**БИОХЕМИЈА ХОРМОНА**

**12 недеља** – ХОРМОНИ

* Подела хормона према хемијској природи
* Биосинтеза хормона
* Транспорт хормона
* Контролни механизми хормонске секреције
* Хормонски рецептори
* Секундарни гласници хормона

**Хормони су органска једињења одговорна за регулацију метаболичких процеса, сталног састава крви и других телесних течности, као и за раст, развој и нормално функционисање ткива** **и органа.**

Практично не постоји ни један процес у организму који није непосредно или посредно под утицајем једног или више хормона. Реч хормон потиче од грчке речи-покренути, пробудити). То су органска једињења различите хемијске природе, која делују у малим количинама. Сваки хормон има специфичне утицаје на метаболизам и функцију посебних органа. Услед недостатка, смањене синтезе или повећаног стварања хормона могу настати промене у хемијским реакцијама које ремете метаболизам и тако изазивају разне поремећаје и болести. Сви вишећелијски организми производе хормоне (укључујући и биљке – фитохормони). Животиње имају преко 100 хормона и хормонима сличних супстанци различите хемијске структуре и функције. Хормони могу бити синтетисани у различитим жлездама са унутрашњим лучењем (тзв. ендокрине жлезде), одакле се ослобађају у крв и путем крви преносе до места где треба оставити \***поруку**\*, тј. до места деловања. То су ткива специфична за сваки хормон тзв. **циљна ткива.** На ћелијама циљних ткива налазе се специфичне молекулске структуре **\*рецептори**\*. Они се могу налазити и у самим ћелијама. Хормони \*проналазе\* циљна ткива, препознајући своје рецепторе, реагују са њима на специфичан начин и низом хемијских реакција изазивају метаболички ефекат у ћелији. Дакле, хормони увек делују на неком месту у организму, које је мање ли више удаљено од места њихове синтезе.

**Ендокрини, паракрини и аутокрини ефекти хормона**

Ендокрини систем преко различитих жлезда синтетише и секретује хормоне у крв и остварује физиолошке ефекте на удаљена циљна ткива. Ови хормони преносе сигнал мигрирајући од места синтезе до места деловања. Они се танспортују путем крви и кажемо да остварују ендокрини ефекат (нпр. инсулин). Хормони који остварују ефекте на циљна ткива која су у непосредној близини жлезда у којима се стварају кажемо да остварују паракрини ефекат. (нпр. хормони гастроинтестиналног тракта)Када сигнална супстанца има повратни ефекат на ћелије у којима се синтетише кажемо да остварује аутокрини ефекат (нпр. простагландини)***.*** Инсулин, који се синтетише у β-ћелијама панкреаса остварује и ендокрине и паракрине ефекте.Као хормон са ендокриним ефектом, регулише ниво глукозе и метаболизам масти; паракрино дејство: инхибира синтезу и ослобађање глукагона из суседних α-ћелија.

**Динамика и ниво хормона у плазми**

Хормони \*циркулишу\* као сигналне супстанце у крви у веома ниским концентрацијама (између 10-12 и 10-7 mol/L-1). Ове вредности мењају се периодично у ритмовима који зависе од доба дана, месеца, године или од физиолошког циклуса.Први пример показује **циркадијарни ритам** нивоа кортизола. Кортизол као активатор глуконеогенезе највише се ослобађа у раним јутарњим часовима када су резерве гликогена у јетри смањене.

Многи хормони се ослобађају у крв у неједнаким и испрекиданим интервалима. У овом случају, њихова концентрација се мења у **епизодама или пулсацијама.** Биосинтеза и ослобађање **инсулина** из β-ћелија панкреаса је стимулисана високим нивоом глукозе у крви (већи од 5mM). Ослобођени инсулин омогућава улазак глукозе у ћелије инсулин зависних ткива. Као резултат деловања инсулина ниво глукозе у крви се враћа на нормалне вредности и престаје даље ослобађање инсулина.

**Хормонски рецептори**

Да би дошло до биолошког ефекта хормон мора да се веже за специфични протеин циљне ћелије који називамо **рецептор**. Хормон заправо, ″препознаје″ циљно ткиво преко специфичних рецептора за које се везује. Сматра се да између хормона и рецептора постоји извесна простора подударност, слична подударности између ензима и супстрата. Везивање хормона и рецептора остварује се успостављањем хемијских веза. Везивањем хормона за рецептор долази до активације рецептора и настају биохемијске промене у ћелији.

Постоје три могуће локализације хормонских рецептора:

**• на ћелијској мембрани**

**• у цитоплазми**

**• у једру**

Рециклизација рецептора

Животни циклус рецептора одиграва се **рециклизацијом**, која започиње синтезом рецептора-протеина.

Синтетисани рецептор се транспортује до Голџијевог апарата, где се врши сазревање и гликозилација, транспорт до плазма мембране, затим се обликовани рецептор се уграђује у плазма мембрану ћелије. По доласку хормона до циљне ћелије, образује се **комплекс хормон-рецептор** у самој мембрани. Потом се комплекс процесом ендоцитозе увлачи у унутрашњост ћелије, када се формирају специфичне везикуле ***рецептозоми****.* Извесна количина рецептозома може поново да се транспортује до Голџијевог апарата, где се рецептор обнавља и уграђује у плазма мембрану. Већа количина рецептозома се спаја са лизозомима. Дејством лизозомалних ензима *протеаза* разгради се 30-50% рецептора из рецептозома, а истовремено се у лизозмима одиграва и разградња хормона протеинске природе. Оваквим кружењем рецептора, односно, хормон-рецептор комплекса контролише се број рецептора на нивоу ћелије.



**Подела хормона**

Хормони су једињења разноврсног хемијског састава.

**Према хемијском саставу** могу се поделити на неколико основних група:

1. хормони **деривати аминокиселина** (тироксин, тријодтиронин, адреналин, норадреналин, допамин)

2. хормони **протеинске природе** (соматотропни хормон, инсулин, глукагон, паратхормон) + **гликопротеини**

3. хормони **стероидне природе** (кортикостероиди, полни хормони)

4. хормони **деривати арахидонске киселине** (еикосаноиди)

Хормони се **према физичко-хемијским особинама** могу поделити на:

* **хидросолубилне хормоне** - хормони деривати аминокиселина и хормони протеинске природе
* **липосолубилне хормоне** - хормони коре надбубрежне жлезде и мушки и женски полни хормони

**Транспорт хормона до циљних ткива**

Хормони се транспортују путем крви у **везаном** и у **слободном облику.**

Хормони у везаном облику представљају **циркулишућу резерву** датог хормона, док су **биолошки активни једино хормони у слободном облику**.

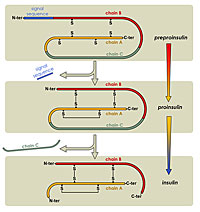
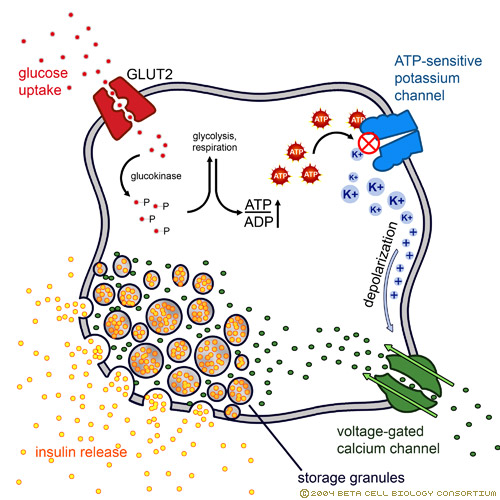
- Протеински хормони (хидросолубилни) транспортују се у слободном облику до циљних ткива.

- Стероидни хормони и хормони штитасте жлезде транспортују се везани за специфичне протеине плазме- глобулине.

- Хормони тиреоидее се транспортују везани за тироксин везујући глобулин (ТБГ), тестостерон се транспортује у везаном облику. Везивање хормона за транспортне протеине омогућава њихов дужи боравак у циркулацији. Полуживот ових хормона (везаних за транспортне протеине ) траје од неколико часова до неколико дана. Полуживот хормона протеинске природе, који се транспортују у слободном облику је веома кратак и мери се у минутима.

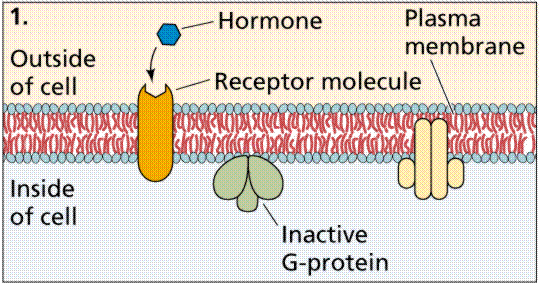
**Биосинтеза хидросолубилних хормона**

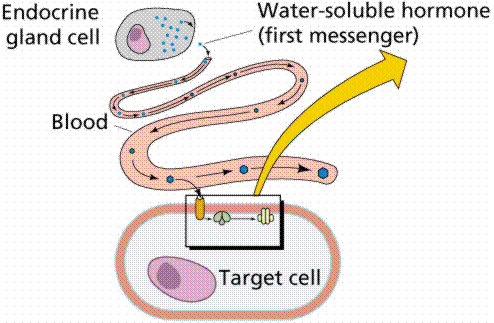
Биосинтеза хормона пептидне природе одиграва се као синтеза њихових **неактивних прекурсорних протеина**. У **ендоплазматском ретикулуму** дешава се модификација прекурсорских молекула и настанак дефинитивне структуре која ће бити секретована. У ендоплазматском ретикулуму и Голџијевом апарату врши се гликолизација хормона који су по својој структури гликопротеиди (TSH, FSH, LH). У нестимулисаним ћелијама хормони могу бити депоновани унутар секреторних везикула. Спајањем везикула са ћелијском мембраном хормон доспева у циркулацију процесом **егзоцитозе**. Секретовани хормони пептидне природе имају полуживот од 3-7 минута, док гликопротеински хормони имају полуживот од 1-4 сата.

