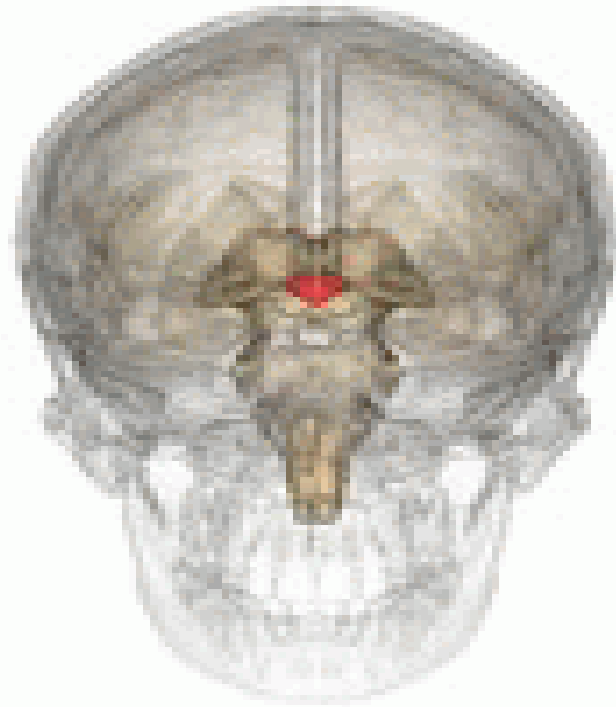


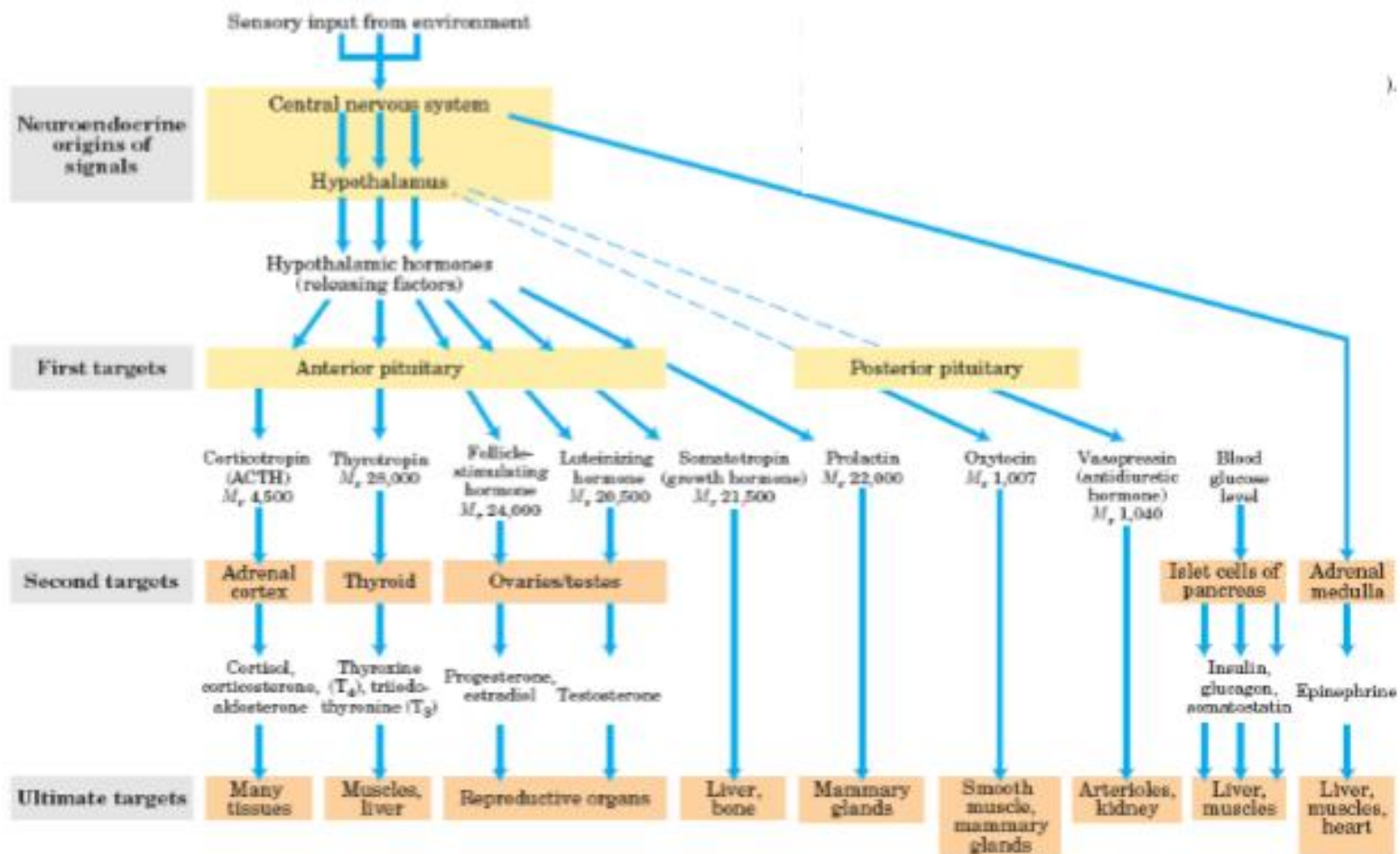


HORMONI HIPOTALAMUSA I HIPOFIZE

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

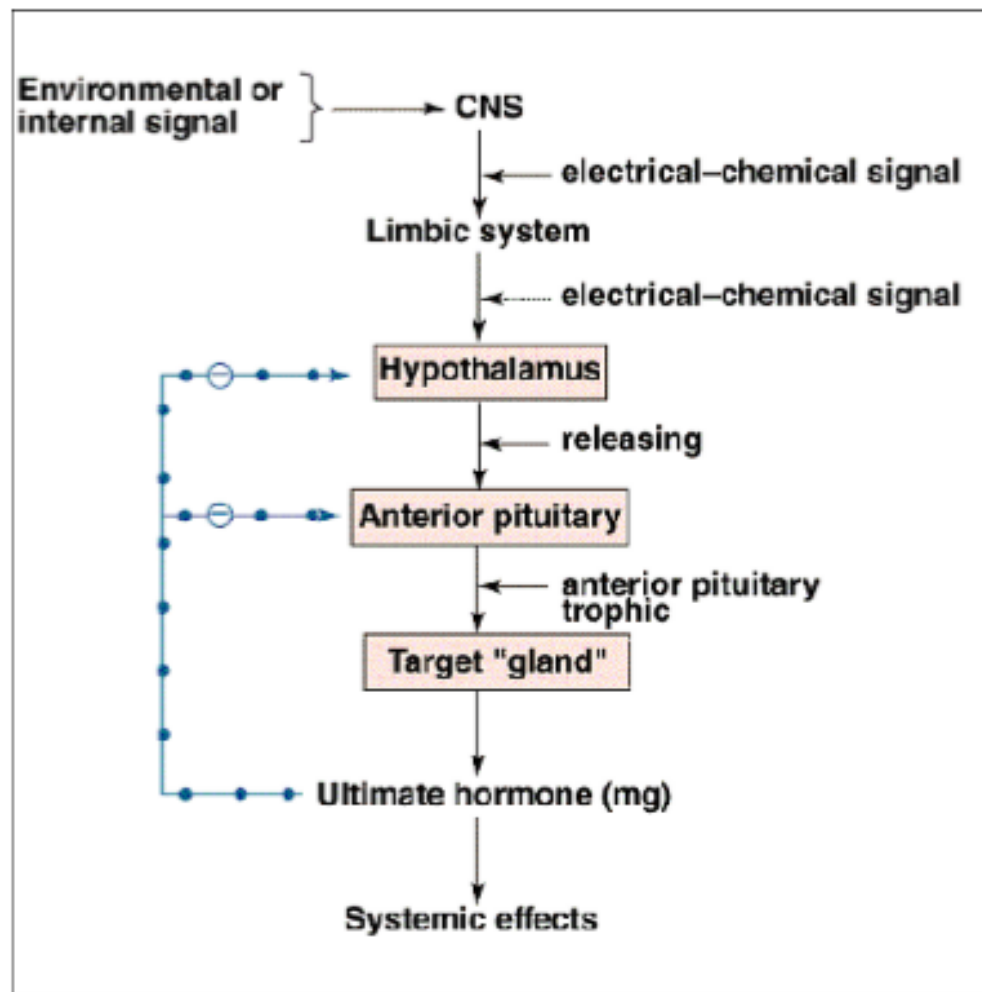


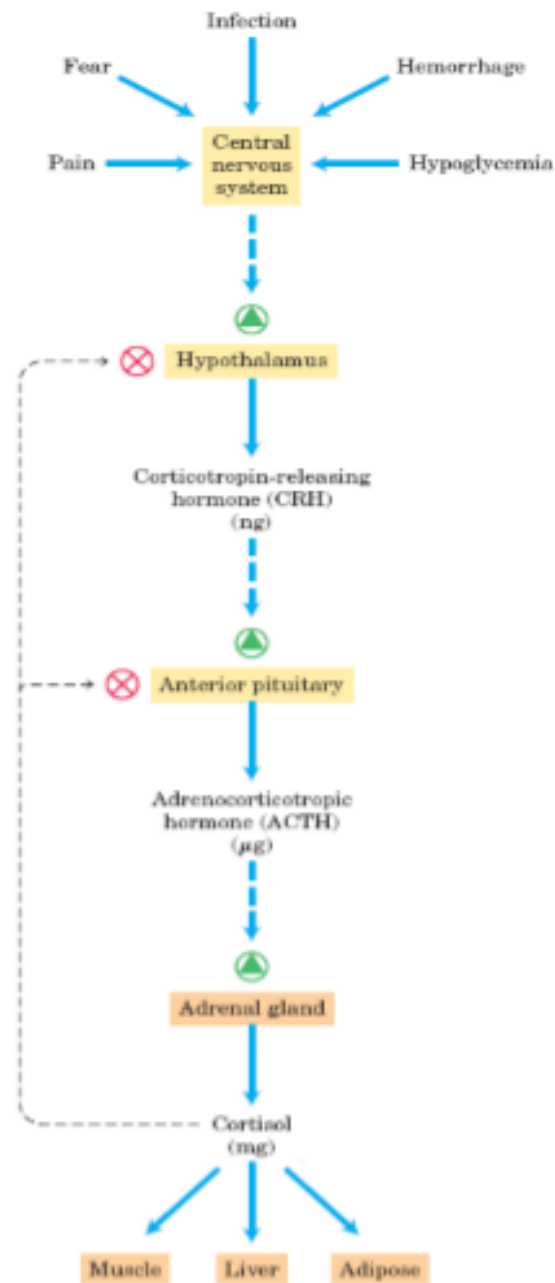
Osnovni endokrini sistemi i njihova ciljna tkiva



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.





