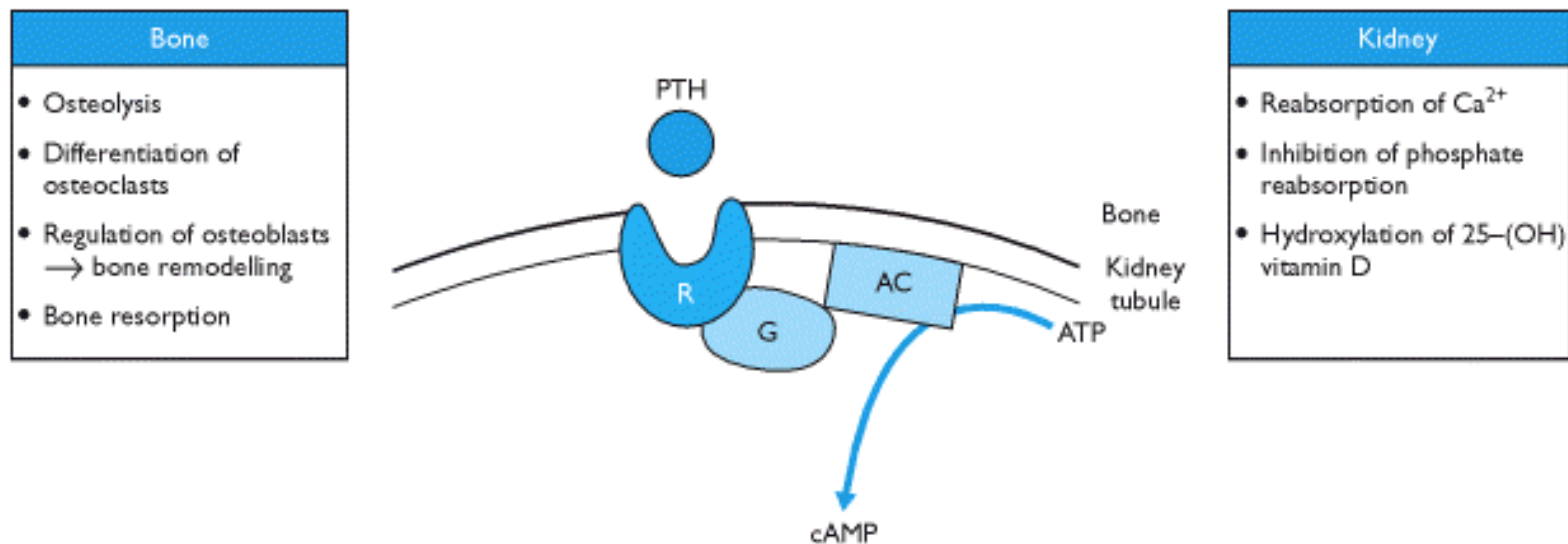
- PTH se sintetise kao prekursor od 115 amino kiselina – **preproPTH**.
- U granulisanom endoplazmatskom retikulumu se otcepljuje sekvenca od 25 amino kiselina na amino terminalnom kraju i nastaje **proPTH**.
- U nivou Goldžijevog aparata se iseca i sekvenca od 6 amino kiselina sa amino terminalnog kraja i nastaje zreli **PTH**.
- PTH oslobođen iz Goldžijevog aparata može biti:
 - transportovan u skladišni pul,
 - 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



- 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. Interakcija 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



- PTH počinje da se razgrađuje oko 20 minuta pošto se sintetisao preproPTH tj, pošto sekretorne vezikule počnu da ulaze u prostor za skladištenje. U toku ove proteolitičke razgradnje, nastaju veoma specifični fragmenti molekula PTH (karboksilni krajevi PTH).
- U tkivu paratireoidne žlezde je pokazano prisustvo proteolitičkih enzima-katepsina
- Najviše proteolize PTH se odigra u samoj žlezdi
- U metabolizmu izlučenog PTH u periferiji učestvuju jetra i bubrezi (proteoliza u Kupfferovim ćelijama i uklanjanje nastalih fragmenata).

Paratireoidni hormon

Region	Efekat
Kost	Povećava oslobađanje Ca^{2+} iz kostiju stimulišući osteoklaste (indirektno, pošto osteoklasti nemaju receptor za PTH). Vezivanje, PTH stimuliše osteoblaste koji povećavaju ekspresiju RANKL, koji se vezuje za prekursore osteoklasta (poseduju RANKL receptor). Na ovaj način se ostvaruje indirektan efekat PTH na povećanu aktivnost osteoklasta.
GIT	Povećava apsorpciju Ca^{2+} iz GIT-a stimulisanjem aktivacije vitamina D. PTH dovodi do pozitivne regulacije enzima potrebnih za 1α hidroksilaciju i 25- hidroksilaciju vitamina D koji su neophodni za potpunu aktivaciju vitamina D. Vitamin D povećava količinu kalbidina (<i>calbindin</i>) proteina koji je odgovoran za apsorpciju Ca^{2+} iz lumena GIT-a.
Bubreg	Povećava aktivnu resorpciju Ca^{2+} i Mg^{2+} iz lumena distalnih tubula bubrega i nishodnog kraka henle-ove petlje. Kako se kost razgrađuje, u cirkulaciju se oslobađa i Ca^{2+} i fosfat. Takođe, PTH povećava ekskreciju fosfata. Povećanjem odnosa kalcijum/fosfat, povećava se količina slobodnog Ca^{2+} u cirkulaciji.

RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand). Povećana ekspresija kod RA i psoriatičnog artritisa.

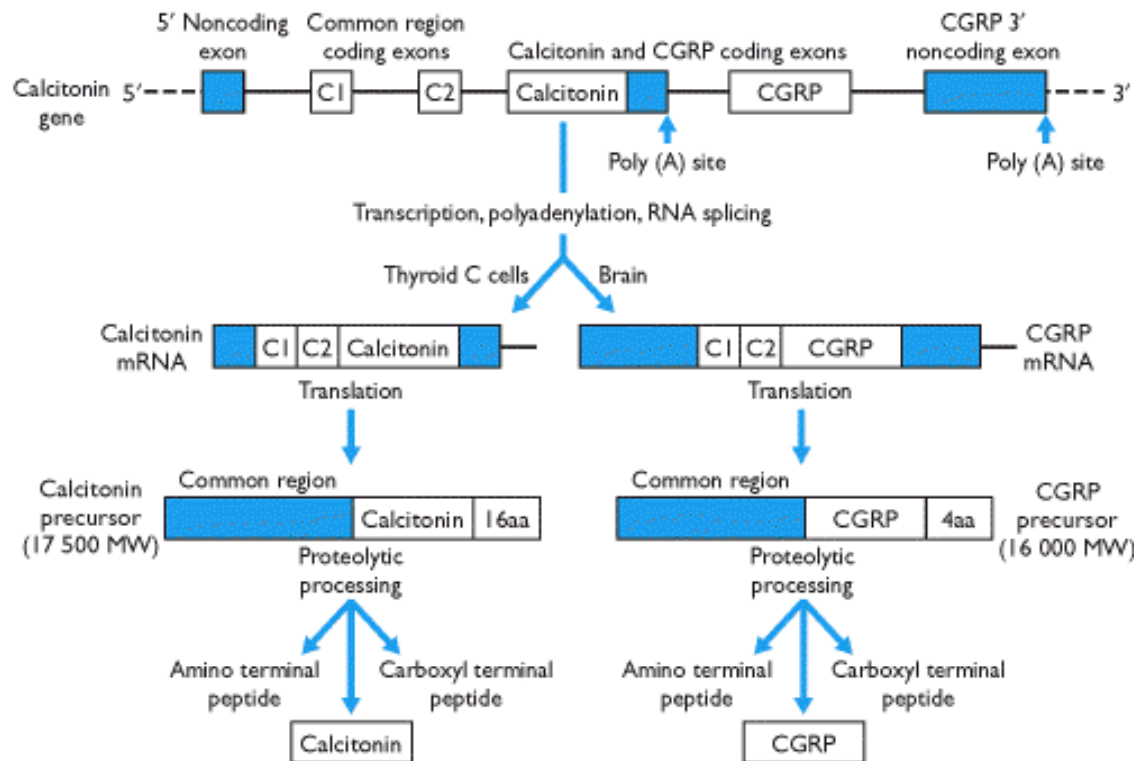
PTH slični proteini

- 139-173 amino kiselinska ostatka
- 8 AK na NH₂ kraju su identične sekvence sa PTH
- PTH i PTH slični proteini pokazuju kompeticiju prema receptorima na plazma membrani (isti mehanizam dejstva)
- Sintetišu se u različitim tkivima (keratinociti, mlečna žlezda u periodu laktacije, placenta, fetalna paratireoidna žlezda)
- Značajni su u regulisanju fluksa kalcijuma između maternalne i fetalne cirkulacije
- Ne utiču na C-1 hidroksilaciju tako da povećana koncentracija ovih peptida ne mora da bude udružena sa povećanom koncentracijom aktivnog vitamina D.

KALCITONIN

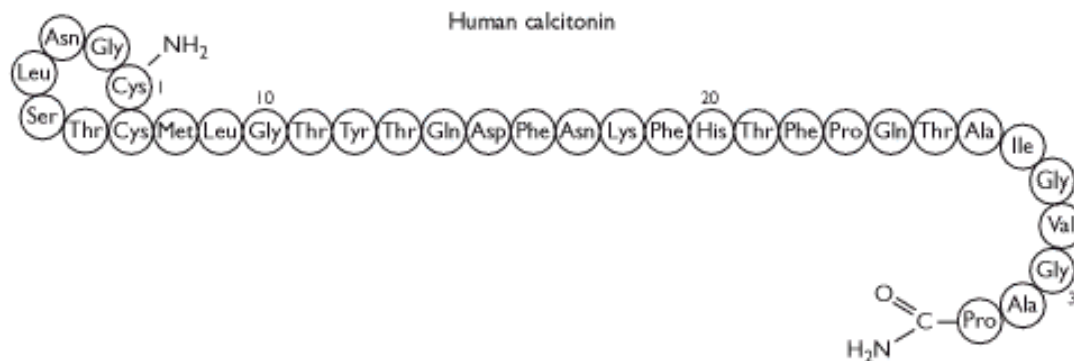
- Jedan polipeptidni lanac, 32AK, jedan SS most.
- Sve AK su neophodne za biološku aktivnost
- Sintetišu ga parafolikularne ćelije tiroidne žlezde
- SINTEZA: kalcitonin + katakalin
- Lučenje kalcitonina je obrnuto proporcionalno lučenju PTH a i jedno i drugo kontroliše koncentracija jonizovanog kalcijuma.
- Aktivnost kalcitonina je stimulisana povećanjem koncentracije Ca^{++} . On deluje na osteoklaste i suprimira njihovu osteolitičku aktivnost. To pospešuje odlaganje Ca^{++} i fosfata u kosti.

