

ENDOKRINI SISTEM

Uvod

Prof dr **Danijela Kirovski**

Katedra za fiziologiju i biohemiju

Fakultet veterinarske medicine

Koordinatori funkcija u organizmu

Endokrini sistem

Spori sistem koji dovodi do promena intenziteta pretežno metaboličkih procesa

Nervni sistem

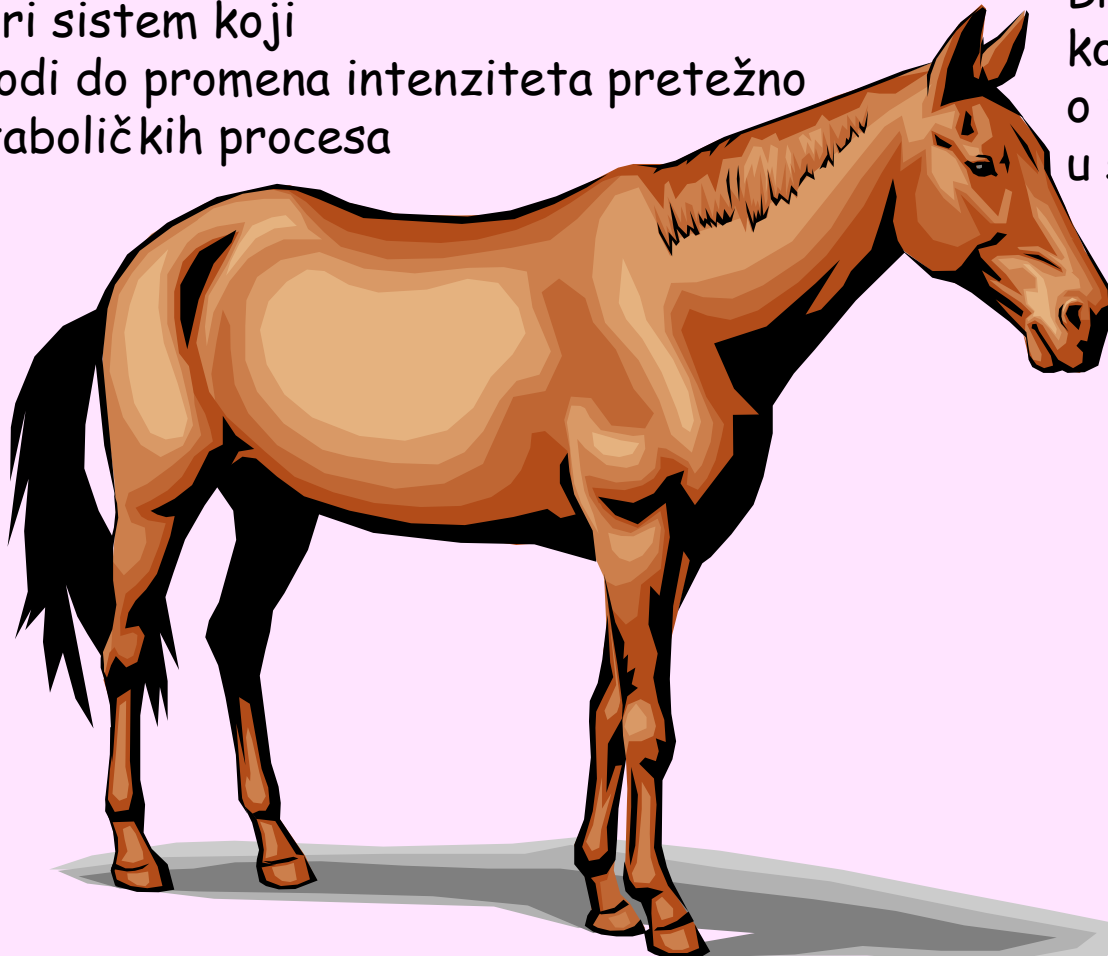
Brzi sistem koji informiše o promenama u spoljnoj i unutrašnjoj sredini

Imunski sistem

Reguliše očuvanje integriteta svake ćelije

MEDIJATORI

Preklapanje medijatora !



NEURO-ENDOKRINO-IMUNSKI sistem

ENDOKRINI SISTEM

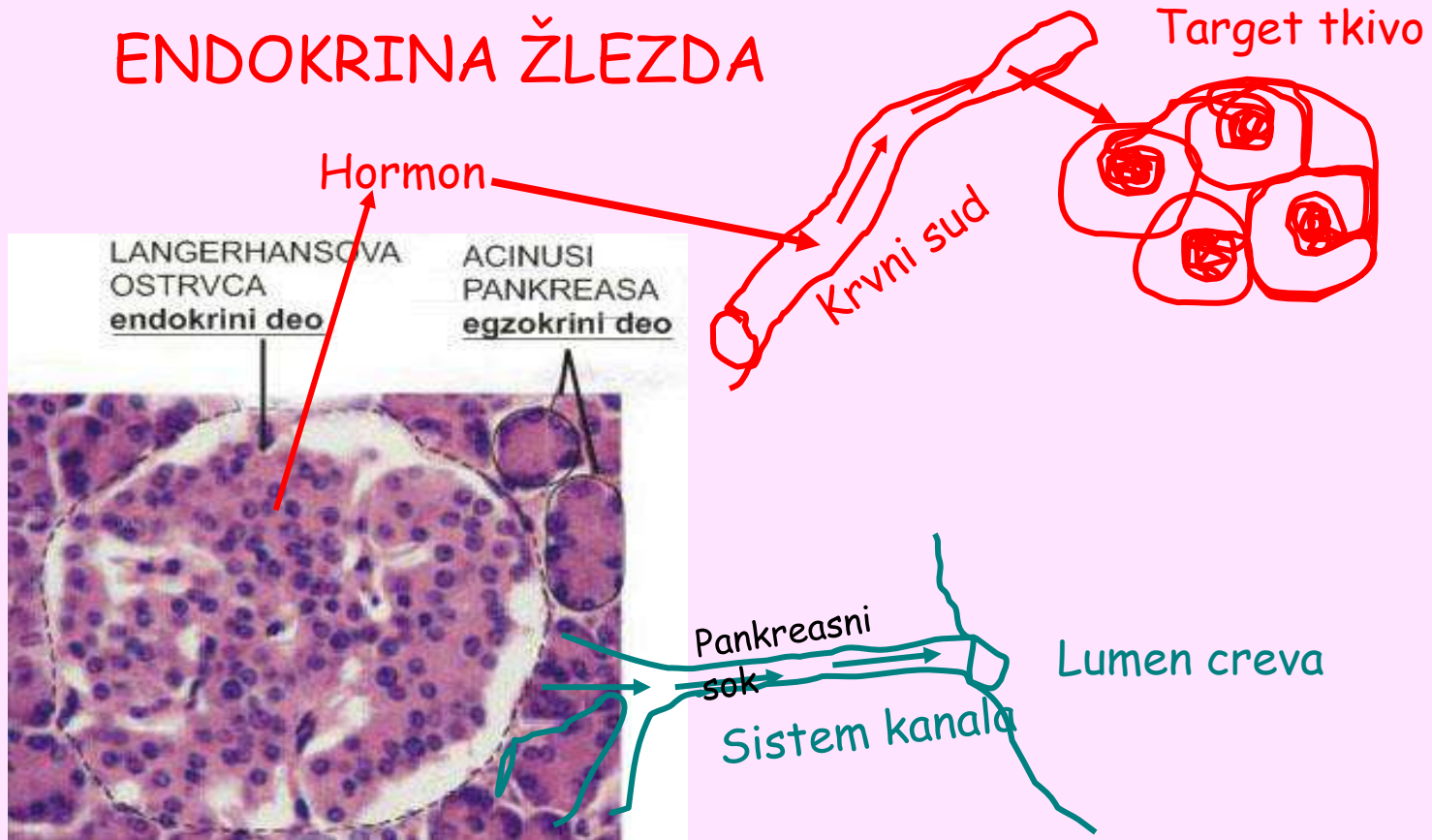
1. endokrine žlezde

2. delovi **organa** koji nisu primarno endokrine žlezde
(**srce, bubrezi, dig. trakt**),
ali imaju ćelije sa endokrinom funkcijom

Endokrine žlezde

Žlezde koje nemaju izvodne kanale već svoje proizvode (hormone) izlučuju direktno u krv.

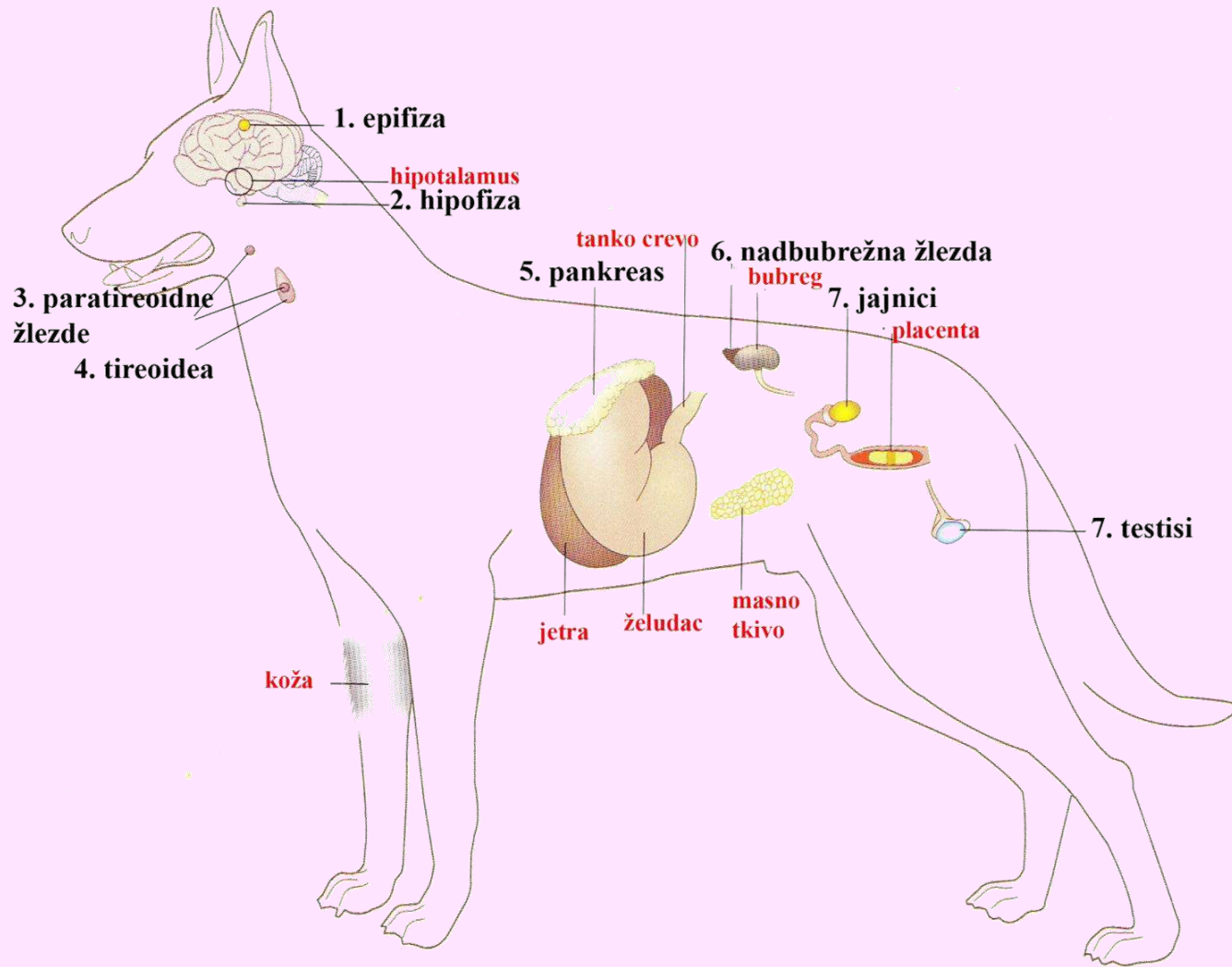
ENDOKRINA ŽLEZDA



EGZOKRINA ŽLEZDA

Endokrine žlezde - pravi H

epifiza, hipofiza, tireoidea, paratireoidea, nadbubrežne žlezde, endokrini pankreas, polne žlezde



Organi koji nisu endokrine žlezde - tkivni H

hipotalamus, dig. trakt, koža, masno tkivo, srce, bubrezi...

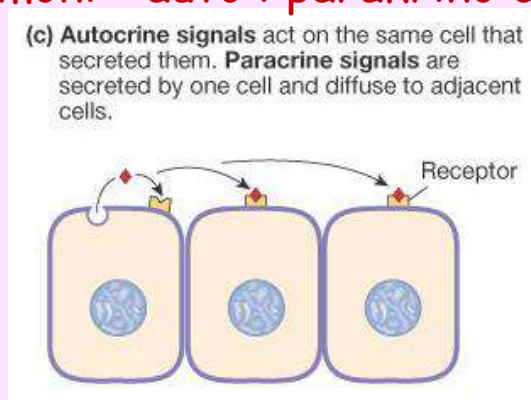
HORMONE

Endokrine ćelije luče

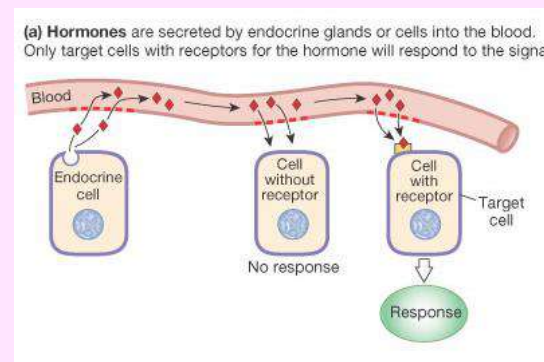
grčki HORMAO - podražujem, podstičem

- Humoralni (hemijski medijatori).
- Proizvodi ih endokrina ćelija
- Ne luče se kontinuirano već pod uticajem stimulansa
- Izlučuju se direktno u krv ili limfu i dospevaju do target (ciljne ćelije) ili autokrino ili parakrino deluju
- Ispoljavaju dejstva u veoma niskim conc.

Hormoni - auto i parakrino delovanje



Hormoni - endokrino delovanje



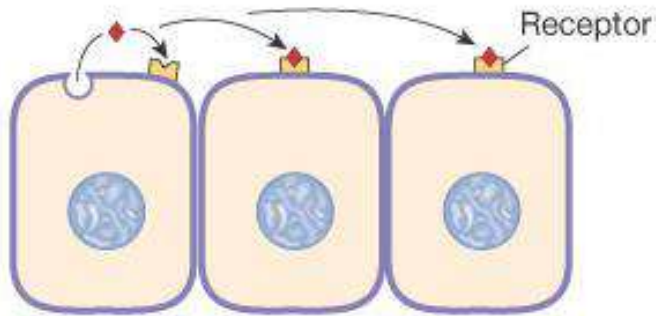
U ciljnoj ćeliji regulišu intenzitet (povećavaju ili snižavaju) metaboličkih procesa, a ne izazivaju nove!

- Inaktivišu se/katabolišu (nakon ispoljenog dejstva) u ćelijama target tkiva ili organima gde nemaju dejstvo (jetra i dr)

Vrste hemijskih medijatora (signalnih molekula)

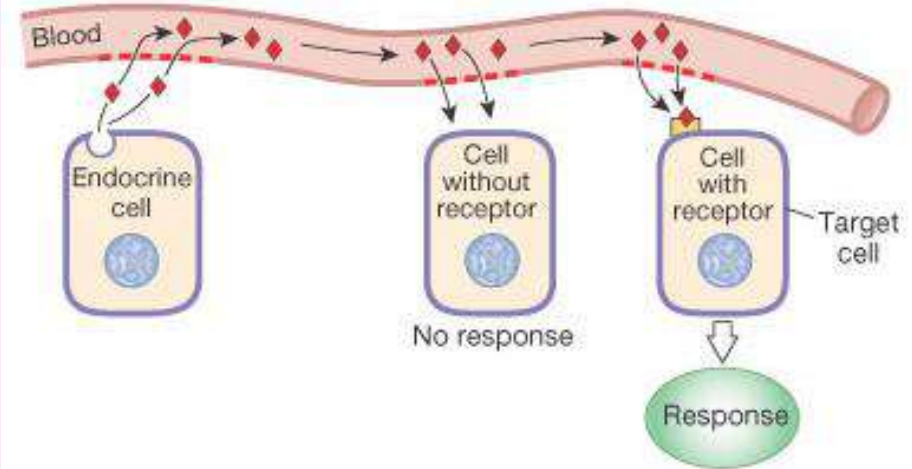
Hormoni - auto i parakrino delovanje

(c) **Autocrine signals** act on the same cell that secreted them. **Paracrine signals** are secreted by one cell and diffuse to adjacent cells.



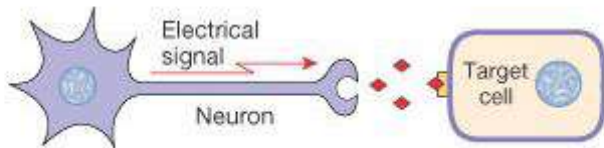
Hormoni - endokrino delovanje

(a) **Hormones** are secreted by endocrine glands or cells into the blood. Only target cells with receptors for the hormone will respond to the signal.



Neurotransmiteri

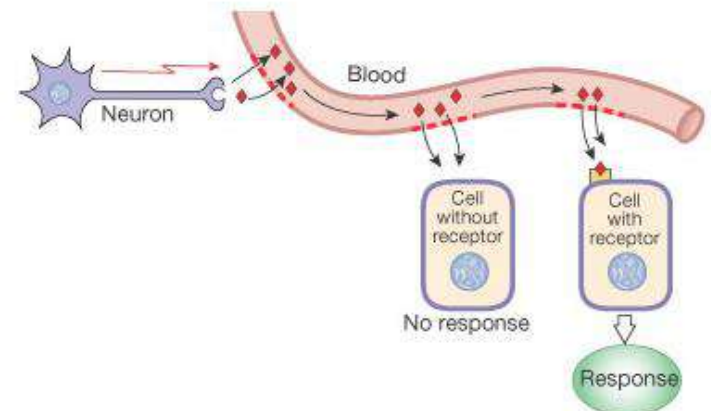
(b) **Neurotransmitters** are chemicals secreted by neurons that diffuse across a small gap to the target cell. Neurons use electrical signals as well.



Sinapse!

Neurohormoni

(c) **Neurohormones** are chemicals released by neurons into the blood for action at distant targets.



Podela hormona

- na osnovu hemijske građe

Proteinski hormoni-proteini, glikoproteini, peptidi
(hipotalamusa, hipofize, paratireoidee, endokrinog pankreasa, digestivnog trakta)

Derivati amino-kiselina

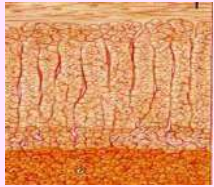
(tireoidee, srži nadbubrega)

Steroidni hormoni

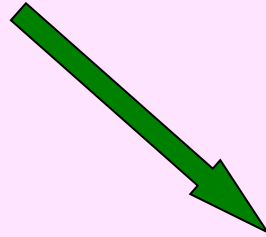
(polnih žlezda, kore nadbubrežnih žlezda)

Prostaglandini - derivati više nezasićenih masnih kiselina sa račvastim lancem

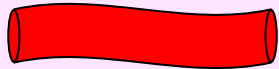
HORMONI



1. Sinteza

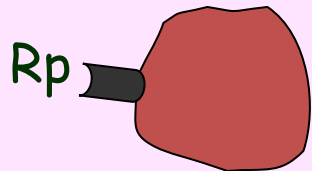
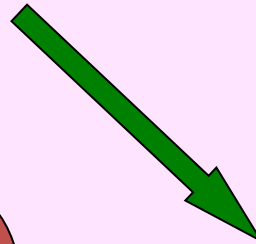


Endokrina ćelija



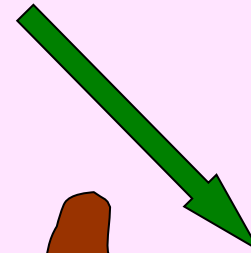
2. Transport

Cirkulacija

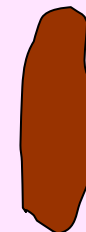


Ciljna ćelija

3. Biološki efekti

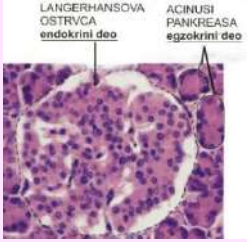


Jetra, bubrezi
vezivanje za sumpornu
ili glukuronsku kiselinu

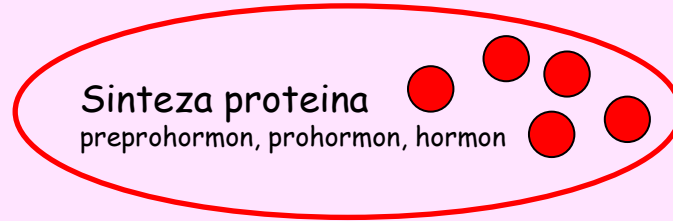


4. Metabolizam

Proteinski hormoni



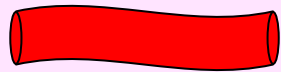
1. Sinteza



DEPO HORMONA

Sinteza proteina
preprohormon, prohormon, hormon

Endokrina ćelija



Cirkulacija

2. Transport

Veliki, bez nosača
T1/2 kraći - minuti



Ciljna ćelija

Receptor na membrani
BRZO I KRATKO!

3. Biološki efekti

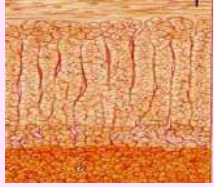
Hidrosolubilni
ne prolaze
kroz membranu

Jetra, bubrezi
vezivanje za sumpornu
ili glukuronsku kiselinu



4. Metabolizam

Steroidni hormoni



1. Sinteza

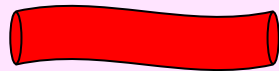
holesterol

holesterol
estar

Sinteza steroida

NEMA DEPOA
SPORO!

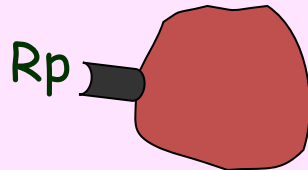
Endokrina ćelija



Cirkulacija

2. Transport

Mali, sa nosačima (albumin, globulini)
T1/2 duže - satima



Ciljna ćelija

3. Biološki efekti

Receptor na
Membrani
SPORO I DUGO!
liposolubilan
prolazi kroz mem

Jetra, bubrezi
vezivanje za sumpornu
ili glukuronsku kiselinu

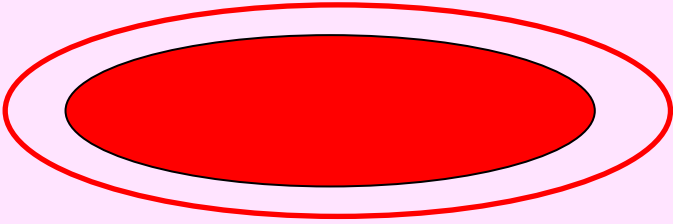
4. Metabolizam

Derivati aminokiselina (tireoidni hormoni)

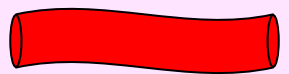
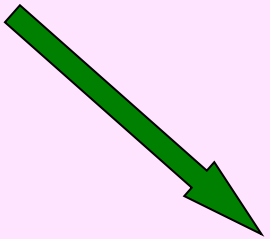


1. Sinteza

Endokrina ćelija



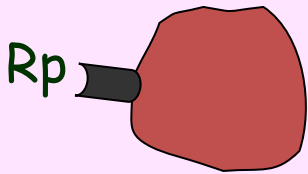
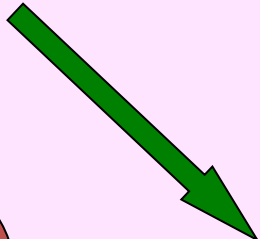
DEPO U KOLOIDU



Cirkulacija

2. Transport

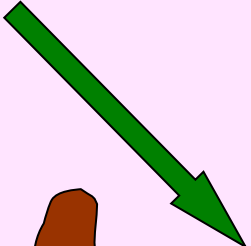
Mali, sa nosačima (albumin, globulin)
T1/2 u danima



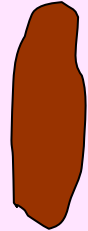
Ciljna ćelija

3. Biološki efekti

Receptor u jedru (mitohondrijama)
SPORO I DUGO!

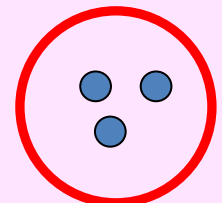


Jetra, bubrezi
vezivanje za sumpornu
ili glukuronsku kiselinu



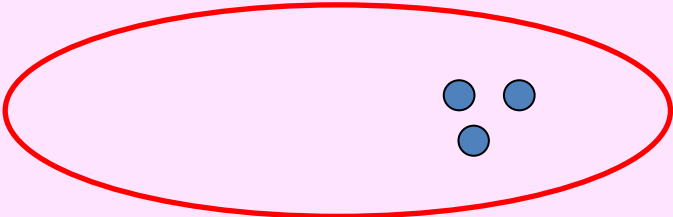
4. Metabolizam

Derivati aminokiselina (adrenalin i noradrenalin)

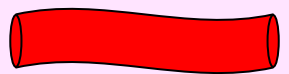
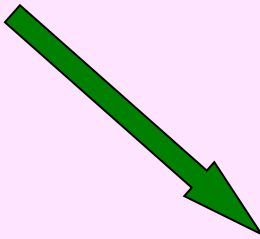


1. Sinteza

Endokrina ćelija



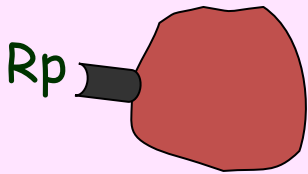
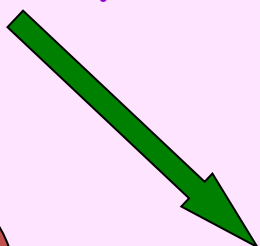
DEPO



Cirkulacija

2. Transport

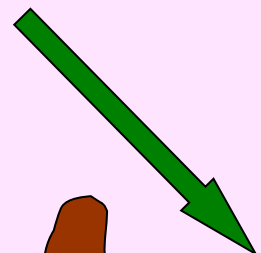
U obliku sulfata $T_{1/2}$ je 2 minuta



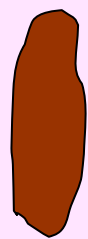
Ciljna ćelija

3. Biološki efekti

Receptor na ćeliji
BRZO!



Jetra, bubrezi
vezivanje za sumpornu
ili glukuronsku kiselinu



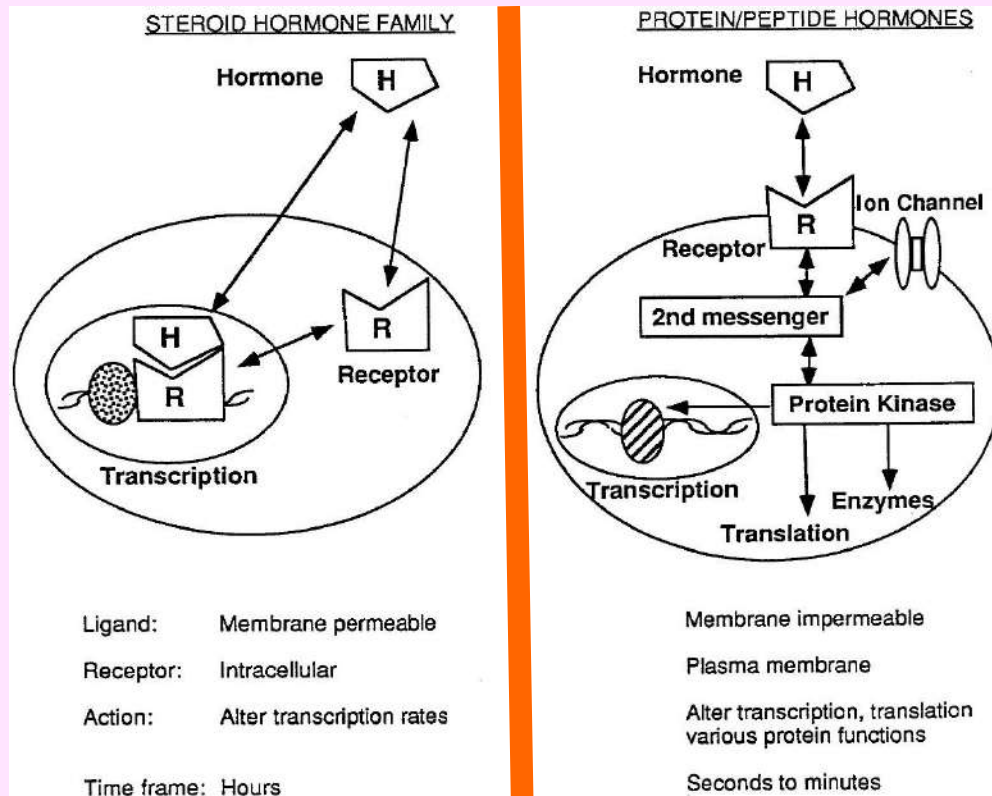
4. Metabolizam

Mehanizam delovanja hormona



Hidrosolubilni (rasvorljivi u vodi) - proteinski H, H srži - **ne prolaze kroz membranu**

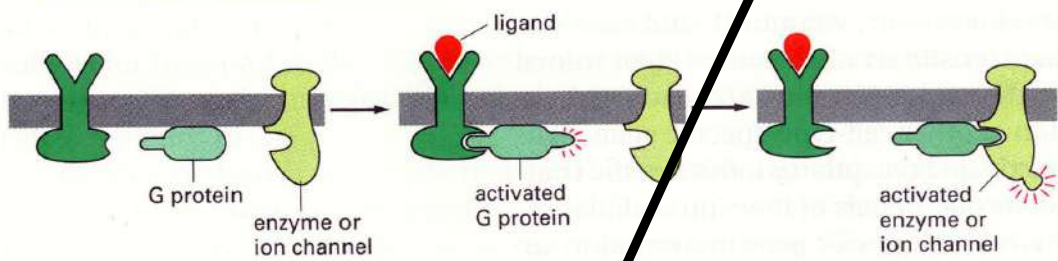
Liposolubilni (rastvorljivi u mastima) - steroidni H, tireoidni H - **prolaze kroz membranu**



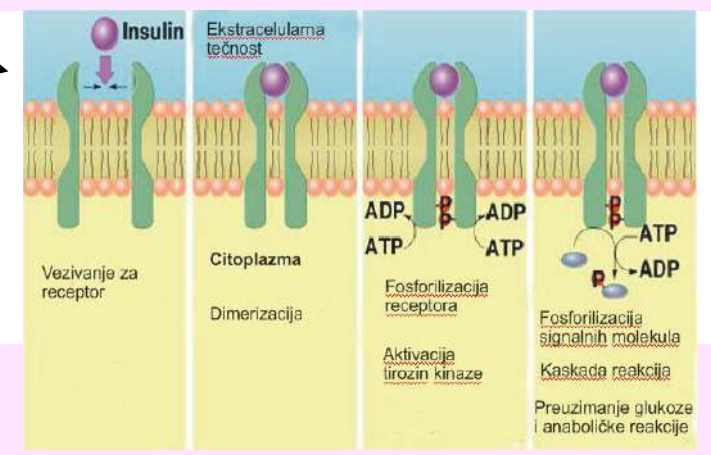
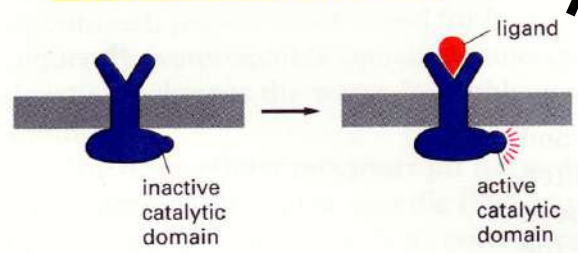
Mehanizam delovanja **PROTEINSKI** hormona



(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTOR



(C) ENZYME-LINKED RECEPTOR

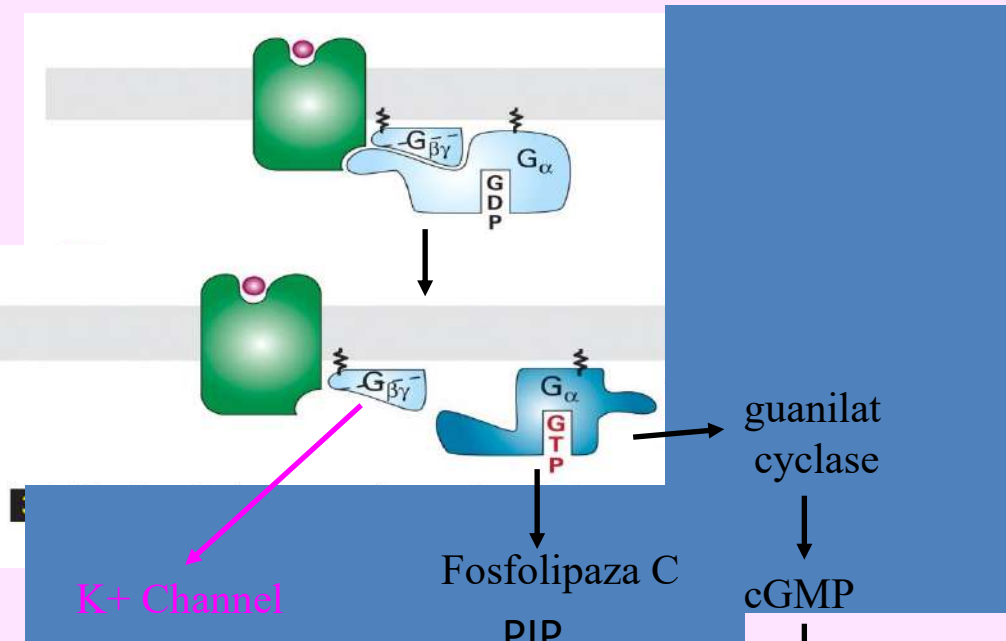


(2) Receptori vezani za GTP vezujući reg. protein (G protein) (i vezan za enzim ili kanal)

(1) Receptori koji deluju direktno kao enzimi (tirozin kinaza - insulin, faktori rasta)

Mehanizam delovanja **PROTEINSKI** hormona

Ciljna ćelija **Rp** 



Sekundarni glasnici:

- **cAMP**
- Inozitol trifosfat (IP₃)
- Diacilglicerol (DAG)
- **cGMP**

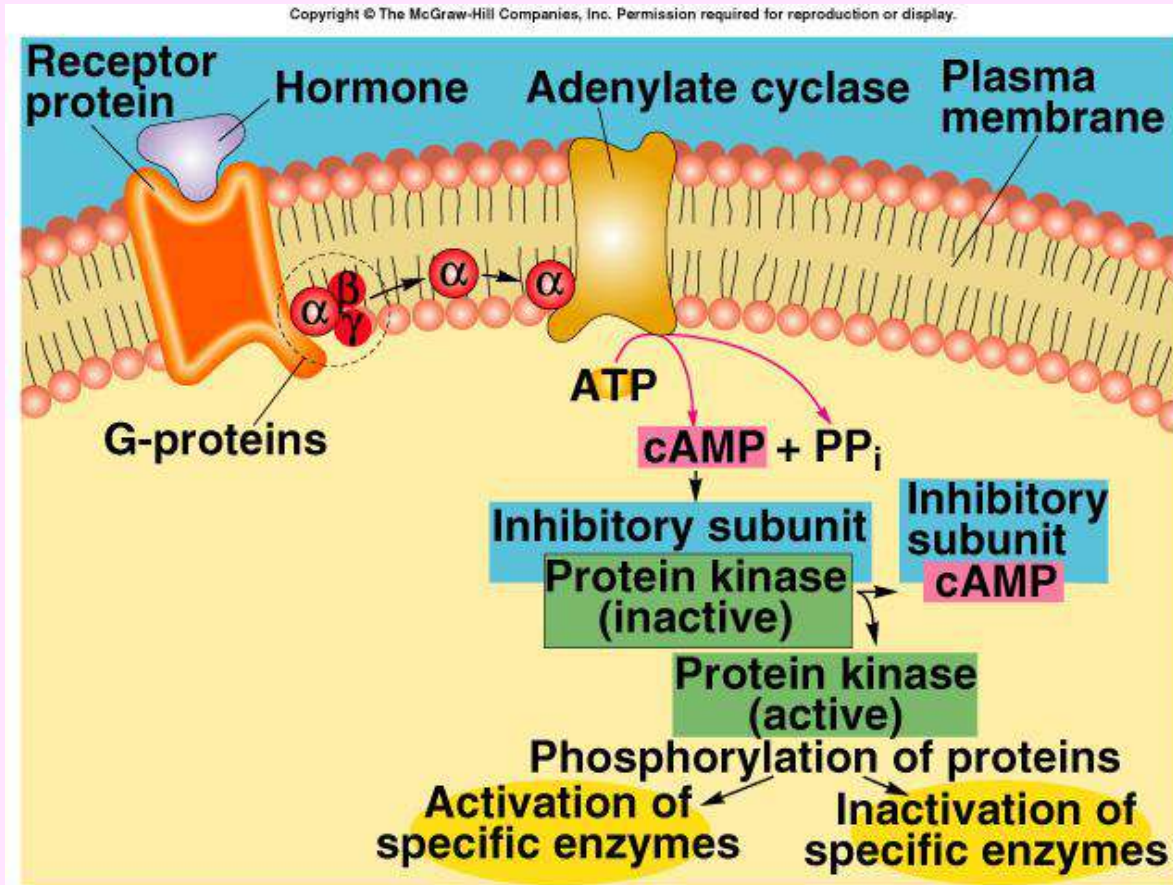
Odvaja arahidosnku kiselinu - sinteza prostaglandina i sličnih Signalnih molekula

Aktivira enzima ili otvara Ca kanale

Mehanizam delovanja **PROTEINSKI** hormona

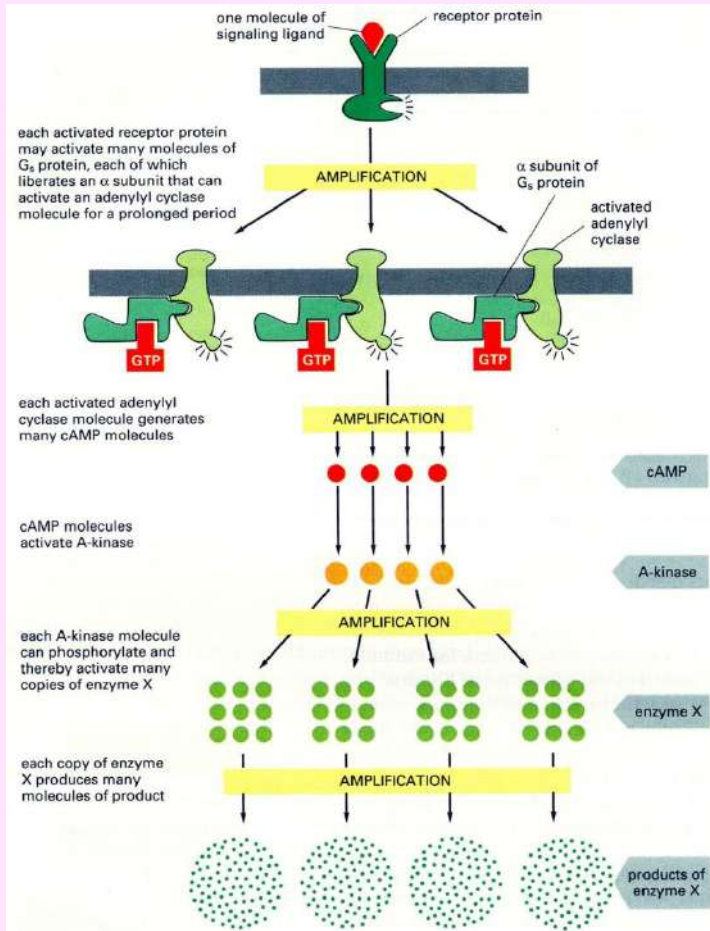


Receptori vezani za G protein
(**cAMP kao sekundarni glasnik**)



Mehanizam delovanja **PROTEINSKI** hormona

Ciljna ćelija **Rp** 



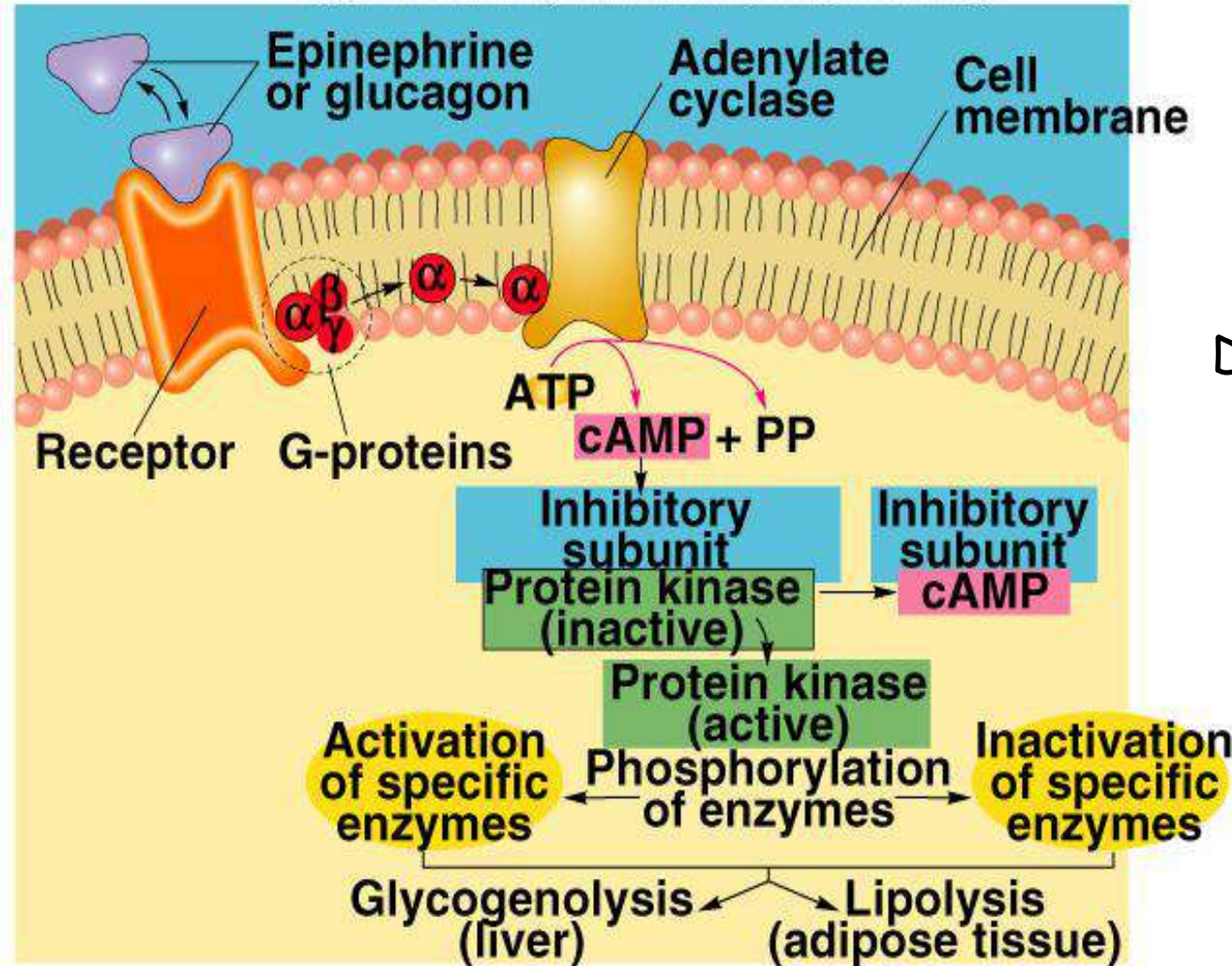
Efekat proteinskih hormona se uočava brzo i kratko traje !

AMPLIFIKACIJA

Mehanizam delovanja **Adr** i **NAdr** hormona

Ciljna ćelija **Rp** 

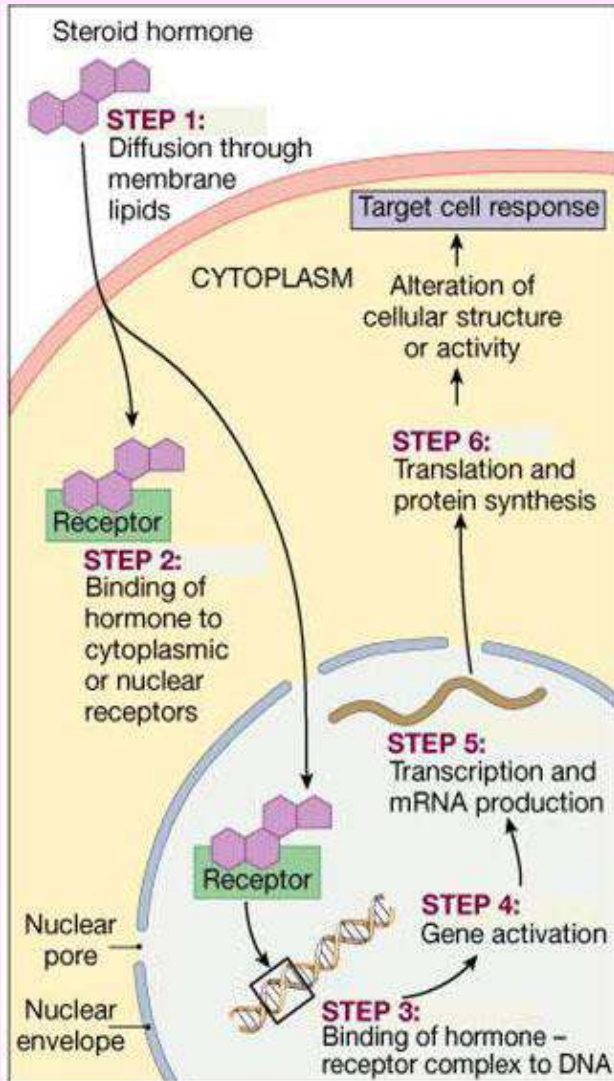
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Delovanje preko cAMP

Mehanizam delovanja **STEROIDNIH** hormona

Ciljna ćelija **Rp** 



U citoplazmi se vežu za R
Stvori se kompleks H-R

H-R ulazi u jedro

Vežu se za akceptorska mesta na hromatinu

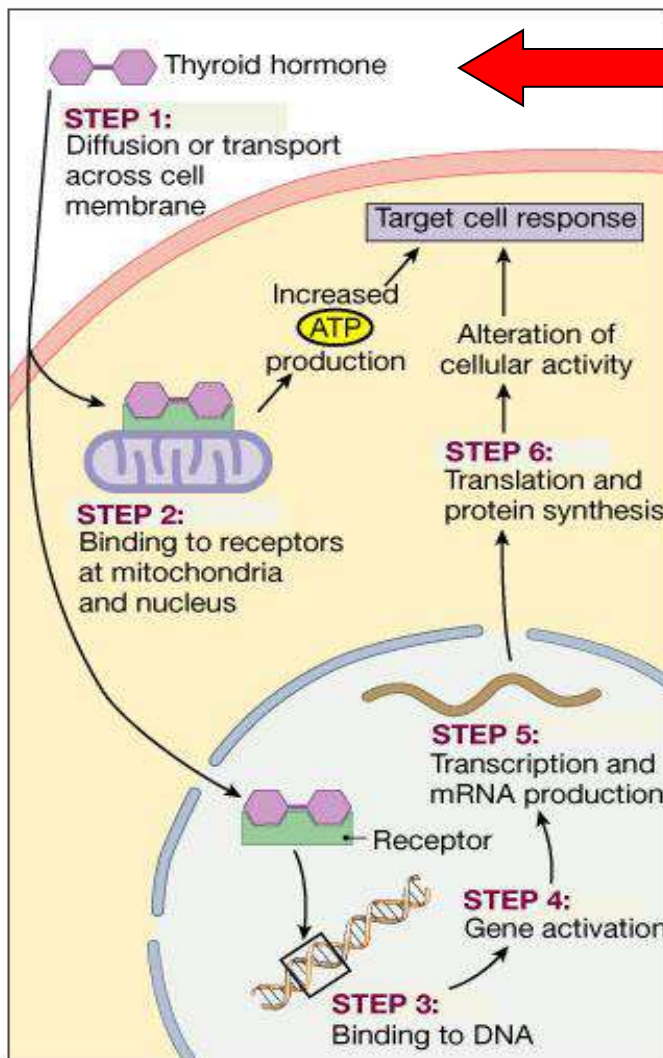
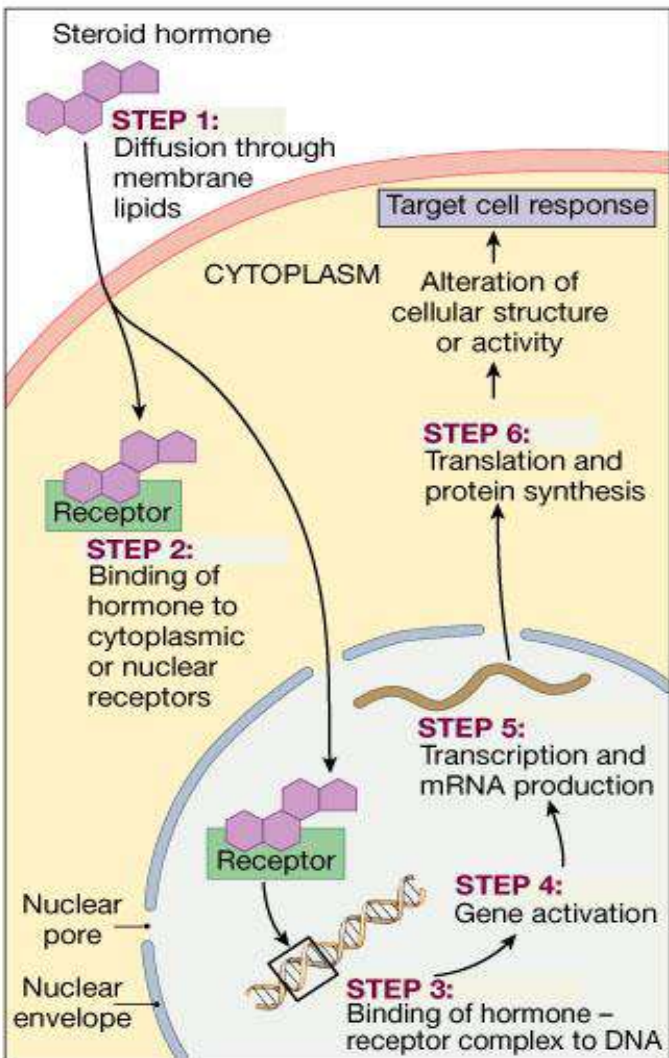
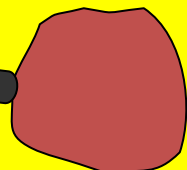
Promena u intenzitetu transkripcije

Promena u intenzitetu sinteze proteina

Efekat steroidnih hormona
se uočava posle više od sat !

Mehanizam delovanja **TIREOIDNIH** hormona

Ciljna ćelija Rp



Efekat tireoidnih hormona se uočava posle više od sat !

Regulacija lučenja hormona

Negativna povratna sprega

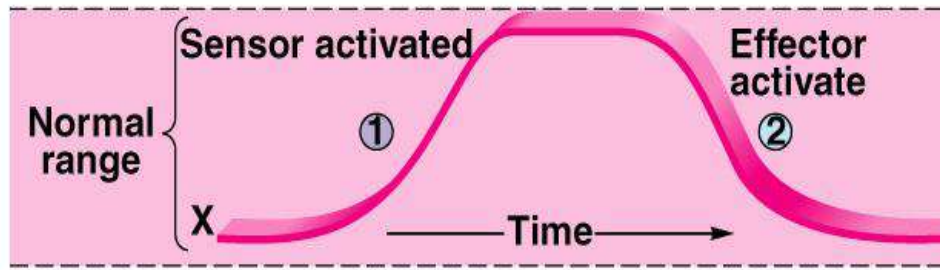
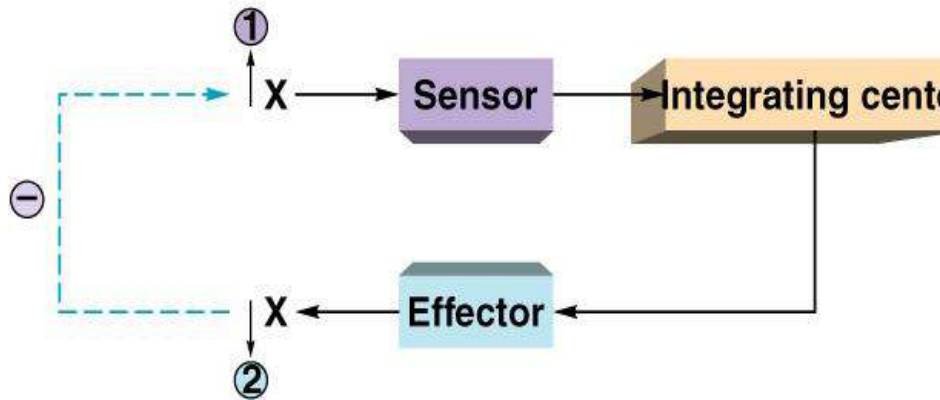
Pozitivna povratna sprega

Ritmičnost u lučenju

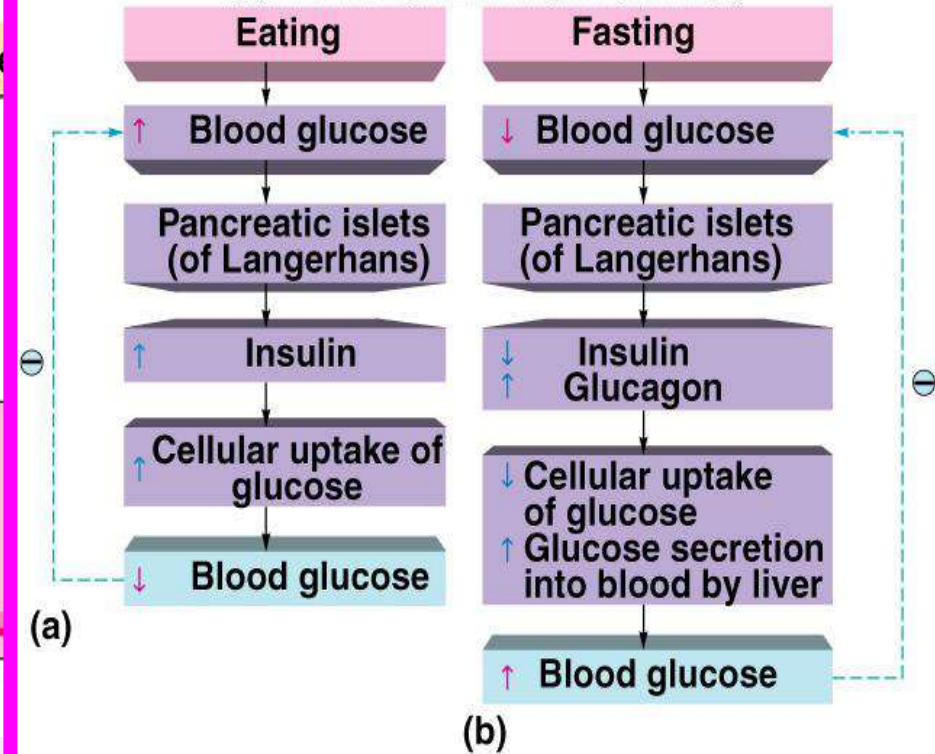
Regulacija lučenja hormona

Negativna povratna sprega

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Regulacija lučenja hormona

Pozitivna povratna sprega

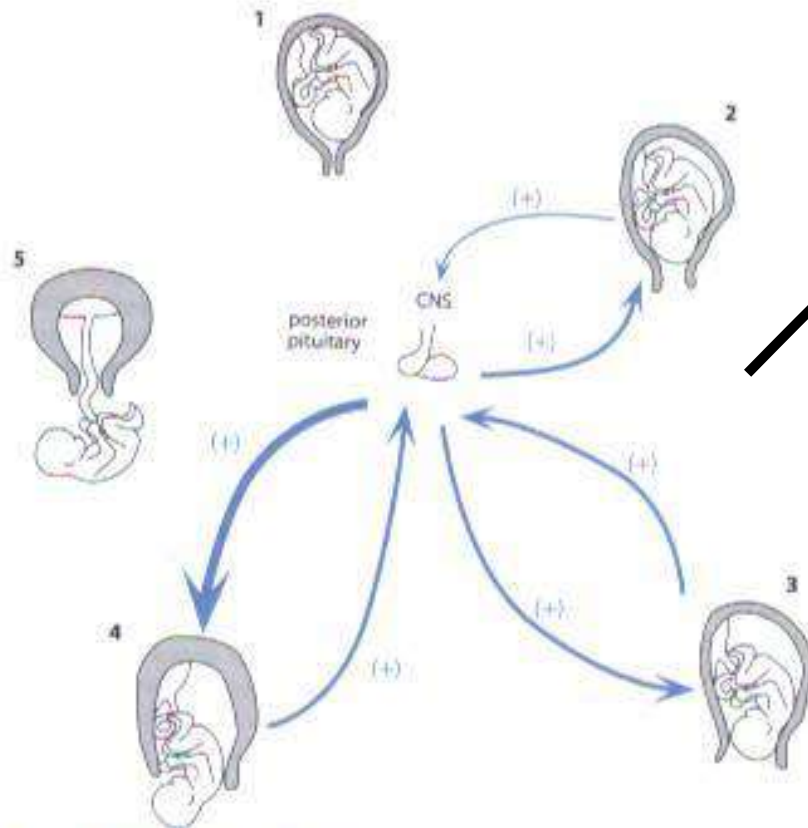


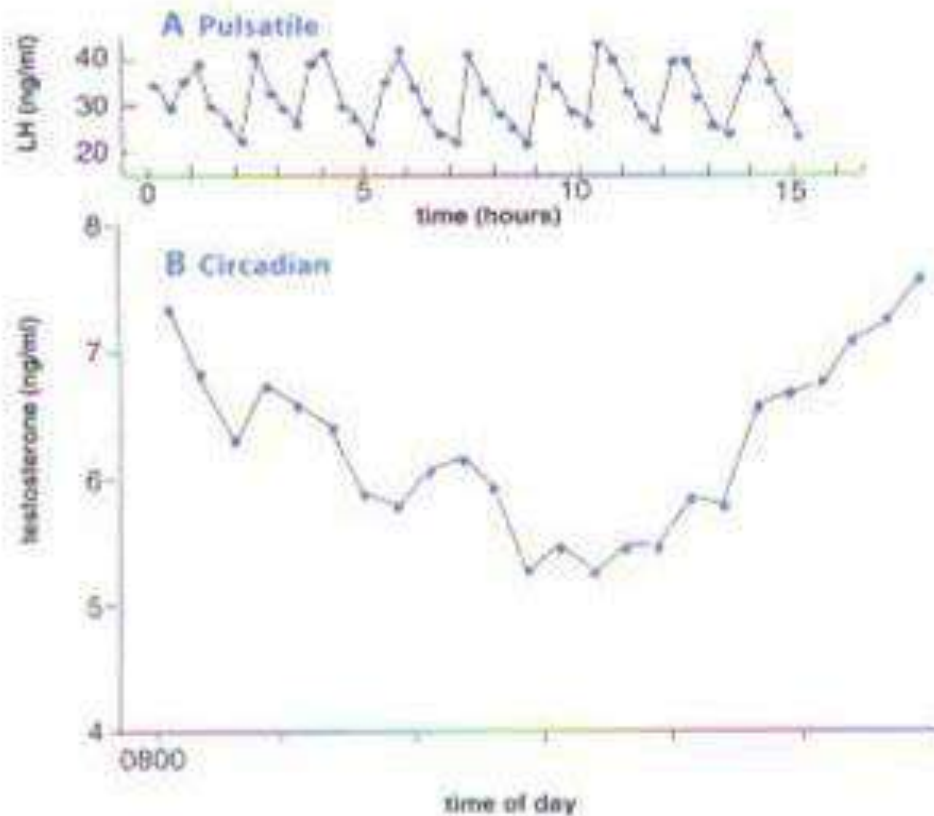
Figure 27 Positive feedback regulation of oxytocin secretion. (1) Uterine contractions at the onset of parturition apply mild stretch to the cervix. (2) In response to sensory input from the cervix, oxytocin is secreted from the posterior pituitary gland, and stimulates (+) further contraction of the uterus, which in turn stimulates secretion of more oxytocin (3), leading to further stretching of the cervix, and even more oxytocin secretion (4), until the fetus is expelled (5).