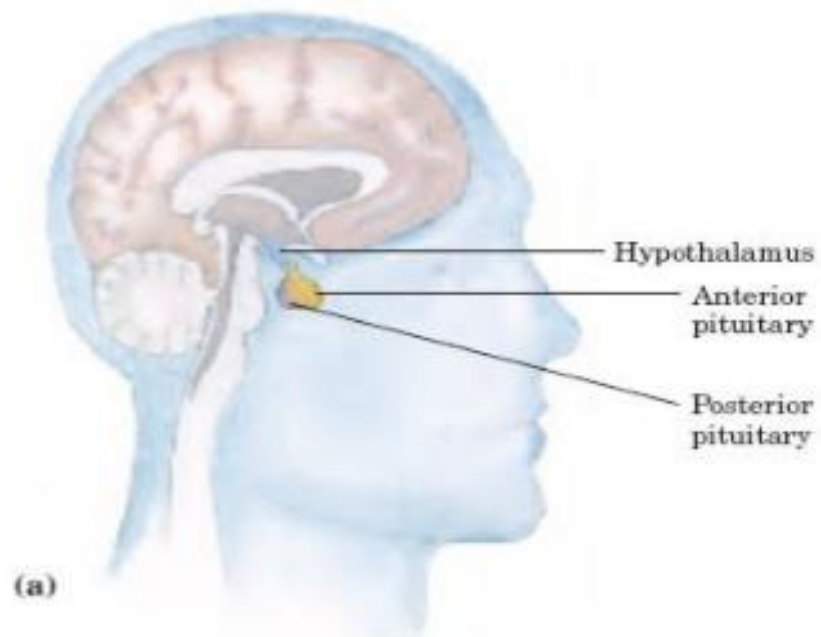
Kaskada koja počinje oslobađanjem hormona iz CNS-a a nastavlja se delovanjem na hipotalamus

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- T1/2 se povećava od oslobađajućih faktora ka definitivnom hormonu

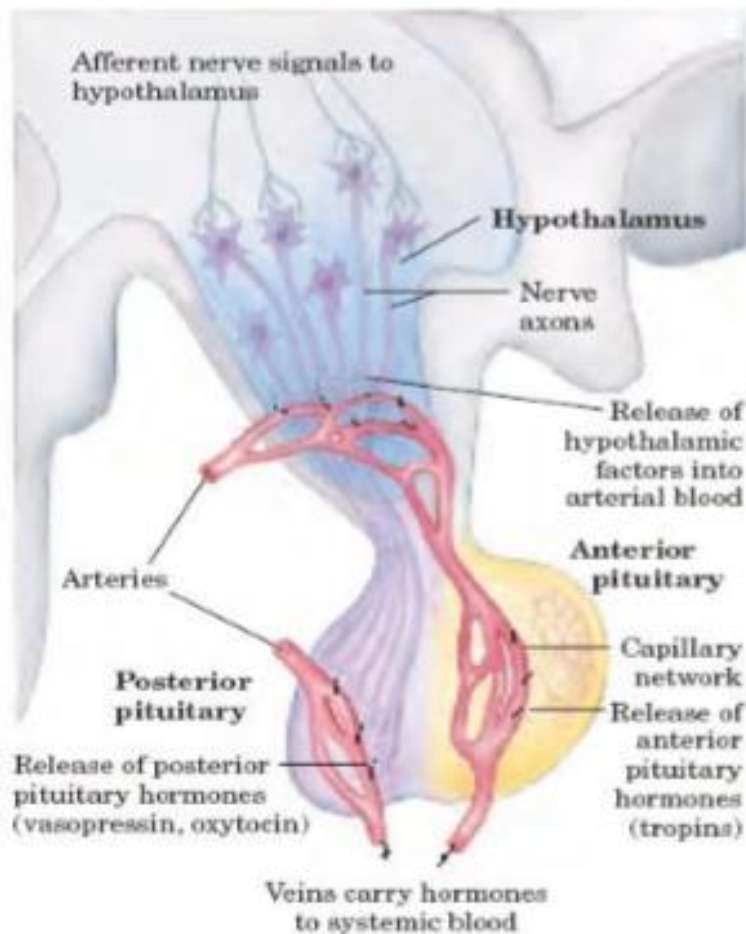
Negativna kontrola-duga, kratka i ulstrakratka

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 akcione potencijale i oslobađaju hormone:

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

- **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 osovinu** 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 NH_2 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^{++} (\downarrow GH i TSH, \downarrow apsorpcija u GIT-u, \downarrow 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.

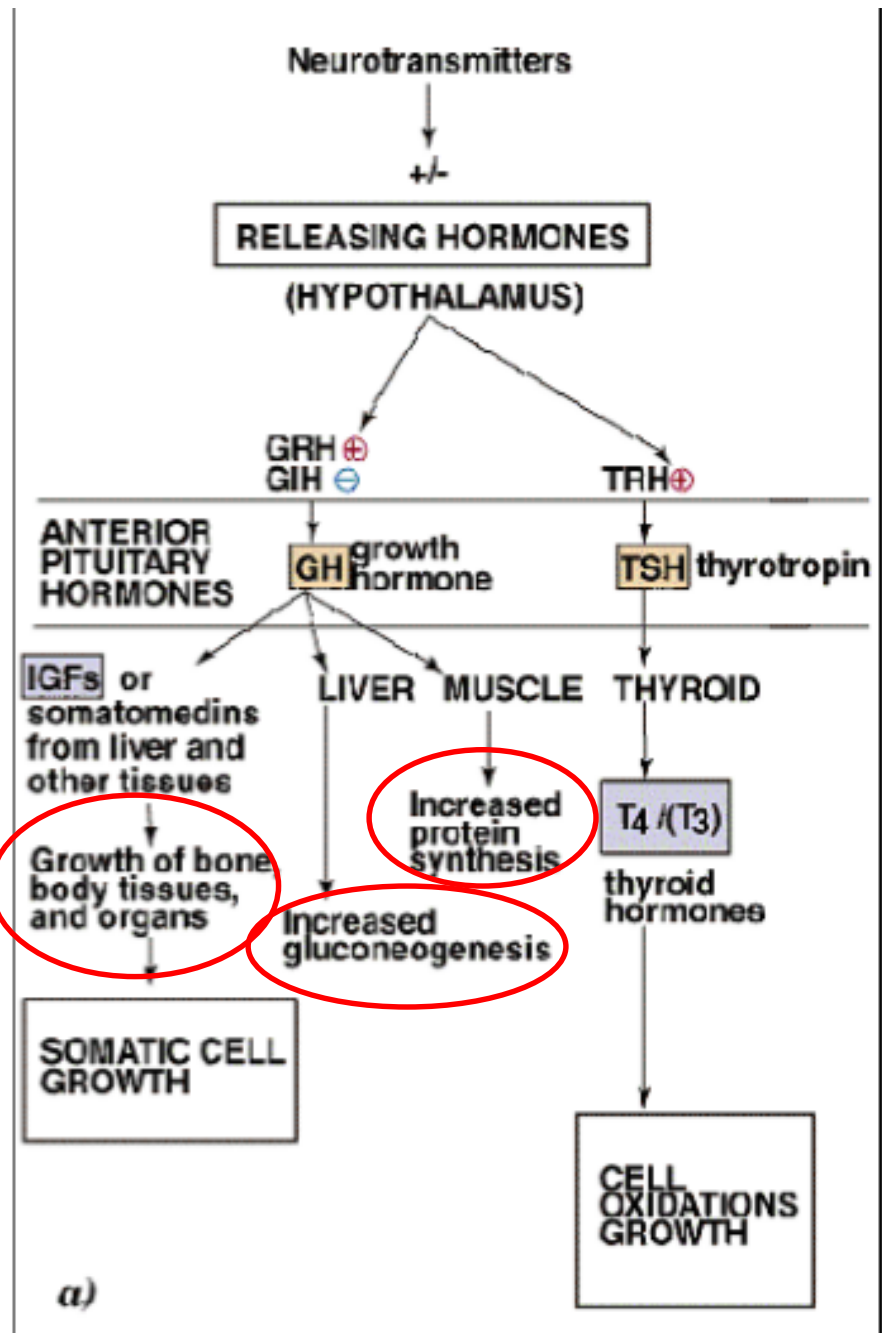
Djeluje preko **PROTEIN KINAZE C**, efekat ispoljava u citoplazmi ćelije.

