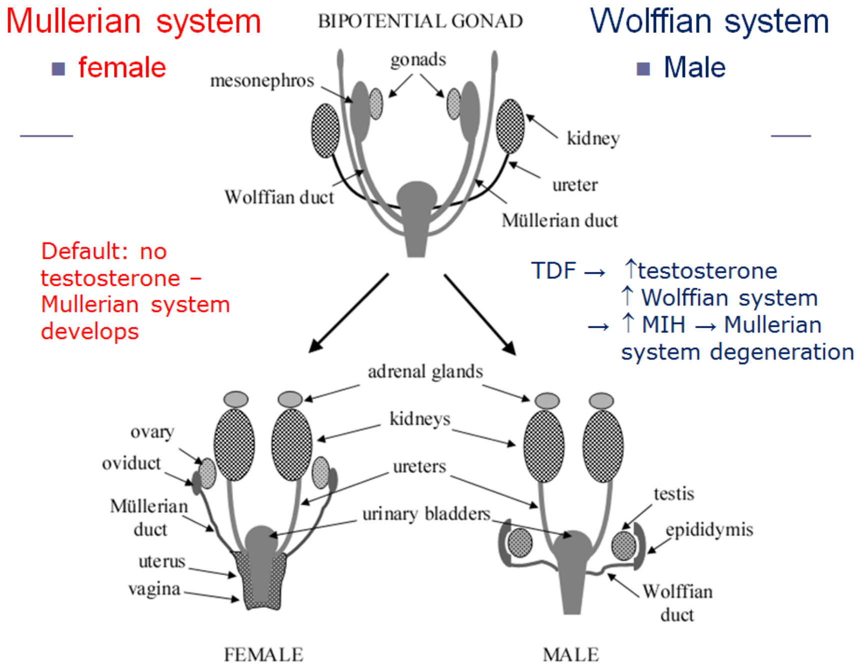
אנדוקרינולוגיה- מבוא

אנדוקרינולוגיה: תורת הבלוטות חסרות צינורות המוצא.
הורמונים: חומרים כימיים המסונתזים בבלוטות חסרות צינורות מוצא ונישאים בזרם הדם אל איברים או רקמות אחרות, היכן שהם גורמים לשינוי ברמת הפעילות של אותו האיבר או הרקמה.

מה עושים הורמונים:

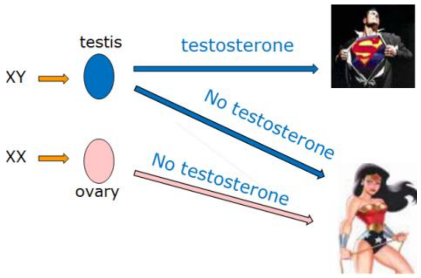
קביעת פנוטיפ המין וגם את פעילות מערכת המין:

כשרמת הורמוני המין נמוכה (כמו אצל תינוקות)- ההבדלים בין זכרים לנקבות הם פחות בולטים. אחרי ההתבגרות המינית, כשרמת הורמוני המין עולה- ההבדלים הפנוטיפיים בין נשים לגברים הם הרבה יותר בולטים.
המין נקבע לפי הגנוטיפ- לפי כרומוזום Y. אבל שיבוש בהורמוני המין יכול להביא לפנוטיפ לא נכון מבחינת המין. הכרומוזומים קובעים את הביטוי של הסטרואידים.
SRY: האזור שקובע את המין על כרומוזום Y. מקודד לחלבון **TDF – Testis Determining Factor** שמגביר סטרואידים שמביאים להתפתחות זכרית ומעכב סטרואידים שמביאים להתפתחות נקבית.



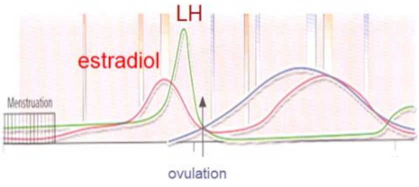
ברירת המחדל: התפתחות מערכת מין נקבית.
בהימצאות TDF: התפתחות מערכת מין זכרית.

הגנוטיפ XY גורם להתפתחות האשכים והם גורמים להימצאות טסטוסטרון. אבל אם משום-מה אין טסטוסטרון, הפנוטיפ החיצוני יהיה כשל נקבה, שלא תהיה פורייה.
דוגמא- Androgen Insensitivity Syndrome: בעיה בקולטנים לטסטוסטרון, ואז הסיגנל לא עובר.



מתי יש חשיבות למין? למשל בתחרויות ספורט בהן גברים ונשים מתחרים לחוד מסיבות אתיות.

תפקוד מערכת הרבייה: יש הרבה מאוד הורמונים שפעילים באופן מחזורי במחזור החודשי של האישה.



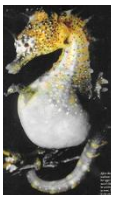
©ענת עציון

השפעה על התנהגות:

התנהגות הורית:

פונקציות הכוללת רגשות, התנהגות, זיכרון לטווח ארוך נשלטות ע"י **המערכת הלימבית** במוח.

היפותלמוס: מבקר את מערכת העצבים האוטונומית דרך ייצור ושחרור של הורמונים.



התנהגות אימהית ואבהית: אמא צריכה להיות מסוגלת להניק. וישנם בעלי-חיים בהם חלים שינויים פיזיולוגיים שמאפשרים לאב לקחת חלק פעיל בטיפול בילדים. למשל: בפינגווינים הזכר דוגר על הביצה ולשם-כך הוא מפתח רקמה שומנית בין הרגליים כדי לדגור. בסוסון ים- הזכר עובר "הריון" כאשר הנקבה מטילה את הביצים קרוב לכיס בזכר, הזכר מפרה אותן ותוצר ההפרייה גדל אצלו בפנים. לביצה יש מזון משלה אך זה משמש כמקום מוגן עבור הביצים.

ההורמון Oxytocin:

אחראי באופן משמעותי על התנהגות הורית.

העלאת רמת ההורמון גורמת לעכברים יותר התנהגות אימהית.

לגן knock-out: גם יש פחות התנהגות הורית, וגם יש ירידה בהתנהגות החברתית של עכברים- הם נהיים אגרסיביים. נתינת ההורמון בחזרה הופכת אותם לחברותיים ומתנהגים שוב באופן תקין.

הבדלים בין שני סוגי עכברים- בעלי שוני בקולטנים ל-Oxytocin:

MONTANE VOLE	PRAIRIE VOLE
• לא חברותי	• חי בחברה מפותחת
• הרבה בני זוג	• בן זוג אחד לכל החיים
• התנהגות הורית מינימאלית	• התנהגות הורית מפותחת

בשני הסוגים משתחרר ההורמון באותה הרמה, אבל בסוג: Prairie יש הרבה קולטנים להורמון, מה שמביא לקליטת ההורמון בזמן ההזדווגות. וזה גורם להתנהגות חברתית יותר ואימהית יותר, לעומת הסוג השני שיש לו מעט קולטנים.

ההורמון Vasopressin:

הורמון דומה ל-Oxytocin. חולדות שיש להן הרבה קולטנים להורמון מקבלות הרגשה טובה ורגועה לאחר הזדווגות ולכן לא רוצות לחפש בן-זוג אחר, הן לא זקוקות לכך.

מחקרים בבני-אדם: מצאו שאצל גברים שיש להם מוטציה אחת בקולטנים ל-Oxytocin, יש פחות סיכוי להיות נשואים. וגברים בעלי שתי מוטציות חוו בסבירות גבוהה יותר משבר ביחסים הזוגיים ב-12 החודשים האחרונים.

השפעה על ההרגשה:

נוראדרנלין: רמתו של ההורמון עולה לאחר פעילות גופנית. זהו "סם טבעי", ועליה בו משפרת את מצב-הרוח. הרבה פעמים במצבי דיכאון יש ירידה באדרנלין.

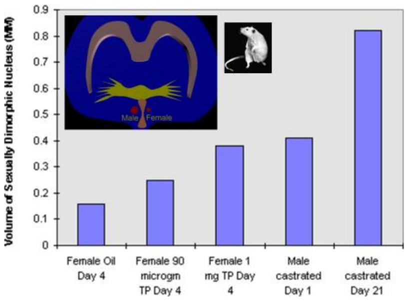
סרוטונין: מיוצר במוח ובחלקים אחרים בגוף. רמתו יורדת במצבי דיכאון, ומשתמשים בו לטיפול, למשל בתרופה כמו פרוזאק.

התנהגות מינית:

lordosis: הנקבה כשהיא קרובה לביוץ (למשל בפרות) מוכנה לעמוד בשקט ושיקפצו עליה. אם היא לא קרובה לביוץ היא בדרך-כלל בורחת.

mounting: ההתנהגות המינית של הזכר- התנהגות של קפיצות.

האם יש הבדלים במוח בין זכרים ונקבות?



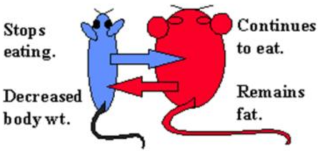
SDN (Sexual Dimorphic Nucleus): אזור בהיפותלמוס שאצל הנקבה הוא הרבה יותר קטן מאשר אצל הזכר. נתינת טסטוסטרון לנקבה גורמת לאזור הזה לגדול. ובנוסף, זכר שמסרסים אותו מוקדם (מייד לאחר הלידה)- אזור זה הוא יחסית קטן אצלו.

הבדל בין הומוסקסואלים להטרוסקסואלים: נמצאו הבדלים בגודל של קבוצות תאים מסוימות. הגודל אצל ההומוסקסואליים היה דומה לגודל שנמצא אצל נשים.

©ענת עציון

התנהגות אכילה:

ההורמון Leptin:



<u>ניסוי בעכברים:</u> לקחו שני עכברים מוטנטיים הסובלים מהשמנת יתר וחוסר פוריות והחליפו ביניהם את מחזור הדם. בעקבות זאת, אחד מהעכברים נעשה רזה והפסיק לאכול בכמויות גדולות.

<u>הסיבה:</u> בעכבר אחד הייתה בעיה בקולטנים ל-Leptin ובשני הייתה בעיה בהפרשת Leptin, ולכן קבלת הדם מהעכבר השני "תיקנה" את המצב וגם החזירה את הפוריות.

<u>מאיפה מגיע ההורמון:</u> נוצר בתאי שומן, מגיע להיפותלמוס במוח כסיגנל לכך שהגוף אכל מספיק.

אנשים עם פגם בהעברת ההורמון לא מסוגלים להפסיק לאכול:

- אם הגוף לא מייצר מספיק Leptin, דרושה רמת שומן גבוהה יותר לצורך הפסקת אכילה.
- חוסר רגישות ל-Leptin יכול להביא לייצור רמות מאוד גבוהות של ההורמון.

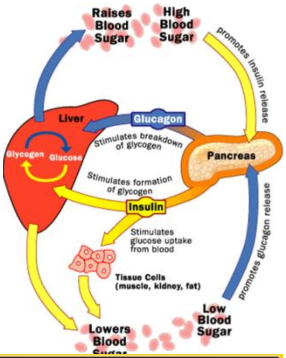
<u>LHA:</u> אזור בהיפותלמוס שגורם להרגשה שרוצים לאכול. כשאוכלים יש עליה באנרגיה וזה מעביר סיגנל לאזור אחר בהיפותלמוס- <u>VMH</u> אשר מעביר סיגנל שגורם לדיכוי ה- LHA.

- כאשר יש פגיעה ב-VMH, כל-הזמן רוצים לאכול.
- כאשר יש פגיעה ב-LHA, המשקל יורד- חוסר רצון לאכול.

<u>הערה:</u> רוב הבעיות של השמנת-יתר ואנורקסיה הם כתוצאה מהשפעה סביבתית.

<u>The obesity epidemic:</u> ג'אנק-פוד הוא מאוד זול ומאוד זמין. בדור שלנו יושבים רוב היום מול מסך- יש פחות פעילות פיזית. השמנת-יתר גורמת גם לבעיות פיזיולוגיות נוספות.

השפעה על גדילה ומטבוליזם:



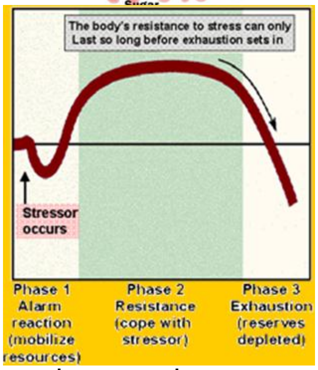
יש הורמונים שאחראים על גדילה לגובה, התפתחות ומטבוליזם.

<u>אינסולין וגלוקגון:</u> אחראים על קביעת הזמינות של גלוקוז.

<u>סוכרת:</u> נגרמת מחוסר באינסולין (או ברצפטורים שלו) וזה מביא לכך שלא ניתן לאגור גלוקוז בגוף.

נתינת ההורמון אינסולין ממקור חיצוני מתקנת את הבעיה.

תגובה למצבי עקה:



<u>stress:</u> חוסר איזון בגוף- fight or flight. הגוף צריך לגייס הרבה אנרגיה כדי לענות על הדרישה של מצוקה מיידית. הגוף מגיב בכמה דרכים ע"י שחרור אפניפרין ונוראפינפרין. יש סגירה של המערכות הלא נחוצות כמו: מערכת החיסון, הרביה והעיכול. כל עוד זה מצב <u>זמני</u> של עקה, הגוף מסוגל להתמודד איתו, אבל לאורך זמן יש תשישות. ההורמונים משפיעים על כיווץ כלי הדם ועל ההתכווציות של הלב. הם עושים זאת דרך השפעות על משק מים, מלחים, מינרלים ונפח כלי הדם.

השפעה על מערכת החיסון:

גלוקורטיקואידים הם הורמונים המדכאים את מערכת החיסון. למשל, כאשר יש אלרגיות אז לוקחים תרופות שמכילות סטרואידים המדכאים את מערכת החיסון.

מהי המערכת האנדוקרינית:

<u>שני סוגי בלוטות:</u>

<u>בלוטות אנדוקרינית:</u> בלוטה שמשחררת הורמונים ישירות אל מחזור הדם.

<u>בלוטה אקסוקרינית:</u> בלוטה שיש לה צינורות שדרכם ההורמונים עוברים אל זרם הדם.

<u>המערכת האנדוקרינית מתארת:</u> פעילות ההורמונים, האינטראקציות ביניהם והבלוטות שמסנתזות אותם.

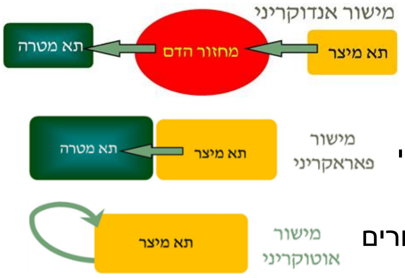
©ענת עציון

סוגים של הורמונים ורצפטורים, ומנגנוני ההשפעה שלהם:

ההגדרה הקלאסית להורמונים (עמוד-1), היא בעייתית משתי סיבות:

1. הסינתיזה לא בהכרח קורית בבלוטות חסרות צינורות מוצא.
2. לא תמיד ההורמון נישא בזרם הדם אל תא המטרה- חלק מההורמונים יוצאים מתא אחד ומשפיעים על תא שכן (בלי תיווך זרם הדם).

מישורי הפעילות האנדוקרינית:

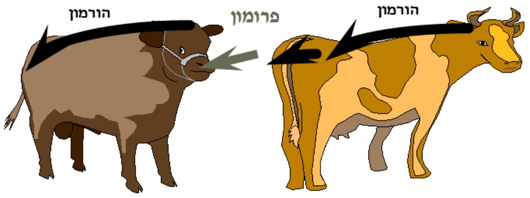


המישור האנדוקריני: ההורמון מופרש מהתא לזרם הדם ועימו מגיע לרקמה המרוחקת מהתא היצרן, נקלט ומשפיע. מתיישב עם ההגדרה הקלאסית.

המישור הפאראקריני: ההורמון מופרש מהתא לנוזל הבין-תאי ומשפיע על תאים שכנים ברקמה.

המישור האוטוקריני: ההורמון המופרש מהתא נקלט לרצפטורים על-גבי התא היצרן ומשפיע עליו.

המישור האינטרקריני: ההורמון לא יוצא מהתא.



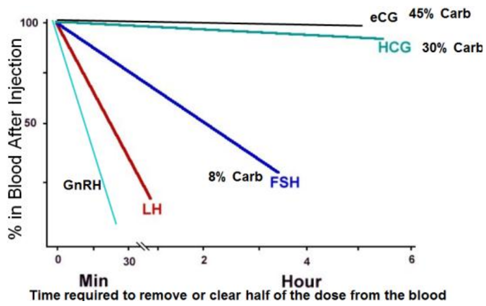
פרומון: לא מתאים להגדרה של הורמון אמיתי. מיוצר ע"י אורגניזם אחד, נישא באוויר ומשפיע על אורגניזם אחר.

מאפיינים של ההורמונים:

- מופרשים ע"י תאים מיוחדים.
- מצויים בכמויות קטנות.
- בדרך-כלל בעלי זמן מחצית-חיים קצר.
- משפיעים על המטבוליזם או ההתנהגות של תאים אחרים שיש להם קולטנים מתאימים.
- לא בהכרח נישאים דרך זרם הדם.

מיון ההורמונים לפי מבנה כימי:

חלבונים/פפטידים:

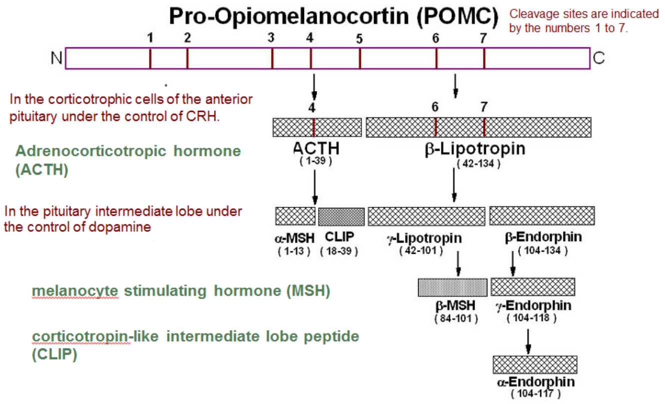


רוב ההורמונים הידועים.

תוספת סוכרים לחלבון מגדילה את זמן מחצית-החיים של החלבון בדם.

הורמונים שנישאים בזרם הדם צריכים להיות בעלי זמן מחצית-חיים ארוך יחסית שיאפשר להם להתמודד עם כל המחסומים ולהגיע אל תא המטרה.

הורמונים מקומיים הם בעלי זמן מחצית-חיים קצר יחסית.



פרוהורמונים: הורמונים רבים מסונתזים בצורה ראשונית ואח"כ עוברים פרוטיאוליזה לצורה הבוגרת של ההורמון.

POMC: חלבון גדול עם 7 אתרי חיתוך. הוא מצוי בהיפופיזה- בכל תא החיתוך יכול להתבצע באופן שונה ע"י אנזימים שונים וכך ה-POMC יכול להוביל לתוצרים שונים.

©ענת עציון

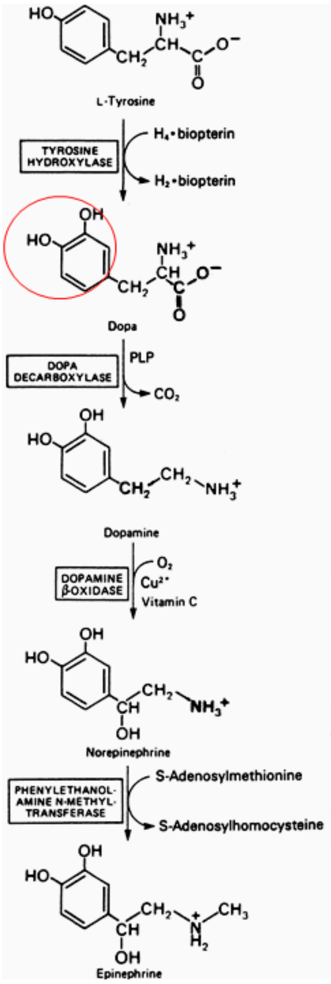
פרואינסולין: פרקורסור לא פעיל אך יציב, יכול להיחתך בשני מקומות ולתת תוצר שהוא אינסולין פעיל- זוהי רמה נוספת של רגולציה להפעלת ההורמון הפעיל.

הפרשת הורמונים פפטידיים נעשית באחד משני מסלולים:

1. הפרשה מבוקרת: התא מאחסן את ההורמון בגרנולות ומשחרר אותו ב-"bursts" כאשר הוא מקבל סיגנל. זה בדרך-כלל מצריך מנגנוני הפרשה אקטיביים. זה מאפשר לתאים להפריש כמות גדולה של הורמון בפרק זמן קצר.
2. הפרשה קונסטיטוטיבית: התא לא מאחסן את החלבון, אלא מפריש אותו ברגע שהוא מסונתז.

במחזור הדם:

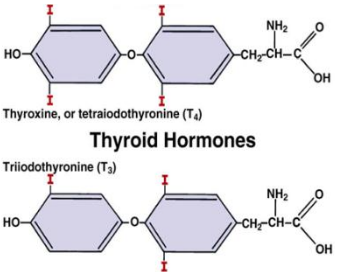
רוב ההורמונים הפפטידיים נישאים בדם לא קשורים לחלבונים אחרים, וזמן מחצית-החיים שלהם יכול להיות קצר יחסית (דקות בודדות). להורמונים שכן נקשרים לחלבונים יש זמן מחצית-חיים ארוך יותר שיכול להגיע למספר שעות.



נגזרות של חומצות אמינו:

קטכולמינים: נגזרות של טירוזין: דופמין, נוראפינפרין ואפינפרין. מסונתזים בתגובה לאצטילכולין, המאקטב את טירוזין-הידרוקסילאז. מתפרקים מהר- זמן מחצית החיים שלהם הוא מספר דקות.

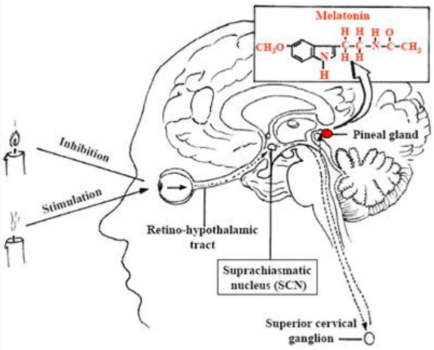
טירואידים: גם נגזרות של טירוזין אבל הם מונו-אמינים. מורכבים משני טירוזינים עם 3 או 4 אטומי יוד (ונקראים T_3, T_4 בהתאמה).



טירואידים נקשרים לחלבון נשא בזרם הדם וזמן מחצית החיים שלהם הוא כמה ימים.

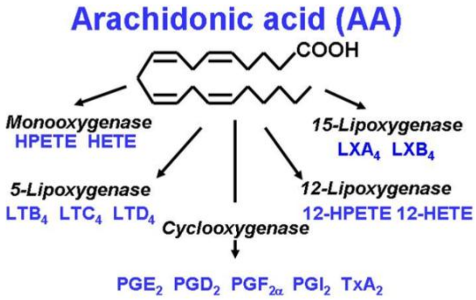
תחילה הם בלתי פעילים בעקבות נוכחות של deiodinases תוך-תאיים.

אינדול-אמינים: נגזרות של טריפטופאן- סרוטונין ומלטונין. רמות סרוטונין נמוכות נמצאות בקורלציה עם דיכאון ואגרסיביות ביונקים רבים. רמת הסרוטונין גבוהה במהלך היום ובלילה הוא הופך למלטונין. חשיכה מאקטבת את הייצור של מלטונין ב- pineal gland (בלוטת האיצטרובל) ואור מדכא את הייצור. חשיפה מוגברת לאור בערב או פחות מידי אור במהלך היום מפריע למעגל המלטונין בגוף. המעגל עוזר בבקרה של הורמונים אחרים ושומר על שעון פנימי ביולוגי של יממה, בגוף. במדינות קרות שאין בהן הרבה אור שמש- תושבים רבים סובלים מדיכאון. ביעפת- מעבר אזורי זמן, יש עייפות כשרמות הסרוטונין נמוכות.



נגזרות של חומצות שומן:

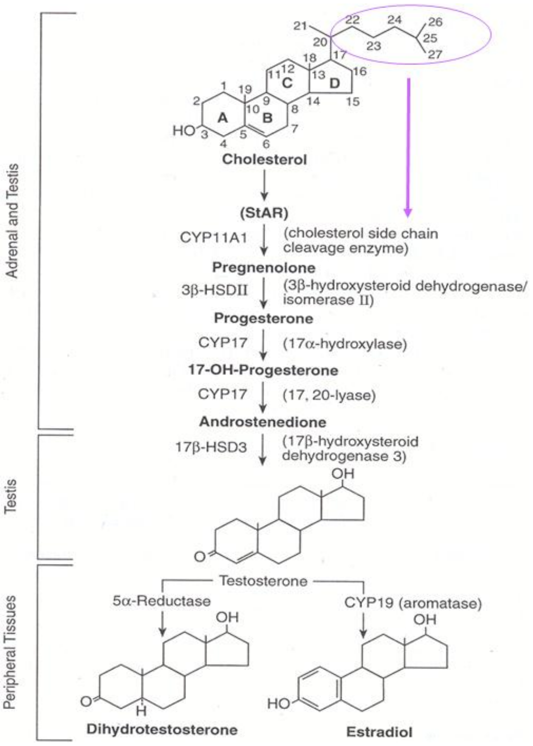
חומצה ארכידונית: הפרקורסור הנפוץ ביותר להורמונים מסוג זה. מאגרים שלה מצויים בליפידים בממברנה ומשוחררים ע"י פעולה של ליפאזות.



©ענת עציון

הורמונים אלה בדרך-כלל פועלים באופן מקומי, יוצאים מהתא ונקשרים לקולטנים שלהם, וחלק מהם פועלים כשליחים משניים בתא, למשל שליחים של מערכת החיסון. הם בדרך-כלל פעילים לשניות בודדות. ההורמונים הספציפיים שמיוצרים בכל תא מהחומצה הארכידונית נקבעים לפי האנזימים שבאים לביטוי באותו התא. הסוגים הם: **פרוסטגלנדינים**, **טרומבוקסינים** ו**לויקוטרינים**. הם מעורבים בבקרה של מערכות רבות בעיקר בתהליך דלקתי או חיסוני וכשליחים משניים במספר מערכות.

סטרואידים:



Three major classes of steroids based on structure:
Progestins/Corticoids (C21)
Androgens (C19)
Estrogens (C18)

לכל הסטרואידים יש 3 טבעות עם 6 פחמנים וטבעת אחת עם 5 פחמנים.

כולסטרול: הפרקורסור לכל הסטרואידים, המיוצרים ממנו ע"י עיבוד אנזימטי. השלב ההתחלתי בסינתזה הוא הורדת השרשרת הצדדית של הכולסטרול ע"י אנזים מסויים. ואז מקבלים: **pregnenolone**.

הסטרואידים מתמוססים בשומן ונעים בקלות דרך ממברנות. בזרם הדם הם חייבים להיצמד לחלבון-נשא המסיס במים, כמו אלבומין, אך לחלק יש חלבון-נשא ספציפי.

פרוגסטינים וקורטיקואידים: סטרואידים בני 21 פחמנים (אחרי הורדת שרשרת הצד). ביניהם: **קורטיזול**- גלוקוקורטיקואיד שמגיב במצבי עקה ומטבוליזם, **אלדוסטרון**- מינרלקורטיקואיד שמווסת מים ומלחים (נתרן ואשלגן) בגוף.

אנדרוגנים: סטרואידים בני 19 פחמנים. ביניהם: טסטוסטרון, דיהידרוטסטוסטרון- אחראים על ייצוב תאי הזרע, אחזקת המערכת הגברית, סימנים משניים של התפתחות גברית, התנהגות, וגם תפקידים מטבוליים (לגברים יש מסת שריר גדולה יותר).

אסטרוגנים: סטרואידים בני 18 פחמנים. אחראים על ביוץ, תחזוקת הרחם, התפתחות בלוטת החלב, סימני מין משניים, שמירה על עצמות (מניעת אוסטופורוזיס) דוגמת estriol בהריון.

הערה: אנדרוגנים ואסטרוגנים מתבטאים הן בזכרים והן בנקבות, מה ששונה זו הרמה שלהם. בנקבות יש רמות גבוהות של אנדרוגנים אך יש אפשרות להפוך אותם לאסטרוגנים ע"י האנזים ארומטאז (שנמצא בכמויות גבוהות בשחלות). בזכר יש רמה נמוכה של האנזים.

21-hydroxylase deficiency:

כאשר האנזים לא מתפקד- אלדוסטרון וקורטיזול לא מיוצרים במידה מספקת ויש הצטברות של אנדרוגנים. בנשים- גורם להופעה גברית יותר. בגברים- הגברת הפנוטיפ הזכרי. בשני המינים- יכול להביא להקדמת הבגרות המינית.

5α-Reductase Syndrome:

טסטוסטרון בדרך-כלל הופך ל-דיהדרוטסטוסטרון (DHT) ע"י אנזים זה. כאשר יש פגם באנזים זה, אין DHT ולמרות גנוטיפ XY יש פנוטיפ נקבי.

גברים שלוקחים אנדרוגנים להגדלת מסת השריר:

טסטוסטרון הופך ל-estradiol וזה פועל בגוף הגבר כמו בגוף האישה וגורם להגדלת שדיים.

©ענת עציון

מה קובע את השפעת ההורמונים על הגוף?

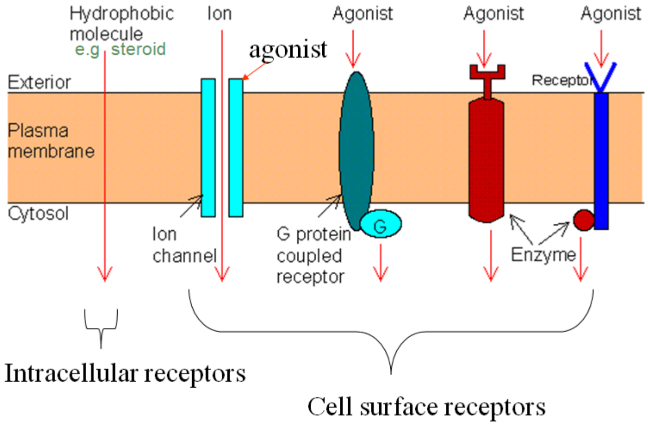
- כמות הורמון המשוחררת והמיקום של שחרור ההורמון.
- הזמן שלוקח להורמון להגיע לאיבר המטרה.
- זמן מחצית החיים של ההורמון המופרש.
- האם ההורמון מסיס במים/שומן.
- מספר הרצפטורים להורמון המצויים על תא המטרה והספציפיות שלהם להורמונים השונים.

<u>מבנה ההורמונים יכול להיות מאוד דומה אך השפעתם תהיה שונה:</u>
  - טסטוסטרון ו-estradiol מאוד דומים מבנית אך הרצפטורים מסוגלים להבחין ביניהם וזה מה שגורם לדימורפיזם בין זכרים לנקבות.
  - ADH (=vasopressin) ואוקסיטוצין נבדלים בשתי חומצות אמינו. ADH גורם לכליות לספוג מים ואוקסיטוצין גורם לכיווץ הרחם.

רצפטורים:

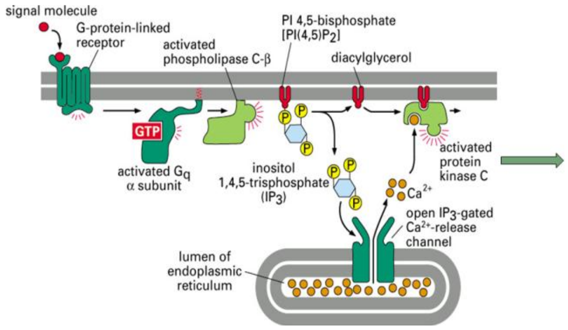
<u>ממברנליים:</u> משנים את פעילות האנזימים דרך שליחים משניים, משנים פתיחת תעלות יונים.
<u>נוקלאריים:</u> הקולטן הטעון בהורמון נקשר לאתרי היכרות בגנום ומשנה התבטאות של גנים.

דרכי העברת הסיגנל ע"י הקולטנים:



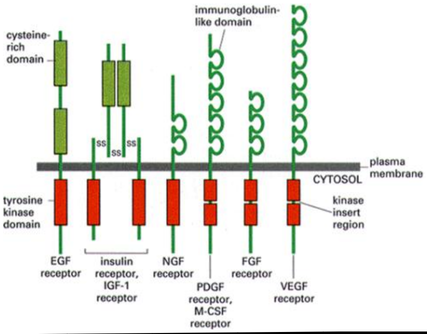
G protein-coupled receptors:

המשפחה הגדולה ביותר של קולטנים על-פני התא. קולטן על ממברנת התא שחוצה אותה 7 פעמים, מחובר בתוך התא לחלבון G. כתוצאה מקישור הליגנד בחוץ- מופעלת קסקדת סיגנלים תוך-תאית.



דוגמא- GPCR אשר מחובר לחלבון G מסוג: Gqα אשר מאקטב את PLCβ. PLCβ מביא להידרולידה של PIP2 לצורך PIP3 ו-DAG, ששניהם דרושים לאקטיבציה של PKC.
PKC מפעיל כמה מסלולי קינאז, כמו זרחון של פקטורי שעתוק, שמאפשר להם להיכנס לגרעין ולאקטב שעתוק.

Catalytic receptors:

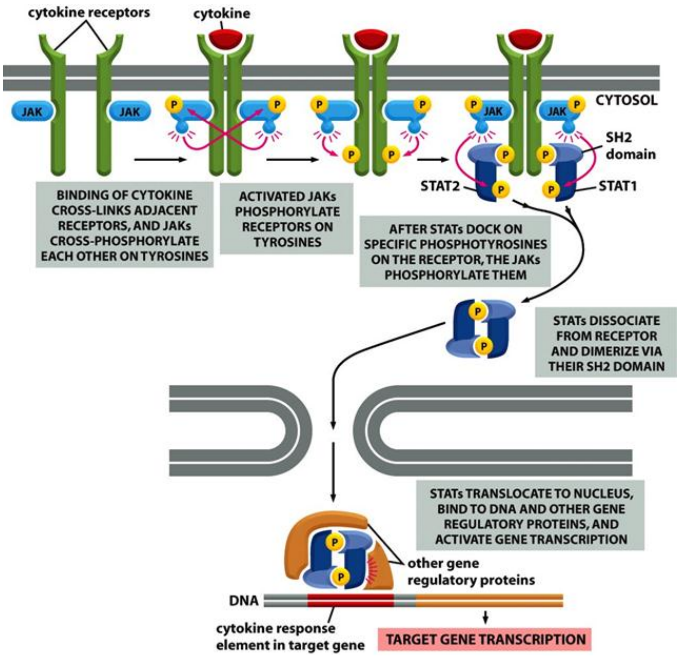


פעילות אנזימטית בקולטן עצמו, חוצים את הממברנה פעם אחת.
בחלק התוך-תאי יש פעילות של טירוזין-קינאז או סרין/טריאונין.
דוגמא- קולטן האינסולין, שני קולטנים שתופסים את מולקולת האינסולין, עוברים הומו-דימריזציה ומזרחנים זה את זה. זה גורם להפעלה תוך-תאית של הקולטן, שכעת יכול לזרחן מולקולות נוספות.

©ענת עציון

<u>קולטנים לציטוקינים:</u>

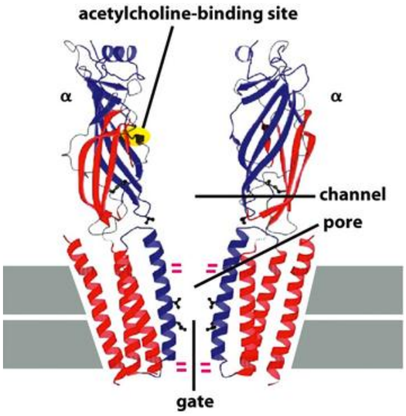
קולטנים ממברנליים שחוצים את הממברנה רק פעם אחת. לקולטנים אלה אין פעילות אנזימטית משלהם. הפעילות תלוייה בשני סטים של חלבונים: JAKs ו-STATs. היקשרות הליגנד יוצרת דימר של JAKs והם מזרחנים זה את זה ואת הקולטן ובאים באינטראקציה עם ה-STATs אשר מתפקדים בגרעין כפקטורי שעתוק.



<u>Channel-linked receptor:</u>

רצפטורים לנוירוטרנסמיטורים כמו: אצטילכולין וסרוטונין. הרצפטור מורכב מ-5 תת-יחידות במבנה של תעלה. שתי היחידות מסוג α מכילות אתרים קושרי ליגנד. בקשירה חל שינוי קונפורמציה המאפשר כניסה של יונים.

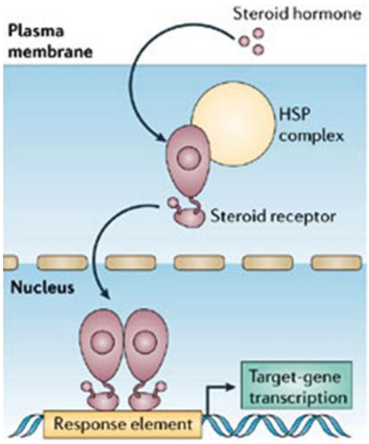
<u>הערה:</u> תעלות גם יכולות להיות מופעלות ע"י קולטנים אחרים.



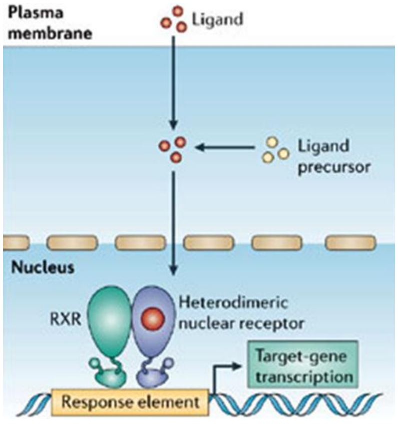
<u>Nuclear receptor:</u>

הקולטן עצמו מבקר שעתוק של גנים.

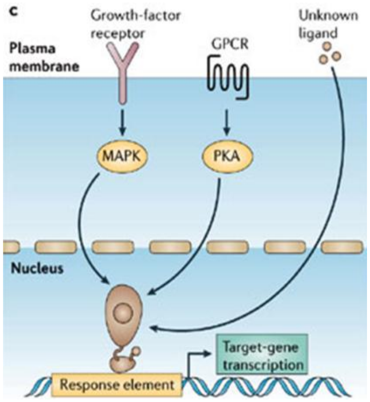
<u>קולטנים לסטרואידים:</u> מסונתזים במצב לא פעיל כאשר הם קשורים ל-HSP complex. עם כניסת סטרואיד לתא והיקשרות לקולטן חל שינוי קונפורמציה המשחרר אותו מהקומפלקס המעכב ואז הקולטן יכול להיכנס לגרעין. בגרעין הוא עובר הומודימריזציה והפעלת שעתוק.



<u>הטרודימרים RXR:</u> RXR הוא סוג של קולטן שקושר חומצה רטינואית ושניהם מצויים בכל התאים. ההטרודימר ביחד עם קולטן קשור קונסטיטוטיבית ל-DNA בגרעין. לצורך הפעלה דרוש הליגנד של הקולטן השני.הליגנד יכול להגיע דרך מחזור הדם או בצורה אוטוקרינית או פאראקרינית.



©ענת עציון



<u>Orphan receptors:</u> קולטנים שנראה שהם פועלים ללא ליגנד. הם דומים מבנית לקולטנים לסטרואידים, בדרך-כלל נקשרים ל-DNA כמונומר ומפעילים ביטוי של גנים. הם ניתנים לבקרה ע"י שינויים בביטוי או במודיפיקציות שלאחר תרגום (למשל: פוספורילציה).