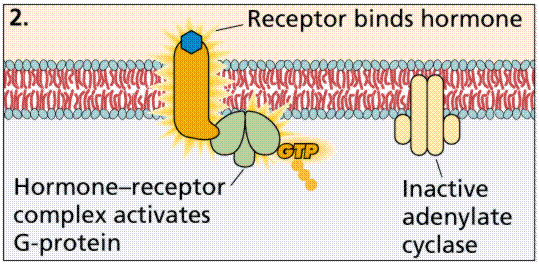
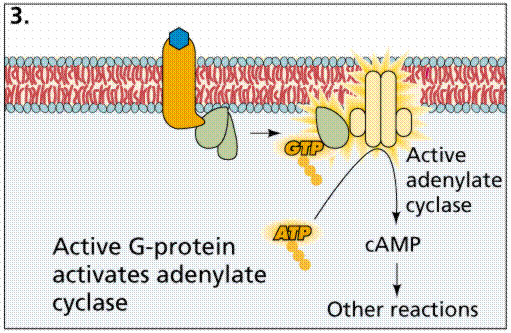


Механизам деловања хидросолубилних хормона

Хормони протеинске и пептидне природе су велики хидросолубилни молекули који не улазе у ћелију већ своје дејство остварују **везивањем за рецепторе на ћелијској мембрани**. Везивањем хормона за рецептор, рецептор се активира и доводи до настанка **секундарног гласника** - једињења које пропагира дејство хормона унутар ћелије.







**Секундарни гласници**

Секундарни гласници су **интрацелуларни хемијски сигнали** чија је концентрација регулисана хормонима, неуротрансмитерима и другим екстрацелуларним сигналима. Они омогућавају пренос информација од хормона до целуларног одговора. **Хидросолубилни хормони** (који због своје хидросолубилности и велике молекулске масе) не пролазе ћелијску мембрани, већ се везују за рецепторе локализоване на ћел. мембрани и **своје** **дејство остварују путем секундарних гласника**.

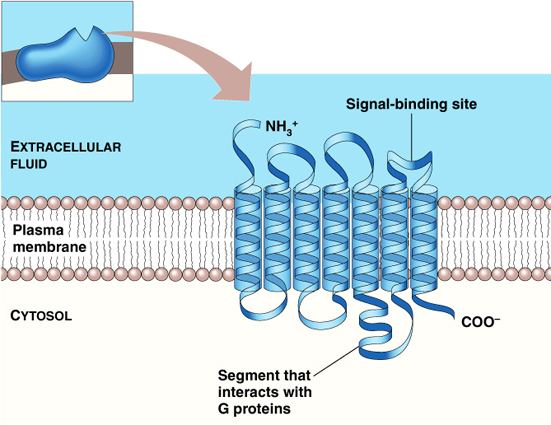
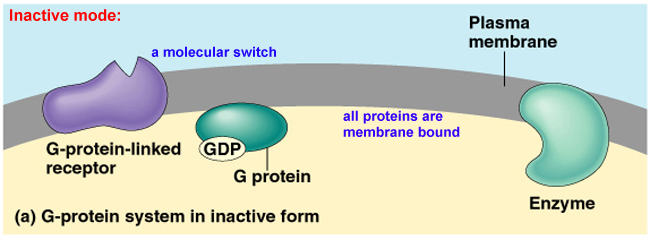
Најзначајнији секундарни гласници су:

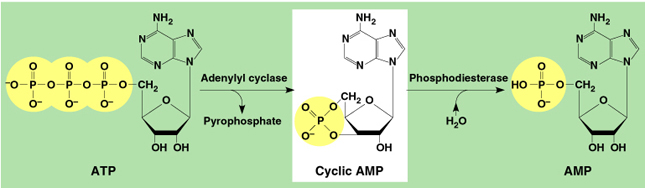
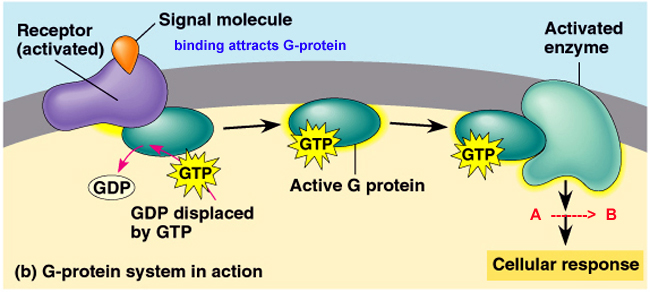
* **cAMP** – настаје разградњом АТП-а
* **cGMP** – настаје разградњом ГТП-а
* **инозитол-3-фосфат** – настаје разградњом фосфолипида који улазе у састав ћелијске мембране
* **диацилглицерол** – такође, настаје разградњом фосфолипида који улазе у састав ћелијске мембране
* **Cа2+**
* **NО**
* **неки ензими** – тирозин киназа.

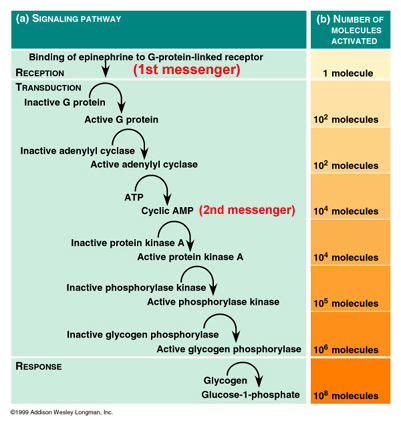
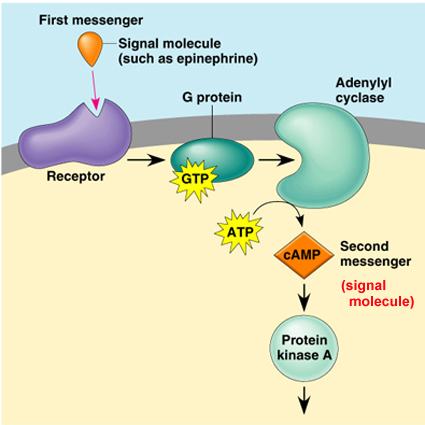
**Циклични аденозин монофосфат- cАМP**

Везивањем хормона (адреналина, глукагона) за рецептор долази до активације рецептора. Активирање рецептора активира мембрански ензим **аденилат циклазу**. Аденилат циклазе су фамилија ензима које врше циклизацију АТП-а у cАМP одвајањем дифосфата (PPi). Активност аденилат циклазе регулисана је путем **Г протеина** (Gs и Gi), који су контролисани екстрацелуларним сигналима преко 7 хеликоидалних протеина.

**cAMP** је алостеријски активатор ензима **протеин киназа А** **(PК-А**). У неактивном стању PK-А је хетеротетрамер (C2R2), тј. састоји се из 4 субјединице: две регулаторне и две каталитичке. Каталитичке субјединице - C блокиране су регулаторним субјединицама - R (аутоинхибиција). Везивањем cАМP-а за регулаторну субјединицу C јединица се одваја од R и постаје каталитички активна. **Активирана протеин киназа врши фосфорилацију протеина – регулаторних ензима и тако врши модификацију њихове активности у смислу активације или инхибиције.**

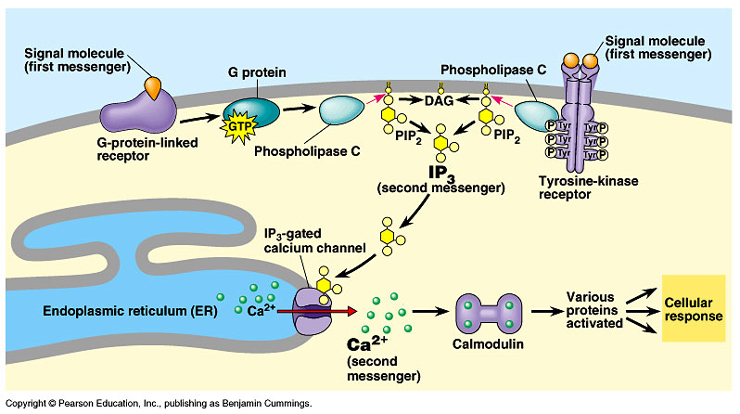






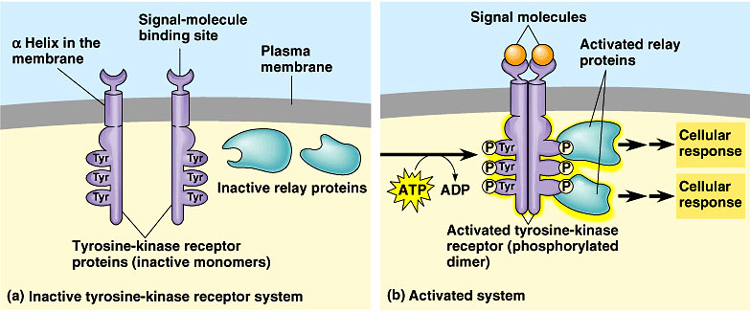
На слици је приказана интраћелијска трансдукција хормонског сигнала тј. пут адреналином посредоване разградње гликогена. Трансдукција – преношење хормонског сигнала подразумева низ каскадних реакција које доводе до настанка секундарног гласника – cАМP (који преко активације протеин киназе А и фосфорилазе киназе) доводи до активације гликоген-фосфорилазе и започињања разградње гликогена. Уочити пораст броја активираних молекула у свакој каскади.

