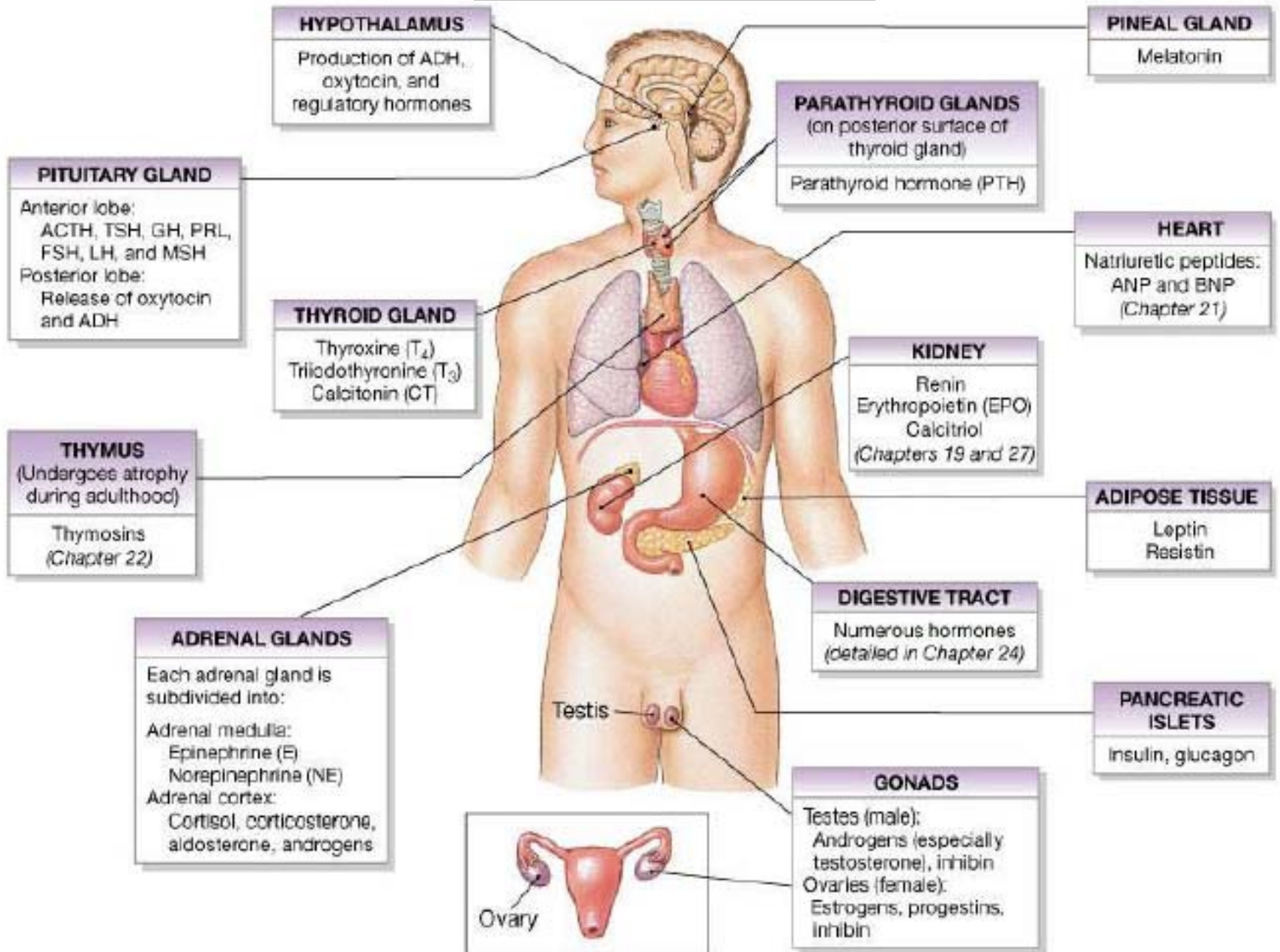


Endokrinológia



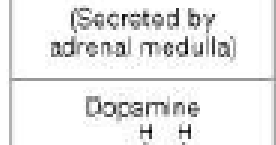
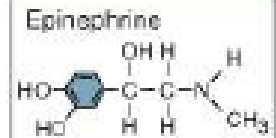
Hormonok kémiai osztályozása

AMINO ACID DERIVATIVES
Small molecules structurally related to individual amino acids

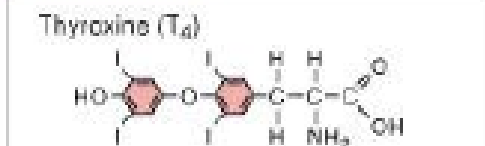
DERIVATIVES OF TYROSINE

DERIVATIVE OF TRYPTOPHAN

CATECHOLAMINES



THYROID HORMONES
(Secreted by thyroid gland)



GLYCOPROTEINS

Pituitary gland
Thyroid-stimulating hormone (TSH)
Luteinizing hormone (LH)
Follicle-stimulating hormone (FSH)

Kidneys
Erythropoietin (EPO)

Reproductive organs
Inhibin



PEPTIDE HORMONES
Chains of amino acids

EICOSANOIDS
Lipid derivatives of arachidonic acid

include:
Leukotrienes
Prostaglandins
Thromboxanes
Prostacyclins

EXAMPLE:
Prostaglandin E

CCCCC/C=C\C/C=C\C/C=C\C/C=C\C/C=C\CCCC(=O)O

SHORT POLYPEPTIDES AND SMALL PROTEINS
(Under 200 amino acids)

Hypothalamus
ADH, oxytocin, regulatory hormones

Pituitary gland
ACTH, growth hormone (GH), MSH, prolactin (PRL)

Pancreas
Insulin, glucagon

Parathyroid gland
Parathyroid hormone (PTH)

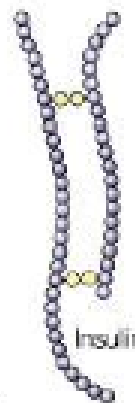
C cells of thyroid
Calcitonin (CT)

Heart
Atrial natriuretic peptide (ANP)
Brain natriuretic peptide (BNP)

Adipose tissue
Leptin, resistin

Lymphatic system
Hormones discussed in Chapter 22

Digestive tract
Hormones discussed in Chapter 24



Insulin

STEROID HORMONES
Structurally related to cholesterol

Gonads
Androgens
Estrogens
Progesterins

Adrenal cortex
Mineralocorticoids
Glucocorticoids
Androgens

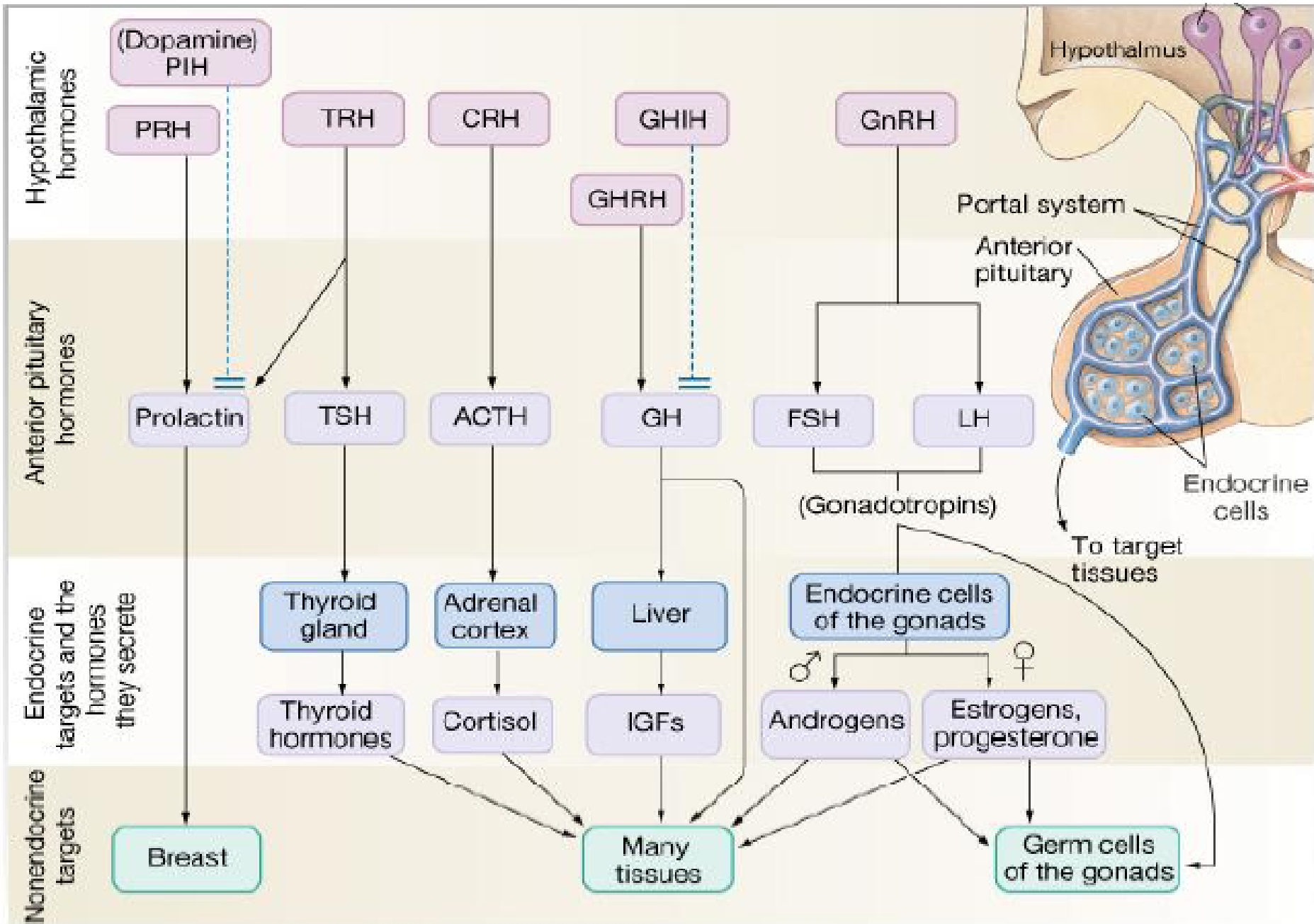
Kidneys
Calcitriol

EXAMPLE:
Estradiol, an estrogen

CC1=CC=C2C3=C1C=CC(=C3)O

LIPID DERIVATIVES

Hipotalamo-hipofízéális rendszer - Adenohipofízis



Biokémiai csoportok

1. Choriosomatototrop hormonok:

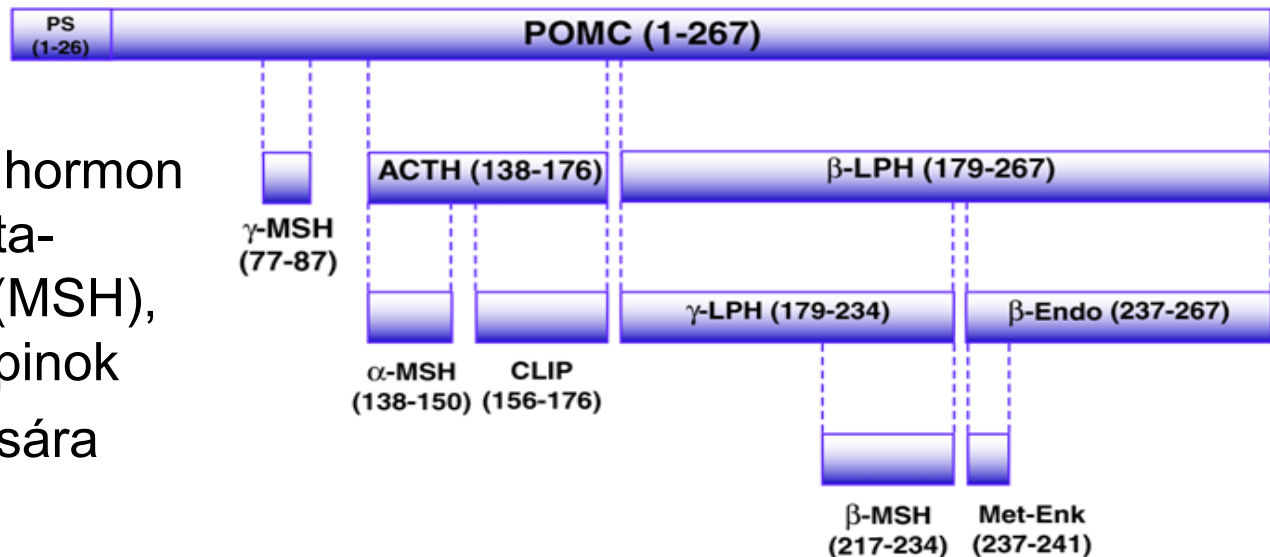
- Prolaktin
- Növekedési hormonok (GF)

2. Glikoproteinek

- tireoidstimuláló hormon (TSH)
- Gonadotropinok- Follikulusz stimuláló hormon (FSH) és (Luteinizáló hormon) LH

3. POMC (proopiomelanokortin) – származékok

- Adrenokortikotrop hormon (ACTH), melanocita-stimuláló hormon (MSH), endorfinok, lipotropinok
- Kortikoliberin hatására expresszálódnak

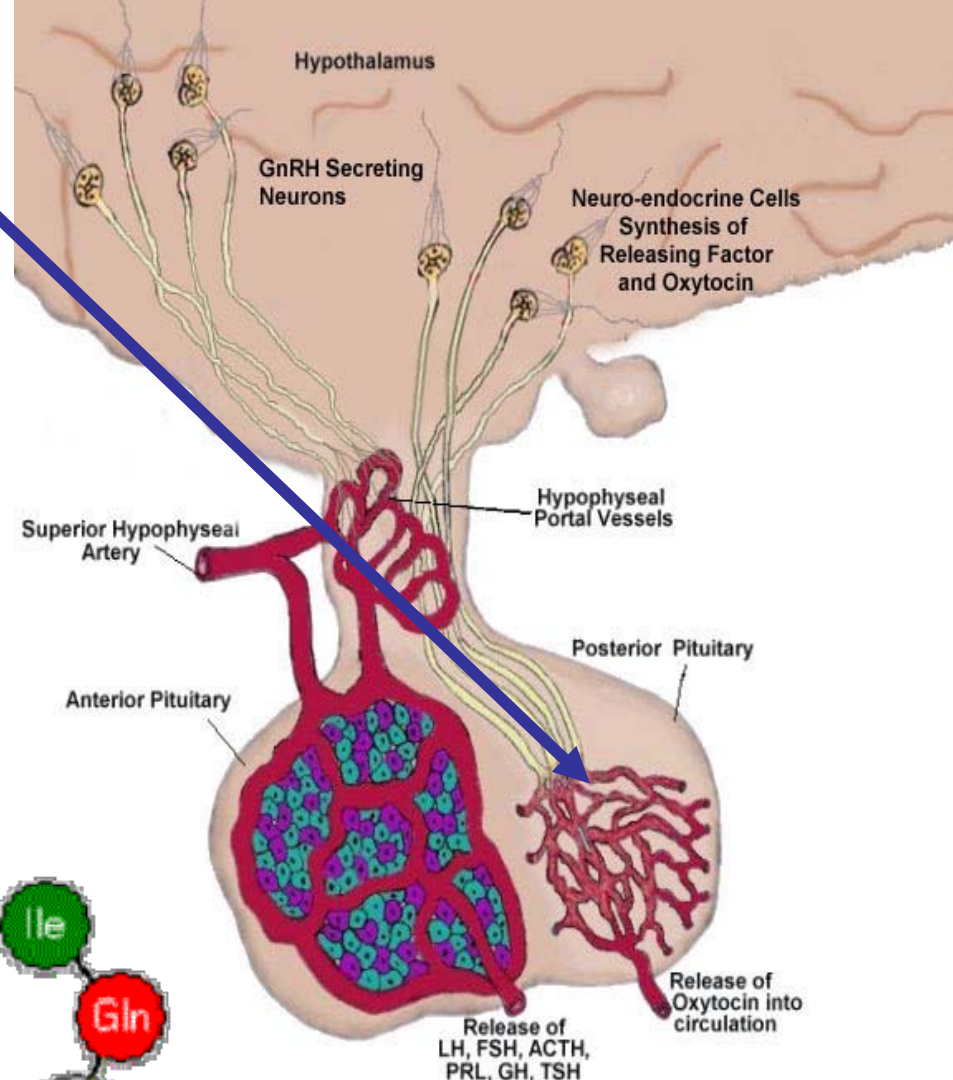
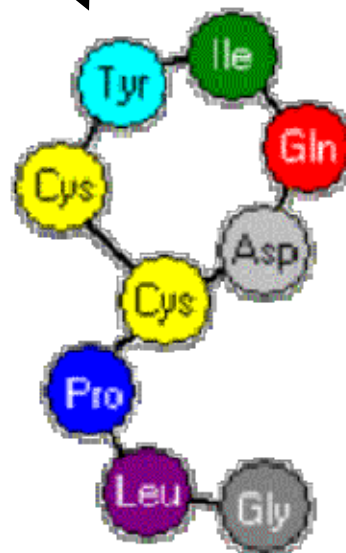
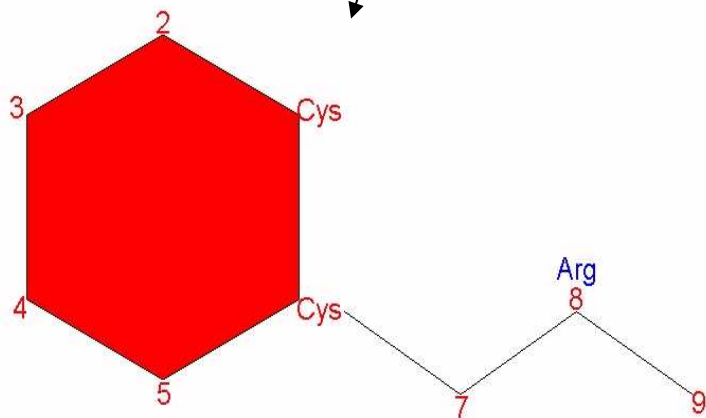


GF:

- Emelik az inzulin szintet
- Ezáltal a glukoneogenezist gátolják
- **HIPERFUNKCIÓ**
 - arányos óriás
 - öregkorban akromegália
- **HIPOFUNKCIÓ:**
 - törpenövés

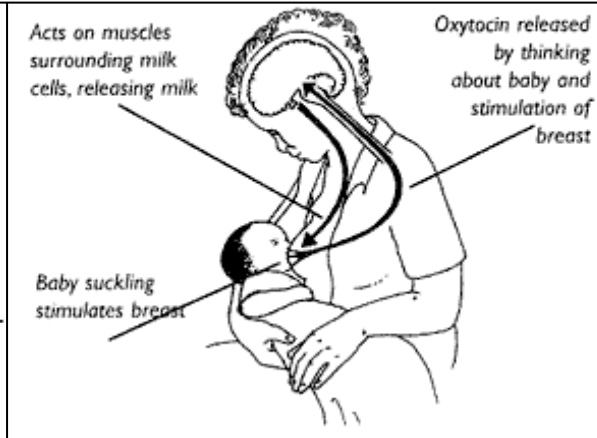
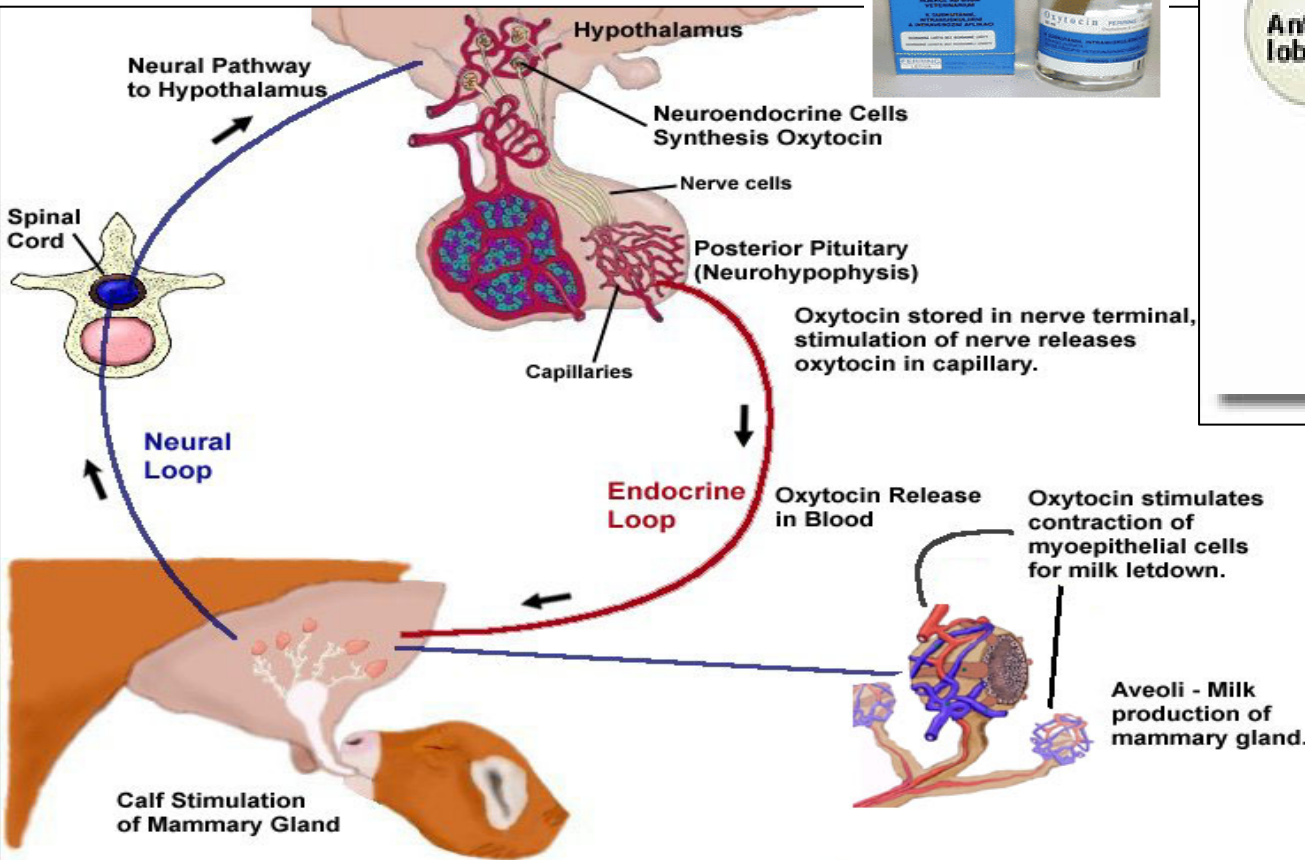
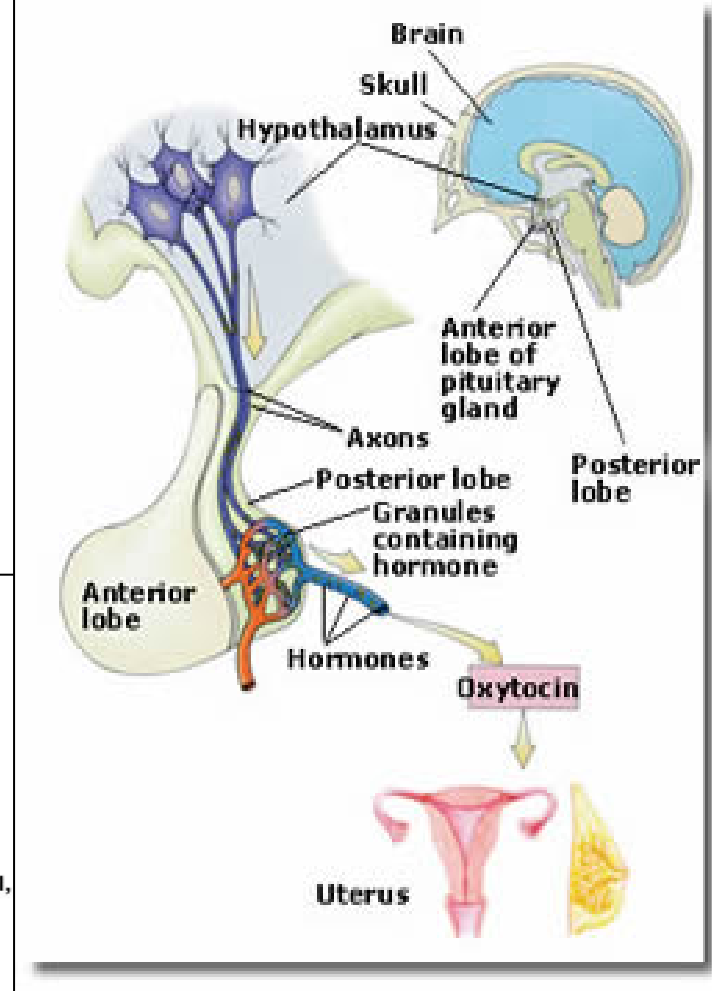
Neurohipofízis