OKSITOCIN

Preovulatorni pik u lučenju LH

Regulacija lučenja hormona

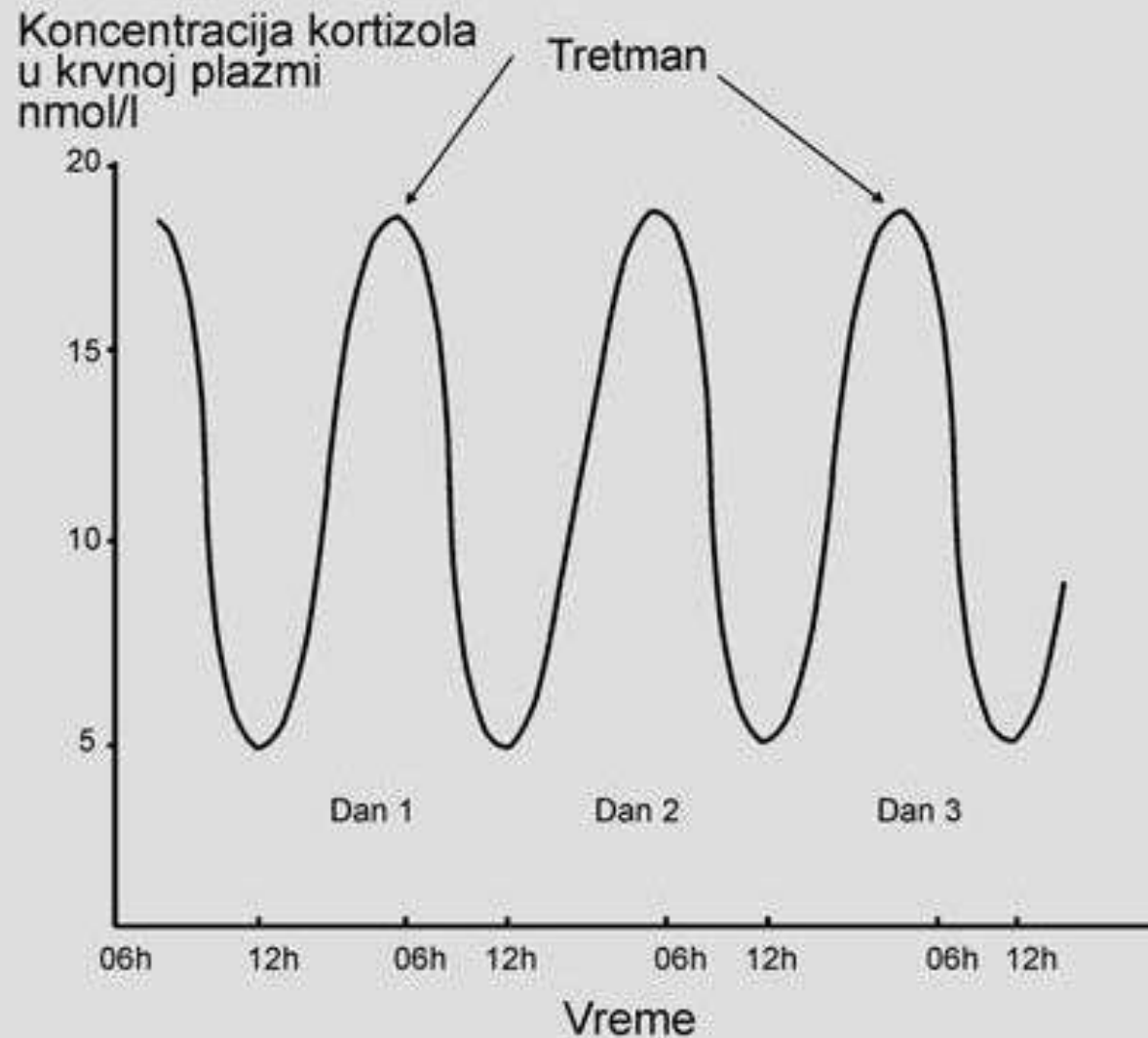
Ritmičnost u lučenju



Pulsevi hormona

Dnevni (diurnalni)

Dnevni ciklus prirodnih kortikosteroida



Za one koji žele da znaju više.

Određivanje koncentracije hormona

Osobine hormona (značajno za razumevanje analitike):

Hormoni su antigeni (reaguju sa proizvodima imunske reakcije tj antitelima)

Svi hormoni su antigeni ali samo neki su **imunogeni** (izazivaju imunski odgovor) dok su neki **hapteni** (...imaju osobinu **antigenosti** tj da reaguju sa proizvodima imunske reakcije ali nemaju osobinu **imunogenosti**...ne izazivaju imunsku reakciju..

dakle..

moraju da se vežu za nosač da bi postali imunogeni)..

Steroidi su hapteni

Proteinski hormoni su imunogeni

Princip testova za određivanje hormona je **Ag-At reakcija**

Princip dobijanja antitela za test je imunizacija laboratorijske životinje hormonom (mora biti imunogen)

Osobine hormona (značajno za razumevanje analitike):

Hormoni su u cirkulaciji u vrlo niskim koncentracijama

(jer imaju visoku potentnost u delovanju)

Kortizol: 6 do 20 ng/ml

Tiroksin: 1 do 6 µg/dl

Trijod tironin: 60 do 145 ng/dl

Insulin: 10 do 60 mIU/L...

Za određivanje koncentracija hormona

Koriste se metode koje karakteriše visoka osetljivost (ne hemijske metode)

Osetljivost metode

...dodatno, kao info...

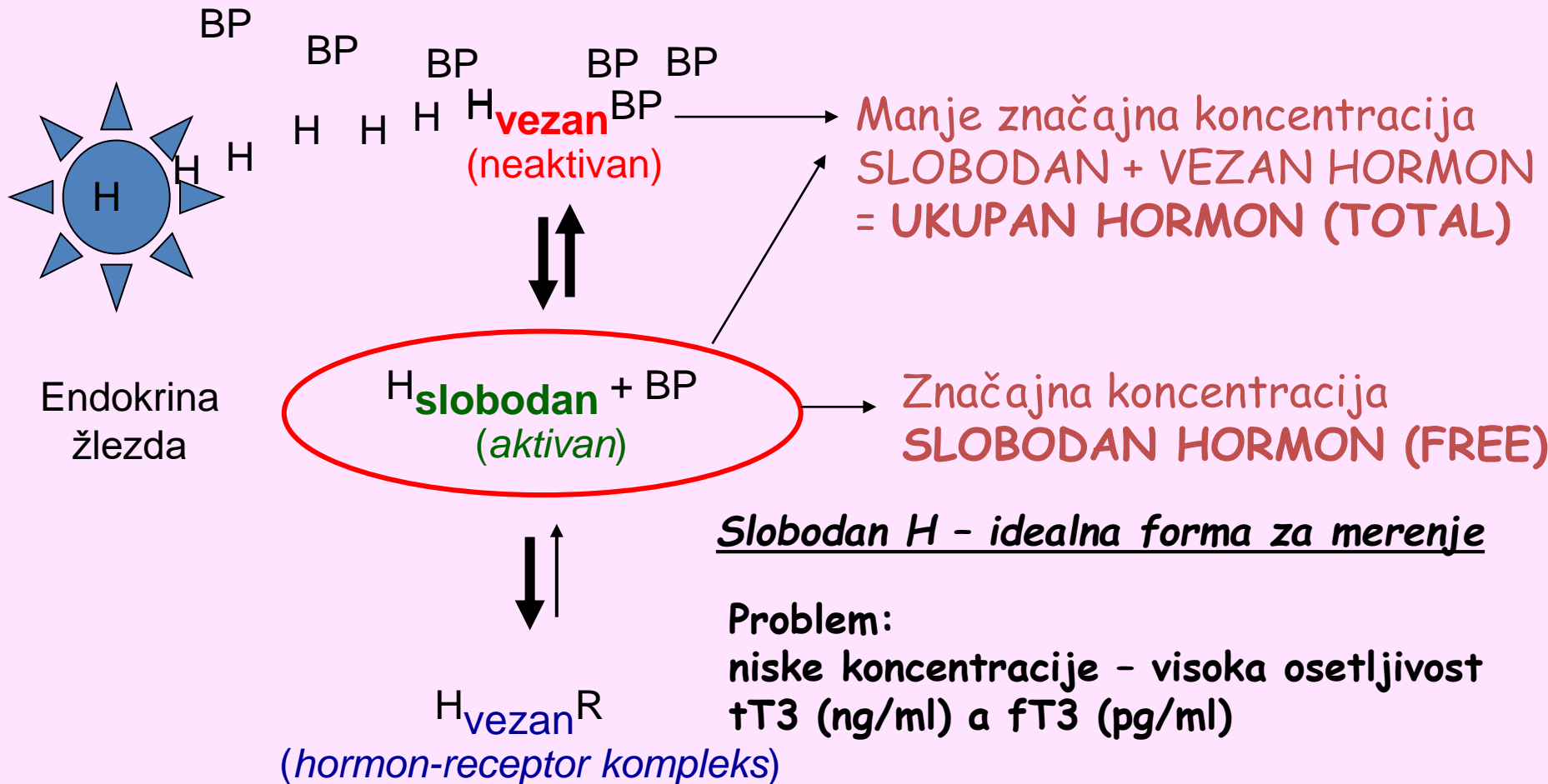
Konverzija u jedinice SI sistema (podaci iz literature)

http://www.unc.edu/~rowlett/units/scales/clinical_data.html

Osobine hormona (značajno za razumevanje analitike):

Hormoni se u cirkulaciji su slobodni i vezani (za nosače)

Serum vezujući proteini (BP- binding proteins)



Osobine hormona (značajno za razumevanje analitike):

U cirkulaciji su slobodni i vezani (za nosače)

U mleku....koliko se luči ili koliko je aktivno za novorođenče

Insulin je vezan za kazein

IGF je vezan za IGFBP

Progesteron je vezan za mast...

odvojimo mast a odvojimo i progesteron ali koliko

Osobine hormona (značajno za razumevanje analitike):

Hormoni mogu da izgube biološku potentnost
a zadrže hemijsku građu

Denaturacija proteinskih hormona
Proteoliza hormona

U slučaju preterane stimulacije žlezde ona
luči hormone koji su nedovršeni tako da mogu imati AK koje
reaguju sa AT - antigenost, ali ne i one koji reaguju sa R -
biološka aktivnost

Osobine hormona (značajno za razumevanje analitike):

Iako imaju različite funkcije **mogu biti slične hemijske građe**

Primer: ACTH i β MSH, insulin i IGF

Hormoni **različitih vrsta** mogu biti slični po strukturi odnosno hemijskoj građi (proteinski, dok su derivati aminokiselina i steroidni isti)

Unakrsne reakcije (Cross reactivity)

reagovanje antitela sa istim antigenim determinantama na različitim molekulima

POZITIVNO - humani kitovi se mogu koristiti za određivanje kod životinja

NEGATIVNO - unakrsne reakcija sa sličnim molekulima u serumu ispitivane jedinke

Specifičnost metode (unakrsne reakcije)

Određivanje koncentracije hormona

Biološke metode

Bioesej

Radiološke metode

Radioimunološka analiza - RIA (radioimmunoassay)

Kompetitivno vezivanje za protein - CPBA
(competitive protein binding assay)

Imunoradiometrijska analiza - IRMA
(immunoradiometric assay)

Radioreceptorske, radioenzimatske...

Enzimske metode

ELISA.....

Određivanje koncentracije hormona

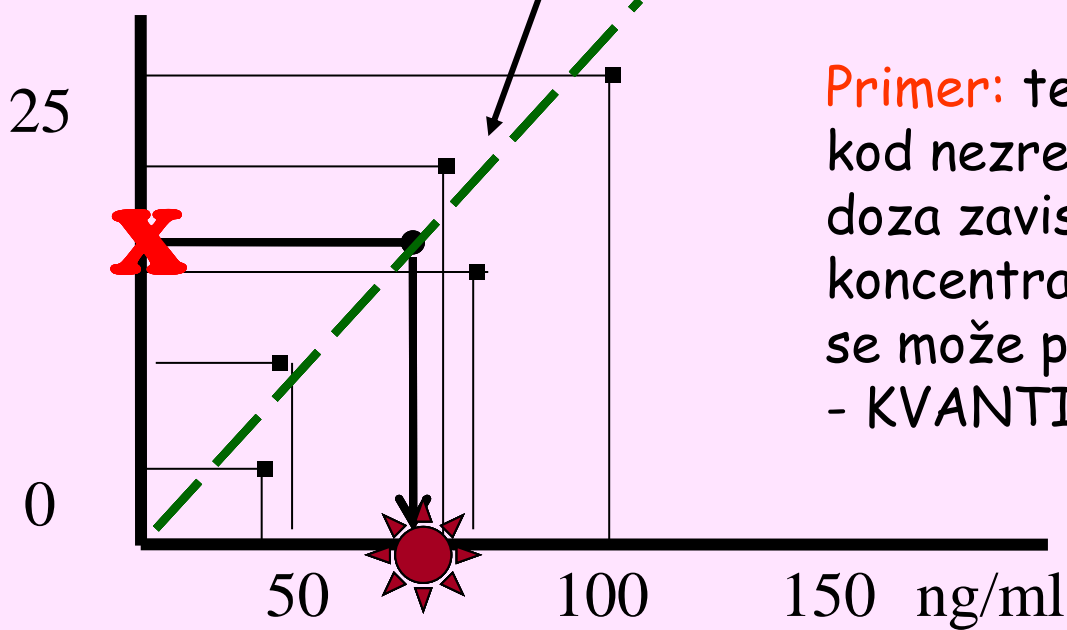
Biološke metode

Bioesej

Ispituje se koncentracija nepoznatog hormona aplikacijom biološkom sistemu (životinja, organ, tkivo, ćelija) nakon čega se prati biološki efekat prethodno je napravljene standardna kriva: poznata koncentracija hormona, biološki efekat

Biološki efekat

STANDARDNA KRIVA - najbolje prilagođena kriva



Primer: testosteron stimuliše rast prostate kod nezrelih ili kastriranih pacova na doza zavistan način - koncentracija androgena u uzorku se može porediti sa testosteronom - KVANTIFIKACIJA ali retko

Ukupna koncentracija testosterona

Određivanje koncentracije hormona

Bioesej - PRIMERI

Dijagnostika graviditeta kod kobila

PMS-SŽK

50 ml krvi (25 ml seruma)
42 - 150 dana po parenju

Svakih pola sata
0,4mL 5 puta

120 ml krvi
42 - 135 dana
po parenju

Jedanput 2 mL

50 ml urina
120 dana
po parenju

Svakih pola sata
0,2mL 5 puta s.c



Za 4 do 5
dana
sazrevanje
folikula
98 %

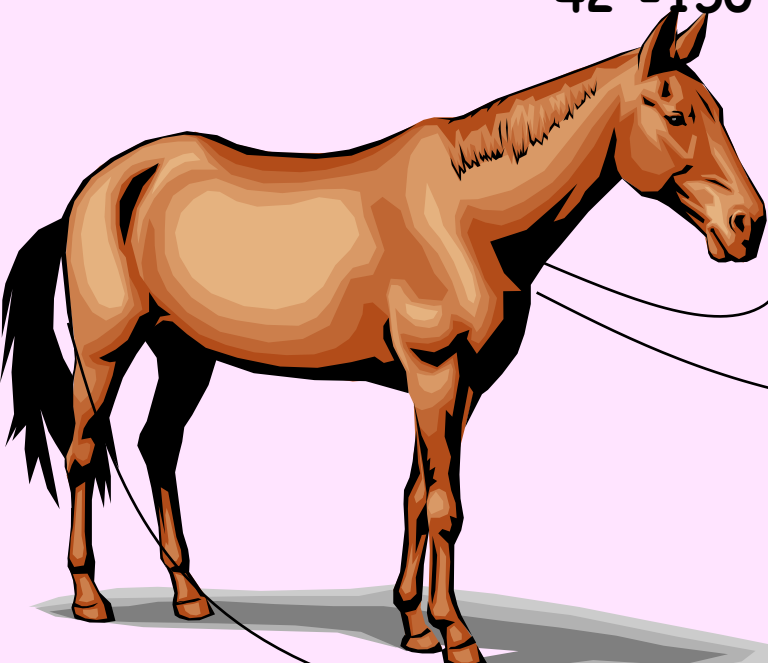


Za 1 do 2
sata
izbaci
ikru/spermu
90 do 100 %



Za 4
dana
promene u
vagini
98 %

Estrogen u mokraći



Određivanje koncentracije hormona

Biološke metode

Bioesej

Prednost: ne meri samo koncentraciju hormona već i njihovu biološku aktivnost (biološki aktivnu formu)

Nedostak: težak za izvođenje, skup
nedovoljna preciznost (zbog individualnih razlika među životinjama)
mali kapacitet metode (jedan uzorak - jedna laboratorijska životinja)

Radioimunoesej - RIA

1960. godina:

obeležen insulin sporije isčezava iz pacijeneta lečenih prethodno insulinom

Osnova je reakcija **ANTIGEN- ANTITELO**, koja je **VRLO SPECIFIČNA**
Antitela su se dobijala na laboratorijskim životinjama imunizacijom
(na zamorcima dobijena antitela imunizacijom svinjskim insulinom)

Komponente RIA sistema

obeleženi ANTIGEN (obeležen bilo kojim **RADIOAKTIVNIM IZOTOPOM** koji se može ugraditi u molekul a da ne ošteti njegovu strukturu).

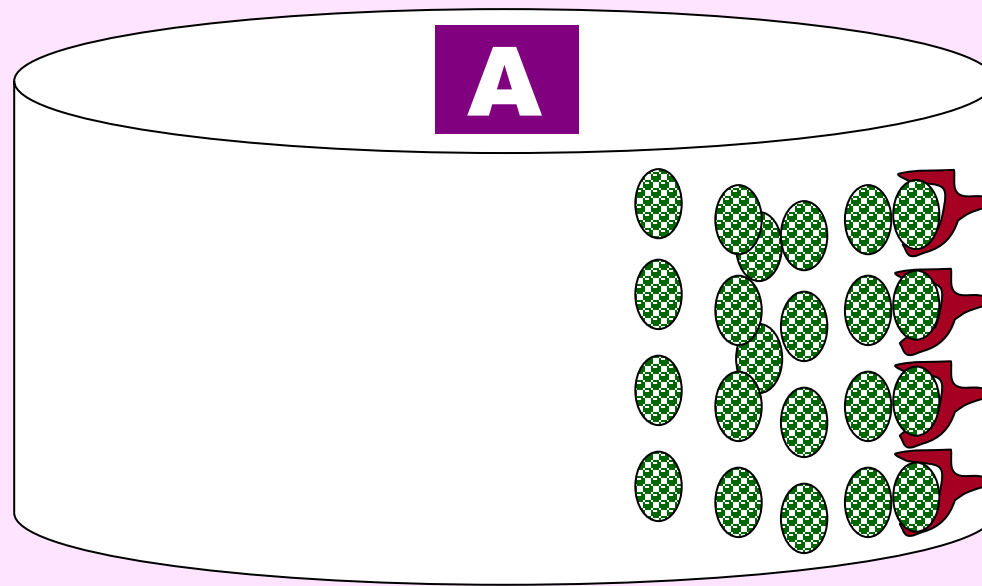
Obeležavanje ^{125}J , ^{131}J za proteinske hormone i tireoidne hormone
i ^3H za neproteinske antigene)


specifično ANTITELO

neobeleženi ANTIGEN (može biti **HAPTEN**) - hormon čija se conc. određuje

Merenje hormona RIA metodom:

Dodavanje obeleženog hormona **bez prisustva neobeleženog hormona**
UZORKA



 = antitelo

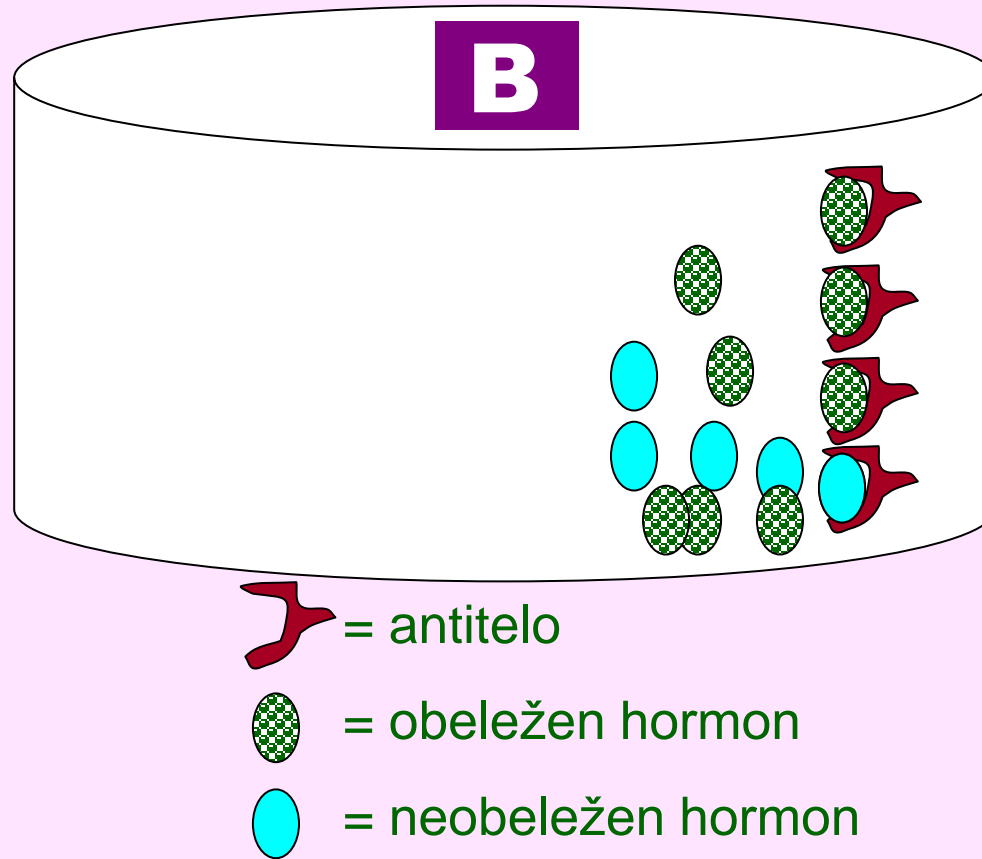
 = obeležen hormon

Antitela su zasićena viškom obeleženog hormona;

Meri se radioaktivnost obeleženog antitela u talogu - MAKSIMALNA

Merenje hormona RIA metodom

Dodavanje obeleženog hormona + **neobeležen hormon u malim količinama**

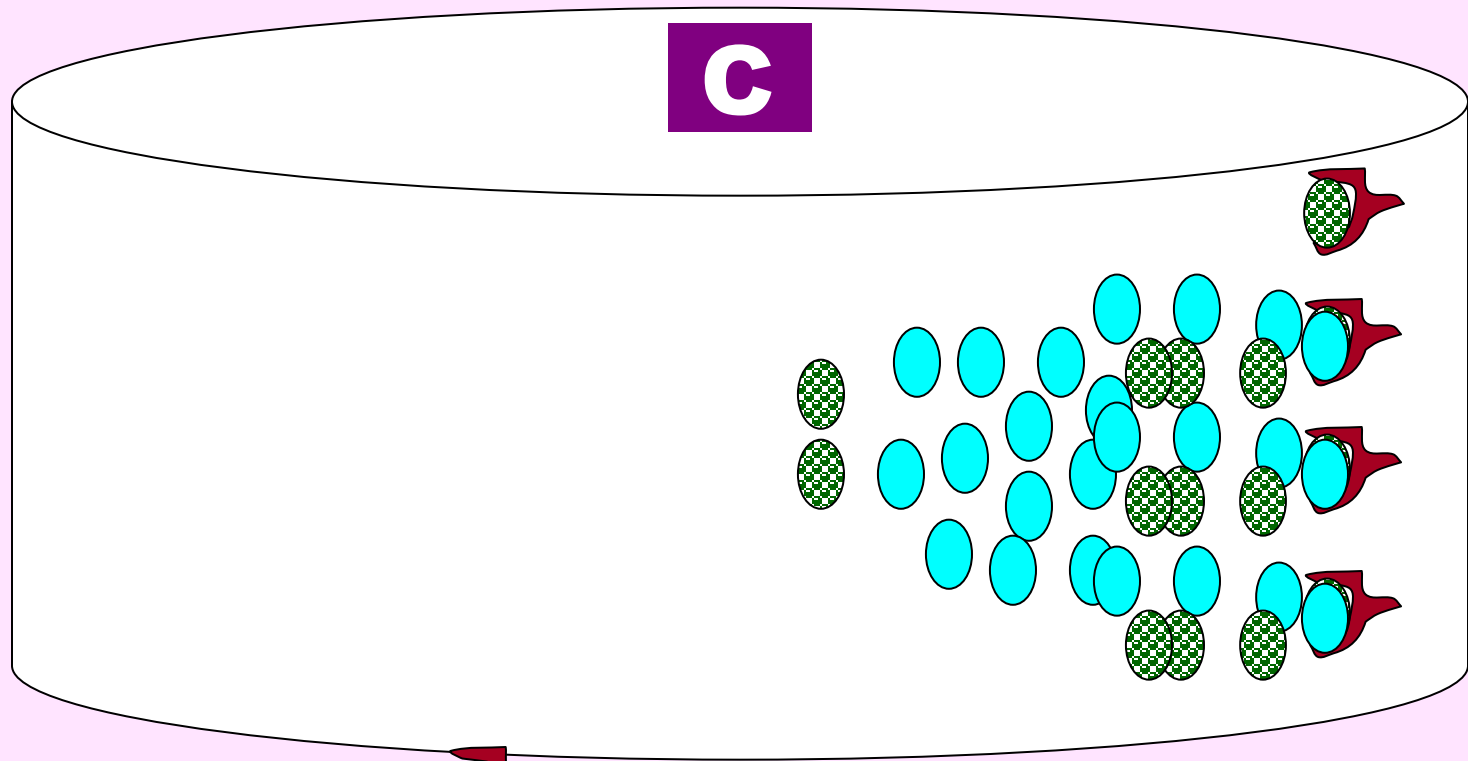



Male količine neobeleženog hormona istiskuje malo obeleženog hormona
= ↓ koncentracija obeleženih antitela

Meri se radioaktivnost obeleženog antitela u talogu - VISOKA

Merenje hormona RIA metodom

Dodavanje obeleženog hormona + **neobebežen hormon u velikim količinama**



 = antitelo

 = obeležen hormon

 = neobebežen hormon

Velike količine neobebeženog hormona istiskuju puno obeleženog hormona =

↓↓↓ koncentracija obeleženih antitela

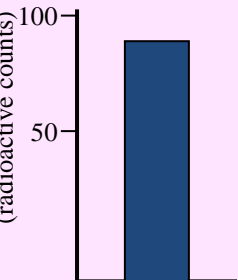
Meri se radioaktivnost obeleženog antitela u talogu - NISKA

Merenje koncentracije hormona: **Kriva istiskivanja**

MERIMO

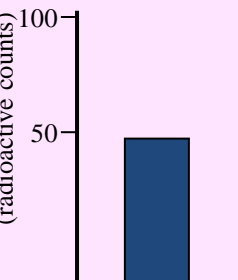



% labelled antigen bound
(radioactive counts)



Obeležen hormon vezan za antitelo

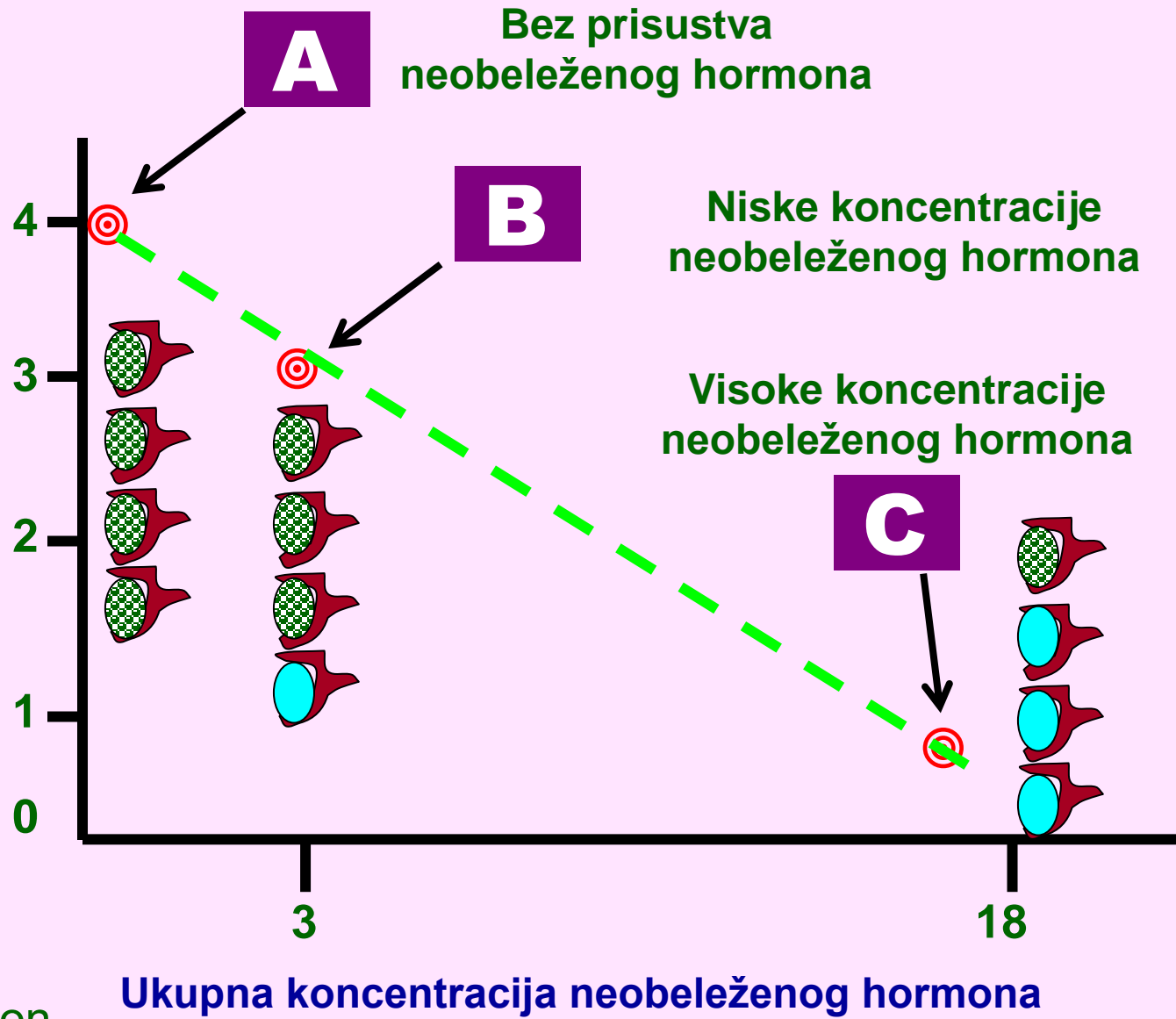
% labelled antigen bound
(radioactive counts)



 = antitelo

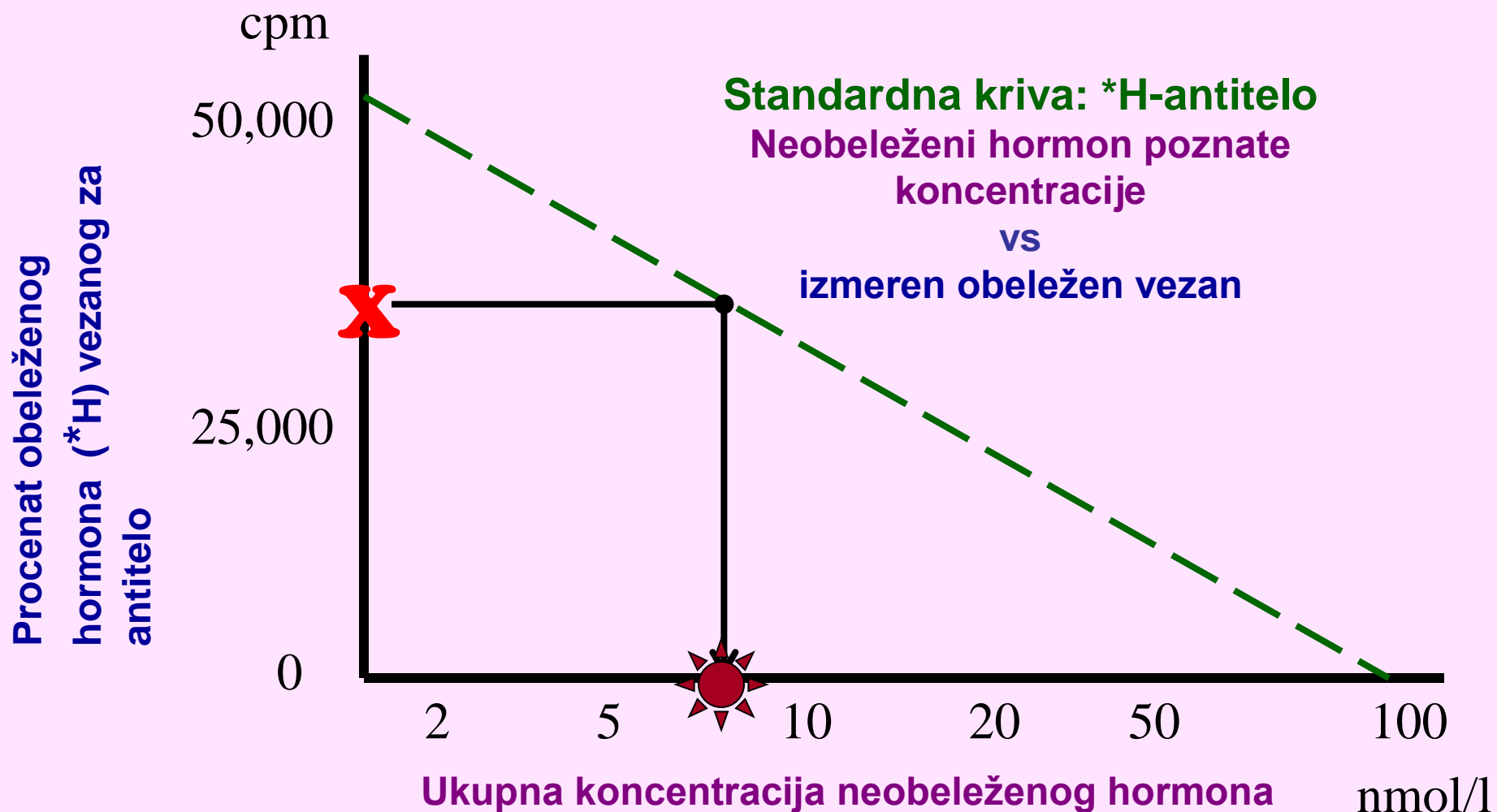
 = obeležen hormon

 = neobeležen hormon



Ukupna koncentracija neobeleženog hormona

Merenje hormona RIA metodom: **Standardna kriva**



X = izmerena radioaktivnost u u ispitivanom uzorku

 = nepoznata koncentracija hormona u uzorku

Scintilacioni brojač

Meri radioaktivnost (γ i β)



Određivanje koncentracije hormona

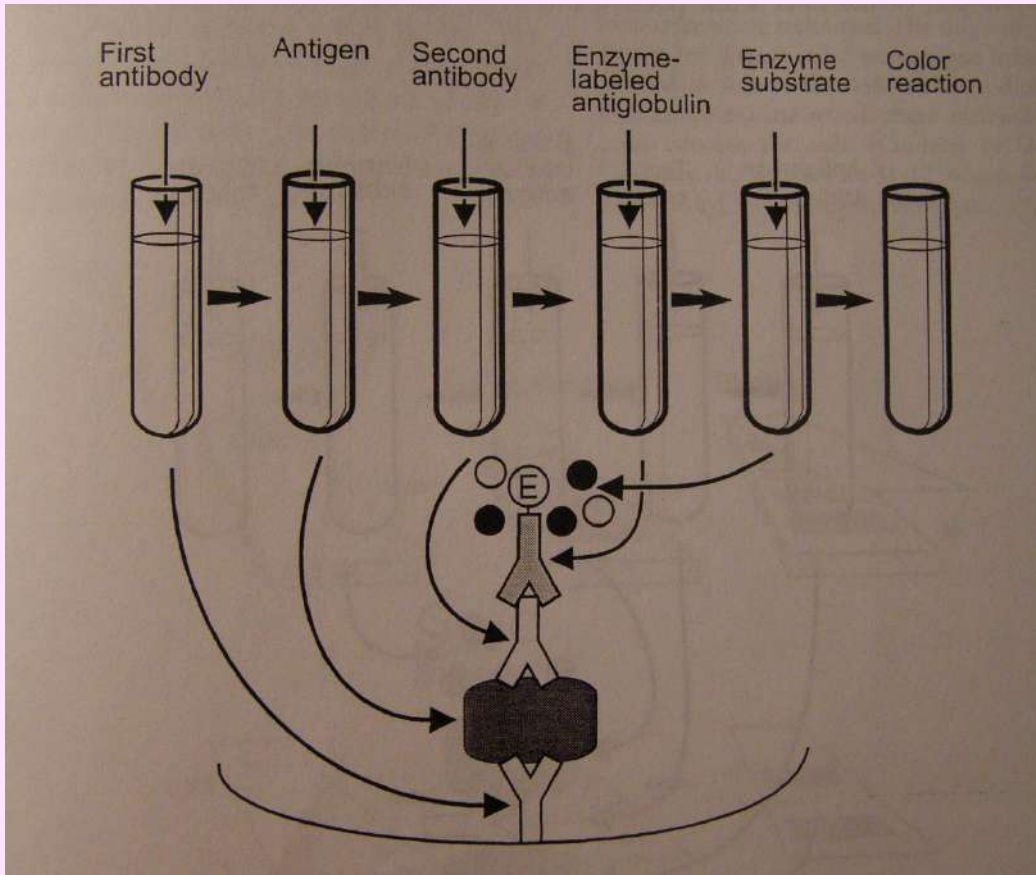
RIA

Prednost: visoka osetljivost (malo lažno negativnih),
veliki broj uzoraka se može istovremeno testirati (12 uzoraka)
očitava fizički proces neosetljiv na temperaturu, pH...

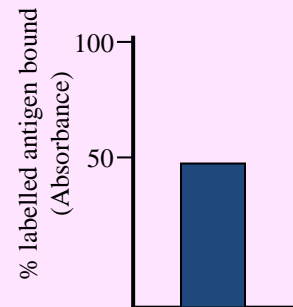
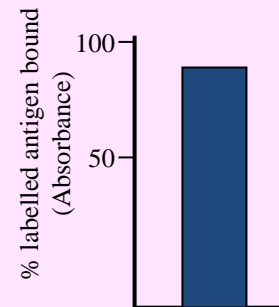
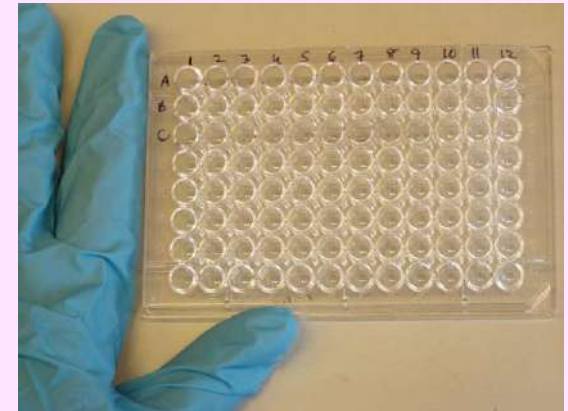
Nedostatak: radioaktivnost (hormon obeležen) - problem radioaktivnog otpada, meri hormone bez obzira da li imaju biološku aktivnost
...ZATO BI BILO DOBRO U RIA metodi ZAMENITI ANTITETLO SA RECEPTOROM koje bi imalo ulogu vezujućeg proteina..

Određivanje koncentracije hormona

Sendvič ELISA - određivanje koncentracije Ag



Elisa ploča
12 x 8 = 96



Biološki materijali u kojima se određuju hormoni

Krv - stresogeno naročito kod učestalog uzimanja (kateteri),
2 do 5 minuta od hvatanja nije stres

Mleko - dobar uzorak, samo kada je u laktaciji

Pljuvačka - sunđer i gaza u usta, nestresogeno kod teladi

Urin - kolektori

Feces - nestresogeno

Tkiva - analiza namirnica na prisustvo hormona

Biološki materijali u kojima se određuju hormoni

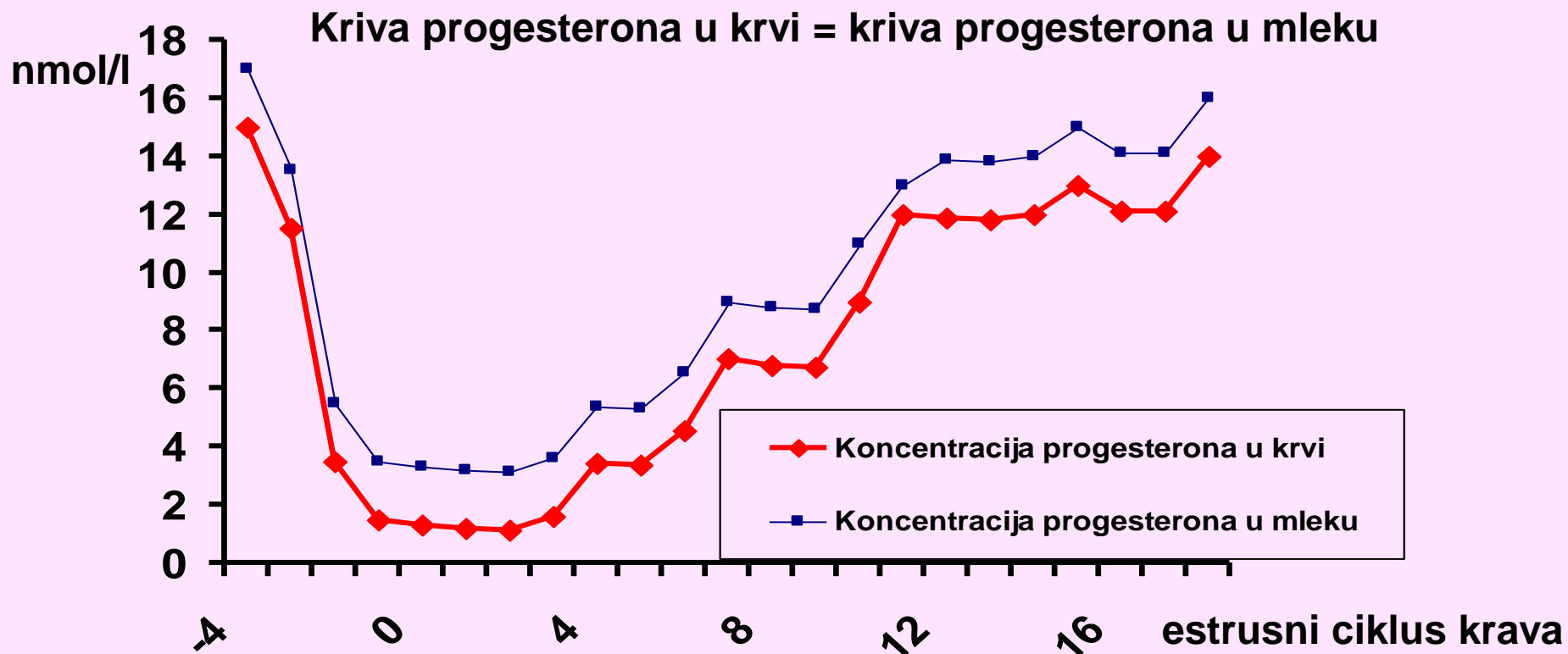
Krv, urin, feces, mleko, pljuvačka...

Progesteron u mleku

(slobodan ali i naknadno vezan oblik za spec ili nespec, receptori u samoj žlezdi)

Poremećaj **estrusnog ciklusa** kod krava...ali i svinja i ovaca..

Deteksija estrusa



Biološki materijali u kojima se određuju hormoni
Krv, urin, *feces*, *mleko*, *pljuvačka*....

Progesteron u mleku

Rano otkrivanje steonosti

Vrsta životinje	Stanje graviditeta	Dan graviditeta	Koncentracija progesterona u mleku (ng/ml)
KRAVA	Gravidna	21 do 24 dan	> 11
	Negravidna		< 2
KOZA	gravidna	22 do 26 dana	> 10
	Negravidna		< 2

Biološki materijali u kojima se određuju hormoni

Krv, urin, feces, mleko, pljuvačka....

Progesteron u mleku

Vežan za masti mleka...određivanje u punom ili obezmašćenom mleku....

..Postupak: uzorci mleka se zagreju na 45°C 20 min, homogenizacija na vortexu 30 sec. Odliti 20 µl. Razblažiti sa 780 µl fosfatnog pufera koji sadrži 0,1 % goveđeg serum albumina. Time su razblaženi 40 x čime je neutralisan nepovoljni uticaj mlečne masti na čitanje rezultata. Time se izbegava procedura obiranja mleka....

Insulin u mleku

Vežan za kazein i kada se istaloži kazein on ode na dno
...određivanje u punom mleku....

Biološki materijali u kojima se određuju hormoni

Krv, urin, feces, mleko, pljuvačka....

Kortizol u pljuvačci preživara

Nestresogeno kod teladi

Delimično stresogeno kod odraslih

SLOBODAN - biološki aktivan se određuje

Biološki materijali u kojima se određuju hormoni

Krv, urin, feces, mleko, pljuvačka, DLAKA

Kortizol u DLACI

Akumulacija kortizola

Boja, segment dlake

VALIDACIJA METODE



Biološki materijali u kojima se određuju hormoni

hCG u urinu - GRAMEM test

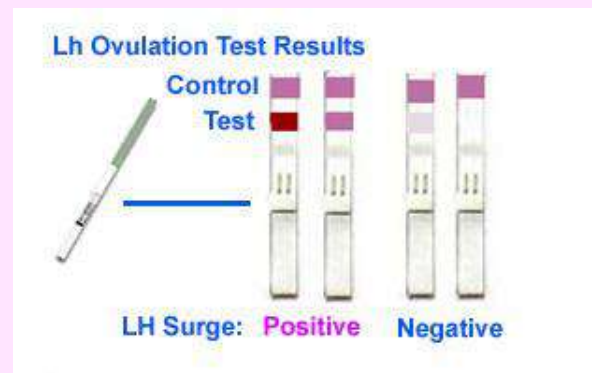


Urin je uzorak

Princip testa je da je na traci monoklonsko antitelo za koje je vezana boja - koloidno zlato. Ako je u urinu hCG iznad 20 mIU/ml on se vezuje za to antitelo formirajući At-Ag kompleks. Onda se dodaje anti hCG antitelo koje se vezuje i daje intenzivnu purpurnu boju - princip ELISA testa.

Testiranje je 14 do 24 dana od očekivane oplodnje - utvrđivanje graviditeta

LH u urinu - OVULIN test



Urin je uzorak

Monoklonsko antitelo i koloidno zlato kao marker

Uzastopno testiranje je 5 dana za utvrđivanje preovulatornog pika u lučenju LH

RIA I ELISA proteinskih hormona dom.životinja - specifičnosti

HOMOLOGI TESTOVI

testovi za proteinske hormone su specifični za životinjsku vrstu od koje potiče hormon za dobijanje antitela i za obeležavanje ili ograničen broj srodnih vrsta

HETEROLOGI TESTOVI

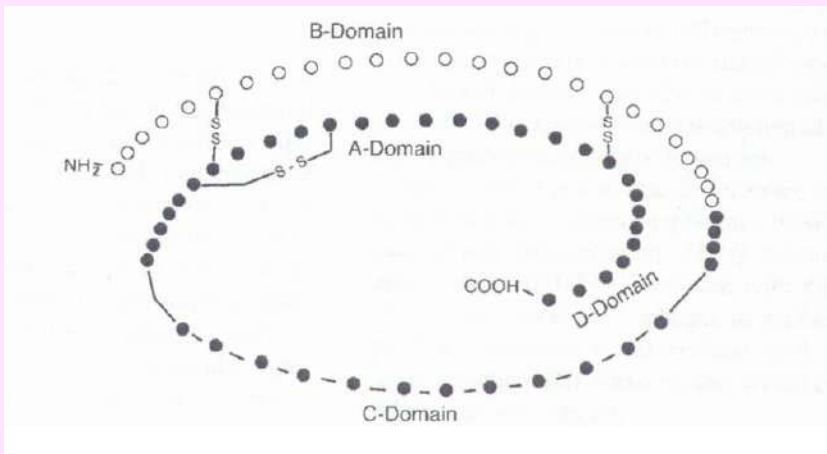
testovi za proteinske hormone u kome se koristi antiserum na hormon jedne vrste, a kao obeleženi antigen hormon druge životinjske vrste. Hormon iz uzorka može da pripada jednoj od te dve vrste ili nekoj trećoj vrsti.

Retki su gotovi komercijalni testovi za životinje. Koriste se komercijalni humani (ili homologni testovi neke druge vrste ili uspostavljaju heterologi testovi). Često se nabavljaju komponente sistema i pravi sopstveni test. Nabavljaju se (hormoni za jodiranje, antiserumi za hormon, hormoni za standard) za TSH, LH, FSH svinja, TSH, LH, FSH, GH krava, LH i FSH konja, GH, PRL kod psa, GH, PRL ovce.

RIA I ELISA proteinskih hormona dom.životinja - specifičnosti

HOMOLOGI HUMANI TESTOVI

IGF-I - koristi humani test



Sekvenca domena A, koju čine Phe49, Arg50 i Ser51 i domena B, izgrađena od Glu6, Gln15 i Phe16, esencijalne su za vezivanje sa IGFBP. Aminokiselinski ostaci odgovorni za vezivanje za IGF-I receptor su Tyr24 B domena i Tyr31 C domena, a za vezivanje za IGF-II receptor značajni su Phe49, Arg50 i Ser51 A domena

Insulin - koristi humani test

IGF-II - TREBALO BI DA koristi humani test (proizvođač ne garantuje...) ...jer...

INTERNET - info

RIA I ELISA steroidnih hormona dom.životinja - specifičnosti

Struktura steroidnih hormona je istovetne u različitim životinjskih vrsta - humani komercijalni RIA kitovi se koriste u veterini. Problem koncentracije odnosno standarda zbog velikih razlika u koncentraciji između vrsta i različitim faza života - različita razblaženja.

Uzrast i kategorija goveda	Koncentracija kortizola (nmol/l)
Neposredno posle rođenja	92,80
2. sat po rođenja	82,54
4. sat po rođenju	67,48
32. sat po rođenju	45,83
3. dan života	26,38
7. dan života	20,59
15. dan života	16,68
30. dan života	8,1
60. dan života	14,78
Krave	5,7
Junad	3,1

HOMOLOGI TESTOVI se koriste
ekstrakcija se vrši dietiletom.

Određivanje funkcije endokrine žlezde

Koncentracija hormona nije siguran pokazatelj funkcije endokrine žlezde jer: zavisi ne samo od količine hormona koji se proizvede na mestu sinteze, već i od količine koja se iskoristi u ciljnom tkivu, eliminiše iz cirkulacije i metaboliše u tkivima.

TESTOVI STIMULACIJE

TESTOVI SUPRESIJE

ODREĐIVANJE VEZUJUĆIH PROTEINA

...C peptid INSULINA...