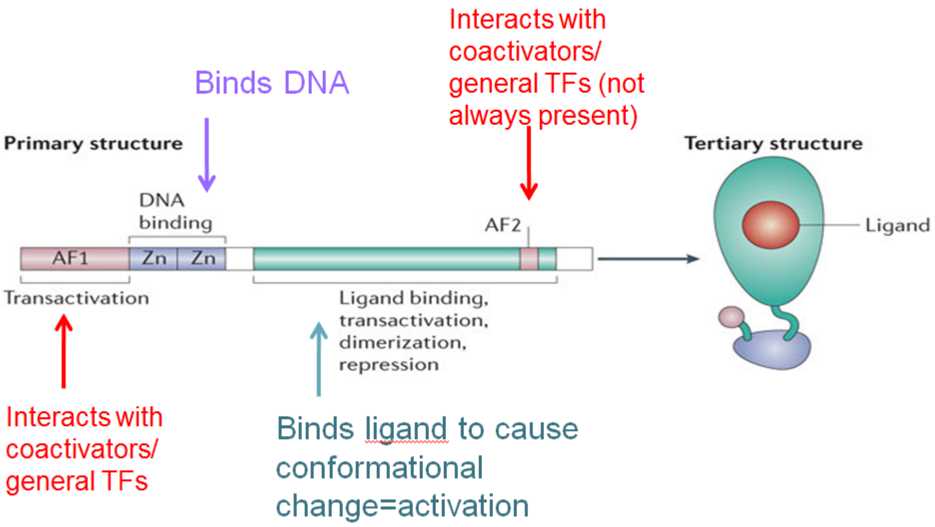
<u>דומיין טיפוסי של קולטנים גרעיניים:</u>

<u>AF1:</u> דומיין שאחראי על הפעלת תעתוק.

<u>AF2:</u> דומיין שיוצר אינטראקציה עם קו-אקטיבטורים.

דומיין קושר ליגנד.

דומיין קושר DNA.



לרצפטורים הגרעיניים יש אותם הדומיינים, חלקם יותר שמורים וחלקם יותר ווריאביליים.

<u>רצפטורים לסטרואידים:</u> נקשרים כהומודימרים "ראש לראש" לרצפים פלינדרומיים על שני הגדילים של ה-DNA.

<u>הטרודימרים RXR:</u> קושרים את ה-DNA במבנה של "ראש לזנב", קישור עוקב על אותו גדיל של ה-DNA. רצף הקישור של כל מונומר הוא זהה והשוני הוא ברווח בין אתרי הקישור המאפשר את יצירת דימר ספציפי.

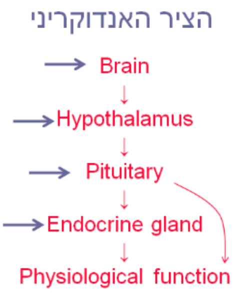
<u>סוגי פעולה של הורמונים:</u>

<u>אגוניסט:</u> נקשר ומפעיל את הרצפטור.

<u>אנטגוניסט:</u> מונע הפעלה של רצפטור בדרך-כלל ע"י היקשרות אל הליגנד או אל הרצפטור ובכך מניעת הקישור ביניהם.

©ענת עציון

בקרה על פעילות הורמונלית במערכת האנדוקרינית:



צירים: המערכת האנדוקרינית פועלת ומבוקרת ע"י צירים שונים של בלוטות המעבירות סיגנלים ביניהן. קיים גם משוב בכיוון ההפוך של הציר.

מנגנוני בקרת פעילות אנדוקרינית:

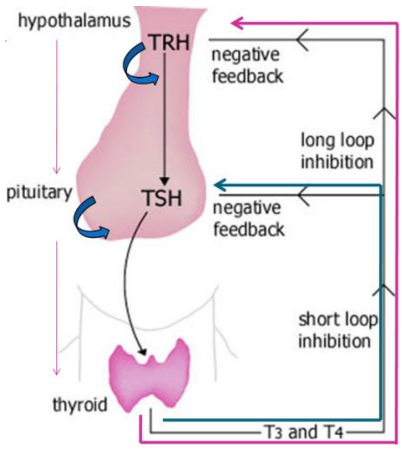
היזון חוזר (משוב):

כל ההורמונים פועלים במערכות עם משוב (חיובי או שלילי) על-מנת לשמור על סביבה פנימית אופטימאלית.

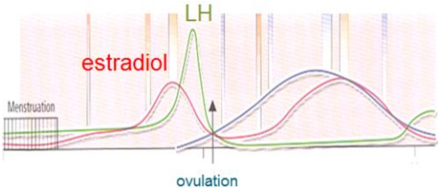
משוב שלילי: סיגנלים שמיוצרים בעקבות סיגנל מסויים וגורמים לכיבויו במוח.

משוב שלילי עובד כמו "תרמוסטט" שגורם לכך שהטמפרטורה בחדר תמיד תהיה בטווח מסויים.

דוגמאות:



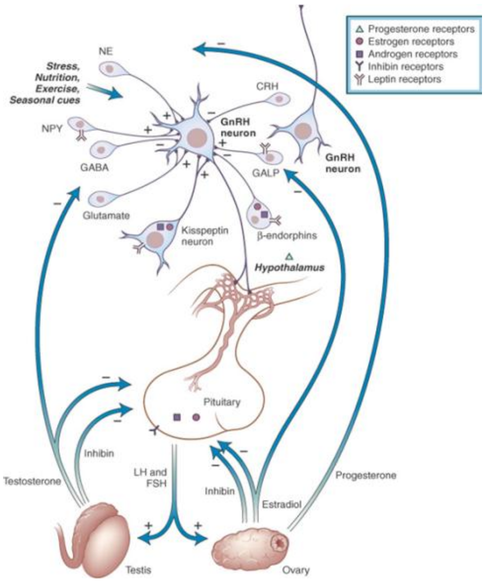
- בציר הטירואידי: ההורמונים המיוצרים T_3, T_4 יוצרים משוב שלילי- "משוב ארוך" להורדת הסיגנל מ-TRH ו"משוב קצר" להורדת הסיגנל מ-TSH.
- במערכת הרביה: רוב הזמן יש במערכת משוב שלילי, אך לזמן קצר במהלך המחזור החודשי ה-estradiol גורם למשוב חיובי שמביא לעליית ה-LH ובעקבות עליה זו קורה הביוץ.



משוב חיובי: הרבה יותר נדיר ממשוב שלילי. בדרך-כלל משהו זמני, למשל: תגובה למצבי עקה. זהו שינוי במערכת הפיזיולוגית לזמן קצר, ויכול לפגוע אם הוא קורה לזמן ארוך מידי.

דוגמא:

- ההורמון אוקסיטוצין: הורמון זה אחראי על שחרור החלב מבלוטות החלב לאחר הלידה. כשתינוק מוצץ זה גורם לשחרור ההורמון שגורם ליותר חלב. גם בזמן הלידה- הראש של התינוק שלוחץ גורם לשחרור ההורמון אשר מביא להתכווציות הרחם ובאופן כללי מסייע בלידה.



המוח, ההיפותלמוס והשפעות מערכת העצבים האוטונומית:

למוח יש תפקיד חשוב בקבלת כל הסיגנלים והפעלת הציר האנדוקריני. הוא מקבל סיגנלים מהסביבה החיצונית והפנימית וגם משוב מהמערכת האנדוקרינית, אשר מתקבלים בהיפותלמוס. אינטגרציה של הסיגנלים האלה מומרת לסיגנלים של בקרה שמגיעים בעיקר **להיפופיזה (pituitary gland) ולמערכת העצבים האוטונומית.**

מערכת העצבים האוטונומית:

מערכת שמפעילה מספר מערכות באופן רפלקסיבי.

המערכת הסימפתטית: אחראית על גיוס כל האנרגיה למצבי fight or flight- עליה בלחץ הדם, האצת פעימות הלב והאטת מערכת העיכול. עושה שימוש באצטילכולין ונוראפינפרין כנוירוטרנסמיטורים.

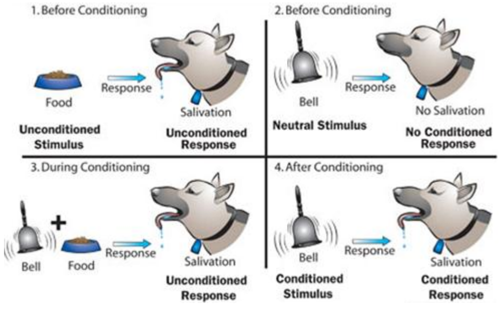
המערכת הפאראסימפתטית: אחראית למצב "rest and digest" שהוא המצב ההפוך. מצב של מנוחה ואגירת כוחות, יש ירידה בלחץ הדם, קצב נמוך יותר של דפיקות לב והגברת פעילות מערכת העיכול. נעשה שימוש באצטילכולין כנוירוטרנסמיטור.

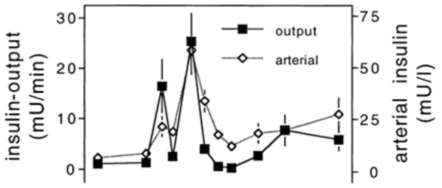
©ענת עציון

<u>דוגמא- הבקרה האנדוקרינית על הלבלב:</u> המערכת הסימפתטית מבקרת שחרור גלוקגון ומעכבת אינסולין וכך מאגרי סוכר בגוף הופכים לזמינים- טוב לגיוס אנרגיה. המערכת הפאראסימפתטית מבקרת את רמות האינסולין אפילו עוד לפני שמזון נכנס לגוף (בקרה זו היא בנוסף לבקרה העיקרית על אינסולין שנעשית ע"י רמת הגלוקוז בגוף). ההיפותלמוס עושה אינטגרציה לכל המידע ומבקר את מערכת העצבים האוטונומית בהתאם לבקרה על פעילות הלבלב.

<u>מערכת העצבים האוטונומית ותגובות מותנות:</u>

<u>ניסוי- הכלבים של פבלוב:</u> הכלבים התרגלו לכך שאוכל שקול לפעמון ולכן הצלצול בלבד ללא הבאת אוכל הביא להזלת ריר. תגובה מותנית- הציפייה לאוכל מספיקה להפעלת המערכת הפיזיולוגית- הזלת ריר ושחרור אינסולין.



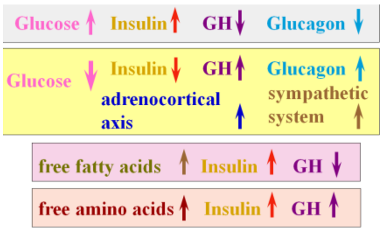


<u>מעורבות תגובה מותנית בשחרור הורמונים:</u> בדיאטה שותים דיאט קולה (משקה שאין בו קלוריות). הגוף לא מבין שזה אינו אוכל ולכן יש עליה באינסולין והגוף מרגיש רעב, ויש גם ירידה באנרגיה. הרעב הזה יכול לגרום ל"שבירת הדיאטה" ואכילת מאכלים לא בריאים.

<u>השפעות אחרות:</u>

<u>השפעות ישירות של מטבוליטים:</u>

רמת מטבוליט מסוים בדם עשויה להשפיע על שיעור הסינתזה וההפרשה של הורמונים המעורבים בבקרת רמת אותו המטבוליט, או הקשורים אליו בעקיפין.



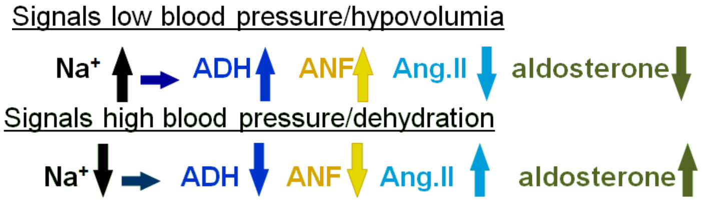
<u>דוגמא- רמות נתרן משפיעות על ההורמונים:</u>

<u>ADH:</u> מעלה את ספיגת המים בכליות.

<u>Aldosterone:</u> מעלה את ספיגת ה-Na^+ בכליות.

<u>ANF:</u> מעכב את ייצור Aldosterone.

<u>Ang.II:</u> מעלה את הפרשת Aldosterone.



<u>השפעת ההזנה:</u>

<u>כולסטרול:</u> פרקורסור של כל הסטרואידים.

<u>חומצות אמינו:</u> טריפטופאן ← סרוטונין (קשור למצבי דיכאון) ← מלטונין.

טירוזין ← קטכול-אמינים; T_3, T_4 (דופמין, אפינפרין, נוראפינפרין).

<u>יוד:</u> כאשר הגוף שלנו נחשף ליוד, החומר נאגר בגוף. ההורמונים T_3, T_4 דורשים יוד לייצורם. מחסור כרוני ביוד יגרום למחסור בהורמונים הללו.

<u>הערה:</u> אם נחשפים ליוד רדיואקטיבי (כמו ביפן), הוא נאגר בבלוטת המגן וגורם לה נזק גדול.

<u>השפעת מאמץ גופני:</u>

<u>מאמץ אקוטי:</u> הורמוני גיוס אנרגיה (ירידה באינסולין, עליה באופיאטים במוח).

<u>מאמץ כרוני:</u> דיכוי פעילות מערכת המין (ירידה ב-LH, FSH ובestradiol-, טסטוסטרון).

<u>חיילים בתום 3 ימי אימון אינטנסיבי:</u> 80% ירידה בהורמוני המין; 100% עליה בקורטיזול שאחראי לתגובה למצבי עקה; 50% עליה באלדוסטרון- מאקטב סינתזת חומצות שומן ומגדיל את ריכוז ה-ATP בתא.

©ענת עציון

<u>השפעות חברתיות:</u>

<u>מגע פיזי:</u> מגע יכול לחזק באדם ויכול בנוסף: להפחית לחץ, להפחית כאב, לחזק את המערכת החיסונית ולהרגיע. גם מגע של בע"ח יכול לעזור ויש שמטפלים בצורה כזו בחולים סופניים ובילדים עם פיגור שכלי.

זכרי עכברים	אשכים (mg)	בלוטות סמיניליות (mg)
גודלו בגיל- 3-6 שבועות ללא נקבה	107	10.8
גודלו בגיל- 3-6 שבועות עם נקבה	181	56.7

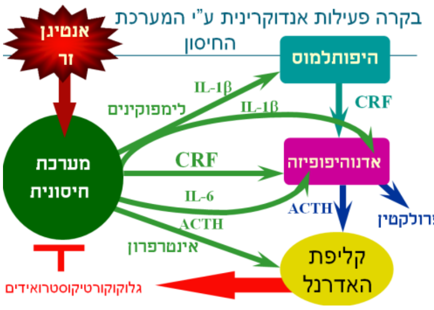
<u>פרומונים:</u> מסרים כימיים שיוצאים מהגוף כדי להשפיע על חיה אחרת. יוצאים מהגוף דרך הזיעה, מערכת השתן והפרשות ממערכת המין. לדוגמא: הפרומונים בעכברים משפיעים על גודלם של איברים שונים.

בחרקים: משמש לתקשורת. בחתולים: משמש לסימון טריטוריה ע"י השתן. באדם: באופן יחסי השימוש בפרומונים פחות מפותח ומוגדר, אך יש תופעות שונות שמוסברות על-ידי פרומונים.

<u>סינכרוניזציה של מחזור חודשי:</u> נשים שחיות פיזית אחת עם השנייה, תוך כמה חודשים נוצר סנכרון בין זמני המחזור החודשי (השונות מצטמצמת). בנוסף, אורך המחזור החודשי מושפע מרמת החשיפה לגברים- ככל שהייתה יותר חשיפה, זמן המחזור יילך וייקטן.

<u>דמעות:</u> בדמעות של נשים יש חומר כימי שדוחה גברים.

<u>השפעת מערכת החיסון:</u>



המערכת החיסונית משחררת ציטוקינים שונים שיש להם השפעות מקומיות, אבל הם גם מבקרים ע"י משוב שלילי את המערכת החיסונית דרך השפעה על הורמונים שונים.

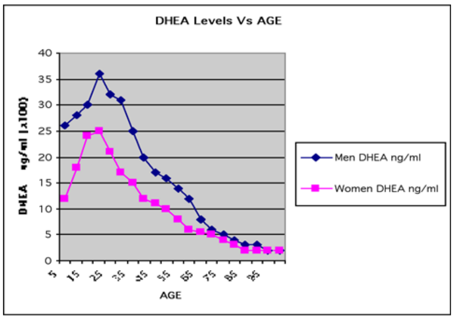
<u>השפעת הגיל:</u>

<u>ירידה באסטרוגן:</u> כשאין יותר ביוץ = ירידה באסטרוגן ← אוסטאופורוזיס, שיער בפנים, עליה במשקל. ירידה ברמות האסטרוגן גם גורמת לפיזור השומן באופן שאופייני לגברים: סביב הבטן במקום במותניים ובירכיים.

<u>ירידה בציר הגדילה:</u> ירידה בהורמון הגדילה- GH.

<u>ירידה בתגובה לעקה</u>

<u>ירידה ב-DHEA:</u> סטרואיד זה מאוד נפוץ והוא פרקורסור לאנדרוגנים ואסטרוגנים רבים. הסטרואיד הזה מצוי בירידה מגיל צעיר יחסית.



<u>השפעת ההיסטוריה האנדוקרינית:</u>

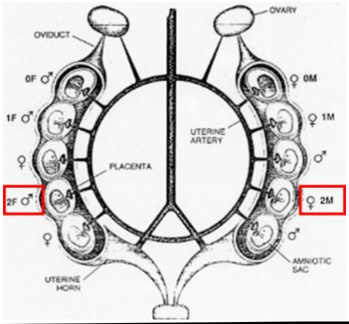
האם הגוף זוכר שהוא נחשף פעם להורמון מסוים?

יש מצבים בהם הגוף זוכר להרבה זמן ואף יכול להעביר את זיכרון החשיפה לדור הבא.

<u>הוספת קורטיזול בשלב העוברי:</u> ירידה קבועה בפעילות המערכת הסימפתטית, דיכוי קצב הגדילה, איחור בבגרות המינית, משפיע לרעה על יכולת ההתמודדות על מצבי עקה בהמשך החיים.

<u>סרוס זכר בן יום והזרקה חד-פעמית של אסטרדיול:</u> תדירות נמוכה של פעימות הפרשת ה-GH, תבנית גדילה נקבית.

<u>סרוס נקבה בת יום והזרקה חד-פעמית של טסטוסטרון:</u> תבנית זכרית של גדילה והפרשת GH אבל טיפולים דומים בגיל 45 יום הם חסרי השפעה.



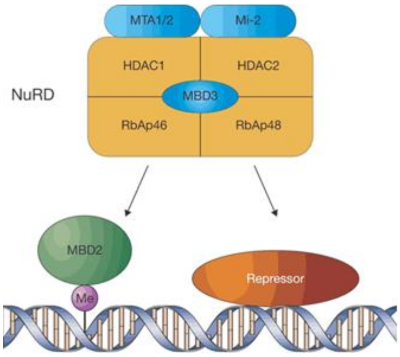
<u>מיקום העובר וסביבה הורמונלית:</u> בחיות שיש להן כמה עוברים ברחם, המיקום של העוברים משפיע על חשיפתם לסטרואידים שונים. זכר שמצוי בין שתי נקבות- מראה מאפיינים של נקבה, ונקבה שמצוייה בין שני זכרים מראה מאפיינים של זכר.

נקבות מסוג 2M פחות אטרקטיביות לזכרים. יש להן מחזור חודשי ארוך יותר והן יותר אגרסיביות כלפי אחרים מאשר נקבות 0M.

©ענת עציון

<u>חשיפת תא עוברי להורמון טרופי:</u>

<u>אפיגנטיקה:</u>



החתמה הורמונאלית תאית ע"י הוספת קבוצות מתיל על גבי ה-DNA ע"י DNA methyl-transferase. מתילציה של ה-DNA גורמת לגיוס של חלבונים הנקשרים ל-DNA ממותל (MBDs). הם מגייסים חלבונים נוספים שגורמים ל-DNA להיות יותר קומפקטי ומכווץ ובכך נמנע השעתוק באותו המקום.

במהלך השכפול של ה-DNA, לאחר יצירת הגדיל החדש נעשה שחזור של אותה תבנית מתילציה ע"י האנזים DNMT1.

<u>סימן אפיגנטי:</u> סיגנל גרם להוספת קבוצת מתיל על ה-DNA ואז זה עובר לשכפולים הבאים וגם לדורות הבאים- מודיפיקציה מאוד יציבה.

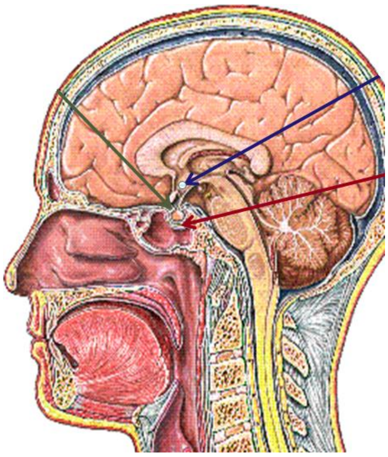
אפיגנטיקה מסבירה כיצד חשיפה להורמון יכולה לשנות את ביטוי הגנים גם לאחר שההורמון כבר נעלם, או הופיע רק בדורות הקודמים.

©ענת עציון

ההיפופיזה

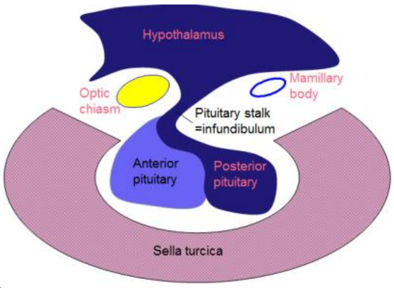
היפופיזה – בלוטת יותרת המוח: בלוטה זו מסנתזת ומפרישה 9 הורמונים שמשפיעים על הרבה מערכות בגוף.

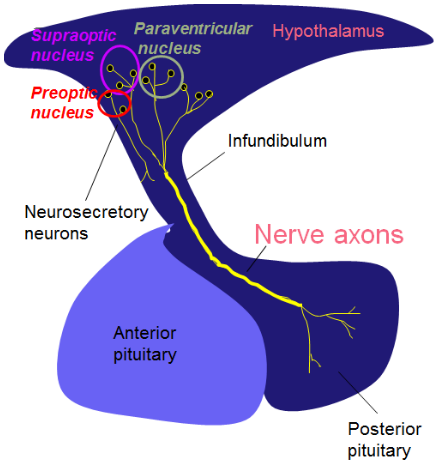
מבנה פיזיולוגי:



ההיפופיזה היא בלוטה קטנה, בערך בגודל של אפונה. היא נמצאת מתחת להיפותלמוס ומעל חלל הפה, בחלל של עצם שנקראת: **sella turcica**, שהיא חלק מעמוד השדרה.

ההיפופיזה מחוברת להיפותלמוס דרך גבעול. היא מורכבת משני חלקים (סגול וכחול): ההיפופיזה הקדמית והאחורית. האחורית מחוברת ישירות להיפותלמוס דרך גבעול- **infundibulum**.





ההיפותלמוס מכיל נוירונים מיוחדים המאורגנים בגרעינים. האקסונים שלהם נשלחים אל ההיפופיזה האחורית.

pars distalis: החלק העיקרי של ההיפופיזה הקדמית.

pars tuberalis: החלק שמתלבש על הגבעול.

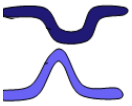
pars intermedia: החלק שבא במגע עם ההיפופיזה האחורית, ולכן יש לו תכונות מיוחדות.

ההתפתחות העוברית:

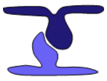
<u>החלק האחורי:</u> רקמה עצבית, מתפתח מהמוח.

<u>החלק הקדמי:</u> רקמה אפתיליאלית, מתפתח מהאקטודרם של חלל הפה.

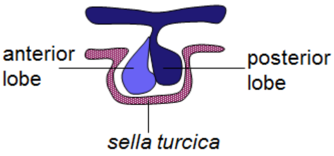
<u>המפגש של שני החלקים:</u>

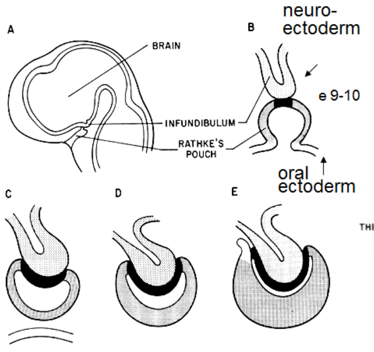


1. Infundibulum צומח למטה מההיפותלמוס ויש צמיחה למעלה של הריקמה האפיתלית מתקרת חלל הפה.



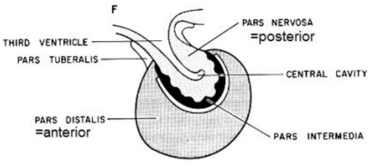
2. שני החלקים מתחילים להידבק אחד לשני.
3. החלק שיהפוך להיות ההיפופיזה הקדמית מתנתק מרקמת חלל הפה.
4. שני החלקים מתבגרים ונוצרת העצם sella turcica.





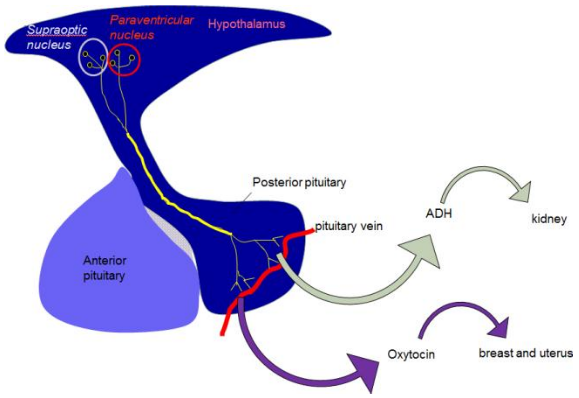
לאחר 10 ימים (מצב C) ממשיך להתפתח בעיקר החלק התחתון.

בלבן צבוע חלל. עם הזמן החלל נעשה יותר קטן, אבל הוא בכל-זאת נשאר.



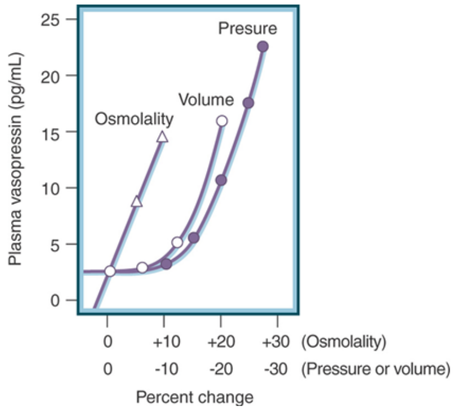
©ענת עציון

הורמונים ורגולציה:



החלק האחורי של ההיפופיזה משחרר שני הורמונים חשובים: **ADH** (נקרא גם: **vasopressin**) **ואוקסיטוצין**. שני ההורמונים הם פפטידים אשר מסונתזים בגרעינים של הנוירונים בהיפותלמוס, הנקראים: **paraventricular** ו-**supraoptic**.
לאחר הסינתזה ההורמונים נעים מההיפותלמוס להיפופיזה האחורית דרך האקסונים ב-stalk.
הם מאוחסנים בקצות האקסונים וכאשר מגיע סיגנל בהיפותלמוס, פולסים עצביים נעים במורד האקסונים וההורמונים מופרשים לתוך מחזור הדם.

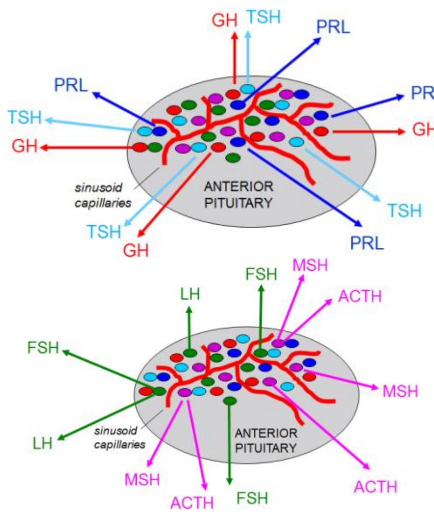
ADH- Anti-diuretic hormone: לחץ דם נמוך גורם להפרשתו. הוא מגביר את ספיחת המים בכליות ובכך מבקר את לחץ הדם וגם גורם להצרת כלי דם קטנים במטרה להעלות את לחץ הדם. פגם בהפרשת ADH גורם ל"תפלת השתן" (הפרשת כמויות גדולות של מים בשתן מה שגורם לצימאון).



השוואה בבני-אדם של שחרור ADH בתגובה ל% העליה באוסמולליות (osmolality), והירידה בלחץ או בנפח.
הערה: ADH הרבה יותר רגיש לעליה באוסמולליות מאשר לירידה בלחץ או בנפח.

אוקסיטוצין: הפרשת אוקסיטוצין נגרמת בזמן מתיחת צוואר הרחם בזמן הלידה וכאשר התינוק רוצה לינוק חלב. הוא גורם לכיווץ הרחם במהלך הלידה ולהפרשת החלב מבלוטות החלב לאחר הלידה. פגם בהפרשת אוקסיטוצין גורם להפרעה בהתקדמות הלידה ובהנקה.

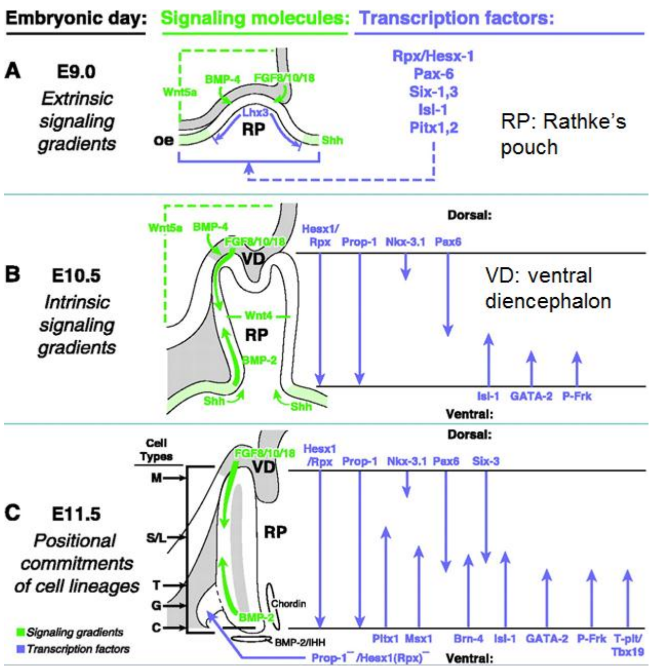
הורמונים טרופיים והבקרה עליהם:



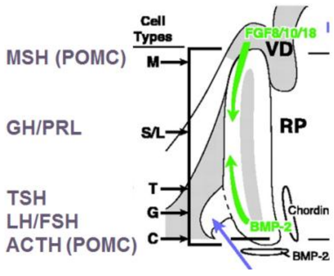
ההיפופיזה הקדמית מורכבת מקבוצות של תאי אפיתל המוקפים ב-sinusoids.
קבוצות תאים שונות מייצרות הורמונים שונים.
Somatotropes: מייצרים **GH**.
Lactotropes: מייצרים **Prolaction** (PRL).
Thyrotropes: מייצרים **thyroid-stimulating hormone** (**TSH**).
Corticotropes: מייצרים גם **adrenocorticotrophich hormone** (**ACTH**) וגם **melanocyte-stimulating hormone** (**MSH**).
Gonadotropes: מייצרים גם **luteinizing hormone** (**LH**) וגם **follicle-stimulating hormone** (**FSH**).

©ענת עציון

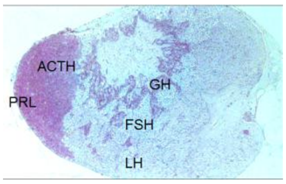
גרדיאנט גורמי גדילה:



במהלך ההתפתחות העוברית נוצרים גורמי גדילה שונים באקטודרמים של הפה ושל המוח. גורמי הגדילה האלה מגיעים בצפיפות שונה לחלקים השונים של ההיפופיזה וכך נוצר גרדיאנט כימי.
גורמי הגדילה גורמים לביטוי של פקטורי שעתוק ואז נוצר גרדיאנט של תמהיל שונה של פקטורי שעתוק לאורך ההיפופיזה: יש פקטורים שונים בחלק העליון ובחלק התחתון של ההיפופיזה, ובאמצע יש ביטוי ביניים של שני החלקים.
הקומבינציות השונות של פקטורי השעתוק גורמות להתמיינות התאים בהיפופיזה לסוגים השונים. לכל סוג של תא יש קבוצה ספציפית של פקטורי שעתוק הפעילים אצלו.



בהתחלה במהלך ההתפתחות העוברית, ההורמונים מופיעים במיקומים מאוד מוגדרים לאורך ההיפופיזה.
ככל שהחיה גדלה, כל הסדר של מיקום ההורמונים משתבש. לאחר שנקבע לכל תא "גורלו", התאים זזים ביניהם ונוצרת ערבוביה בהיפופיזה של פרט בוגר אצל יונקים.

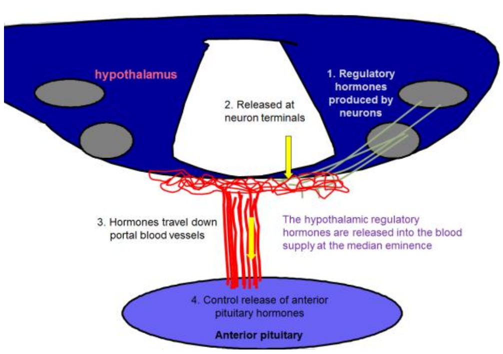


בדגים לעומת זאת: כן נשמר הסדר בין סוגי התאים בהיפופיזה גם ביצור בוגר. וגם ישנם סוגי תאים שונים המפרישים LH ו-FSH.

ההורמונים הטרופיים:

GH או somatotropin: מבקר גדילה בשרירים ובעצמות ומבקר שלילית את פעולת האינסולין.
Prolactin: מאקטב הפרשת חלב וגורם לגדילת בלוטות החלב.
LH ו-FSH: מבקרים את השחלות ואת האשכים.
TSH: מבקר את בלוטת התריס (Thyroid gland).
ACTH: מפקח על בלוטת המגן (ודרכה על מטבוליזם וגדילה מוקדמת).
MSH: משפיע על פיגמנטציה של העור, ויכול להתקבל גם כנגזרת של ACTH.

הקשר בין ההיפותלמוס לחלק הקדמי של ההיפופיזה:



אין קשר עצבי בין ההיפותלמוס לחלק הקדמי של ההיפופיזה. אך ישנם הרבה כלי-דם מהחלק התחתון של ההיפותלמוס לחלק הקדמי של ההיפופיזה. וכלי-דם אלה באים במגע עם הנוירונים שבהיפותלמוס. הגרעינים בהיפותלמוס מרכזים את כל האינפורמציה שמגיעה למוח. הורמונים רגולטוריים שמסונתזים בגרעינים עוברים דרך האקסונים לכלי הדם ומשם לחלק הקדמי של ההיפופיזה.
Median eminence: מקום המגע בין כלי-הדם לנוירונים בהיפותלמוס.

הערה: בדגים ההורמונים הרגולטורים עוברים להיפופיזה רק דרך עצבים. זה יכול להסביר מדוע ההורמונים נשארים בקבוצות- כלי הדם מגיעים לכל ההיפופיזה אבל לא כל עצב מגיע לכל מקום.

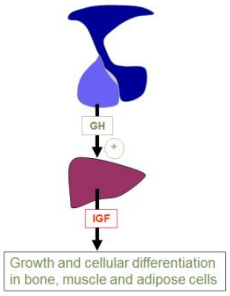
©ענת עציון

ההורמונים הרגולטוריים:

יש הורמון רגולטורי לכמעט כל הורמון שמופרש, והוא מבקר את הסינתזה והשחרור שלו. רובם די קטנים ובעלי זמן מחצית-חיים קצר.

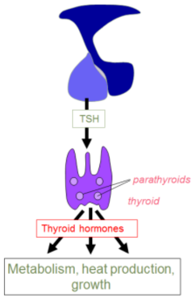
Thyrotropin Releasing Hormone *(TRH)*	↑↑ TSH
Gonadotropin Releasing Hormone *(GnRH)*	↑↑ LH + FSH
Growth Hormone Releasing Hormone *(GHRH)*	↑↑ GH
Somatostatin (SST or SRIF)	↓ GH
Corticotropin Releasing Hormone *(CRH)*	↑↑ ACTH
Dopamine	↓ PRL
Prolactin releasing factors (e.g. *TRH*)	↑↑ PRL

הערה: פרולקטין הוא יוצא-דופן- המנגנון הרגולטורי העיקרי שלו הוא עיכוב ע"י דופמין.



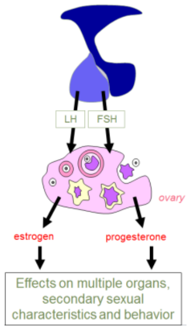
הציר של הורמון הגדילה:

תאים רבים בגוף (תאי סחוס, תאי שומן, תאי שריר, ובעיקר תאי כבד) מגיבים ל-GH ע"י הפרשת insulin-like growth factor (IGF). מטרת הציר היא לעודד גדילה, ויש לציר גם השפעה על מטבוליזם- אם המצב המטבולי לא טוב, הגוף לא ירצה להשקיע בגדילה, ולכן הציר צריך להיות "מודע" למצב התזונתי ולזמינות של הסוכר.
מידע שמגיע להיפותלמוס במוח לגבי המצב התזונתי מבקר שחרור של ההורמונים הרגולטורים: GHRH ו-SRIF.



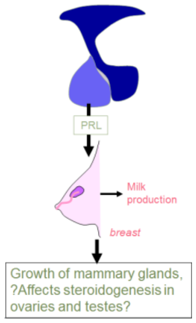
הציר של בלוטת המגן:

TSH גורם להפרשת הורמונים (Thyroxinm T_4, T_3, Tri-iodothyronine), מבלוטת המגן שמשפיעים על הקצב המטבולי של הגוף ועל מטבוליזם של פחמימות ושומנים.
מידע שמגיע להיפותלמוס בנוגע למצב המטבולי ולטמפרטורה מבקר שחרור של ההורמון הרגולטורי TRH אשר מפעיל את הציר.



הציר של מערכת הרבייה:

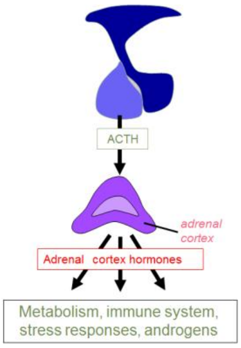
LH ו-FSH מבקרים גם את האשכים וגם את השחלות.
בנקבה: FSH גורם להתפתחות תאי הזקיק וה-LH גורם לביוץ.
ההורמונים הללו משפיעים על ייצור של הורמונים נוספים בשחלות.
בזכר: שני ההורמונים גורמים לייצור והתבגרות תאי הזרע וגם לייצור אנדרוגנים כמו טסטוסטרון.
הציר הזה מופעל ע"י ההורמון הרגולטורי GnRH. יש בעלי-חיים שבהם הפרשת GnRH מושפעת ממידע לגבי עונות השנה (יש ביוץ רק בעונות מסוימות).



הציר של בלוטת החלב:

PRL גורם להתפתחות בלוטות החלב. חיוני רק ליונקים. ההורמון פועל ישירות על החזה ומאקטב ייצור חלב. רמות גבוהות שלו בזמן תקופת הנקה גם גורמות לעיכוב של ביוץ בשחלות.
גם בדגים ההורמון PRL קיים ויש לו תפקידים שקשורים לאוסמורגולציה (מעבר ממים מלוחים למתוקים או הסתגלות לטווח מלחים במים).
הציר הזה מושפע מההורמונים הרגולטורים: TRH ודופמין. מידע הקשור ללחץ, מצב מטבולי ומצב מערכת הרבייה מבקר את שחרורם בהיפותלמוס.