- Nem termel hormonokat, csak tárol
- Nucl. supraopticus et paraventricularis
- Stimuláció hatására ürít
- Két 9 aminosavból álló peptid
Arg-vazopresszin(ADH) és oxitocin



Oxitocin

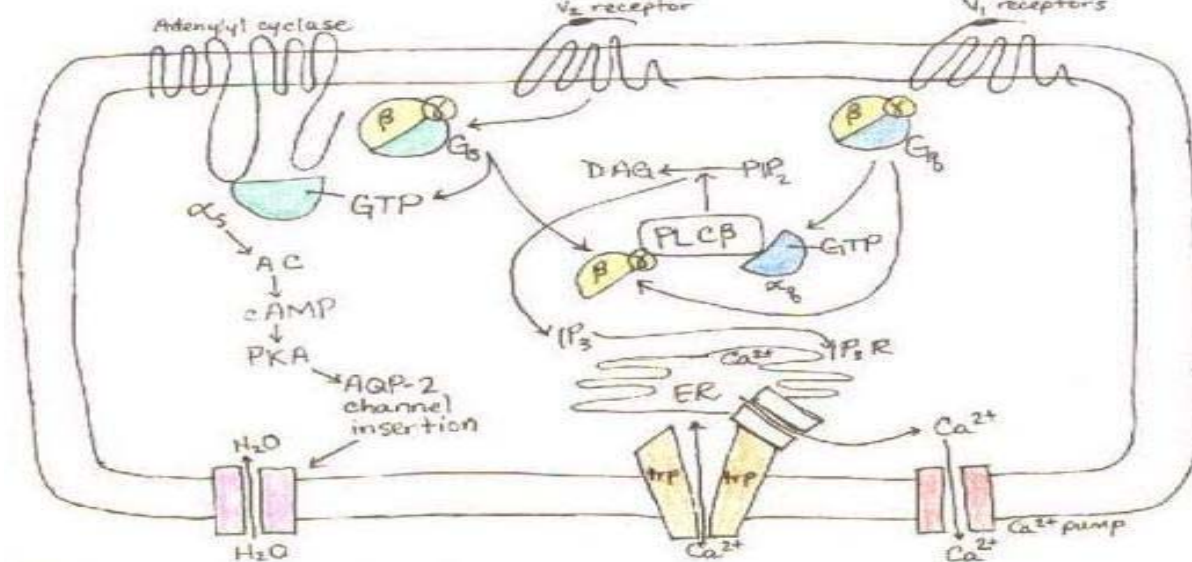
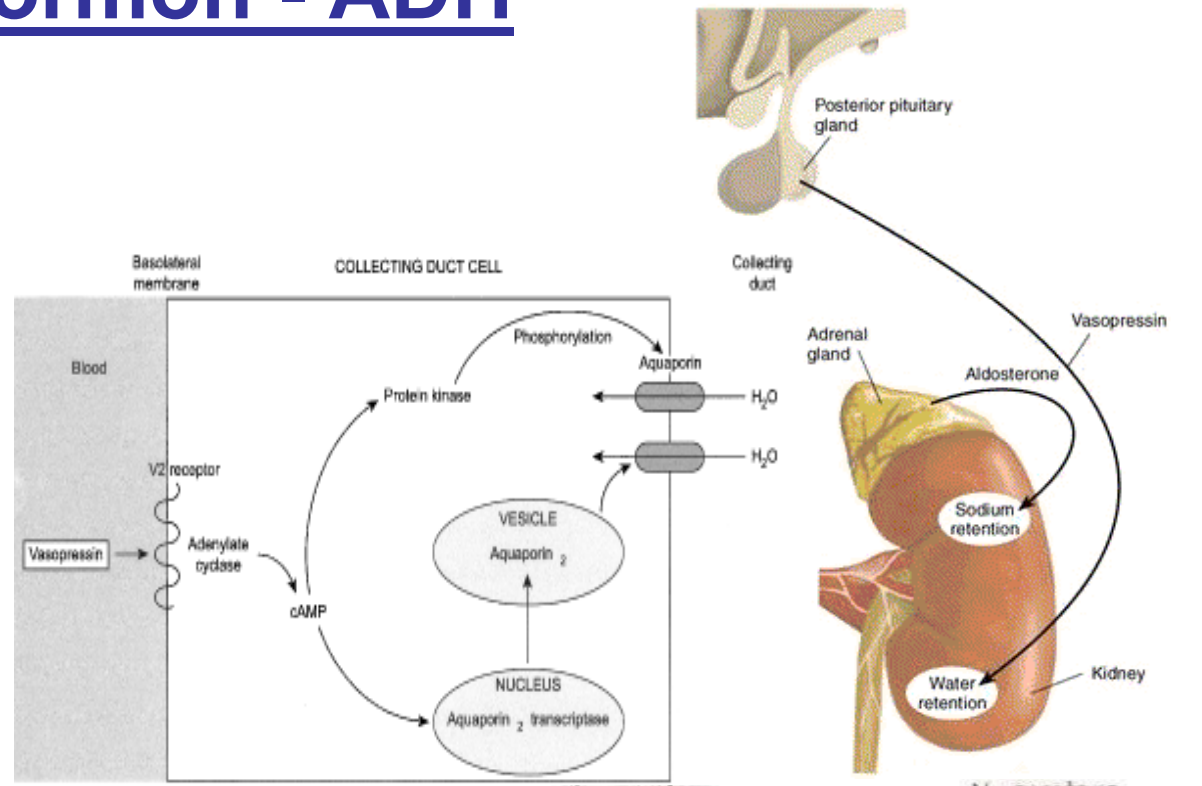
- Mechanikai ingerre szabadul fel
- Kitolási szakaszban és a szoptatásban szerep
- Ösztrogének fokozzák a hatását
- Gesztagének gátolják – koraszülés leállítására
- Oxitocinnal a szülés elindítható



Antidiuretikus hormon - ADH

- Jelentős szerep a koncentrált vizelet előállításában
- Izozmózis és izovolémia
- HIPOFUNKCIÓ
Diabetes insipidus
- HIPERFUNKCIÓ
Schwartz-Bartter-szindróma

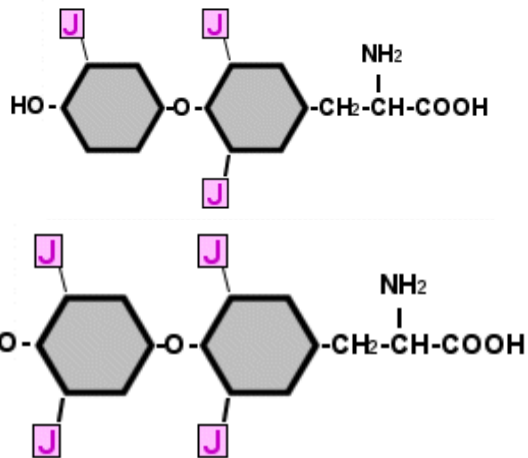
Hormonal Control of the Kidney



Pajzsmirigy hormonok



Általános jellemzők



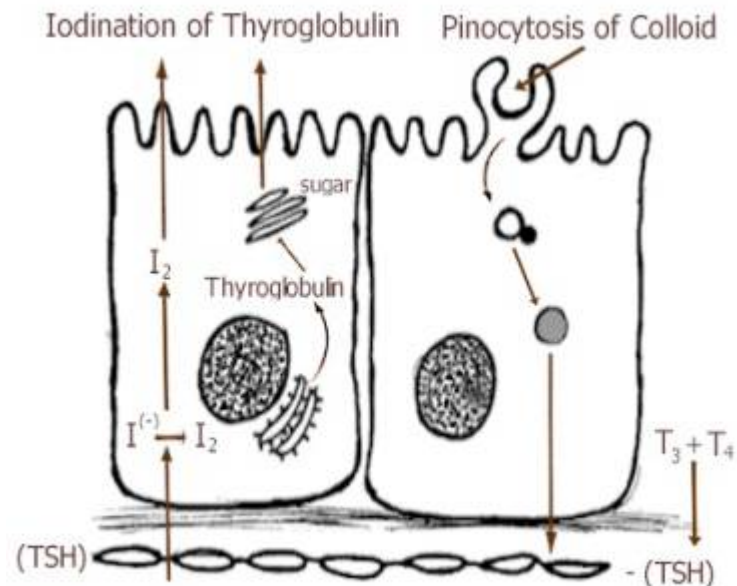
- Kémiaailag aminosav-származékok
- Intracellulárisan ható hormonok
- Az általuk kiváltott válasz hosszú
→transzkripció hatás

Szabályozás

- Hipotalamusz – tireoliberin (TRH)
- Adenohipofízis - TSH
- Negatív feedback hatás
- A tiroxin gátolja a TRH szekrécióját

Szintézis

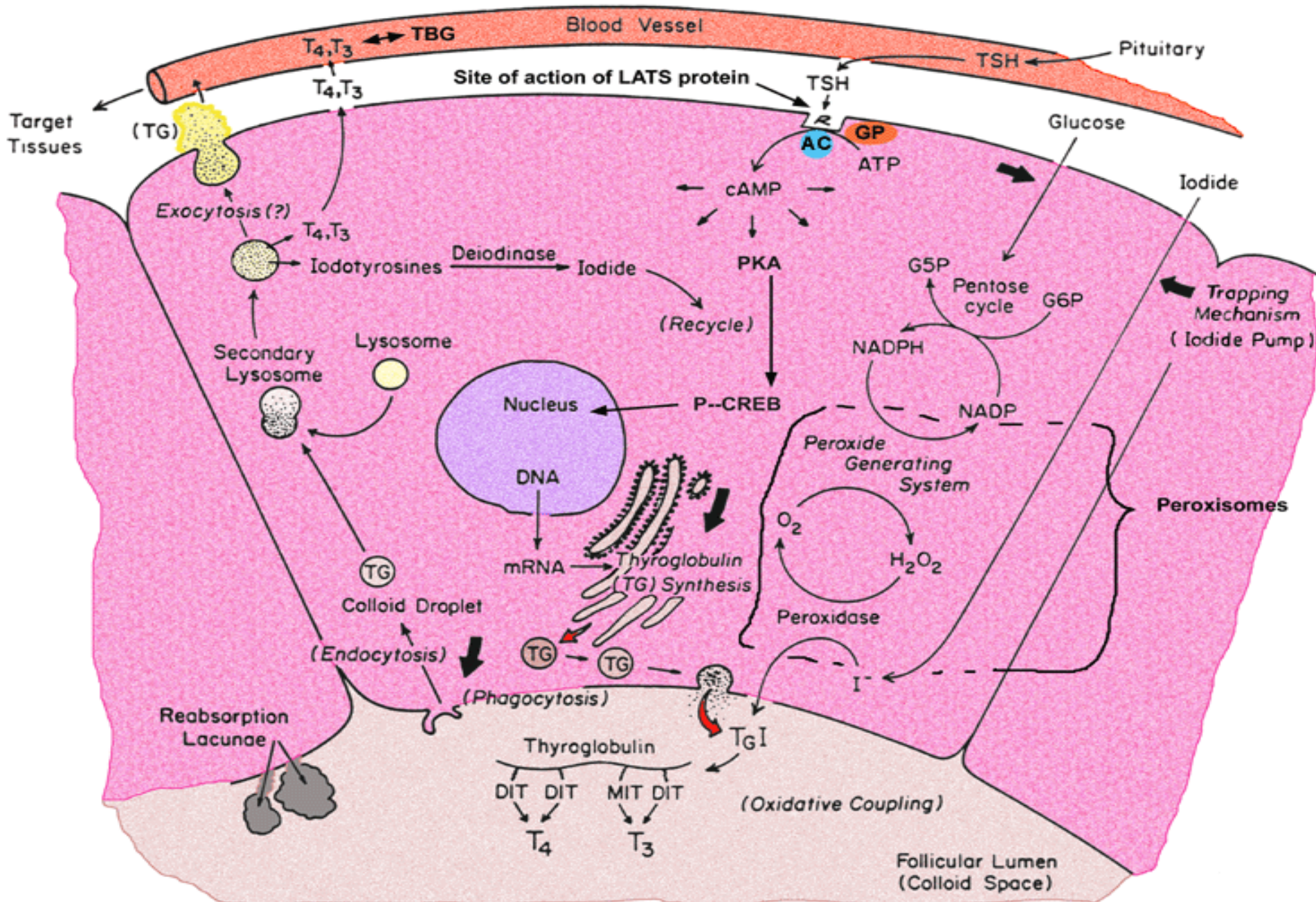
- Folliculáris térben Tyr-tartalmú tireoglobulin található
- Tyr oldalláncokhoz jód kapcsolódik
- Majd az egyik Tyr-gyűrű átkerül a másikra és egy Ala marad vissza helyette
- DIT és MIT keletkezik
- $2 \text{ DIT} = \text{T4}$, $\text{DIT} + \text{MIT} = \text{T3}$
- A T3 és T4 mellett rT3 is keletkezik
- A nem teljes értékű hormonok (rT3, DIT, MIT) recirkulálnak a sejtben
- A T3 és a T4 a véráramba kerül



Szintézis gátlása

- Jód felvétel
- Jód beépülés:
tiogracil (kénezett N-tartalmú vegyületek)
káposztában hasonló anyag
→ hipotireozis

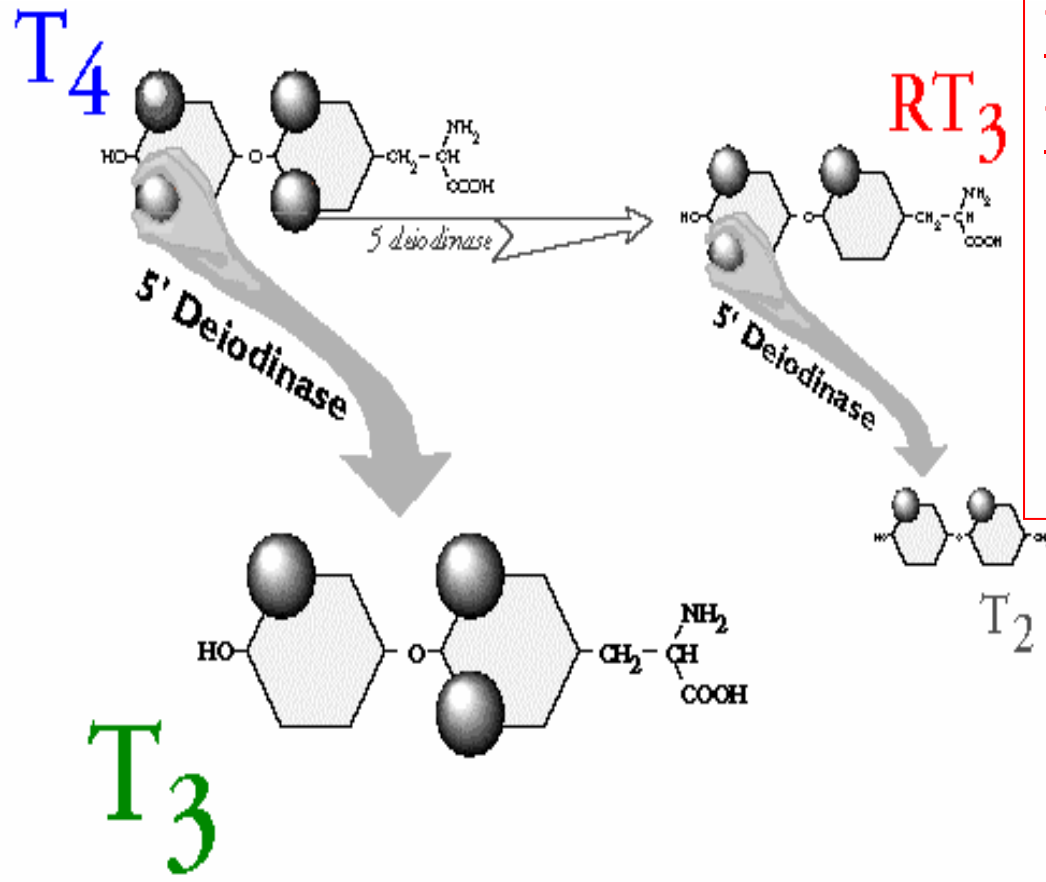
Thyroid Hormone Synthesis by Thyroid Follicle Epithelial Cells



(Modified from Hadley, *Endocrinology*, 4th Ed, Prentice Hall: Upper Saddle River, NJ, 1996.)

Hormonok

3 hormon: T3 → 4x erősebb mint a T4, nagyrészt a periférián keletkezik az 5'-deiodináz hatására T4-ből
T4 → teljesen pajzsmirigy eredetű
rT3 → nincs biológiai hatása



TBG: thiroidea binding globulin
TBP: thiroidea binding prealbumin

Ezekhez a kötőfehérjékhez kötődve szállítódnak a vérben. Dinamikus egyensúly a kötőfehérje és a szabad hormon között. Filtrációt gátolják!

Hatások

- Általános aktiváló hatás – az anyagcserét stimulálja
- R/R ↑, szívfrekvencia ↑, testhőmérséklet ↑, bélperisztaltika ↑, idegingerlékenység ↑, →HIPERTIREOZIS enyhe tünetei
- HIPOTIREOZIS: ellentétes az előzővel

HIPOTHIREOZIS:

Primer: a hormonképződés gátolt

Szekunder: a szabályozó központ elégtelensége (hipotalamusz-hipofízis)



MEGKÜLÖNBÖZTETÉS:

TSH-szint méréssel

Primer – TSH magas

Secunder – TSH alacsony



Hipertireózis

Aktiváló autoellenanyag képződik a TSH receptor ellen → pajzsmirigy stimuláció → T₃, T₄ ↑ → nincs szabályozás a H-H rendszer által

Tünetei: nyugtalanság, meleg nedves bőr, finom tremor, palpitatio, PITVARFIBRILLÁCIÓ gyors pulzus, exophthalmus, hő intolerancia, izom atrophia & gyengeség, osteoporosis, fogyás, fokozott étvágy, emocionális labilitás/ hyperkinesis, diarrhoea, menstruációs abnormalitások