Kalcitonin



Sintetiše se u parafolikularnim C ćelijama štitaste žlezde kod \uparrow $[Ca^{2+}]$ u plazmi

Ima značajnu ulogu u metabolizmu fosfata nezavisno od kalcijuma



Kalcitonin deluje na koncentraciju serumskog Ca^{2+} na tri načina:

1. Inhibira apsorpciju Ca^{2+} iz digestivnog trakta
2. Inhibira aktivnost osteoklasta u kostima
3. Inhibira reapsorpciju Ca^{2+} i fosfata na nivou tubula bubrega

Sekrecija kalcitonina je povećana:

- U uslovima povećanja koncentracije serumskog Ca^{2+}
- Pod dejstvom gastrina

Efekti kalcitonina

Metabolizam kostiju:

Štedi Ca^{2+} iz kostiju u periodima u kojima se očekuje povećani gubitak Ca^{2+} , kao što su trudnoća, laktacija

Regulacija serumskog kalcijuma

Sprečava postprandijalnu hiperkalcemiju koja nastaje kao rezultat apsorpcije Ca^{2+} tokom obroka

Regulacija aktivnosti vitamina D

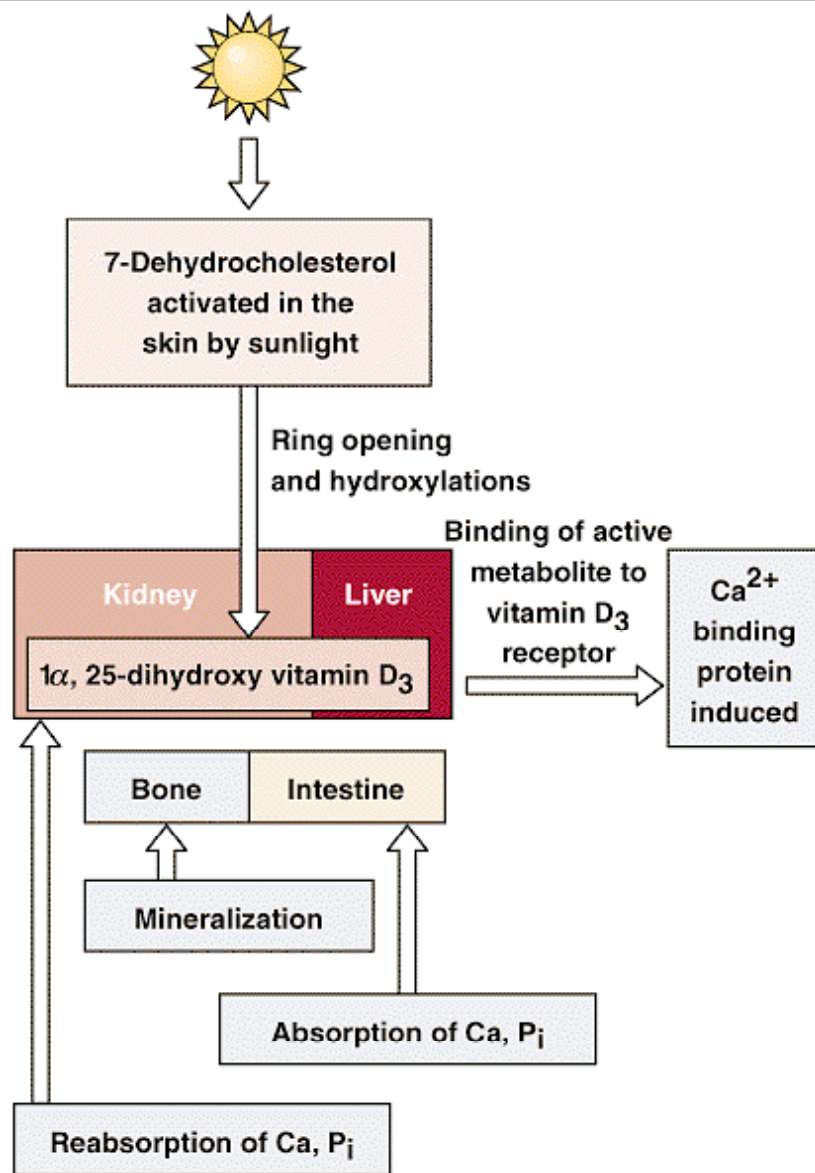
Metabolički efekti:

Smanjuje uzimanje hrane kod pacova i majmuna

Može da ispolji delovanje na CNS koje će se odraziti na uzimanje hrane i apetit

Koristi se u terapiji hiperkalcemije i osteoporoze a značajan je i kao tumorski marker za tumor tiroidne žlezde (biopsija- poreklo metastaza).

