

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9. Endokrinologi

9.1 Almen endokrinologi

9.1.1 Definere hormon-begrebet

Definition

”kemisk substans, der secernerer til vævsvæskerne af en celle eller gruppe af celler, og som har en fysiologisk kontrollerende effekt på andre celler i kroppen”

9.1.2 Definere endokrin versus parakrin, autokrin og neuroendokrin regulering

Endokrin regulering

Hormonsignal fra endokrin celle -> målcelle langt væk (via blodbanen)

Parakrin regulering

Lokale hormoner -> når frem til målceller (naboceller) via diffusion

Gennem interstitialvæske / gap-junctions

Fx serotonin, histamin & eicosanoider

Autokrin regulering

Endokrin celle (eller naboceller af samme type) = målcelle for eget hormon

Para- og autokrin regulering almindelig i tarmkanal

Neuroendokrin regulering

Hormonsignal fra neuron -> gennem axonet -> frigivelse til blod

-> målcelle langt væk

fx hypofysebaglapshormoner, Releasing / Inhib. hormoner

9.1.3 Angive i hovedtræk hormonernes kemi, herunder peptidhormoner, steroidhormoner, modificerede aminosyrer, proteiner, andre

<i>DANNELSESSTED/ FRIGØRELSESSTED</i>	<i>PEPTIDER (PROTEINER)</i>	<i>STEROIDER</i>	<i>MODIFICEREDE AMINOSYRER</i>
HYPOTALAMUS	Releasing/inhibiting hormoner: GnRH, TRH, CRH, GHRH, GHIH (somatostatin)		PIF (dopamin)
HYPOFYSE ADENOHYPOFYSE: NEUROHYPOFYSE:	LH, FSH, TSH, GH, PRL, ACTH, β -LPH, β -END, MSH Vasopressin (ADH), Oxytocin		
GLD. THYREOIDEA	Calcitonin		T ₃ , T ₄
GLD. PARATHYREOIDEA	PTH (parathyreoideahormon)		
BINYRE MARV: BARK:		Aldosteron, Kortisol	Adrenalin (80%), Noradrenalin (20%)
GONADER	Relaxin, Inhibin	Østrogen, Progesteron, Testosteron	
PLACENTA	hCG (humant chorion gonadotropin)	Østrogen, Progesteron	
MAVE-TARM	Gastrin, Cholecystokinin, Sekretin, Glucagon, VIP, GIP, Subst. P		
PANKREAS	Insulin, Glukagon, Somatostatin		
NYRE	Renin (angiotensin)	1,25 (OH) ₂ -D ₃	
LEVER	Somatomediner		
HJERTE	ANP (atrial natriuretisk peptid)		

Peptidhormoner

= proteiner (opbygget af aminosyrer.....Husker du ikke dette -> skyd dig selv)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Steroidhormoner

Cyclopentanoperhydrophenantren = grundskellet
4 ringe sat sammen

Modificerede aminosyrer

9.1.4 Redegøre for generelle træk af hormonernes sekretionsmekanisme: regulering af gen-expression, posttranslationelle modifikationer, targeting, exocytose, regulering af sekretion, herunder negativ- og positiv feed-back

Peptidsyntese (se evt cellebiologi)

Genregulering

Fx via hormoner (SE 558)

mRNA -> syntetiseres ud fra DNA

-> ribosomer -> translation til præprohormon

-> N-terminal del spaltes fra i ER -> prohormon

-> evt. Spaltes i flere dele

-> Golgi-apparatet -> opnår endelig struktur

-> modificeres ofte

sulfat, fosfat, kulhydrat, amidering c-terminalt

-> oplagres i sekr. granula

Frigivelse

Ved relavante stimuli

Nervøse, andre hormoner, lokale fysiske /kemiske fakt.

-> øgning af intracellulære $[Ca^{2+}]$

Sekretoriske granula -> bevæges via mikrofilamenter

-> membran -> exocytose

Steroid-syntese

Syntetiseres ud fra kolesterol

-> række forskellige enzymatiske reaktioner

+ evt. Senere modifikationer (uden for organ/celle)

laves ikke i sekretgranula

evt. I membran-vesikler (fx T_3/T_4 i lysosom)

-> frigivelse af disse

-> evt. Diffusion over membran -> blod

Regulering af sekretionen

Endokrin feed-back generelt

Hormon A -> kontrollerer sekretion af Hormon B

-> Hormon B -> Modererer sekretion af Hormon A

Negativ feed-back

Primær forøgelse af Hormon A (følge af ydre påvirkning)

-> sekundær forøgelse af Hormon B

-> hæmning af Hormon A's sekretion

Funktion

Effekt af ydre påvirkning dæmpes

System sikres mod for store udsving

Fx TSH -> T_3/T_4 & LH/FSH -> kønshormoner

Positiv feed-back

Primær forøgelse af Hormon A (følge af ydre påvirkning)

-> sekundær forøgelse af Hormon B

Michael og Erik – Noter til fysiologi

-> yderligere forøgelse af Hormon A

Funktion

Regenerativ, selvforstærkende proces

Fx Østrogen -> LH (ovulationstidspunktet)

Feed-back typer (efter afstand)

Lang feedback

perifere hormoner -> påvirker overordnede hormoner fra hypothalamus/hypofyse

Kort feedback

tilbagekobling fra hypofyse -> hypothalamus

Ultrakort feedback

Tilbagekobling af hormon -> egen sekretion

Pulsatorisk sekretion

Findes for mange hormoner

Rytme kan være genetisk-indkodet eller tilegnet

Evt døgnrytmer / daglige rytmer / timerytmer etc

9.1.5 Redegøre for generelle træk af hormonernes virkningsmekanismer: receptortyper, receptor-kinetik (Scatchard-analyse), G-proteiner, "second messengers", protein kinaser, DNA-binding-proteins, response element, intracellulære receptorsystemer

Hormoner -> udøver effekt på

Membraner

Enzymer

Gener

Herigennem dybtgående indflydelse på fundamentale cellulære processer

Intermediære stofskifte

Iontransportere

Mineralstofskifte

Membrantransporter i almindelighed

Receptortyper

Store proteiner

sidder i cellemembran

peptidhormoner, katekolaminer

Intracellulært

steroider, thyroideahormoner

Binding af hormon

reversibel proces (afhængig af konc/halveringstid etc)

-> starter kaskade af processer -> forstærker/modulerer respons

Stort antal receptorer/celle

Sikrer at udbud af receptorer IKKE hæmmer hormon-virkningen

Regulering af receptorer

Opretholdt høj mængde hormon -> ned-regulation af receptor (typisk)

Op-regulation

nogle hormoner ser ud til -> "rekruttere" egne receptorer

Ændring af affinitet (K_{assoc})

via fosforylering, pH, osmolaritet, ion koncentration, substrat-konc

Receptor-kinetik

Scatchard-plot (se evt s. 787 i B&L)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

laves ved at plotte ratio af bundet hormon <-> frit hormon [H]
som funktion af bundet hormon [HR]

$$\frac{[HR]}{[H]} = -K_{assoc} [HR] + K_{assoc} R_0$$

, hvor K_{assoc} = associationskonstanten; R_0 = initiale receptor-konc.

-> hældningen = $-K_{assoc}$; Skæring med x-aksen = R_0

Mange Scatchard plots -> eksponentielle kurver (sigmoid dosis-respons)

-> fuld effekt af lille mængde hormon

Praktisk udførelse

konstant receptor mængde inkuberes m. forsk. konc. af hormon ->
indtil mætning (receptor-konc.=0)

G-proteiner, 2nd messengers, protein kinaser (inkl. tyrosin kinaser), DNA-binding-proteins, Response element, intracellulære receptormekanismer (steroid etc)

SE CELLEBIOLOGI!!!!!! Slå evt response element op.....

9.1.6 Definere hormanfølsomhed (tærskelværdi, potens, maximal effekt)

Tærskelværdi

Minimale hormonkoncentration, der kan fremkalde en effekt

Maximal effekt

Effekt opnået ved hormon-mætning (substrat)

Potens

Hormonkoncentration, der giver $\frac{1}{2}$ *maximal effekt

= index for sensitivitet (Hormanfølsomhed)

Faktorer, der sænker maximal effekt

Færre funktionelle målceller

Færre receptorer / celle

Forøgelse af non-kompetitiv inhibitor

Faktorer, der sænker sensitivitet

Fald i antal eller affinitet af hormonreceptor

Forøgelse i hormonets nedbrydeshastighed

Forøgelse af antagonist-hormoner

9.1.7 Redegøre for hovedtræk af hormonets transport i blodbanen, plasmaproteinbinding, omsætning, herunder MCR-elimination

Transport: 2 metoder til transport (kommer an på typen af hormon)

Vandopløselige hormoner (Katekolaminer, peptidhormoner)

Transporteres som frie molekyler i blodbanen

Fedtopløselige hormoner (steroider, thyroideahormoner)

Bundet til plasma-protein/globulin

-> disse betragtninger er generelle.