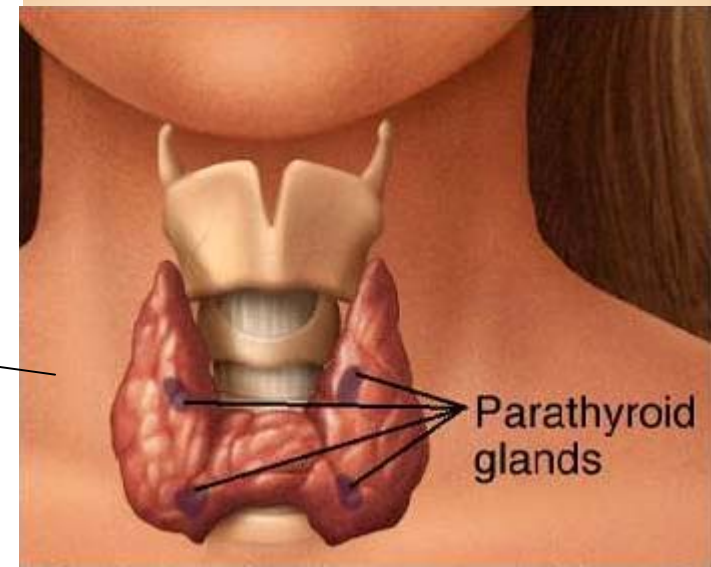
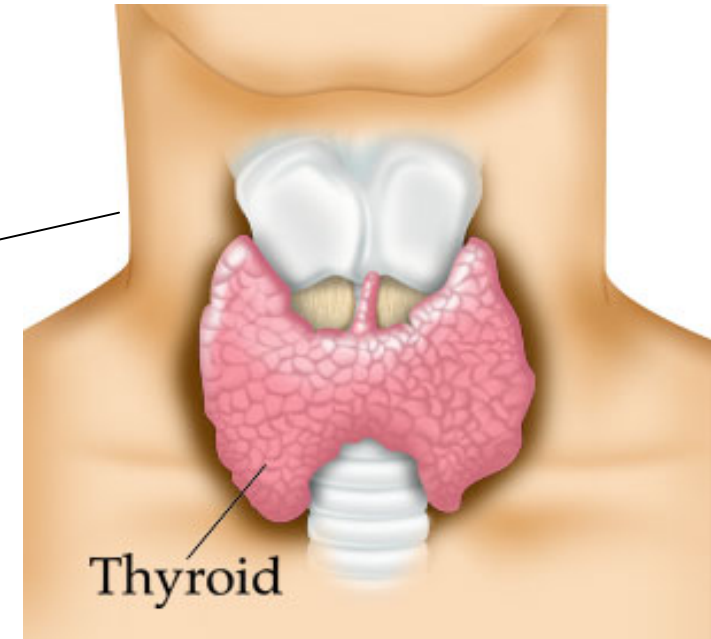
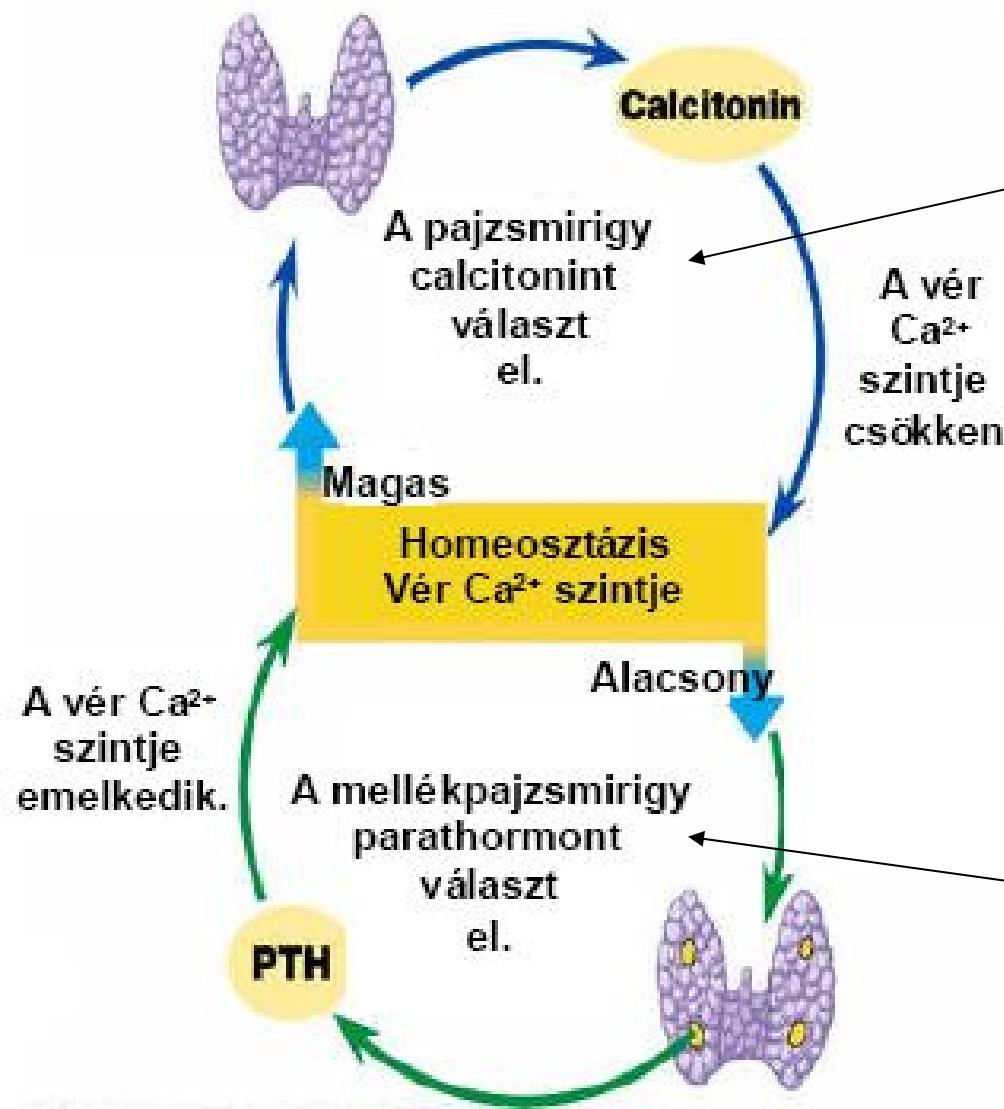


Hipotireózis

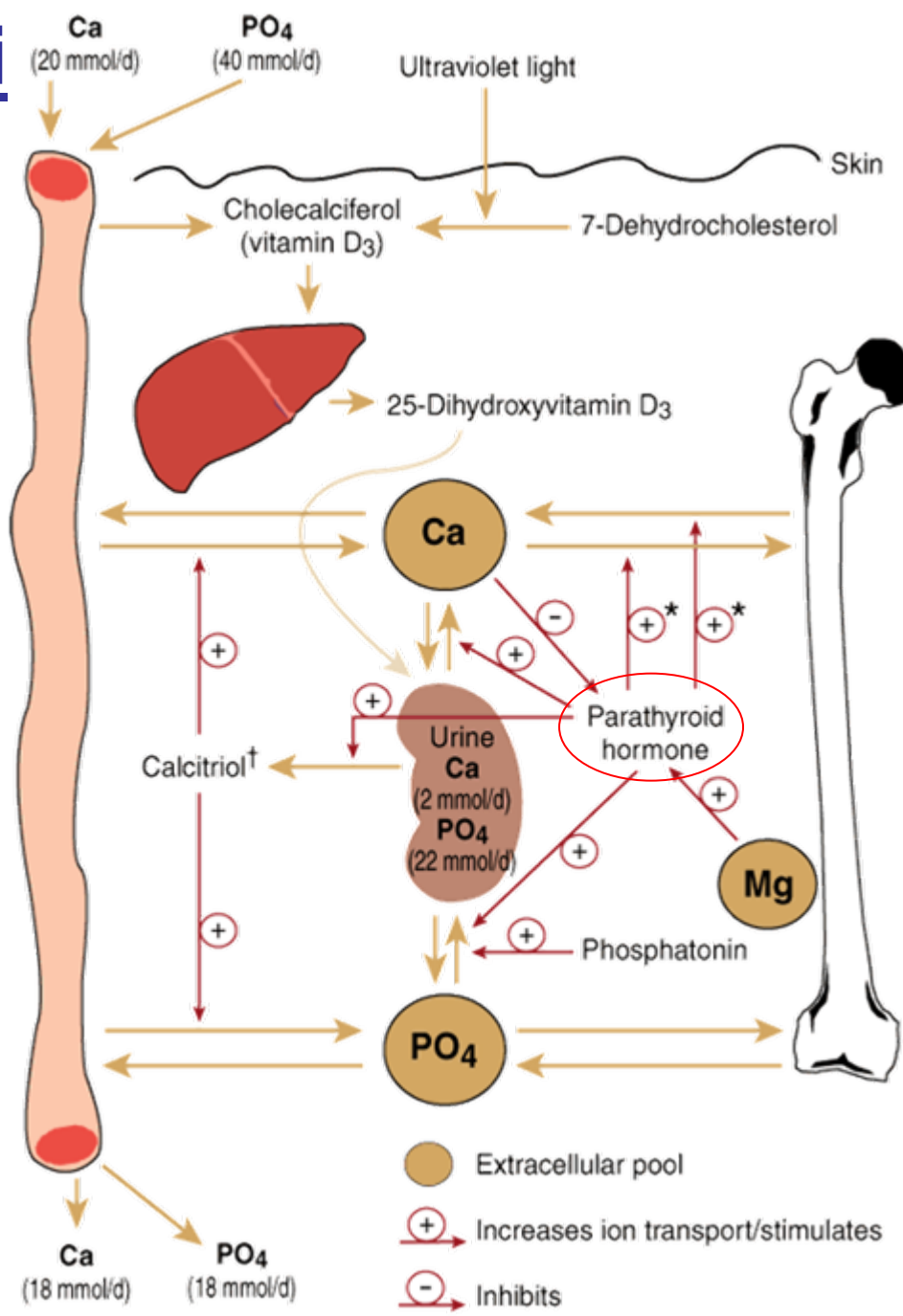
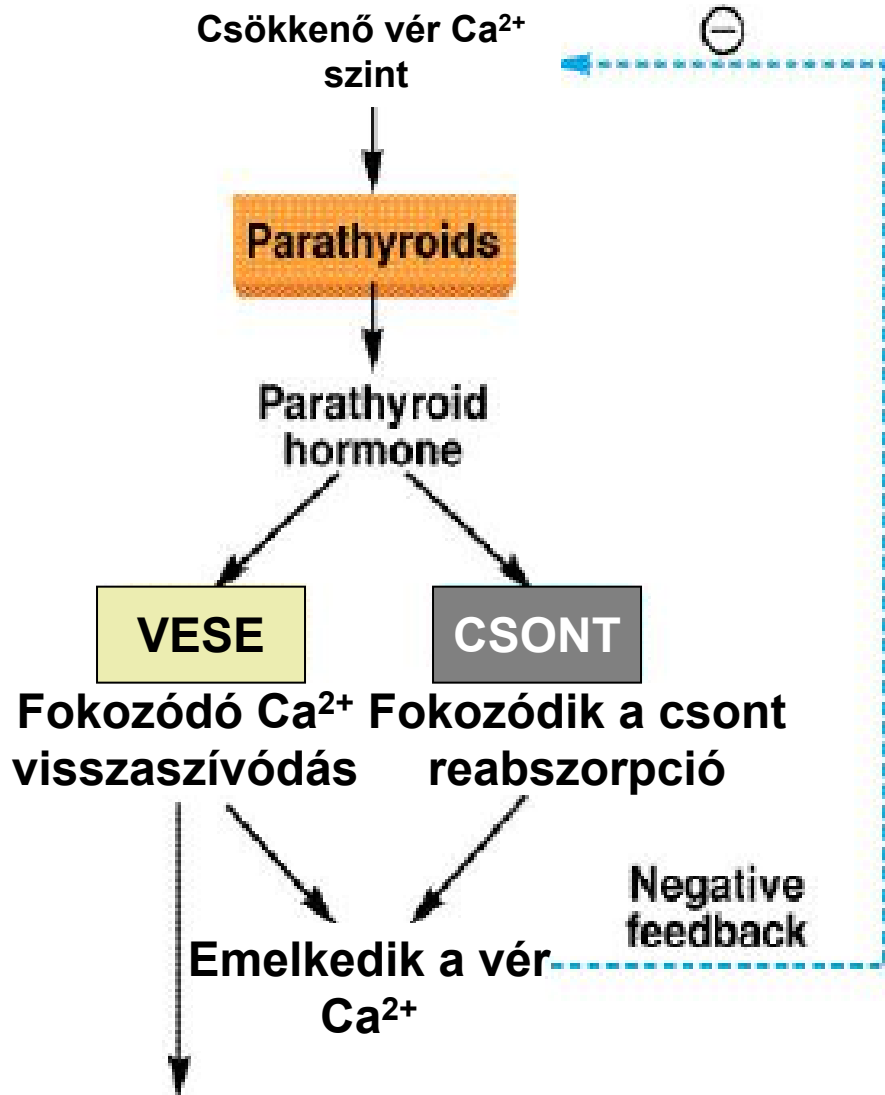
T₃ & T₄ hiány miatt kialakuló hypometabolikus állapot

1. Mirígyfunktó zavarok (fejlődési rendellenesség, radioactiv therápia után)
2. Veleszületett biokémiai zavarok – a hormon bioszintézis zavarai
3. Kreténizmus
 - Sporadikus kreténizmus: kongenitális - nincs pajzsmirigy vagy a mirigy kicsi
 - Endemiás kreténizmus: anyai jódhiány - golyva van már születéskor, Súlyos mentális retardáció, alacsony növés, durva arcvonások, elötüremkedő nyelv, süketség lehetséges
4. Myxoedema: felnöttkori hypothyreosis (Fáradékonyág, lethargia, lassú beszéd, mentális meglassulás, renyhe reflexek hideg intolerancia, testtömeg növekedés, constipatio, ↓ízzadás, bradycardia, glycosaminoglycanok akkumulációja, ujjbenyomatot nem tartó ödéma (myxedema), arcvonások durvulása, menstruációs abnormalitások

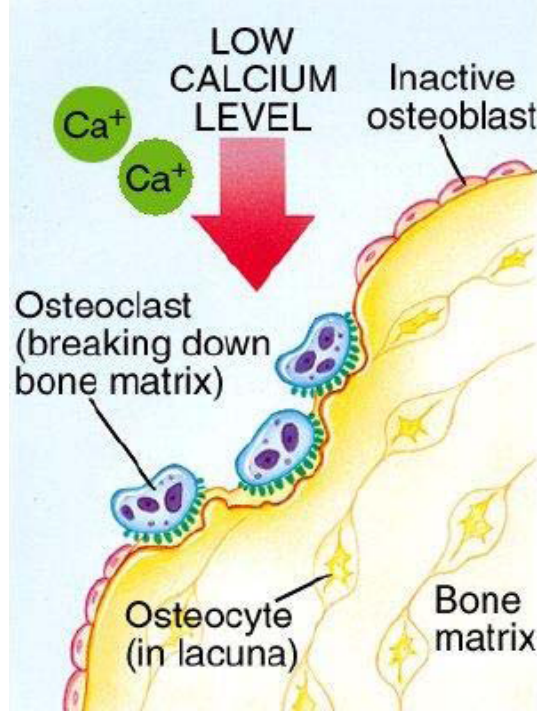
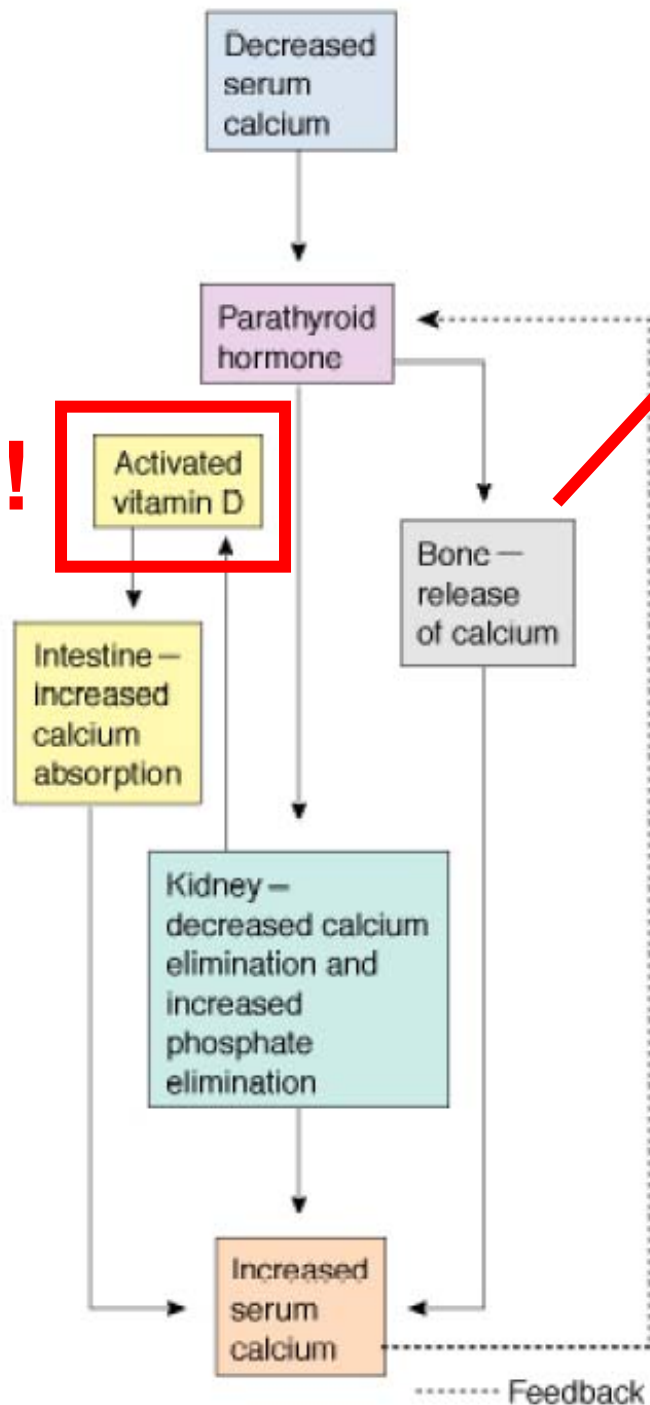
A vér Ca^{2+} szintjének hormonális szabályozása



A parathormon hatásai



Csökken a vizelet Ca²⁺

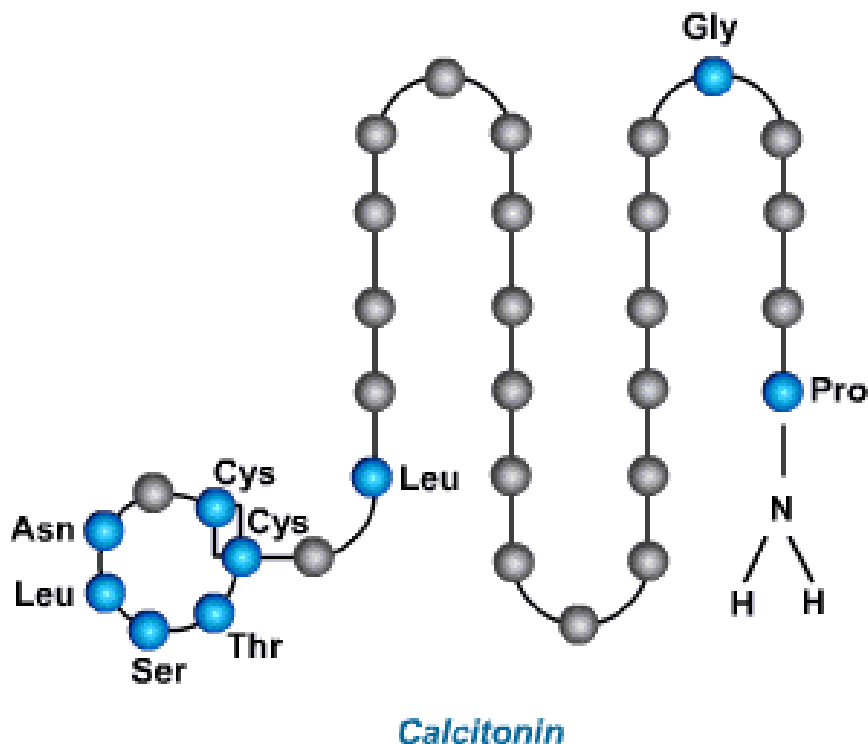
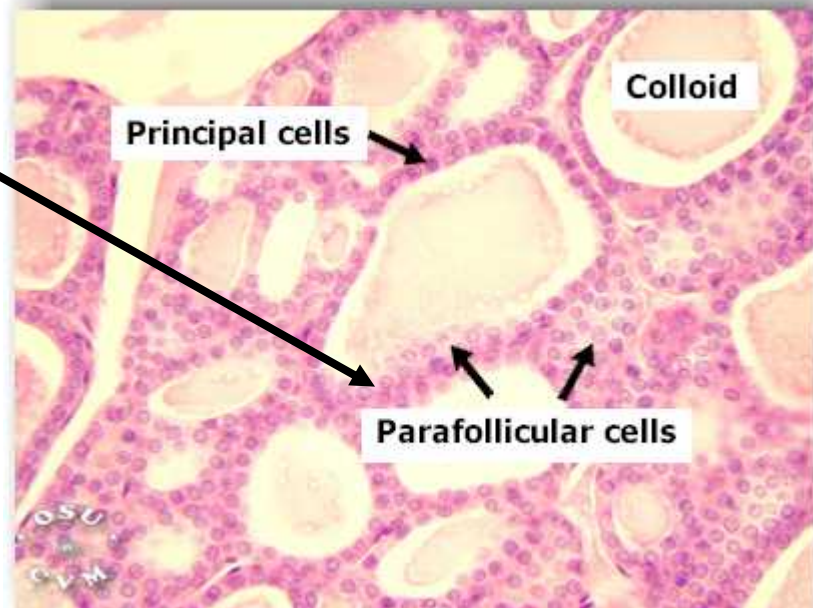


Összefoglalva:

1. Fokozza a Ca^{2+} visszaszívást a vesében
2. Fokozza az osteoclast aktiválást
3. Fokozza a vesében az 1α -hidroxiláz aktivitást, ezzel fokozza az 1, 25-dihidroxi D-vitamin szintet és a Ca^{2+} intesztinális abszorpcióját

A calcitonin hatásai

Az ún. parafolliculáris C-sejtek állítják elő

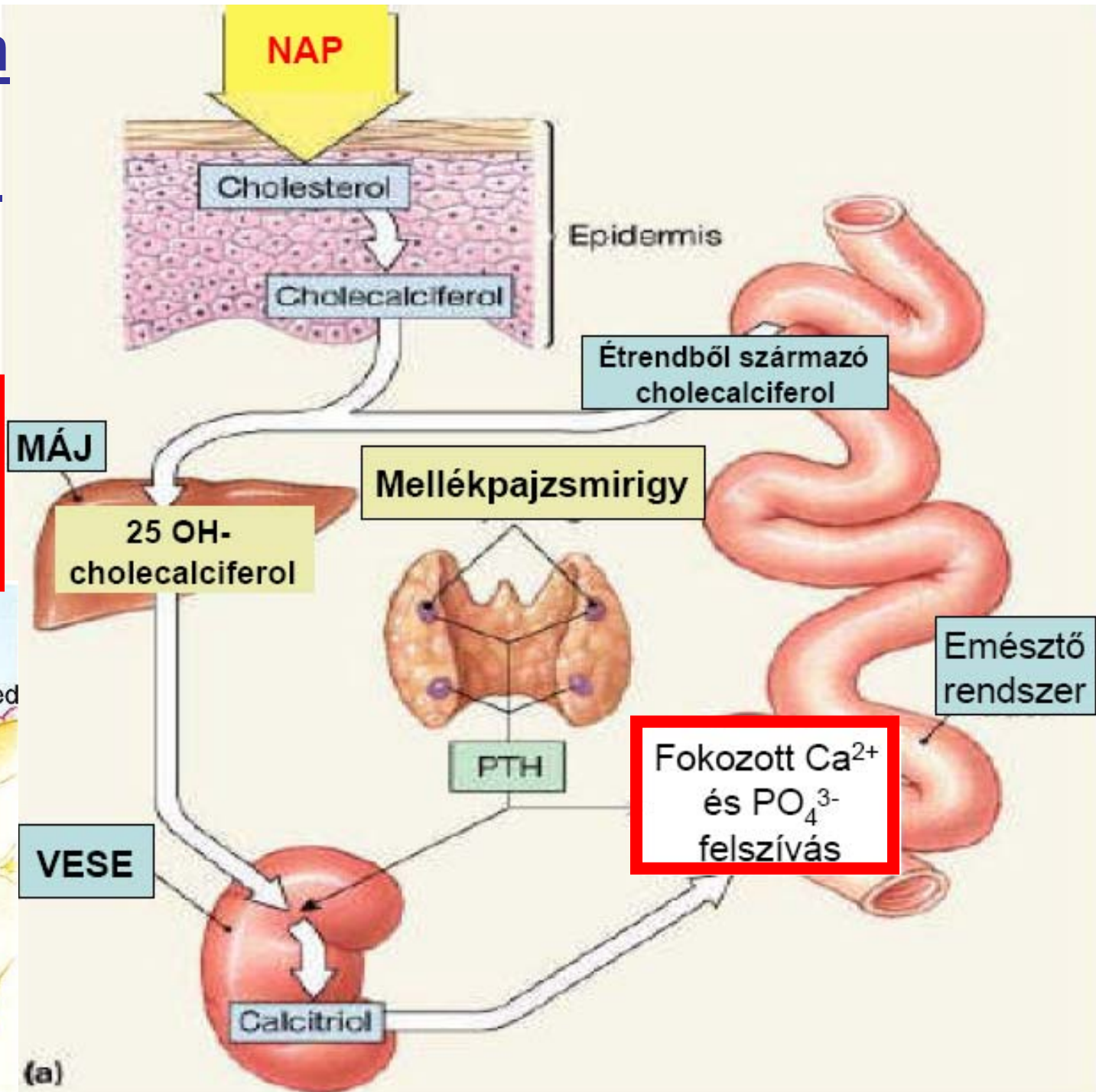
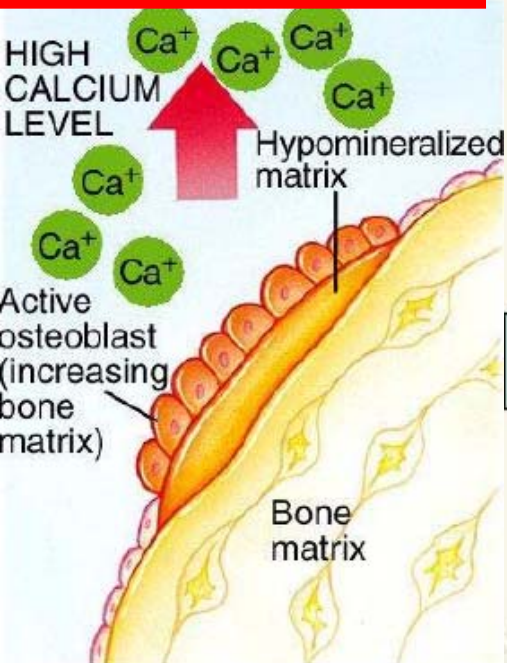