Vitamin D- kalcitriol



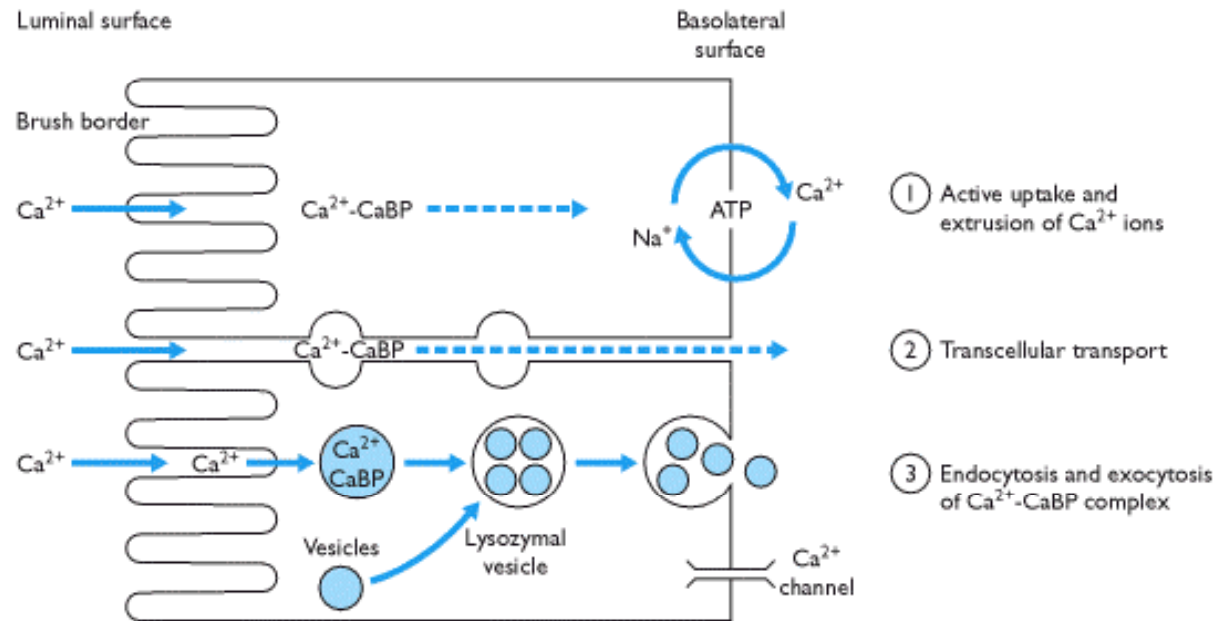
Kalciferoli su familija steroida koja ima značajnu ulogu u metabolizmu Ca²⁺.

Holekalciferol nastaje u koži, podleže hidroksilaciji u jetri i potom u bubrezima

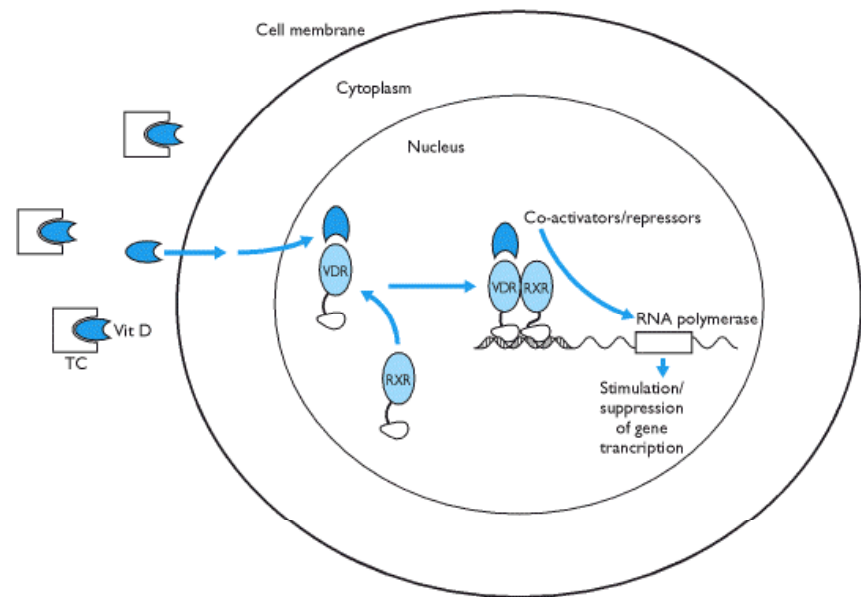
- Male količine vitamina D se unose hranom (D3 holekalciferol, D2 ergokalciferol) ali najveća količina nastaje u epidermu iz **7-dehidroholesterolu** pod uticajem UV zračenja pri čemu dolazi do neenzimske reakcije fotolize.