RITMIČNOST U LUČENJU

ENDOKRINI SISTEM

Hipotalamo-hipofizna osovina

Prof dr **Danijela Kirovski**

Katedra za fiziologiju i biohemiju

Fakultet veterinarske medicine

HIPOTALAMUS

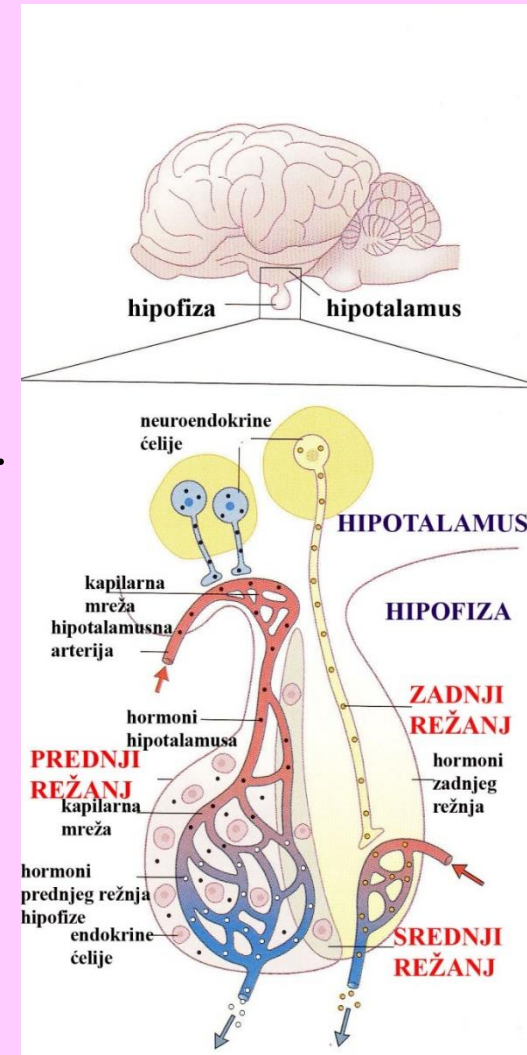
Ispod talamusa - ispod III moždane komore.

tuber cinereum, corpus mamillaris, chiasma opticum

Vežan sa ostalim delovima nervnog sistema:

u njemu se nalaze

- (1) neuroni samog HT;
- (2) vlakna i završeci neurona čija su tela u drugim delovima NS
- (3) vlakna ekstrahipotalamičnih neurona koja samo prolaze kroz HT
- (4) glija ćelija



HIPOTALAMUS

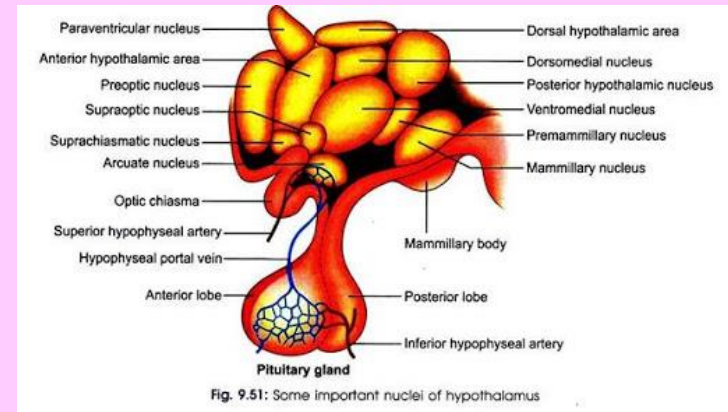
Funkcije hipotalamusa:

1. Centri

glad, sitost, termoregulaciju, žeđ,
ponašanje (viši centri za ponašanje u limbnoj kori),
hiprogeni centri (centar za spavanje),
centri simpatikusa i parasimpatikusa (viši centri u LK)

U HT NEMA HEMATOENCEFALNE BARIJERE -

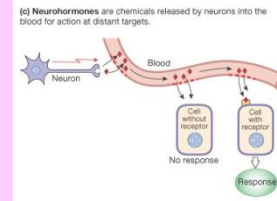
to je jer su neuroni HT centri za glad, sitost...-dobijaju podatke iz krvi...



HIPOTALAMUS

Funkcije hipotalamusa:

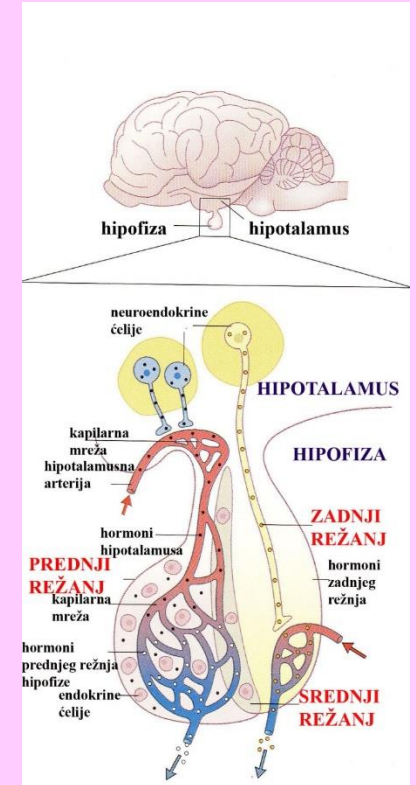
2. Neuroendokrini (mnoštvo neuroendokrinih ćelija)



Dva tipa neuroendokrinih ćelija

(I) Magnocelularni neuroni čine veći deo supraoptičkog (NSO) i paraventricularnog (NPV) jedra - neuriti se pružaju do NEUROHIPOFIZE gde završavaju proširenjem (HERINGOVA TELA)

Proizvode **OKSITOCIN I VAZOPRESIN** koji se deponuju u **NEUROHIPOFIZI**

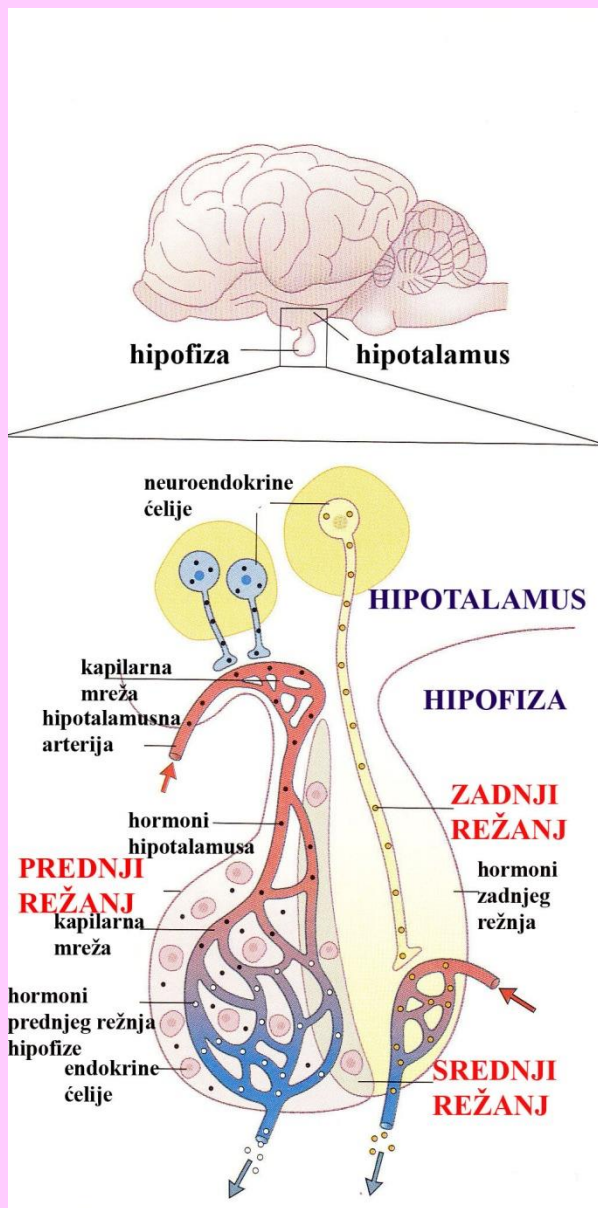


(II) Parvicelularni neuroni su manji -

Proizvode **KOČEČE I OSLOBAĐAJUĆE HORMONE** putem neurita se transportuju do EM i tu se difunduju u portalni krvotok **ADENOHIPOFIZE**

HIPOTALAMUS - HIPOFIZA

Neuroni hipotalamusa - grupisani u jedra



HIPOTALAMUS - ADENOHIPOFIZA

Parvicelularni neuroni *- oslobađajući i inhibirajući hormoni

KRVNA VEZA - portalni krvotok hipotalamus

Endokrine ćelije adenohipofize - tropni hormoni

*neurosekretorni neuroni

HIPOTALAMUS - NEUROHIPOFIZA

Supraoptička i paraventrikularna jedra

magnocelularnih neurona *

NERNA VEZA - aksoni

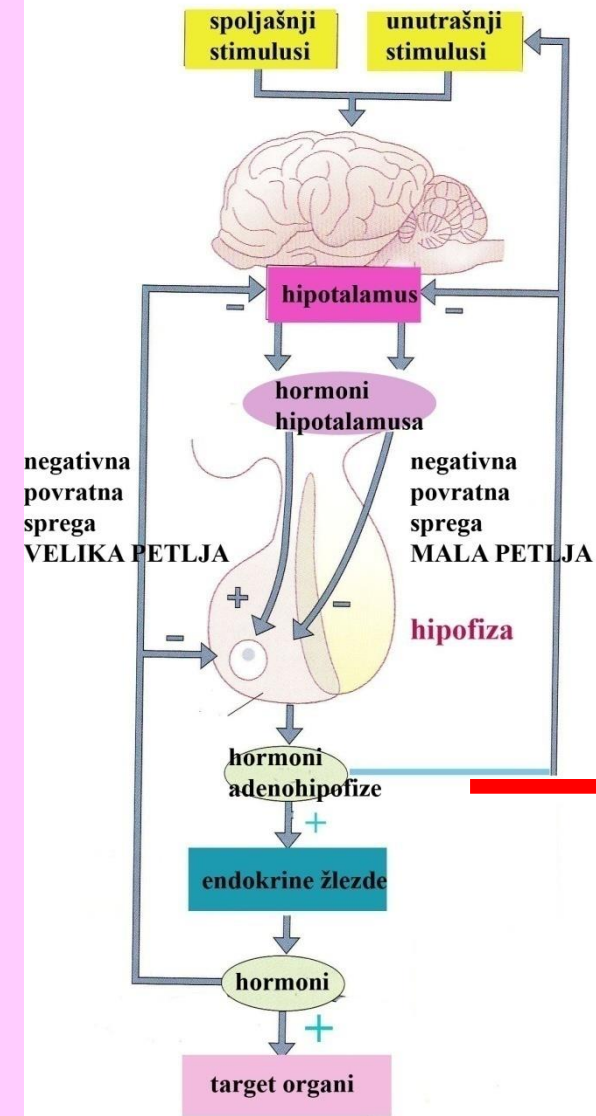
*neurosekretorni neuroni

Adenohipofiza

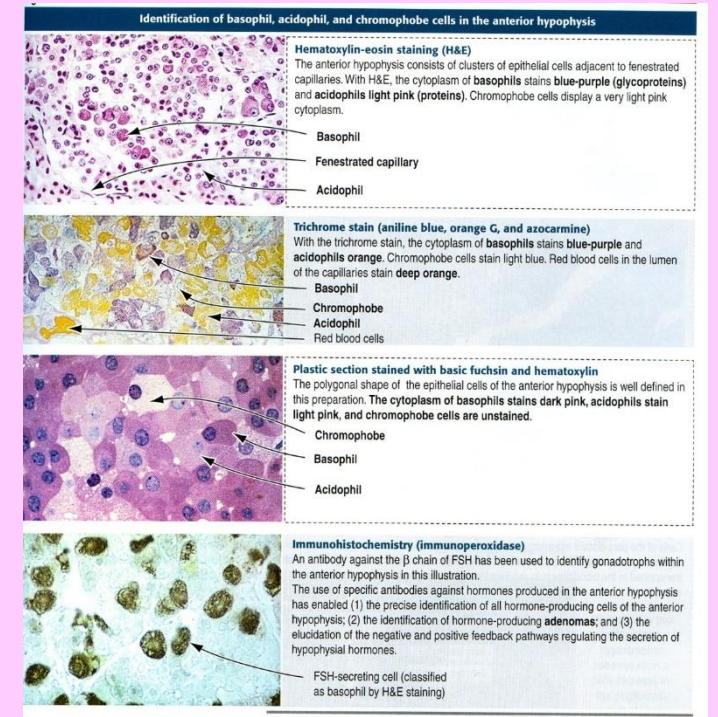
Po bojenju: hromofobne (nezrekle forme) i hromofilne ćelije (acidofilne, bazofilne)

Po sadržaju:

somatotropne (HR), prolaktinske (PR), tireotropne (TSH), gonadotropne (FSH i LH) i kortikotropne (ACTH)
KOMBINACIJE u LUČENJU (mamospomatotropne, kortikotireotropne, kortikogonadotropne)



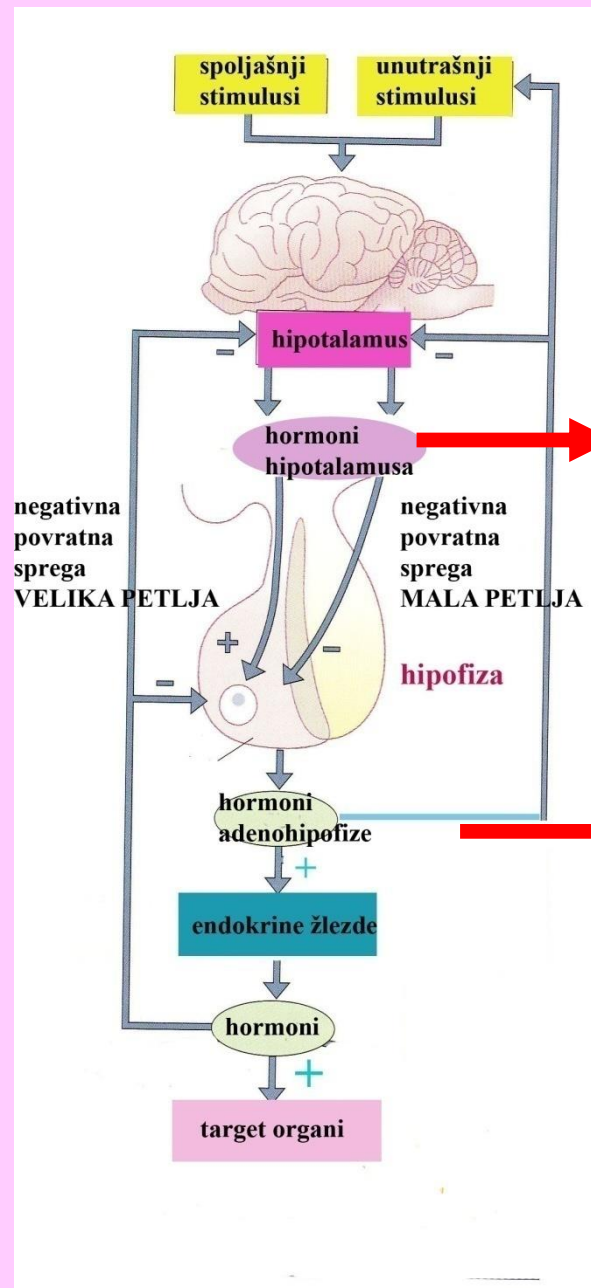
- Folikulo stimulirajući hormon (FSH)
- Luteinizirajući hormon (LH)
- Tireostimulirajući hormon (TSH)
- Adrenokortikotropni hormon (ACTH)
- Prolaktin
- Hormon rasta (GH, HR, STH)



Cirkadijarni ritam - jedan ciklus svakih 24 sata (ACTH)

Epizodna ili pulzativna sekrecija - sekrecija u pravilnim intervalima - oscilacije (FSH i LH ali i GH i ACTH)

Adenohipofiza



Gonadotropin- oslobađajući faktor (GnRF)-10 ak, stimuliše FSH i LH
Tireotropin- oslobađajući faktor (TRF) - 3 ak, stimuliše TSH
Kortikotropin oslobađajući faktor (CRF) - nekoliko molekula 10 -12 ak, stimuliše ACTH
Prolaktin- oslobađajući faktor (PRF)-stimuliše oslobađanje prolaktina
Prolaktin-inhibirajući faktor
HR- oslobađajući faktor
Somatostatin (GIF)
Melanotropin-oslobađajući faktor (MRF)-3 ak, stimuliše MSH iz srednjeg režnja
Melanin-inhibirajući faktor (MIF)

Folikulo stimulirajući hormon
Luteinizirajući hormon
Tireostimulirajući hormon
Adrenokortikotropni hormon
Prolaktin
Hormon rasta

Cirkadijarni ritam - jedan ciklus svakih 24 sata (ACTH)

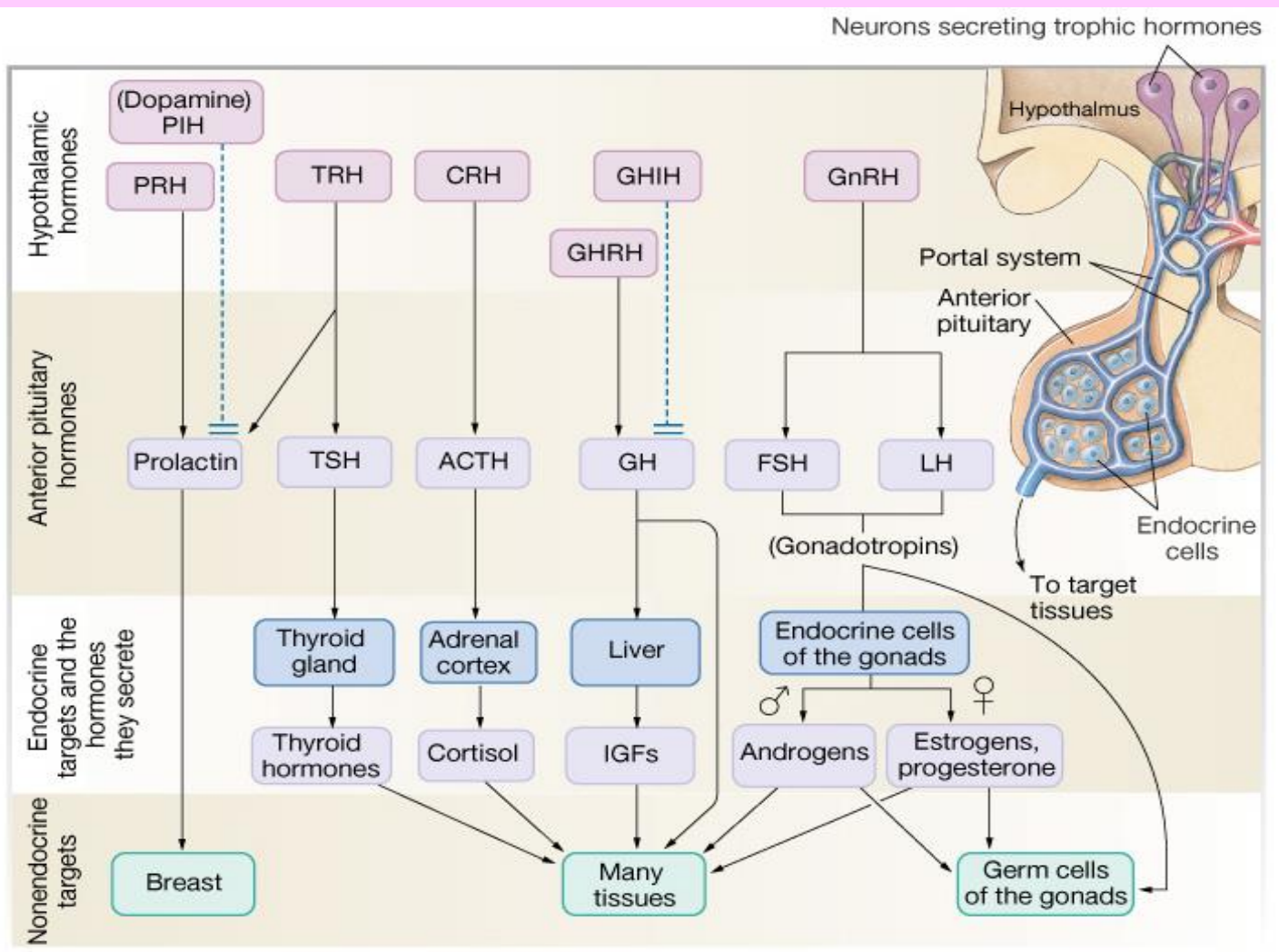
Epizodna ili pulzativna sekrecija - sekrecija u pravilnim intervalima - oscilacije (FSH i LH ali i GH i ACTH)

Adenohipofiza

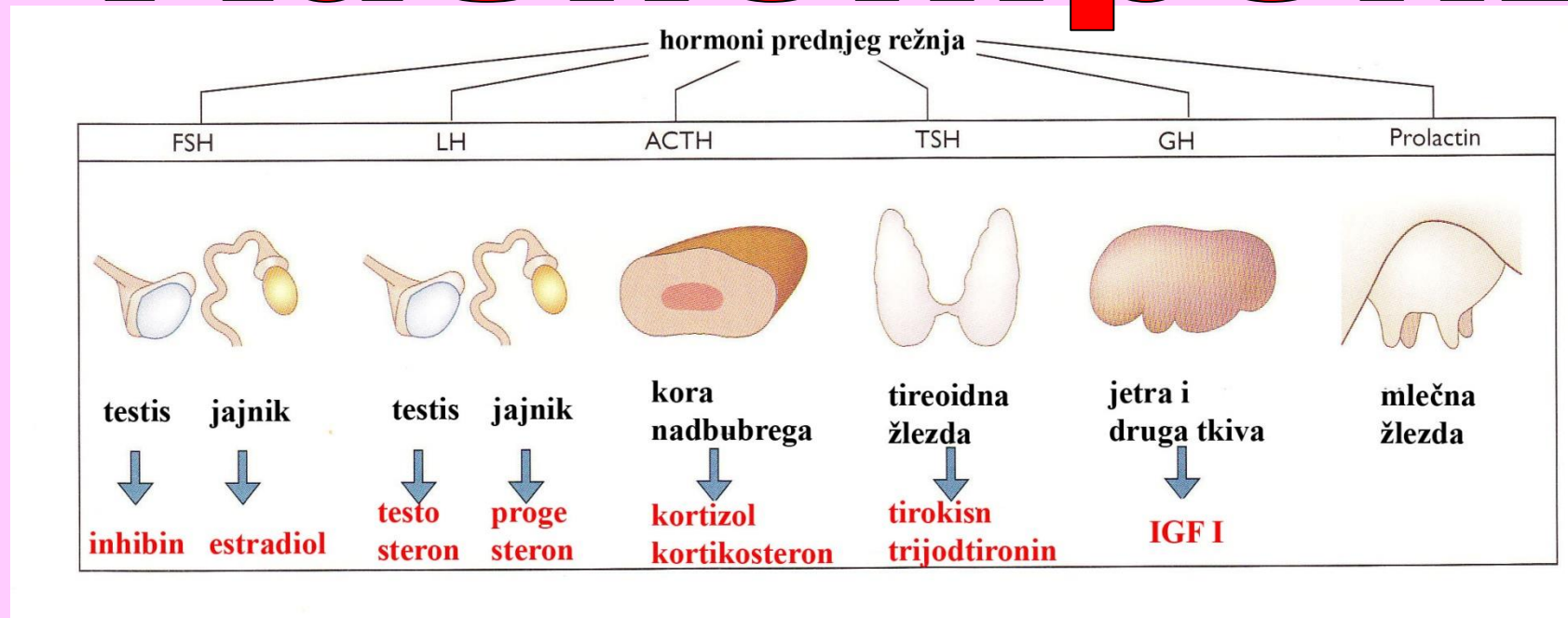
Hormoni koji deluju direktno na ćelije/tkiva: hormon rasta i prolaktin

Hormoni koji prvo utiču na ciljni endokrini organ:

tireotropni (TSH), gonadotropni (FSH i LH) i kortikotropni (ACTH)

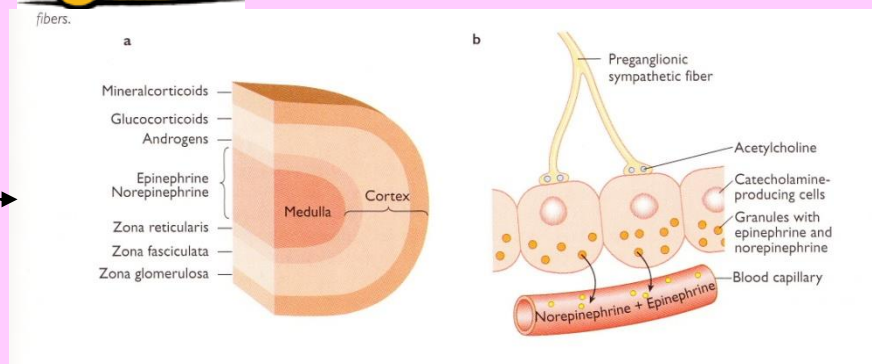


Adenohipofiza



Adenohipofiza **ne** kontroliše rad:
 srži nadbubrega →
 pankreas →
 paratireoidna žlezda

Srž nadbubrega →



Hormon rasta (somatotropni hormon)

191 ak kod ljudi, poluživot 20 min, tirozin kinazni receptor

Nema specifični ciljni organ - deluje na sve ćelije - **PANTROPAN**

1. UTICAJ NA RAST -

deluje na rast rskavice i kosti (za rast bitni i tireoidni, polni hormoni i insulin)

(epifizna ploča ima zonu rasta. Ćelije u ploči se dele kada rskavica u neposrednoj blizini koštanog tkiva osificira.

Hormon rasta podstiče diferencijaciju, podstiče da luče IGF-I koji izaziva mitozu.

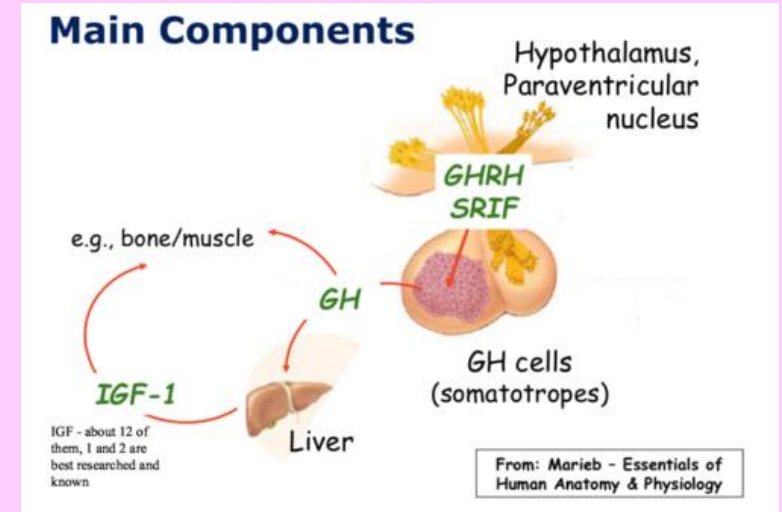
Longitudinalni rast završava kada epifizna pločna osificira)

INDIREKTNO preko IGF-I - deponovanje hondroitin-sulfata

hipertrofija (pojačana sinteza proteina) i **hiperplazija somatskih ćelija** (pojačana mitozu, smanjena apoptoza)

2. UTICAJ NA MLEČNOST

Povećava mlečnost krava (metabolički uticaj)



By: Morten Elsoe



rBGH is a genetically modified hormone designed to increase a cow's milk production

Hormon rasta (somatotropni hormon) - STH

3. UTICAJ NA METABOLIZAM

Stimuliše sintezu proteina u svim ćelijama organizma - RAST

zmanjuje potrošnju ak kao izvora E, podstiče ulazak ak u ćelije

stimuliše sintezu proteina,

zmanjuje katabolizam proteina i ak u ćelijama (prestrojavanje metabolizma na korišćenje masti)

Mobilizuje rezerve masti i povećava nivo SMK u krvi

SMK se koriste kao izvor energije

Ako je prekomerno dolazi do sinteze ketonskih tela - KETOGENI HORMON

Moguća masna infiltracija jetre

Smanjuje ulazak glukoze u ćeliju i **PODIŽE GLIKEMIJU (50 - 100%)** - posledica dijabetes melitus

Stimuliše deponovanje glikogena u jetri i mišićima

Smanjuje potrošnju glukoze kao izvora energije (prestrojavanje metabolizma na korišćenje masti)

Smanjuje broj insulinskih receptora

Viša glikemija - sinteza laktoze - veća mlečnost - jedinke u LAKTACIJI

Usmerava elektrolite iz bubrega u tkiva koja rastu

Povećava resorpciju Ca^{++} u GIT

Izlučivanje Na^+ i K^+ je smanjeno

Hormon rasta (somatotropni hormon)

POREMEĆAJ FUNKCIJE

HIPERFUNKCIJA - DŽINOVSKI RAST, AKROMEGALIJA
(stalna hiperglikemija - iscrpljivanje pankreasa - DIJABETES)

HIPOFUNKCIJA - PATULJAST RAST

KONTROLA LUČENJA

Hipotalamus - GNRH i GIH mehanizmom negativne povratne sprege

IGF-I mehanizmom negativne povratne sprege

Povećana koncentracija aminokiselina mehanizmom negativne povratne sprege

Hipoglikemija mehanizmom negativne povratne sprege

Smanjena koncentracija SMK stimuliše lučenje

Prolaktin (lutotropni H, laktogeni H, mamotropin)

198 ak kod ovaca, poluživot 20 min, tirozin kinazni receptor

STIMULIŠE RAZVIĆE MLEČNE ŽLEZDE U GRAVIDITEU I SINTEZU MLEKA PO POROĐAJU

FUNKCIJE POLNIH ŽLEZDA (neke domaće životinje)

Zovu ga LUTEOTROPIN HORMON (miš, pacov, ovce) - razvoj žutog tela

HIPERTROFIJA I SEKRETORNA AKTIVNOST ŽLEZDA VOLJKE - GOLUB (ptičije mleko)

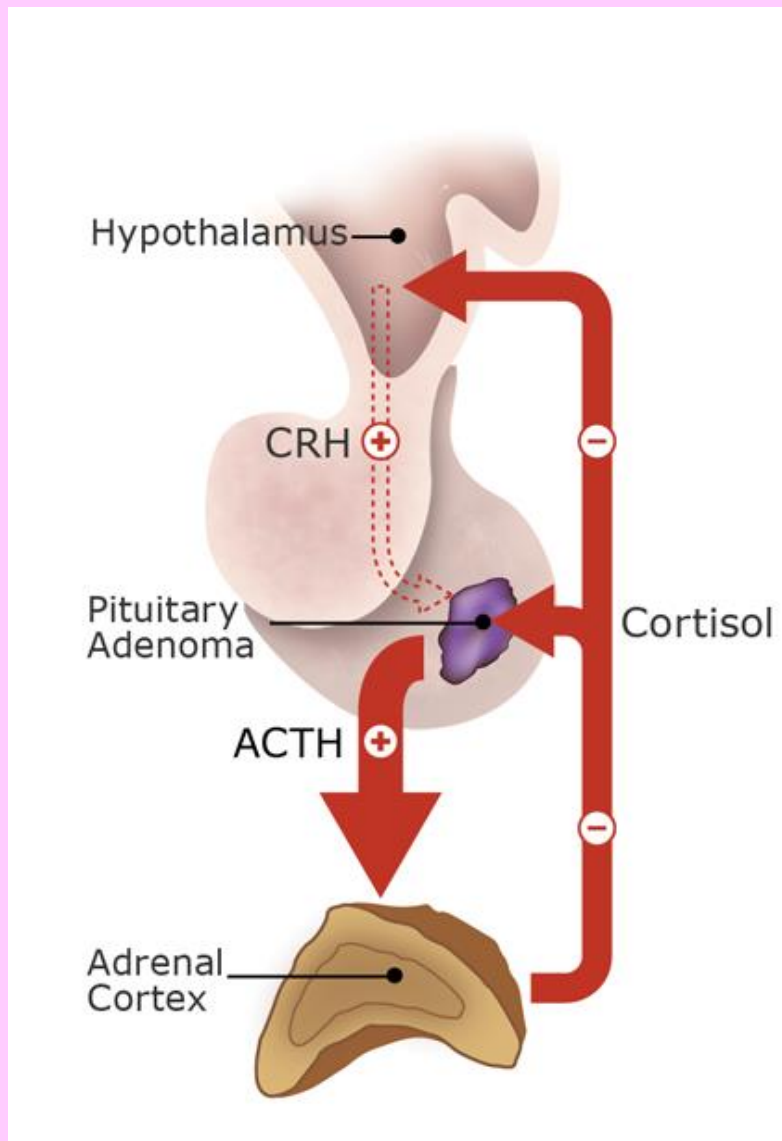
KONTROLA LUČENJA

Lučenje inhibira: DOPAMIN (PIH) - odstranjivanje infundibuluma - nema kočenja, pojačano lučenje

Muža smanjuje lučenje dopamina i tako se stimulator sekrecije prolaktina

Lučenje stimuliše: ESTRADIOL (pubertet, kraj graviditeta), TRH

Adrenokortikotropni hormon - ACTH



Sintetiše se iz POMC (proopiomelanokortin)
Sastoji se iz 39 ak (ovca, svinja, goveda, čovek)
Poluživot jr 6 do 10 minuta

Sintetski oblici - ispitivanje uticaja stersa

STRES

Stimulacija nadbubrežne žlezde
Utiče na lučenje kortizola

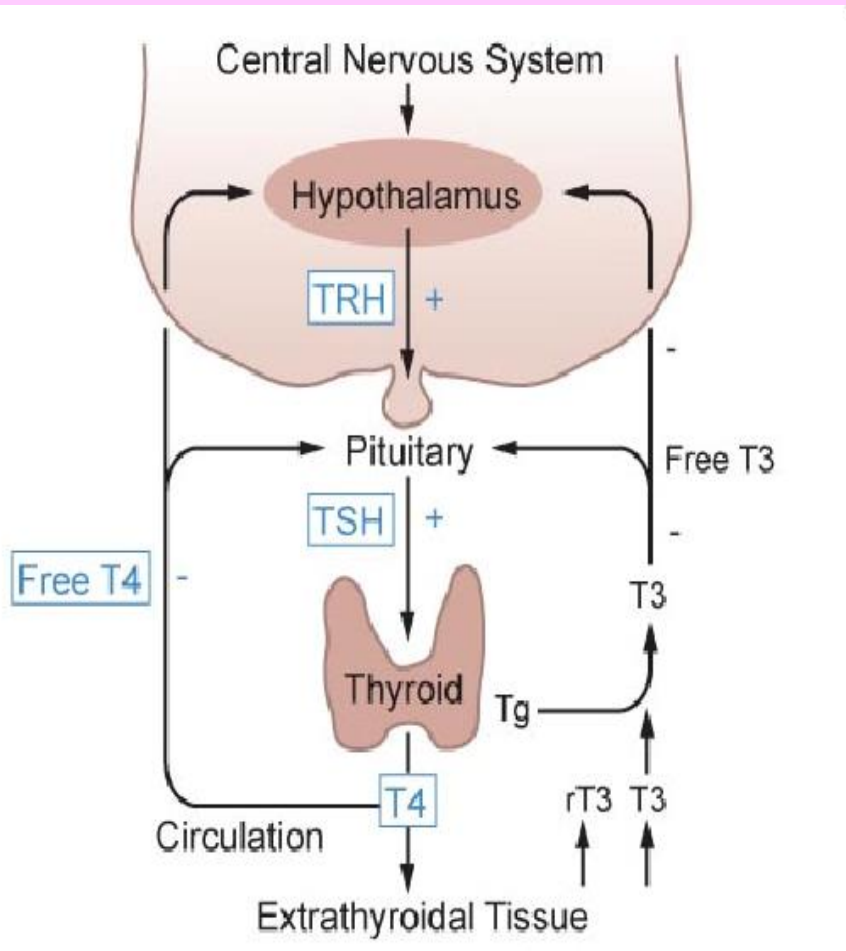
KONTROLA LUČENJA

STRES

Negativna povratna sprega - kortizol

DNEVNI RITAM LUČENJA - ujutru je maksimum

Tireotropni (tireostimulišući) hormon - TSH

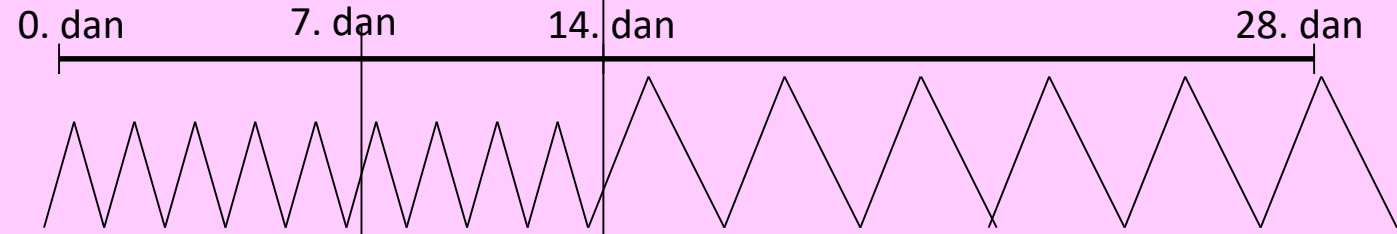
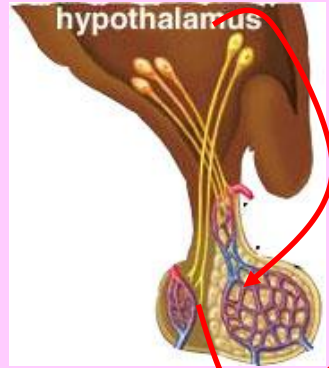


Sastoji se iz 211 (čovjek) ali i heksoze, heksozamini, sijalinska kiselina
α subjedinica ista kao kod gonadotropnog hormona
β subjedinica specifična za TSH određene životinjeske vrste - funkcija
Glikolizacija se vrši u GER i Golđi kompleksu - utiče TRH
Poluživot je 60 minuta

KONTROLA LUČENJA

Negativna poratna sprega
Tireoidni hormoni - hipotalamus - hipofiza
Niža temperatura - centar u HT - hipofiza

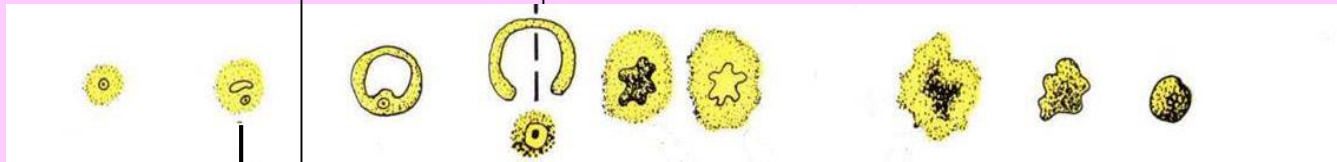
? Gonadotropni hormoni



Folikularna faza

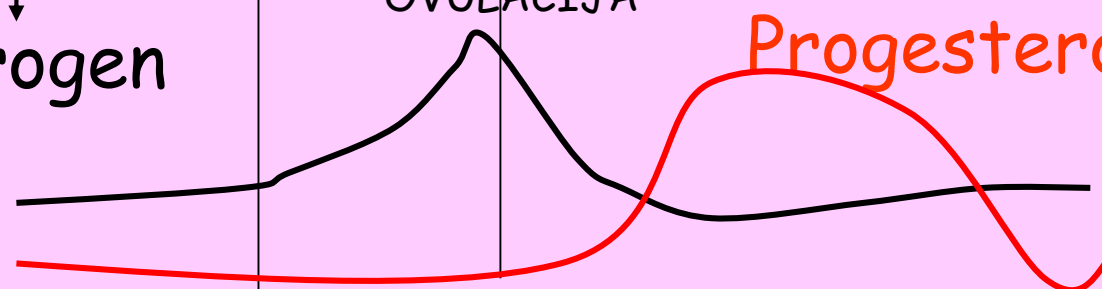
Lutealna faza

Ovarijalni ciklus

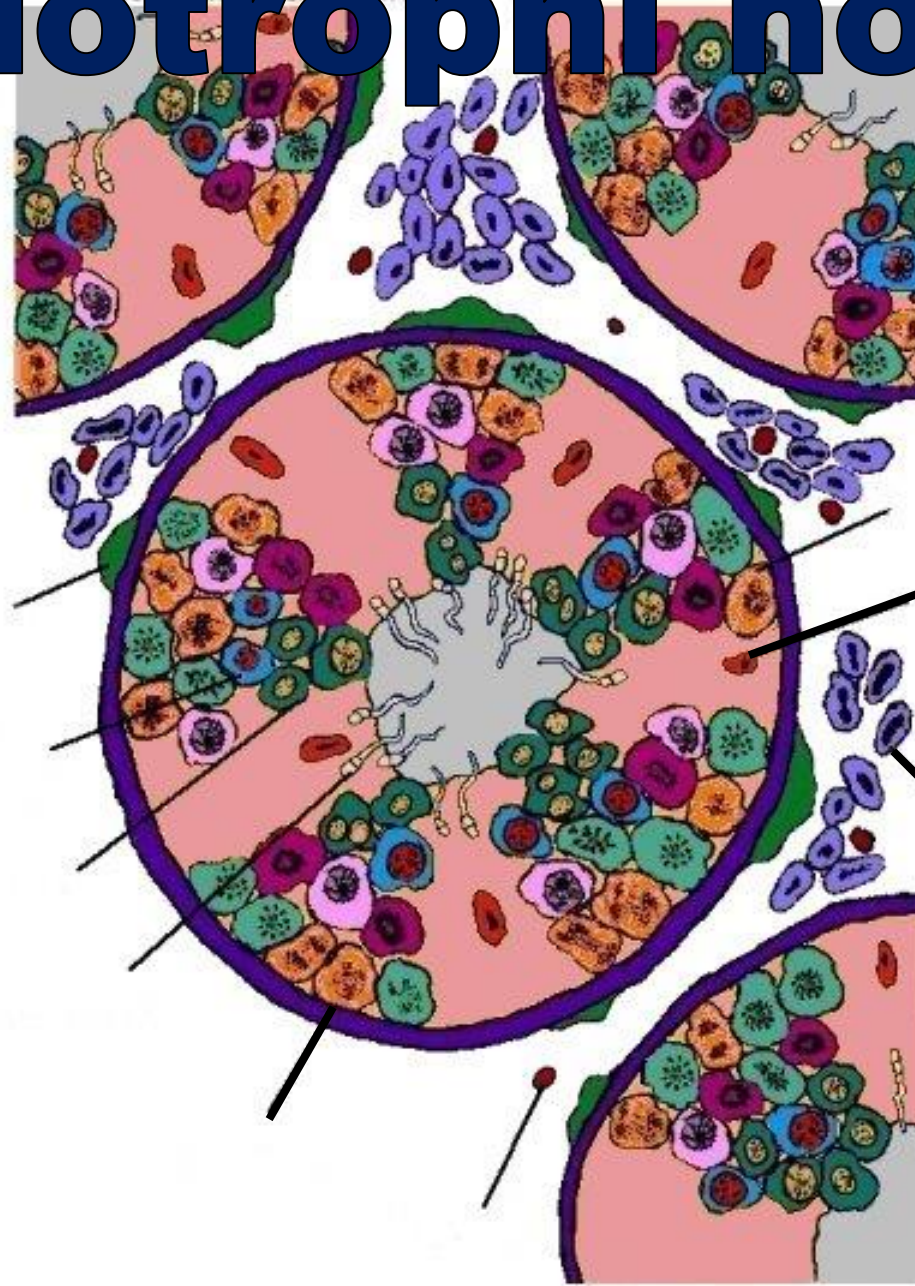


Estrogen

Progesteron



Gonadotropni hormoni



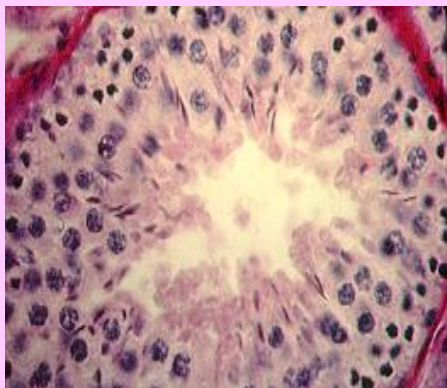
Sertolijeve ćelije

Lejdigove ćelije

FSH



LH



Gonadotropni hormoni

Folikulo stimulirajući hormon (FSH) - α i β lanac, Mm 29000 (svinja), 32000 (ovce), 30000 (čovjek), $T_{1/2}$ - 170 min

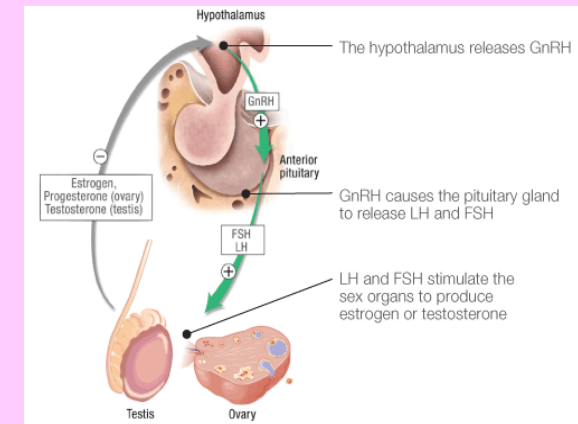
Rast i sazrevanje folikula

Zajedno sa LH utiče na sazrevanje jć, ovulaciju i razviće CL

Početak spermatogeneze u pubertetu

Spermatogeneza odraslih

Utiče na sintezu ABP i inhibina



KONTROLA LUČENJA

GnRH, steroidi iz polnih žlezda.

stimulusi iz okoline (promena sezone, dužine dnevne svetlosti)

- posebno kod divljih životinja

Gonadotropni hormoni

Luteinizirajući hormon (LH) - α i β lanac, Mm 30000 (ovce, goveda), 26000 (čovjek), 216 ak, T1/2 - 30-60 min
visok nivo u Hf je kod konja i čovaka, visok novo je kod krava, ovaca, mačaka

Sazrevanje folikula preovulatorni pik dovodi do ovulacije

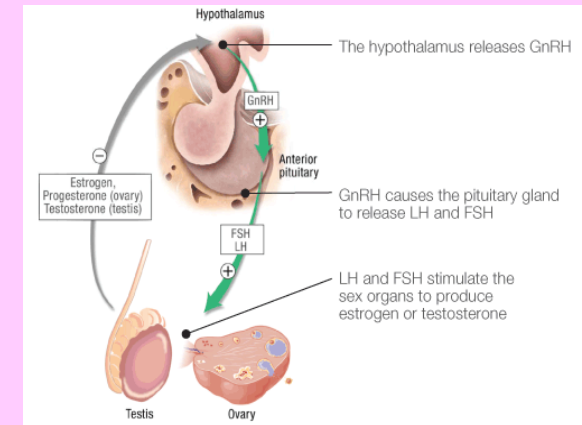
Razvoj žutog tela

ICSH kod mužjaka - stimuliše Lejdigove ćelije na lučenje testosterona

KONTROLA LUČENJA

GnRH, steroidi iz polnih žlezda

primer pozitivne povratne sprege veza estradiola i preovulatornog pika LH



Toničnost u lučenju FSH i LH uz oscilacije

Pars intermedia - srednji režanj hipofize

POMC (proopiomelanokortin) se luči koji se cepa (različito nego u adenohipofizi) na: **MSH**, β -endorfin, γ -lipotropin i CLIP (sličan ACTH). Luči i β -LPH

MSH - hormon koji stimulise melanocyte

Kod riba, amfibija i reptila - značajan za pigmentaciju prilagođavanje boje tela okolini. Kod sisara nema tu ulogu?

Ciljne ćelije su pigmentne ćelije kože, melanociti, koje sadrže melanin.

Granule melanina se pomeraju u ćeliji uz citoskelet

Melanociti sadrže iridofore - čestice koje odbijaju svetlost

Sekrecija MSH regulisana je refleksom koji počinje iz retine

Receptori za MSH su ćelije epidermisa kože koje proizvode pigment

Visok MSH raspršuje granule melanina i koncentriše iridofor oko jedra - koža je tamnija

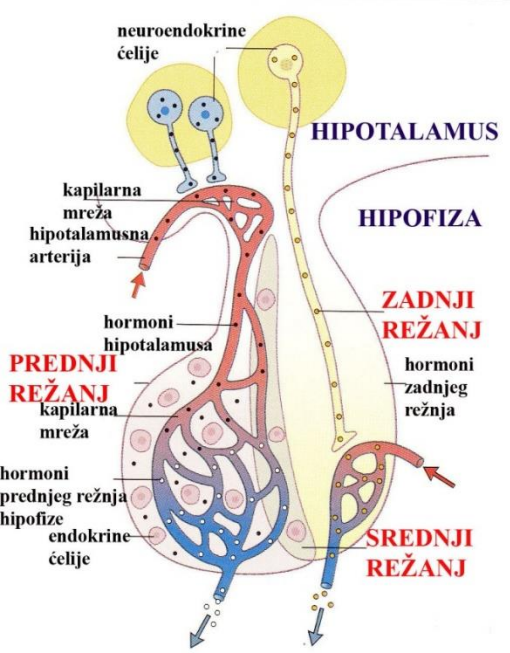
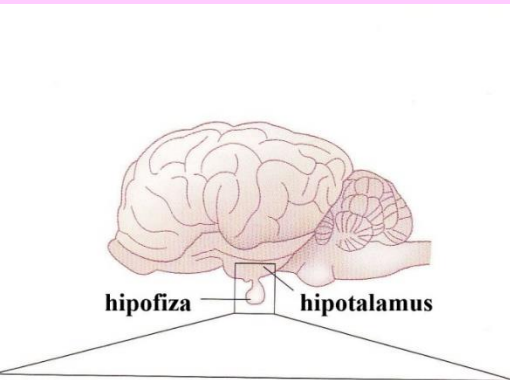
Nizak MSH rasprši iridofore a granule melanina se nakupljaju oko jedra - svetlost se odbija od kože - koža je svetlija

Neurohipofiza

Nervna veza sa hipotalamusom - neuriti neurosekretornih neurona HT se završavaju u blizini kapilara NH

Grđa: pituiciti i fenestrirani kapilari

Pituiciti u fetalnom periodu luče hemotaksične faktore koji usmeravaju rast neurita magnocelularnih neurona HT



Nucleus supraopticus (NSO) hipotalamusa - **vazopresin** (ADH) - 9 ak

Nucleus paraventricularis (NPV) hipotalamusa - **oksitocin** - 9ak

ove ćelije luče i neurofizine

Vazopresin i oksitocin se deponuju u NH (Heringova tela)

Oslobađaju se pod uticajem stimulusa

ADH (antidiuretični hormon)-vazopresin

Sintetiše se u NSO hipotalamusa ali i drugim organima

(1) Vezuje se za V2 (antidiuretične) receptore na epitelnim ćelijama distalnih izvijanih kanalića neurona, sabirnih kanalića
Povećava propustljivost za vodu odnosno reapsorpciju u distalnim tubulima i sabirnim kanalima (cAMP je sek glasnik)

(A) Stimulus je povećani osmolaritet krvi (hipertonija)

Osmoreceptori u HT (u NSO i NPV) utiču na neurone koji luče ADH

(2) Vezuje se za V1 (vazopresinske) receptore u zidu krvnih sudova

Stimuliše kontrakciju (sekundarni glasnik je IP3 - Ca)

(A) Stimulus je pad volumena tečnosti u organizmu (pad volumena krvi za 10% i više)

Streč (volumski) R u desnoj pretkomori i ušću vena u srce reaguju na hipovolemiju, manje impulsa šalju u HT, pojačano se luči ADH

(B) Stimulus je pad arterijskog pritiska

Baroreceptori u luku aorte i karotidnom sinusu reaguju na pad krvnog pritiska, simpatikusna stimulacija lučenja ADH

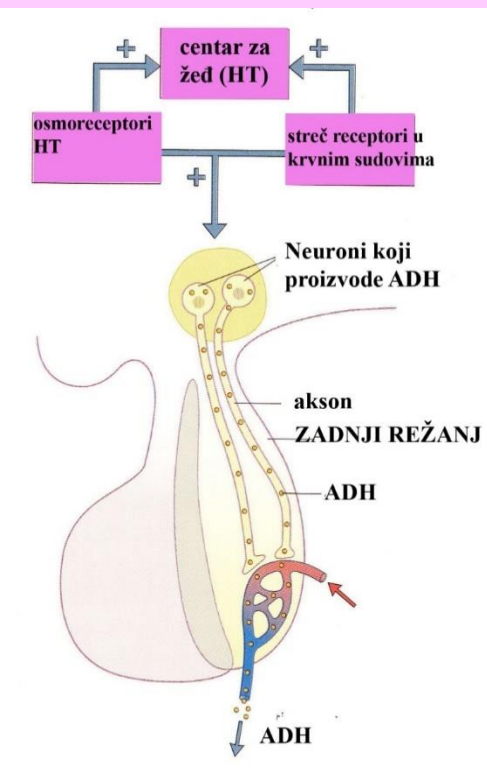
(C) Stimulus je porast angiotenzina 2 u krvi

Hipotalamus reaguje na signal ovaj signal pada TA i pojačano luči ADH

HIPOFUNKCIJA - **DIJABETUS INSIPIDUS**..poliurija, polidipsija
(centralni ili nefrogeni)

HIPERFUNKCIJA - **SIADH**..edem mozga

(sindrom neodgovarajućeg lučenja ADH)



Oksitocin

Sličan ADH po građi ali potpuno različita funkcija

Sintetiše se u NPV hipotalamusa

(1) Stimuliše glatko mišićne ćelije materice (miometrijum)

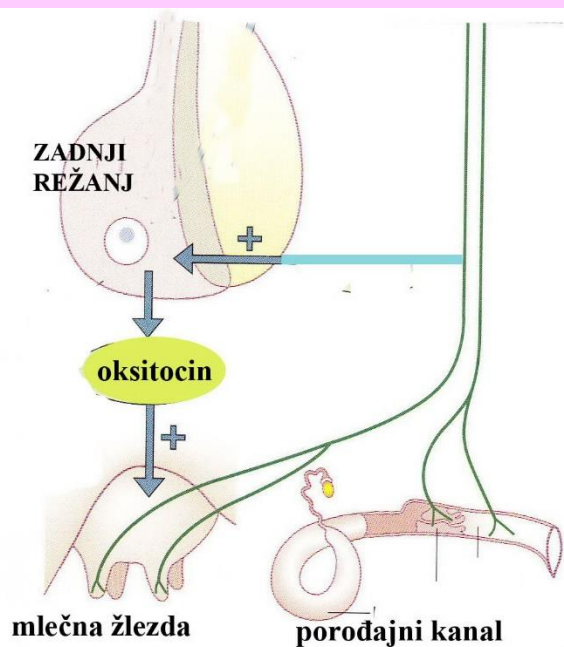
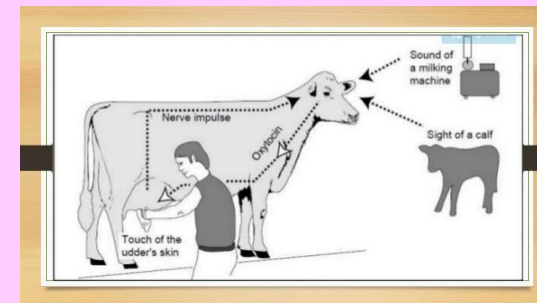
Pomaže transport spermatozoida posle parenja (koitusa) i njihovo napredovanje prema jajovodu

Tokom porođaja stimuliše kontrakcije glatke muskulature u zidu gravidnog uterusa - ubrzava porođaj

Indukcija porođaja kod ljudi i životinja - klinički značaj

Uloga u ovulaciji i transportu jajne ćelije kroz jajovod

U materici oksitocin iz jajnika izaziva lučenje PgF2 alfa i razlaganje žutog tela



(2) Stimuliše mioepitelne ćelije u zidu izvodnih kanala mlečne žlezde

Uticaj na lučenje mleka

Sisanje/muža nadražuje receptore na mamarnoj papili i stimuliše lučenje oksitocina

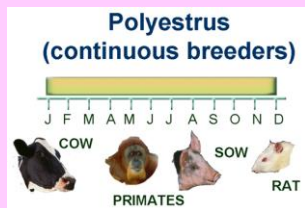
(3) Kod mužjaka utiče na transport sperme kroz muške reproduktivne organe

(4) Utiče na ponašanje delujući na nerve ćelije van hipotalamusa - neurotransmitter/neuromodulator

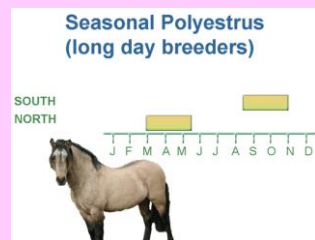
POZITIVNA POVRATNA SPREGA

ESTRUSNI CIKLUS

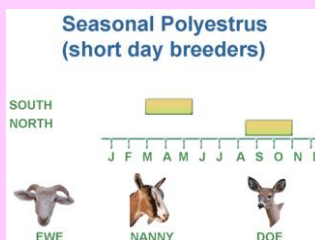
Na osnovu učestalosti pojave tokom godine POLIESTRIČNE