**Инозитол-3 фосфат и диацилглицерол**



* сигнални молекул се везује за рецептор повезан за Г протеин или тирозин киназни рецептор
* активирани Г протеин **активира фосфолипазу Ц**, ензим који разлаже фосфатидил-инозитол (фосфолипид у саставу ћел. мембране ) на два секундарна гласника: **инозитол-3 фосфат** и **диацилглицерол**
* Инозитол-3-фосфат везује се за Cа2+ јонске канале, омогућава излазак Cа2+ из ендоплазматског ретикулума у цитосол и пораст нивоа Cа2+ у цитосолу
* Cа2+ је у јонском облику јако реактиван и везује се за **калмодулин** - протеин са 4 везујућа места за везивање Cа2+
* Настали комплекс калцијум-калмодулин делује на велики број ензима, модификујући њихову активност у смислу активације или инхибиције
* Диацилглицерол (ДАГ) који је липофилан, остаје у мембрани где активира Ц протеин киназе, које делују на протеине у мембрани и поспешују улазак Cа2+ из екстраћелијске средине

**Тирозин киназни рецептор**



Неки рецептори испољавају биолошки ефекат **фосфорилисањем тирозинских група протеина**.Многи хормони остварују своје дејство преко тирозин киназних рецептора нпр. инсулин и фактори раста.

Везивањем (фактора раста) сигналног лиганда за рецептор долази до стварања активног димера из две мономерне неактивне јединице. Разградњом АТП-а фосфатна група се преноси на остатке тирозина и тирозин киназа фосфорилише унутарћелијске протеина модификујући њихову активност. Један сигнални молекул је окидач за активирање многих протеина и покретање различитих метаболичких путева.

**Липосолубилни хормони**



**Биосинтеза стероидних хормона**

Многи хормони су по хемијском саставу **стероиди**.

Сви стероидни хормони садрже у основи **стероидно језгро** а међусобно се разликују по врсти и броју супституената. Према хемијском саставу и физиолошкој улози могу се разликовати три врсте стероидних хормона:

* **кортикостероиди**
* **андрогени**
* **естрогени**.

Кортикоиди се синтетишу у кори надбубрега, док су главна места синтезе андрогена и естрогена - мушке и женске полне жлезде. Кора надбубрега се састоји из три слоја ћелија а сваки слој је одговоран за синтезу друге врсте стероида, спољашњи за глукокортикоиде, средњи за минералокортикоиде, а унутрашњи за адреналне андрогене. На тај начин у истој ендокриној жлезди у истом биосинтетичком путу настају стероидни хормони сличног хемијског састава али различитих физиолошких улога.

Синтеза свих стероидних хормона почиње од **холестерола.** У надбубрежној жлезди синтетишу се само мале количине холестерола из ацетата, па се за синтезу хормона користи холестерол створен у јетри или унет путем хране. У првој р-ји биосинтетичког пута **из холестерола настаје** **прегненолон.** Овај део биосинтетичког пута је заједнички за све три врсте стероидних хормона.

Да би се синтетисали **минералокортикоиди** из прегненолона прво се гради **прогестерон.** Прогестерон се мења током низа реакција и као крајњи производ настаје **алдостерон.** Од свих р-ја посебно је значајна оксидација метил групе у положају 18.

**Глукокортикоиди** се синтетишу такође из **прогестерона** који се хидроксилише у положају 17, а из овог интермедијата настаје **кортизол**.

Из истог интермедијата синтетишу се и адренални полни хормони, андрогени и естрогени.

**Естрогени** су хормони са најмањим бројем Ц-атома у молекулу. Синтетишу се одвајањем метил групе у положају 19 и образовањем једног ароматичног прстена.

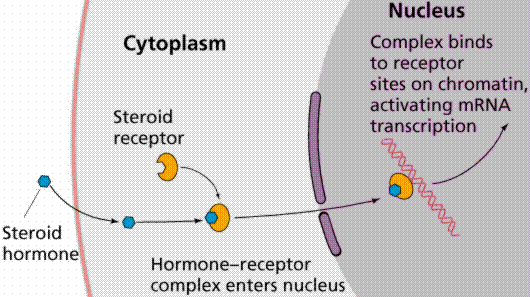
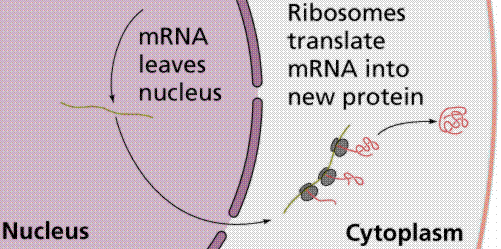


Синтезе стероидних хормона катализоване су стреоспецифичним ензимима **хидроксилазама**. Постоји више

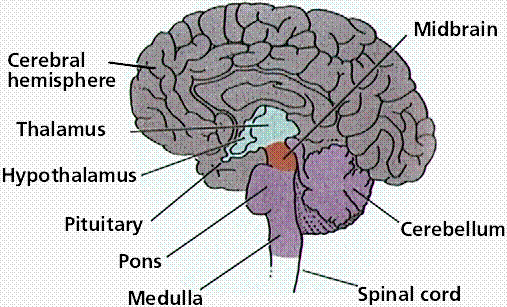
врста хидроксилаза у зависности од тога на ком Ц атому стероидног језгра катализују увођење хидроксилне групе. Јетра је важан орган у коме се одиграва катаболизам стероидних хормона . Награђени производ се везује са **глукуронском** или **сумпорном киселином** и излучује мокраћом. Тако катаболизмом глукокортикоида настаје група структурно сличних стероида 17-хидроксикортикостероида, а катаболизмом андрогена 17-кетостероиди.

**Механизам деловања стероидних хормона**

Стероидни хормони су липосолубилни молекули који лако пролазе кроз ћелијску мембрану. Њихове циљне ћелије садрже **цитоплазматске** и **једарне** протеине који служе као **рецептори** ових хормона. Везивањем хормона за рецептор настаје **комплекс хормон-рецептор** који се транспортује до једра, где се **везује за ДНК**, контролише експресију гена и синтезу протеина.

**Хијерархијска природа хормонске контроле**



Да би хормони \*пренели\* потребну поруку неопходно је да се:

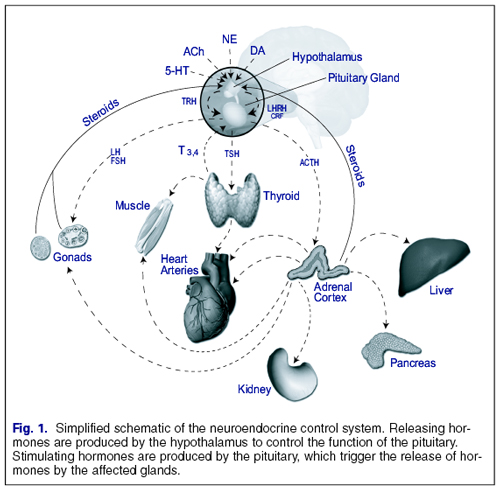
-у ендокриној жлезди синтетишу,

-да се транспортују циркулацијом и

-да препознају ћелије којима \*носе\* поруку тј. да се вежу за специфичне рецепторе у циљним ћелијама.

У овим ћелијама треба да изазову потребан ефекат (директно или посредовано секундарним гласницима). Сви ови процеси су добро регулисани и контролисани, а главну улогу у регулацији лучења и деловања већине хормона имају **хипоталамус и хипофиза**. Хипофиза се састоји из два дела, предњег (**аденохипофиза**) и задњег режња (**неурохипофиза**). Хипофиза је анатомски повезана са хипоталамусом који контролише и регулише њен рад. Хипоталамус реагује на сигнале који долазе из виших можданих центара (из коре мозга). На ове сигнале реагују посебне ћелије хипоталамуса тако што се у њима синтетишу специфична хемијска једињења, **хипоталамусни ослобађајући фактори**. То су мали пептиди који се састоје од 3 -12 аминокиселинских остатака, неуро-секреторне супстанце које чине везу између нервне и хуморалне регулације.

Сви хипоталамусни ослобађајући фактори преносе се путем крви до хипофизе где у предњем режњу овог органа стимулишу синтезу и лучење **тропних хормона**, чија је улога да пронађу циљна ткива других ендокриних жлезда и пренесу поруку о синтези одговарајућих хормона.

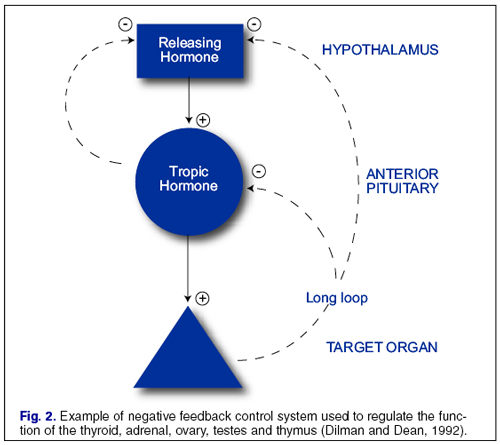


**Принцип контроле секреције хормона**

Одржање нивоа циркуличућих хормона у физиолошким границама омогућено је **feed-back механизмом** тј. механизмом повратне спреге. Механизам повратне спреге може бити позитиван и негативан.

**Позитивна повратна спрега** је ређи механизам регулације секреције хормона. Јавља се кад иницијални стимулус треба појачати, али тако да постоји крајњи биолошки ефекат, после чега позитивна повратна спрега престаје да постоји. Пример: спонтане контракције материце на крају трудноће, стимулишу секрецију окситоцина који појачава контракцију материце, која још више појачава секрецију окситоцина. Циклус се понавља до порођаја када спрега престаје да постоји.

