

*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

Hormoni koji učestvuju u regulisanju energetskeg metabolizma:

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

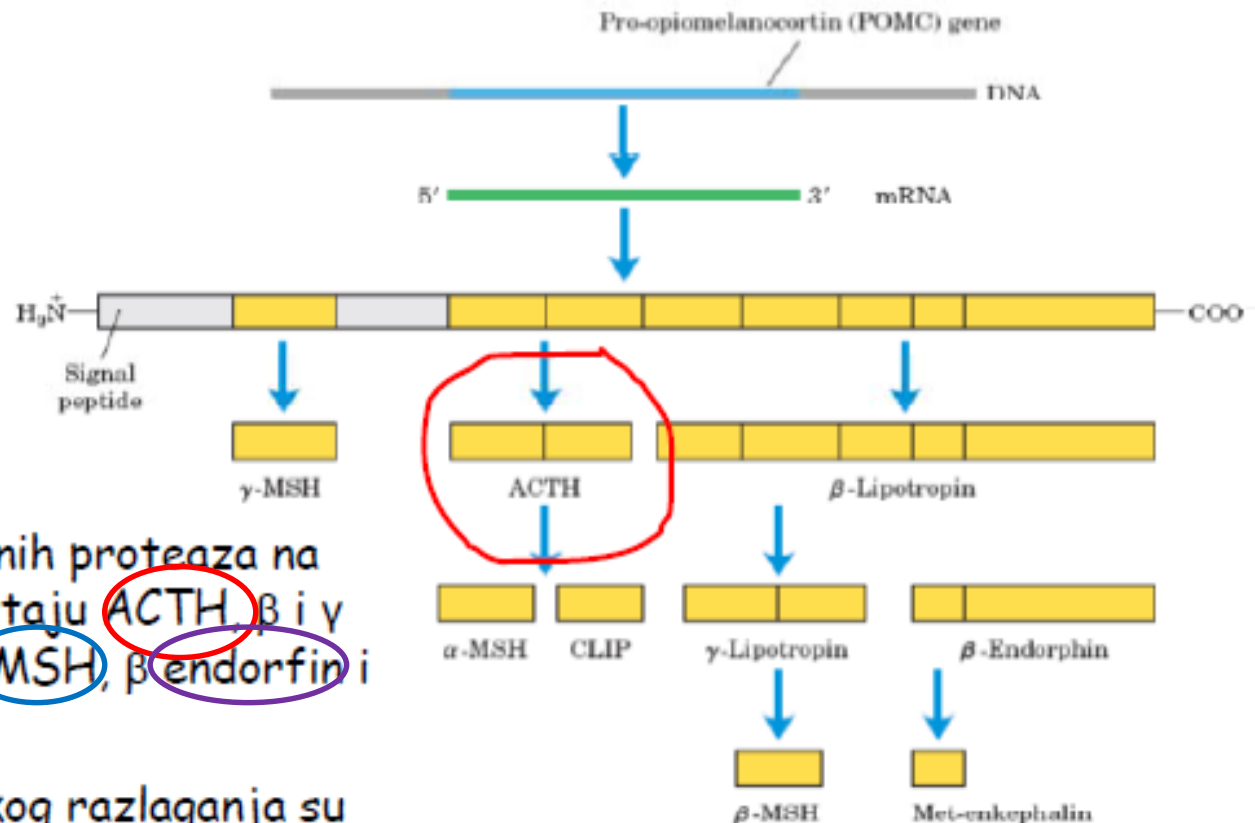
• Direktni stimulus za sintezu steroidnih hormona u kori nadbubrega jeste **ACTH** i smatra se da je direktni stimulus za sintezu steroidnih hormona porast unutarćelijskog cAMP i jona  $Ca^{++}$ , i ako u unutarćelijsku signalizaciju može biti uključen i inozitol trifosfat (**IP3**).

• 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).

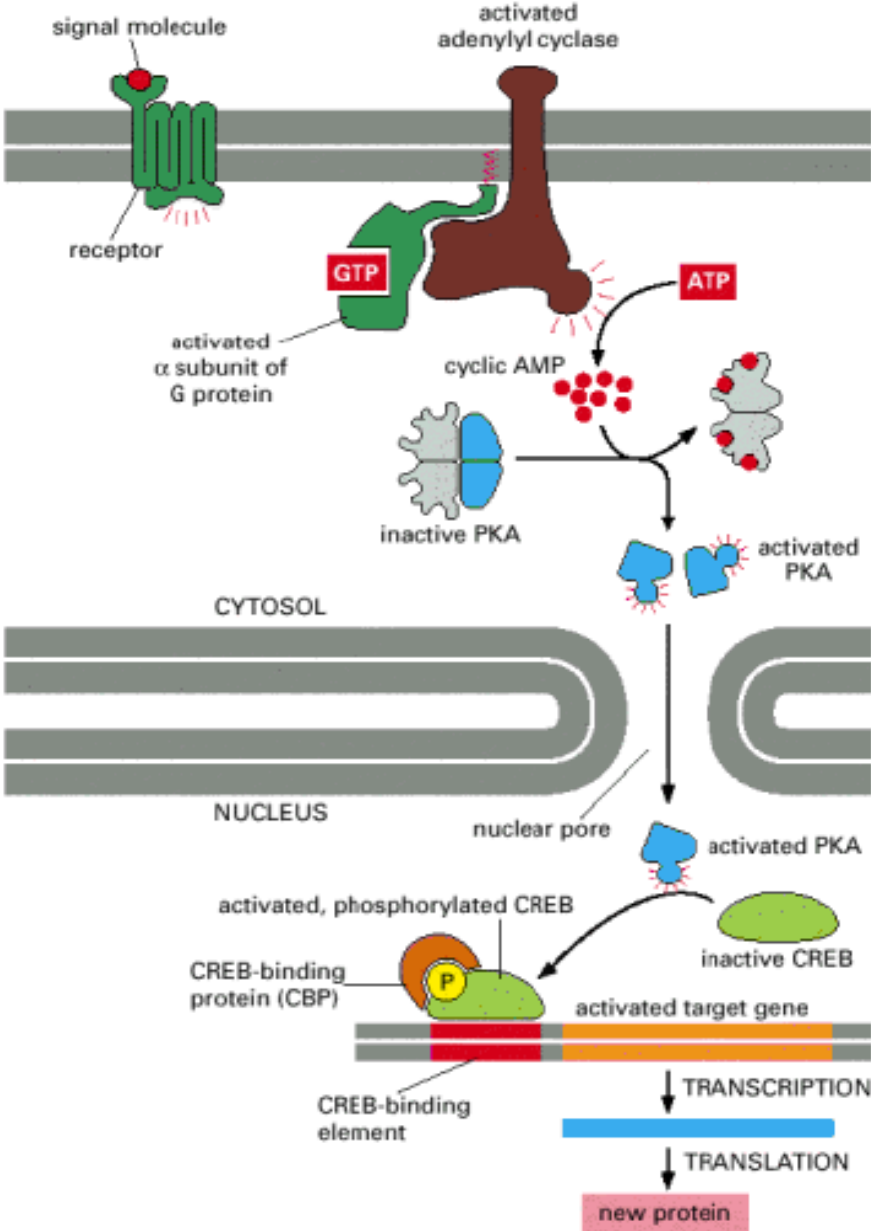
# Sinteza ACTH proteolitičkom obradom proopiomelanokortikorskog prekursora



Dejstvom specifičnih proteaza na ovaj prekursor nastaju  $\alpha$  i  $\beta$  lipotropin,  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  MSH,  $\beta$  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

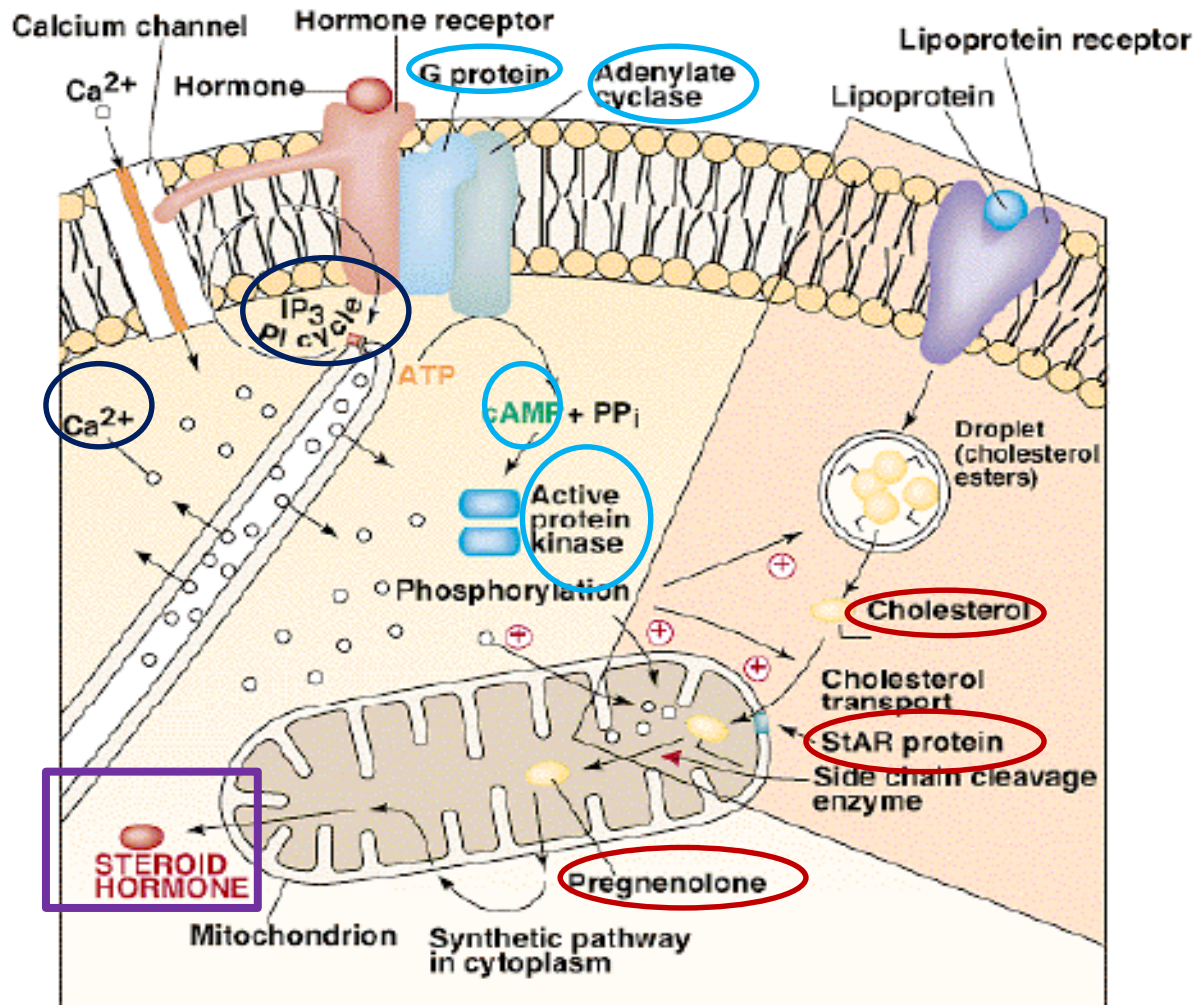
Ovaj transport holesterola kroz unutrašnju mitohondrijalnu membranu je posredovan steroidogenim akutno regulatornim (StAR) proteinom, čija aktivnost zavisi od ACTH. StAR je fosfoprotein molekulske mase od oko 30-kDa i kod ljudi je specifično eksprimiran u testisima i ovarijumima kao mestima steroidogeneze.

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

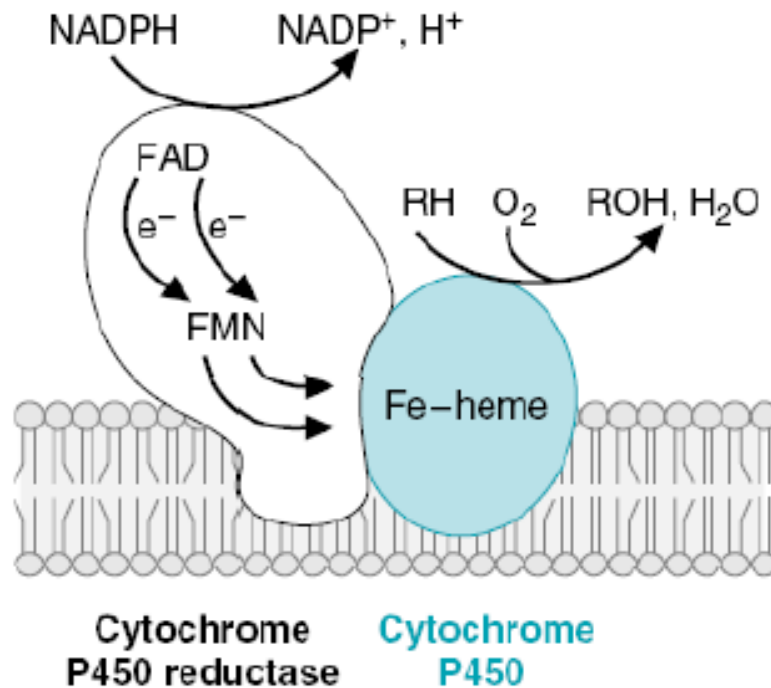
Polni hormoni



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<sub>2</sub> se vezuje za P<sub>450</sub> Fe-hem u aktivnom centru i aktivira se u reaktivnu formu prihvatanjem elektrona. Elektroni se predaju sa citohrom P<sub>450</sub> reduktaze, koja sadrži FAD, FMN ili Fe-S centar koji olakšavaju prenos pojedinačnog elektrona sa NADPH na O<sub>2</sub>.

Enzimi P450 koji su uključeni u steroidogenezu imaju nešto drugačiju strukturu. Za CYP2E1, RH je etanol (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH), a ROH je acetaldehid (CH<sub>3</sub>COH).