Nesezonski - kontinuirano poliestrične (goveda, svinje, pacovi):
Ujednačena distribucija estrusnog ciklusa -regularno tokom cele godine

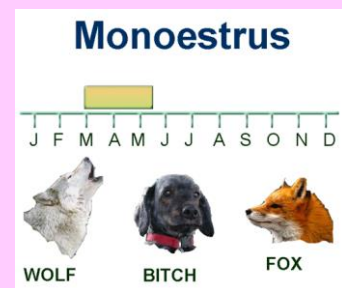


Sezonski poliestrične - vrste dugog dana - ciklične su kada se dan produžava (kobile, mačke). Samo u određenom periodu godine



Sezonski poliestrične - vrste kratkog dana - ciklične su kada se dan skraćuje (ovce, koze). Samo u određenom periodu godine

MONOESTRIČNE



Jedan ciklus godišnje, period estrusa traje nekoliko dana (psi, vukovi, lisice, medvedi)

Diestrične - kuje

VUK JE SEZONSKI ALI PAS NIJE (drži se u zatvorenom)

EPIFIZA

EPIFIZA:

smeštena iza talamusa

Fotoreceptori su se tokom evolucije transformisale u neurosekretorne ćelije

Pinealociti

Informacije o svetlu i tami - prenos nervima sa retine do epifize (retino-hipotalamični trakt)

Epifiza je deo mozga ali nema aferentna i eferentna vlakna - dobija vlakna Sy iz gornjeg vratnog regina

Nema krvno moždanu barijeru

Sisari bliže polovima imaju veće epifize od sisara koji su bliži ekvatoru

Melatonin (od triptofana, serotoninina) - regulacija sna i bioloških ritmova

Sekreciju podstiče mrak a inhibira svetlost

Rast melatonina uzrokuje san

Veza fotoperioda i početka sezone razmnožavanja

Rast melatonina smanjuje/povećava aktivnost polnih žlezda (sezonskih vrsta)

Deluje na polne žlezde preko centara u mozgu

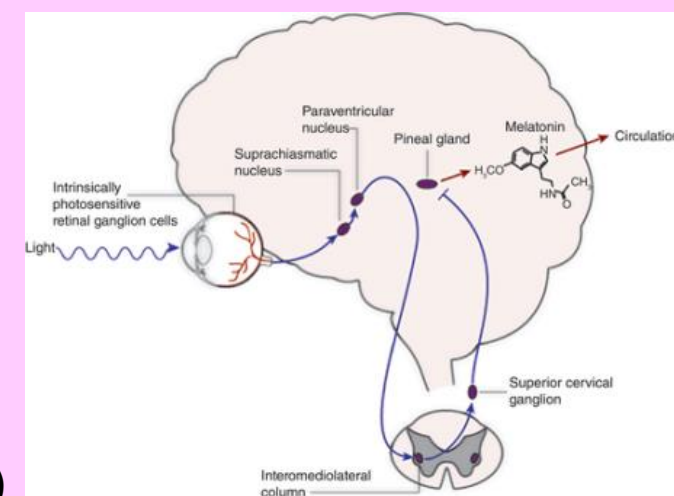
(R su u hipotalamusu, hipokampusu, striatumu, srednjem mozgu)

KOBILA - visoke koncentracije melatonina/inhibira GnRH - zimski period je ANESTRIJA

(parenje u proleće - potomstvo proleće)

OVCE - visoke koncentracije melatonina/oslobađa GnRH - zimski period je POLNI CIKLUS

(parenje u jesen - potomstvo proleće)



ESTRUSNI CIKLUS

Sezonalnost

RAZOG: rođenje potomstva u periodu godine koji pruža najbolje uslove

FOTOPERIOD:

broj sati dnevnog svetla u 24satnom periodu (varijabilnost najmanje -ekvator, izraženije -umerenom pojasu a najizraženije - polarna područjima)

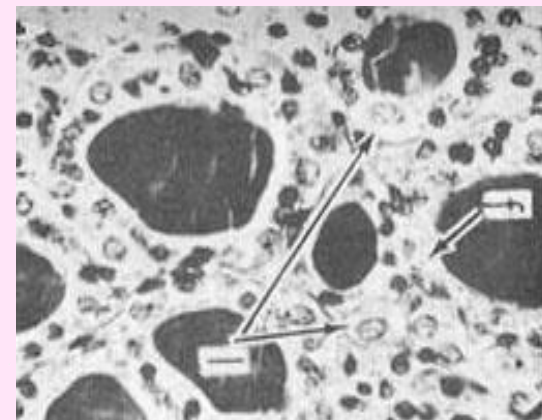
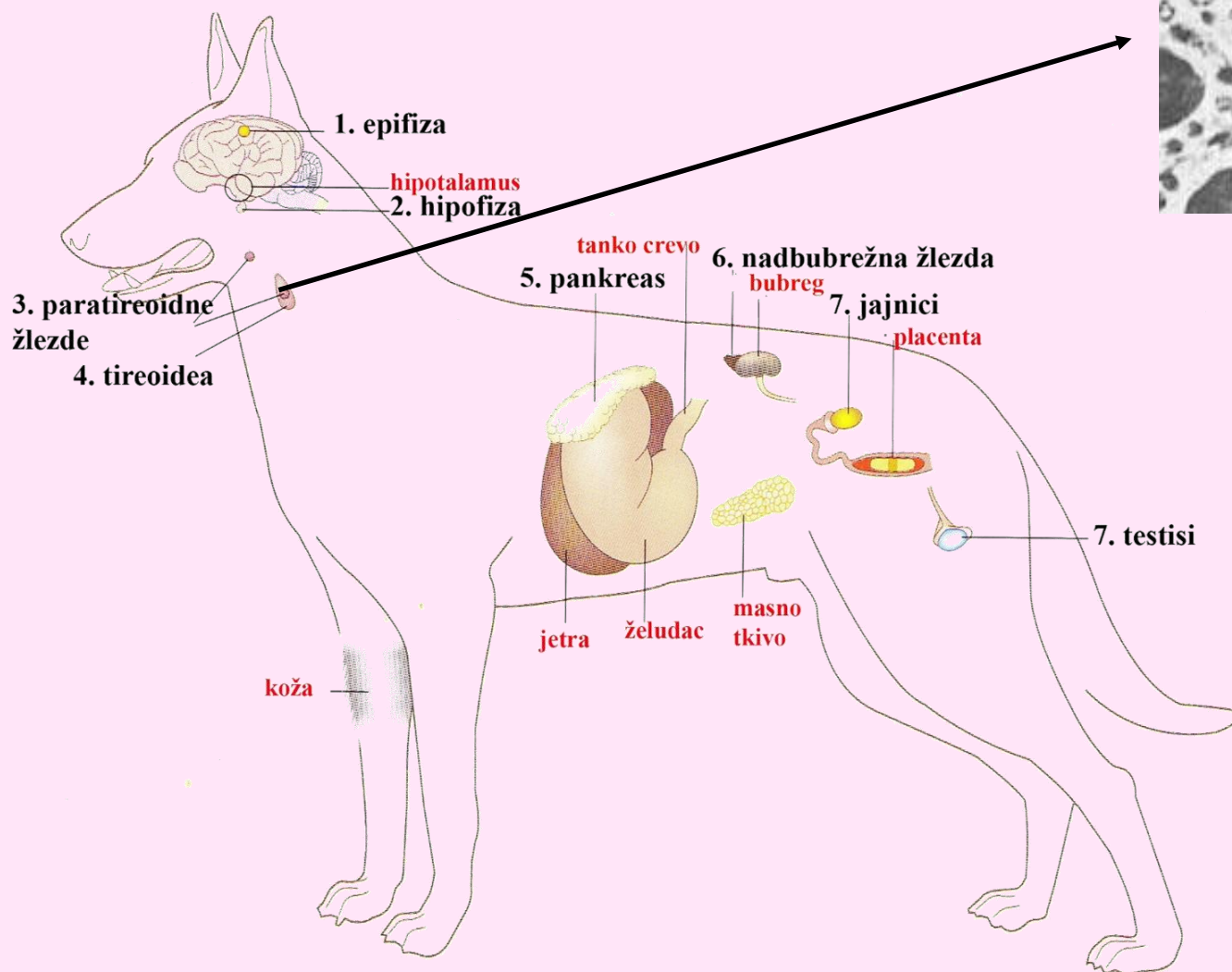
ŠTITASTA ŽLEZDA - THYREOIDEA

Danijela Kirovski

Katedra za fiziologiju i biohemiju

Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu

Folikul i tireociti

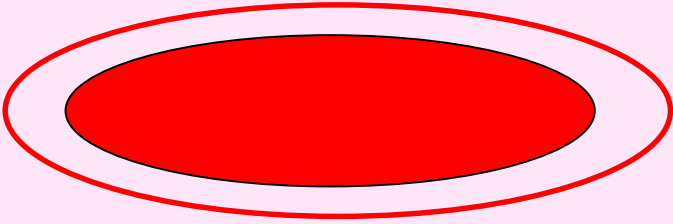


Derivati aminokiselina (tireoidni hormoni)

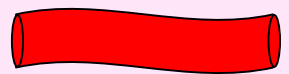
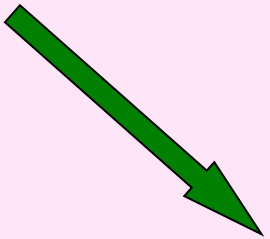


1. Sinteza

Endokrina ćelija



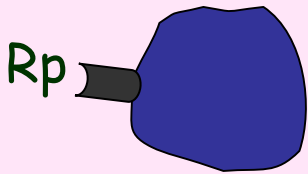
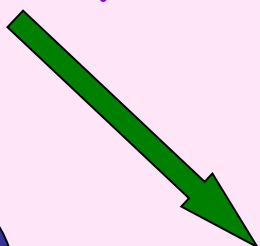
DEPO U KOLOIDU



Cirkulacija

2. Transport

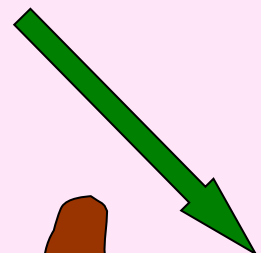
Mali, sa nosačima (albumin, globulin)
T1/2 u danima



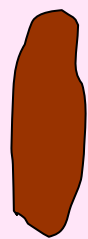
Ciljna ćelija

3. Biološki efekti

Receptor u jedru (mitohondrijama)
SPORO I DUGO!

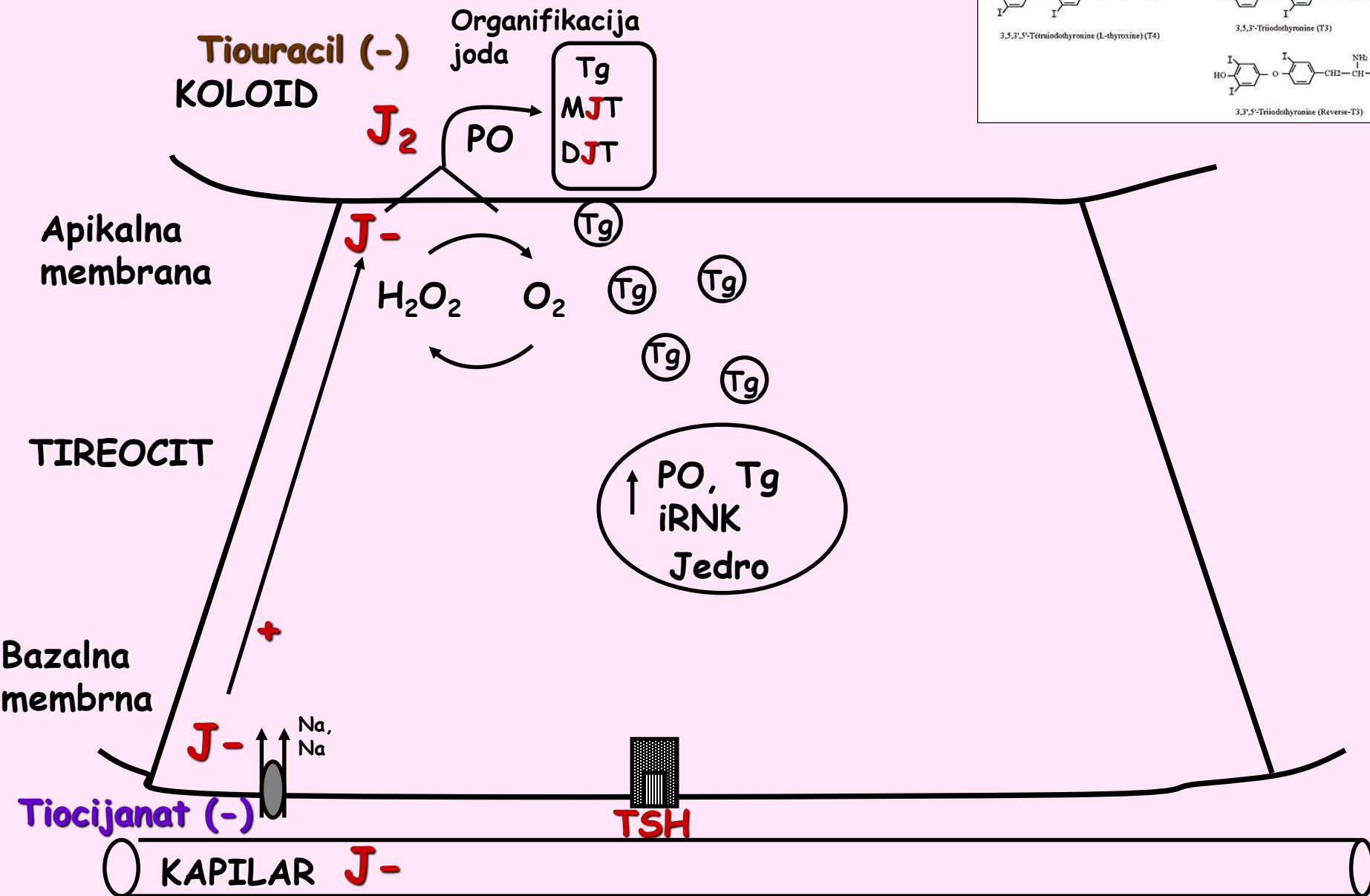
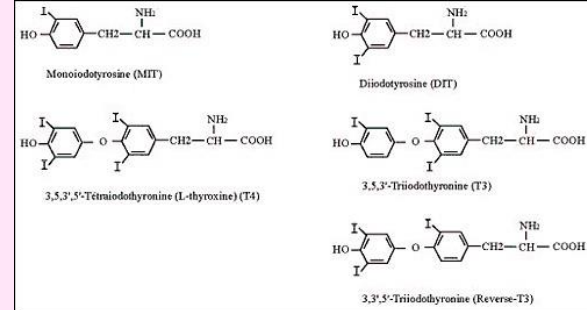


Jetra, bubrezi
vezivanje za sumpornu ili glukuronsku kiselinu

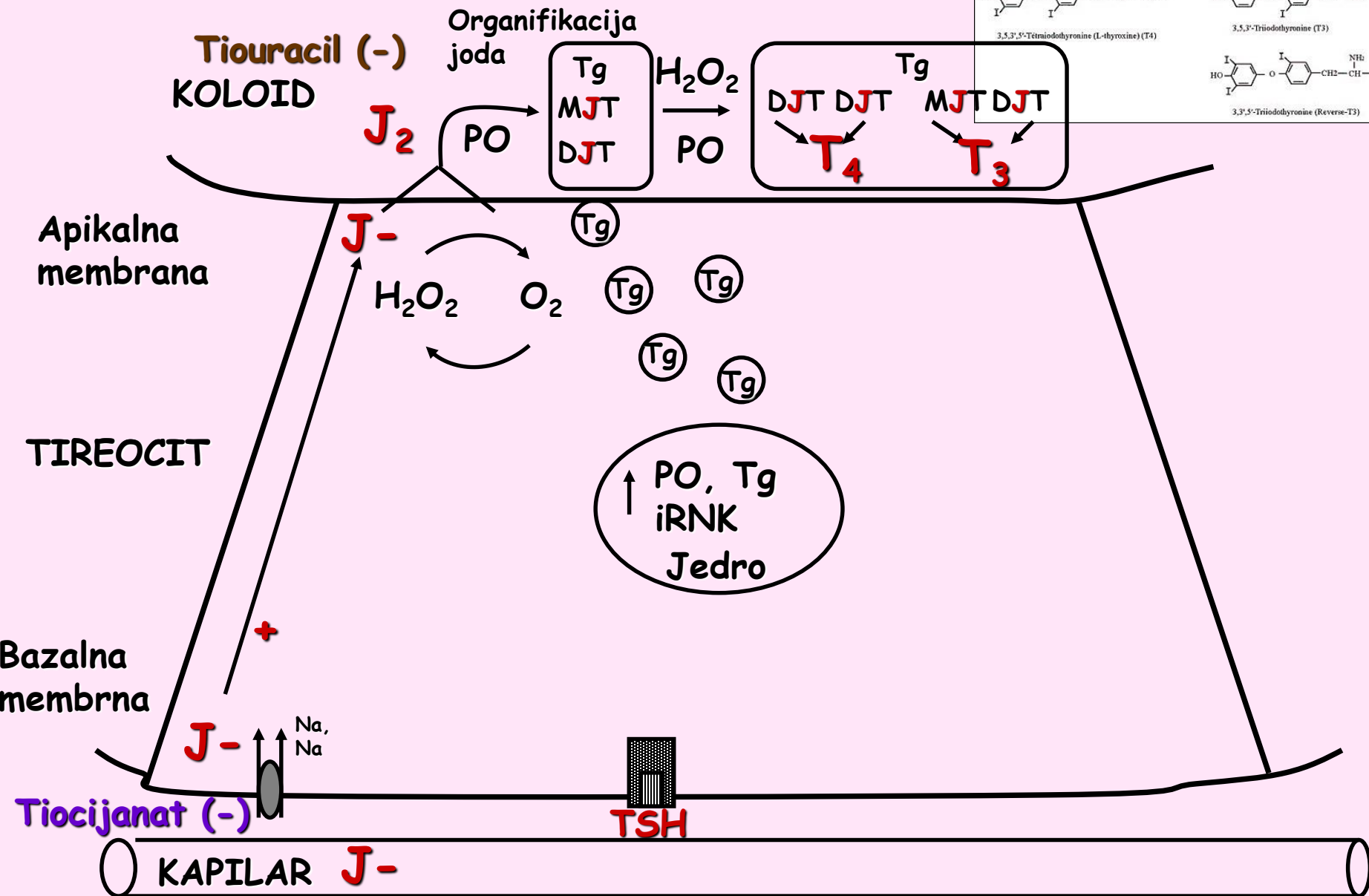
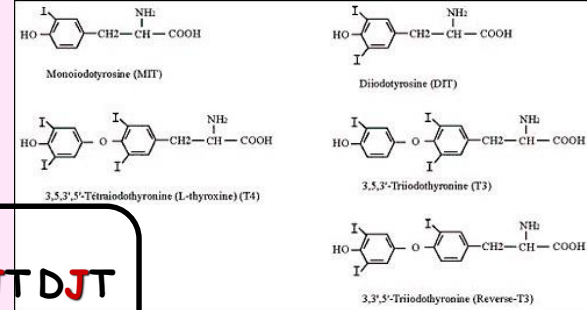


4. Metabolizam

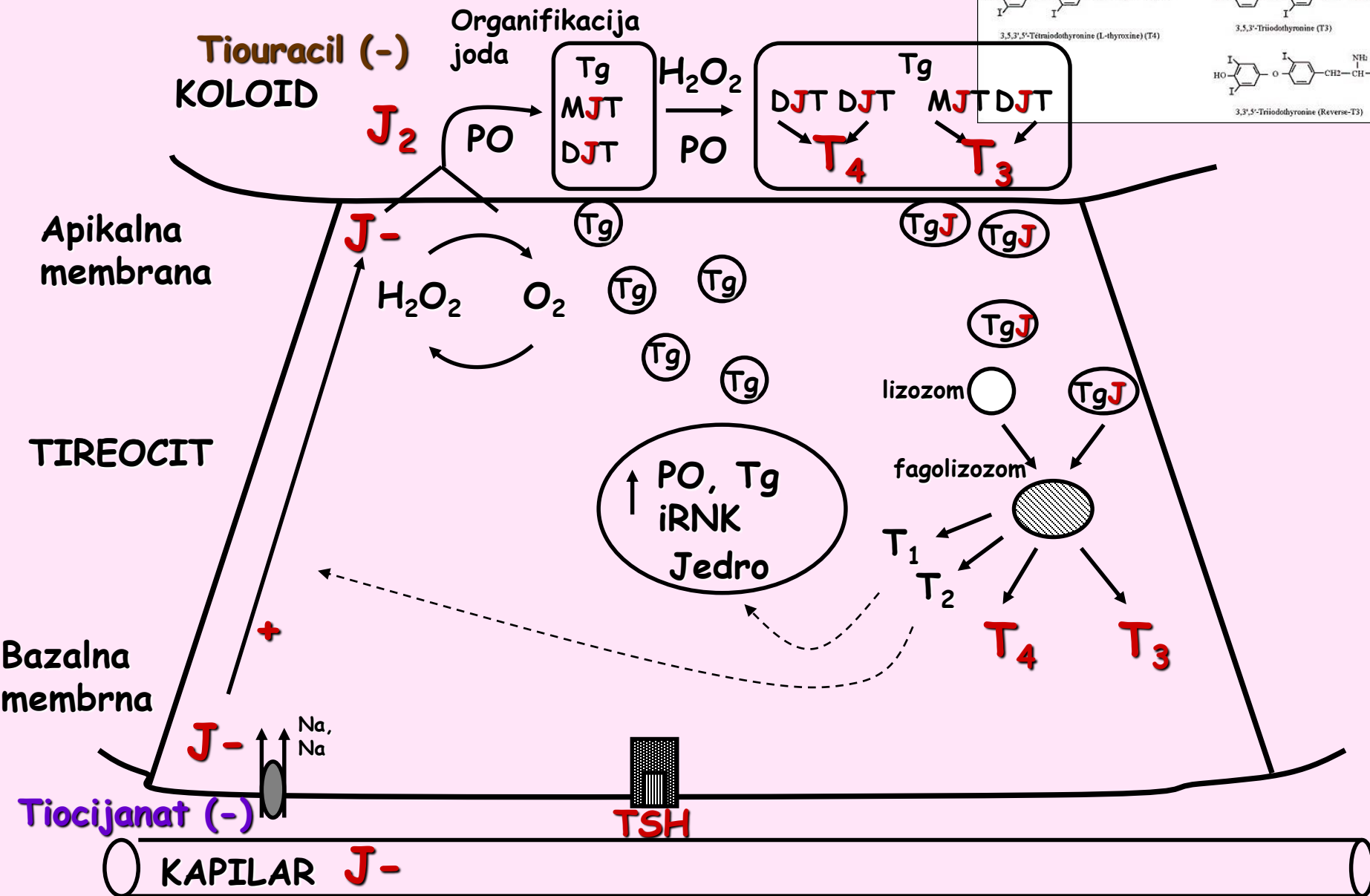
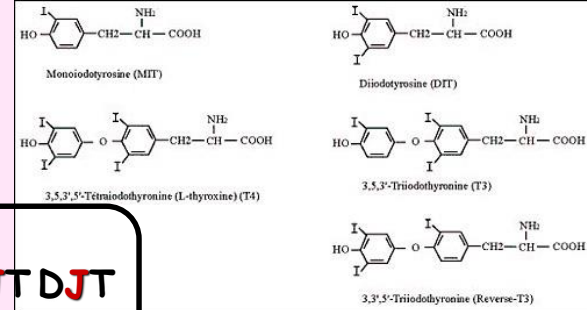
Sinteza tireoidnih hormona



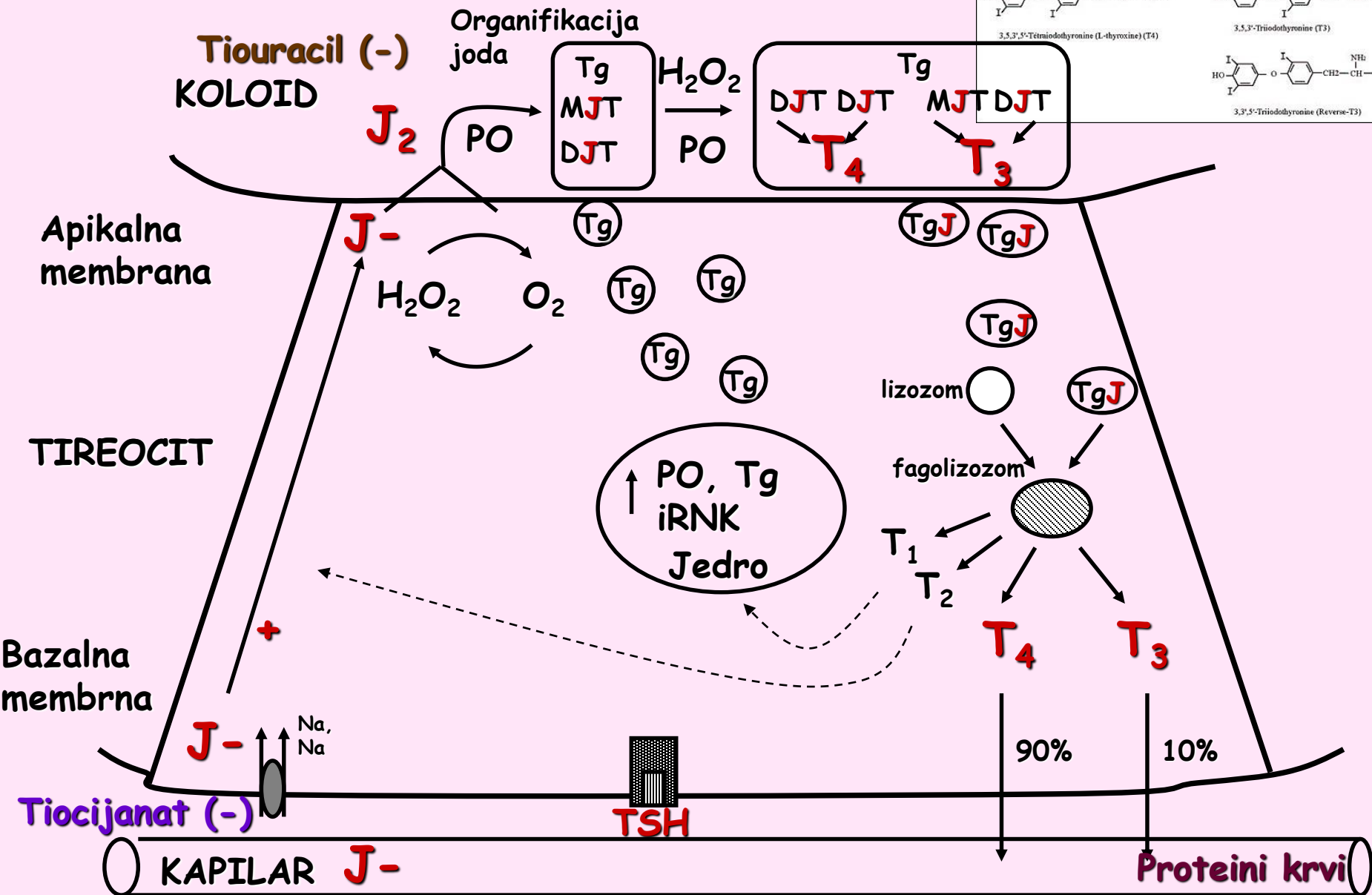
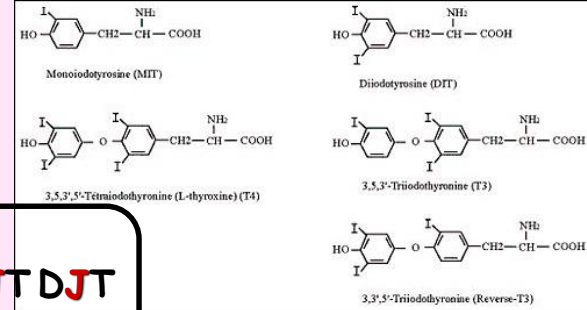
Sinteza tireoidnih hormona



Sinteza tireoidnih hormona



Sinteza tireoidnih hormona



J₂

Izvori joda
KABASTA HRANIVA
KONCENTROVANA HRANIVA
(jodirana so)

Izvori joda - KABASTA HRANIVA



GOITROGENE SUPSTANCE

J_2 ↓

Izvori joda - KABASTA HRANIVA

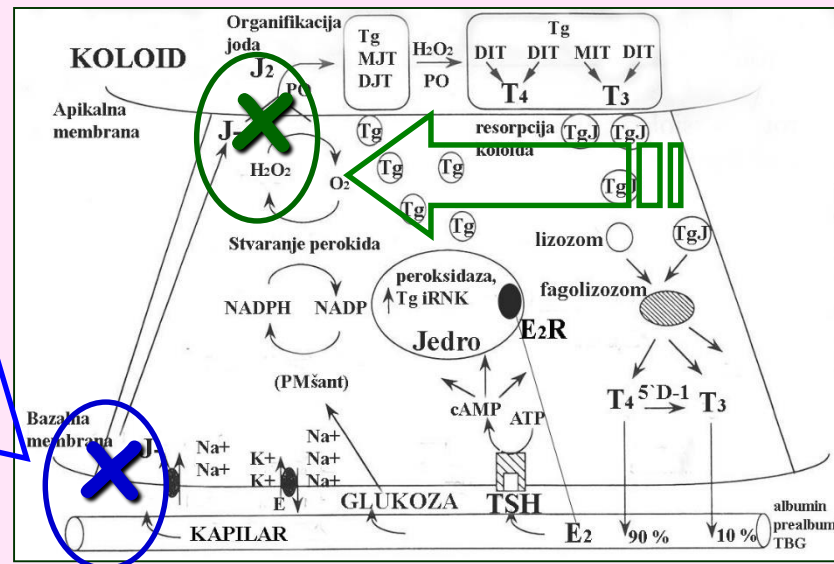
GOITROGENE SUPSTANCE **J₂** ↓

Tiocijanatni tip

sirova soja
repini rezanci
kukuruz
sladak krompir
bela detelina
proso

Tiouracilni tip

stočni kupus
stočni kelj
uljana repica
sojino zrno
grašak
laneno seme



J₂ (+)

J₂ (-)

Pravilnik - uzeo u obzir prisustvo goitrogena

Izvori joda - KONCENTROVANA HRANIVA



KJ u stočnoj soli



Briketirana stočna so ..do 60 mg KJ u 1 kg

Krave tolerišu od 50 do 100 puta više joda

Transport tireoidnih hormona

○ KAPILAR J- T_4 T_3 Proteini krvi ○

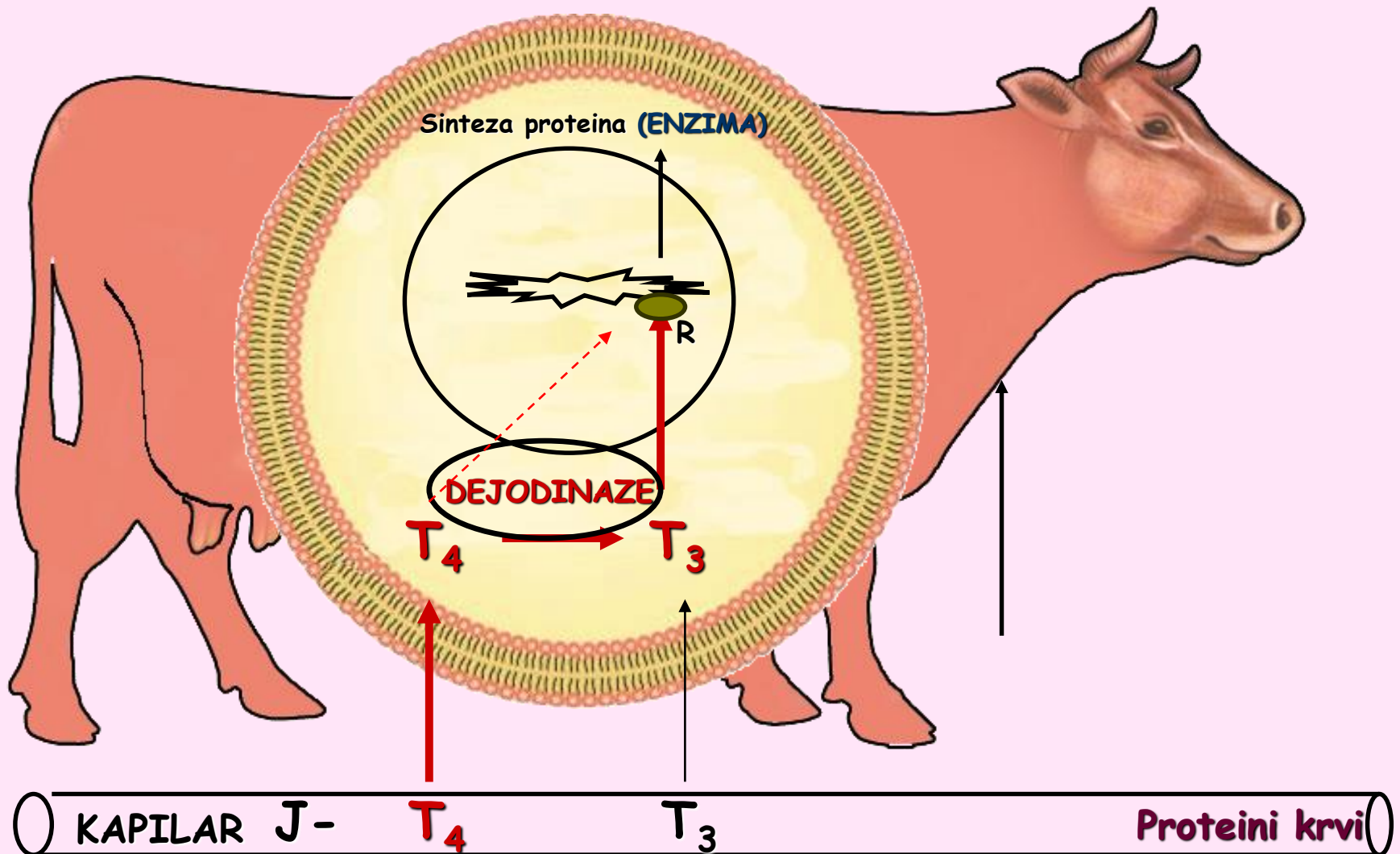
Albumin TBA (vezuje tiroksin)

Globulin TBG (vezuje tiroksin)

Ukupni vs slobodni tireoidni hormon

Slobodni - biološki aktivan tj vezuje se za receptor

Delovanje tireoidnih hormona



Delovanje tireoidnih hormona

DEJODINAZE

Tip 1 (5D-1 i 5` D-1)

tireoidea
jetra
bubrezi
mišiči
hipofiza
pluća

Tip 2 (5D-2)

mlečna žleza
CNS
koža
smeđe masno tkivo

Tip 3 (5D-3)

fetalno tkivo
placenta

← Goitrogeni
→ tiouracilnog tipa

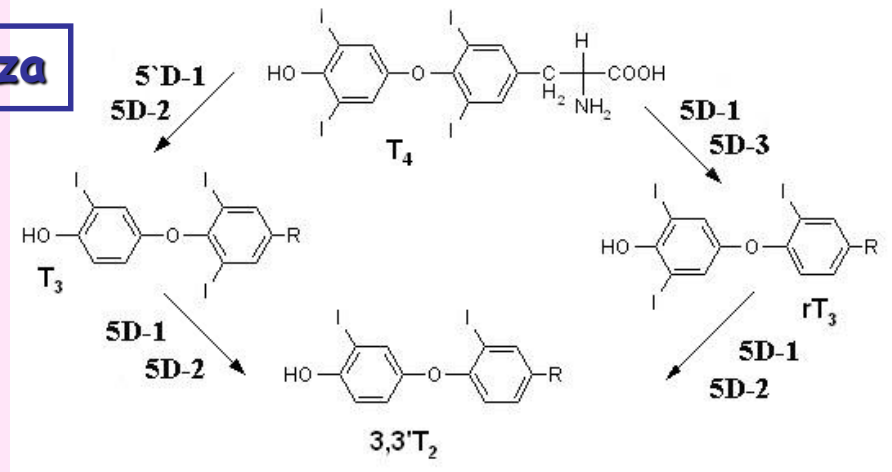
↓ Goitrogeni
tiouracilnog tipa

↓ Hipotireoza

↑ Hipertireoza

↑ Hipotireoza

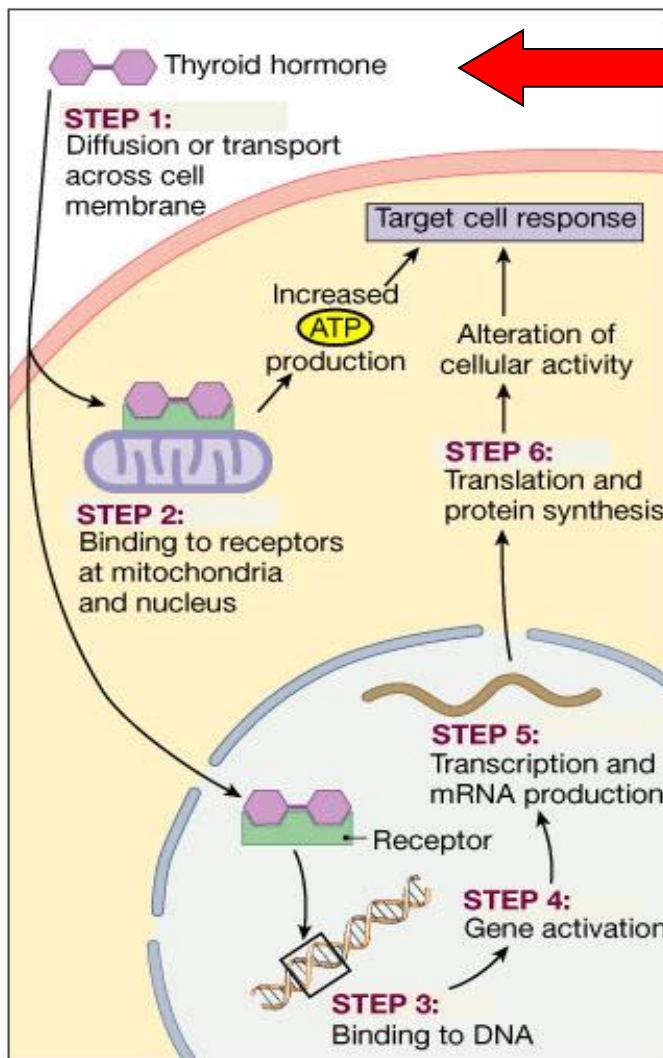
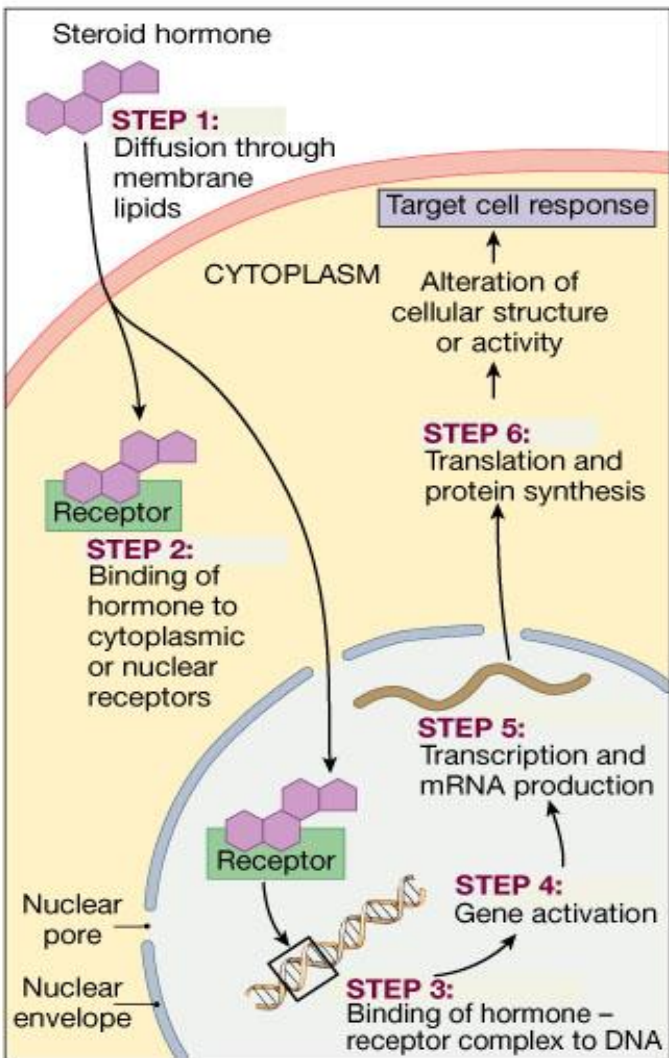
↓ Hipertireoza



Mehanizam delovanja **TIREOIDNIH** hormona

Ciljna ćelija **Rp** 

3. Biološki efekti



Efekat tireoidnih hormona se uočava posle više od sat !



Biološki efekti

KALORIGENI EFEKAT -

stimulišu bazalni metabolizam, potrošnju kiseonika, oksidacione procese, stvaranje toplote/ATP (sem mozak, slezina, gonade)

UTICAJ NA ENERGETSKI METABOLIZAM

ugljeni hidrati

glikogenoliza, glukoneogeneza

masti

lipoliza

STIMULIŠU RAST I RAZVOJ - smanjenje dovodi do smanjene sekrecije HR (longitudinalni rast kosti i rast somatskog tkiva)

UTICAJ NA METABOLIZAM PROTEINA

stimuliše sintezu proteina



Biološki efekti

KALORIGENI EFEKAT -

stimulišu bazalni metabolizam, oksidacione procese, stvaranje toplote/ATP
(sem mozak, slezina, gonade)

STIMULIŠU RAST I RAZVOJ - smanjenje dovodi do smanjene sekrecije HR

STIMULIŠU RAZVOJ NERVNOG SISTEMA (mijelinizaciju u fetalnom periodu)

UTIČU NA REAKTIVNOST CILJNOG TKIVA NA SIMPATIKUS -

povećavaju broj R za Adr i NorAdr u srcu -
tahikardija i povećan minutni volumen kod povećanja

UTIČU NA BRZINU PROVOĐENJA IMPULSA U AKSONIMA -

nedostatak - usporeni refleksi

UTIČU NA F-JU GONADA -

nedostatak - manja proizvodnja sperme muškaka, izostanak ciklusa kod ženke



Biološki efekti

STIMULIŠU RAZVOJ NERVNOG SISTEMA (mijelinizaciju u fetalnom periodu)

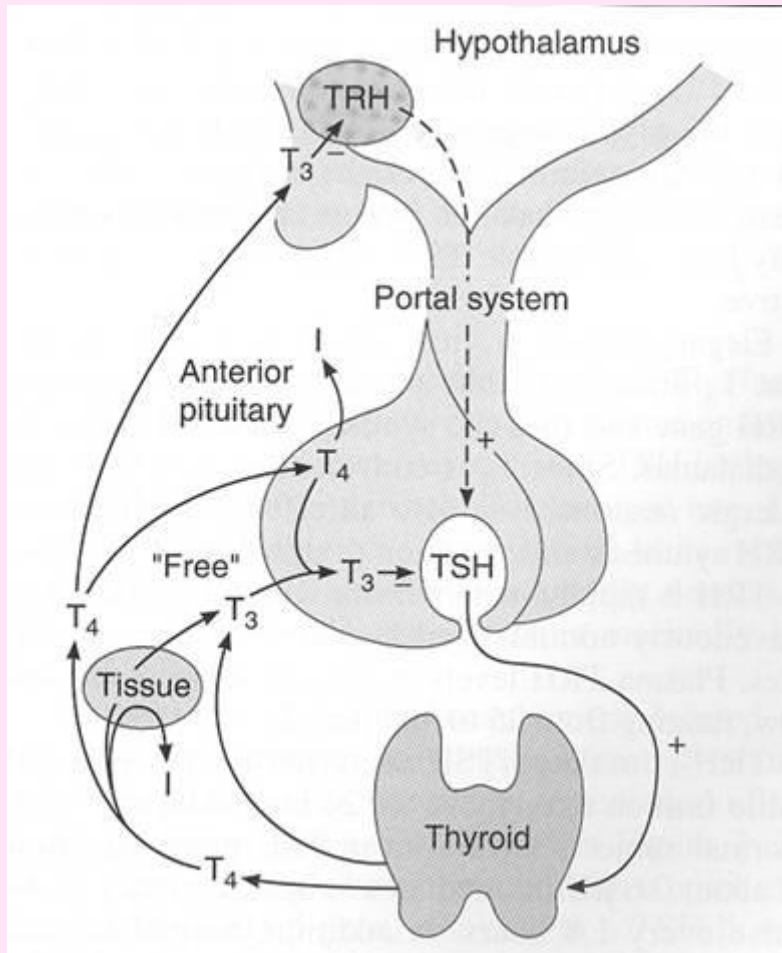
UTIČU NA BRZINU PROVOĐENJA IMPULSA U AKSONIMA -
nedostatak - usporeni refleksi

UTIČU NA REAKTIVNOST CILJNOG TKIVA NA SIMPATIKUS -
povećavaju broj R za Adr i NorAdr u srcu -
tahikardija i povećan minutni volumen kod povećanja

UTIČU NA F-JU GONADA -
nedostatak - manja proizvodnja sperme muškaka, izostanak ciklusa kod ženke

Kontrola lučenja

NEGATIVNA POVRATNA SPREGA



TRH-TSH-T₄/T₃

NISKA TEMPERATURA

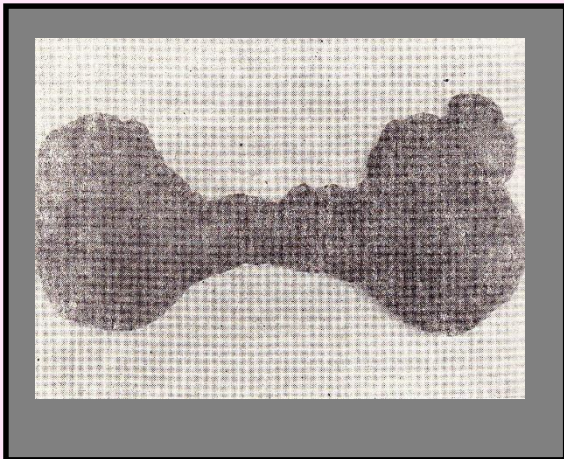
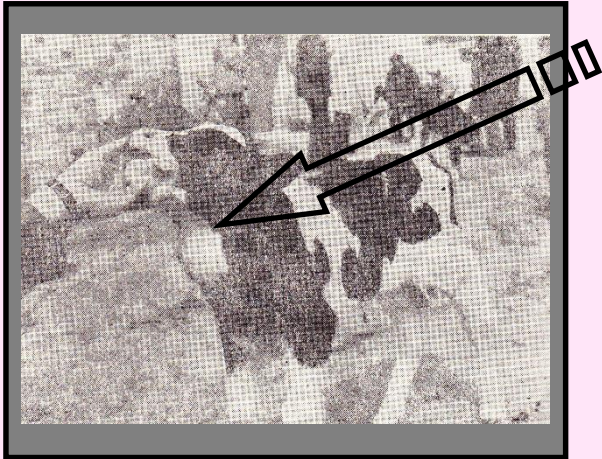
Kontrola lučenja

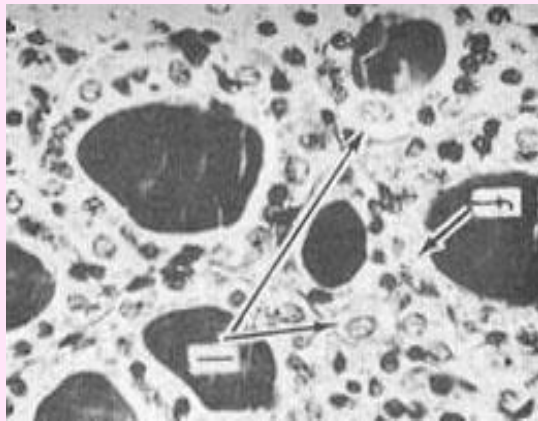
Dnevni ritam lučenja

Dnevni pik je u 18 sati

POREMEĆAJ LUČENJA

Neostatak joda - endemska struma ili gušavost
endemski kretenizam

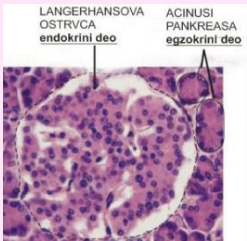




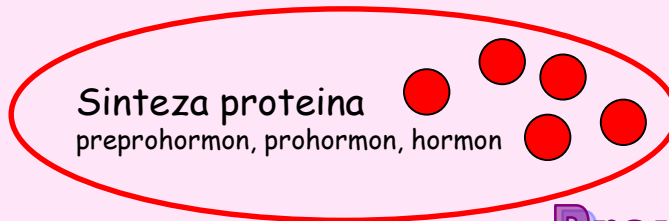
PARAFOLIKULARNE ČELIJE luče KALCITONIN

PROTEINSKI HORMON

Proteinski hormoni



1. Sinteza



DEPO HORMONA

Preprokalcitonin

Endokrina ćelija



Cirkulacija

2. Transport

Veliki, bez nosača **10 min**
T1/2 kraći - minuti



3. Biološki efekti

Receptor na membrani
BRZO I KRATKO!

Hidrosolubilni
ne prolaze
kroz membranu

Jetra, bubrezi
vezivanje za sumpornu
ili glukuronsku kiselinu



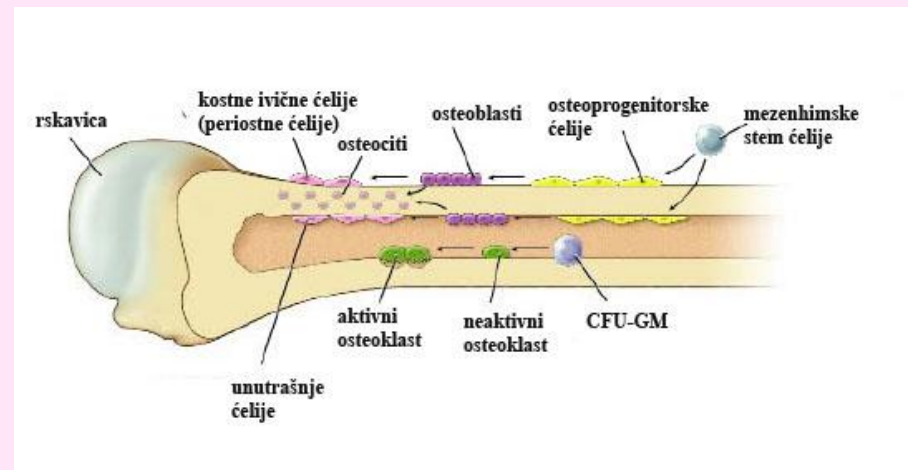
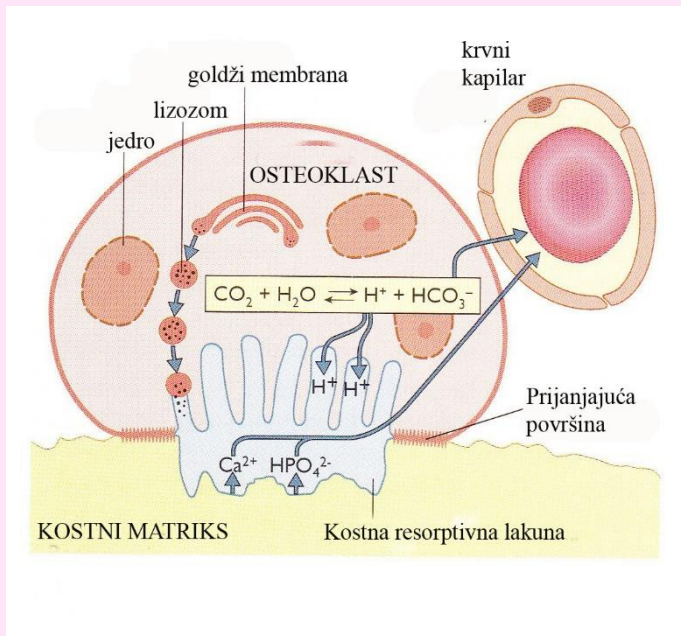
4. Metabolizam

Kalcitonin **dejstvo na KOSTI** (Ca opada, P opada)

Blokira uticaj PTH na oslobađanje Ca iz kostiju,
ubrzava transport P u kosti

Mehanizam delovanja

Vezuje se za receptor na osteoklastima (receptor vezan za G protein)
Osteoklast se skupi i zatim odvoji od površine kosti

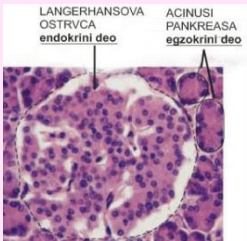


Kontrola lučenja
NEGATIVNA POVRATNA SPREGA

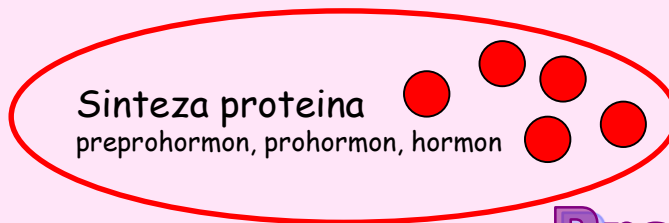
Porast kalcijuma

PARAŠTITASTE ŽLEZDE - PARATHYREOIDEA

Proteinski hormoni



1. Sinteza



DEPO HORMONA

Prepreparath

Endokrina ćelija



Cirkulacija

2. Transport

Veliki, bez nosača **22 min**
T1/2 kraći - minuti



3. Biološki efekti

Receptor na membrani
BRZO I KRATKO!