©ענת עציון

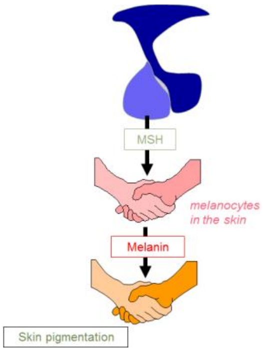


<u>הציר של בלוטת האדרנל:</u>

ACTH פועל על בלוטת האדרנל וגורם לה לסנתז גלוקוקורטיקואידים ואנדרוגנים. הקורטיזול שמסונתז בבלוטה אחראי על גיוס אנרגיה וסגירה של מערכות שאינן חיוניות במצבי עקה.

הפרשת ACTH מההיפופיזה מבוקרת מההורמונים הטרופיים: POMC ו-MSH.

הציר כולו מבוקר ע"י ההורמון הרגולטורי: CRH שמופעל בתגובה למידע לגבי מצבי עקה, שהוא אינדיבידואלי ושונה מאדם לאדם.



<u>הציר של מלנין:</u>

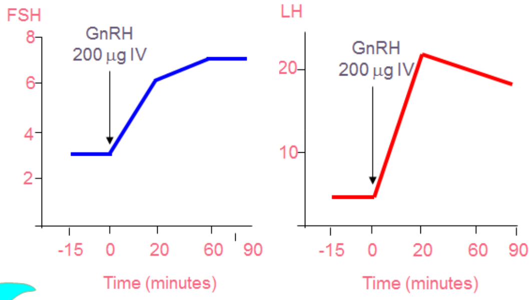
MSH (שהוא חלק מ-ACTH) פועל על מלנוציטים באפידרמיס של העור וגורם להם להפריש מלנין (נגזרת של טירוזין). מלנין אחראי על פיגמנטציה בעור, חשוב בעיקר לבעלי-חיים שמשנים את צבעם כתלות בסביבה או בעונות השנה.

<u>היבטים קליניים:</u>

בעיות של הפרשה-יתר או חוסר הפרשה של הורמונים יכולות לנבוע מפגמים שונים לאורך מערכת הבקרה ההורמונלית.

<u>Challenge tests:</u>

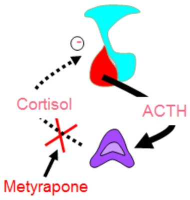
נותנים לגוף אתגר ובודקים כיצד הוא מגיב ביחס להתנהגות הנורמלית המצופה.



<u>שחרור מההיפותלמוס:</u>

משתמשים ב-TRH ו-GnRH ובודקים האם בתגובה אליהם ההיפופיזה גורמת לעליה ב-FSH ו-LH.

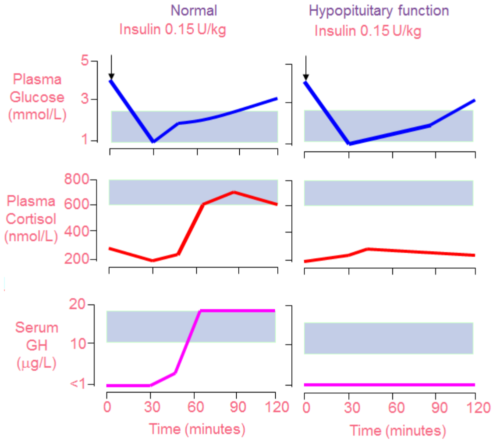
<u>הורמונים סינתטיים:</u>



אמור להתרחש משוב שלילי של עיכוב הפרשת ACTH בתגובה להפרשת קורטיזול.

אפשר לתת **Dexamethasone**- קורטיזול סינתטי ולבדוק אם ההיפופיזה מסוגלת להגיב למשוב השלילי.

אפשר גם לתת **Metyrapone** שמדכא את ייצור הקורטיזול האמיתי ולבדוק האם רמת ה-ACTH עולה.



<u>שינויים במצב הפיזיולוגי:</u>

דוגמא- Insulin-induced hypoglycaemia: נתינת אינסולין משנה את אחסון הסוכר בתאים והגוף אמור להגיב בעליה בקורטיזול וב-GH.

אם אין עליה, אז יש בעיה באינטגרציה של האינפורמציה אשר מפקחת על המערכות האלה.

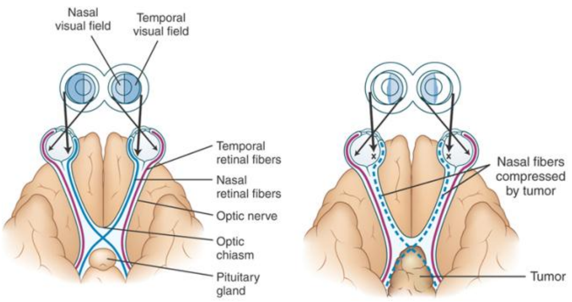
<u>גידולים בהיפופיזה:</u>

פעילות לא-נורמלית של ההיפופיזה ורמות ההורמונים יכולה לנבוע מגידולים.

©ענת עציון

<u>Microadenoma:</u> גידולים קטנים מ- 1 ס"מ מוגבלים ל- sella turcica. ניתנים לטיפול יחסית בקלות.

<u>Macroadenoma:</u> גידולים גדולים מ- 1 ס"מ. אלה שגדולים מ-2 ס"מ בדרך-כלל יצריכו ניתוח והם קשים יותר לטיפול.



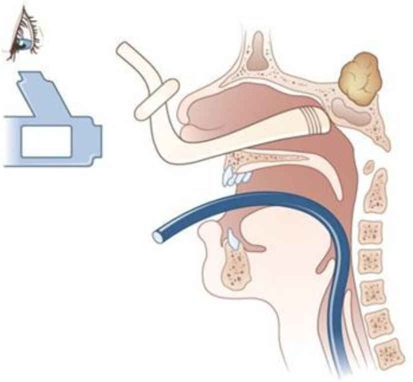
<u>השפעה על הראיה:</u>

עצבי הראיה עוברים מאוד קרוב להיפופיזה. אם יש בה גידול והיא בולטת החוצה, היא מפריעה לעצבי הראיה והם לא עוברים כמו שצריך למוח.

<u>סימנים:</u> כאבי ראש ובעיות ראיה.

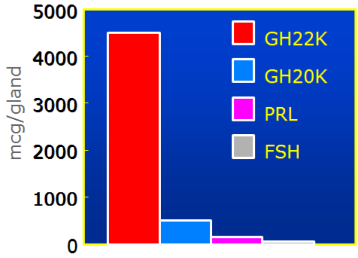
<u>טיפול בגידולים:</u>

הטיפול הוא בדרך-כלל ניתוח שנעשה דרך האף,
כלומר, מגיעים אל ההיפופיזה מלמטה ולא דרך המוח מלמעלה.



©ענת עציון

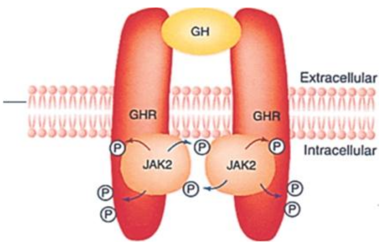
הבקרה האנדוקרינית על הגדילה



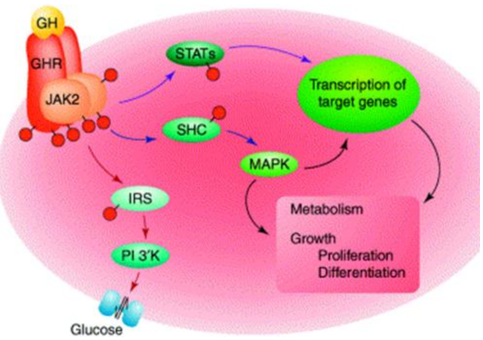
ההורמון GH:

הורמון חלבוני די גדול, בצורתו הנפוצה-22kDa.
קיימת צורה של 20kDa שהינה פחות נפוצה, שנוצרת עקב alternative splicing. ההורמון מצוי בהיפופיזה ברמות גבוהות וגם משתחרר בכמויות גדולות לדם.

הקולטן ל-GH:



קולטן ממברנאלי המחובר לקינאזות מסוג JAK שמזרחנות בטראנס אחת את השנייה (חיצים כחולים), את עצמן (חיצים אדומים) ואת החלק הפנים-תאי של הקולטן (חיצים סגולים). זה גורם ליצירת אתרי קשירה לחלבונים שמעבירים את הסיגנל בתוך התא.

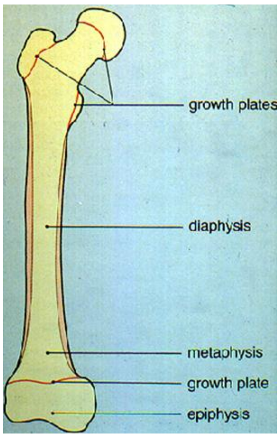


JAK2 מזרחן את SHC, וזה גורם להפעלת MAPK (חיצים כחולים). JAK2 גם מזרחן פקטורי שעתוק של ה-STATs. MAPK ו-STATs חשובים לבקרה של GH על שעתוק גנים (חיצים סגולים). JAK2 מזרחן חלבוני IRS שיכולים להפעיל את PI3'-kinase (חיצים אדומים). זה יכול להיות חשוב לתובלה של גלוקוז.

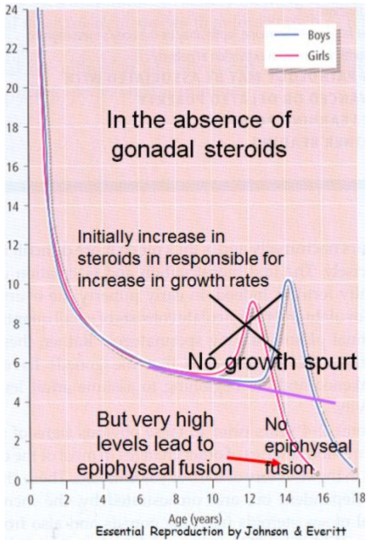
השפעות הורמון הגדילה:

צמיחת העצם- התארכות:

ההשפעה הידועה ביותר של ה-GH היא האצת צמיחת הסחוסים בלוחיות הצמיחה והתגרמותם, כלומר- גדילה. בניית העצם נעשית באופן הבא: לאחר פרוליפרציה, תאי הסחוס גדלים עד לנפח מסויים ואחר-כך הם מתים. ואז אוסטיאובלסטים נודדים למקום שקודם נתפס על-ידי תאי סחוס ומחליפים אותם וכך למעשה נבנית העצם. GH מאקטב את הפרוליפרציה של תאי הסחוס ואת הפלישה ע"י האוסטיאובלסטים.



העצמות מתארכות רק בלוחיות הצמיחה- growth plates. כאשר הן נסגרות, התארכות העצם נעצרת. הסגירה קורית בעקבות הגעה לסף מסויים של ההורמונים אסטרוגן וטסטוסטרון. עצמות שונות מפסיקות להתארך בגילאים שונים.



הגרף:

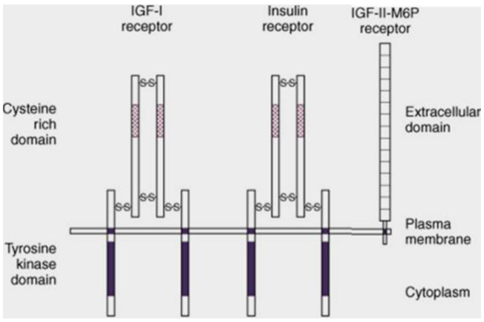
ציר-y: התוספת לגובה בכל שנה. ניתן לראות שבנות מתחילות את הגדילה לפני הבנים, באזור גיל-12 עם העליה באסטרוגנים.

בילד או ילדה שיש להם בעיה הורמונלית לא תהיה צמיחה פתאומית בגיל ההתבגרות (כי אין הורמונים שגורמים לצמיחה), ולכן תהיה צמיחה איטית בגובה. מכיוון שההורמונים לא יגיעו לסף שגורם לסגירת לוחיות הצמיחה, הגובה הסופי יהיה גבוה יותר.

©ענת עציון

:IGF- Insulin-like Growth Factor

GH לא משפיע על הגדילה ישירות. הוא פועל על הכבד וגורם לו ליצור IGF (או Somatomedin)- הורמון שדומה ברצף שלו לאינסולין ובעל מבנה דומה. יש להם חפיפה מסויימת ביכולת הקשירה לקולטנים.



הרצפטורים ל-IGF:

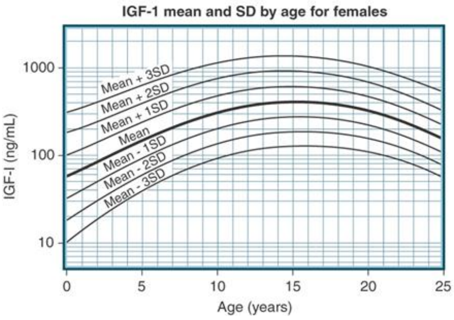
Type-I: רצפטור RTK רגיל שמזרחן את עצמו כאשר נקשר אליו ליגנד. קושר גם IGFI וגם IGFII ונראה שהוא אחראי לתהליכי גדילה.

Type II: קולטן ללא הומולוגיה מבנית ל-Type I. יש לו תפקיד בפירוק של IGFII. אם עושים Knock-out לקולטן אז ההורמון לא מפורק דיו ואז נולדים עוברים מאוד גדולים.

סוג	מס' יחידות	משקל	אפיניות קשירה
Type I	טטרמר	350K	IGF-I>IGF-II>>>insulin (binds both IGFs with high affinity, binds insulin x100-fold less)
Type-II	מונומר	220K	7.5K IGF-II = 15K IGF-II >> IGF-I (does not bind insulin)
insulin receptor	טטרמר	350K	insulin>>>IGF-II>IGF-I

לאחר קשירה לקולטן ישנם שני מסלולים: אחד גורם לעליה בביטוי גנים, פרוליפרציה ודיפרנציאציה. והשני גורם לבקרה על אפופטוזיס.

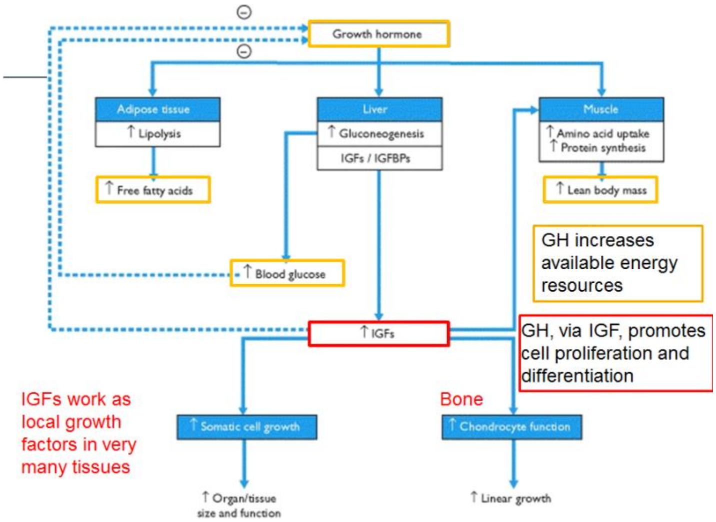
התפקידים של ה- IGFs:



- שניהם מעוררים התרבות והתמיינות של תאים מזודרמליים לא ממויינים במהלך ההתפתחות העוברית והתרבות וגדילת התאים הממויינים.
- IGFI עולה בגיל הילדות וההתבגרות המינית, תלוי בעליה בסטרואידים. לאחר גיל 25-30 שנים, רמתו מתחילה לרדת.
- IGFII מגיע לרמה מקסימאלית במהלך השנה הראשונה לחיי התינוק. בבני-אדם הוא נשאר ברמה הזו.

בקרה על ה-IGFs:

- GH הוא רגולטור מרכזי של IGFI אבל גם אסטרוגן אחראי על העליה ברמתו בגיל ההתבגרות המינית.
- הבקרה על IGFII פחות ברורה, אבל הוא עובר החתמה אבהית- מתבטא רק מהעותק האבהי.
- הפעילות של ה-IGFs גם מבוקרת ע"י חלבוני-נשא (IGFBPs).

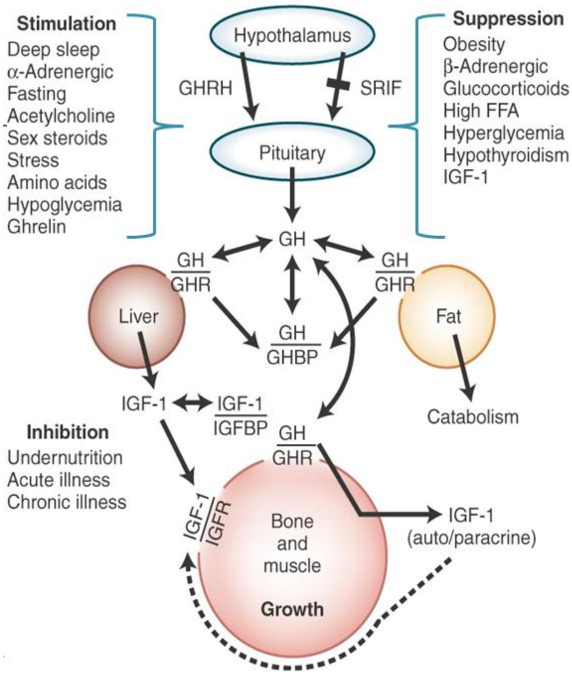


השפעות נוספות של GH:

GH משפיע על הכבד ליצור IGF.
אבל הוא משפיע גם על עוד דברים:
גורם לרקמת השומן להעלות את רמת השומן החופשי, מעלה סינתזת חלבונים וספיגת חומצות אמינו וגם גורם לעליה ברמות הגלוקוז בדם.

©ענת עציון

<u>הבקרה על הציר:</u>



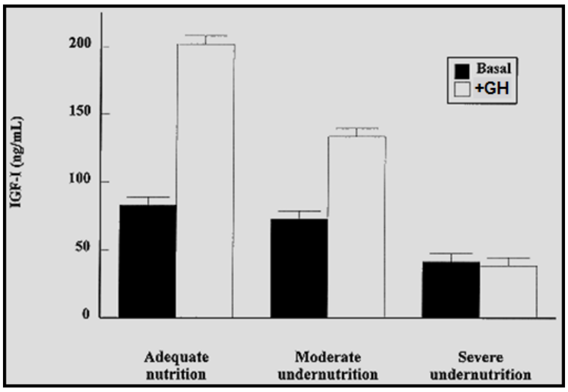
צריכה להיות בקרה על הציר דרך סיגנלים שמודעים למצב המטבולי של הגוף.

הבקרה על GnRH ו-SRIF תלויה ב:

- Poor nutrition (+)
- Stress (+)
- Obesity (-)
- Exercise (+)

<u>הערה:</u> למרות שרמות ה-GH עולות כאשר רמות האנרגיה בגוף נמוכות, העליה לא מצומדת לעליה ב-IGFI- המטרה היא לגייס אנרגיה במצב הזה ולא לגדול.

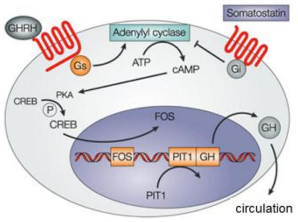
<u>הערה:</u> בתזונה לקויה יש עליה ב-GH אבל ירידה ב-IGFI, ואז גם ירידה בכמות חלבוני הנשא.



<u>GH והשמנה:</u>

לאנשים שמנים אין רגישות לסיגנלים שצריכים להעלות את ה-GH. ואז יש הפרעה בגיוס אנרגיה (לא נעשית שריפה של קלוריות שנמצאות בגוף), וזה גורם לעליה בצריכת המזון כי אין צריכת אנרגיה מספקת מהמזון שנצרך. וזה "מעגל קסמים".

<u>בקרה ברמת ההיפותלמוס:</u>



הרצפטורים ל-GHRH ו-somatostatin הם שניהם GPCRs, אשר מפעילים או מעכבים חלבוני-G, בהתאמה.

ל-Gs ול-Gi יש פעולות מנוגדות בהפעלת adenyl cyclase ורמות cAMP.

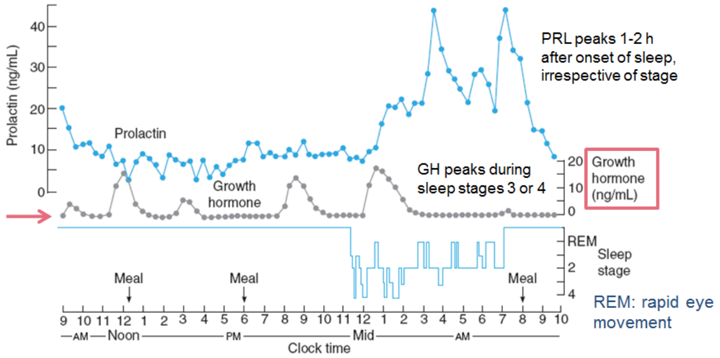
ה-cAMP מפעיל את PKA שמזרחן ומפעיל את פקטור השעתוק CREB.

בתוך הגרעין CREB מפעיל את פקטור השעתוק FOS שביחד עם PIT1 מפעיל את השעתוק של הגן GH.

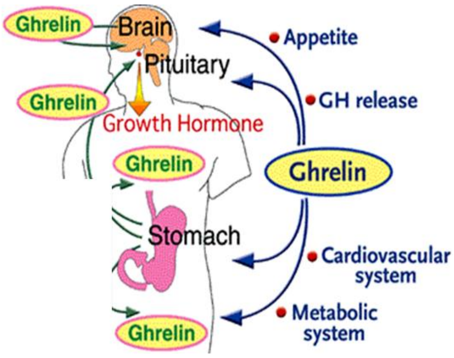
<u>שחרור בפולסים:</u>

ההורמון GH משוחרר בפולסים. זה קשור במידה מסויימת בזמנים של הארוחות. ויש עליה בשחרור GH בזמן השינה, בעיקר בשלב ה-REM.

הפולסים מאפשרים את הפעלת הקולטן, אז חזרה למצב הבזלי ושוב הפעלה. התגובה להורמון הגדילה טובה יותר כשהוא ניתן בפולסים.



©ענת עציון



ההורמון Ghrelin:

הורמון שמורכב מ-28 חומצות אמינו, מצוי בעיקר בקיבה ובמעיים, אבל גם בהיפותלמוס וברקמות אחרות.
הוא גורם לעליה של רמות ה-GH בדם, בעיקר דרך ההיפותלמוס מאחר שהוא מעלה את התגובתיות של GHRH.
ההורמון גם מעורר צריכת מזון והוא קשור ל-obesity.

פעולת אסטרוגנים:

- מעלים הפרשת GH.
- מעלים ייצור של IGF באופן ישיר.
- מעלים את היכולת של העצם לקלוט סידן.

הערה: באנשים זקנים העצמות נעשות שבירות כי הן מאבדות את היכולת שלהן לקלוט סידן. אצל נשים זה קורה באופן דרסטי עם הירידה ברמות האסטרוגן בגיל המעבר.

הורמונים תירואידיים:

- בהתפתחות העוברית הם חשובים לדיפרנציאציה והתפתחות התאים.
- מעוררים סינתזה של GH ויש להם גם מעט השפעה על לוחיות הצמיחה בעצמות.

בקרה ע"י חלבונים קושרי-GH:

מעל 50% מההורמון GH קשור לחלבוני נשא. לא מבינים בדיוק את המקור של החלבון-נשא. הוא מאריך את זמן מחצית החיים של-GH והרמות שלו בדם דומות לרמות של ה-GH. המבנה של החלבון-הנשא דומה למבנה הקולטן.

חוסר או עודף ב-GH:

Psychosocial dwarfism: ידוע מעט מאוד על המנגנון. נגרמת כתוצאה ממחסור בחברה בגיל צעיר. מביא למחסור ב-GH ובכך לחוסר גדילה. באופן נורמלי גיל העצמות צריך לשקף את הגיל האמיתי.
חלק מהגורמים למחסור ב-GH:
טראומה- בלידה, בניתוח, התעללות בילדות.
פגם מולד- חוסר התפתחות ההיפופיזה, deletion בגן GH, חוסר רגישות ברצפטור ל-GH.
אכונדרופלסיה: המחלה הזאת של הגמדות לא קשורה לציר הזה. המוטציה כאן היא בקולטן ל-FGF. זה מונע את המעבר מתאי סחוס לתאי עצם. אין למחלה טיפול בגלל שהבעיה היא בקולטן.
Gigantisim- עודף ב-GH: יכול להיגרם מגידול בהיפופיזה שגורם לייצור עודף GH. אנשים מגיעים לגבהים של מעל 2.5 מטר. יכול לגרום לפגיעה בהתבגרות המינית.

Acromegaly- עודף GH לאחר ההתבגרות: חשיפה לעודף GH לאחר שלוחיות הצמיחה כבר נסגרו. זה גורם לשינויים בפנים ובידיים- קורית פרוליפרציה של תאים בעור. נוצר עיוות בגולגולת ובאף ונפיחות בפנים, התרחבות בסנטר. נוצרת גם התנפחות של האיברים הפנימיים וחולשה של הלב. גורם גם לעייפות וחולשה ולאימפוטנציה אצל גברים.

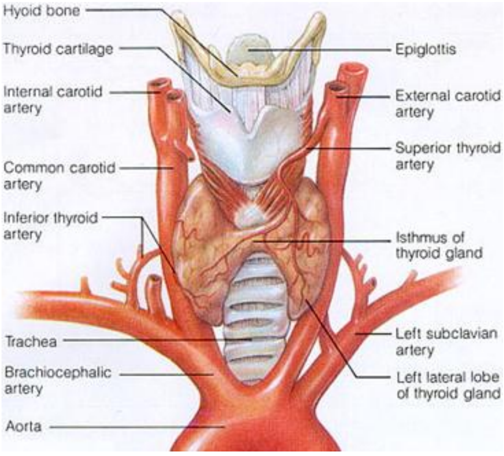
ספורטאים שצורכים GH- מקבלים את הסימנים של המחלה.
אקרומולוגיה "נרכשת".
יש גם ספורטאים שצורכים ישירות את IGFI. יכול לגרום לסרטן.
super-animals: נסיון ליצור בע"ח גדולים יותר ע"י הזרקת מספר עותקים של GH לחיה. זה לא ממש עבד כי לא תמיד זה העלה את רמות ה-GH ולפעמים להכנסת עותקים נוספים היו השפעות שליליות אחרות. ניסיון בדגים: אבל שיווק הדגים הללו למאכל נתקל בהתנגדות. וגם קיימת בעיה אם אחד הדגים ישתחרר לטבע ויפגע באוכלוסיה הטבעית של הדגים. BST- הורמון הגדילה של פרות: הזרקתו גורמת לעליה בייצור החלב. השימוש בזה שנוי במחלוקת כי זה משפיע לא טוב על הפרה.

©ענת עציון

בלוטת המגן/התריס (Thyroid gland)

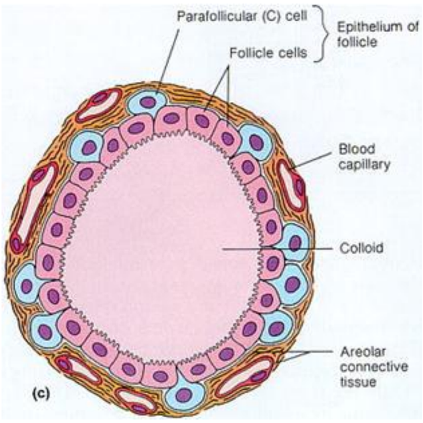
מיקום ומבנה:

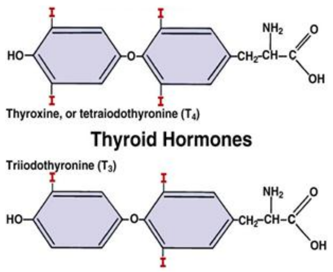
הבלוטה יושבת על הטריכיאה ומקבלת אספקה של כלי דם.

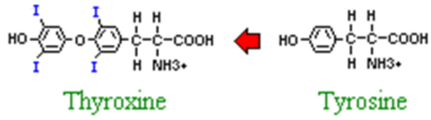


קיימות 4 **בלוטות יותרת בלוטת המגן**, אשר ממוקמות בצידי בלוטת המגן. הן מסנתזות ומשחררות את ההורמון **PTH** (Parathyroid hormone) שתפקידו לבקר ולווסת את הסידן בגוף. הבלוטה מפרישה את ההורמון שגורם לעליית הסידן בגוף.

הבלוטה מוקפת בתאים שמסנתזים הורמונים (בורוד)







הורמונים תירואידיים:

הורמונים שהם נגזרות של טירוזין.

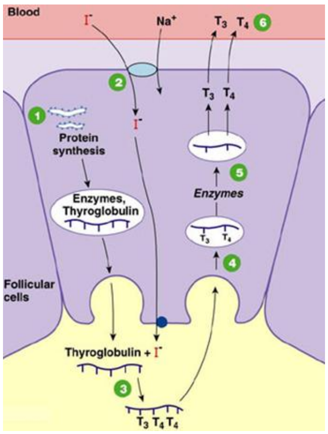
רוב ההורמונים שמסתובבים בגוף הם בצורה הלא פעילה = T_4.

ישנם אנזימים שיודעים להוריד את היוד ולהופכו ל-T_3.

שני ההורמונים מיוצרים מהפרקורסור: thyroglobulin.

שלבים בסינתזת ההורמונים:

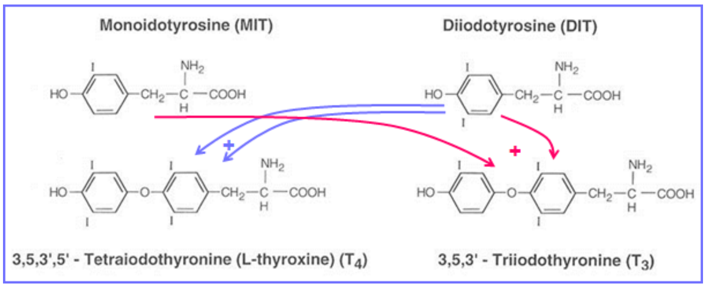
1. התאים מסנתזים thyroglobulin.
2. התאים מעבירים את היוד פנימה בטרנספורט דו-כיווני כאשר Na^+ יוצא החוצה מהתא. הוא מועבר לתוך ה-colloid.
3. אנזימים ב-colloid מוסיפים אטומי יוד ל-thyroglobulin.
4. ה-tyroglobulin עם היוד מועבר חזרה לתוך התא.
5. אנזימים תוך-תאיים מפרידים את T_3 ו-T_4 מהחלבון.
6. ההורמונים משוחררים מהתאים ונכנסים אל מחזור הדם.



היודינציה של טירוזין מייצרת שני סוגי מולקולות: **MIT** ו-**DIT**.

T_3 = MIT + DIT.

T_4 = DIT + DIT.



©ענת עציון

תפקידים פיזיולוגיים של הורמונים תירואידיים:

גדילה

- חיוני לסינתזה של GH ו-PRL (T_3 מעלה את הסינתזה שלהם).
- חיוני להשפעה של GH כמעודד גדילה.
- חיוני לגדילת העצמות ולמטבוליזם.

מטבוליזם

- מבקר את הקצה המטבולי הבזלי.
- מגביר תגובה ליפוליטית של רקמות שומן להורמונים אחרים.
- מגביר קליטת גלוקוז במעיים.
- מגביר פעילות של Ca^{2+}-ATPase בתאי דם אדומים.
- משרה סינתיזה של הרבה אנזימים מטבוליים.
- מגביר את יכולת ההתכווצות של השרירים.
- מוריד את רמת הכולסטרול (LDL).

התפתחות

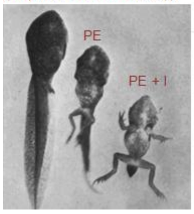
- חיוני לדיפרנציאציה של מערכת העצבים בשלב מוקדם של ההתפתחות.
- נחוץ לתהליכים שמובילים להתפתחות מינית.
- אחראי לשינוי צורה בחלק מהחולייתנים.

היפותירואידיזם – פגיעה בגדילה:

יוד רדיואקטיבי נאגר בבלוטת המגן ועושה לה נזק. לאחר שנעשה נזק לבלוטה- הגדילה מפסיקה.
שינוי בצריכת החמצן כתוצאה מחוסר או עודף בהורמוני התירואיד:

אבר או רקמה	ירידת צריכת חמצן לאחר כריתת התירואיד	עלית צריכת חמצן לאחר הזרקת הורמוני התירואיד
חיה שלמה	-42%	+63%
לב	-40%	+58%
קיבה	-39%	+54%
כבד	-30%	+31%
כליות	-22%	+25%
סרעפת ושריר משורטט	-10%	+12%
מוח טחול, אשכים	~ 0%	~ 0%

Treatment with pituitary extract (PE) alone or with iodine (I)



המטמורפוזה בדו-חיים:

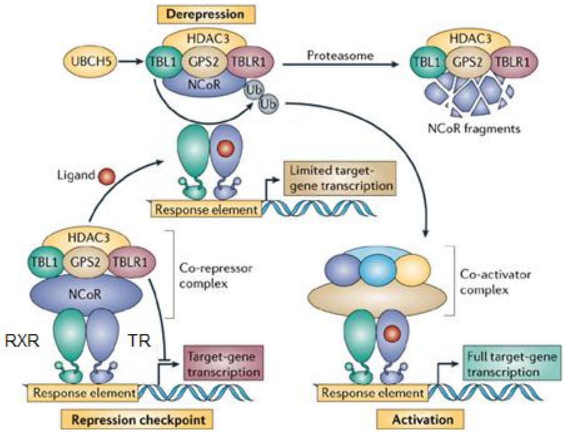
- הוספת הורמוני תירואיד לראשנים מפסיקה את הגדילה האורכית ומעוררת מטמורפוזה לצורת הבוגר.
- כריתת או הריסת התירואיד מונעת את המטמורפוזה והראשן ממשיך להתארך.
- במטמורפוזה של הדג flat fish, העיניים נודדות כך ששתיהן עוברות לאותו הצד של הדג, ואז הדג יכול לשכב על החול. הורמון התירואיד אחראי לנדידה.

בקרה על ביטוי גנים:

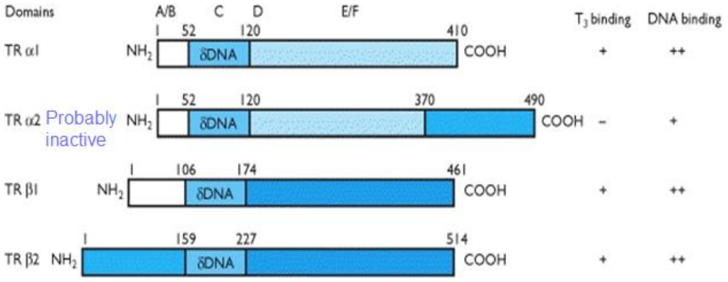
הרצפטור-TR עובר דימריזציה על ה- tyroid response element (TRE) של גנים ספציפיים.

היקשרות של T_3 גורמת לאובדן אינטראקציה של הרצפטור עם הקו-רפרסורים ולהיווצרות אינטראקציות עם קו-אקטיבטורים.

כאשר לא קשור אליו ליגנד, ה-TR גורם לדיכוי בביטוי הגנים.

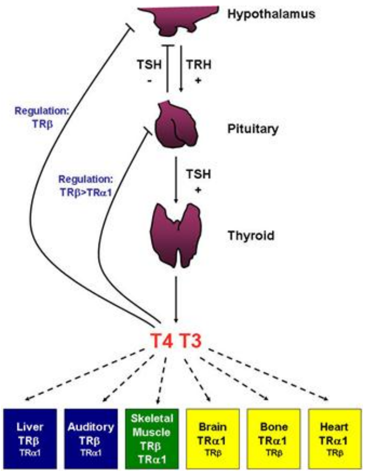


©ענת עציון



סוגים שונים של רצפטורים:

ישנם שני גנים שמקודדים ל-T_3-רצפטורים, וישנם לפחות 2 תעתיקים שונים לכל גן, כלומר: 4 רצפטורים: α1,α2,β1,β2.



מיקום הרצפטורים השונים:

TR-α1: מאוד נפוץ באופן כללי ובעיקר בשרירי הלב והשלד.

TR-α2: גם מאוד נפוץ, אבל אינו מסוגל להיקשר להורמון.

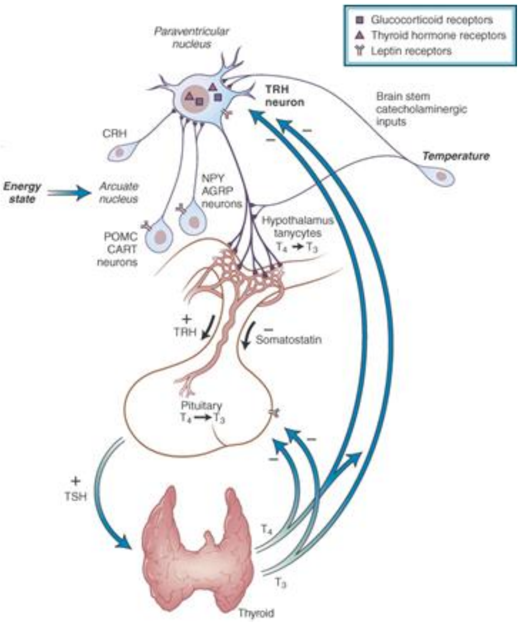
TR-β1: מתבטא בעיקר במוח, בכבד ובכליות.

TR-β2: הביטוי מוגבל בראש ובראשונה להיפותלמוס ולהיפופיזה.

הערה: האפיניות של T_3 לרצפטורים היא בערך פי-15 מהאפיניות של T_4. ולכן ברמות מאוד גבוהות גם T_4 יכול להיקשר אליהם.

הציר של בלוטת המגן:

הציר מבוקר ע"י ההורמון TRH (tyrotropin releasing hormone)



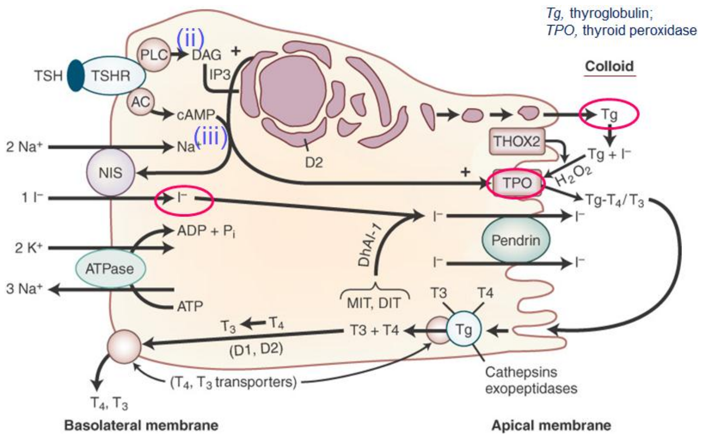
מידע שמגיע להיפותלמוס בקשר למצב המטבולי ולטמפרטורה, מבקר שחרור של TRH.

TRH נקשר ל-G protein coupled receptor ובכך מעורר את הסינתיזה ואת ההפרשה של TSH (thyrotropin).