➤ 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

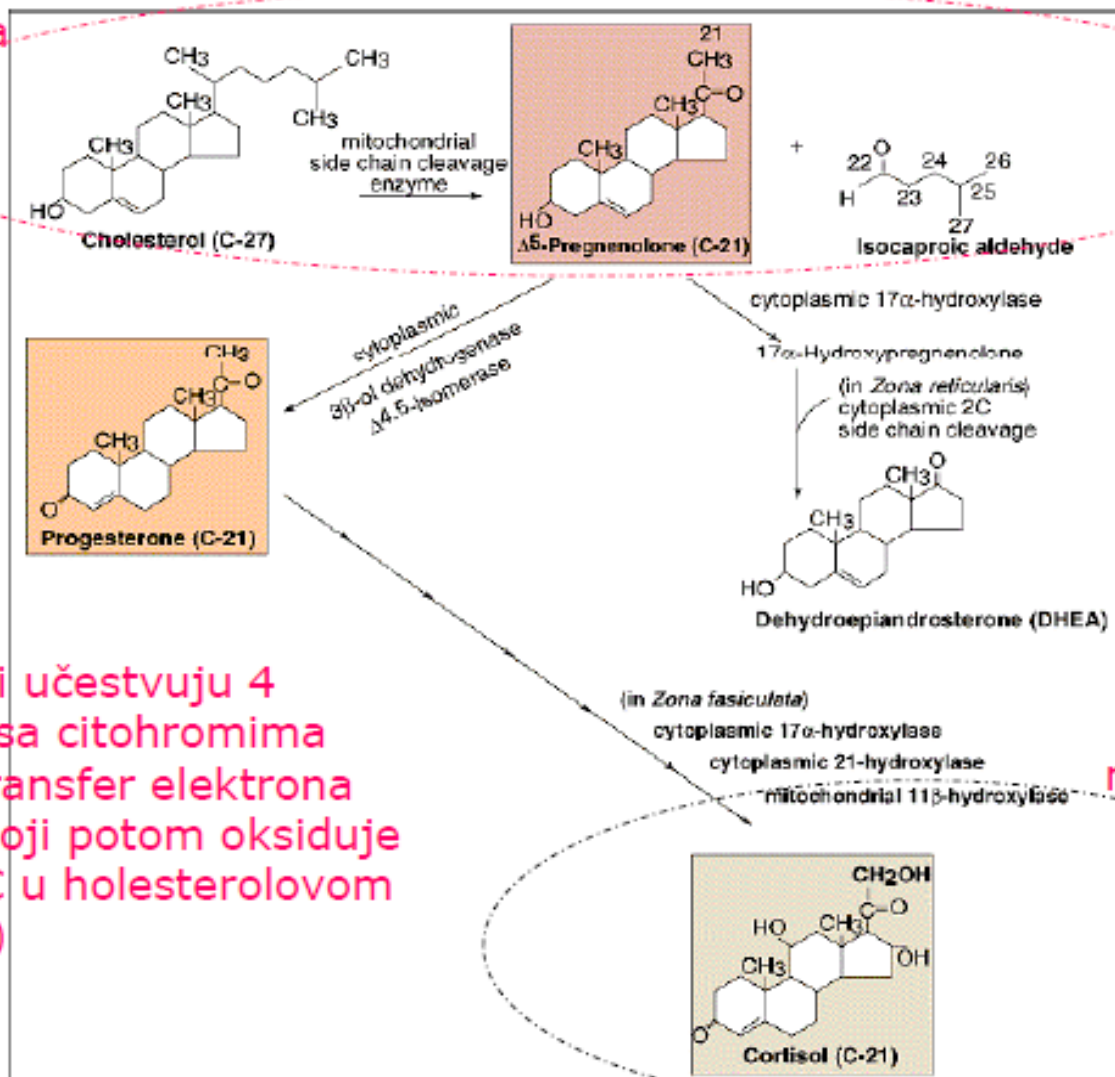
**KORTIZOL**

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 molekulski kiseonik i indukuju hidrosilaciju.
- **Prevođenje pregnenolona u progesteron** se dešava oksidacijom 3-OH grupe i izomerizaciju  $\Delta^5$  dvostruke veze u  $\Delta^4$  delovanjem  $3\beta$ -hidroksisteroid - dehidrogenaze (HSD).
- **Za sintezu kortizola i androgena** neophodna je hidrosilacija C-17 pregnenolona ili progesterona.
- **Kortizol** nastaje u narednim reakcijama hidrosilacije 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

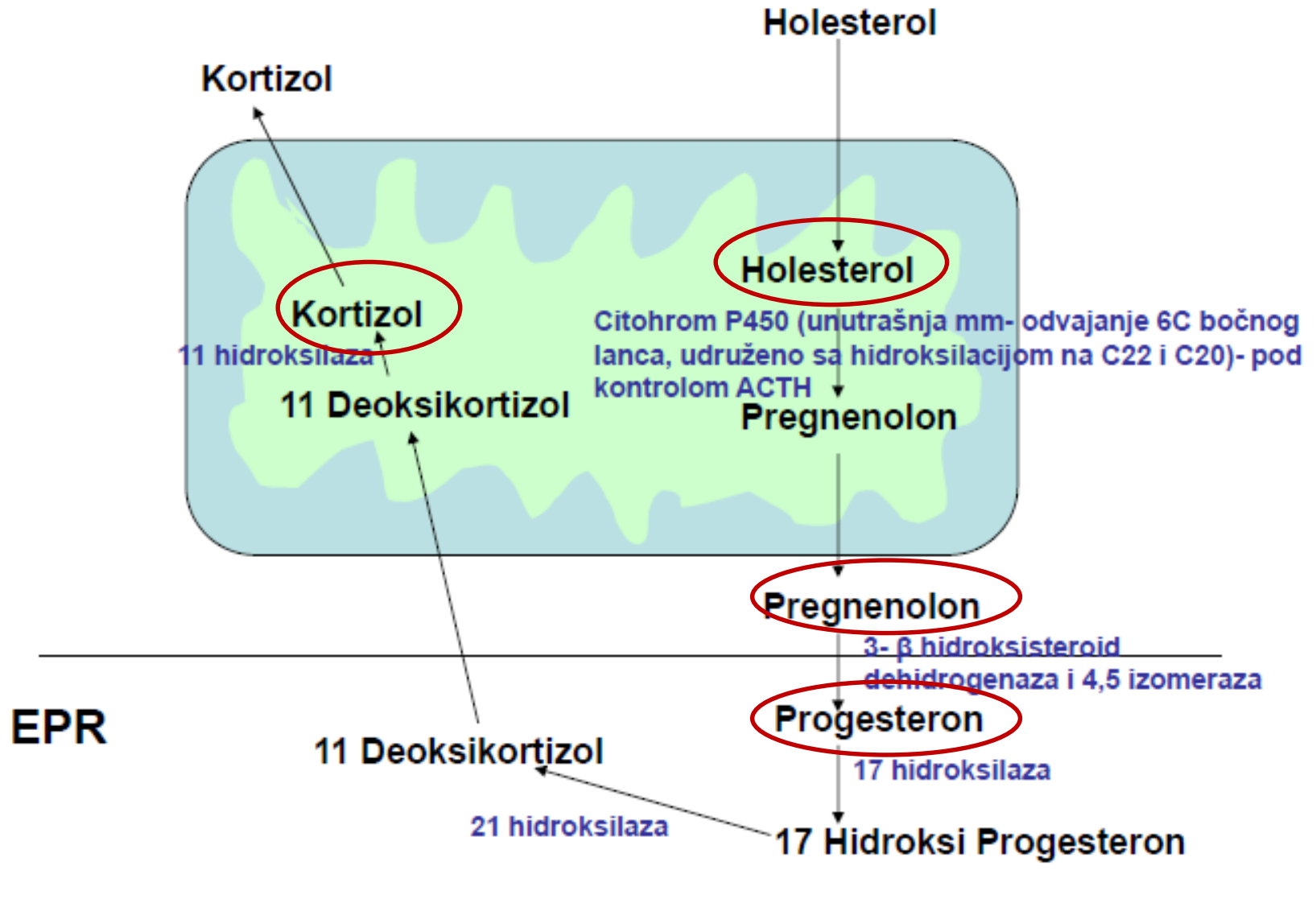
mitohondrija



U sintezi učestvuju 4 enzima sa citohromima P450 (transfer elektrona na O<sub>2</sub>, koji potom oksiduje atome C u holesterolovom prstenu)

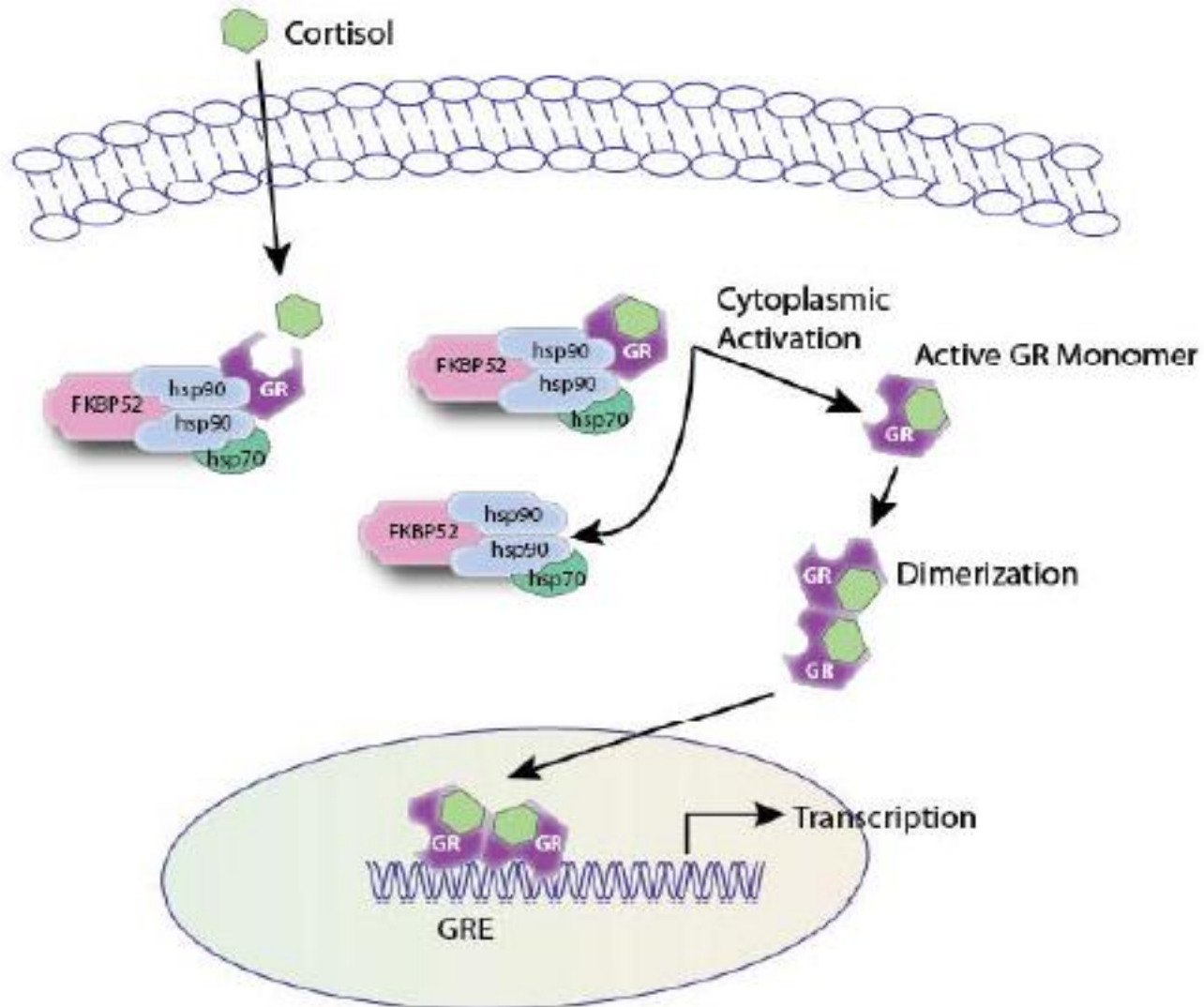
mitohondrija

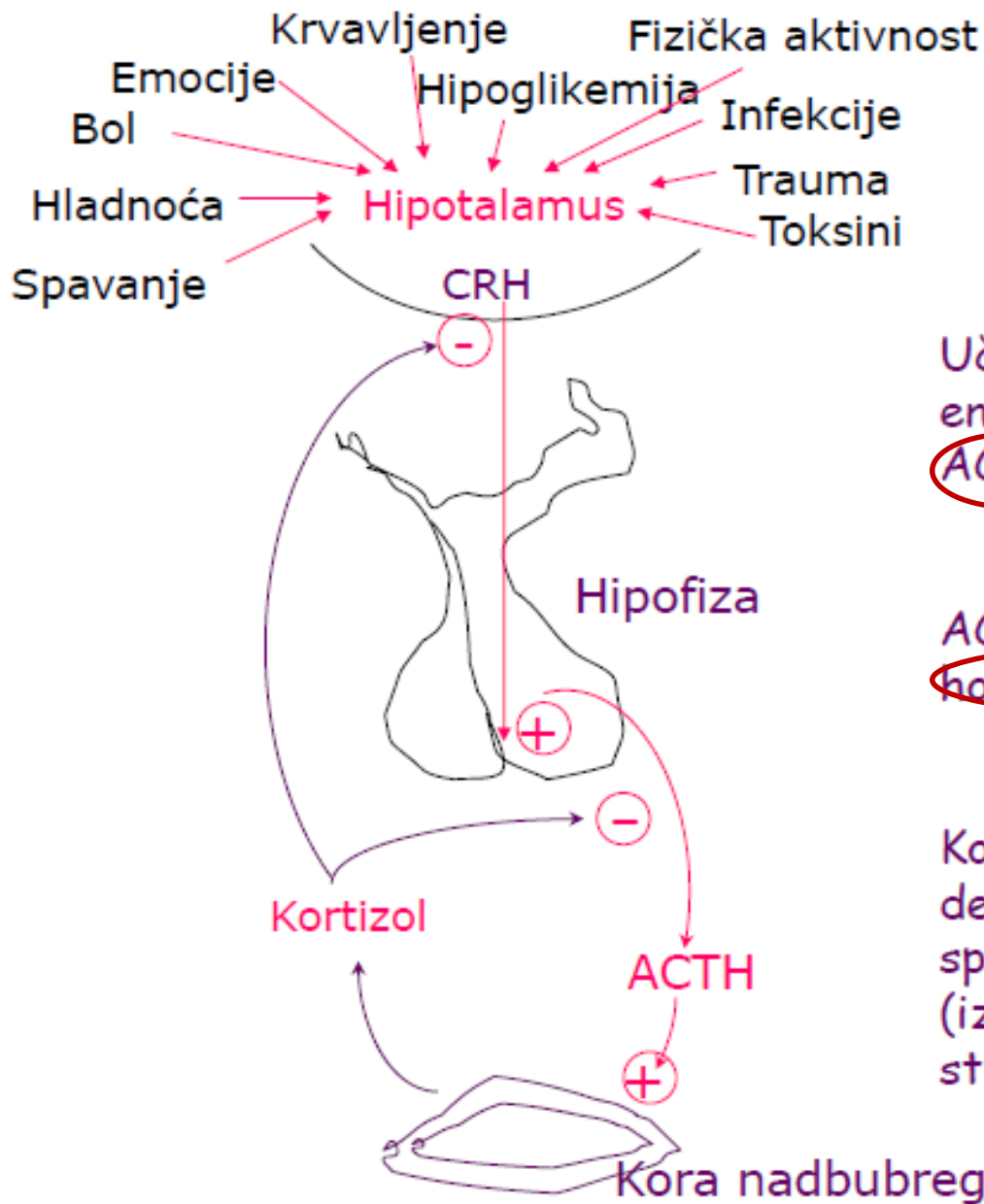
# Sinteza steroida obuhvata i stalno kretanje intremedijera između mitohondrija i glatkog EPR