1. Csökkenti a Ca²⁺ visszaszívást a vesében
2. Csökkenti az osteoclast aktiválást – fokozza az osteoblast aktivitást

A D-vitamin

és szerepe:

Fokozott osteoblast aktivitás



Vércukorszint hormonális szabályozása

- Az egyik legkényesebb szabályozandó rendszer
- Komplex szabályozás
- A vércukorszintet emelő, és csökkentő hatások egyensúlya

EMEL:

- glukagon
- pajzsmirigyhormonok
- glukokortikoidok
- növekedési hormon
- mellékvesevelő hormonjai (NA,A)
- szénhidrát fogyasztása (táplálék felvétel)

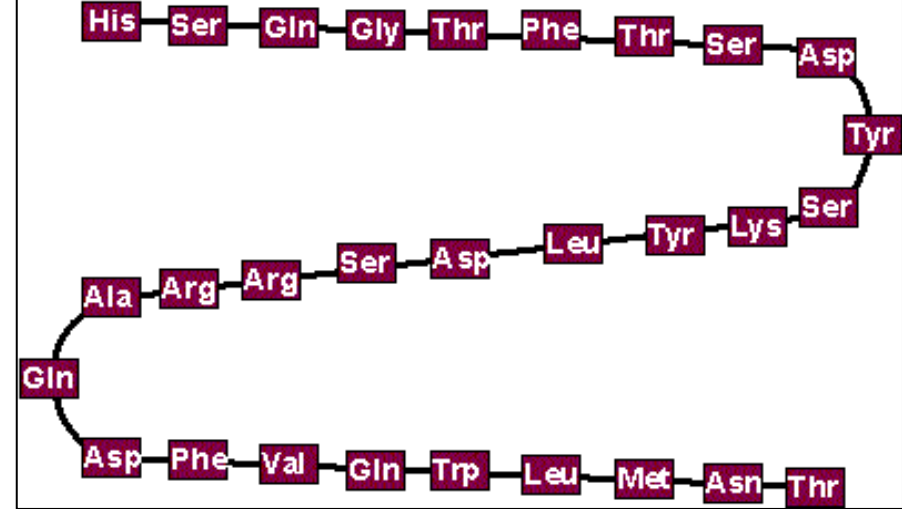
CSÖKKENT:

- insulin
- éhezés
- fizikai aktivitás/izommunka



Glukagon

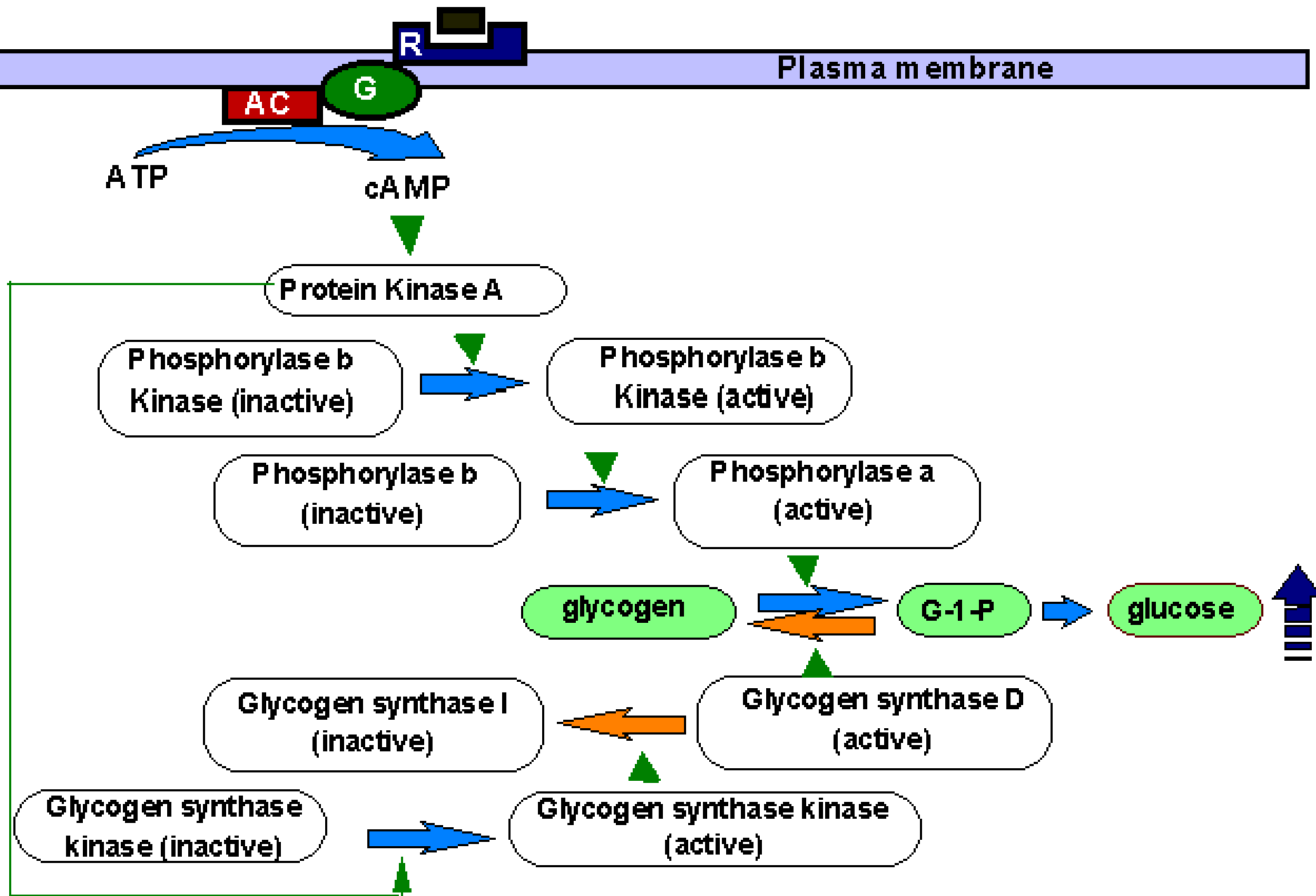
- 29 aminosavból álló peptid
- Langerhans-szigetek α -sejtjei termelik



Szekréció

- Szintjét a transzportanyagok vérszintje, hormonok és parakrin mediátorok szabályozzák
- 3,8mmol/l alatti glukóz az elválasztás küszöbértéke
- Az inzulin-elválasztás erős gátlója → csökkenti a proglukagon mRNS átíródását
- Inzulin-elválasztás megszűnése glukagon túlprodukciónhoz vezet (éhezésben, DM-ben)
- Inzulin nagy cc.-ban éri az α -sejteket – sziget felépítéséből adódóan
- Stresszhormonok növelik a szekrécióját → stresszhyperglykaemia

Glucagon signal transduction



Glucose low in blood

Glucagon
(Epinephrine)

PANCREAS



Adenylate
Cyclase

ATP

cAMP

Protein kinase A

Fructose
2, 6-bisP



FBPase-2

FBPase-1

PFK-1

Fructose-1,6-bisP

PEP

Pyr
Kinase

Pyruvate

Glucose
6-(P)tase

Glucose-6-P

Glucose-1-P

Glucogen
Synthase

Glycogen

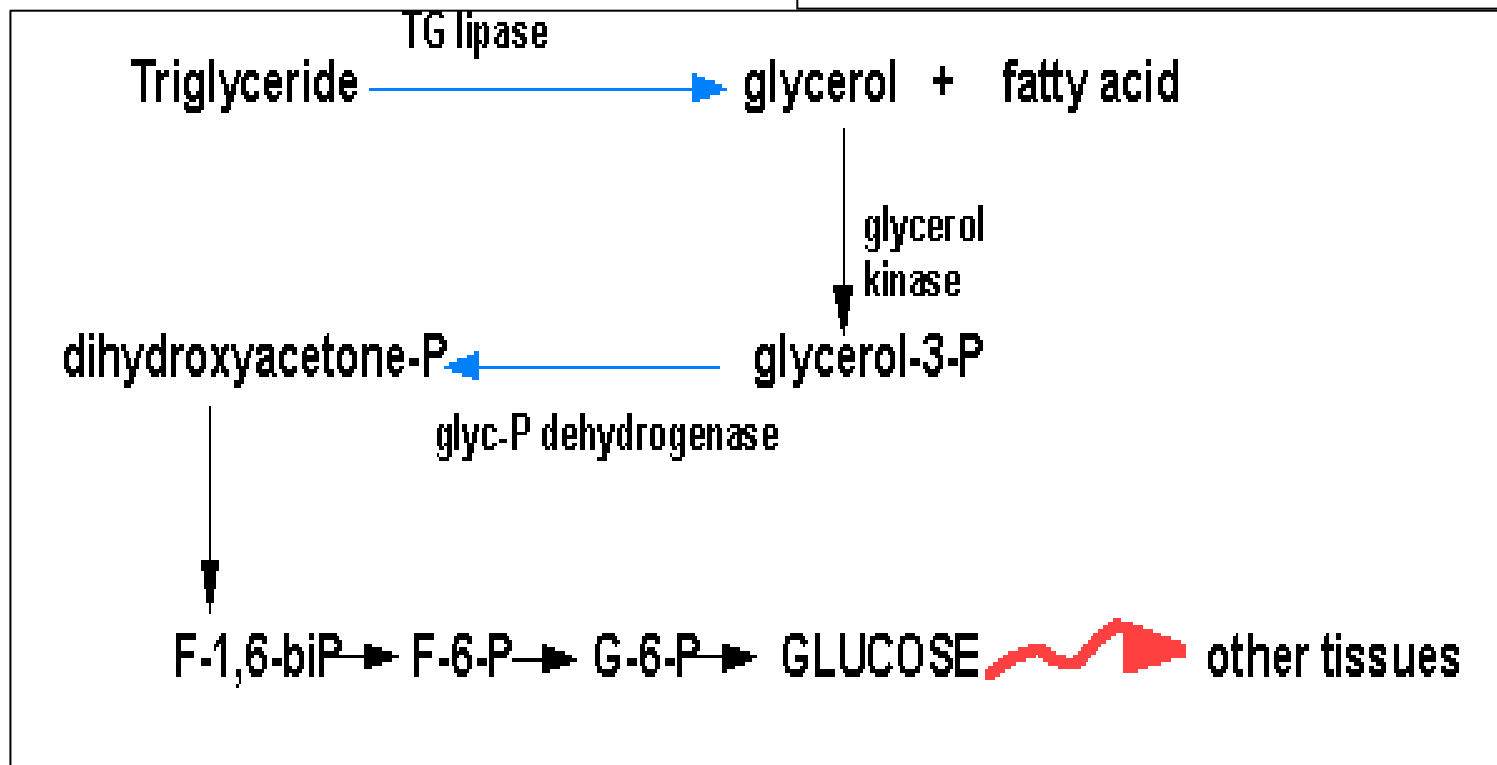
Glucogen
Phosphorylase

Inside of Liver Cell

Hatását a májsejteken keresztül fejt ki

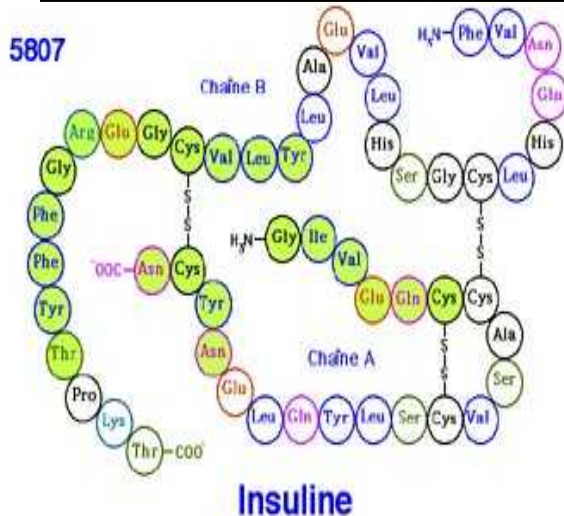
- Fokozza a glikogenolízist
- Fokozza a glukoneogenezist
- Fokozza a ketogenezist

- Serkenti a lipolízist
- Serkenti a glicerín felhasználását
- Csökkenti a triglicerid szintézist



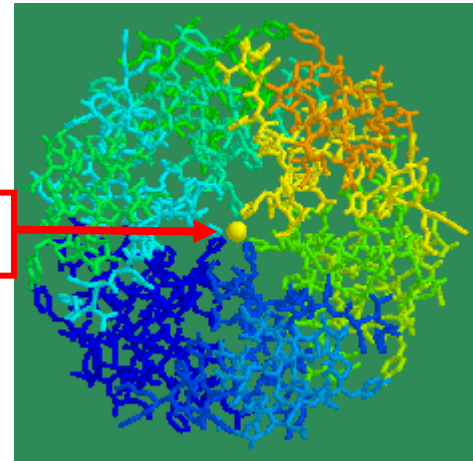
Az inzulin

- Peptid
- Jó antigén (immunkémiai mérés lehetősége – C-peptid esetén is)
- 7-15 perc a féléléletidő – nehéz adagolni
- Felszíni Tyr-kináz receptoron fejti ki hatását



- **A-lánc**: 21 aminosav 1 diszulfid-híd a láncon belül
- **B-lánc**: 30 aminosav
- A két lánc között 2 diszulfid híd

Zn-ion

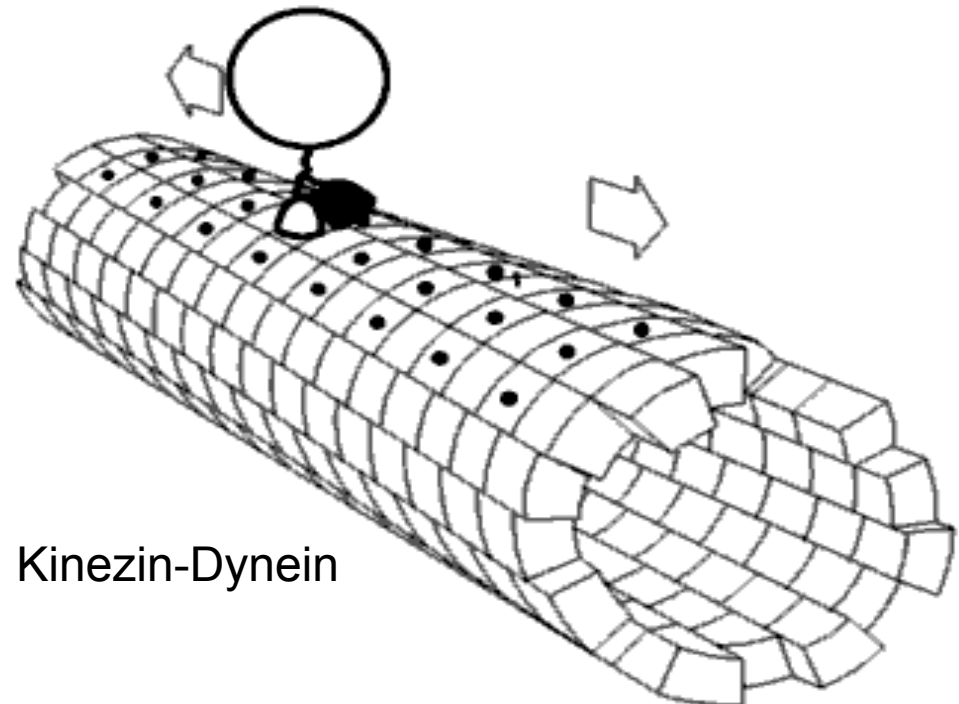
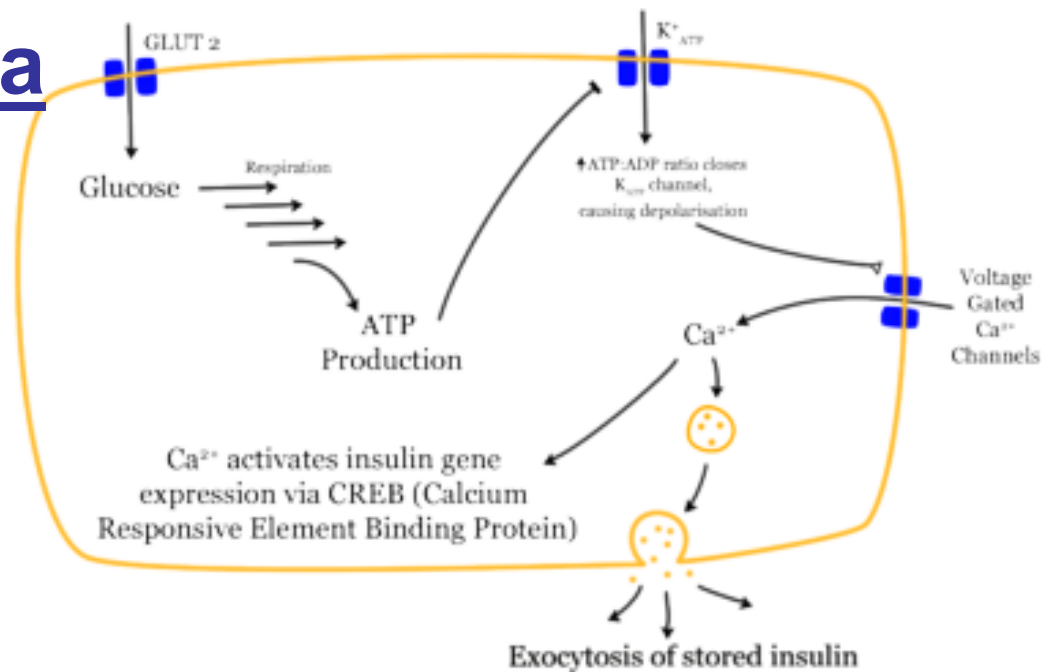


Az inzulin termelődése – A Langerhans-szigetek

- Nem ismert olyan faktor, amelyet a hypothalamo-hypophisealis rendszer állít elő, és az direkt az inzulin termelésére hatna
- A vércukorszint a szabályozó

Az inzulin szekréciója

1. Glukóz GLUT-2 transzporterén bekerül a β -sejtbe
2. Metabolizálódik és ATP keletkezik
3. Az ATP zárja az ATP szenzitív K^+ csatornákat – DEPOLARIZÁCIÓ
4. Ca^{2+} influx:
 - génexpressziós változások (CREB)
 - citoskeletális átrendeződés
 - inzulin vezikulumok ürülése



Szekeréciót szabályozó mechanizmusok

- Időben előrehozzák az inzulinelválasztást
- Az alimnetáris hyperglukaemia fokát csökkentik
- Reflexes paraszimpatikus hatás (n.vagus) – édes íz, táplálékfelvételi aktus hatására aktiválódik
- Inkretinek – GI hormonok, amelyek tápanyagok hatására szabadulnak fel, és serkentik az inzulin elválasztást
 - GIP (glukozdependens inzulinotrop peptid)
 - GLP-1 (glukagon szerő peptid 1)
- Csillapító mechanizmus: szomatosztatin – postalimentáris hypoglikaemiát csökkenti
- Katecholaminok – stressz hatására α_2 -receptorok révén csökkentik a inzulinelválasztást