ההורמון TSH (thyrotropin):

יש לו 3 תפקידים עיקריים:

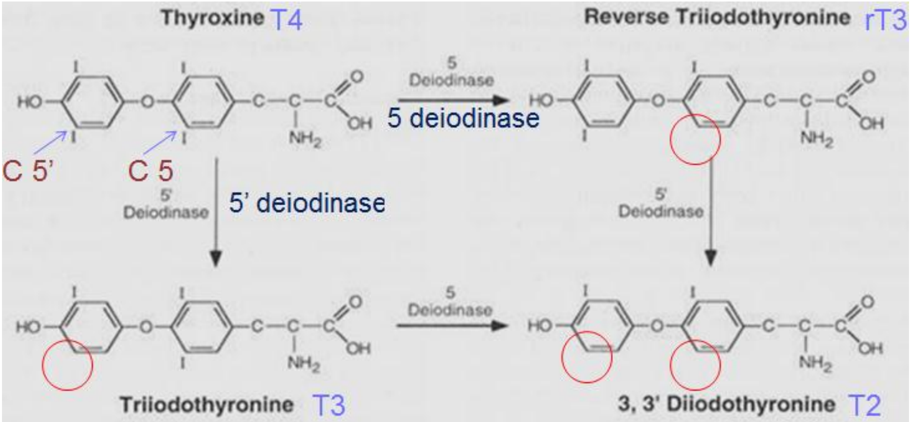
1. השראת פרוליפרציה של התאים שמרכיבים את הפוליקולות בבלוטת המגן.
2. הפעלת PLC שמפעיל מסלול שמעביר את thyroglobin ל-colloid שם הוא נאגר.
3. העלאת הרמות של cAMP מה שגורם לכניסת Na^+ ויוד לתא, ואקטיבצייה של TPO, אנזים בתוך ה-colloid שנחוץ ליודינציה שנעשית ל-TSH.



©ענת עציון

<u>טרנספורמציות של T_4:</u>

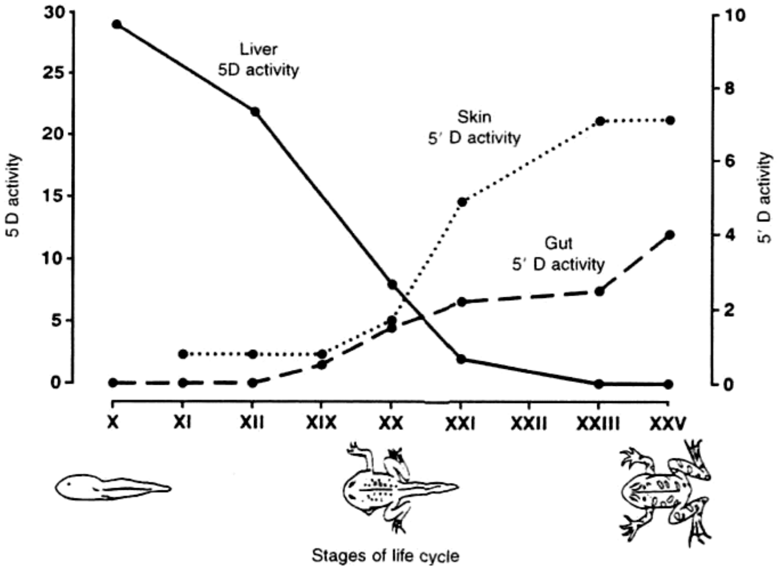
- T_4 יכול לעבור לצורה הפעילה T_3 ע"י **5' deiodinase** (דה-יודינציה בעמדה 1 או 2).
- T_4 יכול לעבור לצורה הלא פעילה, באופן בלתי הפיך- rT_3 ע"י **5 deiodinase** (בעמדה 3).
- אם אותו האנזים (5 deiodinase) פועל על T_3 (עמדה 3) הוא הופך אותו ל-T_2, צורה לא פעילה.



<u>הערה:</u> מדובר בעוד רמה של בקרה על רמת ההורמון הפעיל, בתוך תא ספציפי.

<u>רמות האנזימים במהלך מטמורפוזה של צפרדע:</u>

לשינוי ברמות האנזימים יש תפקיד חשוב בבקרה על ייצור ההורמונים התירואידיים



<u>חלבוני נשא:</u>

רמות ההורמון הפעיל מושפעת גם מחלבוני-נשא-

ברמה גבוהה של חלבוני נשא הם תופסים את ההורמון ומורידים את רמתו בדם.

- Thyroid binding globulin (TBG/TBP) 70%. - Albumin 15%. - Transthyretin 10%.
  - <u>עליה ב-TBG:</u> רמות אסטרוגן גבוהות (למשל בזמן היריון).
  - <u>ירידה ב-TBG:</u> אנדורגנים או סטרואידים.
  - <u>תחרות באתר הקישור.</u>

©ענת עציון

היפותירואידיזם- רמה נמוכה של הורמונים תירואידיים:

בילדים: פיגור מאוד קשה.

במבוגרים: פנוטיפ קל יותר.

cretinisim: מחסור בהורמונים תירואידיים במהלך ההיריון או הילדות מביא למחלה.

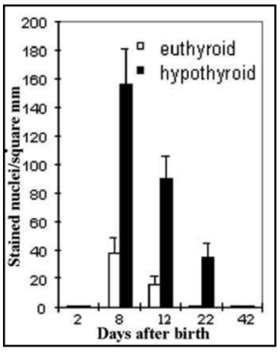
- תסמינים: פגיעה בצמיחה לגובה ובהתפתחות המינית, התמלאות של הפנים ופגיעה שכלית קשה.

myxedema: באנשים מבוגרים: נפיחות של רקמת החיבור כתוצאה מהצטברות של מוקו-פוליסכרידים שסופחים מים. בדרך-כלל הורמוני התירואיד מונעים את ההצטברות שלהם. הפיך בהינתן טיפול נכון. יש בצקת בעיקר בעור, שרירים ולב. יכול להיגרם בכתוצאה מדלקת, ניתוח או כניסה לא מכוונת של יוד רדיואקטיבי.

דוגמא: באלפים באיטליה אין חשיפה מספקת ליוד כי אנשים מאוד רחוקים מהים. ואז יש עיוות מסויים בהתפתחות הגופנית.

- פגיעה בגדילה: מרבית הפגיעות בגלל ש-T_3 נחוץ לסינתיזה של GH. הוא גם משפיע על צמיחת ה-epiphyseal plate ע"י הגדלת מספר הרצפטורים ל-IGF-I. יש לו גם השפעה ישירה על הסחוס ועל תאי העצם באופן בלתי תלוי בהשפעות המושרות ע"י GH.
- פגיעה במוח: קצב חלוקת התאים מדוכא ועולה קצב האפופטוזיס של הנאורובלסטים, ולכן המוח קטן וקיים **פיגור שכלי** (קיים חסר בגורמי גדילה ובקולטנים שלהם).

כמות הנוירונים במוח שעוברים אפופטוזיס בגורי חולדה בריאים והיפותירואידיים:



בעולם המודרני בדרך-כלל אין בעיה של מחסור ביוד.

בבתי-חולים עושים בדיקה שגרתית שרמת הורמוני התירואיד היא תקינה.

שינויים ברמות של נוירוטרנסמיטורים:

- ירידה בתגובתיות לקטכולמינים: כתוצאה מירידה בביטוי הרצפטורים- מוריד תשומת-לב, מאט את זרימת הדם והמטבוליזם, מקהה תחושות של כאב.
- עליה בדגרדציה של סרוטונין: נטייה לדיכאון.
- ירידה בפעילות של Na-K-ATPase בנוירונים במוח: ירידה בתגובתיות לגירויים.

באופן כללי: תחושת עייפות, דיכאון ואפאטיות.

Goiter- הגדלה של בלוטת המגן:

הבלוטה יושבת במקום שבו היא יכולה להתפתח ולגדול. בדרך-כלל אם יש חוסר של יוד, לא יהיה T_3 שבין היתר מבקר שלילית את TSH. כתוצאה מכך יש הרבה TSH שגורם לפרוליפרציה של תאי הבלוטה. זוהי הסיבה העיקרית למחלה.

במהלך היריון: יכול להיווצר מצב של Goiter עקב תפיסת הורמוני התירואיד ע"י חלבוני נשא, מה שגורם להפחתת המשוב השלילי על ייצור ה-TSH. בלוטת המגן גדלה על-מנת לייצר מספיק הורמוני תירואיד. המצב בדרך-כלל חוזר להיות תקין לאחר הלידה.

IDD: iodine deficiency.

©ענת עציון

אפקטים נוספים של היפותירואידיזם:

תפקוד מערכת הרביה: T_3 מעודד ייצור של אסטרוגן, כך שרמות נמוכות שלו משפיעות על הרמות של LH ו-FSH (משוב). לכן המחלה מלווה פעמים רבות בעקרות.

לב/ריאות: בצקת בלב, התכווצויות שרירים חלשות, נשימה איטית ורדודה.

אנמיה: ייצור מופחת של המוגלובין, אובדן ברזל וירידה בספיגת ברזל, ובספיגת חומצה פולית.

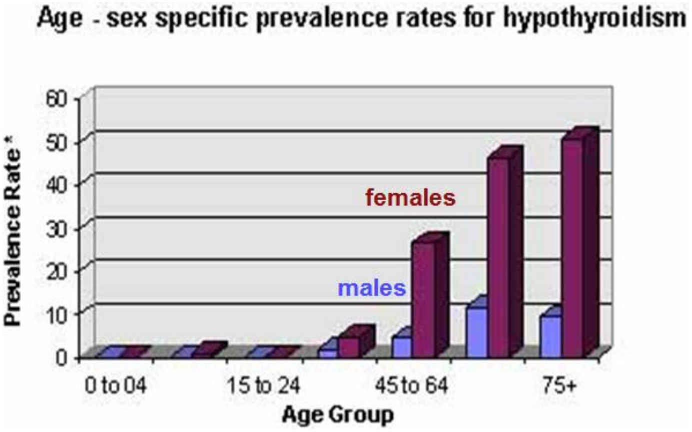
כליות: פעילות פגומה, ירידה בקצב הפילטור וביכולת להפריש מים בצואה.

עיכול: מואט עקב חולשה של השרירים הפריסטטיים, מה שגורם לעצירות, ולאובדן התיאבון.

עור: בעיות במחזור הדם גורמות לעור להיחבל בקלות, ריפוי איטי של פצעים, שיער יבש שלעיתים קרובות נושר.

הערה: כל אחד מהתסמינים האלה אינו אופייני רק למחלה זו.

המחלה יותר נפוצה אצל נשים, ושכיחותה עולה עם הגיל:



באמריקה זוהי אחת המחלות השכיחות שמזוהה בתדירות הנמוכה ביותר (אופרה ווינפרי).

Hishimoto's thyroiditis: הסיבה הכי נפוצה להתפתחות המחלה במבוגרים. זוהי מחלה אוטואימונית והיא נפוצה יותר אצל נשים. הגוף מכין נוגדנים נגד מרכיב של הציר המפעיל את הרמוני התירואיד. למשל: thyroglobulin, TPO, הקולטן ל-TSH.

הירידה ב-T_3 גורמת לעלייה ב-TSH וזה יכול להביא ל-Goiter.

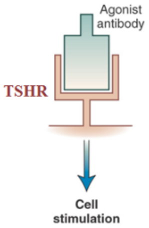
טיפול: נתינת T_4 מתקנת את המצב באופן מוצלח- מאזנת את רמות TSH.

היפרתירואידיזם- עודף בהורמונים תירואידיים:

הקצב המטבולי עולה, מרגישים שחם מידי כל הזמן.

פעילות יתר של בלוטת המגן, גורם לעליה של רמות TH- thyrotoxicosis (הרעלה).

יכול לקרות גם עקב: גידולים ואכילה של הורמוני התירואיד.



Graves' disease: מחלה אוטואימונית עקב נוגדנים שמחקים את TSH ומפעילים את הרצפטורים שלו. תסמינים: עיניים נפוחות, בצקת סביב קרסול הרגל, עצבנות, אגרסיביות, חוסר סבלנות והתנהגות לא רציונאלית.

גם כאן יש myxedema: ישנם רצפטורים ל-TSH המצויים בחלק התחתון של הרגל וסביב העיניים. הם מופעלים ע"י נוגדנים ומתקבלת תגובה אימונית של מערכת החיסון.

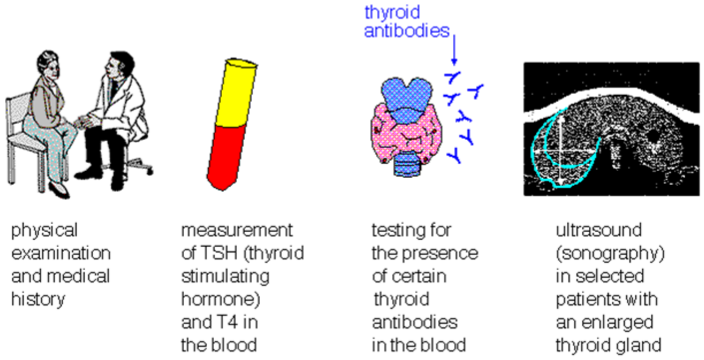
exophthalmos- עיניים בולטות: בצקת ברקמה שמסביב לעין כתוצאה מתגובה דלקתית- לימפוציטים ונוזלים פולשים לפיברובלסטים ולשרירים ששולטים בעין. זה גורם להתנפחות הרקמה שמסביב לעין. ייתכן גם נזק לעצבי הראייה. השרירים של העפעף העליון לא מסוגלים להיות רפויים- גורם לעיניים בולטות ומבט תמידי כלפי מעלה.

הבלט העיני נובע מהתעבות הרקמות מאחורי גלגל עין

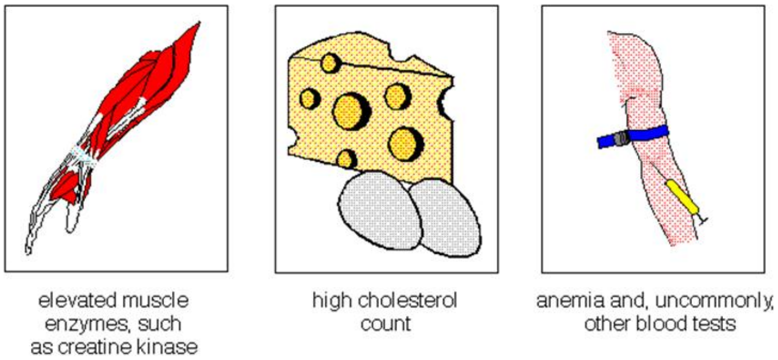
©ענת עציון

אבחון בעיות בהורמונים תירואידיים:

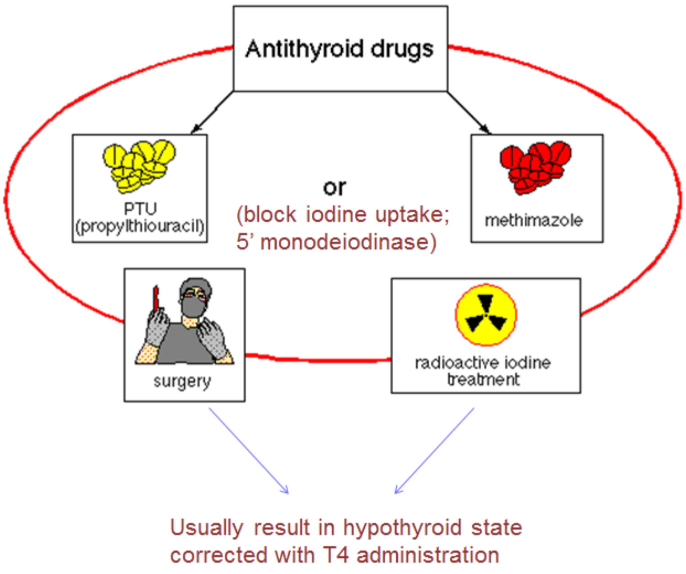
התהליך הרגיל של אבחון המחלה:



בדיקות מעבדה נוספות שיכולות להעיד על בעיות בהורמוני התירואיד:



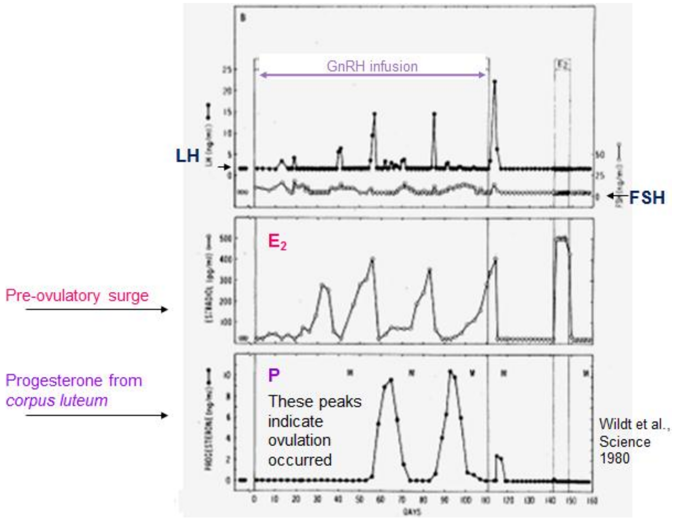
טיפול במחלה כרונית של היפרתירואידיזם:



©ענת עציון

מערכת הרבייה

הפעלת ציר הרבייה על-ידי GnRH:



ניסוי: נתנו GnRH לקופות שעדיין לא הגיעו לבגרות מינית. GnRH הגיע להיפופיזה וגרם לשחרור של FSH ו-LH.

מתן GnRH מספיק כדי לגרום לביוץ- זהו switch שמפעיל את מערכת הרבייה. הוא מסוגל להפעיל את כל הציר.

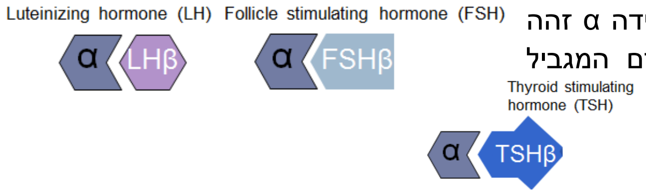
(פרוגסטרון משוחרר ברמה גבוהה לאחר ביוץ).

ה-gonadotropins:

הורמונים המופרשים מההיפופיזה הקדמית.

LH: Luteinizing hormone.

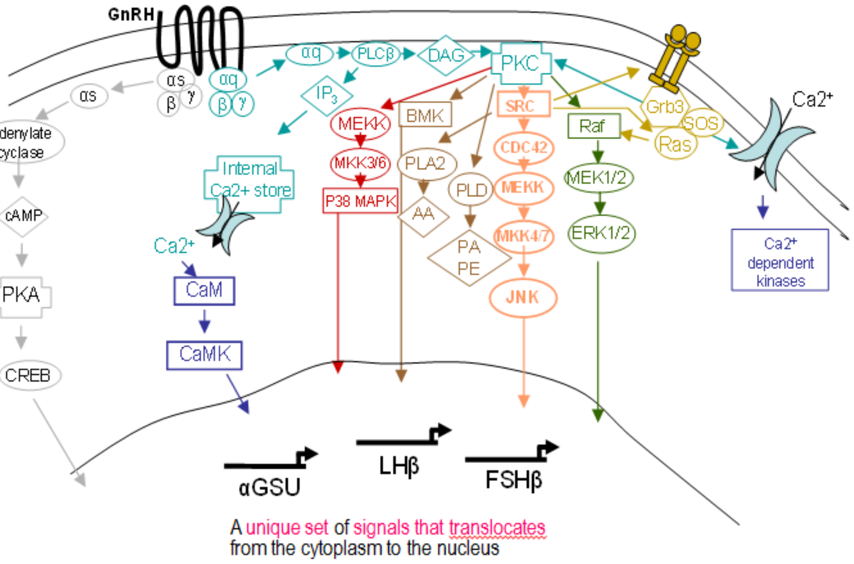
FSH: Follicle stimulating hormone.



אלה הורמונים הטרודימריים: מורכבים מתת-יחידה α זהה בשניהם ותת-יחידה β שונה. ה-β אלה הגורם המגביל בייצור של ההורמונים והם תחת בקרה אדוקה.

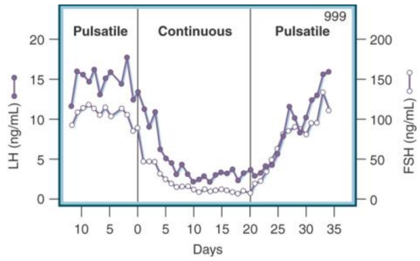
תת-היחידה α היא גם חלק מ TSH:

GnRH מאקטב שעתוק של LH ו-FSH בהיפופיזה האחורית דרך כמה מסלולי קינאז:



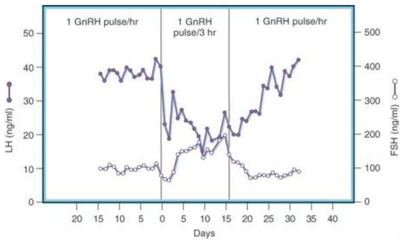
GnRH נקשר ל-GPCR ומפעיל כמה מסלולים: PKC ,PKA. בסופו של דבר מופעל שעתוק של 3 גנים. כל אחד מ-3 הגנים דורש סט שונה של גורמי שעתוק לצורך ההפעלה. גורמי השעתוק מופעלים דרך המסלולים השונים. לא כל אחד מהגנים דורש הפעלה של כל המסלולים.

GnRH משוחרר בפולסים:



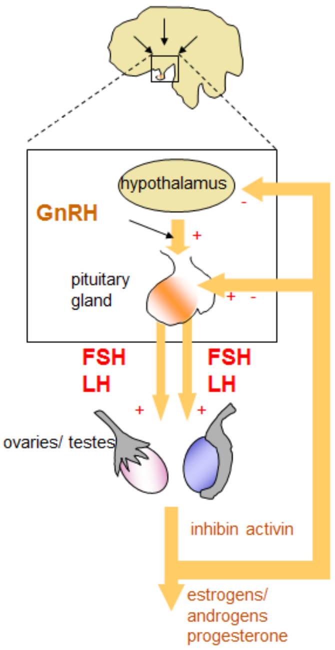
בדקו את חשיבות השחרור בפולסים על-ידי בקרה על אופן מתן ה-GnRH בחיה כלשהי. אך רק כאשר הוא ניתן בפולסים, רמות ה-LH וה-FSH היו גבוהות.

©ענת עציון



יש גם חשיבות לתדירות הפולסים. כאשר התדירות גבוהה יותר יש רמה גבוהה יותר של LH ורמה נמוכה יותר של FSH.

לכל אחד מהמסלולים שמפעיל GPCR יש קינטיקה משלו, שמושפעת מתדירות הפולסים של GnRH. הצורך של כל גן בגורמי שעתוק קובע את התגובתיות שלו לתדירות של הפולסים. גנים שדורשים מסלול ארוך להפעלת גורמי השעתוק שלהם, יופעלו בעקבות פולסים בתדירות נמוכה, ולהפך.

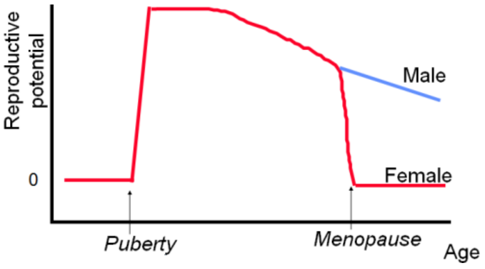


<u>סכימה של הציר של GnRH:</u>

GnRH שמופרש מההיפותלמוס בפולסים מפעיל שעתוק של 3 הגנים הגונדוטרופיים שמופרשים מההיפופיזה. לאחר-מכן, חוזר פידבק מהגונדות, בעיקר דרך סטרואידים ופפטידים כמו: activin ו-inhibin.

<u>מחזור החיים של מערכת הרבייה:</u>

<u>גיל ההתבגרות:</u> תקופת מעבר, הכוללת רצף של אירועים פיזיולוגיים ופסיכולוגיים המביאים להיווצרות של גמטות וויאביליות וליכולת להתרבות.

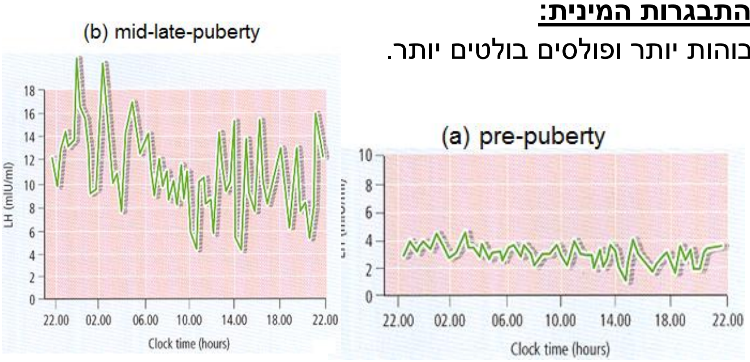


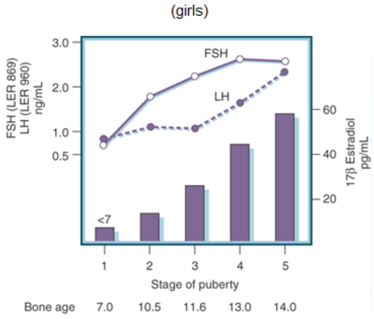
<u>מאפיינים הורמונלים של גיל ההתבגרות:</u>

- עליה בתדירות וברמה של שחרור GnRH בפולסים.
- עליה בתדירות וברמה של LH ושל FSH (בהתחלה בעיקר בלילה), מתחיל כשנתיים לפני הופעת סימני המין המשניים.
- עליה בתגובתיות של LH ו-FSH ל-GnRH.
- עליה ב-E2 בבנות (מעורר ע"י FSH) ובטסטוסטרון בבנים (מופיע רק לאחר ש-FSH הפעיל את צמיחת האשכים).
- עליה בהפרשת GH- כתוצאה מעליה ב-estradiol.
- עליה בסרום IGF-1- כתוצאה מהשפעות estradiol על GH.
- עליה בהפרשת פרולקטין בבנות- כתוצאה מעליה ב-estradiol שמפעיל ישירות את הסינתזה של פרולקטין.

<u>שינויים ברמות ההורמונים לאחר ההתבגרות המינית:</u>

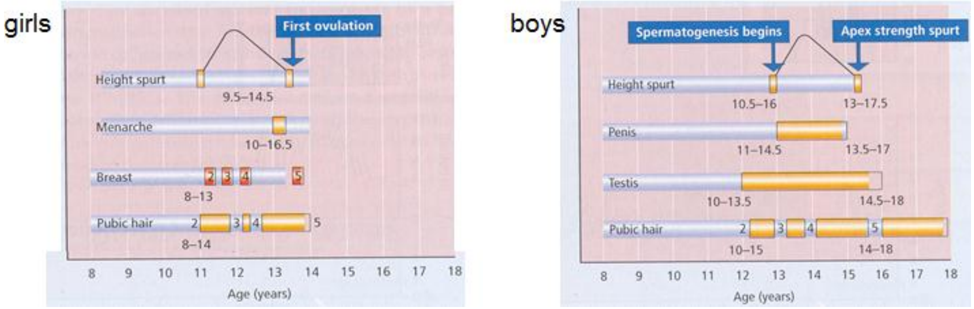
אחרי ההתבגרות המינית יש רמות גבוהות יותר ופולסים בולטים יותר.





©ענת עציון

פעילות בגונדות ← סטרואידים הקשורים למין ← הופעת סימני מין משניים



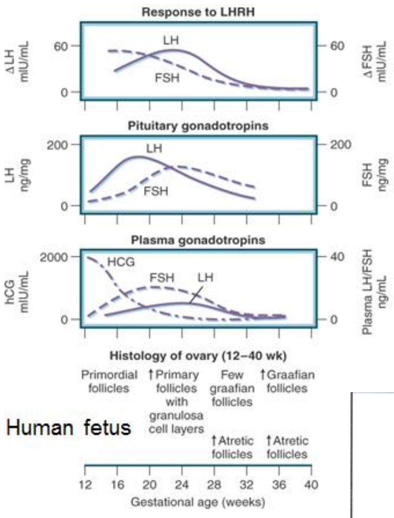
- שינויים במבנה הגוף: בעיקר בפיזור השומן בגוף ובשרירים.
- הצמיחה בגיל ההתבגרות נובעת מעליה בקצב הגדילה: קשור בשלד ובשרירים.

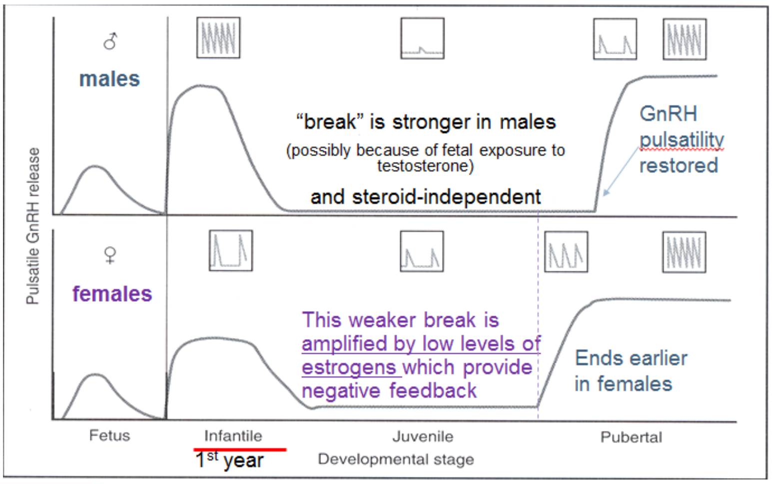
גיל ההתבגרות הוא למעשה הפעלה מחדש של GnRH:

הציר של GnRH היה פעיל גם בהתפתחות העוברית- ההורמונים LH ו-FSH מסונתזים ומופרשים בחצי הראשון של ההיריון.

בחצי השני של ההיריון- רמות סטרואידים גבוהות מהאמא ומהשלייה, מעכבות שחרור של GnRH. אבל לאחר הלידה מפסיק המשוב השלילי והציר הזה שוב עובד במהלך השנה הראשונה לחיים.

לאחר כשנה, סטרואידים בתינוק גורמים למשוב שלילי ולסגירת הציר למשך כמה שנים עד לתחילת ההתבגרות המינית.

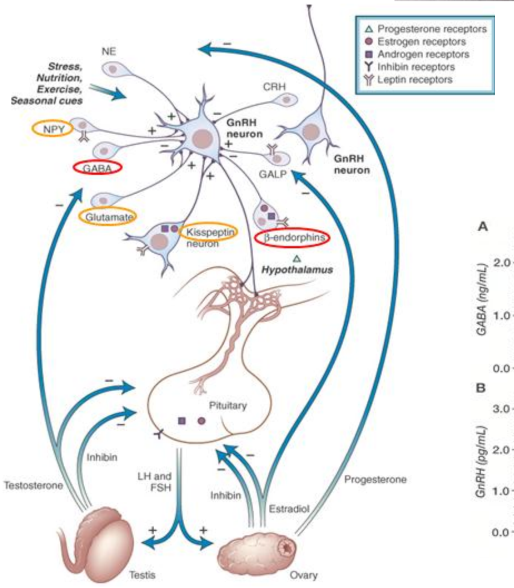


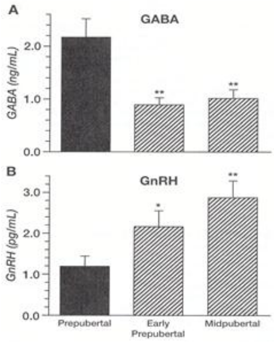


הנוירונים של GnRH יוצרים רשת שמתפקדת כ-"pulse-generator", ומבוקרת על-ידי סיגנלים מאקטבים ומעכבים.

מעכבים:

- β-endorphin/other opiodic peptides.
- GABA (γ-aminobutyric acid).
  מעכב חזק של GnRH.

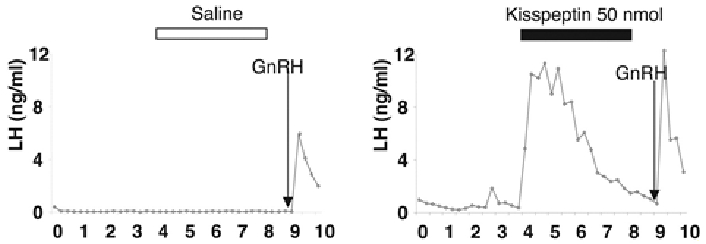




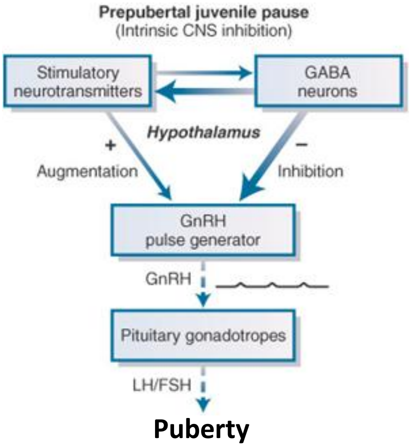
©ענת עציון

<u>מעוררים:</u>

- Neuropeptide Y.
- דופמין
- גלוטמאט.
- חומצה ניטרית.
- פרוסטגלנדינים.
- Kisspeptin- מעלה את השחרור של LH ואת התגובתיות שלו ל-GnRH. אם יש מוטציות בקולטן שלו-GPCR54, אין התבגרות מינית.



בזמן ההתבגרות המינית יש shift מגורמים מעכבים, שמגביר סינתיזה של הגורמים המעוררים.



<u>היפותיזה-גורמים שמעוררים את הציר באדם:</u>

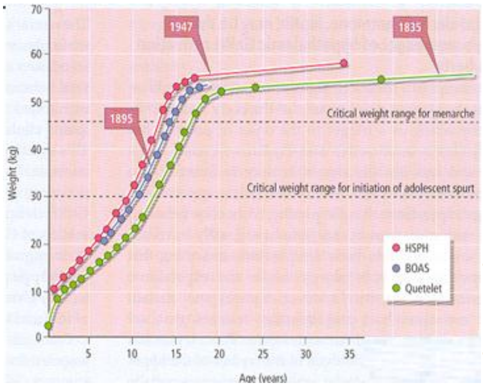
חלק ספציפי מהבגרות הסומטית חייב להיות מושג כדי להפעיל את הסיגנלים המתאימים שמעוררים GnRH.

בבני-אדם זה כולל:

- גיל העצמות (מחסור ב-GH מלווה בהתבגרות מינית מאוחרת).
- אחוז מסויים של שומן.
- קשר ללפטין.

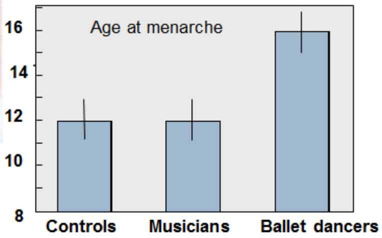
<u>קשר בין התבגרות מינית למשקל:</u>

עם הזמן מגיעים למשקל שמפעיל את הציר בגיל צעיר יותר- ישנו משקל קריטי הדרוש בשביל צמיחה: 30 ק"ג, ומשקל קריטי להתבגרות מינית: 45 ק"ג.



אין ספק שהשמנות-יתר היא בין הגורמים להקדמת גיל הבגרות המינית.

אצל רקדניות בלט גיל ההתבגרות המינית הוא מאוחר יותר, כי הן במשקל נמוך. זה קורה גם אצל מי שעוסק בריצה.

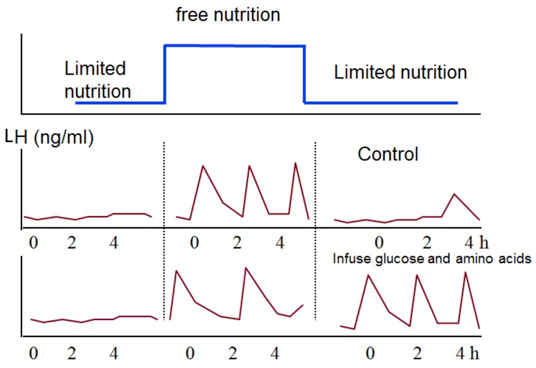


<u>הערה:</u> אצל ספורטאים עם משקל גוף נמוך יש בעיות במחזור. אבל ישנם סוגי ספורט שבהם לא נחוץ משקל גוף נמוך ואז גם אין בעיות מהסוג הזה (רכיבה על אופניים, שחייה).

<u>השפעה של התזונה על הורמוני המין בכבשים:</u>

(נעשו ביקורות לכך שמה שמשפיע על ה-LH זה המצב התזונתי ולא הנאה מהאוכל או גורם אחר).

במצב של תזונה מאוד לקוייה מגיע מידע להיפותלמוס שגורם לו לסגור את כל הציר של GnRH.

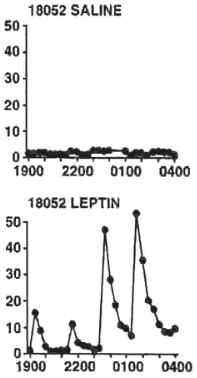


©ענת עציון

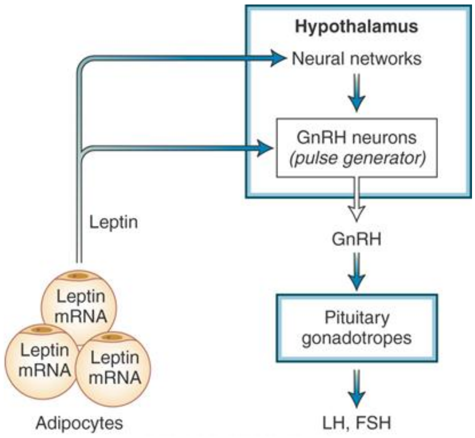
<u>קשר בין מערכת הרבייה ללפטין:</u>

לאנשים שחסר להם לפטין יש בדרך-כלל פגיעה במערכת הרבייה.

לפטין נוצר בתאי שומן לבנים. רמתו עולה בתגובה לאסטרוגנים. הוא מצוי ברמה גבוהה יותר בנקבות, מאשר בזכרים. קולטנים ללפטין נמצאים בהיפותלמוס באזורים שמבקרים את הרבייה ואת התיאבון.



<u>ניסוי:</u> בקופים שהרעיבו אותם יש רמות LH נמוכות. כאשר נותנים להם לפטין, רמות LH חוזרות למצב נורמאלי.

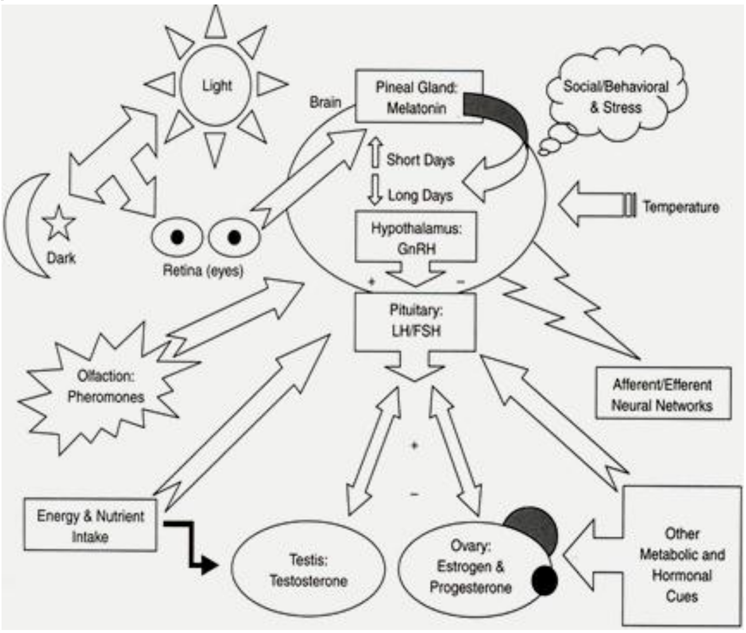


ייתכן שלפטין הינו הסיגנל שמשקף למוח את המצב המטבולי בגוף.

וייתכן שזהו גורם פרמיסיבי- נחוץ ברמה מסויימת להתבגרות המינית אבל לא מספיק לבדו ואינו משמש כסיגנל (בתנאים מסויימים בגרות מינית מופיעה גם בהיעדר לפטין).