# Mehanizam delovanja kortizola





## Regulacija sekrecije kortizola

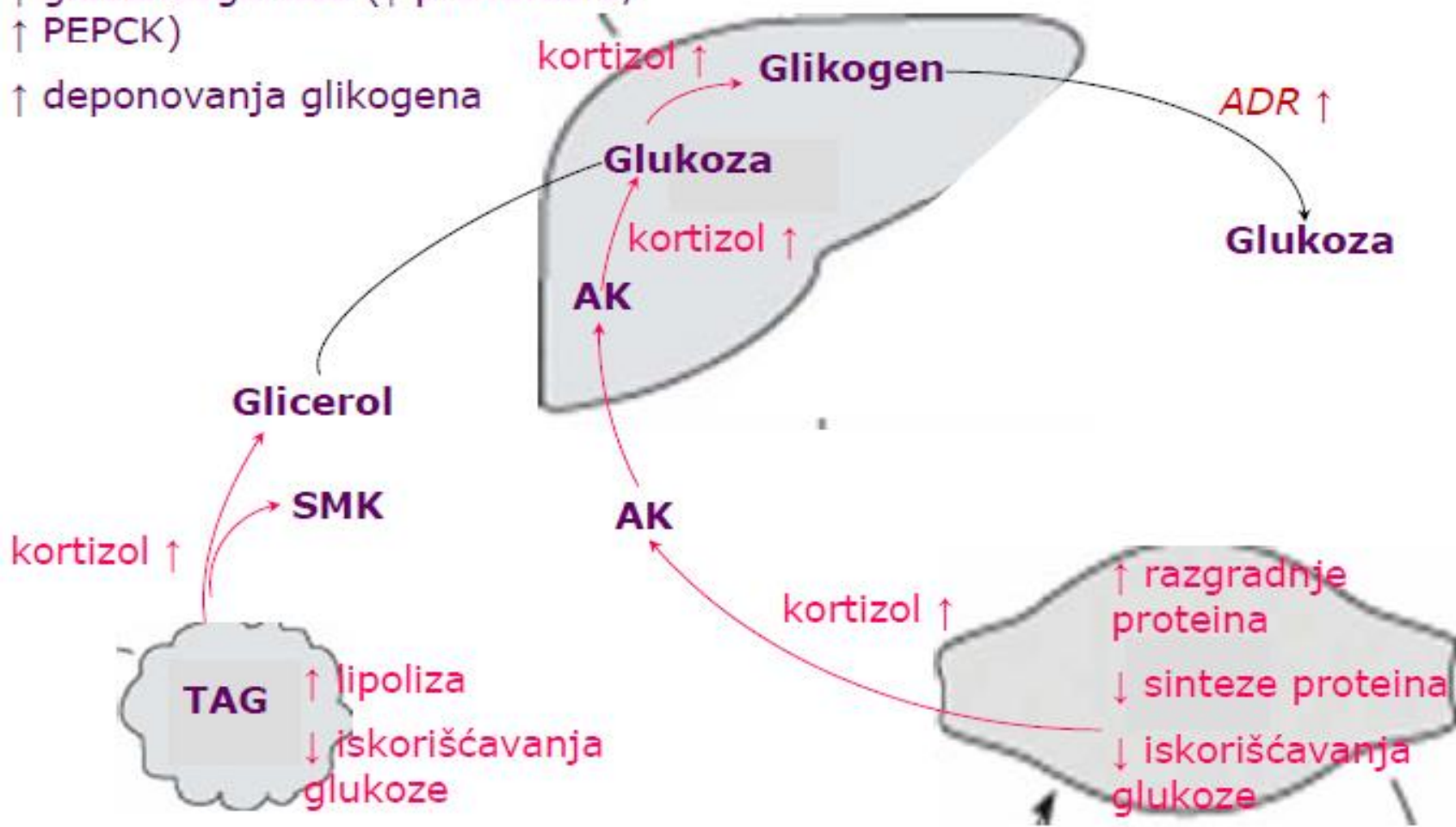
Učestvuje kaskada nervnih i endokrinih signala, preko CRH i **ACTH**

ACTH pospešuje konverziju **holesterola u pregnenolon**

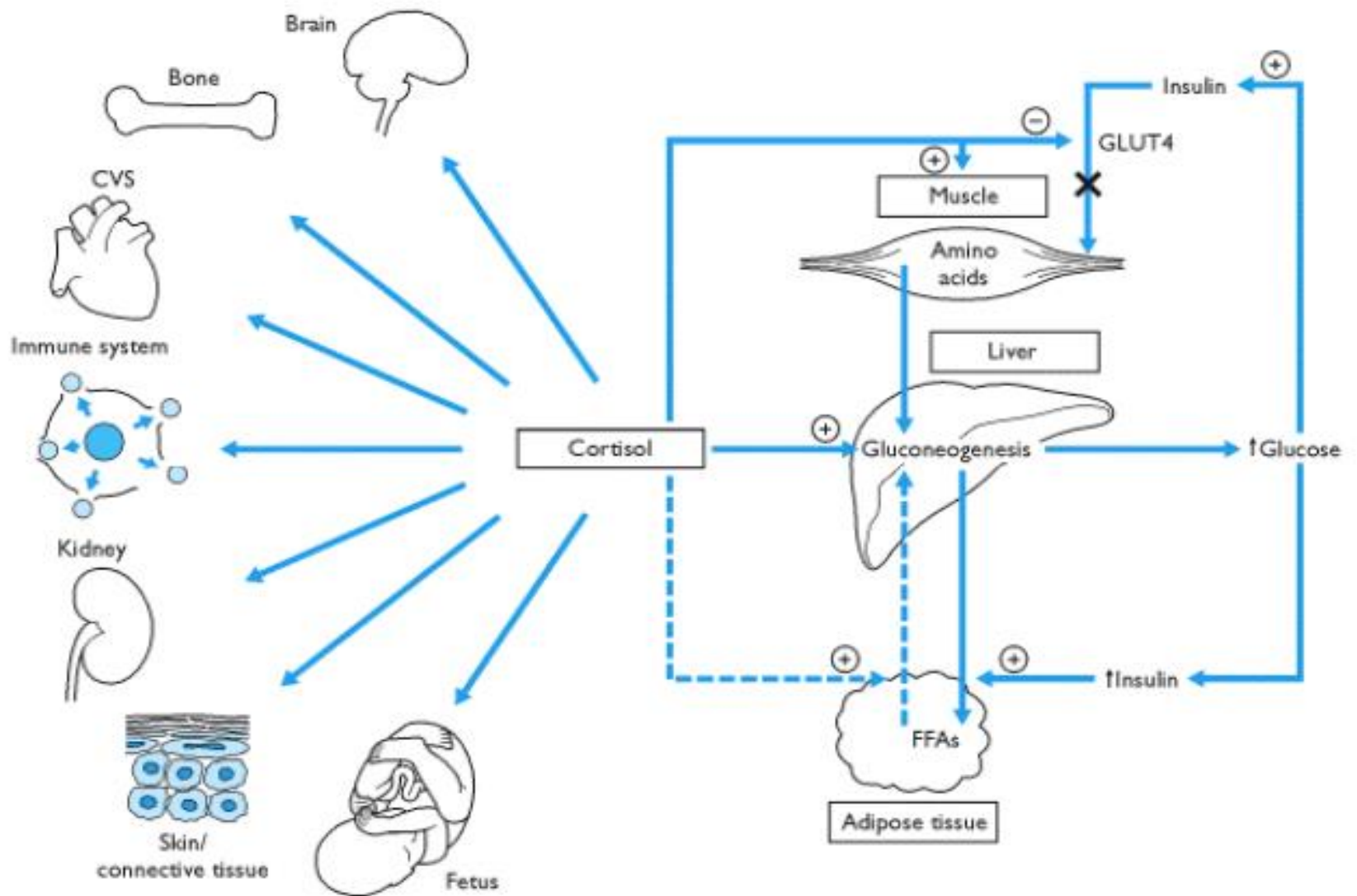
Koncentracija slobodnog kortizola deluje negativnom povratnom spregom na sekreciju CRH i ACTH (izuzev kod izuzetno velikog stresa)

# 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  $\text{Na}^+$  (1/3000 moći aldosterona)

↑ glomerularne filtracije u bubrezima

↓ oslobađanje ADH

## Kardiovaskularni sistem

Indirektni efekti (metabolizam vode i  $\text{Na}^+$ ) - održavanje cirkulatornog V

Održanje normalnog vazomotornog odgovora na vazokonstriktore

## Skeletni mišići

Održanje mikrocirkulacije u mišiću

Utiču na masu: ↑ katabolizma proteina i ↓ sinteze proteina

## CNS

Indirektni: održanje normalne mikrocirkulacije

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

↓ 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)

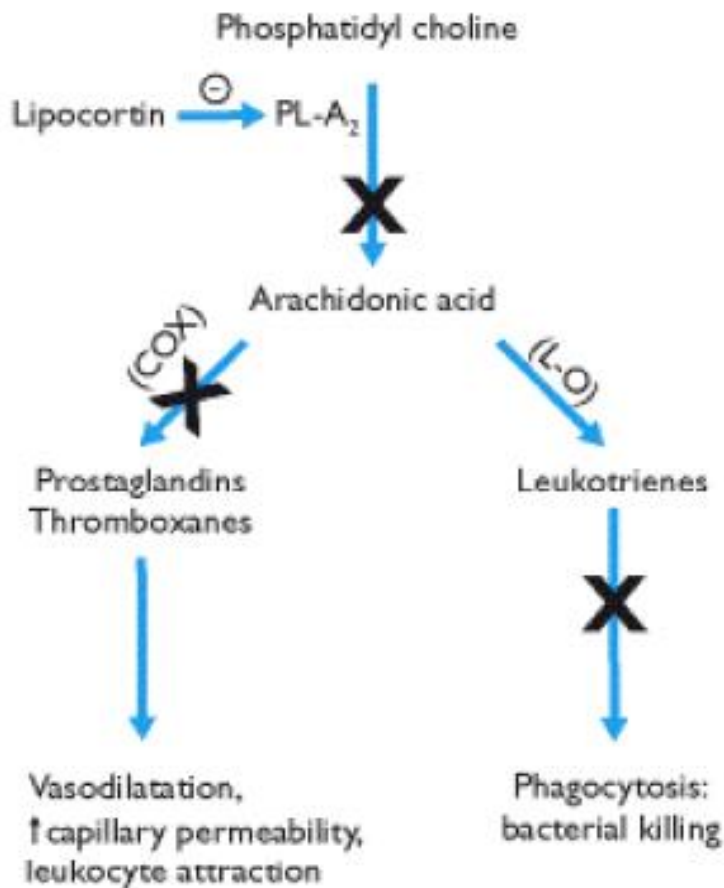
Inhibira kasne zapaljenske efekte (proliferacija kapilara i fibroblasta, deponovanje kolagena, i kasnije, nastajanje ožiljka)

## Imunosupresivna dejstva

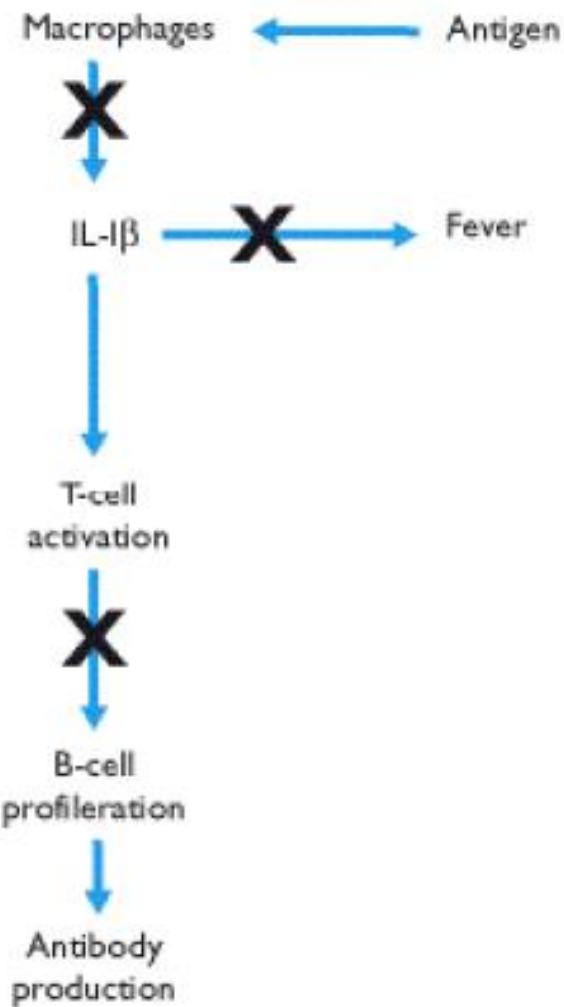
Sprečavanje manifestacija humoralne i celularne imunosti