Visse peptidhormoner transporteres via transport-proteiner

Eks. visse vækstfaktorer (somatomediner)

Bindingen af hormoner til protein har følgende formål:

1: Beskytter mod nedbrydning i blodbanen

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Sinker udskillelsen gennem nyrerne

-> forlænger halveringstiden for hormonet

2: Muliggør transport af tungt vandopløselige hormoner

3: Muliggør eksistensen af let mobiliserbart, cirkulerende
hormondepot

-> Pga. følgende ligevægt:

$H + P \rightarrow HP$, H = hormon, P = Bindingsprotein, HP = hormon - proteinkompleks

-> Denne forskyddes mod venstre når frit hormon bruges

-> Opretholdelse af rimelig konstante konc. af frit hormon

Biologisk aktive fraktion

Omsætning: Elimination sker normalt på 1 af 3 måder:

- Metabolisk elimination (nedbrydning af hormonet)

- Ekskretorisk elimination (Udskillelse, hyppigst gennem nyren)

- Optagelse i celler

Inaktivering (metabolisk elimination):

Foregår oftest i lever eller nyre

-> enzymatisk nedbrydning

Evt. kan der findes cirkulerende enzymer

-> proteolytiske enzymer nedbryder peptidhormoner

Ekskretorisk elimination

Lever: Øger ofte opløseligheden af hormoner

-> fremmer udskillelsen gennem nyrerne (sker ved kobling af hormon
til glukuronsyre eller sulfat)

Koblede hormoner udskilles evt. gennem tarmen

-> via galden fra leveren

-> størstedel reabsorberes i tarmen

-> kun ringe udskillelse gennem fæces

Elimination

Forløber normalt som 1. ordens reaktion

Eliminationshastigheden er direkte proportional med plasmakoncentrationen

Derfor gælder:

$$-\frac{dC}{dt} = k_e \cdot C_t$$

k_e (elimineringshastighedskonstanten) svarer til den brøkdelen hormon der
elimineres fra den samlede mængde pr. tidsenhed.

Kinetikken svarer til dem der findes for radioaktive isotoper

-> sammenhæng mellem $t_{1/2}$ og k_e er:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$$

Halveringstid varierer for forskellige hormoner:

Få minutter -> dage

MCR-Elimination: Jvf. 562

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9.1.8 Redegøre for målemetoder i endokrinologien: biologiske metoder, kemiske metoder, immunologiske metoder, herunder radioimmunanalyse; vurdering af disse metoders egnethed

Hormoner måles ved 3 principielt forskellige metoder

- Fysisk-kemisk måling
- Biologisk styrkebestemmelse (Bio-assay)
- Immunologiske metoder (f.eks. radioimmunassay, RIA)

Fysisk-kemisk måling

Sjældent muligt at måle på hormonekretioner (pga. små mængder; ofte 10^{-9} – 10^{-12} mol/l)

HPLC-teknik:

High pressure liquid chromatography

Følsom fysisk-kemisk metode

Adskiller stoffer i en opløsning fra hinanden.

-> Sammenholdt med standardopløsning indeholdende stof man undersøger for.

-> Muligt at se hvor stoffet ligger, konc. kan beregnes ud fra arealet under kurverne.

Biologisk styrkebestemmelse (Bio-assay)

Bygger på at hormoner har en biologisk egenskab

Eks. Muskelkontraherende effekt (måles i isometrisk opstilling)

Blodtryksstimulerende effekt (måles med intravaskulært kateter)

Ofte udført med 4-punktsanalyse

standard (2 målinger med forskellig dosis) – effekten måles

ukendt prøve (2 målinger med forskellig dosis) – effekten måles

Radioimmunoassay (RIA)

Metoden bygger på kompetitiv protein-bindingsteknik

-> Registrerer bindingen af radioaktivt mærket ”tracer” til specifikt antistof

Ved tilstedeværelse af ikke radioaktivt mærket hormon (f.eks. standard eller blodprøve)

-> ikke mærkede hormon fortrænger mærkede hormon

-> Mindskelse af radioaktiviteten

Mængden afhænger af konc. i prøven

-> Sammenligning med kendte standarder af ikke mærket hormon

-> At konc. i blodprøver kan bestemmes evt. ved standardkurver

Fejlkilder ved RIA

Se evt. rapport 10 i fysiologi.

9.1.9 Redegøre for generelle metoder til vurdering af et endokrint system: måling af sekretionshastighed, omsætningshastighed (metabolic clearance rate), halveringstid, hastighedskonstant for elimination, måling af plasma koncentration, måling af udskilleleshastighed, funktionstests (stimulations- og suppressions-tests)

Sekretionshastighed: Kateter i arterien til endokrin kirtel -> måler konc. af tilført hormon + gennemblødning.

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Kateter i venen fra kirtlen -> måler konc. af hormon fra kirtlen + gennemblødning.

Sekretionen bliver:

$$\text{Sekretionsrate} = ([\text{Hormon}]_{\text{Vene}} - [\text{Hormon}]_{\text{Arterie}}) \cdot V_{\text{Blodflow}}$$

Metoden bruges kun ved dyreforsøg (klinisk upraktisk)

Venekateter kan bruges til lokalisation af sted med ujævn hormonproduktion i kirtel.

Omsætningshastighed: Irreversibel fjernelse af hormon er et resultat af:
Celleoptagelse
Metabolisk nedbrydning
Ekskretion i urin og galde

-> summen af alle processer udtrykkes som MCR (metabolic clearance rate):

$$\text{MCR} = \frac{\frac{\text{mg}}{\text{minut}} \text{ fjernet}}{\frac{\text{mg}}{\text{ml}} \text{ af plasma}} = \frac{\text{ml cleared}}{\text{Minut}}$$

Plasma koncentration: Hvis plasmaclearance for et hormon er konstant

-> En blodprøve kan give et sikkert bud på produktionsraten:

$$\text{Produktionsrate} = [\text{Hormon } x]_{\text{plasma}} \cdot \text{MCR}_x$$

-> Plasmakoncentration er ligefrem proportional med produktionsraten

MCR er proportionalitets konstant

Nødvendigt med flere blodprøver

-> Fleste kirtler secernerer hormoner i bølger

Måling af udskilleleshastighed:

$$C_{\text{Hormon}} = \frac{\text{Udskilt mængde pr min}}{\text{Plasmakoncentration}} = \frac{V_u \cdot U_{\text{Hormon}}}{P_{\text{Hormon}}}$$

C_{Hormon} = renal plasma clearance (ml/min)

U_{Hormon} = Koncentration af "hormon" i urinen (mmol/ml)

V_u = minutdiuresen

P_{Hormon} = Gennemsnitlige konc. af "hormon" i plasma (mmol/ml)

$$\text{PR} = [\text{Hormon}]_{\text{plasma}} \cdot \text{MCR}, \text{ PR} = \text{produktionsrate}$$

$$\text{PR} = \frac{[\text{Hormon}]_{\text{plasma}}}{C_{\text{Hormon}}} \cdot \frac{\text{MCR}}{C_{\text{Hormon}}} = \frac{[\text{Hormon}]_{\text{plasma}}}{\frac{V_u \cdot U_{\text{Hormon}}}{[\text{Hormon}]_{\text{plasma}}}} \cdot \frac{\text{MCR}}{C_{\text{Hormon}}}$$

Michael og Erik – Noter til fysiologi

$$PR = V_U \cdot U_{\text{Hormon}} \cdot \frac{MCR}{C_{\text{Hormon}}}$$

Hvis (MCR/C_{Hormon}) er konstant kan man gå ud fra følgende:

-> Ekskretionen i urinen er udtryk for produktionsraten

Da urinekskretionen stiger proportionalt med produktionsraten

Funktionstests (stimulations- og suppressionstests)

Stimulation: Bruges ved mistanke om hypofunktion af endokrin kirtel

Eksempel:

Kortvarig ACTH test

Man undersøger virkningen af intravenøst injiceret ACTH

-> dette ved at se på plasmakonc. af kortisol 30 min senere.

Normal stigning i kortisol niveauet udelukker lidelse i binyrebarken.

Ved mindre/ingen stigning kan der konkluderes at der findes en primær binyrebarkinsufficiens.

Dette kan bruges ved alle kirtler hvis man bruger de substrater/hormoner der virker stimulerende.