Hidrosolubilni
ne prolaze
kroz membranu

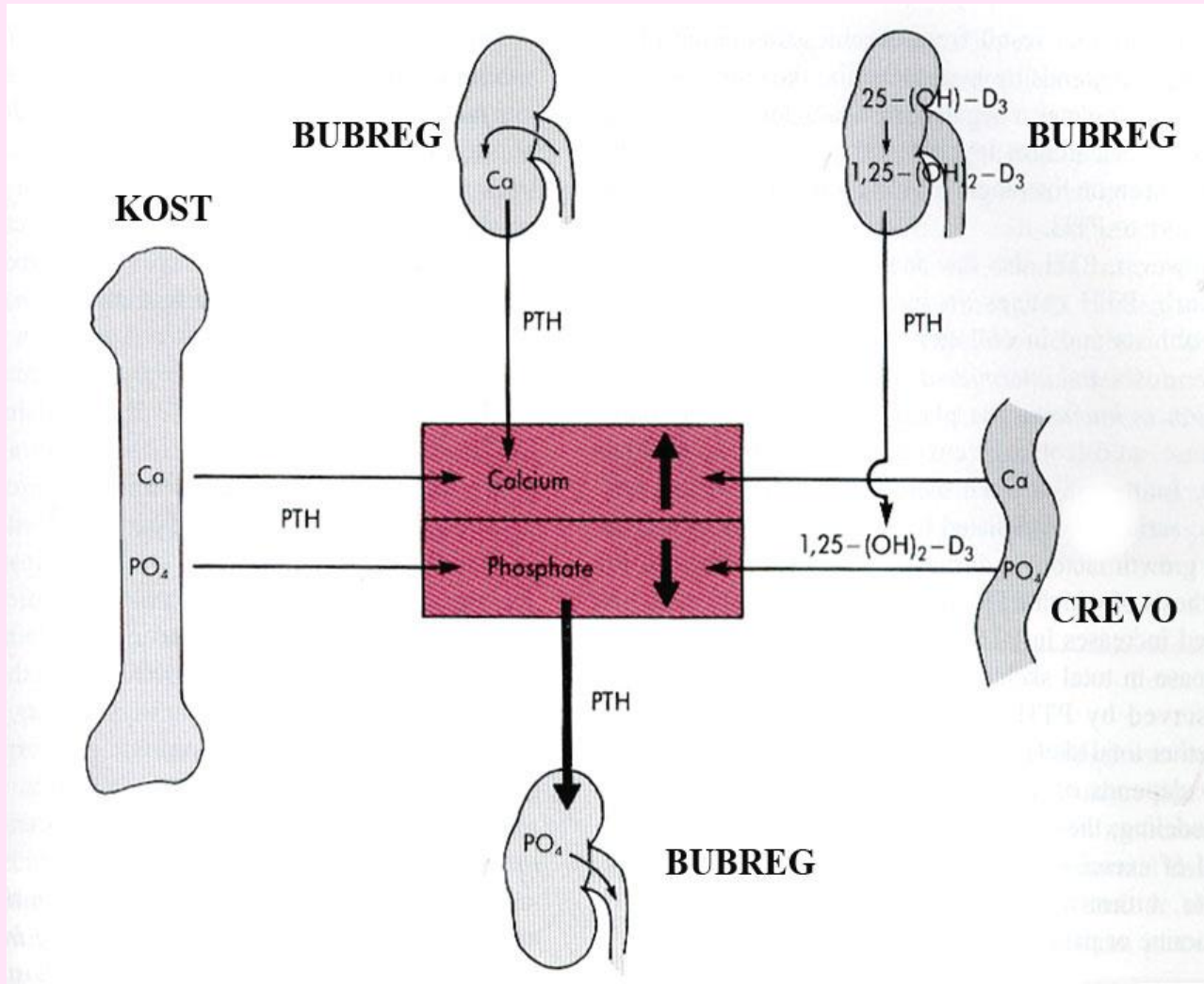
Jetra, bubrezi
vezivanje za sumpornu
ili glukuronsku kiselinu



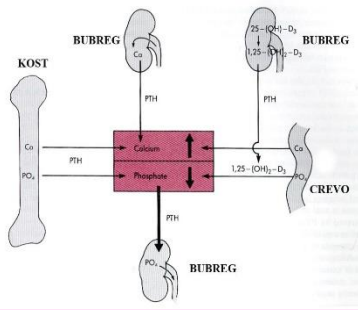
4. Metabolizam

Parat hormon (Ca raste, P opada)

Mehanizam delovanja



Parat hormon *dejstvo na KOSTI*



Brza faza resorpcije Ca i P

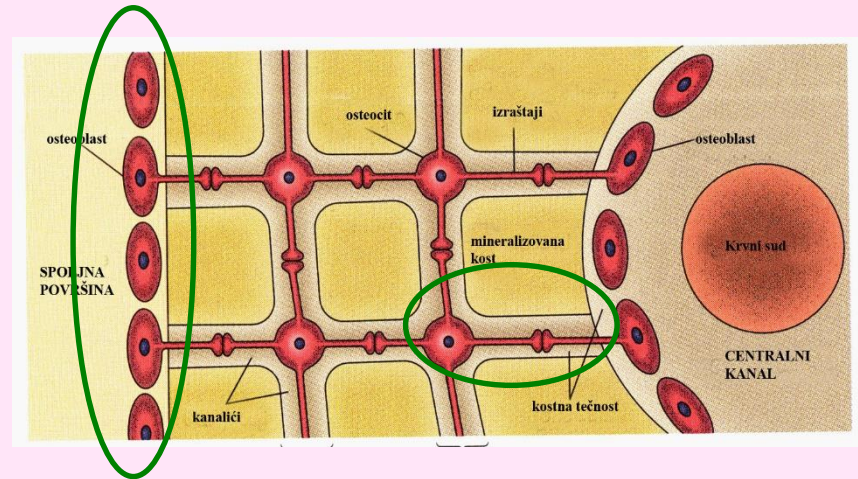
OSTEOBLASTI I OSTEOCITI

imaju receptor za PTH

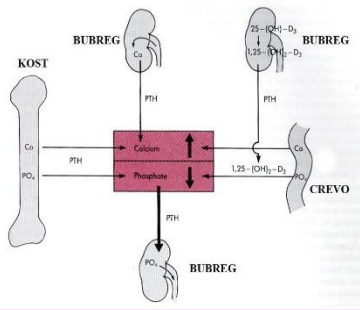
osteocitni membranski sistem

kalcijumove pumpe

OSTEOCITNA OSTEOOLIZA



Parat hormon dejstvo na KOSTI

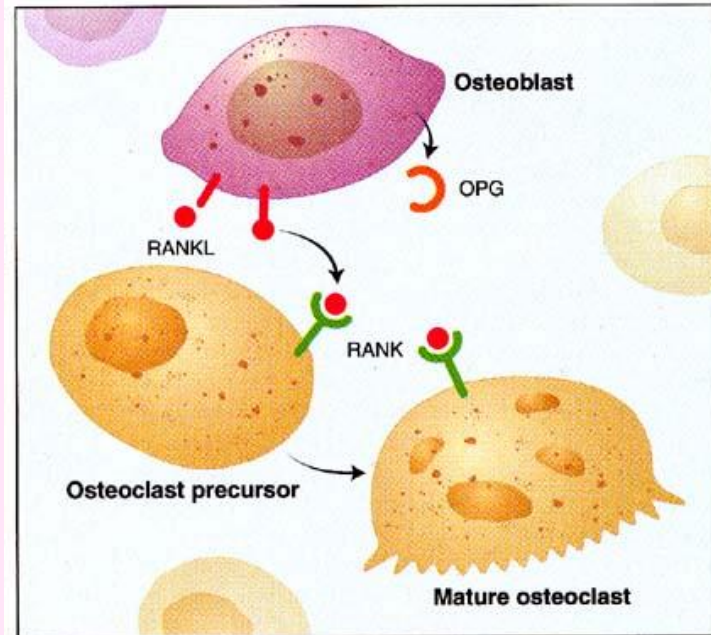
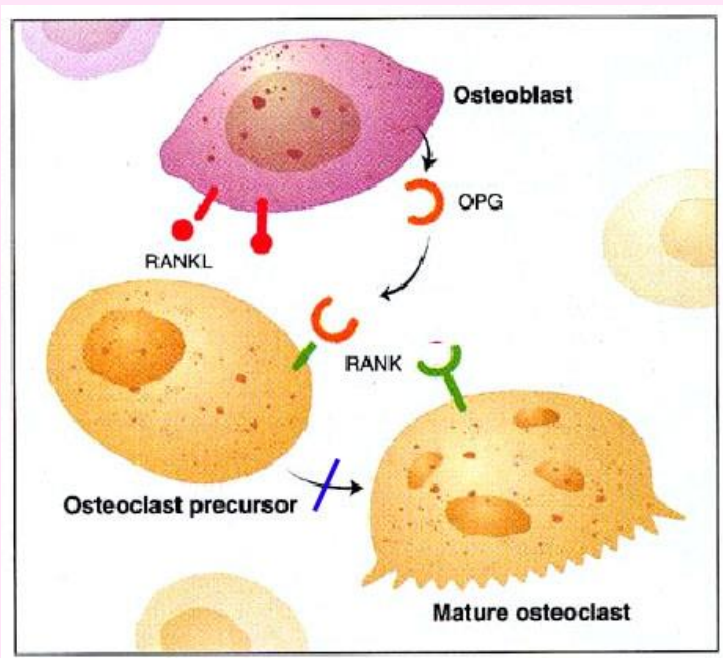
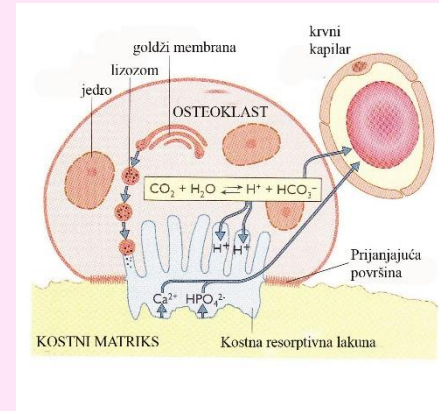


Spora faza resorpcije Ca i P

OSTEOKLASTI

nemaju receptor za PTH
signal im šalju osteoblasti i osteociti

OSTEOKLASTNA OSTEOLIZA



Kontrola lučenja
NEGATIVNA POVRATNA SPREGA

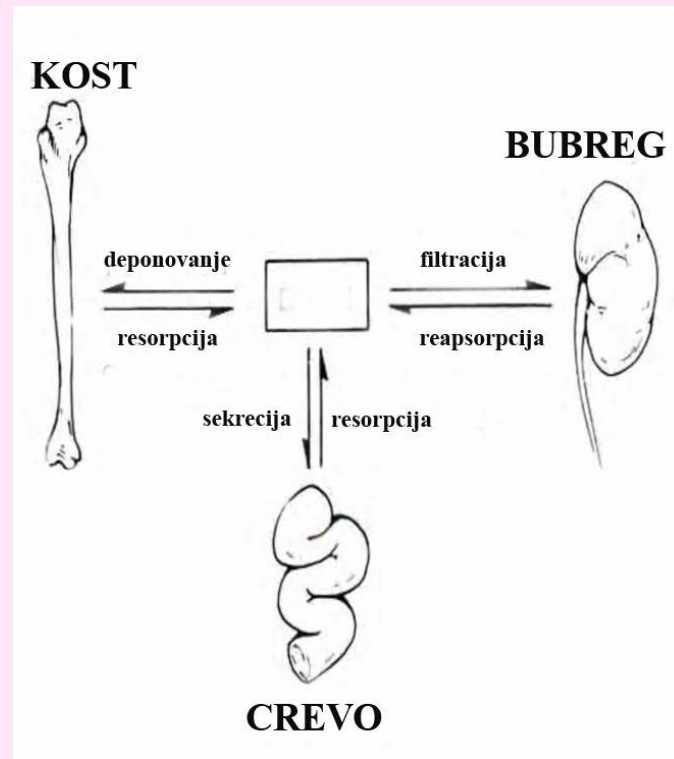
Pad kalcijuma

ODTRANJENJE PARATIREOIDNE ŽLEZDE - smrt

paratireoidektomija kod pasa - smrt za nekoliko dana
(povećana nervno-mišićna razdražljivost, grčevi muskulature, grč muskulature larinksa i interkostalnih mišića i gušenje)

Regulacija metabolizma Ca i P

Mesta regulacije

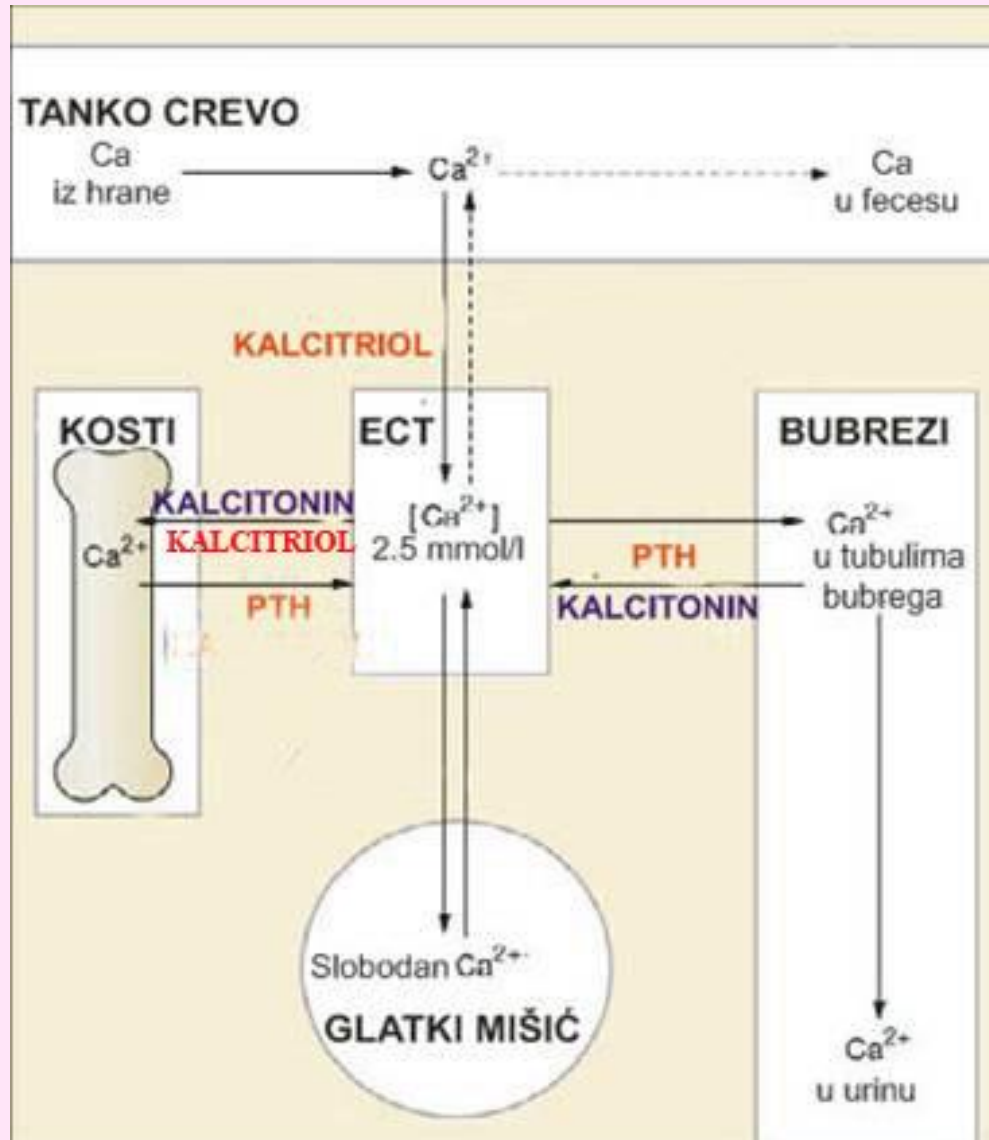


Hormoni regulacije

Kalcitriol (Vitamin D), kalcitonin, PTH

Hormoni regulacije

Kalcitriol (Vitamin D), kalcitonin, PTH



HORMONI KOJI REGULIŠU PROMET Ca (vitamin D, kalcitonin, parat hormon)

Mesto lučenja i dejstvo

Vitamin D → Koža, hrana, hidroksilacija u jetri i bubrezima (uticaj PH)
Ca RASTE, P RASTE

Parat hormon → Paratireoidea, Ca RASTE, P OPADA

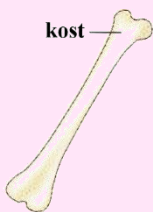
Kalcitonin → tireoidea (C ćelije), Ca OPADA, P OPADA

Mesto delovanja



Vitamin D pospešuje resorpciju Ca (sinteza proteinskog nosača)

Parat hormon pospešuje resorpciju Ca (indirektno preko vitamina D)



Vitamin D pospešuje mineralizaciju kostiju

Parathormon izaziva oslobađanje Ca iz kostiju

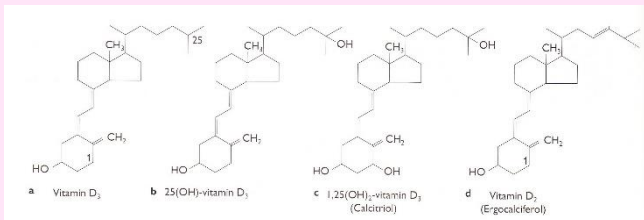
Kalcitonin blokira uticaj PTH na oslobađanje Ca iz kostiju,
ubrzava transport P u kosti



Vitamin D pospešuje reapsorpciju P

Parat hormon pospešuje reapsorpciju Ca, eliminaciju P

Vitamin D (Ca raste, P raste)

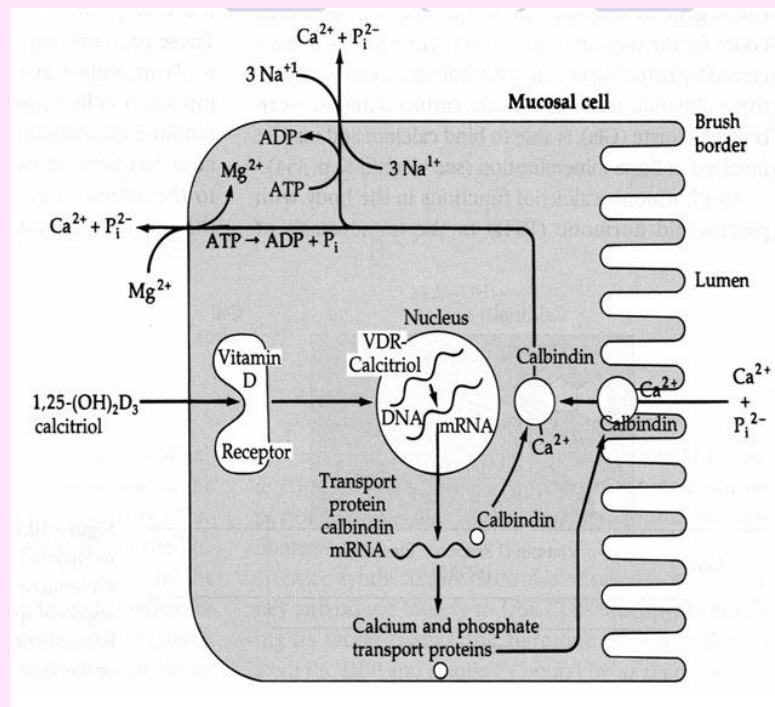
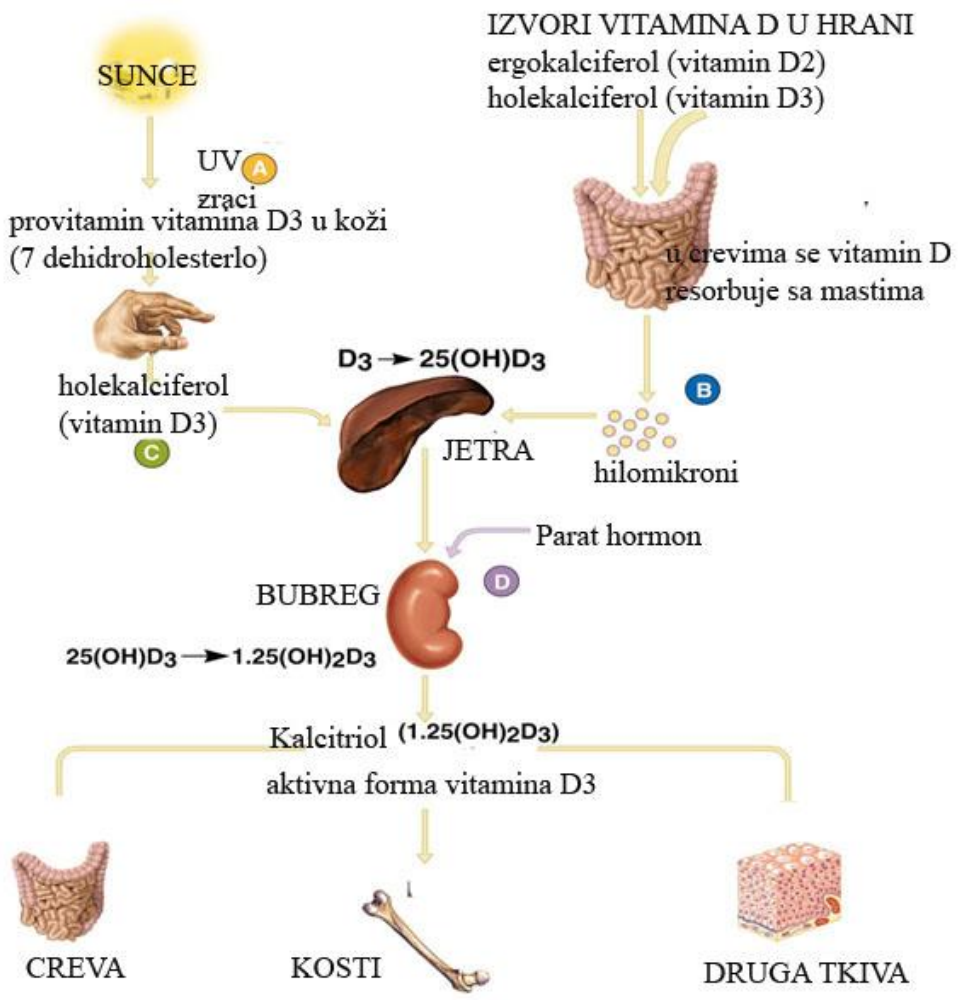


Pospešuje resorpciju Ca u crevima
(sinteza proteinskog nosača)

Pospešuje mineralizaciju kostiju

Pospešuje reapsorpciju P u bubregu

Mehanizam delovanja





PANKREAS - endokrini deo

dr **Danijela Kirovski**, redovni profesor
dr Ljubomir Jovanović, docent

Katedra za fiziologiju i biohemiju
Fakultet veterinarske medicine

PANKREAS

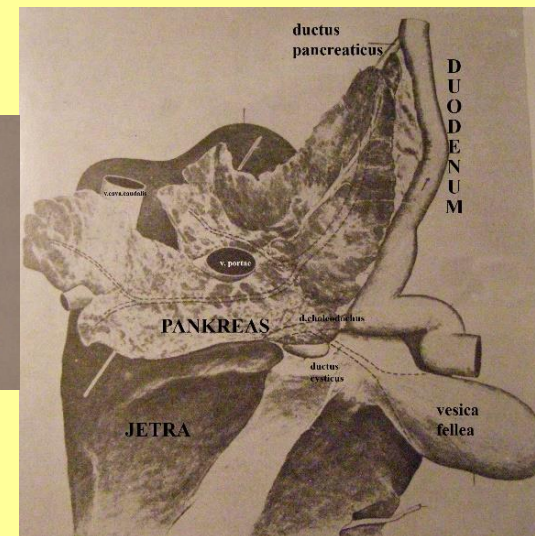
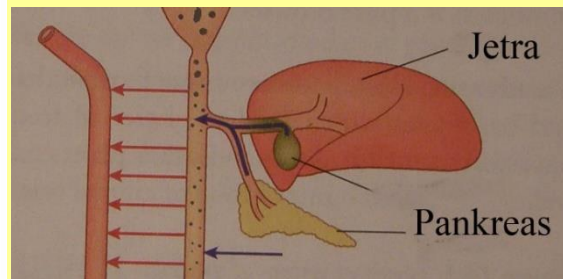
Kombinovana žlezda sa endokrinim i egzokrinim lučenjem

Endokrini deo (Langerhansova ostrvca) - luče hormone (insulin, glukagon, somatostatin i PP)

Egzokrini deo - luči pankreasni sok

Položaj pankreasa

v. portae koja nosi sastojke iz creva prolazi kroz pankreas



Sastojci hrane PUT OD OBROKA DO ČELIJE I NAZAD

UNOS HRANE

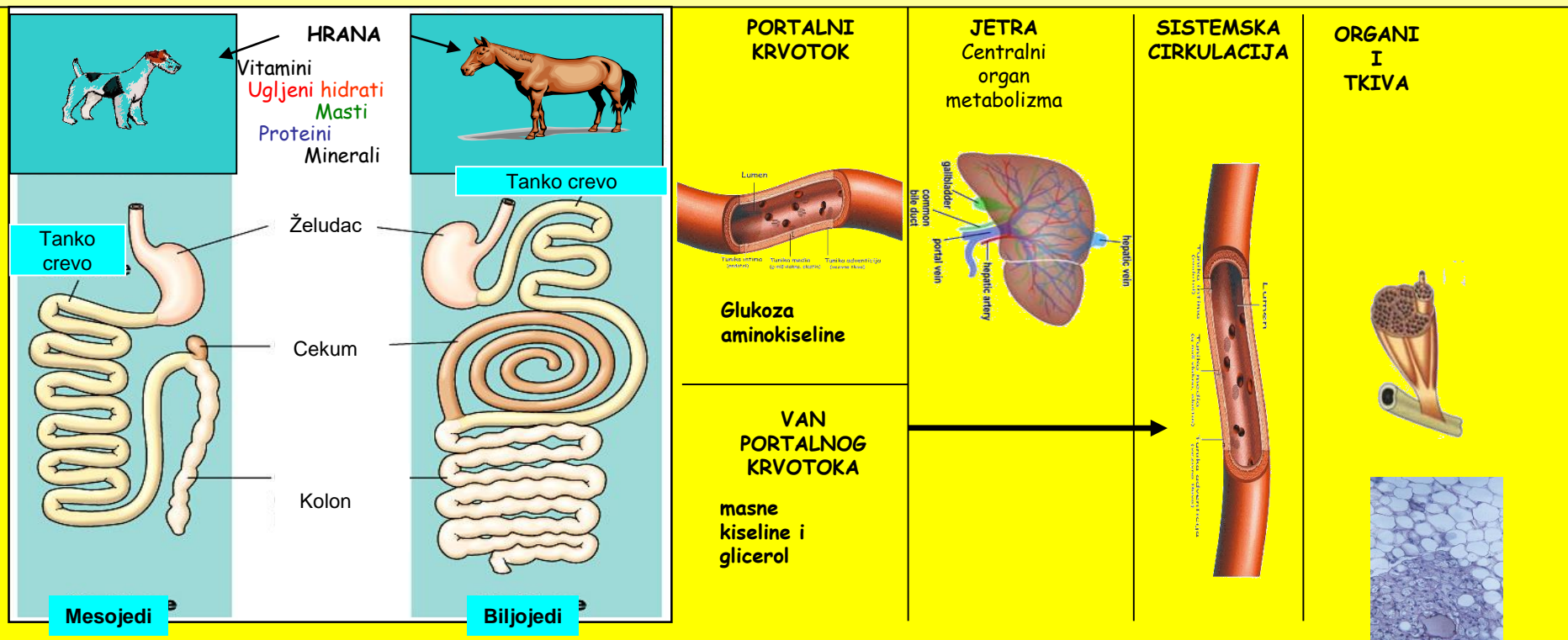
MEHANIČKO PUNJENJE DIGESTIVNOG TRAKTA

ENZIMSKO RAZLAGANJE HRANE U DIGESTIVNOM TRAKTU

RESORPTIVNA FAZA - resorpcija razloženih sastojaka hrane

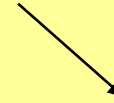
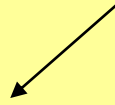
POSTRESORPTIVNA FAZA - mobilizacija materija iz sopstvenih depoa

GLADOVANJE



HORMONI PANKREASA

Značaj anatomske pozicije pankreasa



RESORPTIVNA FAZA -

INSULIN (anabolički hormon)

POSTRESORPTIVNA FAZA -

GLUKAGON (katabolički hormon)

POSTRESORPTIVNA FAZA



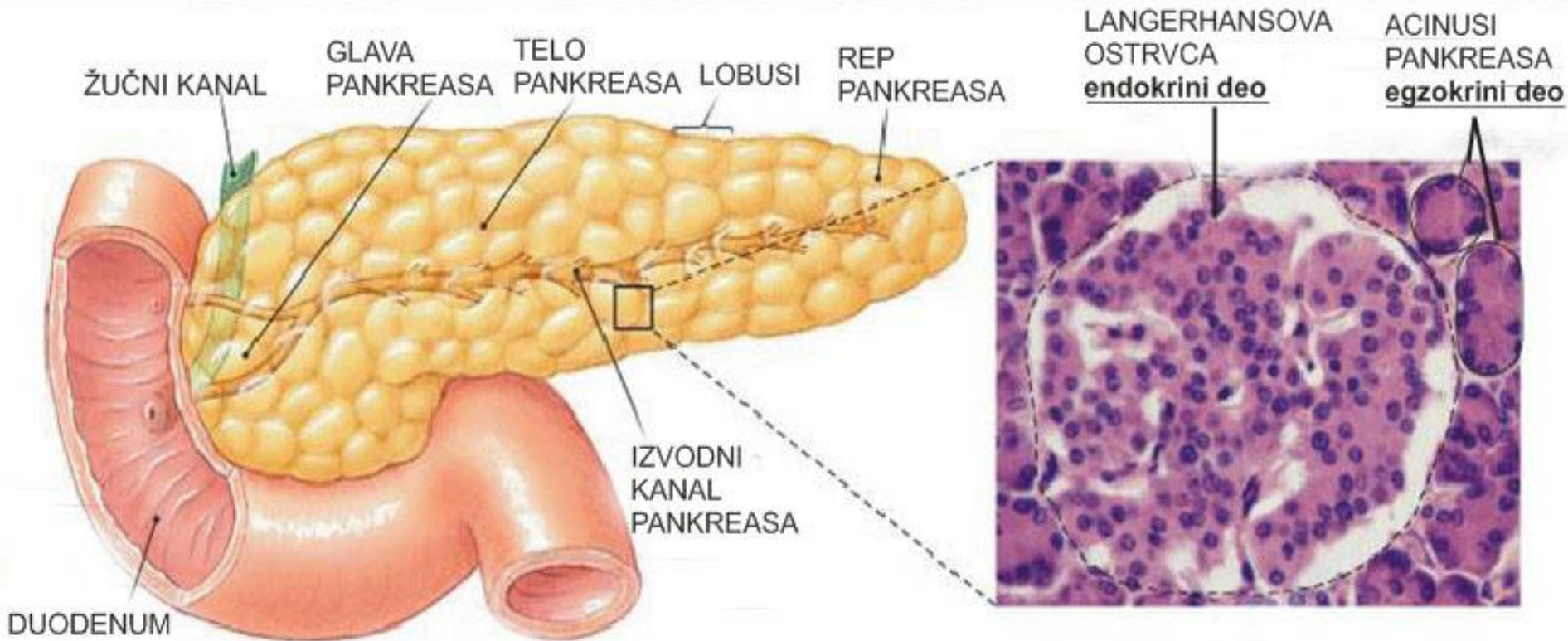
GLADOVANJE ili STRES

KORTIZOL, ADRENALIN i HORMON RASTA

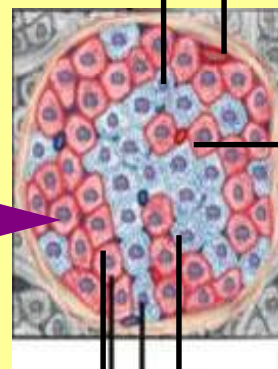
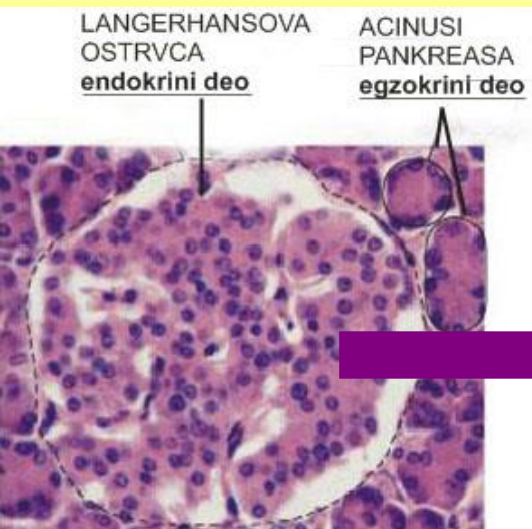
ENDOKRINI PANKREAS

Na putu portalnog krvotoka

2 do 3 % mase



Langerhansovo ostrvce



A ćelije (30%) - na periferiji
GLUKAGON

F (C) ćelije
PANKREATIČNI POLIPEPTID

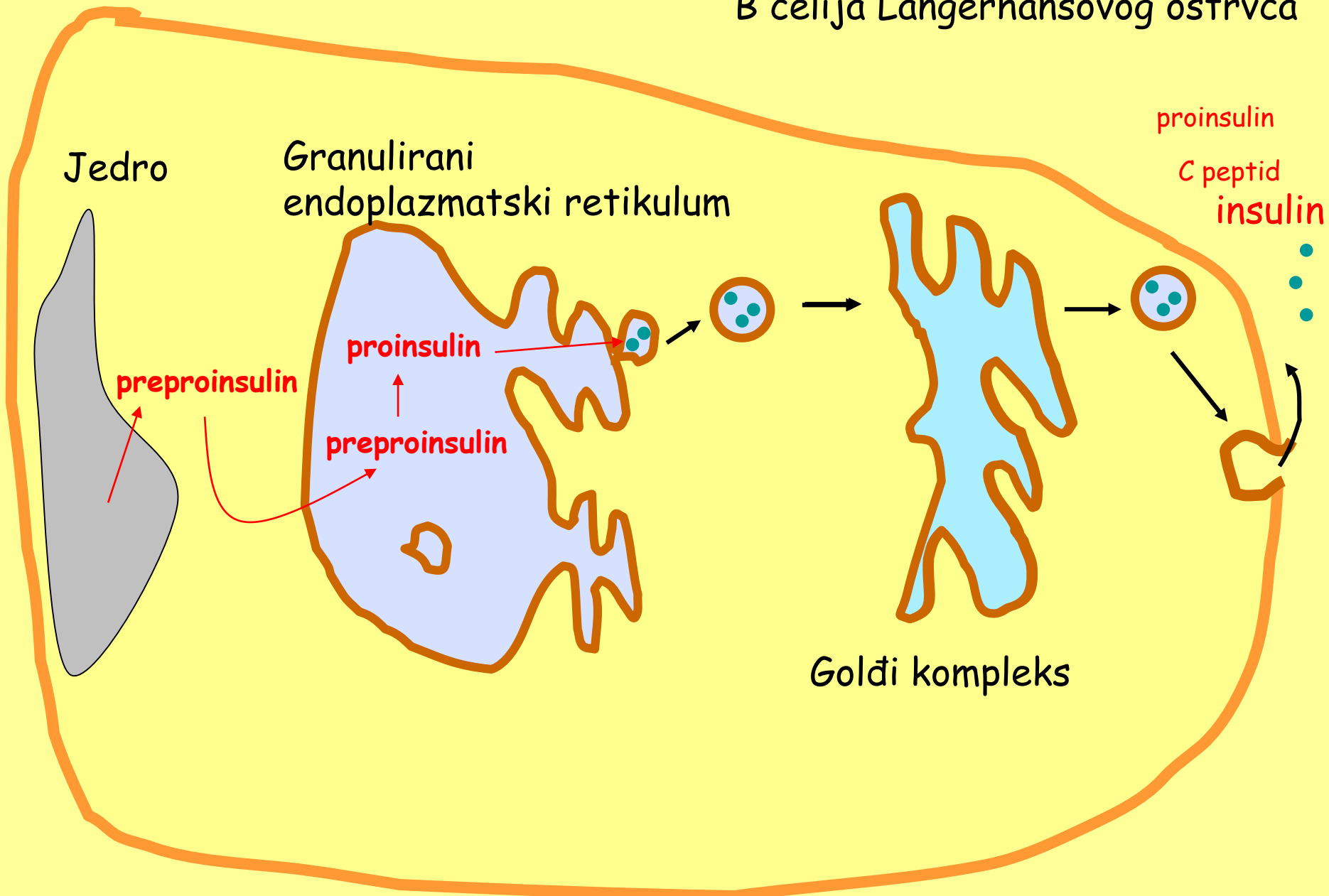
enterohromafine ćelije

D ćelije (10%)
SOMATOSTATIN

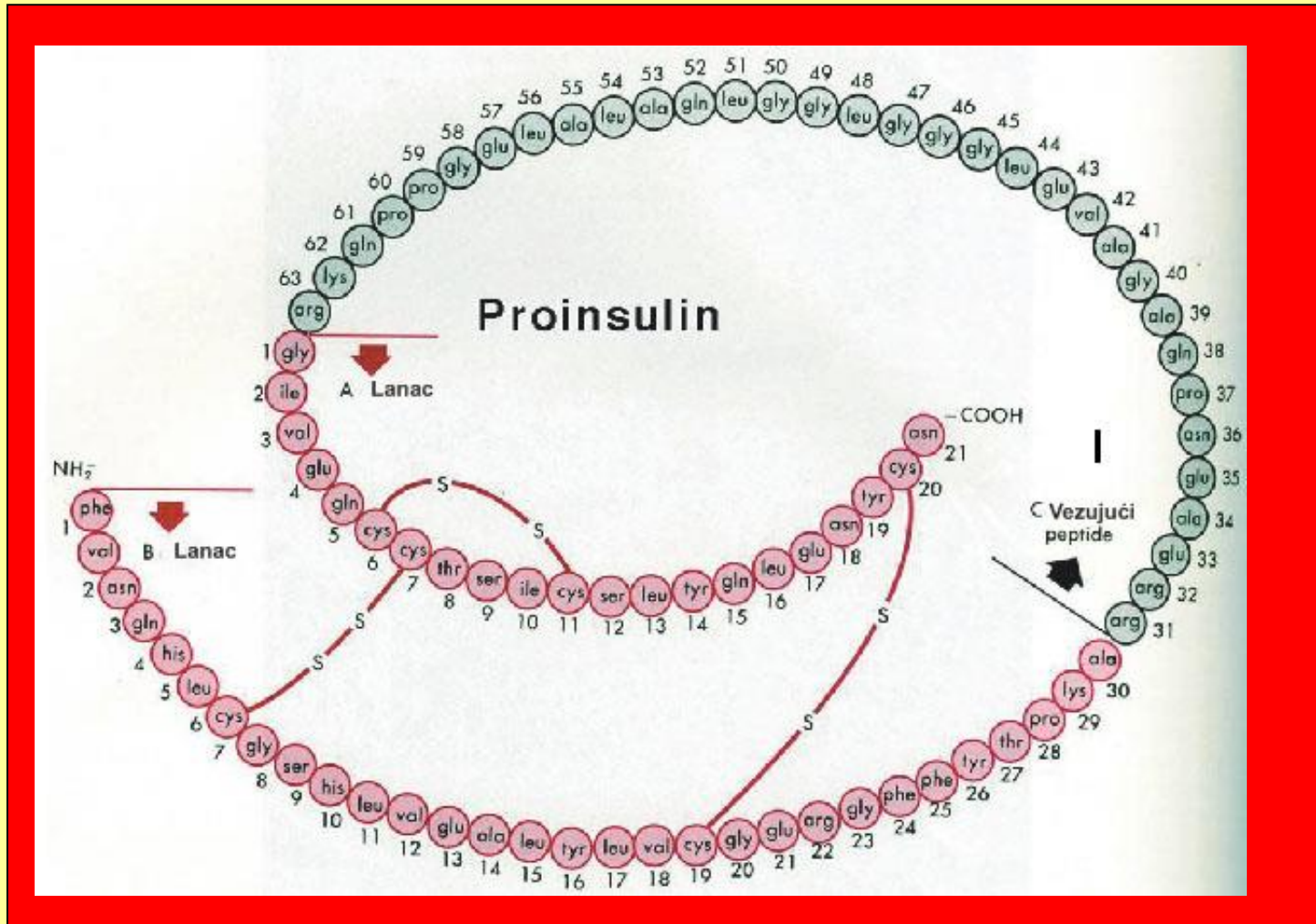
B ćelije (60%) - centralno
INSULIN

Sinteza insulina

B ćelija Langerhansovog ostrvca



Struktura insulina

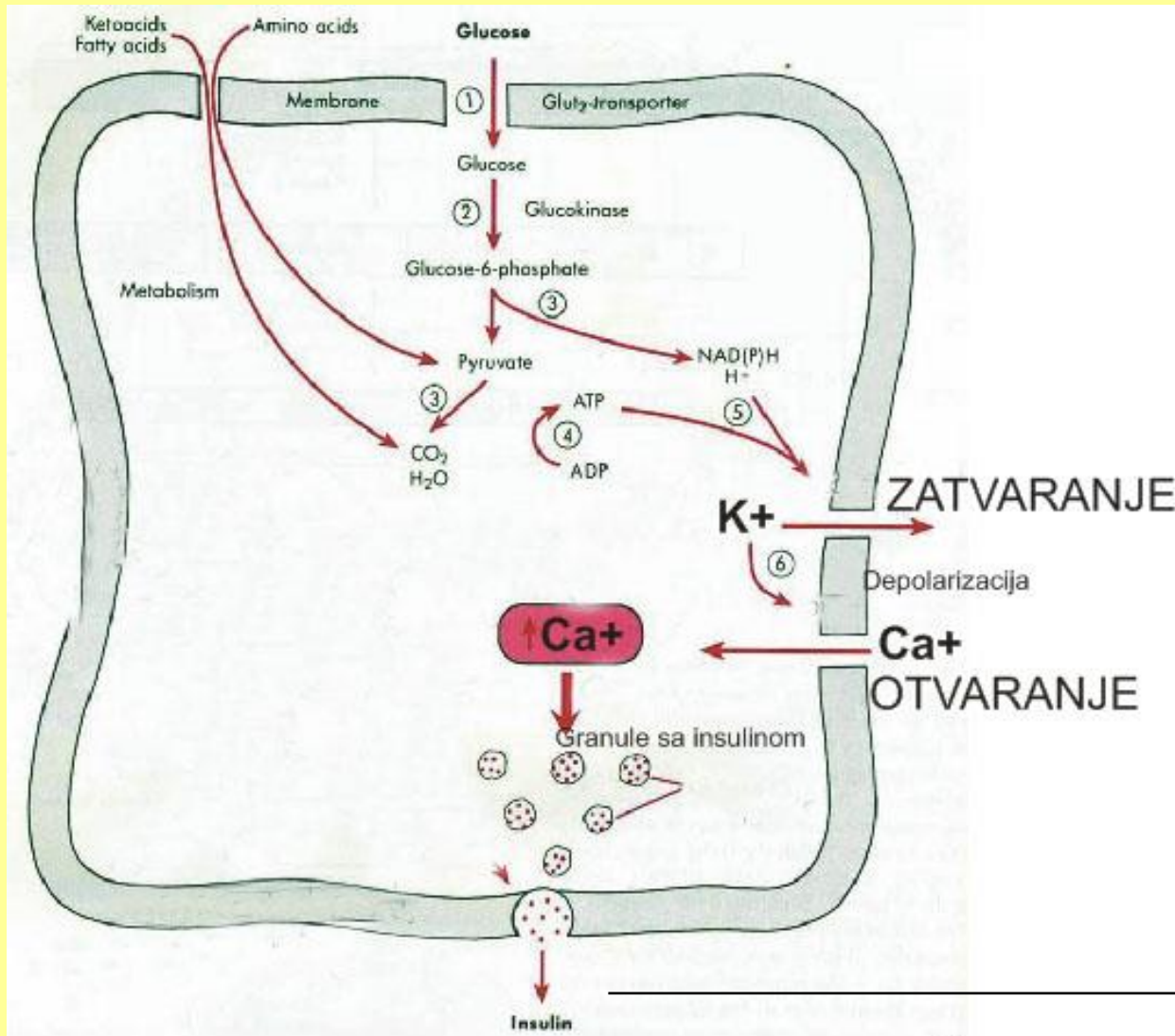


Sličnost u građi insulina ljudi i domaćih životinja.

INSULIN

Stimulacija lučenja insulina

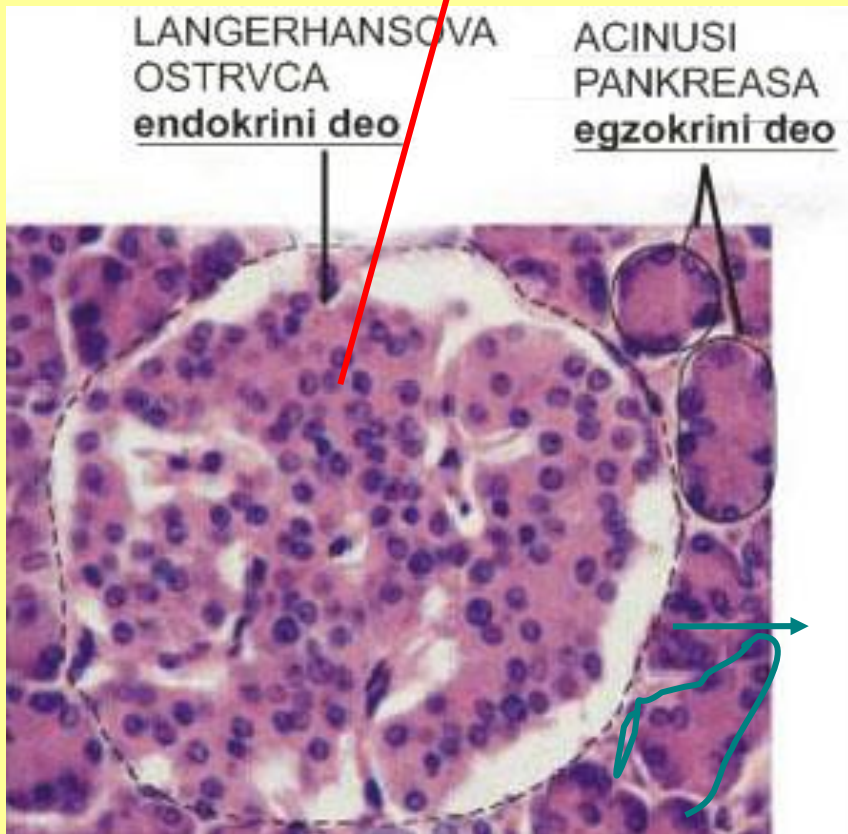
Lučenje insulina - bifazno



akutna faza

hronična faza

Ulazi u portalni krvotok
Do 50 % ga se iskoristi u jetri

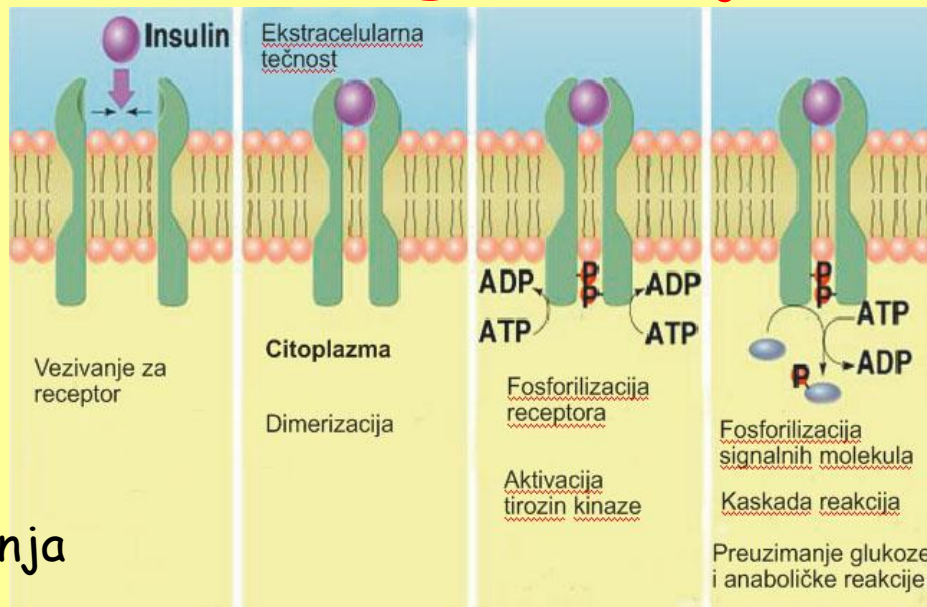


Hormon



Nema nosača, poluživot 5-10minuta
Razgradnja u jetri, bubrezima i
mišićnom tkivu

Target ćelija



Insulin R ima 4 subjedinice

2 alfa - ekstracelularno - mesto vezivanja

2 beta - aktivnost tirozin kinaza

ANABOLICKI EFEKTI

Metabolizam ugljenih hidrata

Stimuliše ulazak glukoze u insulin zavisna tkiva (GLUT 4) - masno, mišićno tkivo

Podsećanje

Glukoza transporteri GLUT i SGLT

	Vrsta transportera	Vrsta tkiva	Osobine
GLUT (glukoza transporteri) 14 poznatih Na i ATP nezavisni Sve ćelije	GLUT 1	Eritocit, krvno moždana barijera, srce	Insulin nezavisna
	GLUT 2	Jetra, pankreas, tanko crevo	Insulin nezavisna, visok Km, nizak afinitet za glukožu
	GLUT 3	Mozak, neuroni, spermatozoidi	Insulin nezavisna, nizak Km, visok afinitet za glukožu
	<u>GLUT 4</u>	Mišićno, masno tkivo, srce	<u>Insulin zavisni</u> , umeren Km, umeren afinitet za glukožu
	GLUT 5	Enterociti crevnog epitela (apikalna strana)	Insulin nezavisna, frukoza transporter
SGLT (Na zavisni glukoza transporteri) Na i ATP zavisni creva i bubrezi	SGLT 1	Enterociti crevnog epitela (apikalna strana)	Insulin nezavisna, ATP i Na zavisna Resorpcija glukoze
	SGLT 2	Proksimalni tubul nefrona	Insulin nezavisna, ATP i Na zavisna Reapsorpcija glukoze

ANABOLICKI EFEKTI

Metabolizam ugljenih hidrata

Stimuliše ulazak glukoze u insulin zavisna tkiva (GLUT 4) - masno, mišićno tkivo
GLUT - 4 aktivira ga povećana fizička aktivnost bez prisustva insulina

Fosforiliše glukozu (+glukokinaza) u hepatocitima

Stimuliše sintezu glikogena (+glikogen sintetaza) u hepatocitima i mišićnim ćelijama

Inhibira glikogenolizu (-fosforilaza) u hepatocitima

Inhibira glukoneogenezu (delom smanjujući dostupnost aminokiselina koi se prusmeravaju ka vanhepatičnim tkivima)

Stimuliše korišćenje glukoze kao izvora energije u mišićnom tkivu

ANABOLICKI EFEKTI

Metabolizam masti

U hepatocitima stimuliše sintezu masnih kiselina iz glukoze, koje idu do masnog tkiva (kada se popune kapaciteti za sintezu glikogena)

Inhibira hormon senzitivnu lipazu u masnom tkivu

Stimuliše razgradnju glukoze koja uđe u ćelije masnog tkiva do glicerola i masnih kiselina koji se koristi za sintezu masti - u masno tkivo dolazi desetina količine glukoze koja dođe u hepatocite

Metabolizam proteina

Stimuliše ulazak aminokiselina u ćelije - čineći ih manje dostupnim za glukoneogenezu

Stimuliše aktivnost ribozoma

Stimuliše sintezu proteina

KONTROLA LUČENJA

Stimulišu:

hiperglikemija,

aminokiseline,

β keto kiseline,

GI hormoni (sekretin, gastrin, CCK, VIP, enteroglukagon i GIP),

glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1) creva - i sprečava pražnjenje želudca

parasimpatikus (preko holinergičnih R)

adrenalin (preko β 1 R ali kada se inhibiraju α 2)

Inhibiraju:

aktivacija simpatikusa (preko α 2 receptora),

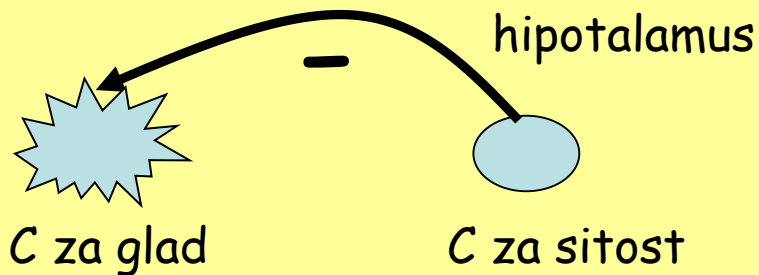
somatostatin,

pad koncentracije K.

UTICAJ INSULINA NA UNOS HRANE

REGULACIJA UNOSA HRANE

NUTRITIVNA - DUGOTRAJNA REGULACIJA



Glikostatska teorija gladi
Lipostatska teorija gladi
Aminostatska teorija gladi

LEPTIN (hormon masnog tkiva), **INSULIN** (više masnog tkiva, jači odgovor insulina),
AMILIN

ALIMENTARNA - KRATKOTRAJNA REGULACIJA

Gastrointestinalno punjenje - n. vagus prenosi informaciju o rastezanju želuca
n. splanchnicus prenosi informaciju o sastavu hrane u želucu
Humoralni faktori koji suprimiraju unos hrane - holecistokinin, glukagon i insulin
Odmeravanje hrane oralnim receptorima

ŠEĆERNA BOLEST - diabetes mellitus

Tip 1 -Nedostatak insulina → Hiperglikemija → Glukozurija

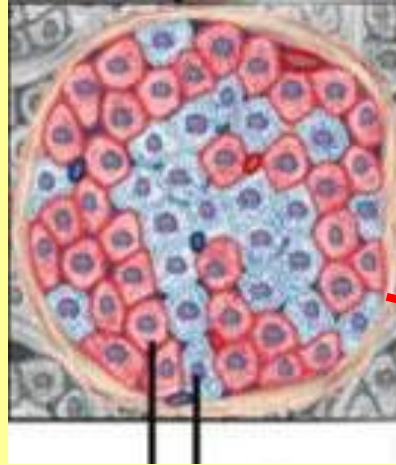
Simptomi: poliurija i polidipsije

Tip 2 - Insulinska rezistencija

Fizička aktivnost - uticaj na GLUT 4

GLUKAGON

Kontra hormon
INUSLINU!