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

### Inflammatory response



### Immune responses

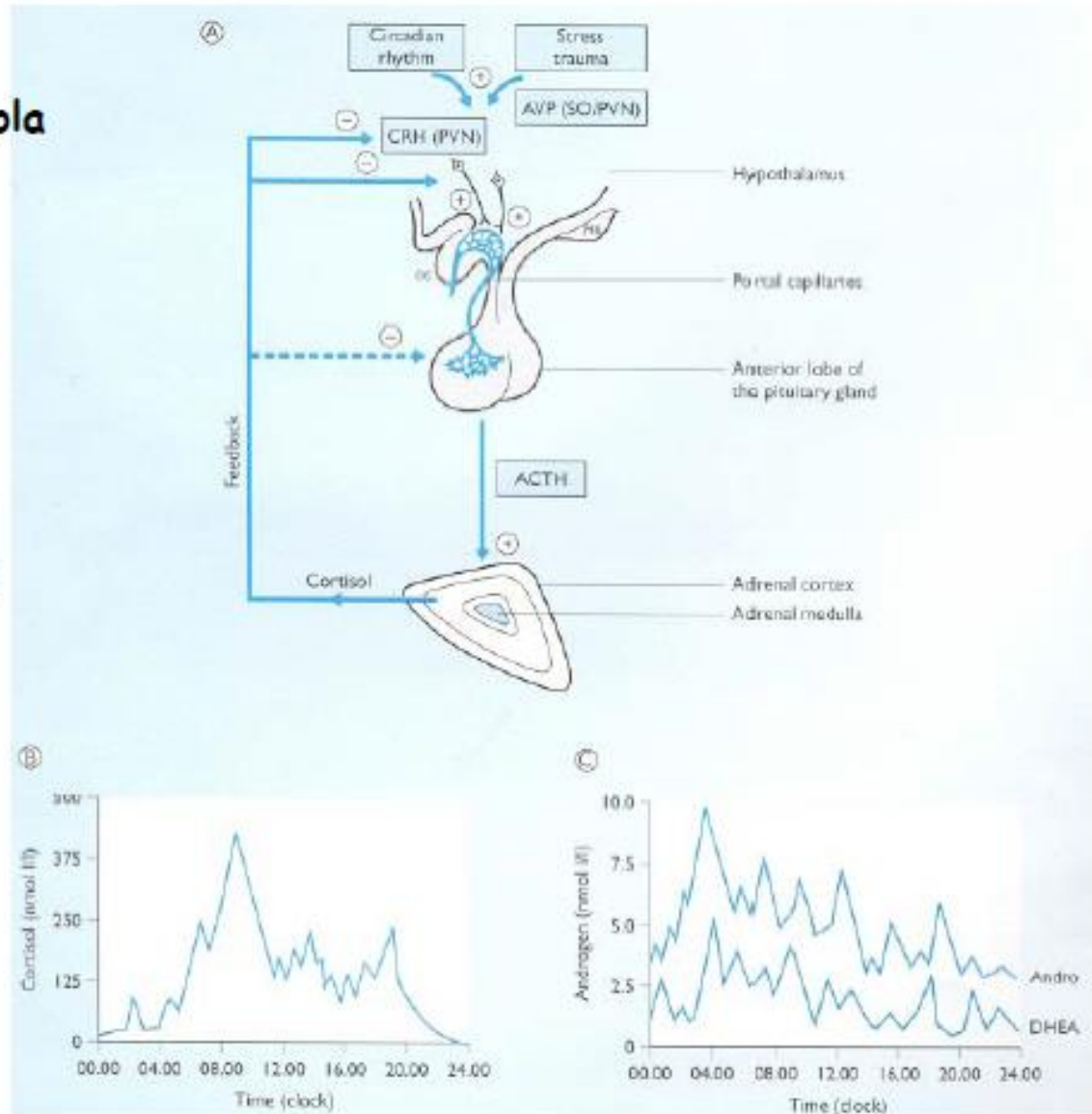


# ***Sinteza u ranim jutarnjim satima (6-7), stimuliše i sintezu polnih hormona !!!!!***

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 <b>deponovanje</b> hranljivih materija nakon obroka Pospešuje <b>rast</b>	Stimuliše <b>deponovanje</b> glukoze u obliku <b>glikogena</b> Stimuliše <b>sintezu MK</b> i deponovanje Stimuliše preuzimanje AK i <b>sintezu proteina</b>
glukagon	<b>Mobilizacija</b> hranljivih materija Održava <b>glikemiju</b> između obroka	Aktivira <b>glukoneogenezu</b> i <b>glikogenolizu</b> Aktivira <b>oslobađanje MK</b> iz masnog tkiva
adrenalin	<b>Mobilizacija</b> hranljivih materija tokom <b>akutnog stresa</b>	Stimuliše dobijanje <b>glukoze</b> iz <b>glikogena</b> Stimuliše <b>oslobađanje MK</b> iz masnog tkiva
kortizol	Obezbeđuje <b>prilagođavanje</b> promenljivim potrebama tokom dužeg perioda	Stimuliše <b>mobilizaciju AK</b> iz proteina mišića Stimuliše <b>glukoneogenezu</b> Stimuliše <b>oslobađanje MK</b> 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

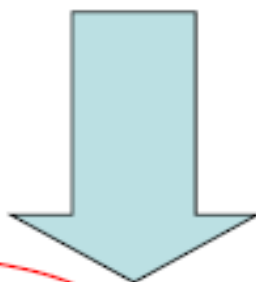
## METABOLIČKI ASPEKT

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



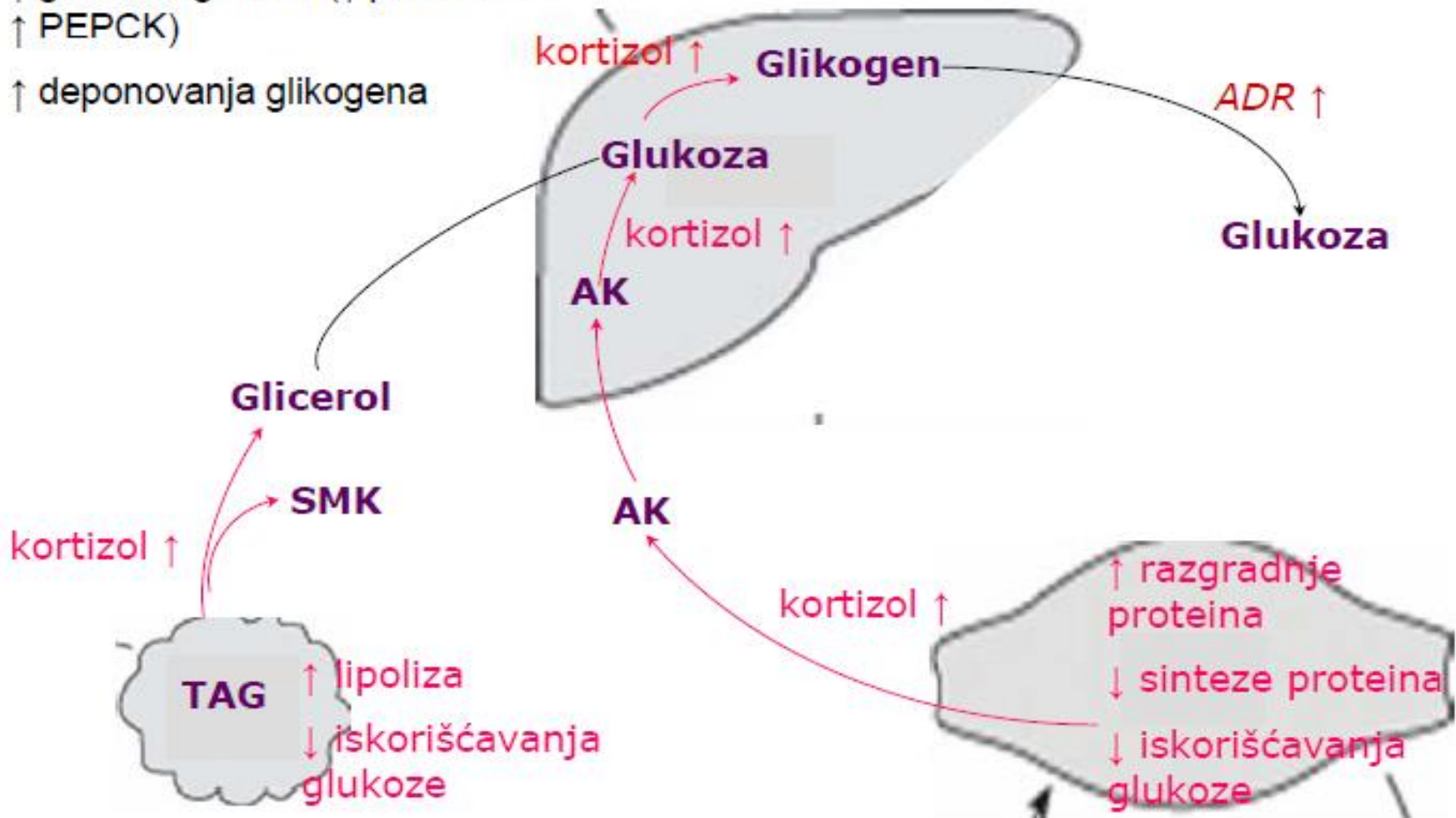
## Poremećaj metabolizma kao posledica visoke koncentracije kortizola

kortizol	Obezbeđuje <b>prilagođavanje</b> promenljivim potrebama tokom dužeg perioda	Stimuliše mobilizaciju <b>AK</b> iz proteina mišića Stimuliše <b>glukoneogenezu</b> Stimuliše <b>oslobađanje MK</b> 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

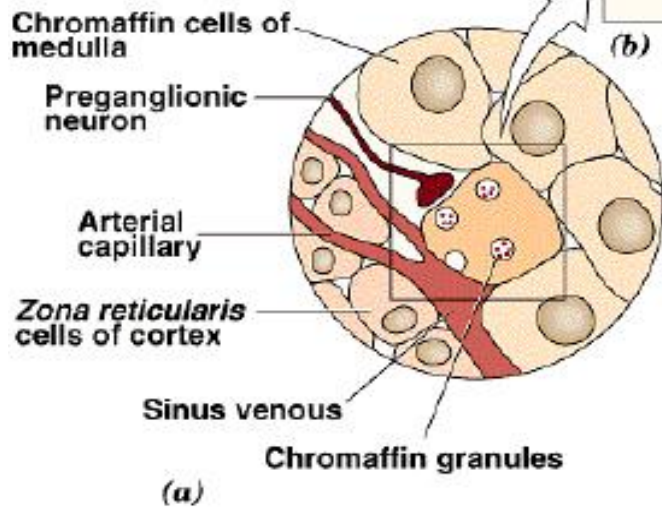
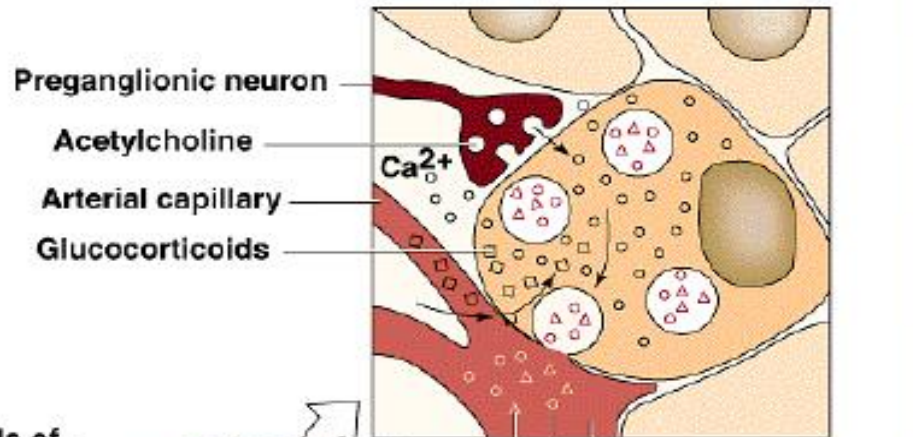
- Usporeno zarastanje rana (~30%)
- Policitemija (~10%)
- Kamen u buregu (~10%)
- Glavobolje (~10%)
- Egzoftalmus (~10%)

## Nastanak osteoporoze kod hronične primene glukokortikoidne terapije. Zašto?

Gubitak koštane mase tokom hronične primene kortikosteroidne 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.

# Kateholamini

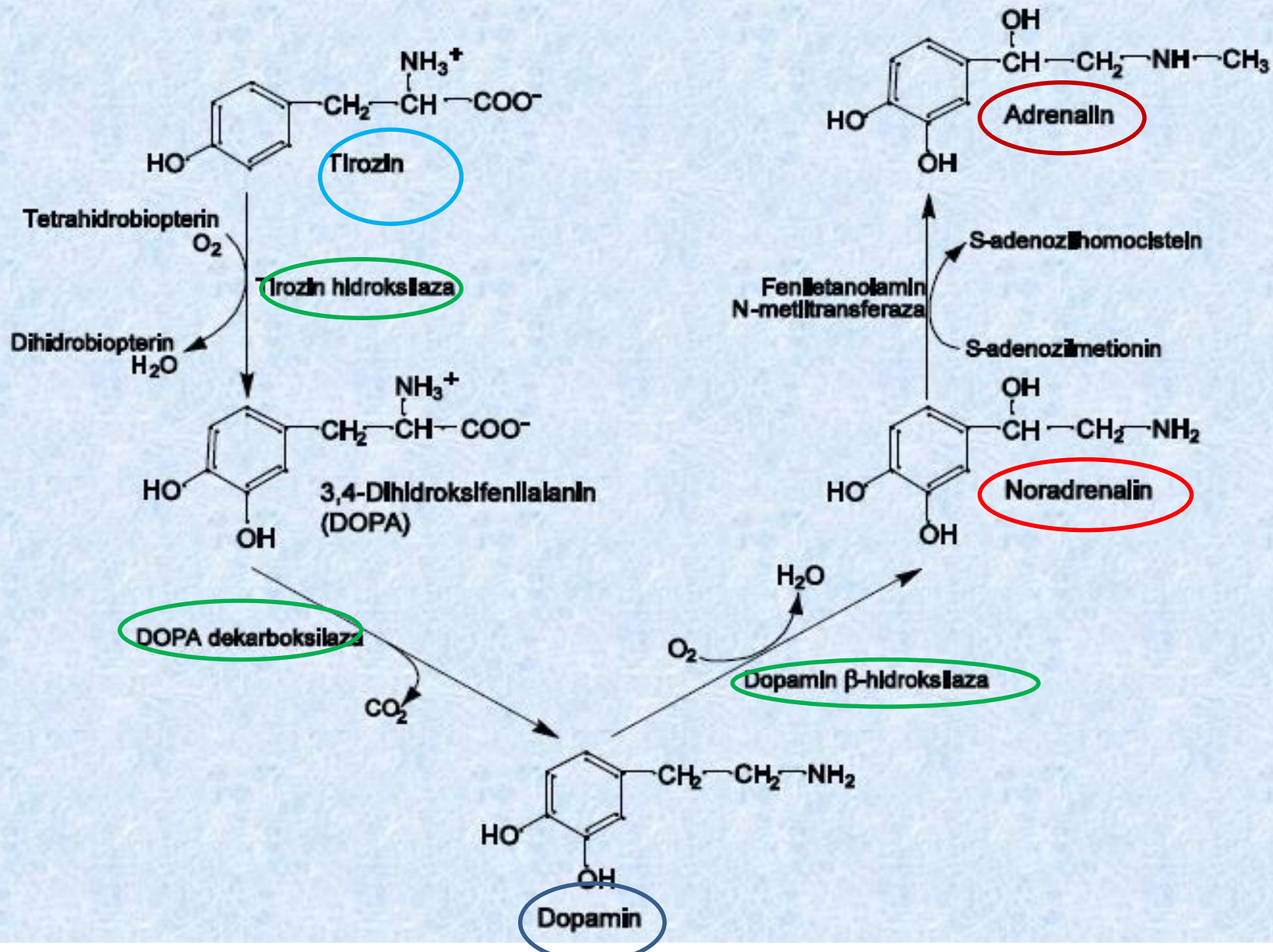


Sintetišu se prevashodno u srži nadbubrega, simpatičkim neuronima, i određenim lokalizacijama u CNS-u.