Kalcitriol

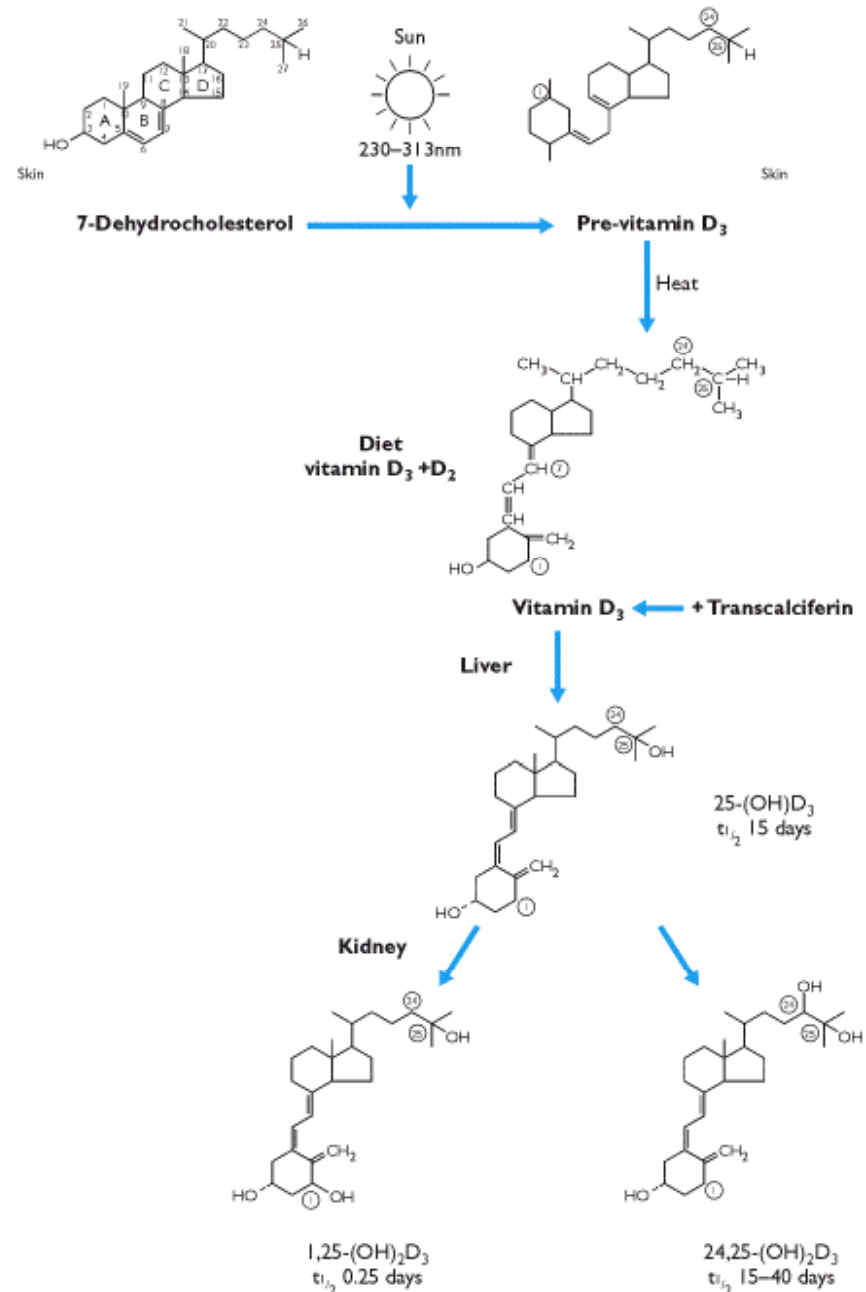
- Kalcitriol je jedini hormon koji utiče na **povećanje translokacije kalcijuma** nasuprot gradijentu koncentracije koji postoji na membrani intestinalnih ćelija.
- Sinteza kalcitriola je fino regulisana tako da se koncentracija kalcijuma u ekstraćelijskoj tečnosti održava uprkos značajnim varijacijama koncentracije kalcijuma u ishrani.



- Kalcitriol je hormon u svakom smislu. Proizvodi se u kompleksnoj seriji enzimskih reakcija koje uključuju transport prekursorskih molekula iz plazme u brojna tkiva. Mehanizam delovanja je sličan delovanju steroidnih hormona.
- **Vitamin D deluje preko receptora u jedru ćelije.** Vezivanje za receptore je praćeno dimerizacijom hormon-receptor kompleksa, koji aktiviraju transkripciju DNK molekula.
- Najznačajnije dejstvo vitamina D je **povećanje sinteze kalcijum vezujućeg proteina u crevima** koji obezbeđuje reapsorpciju kalcijuma u crevima.
- Nizak nivo kalcijuma u ishrani i hipokalcemija značajno povećavaju aktivnost $1-\alpha$ hidroksilaze u bubrezima. Ovo povećanje se ostvaruje preko PTH koji se takođe sekretuje u odgovoru na hipokalcemiju.