Az inzulin szerkezete

PREPROINZULIN

Néhány aminosav lehasad



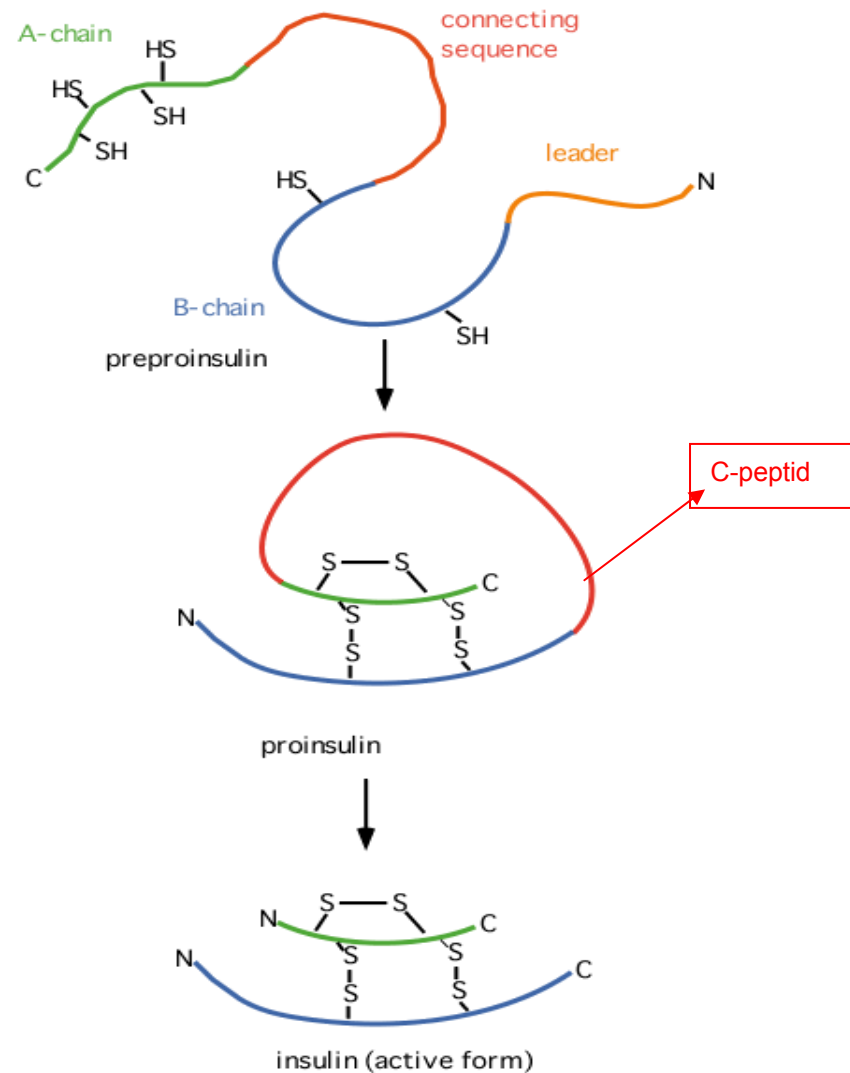
PROINZULIN

β -sejt által szekretált,
hurkot képző,
összefüggő peptidlánc



INZULIN

C-peptid kivasaradásával jön
létre



A C-peptid

- Az inzulin endogén képződéséről ad felvilágosítást
- II. típusú diabetesben van inzulin termelés (C-peptiddel 1:1 arányban)
- Szintetikus inzulin nem tartalmaz C-peptidet
- Pontosabban beállított kezelés lehetősége

A szénhidrát anyagcserére gyakorolt hatások

- Csökkenti a vércukorszintet
- Stimulálja a glukóz felvételét azokba a sejtekbe, ahol inzulin-dependens facilitatív glukóz transzporter (GLUT-4) található – zsír, vázizom
- GLUT-4 az endoszómákból a plazmamembránba helyeződik át
- Serkenti a glukóz továbbalakulását is:
 - glikogén szintézis
 - glukoneogenezis gátlása
 - glikolízis serkentése
 - zsírsav és triglicerid szintézis

A K⁺ anyagcserére

Stimulálja a K⁺ felvételét a sejtekbe
Inzulin adása hipokalémiát okoz

Az inzulin génexpresszióra

Bonyolult kaszkádon keresztül hat a sejtek transzkripciójára is

Legismertebb általa szabályozott gén a glukagon: csökkenti a proglukagon gén expresszióját

Inzulinszerű fehérjék is ismertek, de hatásuk főleg növekedésre van

IGF1 és IGF2 (IGF1 a szomatomedinC) – máj termeli, de sok szövetből mutatható ki

Az aminosav-fehérje anyagcserére

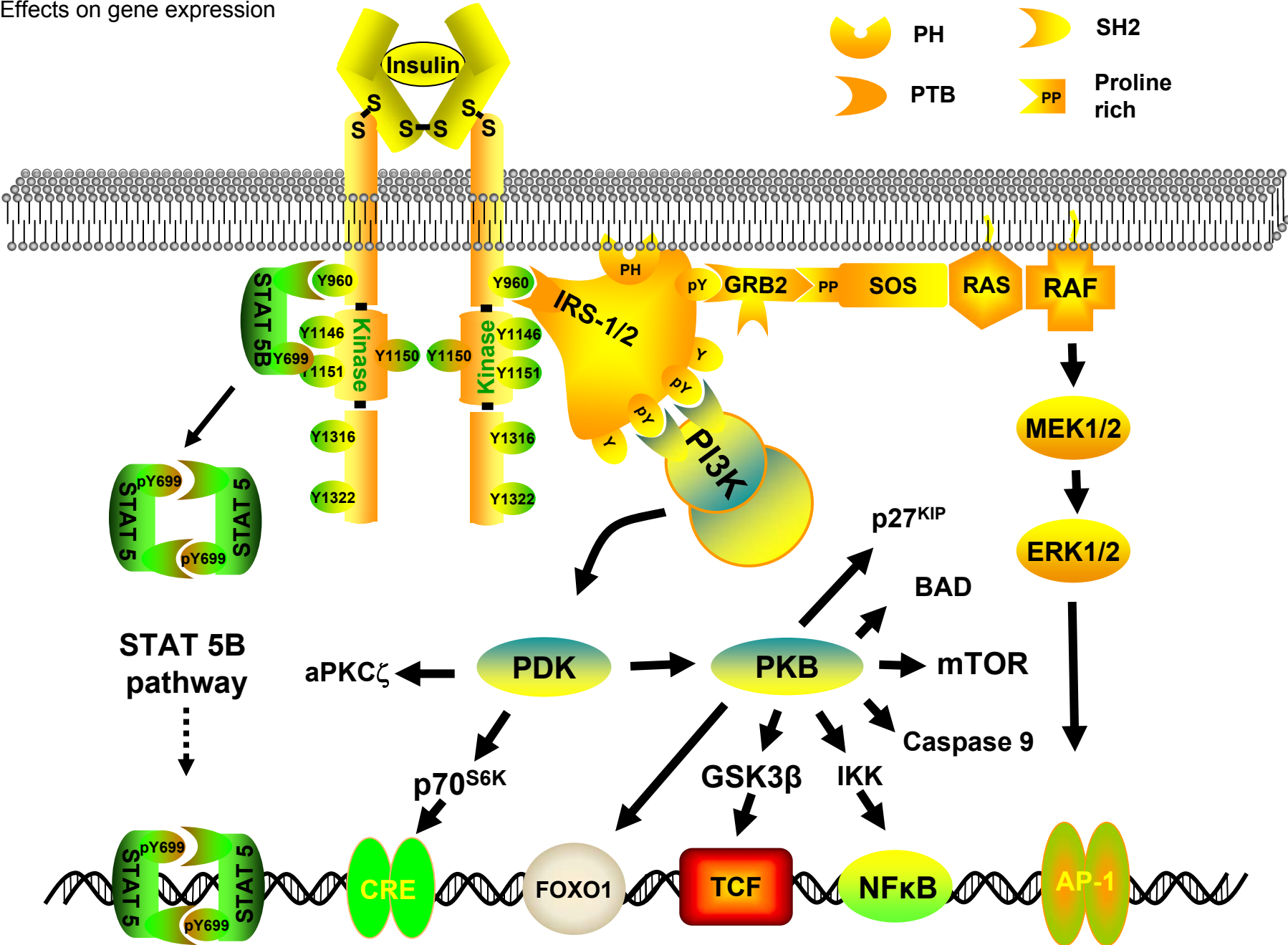
- Serkenti az aminosavak beépülését a fehérjékbe
- Ezzel csökkenti a glukoneogenezis szubsztrátjait, és ezzel gátolja azt

A lipid anyagcserére

- Trigliceridszintézis serkenti
- Lipolízist gátolja
- Antiketogén

Insulin Receptor Signaling

Effects on gene expression



Diabetes mellitus = „mézédes húgyár”

- Polyuriával járó állapot
- ADH hiányában is polyuria lép fel –diabetes insipidus
- Két típus :
 - -1. típusú: fiatalkori, Inzulin dependens DM (IDDM)
 - 2. típusú: felnőttkori, Nem inzulin dependens DM (NIDDM)
- Átmenetileg jelentkezhet terhesség kapcsán is

- IDDM: -6-10 évesen indul
 -a pancreasban az inzulin termelése vagy felszabadulása gátolt
 -életben tartásukhoz azonnali inzulin adása szükséges (per os nem adható, mert a GI rendszerben megemésztődne)
- NIDDM: -50 feletti elhízott egyéneknél a célsejtek inzulinérzékenysége csökken (magas inzulinszint okozhatja a receptor downregulációt)
 -emellett életmód változtatás szükséges:
 szénhidrátbevitel csökkentése+testmozgás

Patomechanizmus

- Hiperglikaemia: vércukorszint magas, de a sejtek éheznek, mert inzulin hiányában nem tudják felvenni a glukózt
- Fehérje katabolizmus indul be → a képződő aminosavak a glukoneogenezisben használandnak fel → vércukorszint tovább nő (*circulus vitiosus*)
- Fokozódik a lipolízis → ketontestek képződnek → metabolikus acidózis → Cusmaul-légzés
- Tubularis glukózterhelés fokozott → glukóz megjelenik a vizeletben → ozmotikus diurézis

Hipoglikaémiás vs. Hiperglikémiás kóma

- Túlzott inzulinadagolás esetén alakul ki, vagy ha a normális inzulin beadását fokozott izommunka vagy láz kíséri
- Hűvös nedves bőr, nincs acetonos lehellet, sápadt, kóros reflexek
- Akutan jelentkezik, és pár perc után maradandó károsodások alakulnak ki

- Inzulin hiányában alakul ki
- Száraz, meleg kipirult bőr
- Acetonos lehellet

MINDKETTŐT
HIPOGLIKÉMIÁSNAK
KELL TEKINTENI!!!
CUKOR ADÁS

Hiperglikémia következményei

- Fehérjék nem enzimatis glikozilációja
- Normális öregedési folyamatok része is
- AGE =advanced glycosilation end products
- **ANGIOPATHIA, NEPHROPATHIA, RETINOPATHIA**
- Kollagén glikoziláció – thrombogénebb
- Alsó végtagon kifejezettebb az angiopathia – amputációk
- Fertőzésekre való hajlam
- Diagnosztikus célra felhasználható a HbA1c

- Glikoziláció mértéke vizsgálható
- 60 napra visszamenőleg ad tájékoztatást a vércukorszint állapotáról



Szteroid hormonok biokémiája

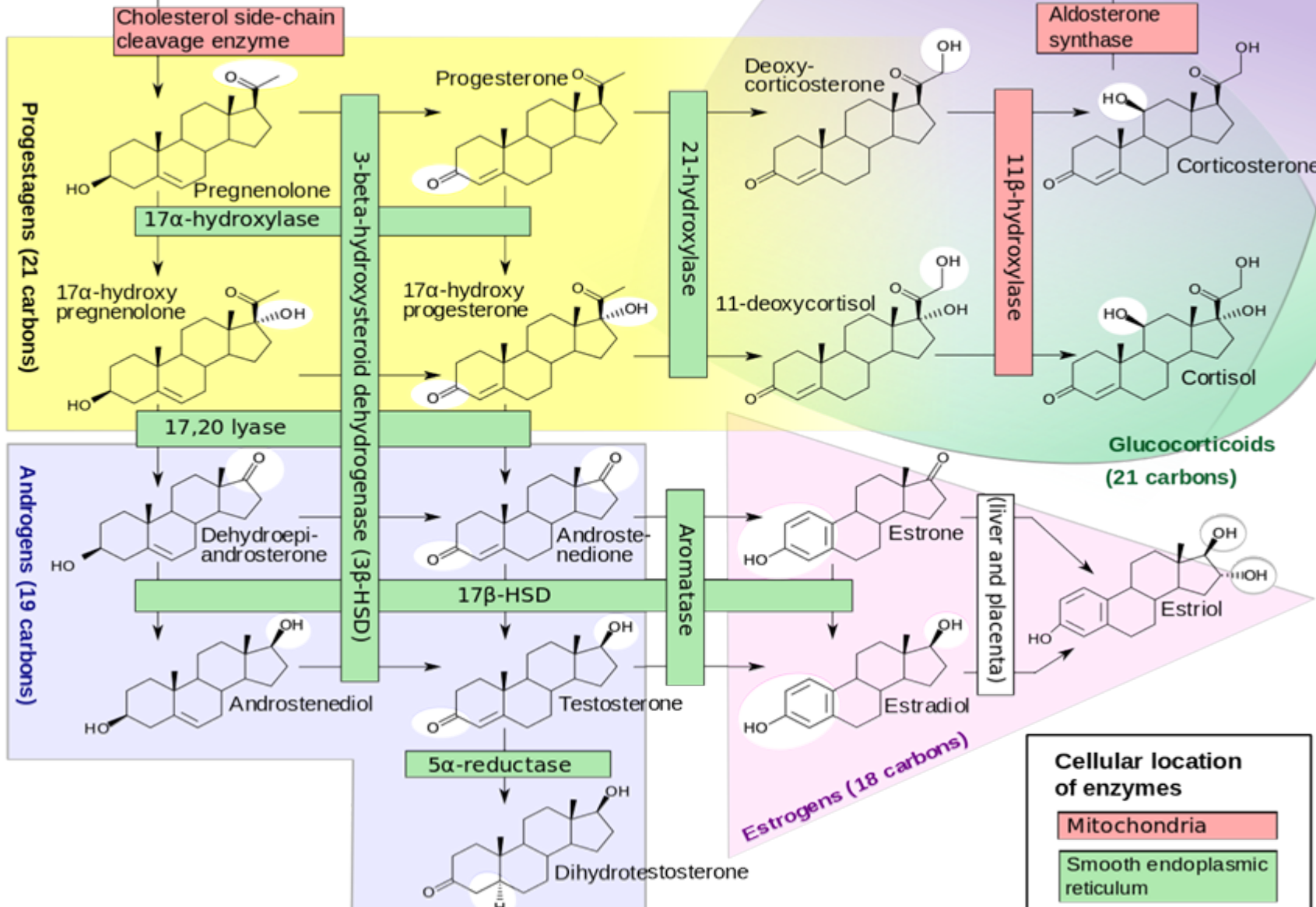
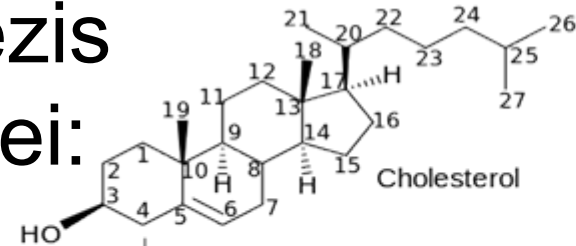
Eredetük:

- Minden szteroid hormon a koleszterinből alakul ki
- Közös váz: ciklopentanoperhidrofenantrén (szterán) vázat tartalmaznak
- Különbség: szubsztitúciók száma, kettős kötések száma, pozíciója és konfigurációja
- C18 és C19 metilcsoport:
 - gyűrű síkja előtt azonos irányultsággal β -helyzet
 - gyűrű síkja mögött α -helyzet
- Kettős kötést $\Delta^{\text{szám}}$ jelöli
- Glükokortikoidok 21 C-atomot tartalmaznak, androgének 19-et, gesztagének 18-at

Szintézis a mellékvesekéregben

- Mineralokortikoidok – zona glomerulosa
- Glükokortikoidok és androgén (dehidroepiandroszteron) – z. fasciculata és reticularis

Szintézis lépései:



Szintézis lépései:

- Zona fasciculata sejtekben 17α -hidroxiláz hatására a szintézis a glükokortikoidok irányába megy
- Mindkét irányban részt vesz a szintézisben a 21-hidroxiláz és a 11β -hidroxiláz – kortizol
- Zona glomerulosaban hiányzik ez az enzim – mineralokortikoidok keletkeznek
- Zona glomerulosaban multifunkcionális 11β -hidroxiláz(18hidroxiláz és oxidáz aktivitás is!) – aldoszteron szintézis utolsó lépése
- DHEA kis mennyiségben keletkezik

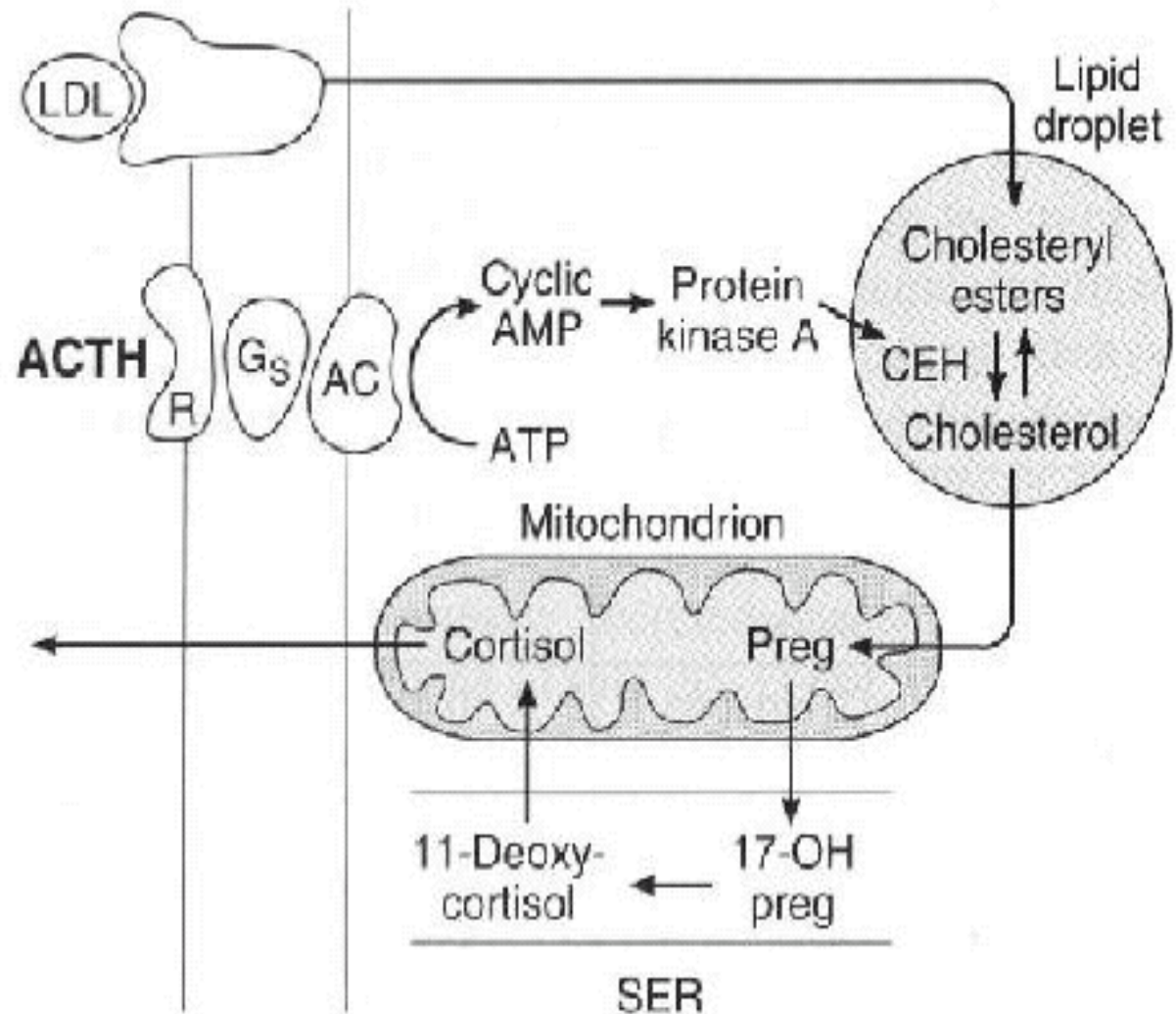
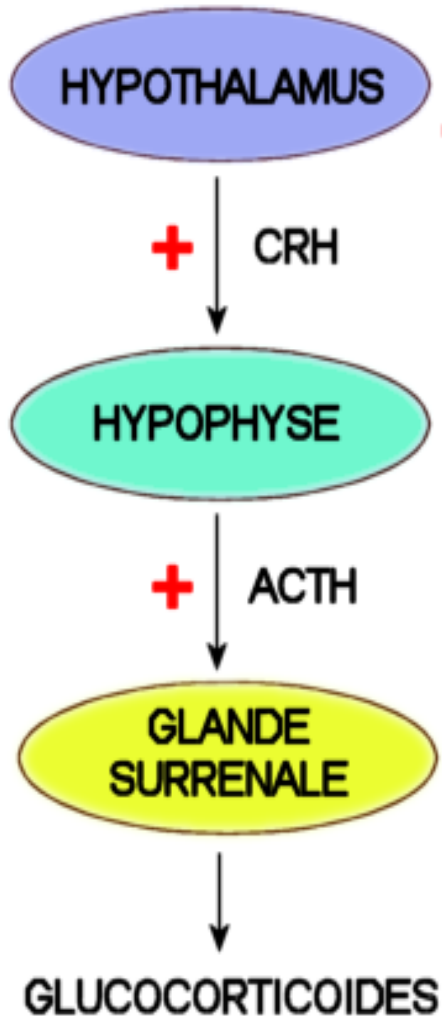
Enzimdefektusok

21hidroxiláz elégtelenség:

- Elégtelen kortizol szintézis – elégtelen a kortizol általi – feedback – ACTH túlprodukció – kongenitális adrenalis hyperplasia
- Elégtelen enzim miatt: csökkent kortizol és aldoszteron
- Fokozott ACTH miatt fokozott a koleszterin – pregnenolon átalakulás – nincs más út – androgének irányába alakulnak tovább – korai nemi érés, nőkben férfias jelleg
- Adrenogenitalis szindróma: virilismus, hirsutismus, kopaszodás, kis emlők, stb., az aldoszteron hiánya miatt jelentős sóvesztés

A szintézis szabályozása:

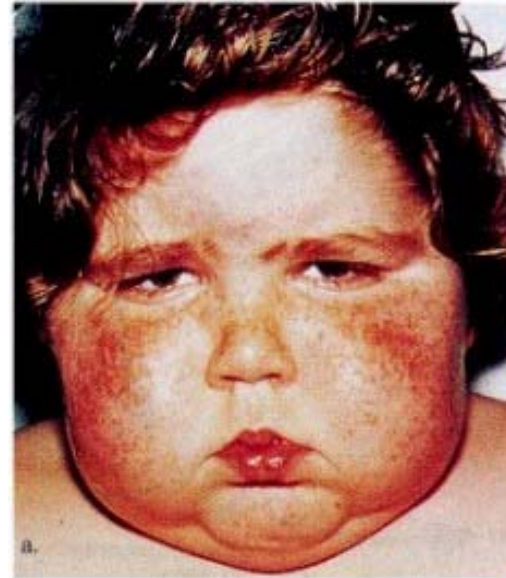
- Glukokortikoidok – adrenokortikotrop hormon (ACTH)



Cushing kór:

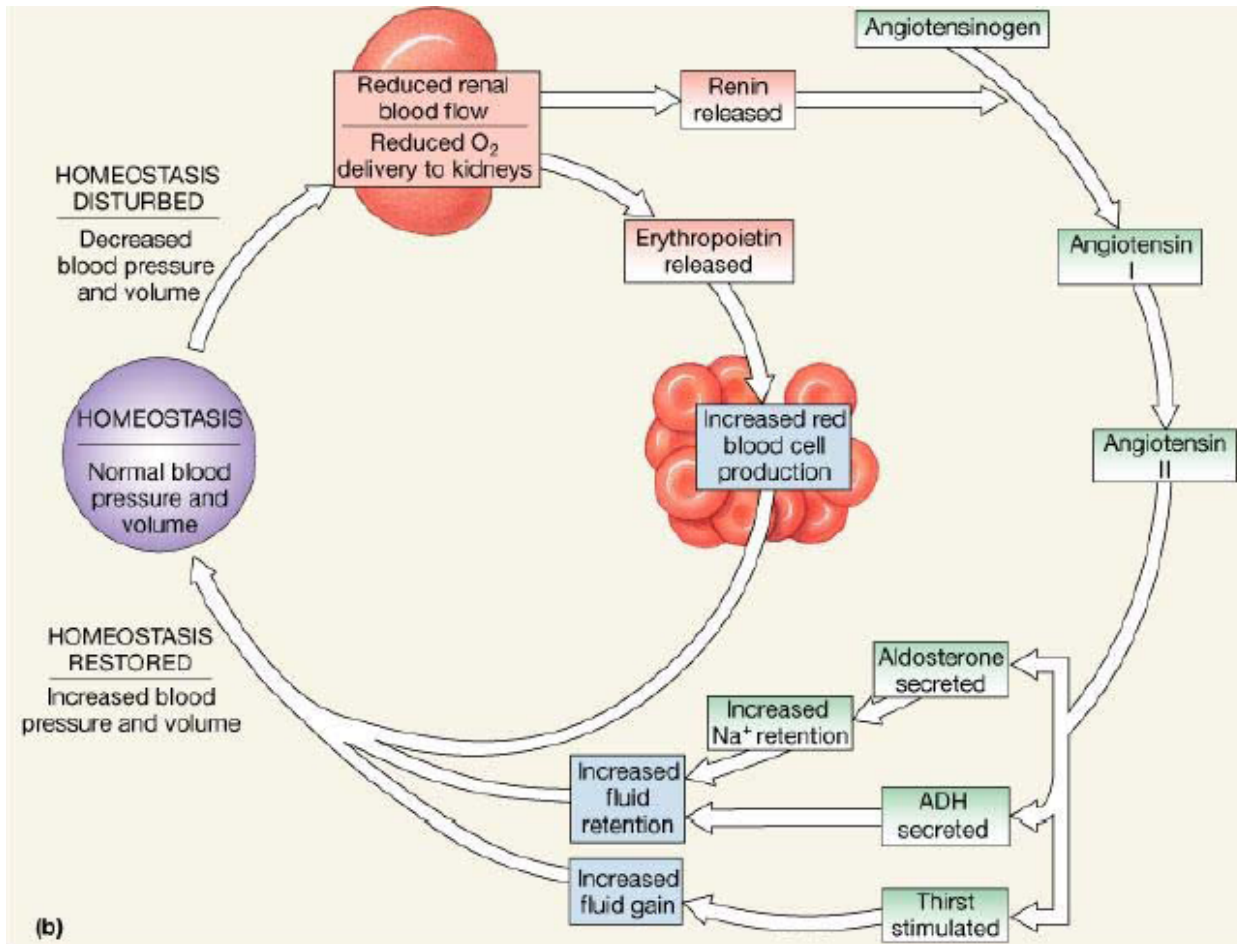
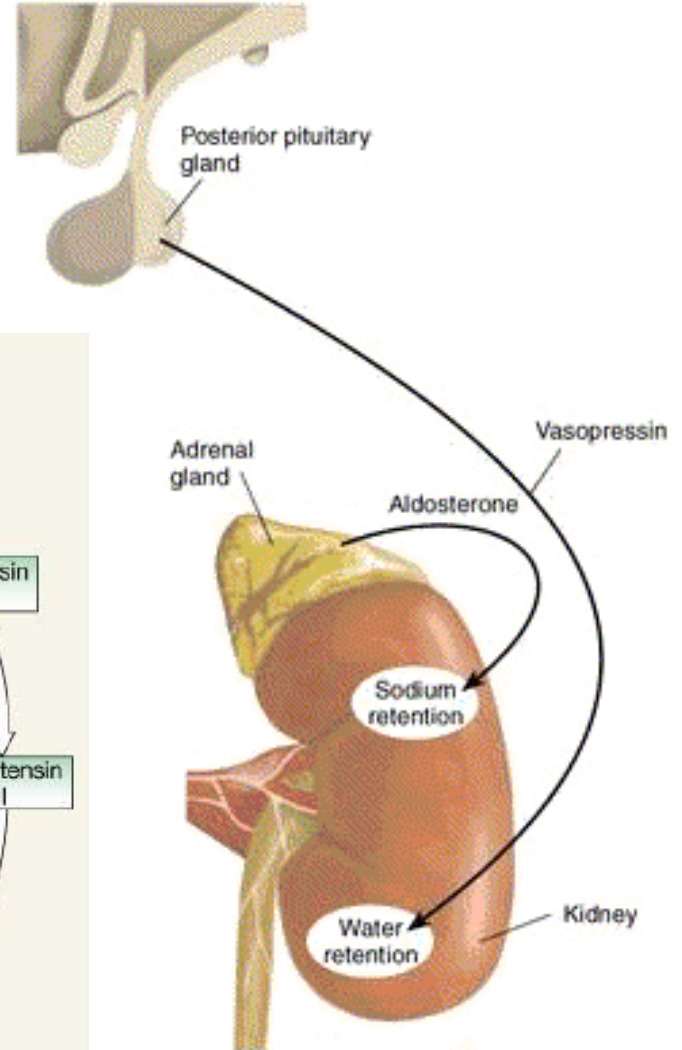
- Ektópiás ACTH termelés a leggyakoribb ok (lehet adrenális és hypophysealis is)
- Pl.: paraneoplasziás szindróma – kissejtes tüdőrák

- Upper body obesity with thin arms and legs
- Buffalo Hump
- Red, Round Face
- High Blood Sugar
- High Blood Pressure
- Vertigo
- Blurry Vision
- Acne
- Female Balding
- Water Retention
- Menstrual Irregularities
- Thin Skin and Bruising
- Purple Striae
- Poor Wound Healing
- Hirsutism
- Severe Depression
- Cognitive Difficulties
- Emotional Instability
- Sleep Disorders
- Fatigue



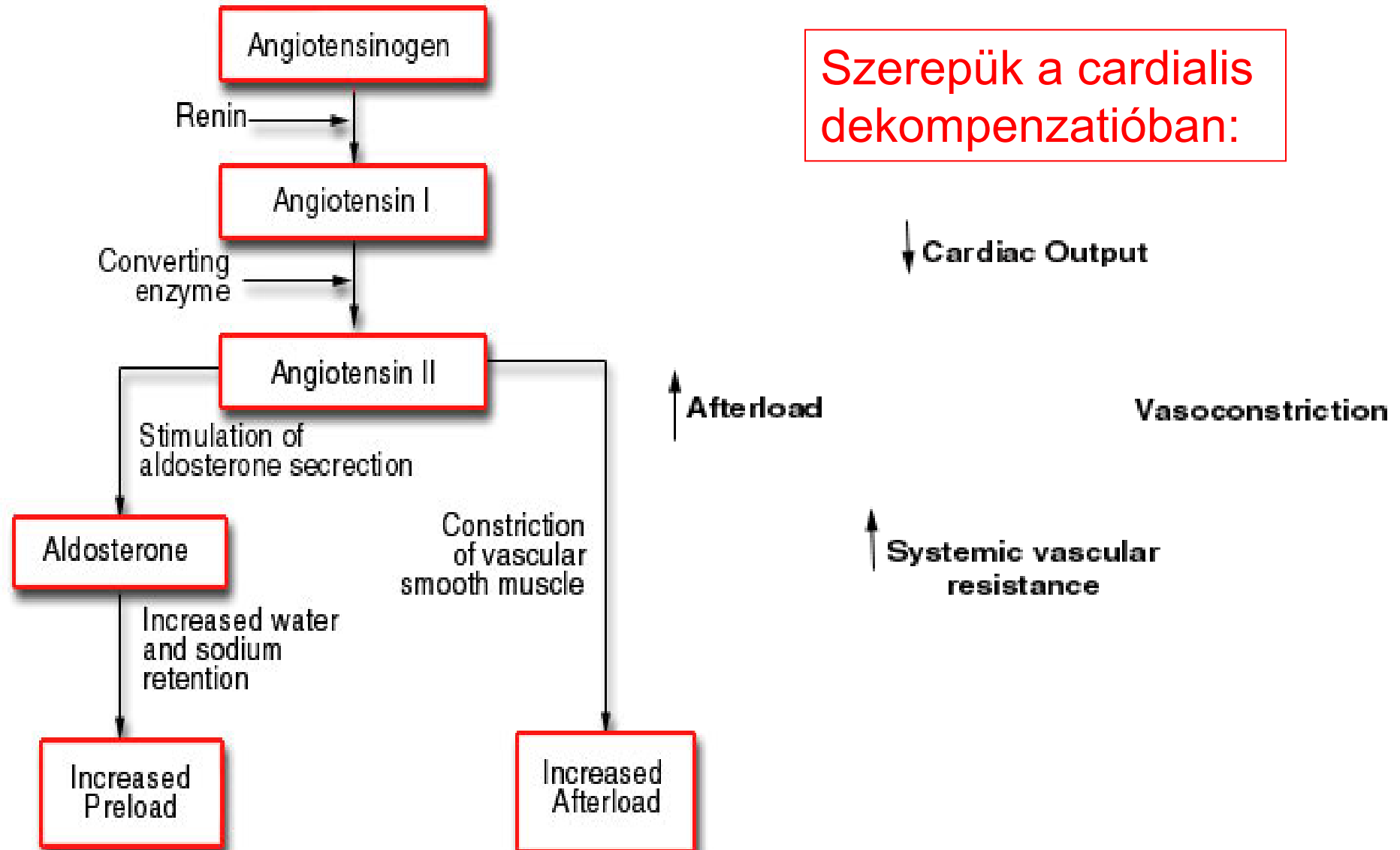
Hormonal Control of the Kidney

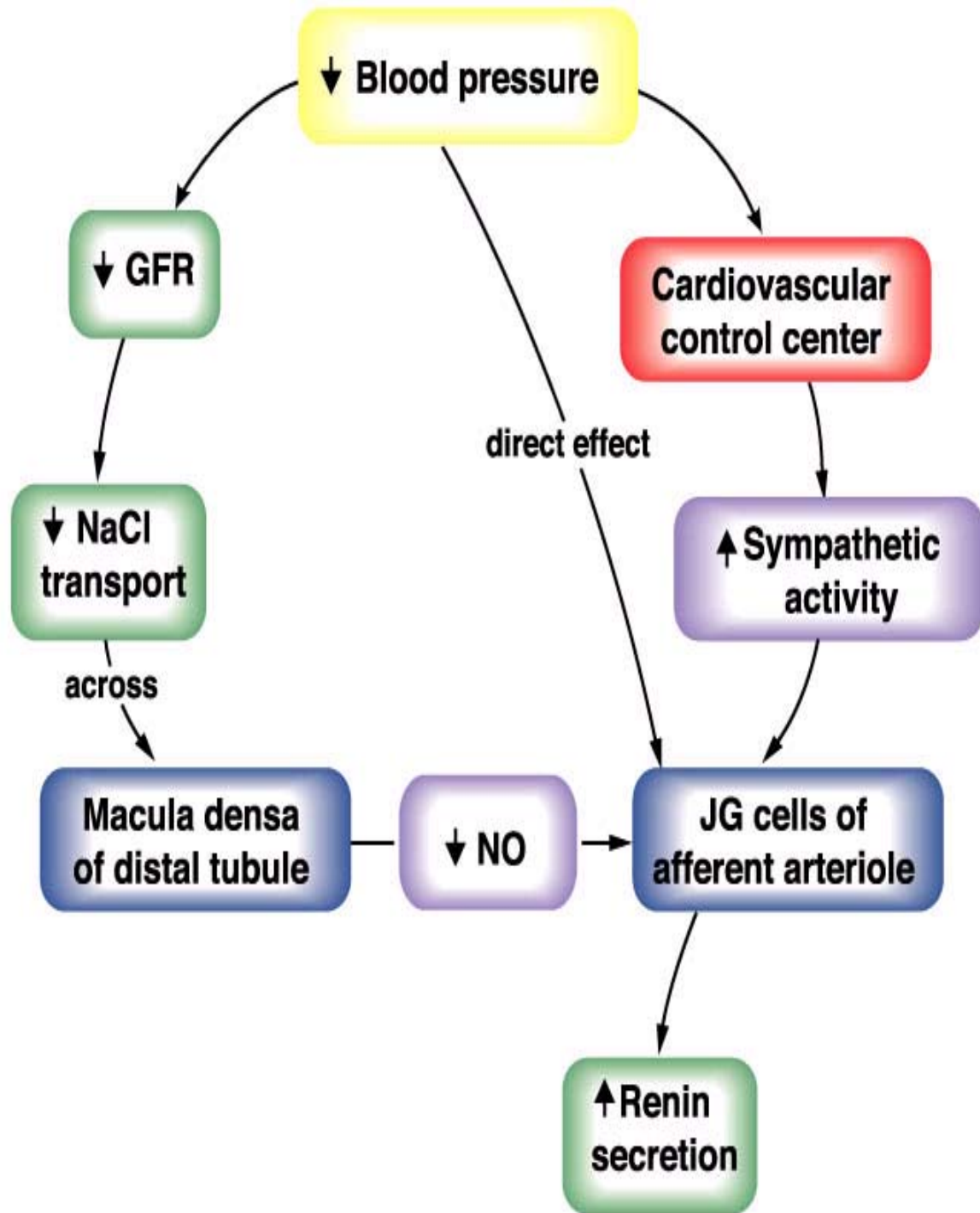
Normális vese funkciók



A szintézis szabályozása:

- Mineralokortikoidok – Angiotenzin II. (RATA-rendszer)





Hypertenzióban
lehetőség a
vérnyomás
csökkentésére:

1. ACE-gátlás
 (probléma:
 bradikinin
 elbomlása is gátolt)
2. AngiotenzinII.
 receptor blokkolás

Szintézis a genitáliákban – Nemi hormonok

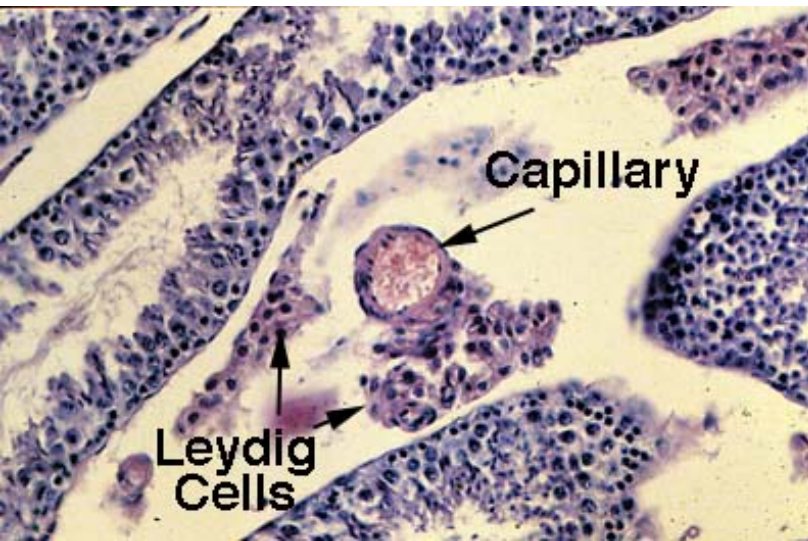
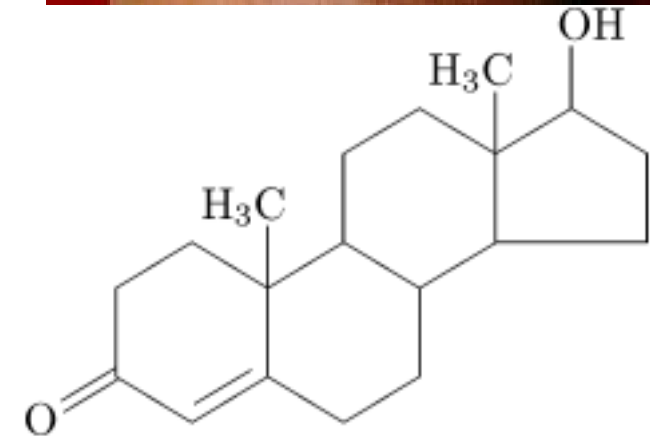
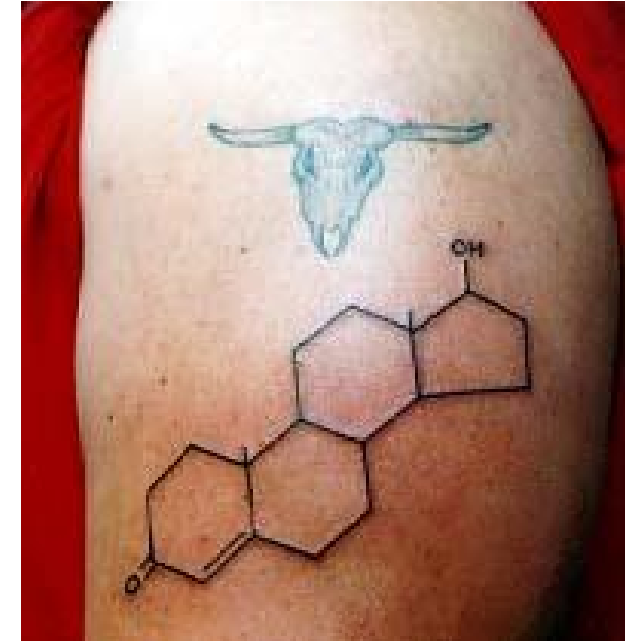
1. Tesztoszteron:

A here Leydig sejtjeiben koleszterinből szintetizálódik 2 út lehetséges:

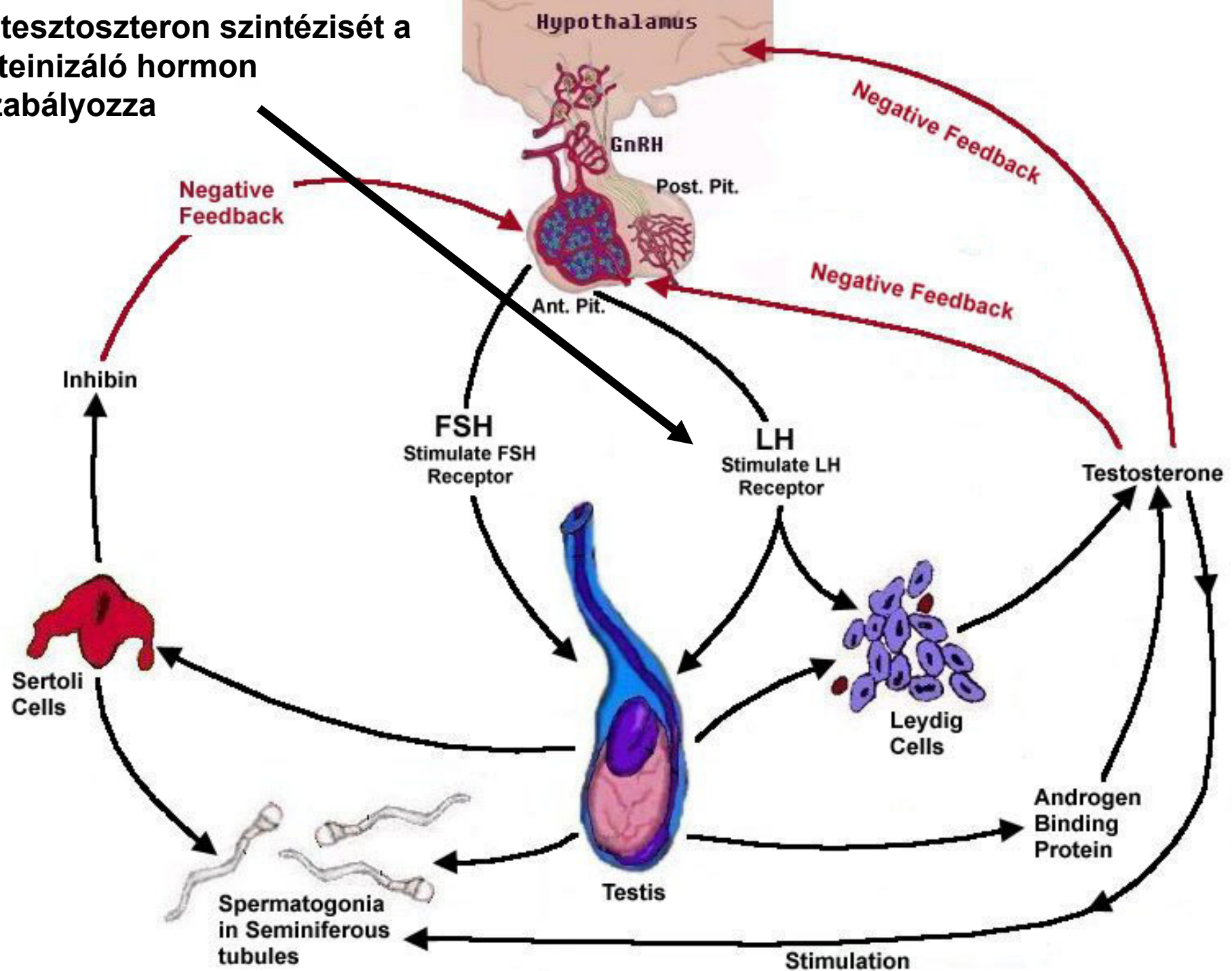
Koleszterin – pregnenolon – progesteron – tesztoszteron

Pregnenolon – Dehidroepiandroszteron – androsztendion – tesztoszteron

Tesztosztronnál a célsejtben (vesicula seminalis, prostata, külső genitáliák) 5^{α} -dihidrotesztoszteron keletkezik, ez a tesztoszteron aktív metabolitja
egyes sejtekben 17β -ösztradiol is keletkezik



A tesztoszteron szintézisét a luteinizáló hormon szabályozza

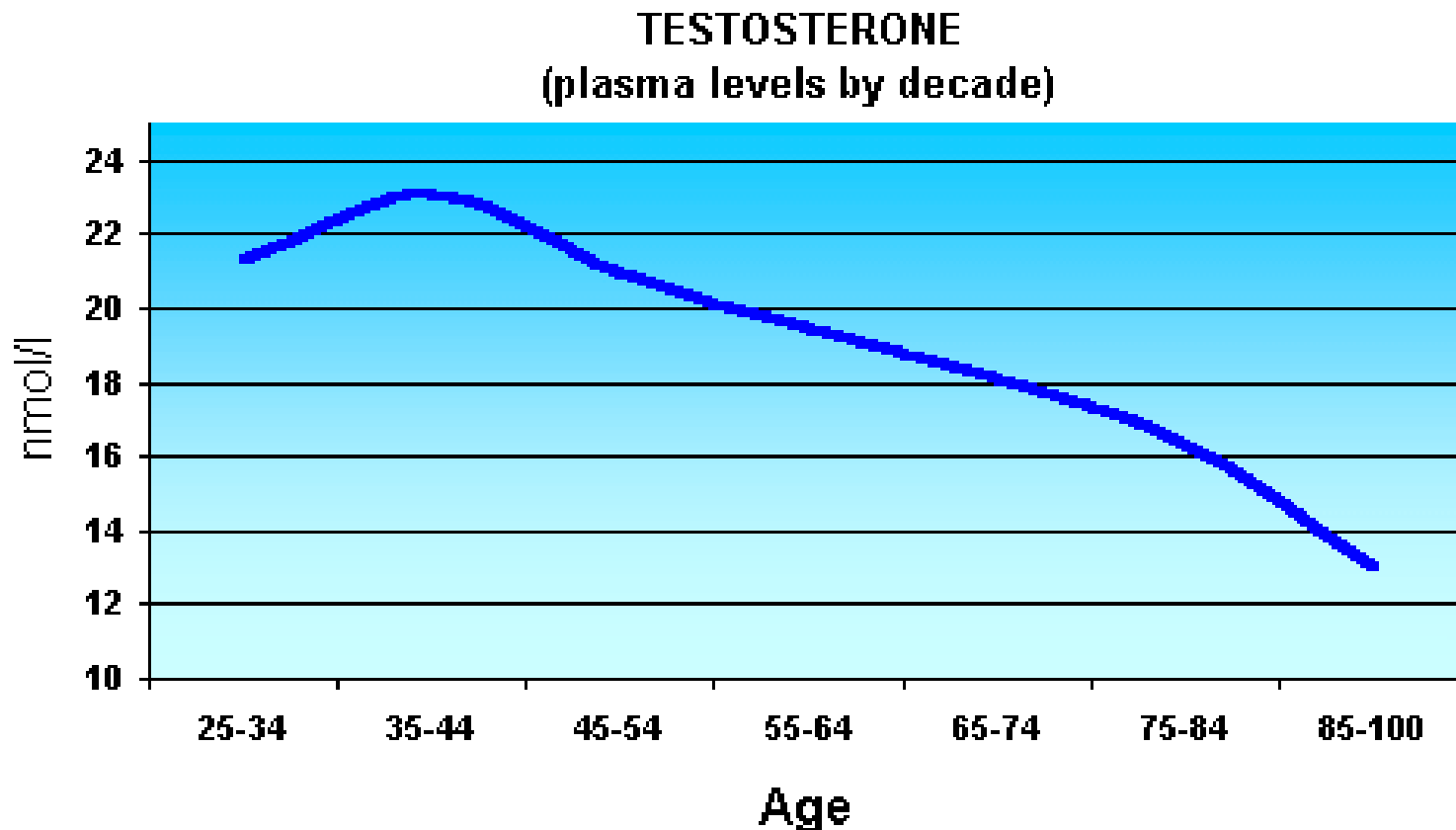


A keringésben albuminhoz és szexhormonkötőglobulinhoz kötve szállítódik.