Биолошки смисао **механизма негативне повратне спреге** је константна продукција потребне количине хормона. Она постоји у различитим нивоима због хијерархије у функцији жлезда. Пораст нивоа тиреоидних хормона у крви инхибира секрецију ТRH и ТSH механизмом негативне повратне спреге. Смањен ниво хормона штитасте жлезде подстиче лучење ТRH из хипоталамуса и ТSH из хипофизе.



Лучење неких хормона зависи од ендокриних жлезда, регулише се преко концентрације супстрата у крви (чији метаболизам ти хормони регулишу). Пример: инсулин чије лучење зависи од нивоа глукозе у крви. На овај начин регуличе се лучење глукагона, паратхормона, калцитонина. Лучење адреналина налази се под контролом симпатичког нервног система.

**ХОРМОНИ ХИПОТАЛАМУСА:**

1. хипоталамусни ослобађајући фактори

2. хипоталамусни неуропептиди

Хипоталамусни ослобађајући фактори**:** пептиди, делују преко cАМP

· **соматотропин–ослобађајући фактор**, који узрокује лучење соматотропног хормона (STH) аденохипофизе.

· **соматотропин–ослобађајући инхибиторни фактор**, који инхибира лучење соматотропног хормона аденохипофизе.

·   **гонадотропин–ослобађајући фактор (GRH)** који узрокује ослобађање фоликуло-стимулирајућег (FSH) и лутеинизирајућег хормона (LH) аденохипофизе.

· **кортикотропин–ослобађајући фактор (CRH)** који утиче на аденохипофизу и лучење адренокортикотропног хормона (АCTH).

· **тиреотропин–ослобађајући фактор (ТRH)** који утиче на аденохипофизу и узкрокује ослобађање тиреостимулирајућег хормона (ТSH).

· **пролактин–инхибирајући фактор (допамин)** који инхибира лучење пролактина из хипофизе.

Хипоталамусни неуропептиди:

• **вазопресин или антидуретски хормон (АDH)**

**• окситоцин**

**ХОРМОНИ ХИПОФИЗЕ**

Хормони аденохипофизе: протеинске природе

**соматотропни хормон (STH) или хормон раста;**

* **адренокортикотропни хормон (АCTH);**
* **тиреостимулирајући хормон (ТSH);**
* **фоликулостимулирајући хормон (FSH);**
* **лутеинизирајући хормон (LH);**
* **пролактин**

Хормони неурохипофизе: пептиди

* + **окситоцин;**
* **вазопресин или антидиуретски хормон (АDH)**

STH

* У дечјем добу значајан за нормалан раст и развој организма
* Циљна ткива – сва ткива организма
* Стимулише синтезу протеина
* Утиче на позитиван азотни биланс
* Утиче на продукцују фактора раста – у одраслом организму

Метаболички ефекти:

1. Синтеза протеина и угљених хидрата
2. Повећава гликемију
3. Активира глуконеогенезу у јетри
4. У масном ткиву активира липолизу
5. Стресни хормон

ACTH

* Регулише лучење хормона коре надбубрежне жлезде, посебно кортизола

TSH

* Реулише лучења тироксина и тријодтиронина

ПРОЛАКТИН  
- регулише лучење млека у току лактације из млечне жлезде

ОКСИТОЦИН

* Регулише метаболизам воде
* Вазоконстрикција
* Циљна ткива – дистални и сабирни бубрежни канали, где утиче на реапсорпцију воде
* На крају трудноће, стимулише отпочињање порођаја

FSH и LH

- регулишу лучење полних хормона

Ендокрини панкреас

Између жлезданих мешкова егзокриног панкреаса распоређена су Лангерхансова острвца која се састоје од 3 типа ћелија α, β и γ, од којих **β ћелије луче** [**инсулин**](file:///G:\sr-el\%25D0%2598%25D0%25BD%25D1%2581%25D1%2583%25D0%25BB%25D0%25B8%25D0%25BD) (инсула = острво), а **α луче** [**глукагон**](file:///G:\sr-el\%25D0%2593%25D0%25BB%25D1%2583%25D0%25BA%25D0%25B0%25D0%25B3%25D0%25BE%25D0%25BD)**.** Ова два хормона делују [антагонистички](file:///G:\w\index.php%3ftitle=%25D0%2590%25D0%25BD%25D1%2582%25D0%25B0%25D0%25B3%25D0%25BE%25D0%25BD%25D0%25B8%25D1%2581%25D1%2582%25D0%25B8&action=edit) на метаболизам [гликозе](file:///G:\w\index.php%3ftitle=%25D0%2593%25D0%25BB%25D0%25B8%25D0%25BA%25D0%25BE%25D0%25B7%25D0%25B0&action=edit) – инсулин смањује, а глукагон повећава концентрацију гликозе у крви. При недостатку инсулина долази до [хипергликемије](file:///G:\w\index.php%3ftitle=%25D0%25A5%25D0%25B8%25D0%25BF%25D0%25B5%25D1%2580%25D0%25B3%25D0%25BB%25D0%25B8%25D0%25BA%25D0%25B5%25D0%25BC%25D0%25B8%25D1%2598%25D0%25B0&action=edit) (повишен ниво шећера у крви) што изазива [шећерну болест](file:///G:\sr-el\%25D0%25A8%25D0%25B5%25D1%259B%25D0%25B5%25D1%2580%25D0%25BD%25D0%25B0_%25D0%25B1%25D0%25BE%25D0%25BB%25D0%25B5%25D1%2581%25D1%2582).

Штитаста жлезда (тироидеа)

Налази се приљубљена уз предњу и бочне стране [гркљана](file:///G:\w\index.php%3ftitle=%25D0%2593%25D1%2580%25D0%25BA%25D1%2599%25D0%25B0%25D0%25BD&action=edit) и [душника](file:///G:\sr-el\%25D0%2594%25D1%2583%25D1%2588%25D0%25BD%25D0%25B8%25D0%25BA). На рад штитне жлезде утиче аденохипофиза преко ТSH. Тироидеа лучи **тироксин, тријодотиронин и тирокалцитонин**, хормоне за чију је синтезу неопходан [јод](file:///G:\sr-el\%25D0%2588%25D0%25BE%25D0%25B4). Тироксин и тријодотиронин утичу на физички и психички раст и развој. Тиреокалцитонин снижава ниво [калцијума](file:///G:\sr-el\%25D0%259A%25D0%25B0%25D0%25BB%25D1%2586%25D0%25B8%25D1%2598%25D1%2583%25D0%25BC) у крви и заједно са паратхормоном и [витамином Д](file:///G:\w\index.php%3ftitle=%25D0%2592%25D0%25B8%25D1%2582%25D0%25B0%25D0%25BC%25D0%25B8%25D0%25BD%25D0%25BE%25D0%25BC_%25D0%2594&action=edit) регулише окоштавање [костију](file:///G:\sr-el\%25D0%259A%25D0%25BE%25D1%2581%25D1%2582).

Параштитасте жлезде

Парне жлезде – две горње и две доње су приљубљене уз задњу страну штитасте жлезде. Луче **паратхормон** који **регулише количину калцијума и фосфора у крви и костима.**

Надбубрежне жлезде

Налазе се на горњим половима бубрега. Састоје се из два дела, коре и сржи, који се међусобно разликују и по пореклу и по функцији.

Кора лучи следеће групе хормона:

1. **минералокортикоиде: алдостерон,** кортикостерон, који регулишу промет минерала (посебно [натријума](file:///G:\sr-el\%25D0%259D%25D0%25B0%25D1%2582%25D1%2580%25D0%25B8%25D1%2598%25D1%2583%25D0%25BC) и [калијума](file:///G:\sr-el\%25D0%259A%25D0%25B0%25D0%25BB%25D0%25B8%25D1%2598%25D1%2583%25D0%25BC)) и воде, чиме одржавају [хомеостазу](file:///G:\sr-el\%25D0%25A5%25D0%25BE%25D0%25BC%25D0%25B5%25D0%25BE%25D1%2581%25D1%2582%25D0%25B0%25D0%25B7%25D0%25B0); називају се *хормони који чувају живот*;
2. **гликокортикоиде**: међу њима је најактивнији **кортизол**; регулишу промет [угљених хидрата](file:///G:\sr-el\%25D0%25A3%25D0%25B3%25D1%2599%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B8_%25D1%2585%25D0%25B8%25D0%25B4%25D1%2580%25D0%25B0%25D1%2582%25D0%25B8), [протеина](file:///G:\sr-el\%25D0%259F%25D1%2580%25D0%25BE%25D1%2582%25D0%25B5%25D0%25B8%25D0%25BD) и [липида](file:///G:\sr-el\%25D0%259B%25D0%25B8%25D0%25BF%25D0%25B8%25D0%25B4);
3. **андрогене и естрогене** хормоне који утичу на развој полних органа у дечијем узрасту.

**Срж надбубрежне жлезде лучи адреналин и норадреналин. Њихово дејство је слично дејству симпатичког** нервног система – убрзавају [рад срца](file:///G:\w\index.php%3ftitle=%25D0%25A0%25D0%25B0%25D0%25B4_%25D1%2581%25D1%2580%25D1%2586%25D0%25B0&action=edit), повећавају [крвни притисак](file:///G:\w\index.php%3ftitle=%25D0%259A%25D1%2580%25D0%25B2%25D0%25BD%25D0%25B8_%25D0%25BF%25D1%2580%25D0%25B8%25D1%2582%25D0%25B8%25D1%2581%25D0%25B0%25D0%25BA&action=edit) итд.