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

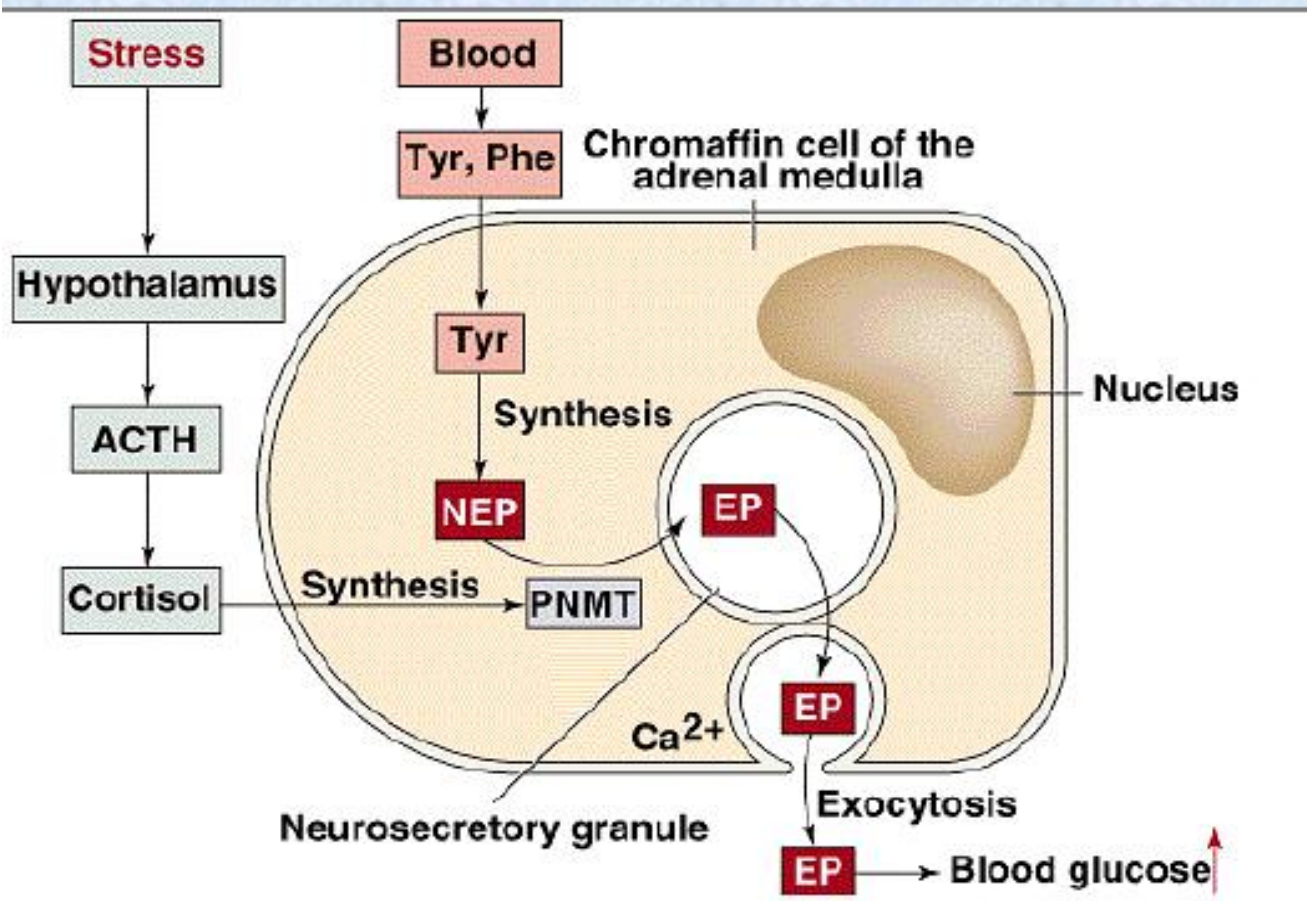


# Reakcije sinteze kateholamina





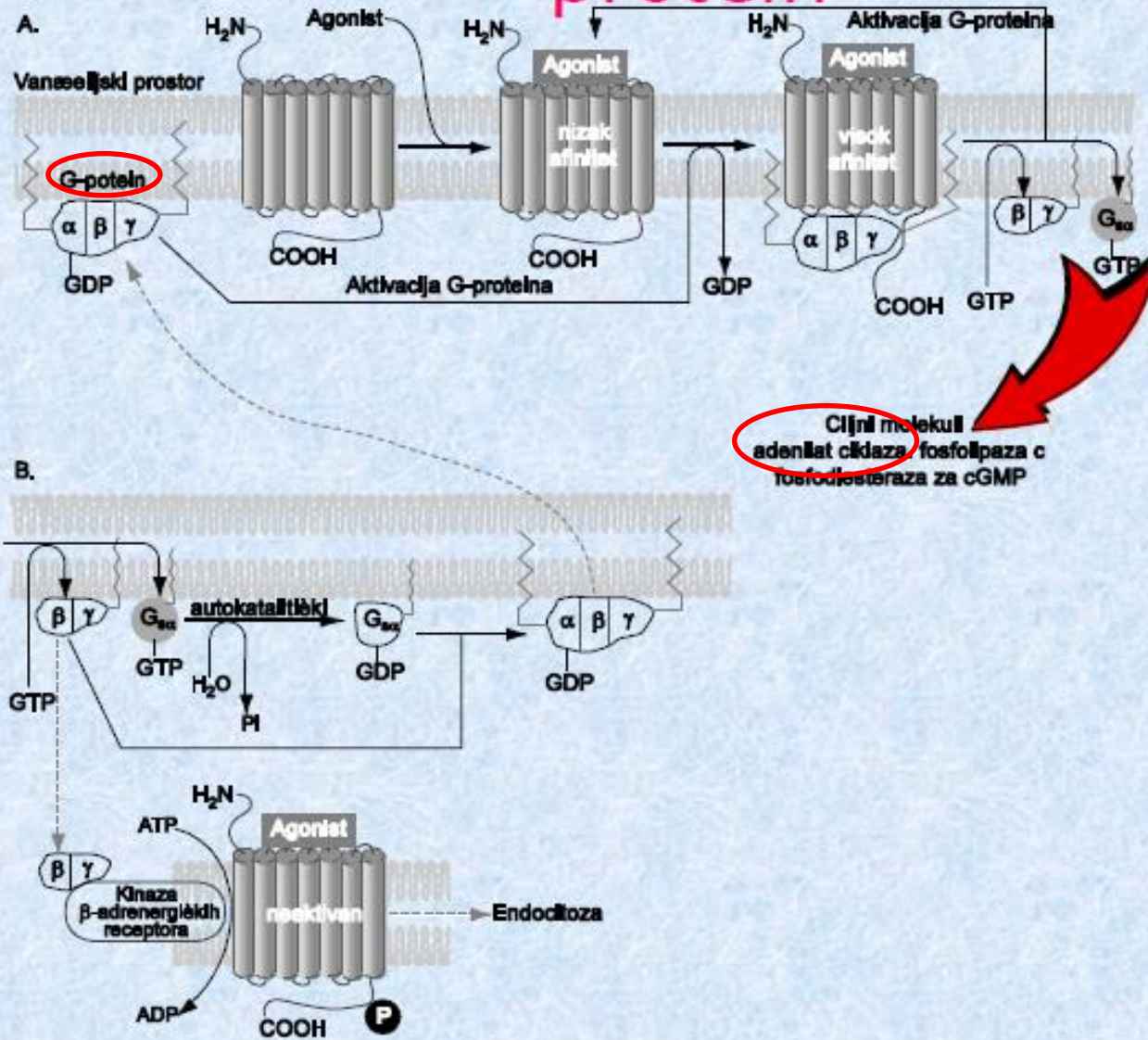
# Biosinteza, pakovanje i oslobađanje adrenalina u ćelijama srži nadbubrežne žlezde



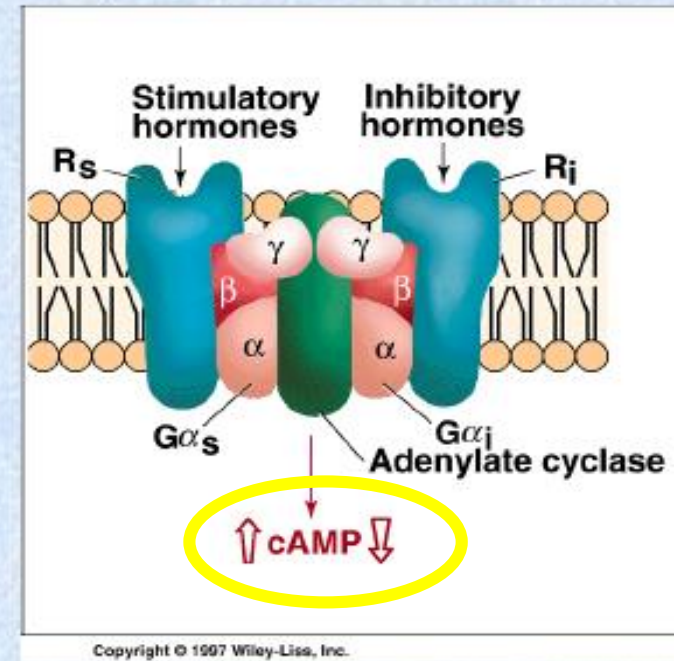
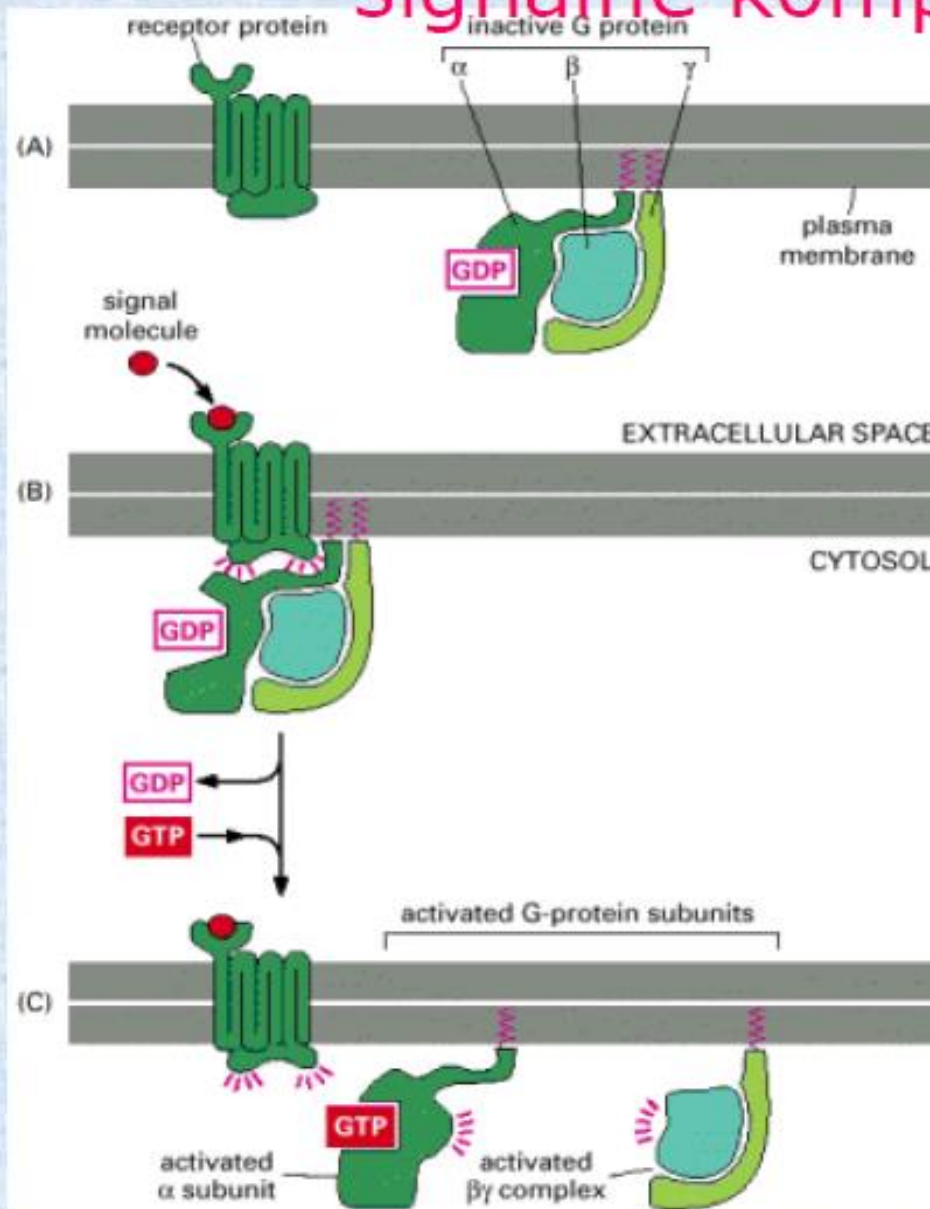
Signal za sekreciju je odgovor neurona (ACh) na stres, kao i dejstvom glukokortikoida u odgovoru na stres.



# Delovanje preko receptora vezanih za G protein



# Razdvajanje aktiviranog G proteina na dve signalne komponente





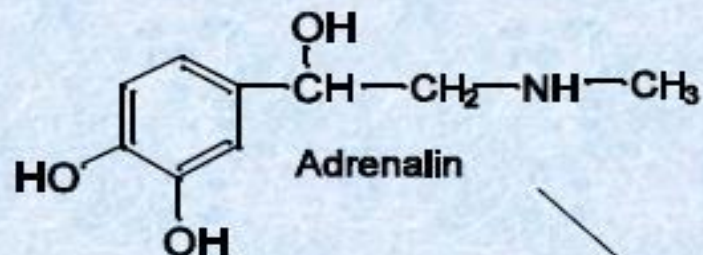
# cAMP je unutarćelijski signal kod mnogih fizioloških odgovora

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

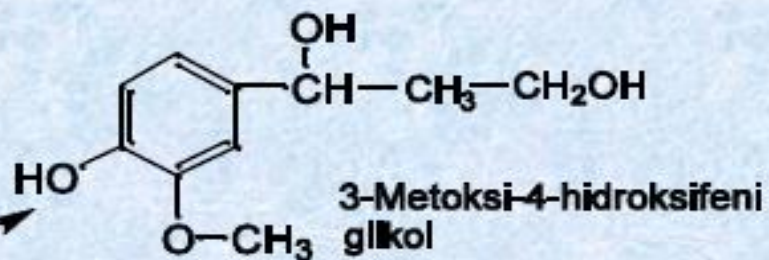
Hormoni koji stimulišu AC	Hormoni koji inhibiraju AC
ACTH	Acetilholin
ADH	$\alpha_2$ adrenergici
<b><math>\beta</math>-adrenergici</b>	Angiotenzin II
Kalcitonin	somatostatin
CRH	
FSH	
Glukagon	
hCG	
LH	
PTH	
TSH	
MSH	



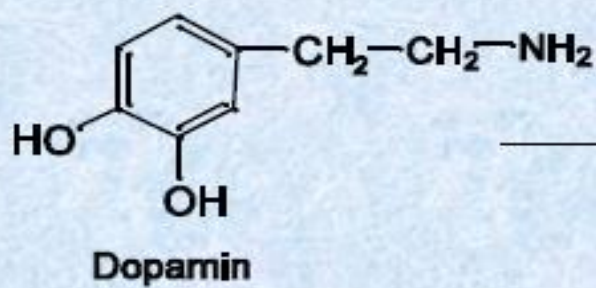
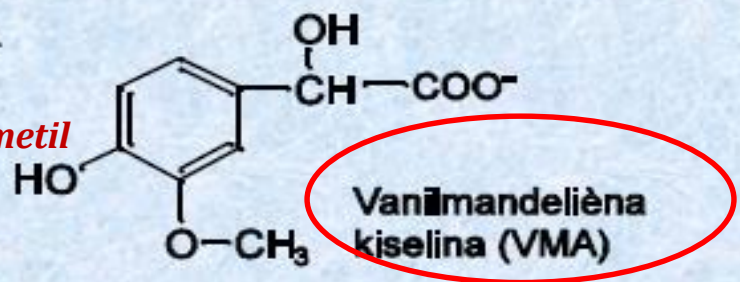
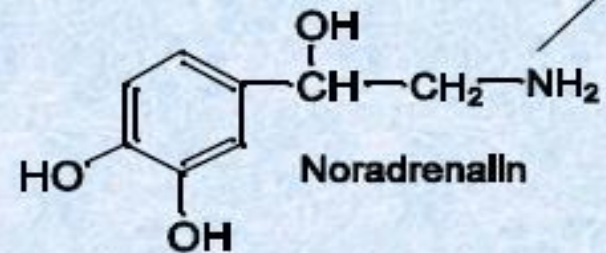
# Razgradnja kateholamina