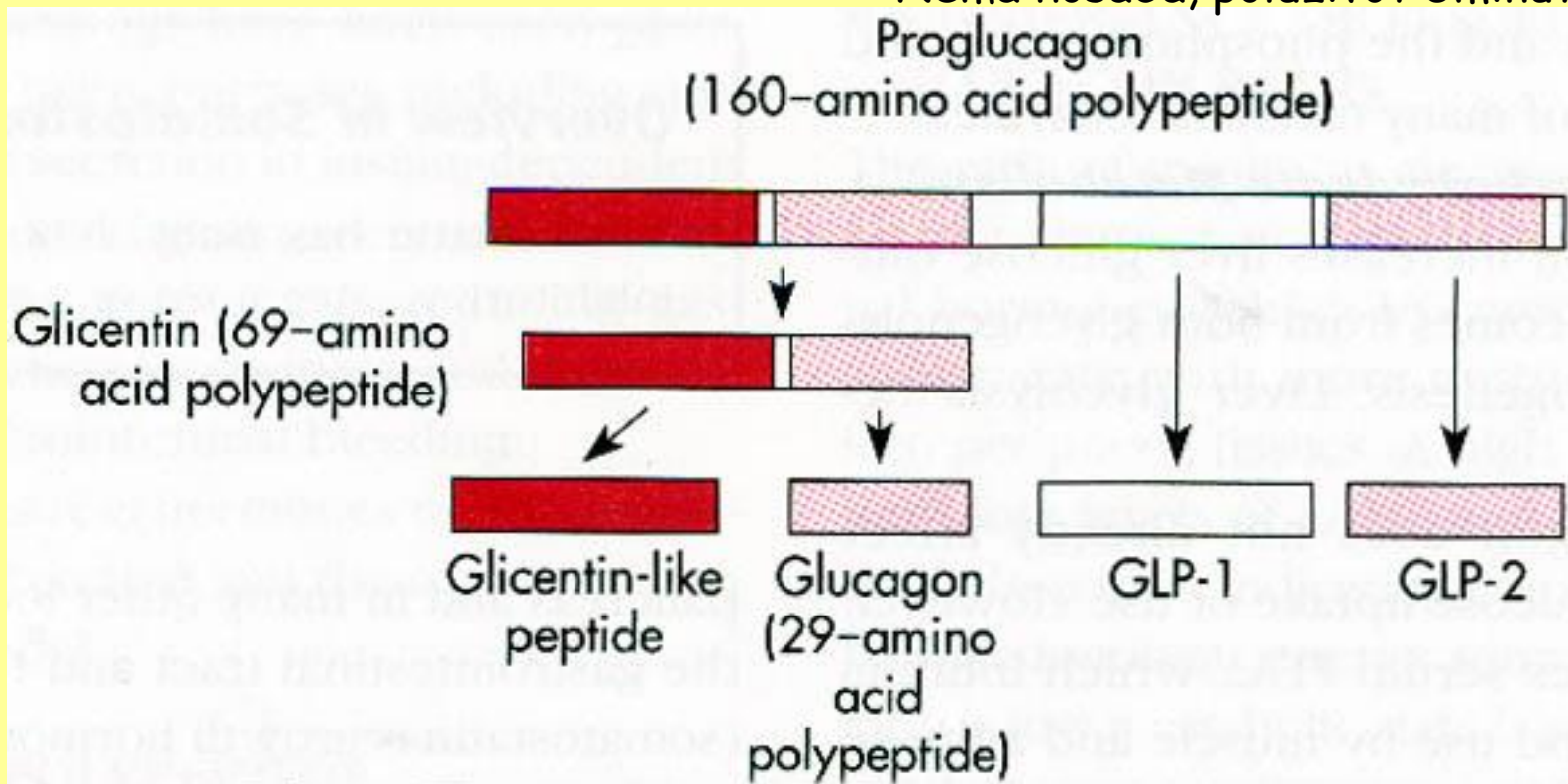
Sinteza u A ćelijama

Krvni sud

Poluživot 5 minuta

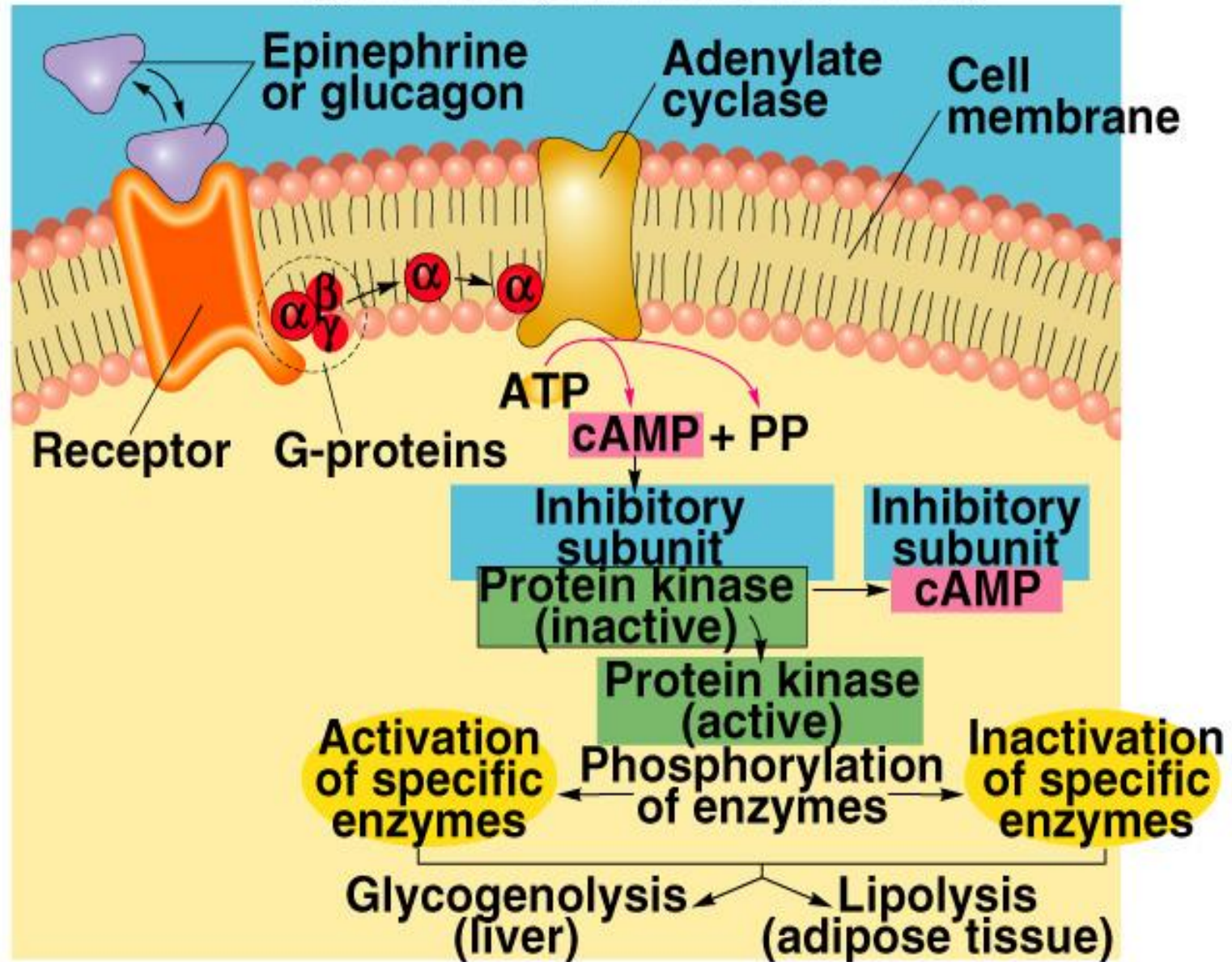
Struktura (kod svih vrsta životinja ista)

Nema nosača, poluživot 5minuta



Target ćelija

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



KATABOLIČKI EFEKTI

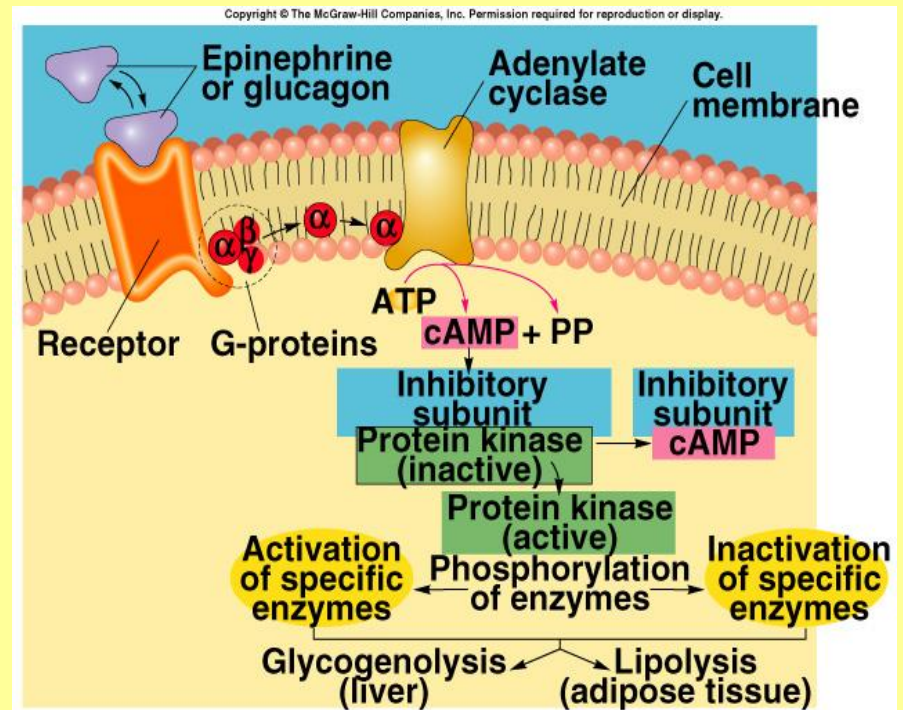
Target ćelija

JETRA (primarno delovanje)

Stimuliše glikogenolizu

Stimuliše glukoneogenezu

Stimuliše lipolizu (masno tkivo)



KONTROLA LUČENJA

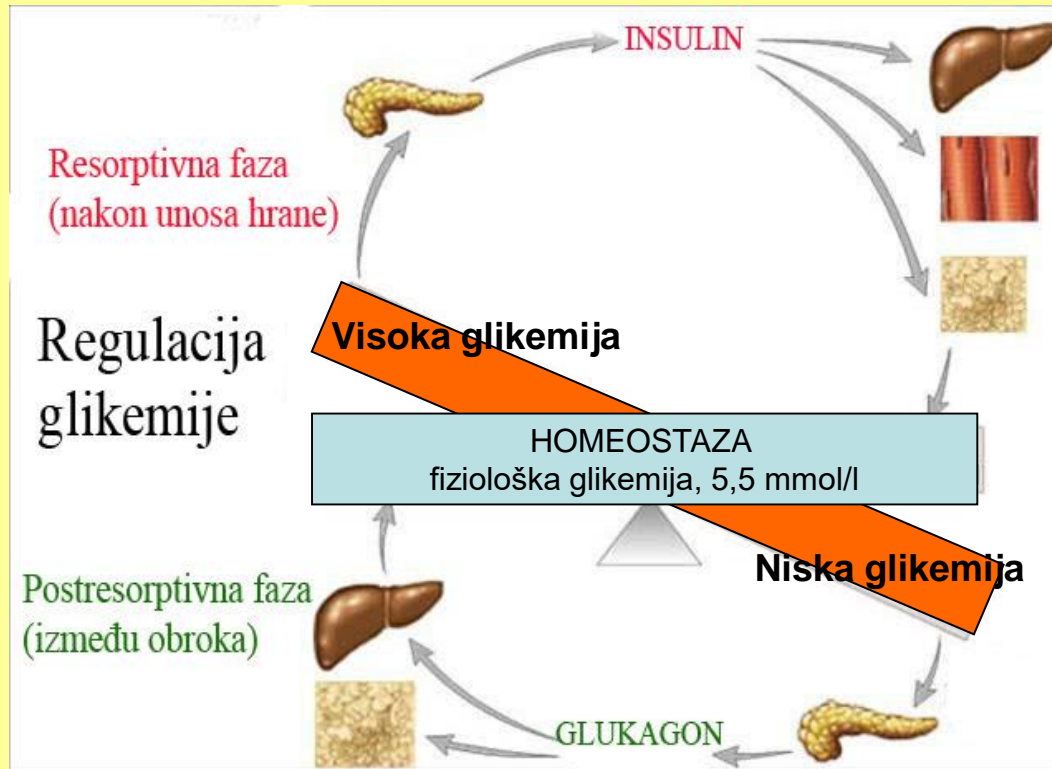
Stimulišu: hipoglikemija,

višak aminokiselina (da ne dođe do hipoglikemije kod obroka bogatih proteinima)

REGULACIJA GLIKEMIJE

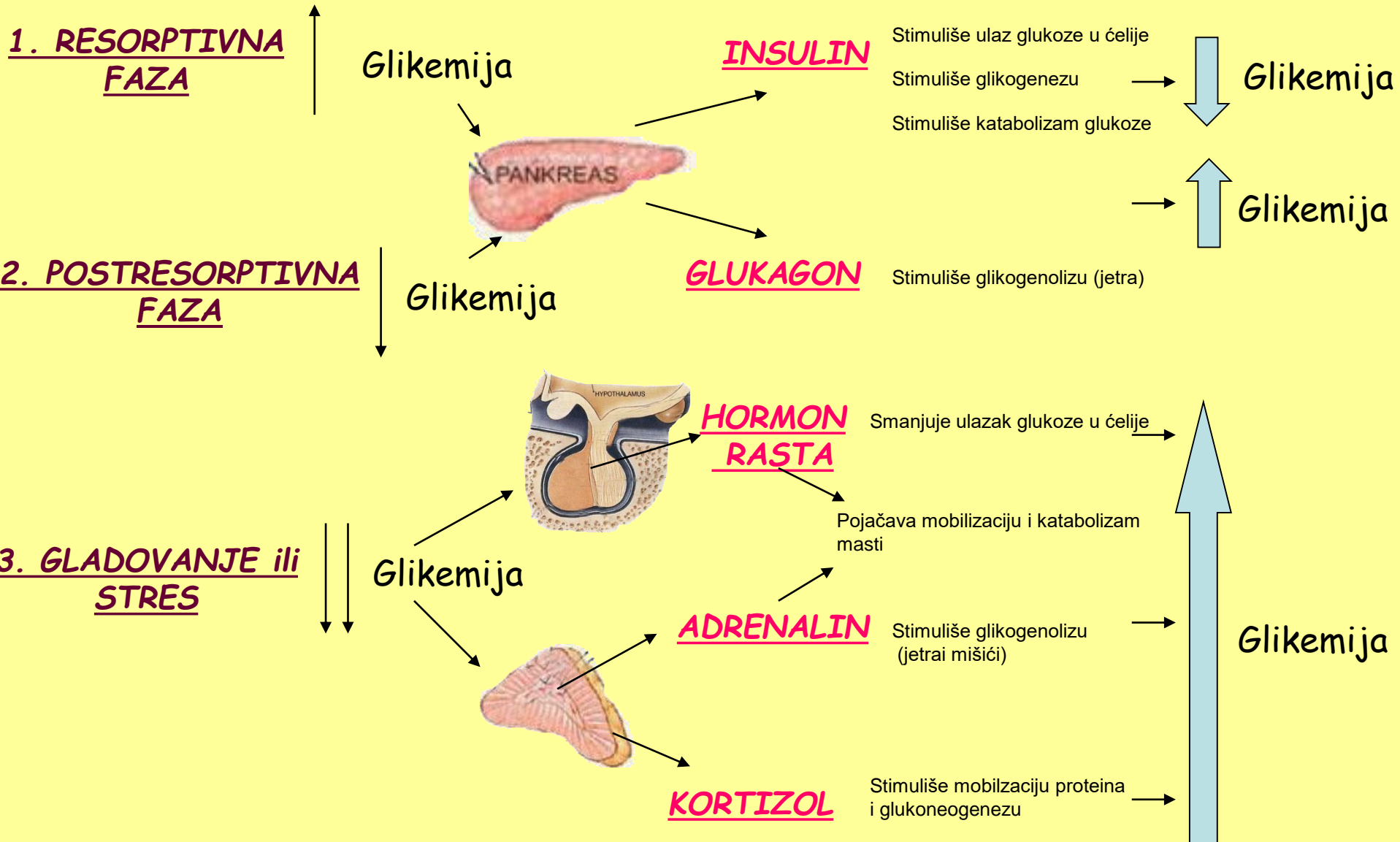
RESORPTIVNA FAZA -
INSULIN (anabolički hormon)

POSTRESORPTIVNA FAZA -
GLUKAGON (katabolički hormon)

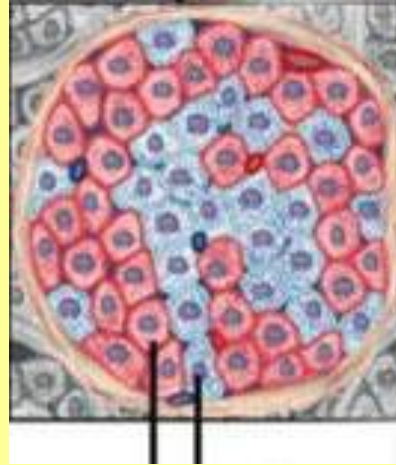


POSTRESORPTIVNA FAZA → GLADOVANJE ili STRES
KORTIZOL, ADRENALIN i HORMON RASTA

REGULACIJA METABOLIZMA



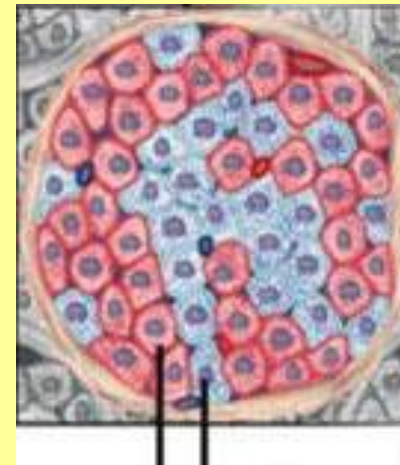
SOMATOSTATIN



D ĆELIJE

Inhibira lučenje insulina i glukagona
Inhibira motilitet i sekreciju u digestivnom traktu

PANKREATIČNI POLIPEPTID



C ĆELIJE

Inhibira uzimanje hrane

Lučenje hormona u vrlo različitim ćelijama, efekat zavisi od prisustva receptora na ćeliji

TKIVNI HORMONI

...

DIFUZNI ENDOKRINI SISTEM

TKIVNI HORMONI

HORMONI sintetisani od difuznog endokrinog sistema.

Difuzni endokrinog sistem - endokrine ćelije rasute u organima koja nemaju primarno endokrinu funkciju

DIGESTIVNI TRAKT - gastrin, sekretin, holecistokinin-pankreoimin, VIP, GIP, somatostatin, motilin, neurotenzin

BUBREZI - renin, eritopoetin, 1,25 dehidroksiholekalciferol (kalcitriol)

SRCE - ANP

EIKOSANOIDI

derivati arahidonske kiseline, nezasićene masne kiseline sa 20 C atoma, prenose efekat hemijskog signala na slične ćelije

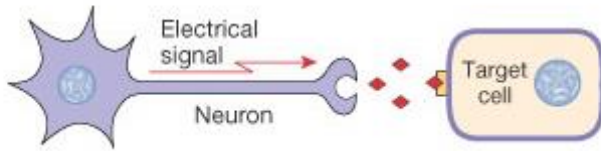


Parakrino, autokrino delovanje

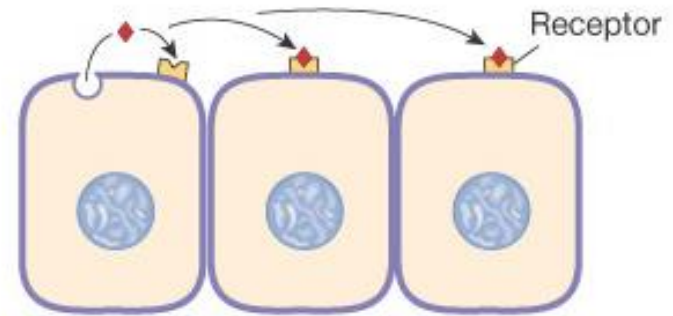
Hormoni - auto i parakrino delovanje

Neurotransmiteri

(b) **Neurotransmitters** are chemicals secreted by neurons that diffuse across a small gap to the target cell. Neurons use electrical signals as well.



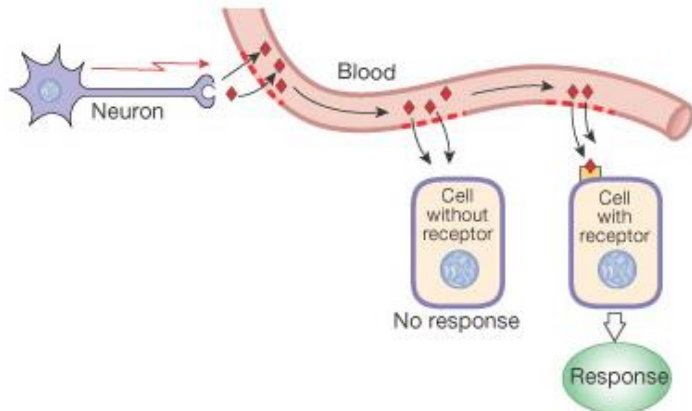
(c) **Autocrine signals** act on the same cell that secreted them. **Paracrine signals** are secreted by one cell and diffuse to adjacent cells.



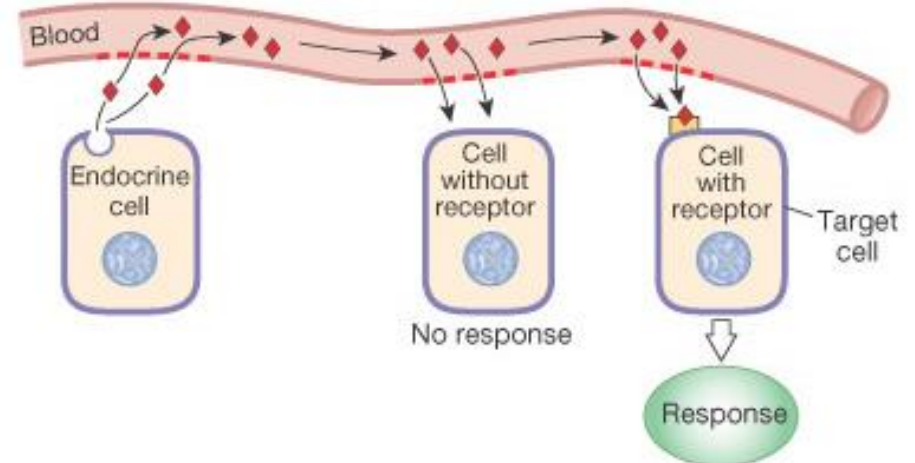
Hormoni - endokrino delovanje

Neurohormoni

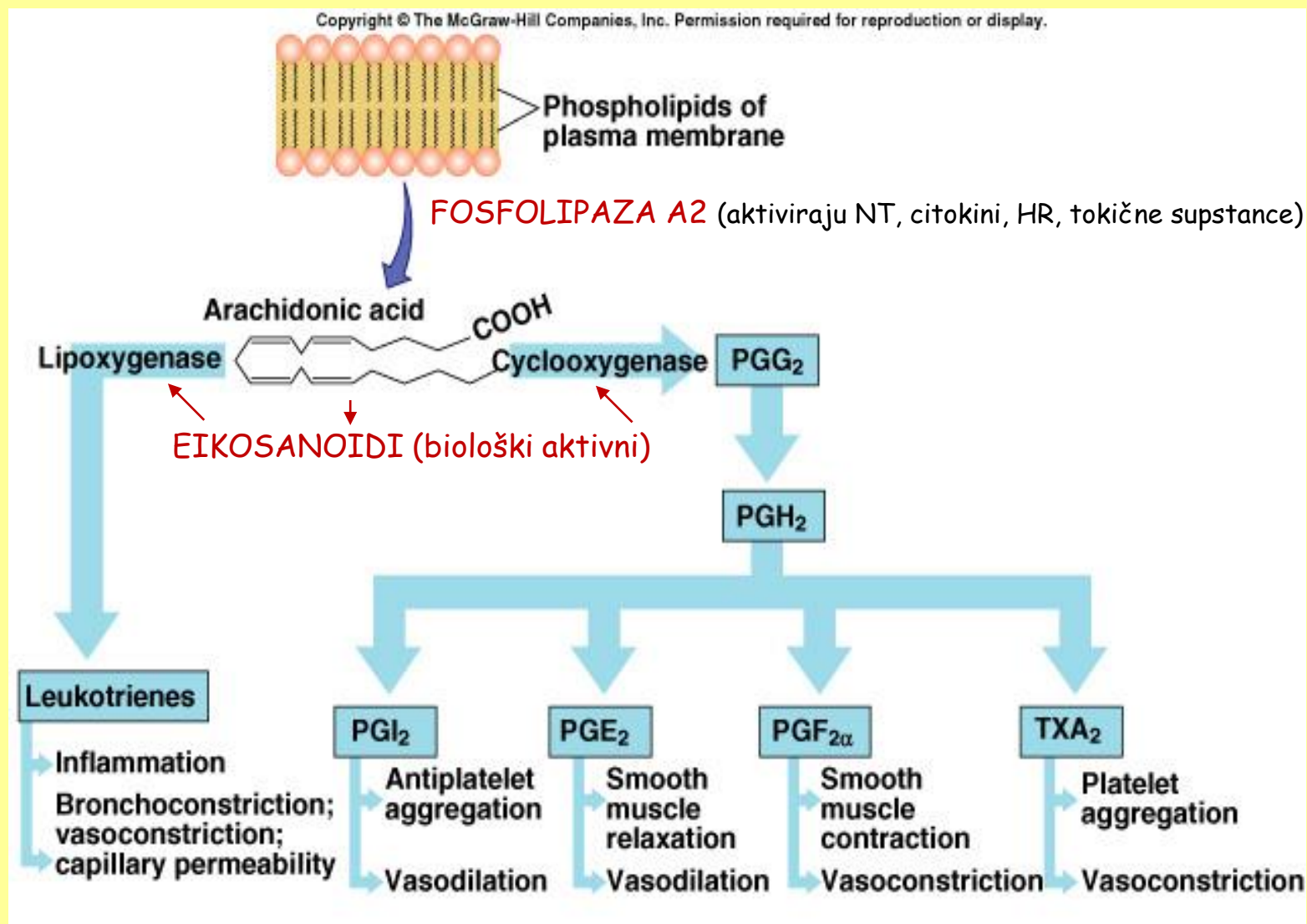
(c) **Neurohormones** are chemicals released by neurons into the blood for action at distant targets.



(a) **Hormones** are secreted by endocrine glands or cells into the blood. Only target cells with receptors for the hormone will respond to the signal.



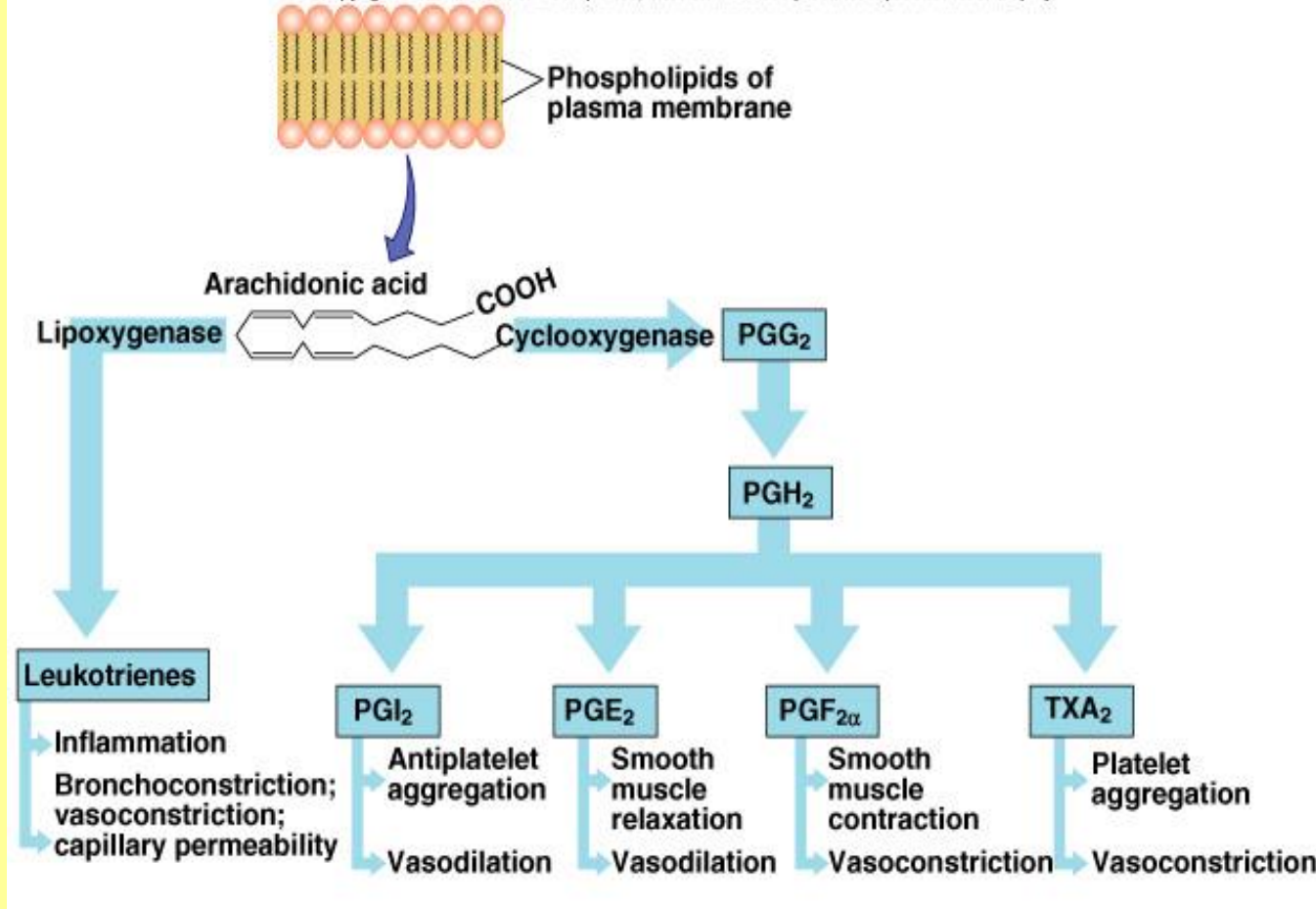
EIKOSANOIDI – derivati arahidonske kiseline, nezasićene masne kiseline sa 20 C atoma, prenose efekat hemijskog signala na slične ćelije



leukotrijeni

prostaglandini

tromboksani



PROSTAGLANDINI

PgE - immunosupresivno delovanje u semenim kesicama

PgF2a - luteoliza

PgI2 - sprečava agregaciju trombocita, vazodilatacija

TROMBOKSANI

TxA2 - agregacija trombocita, vazokonstrikcija

Pitanja???



NADBUBREŽNE ŽLEZDE

Glandulae suprarenales

dr **Danijela Kirovski**, profesor
Dr Ljubomir Jovanović, docent

Katedra za fiziologiju i biohemiju
Fakultet veterinarske medicine

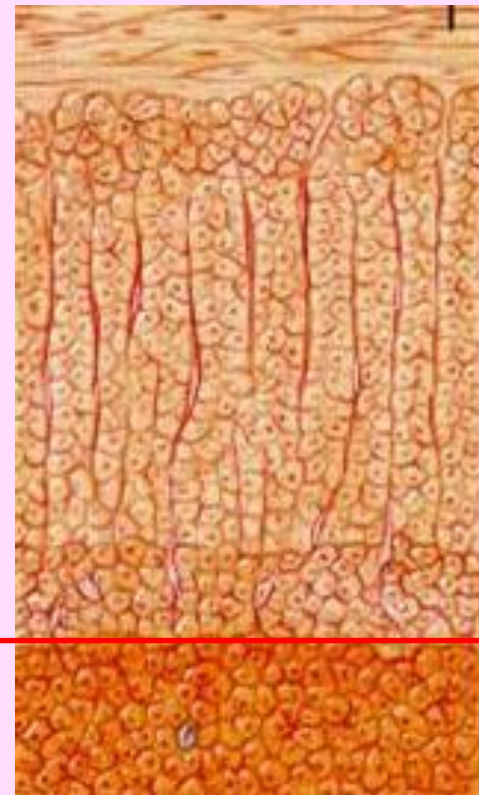
Parni organi smešteni uz kranijalnu stranu bubrega



Nadbubrežna žlezda

Kora (90%)

Srž (10%)



Kapsula

K

O

90%

R

A

S

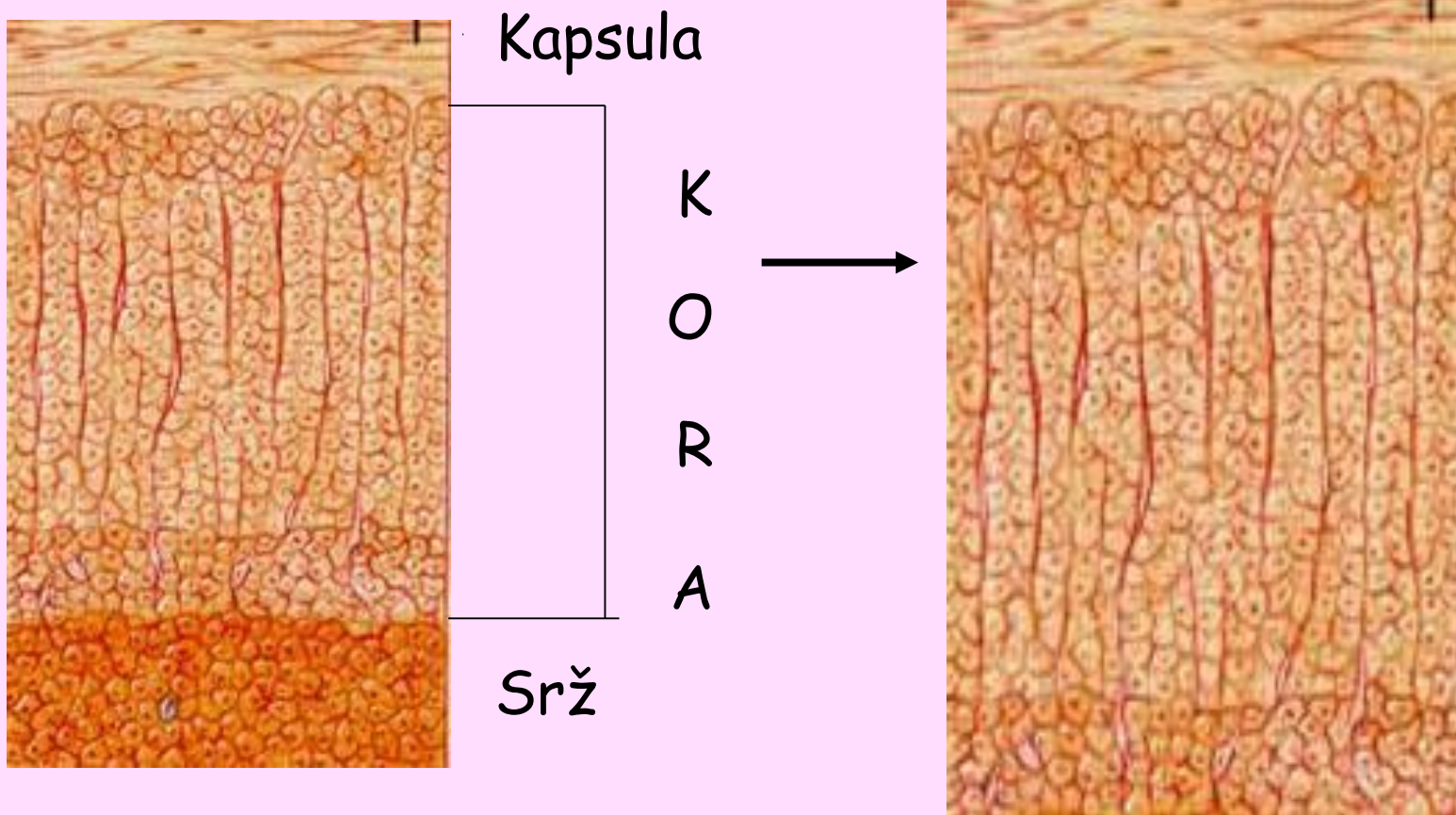
R

Ž

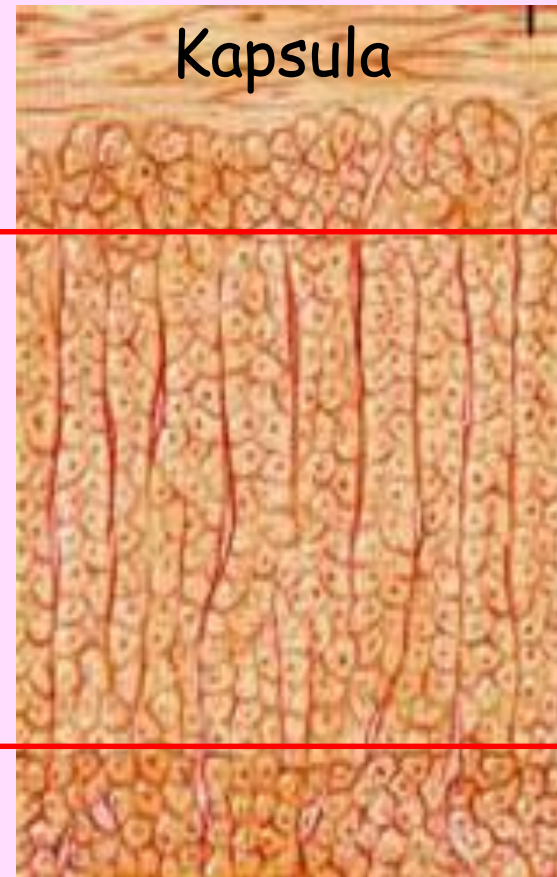
10%

KORA NADBUBREŽNE ŽLEZDE

neophodna za život



KORA NADBUBREŽNE ŽLEZDE



Kapsula

klupčasta zona
(zona glomerusa s. arcuata s. multiformis)

snopovna zona (zona fasciculata)

mrežasta zona (zona reticularis)

K

O

R

A

KORA NADBUBREŽNE ŽLEZDE

(adrenokortikalni hormoni /kortikosteroidi)

klupčasta zona (zona glomerulosa/zona arcuata)

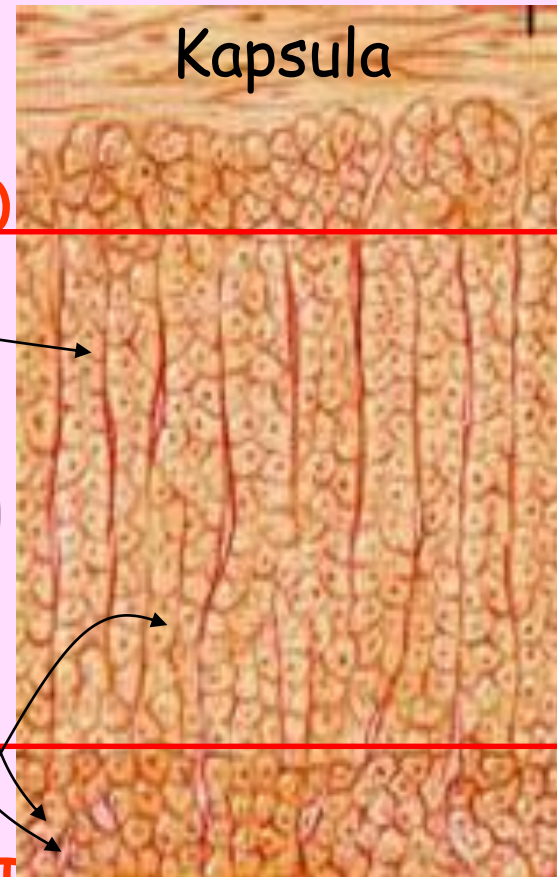
MINERALOKORTIKOSTEROIDI
(aldosteron, deoksikortikosteron)

snopovna zona (zona fasciculata)

GLUKOKORTIKOSTEROIDI
(kortizol, kortikosteron)

mrežasta zona (zona reticularis)

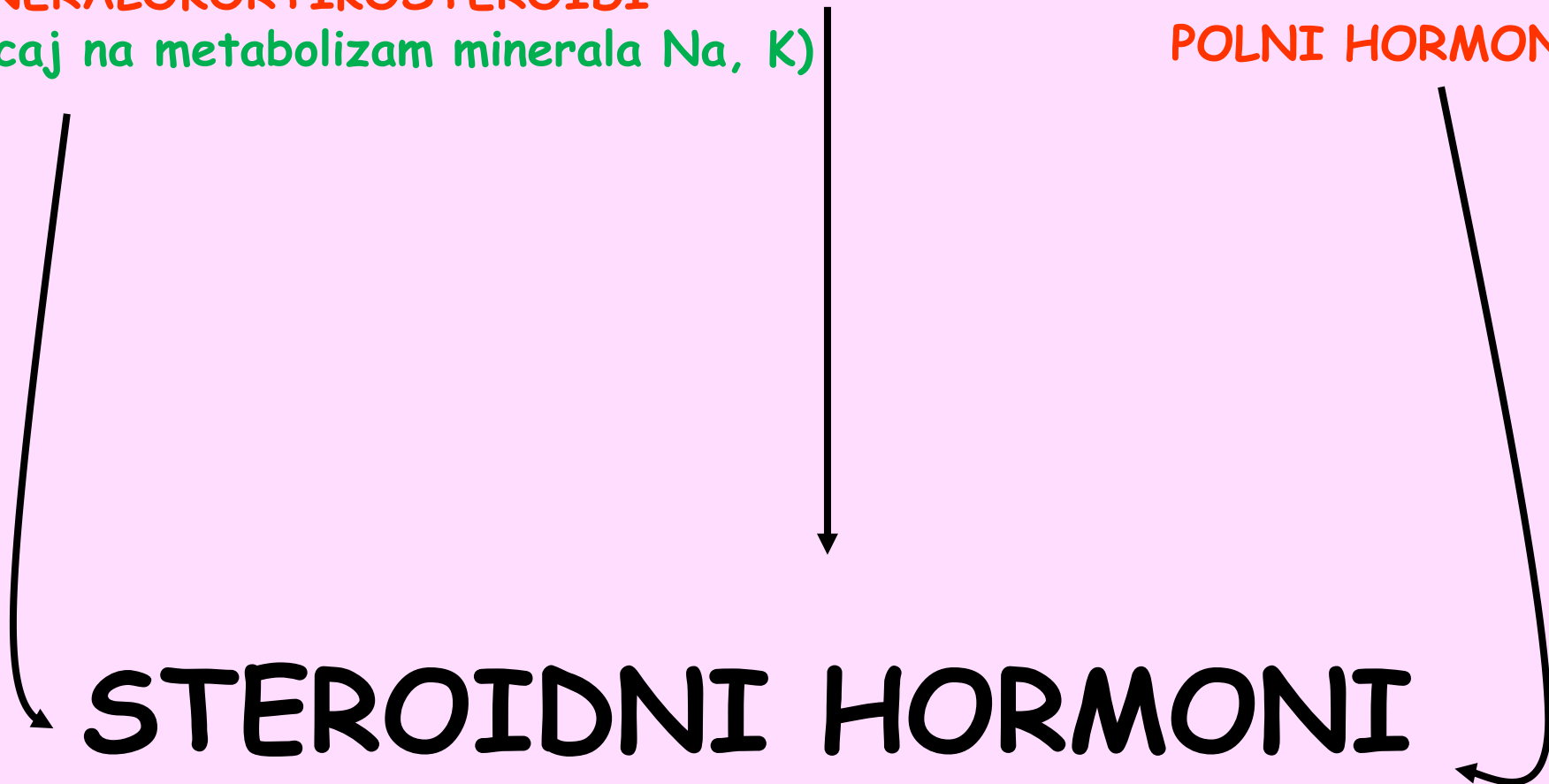
POLNI HORMONI - ANDROGENI
(DHEA i androstendion)



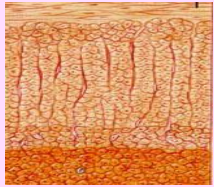
GLUKOKORTIKOSTEROIDI (uticaj na metabolizam glukoze)

MINERALOKORTIKOSTEROIDI
(uticaj na metabolizam minerala Na, K)

POLNI HORMONI

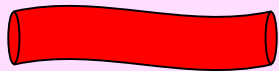
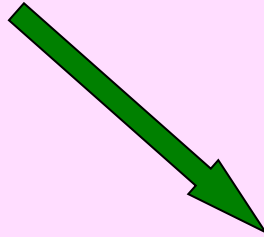


STEROIDIDNI HORMONI



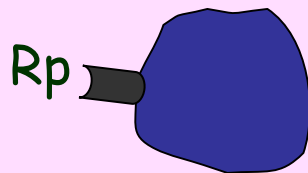
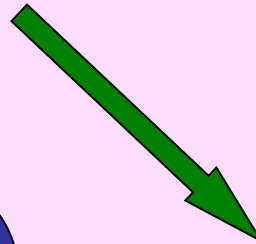
Kora

1. Sinteza



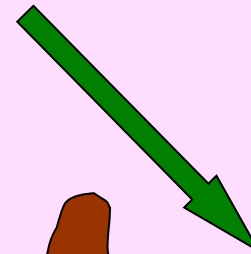
Cirkulacija

2. Transport

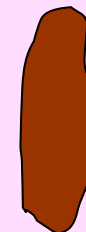


Ciljna ćelija

3. Biološki efekti

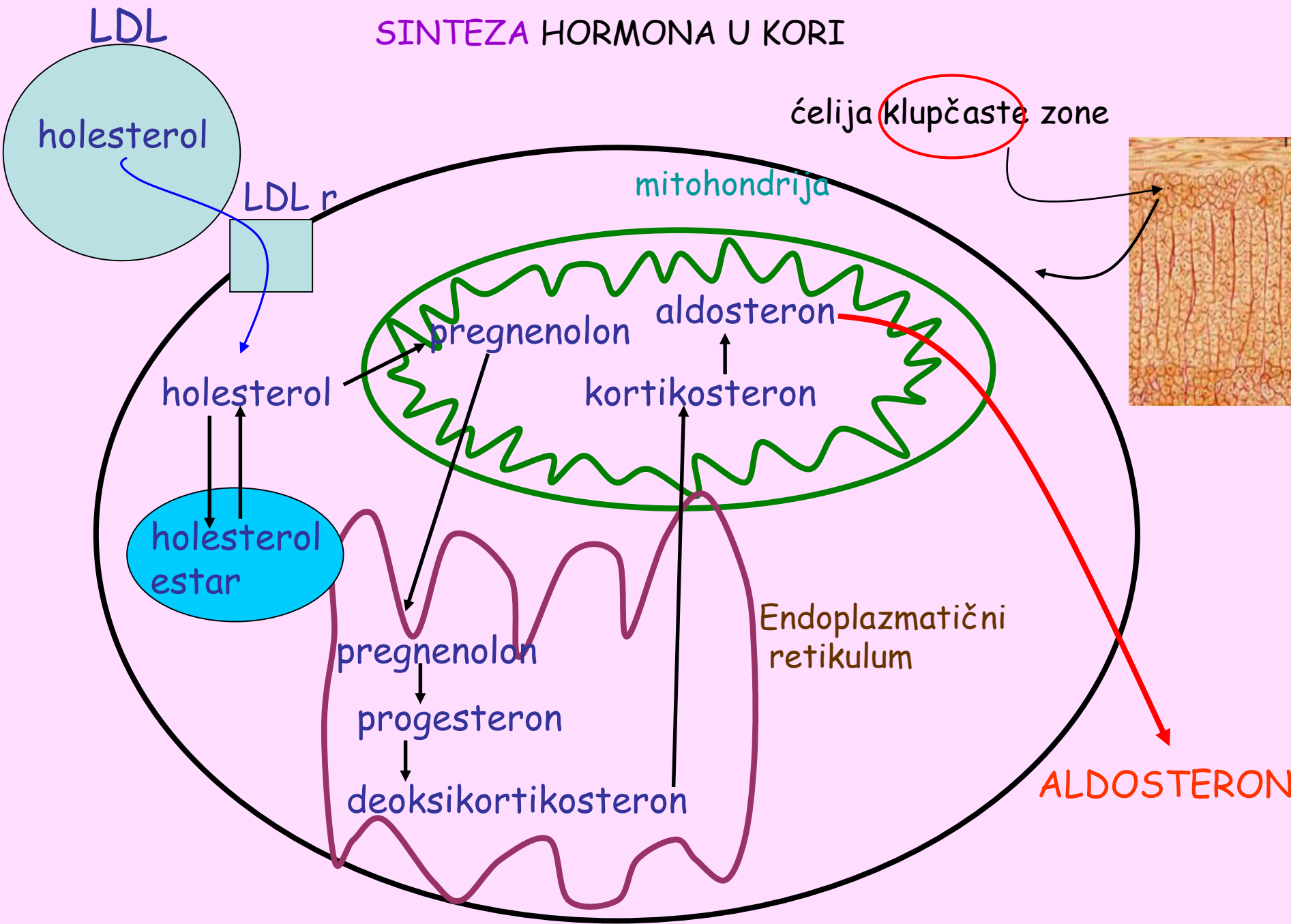


Jetra
vezivanje za
glukuronsku kiselinu
(žuč, urin)

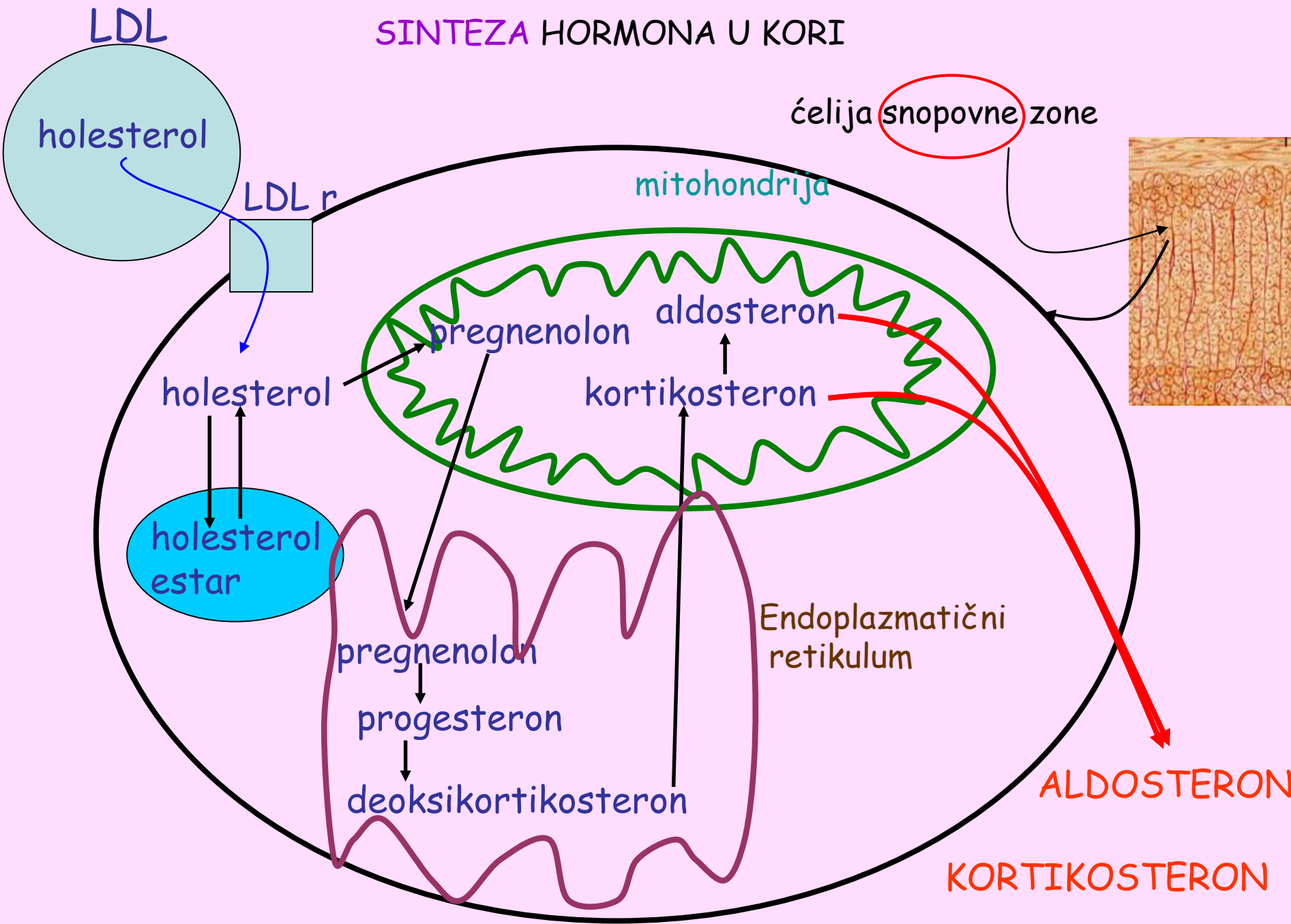


4. Metabolizam

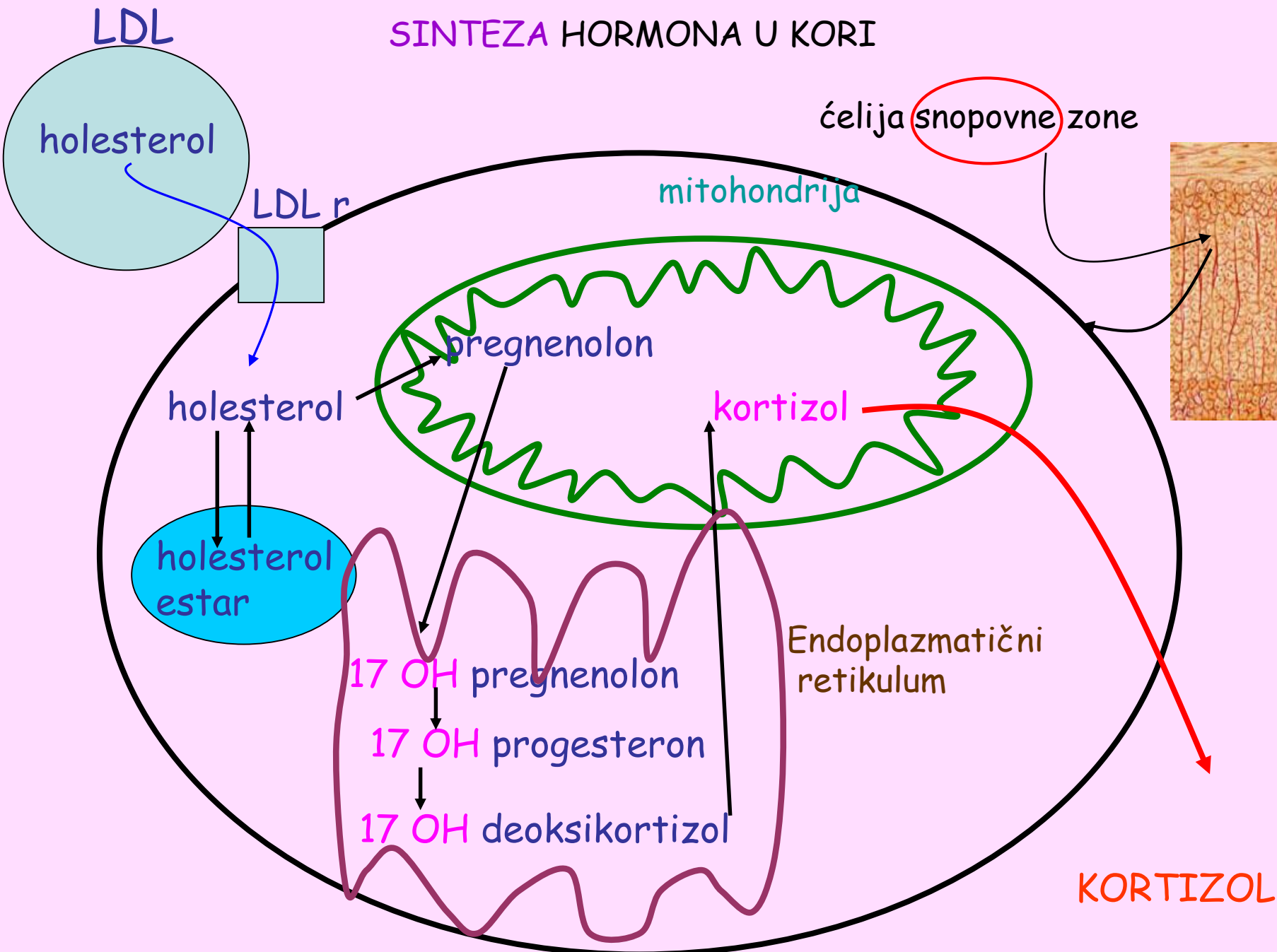
SINTEZA HORMONA U KORI



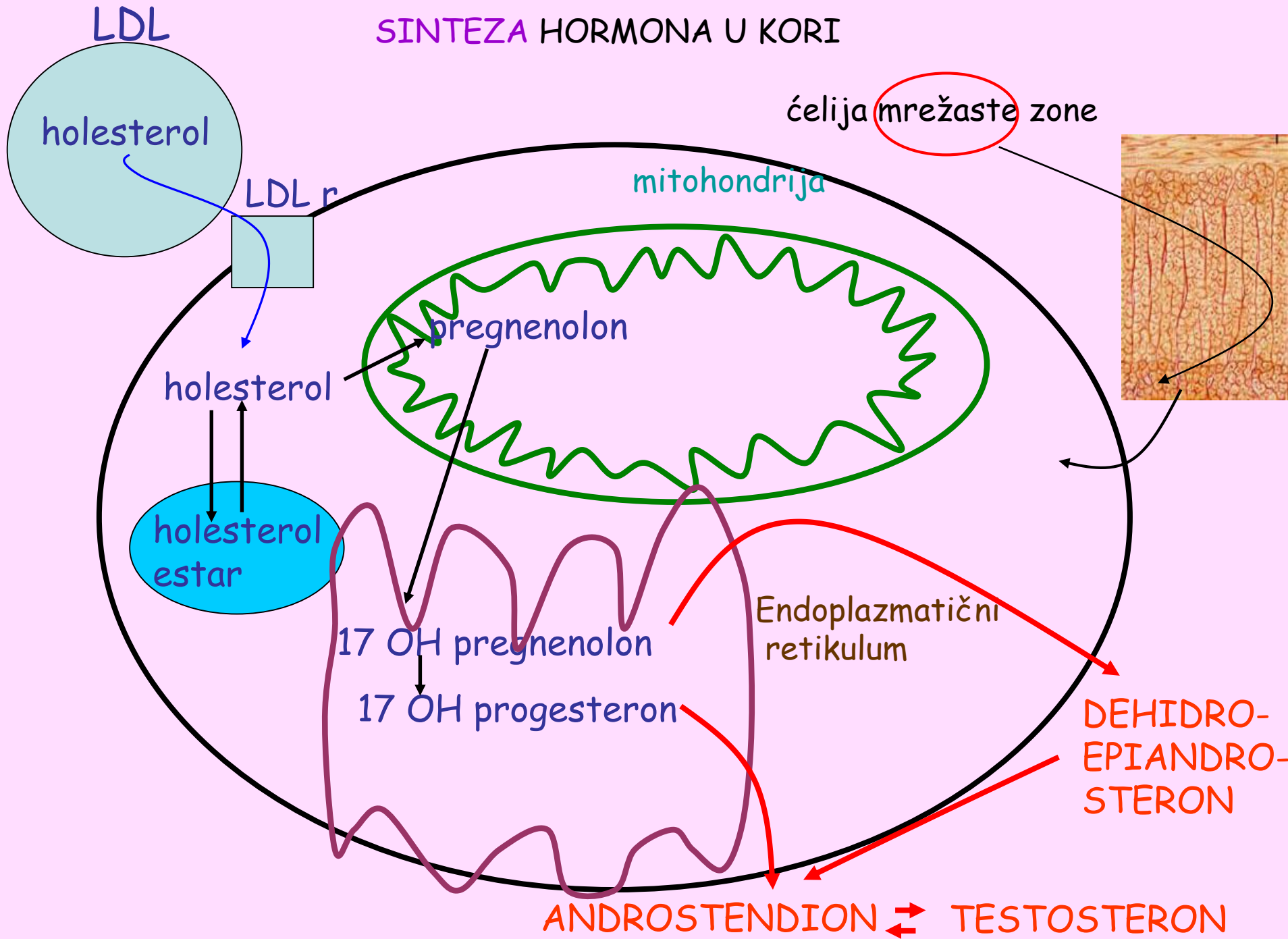
SINTEZA HORMONA U KORI



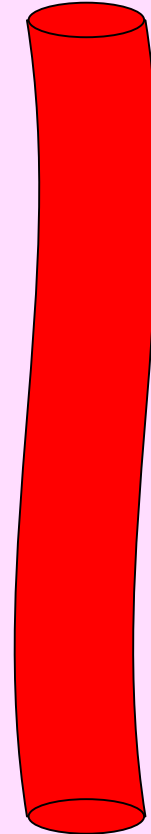
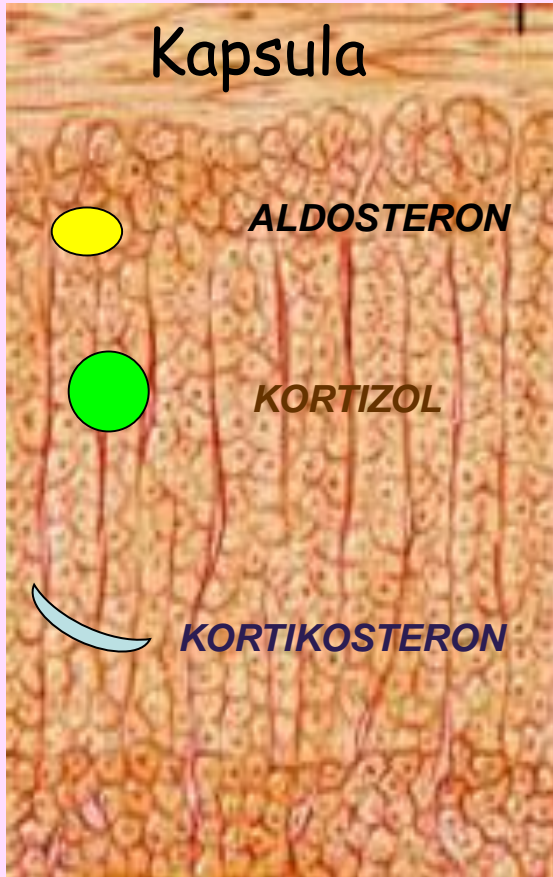
SINTEZA HORMONA U KORI