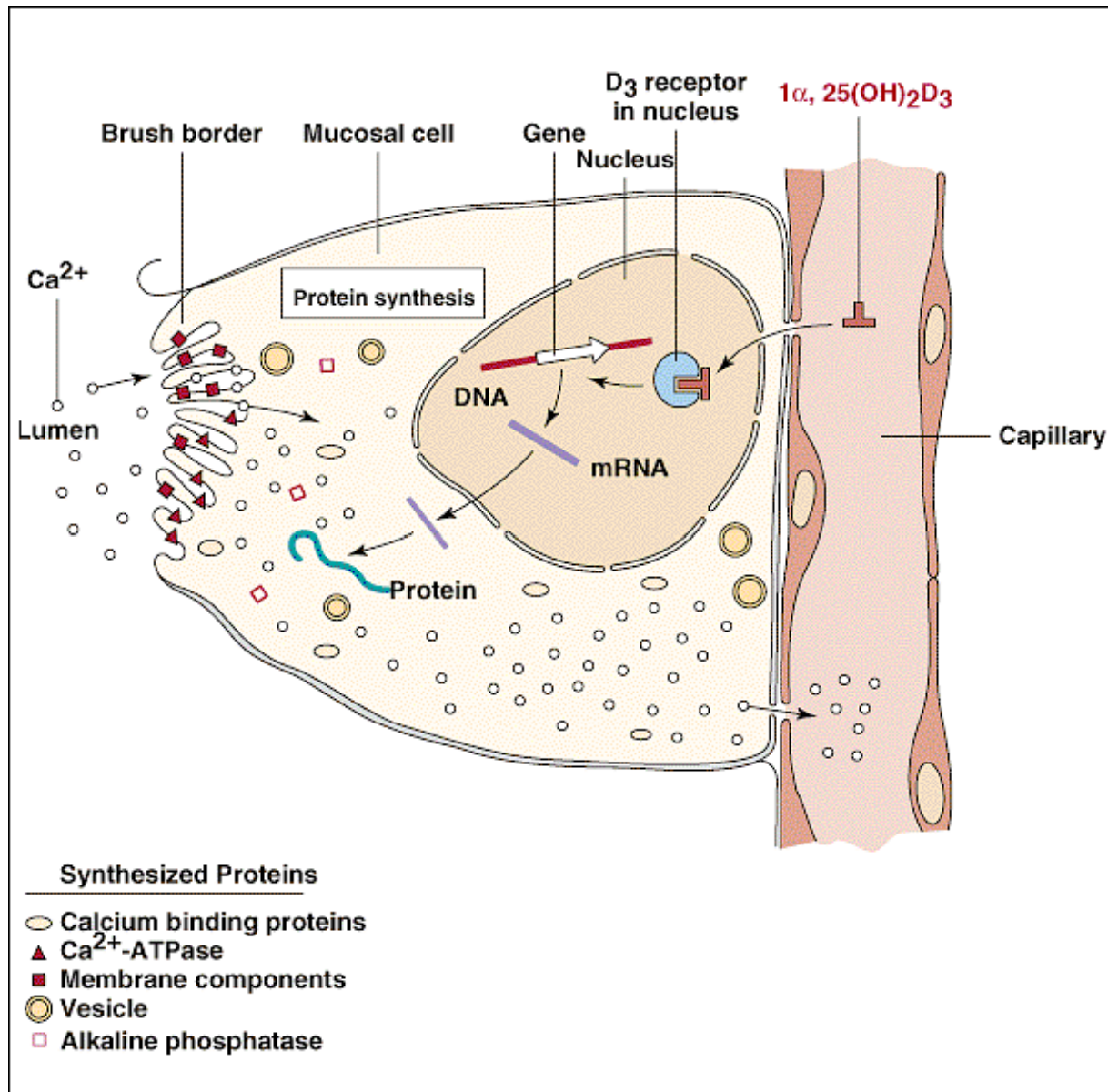
- Vitamin D3 se u krvi transportuje vezan za poseban **transportni protein-**
- U jetri se vrši njegova hidroksilacija u poziciji 25 prstena holesterola i nastaje **25-hidroksiholekalciferol (25OH-D3)**.
 - Reakcija se odvija u ER uz katalitičku aktivnost NADPH-zavisnog citohrom P450 reduktaze (reakcija koja zahteva magnezijum, NADPH, molekularni kiseonik i citohrom P450).
 - 25OH-D3, koji predstavlja najveći depo vitamina D u plazmi, ulazi u cirkulaciju, gde se vezan za transportni protein, transkalciferin, prenosi do bubrega.
- U bubrezima se vrši hidroksilacija na poziciji 1.
 - Reakcija se odvija u mitohondrijama i regulisana je koncentracijom PTH, Pi i Ca²⁺.
 - Nastaje **1,25(OH)₂-D3** koji predstavlja najpotentniju metaboličku formu vitamina D3.



Četiri značajne tačke u sintezi aktivnog metabolita vitamina D

1. Hidroksilacija progresivno povećava polarnost hormona čime postaje hidrofilniji
2. Hidroksilacija C-25 u jetri je određena koncentracijom prekursora. Klinički značaj- merenje koncentracije 25-hidroksivitamina D u serumu je dobar pokazatelj statusa vitamina D u organizmu
3. Aktivnost C-1 hidroksilaze u bubregu se nalazi pod kontrolom promene koncentracije PTH, Pi i Ca^{2+} u serumu. Pad u koncentraciji Ca^{2+} u serumu i posledično povećanje sekrecije PTH nezavisno jedno od drugog stimulišu aktivnost C-1 hidroksilaze kao i snižavanje koncentracije Pi u serumu. 1,25-dihidroksi-holekalciferol takođe reguliše sopstvenu sintezu smanjujući transkripciju enzima C-1 hidroksilaze.
4. C-1 hidroksilacija 25-hidroksiholekalciferola se odigrava i u drugim tipovima ćelija (monociti/makrofagi i limfociti) ali u ovim ćelijama nije regulisana istim faktorima.