<u>אצל בעלי-חיים אחרים:</u>

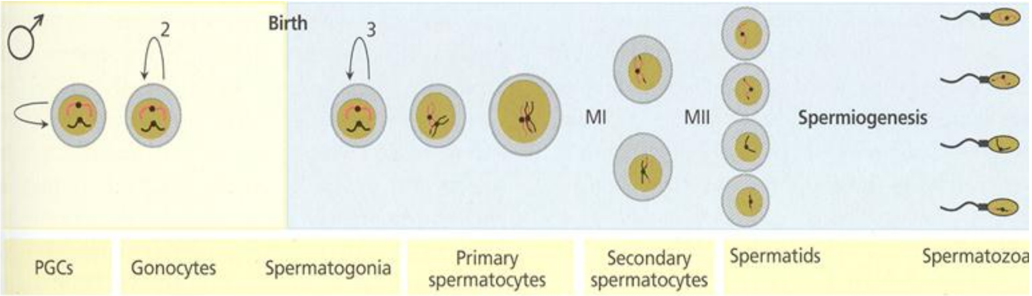
3 הגורמים האלה נראים כמשפיעים גם הם אך בעלי-חיים מסתמכים גם על גורמים חיצוניים לצורך הפעלת ציר מערכת הרבייה שלהם. אותם הגורמים הם אלה שגם יקבעו את תחילת הבגרות המינית, הפעלה מחדש של מערכת רבייה עונתית ועיכוב המערכת בבוגר כאשר יש צורך בכך.



©ענת עציון

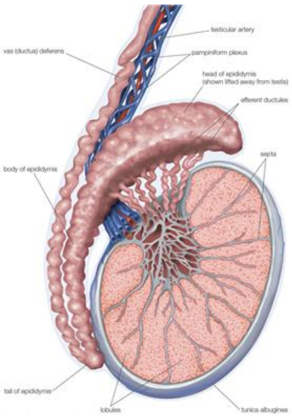
מערכת הרבייה של הגבר:

בגיל ההתבגרות, עליה ב-LH ו-FSH מפעילה ייצור של אנדורגנים וספרמטוגנסיס (ייצור זרע).



ישנם כמה שלבי חלוקה מתאים מסוג spermatogonia בתהליך ספרמטוגנזה:

1. חלוקות מיטוטיות (ייצור של הרבה מאוד תאים).
2. חלוקה מיוטית (חלוקת הפחתה- מתקבלים תאים עם מחצית מהכרומוזומים).
3. ספרמיוגנסיס (קבלת הצורה של תא זרע בוגר-**spermatozoa**).



האשך:

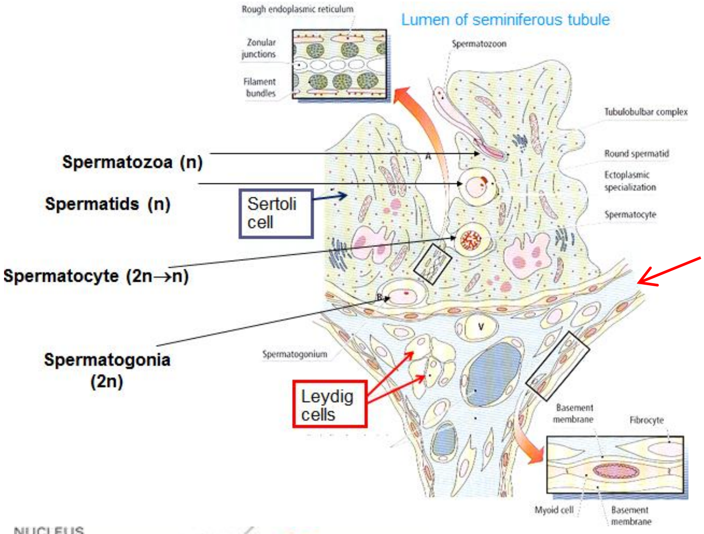
מכיל מספר גדול של קבוצות תאים (lobules) שמייצרים spermatozoa, מסביב ללומן שדרכו תאי הזרע יוצאים.

האשך מורכב מהרבה צינוריות, יש צינור גדול שייקח את תאי הזרע החוצה ויש גם אספקה של הרבה מאוד דם.

שני סוגי תאים:

Leydig cells: יושבים ברווחים בין צינור לצינור, מייצרים סטרואידים. מכילים כולסטרול.

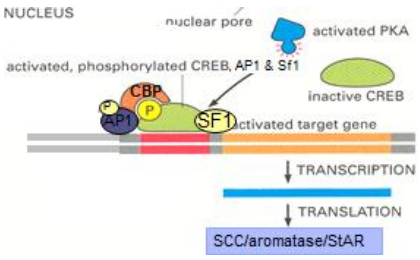
Sertoli cells: מכילים תאי זרע בשלים.



תאי הזרע הכי מוקדמים מצויים בתאים שהכי קרובים לדופן הצינור. וככל שתאי הזרע מתבגרים הם מתקדמים לכיוון החלל.

דופן הצינור

תאי Leydig מכילים קולטנים ל-LH ואספקה ישירה של דם המביא כולסטרול ו-LH. LH מפעיל אנזים side-chain-cleavage של כולסטרול, שיכול אחר-כך לעבור מסלולים שונים ליצירת סטרואידים.



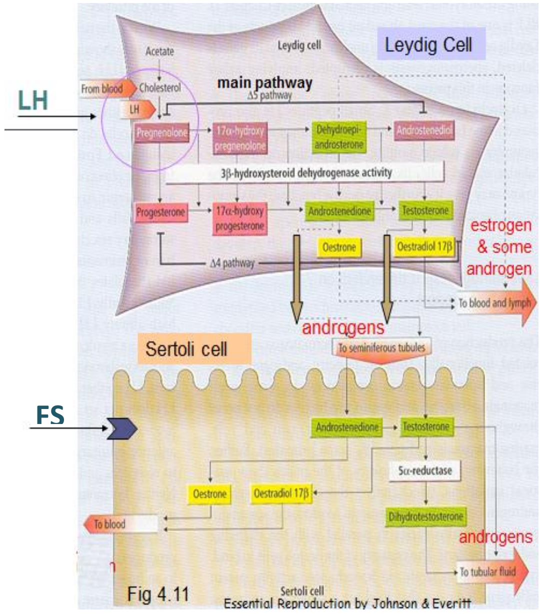
הרצפטור של LH מעורר יצירת cAMP שמזרחן את PKA.

PKA נכנס לגרעין, מפעיל את פקטור השעתוק SF1, שביחד עם פקטורי שעתוק נוספים, מאקטב שעתוק של גנים המקודדים למספר אנזימים הדרושים ליצירת סטרואידים, ואת האנזים-StAR, שמכניס את הכולסטרול למיטוכונדריה, עבור השלב הראשון של החיתוך.

©ענת עציון

<u>LH מאקטב יצירת אנדרוגנים:</u>

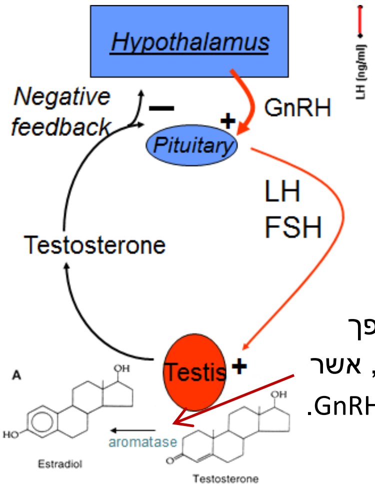
- 95% מהטסטוסטרון (האנדרוגן החשוב ביותר) מסונתז ע"י תאי ה-Leydig.
- האנדרוגנים נחוצים לצמיחה ולהתפתחות של מערכת המין הזכרית, והם קריטיים ליצירת תאי הזרע.
- חלק גדול מהסטרואידים עוברים מתאי Leydig לתאי Sertoli, המקיפים את תאי הזרע המתפתחים.
- בתאי Sertoli יש קולטנים ל-FSH. הוא מעלה את מספר הקולטנים לאנדרוגנים וגם מעלה את רמת החלבון-נשא של האנדרוגן.
- FSH וטסטוסטרון עובדים באופן סינרגטי כדי לעורר את הפרוליפרציה של ה-spermatogonia.

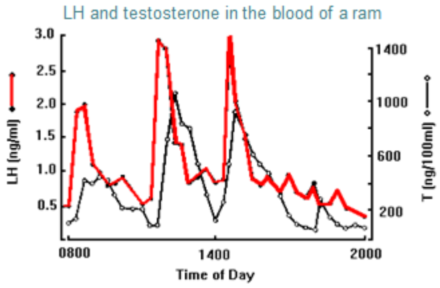


<u>תפקידים נוספים של הסטירואידים:</u>

- ההתפתחות של מערכת הרבייה: פעילות הגונדות, הופעת סימני מין משניים.
- שינויים במבנה הגוף: בעיקר במבנה השרירים ופיזור השומן.
- תחילת גיל ההתבגרות מלווה בעלייה בקצב הגדילה: שלד ושרירים.

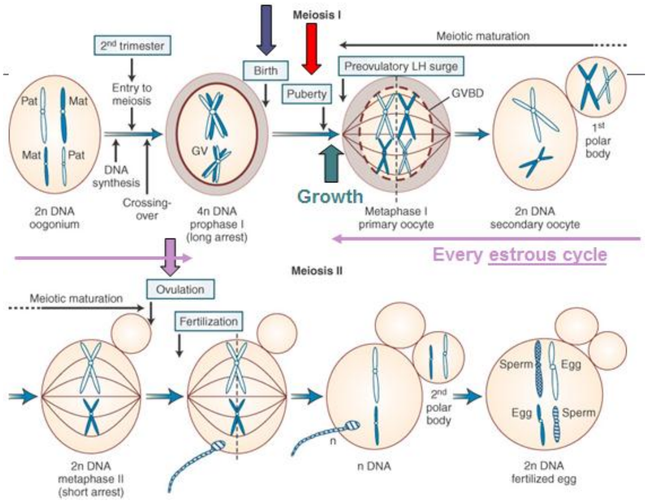
טסטוסטרון מבקר שלילית את LH ו-FSH. והם מעוררים ייצור אנדרוגנים.
לאחר פולס של LH ישנו פולס של טסטוסטרון.





<u>Aromatase:</u>
אנזים שמצוי במוח שהופך טסטוסטרון ל-estradiol, אשר מפעיל משוב שלילי על GnRH.

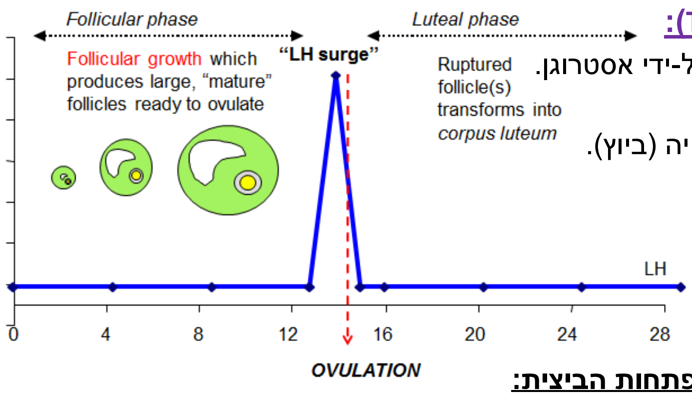
<u>מערכת הרבייה של האישה:</u>



התפתחות המערכת מתחילה במהלך ההתפתחות העוברית. תאים מסוג oogonia נכנסים למיוזה ונעצרים. כל תאי המין שיש לתינוקת בזמן הלידה, זהו המספר הסופי. לכן הביציות מזדקנות מרגע הלידה. בין הלידה להתבגרות המינית לא קורה כלום ואז בבגרות המינית המיוזה ממשיכה והביצית נהיית מוכנה לביוץ. בכל חודש בזמן המחזור יש צמיחה של oocyte, הוצאה של כרומוזומים נוספים והכנה לביוץ.

©ענת עציון

המחזור החודשי (The estrous cycle):

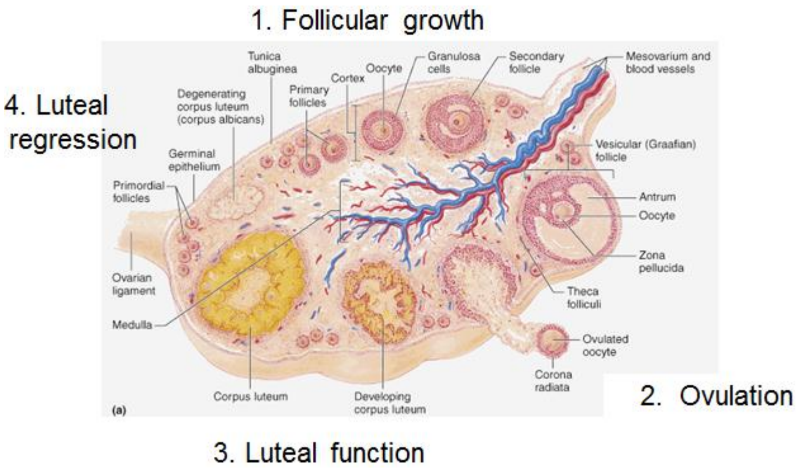


שחרור ה-oocyte במינים רבים מבוקר על-ידי אסטרוגן.

<u>בכל מחזור יש שני חלקים:</u>

1. ה-oocytes גדלים ומשתחררים להפרייה (ביוץ).
2. הגוף מכין את עצמו להפרייה ולהריון.

ציר שמראה את מבנה השחלה עם התפתחות הביצית:



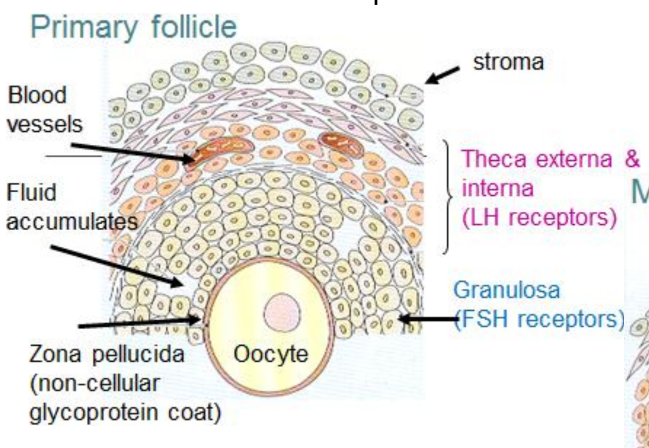
הפוליקולה (זקיק) של הביצית:

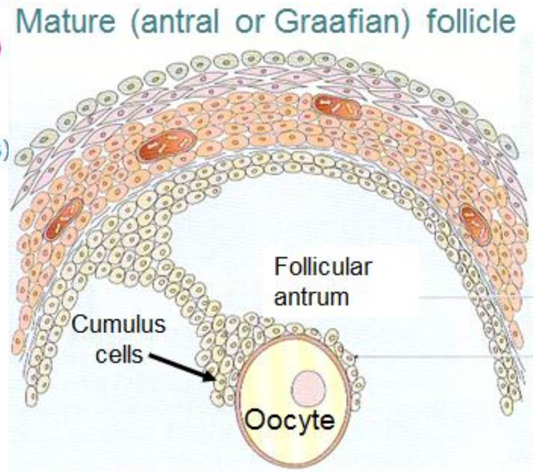
ה-oocyte מוקף בתאים המפרידים בין הביצית לתאים שבחוץ.

Granulosa: התאים שהכי קרובים לביצית.

Theca: התאים שהכי רחוקים מהביצית, התאים החיצוניים שיש להם קולטנים ל-LH.

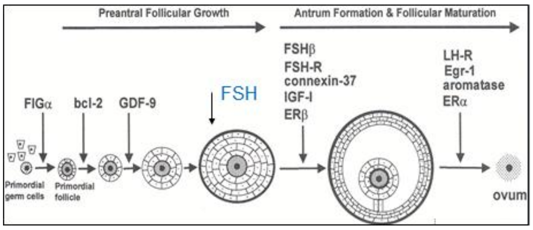
<u>גדילת הפוליקולה כוללת:</u> גדילה של ה-oocyte, התרבות תאי ה-granulosa וה-theca והתפתחות ה-follicular antrum (מעין מערות שמתמלאות בנוזל מיוחד).



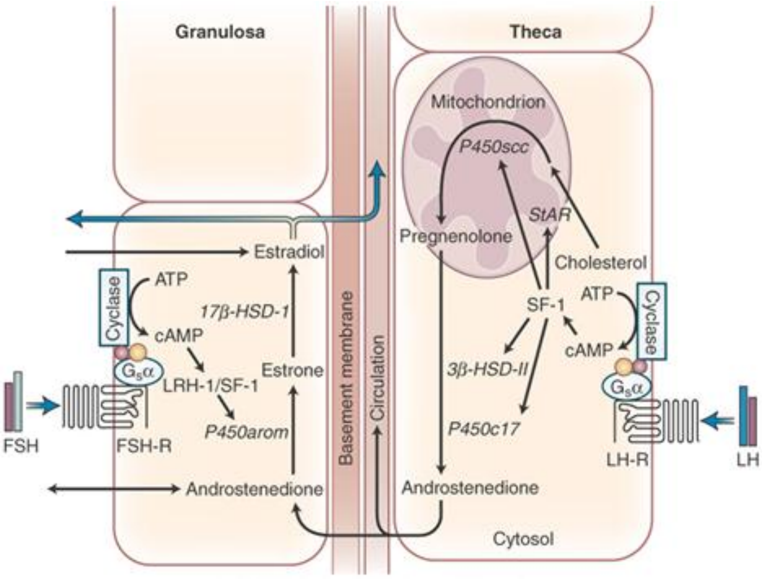


הבקרה- FSH (Follicle Stimulating Hormone).

הוא חיוני לצמיחה של הפוליקולה, הוא מגביר את הביטוי של הקולטנים אליו ובכך מגביר את התגובתיות אליו.



©ענת עציון



<u>בקרה הורמונלית על הזקיק:</u>

ה-LH נקשר לקולטן ב-theca ומפעיל את SF-1. זה גורם להכנסת כולסטרול לתא, חיתוך שרשרת הצד שלו וייצור pregnenalone.

ממנו נוצר אנדרוגן שעובר לתאי ה-granulosa. בתאים האלה יש קולטן ל-FSH והוא מפעיל cAMP וארומטאז, והאנדרוגן הופך לאסטרוגן. ואז יש עליה ב-estradiol שמופרש לדם. חלק מהאסטרוגן גם מסונתז de novo בתאי ה-theca.

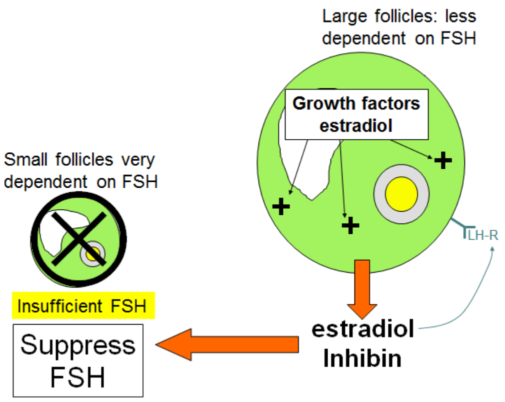
<u>משוב חיובי:</u>

- גם האנדרוגנים וגם האסטרוגנים מזרזים פרוליפרציה של תאי granulosa (+ FSH).
- אנדרוגנים מזרזים את הפעילות של האנזים ארומטאז.
- Estradiol מפעיל משוב חיובי על הייצור של עצמו- מגביר את הקולטנים ל-LH בתאי ה-theca. והוא גם מזרז את המשך המיוזה המושרית ע"י LH ממש לפני הביוץ.

בהתחלה הרבה פוליקולות גדלות (30-50) ובסופו של דבר רק אחת מהן עוברת ביוץ.

כשהן גדלות הן כבר הרבה פחות תלויות ב-FSH, יש להן גורמי גדילה משלהן והן מייצרות estradiol ו-inhibin שמדכאים את FSH.

הפוליקולה הדומיננטית מייצרת הרבה יותר estradiol כדי להגביר את האפקט של LH. פוליקולות קטנות יותר תלויות ב-FSH ואין להן מספיק FSH כדי להמשיך לגדול. אבל חלק (מלבד הגדולה ביותר) גם ממשיכות לגדול.



<u>החלבונים activin ו-inhibin:</u>

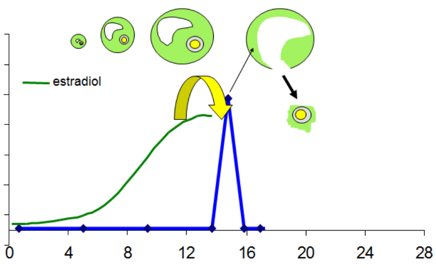
<u>inhibin:</u> אנטגוניסט ל-activin, נקשר לאותם הקולטנים ובכך מונע את השפעתו. הוא מעכב של FSH.

<u>activin:</u> מזרז הפרשת FSH.

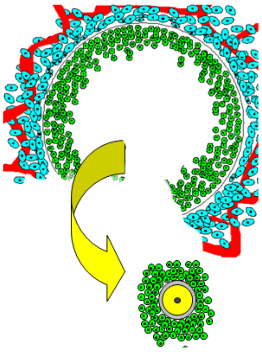
בתחילת התפתחות הזקיק, רמות ה-activin עולות בתגובה ל-FSH מה שגורם למשוב חיובי על FSH. בשלב מאוחר יותר הרמות של inhibin עולות, מה שמקטין את ייצור ה-FSH.

<u>הביוץ:</u>

נגרם כתוצאה מעליה גדולה ב-LH. בחלק מהחיות עליה זו נגרמת על-ידי רפלקס אנדוקריני כתוצאה מהזדווגות- יש סיגנל במוח לשחרור GnRH ושחרור LH שגורם לביוץ של הפוליקולה הכי בשלה והכי גדולה בשחלה. בעלי-חיים אחרים כמו האדם עוברים "ביוץ ספונטני" כתוצאה ממחזוריות השינויים ההורמונלים- יש עליה ב-estradiol. רוב הזמן האסטרוגנים בשחלות עושים משוב שלילי. באיזשהו שלב רמות גבוהות מאוד של estradiol מעוררות רמות גבוהות של LH.



©ענת עציון

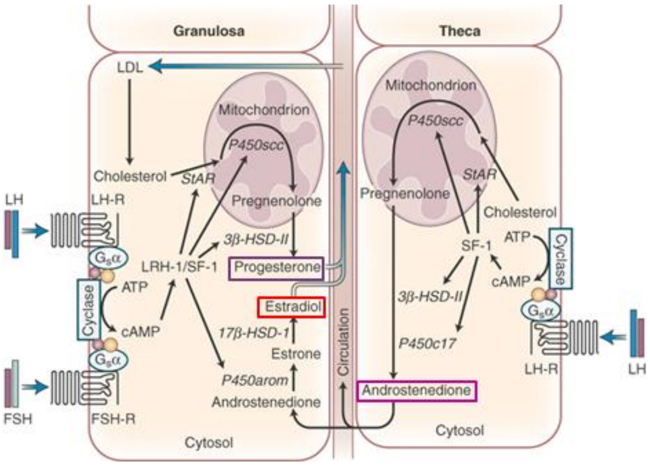


<u>השפעת העליה של LH:</u>

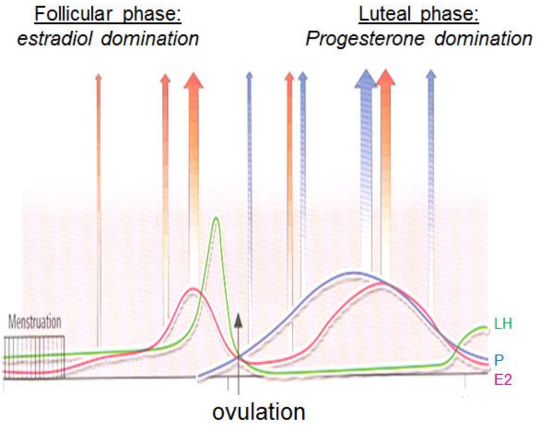
הביצית מוקפת במעטפת של גליקו-פרוטאינים. הקשר ביניהם מתרופף ככל שהביצית גדלה. LH מפעיל פרוטיאזות שמעכלות את הדופן, וזה מאפשר את שחרור הביצית.

<u>טרנספורמציה של הפוליקולה הקרועה לגופיף הצהוב:</u>

לאחר הביוץ, שאר הפוליקולה קורסת. היא נסגרת וכל התאים בפנים עוברים שינוי. תאי ה-granulosa עוברים פרוליפרציה מסיבית ודיפרנציאציה ונהיים עשירים במיטוכונדריה, ליפידים ופיגמנט "לוטין" שצבעו צהוב. גם כלי דם פולשים פנימה.



הגופיף הצהוב מתחיל לייצר פרוגסטרון ו-estradiol (באדם ייצור הפרוגסטרון מתחיל קצת לפני הביוץ). רמות גבוהות של estradiol מאקטבות ביטוי של קולטנים ל-LH בתאי ה-granulosa בגופיף הצהוב. ובנוסף, אספקת הדם העשירה מביאה לתאים כולסטרול, וגם מביאה לתוך זרם הדם את הפרוגסטרון שמיוצר ע"י הגופיף.

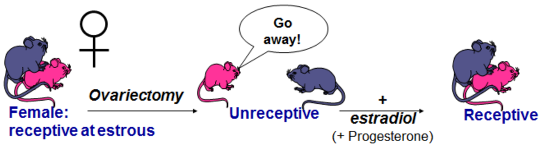


רמות הפרוגסטרון מגיעות לשיא כ-8 ימים לאחר העליה ב-LH והוא מבקר שלילית את LH ו-FSH. LH נחוץ לקיום הגופיף הצהוב, אבל רמות נמוכות שלו מספיקות לקיום.

לקראת סוף המחזור החודשי התגובתיות ל-LH יורדת (יש פחות משוב חיובי על הקולטנים ל-LH), ואז הרמות הנמוכות של LH כבר אינן מספיקות לקיום הגופיף הצהוב, והוא מתפרק.

כאשר הגופיף מתפרק ישנם פחות סטירואידים ולכן פחות משוב שלילי.

<u>תפקידים נוספים של האסטרוגנים:</u>



- גורם לשינויים בהתנהגות הנקבה: המוכנות להזדווג.
- העליה באסטרוגן ופרוגסטרון מכינה את הגוף לקליטת עובר, במידה ויהיה כזה:
  - במקום ההפרייה: העברת הגמטות.
  - במקום הקליטה ברחם: קבלת ביצית מופרית, estradiol מגביר ביטוי של קולטנים לפרוגסטרון, והוא מדכא התכווציות בשרירים.
- אם ההריון נכשל: ירידה בסטרואידים שגורמת לאפופטוזיס בממברנה הפנימית של הרחם.

<u>גלולות:</u>

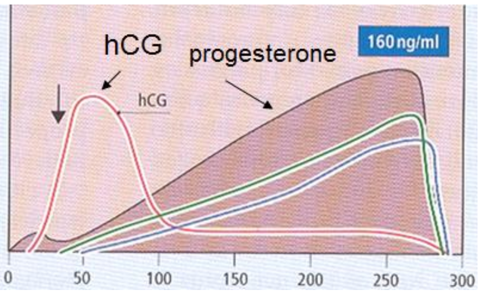
מספקות רמה גבוהה של אסטרוגן ופרוגסטרון לאורך כל החודש, וכך אין עליה של FSH ו-LH, עקב המשוב השלילי, ואין ביוץ. כשמפסיקים שבוע לקחת גלולות, יש דימום עקב ירידה פתאומית של אסטרוגן ופרוגסטרון. לאסטרוגן יש יותר תוצאות-לוואי והוא אינו מומלץ בזמן הנקה- מוריד את אספקת החלב. ולכן יש גלולה שמכילה פרוגסטרון בלבד, שאינה מונעת ביוץ.

©ענת עציון

הריון ולידה:

השפעת ההפרייה על הגופיף הצהוב:

במצב של הפרייה הגופיף לא מתפרק בגלל שהביצית המופרית- הבלסטוציסט, מפרישה את ההורמון hCG. הורמון זה דומה ל-LH, נקשר לקולטנים שלו ובכך מתחזק את הגופיף הצהוב. ניתן לזהות את ההורמון בדם של האישה כ8-10 ימים לאחר ההפרייה, הוא ספציפי להריון ונבדק ע"י בדיקות הריון שקונים בבית-מרקחת.



הפרוגסטרון מדכא ע"י משוב שלילי את LH ו-FSH ואז אין פוליקולות נוספות ואין ביוץ נוסף.

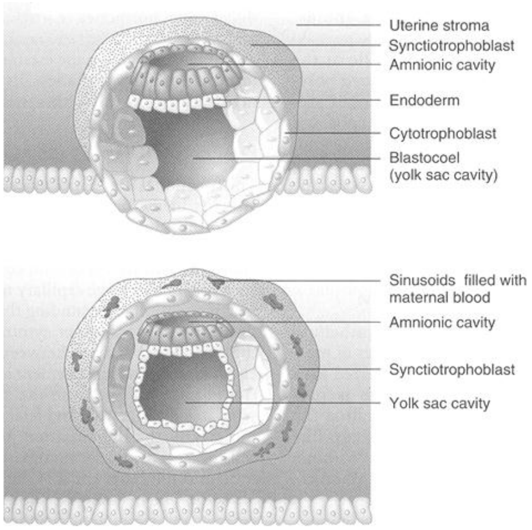
בתחילת ההריון hCG עולה ואחר-כך הוא יורד. תפקידו הוא לשמר את הגופיף הצהוב רק עד שהביצית המופרית נקלטת ברחם והשלייה נבנית (כ-6 שבועות). אחר-כך רוב הפרוגסטרון מיוצר על-ידי השלייה.

ההורמון hCG הוא ספציפי לבני-אדם, בחיות אחרות יש מנגנונים אחרים למניעת פירוק הגופיף הצהוב, למשל: יש חיות בהן אם הביצית המופרית לא מגיעה לרחם תוך פרק זמן מסויים אחרי הביוץ, הרחם מייצר PGF2α שגורם לגופיף הצהוב להתפרק.

קליטת הביצית המופרית ברחם:

אחרי ההפרייה יש עליה ממושכת של פרוגסטרון ו-estradiol שמכינים את הרחם לקליטת העובר. קיים חלון מוגדר לאחר הביוץ שבו הרחם יכול לקלוט את העובר. שיבוש בחשיפה לסטרואידים יכול למנוע את קליטתו.

1. **<u>לפני הקליטה ברחם:</u>** אסטרוגן מפעיל מספר פקטורים שפועלים על הרחם כדי:
   a. לסמן את הנוכחות של הבלסטוציסט ברחם.
   b. להשרות שינוי בדופן הרחם כדי לאפשר קליטת הביצית לתוך הדופן (invasive).
   c. לסמן את הסרת ה-zona pellicula (המעטפת מתפרקת ונעלמת).
2. **<u>הקליטה ברחם:</u>** העובר משרה שינויים בדופן הרחם וביניהם התפתחות החלק האימהי של השלייה.



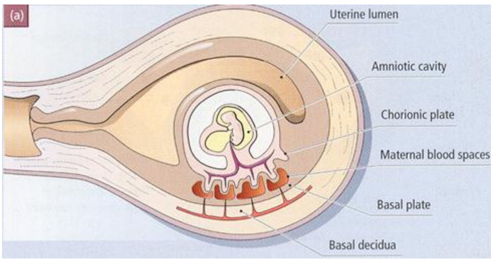
<u>קליטת הביצית ברחם:</u>

התהליך כולל עיכול של תאי האפיתל בדופן הרחם במהלך פלישת הבלסטוציסט.

<u>TGFβ:</u> מבקר את הפלישה על-ידי הפחתת הפרוליפרציה של תאי הבלסטוציסט, והפחתה של פעילות פרוטיאז.

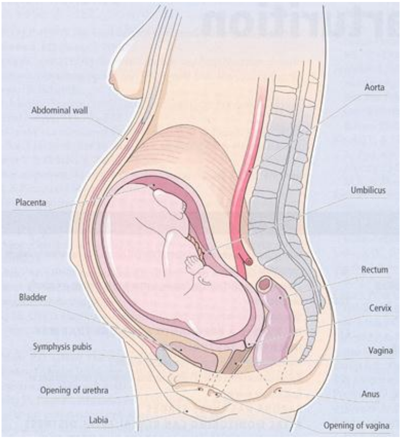
<u>היסטמינים ופרוסטגלנדינים:</u> מגבירים חדירות של כלי הדם והיווצרות כלי-דם שיספקו מזון וחמצן לעובר.

החלפה של חומרים מטבוליים קורית דרך כלי דם אימהיים שאליהם חודרים נימים מהעובר



<u>הערה:</u> בבני-אדם ישנה שכבה אחת של תאים בין מחזור הדם האימהי לזה של העובר. בבעלי-חיים אחרים בהם יש קליטת ביצית שהיא "פולשנית" ייתכנו כמה שכבות תאים.

©ענת עציון



מהלך ההריון:

העובר ממשיך לגדול ולהתפתח עד שהוא מוכן לחיים עצמאיים. עד לסיום ההריון העובר בדרך-כלל ימקם את עצמו באופן שייקל על היציאה מהרחם של אימו.

הלידה:

כדי שהלידה תהיה מוצלחת, נחוצים שינויים במצב האמא אשר נמצאת במצב יציב במהלך ההריון. יש להגיע למצב שבו צוואר הרחם מתרחב כתוצאה מההתכווצויות, וממנו ייצאו העובר, השלייה וחלבונים נוספים.

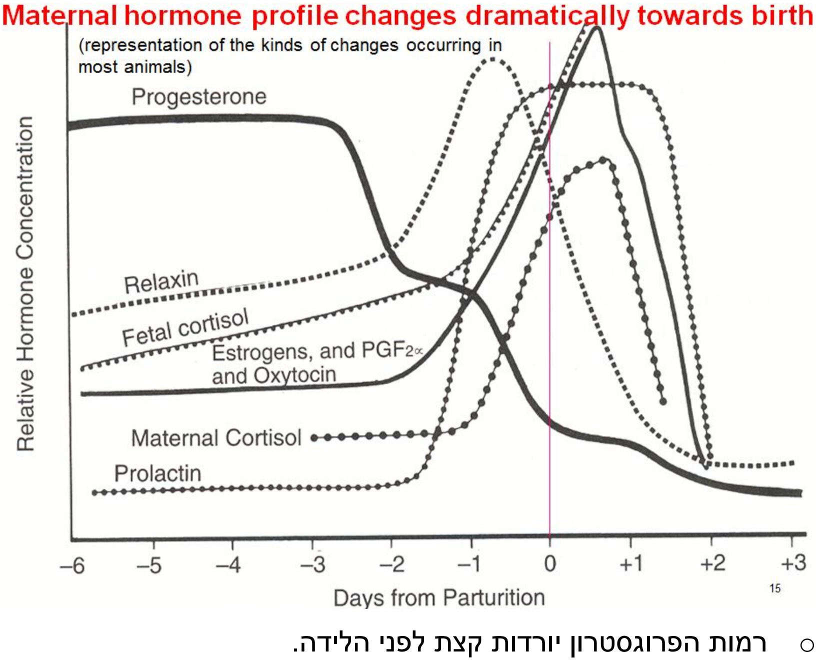
סינכרוניזציה:

- התכווצויות הרחם.
- התרחבות צוואר הרחם.
- בגרות של האיברים בעובר.
- הכנת גוף האמא להנקה.

הסנכרון נוצר כתוצאה ממעבר סיגנלים בין האמא לעובר.

לידה מוקדמת: נובעת מחוסר סינכרון בין גוף האמא שמביא ללידה לעובר שעדיין לא התפתח דיו (מופיע ב8-10% מההריונות). ואז התינוק מושם באינקובטור.

שינויים הורמונליים בעקבות הלידה:

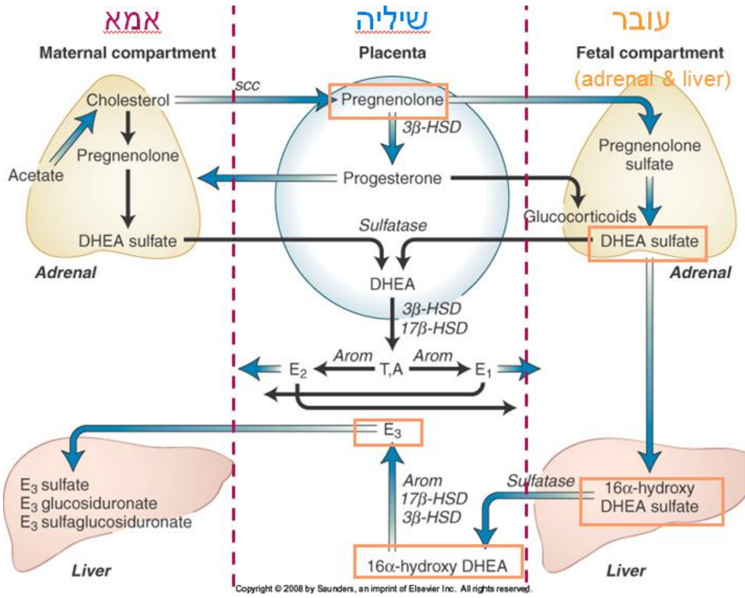


- רמות הפרוגסטרון יורדות קצת לפני הלידה.
- רמות האסטרוגן יורדות בקצב איטי יותר, ולכן יש ירידה ביחס P:E.

הירידה באסטרוגן:

בשלייה של האישה חסרים אנזימים שונים ולכן לא ניתן לייצר אסטרוגן מפרוגסטרון. העלייה ברמות שלו היא כתוצאה מהעובר. העובר מקבל את ה-Pregnenolone מהשלייה ובכבד של העובר קורית מודיפיקציה שחוזרת לשלייה, וחומר זה כבר כן ניתן להפיכה לאסטרוגן ו-**estriol**- אסטרוגן שכמעט ולא נוצר בנשים שאינן בהריון. הוא משפיע על התפתחות בלוטת האנדרנאל בעובר.

©ענת עציון



האסטרוגנים:

- מגבירים את זרימת הדם לרחם ולשלייה.
- מעלים את מסת השריר ברחם.
- מכינים את החזה להנקה.

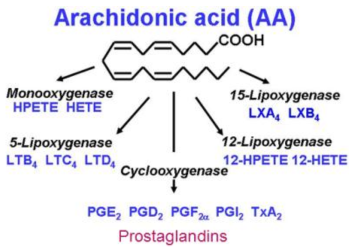
הירידה ביחס P:E:

- ייצור פרוסטגלנדין מקומי לצוואר הרחם: **PGE2**, שגורם להתרככות צוואר הרחם.
- סינתיזה של הפרוסטגלנדין **PGF2α** בדופן הרחם, מה שמחזק את פעילות שרירי הדופן.
- עליה במספר הקולטנים לאוקסיטוצין וגם ברמת האוקסיטוצין.

התכווצות הרחם:

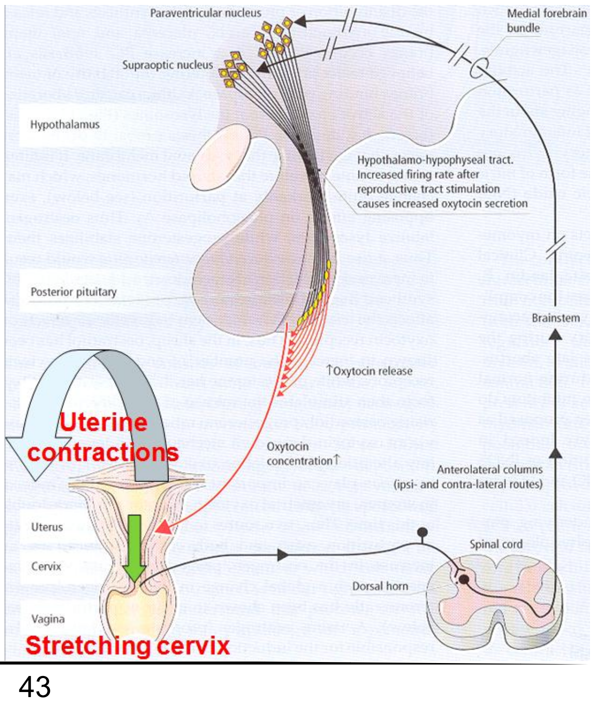
נובעת מעליה בקלציום התוך-תאי. מבוקרת על-ידי שני הורמונים עיקריים:

1. פרוסטגלנדינים (PGs): מגביר שחרור של קלציום ממאגרים תוך-תאיים, לצורך התכווצויות השרירים. גם מביאים לריכוך צוואר הרחם.
2. אוקסיטוצין: מנמיך את ה-threshold של עירור תאי השריר שגורם להתכווציות. הוא גם מאקטב את הייצור של PGF2α.