**MAO**



**COMT**  
*Katehol-ortometil transferaza*





# **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).

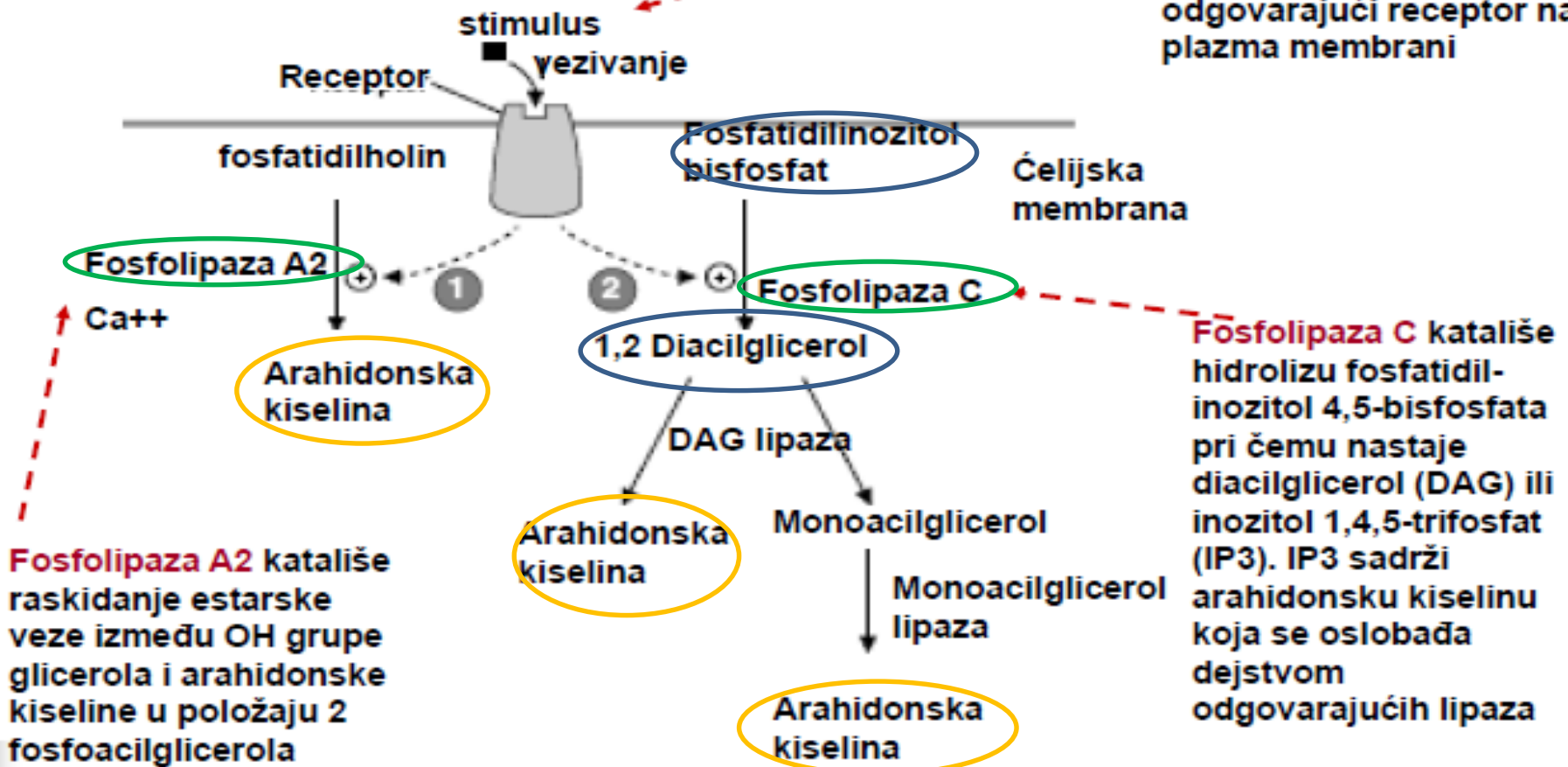


**Arahidonska kiselina**

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





# Pregled metabolizma eikosanoida

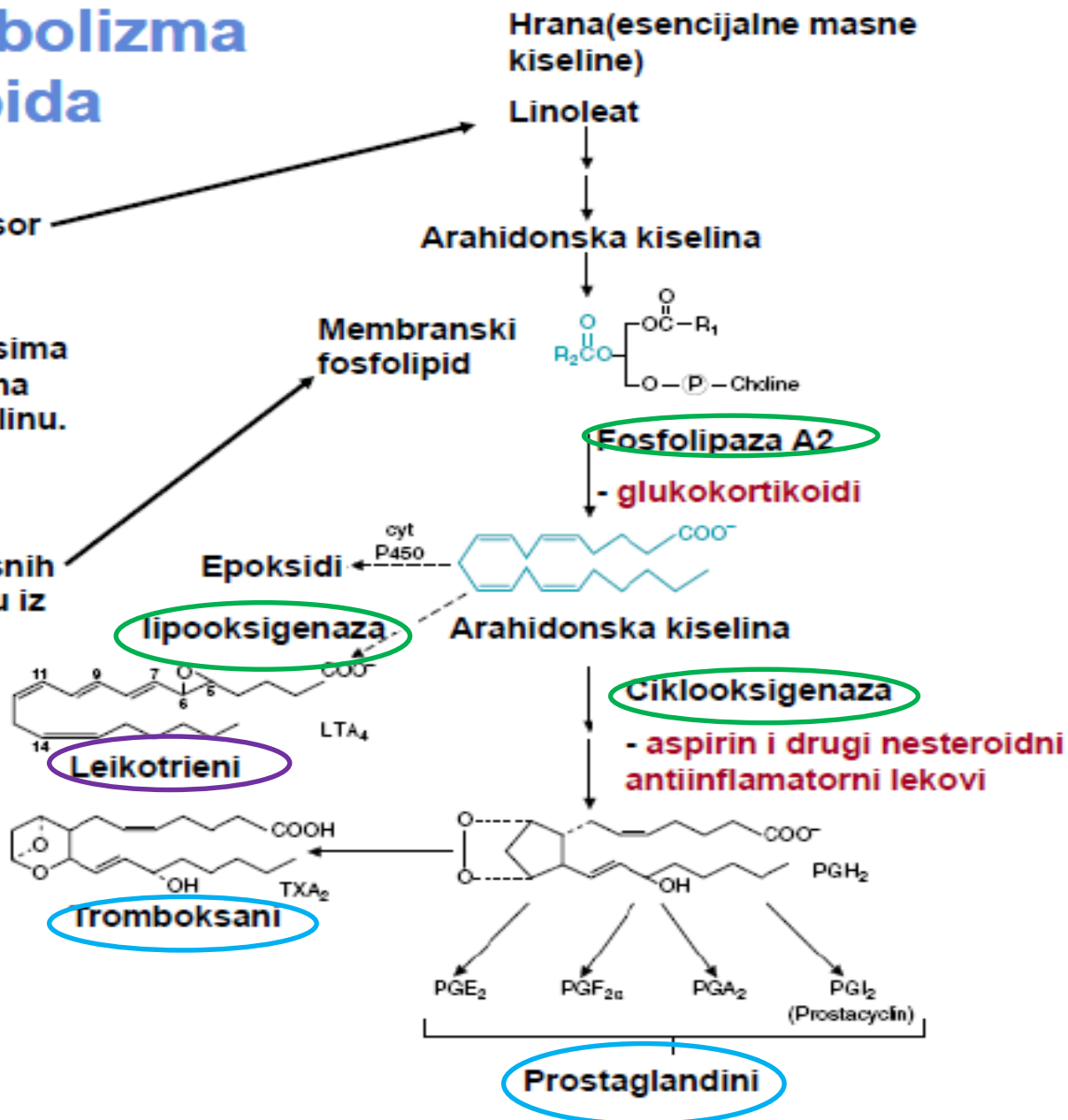
Njihov najznačajniji prekursor koji se unosi hranom je **LINOLEINSKA kiselina**.

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:

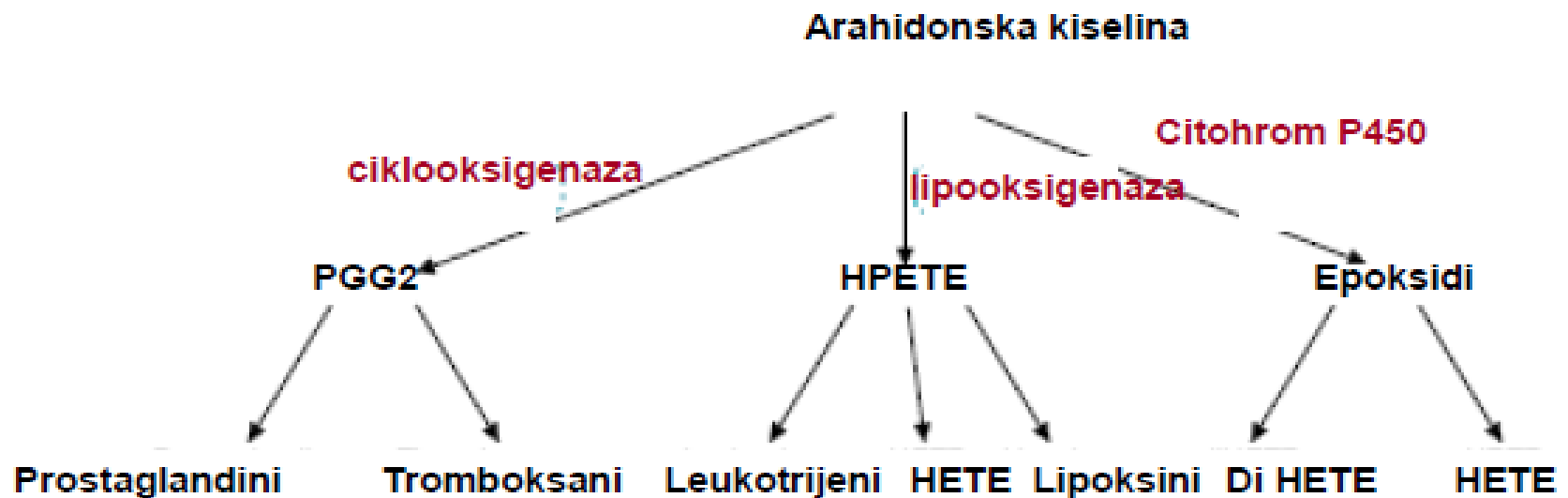
1. **CIKLOOKSIGENAZNIM PUTEM**- u prostaglandine i tromboksane
2. **LIPOOKSIGENAZNIM PUTEM**- u leukotrijene, hidroksieikozatetraenoičnu kiselinu (HETE) i lipoksine
3. Pomoću **CITOHROMA P450**- u epokside, HETE diHETE

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.

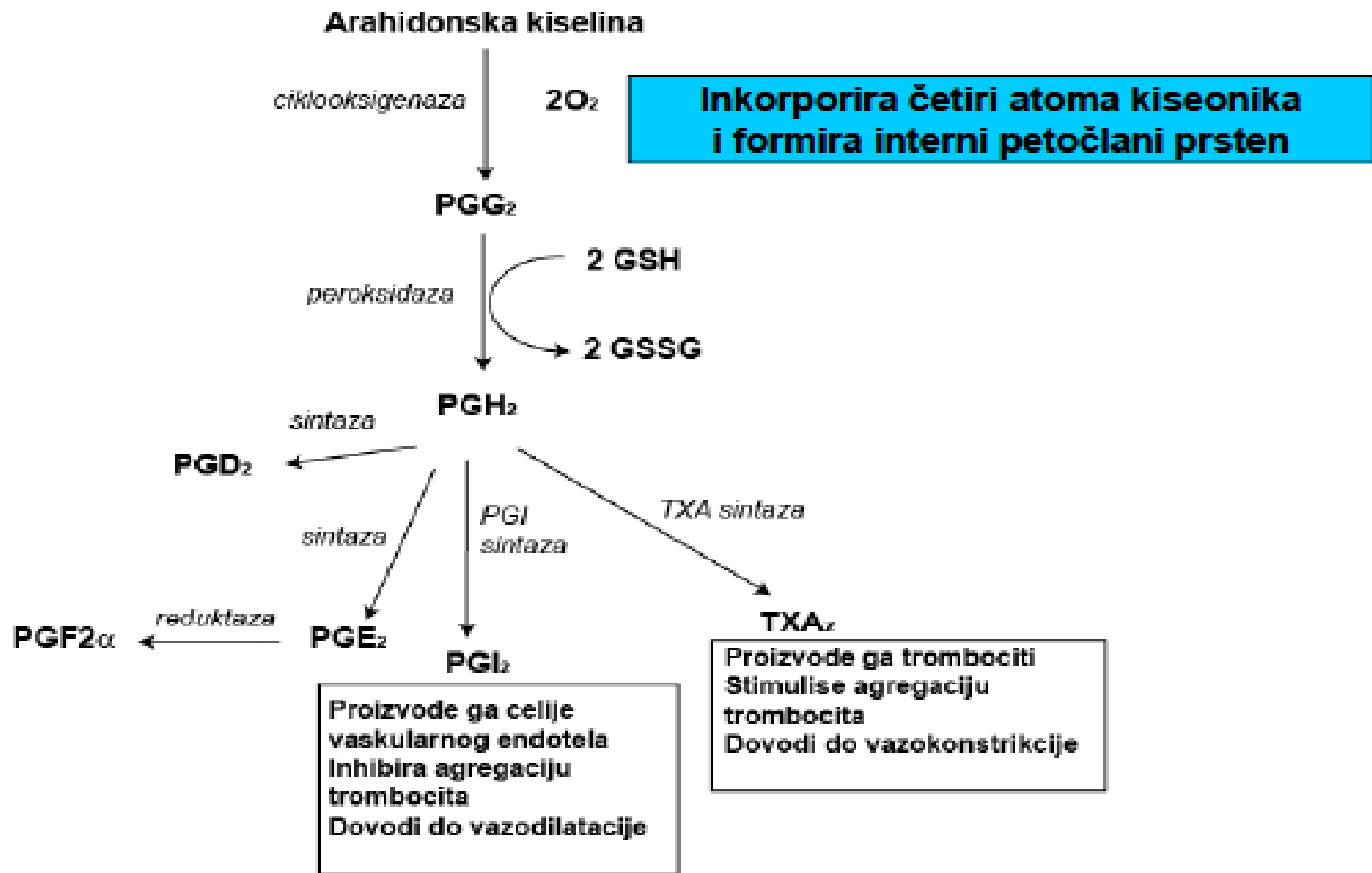
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi uglavnom deluju na oba COX izoenzima.