Suppresions: Bruges ved mistanke om hyperfunktion af endokrin kirtel

Eksempel:

Indgift af et potent glukocorticoid

-> Feedback-hæmning af ACTH frigivelsen fra hypofysen

Normalt vil der ses et fald i kortisol niveauet

Mangler hæmningen tyder det på en autonom (Ikke ACTH-kontrolleret) sekretion af kortisol

Dette kan bruges ved alle kirtler hvis man bruger de substrater/hormoner der virker hæmmende.

9.2 Den endokrine pankreas

9.2.1 Generel om pankreas

9.2.1.1 Redegøre for de Langerhanske øers organisation, mikrovaskulatur, celletyper, hormonproduktion (insulin, glukagon, somatostatin, pankreatisk polypeptid)

Se ANATOMI II (Pankreas Mik)

Organisation

β -cellerne ligger som centeret i øerne

Udenom ligger som en kappe:

α -celler og/eller δ -celler

δ -celler og PP-celler

Mikrovaskulatur

Små arterioler træder ind i kernen af øerne

-> deler sig i netværk af kapillærer

Fenestrerede type

-> Konvergerer i venoler

bærer blodet til kappen af celler omkring kernen

Innervation

Parasympatiske

Sympatiske

Peptiderge (neurokrin sekretion)

9.2.1.2 Beskrive kliniske tilstande med forstyrrelser i øernes endokrine funktion

Sukkersyge: Diabetes melitus

Årsag: Organismen præget af total/funktionel mangel på insulin

Relativ hypersekretion af glukagon

Non Insulin-Dependent Diabetes Melitus (NIDDM)

Funktionel insulinmangel

-> vævenes følsomhed for insulin nedsat

Insulinsekretion kan være normal (oftest nedsat)

Årsag: Defekt i insulin-receptoren (meget sjælden)

Måske en ikke kendt post-receptor effekt

-> denne type ses ofte i forbindelse med fedme og stigende alder
(gammelmandssukkersyge (Type II diabetes))

Insulin-Dependent Diabetes Melitus (IDDM)

Absolut insulinmangel

-> ingen produktion af insulin

Årsag: Sygdom i β -cellerne

-> ofte pga. destruktion af cellerne

(ofte egne antistoffer dvs. autoimmun sygdom)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9.2.2 Insulin

9.2.2.1 Redegøre for biosyntese i hovedtræk; insulinsekretionen, sekretionens regulering, inkretinhormoner; C-peptid-sekretionen, herunder anvendelse til bestemmelse af insulinsekretionshastigheden.

Struktur

Peptidhormon (MW: 6000)

Består af en A(21 aminosyrer)- og B(30 aminosyrer)-kæde

De to kæder forbundet med disulfidbroer

Biosyntese

Først dannes Preproinsulin

Indeholder fire elementer

N-terminale signal-peptid

B-kæden af insulin

C-kæden af insulin

A-kæden af insulin

I ribosomet fjernes det N-terminale signal-peptid under syntesen

-> dannelsen af Proinsulin

Dette foldes under syntesen så disulfidbroerne kan dannes

-> C-peptidet spiller en vigtig rolle i foldningen

-> Overførsel til Golgi + sekretgranula

Her sker en processering af proinsulin

-> konverterende enzymer skærer C-peptid fra

-> Dannelsen af Insulin + C-peptid

Sekret-granula

Insulin ligger i den elektrontætte kerne (associeret med zink)

C-peptid i periferien (mindre elektrontæt)

Sekretion

En række begivenheder udløser frigivelsen af insulin

1. Udsættelse for stimulus (her glukose)

2. For glukose tyder det på at enzymet glykokinase er den fundamentale sensor

Et insulin frigivende signal frigives efter dannelsen af glukose-6-phosphat

3. Samtidig med glukoses oxidation

-> forøgelse af intracellulær ATP

Samtidig forøgelse af:

ATP/ADP ratio

NADH

NADPH

H⁺

4. En ATP følsom K⁺ kanal lukker

-> en depolarisering af cellen

-> åbning af voltage-gated Ca²⁺ kanaler

Konc. af intracellulær Calcium stiger

5. Den øgede Calcium koncentration -> exocytose af insulin

Andre modulatorer af sekretion kan forekomme

F.eks. via adenylyl cyklase-cAMP-protein kinase pathwayen

Eller via phospholipase-phosphoinositid (Ca²⁺) pathwayen

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Regulering af insulin sekretion

Stimulerende virkning på insulin-sekretionen

Glukose er den stærkeste stimulant

Ved $[\text{glukose}]_{\text{plasma}} = 50 \text{ mg/dl}$ ingen insulinsekretion

Ved $[\text{glukose}]_{\text{plasma}} = 150 \text{ mg/dl}$ halv maksimal insulinsekretion

Ved $[\text{glukose}]_{\text{plasma}} = 300 \text{ mg/dl}$ maksimal insulinsekretion

Ved udsættelse for glukose ses et bifasisk respons

Top efter 1 minut

Efter 10 minutters stimulering

anden sekretionsfase

-> stiger langsomt og når et plateau der kan fastholdes.

Forklaring:

Granula med forskellig glukosesensitivitet

Glukose stimulation af insulin syntese der opretholder 2. fase.

Oralt administreret giver glukose større virkning:

-> Via gastrointestinale hormoner

GLP-1 (glukagon like peptide 1)

GIP (Gastric inhibitory polypeptide)

-> disse er de vigtigste (mange andre virker også)

Disse kaldes inkretinhormonerne

Udøver inkretineffekten

-> insulin-sekretion allerede inden glukosen reelt stimulerer.

-> via parakrin regulering fra øerne

Somatostatin

Amino-syrer stimulerer ligeledes sekretion

har en synergistisk effekt med glukose

Nerveender

Parasympatiske (vagus) nerveender giver øget sekretion

-> menes at være del af cephal fase i insulinsekretionen

Hæmmende effekter på insulinsekretionen

Sympatoadrenale system

hæmmer insulinsekretionen

-> epinephrine fra binyremarven binder til α -adrenerge receptorer på β -cellerne.

-> norepinephrine frigivet fra øernes egen sympatiske innervation (samme receptorer)

Inkretinhormoner

Se herover

Michael og Erik – Noter til fysiologi

C-peptidsekretionen

C-peptid secernerer i ækvivalente mængder med insulin

-> C-peptid har længere half-life end insulin

-> C-peptid har en plasma konc. ca. 5 gange højere end insulin

Pga. C-peptids lavere metaboliske clearance er den et bedre mål for

sekretionsraten fra β -cellerne (da mængderne med insulin er ækvivalente)

9.2.2.2 Redegøre for insulins virkning: insulin-receptoren, struktur, funktion og signalering i hovedtræk; insulinvirkningen på kulhydratmetabolismen, lipidomsætningen og proteinomsætningen

Insulin receptoren

Tetramer (2 α subunits og 2 β subunits, forbundne ved disulfidbroer)

MW: 300000

α -subunit

ekstracellulært bindingsdomæne

Hertil Insulin bindes

β -subunit

Transmembran domæne

Forankrer receptoren i membranen

Er samtidig en Tyrosin kinase

Ved binding af insulin:

β -subunit phosphoryleres

-> yderligere phosphoryleringer intracellulært

Phosphorylerer 2 specifikke Insulin Receptor Substrate (IRS)

IRS-1

IRS-2

-> disse 2 fungerer som stationer der medierer insulins videre virkning:

Phosphorylerer andre kinaser

-> der igen medierer intracellulære responser

-> Aktiverer/deaktiverer enzymer i glukosestofskiftet.

-> Flytter glukosetransporter (GLUT 4) til cellemembranen.

-> Mitogene proteiner der øger transskriptionsfaktorer.

-> Øger transporten af aminosyrer, Phosphate, Kalium og

Magnesium ind i cellen.

Struktur

Insulins struktur

Jvf. 565

Funktion/virkninger

Virker primært på lever, muskler og fedtvæv

Kulhydratmetabolisme

Lever: Insulin har primært en Anabolsk effekt i leveren på kulhydratstofskiftet

-> Øger mængden af Hepatisk glukokinase

Øger dermed omdannelsen af Glukose

-> glukose-6-phosphat.

-> øger gradienten for glukose over membranen

Aktiverer glykogen-synthase komplekset

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Øger omdannelsen af glukose -> glykogen
Stimulerer glykolyse
 Glukose -> pyrovat/laktat
Hæmmer leverens glykogenolyse
 hæmmer glykogen phosphorylase aktivitet
 -> nedsættelse af glukoseafgivelsen fra leveren
Hæmmer glukoneogenese
 Nedsætter mængden af optagne aminosyrer etc.
 -> Hæmmer samtidig en del af enzymerne i glukoneogenese.