רפלקס פרגוסון:

אוקסיטוצין משתחרר מההיפופיזה, מביא להתכווצות שרירי הרחם. זה דוחף את התינוק למעלה ולחץ הראש על צוואר הרחם מעביר סיגנל לשחרר עוד אוקסיטוצין.

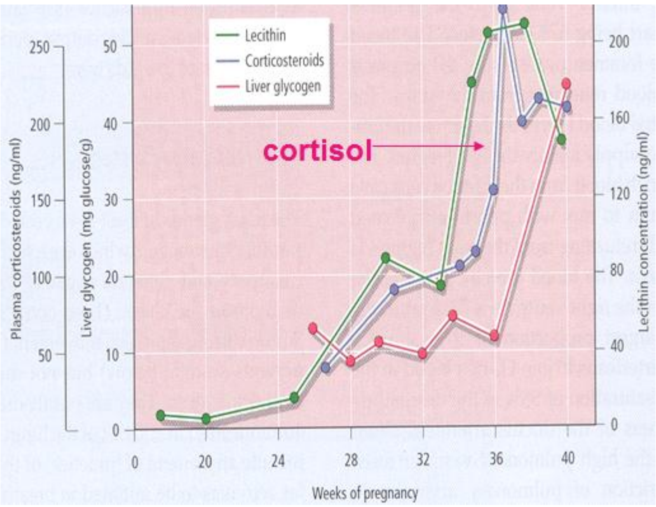


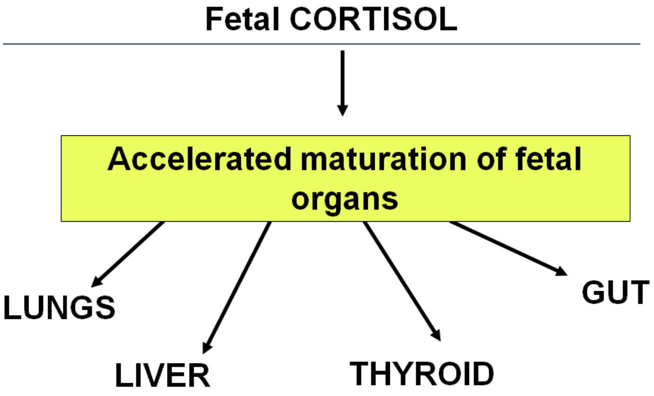
©ענת עציון

ייצור קורטיזול:

במהלך ההריון עולה רמת הקורטיזול. בגרות של הציר העוברי של ההיפתלמוס ובלוטת האדרנאל (יותרת-הכליה) קורה בשלב המאוחר בהריון ברוב היונקים. ולכן רמת הקורטיזול שמיוצר על-ידי העובר עולה בעיקר בחודש האחרון להריון.

ברחם לעובר אין שימוש בריאות כפי שהוא יהיה זקוק להן בחוץ. גם לכבד יש שימוש מצומצם בתוך הרחם. בשלבי ההריון האחרונים הקורטיזול מזרז הבשלה של האיברים האלה.





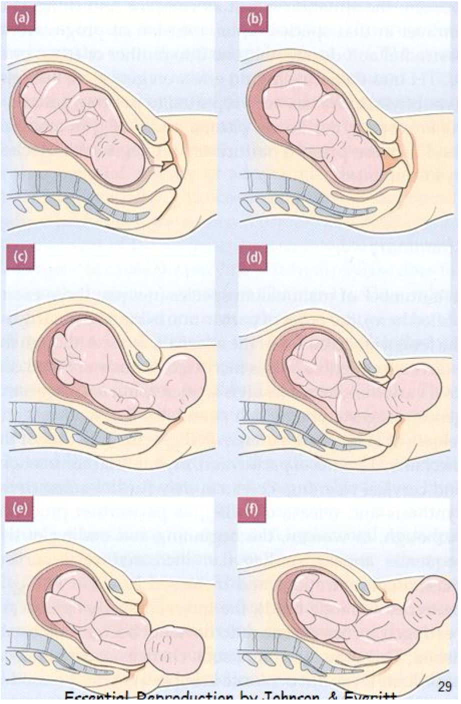
כשרואים שאישה הולכת ללדת מוקדם מידי- נותנים לה קורטיזול- העובר כנראה לא בשל לגמרי וזה יכול לאפשר הבשלה של איברי העובר.

הפעלת הציר בכבשים:

בכבשה הציר הזה מוכן ובשל בשלבי ההריון האחרונים. הקורטיזול מעלה ביטוי של אנזימים החסרים בשלייה. זה מעלה עוד יותר את האסטרוגן ביחס לפרוגסטרון. וגם כאן היחס E:P גורם לתחילת הלידה.

שלבים עיקריים בלידה:

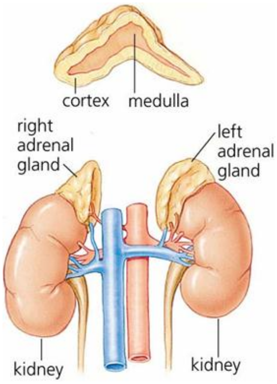
1. פתיחת "תעלת" הלידה כתוצאה מהתכווציות שרירי הרחם שגורמות לנפח החלק העליון של הרחם להתכווץ.
2. צוואר הרחם מתרחב, ועליה באוקסיטוצין וב-PGF2α גורמת להתכווציות חזקות יותר, אשר דוחפות את העובר החוצה מהרחם.
3. השלייה מתנתקת מהרחם כתוצאה מההתכווציות. ואז התינוק יוצא ואחריו גם השלייה.



©ענת עציון

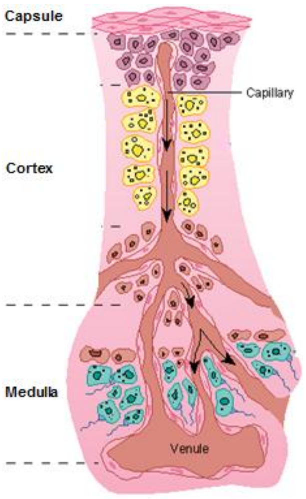
בלוטת יותרת הכליה – בלוטת האדרנאל

מבנה הבלוטה:

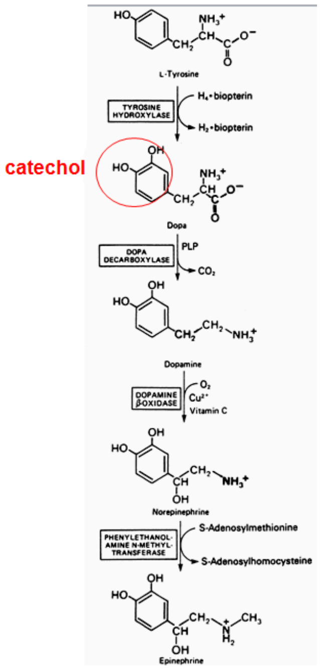


הבלוטה יושבת מעל הכליה (ומכאן שמה). נפרדת לגמרי מהכליה. היא מורכבת מחלק פנימי- medulla וחלק חיצוני- cortex.

מימין- חתך סכמטי שמראה את הבלוטה עם הקפסולה למעלה שמכסה את ה-cortex.



ה-medulla:

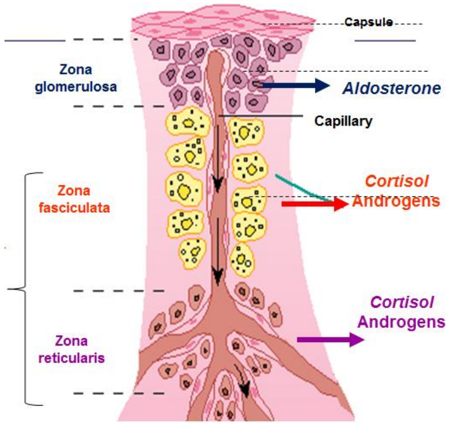


חלק זה נוצר במהלך ההתפתחות העוברית מגנגיליון של הורמונים שנדדו והתכנסו על-ידי ה-cortex. ושם בפנים הם עוברים דיפרנציאציה לתאים מפרישים של הבלוטה. זוהי למעשה קבוצת נוירונים שעברה מודיפיקציה, ועדיין יש להם אופי של נוירונים שמעוררים על-ידי המערכת הסימפטתית. וכתוצאה מכך הם מסנתזים ומפרישים קטכולמינים.
ל-medulla יש אספקת דם עשירה לצורך הפרשת הקטכולמינים.

קטכולמינים:

נגזרות של טירוזין שכוללות: דופמין, נוראפינפרין ואפינפרין.
מה שגורם להם להיות מסונתזים ומשוחררים זה הפעלת האנזים טירוזין-הידרוקסילאז (הראשון בשרשרת) כתוצאה מאצטילכולין.
<u>התפקידים שלהם (במצבי fight or flight):</u>
- העלאת קצב פעימות הלב ולחץ הדם.
- העלאת חוזק השרירים.
- עזרה בגיוס אנרגיה זמינה בגוף.
- השפעה על הפרשה של הורמונים אחרים (למשל: אינסולין וגלוקגון).

ה-cortex:

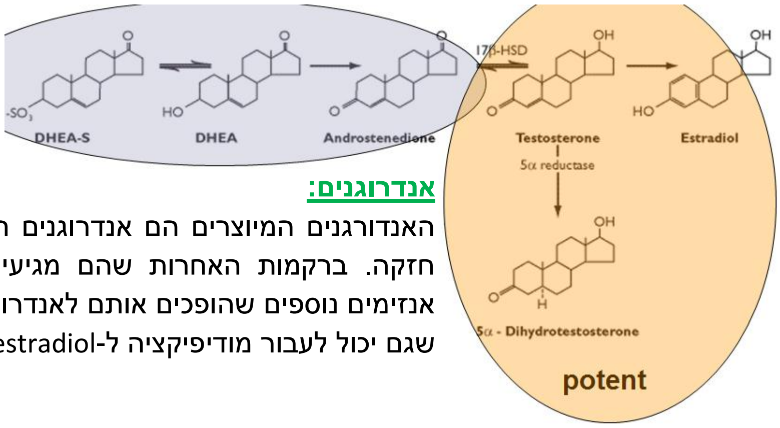


הוא מחולק ל-3 חלקים:

zona glomerulosa: מסנתז מינרלקורטיקואידים.

zona fasciculate ו-zona reticularis: מסתנזים אנדרוגנים- **<u>DHEA</u>**, **<u>Andostenedione</u>**. וגלוקוקורטיקואידים- **<u>קורטיזול</u>**, **<u>קוריטקוסטרון</u>**.

©ענת עציון

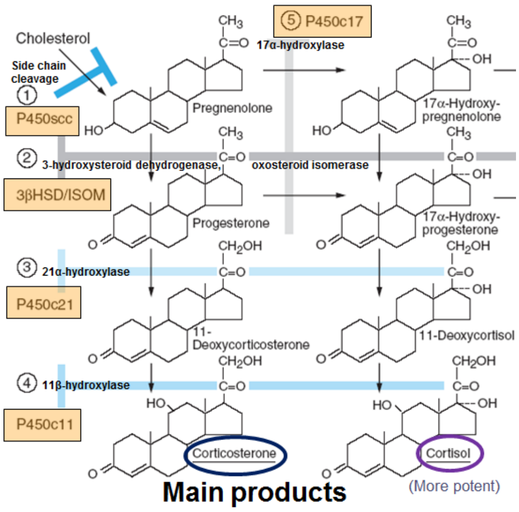


אנדרוגנים:

האנדורגנים המיוצרים הם אנדרוגנים חלשים שאין להם השפעה מאוד חזקה. ברקמות האחרות שהם מגיעים אליהן דרך מחזור הדם, יש אנזימים נוספים שהופכים אותם לאנדרוגנים חזקים יותר כמו טסטוסטרון שגם יכול לעבור מודיפיקציה ל-estradiol ול-דיהידרוטסטוסטרון.

תפקידי האנדרוגנים:

- מעודדים גדילת שרירים, כולל הגברת סינתיזת חלבונים = אפקט אנאבולי.
- מעוררים הופעת סימני מין משניים זכריים.
- באישה הם האחראים להופעת שיער ערווה ובית שחי.
- ברמות גבוהות הם מעוררים התפתחות אקנה.



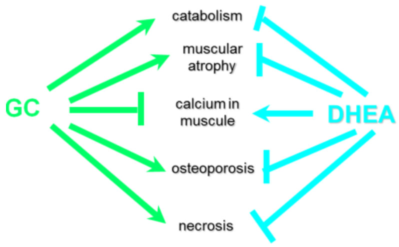
גלוקוקורטיקואידים:

חשובים בעיקר לאיזון מטבולי ולתגובה למצבי עקה.
הם עובדים בהרבה חלקים שונים של הגוף.
תפקידם העיקרי: גיוס אנרגיה לטווח מיידי.
גורמים ל:
- פיזור שומן באזור הבטן.
- פירוק חלבונים בשרירים.
- מדכאים את מערכת החיסון.

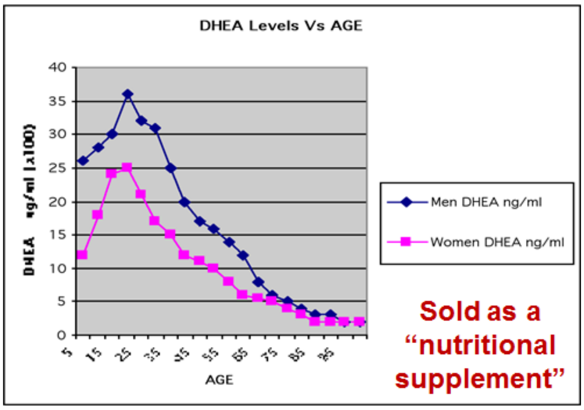
הלם אנפילקטי: תגובה חריפה של מערכת החיסון, כמו במקרה של אלרגיה. תפקיד הגלוקורטיקואידים הוא לרסן את המערכת החיסונית- הם מדכאים ייצור של ציטוקינים ונוגדנים.

הערה: נותנים אותם גם כשיש פסוריאזיס שנגרם מעודף פעילות של מערכת החיסון. ריפוי מלא.

השפעה שלילית ו-DHEA:



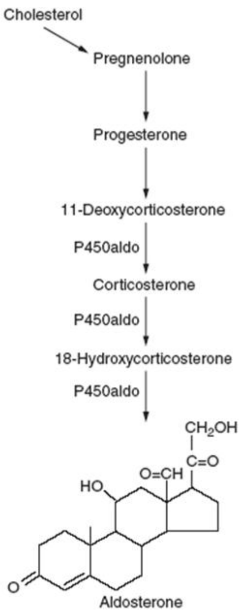
לגלוקוקורטיקואידים יש השפעות שליליות. וה-DHEA עושה בדיוק ההפך. זהו אנדרוגן חלש.
מצאו שרמת ה-DHEA יורדת במהלך החיים ואילו ההשפעות השליליות של הגלוקורטיקואידים מתגברות עם הגיל כי DHEA יורד.



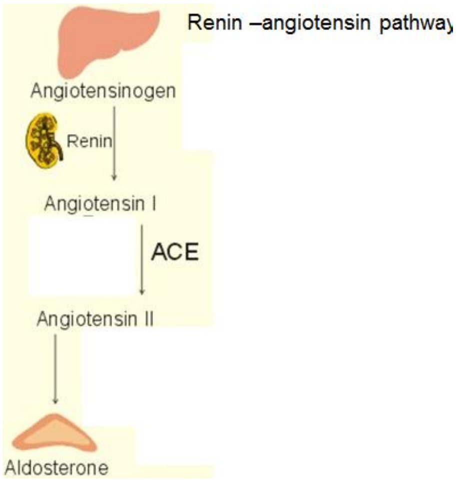
©ענת עציון

מינרלקורטיקואידים:

סטרואידים שנוצרים בשכבה העליונה של הבלוטה.
בשכבה הזו האנזים **17α-hydroxylase** לא קיים ולכן לא ניתן ליצור שם קורטיזול.
אלדוסטרון: מינרלקורטיקואיד הקשור לספיגת נתרן בכלייה.



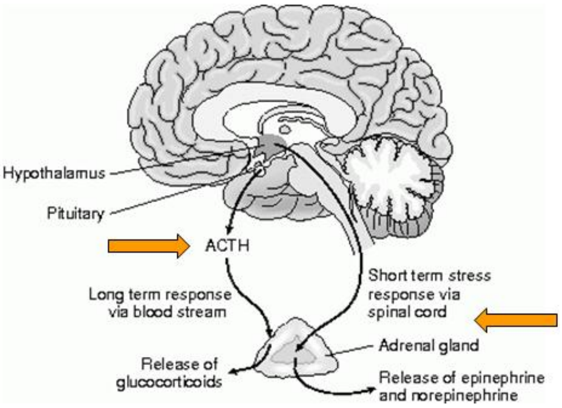
כאשר הכלייה מרגישה שנפח הדם אינו גדול מספיק, היא מייצרת הורמון שנקרא: **Renin**.
הורמון זה מפעיל מסלול שבסיומו מיוצר אלדוסטרון. ואז אלדוסטרון עובד בחזרה על הכלייה לפיקוח על ספיגת הנתרן.

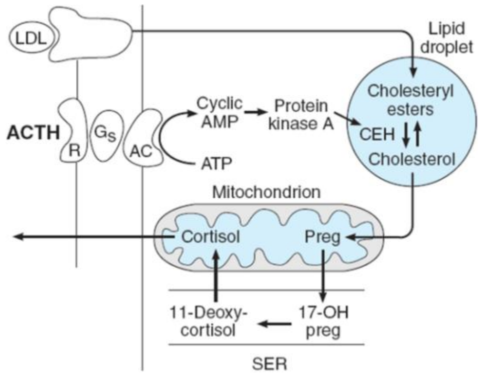


Angiotensin II: מגביר העברת כולסטרול למיטוכונדריה והפיכת כולסטרול ל-pregnenolone ו-קורטיקוסטרון לאלדוסטרון.

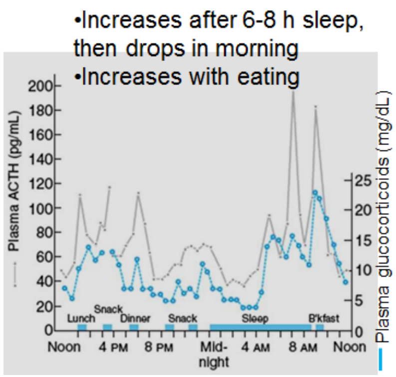
תגובה למצבי עקה:

במצבי עקה מופעלות שתי מערכות:
1. קטכולמינים המבוקרים דרך ACTH שמופרש מההיפופיזה. וזאת בעקבות CRH שמופרש מההיפותלמוס.
2. אפינפרין ונוראפינפרין שמופרשים בתגובה לסיגנלים שמגיעים מעמוד השדרה.

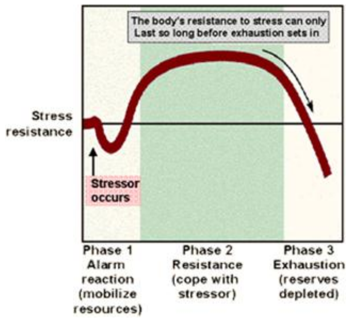




ACTH קושר קולטן GPCR שמפעיל את PKA ואת המסלול של יצירת סטירואידים. הפעלת הציר מתחילה בהיפותלמוס.

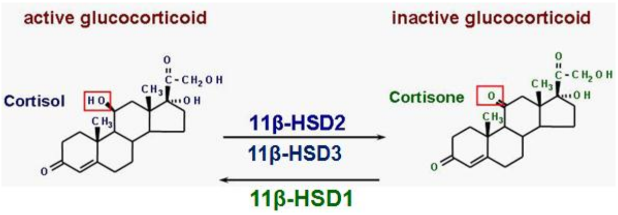


יש רמות גבוהות בזמני ארוחות. ורמה גבוהה בעיקר בלילה לאחר 6-8 שעות שינה. אותות לגבי האור בחוץ מתקבלים במוח ומשפיעים על שחרור ה-CRH מההיפותלמוס. הציר מושפע בעיקר מ-**stress** שגורם לעליה ב-CRH, שגורם לשחרור ACTH מההיפופיזה. ואז ACTH מאקטב שחרור של קורטיזול מבלוטות האדרנאל. stress גם גורם לשחרור של אדרנלין ונוראדרנלין מה-medulla של הבלוטה.



הפעלת הציר מביאה למצב של עמידות כנגד ה-stress, אך לאחר תקופה קצרה הגוף נחלש. במצב מתמשך של stress יש פגיעה בגוף.

©ענת עציון

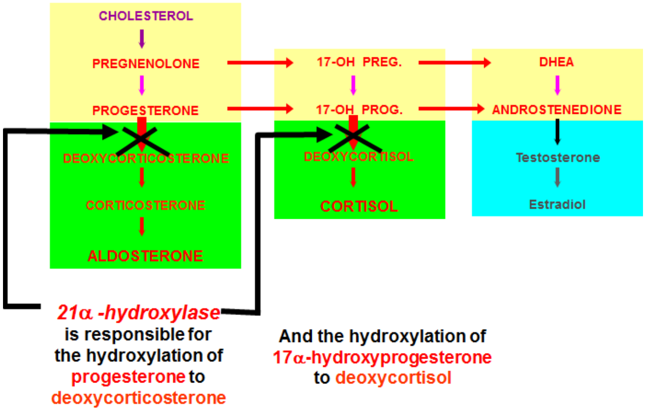


הפעילות של קורטיזול מבוקרת על-ידי אנזימים שיודעים להעביר בינו ובין הצורה הלא פעילה שלו: **קורטיזון**.
זה חשוב כי כשיש רמות גבוהות של קורטיזול, הוא יכול להפעיל את הקולטן של אלדוסטרון, ואסור שזה יקרה.

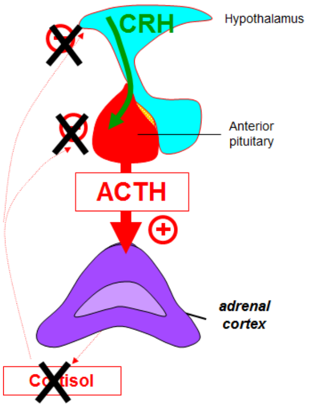
הערה: לפעמים במשחה ששמים על העור יש קורטיזון. זה כי בעור קיים האנזים שיכול להפוך אותו לקורטיזול, וקורטיזול פעיל יהיה יותר מסוכן.

ליקריש: בסוכריות האלה יש חומר שמעכב את האנזימים, ובכך נמנעת הפיכת קורטיזול לקורטיזון. אנשים שמכורים לסוכריות, יש להם לחץ דם גבוה, הצטברות של נוזלים, נתרן וכו'.

פגיעה באנזימים במסלול:



האנזים 21α-hydroxylase: מאוד חשוב לסינתזה של אלדוסטרון וקורטיזול. כשיש בעיה באנזים נגרמת מחלה congenital adrenal hyperplasia (CAH)- רמות מאוד גבוהות של אנדרוגנים.
אם עוברו נחשפת לרמות אנדרוגנים גבוהות, יהיה לה פנוטיפ זכרי. יש דרגות שונות של פנוטיפ אם החשיפה קורית בגיל מבוגר יותר. אצל בנים זה מביא להתבגרות מינית מוקדמת.



לקורטיזול תפקיד חשוב- משוב שלילי לכל הציר הזה של יצירת אנדרוגנים. אם לא נוצר קורטיזול, רמות ה-ACTH ממשיכות לעלות ולגרום לעוררות של בלוטת האדרנאל. הבלוטה לא יכולה ליצור קורטיזול ומגיבה לסיגנלים על-ידי הגברת קצב חלוקת התאים (hyperplasia) שמביא להגדלה של הבלוטה.

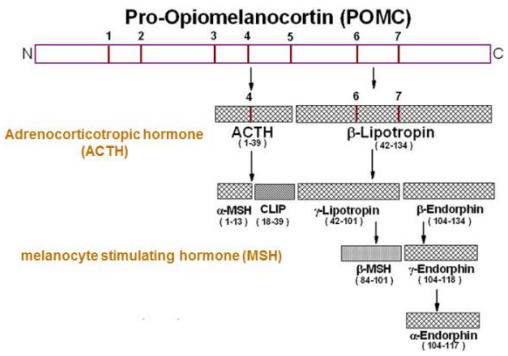
האנזים 17α-hydroxylase: פגיעה בו מביאה לייצור אלדוסטרון בלבד, ללא קורטיזול וללא DHEA. ולכן לא נוצרים אנדרוגנים, אבל רמות ACTH עדיין גבוהות ללא המשוב השלילי של קורטיזול.

האנזים 11β-hydroxylase: פגיעה בו גורמת לייצור מוגבר של אנדרוגנים, וללא משוב שלילי של קורטיזול. רמות ה-ACTH גבוהות.

Addison's disease:

חוסר ייצור והפרשה של סטרואידים מבלוטת האדרנאל. קורה כאשר הבלוטה לא עובדת כמו שצריך, או ש-ACTH לא מסונתז ומופרש כמו שצריך. ברוב הפעמים הבעיה היא בבלוטה עצמה, בדרך-כלל כתוצאה ממחלה אוטואימונית.

Addison's disease results from:
- autoimmune disease in about 70% of cases
- infection (TB or HIV)
- cancer

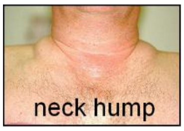


סימפטומים: לחץ דם נמוך, באופן כללי כל הגוף נחלש, אין תיאבון, מאבדים הרבה משקל. מחסור בקורטיזול מביא לעליה בתגובתיות לאינסולין, ויש רמות סוכר נמוכות בדם (hypoglycemia). כשאין מספיק קורטיקוסטרואידים, קשה לגוף לשלוט בדלקת. בנשים יש נשירת שיער כתוצאה ממחסור באנדרוגנים. אצל גברים יש פיצוי של טסטוסטרון המופרש מהאשכים.
יש גם היפרגליקמיה- מחסור במשוב שלילי של קורטיזול, ואז יש רמות ACTH גבוהות. כשנוצר ACTH, אם אין בקרה על חיתוך POMC נוצר גם MSH וזה גורם לפיגמנטציה.

©ענת עציון

<u>טיפול במחלה:</u> נתינת קורטיקוסטירואידים כמו: prednisone. יש לקחת אותם פעם ביום ואפילו יותר במצבי לחץ. רוב האנשים צריכים לקחת גם מינרלקורטיקואיד סינתטי כדי לעזור באחסון נתרן ואשלגן.

<u>:Cushing's syndrome</u>



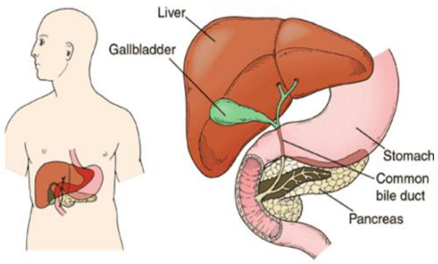
עודף של ייצור גלוקוקורטיקואידים בגוף.
<u>סימפטומים:</u> שינוי בפיזור השומן בגוף, פנים עגולות, שומן בכתפיים ובאזור הבטן, פגיעה ברקמות החיבור, פגיעה ביכולת הגוף להתרפא. יכולים להגיע למצב של סכרת ושל אוסטיאופורוזיס.

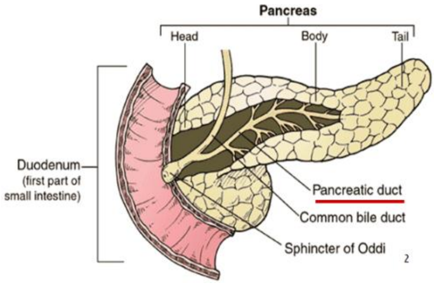
<u>טיפול במחלה:</u> ניתוח על-מנת להסיר גידול בבלוטת האנדרנאל. אם יש גידול בהיפופיזה זה קצת יותר מסובך, אפשר לנתח ולאחר הניתוח רמות ה-ACTH יורדות באופן זמני ומטופלים זקוקים לקורטיזול סינתטי במשך שנה-שנתיים לאחר הניתוח. אם ישנו גידול סרטני, יש להסיר את כל הרקמות הסרטניות שמפרישות ACTH ע"י: ניתוח, הקרנות, כימותרפיה או שילוב של השיטות. במקרים קיצוניים- תידרש הסרת כל בלוטת האדרנאל בניתוח.
הפנוטיפ הפיך- לאחר הסרת הגידול חל ריפוי מלא.

©ענת עציון

הלבלב וסכרת

מבנה הלבלב:





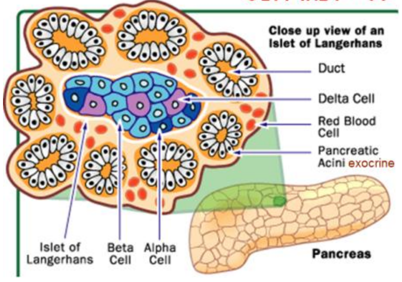
הלבלב מכיל שני חלקים נפרדים:

החלק האקסוקריני: מפריש אנזימים הקשורים למערכת העיכול. הם מסייעים לתהליך.

החלק האנדוקריני: מפריש ומסנתז מספר הורמונים (אינסולין, גלוקגון וסומטוסטטין- מעכב את הורמון הגדילה). הם משפיעים על הקצב של קליטת ואגירת הסוכר בתא ובגוף, ועל המטבוליזם שלו.

החלק האנדוקריני:

איי לנגרהנס



מורכב מ-4 סוגי תאים, איים שמקיפים את כלי-הדם.

תאי α: מסנתזים ומפרישים גלוקגון ודומיו.

תאי β: מסנתזים ומפרישים אינסולין.

תאי δ: מסנתזים ומפרישים סומטוסטטין.

תאי F: מפרישים פפטיד שתפקידו לא ידוע.

המספר היחסי של התאים האלה משתנה במהלך תקופות החיים.

אינסולין: תפקידו להוריד את רמת הסוכר בדם, על-ידי השפעתו על הכנסתו לתוך התאים ואגירתו בגוף, בכבד- כגליקוגן.

גלוקגון: פועל בדיוק הפוך- מוביל לפירוק של מאגרי גלוקוז, ושחרור של סוכר לדם.

סומטוסטטין: (זה שבלבלב קצר יותר מזה שמסונתז בהיפותלמוס). תפקידו העיקרי הוא לעכב את גלוקגון. הוא מופעל על-ידי אותם הגורמים שמאקטבים את פעילות האינסולין, ובכך הם מסייעים לפעילותו.

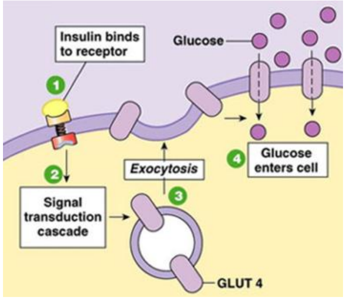
השפעות האינסולין:

משפיע על רקמות האגירה- כבד, שריר ושומן.

בכבד: מעלה סינתיזת גליקוגן; מעלה סינתיזת חומצות שומן; מפחית גלוקוניאוגנזה וקטוגנזיס.

בשריר: מעלה אגירה של גליקוגן; מעלה סינתיזה של חלבונים.

ברקמת שומן: הפחתת ליפוליזה (ייצור חומצות שומן חופשיות).

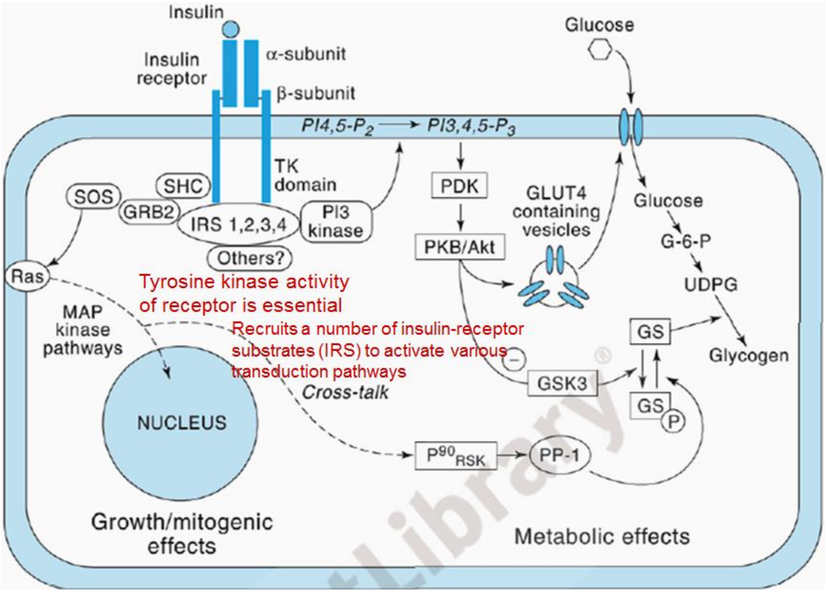


האינסולין נקשר לקולטן שלו על-פני ממברנת התא. זה גורם להבאת ווסיקולה אל הקולטן, ויש הפעלה של מנגנון תוך-תאי שמוביל את הווסיקולה המשתלבת בממברנת התא. הווסיקולה כוללת בתוכה טרנספורטרים מסוג **GLUT4**, ובזכותם הגלוקוז נכנס לתא.

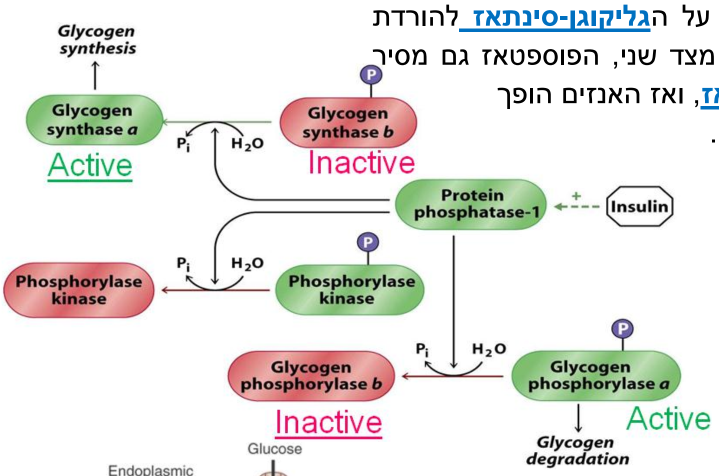
קשירת האינסולין לקולטן גורמת גם להפעלה של קסקדות זרחון:

1. PI3 kinase: מפעיל את הסעת הווסיקולות לממברנה.
2. דיכוי GSK3 שפועל על מנגנון המונע פירוק גליקוגן.
3. השפעה על פרוליפרציה של תאים במסלולים נוספים.

©ענת עציון



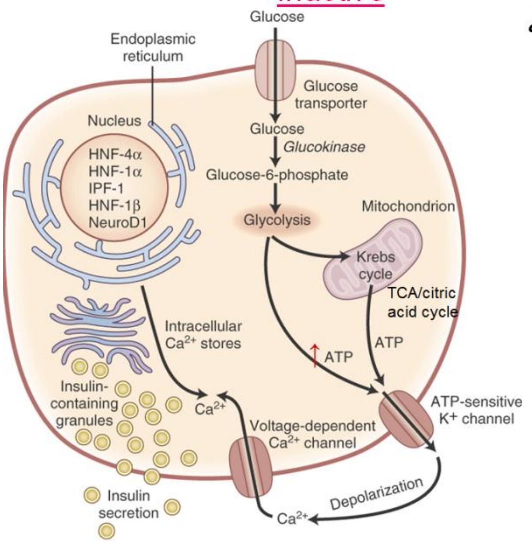
אינסולין מפעיל פוספטאז שפועל על ה**גליקוגן-סינתאז** להורדת הזרחון, מה שהופך אותו לפעיל. מצד שני, הפוספטאז גם מסיר זרחן מהאנזים **גליקוגן-פוספורילאז**, ואז האנזים הופך לבלתי פעיל ולא יכול לפרק גליקוגן.



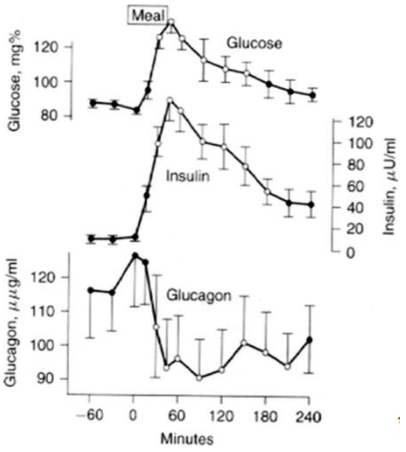
<u>שחרור אינסולין בתגובה לעליית רמת הגלוקוז:</u>

תאי β בלבלב משחררים אינסולין בתגובה לעליה ברמת הגלוקוז בדם.

הגלוקוז נכנס לתא לאחר עלייה בריכוז הסוכר בדם, משם הוא נכנס למעגל קרבס, לייצור ATP, לפתיחת תעלות K^+. הפוטנציאל החשמלי משני צידי הממברנה יורד וזה מעודד כניסת Ca^{2+} שגורמות לשחרור אינסולין מתאי β.



עליה ברמות הגלוקוז בדם, למשל בעקבות ארוחה, גורמת לעליה ברמת האינסולין וירידה ברמת הגלוקגון.

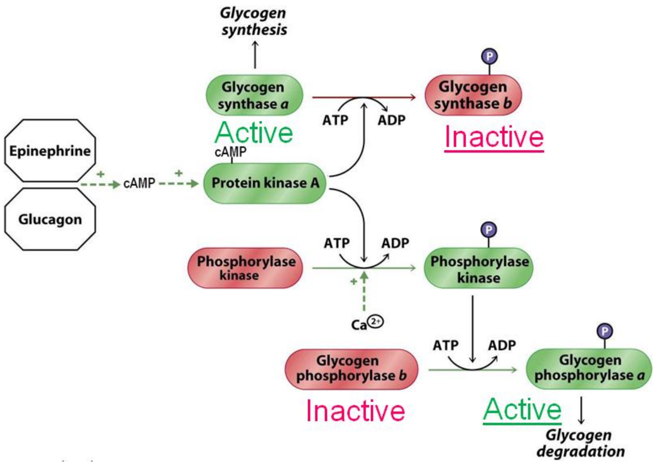


©ענת עציון

השפעות הגלוקגון:

הגלוקגון פועל בעיקר בכבד, תפקידו העיקרי להעלות את קצב הגלוקוניאוגנזה ואת קצב פירוק חומצות השומן, וזאת לשם גיוס אנרגיה (ממאגרי גלוקוז ומאגרי שומן).

הגלוקגון (בדומה לאפינפרין) מפעיל **PKA** וגורם לזרחון **גליקוגן-סינתאז** שהופך לבלתי פעיל. בנוסף, הפעלת הקינאז מאקטבת את הפוספורילאז קינאז והוא בתורו מפעיל את ה**גליקוגן פוספורילאז** שמפרק גליקוגן.



עיכוב גלוקגון:

מעוכב על-ידי רמות גלוקוז גבוהות בדם. הן גורמות להעלאת הרמות של אינסולין וסומטוסטטין, שניהם מעכבים את תאי α ישירות, ומעוכבת הפרשת גלוקגון. הפרשתו מעוכבת גם בתגובה לרמה גבוהה של חומצות שומן בדם.

אקטיבצייה של גלוקגון:

המערכת הסימפתטית והפאראסימפתטית גורמות להפרשה. וגם קטכלומינים וגלוקוקורטיקואידים.