Полне жлезде

Рад полних жлезда је под утицајем **аденохипофизе.**Ендокрина улога [тестиса](file:///G:\sr-el\%25D0%25A2%25D0%25B5%25D1%2581%25D1%2582%25D0%25B8%25D1%2581) огледа се у активности [Лејдигових ћелија](file:///G:\w\index.php%3ftitle=%25D0%259B%25D0%25B5%25D1%2598%25D0%25B4%25D0%25B8%25D0%25B3%25D0%25BE%25D0%25B2%25D0%25B5_%25D1%259B%25D0%25B5%25D0%25BB%25D0%25B8%25D1%2598%25D0%25B5&action=edit) које луче тестостерон и андростедион (мање количине). Тестостерон у пубертету доводи до раста полних органа (примарне [полне одлике](file:///G:\w\index.php%3ftitle=%25D0%259F%25D0%25BE%25D0%25BB%25D0%25BD%25D0%25B5_%25D0%25BE%25D0%25B4%25D0%25BB%25D0%25B8%25D0%25BA%25D0%25B5&action=edit)) и развића секундарних полних одлика. [Оваријум](file:///G:\w\index.php%3ftitle=%25D0%259E%25D0%25B2%25D0%25B0%25D1%2580%25D0%25B8%25D1%2598%25D1%2583%25D0%25BC&action=edit) лучи естрогене и прогестерон. Естрогени у пубертету утичу на развој полних органа и секундарних полних одлика. Оба хормона регулишу менструални циклус. Прогестерон има улогу и у трудноћи коју одржава док се на образује плацента. Тада плацента преузима улогу одржавања трудноће лучењем ових хормона.

***Хормони сржи надбубрежне жлезде***

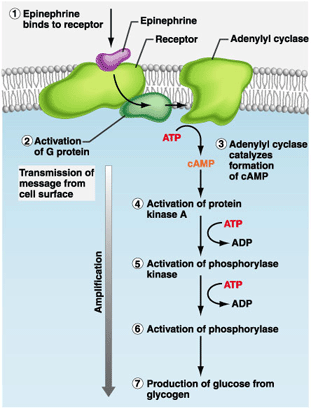
Надбубрежне жлезде су ендокрине жлезде које се састоје од сржи и коре. Ова два дела су анатомски и функционално различита а синтетишу и различите врсте хормона. Кора надбубрега синтетише стероидне хормоне, а срж хормоне деривате аминокиселина тирозина. Једним именом они се називају катехоламини. Хормони сржи надбубрежне жлезде су:

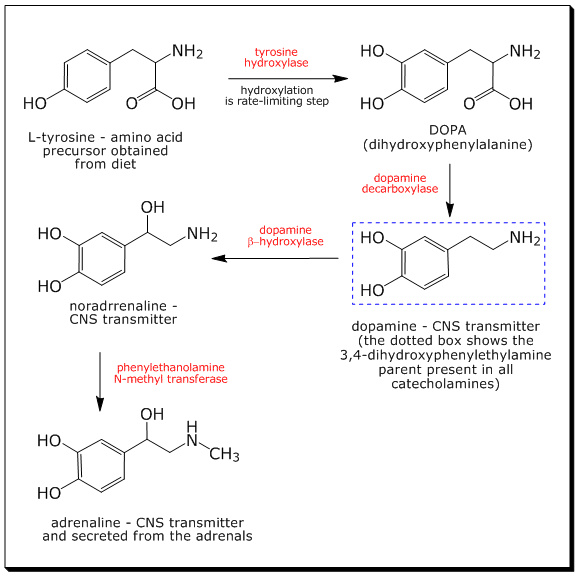
* допамин
* норадреналин
* адреналин

Биосинтеза катехоламина

Адреналин заједно са допамином и норадреналином припада групи катехоламина. Сви катехоламини

синтетишу се **из аминокиселине тирозина.** Тирозин се транспортује из спољашње средине, мада се може произвести из есенцијалне аминокиселине фенил-аланина у ћелијама.Тирозин се под дејством **тирозин хидроксилазе** преводи у дихидрокси-фенилаланин (**DOPA**), који се под дејством **допа декарбоксилазе** преводи у **допамин**. Допамин се деловањем ензима **допамин-β** **хидроксилазе** хидроксилише у **норадреналин**. Метиловањем норадреналина преко ензима **фенилетаноламин-N –метил-трансферазе** настаје **адреналин**.





Адреналин се складишти у **синаптичким везикулама,** односно везикулама сржи надбубрежних жлезда одакле се ослобађа процесом **егзоцитозе.**

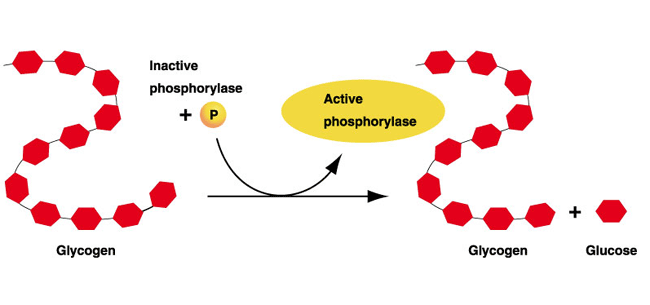
**Дејство**

Адреналин је један од **хормона стреса**. Услед стресне реакције (реакција \*борбе или бега\* тј. \*fight or flight\*) адреналин се лучи из надбубрежних жлезда, транспортује путем крви до свих ткива где испољава своје дејство. Дејство на циљна ткива адреналин остварује везивањем за тзв. **адренергичке рецепторе**, локализоване на ћелијским мембранама. Постоје две врсте ових рецептора **α - (α1** и **α2)** и **β** - (**β1** и **β2) адренергички рецептори**. Норадреналин се углавном везује за α –рецепторе а адреналин има дејство и на једне и на друге али је ефекат на β-рецепторе изразитији. **Везивањем адреналина за β- рецепторе стимулишу се Г-протеини и аденилат циклаза, а тиме и синтеза cАМp-а.**

Деловањем на циљна ткива у условима стреса адреналин изазива следеће промене:

* повећава снагу срчане контракције (β1)
* изазива пораст фреквенције рада срца (β1)
* изазива сужење (вазоконстрикцију) крвних судова периферних ткива (α1) - кожа и проширење (вазодилатацију) крвних судова срца, мозга (β2), плућа и још неких витално важних органа
* доводи до ширења бронхија (бронходилатација) (β2)
* поспешује разградњу масног ткива и пораст концентрације слободних масних киселина у крви (β1)
* доводи до пораста концентрације глукозе у крви, стимулацијом гликогенолизе и глуконеогенезе
* доводи до проширења зеница контракцијом м. дилататор пупулае (мидријаза) – *у страху су велике очи*

Осим утицаја на крвне судове и рад срца адреналин остварује снажне метаболичке ефекте који се остварују утицајем на метаболизам угљених хидрата и масти. Наиме, адреналин утиче на метаболизам угљених хидрата у јетри и мишићима повећавајући **гликогенолизу** и **глуконеогенезу**. На тај начин повећава ниво глукозе у крви и делује као **антагониста инсулину**. Везивањем хормона за рецептор долази до активације Г протеина, активира се аденил циклаза и омогућава стварање cАМP-а. У јетри и мишићима убрзава се гликогенолиза активирањем фосфорилазе ових ткива.



Тако адреналин обезбеђује довољну количину гукозе за нормално функционисање ЦНС у условима стреса (Подсећање: ЦНС као извор енергије користи искључиво глукозу). Адреналин поспешује липолизу у масном ткиву и повећање концентрације слободних масних киселина у крви. На тај начин периферна ткива користе масне киселине као извор Е (штеде глукозу).

**Инактивација адреналина**

Адреналин је врло кратко активан (неколико минута), а затим се инактвира реапсорпцијом у нервне завршетке. У цитоплазми нервних завршетака се разграђује путем ензима **моноаминоксидазе** (МАО) и **катехоламин-О- метилтрансфераза** (CОМТ) или се поново складишти у везикуле. Производи катаболизма тј. инактивације су метанефрин, хемовалинска киселина и ванил-манделична киселина - ВМА. Концентрација ванил-манделичне киселине се може мерити у мокраћи, што има улогу у дијагнози неких болести (као што је феохромоцитом).

**Поремећаји лучења катехоламина**

Феохромоцитом је тумор који производи и ослобађа катехоламине – Ту хромафиних ћелија. Може настати свуда у организму где постоји хромафино ткиво. У 90% случајева су бенигни тумори. Нема карактеристичне клиничке слике феохромоцитома па је постављање дијагнозе јако сложено. Међу многобројним некарактеристичним појавама које прате ослобашање катехоламина од стране тумора најзначајније су тахикардија, постојање хипертензивних криза, знојење и бледило или црвенило лица. Урином се излучује велике количине ванил-манделичне киселине.

**Стероидни хормони**

Сви строидни хормони садрже у основи стероидно језгро (воде порекло из холестерола) а међусобно се разликују по врсти и броју супституената. Према хемијском саставу и физиолошкој улози могу се разликовати: кортикостероиди, андрогени, естрогени.

***Хормони коре надбубрежних жлезди***

Кора надбубрега омогућава синтезу три врсте хормона:

• гликокортикоида (кортизол)

• минералокортикоида (алдостерон) и

• адреналне андрогене.

На тај начин у истој ендокриној жлезди, у истом биосинтетичком путу настају стероидни хормони сличног хемијског састава али различитих физиолошких улога.