Muskler: Insulin har både katabolsk og anabolsk effekt
Stimulerer transporten af glukose ind i musklen
Afhængig af insulin konc. oxideres 20 – 50% af glukosen
 -> primært pga. aktivering af pyrovat dehydrogenase.
Resten af den optagne glukose -> glykogen
 -> stimulerer glykogen synthase

Fedtvæv: Insulin har en anabolsk effekt
Stimulerer transporten af glukose ind i cellerne
 -> Omdannes her til triglycerider (eller bruges til esterificering af fedtsyrer)

Fedtmetabolisme

Primære funktion er at opbygge depoterne og hæmme oxidationen og frigivelsen af frie triglycerider.

Fedtvæv: Hæmmer lipase aktiviteten
 -> hæmmer lipolysen og frigivelsen af oplagrede triglycerider
Øger optagelsen af fedtsyrer
 -> stimulerer enzymet lipoprotein lipase
 katalyserer hydrolysen af VLDL og chylomicron triglycerider til frie fedt syrer (FFA)

Muskelvæv: Hæmmer lipase aktiviteten
 -> hæmmer lipoprotein lipase
Hæmmer optagelsen og oxidationen af FFA

Lever: Insulin virker antiketogent og lipogent
 FFA shuntes væk fra β -oxidation og ketogenese
 -> antiketogene virkning
Øger omdannelsen af FFA og glukose til triglycerider
 -> lipogene effekt

Proteinmetabolisme

Nedsætter generelt mængden af frie aminosyrer i blodet
 Specielt de essentielle forgrenede aminosyrer
 (leucine, valin og isoleucine)
Stimulerer samtidig proteinsyntesen
Hæmmer oxidation og frigivelse af aminosyrer fra vævet (specielt muskler)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9.2.3 Glukagon

9.2.3.1 Redegøre for biosyntese i hovedtræk, herunder den differentielle processering af proglukagon; sekretion, regulering af sekretion; virkning på kulhydrat-, lipid- og protein-omsætning

Struktur:

Enkeltstrenget peptidhormon (29 aminosyrer) MW: 3500

Biosyntese:

Syntetiseres som pre-proglukagon i α -cellerne i de langerhanske øer

Pre-proglukagon \rightarrow proglukagon ved fraspaltning af signalpeptid

Proglukagon \rightarrow glukagon ved opspaltning af prohormonet

Proglukagon behandles op ovenstående måde i pankreas

\rightarrow i tarmen omdannes prohormonet til glycentin (indeholder glukagons sekvens) + GLP-1 + GLP-2

Syntesen hæmmes af Insulin og glukose

Sker ved:

cAMP respons element

Insulin-respons element

\rightarrow begge typer findes på genet for glukagon

Sekretion

Glukagon secerneret ved exocytose

Inhiberes ved nedsatte mængder Ca^{2+} i α -cellerne

Transporten sker ubundet i plasma (halveringstid på 6 min.)

Regulering af sekretion

Modsat insulin

Hæmmes ved hyperglykæmi

Stimuleres ved hypoglykæmi

\rightarrow ved begge mekanismer spiller insulin kraftigt ind.

Insulin fravær øger virkningen ved hypoglykæmi og mindsker virkningen ved hyperglykæmi (og vice versa)

Stimuleres ved aminosyrer gennem fødeindtagelse

Stimuleres formodentligt også ved oralt indtaget føde

\rightarrow frigivelse af nogle af mave-tarmkanalens hormoner

Virkning

Lige modsat af insulin

\rightarrow virker på primært de samme kontrolpunkter som insulin

Kulhydrat

Kraftig hyperglykæmisk virkning i leveren

\rightarrow øger glykogenolyse og glykoneogenese

Kan fordoble plasmakonc. af glukagon på få minutter

Lipid

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Øger i mindre grad adipocytternes lipase aktivitet
-> frigivelse af FFA
-> forøgelse af ketogenesisen

Protein

Øger omdannelsen og frigivelsen af aminosyrer
-> glykoneogenese etc.

9.2.3.2 Redegøre for betydningen af forholdet mellem insulin og glukagon

Den sædvanlige ratio i plasma mellem insulin og glukagon er:

ca. 2,0

Denne ændres under visse situationer:

Ved noget der påkræver mobilisering og øget brug af endogene substrater

Fald i ratio til: **0,5 eller mindre**

-> ses hos fastende og ved kraftig motionering

Skyldes både lavere insulinsekretion og øget glukagonsekretion

-> Øger: Glykogenolyse
Mobiliseringen af amino-syrer
Glykoneogenese
Lipolysen

-> det skal nævnes at motionering **IKKE** medfører nedsat optagelse af glukose i musklerne (pga. specifik mekanisme der er insulin uafhængig)

Ved hvor der påkræves oplagring af substrater ses:

Forøgelse af ratio til: **10 eller mere**

-> ses f.eks. efter måltid efter rent kulhydrat eller et mixed måltid

Skyldes primært en øget insulinsekretion

-> Øger: Glukoseoptagelsen
Oxidationen af glukose
Glykogenesisen (i lever og muskler)
Hæmmer: Proteolyse
Lipolyse

Specielt interesserede kan slå denne op

9.2.3.3 Redegøre for konsekvensen af tilførsel og elimination af glukose (optagelse i mave-tarmkanal, produktion i organismen (glykogenolyse, glukoneogenese), obligatorisk glukoseomsætning (CNS; erythrocytter); deponering i væv; forbrænding; renale tab)

Optagelse i mave-tarmkanal

Se fordøjelse og absorption af kulhydrat under Mave-tarm

Produktion i organismen

Se evt. omgivende spørgsmål evt. biokemi

Obligatorisk glukoseomsætning

Det skal nævnes at nogle væv/celletyper i organismen "kun" kan benytte glukose som energikilde:

CNS
Erythrocytter

CNS

CNS er ikke begrænset til glukose, men det er det primære substrat

Kan ved hypoglykæmi benytte ketonstoffer

Dannet fra FFA (se evt. biokemi)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Erythrocytter

Glukose er den eneste energikilde der kan benyttes i disse celler

Hypoglykæmi -> død af erythrocytter -> anæmi

Deponering i væv

Se evt. omgivende spørgsmål

Omdannelsen af glukose til glykogen

Forbrænding

Se evt. omgivende spørgsmål evt. biokemi

Renale tab

Det ses kun ved $[\text{glukose}]_{\text{plasma}}$ under 10 mmol/L

Se evt. under nyrerne (520)

9.2.3.4 Redegøre for metoder til vurdering af glukoseomsætning (glukosebelastninger, orale/intravenøse; kvantitativ måling af glukoseomsætning v. katherisation og isotopmetoder) Spørg lærer

9.2.3.5 Redegøre for organismens reaktion på tilførsel af glukose og for dens reaktion på faldende glukose

Hypoglykæmi

Fald i $[\text{glukose}]_{\text{plasma}}$ f.eks. til 3mM

-> frigivelse af en række hormoner:

Primært glukagon sekretionen

Derefter epinephrin/norepinephrin sekretionen fra binyrerne

Til slut kortisol og væksthormon

Symptomer

Bleghed

Rysten på hænderne

Sved

Hurtig puls (katekolaminfrigørelsen)

Træthed

Bevidsthedssvækkelse

Kramper

Neurologiske udfald

Behandling

Saft, koncentreret sukkeropløsning

Årsag

Insulin overdosering

Insulinom

Akohol (hæmmet glukoneogenese ved alkoholindtagelse)

-> dette ses specielt hos fastende og børn

Hyperglykæmi

Slå evt. op

9.3 Hormonal regulering af calcium- og fosfat-stofskiftet

9.3.1 Generelt

9.3.1.1 Redegøre for organismens calcium- og fosfat-depoter og deres omsætning

Ca ²⁺	TOTAL 1-2kg	LEGEMSIINHOLD			EXTRACELLULÆRT 0,10 %
		PR. KG LEGEMSVÆGT 463 mmol	KNOGLEVÆV 99 %	INTRACELLULÆRT 1 %	

Calcium

Depoter (99% findes i knoglerne (2 former))

Hurtigt udskiftelig form

Udgør meget lille del af knogle-calcium

Kan hurtigt ske forskydninger herimellem om Ca²⁺ i ECV

betydning for regulation af [Ca²⁺]_{plasma}

Bevægelse på ca. 500mmol/døgn (frem og tilbage)

Langsomt udskiftelig form

Udgør stabil calciumfraktion

udveksles vanskeligt med Ca²⁺ i ECV

Betydning for knoglernes konstante remodelering

knogleresorption <-> formation

100% om året for børn / 20% for voksne

Udveksling med ECV ca. 7,5mmol/døgn

Omsætning

3 organsystemer vigtige for calcium

Tarmkanalen og nyrene

Nettoabsorption fra tarm afbalancerer

<-> udskillelse via urin (ca. 2,5mmol/døgn)

99% udfiltreret -> reabsorberes

Knoglerne

Bevægelser ud og ind = samme størrelse

Daglig indtagelse

ca. 1 g

nettoabsorption på 10%

absorption + diffusion ud / aktiv sekretion

Fosfat

Depoter

85% i knoglerne (ca. 600g)

6% i muskler (blødt væv) (ca. 100g)

Konc. i plasma: ca. 1mmol/L

Omsætning

Ikke nær så reguleret som calcium-stofskiftet

Dog tæt knyttet hertil

Nyrer står for hovedsageligt for regulering (reabsorption)

9.3.1.2 Angive koncentrationer af calcium i forskellige væv og væskefaser

SE 478.

