HORMONY

REGULACJA METABOLIZMU

Schematy w regulacji metabolizmu

- interakcje allosteryczne – fosfofruktokinaza, karboksylaza acetylo-CoA – trwają krótko
- modyfikacje kowalencyjne – fosforylaza glikogenowa i fosforylacja- trwają dłużej
- stężenie enzymu – ilość, aktywność i szybkość syntezy i degradacji enzymów podlegają kontroli
- specjalizacja metaboliczna organów

Schematy w regulacji metabolizmu

- kompartmentacja

- glikoliza, cykl pentozowy, synteza kwasów tłuszczowych w cytozolu;
- beta oksydacja, cykl Krebsa, fosforylacja oksydacyjna w mitochondriach
- glukoneogeneza i cykl mocznikowy w obu przedziałach
- obecność metabolitów w poszczególnych przedziałach – kwasy tłuszczowe w cytozolu ulegają estryfikacji lub eksportowi, w mitochondriach są degradowane

Kluczowe połączenia

- glukozo-6-fosforan (glikogen, pirogronian, C5)
- pirogronian – łączy przemianę aminokwasów i węglowodanów – powstaje z glukozo-6-fosforanu, alaniny, mleczanu;
  metablizuje się do alaniny, szczawiooctanu (cykl Krebsa i glukoneogeneza), acetylo-CoA
- acetylo-CoA – powstaje w oksydacyjnej dekarboksylacji, beta oksydacji, z ketogennych aminokwasów;
  używany w cyklu Krebsa, syntezie cholesterolu i ciał ketonowych

Profil metaboliczny organów

MÓZG

Wyłącznym substratem energetycznym jest glukoza (za wyjątkiem długotrwałego głodowania – ciała ketonowe).

Kwasy tłuszczowe w połączeniach z albuminami nie przechodzą przez barierę krew mózg

Mózg nie ma zapasów, potrzebuje stałego dopływu glukozy

Profil metaboliczny organów

MIĘŚNIE

Głównymi substratami energetycznymi są glukoza, kwasy tłuszczowe (w spoczynku) i ciała ketonowe.

Zawierają dużo glikogenu jako materiału zapasowego. Nie zawierają glukozo-6-fosfatazy i nie mogą eksportować glukozy.

Mięsień sercowy wykorzystuje chętniej acetooctan niż glukozę

Profil metaboliczny organów

Tkanka tłuszczowa

Materiałem energetycznym są triacyloglicerole.

Glicerolo-3-fosforan do syntezy tłuszczu pochodzi z glikolizy więc synteza uzależniona jest od glukozy. Glicerol z rozpadu tłuszczu ucieka do wątroby.

Profil metaboliczny organów

Wątroba

Materiałem energetycznym są keto kwasy pochodzące z rozkładu aminokwasów a w drugiej kolejności glukoza.

Wątroba przekształca substraty energetyczne dla innych tkanek i reguluje poziom metabolizmu

System wymiany informacji

- komórki wrażliwe na zmiany określonych czynników, rejestrujące i sygnalizujące zaistniałe zmiany

- komórki integrujące, regulacyjne, które odbierają informacje o zmianach, analizują je i przekazują do komórek wykonawczych

- komórki wykonawcze – skutkiem ich działania są zwykle zmiany prowadzące do przywrócenia równowagi lub reakcji na zmianę

Receptor

Jest błonowym białkiem integralnym. Ligand łącząc się z odpowiadającym mu receptorem zmienia konformację białka receptorowego, a w związku z tym jego właściwości.

Transdukcja:

- otwarcie kanału jonowego
- aktywacja cyklazy adenylowej, guanylowej lub fosfodiesterazy fosforanu fosfatydyloinozytolu

Receptory hormonów powinny spełniać następujące warunki:

1. Receptor musi wykazywać wysoką specyficzność, aby sprostać zależnościom między strukturą hormonu a aktywnością biologiczną
2. Bardzo małe stężenia fizjologiczne hormonu wymagają bardzo dużego powinowactwa z hormonem
3. Receptor powinien mieć ograniczoną liczbę miejsc wiążących hormon
4. Zagwarantowana musi być odwracalność wiązania hormonu z receptorem, ponieważ zakończenie efektu biologicznego jest warunkiem nowej stymulacji