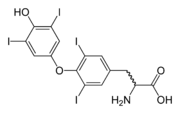
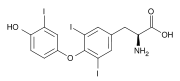
***Кортизол*** је гликокортикоид чије је лучење под утицајем АCTH. Лучење кортизола показује карактеристичан дневно-ноћни ритам. Значајан је, јер утиче на многе процесе који представљају **одговор организма на стрес**. Заједно са адреналином припада тзв. стресним хормонима, који омогућавају преживљавање у току трауме, инфекције, хируршког захвата, емотивног стреса. Он инхибицијом гликолизе, интензивирањем гликогенолизе и глуконеогенезе у јетри **повећава ниво глукозе у крви**. Такође, поспешује липолизу и протеолизу у мишићном и масном ткиву, повећавајући допремање слободних масних киселина иаминокиселина до јетре. Осим метаболичких ефеката, испољава и имуносупресивно, антиинфламаторно и антиедематозно дејство. С обзиром на своју стероидну природу, своје дејство испољава везивањем за интрацелуларне рецепторе. **Комплекс кортизол-рецептор у једру** изазива **експресију гена** за одређене протеине тј. ензиме.

Синтетисан је велики број препарат са гликокортикоидним деловањем: преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон. Кортикостероиди се могу користити у лечењу астме, аутоимунских болести, алергијских реакција. Имају и велики број нежељених дејстава због чега захтевају известан опрез приликом употребе.

***Алдостерон*** је минералокортикоид који учествује у регулацији оптималног садржаја електролита и запремине телесне течности. У дисталним тубулима **повећава ресорпцију натријума и пасивну реапсорпцију воде**,

а утиче на излучивање калијума. Секреција алдостерона је под контролом ангиотензина II, више концентрације овог пептида у крви значе и већу секрецију алдостерона. Сигнал за синтезу алдостерона су смањене концентрације натријума, екстаћелијске течности и снижен крвни притисак. Ови сигнали покрећу активирање ренин-ангиотензинског система.

***Хормони штитасте жлезде***

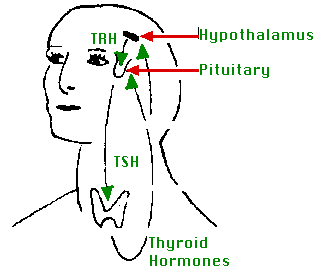
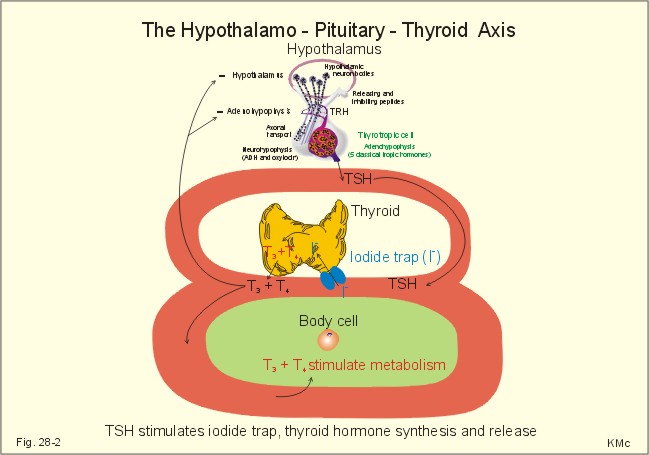
[](http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Thyroxine-2D-skeletal.png)[](http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Triiodothyronine.svg)

Т4 Т3

Штитаста жлезда или тиреоидеа производи и лучи **тироксин** (**Т4**), **тријодтиронин** (**Т3**) и калцитонин.

Тироксин и тријодтиронин су деривати аминокиселине **тирозина**. Ови хормони су јединственог хемијског састава јер у свом молекулу садрже **јод.** Синтеза тиреоидних хормона је сложена а да би се остварила неопходно је да се одређене количине јода концентришу у ћелијама тироидее и да се јод претвори у облик погодан за уграђивање у молекул тироидних хормона. За почетак синтезе тиреоидних хормона неопходан је сигнал из хипоталамуса и хипофизе. ***Хипоталамус*** лучи тиреотропин-релеасинг (ослобађајући) хормон (**ТRH**), трипептид, који порталном циркулацијом доспева до аденохипофизе и своје дејство остварује преко cАМP-а.

Као одговор на сигнал из хипоталамуса, ***хипофиза*** лучи тироид-стимулирајући хормон (**ТSH**), гликопротеин, који се путем циркулације преноси до штитасте жлезде и доводи до синтезе и ослобађања тиреоидних хормона. Принцип **негативне повратне спреге** или феед-бацк инхибиције подразумева да повећан ниво тиреоидних хормона у крви инхибира секрецију ТRH и ТSH. Насупрот томе, смањен ниво тиреоидних хормона у циркулацији стимулише лучење ТRH и ТSH.

Почетак синтезе тиреоидних хормона се одиграва **увођењем јода у аминокиселински остатак тирозина**, који се налази у саставу посебног гликопротеина тироидее, тиреоглобулина. Овај веома велики протеин се налази у тироидним фоликулама испуњеним течношћу која се назива колоид.

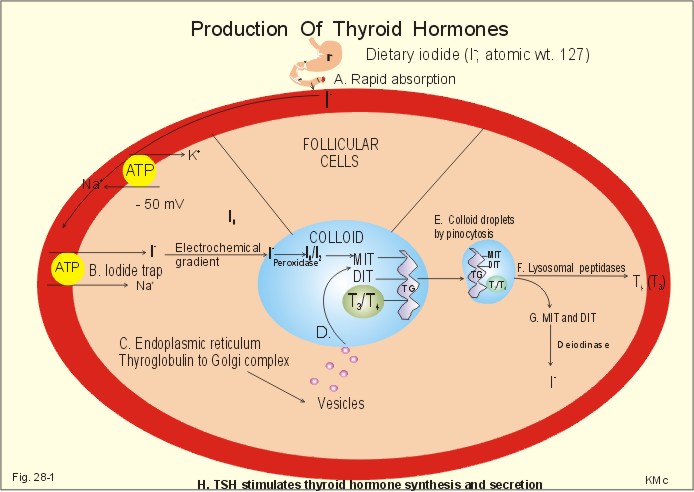
**Јод се у организам уноси храном**, а у тиреоидеи постоји ефикасан начин за његово концентровање.

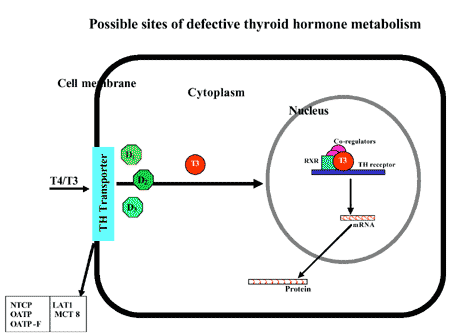
Процес преузимања Ј- из циркулације се одвија против концентрационог градијента и уз утрошак енергије. Наиме, тиреоцити поседују **специфичну пумпу за преузимање јода**. На спољашњој страни мембране налази се рецептори за Ј-, а на унутрашњој страни рецептори за На+ (Nа+ излази из ћелије а Ј- улази у ћелију). У међуслоју, између ћелије и колоида апсорбовани јодид се оксидује (дејством пероксидаза) и уграђује у тирозинске остатке тиреоглобулина. Уграђивање јода се врши постепено, процес се назива ОРГАНИФИКАЦИЈА ЈОДА, уграђивањем једног атома Ј настаје монојод-тирозин, уграђивањем два атома Ј настаје дијод-тирозин, спајањем два молекула јодованог тирозина настају тиреоидни хормони.

Хормони тиреоидее се под утицајем ТSH ослобађају из депоа ендоцитозом колоида. Спајањем везикула са лизозомима под утицајем лизозомалних ензима настаје протеолиза и ослобођени хормони прелазе директно у крв. **Већи део тиреоидних хормона циркулише у крви везано за транспортне протеине - ТBG.** Само малафракција циркулишућих хормона је **слободна (невезана) и биолошки активна**, отуд мерење концентрације слободних тиреоидних хормона је од велике дијагностичке важности.

Хормони тиреоидее имају веома значајну улогу у метаболизму. Делују на метаболичке процесе уласком у ћелије циљних ткива и везивањем за специфичне унутарћелијске рецепторе (**једарне рецепторе**)**. Циљна ткива за ове хормоне су сва ткива организма.**

Уласком у ћелију, ови хормони се везују за једарне рецепторе; комплекс хормон-рецептор се везује за специфични део ДНК, долази до преписивања гена тј. синтезе иРНК значајних за синтезу различитих протеина, најчешће ензима. Т3 врши експресију гена за синтезу и структурних и функционалних протеина - ензима, нарочито ензима који учествују у оксидо-редукционим процесима, као што су ензими респираторног ланца митохондрија. На овај начин **тироидни хормони остварују своје дејство на енергетски метаболизам ћелије.**





Најважнија функција тироидних хормона је **регулација ткивног метаболизма**.

Недостатак хормона штитасте жлезде у дечијем узрасту доводи до појаве менталне ретардације, кретенизма. Наиме, ови хормони су неопходни за развој централног нервног система у дечијем узрасту. Ефекти:

* **убрзавају базални метаболизам**
* **испољавају анаболичке ефекте на синтезу структурних и функционалних протеина**
* **подстичу метаболизам угљених хидрата**
* **поспешују разградњу холестерола и триацилглицерола**
* **стимулишу синтезу иРНК, одговорну за синтезу хормона раста**
* **стимулишу метаболизам витамина.**

Вишак као и дефицит тироксина може изазвати болест!