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

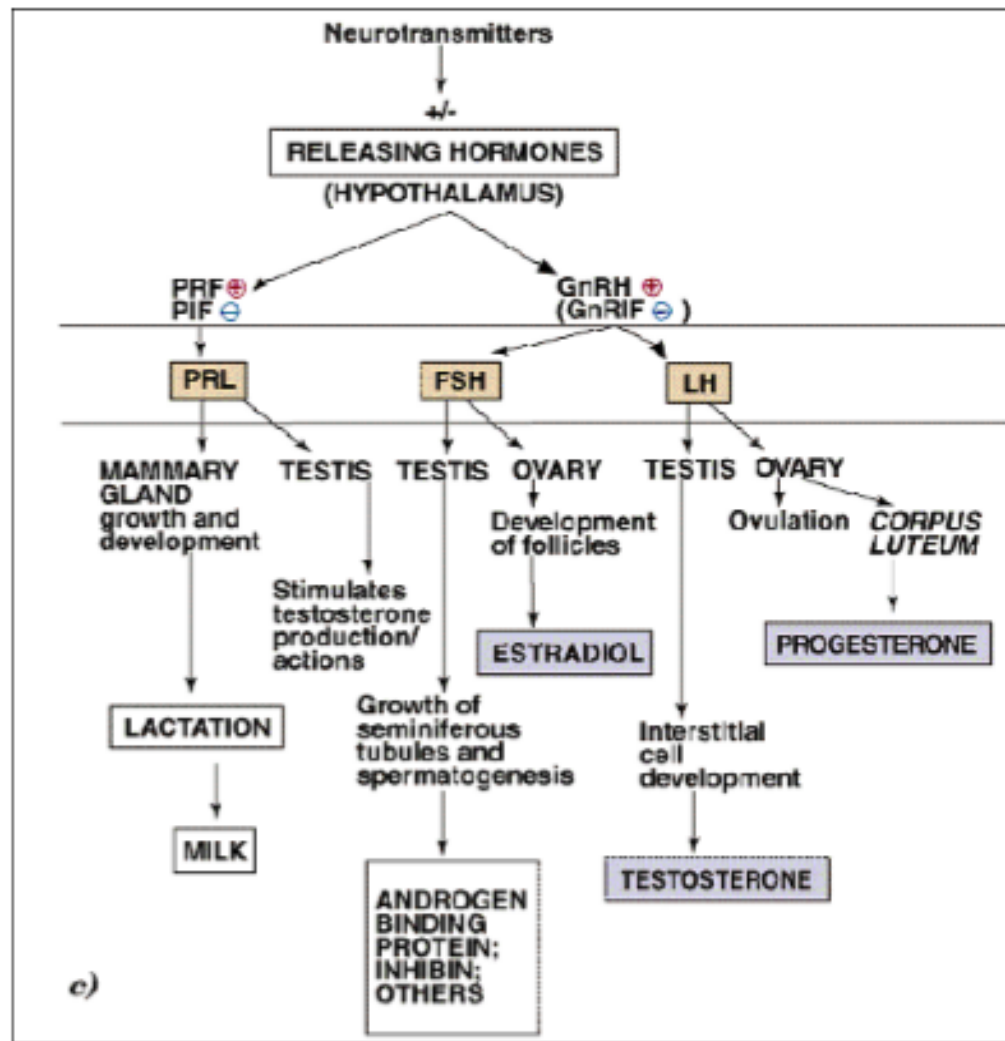
- **Hormon rasta i prolaktin** se ne ponašaju kao drugi hormoni čije je oslobađanje regulisano povratnom spregom, iako IGF-1 koji nastaje u odgovoru na hormon rasta, povratno inhibira oslobađanje hormona rasta.

- **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

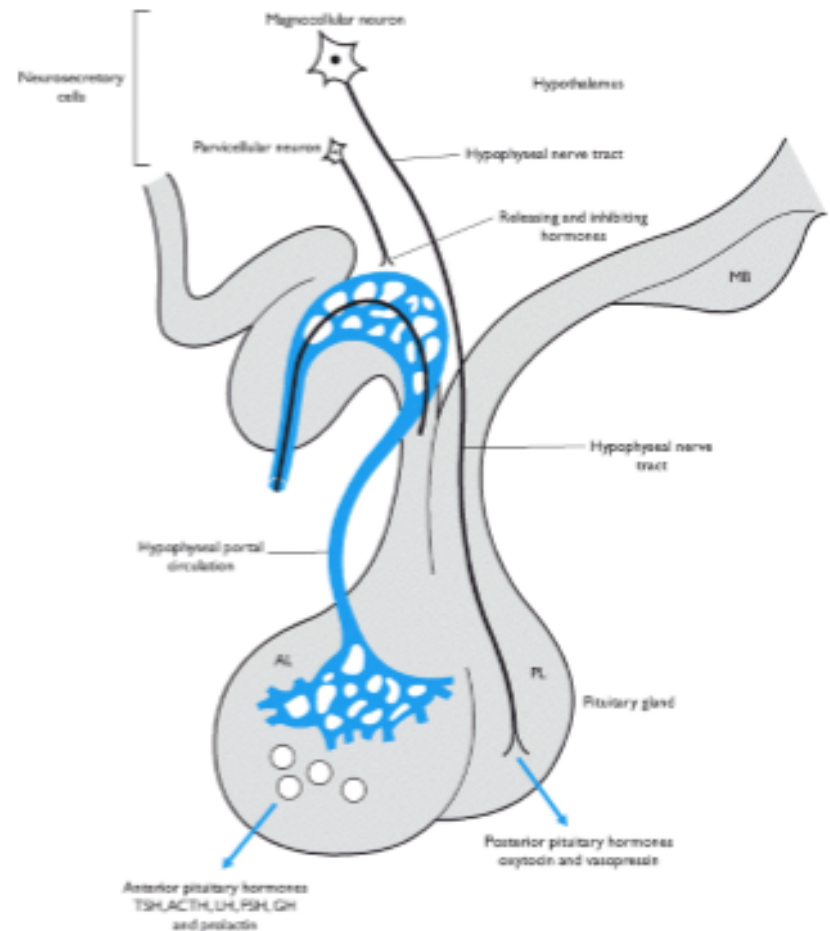
- Prema mehanizmu sinteze hormoni prednjeg režnja hipofize se mogu podeliti u tri grupe:
- **I grupa:** hormon rasta - prolaktin (sličan im je horionski somatomotropin placente)
- **II grupa:** hormoni glikoproteinske prirode (TSH, LH, FSH)
- **III grupa:** hormoni koji pripadaju familiji proopiomelanokortin 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

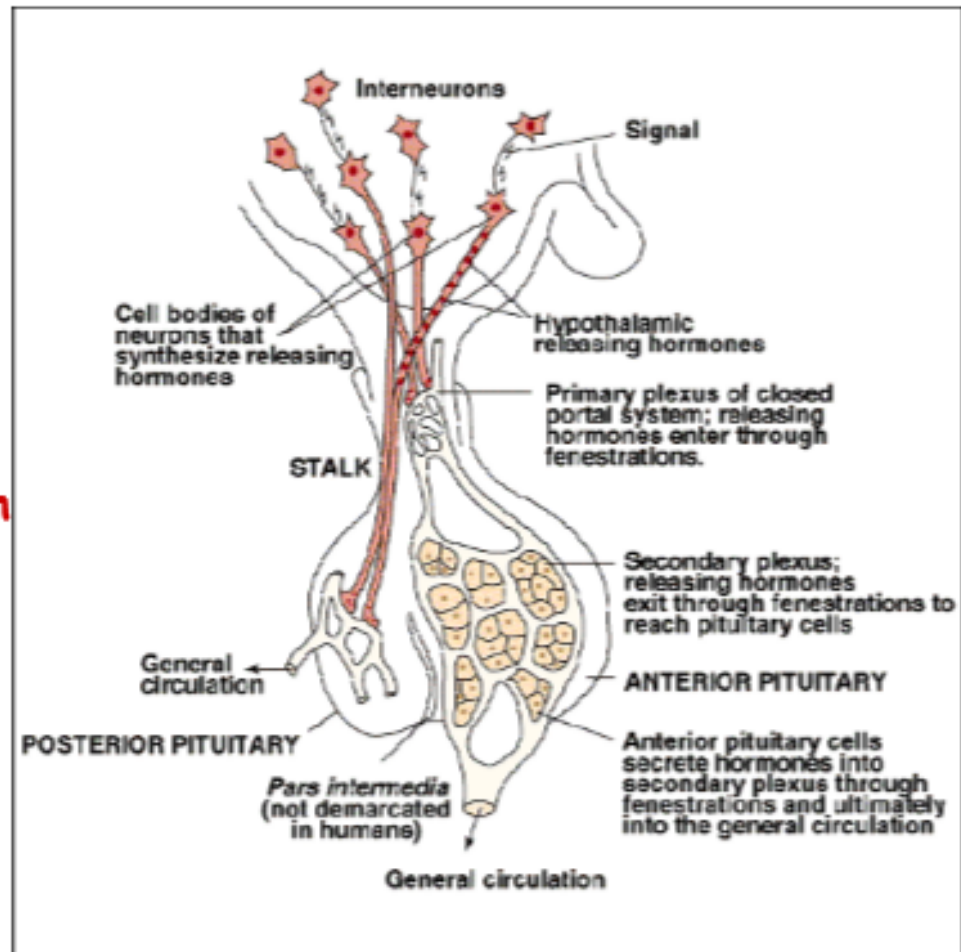
- Hormoni hipotalamusa u prednji režanj hipofize dospevaju preko posebnog **portnog sistema** koji povezuje hipotalamus i prednji režanj hipofize.
- Hormoni hipotalamusa koji **stimulišu oslobađanje hormona hipofize** (hormoni oslobađanja) uključuju:
 - tireotropin oslobađajući hormon (TRH),
 - gonadotropin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

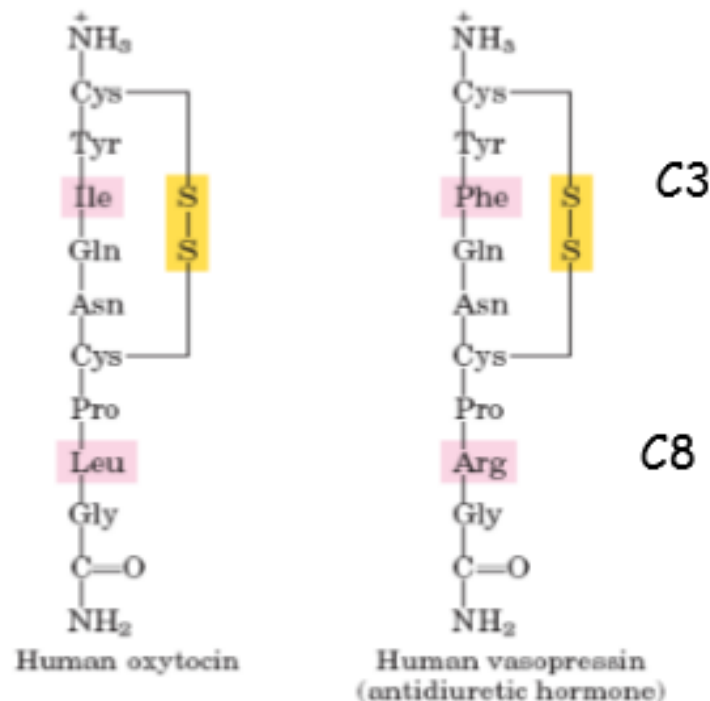
Hormoni zadnjeg reznja hipofize

- 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 reznaj hipofize odakle se iz nervnih završetaka sekretuju u krv.**
- Na nivou zadnjeg reznja hipofize sekretuju se hormoni koji regulišu balans vode u organizmu
 - **antidiuretički hormon -ADH**
- i ejakciju (izbacivanje) mleka iz mlečne žlezde u laktaciji
 - **oksitocin.**