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9.3.1.3 Redegøre for betydningen af en reguleret, extracellulær calciumkoncentration, herunder proteinbinding af Ca^{2+} i plasma, betydningen af ændringer; hypokalcæmisk tetani; betydningen af pH for plasma- Ca^{2+}

Plasma Calcium

Diffusibel form (53%)

Frit, ioniseret Ca^{2+} (47%)

Kompleksbundet Ca^{2+} (6%)

bl.a. til citrat & bikarbonat

Non-diffusibel form (47%) - r

Albumin (37%)

Globulin (10%)

Frit ioniseret Ca^{2+} = vigtigste pool

Betydning for lang række fysiologiske processer

Muskelkontraktion; neuromuskulær transmission

Blodets koagulation

Nervefunktion

Knogledannelse

Hormonfrigørelse / neurotransmitterfrigørelse & senere virkningsmekanismer af disse

Normal hjertefunktion

Hypokalcæmisk tetani

Ved nedsat $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{plasma}}$

-> irritabilitet af nervefibre øges

Lettere tilfælde

tærskel for elektriske og mekaniske stimuli sænkes

Sværere tilfælde

Spontane impulser opstår

-> tetaniske muskelkontraktioner kan opstå selvom nedsat $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{plasma}}$ -> hæmmer neuromuskulær transmission

(lavere mængde frigjort acetylcholin/impuls)

pH & $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{plasma}}$

Stigning af pH (fx ved hyperventilation)

-> øget ionisering af plasmaets proteiner (øget dissociering)

= buffer baser (frigøres ved nedsat $[\text{H}^+]$)

-> kan binde mere Ca^{2+}

-> non-diffusible fraktion \uparrow

-> frit, ioniseret Ca^{2+} \downarrow

-> muskelkramper

Behandling: genånding af respirationsluft (højere CO_2 konc)

9.3.1.4 Redegøre for knoglevævetts dynamik: osteoblaster, osteocytter og osteoclaster; knoglernes remodellering; betydning af alkalisk fosfatase og osteocalcin som markører for knogledannelse

Knoglestruktur

SE CELLEBIOLOGI (KORT!!!!!!)

Krystaller tilnærmelsesvis = hydroxyapatit = $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Ca^{2+} & OH^- , kan erstattes med Mg^{2+} & F^-

Osteoblaster, Osteoclaster, osteocytter

SE CELLEBIOLOGI (DETALJER)

Knoglernes remodellering

SE 572 & SE CELLEBIOLOGI (detaljer)

Mineralisation

Kræver tilstedeværelsen af tilstrækkelige plasma konc. af

Calcium & fosfat

Afhængig af vitamin D

Enzymer med rolle for knogleformationen

Alkalisk fosfatase

Osteonectin

Binder til kollagen

Kompleks -> binder til krystaller

Osteocalcin

Binder sig til hydroxyapatit

Noget secerneret når over i blodbanen

Prod. Stimuleres af $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Markører for knogledannelse

Alkalisk fosfatase & osteocalcin

Forekommer kun fra knoglevæv

Markører for knogleresorption

Hydroxylysin, hydroxyprolin, pyridinolin (rest af tvær-bindinger i kollagen)

Specifikke for kollagen

9.3.2 Vitamin D

9.3.2.1 Redegøre for struktur, forstadier, biosyntese, regulering af produktion, virkningsmekanisme, herunder dannelse af calbindin-D, virkninger på calcium-absorption, -reabsorption og – mobilisering

Struktur & biosyntese (se evt B&L s. 856)

Typer

D_3

Dannes ud fra UV-lys i huden

Tilføres med føden (fisk, lever, mælk)

D_2

Dannes ud fra UV-lys i planter

Tilføres KUN med føden

D_3

???

Vitamin D har meget lidt biologisk aktivitet i sig selv

-> skal modificeres

$7\text{-dehydrocholesterol} \xrightarrow{\text{UV}} \text{cholecalciferol (D}_3) \xrightarrow{\text{lever}} 25\text{-hydroxycholecalciferol} \xrightarrow{\text{nyre}} 1,25\text{-dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)}_2\text{D}_3)$

$\text{Ergosterol} \xrightarrow{\text{UV}} \text{Ergocalciferol (D}_2) \xrightarrow{\text{lever}} 25\text{-hydroxycholecalciferol} \xrightarrow{\text{nyre}} 1,25\text{-dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)}_2\text{D}_3)$

Vitamin D 25-hydroxyleres i leveren

-> 1-hydroxyleres i nyren

Alternativt 24-hydroxyleres (-> 24,25.....) måde at inaktivere vitamin D (nok)

Vitamin D_2 & D_3 har samme biologiske effekter hos mennesket (= Vitamin D)

Bundet til α -globulin i blodet (alle former)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Regulering af produktion

- Stimulation af 1-hydroxylering (hastighedsbestemmende trin)
 - PTH (stimuleres selv af lavt Ca^{2+} , men virker her uafhængigt)
 - Nedsat [fosfat] & [calcium] (hver for sig)
 - Mangel på 1,25-(OH)₂-D
 - Prolaktin & østrogen
- Regulering af 25-hydroxylering
 - Syntesen reguleres via produkt inhibition fra 1,25-(OH)₂-D

Virkningsmekanisme

- Virker gennem den generelle mekanisme for steroid-hormoner
 - Bindende prot. Både i kerne & cytoplasma
 - Binding -> inducerer receptor fosforylering
 - > kompleks binder til vitamin D regulatorisk DNA-seg.
 - SE 614
- En stor virkning
 - > dannelse af Calbindin'er (calbindin-D)
 - en række calcium bindende prot.
- Anden virkningsmekanisme (hurtig)
 - Via øgning af cGMP & $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{intracellulær}}$

Virkninger

- Stimulerer absorption af Ca^{2+} -ioner fra tarmen mod koncentrationsgradient
 - Flere Ca^{2+} -aktiveret ATPase & calbindin
 - = hoved virkning
- Stimulerer knogleresorption
 - Via osteoblaster (eneste med receptor for vitamin D)
 - > parakrint signal -> osteoclaster
 - + rolle i mineralisering af osteoid (uden -> mindre kollagen prod.)
 - (-> svag knogle)
- Undertrykker direkte gen -> syntese af PTH
 - Via receptor & calbindin
- Stimulerer renale calcium-reabsorption (svag virkning)
- Stimulerer calcium-transport -> skelet- og hjerte-muskulatur
- Desuden
 - Phosphat & Magnesium absorption fra tarmen
 - Phosphat mobilisering fra knogler
- Sammenlagt
 - Øget plasma konc af calcium (og fosfat)

9.3.3 Parathyreideahormon (PTH)

9.3.3.1 Redegøre for syntese, sekretion og relation til Ca^{2+}

Struktur & Syntese

- Peptidhormon (9000MW; 84AA)
- Dannes i Gll. parathyreideae
- Syntetiseres fra større forgænger-molekyler
 - Prepro-PTH (115AA) – pro-PTH (90AA) -> PTH (84AA)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

N-terminal (1-27) = biologisk aktiv

Sekretion

Exocytose af granula med PTH

Kløvning kan foregå for at forhindre frigivelse af intakt hormon

Cyklisk sekretion

Størst om natten (og med stigende alder)

Regulering (relation til Ca^{2+})

Sekretion af PTH = inverst relateret til $[Ca^{2+}]_{\text{plasma}}$

Via negativt feed-back

Nedsat $[Ca^{2+}]_{\text{plasma}}$ og/eller $[\text{fosfat}]_{\text{plasma}}$ -> øget PTH sekretion & syntese

Forhøjet $[Ca^{2+}]_{\text{plasma}}$ -> nedsat PTH sekretion & øget nedbrydning

Parathyroideae-celler

Har membran-bundet ioniseret $[Ca^{2+}]_{\text{plasma}}$ -sensor

Binding af Ca^{2+} -> aktivering af phospholipase C

-> inaktiverer adenylyl cyclase

-> fald i cAMP

-> stopper exocytose af PTH

Virkningsmekanisme

Via G-bundet prot

-> cAMP

9.3.3.2 Redegøre for virkninger på knogle, nyre og mave-tarmkanal

Samlet virkning

Øge $[Ca^{2+}]_{\text{plasma}}$

Sænke $[\text{fosfat}]_{\text{plasma}}$

Virkninger på knogle

Øger knogleresorptionen

Bl.a. via øget osteoclast-aktivitet

Har selv receptor (men osteoblast skal være tilstede)

-> større bølget overflade (og større celle)

(og via knoglevæskes Ca^{2+} -> ECV)

Virkninger på nyre

Øger reabsorption af Ca^{2+} fra nyren

Ascenderende del af Henle's slynge + distale tubulus

Inhiberer reabsorption af fosfat i proximale tubulus

-> øget fosfat-udskillelse i urin (phosphoretisk)

-> undgår dannelsen af Calcium-fosfat komplekser

I vigtige væv (farligt)

Inhiberer reabsorption af Na^+ & bikarbonat i proximale tubulus

Forhindrer metabolsk alkalose (måske)

Stimulerer syntesen af 1,25-(OH)₂-D (vigtig!)