• **Тиреотоксикоза или хипертиреоидизам** (више специфично Гравесова болест) је клинички синдром узрокован порастом циркулишућих хормона: слободног тироксина, слободног тријодтиронина или оба. То је честа болест која се јавља код приближно 2% жена и 0,2% мушкараца. Главни клинички симптоми хипертиреозе су: губитак телесне тежине, узнемиреност, хиперактивност, изразито знојење, интолеранција топлоте, пораст базалног метаболизма, промена квалитета косе, тахикардија, аритмија, ретракција очних капака ........

• **Хипотиреоидизам (хипотиреоза)** је болест проузрокована **дефицитом** производње тиреоидних хормона. Историјски и још увек у многим неразвијеним подручјима недостатак јода био је чест узрок хипотиреозе. Наше подручје је ендемско за хипотиреоидизам (у народу \*гушавост\*) јер је веома сиромашно јодом; 50-тих година XX века проблем гушавости је решен законском регулативом о обавезном јодирању кухињске соли. Најчешћи узрок хипотиреоидизма данас у развијеним земљама је Хашимотов тиреоидитис (примарни) или урођени недостатак штитасте жлезде или дефицит хормона из хипофизе (секундарни) и хипоталамуса (терцијарни) хипотиреоидизам.

Главни клинички симптоми хипотиреозе: мичићна хипотонија, гојазност, неподношење хладноће, лако умарање, сањивост, успорен говор, сува кожа, затвор, брадикардија, задебљали језик, заборавност...............

**Медицинска примена тиреоидних хормона**

Т3 и Т4 се употребљавају у третману дефицита тиреоидних хормона (хипотиреоидизму). Оба се добро апсорбују, па могу бити дати орално. Левотироксин, најчешће коришћена синтетичка форма тироксина представља стереоизомер физиолошког тироксина. Природни тиреоидни хормон, дериват штитасте жлезде свиње садржи 20%Т3 и у траговима Т2, Т1 и калцитонин.

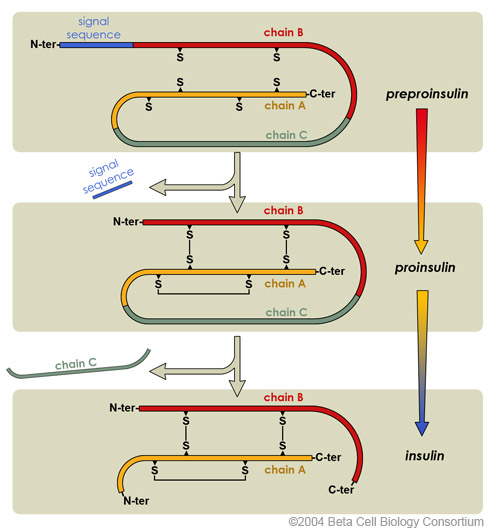
*Хормони панкреаса*

ИНСУЛИН

Инсулин су изоловали 1921/1922. канађани Фредерик Бантинг и Чарлс Бест. Примарну структуру биохемијском анализом открио је Фредерик Сангер 1955, а Дороти Хоџкин 1969. решила је и његову просторну структуру.

Инсулин је полипептидни хормон који се синтетише у β-ћелијама Лангерхансових острваца панкреаса. Панкреас је и ендокрина и егзокрина жлезда. Егзокрини панкреас ствара панкреасни сок, незаменљив у варењу хране. Као ендокрина жлезда панкреас синтетише више хормона . Поред инсулина, који се синтетише у β-ћелијама панкреаса у α-ћелијама се синтетише глукагон, δ-ћелијама соматостатин, α1 ћелијама гастрин.

Инсулин (51 АК) се састоји из два полипептидна ланца: **А** (са 21 аминокиселином ) и **Б ланца** (са 30 аминокиселинскихостатака) **међусобно повезаних двема дисулфидним везама.** У молекулу инсулина постоје три дисулфидна моста, од којих два повезују ланац А и Б, а трећи се налази унутар ланца А. Раскидањем дисулфидних мостова губи се активност инсулина. У панкреасу се инсулин синтетише у облику неактивног прекурсора **препроинсулина** (око 100 аминокиселина), одвајањем једног дела полипептидног ланца синтетише се **проинсулин** (84 аминокиселине), хидролитичким одвајањем **C-пептида (ц-пептид)** (33 аминокиселине) из проинсулина настаје **биолошки активан инсулин**. (Инсулин и C-пептид се луче у еквимоларним количинама; у односу 1:1; па се одређивање концентрације C-пептидакористи за добијање информације о количини излученог инсулина - C-пептид има дуже време полуживота од инсулина, па је зато погоднији за одређивање).Синтетисани инсулин се са C-пептидом пакује у **секреторне везикуле Голџијевог апарата**, где кристализује са јонима Зн2+, а касније се ослобађа у циркулацију и транспортује у слободном облику.



Повећање концентрације глукозе у крви изнад одређене вредности (5 mmol/L) је сигнал за лучење инсулина.

Главни ефекат деловања инсулина је **смањење концентрације глукозе у крви**. Наиме, инсулин омогућава прелазак глукозе из крви у ћелије инсулин зависних ткива (мишићи, масно ткиво и делимично јетра).

У ћелијама инсулин зависних ткива инсулин стимулише глукокиназу, хексокиназу и пируват киназу тако да фаворизује гликолизу.

У ћелијама јетре инсулин стимулише гликогенезу а инхибира гликогенолизу.

У масном ткиву инсулин поспешује липогенезу - синтезу триацилглицерола.

Инсулин омогућава транспорт аминокиселина у ћелију и фаворизује синтезу протеина.

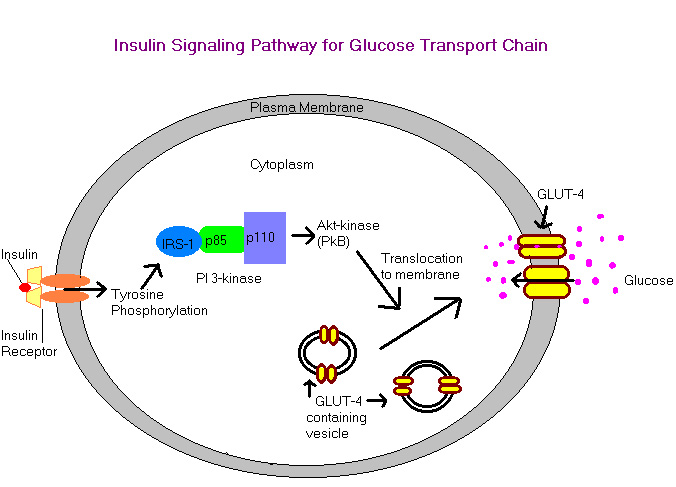
**Инсулински рецептори и механизам деловања**

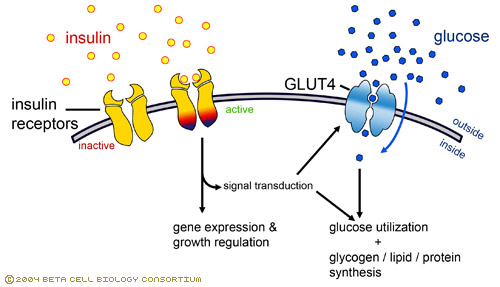
Као и код других хормона протеинске природе, инсулински рецептори смештени су на ћелијској мембрани. Рецептори за инсулин састоје се из **две α и две β субјединице повезане дисулфидним везама**.

α субјединице се налазе екстрацелуларно и садрже домене за везивање инсулина док су везе са β ланцима постављене кроз ћелијску мембрану. Рецептор за инсулин има **тирозин киназну активност**; тирозин киназа функционише као ензим који врши тансфер фосфатне групе из АТП-а на остатке тирозина унутарћелијских протеина. Везивање инсулина за α субјединице доводи до фосфорилације β субјединица (**аутофосфорилација**), што доводи до активације каталитичке активности рецептора. Активирани рецептор фосфорилише велики број интрацелуларних протеина, што покреће нихову активност и настанак биолошког одговора (ефекта).

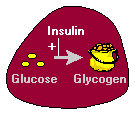
Пролазак глукозе кроз ћелијску мембрану одвија се механизмом олакшане дифузије помоћу специфичних протеина транспортера за глукозу. То су протеини смештени у мембрани који чине породицу од 5 носача GLUТ 1-5. Када су ови транспортери фосфорилисани, способни су за транспорт глукозе у ћелију, док у дефосфорилисаном облику не могу да изврше своју функцију. Инсулин врши мобилизацију **GLUТ4 преносилаца** и **поспешује транспорт глукозе у мишићно и масно ткиво.**

У мембранама ћелија нервног ткива протеински транспортери за глукозу су неосетљиви на фосфорилацију и дефосфорилацију, па инсулин преко тирозин киназе не утиче на трансорт глукозе у ово ткиво.





Инсулин и метаболизам угљених хидрата



Два значајна ефекта су:

1. **Инсулин олакшава улазак глукозе у мишиће, масно** **ткиво** и неколико других ткива

2. **Инсулин стимулише депоновање глукозе у јети у форми гликогена**.

Инсулин остварује различите ефекте којима стимулише синтезу гликогена у јетри

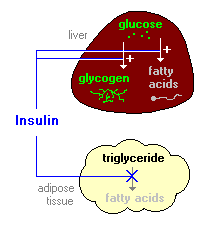
Прво активира хексокиназу која фосфорилише глукозу и зароби је у ћелији.

Такође, инсулин инхибира дејство глукозо-6-фосфатазе. Инсулин активира више ензима који имају директно учешће у синтези гликогена укључујући фосфофруктокиназу и гликоген синтазу.