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

Dva hormona zadnjeg reznja hipofize



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

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

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

VAZOPRESIN (ADH)-

protein kinaza A (distalne ćelije tubula bubrega)

Fosfoinozitolna kaskada-endotelne ćelije kapilara

Signal za sintezu ADH :

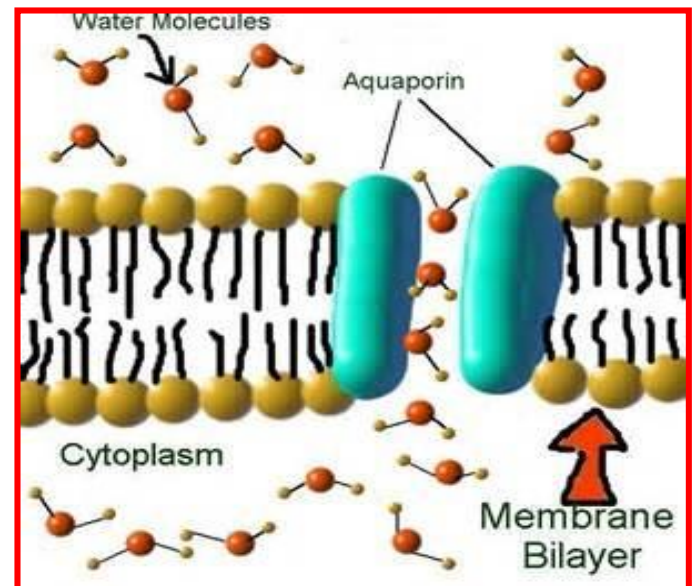
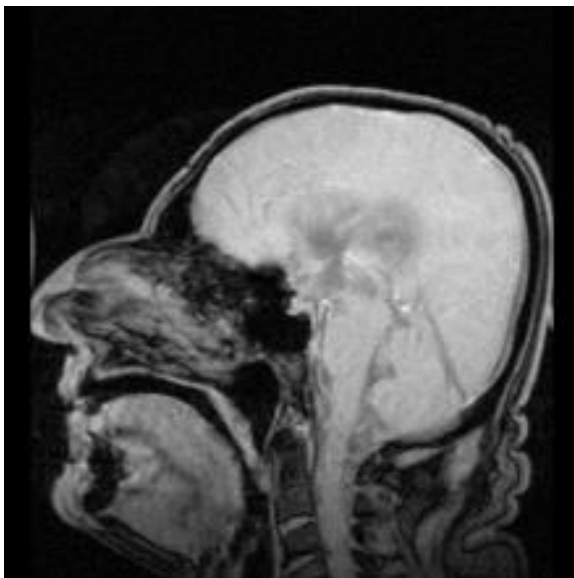
1. Baro receptori (pad TA)
 2. Osmoreceptori (povećanje ekstracelularne konc. soli/ smanjenje intracelularne konc. soli)
- Signal (nervni) do zadnjeg režnja hipofize-
 - VP + neurofizin III-
 - Ulazi u cirkulaciju kroz fenestre kapilara-
 - Receptori na distalnim tubulima, prednjem režnju hipofize-
 - 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

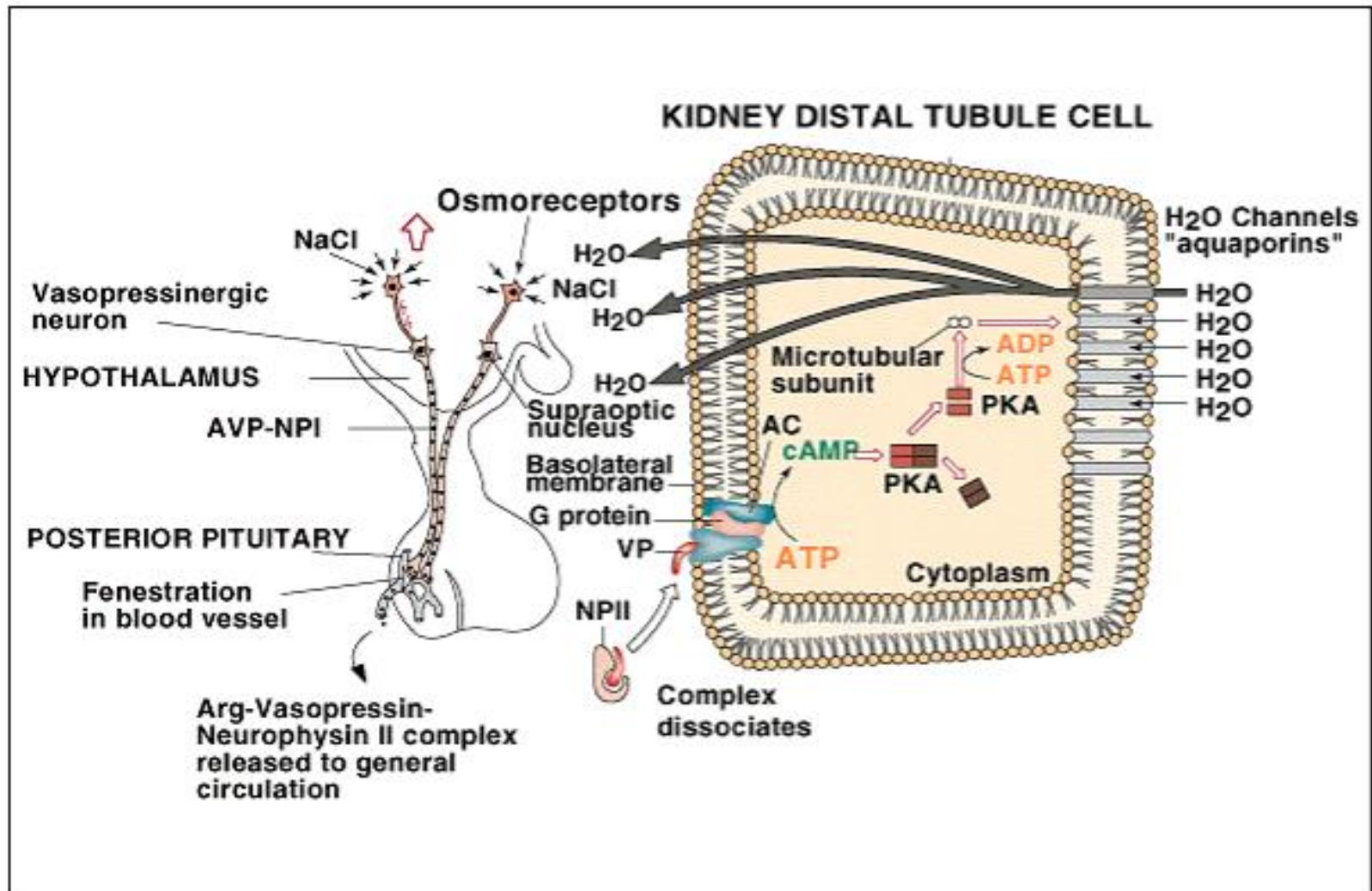
6 transmembranskih α heliksnih domena

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)

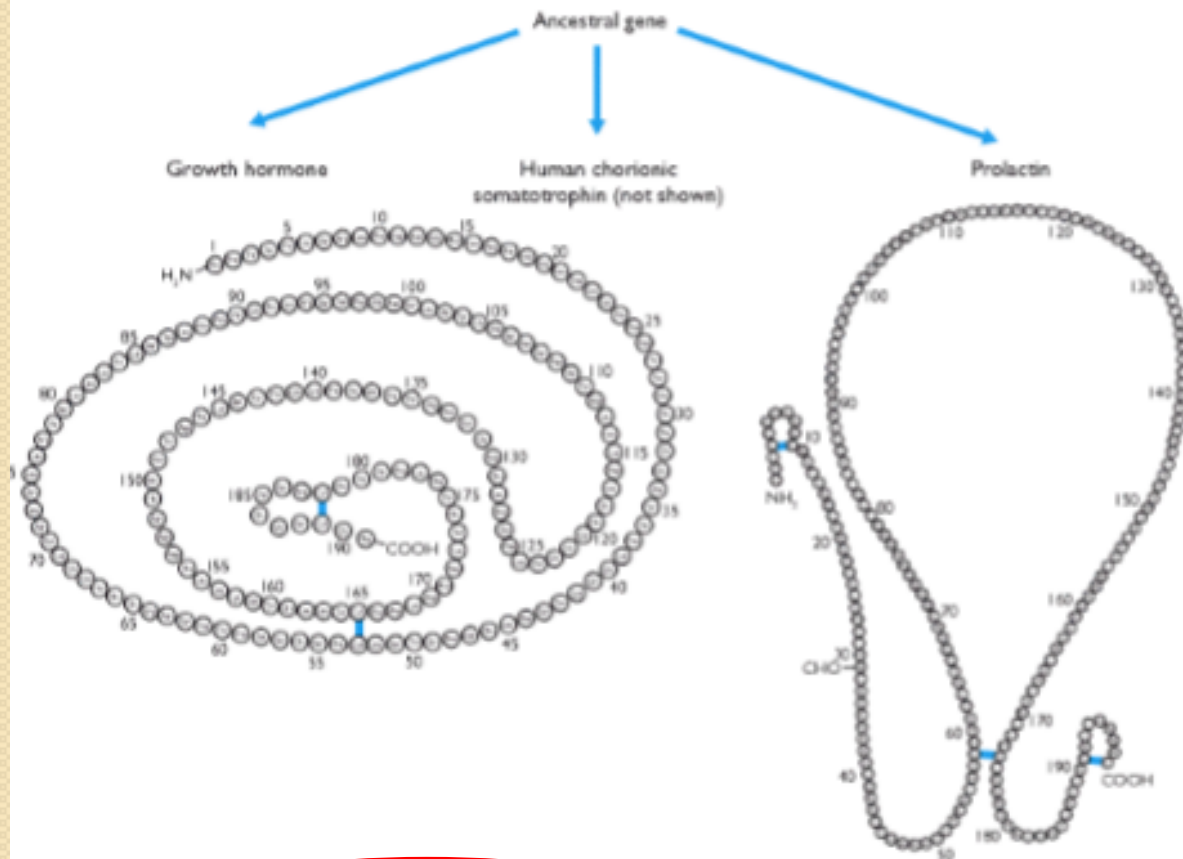
Rastvorljiv u vodi, $t_{\frac{1}{2}} = 20-50$ min