Kryteria podziału hormonów

- budowa: białkowe (peptydowe), pochodne aminokwasów, sterydowe, pochodne kwasów tłuszczowych
- miejsce wytwarzania: gruczoły dokrewne, tkankowe
- mechanizm działania: receptory na powierzchni komórek, receptory wewnątrzkomórkowe

Mechanizm działania hormonów

Hormony rozpuszczalne w tłuszczach i hormony tarczycy penetrują błony komórek i wiążą się z receptorami wewnątrzkomórkowymi po czym kompleks jest przenoszony do jądra gdzie następuje zwiększenie transkrypcji genów i właściwa odpowiedź organizmu

Mechanizm działania hormonów

Hormony białkowe i adrenalina wiążą się z receptorami na powierzchni komórek docelowych. Interakcja hormon-receptor aktywuje swoiste enzymy w błonie co prowadzi do wytwarzania wtórnych przekaźników, które przenoszą sygnał hormonalny. Wtórne przekaźniki to cAMP, cGMP i trifosfoinozytol, które poprzez swoiste kinazy katalizują fosforylację prowadzącą do biologicznej odpowiedzi komórek.

Transport hormonów we krwi

Hormony białkowe i adrenalina występują we krwi w stanie wolnym, nie podlegając wiązaniu przez białka osocza.

Hormony sterydowe i tarczycy podlegają wiązaniu z białkami osocza. Wiązanie to ma charakter fizykochemiczny, niekowalencyjny i cechuje się ograniczoną swoistością.

Tylko wolny hormon jest aktywny biologicznie i tylko taki działa na receptory komórkowe i bierze udział w regulacji – poprzez sprzężenie zwrotne – wydzielania odpowiedniego hormonu tropowego.

Połączony z białkami stanowi rezerwową pulę i jest formą magazynowania.

Wtórne przekaźniki

Fosfatydyloinozytol błonowy ulega fosforylacji do fosfatydyloinozytolo-4,5-difosforanu z którego pod wpływem hormonu działającego poprzez fosfolipazę C powstają:

- 1,2-diacyloglicerol (DAG)
- 1,4,5-trifosforan inozytolu (IP3)

DAG pozostaje w błonie i pełni funkcję aktywatora kinazy białkowej C (szybki metabolizm do kwasu fosfatydowego)

IP3 otwiera kanały wapniowe w siateczce śródplazmatycznej uwalniając jony wapniowe do cytoplazmy.

Metody oznaczania

- radioimmunologiczne
- enzymoimmunologiczne
- immunofluorescencyjne

Oś podwzgórzowo - przysadkowa

Podwzgórze otrzymuje sygnały, integruje je i przekazuje do przysadki.

- Hormony uwalniające hormony tropowe - liberyny
- Hormony hamujące uwalnianie – statyny

- Wazopresyna
- Oksytocyna

- Hormony tropowe

Hormonalna regulacja gospodarki energetycznej

- jodotyroniny – regulują przemianę podstawową poprzez wpływ na pulę RNA, syntezę białka, aktywność enzymów.

Hipertyreoza – przyspieszenie wszystkich procesów

Hipotyreoza – zmniejszenie szybkości procesów met

- insulina, glukagon, adrenalina

Hormonalna regulacja gospodarki wodno-elektrolitowej

Obejmuje regulację osmolalności oraz objętości płynu pozakomórkowego

- hormon antydiuretyczny (wazopresyna),
- hormon natriuretyczny z miocytów przedsionka serca,
- układ renina-angiotensyna-aldosteron
- aldosteron

Gospodarka wapniowo-fosforanowa

W skład układu regulującego wchodzą: nerki, kości, jelito cienkie

- parathormon i kalcytonina przy udziale wit D

Hormonalna regulacja ciśnienia krwi

Renina-angiotensyna I/II-aldosteron.

Renina, pod wpływem hipowolemii, spadku stężenia Na, K lub obecności glikokortykoidów czy ACTH przekształca angiotensynogen w angiotensynę I. Angiotensyna I przekształca się w angiotensynę II, która obkurcza mięśniówkę gładką naczyń kłębuszka doprowadzając do spadku przesączania, wzrostu resorpcji Na i wody, zwiększa się sekrecja aldosteronu co hamuję aktywność reniny.