SINTEZA HORMONA U KORI

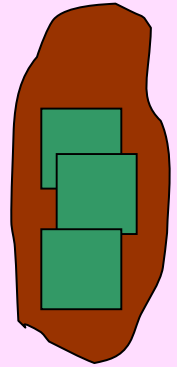


TRANSPORT HORMONA KORE



Krvni sud

VEZUJUĆI PROTEIN



J
E
T
R
A

K
O
R
T
I
Z
O
N

TRANSPORT HORMONA KORE

Slabo vezivanje-albumin

Jako vezivanje (CBG-transkortin)

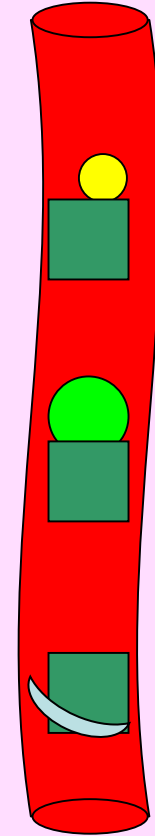
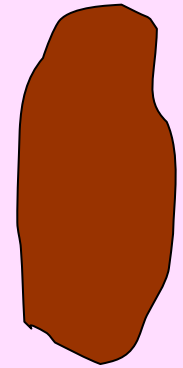
J

E

T

R

A



poluživot ALDOSTERONA

20 minuta

Poluživot KORTIZOLA

60 do 90 minuta

poluživot KORTIKOSTERONA

50 minuta

Krvni sud

Duži poluživot kortizola od aldosterona jer se kortizol jače vezuje za CBG



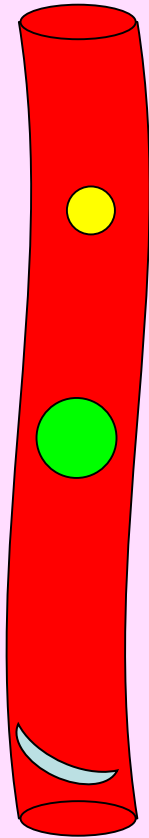
Kapsula

K
O
R
A

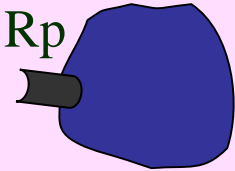
BIOLOŠKI EFEKTI HORMONA KORE



K
O
R
A

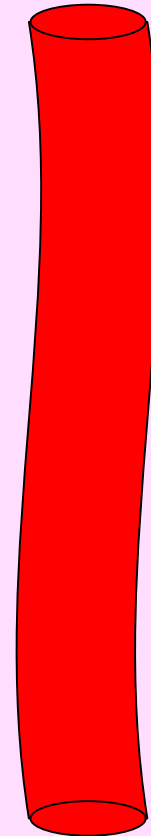
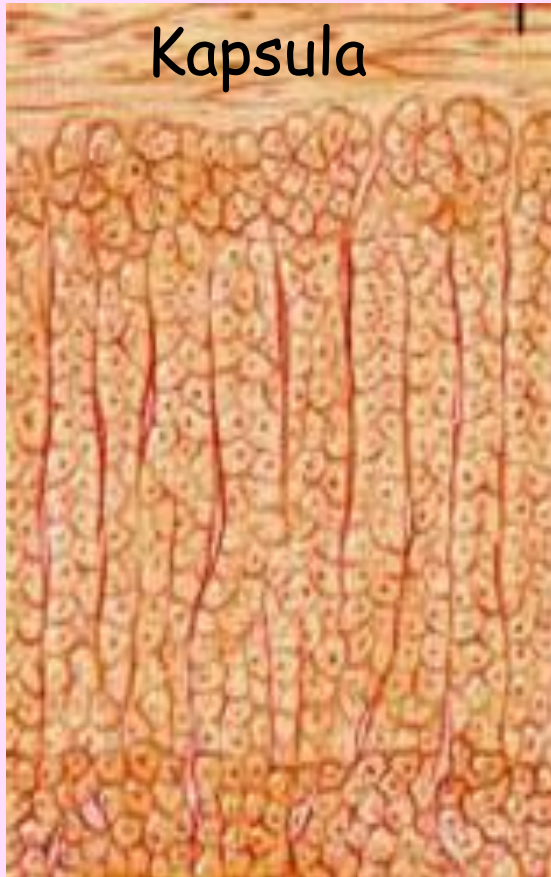


Krvni sud

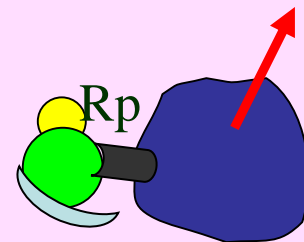
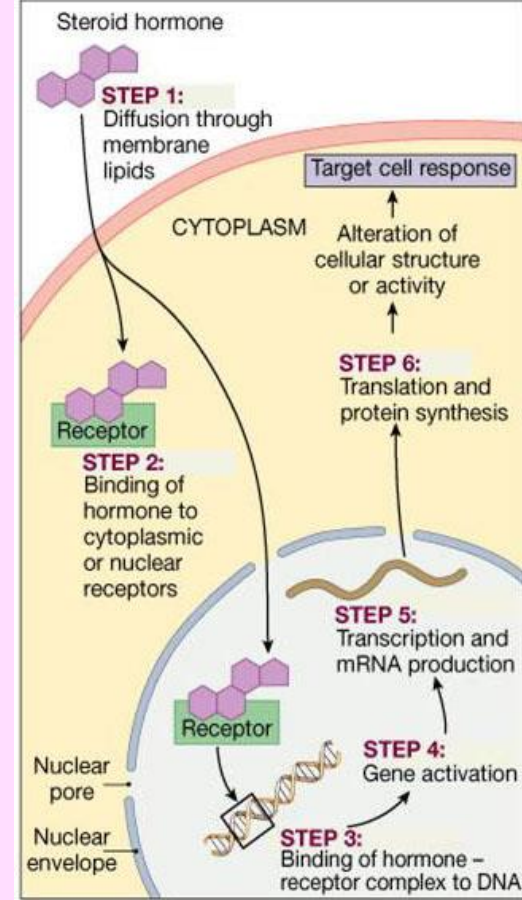


Ciljna ćelija

BIOLOŠKI EFEKTI HORMONA KORE



Krvni sud

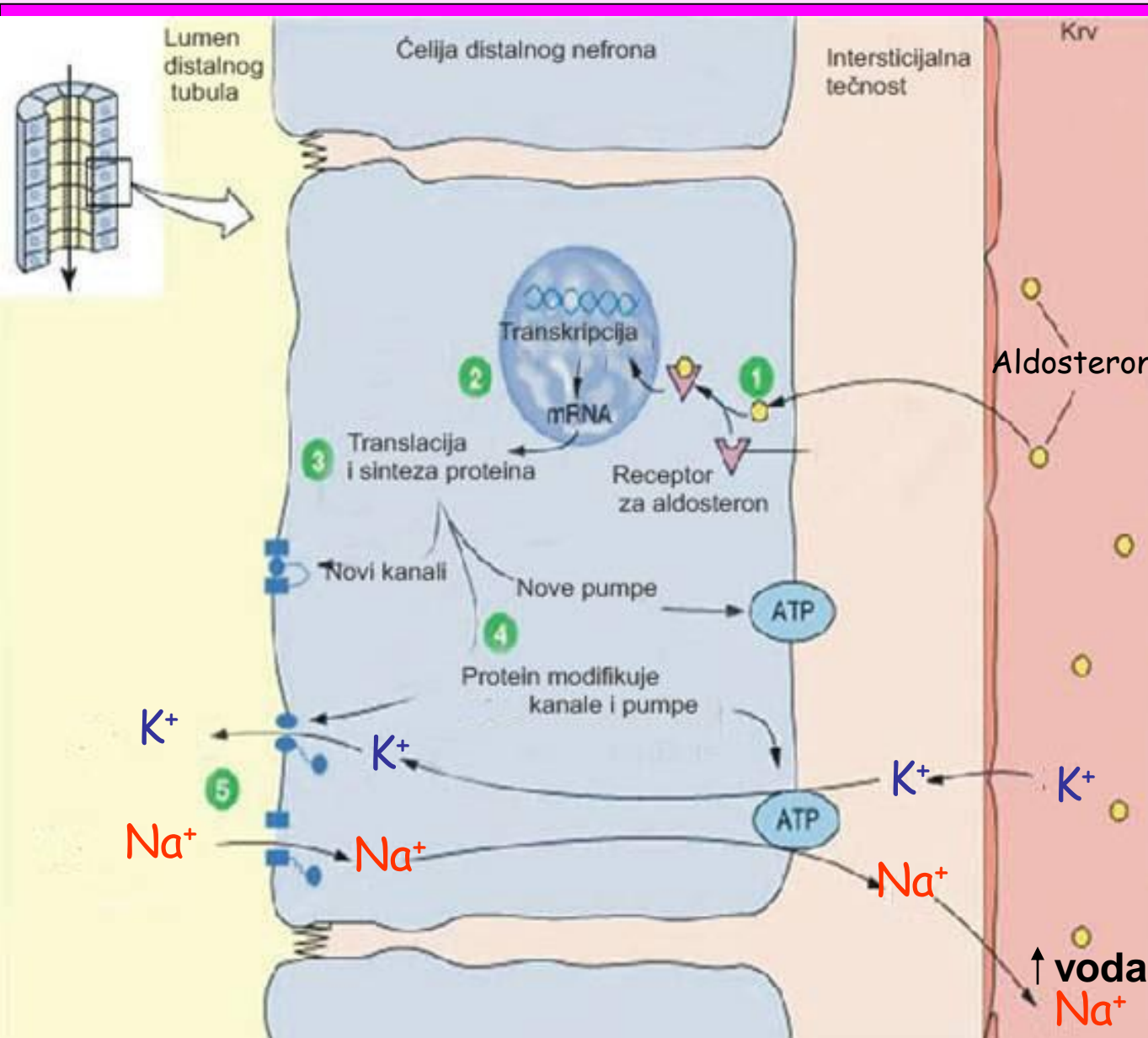


Ciljna ćelija

K
O
R
A

BIOLOŠKI EFEKTI MINERALOKORTIKOSTEROIDA (aldosterona)

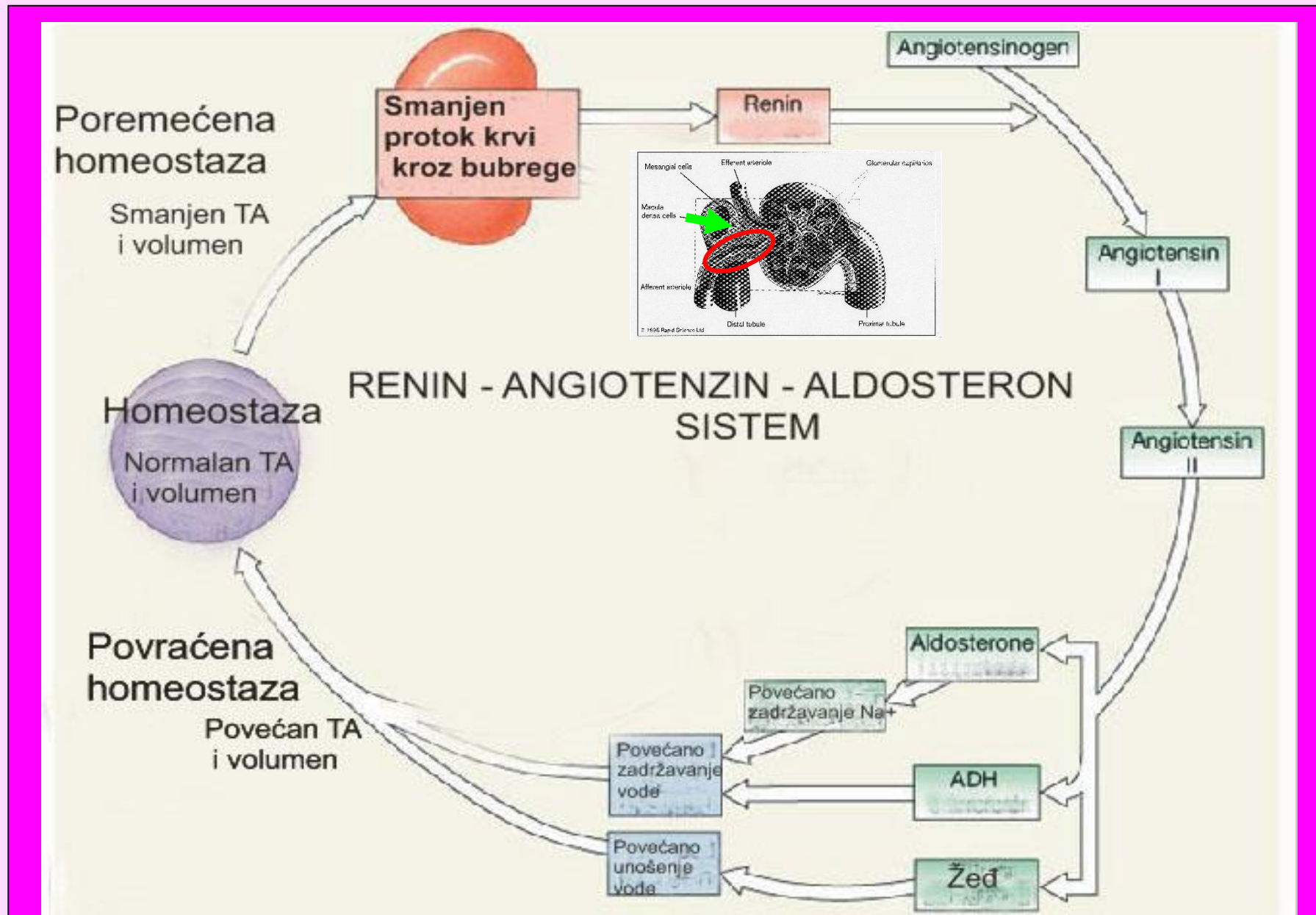
Reapsorpcija Na iz mokraće, pljuvačke, znoja, debelog creva - **porast Na, vode, krvnog pritiska**



1. Vezivanje aldosterona za receptor u citoplazmi
2. Hormon receptor kompleks inicira transkripciju
3. Sintetišu se novi proteinski kanali (Na, K - na apikalnoj) i pumpe (Na/K na bazalnoj)
4. Sintetiše proteine koji modifikuju postojeće proteine
5. Rezultat je povećanje reapsorpcije Na i sekrecije K i H (pad pH)

REGULACIJA LUČENJA ALDOSTERONA

1. Sistem renin - angiotenzin



REGULACIJA LUČENJA ALDOSTERONA

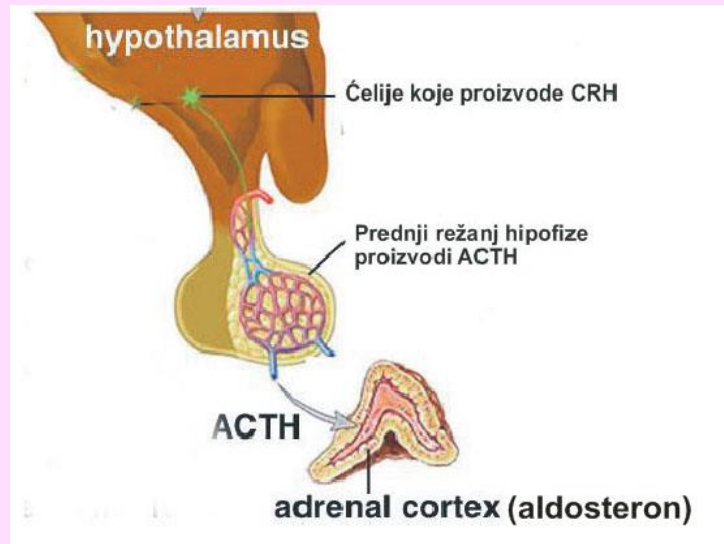
2. Koncentracija K^+ i Na^+ u plazmi

Porast koncentracije K - veliki uticaj (10% viši K - 3 x više aldosterona)

Porast ekstracelularnog K - depolarizacija ćelija koje proizvode aldosteron - Ca ulazi - egzocitoza aldosterona

Pad koncentracije Na - mali uticaj

3. Osovina hipotalamus - hipofiza - kora nadbubrega - mali uticaj

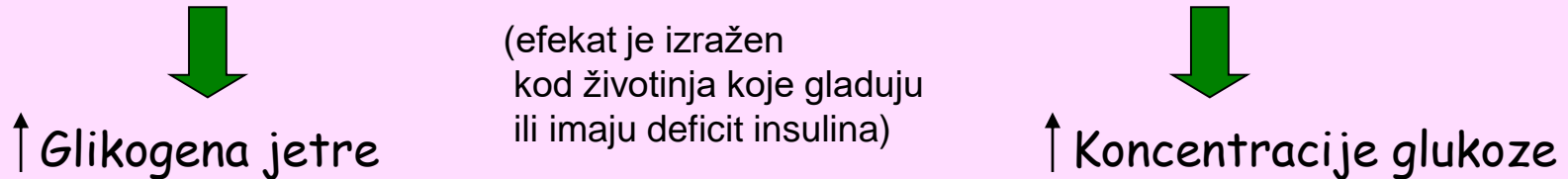


BIOLOŠKI EFEKTI GLUKOKORTIKOSTEROIDA (kortizol, kortikosteron)

1. Uticaj na metabolizam (posebno stimulacija glukoneogeneze u jetri)

A. Uticaj na metabolizam ugljenih hidrata

Stimulacija glukoneogeneze (posebno pretvaranje amino-kiselina u glukozu)



Permisivni efekat (potrebni su za glukoneogenezu glukagona i glikogenolizu adrenalina)

Sprečava preuzimanje glukoze i njen metabolizam u perifernim tkivima (mišićima i masnom tkivu, ali NE u mozgu)

- ANTIINSULINSKI EFEKAT/steroidni diabetes pri dužem davanju

B. Uticaj na metabolizam lipida

Lipoliza u masnom tkivu - povećava koncentraciju masnih kiselina u krvoj plazmi (izvor energije) i glicerola (supstrat glukoneogeneze)

BIOLOŠKI EFEKTI GLUKOKORTIKOSTEROIDA

C. Uticaj na metabolizam proteina

Pojačani katabolizam proteina (praćeno oslobađanjem aminokiselina)

(efekat je udržen sa povećanom glukoneogenezom)

mišićno i masno tkivo su pošteđeni ovog efekta

D. Inhibitorni uticaj na sintezu DNK

Sprečava rast kada je koncentracija duže povećana - preusmerava na osnovne potrebe

E. Uticaj na metabolizam vode

Povećavaju diurezu /povećavaju filtraciju i inhibiraju aktivnost vazopresina

BIOLOŠKI EFEKTI GLUKOKORTIKOSTEROIDA

2. Antiinflamatorni efekat / KLINIČKI ZNAČAJ

Mehanizam

Sprečavanje dilatacije kapilara

Inhibiraju sintezu medijatora zapaljenja
(prostaglandini, tromboksan, leukotrijeni)

Smanjenje propustljivosti kapilara

Sprečavanje migracije leukocita

Sprečavanje formiranja fibrina

Smanjena sinteza kolegana

KLINIČKI ZNAČAJ

Administracija smanjuje gubitak funkcionalnog tkiva organa zahvaćenog zapaljenjem

PREDNISOL

DEXAMETHASONE

PREDNISON

BETAMETHASONE

PARAMETHASONE

BIOLOŠKI EFEKTI GLUKOKORTIKOSTEROIDA

3. Antialergijsko delovanje

Mehanizam

Inhibiraju oslobađanje biogenih amina (histamina i dr) iz mastocita

BIOLOŠKI EFEKTI GLUKOKORTIKOSTEROIDA

4. Imunosupresivno delovanje

Smanjuju broj limfocita, naročito T limfocita (blokiraju sintezu proteina u njima -sprečavaju deobu)

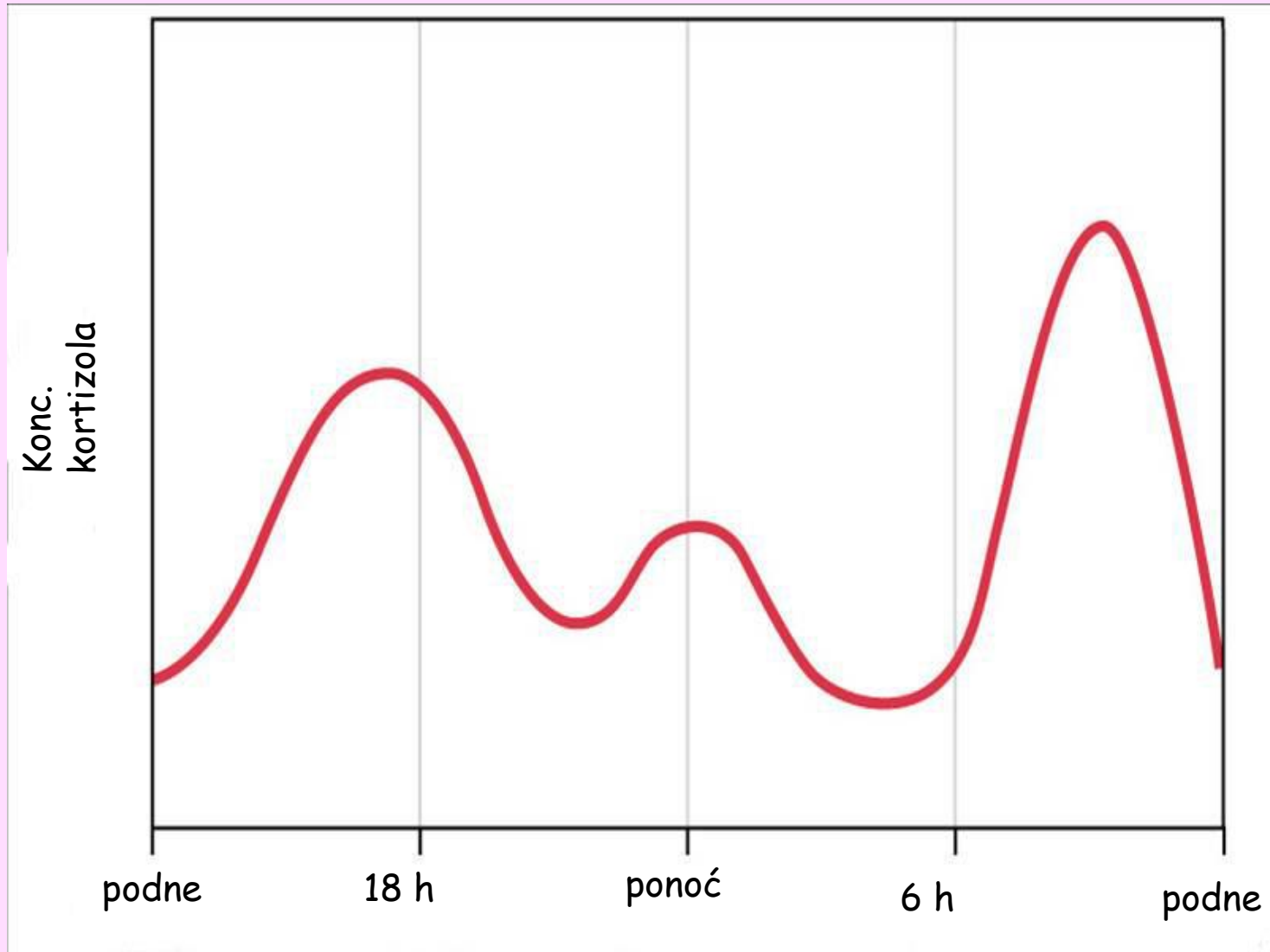
Smanjuju broj monocita

Smanjuje broj bazofilnih granulocita

Smanjuje broj eozinofilnih granulocita (izlazak eozinofila iz cirkulacije i odlazak u pluća, slezinu)

REGULACIJA LUČENJA GLUKOKORTIKOSTEROIDA

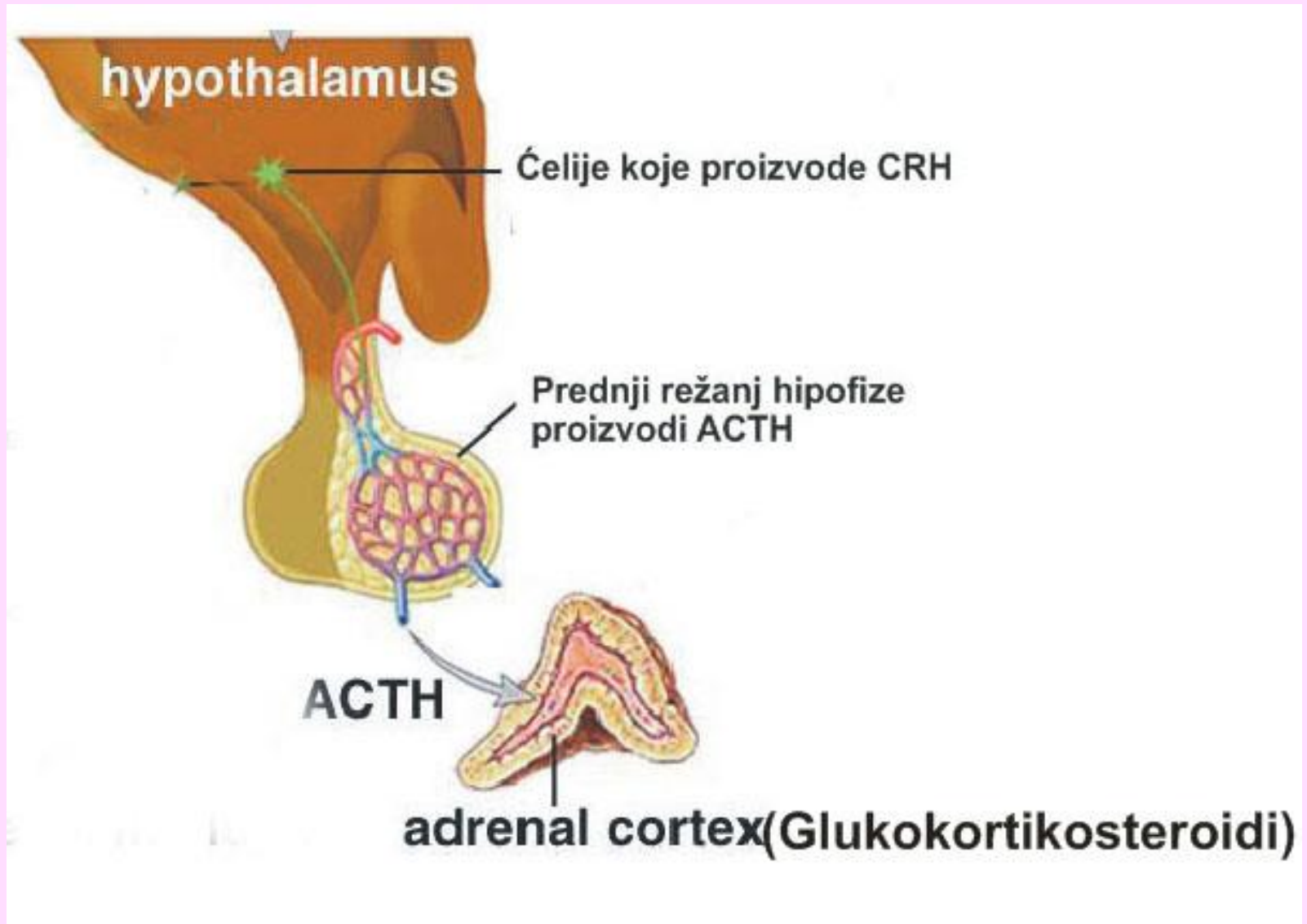
1. Cirkadijalni (dnevni) ritam lučenja



Kod ljudi najviša ujutru a najniža kasno u noć Zašto?

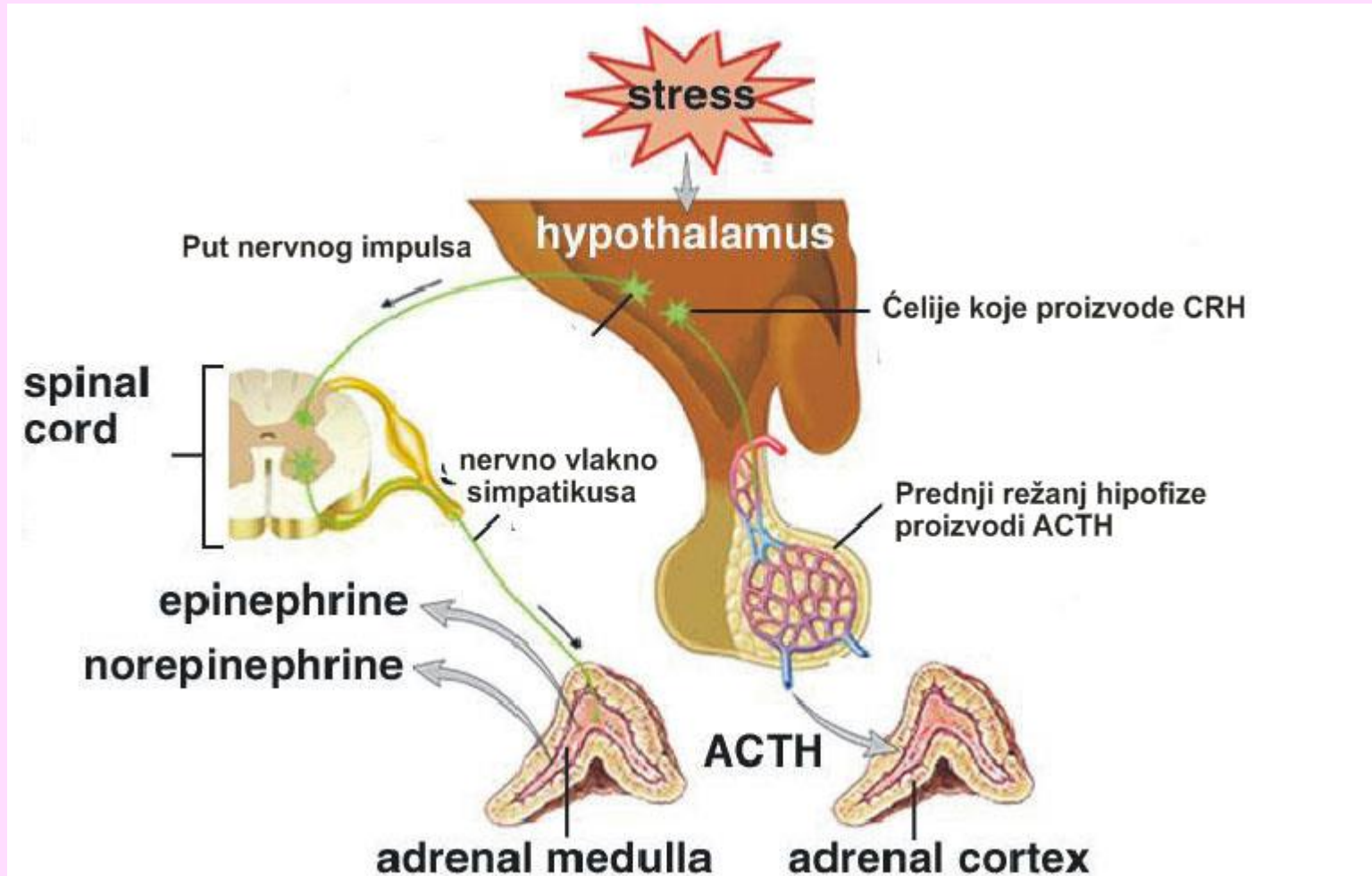
REGULACIJA LUČENJA GLUKOKORTIKOSTEROIDA

2. Osovina hipotalamus - hipofiza - kora nadbubrega



REGULACIJA LUČENJA GLUKOKORTIKOSTEROIDA

3. Stres



POLNI HORMONA KORE NADBUBREGA

DEHIDROEPIANDROSTERON (DHEA)
(20% aktivnosti testosterona)

ANDROSTENDION

Transportuje se vezan za: SHBG (sex hormone binding globulin) i albumin

Da bi delovali moraju se pretvoriti u testosteron u ciljnim tkivima

U maloj količini se luče ženski polni hormoni (estrogeni i progesteron)

Ti estrogeni (i oni iz adrenalnih prekursora u perifernim tkivima)
su jedini izvor estrogenog delovanja kod žena u menopauzi

POREMEĆAJI FUNKCIJE NADBUBREGA

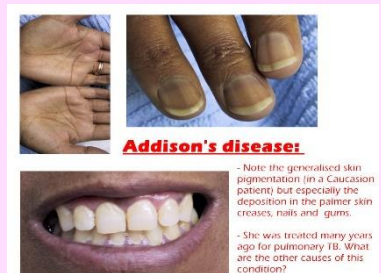
KONOV SINDROM - povećana sekrecija aldosterona (hipernatremija, hipokalemija, porast TA, tetanični grčevi)

KUŠINGOV SINDROM - povećana sekrecija kortizola (hiperglikemija, porast TA) (okruglo lice ljudi)



ADRENOGENITALNI SINDROM - povećana sekrecija adrogenih hormona (prevermeni pubertet dečaka, maskulinizacija devojčica)

ADISONOVA BOLEST - smanjena sekrecija i aldosterona i kortizola (gubitak telesna mase, hiponatremija, tamna boja kože)



SRŽ NADBUBREŽNE ŽLEZDE

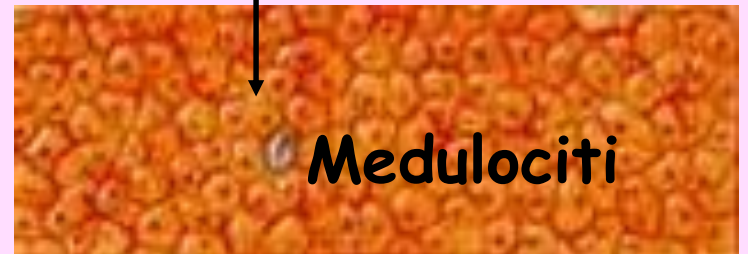
Nije neophodna za život
Primer veze nervnog i endokrinog sistema
(STRES)



S
R
Ž

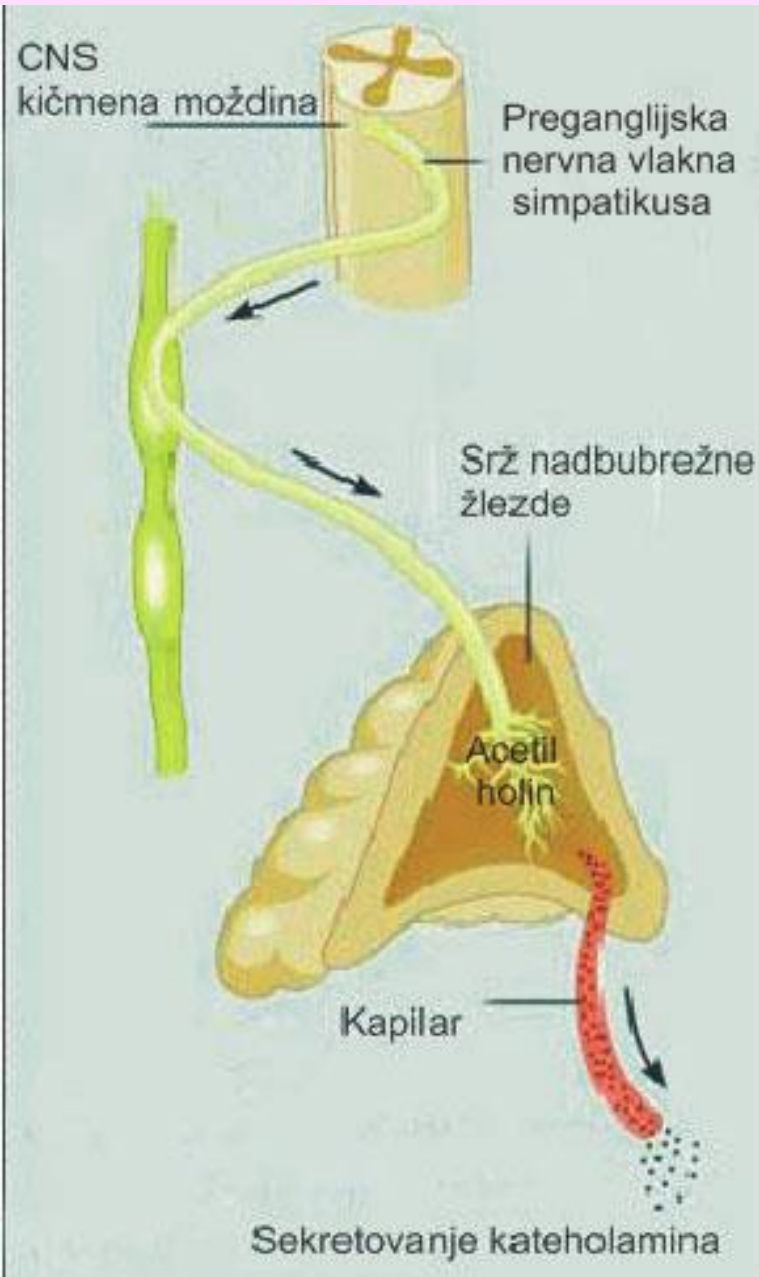


Postganglijski neuroni simpatikusna



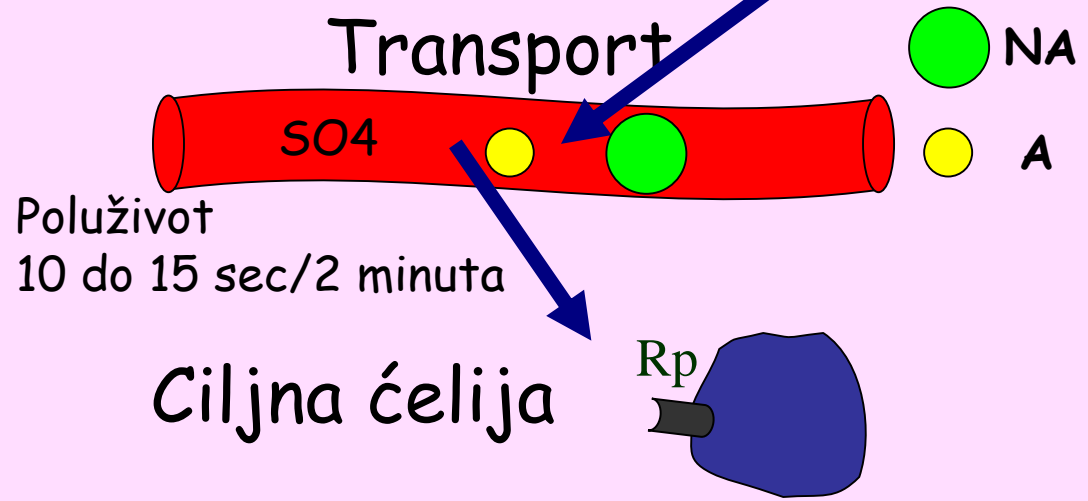
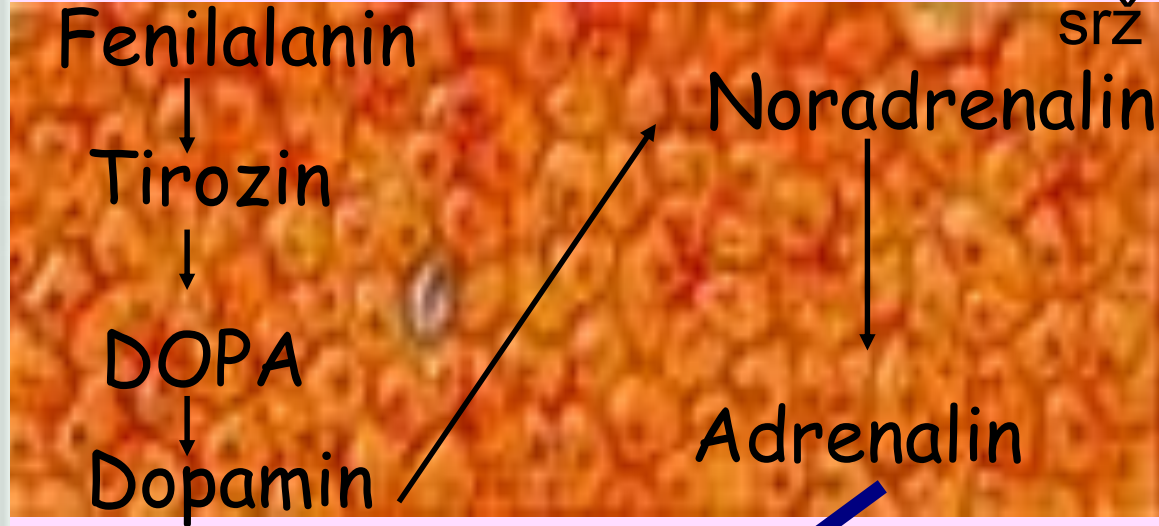
Medulociti

SRŽ NADBUBREŽNE ŽLEZDE

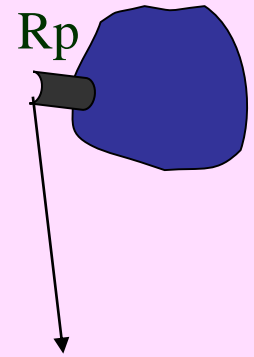


Adrenalin (75-80%) i noradrenalin

Sinteza



MEHANIZAM DELOVANJA HORMONA SRŽI NADBUBREGA



RECEPTORI

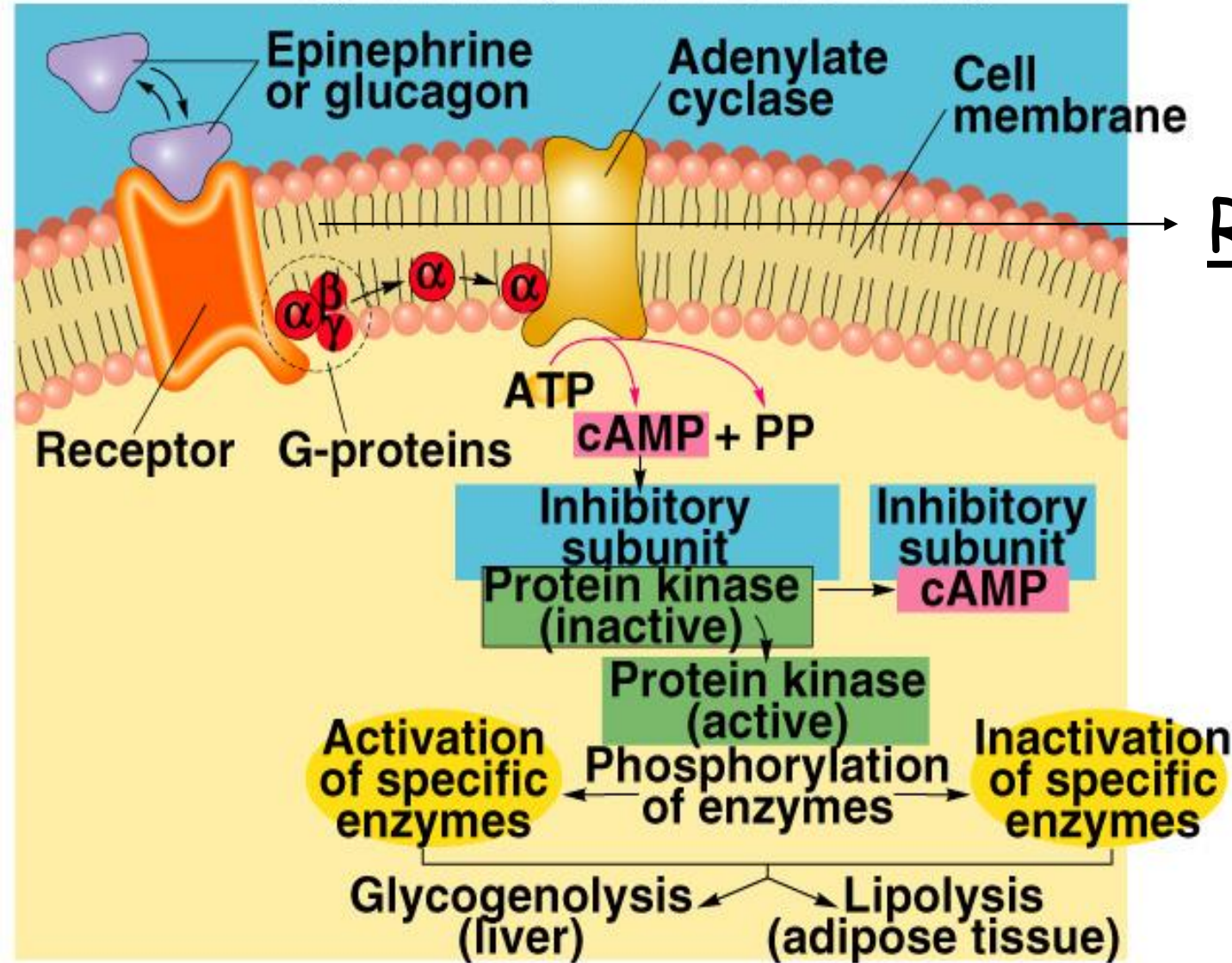
$\alpha_{1,2}$

$\beta_{1,2}$

NAD
AD

AD
NAD

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



BIOLOŠKI EFEKTI HORMONA SRŽI NADBUBREGA

- α_1 efekti** midrijaza, podizanje dlake,
vazokonstrikcija većine krvnih sudova (porast TA) R na organima
- α_2 efekti** inhibira lučenje noradrenalina negativnom
spregom R na presinaptičkoj
membrani sinaptičkog
varikoziteta
- β_1 efekti** pozitivno hronotropno, inotropno, batmotropno
i dromotropno dejstvo na srcu R na srcu
- β_2 efekti** vazodilatacija koronarnih krvnih sudova,
vazodilatacija krvnih sudova mišića,
bronhodilatacija,
relaksacija muskulature dig.trakta
porast glikemije
(glikogenoliza i glukoneogeneza u jetri
glikonenoliza u skeletnim mišićima)
porast lipemije
porast telesne temperature R u glatkim mišićima
koronarnih krvnih
sudova, u krvnim
sudovima skeletnih
mišića...

STRES

Stres -

promene u organizmu koji narušavaju homeostazu

Adaptacioni sistem organizma - reaguje na stres

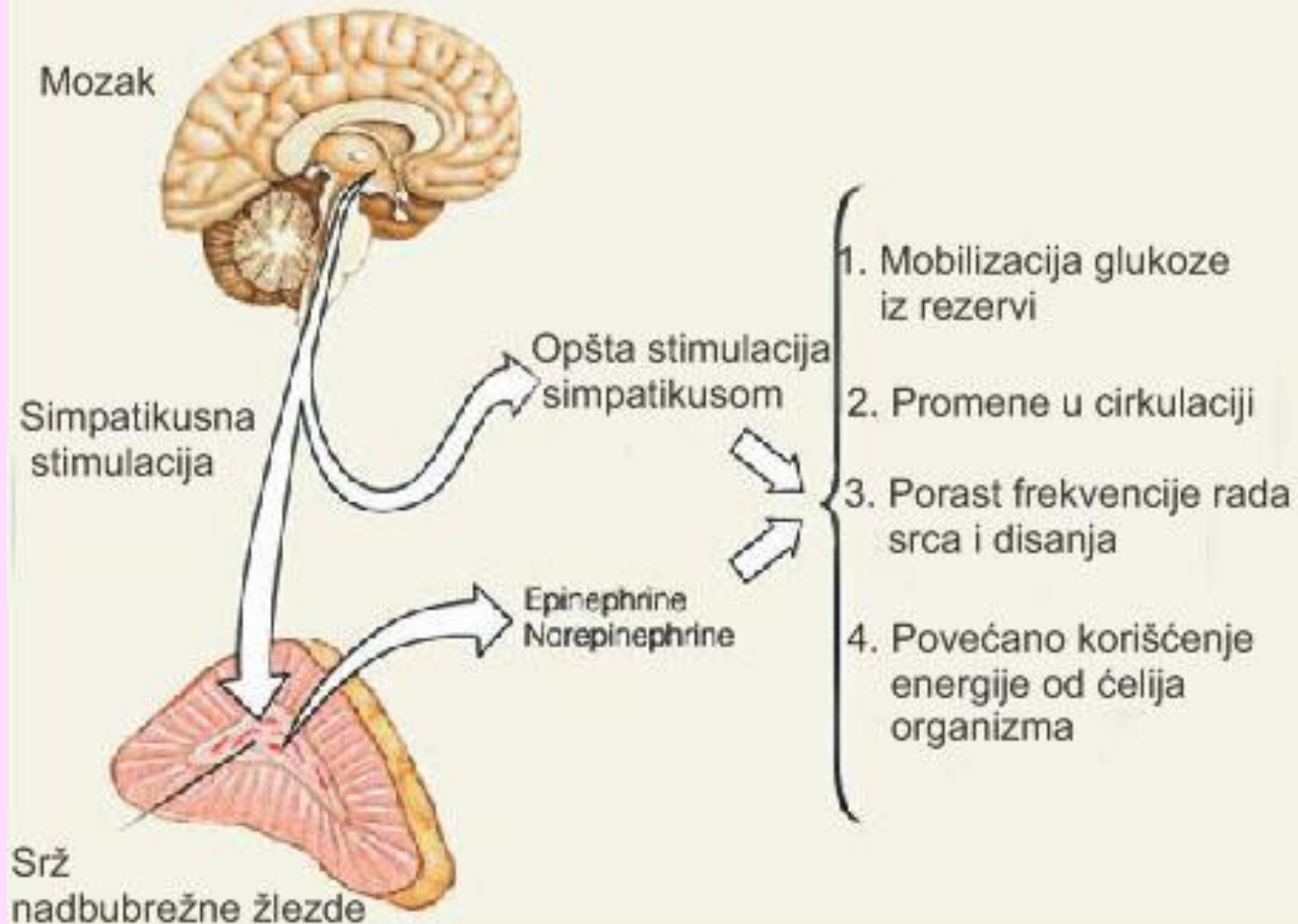
Faze adaptacionog sistema

1. Faza alarmiranja organizma - trenutna faza, 'fight or flight'
pod uticajem aktiviranog simpatikusa
2. Faza odbrane organizma -
pod uticajem glukokortikosteroida
3. Faza iscrpljivanja organizma -
narušavanje homeostatske regulacije i oštećenje jednog ili više sistema organa

STRES

Faza alarmiranja organizma

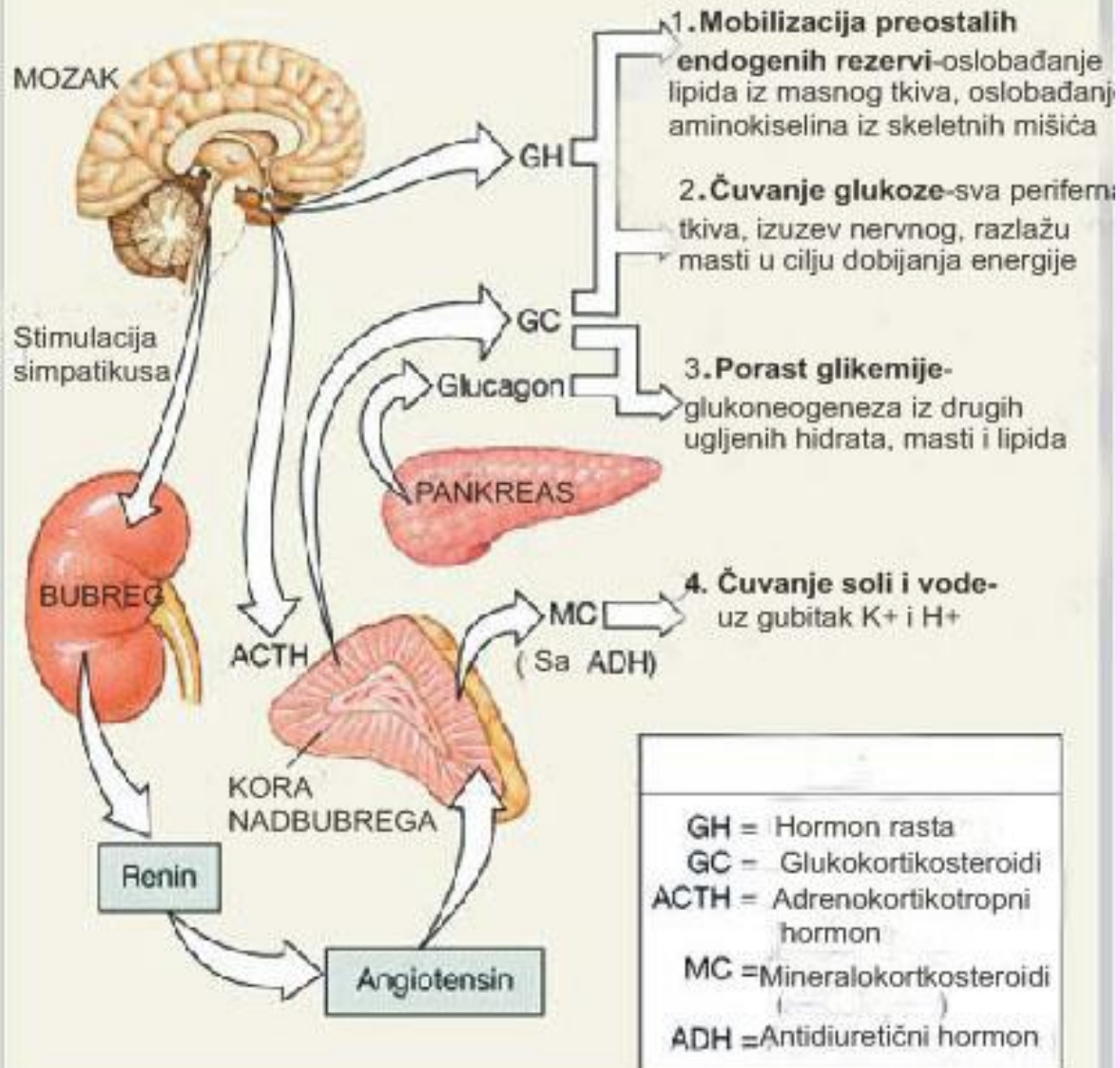
Fight or flight faza - trenutna faza



STRES

FAZA ODBRANE

Dugoročno metaboličko prilagođavanje



STRES

Faza iscrpljivanja organizma

Kolaps vitalnih sistema u organizmu kao:

Iscrpljivanje rezervi lipida

Nemogućnost proizvodnje glukokortikosteroida

Nemogućnost održavanja homeostaze minerala

Oštećenja vitalnih organa - kumulativni efekat



PITANJA ????