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



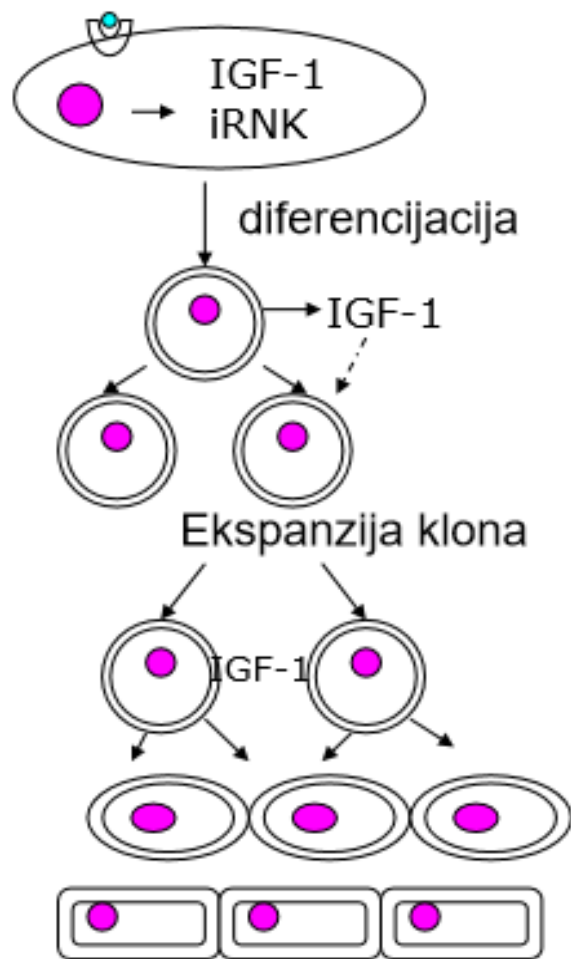
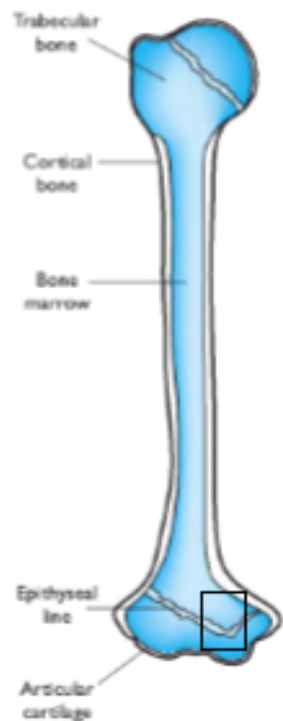
Polipeptidi, GH 191
AK, prolaktin AK,
imaju disulfidne
mostove, kao i regione
u kojima je sekvenca
AK identična

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

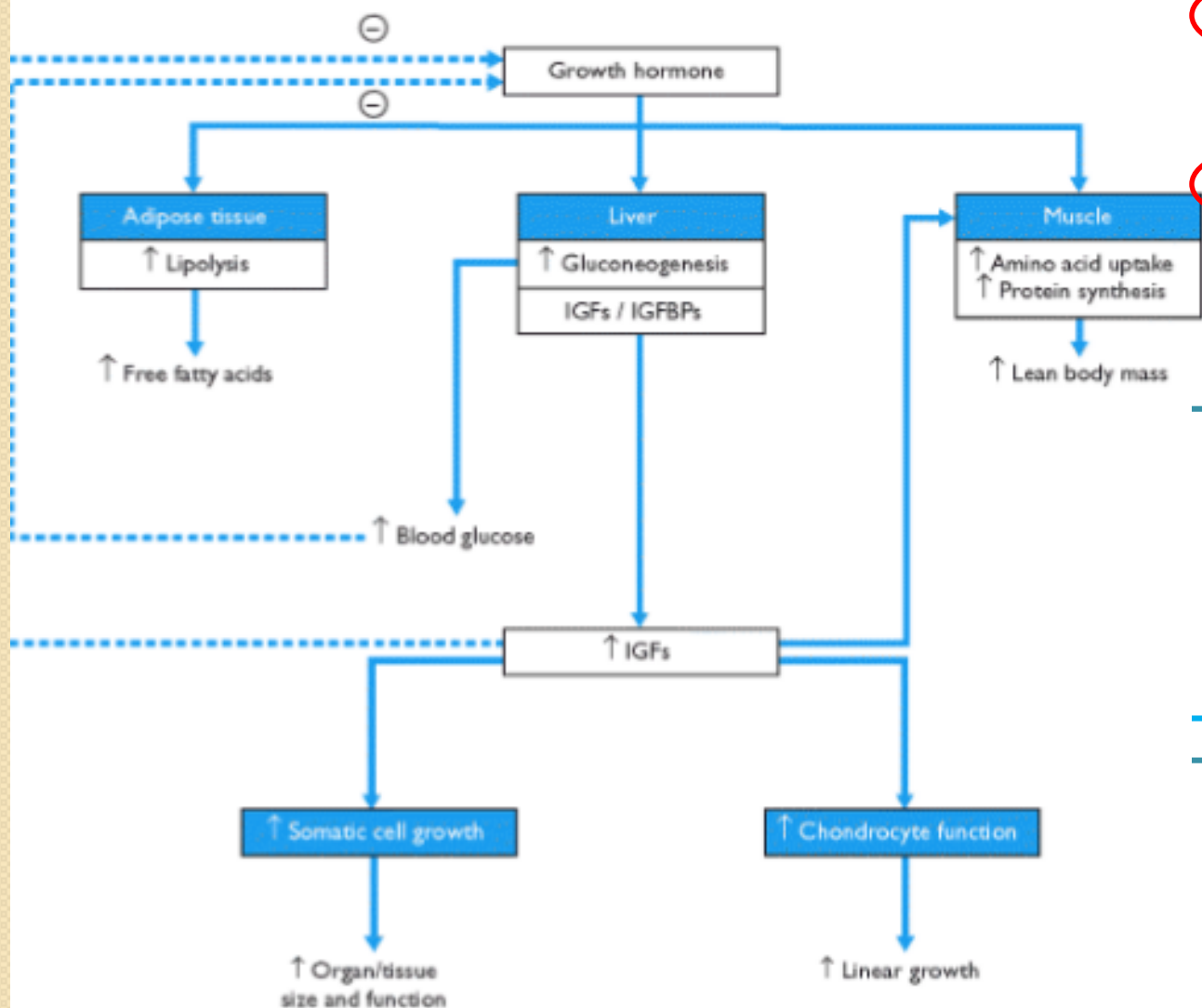


Proksimalna zona
(prehondrocit)

Intermedijerna zona (rani
hondrociti)

Distalna zona
(sazrevajuću hondrociti)