Aldosteron odpowiedzialny jest za wzrost resorpcji zwrotnej Na a wydzielanie K.

Hormonalna regulacja ciśnienia krwi

Układ współczulno-nadnerczowy

Adrenalina i noradrenalina oddziałują poprzez receptory alfa (skurcz naczyń krwionośnych) i beta (rozszerzenie naczyń i wzrost siły skurczu) na serce i naczynia krwionośne

Hormonalna regulacja ciśnienia krwi

Prostaglandyny

PGI2 jest czynnikiem naczynioskurczowym

PGH i tromboksan wykazują działanie naczynioskurczowe przy wzroście angiotensyny II

PGE2 wywiera efekt natriuretyczny poprzez hamowanie aldosteronu

Hormonalna regulacja ciśnienia krwi

Bradykinina (acetylocholina, endoteliny) a śródbłonkowy czynnik rozszerzający naczynia

Bradykinina stymuluje śródbłonek naczyń do produkcji śródbłonkowego czynnika rozszerzającego naczynia, który doprowadza do ich rozkurczu

Endoteliny to białka o właściwościach naczynio-skurczowych

Estrogeny
endometrium, łożysko, gruczoł mlekowy

Stwierdzono w tych tkankach zwiększenie zużycia tlenu uwarunkowane wzmożonym spalaniem kwasu cytrynowego związane z pobudzeniem aktywności dehydrogenazy izocytrynianowej.

Estrogeny przekształcają nieczynną w czynną formę enzymu transhydrogenazy NADPH2 odpowiedzialnej za przemianę NADPH2 w NADP przy udziale NAD:

$NADPH2 + NAD \leftrightarrow NADP + NADH2$

Wzrost stężenia NADP pobudza procesy syntezy a pojawiający się NADH2 zwiększa utlenianie poprzez cytochromy i tlenową fosforylację.

Następstwem jest nagromadzenie ATP co zwiększa syntezę białek, lipidów, kwasów nukleinowych i wzrost nabłonka macicy oraz łożyska.

Hormony markery choroby nowotworowej

Hormony w chorobie nowotworowej mogą być uwalniane przez guzy wywodzące się z gruczołów endokrynnych lub przez utkanie nowotworowe guza danego narządu, który w zdrowiu hormonu nie generuje.

Hormony te mogą być identyczne jak formy produkowane w zdrowiu lub zmodyfikowane. Nie reagują na mechanizmy sprzężenia zwrotnego. Do tej pory opisano hormony białkowe jako markery. Służą do monitorowania terapii.

Hormony tkankowe:

- angiotensyna
- bradykinina
- histamina
- serotonina
- prostaglandyny

prostacyklina – inhibitor agregacji płytek krwi

$PGF_{2\alpha}$ - skurcz mięśni gładkich macicy, stymulacja owulacji i porodu

PGE_2 – działanie rozkurczowe na mięśnie gładkie

Hormony tkankowe:

- przewodu pokarmowego
  gastryna – stymulacja sekrecji pepsyny i HCl
  cholecystokinina – stymulacja sekrecji amylazy
  sekretyna – stymulacja sekrecji wodorowęglanów z sokiem trzustkowym
  wazoaktywny peptyd jelitowy – rozkurcz mięśni gładkich, stymulacja wydzielania wodorowęglanów z sokiem trzustkowym

Hormony tkankowe przewodu pokarmowego

- Gastryna (17 aminokwasów) – wytwarzana przez błonę śluzową żołądka. Stymuluje wydzielanie kwasu solnego w żołądku, enzymów trawiennych w trzustce oraz pracę mięśni żołądkowo-jelitowych.
- Sekretyna (27 aminokwasów) – wytwarzana w błonie śluzowej jelita cienkiego. Stymuluje trzustkę do wydzielania insuliny i soku trawiennego w także wątrobę do wytwarzania żółci.
- Cholecystokinina - stymulacja sekrecji amylazy
- Motylina
- Grelina
- Leptyna

Łożysko