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

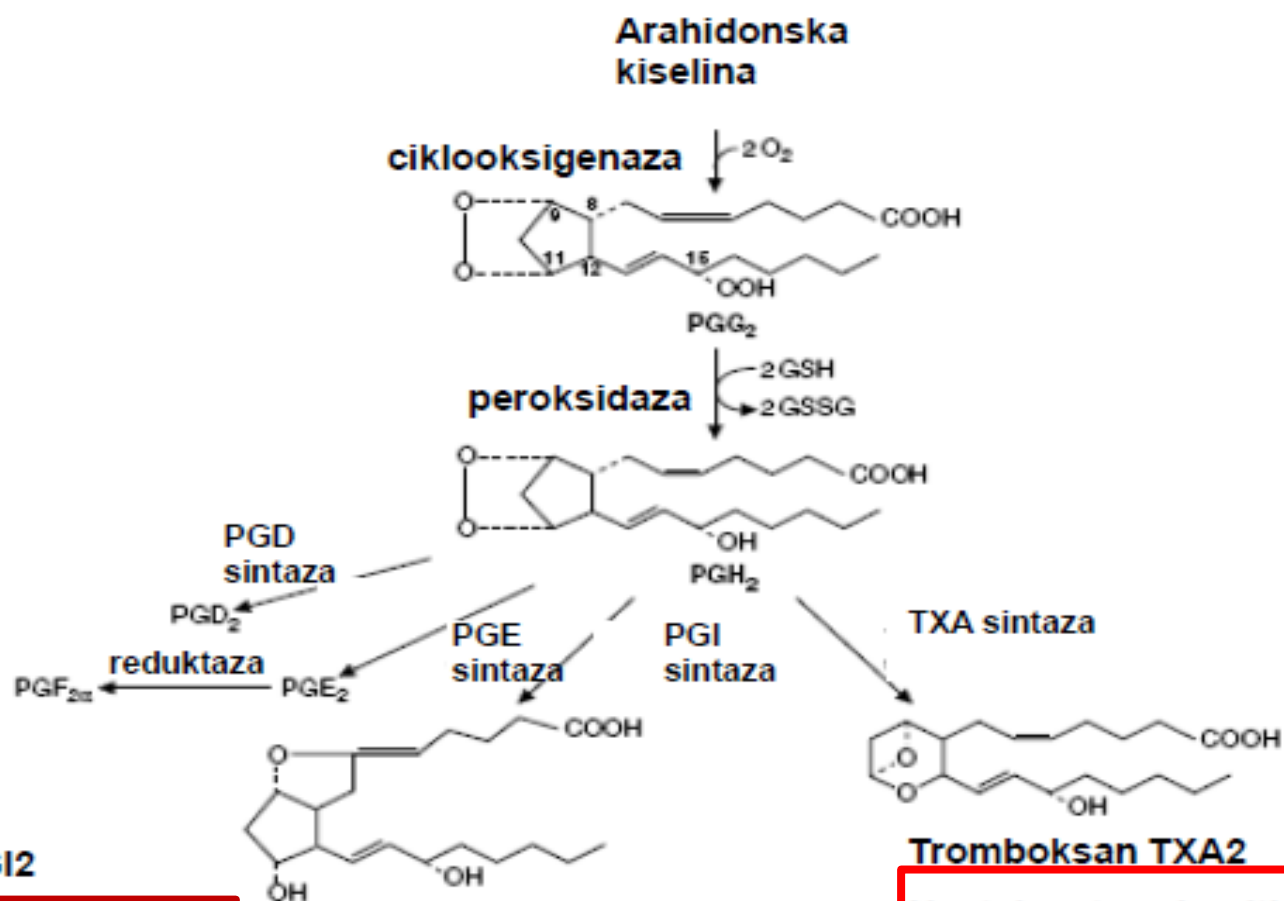
# Metabolički putevi arahidonske kiseline



# SINTEZA PROSTAGLANDINA I TROMBOKSANA



# Sinteza prostaglandina i tromboksana iz arahidonske kiseline



## Prostaciklin PGI<sub>2</sub>

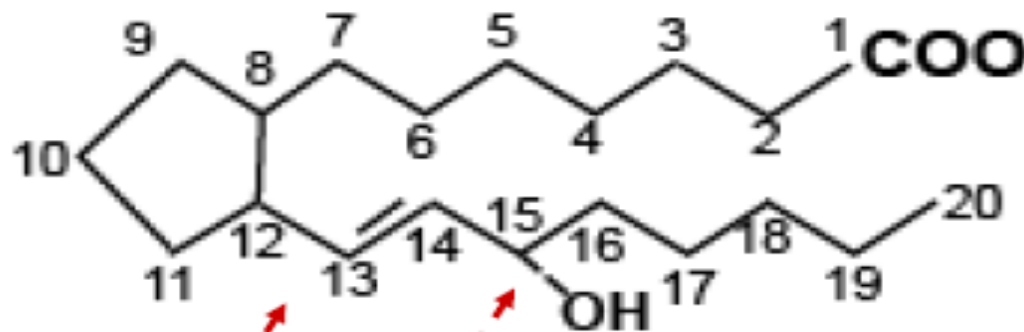
Nastaje u vaskularnom endotelu  
Inhibira agregaciju trombocita  
Dovodi do vazodilatacije

## Tromboksan TXA<sub>2</sub>

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  $\beta$  i  $\omega$  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:

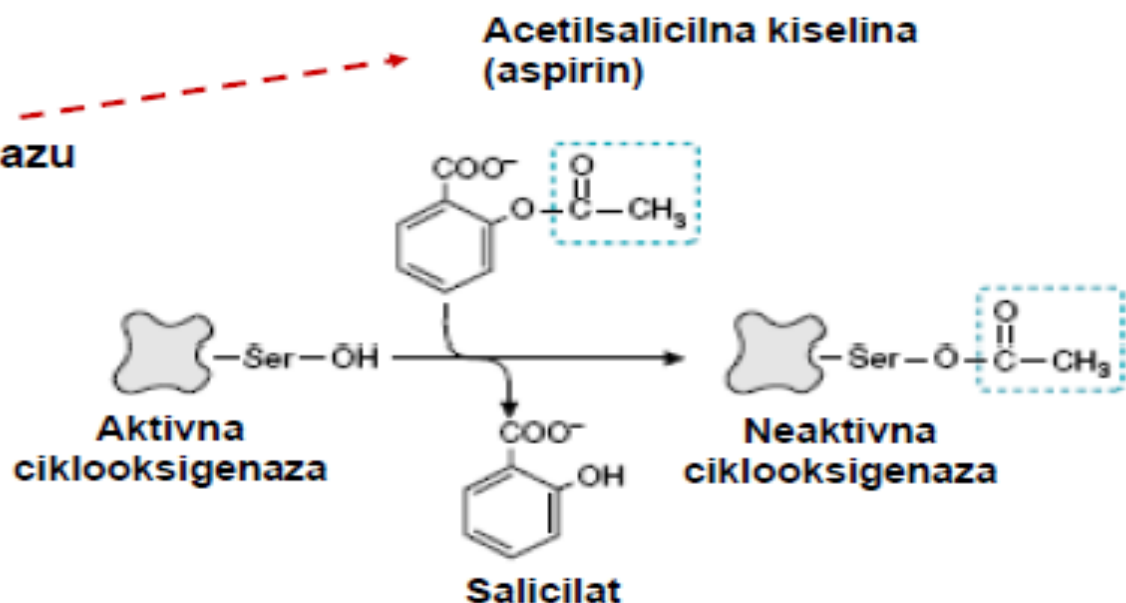
- Kontrola krvarenja formiranjem krvnog ugruška
- Bol, crvenilo i temperatura
- Eikosanoidi regulišu kontrakciju glatkih mišića
- Takođe, eikosanoidi učestvuju u regulaciji kontrakcije glatkih mišića (digestivni trakt i uterus). Utiču i na promet vode i  $\text{Na}^+$  u bubrezima čime učestvuju u regulaciji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

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

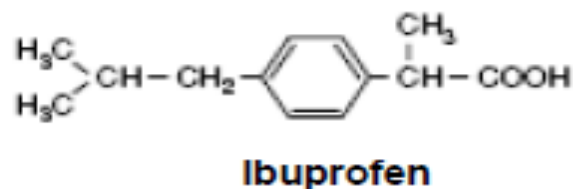
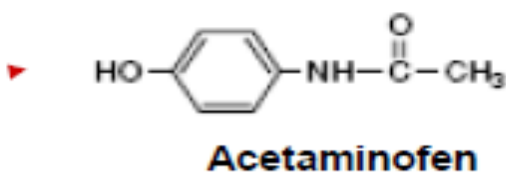


# Delovanje aspirina i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova

**Aspirin** ireverzibilno inhibira ciklooksigenazu acetilacijom enzima.



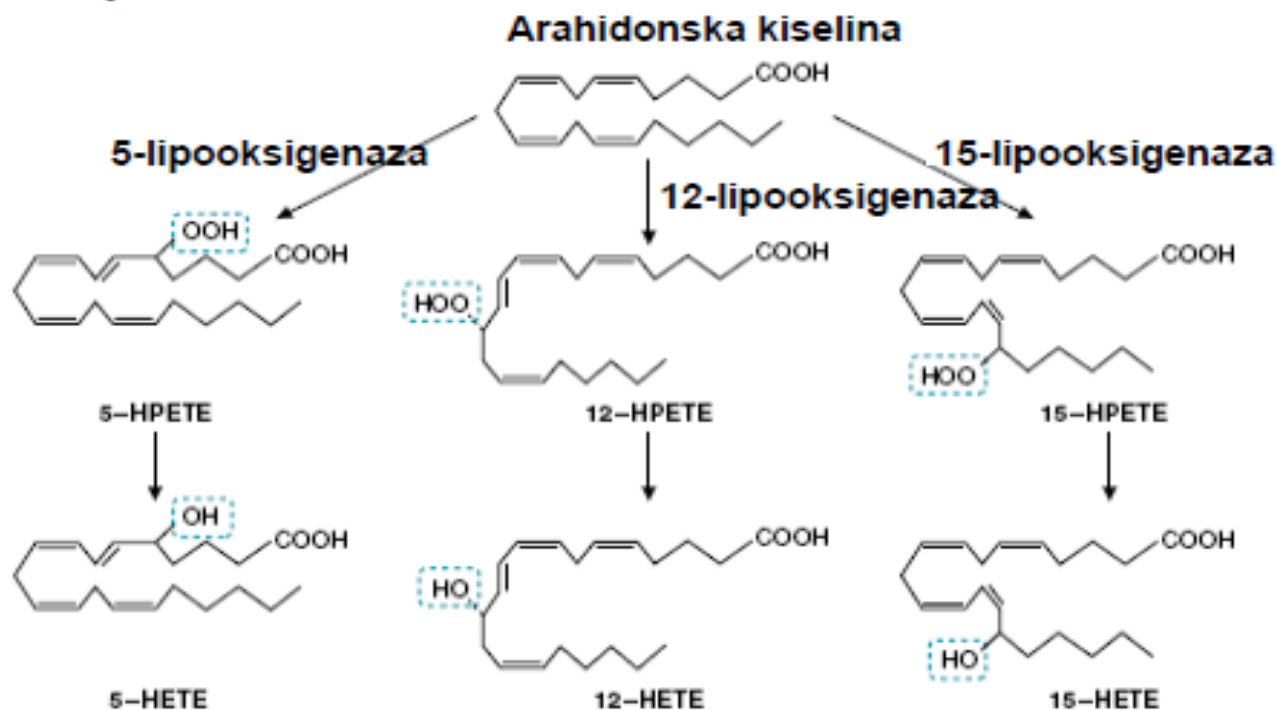
Drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (**acetaminofen, ibuprofen**) deluju kao reverzibilni inhibitori ciklooksigenaze



# LIPOOKSIGENAZNI PUT

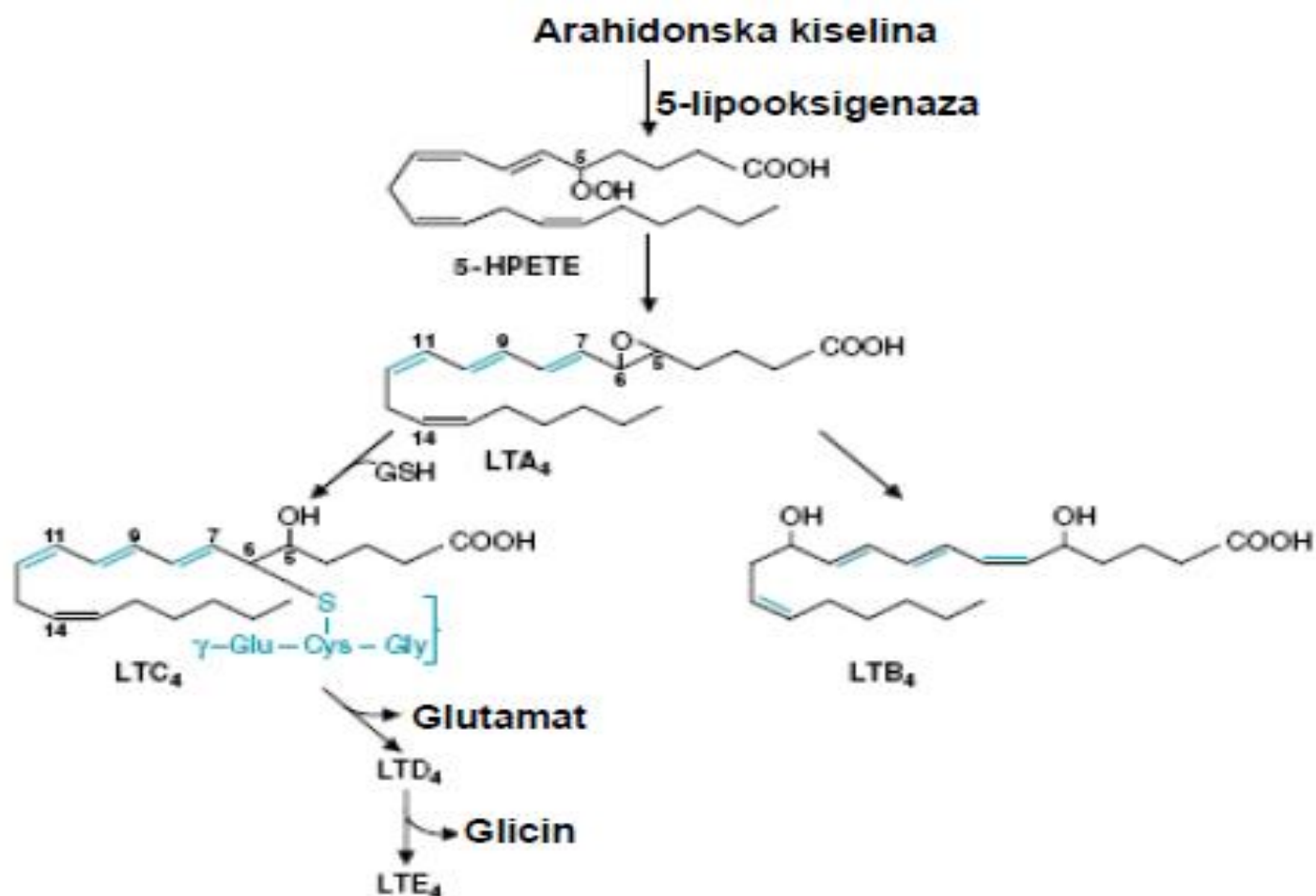
## Aktivnost lipooksigenaza u nastanku HPETE i HETE

**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

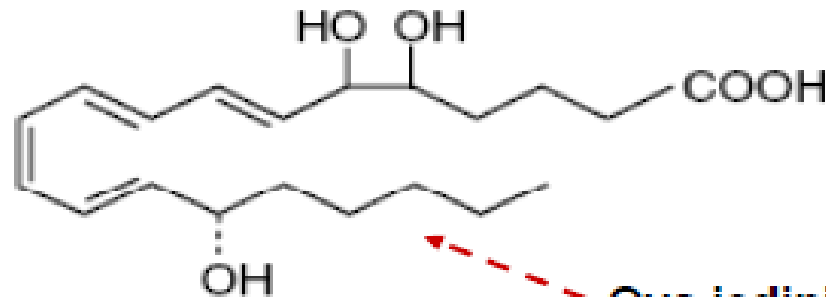
Lipoksini nastaju aktivnošću 15-lipooksigenase i 5-lipooksigenase na arahidonsku kiselinu.