Добро познат ефекат инсулина је да смањује ниво глукозе у крви, што има смисла узимајући у обзир описана збивања. Када је ниво глукозе у паду секреција инсулина престаје. У одсуству инсулина ћелије постају неспособне да преузимају глукозу и бивају принуђене да користе алтеративне изворе енергије – масне киселине. Неурони, међутим, захтевају константно снабдевање глукозом, које је у кратком периоду обезбеђено из резерви гликогена. У одсуству инсулина, синтеза гликогена у јетри престаје и ензими одговорни за његову разградњу постају активни. Разградња гликогена стимулисана је не само одсуством инсулина већ и присуством глукагона, који се секретује кад ниво глукозе у крви падне испод нормалног ранга.

Инсулин и метаболизам масти

Ефекти инсулина на метаболизам масти укључују следеће:



**Инсулин фаворизује синтезу масних киселина у јетри**

Инсулин стимулише синтезу гликогена у јетри, међутим, депоновање гликогена је ограничено (до 5% масе јетре), даља синтеза престаје.

Даље увођење глукозе у хепатоците доводи до синтезе масних киселина које се пакују у липопротеине, којима се транспортују до адипоцита, у којима служе за синтезу триацилглицерола.

Инсулин инхибира раазградњу масти у масном ткиву, инхибирајући интрацелуларну хормон-зависну липазу.

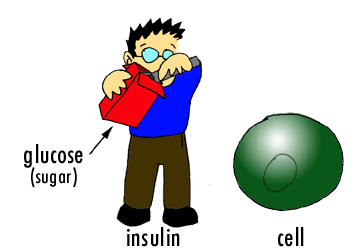
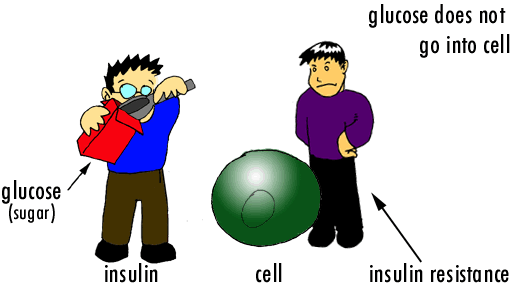
**Диабетес меллитус** је болест која представља последицу недостатка инсулина или смањене осетљивости периферних ткива на инсулин. Јавља се у две форме: **инсулин зависни дијабетес** (тип 1) и **инсулин независни дијабетес** (тип 2). Инсулин зависни дијабетес обично почиње у детињству или раној младости ксо последица аутоимуног оштећења β-ћелија панкреаса. Инсулин независни дијабетес се јавља у каснијем животном добу због исцрпљености β-ћелија континуираном хиперстимулацијом (због преобилне исхране). Тип 1 се лечи инсулином а тип 2 оралним хипогликемицима.

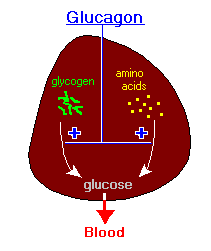
По дефиницији СЗО особа има диабетес мелитус ако је:

* ниво глукозе у крви већи од 7,8 mM/L након периода ноћног гладовања
* концентрација глукозе у крви је већа од 11,1 mM/L два сата након оралног уношења глукозе

Клиничко-лабораторијски налази у шећерној болести:

* праћење гликемије – налаз значајне хипергликемије
* гликохемоглобини - одређивање концентрације важно у праћењу и контролисању болести
* кетонска тела у кви и урину ацетонемија, ацетонурија
* глукоза у урину (глукозурија)

***Глукагон***

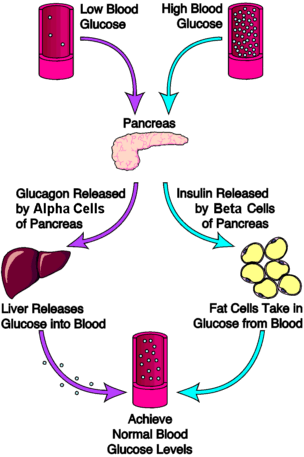
Глукагон је антагонистички хормон инсулину, полипептид који се састоји од 29 аминокиселина. Синтетишу га α-ћелије ендокриног панкреаса у облику проглукагона од кога настаје глукагон, одвајањем дела полипептидног ланца. Глукагон се лучи у условима смањене концентрације глукозе у крви (хипогликемије) а делује у правцу њеног повећања (**остварује хипергликемични ефекат**)

Основни ефекат глукагона је повећање концентрације глукозе у крви

тј. хипергликемијски ефекат. Ћелије панкреаса луче глукагон директно у крв, која порталним крвотоком доспева у јетру. Јетра садржи велике концентрације резервног полисахарида гликогена. Његовом разградњом ослобађа се глукоза. Глукагон остварује дејство везивањем за рецепторе на ћелијама јетре **преко система cАМP као секундарног гласника**. Активирањем рецептора преко Г протеина активира се ензим аденилат циклаза која из АТП-а ствараcАМP. cАМP даље активира ензим протеин киназу А, чиме се покреће ензимска каскада која доводи до фосфорилације разних других ензима. Процесом фосфорилације се у ћелијама јетре активира ензим фосфорилаза која убрзава процес разградње гликогена, истовремено се (фосфорилацијом) инхибирају ензими који учествују у синтези гликогена. Разлагањем гликогена настаје глукозо-1-фосфат, затим глукозо-6-фосфат. Активирањем ензима глукозо-6-фосфатазе настаје молекул глукозе који може да напусти јетру и оде у крвоток. Глукагон, дакле, стимулише разградњу гликогена из јетре (гликогенолизу)

а **инхибира гликогенезу**. Када је ниво глукозе у крви висок, она се под дејством инсулина складишти у форми гликогена. Касније, када је ниво глукозе у крви опадне, глукагон активира ензиме разградње гликогена и повећава ниво глукозе у крви.

Глукагон активира глуконеогенезу у јетри. (Глуконеогенеза - подсећање – синтеза глукозе из неугљенохидратних материја).У масном ткиву остварује липолитички ефекат – стимулише разградњу депонованих триацилглицерола и ослобађање слободних масних киселина у циркулацију. Транспорт масних киселина у митохондрије ћелија где се врши β-оксидација је, такође, повећана. Такође, стимулише се и стварање ацетонских тела из масних киселина преко ацетил CоА.



**Регулација лучења**

Један од најјачих стимулуса за ослобађање глукагона је пад концентрације глукозе у крви (хипогликемија). Кад се концентрација глукозе повећа слаби лучење глукагона а повећава се лучење инсулина. На тај начин узајамним дејством глукагона и инсулина одржава се стална концентрација глукозе у крви.

Хормони стреса: адреналин, кортизол и хормон раста повећавају лучење глукагона. Такође, и хормони вазопресин и ендорфини стимулишу ослобађање овог хормона.

Инсулин и соматостатин смањују ослобађање глукагона.

Поремећај функције

Неконтролисано лучење глукагона среће се код тумора (аденома) ендокриног дела панкреаса, глукагонома.

Глукагон се као медикамент може користити у случају хипогликемије.

***Хормони гонада***

***Мушки полни хормони***

Прекурсор за синтезу и женских и мушких полних хормона је **холестерол.**

Главно место синтезе андрогена су мушке полне жлезде где се синтетише најважнији представник андрогена **тестостерон**. Андрогени могу бити синтетисани и у кори надбубрега, иако у мањим количинама. Најважнији представници андрогена надбубрега су дехидроепиандростерон и андростерон. Синтеза андрогена у тестисима почиње под дејством хормона хипофизе фоликулостимулирајућег (FSH) И лутеинизирајућег (LH) хормона. LH стимулише синтезу андрогена а FSH стимулише сперматогенезу. Синтетисани тестостерон транспортује се путем крви везан за протеине крвне плазме. Само његов мањи део је слободан (невезан) и биолошки активан. У циљним ткивима тестостерон се преводи у активну форму тзв. **дихидротестостерон**. Везивањем за рецепторе локализоване у цитоплазми долази до активације неких гена, појачава се синтеза иРНК и отпочиње синтеза специфичних протеина.

Андрогени хормони одређују примарне и секундарне полне карактеристике. Почињу да се луче почетком пубертета. Остварују изразито анаболичке ефекте, повећавају синтезу протеина код мушке деце у развоју; имају такође, значајне метаболичке ефекте: доводе до повећане концентрације липопротеина, посебно LDL, масних киселина, хемоглобина и еритроцита. Убрзавају разградњу угљених хидрата.

***Женски полни хормони***

Женски полни хормони су естрогени и прогестерон. **Естрогени** се синтетишу у јајницима а за време трудноће и у плаценти. Најважнији представници естрогена су **естрон** и **естрадиол**, стероиди сличне хемијске структуре. Естрогени су C-18 стероиди, чији је прстен А стероидног језгра ароматичног карактера.

**Прогестерон** се ствара у одређеним фазама менструалног циклуса и за време трудноће, представља важан интермедијат у биосинтези свих стероидних хормона. Хормони хипоталамуса и хипофизе стимулишу јајнике на секрецију естрогена. FSH утиче на развој фоликула и синтезу естрогена и естрадиола, а LH на процес овулације, стварање жутог тела и синтезу прогестерона. Естрогени се транспортују до циљних ткива везани за протеине плазме. Естрогени хормони утичу на развој секундарних полних карактеристика код жена. Ови хормони контролишу и регулишу цикличне догађаје у функцији јајника до менопаузе кад им се синтеза значајно смањује. На нивоу ћелије индукују синтезу специфичних протеина. Естрогени такође повећавају разградњу фосфолипида, липопротеина и холестерола што је повезано са мањим ризиком настанка инфаркта миокарда код жена него код мушкараца.