POLNI HORMONI

Prof. dr **Danijela Kirovski**
Doc. Dr Ljubomir Jovanović

Katedra za fiziologiju i biohemiju
Fakultet veterinarske medicine

POLNI HORMONI

```
graph TD; A[POLNI HORMONI] --> B[Ženski]; A --> C[Muški];
```

Ženski

Luče ih **jajnici** (ženske polne žlezde) koji imaju endokrinu ali i egzokrinu ulogu (proizvode jajne ćelije)

Muški

Luče ih **semenici** (muške polne žlezde) koji imaju endokrinu ali i egzokrinu ulogu (spermatozoidi)

ŽENSKI POLNI HORMONI

Fiziologija reprodukcije domaćih životinja

Fiziologija reprodukcije domaćih životinja zavisi od **velikog broja faktora** koji uključuju **nervne mehanizme, hormone, feromone** i **senzorne odgovore na različite stimuluse**. Zajedno, ovi faktori dovode do **anatomskih i histoloških** promena na reproduktivnim organima u toku estrusnog ciklusa, ali utiču i na **ponašanje ženki**.



Polni ciklus domaćih životinja

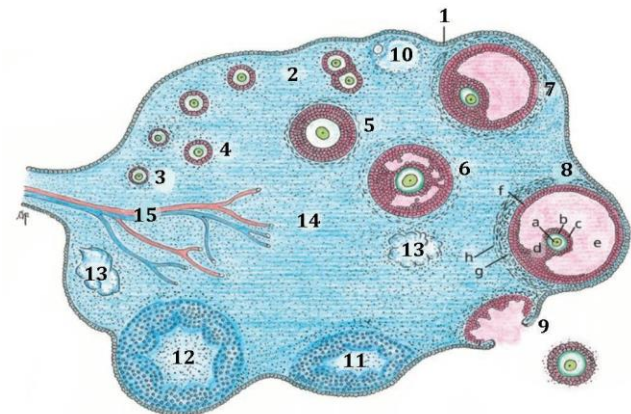
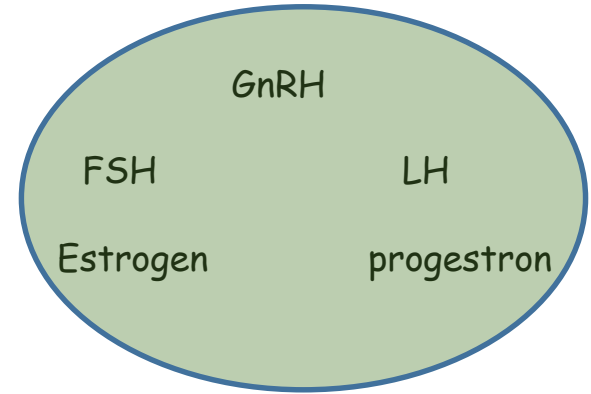
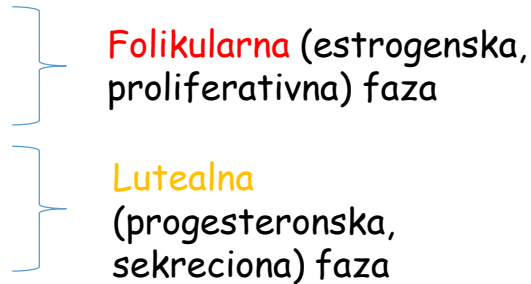
Polni ciklus domaćih životinja predstavlja razdoblje između dva estrusa, a praćen je nizom **morfoloških, histoloških i fizioloških promena** na ženskim polnim organima i **karakterističnim ponašanjem** koji su uslovljeni efektima polnih hormona i dešavaju se ciklično u pravilnim vremenskim razmacima.

Proestrus

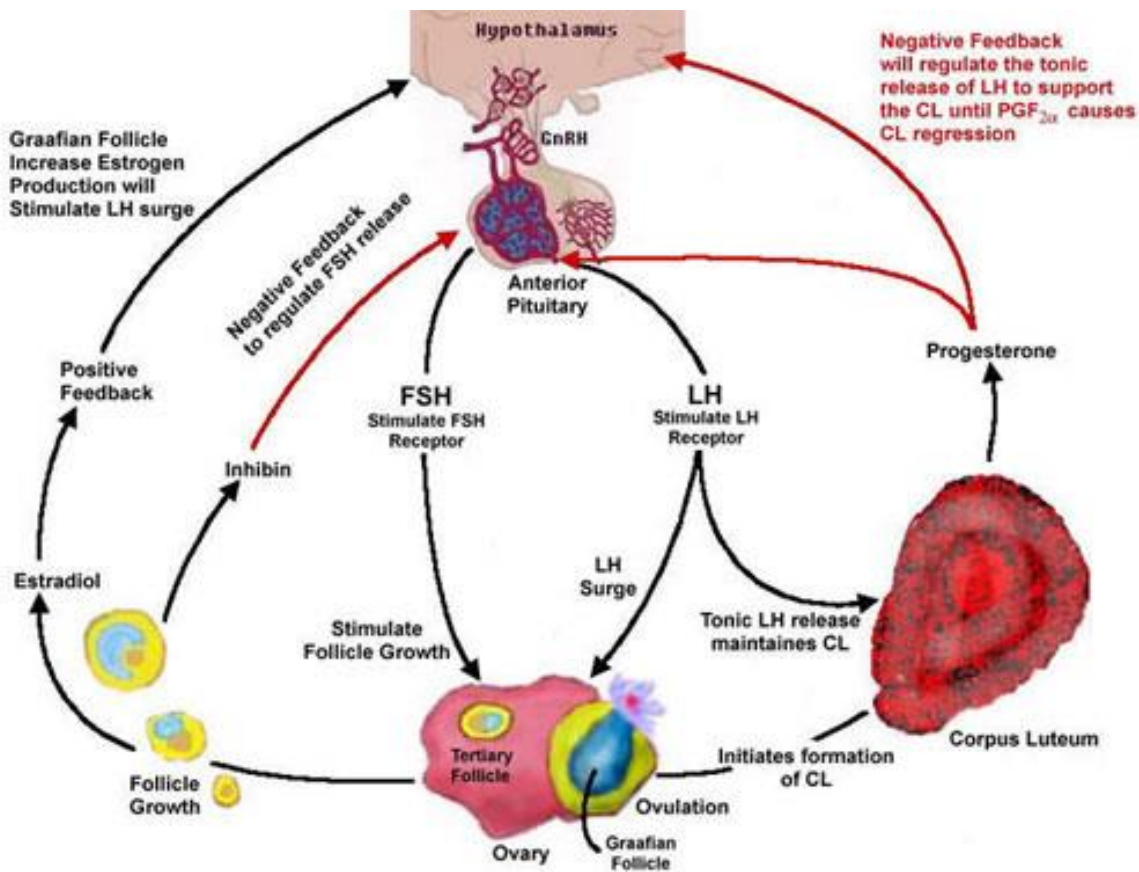
Estrus

Metestrus

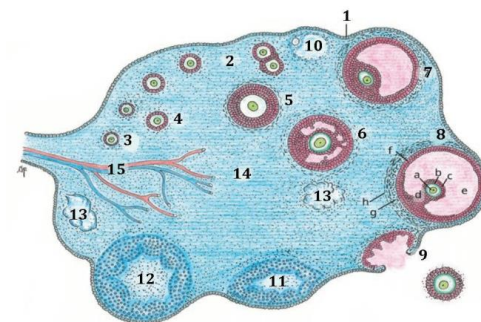
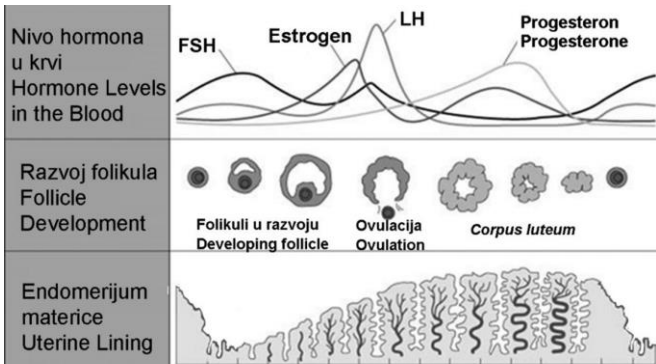
Diestrus



Neuroendokrina regulacija ženke



Povezanost hormona koje proizvode jajnici, hipotalamus i prednji režanj hipofize: GnRH-N – neuroni koji luče GnRH; GnRH – gonadotropni oslobađajući hormon; LH – luteinizirajući hormon; FSH – folikulostimulirajući hormon; Ah – adenohipofiza; Nh – neurohipofiza; NFB – negativna povratna sprega



Polni ciklus domačih živalin

Prosečno
trajanje polnih
ciklusa

Vrsta	Kobile	Junice	Ovce	Koze	Krmače
Trajanje(dani)	18 – 28	19 – 21	14-19 (~16,5)	19 – 21	18-24 (~21)

Poliestrične živalinje



Sezonski poliestrične živalinje



Mono-diestrične



Estrusni ciklus

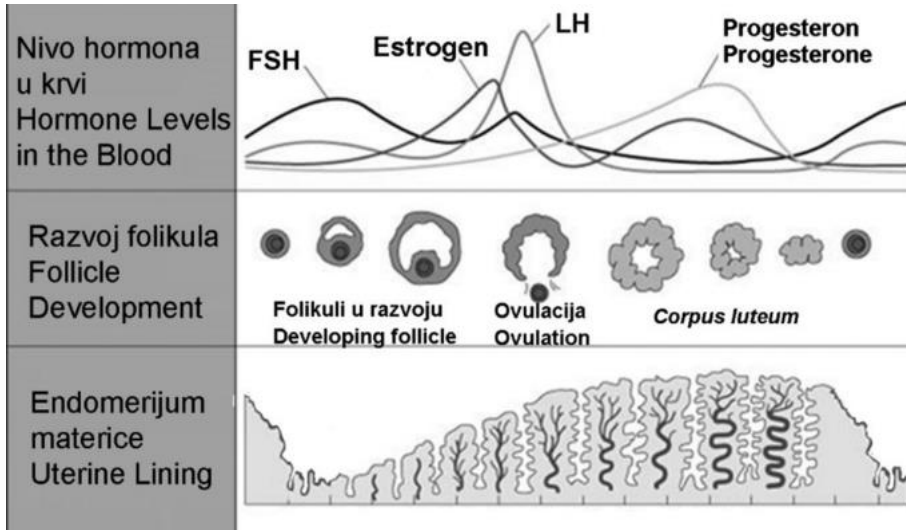
Polni (estrusni ciklus) bazično je sličan kod domaćih životinja, sa pojedinim specifičnostima u okviru vrste.

Parametar ciklusa Parameter	Životinja / Domestic animal					
	Krava / Cow	Kobila / Mare	Ovca / Sheep	Svinja / Pig	Kuja / Bitch	Mačka / Cat
Prvi ulazak u estrus (pubertet) First estrus (puberty)	9–24 meseci 9–24 months	12–19 meseci 12–19 months	4–14 meseci 4–14 months	5–7 meseci 5–7 months	6–24 meseci 6–24 months	4–18 meseci 4–18 months
Tip ciklusa Cycle type	Poliestrična Polyestrous	Sezonski poliestrična (dug dan) Seasonal polyestrous (long days)	Sezonski poliestrična (kratak dan) Seasonal polyestrous (short days)	Poliestrična Polyestrous	Monoestrična/diestrična Mono/diestrous	Sezonski poliestrična Seasonal polyestrous
Trajanje ciklusa Length of the cycle	21 (18–24) dana 21 (18–24) days	21 (19–21) dana 21 (19–21) days	16,5 (14–20) dana 16.5 (14–20) days	21 (18–24) dana 21 (18–24) days	6–12 meseci 6–12 months	6–9 meseci 6–9 months
Trajanje estrusa Estrus duration	18 (12–28) sati 18 (12–28) hours	5 (4,5–7,5) dana 5 (4.5–7.5) days	24–48 sati 24–48 hours	2 (1–5) dana 2 (1–5) days	9 (5–19) dana 9 (5–19) days	3–10 dana 3–10 days
Vreme ovulacije Time of ovulation	10–15 sati posle kraja estrusa 10–15 hours after end of estrus	1–2 dana pre kraja estrusa 1–2 days before end of estrus	12–24 sati pre kraja estrusa 12–24 hours before end of estrus	30–36 sati posle početka estrusa 30–36 hours after start of estrus	1–2 dana estrusa 1–2 days of estrus	Indukovano parenjem Induced by mating
Trajanje graviditeta Pregnancy	282 (274–291) dana 282 (274–291) days	336 (323–341) dana 336 (323–341) days	150 (140–160) dana 150 (140–160) days	114 (110–116) dana 114 (110–116) days	63 (60–65) dana 63 (60–65) days	63–65 dana 63–65 days

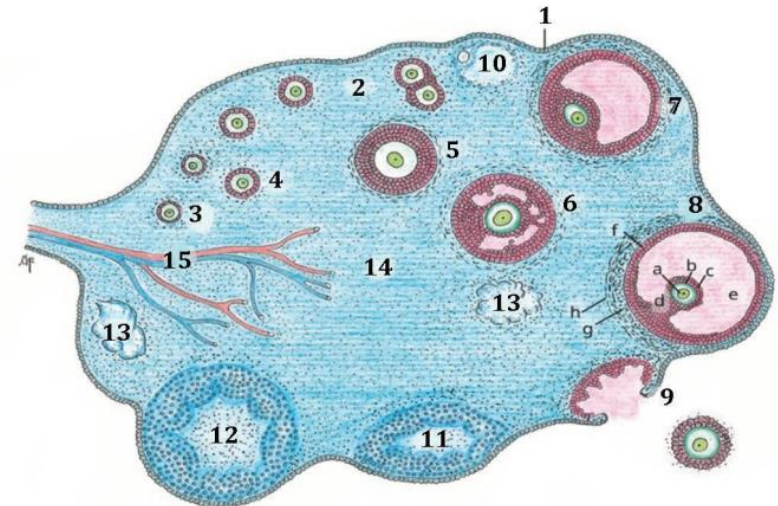


Polni ciklus domaćih životinja

Polni (estrusni ciklus) bazično je sličan kod domaćih životinja, sa pojedinim specifičnostima u okviru vrste.



Povezanost hormona koje proizvode jajnici, hipotalamus i prednji režanj hipofize: GnRH-N – neuroni koji luče GnRH; GnRH – gonadotropni oslobađajući hormon; LH – luteinizeirajući hormon; FSH – folikulostimulirajući hormon; Ah – adenohipofiza; Nh – neurohipofiza; NFB – negativna povratna sprega



POLNI CIKLUS

Menstrualni ciklus (žena) - početak ciklusa je **MENSTRUACIJA**

28 dana

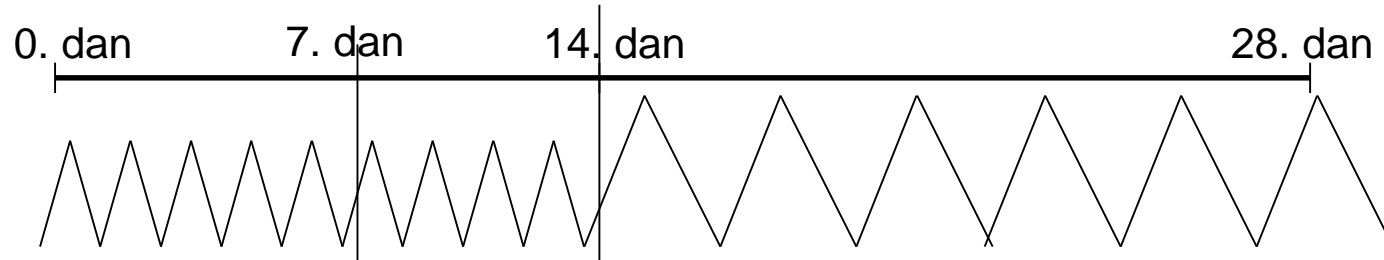
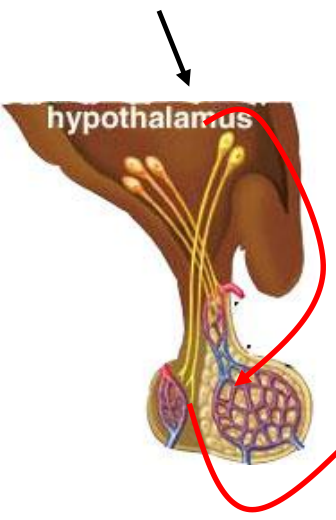


Estrusni ciklus (ženke domaćih životinja) - početak ciklusa je **ESTRUS**

Krava (poliestrična) - 21 dan

MENSTRUALNI CIKLUS

?



GnRH

FSH i LH

FSH

LH

Folikularna faza

Lutealna faza

Ovarijalni ciklus



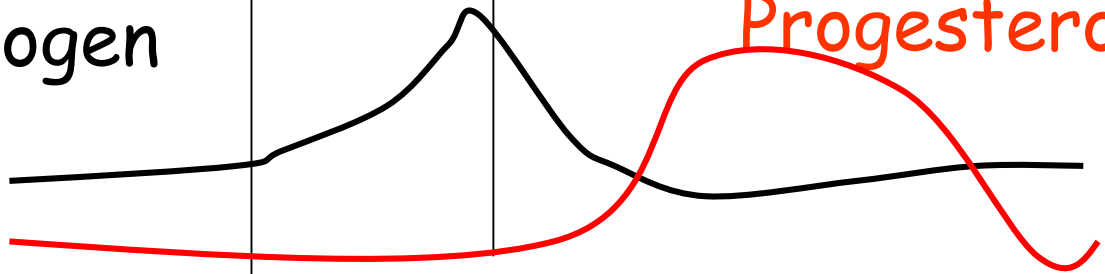
6-12 f Inhibin

1 folikul

OVULACIJA

Estrogen

Progesteron



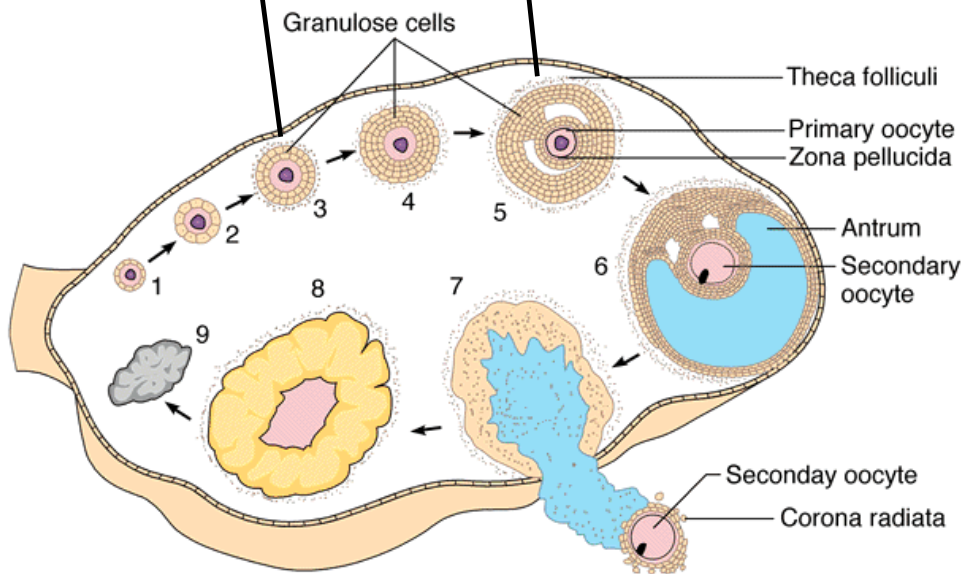
ŽENSKI POLNI HORMONI

STEROIDNI HORMONI

Estrogeni

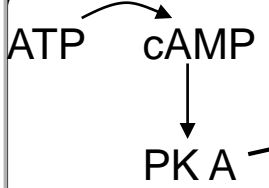
Estradiol, estron i estriol

Sinteza



Sinteza estrogena

LH



Holesterol estar

Androstendion

Ćelije teke interne

androstenedion

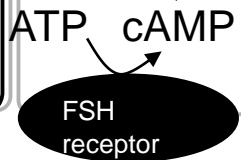
cirkulacija

Bazalna membrana

androstenedion

Aromataza ↓

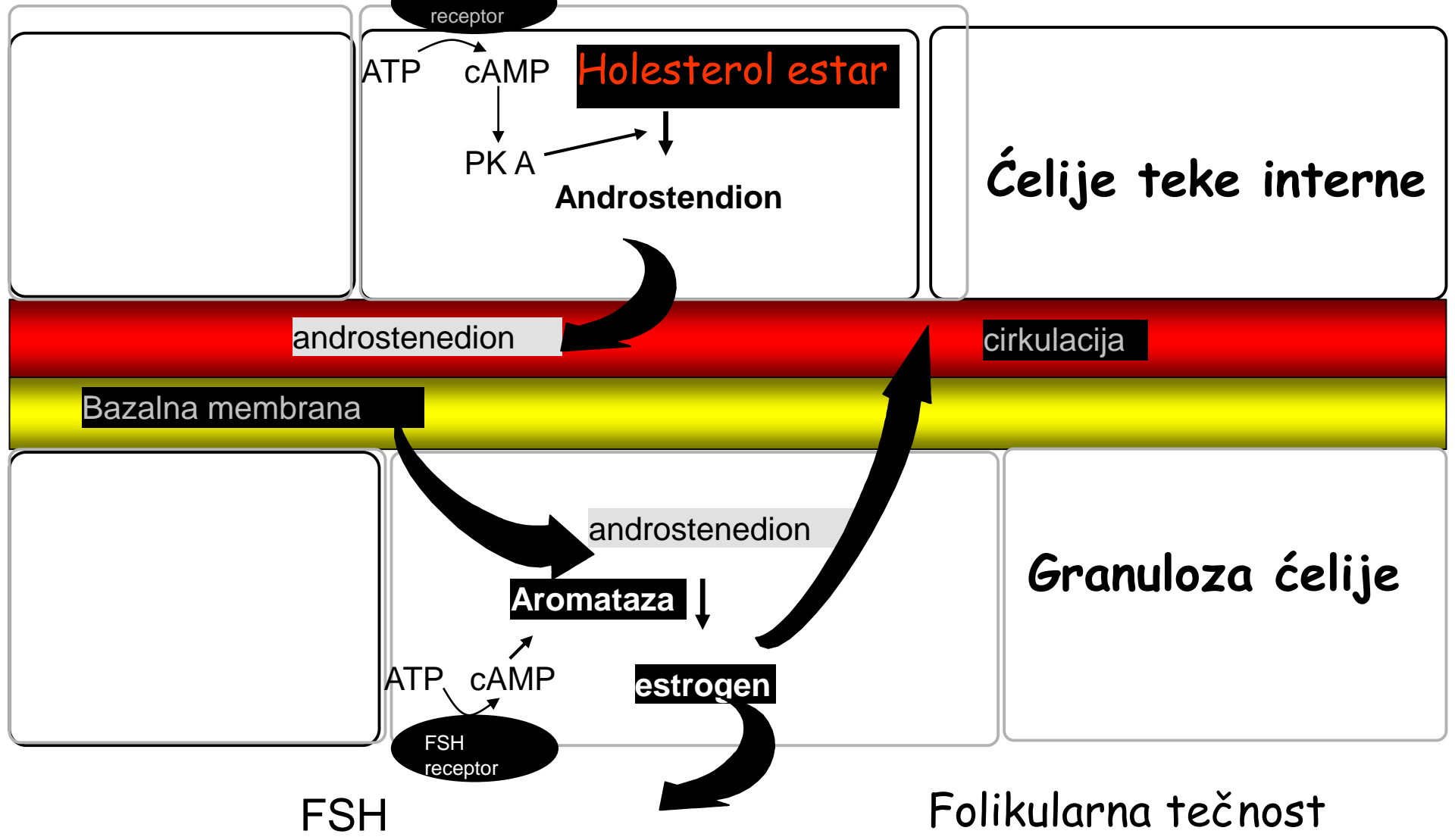
estrogen



Granuloza ćelije

FSH

Folikularna tečnost



Transport estrogena

cirkulacija

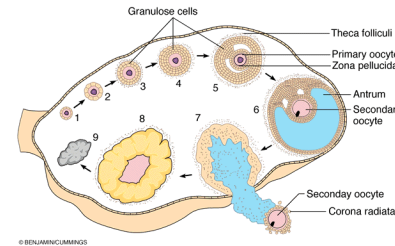
Estrogen vezan za albumine i globuline

Biološki efekti estrogena

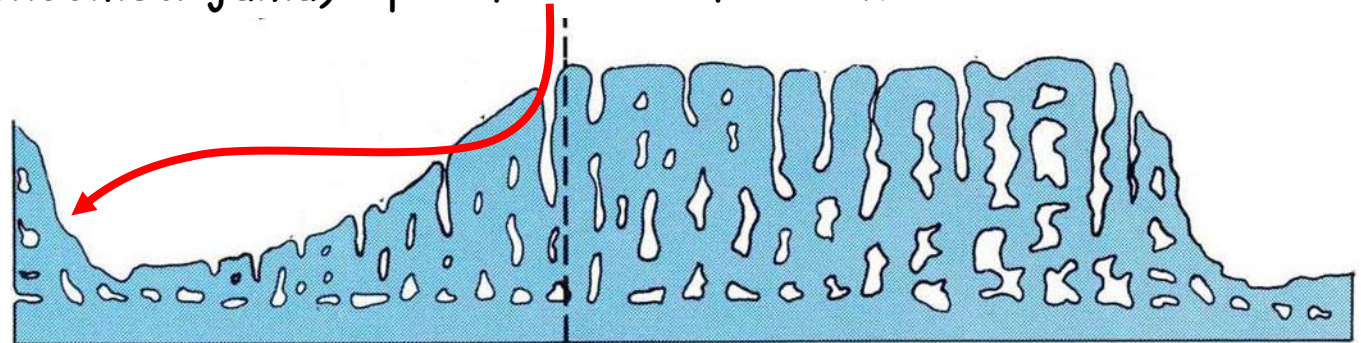
Efekti na polne organe

estrogen

Promene na jajniku - folikularna faza ciklusa
razvoj folikula



Promene na materici (endometriju) - proliferativna faza ciklusa



Biološki efekti estrogena

Promene na jajovodu, vagini vulvi - hiperemija, edematozna, otapanje sluznog čepa

Promene na vagini kuje - orožavanje epitela

Efekti na sekundarne polne osobine

Promene na mlečnoj žlezdi - stimulacija razvoja mlečnih kanalića

Vrsta i raspored dlaka i perja, ženstveno ponašanje žena (estrus ženki)

Drugi efekti

Anabolički na sintezu proteina - tov

Povećavaju masne depoe

Imaju efekat aldosterona - zadržavaju vodu (nadutost pred porođaj)

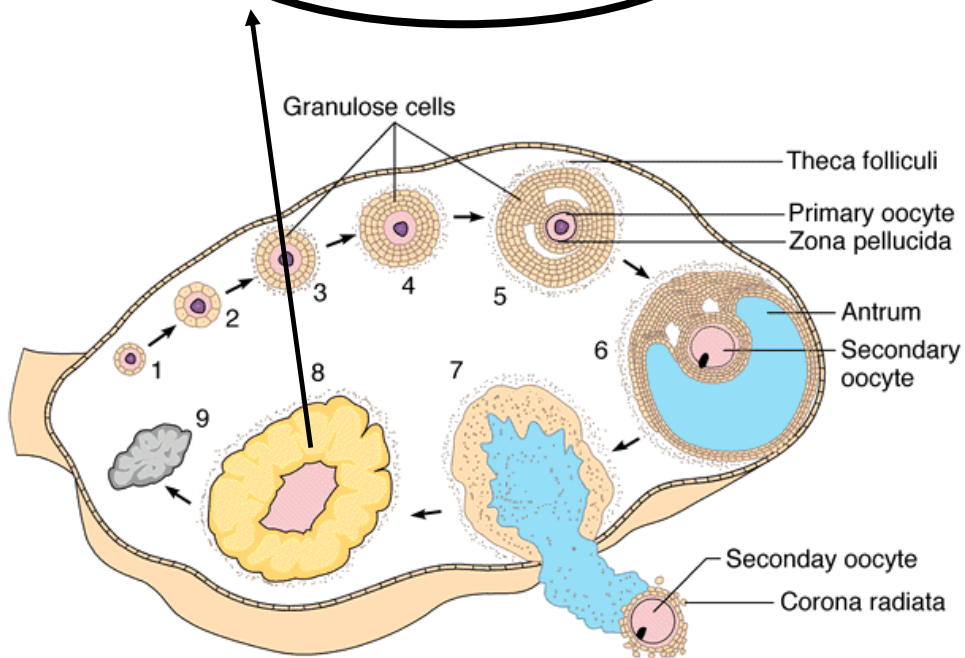
Omekšavaju kosti (pred porođaj)

ŽENSKI POLNI HORMONI

STEROIDNI HORMONI

Progesteron

Sinteza



Sinteza i transport progesterona

LH

LH receptor

ATP

cAMP

PKA

Holesterol estar

Progesteron

Granuloza i teka luteinske ćelije

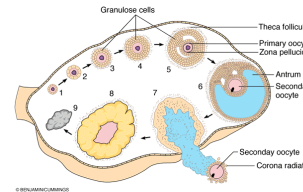
Progesteron vezan za albumine i globuline

Biološki efekti progesterona

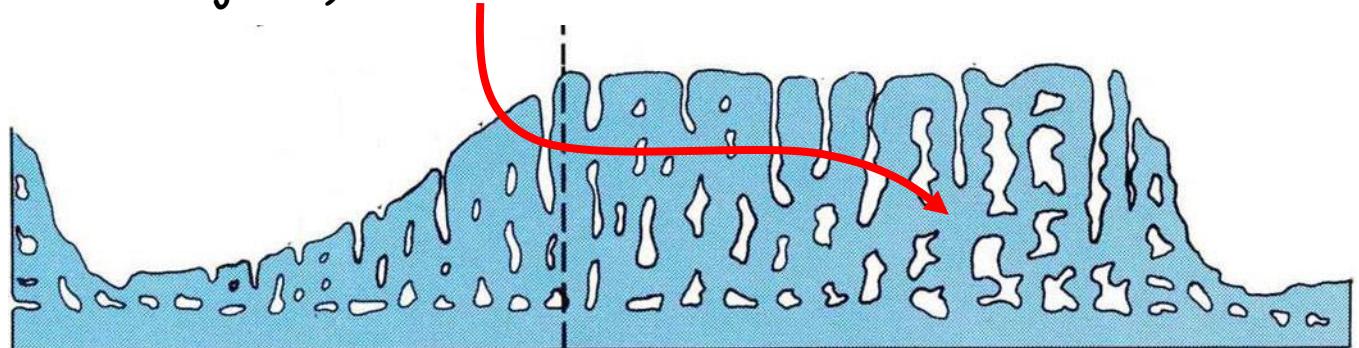
cirkulacija

progesteron

Promene na jajniku - lutealna faza ciklusa



Promene na materici (endometriju) - sekretorna faza ciklusa



Biološki efekti progesterona

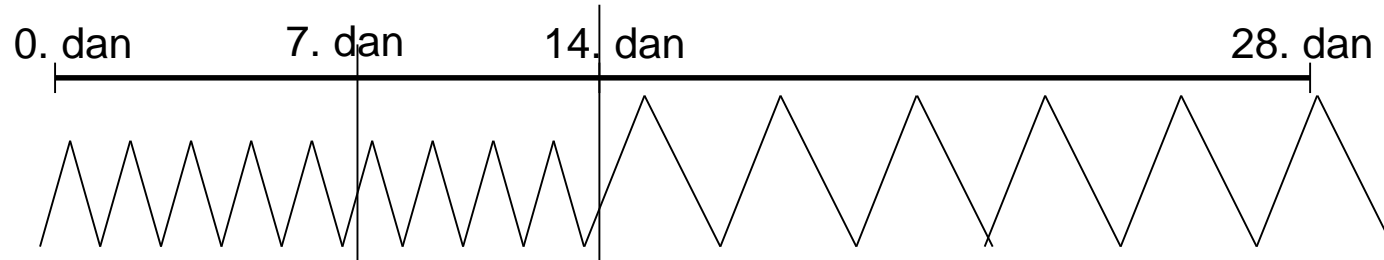
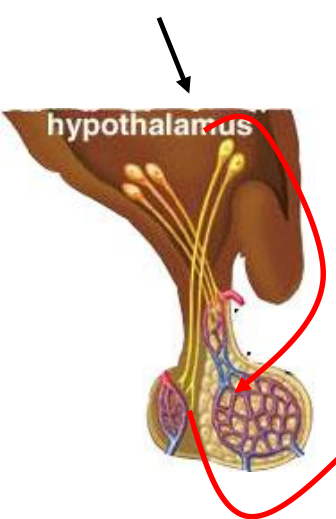
Zatvara cervikalni čep (koristi se kao kontraceptivno sredstvo)

Promene na mlečnoj žlezdi - stimulacija razvoja žlezdanog parenhima

Nervoza žena

NEMA GRAVIDITETA

?



GnRH

FSH i LH

FSH

LH

0. dan

7. dan

14. dan

28. dan

Folikularna faza

Lutealna faza

Ovarijalni ciklus



PgF2α

uterusa

LUTEOLIZA

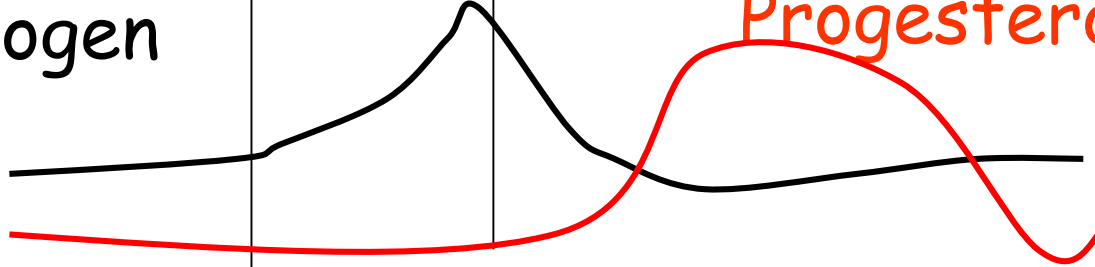
6-12 f Inhibin

1 folikul

OVULACIJA

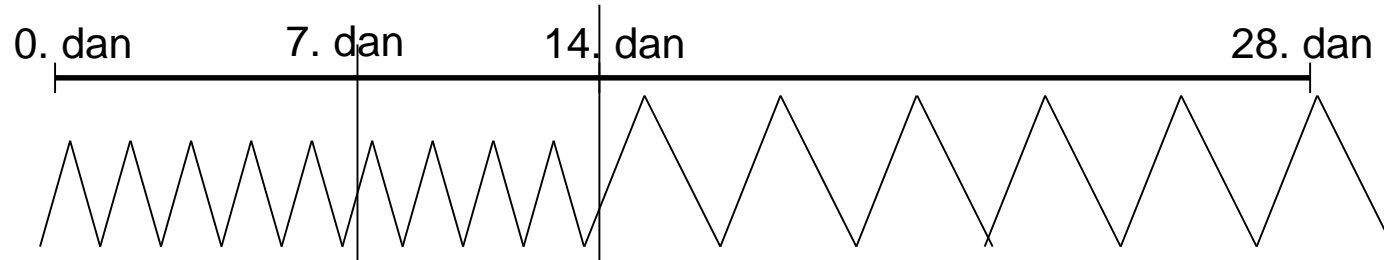
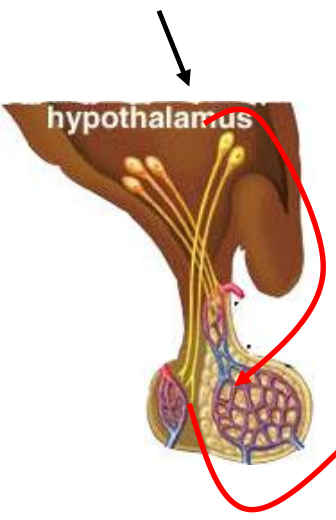
Estrogen

Progesteron



IMA GRAVIDITETA

?



GnRH

FSH i LH

FSH

LH

0. dan

7. dan

14. dan

28. dan

Folikularna faza

Lutealna faza

Ovarijalni ciklus



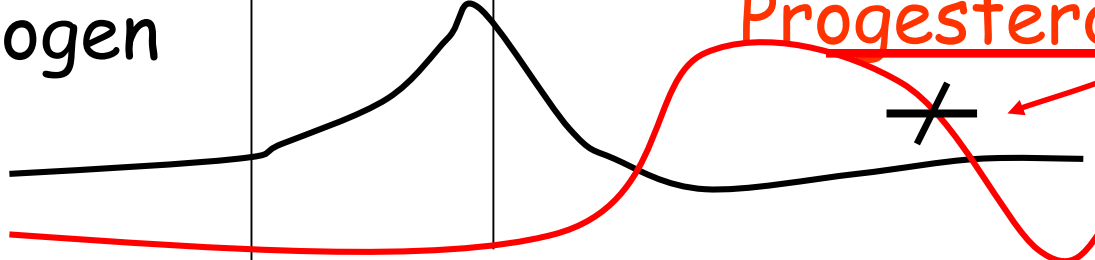
6-12 f Inhibin

1 folikul

OVULACIJA

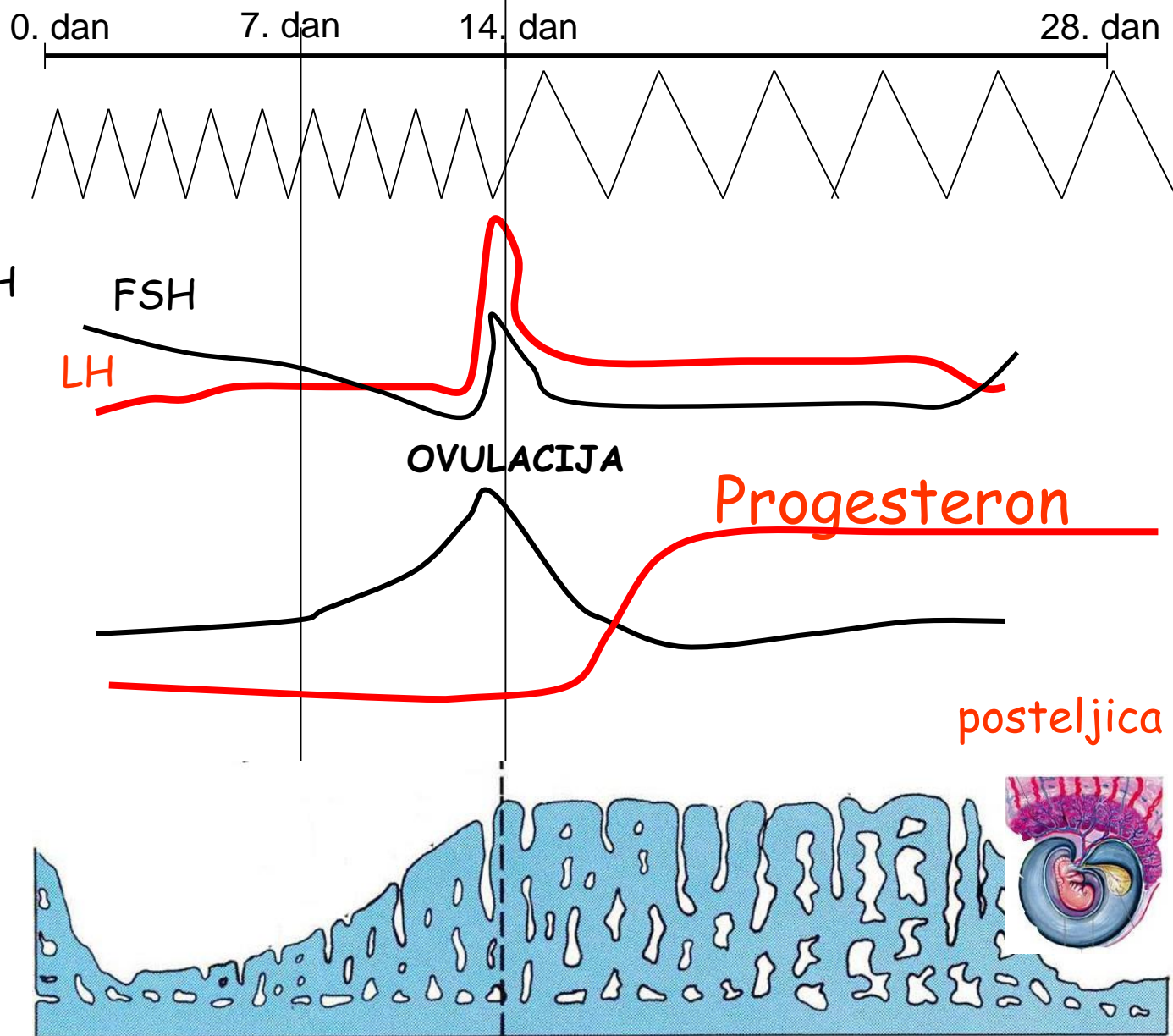
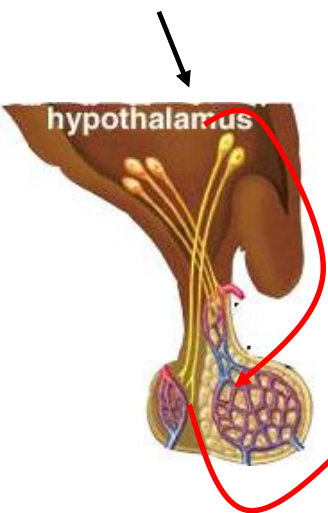
Estrogen

Progesteron



IMA GRAVIDITETA

?



GRAVIDITET

Hormoni posteljice



Horionski gonadotropin (efekat LH)

održava žuto telo

otkriva se u urinu u prvih 15 dana graviditeta

Ekvini gonadotropin (serum ždrebkih kobila)

Otkriva se u urinu posle 40. dana

Efekat FSH

Progesteron

Estrogen - sintetize se samo u sadejstvu sa
fetusa

KRAJ GRAVIDITETA

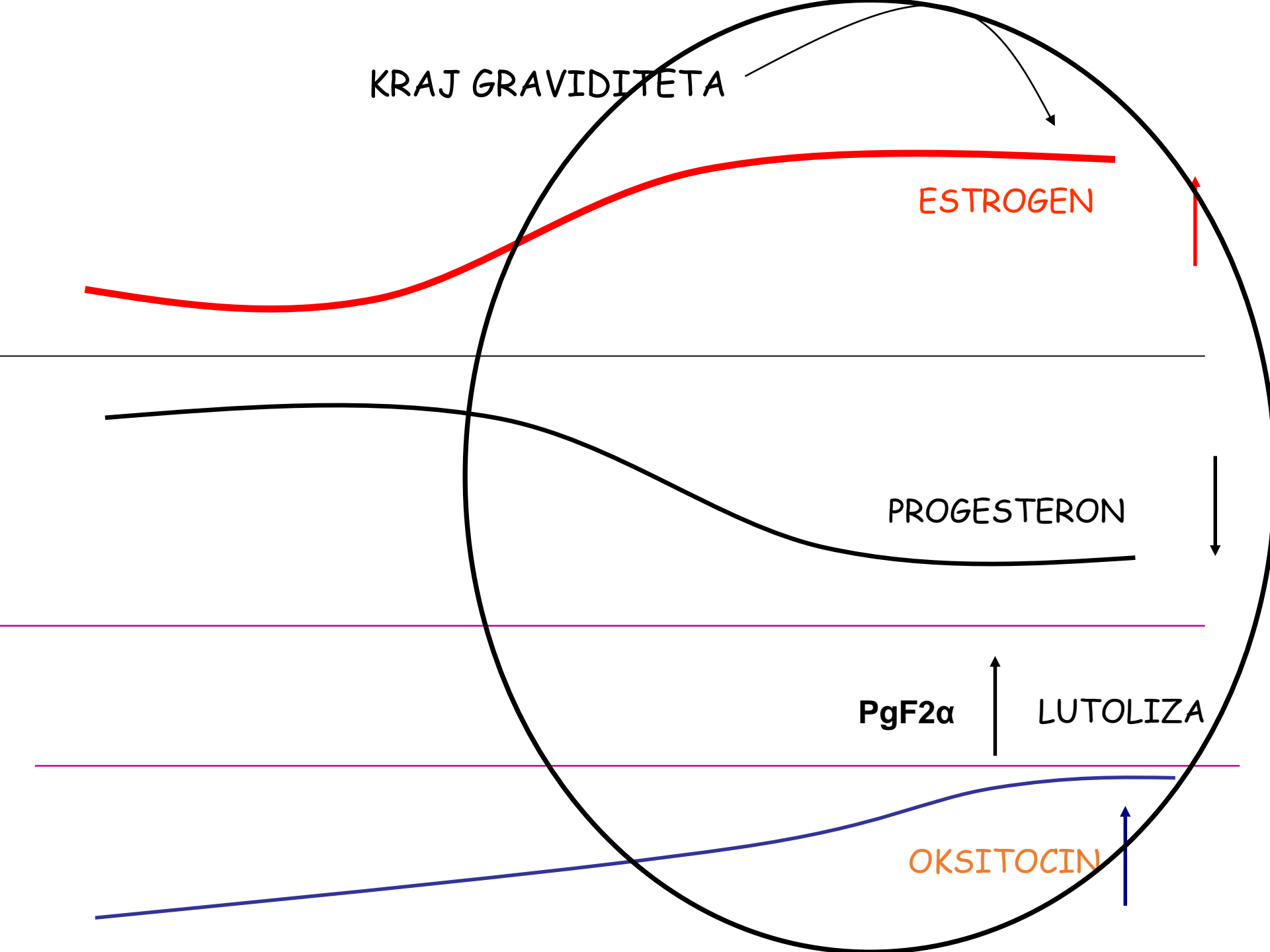
ESTROGEN

PROGESTERON

PgF2 α

LUTOLIZA

OKSITOCIN

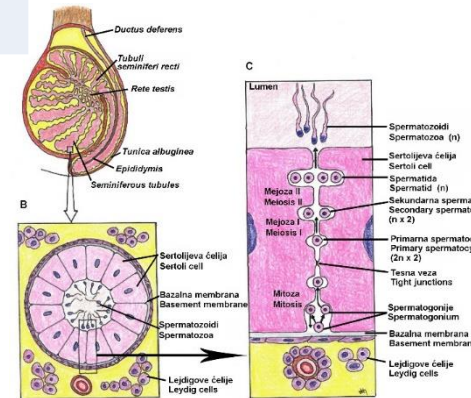


MUŠKI POLNI HORMONI

Početak spermatogeneze-polna zrelost (pubertet)

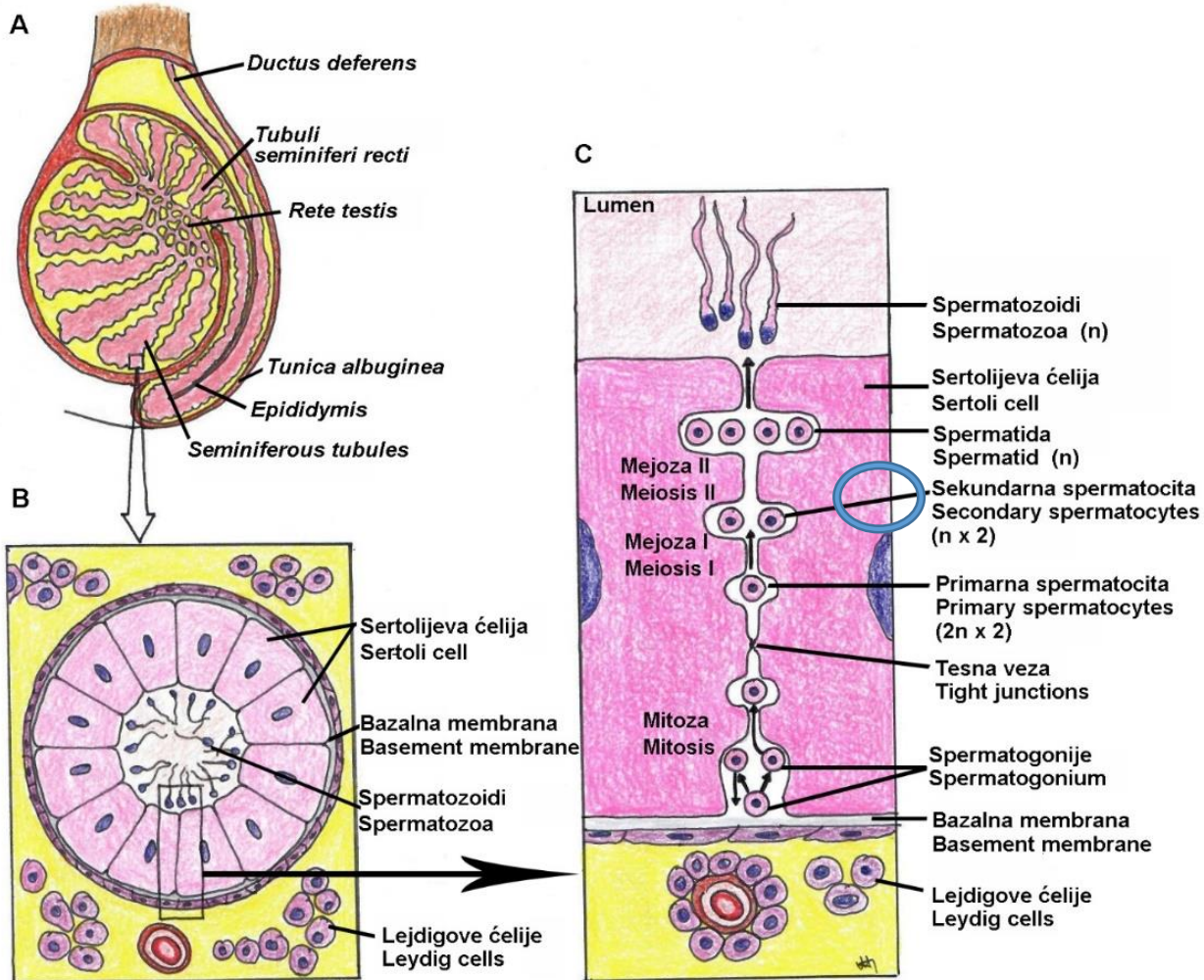


Životinjska vrsta	Pastuv	Bik	Nerast	Ovan	Pas
Početak spermatogeneze (meseći)	15-24	9	5-6	4-5	4-6
Puna polna zrelost	2-3 god	2-3 god	7 meseci	5-6 meseci	8-9 meseci



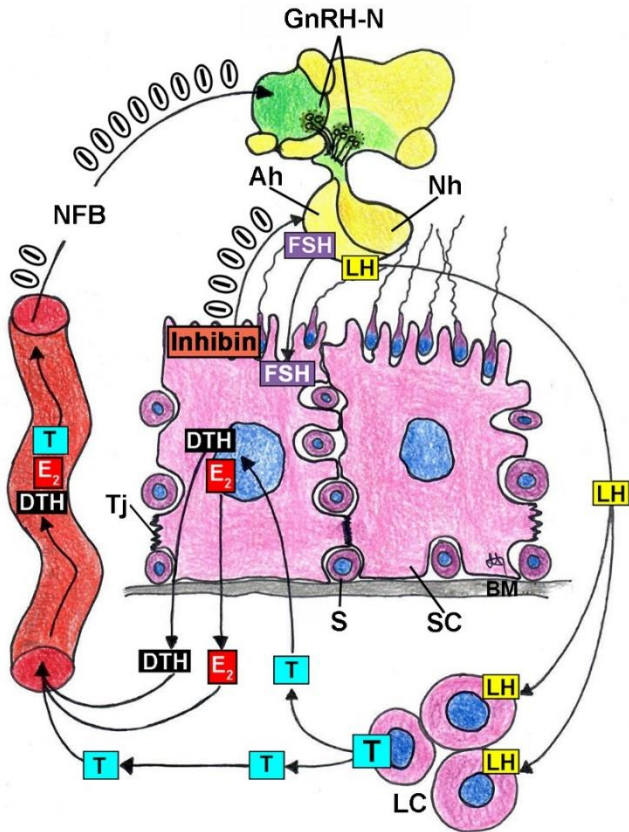
Proces spermatogeneze - faze

Semeni epitel- tipovi ćelija?



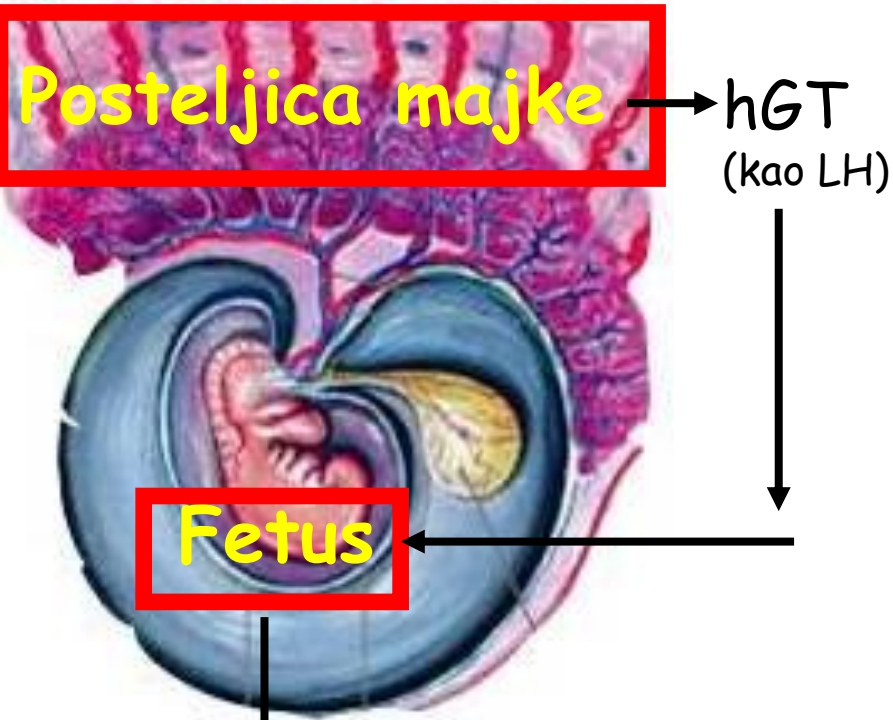
Spermiogeneza
↑
Mejoza spermatocita
↑
Spermatocitogeneza

Proces spermatogeneze - regulacija



Povezanost hormona koje proizvode Sertolijeve ćelije, Lejdigove ćelije, hipotalamus i prednji režanj hipofize: GnRH-N – neuroni koji luče GnRH; GnRH – gonadotropni oslobađajući hormon; LH – luteinizeirajući hormon; FSH – folikulostimulirajući hormon; Ah – adenohipofiza; Nh – neurohipofiza; NFB – negativna povratna sprega; Tj – Tesna veza; S – spermatogonija; SC – Sertolijeva ćelija; BM – bazalna membrana; LC – Lejdigova ćelija; T – testosteron; E₂ – estrogen; DHT – dihidrotestosteron . (Arhiv Fakulteta veterinarske medicine)

Fetalni razvoj



hGT
(kao LH)

Fetus

Fetus luči muške polne hormone
(potrebni za spuštanje semenika
Diferentovanje kanala)

Pre Puberteta

Gonadotropini (LH i FSH) iz hipofize se gotovo ne luče

Slaba aktivnost

Posle Puberteta

Gonadotropini (LH i FSH) iz hipofize se luče

Stimulacija testisa

Spermatogeneza

Biološki efekti testosterona

Androgeni efekat

A. Primarne polne odlike

- razvoj muških polnih organa
- razvoj akcesornih polnih žlezda
- spermatogeneza

B. Sekundarne polne odlike

- kosmatost
- izgled, građa kože, glas
- libido

Biološki efekti testosterona

Anabolički efekat

- dovode do retencije azotnih sastojaka i elektrolita
- stimulišu sintezu proteina
- povećavaju se i bubrezi
- razvija se i jača mišićna masa (anabolici)
- intenziviraju metaboličke procese

Biološki efekti testosterona

Anabolički efekat

Androgeni:

metabolički efekat : primarne polne odlike = **1 : 1**

Sintetski anabolici: 20 : 1

Daju se rekonvalescentima u terapiji

Podstiču katabolizam masti (kastracija => bolji tov)



Chicago 2005