Dejstvo vitamina D₃ na apsorpciju Ca²⁺ u tankom crevu



Delovanje vitamina D

Klasično

- Povećanje količine transportera za kalcijum
- Povećanje koncentracije pumpe za kalcijuma na bazolateralnoj strani intestinalnih vilusa
- Stimulisanje stvaranja parakrinog signala na osteoblastima koji što dovodi do aktivacije osteoklasta
- Povećanje aktivnosti alkalne fosfataze i osteokalcina za mineralizaciju kosti
- Povećana aktivnost 24-hidroksilaze

Ne klasično (Re prisutan u preko 30 tkiva)

- Smanjena produkcija IL-2, IF- γ i ostalih citokina u monocitima i aktiviranim T limfocitima
- Inhibicija ćelijskog ciklusa (antiproliferativni efekat) npr proliferacije T i B limfocita, keratinocita, glatkih mišićnih ćelija, miocita, miometrijuma i endometrijuma uterusa

Apsorpcija Ca^{2+} iz GIT-a

Najznačajniji efekat 1,25-dihidroksiholekalciferola jeste povećanje apsorpcije Ca^{2+} iz lumena GIT-a. Apsorpcija se dešava na nekoliko načina:

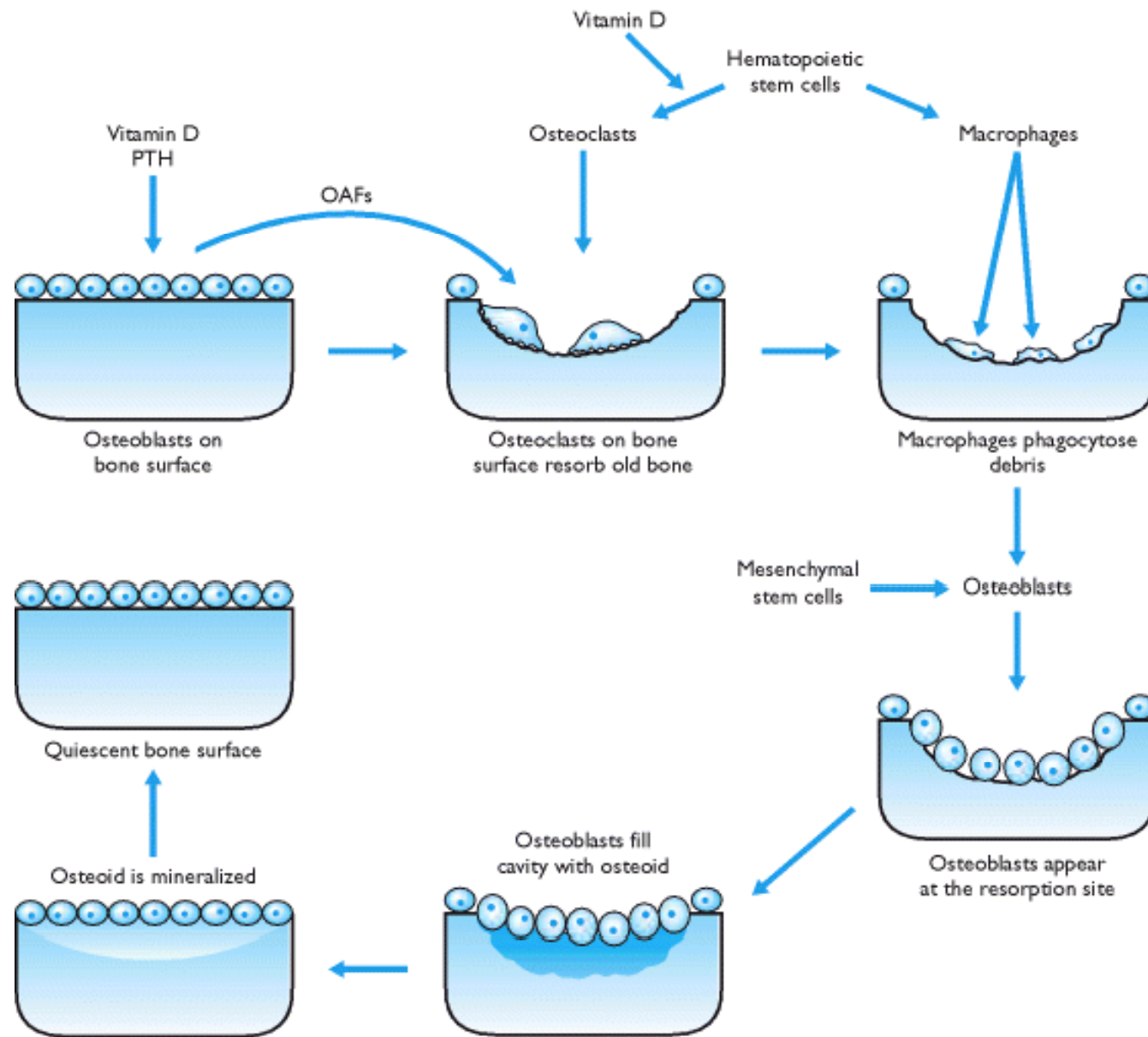
Aktivno preuzimanje Ca^{2+} kroz luminalnu stranu enterocita

Vezivanje Ca^{2+} za kalcijum vezujući protein (calcium-binding protein (CaBP))