Najvažniji efekti hormona rasta

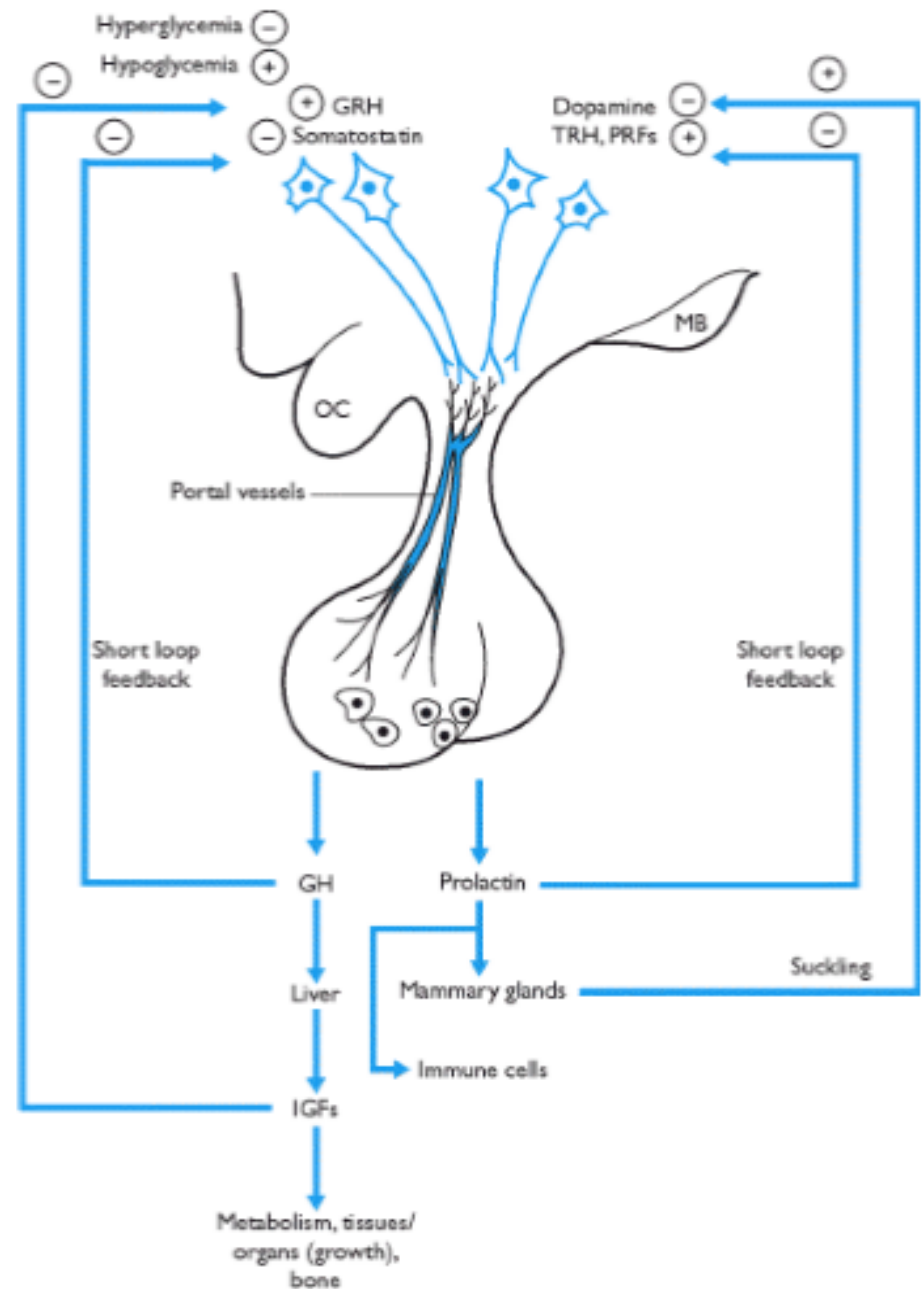


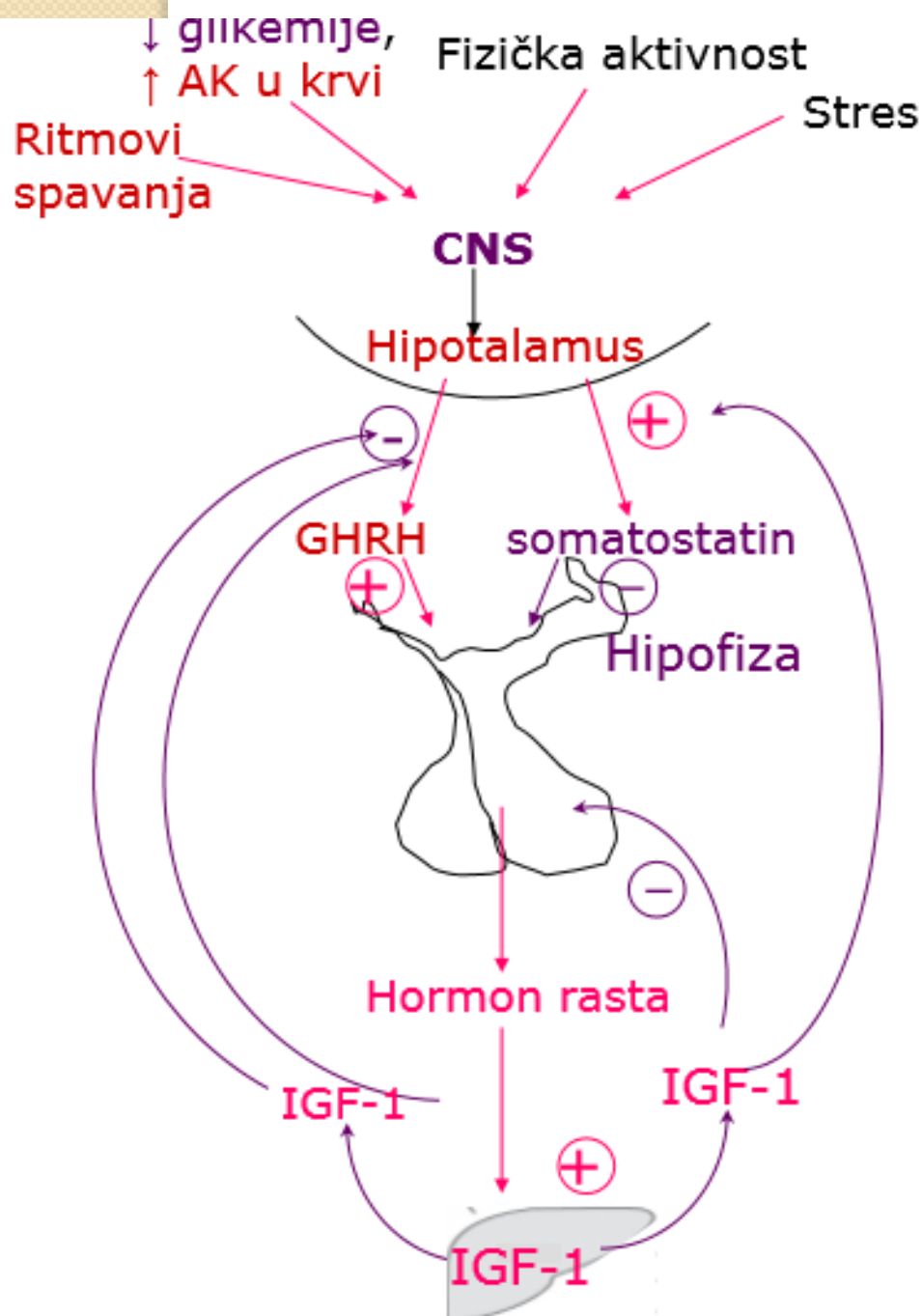
Direktni, stimulisanjem rasta i diferencijacije ćelija

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

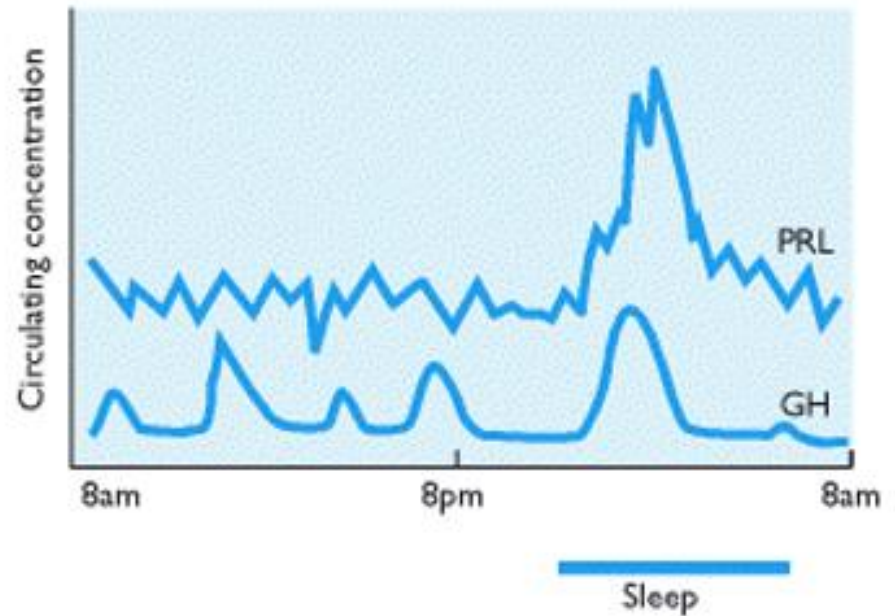
GHRH stimuliše, a somatostatin inhibira oslobađanje hormona rasta iz adenohipofize.