A teljes mennyiség 97-99%-a fehérjékhez kötve található, a maradék szabad hormon a biológiailag aktív frakció.

Lebontása, inaktiválása a májban zajlik, a 17. C-atom oxidációjával 17-ketoszteroidok keletkeznek.

Receptorok intracellulárisan helyezkednek el, befolyásolják a spermatogenezist, a szexuális érést, a másodlagos nemi jelleg kialakulását, a szexuális magatartást és anabolikus hatásúak.

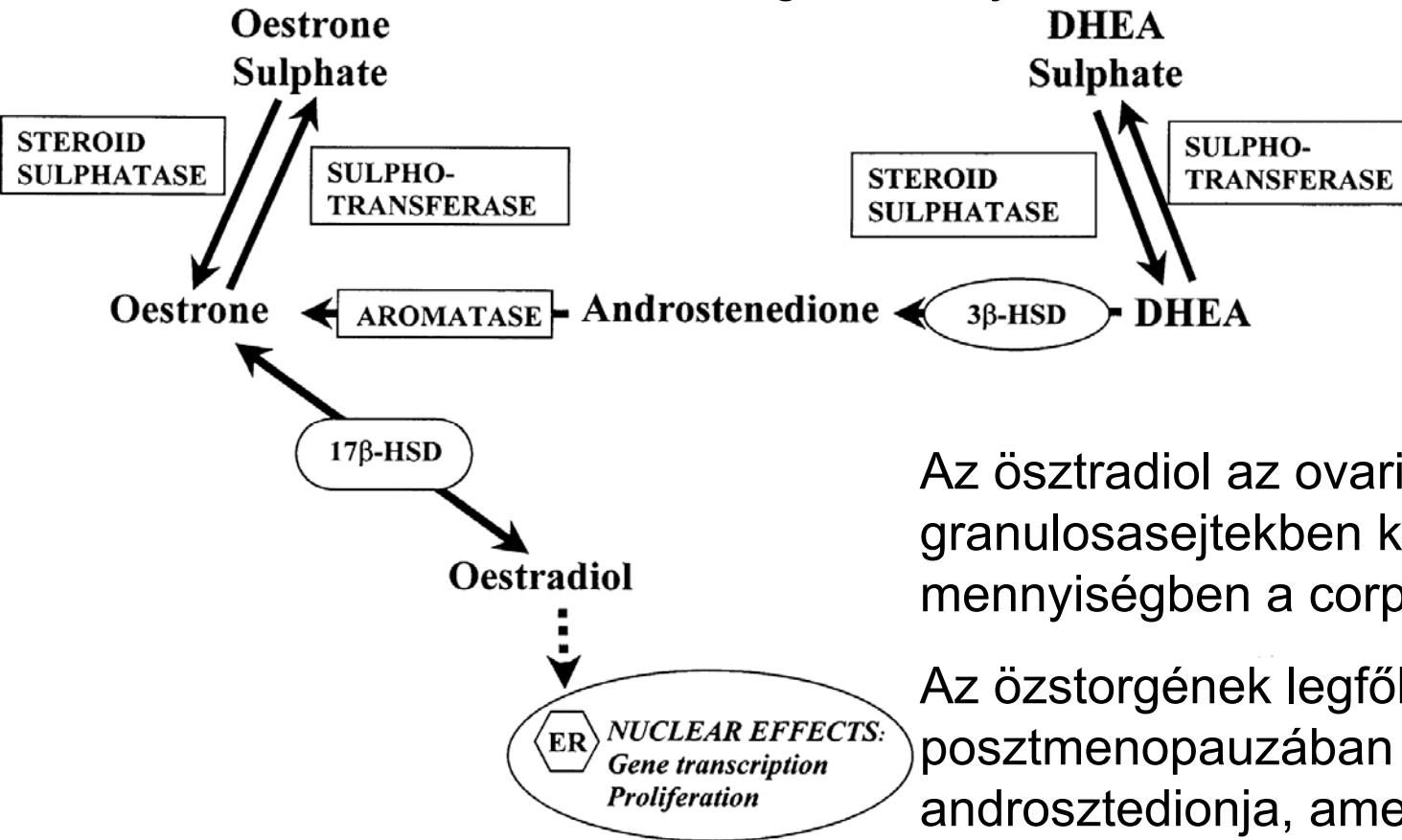


2. Női nemi hormonok:

A legfőbb női nemi hormon a **17 β -ösztradiol** az ovariumban keletkezik

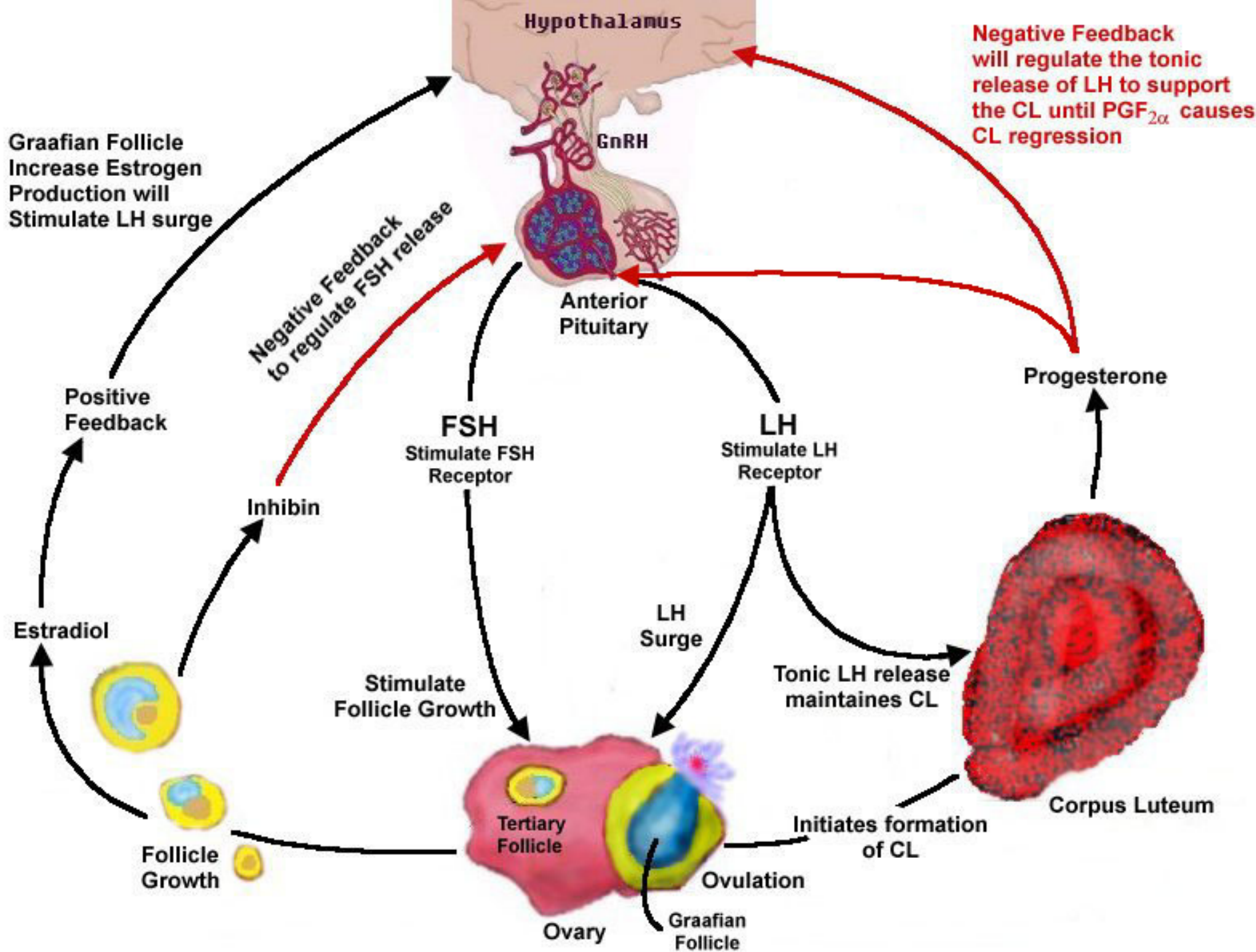
Egyéb ösztrogének keletkeznek más szervekben is (placenta, bőr, zsírszövet, máj)

A szintézis kezdeti lépései koleszterinből azonosak a mellékvesekéreg szteroidjainak szintézisével.

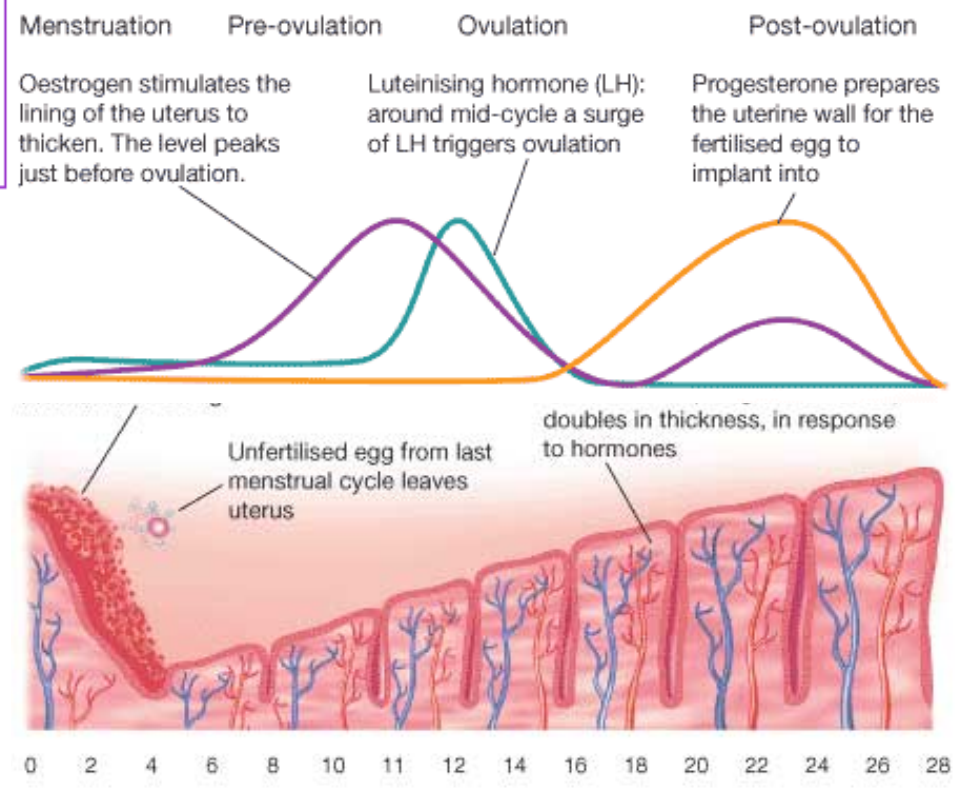
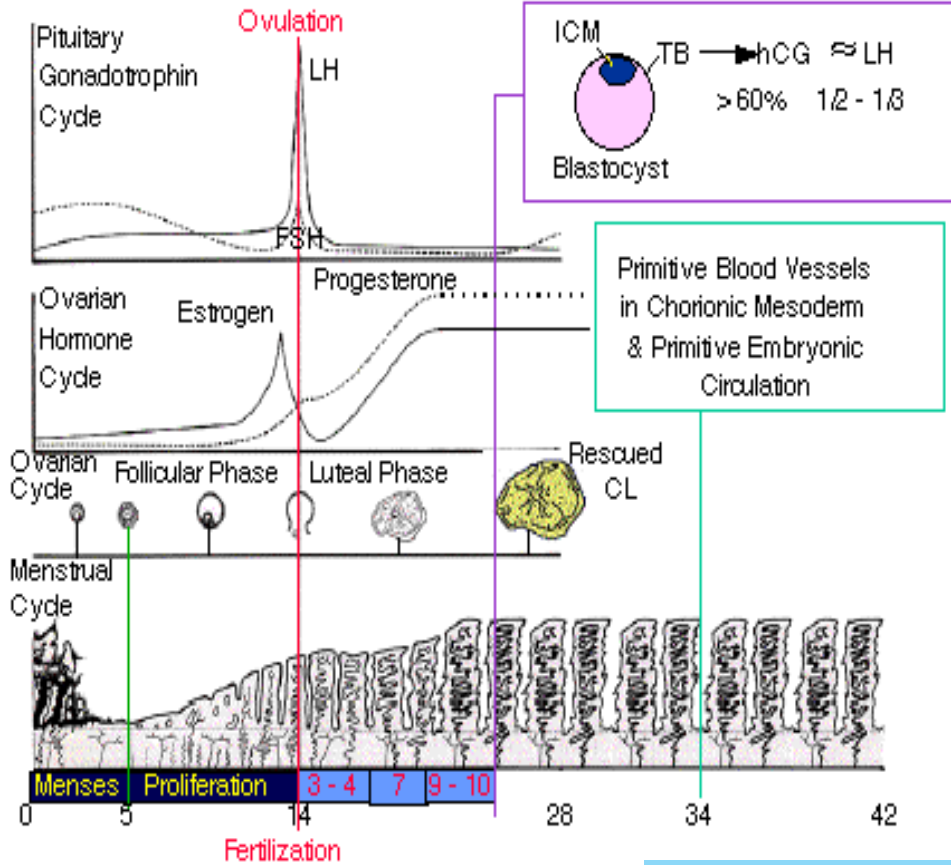


Az ösztradiol az ovariumban főként a granulosa sejtekben keletkezik, kisebb mennyiségben a corpus luteum is termel.

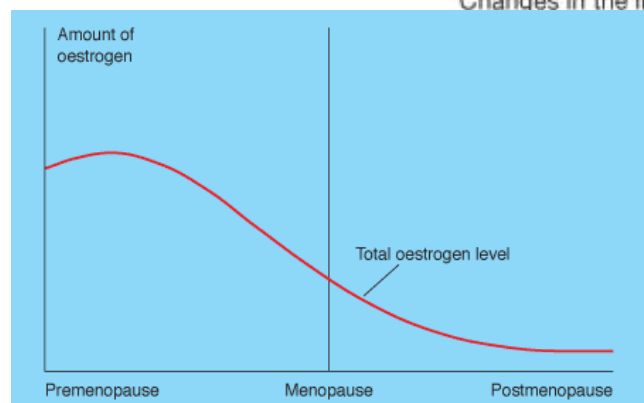
Az ösztrogének legfőbb forrása posztmenopauzában a mellékvese androsztedionja, amelyből aromatáz hatására ösztroon keletkezik.



A női ciklus



Changes in the lining of the uterus during the menstrual cycle



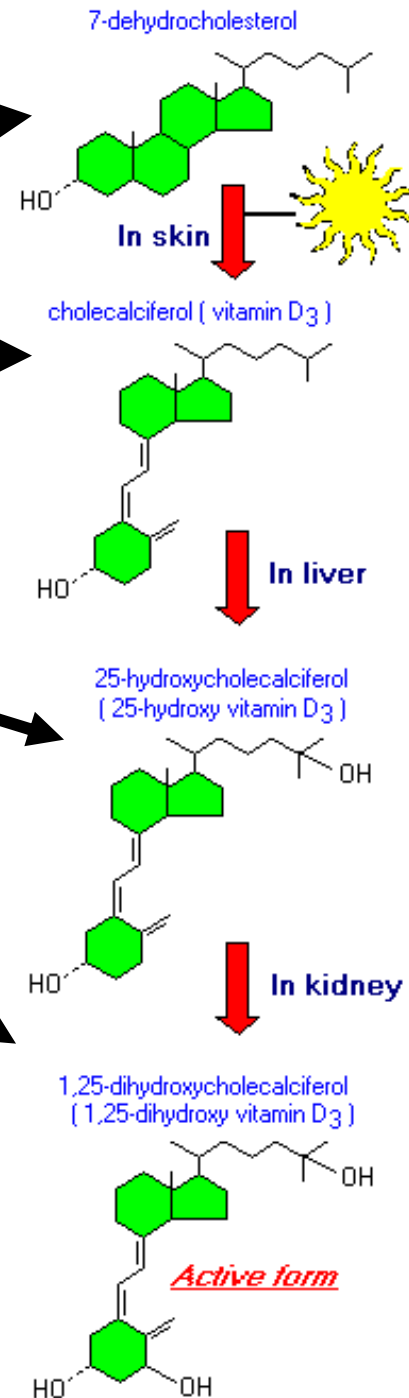
D3-vitamin szintézise

Koleszterinből történik, a közvetlen prekursor a 7-dehidrokoleszterin.

A bőrben a napsugárzás UV-komponensének hatására alakul ki a kolekalciferol, amely még biológiailag nem aktív. (napi 10-15 perc közvetlen napfény kell hogy érje a bőrt)

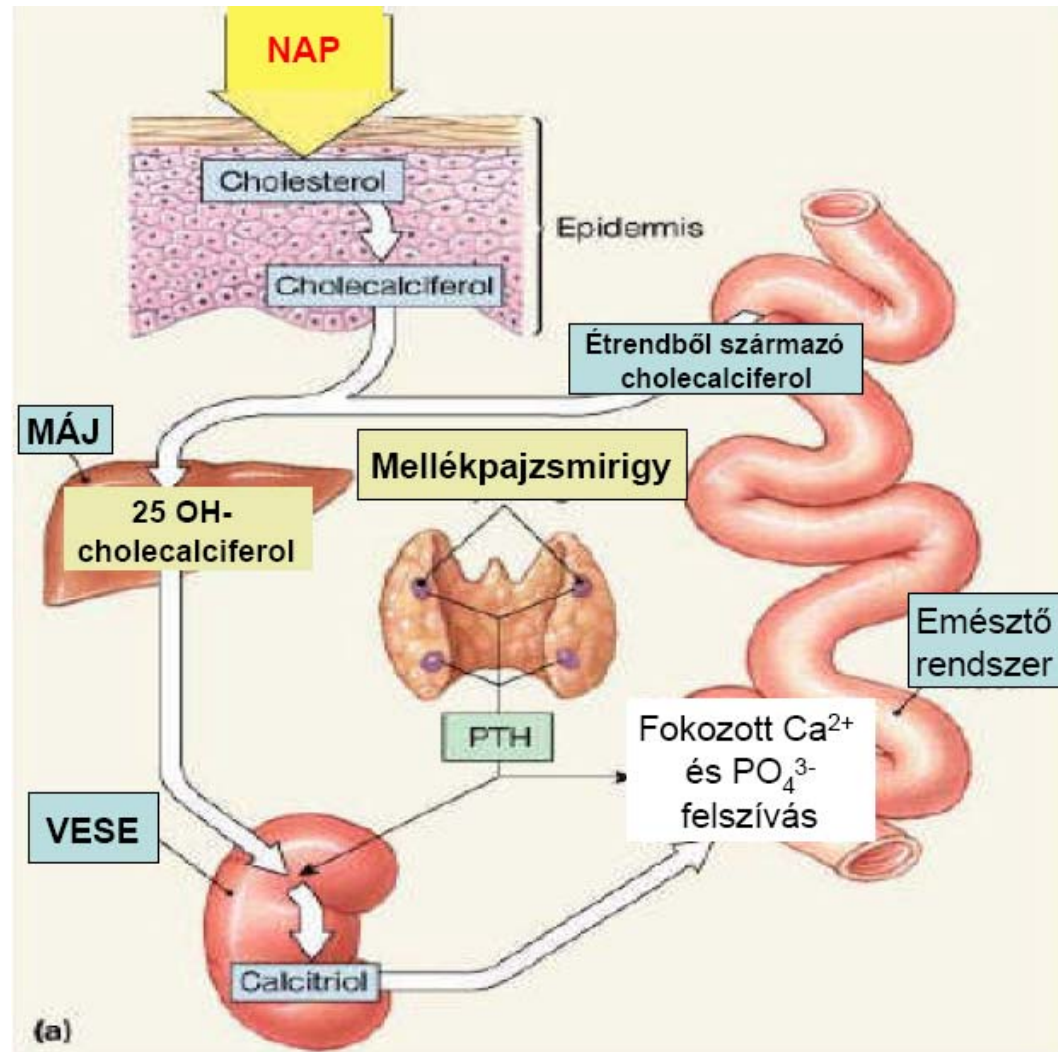
A májban kialakul a 25-hidroxi-kolekalciferol

A vese proximális tubulusaiban alakul ki a hatékony metabolit, a 1,25-dihidroxi-kolekalciferol, szintézisét a PTH szabályozza



D3-vitamin hatásai

- Bélhámsejtekben fokozza a Ca^{2+} felszívódást
- Csontban egyensúlyban tartja a Ca^{2+} felszabadulást és lerakódást
- Vesetubulusokban fokozza a Ca^{2+} visszaszívást



Szteroid hormonok intracelluláris hatásmechanizmusa - SEJTMAGRECEPTOROK

- Transzkripció szabályozása – cisz módon ható DNS-szekvenciák (promóter, enhancer, silencer) vagy transz módon ható szabályozó fehérjék által
- A transzkripciós faktorok a sejtmagban, a szabályozandó gének fehérjét kódoló részein kívül eső speciális DNS szakaszokhoz kötődve gyorsítják vagy lassítják az RNS szintézist.
- Hatásukat több dolog befolyásolhatja:
 - » Hozzá tapadó fehérjék
 - » Poszt-transzlációs módosulás (foszforilláció-defoszforilláció)
 - » Ligandok kötődése
- Azokat a transzkripciós faktorokat, amelyek kis molekulatömegű, a sejtmembránon áthatoló, így a magba könnyen bejutó lipofil természetű anyagokat szabályoznak, **sejtmagreceptornak** nevezzük.