Via protein kinase A -> fosforylering af enzym til proces

Virkninger på mave-tarmkanal

Indirekte virkning via stimulation af 1,25-(OH)₂-D-syntese i nyrer

-> øget Ca^{2+} -absorption fra tarmen

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9.3.4 Calcitonin

9.3.4.1 Redegøre for cellulær oprindelse, struktur, biosyntese herunder relation til calcitonin-genrelateret peptid (CGRP); syntese og sekretion; relation til koncentrationen af calcium i plasma; virkninger

Cellulær oprindelse, Struktur, Biosyntese

C-celler i Gl. thyreioidea (parafollikulære celler...fra ultimobranchiale legeme)

Peptidhormon (3400MW; 32AA)

Disulfid-ring N-terminalt (7 "medlemmer")

Amideret C-terminalt (prolinamid)

Biologisk aktive del i midten

Syntese fra primært RNA-transkript -> preprocalcitonin

-> procalcitonin -> calcitonin

Sker i nogle celler (fleste i gl. thyroidea)

Alternativ syntese fra samme primære RNA transkript

-> preprohormon -> prohormon -> Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)

Findes i plasma (nok fra perivaskulære nerver)

Potent vasodilator / positiv inotrop på hjertet

Sekretion

Som andre peptidhormoner

Regulation

Hovedstimulus

Stigning i $[Ca^{2+}]_{\text{plasma}}$

Mindre stimuli

Indtagelse af mad

-> uden at forøge $[Ca^{2+}]_{\text{plasma}}$

Dette respons = medieret via gastrointestinale hormoner

Gastrin mest potent

Virkninger

Hurtigt fald i $[Ca^{2+}]_{\text{plasma}}$

Pga inhibition af knogleresorption (hæmmer osteoclaster)

Stimulerer osteoblaster

Fysiologisk antagonist til PTH

Sænker dog OGSÅ $[fosfat]_{\text{plasma}}$

-> får fosfat -> knogle

Betydning af calcitonin hos mennesker

= uklar

9.3.4.2 Redegøre for samspillet mellem på den ene side plasma-calcium og -fosfat og på den anden side vitamin D, PTH og calcitonin

PTH & Vitamin D -> øger $[Ca^{2+}]_{\text{plasma}}$

Calcitonin -> nedsætter $[Ca^{2+}]_{\text{plasma}}$

SE B&L s. 868 fig. 48-16

9.3.4.3 Beskrive knoglesygdommene: osteoporose, osteomalaci, engelsk syge (rachitis) og deres relation til den hormonale regulering af calcium- og fosfat-stofskiftet

Osteoporose (knogleskørhed)

Knoglevævetts sammensætning er normal

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Mængden er reduceret

-> deraf følgende risiko for brud

Skelettets styrke er alvorligt svækket

-> selv små ydre påvirkninger -> brud

evt. Kroppens egen vægt

Rammer først og fremmest kvinder

Pga postmenopausale knogletab

Engelsk syge (rachitis)

Ved mangel på vitamin D

-> kroppen kan ikke producere 1,25-(OH)₂-D

-> reduceret Ca²⁺-absorption fra tarmen

-> lav [Ca²⁺]_{plasma}

Hos børn

-> reducerer aflejring af Calciumsalte i grundsubstans (knogler)

-> knoglevævs mekaniske styrke reduceres

-> knogler, som bærer legemsvægt

-> deformeres

(ikke forkalkede)

-> hjulbenethed

-> knoglerne brækker lettere

Meget sjælden i skandinavien (dog hyppigere blandt indvandrere)

Osteomalaci

Mangel på vitamin D hos voksne

-> skelettet tappes for calcium

, idet PTH ↑ (pga lav [Ca²⁺]_{plasma})

Speciel form for folk med nyresvigt

Nyrerne = ødelagte

-> ingen produktion af 1,25-(OH)₂-D

selvom krop har nok vitamin D

Ostitis deformans (Pagets knoglesygdom)

Ses øget osteoklastaktivitet

-> Udbredt knogleresorption

-> kompensatorisk dannelse af dårligt org. knoglevæv

Ostitis fibrosa cystica generalisata (von Recklinghausens sygdom)

Ses forhøjet [Ca²⁺]_{plasma}

-> skøre knogler

pga afkalkning -> erstatning med bindevæv

Hyper-parathyreiodisme

Kan forekomme pga

Hyperplasi / tumor i en/flere gll. parathyreioideae

= primær hyperparathyreiodisme

Langvarig hypocalcæmi -> hyperplasi af gll. parathyreioideae

= sekundær hyperparathyreiodisme

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Symptomer

- Stigende $[Ca^{2+}]_{\text{plasma}}$ (nedsat $[\text{fosfat}]_{\text{plasma}}$)
- Konfusion
- Nyresten (pga øget renal udskillelse af Ca^{2+})
 - > nyrerne ødelægges
- Knoglesmerter (pga øget nedbrydning)
- Muskelsvaghed

Hypo-parathyreiodisme

Kan forekomme pga

- Atrofi / uheldig gl. thyreiodeakirurgi (hvor mindst 3 gll. fjernes)
- Autoimmun betændelse

Symptomer

- Nedsat $[Ca^{2+}]_{\text{plasma}}$ -> hypokalcæmisk tetani (SE 574)
- Nedsat 1,25-(OH)₂-D (forøget $[\text{fosfat}]_{\text{plasma}}$)

Behandling

Akut

- Tilførsel af Calcium
 - > undgå muskelkramper i diaphragma
 - = respirationsstop

Længere sigt

- Tilførsel af vitamin D
 - > normalisering af $[Ca^{2+}]_{\text{plasma}}$

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9.4 Hypothalamus og hypofysen

9.4.1 Hypothalamus

9.4.1.1 Redegøre for relationen til hjernen

Hypothalamus er en del af mellemhjernen (diencephalon)

Centre i hypothalamus: Vigtige for opretholdelse af homeostasen

- Appetit
- temperatur
- Vand/saltbalance
- Stofskifteregulering

Påvirker samtidig aktivitet i sympatiske nervesystem

Afferente fibre fra: Thalamus

 Det retikulære aktiverende system

 Amygdala

 Olfaktorius

 Hippocampus

9.4.1.2 Redegøre for relationen til hypofysen: neurale forbindelser; eminentia mediana; portal cirkulation

Hypofysen (glandula pituitaria; 12x8 mm, 0,5g)

- Ligger i sella turcica, os sphenoidale

Inndeling: Forreste del (adenohypofysen)

 Mellemste del (mellemlappen, rudimentær for mennesket)

 Bageste del (neurohypofysen, strukturelt del af hypothalamus)

 Hypofysestilken (indeholder banen tractus hypothalamo-hypophysialis)

Hypofysestilken:

 Fra hypothalamus (tuber cinereum) -> hypofysen

 Blodforsyningen speciel her:

 a. hypophysialis superior

 -> første kapillærnet omkring eminentia mediana

 Eminentia mediana er et lille område lige ved hypofysetilhæftningen.

 -> nær kontakt mellem kapillærer og hypothalamiske neuroner.

 Frigiver hypofysiotrope hormoner

 -> lang portal vene gennem hypofysestilken (vv. portales hypophysiales)

 -> andet kapillærnet i adenohypofysen står i nær kontakt med endokrine celler i forlappen.

 -> efferente vener til durale sinus

 a. hypophysialis inferior

 -> forsyner via et kapillærnet neurohypofysen

 -> sender en kort portal vene til det andet kapillærnet i adenohypofysen

 Derved skabes portal cirkulation

 -> efferente vener til durale sinus

For celleopdeling: **SE anatomi**

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Neurale forbindelser

Adenohypofysen: Neuroendokrint fra hypothalamus

Neurohypofysen: Neuroner i hypothalamus

-> sender axoner ned gennem eminentia mediana + hypofysestilken.