סוכרת:

ישנם שני סוגים שההבדל העיקרי ביניהם הוא ברמת האינסולין:

סוכרת Type I: רמות אינסולין נמוכות, או שאין בכלל- יש בעייה בייצור/הפרשת אינסולין.

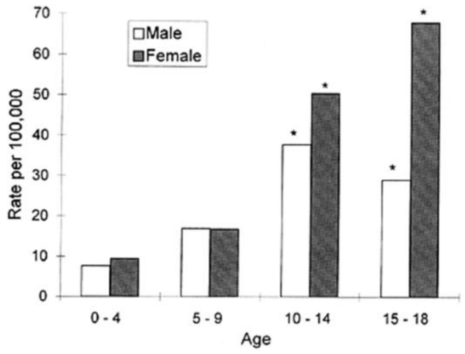
סוכרת Type II: רמות אינסולין נורמליות או גבוהות, יש בעיה ברגישות ובתגובתיות לאינסולין (בקולטנים). סוכרת זו הפכה למגיפה שעולה ביחס ישר למגיפת ההשמנה.

סוכרת Type I – Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM):

זוהי מחלה אוטואימונית.

אנטיגן מסויים מופיע על-פני תאי β, ומפעיל את המערכת החיסונית- הגוף מייצר נוגדנים כנגדו ונעשית תקיפה של תאי β והריסתם. נותרים פחות מ-20% תאי β פעילים. כנראה שמדובר במחלה מולטיפקטוריאלית, וקיימים אלמנטים גנטיים ו/או אפיגנטיים.

יש מתאם בין התפרצות המחלה לתחילת גיל ההתבגרות:



הסימנים הראשונים למחלה: צמא שלא נגמר והשתנה מרובה.

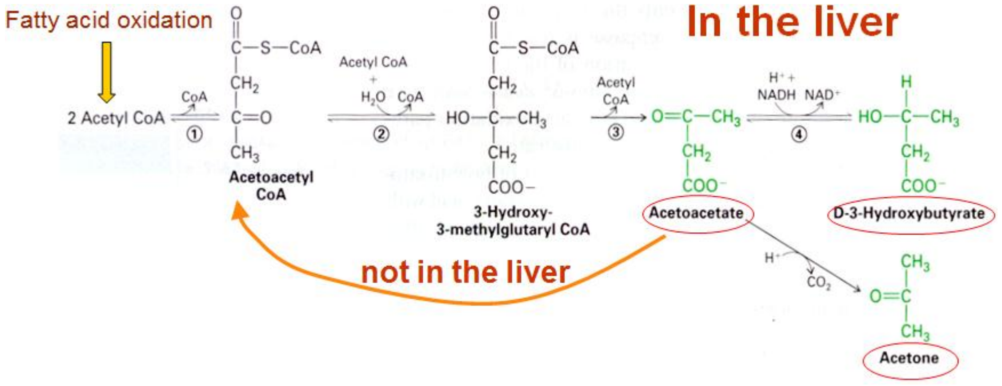
הגוף לא מרגיש שהסוכר כבר מצוי בדם ולכן הוא מנסה להמשיך ולספק גלוקוז לגוף. רמות הגלוקוז בדם יכולות להיות מאוד גבוהות (היפרגליקמיה), אבל לא נעשה בו שימוש, מה שמביא לאובדן במשקל ולחולשה. רמת הגלוקוז הגבוהה מגדילה את האוסמולליות של הדם, מה שמביא לצמא והשתנה רבה. יכול להביא להתייבשות. בשלבים מאוחרים של המחלה נוצר חוסר תפקוד טוטאלי של הגוף, אובדן הכרה ומוות.

©ענת עציון

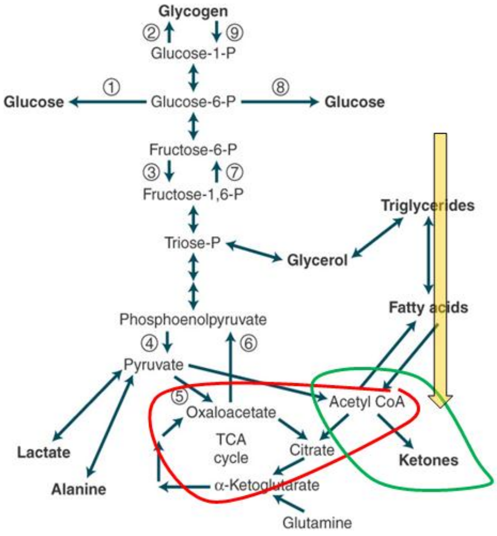
ניצול מאגרי אנרגיה חלופיים:

כאשר הגוף לא מצליח לגייס סוכר אל התאים, מתחיל פירוק של רקמות שומן ושריר. בדרך-כלל השומן מנוצל להפקת אנרגיה בכמויות קטנות, על-ידי הפיכה לקטונים, ללא תלות באינסולין, למשל: האנרגיה המסופקת למוח וללב מקורה בפירוק של גופי קטו. בסוכרת אין מקור אנרגיה של גלוקוז ולכן מוגבר ייצור גופי הקטו.

גופי קטו ו-Diabetic Keto Acidosis:



נוצרים מתהליך חמצון של חומצות שומן. יש להפוך גופי קטו ל-Acetyl CoA כדי להפיק מהם אנרגיה. האנזימים שיוצרים אותו לא מצויים בכבד ולכן גופי הקטו צריכים לנוע בזרם הדם כדי להגיע לאיברים אחרים המכילים את האנזימים האלה.



בדרך-כלל יש מעט גופי קטו והם לא מצטברים. בסוכרת יש עודף בגופי קטו והם לא יכולים להיכנס כולם למעגל קרבס שכן Oxaloacetate נחוץ לכניסת ה-Acetyl CoA למעגל (לצורך יצירת Citrate), והוא מצוי ברמות נמוכות.

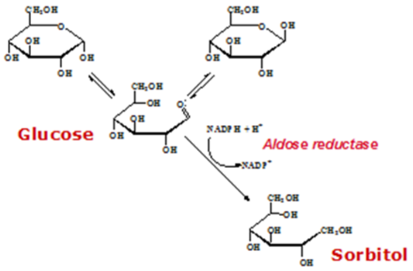
בסוכרת כל ה-Oxaloacetate נלקח לתהליך הגלוקוניאוגנזה (כי הגוף חושב שחסר לו גלוקוז) ולא נותר ממנו מספיק לפעילות מעגל קרבס.

בעקבות רמה גבוהה של קטונים בדם יש עלייה באוסמולליות וירידה ב-pH של הדם. ישנו ריח אופייני והנשימה הופכת למהירה ורדודה, לסילוק CO_2 מהגוף.

נזקים נוספים בגוף:

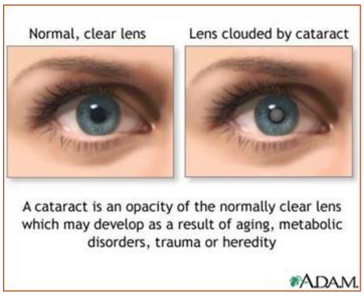
- נזק לכלי דם וקשיות של העורקים.
- סיבוכים בעיניים.
- נזק לעצבים הפריפריאליים.

היפרגליקמיה:



כאשר יש עודף גלוקוז הגוף מפעיל את האנזים aldol-reductase אשר הופך גלוקוז ל-sorbitol. חומר זה לא יוצא מהתאים מהר כמו גלוקוז ואין לו שימוש בגוף. הוא סופח מים וגורם לתאים להתנפח. זה יכול לגרום לנזקים במקומות רגישים כמו: כלי-דם, כליות, עיניים ועצבים.

©ענת עציון



קטרקט: sorbitol מצטבר בעדשות וסופח הרבה מים, מה שמעוות את מבנה העדשה ופוגע בצלילות הראיה (קרני השמש נכנסות בזווית לא נכונה).

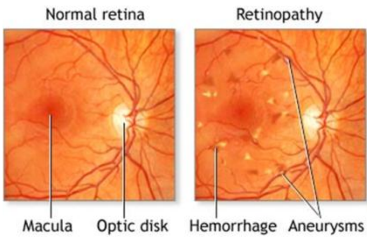
Diabetic retinopathy (eye disease):

רמות סוכר גבוהות בדם גורמות לנזק לכלי הדם. כלי הדם הפגועים יכולים לטפטף דם ונוזלים לתוך הרקמות המקיפות אותם (בצקת) ולגרום על-ידי כך לבעיות ראיה.

בצקת כוללת:

- עיבוי הרשתית: בכלי דם שדולפים, ומזרם דם חזק יותר.
- שינוי בכלי הדם: עליה באפופטוזיס, חדירת מאקרופאגים והדבקה ע"י תאי דם לבנים.

התקדמות המחלה:



Aneurysm: widening of artery wall due to damage

- שינויים ברמת הסוכר בדם גורמים לעדשות להתנפח ולהתכווץ, ומשפיעים על הראיה.
- בהתחלה יש שינויים קלים בעקבות הגדלת חדירות כלי הדם.
- לאחר-מכן, יש סגירה של חלק מכלי הדם בעקבות הפגיעה.
- התקדמות נוספת לפרוליפרציה מוגברת עם צמיחה של כלי דם חדשים על הרשתית.

העין היא איבר רגיש וכיווץ עדשת העין או השפעה על תדירות כלי הדם יכולה לגרום בסופו של דבר לעיוורון.

גלאוקומה: קבוצת של מחלות בהן יש פגיעה בעצב הראייה ופגיעה בגנגיליון הרטינלי. יש פגיעה ברשתית ונזק לעצבים האחראים על הגדרת שדה הראייה. חוסר טיפול יכול להוביל לעיוורון.

גליקוזילציה אבנורמלית לייצור AGEs:

כאשר יש במערכת עודף סוכרים שהגוף לא מצליח להשתלט עליו נוצרת גליקוליזה לא אנזימטית של חלבונים ויצירה של: Advanced Glycation End products (AGEs) גם בתוך וגם מחוץ לתא. אלה חלבונים "מסוכרים" שמצטברים בעיניים ובכליות וגורמים לנזק.

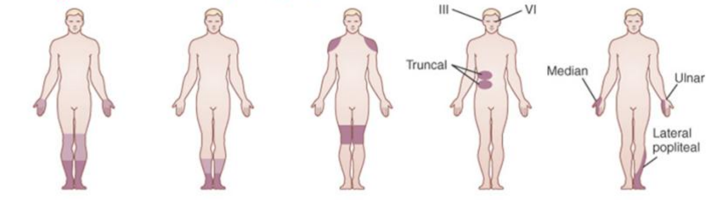
השפעות של AGEs:

- פעילות החלבון משתנה כתוצאה מהוספת הסוכר.
- הפרקורסורים שלהם עוברים אינטראקציה עם integrin וגורמים לשינויים במטריקס החוץ-תאי.
- נקשרים לקולטנים על כל-מיני תאים, ביניהם גם מאקרופאג'ים, וזה מביא לתגובה חיסונית.

נזק עצבי:

נזק לעצבים גורם לשינוי בחישה ובתחושה- תקופות של חוסר תחושה ותקופות של רגישות-יתר. ישנם כאבים ופגיעה בכלי-הדם שגורמת לפצעים. פעמים רבות חוסר התחושה גורם להזנחה ולהחמרה של הפצעים- נזקים מצטברים.

Damage is seen as sensory loss, pain, slower reflexes and control of movement



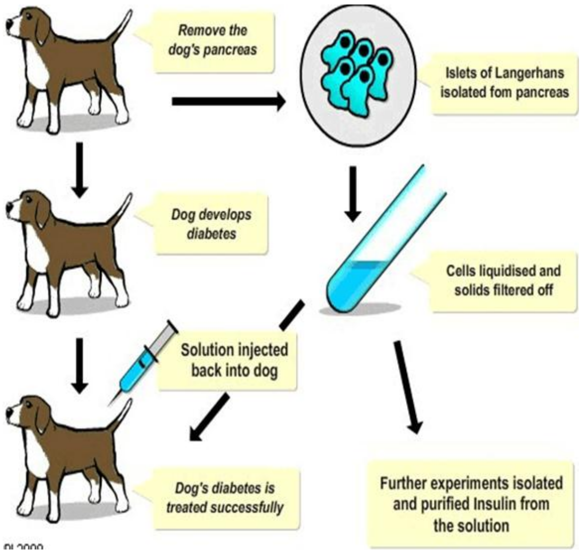
Large-fiber Neuropathy	Small-fiber Neuropathy	Proximal motor neuropathy	Acute mononeuropathies	Entrapments
Sensory loss: 0→+++ (Touch, vibration) Pain: + → +++ Tendon reflex: N → ↓↓↓ Motor deficit 0→ +++	Sensory loss: 0→ + (thermal, allodynia) Pain: + → +++ Tendon reflex: N → ↓ Motor deficit: 0	Sensory loss: 0→ + Pain: + → +++ Tendon reflex: ↓↓ Proximal motor deficit: + → +++	Sensory loss: 0→ + Pain: + → +++ Tendon reflex: N Motor deficit: +→ +++	Sensory loss in Nerve distribution: +→ +++ Pain: + → + Tendon reflex: N Motor deficit: +→ +++

©ענת עציון

הטיפול בסוכרת Type I:

Bantin and Best:

הם גילו שניתן לבודד את איי לנגרהנס מבעל-חיים אחר ולמצות מהם אינסולין, ועל-ידי הזרקה של אינסולין, לרפא את המחלה.



היום מייצרים אינסולין רקומביננטי, ומזריקים אותו 4 פעמים ביום, בשילוב עם שמירה על תזונה נכונה.

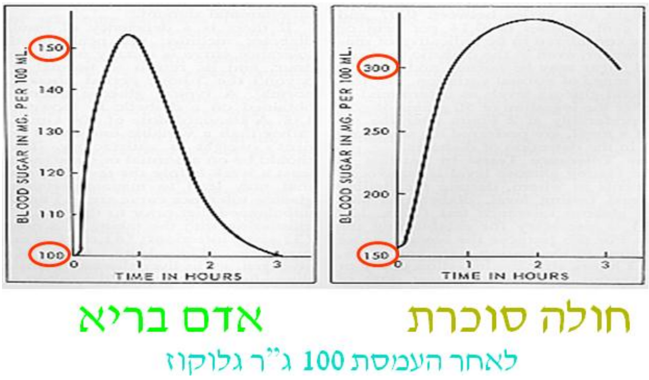
בעתיד: השתלת איי לנגרהנס אנושיים לכבד של חולי סוכרת.

אבחון סוכרת:

<u>**Glucose tolerance test**</u>: צמים כל הלילה ואז שותים תמיסה מרוכזת של גלוקוז.

<u>אדם בריא:</u> בהתחלה יש עליה בריכוז הגלוקוז בדם, ואז היא גוררת עליה בהפרשת אינסולין וזה מביא לאיזון ולירידה ברמת הגלוקוז בדם.

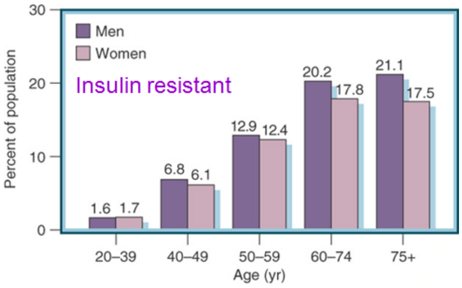
<u>אדם חולה:</u> הרמה הבזלית של הגלוקוז גבוהה וגם אין ירידה מהירה ברמת הגלוקוז, עקב פגיעה ביכולת הפינוי של הסוכר.



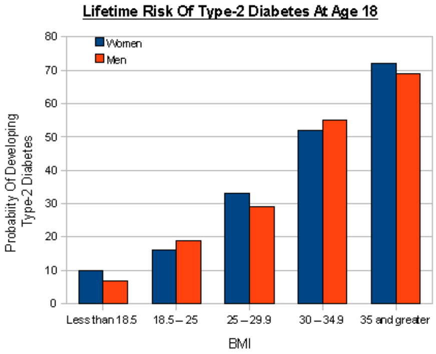
<u>בדיקת הנוכחות של AGEs</u>: הרמה בדם של המוגלובין מסוכר- HbA1c, נגזרת ישירות מרמת הגלוקוז בדם.

סוכרת Type II – Non-Insulin-Dependent Diabetics Mellitus (NIDDM):

אין מחסור באינסולין, אך הגוף לא מגיב אליו. מחלה זו נחשבת למגיפה- כל 3 דקות אמריקאי אחד מת ממנה. אחד הגורמים למגיפה: אורח-חיים לא בריא.



מספר החולים במחלה עולה עם הגיל. עם השנים אנשים צעירים יותר חולים במחלה, ובימינו אפילו ילדים חולים בה.

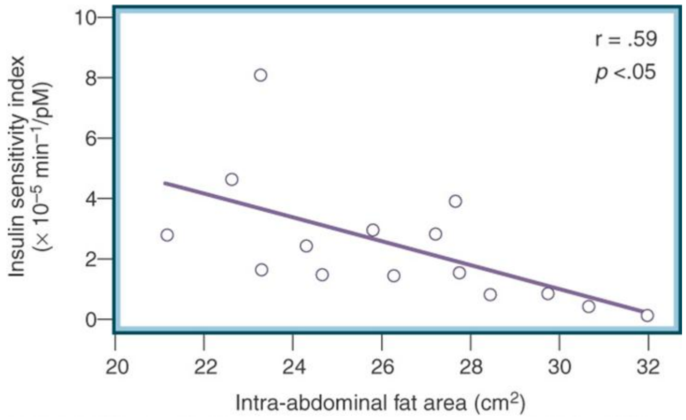


יש קשר ישיר בין ערך ה-BMI והסיכוי לפתח סוכרת.

אצל אנשים שמנים, רמות האינסולין גבוהות יותר בתגובה לגלוקוז, ונראה שהאפקטיביות שלו נמוכה יותר בהורדת רמת הגלוקוז בדם.

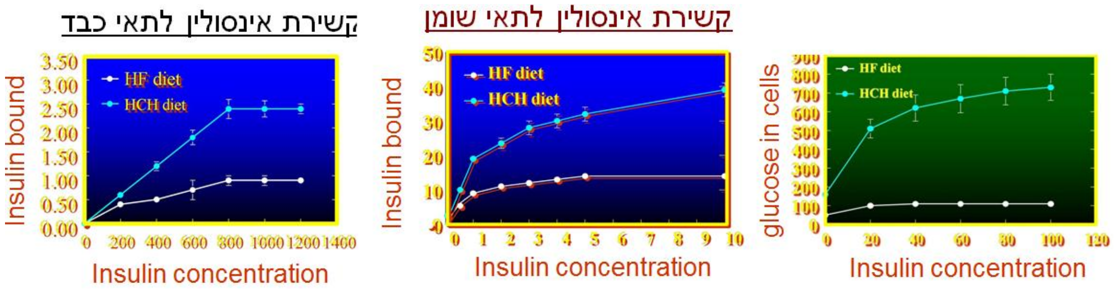
©ענת עציון

ישנו יחס הפוך בין ריכוז השומן באזור הבטן ובין הרגישות לאינסולין:



השפעת התזונה:

הזנה עתירת פחמימות (לעומת עתירת שומן) מעלה את קשירת האינסולין (כמות קולטני האינסולין והאפיניות שלהם) בתאי הכבד ותאי רקמת השומן, ומעלה את פעילות האינסולין.



ירידה ברגישות לאינסולין:

ללא תלות בגורם לרמת גלוקוז גבוהה בדם, יש ירידה ברגישות לאינסולין כתוצאה מ:

- ירידה בכמות הקולטנים לאינסולין (down-regulation).
- ירידת האפיניות שלהם.
- ירידת יעילות הקישור.
- ירידת רגישות לאחר הקישור לקולטן (פגיעה בקסקדות המופעלות לאחר הקישור).

השפעת החלבון Amylin:

Amylin: חלבון בעל 37 חומצות אמינו המופרש על-ידי איי לנגרהנס ונמצא תחת בקרה של אינסולין.
הוא מאוחסן ביחד עם אינסולין בגרנולות ההפרשה ומופרש ביחד איתו בעקבות אקטוב על-ידי גלוקוז.
הוא גורם לאגרגטים מסביב לאיי לנגרהנס שגורמים להם נזק. הגוף מנסה לפרק אותם וכתוצאה מכך נפגעים תאי β (וייתכן שזה יוביל למצב של סוכרת type I).
מספר האגרגטים עולה עם הגיל וגם כתוצאה מסוכרת.
יש מתאם בין השמנה ומספר האגרגטים.

Ketoacidosis: נדיר, בגלל שההשפעה החלשה של אינסולין היא פחות חמורה מאשר ב-Type I.

הטיפול בסוכרת Type II:

- טיפול בהשמנה – דיאטה עם טיפול ביניים בתרופות היפוגליקמיות.
- התעמלות- פעילות גופנית מגבירה את פעילות האינסולין ואת התגובתיות אליו.

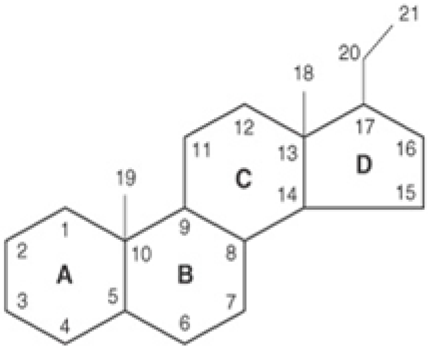
פרשנות נוספת על המחלה: חוסר הרגישות לאינסולין הוא מנגנון שעוצר את האגירה של הגלוקוז בגוף. זה מונע מאנשים בעלי תזונה מאוד לא מאוזנת, לאגור מצבורים גדולים של שומן בגוף.

©ענת עציון

סינתזה ומטבוליזם של הורמונים סטרואידיים

סטרואידים: הורמונים שהם נגזרות של כולסטרול. מבחינה אבולוציונית הם שייכים למשפחה עתיקה של מולקולות סיגנל עם פונקציונאליות מגוונת, שכוללת גם מספר תפקידים במערכת הרבייה של הזכר והנקבה.

מבנה ונומנקלטורה:



הורמונים סטרואידים הם ליפידים בעלי שלד פחמני בצורת טבעת. לכל פחמן יש מספר מזהה ולכל טבעת יש אות מזהה.
ההורמונים נקראים לפי מבנה הטבעות:

Colestans: בעלי 27 פחמנים (למשל: כולסטרול).
Pregnanes: בעלי 21 פחמנים (למשל: פרוגסטרון).
Androstans: בעלי 19 פחמנים (למשל: טסטוסטרון).
Estrans: בעלי 18 פחמנים (למשל: estradiol).
Gonanes: בעלי 17 פחמנים (למשל: פרוגסטינים סינטתיים).

מתמירים:

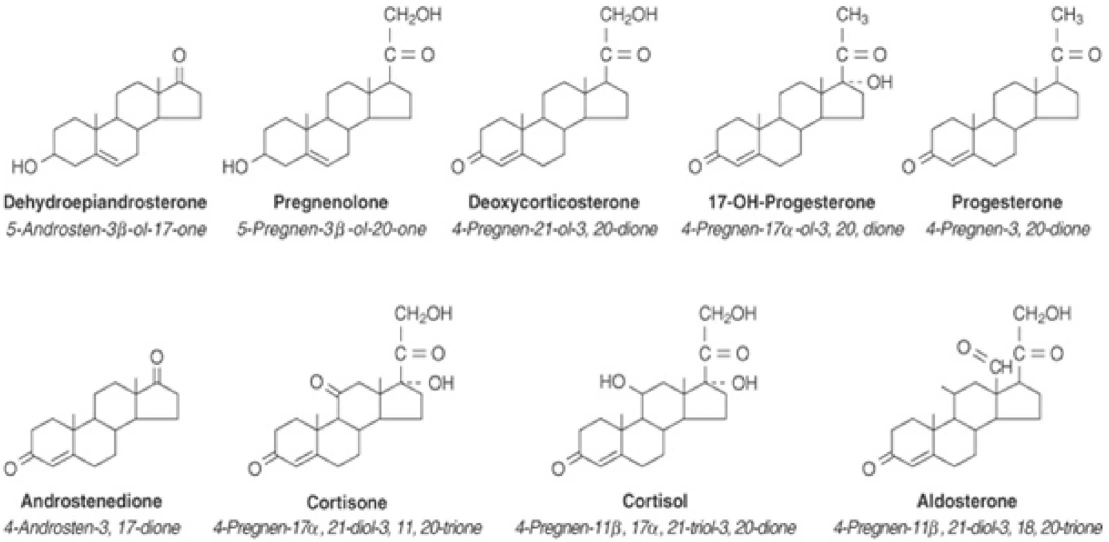
Some of the symbols used in indicating modifications of the hypothetical parent steroids

Group	Prefix	Suffix
Double bond (C=C)	(Δ)	–en(e)
Ester, e.g. acetate		-yl acetate
Carbonyl (keto) (=O)	keto (oxo)	-on(e)
Hydroxyl (-OH)	hydroxy-	-ol
Chlore(or brome) (-Cl)	Chloro or bromo	

מיקום המתמירים בשלד הסטרואיד מסומנים על-ידי מספר הפחמן שאליו הם מחוברים. למתמירים במקומות מסויימים יש השפעה משמעותית על המטבוליזם ועל הפעילות הביולוגית של הסטרואידים, ביניהם הפחמנים: 3,7,11,17.
למתמירים שמחוברים למרכזים אסימטריים ניתן השם α אם הם בולטים מתחת למישור הטבעת, והשם β אם הם מעל למישור הטבעת. קולטנים להורמונים מבדילים בין סטראו-איזומרים, וייתכן שצורה α תהיה פעילה בעוד ש-β לא ולהפך.

קשר כפול:
מסמנים קשר כפול עם מספר, עם/בלי הסימון Δ.
דוגמא: 4Δ -Pregnen-3, 20 dione או 4-Pregnen-3, 20 dione עבור קשר כפול בין פחמן 4 לפחמן 5.

ריבוי:
מוסיפים לסיומת -di או -tri אם יש יותר ממתמיר אחד מאותו הסוג.
דוגמא: 4-Pregnen-3, 20 dione, כאשר ישנן שתי קבוצות קטו על הפחמנים 3 ו-20.



©ענת עציון

שמות סיסטמטיים ושמות נפוצים של מספר סטרואידים טבעיים וסינתטיים:

Trivial Name	IUPAC Name
Aldosterone	4-Pregnen-11β,21-diol-3,18,20-trione
Androstenedione	4-Androsten-3,17-dione
Cortisol	4-Pregnen-11β,17α,21-triol-3,20-dione
Cortisone	4-Pregnen-17α,21-diol-3,11,20-trione
11-deoxycortisol	4-Pregnene-17α, 21β dihydroxy-3, 20-dione
Corticosterone	4-Pregnene-11β,21β dihydroxy-3, 20-dione
Dehydroepiandrosterone	5-Androsten-3β-ol-17-one
Deoxycorticosterone	4-Pregnen-21-ol-3,20-dione
Dexamethasone	1,4-Pregnadien-9α-fluoro-16α-methyl-11β,17α,21-triol-3,20-dione
Dihydrotestosterone	5α-Androstan-17β-ol-3-one
Estradiol	1,3,5(10)-Estratrien-3,17β-diol
17-Hydroxyprogesterone	4-Pregnen-17α-ol-3,20-dione
Methylprednisolone	1,4-Pregnadien-6α-methyl-11β,17α,21-triol-3,20-dione
Prednisolone	1,4-Pregnadien-11β,17α,21-triol-3,20-dione
Prednisone	1,4-Pregnadien-17α,21-diol-3,11,20-trione
Pregnenolone	5-Pregnen-3β-ol-20-one
Progesterone	4-Pregnen-3,20-dione
Testosterone	4-Androsten-17β-ol-3-one

©ענת עציון

סינתזה של סטרואידים:

סינתזת הסטרואידים כוללת סדרה של מודיפיקציות עוקבות לכולסטרול שתוצאתן: הורדת שרשרת הצד שלו, שינויים בקשרים לא-רוויים ותוספת של קבוצות הידרוקסיל. סוגי תאים מסויימים יכולים לבצע חלק מהשלבים בסינתזה, אבל למשל: לעיתים נדירות ביכולת תא להפיק אסטרוגן מכולסטרול. ואכן, נחוץ שיתוף פעולה בין שני סוגי תאים כדי להפיק אסטרוגן.

הסעה ואחסון של כולסטרול:

לתאים שמייצרים סטרואידים יש תכונות מבניות שמאפשרות להם להשיג ולאחסן את הסובסטרט כולסטרול. שלא כמו תאים המייצרים הורמונים חלבוניים, תאים המייצרים סטרואידים לא מאחסנים הורמונים, הם מסנתזים אותם רק לפי הצורך מכולסטרול שהגיע מהפלסמה, סונתז מחדש או שאוחסן מראש בתור ester בתא.

הגעת כולסטרול מהפלסמה:

הממברנה של תאים אלה מכילה רצפטורים ל-LDL. אלה מביאים ליפופרוטאינים באנדוציטוזה אל הליזוזומים שם הם מפורקים והכולסטרול-esters עובר הידרוליזה להפקת כולסטרול נקי. אקטיבציה לתאים אלה גורמת לריבוי קולטנים ל-LDL. גם HDL יכולים לספק כולסטרול, ויש גם קולטנים עבורם. אך בשונה מה-LDL, כאן הכולסטרול-esters עובר אינטרנליזציה עם הקולטן בעוד שהליפופרוטאין נשאר מחוץ תא. ואז מופק ממנו כולסטרול על-ידי אנזים שמצוי בציטוזול.

סינתזת כולסטרול de novo:

זהו תהליך שכולל 17 אנזימים, והוא קורה בעיקר ב-Smooth ER. לתאים שמייצרים סטרואידים יש עד פי-10 יותר SER מאשר RER. אנזימים הנחוצים לסינתזה ומטבוליזם של סטרואידים גם מצויים ב-SER.

אחסון כולסטרול:

מאוחסן ככולסטרול-ester בתוך lipid droplet. כ-80% מכמות הכולסטרול בתא סטירואידוגני מצוייה בתוכם. ה-sterol-ester מיוצרים על-ידי אסטריפיקציה ב-ER. זה נעשה על-ידי האנזים: Acyl-CoA:Colesterol Acyltransferse-1 (ACAT1). הוא מצטבר ב-ER ואז יוצא משם בתוך ליפידים.

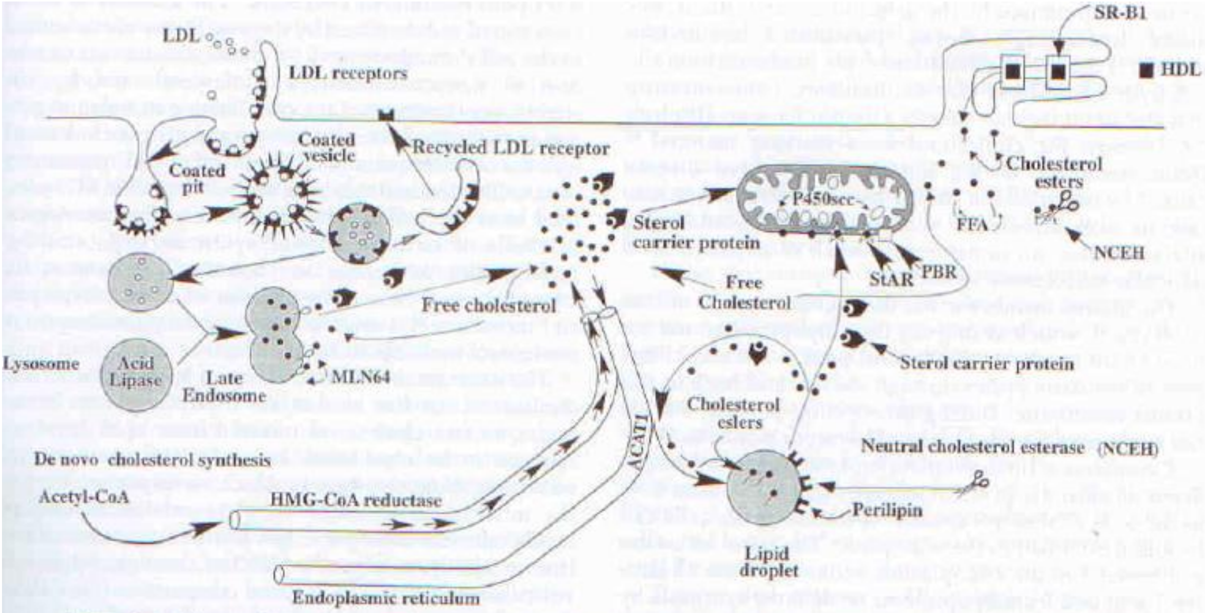


Figure 4–2. *The acquisition, storage and trafficking of cholesterol in steroidogenic cells. ACAT1, acyl-CoA: cholesterol acyltransferase-1; FFA, free fatty acids; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PBR, peripheral benzodiazepine receptor; StAR, steroidogenic acute regulatory protein.*

פרליפינים, שהם חלבונים על הליפיד, עוברים זרחון על-ידי PKA בתגובה לעוררות של התא על-ידי הורמונים טרופיים. ואז נעשית הידרוליזה של הכולסטרול המאוחסן ליצירת כולסטרול נקי.

©ענת עציון

אנזימים ונומנקלטורה:

ציטוכרום P450: מקטלז את הריאקציות העיקריות של הכולסטרול, חיתוך שרשרת הצד, הידרוקסילציות וארומאטיזאציה. כל אנזים בציטוכרום P450 נקרא: CYP ואחריו מספר ייחודי שבדרך-כלל מתייחס למספר אטום הפחמן שעליו פועל האנזים.

TABLE 1. P450 enzymes involved in active steroid hormone biosynthesis

Gene[a]		Chromosomal location		Protein name (molecular mass)	Synonyms	Tissue-specific expression (subcellular location)[b]	Accession no. nucleotide (protein)[c]	
Human	Mouse	Human	Mouse				Human	Mouse
CYP11A1	*Cyp11a1*	15q23-q24	9 (31 cM)	CYP11A (56 kDa)	P450scc, cholesterol side-chain cleavage, cholesterol desmolase, cytochrome P450 cholesterol side-chain cleavage, cholesterol 20–22 desmolase	Adrenal cortex, ovary, testis, placenta, mouse, giant trophoblast (mitochondria)	NM_000781 (P05108)	BC068264 (Q9QZ82)
CYP11B1	*Cyp11b1*	8q21	15 (44.9 cM)	CYP11B1 (50 kDa)	P450-11β, 11β-hydroxylase, P450c11 steroid 11β-monooxygenase	Adrenal cortex (zona fasciculata/ reticularis)	X55764 (P15538)	AY418625 (P15539)
CYP11B2	*Cyp11b2*	8q21-q22	15 (44.9 cM)	CYP11B2 (48.5 kDa)	Aldosterone synthase, P450aldo steroid 18-hydroxylase, corticosterone methyloxidase, P450c18, aldosterone synthesizing enzyme	Adrenal cortex (zona glomerulosa) (mitochondria)	X54741 (P19099)	NM_009991 (P15539)
CYP17	*Cyp17*	10q24.3	19 (46 cM)	CYP17 (57 kDa)	P450c17, 17α-hydroxylase/ 17,20 lyase, P450 17α-hydroxylase/c17–20 lyase	Leydig cell, human adrenal cortex, ovary (thecal cells) (microsomal)	M19489 (P05093)	M64863 (P27786)
CYP19	*Cyp19*	15q21.1	9 (31 cM)	CYP19 (58 kDa)	Aromatase, P450arom, cytochrome P450arom, estrogen syntase	Ovary (granulosa cells) Leydig cells, human placenta, adipose tissue, bone (microsomal)	J04127 (P11511)	NM_007810 (P28649)
CYP21B	*Cyp21a*	6p21.3	17 (18.77 cM)	CYP21 (56 kDa)	21-hydroxylase, P450c21, cytochrome P450c21, P450c21B	Adrenal cortex (microsomal)	M12792 (P08686)	M15009 (P03940)

[a] Percent amino acid sequence identity among P450 enzymes is designated as follows: those sharing ≥55% identity belong to a subfamily designated by a *letter* (A, B). Those sharing ≥40 identity are assigned to a family designated by an *Arabic number*.
[b] Major site.
[c] Swiss-Prot/TrEMBL references (http://us.expasy.org/sprot/sprot_ref.html).

Hydroxysteroid dehydrogenases (HSDs): מורידים קבוצות קטון או מחמצנים קבוצות הידרוקסיל, ומשתמשים בפירימידינים כקופקטורים.

TABLE 2. Hydroxysteroid dehydrogenases involved in active steroid hormone biosynthesis

Gene		Chromosomal location		Protein name (molecular mass)	Synonyms	Tissue-specific expression (subcellular location)[c]	Accession no. nucleotide (protein)[b]	
Human	Mouse	Human	Mouse				Human	Mouse
A. 17β-Hydroxysteroid dehydrogenase								
HSD17B1	*Hsd11b2*	17q11-q21	11 (60.25 cM)	17HSD1 (35 kDa)	17β-HSD1, estradiol-17β dehydrogenase, estrogen 17-oxidoreductase	Ovary, placenta, mammary gland (cytoplasm)	M27138 (P14061)	AK019406 (P51656)
HSD17B3	*Hsd11b3*	9q22	13	17HSD3 (34.5 kDa)	17β-HSD3, testicular 17βHSD	Testis (microsomal)	NM_000197 (P37058)	NM_008291 (P70385)
HSD17B7	*Hsd17b7*	1q23	1	17HSD7 (37.3 kDa)	17β-HSD7, 17βHSD/ 17-keto steroid reductase 7	Corpus luteum (microsomal)	AF162759 (P56937)	AJ291459 (P88736)
B. 3β-Hydroxysteroid dehydrogenase								
HSD3B1	*Hsd3b6*	1p13.1	3 (49.1 cM)	3β HSDI human 3β HSDVI mouse (42 kDa)	3βHSD type I (type VI), 3βHSD/Δ5-Δ4 isomerase, 3β-hydroxy-Δ5-steroid dehydrogenase, 3β-hydroxy-5-ene steroid dehydrogenase	Placenta, mouse giant trophoblast cells, skin (microsomal and mitochondria)	M27137 (P14060)	AY046512 (035469)
HSD3B2	*Hsd3b1*	1p13.1	3 (49.1 cM)	3β HSDII human 3β HSDI mouse (42 kDa)	See above	Ovary, Leydig cells, adrenal cortex (microsomal and mitochondria)	M67466 (P26439)	M58567 (P24815)

Reductases: משתמשים ב-NADPH כקופקטור. הם מייצרים טבעת A עבור סטירואידים מתוך קשר כפול.