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

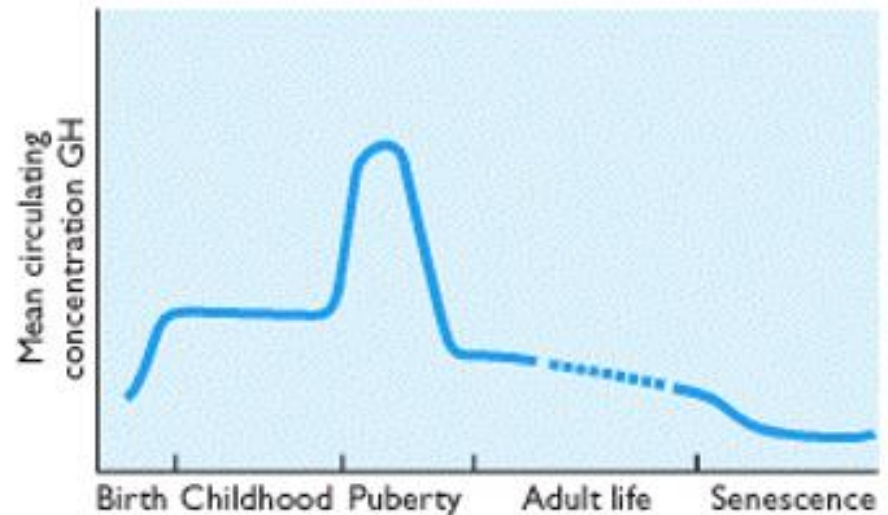
IGF-1 inhibira oslobađanje GHRH

Efekti mogu biti direktni ili indirektni

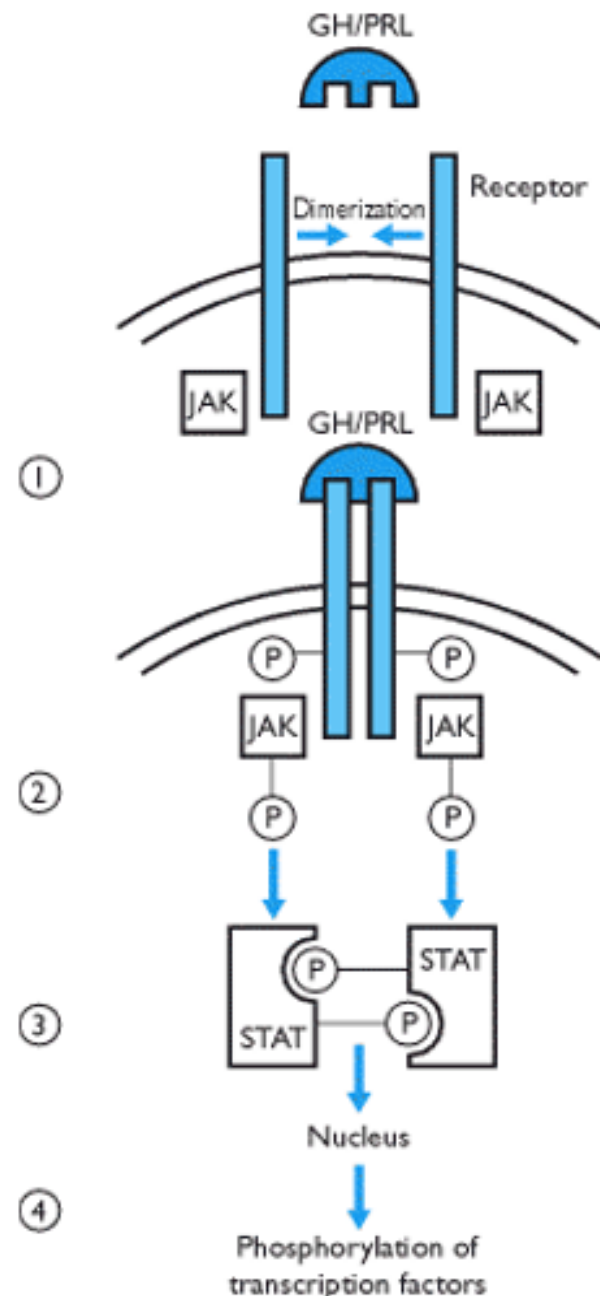
- Ukupan metabolički efekat hormona rasta je **povećanje koncentracije glukoze**.
- U odraslih se zapaža postojanje **pet pulseva u toku 24 sata** a najveći pik je prisutan u toku **noćnog spavanja**.



- 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

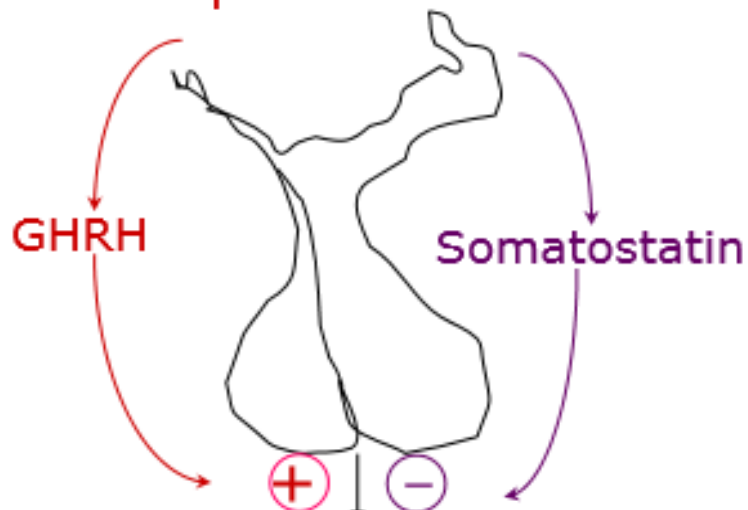
Rast ćelija mišićnog i visceralnog tkiva

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 355 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)

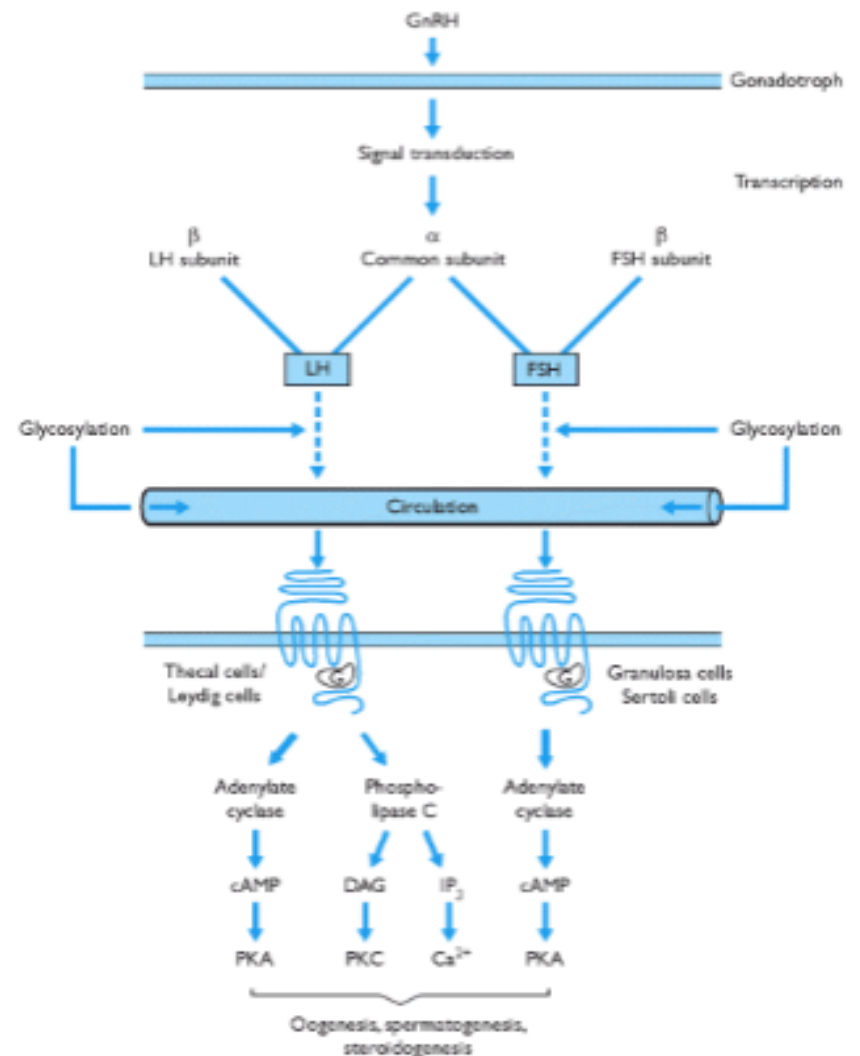
Bubreg: smanjen gubitak vode, Na⁺, K⁺- direktan osmoregulatoran efekat

Imunitet: povećava humoralni i celularni imunitet

II- glikoproteinski hormoni

- Najkompleksniji proteinski hormoni koji su do sada otkriveni su glikoproteini hipofize i placente: **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 famili hipofiznih i placentalnih glikoproteina (FSH, LH i hCG)- identična α subjedinica a različita β subjedinica

Tireotropne ćelije hipofize-TRH ima pozitivan efekat

T3 i T4 imaju negativan efekat

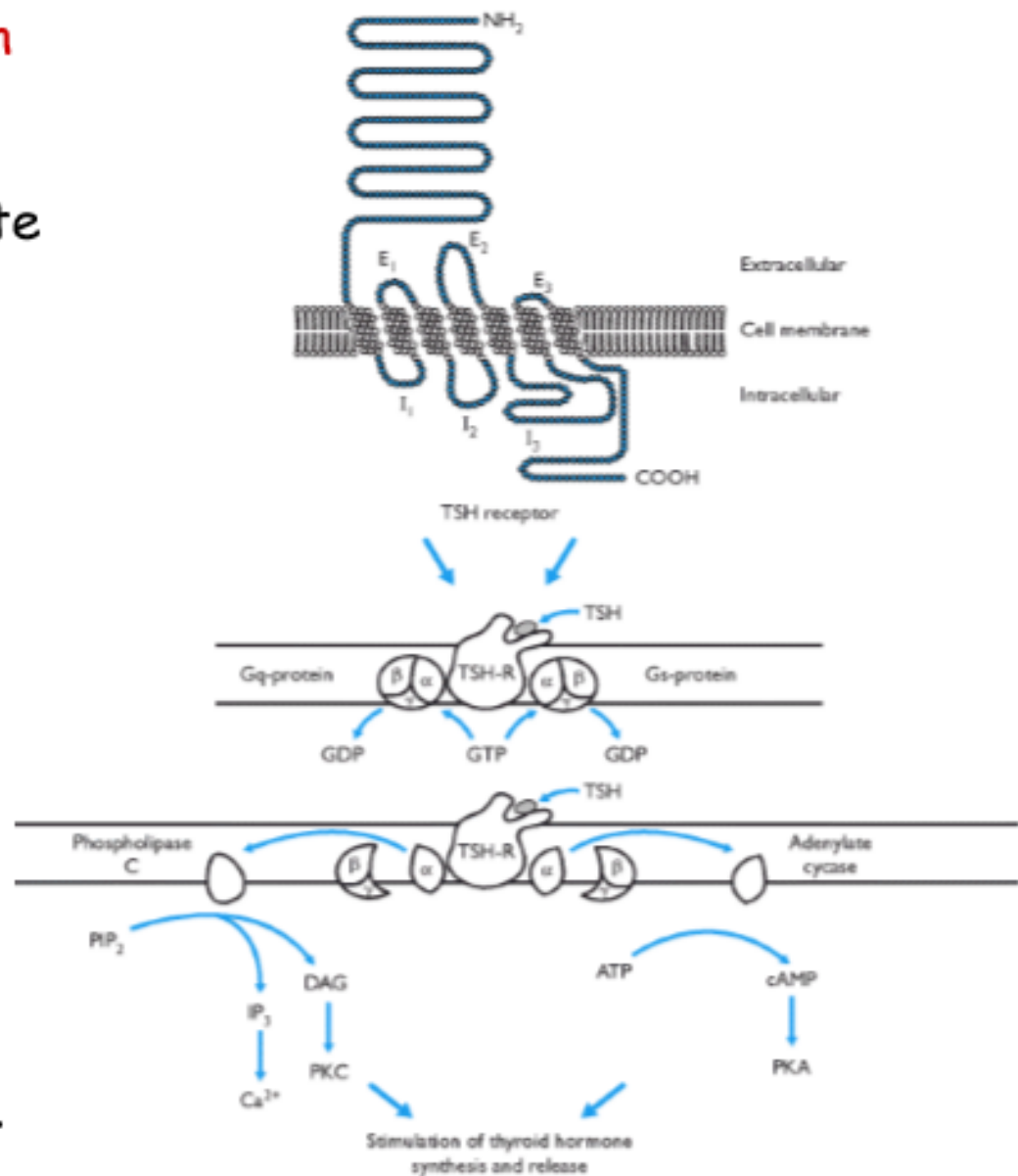
Cirkardijalni ritam sekrecije- maksimum u snu, porast sekrecije poslepodne

Pulsativna sekrecija- 2-6h između pikova

TSH stimuliše sve faze sinteze tiroidnih hormona

Mehanizam dejstva- cAMP i PIP2

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



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.