-> Terminale opsvulmninger i neurohypofysen

Afgiver hormoner til blodbanen

-> fungerer altså neuroendokrint.

9.4.1.3 Redegøre i hovedtræk for struktur og funktion af de hypothalamiske hypofysiotrope hormoner: Cortico-releasing hormone (CRH), Thyrotropin-releasing hormone (TRH), Væksthormon-releasing hormon (GRH), Væksthormon-hæmmende hormon (GIH, somatostatin), Luteiniserende hormon releasing hormon (LHRH= Gonadotropin releasing hormone, GnRH), prolaktin-inhiberende hormon (PIH)

CRH (Corticotropin-releasing hormone):

Struktur: 41 aminosyrer

Syntetiseres i nucleus paraventricularis

Secerneres rytmisk (ca. 3 timer pr. puls)

Funktion: Stimulerer frigivelse af: ACTH

β - og γ -lipotropin

β -endorphiner

α -MSH (melanocyt stimulerende hormon)

-> muligvis via cAMP pathwayen

Stimulation: Stress

Aktivering af immunsystemet

Hypoglycæmi

Shock

Kulde

Frygt

Smerte

Hæmning: Kortisol

TRH (Thyrotropin-releasing hormone):

Struktur: Tripeptid (MW=362)

Modificeret både C- og N-terminalt

Syntetiseres primært i nucleus paraventricularis

TRH genet koder for 6 kopier af prepro TRH

-> Spaltes til TRH ved proteolyse

Funktion: Stimulerer frigivelse af: TSH (Thyroidea stimulerende hormon)

-> muligvis via Ca^{2+} pathwayen

Prolaktin

Stimulation: Østrogen (hyperthyreodisme øger ikke TRH frigivelsen)

Hæmning: Down regulering (TRH selv)

T_3 (selv ved manifest hyperthyreodisme kun 50% hæmning)

GRH (væksthormon-releasing hormon):

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Struktur: Findes i 3 molekulære former (37,40 og 44 aminosyrer)
To største former lige potente og biologiske
Syntetiseres i nucleus arcuatus
Funktion: Stimulerer frigivelse af: GH (Growth hormone)

Somatostatin, (Væksthormon-inhibiting hormon; GIH):

Struktur: Tetradekapeptid (14 aminosyrer)
Syntetiseres i nucleus periventricularis anterior
-> også i pancreas
Funktion: Multipotent hormoninhibitor
Hæmmer i hypofysen: GH (Growth hormone)
TSH (Thyroidea stimulerende hormon)
Hæmmer i hypothalamus: GRH (Væksthormon-releasing hormon)
Hæmmer i pancreas: Insulin
Glucagon
Hæmmer i ventriklen: Gastrin
-> virker muligvis via et inhibitorisk G-protein (både cAMP og Ca²⁺ pathwayen)

GnRH (gonadotropin-releasing hormone; LHRH):

Struktur: Dekapeptid (10 aminosyrer)
Modificeret både N- og C- terminalt
N-termt: pyroglutamyl
C-termt: Lysinamid-rest
Funktion: Stimulation af: LH (Luteiniserende hormon)
-> størst effekt på denne
FSH (Follikel stimulerende hormon)

PIH (Prolaktin-inhibiting hormone):

Struktur: Dopamine
Syntetiseres primært i nucleus arcuatus
Funktion: Hæmmer sekretion af: Prolaktin
Har en tonisk virkning på hypofysen

9.4.2 Hypofysens hormoner; Forlappen

9.4.2.1 Redegøre i hovedtræk for struktur, sekretion og virkninger af thyroidea-stimulerende hormon (thyreotropin, TSH), adrenocortikotrop hormon (corticotropin, ACTH), luteiniserende hormon (LH), follikel-stimulerende hormon (FSH), prolaktin og væksthormon

TSH (Thyroidea-Stimulerende Hormon, thyreotropin)

Struktur

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Glykoprotein (28.000MW)

4 subunits

2 α -kæder (96AA hver)

identiske med samme i LH, FSH, hCG

2 β -kæder (110AA hver)

ansvarlige for biologiske aktivitet

Produceres i pars distalis, adenohipofyse

$T_{1/2} = 1$ time

Sekretion

Kommer i pulsølger ca. 6 & dag

Højst aktivitet ved midnat

Ikke relateret til søvn/vågen-tilstand

Funktion

Virker på thyroidea epithelcellernes overflade

Via G_s -protein \rightarrow cAMP, IP_3 & Ca^{2+} (formodentlig)

”Minut” effekt

Iodoptagelse fra blodbanen \uparrow (via cAMP)

Endocytose af kolloid

Proteolyse af thyreoglobulin;

frigørelse af T_4/T_3 til blodbanen

Glucose oxidation \uparrow

\rightarrow NADPH \uparrow \rightarrow oxidation af $I^- \rightarrow I_2$

via H_2O_2 & thyr. peroxidase

+ gendannelse af H_2O_2

bruger NADPH

”timer til dage” effekt

DNA \uparrow , RNA \uparrow , protein \uparrow

\rightarrow cellestørrelse \uparrow , celleantal \uparrow

\rightarrow follikeldannelse

Kronisk høje TSH levels \rightarrow vækst af gl. thyroidea (struma)
bedste indikator for thyroideafunktion (screening)

Stimulation

TRH (Thyrotropin Releasing Hormone)

fald i thyroideahormoner \rightarrow stigning i [TSH]

(negativt feed-back)

Hæmning

Forøgelse af fri $[T_3]$ \rightarrow hæmmer frigørelse af TSH

T_4 har ingen effekt

ACTH (AdrenoCorticoTrop Hormon, Corticotropin)

Struktur

Enkeltstrenget peptid (4500MW, 39 AA)

Dannes ud fra POMC (Pro-opiomelanocortin) (265AA)

kæde med ACTH + β -lipotropin

ingen kendt funktion

\rightarrow omdannes til β -end & andet lipotropin

Flere MSH-sekvenser (α i ACTH, β & γ)

Første 24 aminosyrer indeholder biologiske aktivitet

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Sekretion

Døgnsvingninger i sekretion

top – et par timer før personen vågner
følger ændringer i søvnmønsteret ("jet-lag")

Pulsatorisk

ca. hver 20. minut

(svingninger fortsætter ved bevidstløshed, blindhed, konstant mørke)

$T_{1/2} = 15\text{min}$

Findes ubundet i plasma

Funktion

Stimulerer steroidproducerende områder i binyrebark

(især glukokortikoider)

Indeholder MSH-sekvenser (Melanocyt Stimulerende Hormon)

-> øget pigmentering

Hæmmer CRH-frigivelse (Short loop negativ feedback)

Testes klinisk ved indgift af kortisol-hæmmer

normalt individ -> stigning i [ACTH]

Stimulation

CRH, ADH (vasopressin), AII, stress (fysisk, kemisk, emotionel)

Hæmning

Kortisol (blokerer CRH's virkning)

negativ feed-back

LH (luteiniserende hormon)

Struktur

Glykoprotein (28000MW)

2 subunits

α -kæde (92AA)

identisk med α for FSH, TSH, hCG

β -kæde ()

unik

Bindes til membranreceptor

-> G-protein -> cAMP

Sekretion

Secerneret pulsatorisk: 1 time

$T_{1/2} = 1\text{ time}$

Cirkulerer frit i plasma

-> udskilles renalt (udnyttes ved graviditetstests)

Funktion

Regulerer udvikling, vækst, pubertet & reproduktion

Kvinden

stimulerer theca-celler i ovariet

ovulation (med FSH)

dannelse af corpus luteum (med FSH)

østrogen- og progesteron-sekretion

Manden

Øger dannelsen af testosteron i Leydigske celler (testes)

Stimulation

Michael og Erik – Noter til fysiologi

GnRH (s. LHRH = Luteiniserende Hormone-Releasing-Hormone)
fælles med FSH (kan dog reg. uafhængigt på ukendt vis)
kønshormoner unfluere på denne regulation
positive & negativ feed-back
GnRH ↑ -> LH ↑ <-> FSH ↑^(mindre)

Hæmning

Østrogen

Androgen

Progesteron

Akut progesteron -> stimulerer LH

Kronisk progesteron -> hæmmer LH (p-piller)

FSH (Follikel-Stimulerende Hormon)

Struktur

Glykoprotein (33000MW)

2 Subunits

som LH (forskellig β-kæde)