©ענת עציון

אנזימים הקשורים לסינתזת סטרואידים והשמות שלהם:

Protein	Gene	Chromosomal Locus	Substrates	Major Activities	Known Deficiency States
StAR	*STAR*	8p11.2	Cholesterol flux within mitochondria	Sterol delivery to P450scc	Congenital lipoid adrenal hyperplasia
P450scc	*CYP11A1*	15q23-q24	Cholesterol Hydroxysterols	Cholesterol side-chain cleavage	Side-chain cleavage enzyme deficiency
P450c17	*CYP17*	10q24.3	Preg, 17OH-Preg Prog, [17OH-Prog] DHEA	17α-Hydroxylase 16α-Hydroxylase 17,20-Lyase	17α-Hydroxylase deficiency Isolated 17,20-lyase deficiency
P450c21	*CYP21B*	6p21.1	Prog, 17OH-Prog	21-Hydroxylase	21-Hydroxylase deficiency
P450c11β	*CYP11B1*	8q21-q22	11-Deoxycortisol	11-Hydroxylase	11-Hydroxylase deficiency
P450c11AS	*CYP11B2*	8q21-q22	Corticosterone	11-Hydroxylase	CMO I deficiency
			11-DOC	18-Hydroxylase	CMO II deficiency
			18OH-Corticosterone	18-Oxidase	
P450arom	*CYP19*	15q21.1	Androstenedione Testosterone	19-Hydroxylase Aromatization	Aromatase deficiency
3β-HSD1	*HSD3B1*	1p13	Preg, 17OH-Preg	3β-Dehydrogenase	
			DHEA, Adiol	Δ^{5-4}-Isomerase	
3β-HSD2	*HSD3B2*	1p13	Preg, 17OH-Preg	3β-Dehydrogenase	3β-HSD deficiency
			DHEA, Adiol	Δ^{5-4}-Isomerase	
17β-HSD1	*HSD17B1*	17q21	Estrone [DHEA]	17β-Ketosteroid reductase	
17β-HSD2	*HSD17B2*	16q24	Estradiol, Testosterone DHT, 20α-OH-prog	17β-Hydroxysteroid dehydrogenase 20α-Hydroxysteroid dehydrogenase	
17β-HSD3	*HSD17B3*	9q22	Androstenedione	17β-Ketosteroid reductase	Male 17-ketosteroid reductase deficiency
17β-HSD4	*HSD17B4*	5q2.3	Estradiol, Adiol, 3-hydroxyacyl-CoA	17β-Hydroxysteroid dehydrogenase	D-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase deficiency
17β-HSD5	*HSD17B5*	10p14-15	Androstenedione, DHT, 3α-Asdiol	17β-Ketosteroid reductase	
			3α-Androstanediol Asone, Asdione	3α-Hydroxysteroid dehydrogenase	
17β-HSD7	*HSD17B7*	10p11.2	Estrone, DHT	17β-Ketosteroid reductase	
				3 Ketosteroid reductase	
17β-HSD8	*HSD17B8 (Hke6)*	6p21-p23	Estradiol	17β-Hydroxysteroid dehydrogenase	
5α-Reductase type 1	*SRD5A1*	5p15	Testosterone, C_{21}-steroids	5α-Reductase	
5α-Reductase type 2	*SRD5A2*	2p23	Testosterone, C_{21}-steroids	5α-Reductase	5α-Reductase deficiency
11β-HSDI	*HSD11B1*	1q32.2	Cortisol, cortisone, corticosterone, 11-Dehydrocorticosterone	11β-Ketosteroid reductase	
11β-HSDII	*HSD11B2*	16p22	Cortisol, cortisterone	11β-Hydroxysteroid dehydrogenase	Syndrome of apparent mineralocorticoid excess
Estrogen sulfotransferase	*STE*	4q13.1	Estradiol, Estrone	Sulfonation	
Hydroxysteroid sulfotransferase	*SULT2A1*	19q13.4	DHEA, Preg	Sulfonation	
Steroid sulfatase	*STS*	Xp23.3	DHEA sulfate Cholesterol sulfate	Sulfatase	Sulfatase deficiency

Adiol: Δ5,3β-androstanediol; 3α-Asdiol: 3α-androstanedione; Asdione: androstanedione; Asone: androsterone; DHEA: dehydroepiandrosterone; DHT: dihydrotestosterone; Preg: pregnenolone; Prog: progesterone.
Bracketed compounds are minor substrates.

©ענת עציון

אנזימים עיקריים בתהליך הסינתיזה:

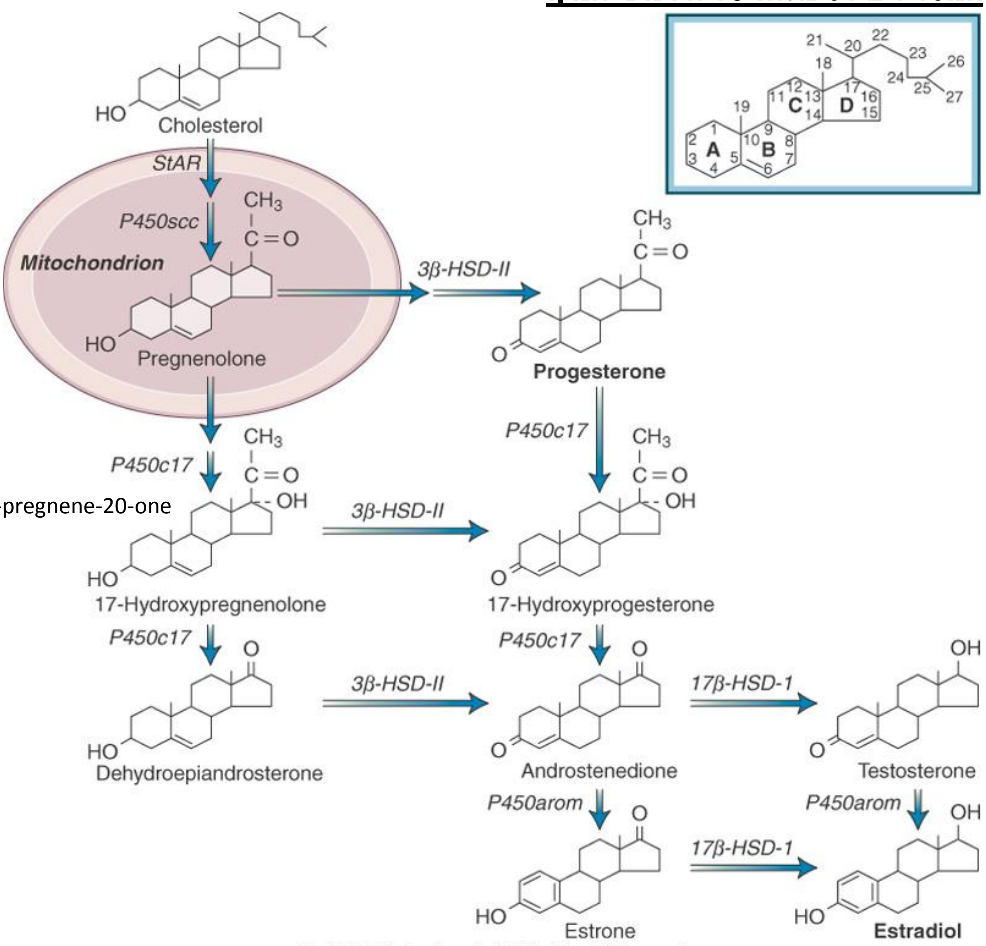
האנזים StAR:

הממברנות הפנימיות של המיטוכונדריה מכילות את המערכות לחיתוך שרשרת הצד של הכולסטרול, הנחוצות ליצירת ה-pregnenolone, השלב המחייב הראשון בסינתזה של סטרואידים. הכולסטרול ההידרופובי צריך לנוע מהממברנה החיצונית של ה-ER אל עבר הממברנות הפנימיות ומעבר זה הוא שלב קובע מהירות בסטירואידוגנזה. היכולת לייצר כמות גדולה של סטירואידים בתגובה לסיגנלים חיצוניים מואצת במידה רבה על-ידי האנזים StAR שמגביר את זרם הכולסטרול שמגיע למערכת להורדת שרשרת הצד.

לחלבון יש זמן-חיים מאוד קצר (מספר דקות), אבל הצורה הבוגרת של החלבון לאחר עיבוד מחזיק מעמד כמה שעות. האנזים צריך לעבור זרחון בסרין 57 וסרין 195 כדי להגיע לפעילות מקסימאלית.

StAR וה-mRNA שלו לא מצויים בשלייה. השעתוק של הגן מאוקטב על-ידי קסקדת סיגנלים בתוך 15-30 דקות בתאים המייצרים סטרואידים.

המסלולים לסינתזה של הורמוני המין:



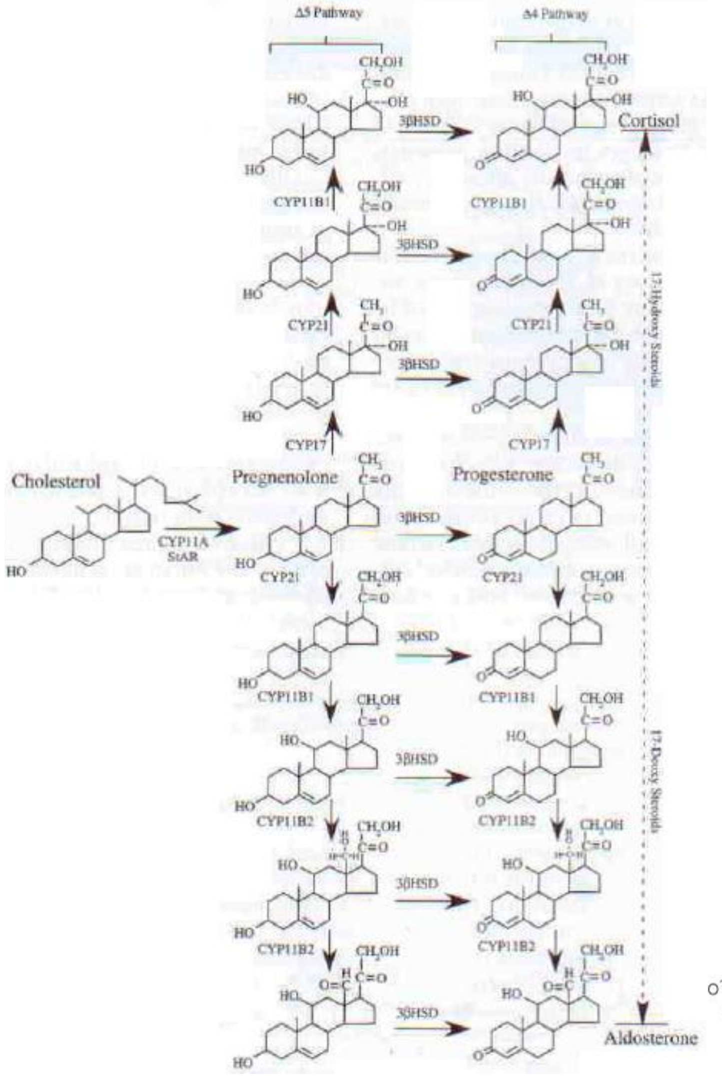
3β,17α dihyroxy-5-pregnene-20-one

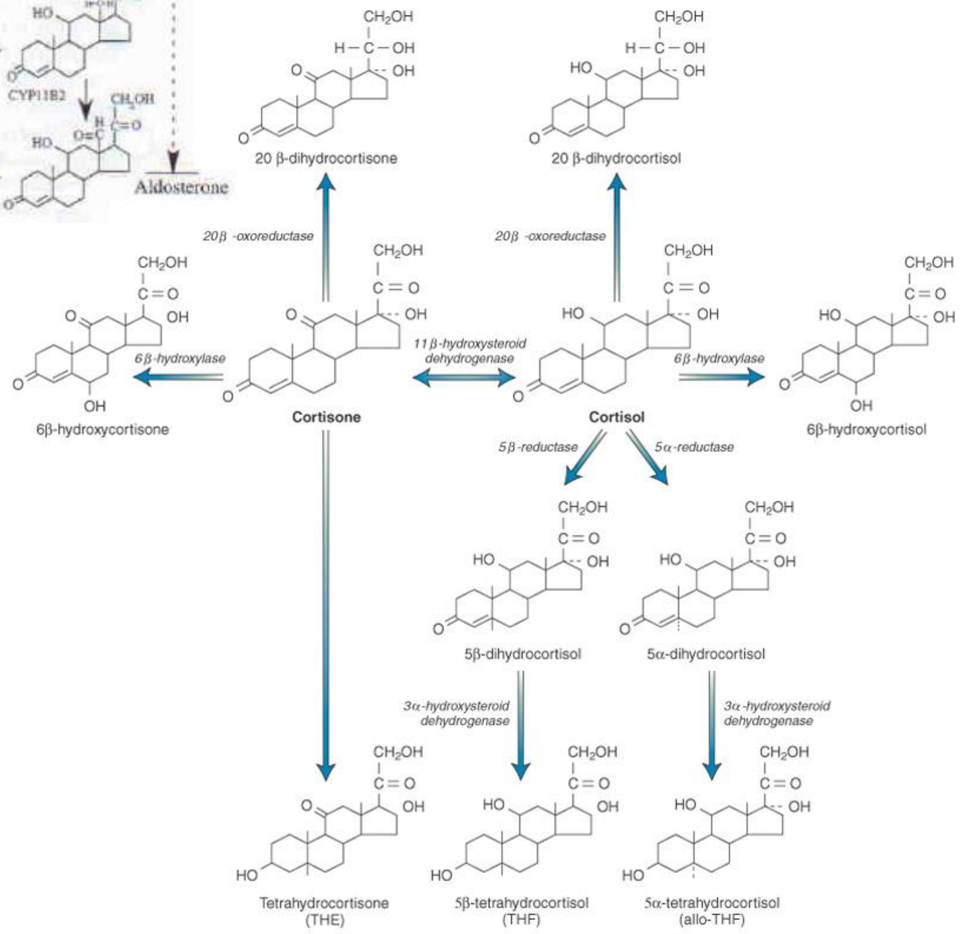
Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.

מוטציות בגן StAR גורמות להיפרפלסיה מולדת של בלוטת האדרנאל. במחלה זו יש הצטברות של sterol-esters ב-lipid droplets. חולים שהם בעלי גנוטיפ XY הם בעלי פנוטיפ נקבי בגלל חוסר יכולת לייצר מספיק טסטוסטרון, וחולים בעלי גנוטיפ XX הם בעלי פנוטיפ נקבי תקין, ומפתחים סימני מין משניים תקינים. יש להן מחזור תקין אך אין להן יכולת להפיק רמות גבוהות של estradiol ופרוגסטרון באופן מחזורי. העובדה כי חלק מה-estradiol בשלייה כן נוצר מצביעה על כך שיש מנגנון שאינו תלוי ב-StAR לצורך עברת הכולסטרול אל המנגנון להורדת שרשרת הצד.

©ענת עציון

<u>המסלולים לסינתזה של הורמוני בלוטת האדרנאל:</u>





Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.

©ענת עציון

אנזימים של ציטוכרום P450:

האנזים P450scc (מקודד ע"י CYP11A1):

אנזים שמקטלז את הריאקציה לחיתוך שרשרת הצד של הכולסטרול, ביחד עם מערכת מעבר אלקטרונים שכוללת: flavoprotein reductase ו-iron sulfoprotein שמעבירים אלקטרונים אל האנזים. חיתוך השרשרת כולל 3 מעגלים קטליטיים, שכל אחד מהם דורש מולקולה אחת של NADPH ו-מולקולה אחת של חמצן.

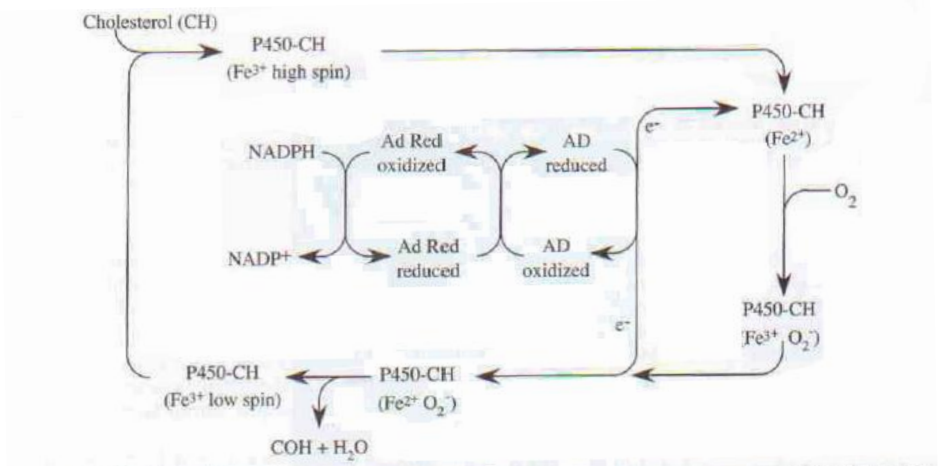


Figure 4–5. Catalytic cycle for P450scc. Cholesterol (CH) binds to P450scc. Reducing equivalents are shuttled to P450scc by adrenodoxin (AD), which receives electrons from adrenodoxin reductase (Ad Red), which oxidizes nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH). P450scc goes through three sequential catalytic cycles to convert one mole of cholesterol to one mole of pregnenolone and isocaproic acid, utilizing three moles of NADPH and molecular oxygen. The P450scc heme iron undergoes oxidation and reduction, changing its spin state.

קצב ההיווצרות של Pregnenolone תלוי ב:

- הובלה של כולסטרול למיטוכונדריה.
- הכנסה של כולסטרול לממברנות הפנימיות של המיטוכונדריה, מקוטלז ע"י StAR.
- הכמות של אנזים שמקטלז את הורדת השרשרת-צד ושל החלבונים מעבירי האלקטרונים.
- הפעילות הקטליטית של P450cc שמושפעת ממודיפיקציות שלאחר תרגום.

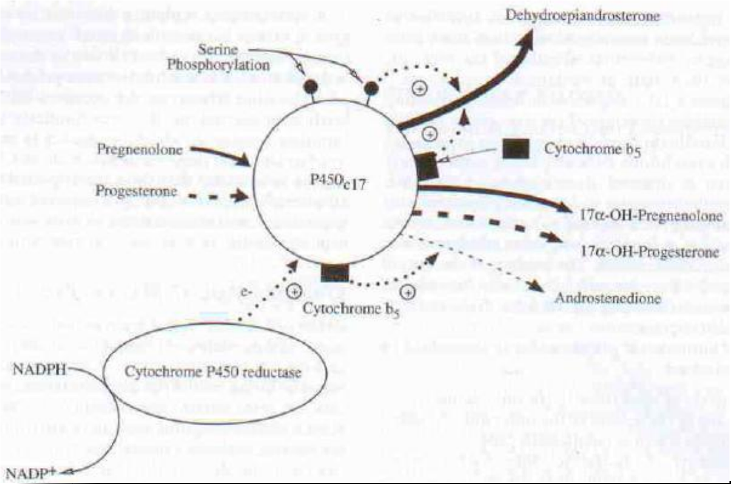
האנזים 17α-Hydroxylase/17,20-Lyase (P450c17):

אנזים מיקרוזומלי שמקטלז שתי ריאקציות:

1. הידרוקסילציה של pregnenolone ופרוגסטרון בפחמן 17.
2. הפיכת pregnenolone למולקולה בעלת 19 פחמנים.

גורמים המשפיעים איזה מהתהליכים יעבור הסובסטרט:

- סוג הסובסטרט.
- אפקטים אלוסטריים.
- מודיפיקציות שלאחר תרגום של P450c17.



הריאקציה הראשונה דורשת זוג אלקטרונים וחמצן מולקולארי. אלה מועברים ל-heme של ה-P450c17 מ-NAPDH ע"י אנזים רדוקטאז.

ציטוכרום b מגביר את פעילות האנזים.

יש לזרחן את האנזים כדי לקבל פעילות מקסימאלית שלו.

©ענת עציון

האנזים (P450arom) Aromatase:

אנזים מיקרוזומאלי שמקטלז 3 הידרוקסילציות עוקבות של סובסטראט בעל 19 פחמנים על-ידי שימוש ב-3 מולים של NADPH ו-3 מולים של חמצן מולקולארי, כדי להפיק סטרואיד בעל 18 פחמנים עם טבעת פנול. כל הריאקציות קורות באתר פעיל אחד של האנזים.

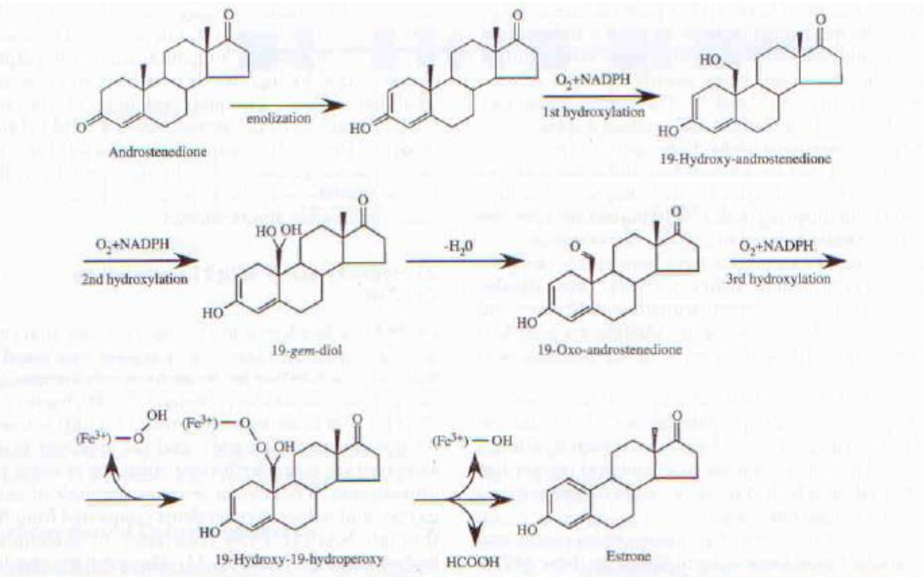


Figure 4–7. *The catalytic mechanism of aromatase. (From Strauss JF III, Penning TM. Synthesis of the sex steroid hormones: Molecular and structural biology with application to clinical practice. In Fauser BCJM, Rutherford AJ, Strauss JF III, Van Steirteghem A (eds), Molecular Biology in Reproductive Medicine. New York: Parthenon Publishing, 1999, pp 201-232.)*

האנזים מקודד על-ידי גן גדול אחד: CYP19 והביטוי תלוי בפרומוטורים המשתנים בין תאים שונים. פרמוטורים ברקמות שונות מאוקטבים על-ידי סיגנלים שונים.

האנזימים (P450c11β and P450c11AS) 11β-Hydroxylases:

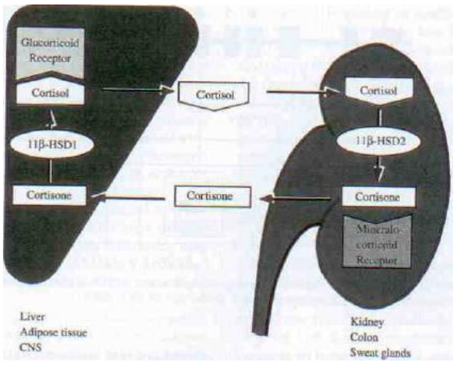
שני אנזימים המעורבים ב: הידרוקסילציית-11β ובסינתזת אלדוסטרון. שני הגנים ממוקמים במרחק של 40 kb אחד מהשני, והחלבונים המקודדים נבדלים ב-33 חומצות אמינו בלבד. שני האנזימים מסוגלים לבצע 11β-hydroxylation אבל P450cAS מסוגל גם לבצע את שני שלבי ה-Oxygenation על סטרואיד בעל 18 פחמנים, אשר נחוצים ליצירת האלדוסטרון.
הגן ל-P450c11β מאוקטב על-ידי ACTH ומתבטא ב-zona fasciculate and reticularis של הקורטקס בבלוטת האדרנאל. לעומת-זאת הביטוי של הגן ל-P450cAS מוגבל ל-zona glomerulosa בלבד, והוא מאוקטב על-ידי angiotensin II.

האנזים (P450c21) 21-Hydroxylase:

אנזים מיקרוזומאלי, מקטלז את ה: 21-hydroxylation של פרוגסטרון ו: 17α-hydroxyprogesterone.
הביטוי ב-zona fasciculate מבוקר על-ידי ACTH.

אנזימים מסוג (HSDs) Hydroxysteroid dehydrogenases:

בתאים שמייצרים סטרואידים, אנזימים אלה מקטלזים את השלבים הסופיים ליצירת: פרוגסטין, אנדרוגנים ואסטרוגנים. בתאי מטרה של הסטרואידים, אנזימים אלה יכולים לבקר את כמות הקולטנים על-ידי הפיכת סטרואידים פעילים למטבוליטים לא פעילים. לדוגמא: הפיכת קורטיזול לקורטיזון, כדי שלא יפעיל את הקולטנים של המינרלקורטיקואידים.



©ענת עציון

האנזימים 3β-hydroxysteroid dehydrogenase/Δ^{5-4} Isomerases:

ה-isomerases 3β-HSD/Δ^{5-4} הם אנזימים המחוברים לממברנה של ה-ER והמיטוכונדריה, אשר מנצלים NAD^+ כקופקטור. הם הופכים pregnenolone לפרוגסטרון; 17α-hydroxypregnenolone ל-17α-hydroxyprogesterone. כולל ריאקציית דה-הידרוגנציה ואיזומריזציה.

האנזימים 11β-hydroxysteroid dehydrogenases:

הפעילות הביולוגית של קורטיזול ברקמות מטרה מווסתת על-ידי שני אנזימי 11β-hydroxysteroid dehydrogenases. אנזימים אלה מקטלזים מעבר לגלוקוקרטיקואידים פעילים.

האנזימים 17β-hydroxysteroid dehydrogenases:

בבלוטת האדרנאל, בכליות ובשלייה נעשית הפיכה של 17-ketosteroids ל-17β-hydroxysteroids, שיש להם השפעה ביולוגית חזקה יותר. ואילו ברקמות המטרה יש אוקסידציה (התהליך ההפוך) כדי להופכם לפחות פעילים. כל אלה מתווכים על-ידי האנזימים האלה.

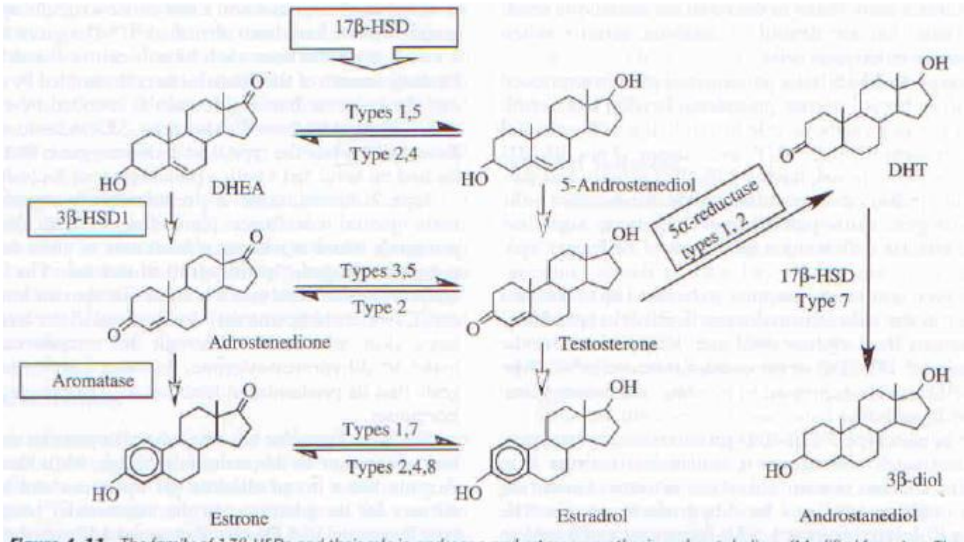


Figure 4–11. The family of 17β-HSDs and their role in androgen and estrogen synthesis and metabolism. (Modified from Luu-The V. Analysis and characteristics of multiple types of human 17β-hydroxysteroid dehydrogenase. Steroid Biochem Molec Biol 76:143, 2001.)

האנזימים 20α-hydroxysteroid dehydrogenases:

אנזימים שהופכים פרוגסטרון לסטרואיד לא פעיל: 20α-hydroxyprogesterone. אלה חלבונים ציטוזוליים מונומריים. אנזימים מסוג 17β-HSD type 2 הופכים את הצורה הלא פעילה לפרוגסטרון.

אנזימים מסוג Reductases:

אלה אנזימים המחוברים לממברנה שמפרקים את הקשר הכפול Δ5-4 בהורמונים סטרואידיים. התוצר שלהם הוא: 5α או 5β-dihydrosteroids.

האנזימים 5α-Reductases:

Type 2 מתבטא באברי המין הזכריים שם הוא הופך טסטוסטרון לסטרואיד חזק יותר: 5α-dihydrotestoserone. אנזים Type 1 שמקטלז ריאקציה דומה מתבטא בכבד, כליות, עור ומוח. למרות שהוא מסוגל לבצע את אותה הריאקציה תפקידו העיקרי ברקמות אלה הוא דווקא להפוך סטרואידים לפחות פעילים.

האנזימים 5β-reductases:

מעורב באינאקטיבציה של סטרואידים בכבד. הריאקציה זהה לזו של 5α-rductase רק שנוצר תוצר שהוא איזומר-ציס. מקטלז את הקשר הכפול בסטרואידים בעלי: 19, 21 ו-27 פחמנים.

©ענת עציון

האנזימים Sulfotransferases:

גורם לאינאקטיבציה של הורמון על-ידי העברת קבוצת סולפט אליו. בין האנזימים האלה גם: estrogen sulfotransferase, שתורם לאינאקטיבציה של estradiol.

האנזים Steroid Sulfatase:

הסולפט שמצוי על סטרואידים נחתך מהם על-ידי אנזים זה. האנזים משחק תפקיד בסינתזה של אסטרוגן בשלייה, על-ידי אקטיבציה של פרקורסורים שנוצרו בעובר. האנזים גם מבוטא בעור שם הוא מקטלז cholesterol sulfate לאסטרוגנים.

מעכבים של אנזימים סטירואידוגנים:

עיכוב של אנזימים סטירואידוגנים הוכח כאפקטיבי בסיום הריון ובטיפול בבעיות של עודף בייצור הורמונים (ביניהם גם: Cushing's syndrome). למעכבים של ארומטאז יכול להיות שימוש גם בהשרייה של ביוץ. המעכבים כוללים מולקולות סטרואידיות וגם לא סטרואידיות.

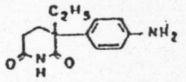
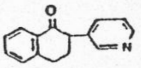
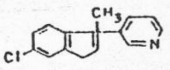
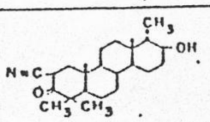
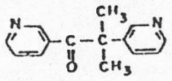
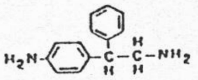
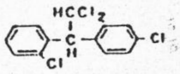
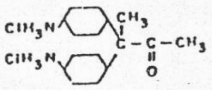
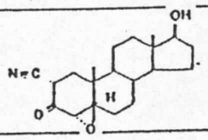
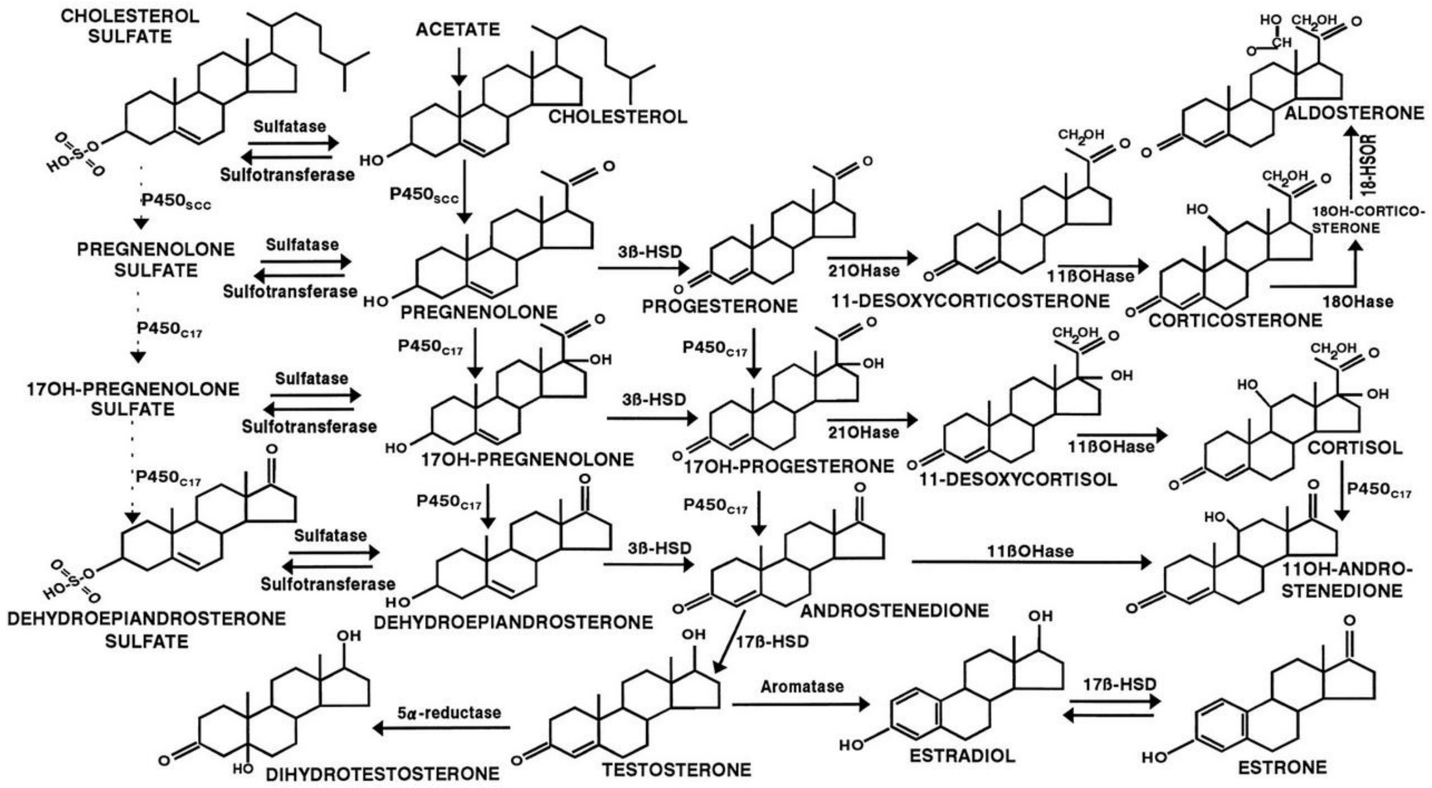
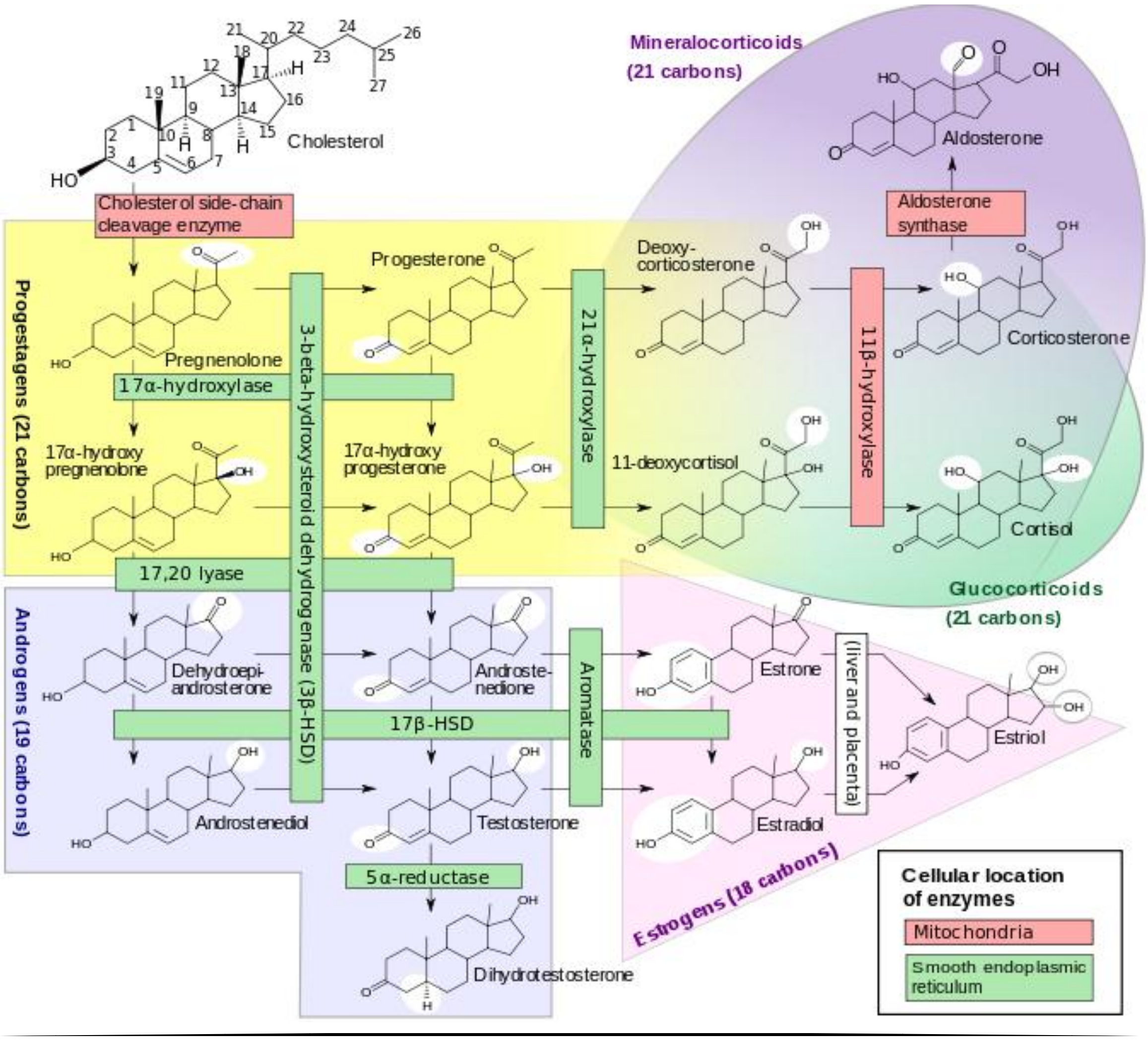
NAME	REACTION INHIBITED	FORMULA
Aminoglutethimide	cholesterol side-chain cleavage	
SU-9055	18-hydroxylation 17 α-hydroxylation	
SU-8000	18-hydroxycorticosterone → aldosterone 17 α-hydroxylation	
Cyanoketone	3 β-hydroxysteroid dehydrogenase	
Metyrapone	11 β-hydroxylation	
SKF 12185	11 β-hydroxylation	
Mitotane	mitochondrial damage, especially in z. fasciculata and z. reticularis	
Amphenone B	cholesterol 20 α-hydroxylase? 17 α, 11 β and 21 hydroxylases?	
Trilostane	3 β-hydroxysteroid dehydrogenase	

Figure 22–15. Some inhibitors of steroid synthesis and their loci of action. (Adapted from Bondy PK, Rosenberg LE. Metabolic Control and Disease. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1980.)

©ענת עציון


CHOLESTEROL SULFATE
ACETATE
CHOLESTEROL
Sulfatase
Sulfotransferase
P450scc
PREGNENOLONE SULFATE
PREGNENOLONE
3ß-HSD
PROGESTERONE
21OHase
11-DESOXYCORTICOSTERONE
11ßOHase
CORTICOSTERONE
18OHase
18OH-CORTICO-STERONE
18-HSOR
ALDOSTERONE
P450c17
17OH-PREGNENOLONE SULFATE
17OH-PREGNENOLONE
17OH-PROGESTERONE
11-DESOXYCORTISOL
CORTISOL
DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE
DEHYDROEPIANDROSTERONE
ANDROSTENEDIONE
11OH-ANDRO-STENEDIONE
17ß-HSD
TESTOSTERONE
5α-reductase
DIHYDROTESTOSTERONE
Aromatase
ESTRADIOL
ESTRONE


Cholesterol
Cholesterol side-chain cleavage enzyme
Progestagens (21 carbons)
Pregnenolone
Progesterone
Deoxy-corticosterone
Corticosterone
Aldosterone synthase
Aldosterone
Mineralocorticoids (21 carbons)
3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD)
21α-hydroxylase
11β-hydroxylase
17α-hydroxylase
17α-hydroxy pregnenolone
17α-hydroxy progesterone
11-deoxycortisol
Cortisol
Glucocorticoids (21 carbons)
17,20 lyase
Androgens (19 carbons)
Dehydroepi-androsterone
Androste-nedione
Aromatase
Estrone
(liver and placenta)
Estriol
17β-HSD
Androstenediol
Testosterone
Estradiol
Estrogens (18 carbons)
5α-reductase
Dihydrotestosterone
Cellular location of enzymes
Mitochondria
Smooth endoplasmic reticulum

©ענת עציון