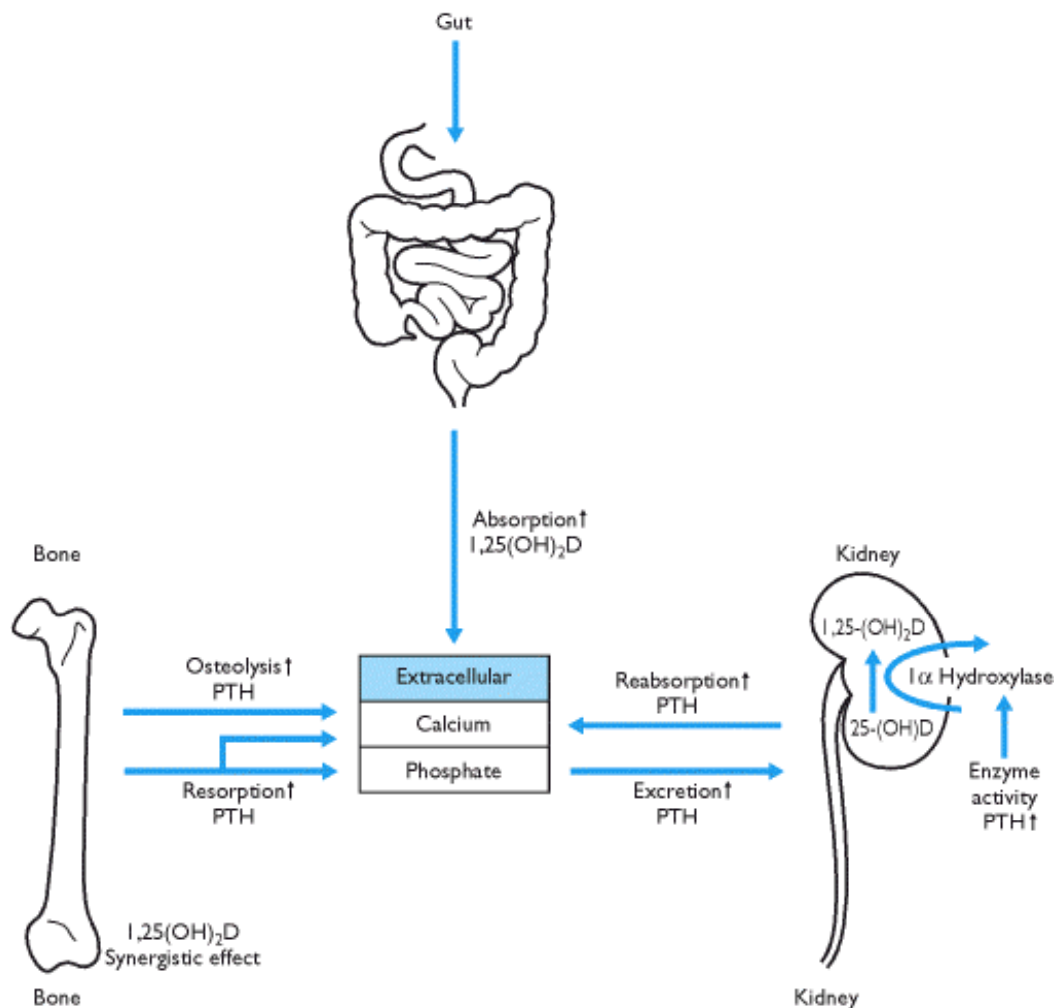
Translokacija kompleksa kroz bazolateralnu stranu enterocita

Aktivno izbacivanje Ca^{2+} pomoću Ca^{2+} pumpe iz enterocita, u zamenu za Na^+ a uz potrošnju ATP-a

U lumenu GIT-a, kalcijum se nalazi u jonizovanom obliku, zbog niskog pH. Hrana izložena delovanju HCl sa ovim kalcijumom formira rastvorljive komplekse.



Kontrola homeostaze kalcijuma i fosfata pod uticajem PTH i 1,25-(OH)₂ D₃



PTH stimuliše oslobađanje Ca²⁺ iz koštanog tkiva ↑ osteolize i resorpcije, ↑ reapsorpciju Ca²⁺ i izlućivanje fosfata u bubrezima i ↑ konverziju inaktivnog 25 hidroksivitamina D (25-(OH)D) u aktivni 1,25-(OH)₂D. Njegova sekrecija je stimulisana ↓ [Ca²⁺] u plazmi

Najvažniji efekat aktivnog vitamina D, 1,25-(OH)₂D, je ↑ apsorpcija Ca²⁺ u tankom crevu i sinergizam sa PTH u dejstvu na kost. Njegovu proizvodnju stimuliše ↓ cirkulišućeg PO₄²⁻ i ↑ PTH

Hormone	Effect	Control
PTH	↑ Calcium ↓ phosphate	↓ Ca ²⁺
Vitamin D	↑ Calcium ↓ phosphate	↓ Phosphate ↑ PTH

Hormoni koji utiču na ravnotežu kalcijuma i fosfata

tkivo	PTH	kalcitonin	1,25-(OH) ₂ D ₃
Kost	↑ resorpcija Ca ²⁺ ↑ resorpcija PO ₄ ²⁻	↓ resorpcija Ca ²⁺ ↓ resorpcija PO ₄ ²⁻	Ca ²⁺
Bubreg	↑ resorpcija Ca ²⁺ ↓ resorpcija PO ₄ ²⁻ ↓ resorpcija HCO ₃ ⁻ ↑ konverzija 25-(OH)D ₃ u 1,25-(OH) ₂ D ₃	↓ resorpcija Ca ²⁺ ↓ resorpcija PO ₄ ²⁻	↑ resorpcija Ca ²⁺
Tanko crevo			↑ apsorpcija Ca ²⁺ ↑ apsorpcija PO ₄ ²⁻