15-lipooksigenaza

5-lipooksigenaza

Redukcije

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



Ova jedinjenja imaju 3 OH grupe

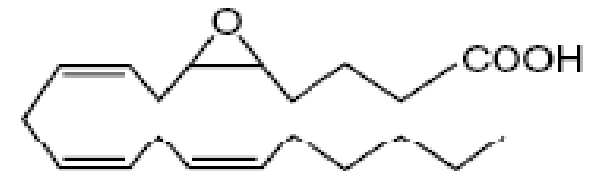
Lipoksini indukuju hemotaksu i stimulišu produkciju superoksidnog anjona u leukocitima.

Lipoksin A4 (LXA4)

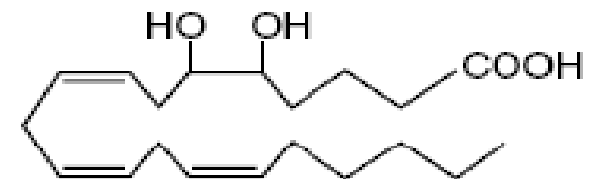
# Jedinjenja koja nastaju iz arahidonske kiseline aktivnošću Citohroma P450

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)**



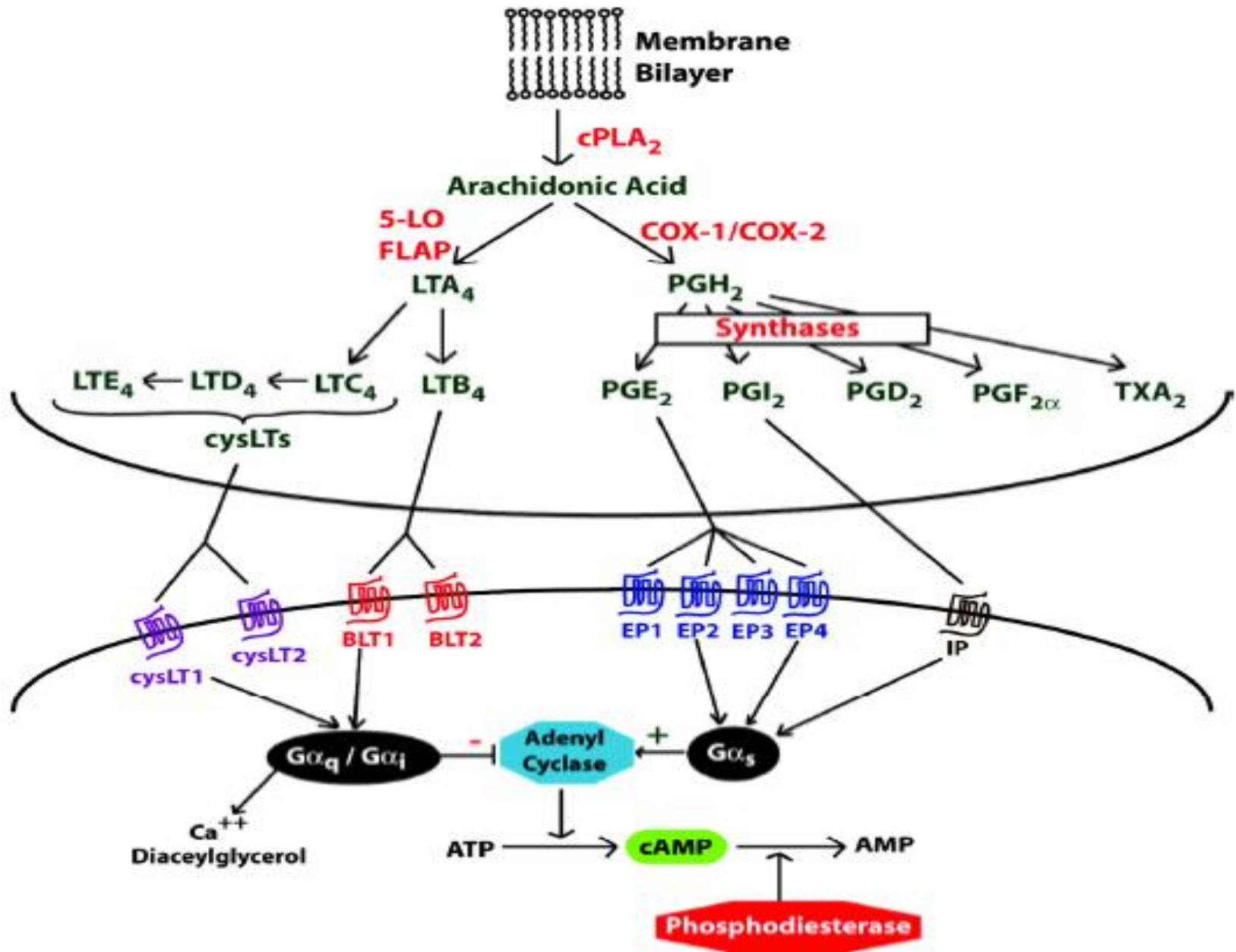
**Dihidroksid  
(5,6- di HETE)**

# EFEKTI EIKOSANOIDA

Svoje efekte eikosanoidi ostvaruju vezivanjem za receptor na plazma membrani:

- **PGE, PGD i PGI<sub>2</sub>** (prostaciklin)- sistem adenilat ciklaze i cAMP

- **PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , tromboksan A<sub>2</sub> i leukotrieni**- porast koncentracije Ca<sup>++</sup> u citosolu ciljne ćelije





## 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



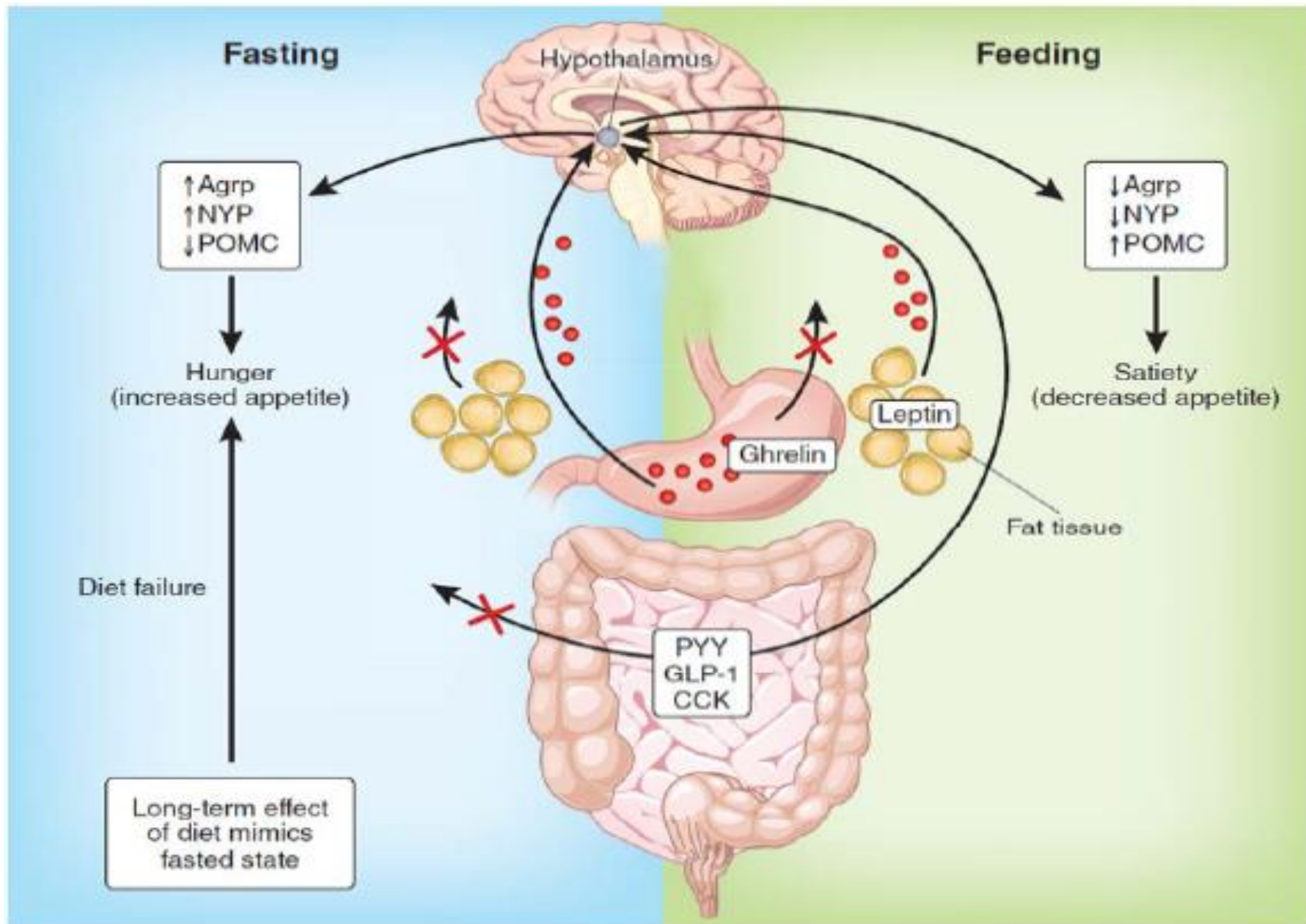
**Leptin** je protein (167 amino kiselina) koji se stvara u adipocitima i putem krvi dolazi do mozga gde, pre svega, deluje na receptore Nc. Arcuatus-a hipotalamusa i utiče na smanjenje apetita. Takođe deluje stimulatивно na simpatički nervni sistem, povećava krvni pritisak, puls i termogenezu tako što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

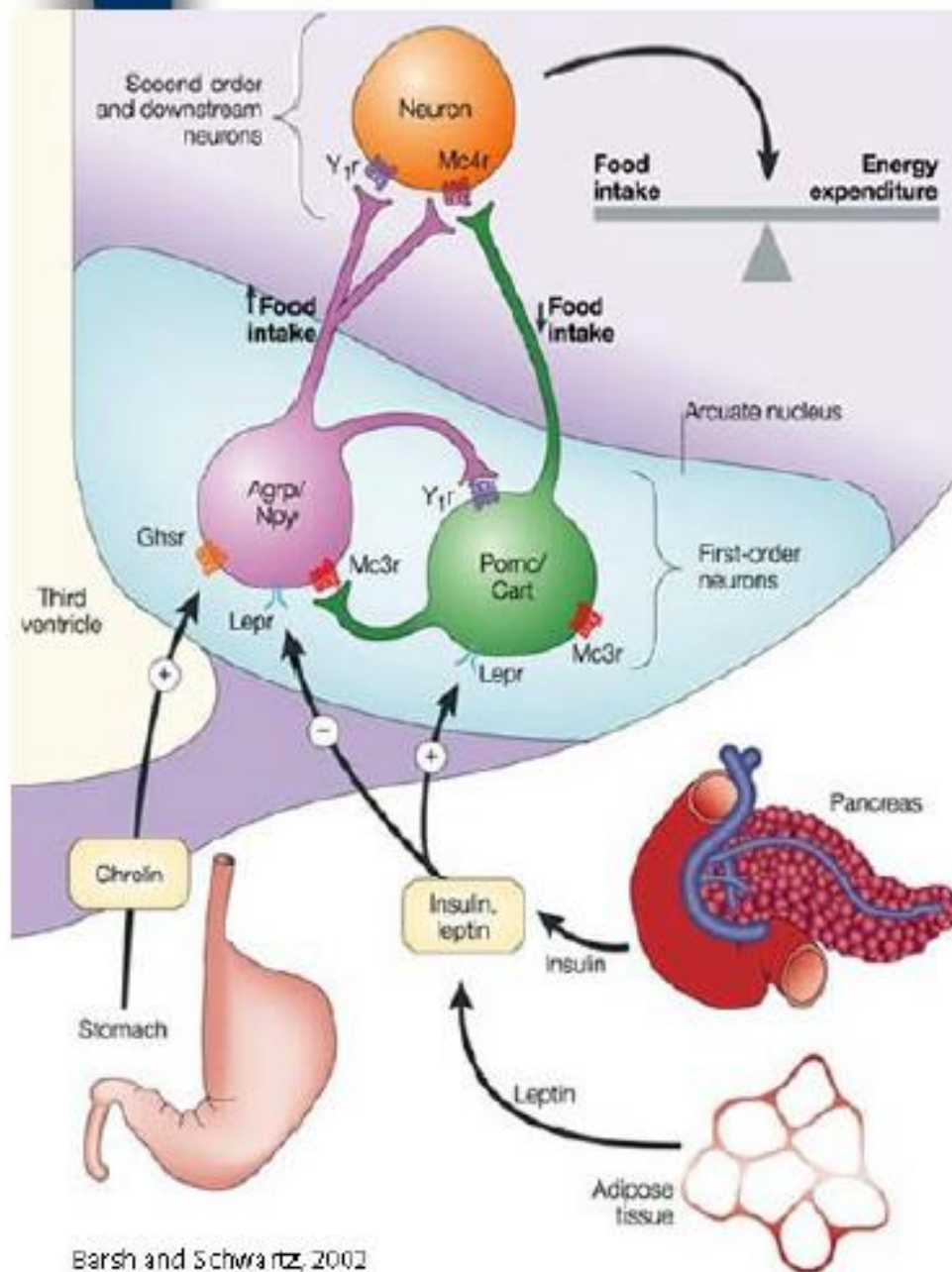
## Hormoni koji utiču na apetit



**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  $\alpha$ -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.