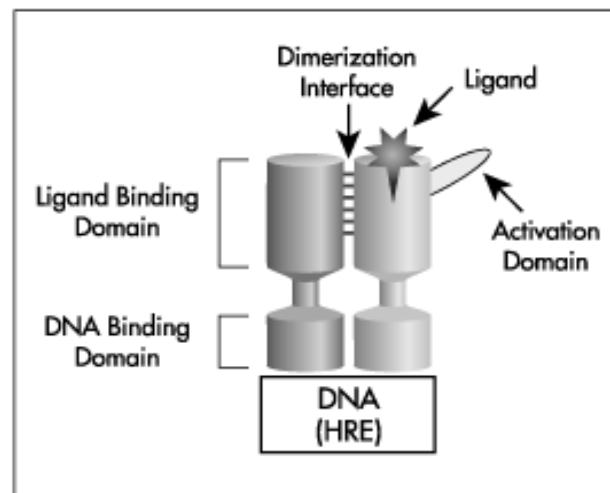
Jellemzők

- Szteroidok, tiroidok, retinoidszármazékok és a D-vitamin hat a sejtmagban, transzkripciót szabályozva.
- A magreceptorok hasonló szerkezetűek, mindegyik rendelkezik DNS-kötő doménnel → hormon válaszadó elemhez (HRE) képes kötni

• A DNS-kötő doménra jellemző, hogy 2 nagymértékben konzervált Zn-ujjat tartalmaz (egyik a kötődésért, másik a dimerizációért felel).

• A C-terminális részen található a ligandkötő domén, ez felel a specifikus hormon felismeréséért, biztosítja a specificitást és a szelektivitást.

- Fordítottan ismétlődő (palindrom)
- Vagy közvetlenül ismétlődő szekvenciák

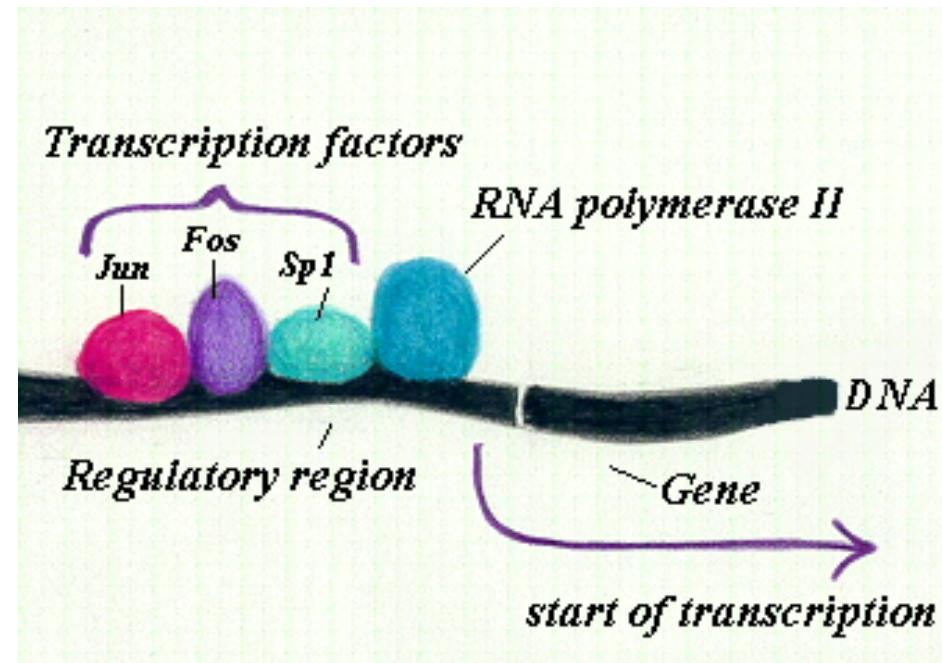


A kortizol hatásmechanizmusának molekuláris magyarázata






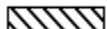
Ismereteink szerint két módon valósul meg:

1. Direkt transzkripciós hatás
2. Transzkripciós interferencia:

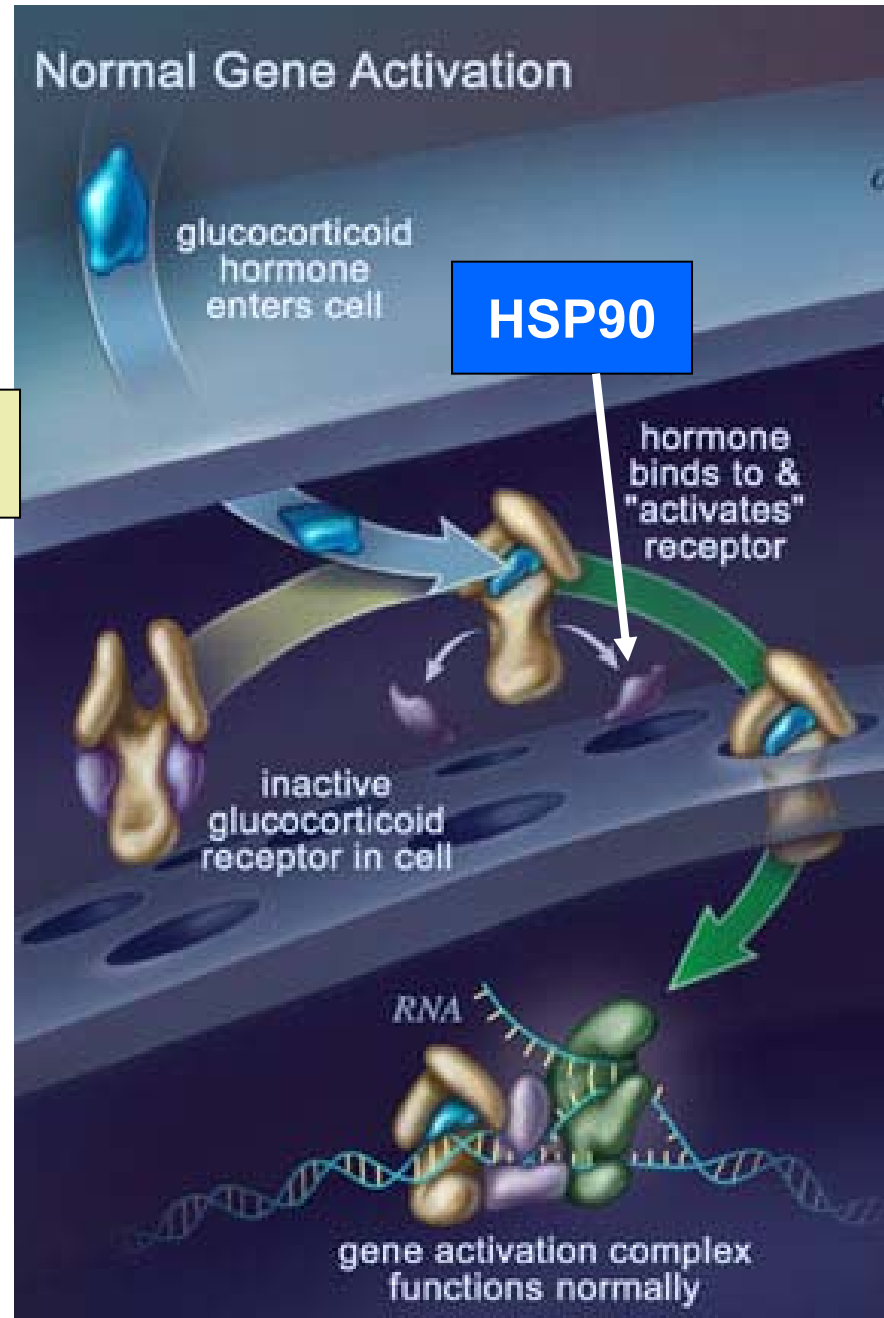
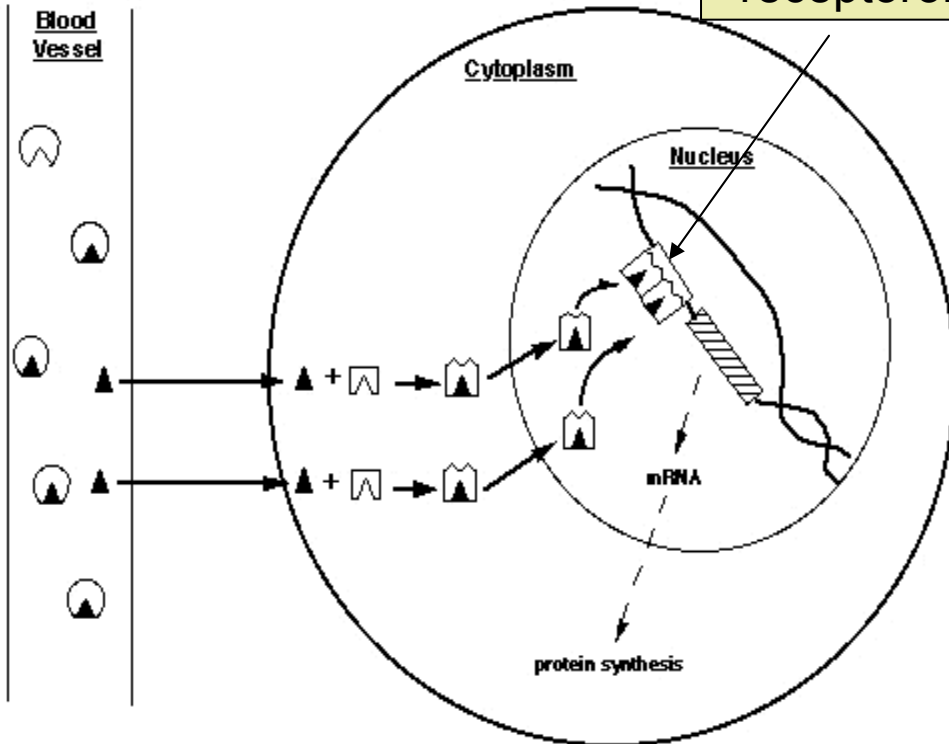
Lényege, hogy a ligand bekötődése után az aktívkonformációs állapotban lévő receptor más transzkripciós faktorok hatását befolyásolja. Az igen sokrétű kortizol hatást jól magyarázza, mert azok egy része nem igényel receptor-DNS kötődést, ezek elsősorban a gátlási folyamatok.



A kortizol direkt transzkripció hatására

-  cortisol
-  corticosteroid binding globulin (CBG)
-  unoccupied glucocorticoid receptor
-  activated glucocorticoid receptor
-  hormone response element (HRE) (region of DNA usually in close proximity to a gene)
-  gene whose expression (transcription) is regulated by GRE

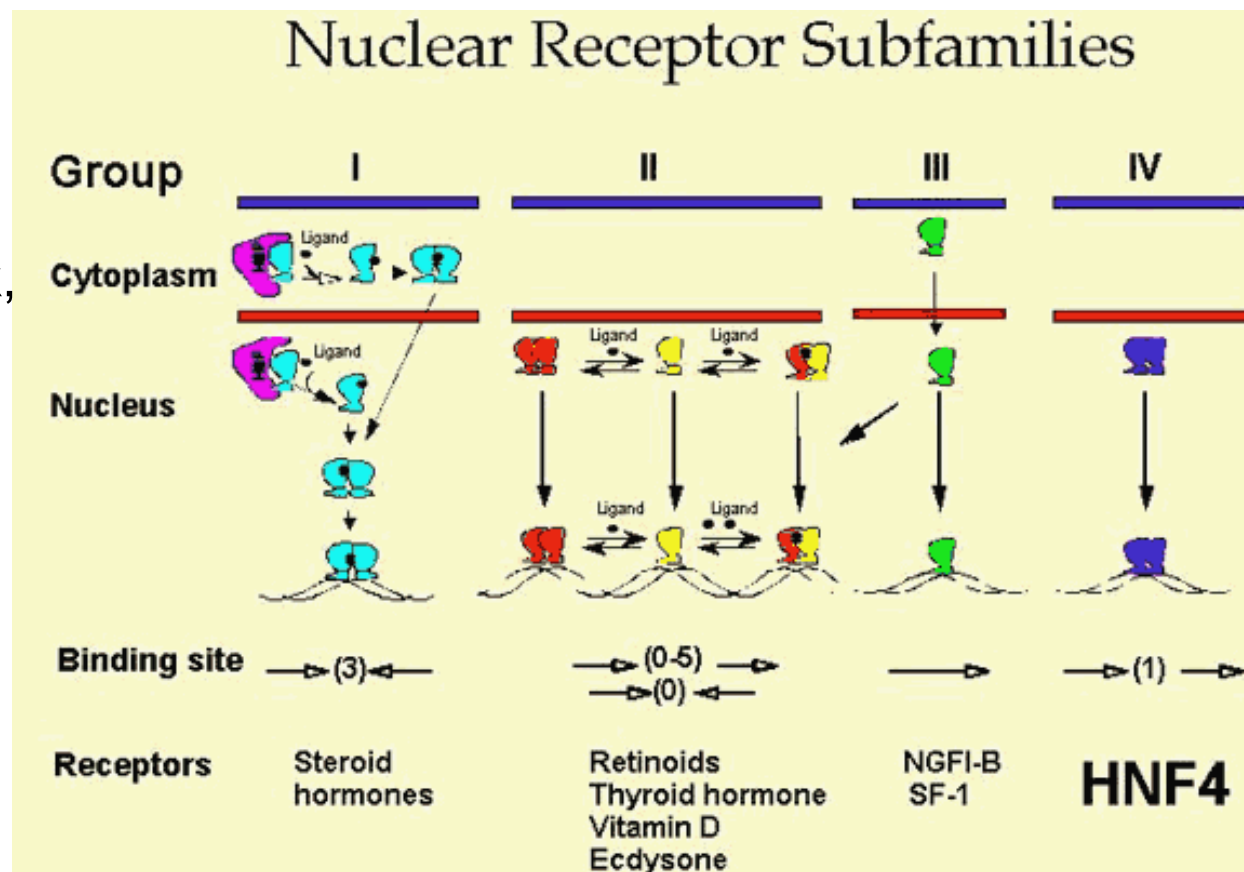
Dimerizálódó receptorok

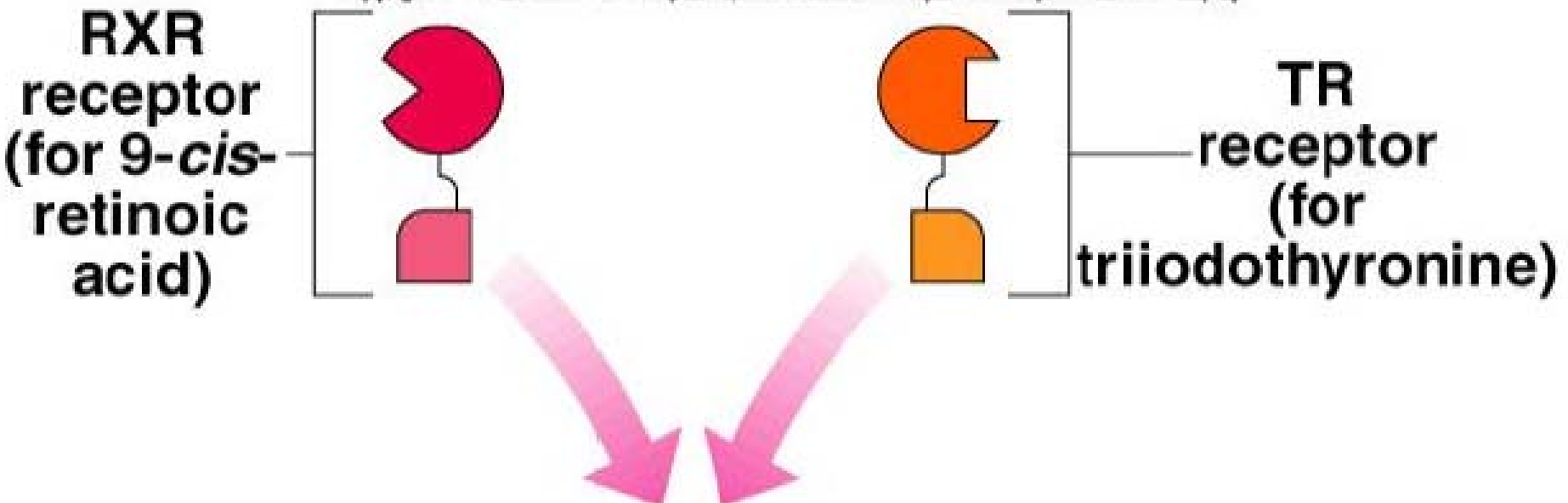


A receptor családok

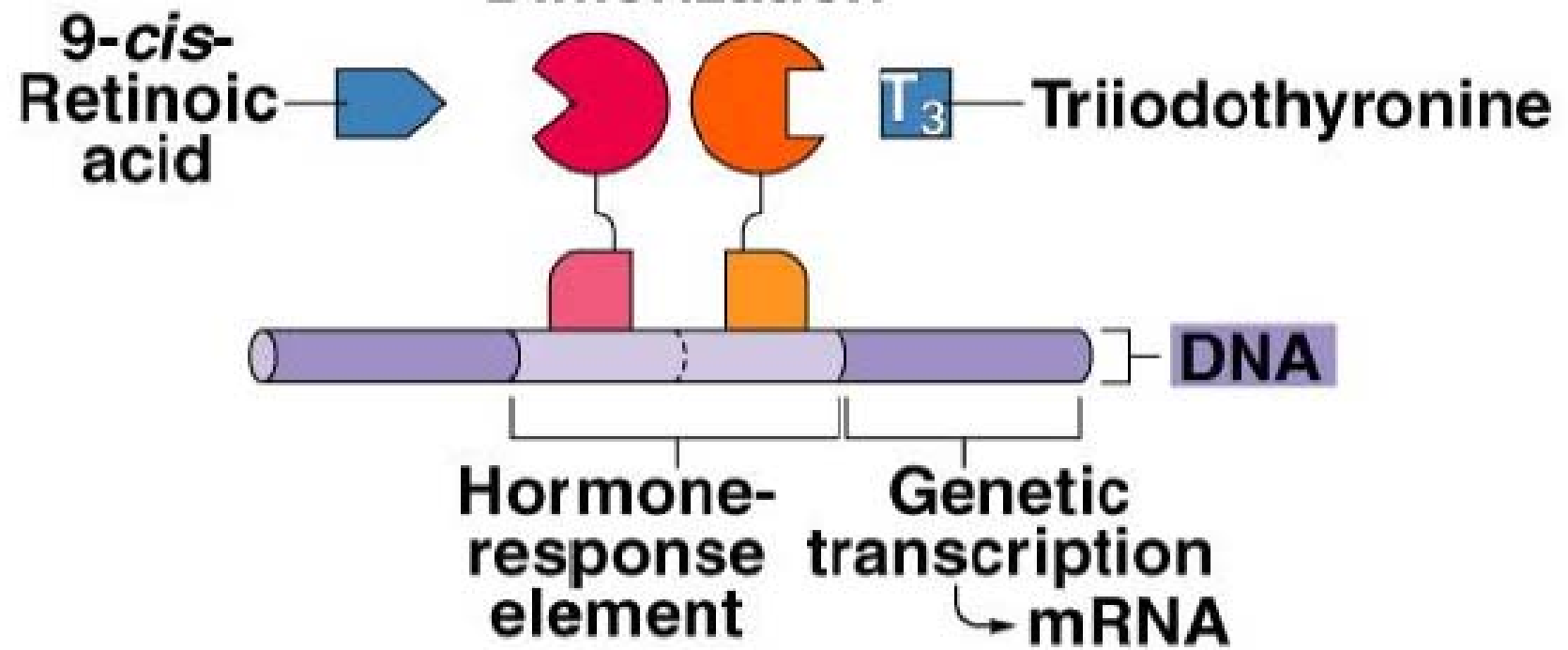
Több mint 150 féle magreceptort ismerünk, ezek közül vannak olyanok is amelyeknek maga a ligandja még nem ismert. Ezt az alcsoportot nevezzük „árva” magreceptoroknak.

- I. csoport: szteroidreceptorok
- II. csoport: alaphelyzetben is a magban találhatóak, és ligand nélkül gátló hatásúak, 9-cisz-retinsav receptorral (RXR) heterodimerizálódnak
- III. csoport: monomer árva receptorok
- IV. csoport: árva homodimer receptorok





Dimerization



Szteroid hormonok inaktiválása

Főként a májban történik

Pl.: progeszteron metabolizmusa gyors folyamat, A gyűrű hasad, a 3- és 20-keto csoport redukálódik és glukuronsavval konjugálódik

!Orális fogamzásgátláshoz olyan progeszteronszármazékokat használnak, amelyek a májban kevésbé metabolizálódnak

Az ösztrogén glukuronsavval és szulfáttal is konjugálódva választódik ki az epébe.