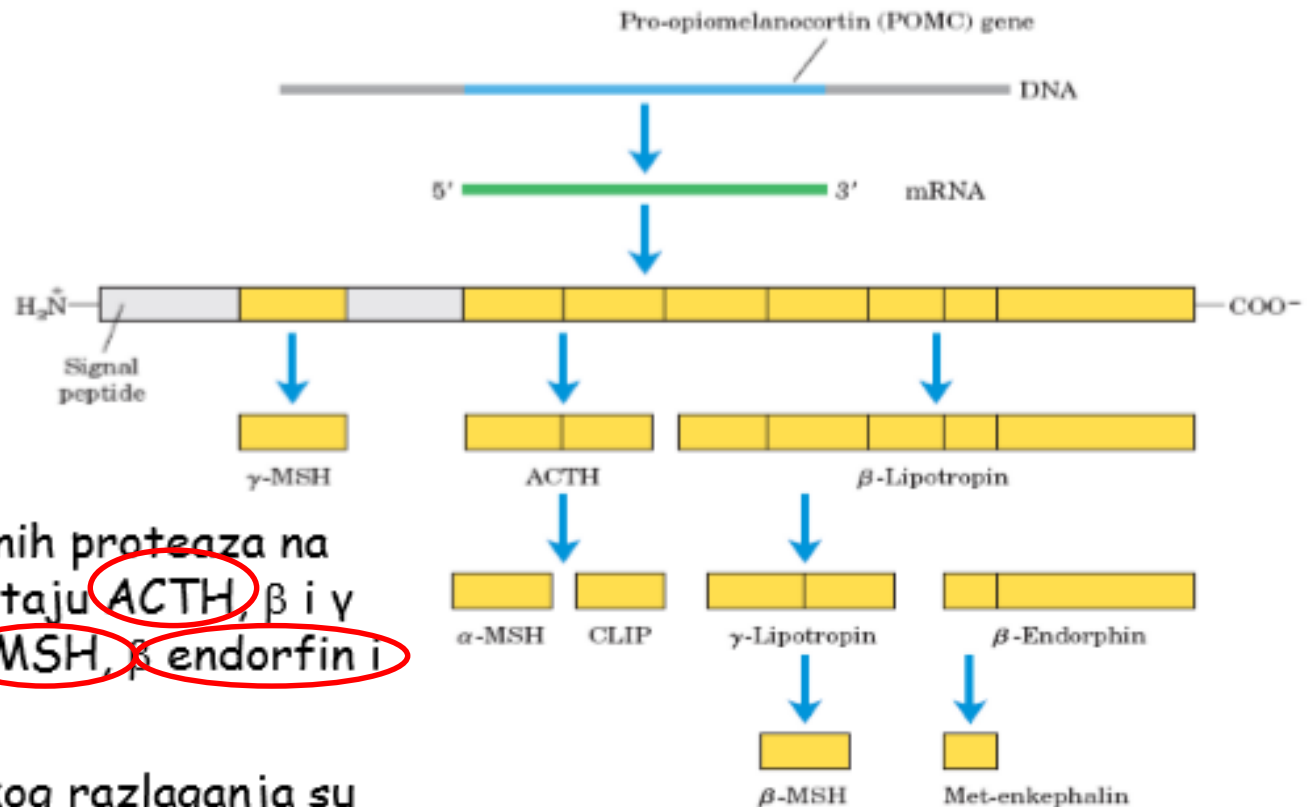
II- LH - cAMP

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



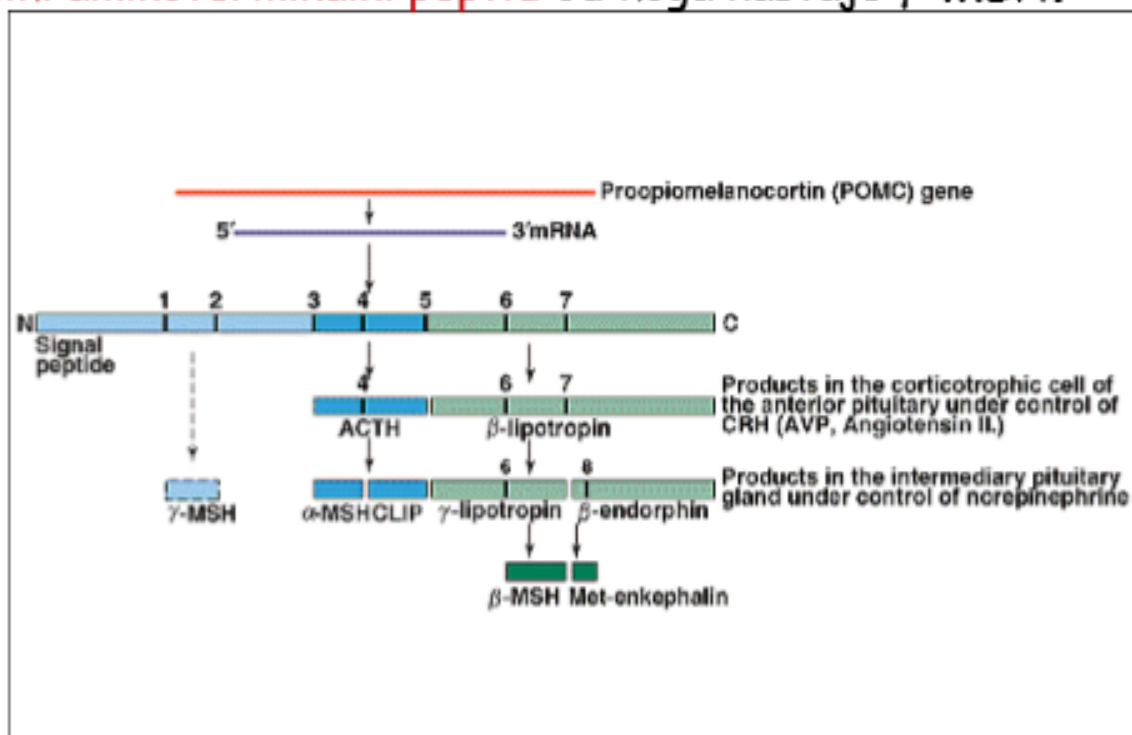
Dejstvom specifičnih proteaza na ovaj prekursor nastaju ACTH, β i γ lipotropin, α, β i γ MSH, β endorfin i Met-enkefalin.

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.

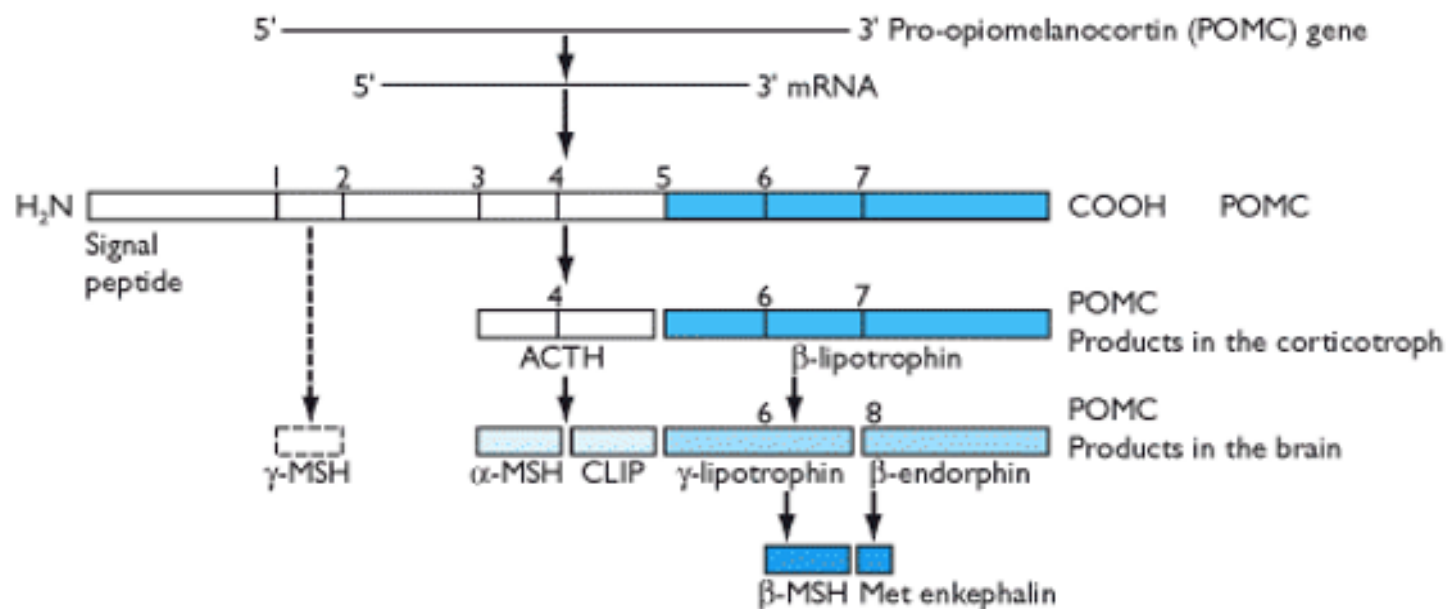


β LPH (lipotropin)- 91AK, predstavlja karboksilni kraj POMC. Indukuje lipolizu i mobilizaciju masnih kiselina ali mu je fiziološka uloga minimalna. Predpostavlja se da samo služi kao prethodnik β endorfina

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.