Bindes til membranreceptor

-> G-protein -> cAMP

Sekretion

Varierer med menstruationscyklus

derudover pulsatorisk frigørelse: ca. 1 gang /time

T_{1/2} = 3 timer

Cirkulerer frit i plasma -> udskilles renalt (graviditetstest)

Funktion

Regulerer udvikling, vækst, reproduktion

Kvinden

Inducerer (med LH)

Ovulation

Dannelse af corpus luteum

betydning for tidlig follikelmodning

Manden

Stimulerer dannelsen af spermatozoer (sædprod. epithel)

Stimulation

Kan reguleres uafhængigt af LH-sekretion (trods fælles GnRH)

GnRH

Activin

Hæmning

Østrogen, follistatin (binder nok activin), Androgener, prolactin

-> hæmmer GnRH's virkning (frigivelse) på FSH

Inhibin

hæmmer FSH-sekretion

prod. i Sertoli-cellerne i testes + granulosa-celler i ovarier

Prolaktin

Struktur

enkeltkædet protein (23000MW) (198AA)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

3 disulfid broer

struktur meget lig GH (receptor formodentlig ligesådan)

Sekretion

secerneres hovedsageligt om natten hos ikke-lakterende

Graviditet

sekretion \uparrow i 1. trimester

-> stiger gradvist herfra -> fødsel

sekretion falder efter fødsel

ved amning -> sekretion \uparrow

Funktion

Deltager i brystudvikling i pubertet & under graviditet

Ansvarlig for mælkedannelsen

Hæmmer GnRH

Stimulation

Ved amning, bryststimulation, mekanisk stimulation af cervix uteri

TRH virker som releasing factor

Hæmning

Fysisk og emotionelt stress

Væksthormon

SE 586 (neden under)

9.4.2.2 Redegøre i hovedtræk for væksthormonets struktur og biosyntese; sekretion, hypothalamisk regulering (GRH og somatostatin), forekomst i cirkulationen; virkninger samt virkningsmekanisme

Struktur / Biosyntese

enkeltkædet polypeptid (22000MW)(191AA)

-> danner 4 helix, forbundet af tynde loops

strukturel homologi med prolaktin (og overlappende virkninger)

Sekretion

Secerneres pulsativt: ca. 2 timers intervaller (oven i basal sekretion)

GHRH's binding til membran-receptor

-> cAMP & Ca^{2+} -> GH sekretion

Bundet til protein i plasma

struktur som extracellulære del af receptor

Regulation

Stimulation

GRH fra hypothalamus

Mangel på energikilder (hypoglycæmi, faste, muskelarbejde)

Fysisk & psykisk stress; operation

Aminosyrer (fx Arginin)

TSH, basal kortisol, prostaglandiner, α -adrenerg stimulation, glukagon

Hæmning

Somatostatin (GIH) fra hypothalamus

frie fedtsyrer (fedme), hyperglycæmi

adrenerge og dopaminerge antagonist; β -stimulation

GH, somatomediner, graviditet, høje kortisolniveauer

(mange glukokortikoider til børn -> vækstretardering)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Virkningsmekanisme

GH binder til membranreceptor

SE næste spørgsmål

effekt på længdevækst & proteinsyntese (og mange andre)

-> virker via Insulin-Like growth factors 1 & 2 (Somatomediner)

SE næste spørgsmål

Virkninger

Anabolisk

fremmer aminosyreoptagelse

DNA-transkription & mRNA-translation i celler

--> øget proteinsyntese

Øger knoglevækst

via effekt på epifyseskiverne (chondrogenesen og ossifikationen)

Hypertrofi & hyperplasi af indre organer

Diabetogen (anti-insulin)

nedsætter glukoseoptagelsen & vævets insulinfølsomhed

øger glykogenolysen -> øget [glucose]_{plasma}

Ketogen effekt

nedsætter proteinkatabolismen

øger lipolyse (især ved lave insulinkonc.: sukker kan ikke komme ud af celler)

-> ketonstoffer i leveren

Nødvendig for normal β -celle funktion i pancreas (-> insulindannelse)

Fremmer Renin-Angiotensin-Systemet

-> øger dermed extracellulærvæsken

Øger Calcium-absorption

Mindsker natrium-, kalium- og fosfatudskillelsen i nyrerne

9.4.2.3 Redegøre for væksthormonreceptoren, betydningen af somatomedinerne, IGF-1 og regulering af vækst: ernæringens betydning, vækstperioder, hormonale effekter (thyreoidea-hormon, væksthormon, kønshormoner, insulin)

Væksthormon-receptoren

Undertyper findes i mange forskellige væv

bl.a lever, fedtvæv

Tilhører familie af receptorer

glykoprotein, disulfid-bundne subunits

-> spænder sig over membranen

Længden af cytoplasmatiske hale varierer (væv -> væv)

1 GH molekyle -> bindes til 2 receptorer

2 forsk. sekvenser på GH -> 2 samme sites på 2 receptorer

-> dimerisation -> tyrosin kinase

-> virkning udført af nydannede tyrosin-kinase

Forklarer, at højt niveau af GH -> inhiberer GH

idet de blokerer receptorer

Insulin-Like Growth Factors (Somatomedinerne)

Enkelt-kæde peptid (ca. 7000MW)(IGF1 – 70AA)

Stort sekvens-homologi med pro-insulin

Dannes i leveren efter GH stimulation

medierer fleste af GH's effekter

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Bundet til carrier-proteiner i plasma (mindst 6)

-> langt plasma halveringstid

Hæmmes af

faste, insulin, østrogener

Betydning af væksthormon

Især betydning for knoglevækst i tidlige leveår

Samspil med thyroideahormoner

Omkring pubertet

Vækst mindre afhængig af væksthormon

Stimuleres hovedsageligt af kønshormoner

-> stimulerer først -> senere lukning af epifyseskiver

= vækststandsning

Protein-rigt måltid

-> øger [GH]_{plasma}

9.4.2.4 Beskrive dværgvækst, hypofysær kæmpevækst, akromegali

Dværgvækst

skyldes underproduktion af GH

nedsat aktivitet af cirk. somatomedin / manglende vævsvælsomhed

evt receptordefektor GH / IGF

-> nedsat længdevækst

Hypofysære dværge

Lidelsen skyldes GH defekter

Indtil pubertet

-> Legemsproportioner svarer til kronologiske alder

Voksne

-> præget af ungdommelige træk (modnes ikke kønsmæssigt)

Veludviklet intellekt (modsatning til hypothyreoide dværge)

Hypofysær kæmpevækst

Overproduktion af GH i barnealder (inden epifyseskiver er lukkede)

-> Kæmpe vækst (Didn't see that one coming, eh...?)

Meget høje, lange arme

Akromegali

Overproduktion af GH efter lukning af epifyseskiver

Skyldes hyppigst adenom i GH-producerende celler

Evt GH-producerende pancreastumor

-> Kraftig ofte deform knoglevækst, især perifere dele af skelet

Underkæbe, næse, hænder, fødder

-> Meget grove træk

-> Forstørrelse af fleste indre organer

-> Diabetes Mellitus

9.4.2.5 Beskrive effekterne af misbrug af væksthormon

Anabolske virkning

-> anvendt af idrætsfolk for at øge muskelmassen

-> dopingsmiddel (forbudt)

Anvendelse -> fx

Diabetes Mellitus (type II)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

langvarigt brug
evt som akromegali (eget forslag)

9.4.2.6 Redegøre i hovedtræk for gonadotropiner (FSH, LH) og prolactins struktur, receptorer og virkninger (follikeludvikling, luteinisering, virkning på Sertoli- og Leydigceller, spermatogenese; virkning på ovariecyklus og mælkesekretion)

SE 586 (intet mere om receptorer i B&L)

9.4.2.7 Beskrive sekretion af prolaktin ved stress, graviditet, diegivning

Stresspåvirkning, graviditet, diegivning, muskelarbejde, div. neurofarmaka (dopaminantagonister)

-> øger sekretion af prolaktin

Dopaminagonister (fx bromokriptin)

-> hæmmer prolaktin sekretion

virker ligesom organismens eget PRL-IH

9.4.2.8 Beskrive følger af hyperprolactinæmi og relationen til impotens og amenorré

Hypofysesvulster

Udgør ca. 20% af alle interkranie svulster

Næsten altid godartede

Vanskeligt tilgængelige (svære at fjerne kirurgisk)

Ved vækst

-> kan trykke på chiasma opticum -> synsforstyrrelse
(bitemporal hemianopsi)

Prolactinomer (hypersekretion, hyperprolactinæmi)

Prolaktinproducerende hypofysesvulster (godartet)

Kvinder

-> unormal mælkeproduktion (galactorrhoe)

-> ophør af menstruationsblødningerne (amenorrhoe)

Mænd

Impotens, nedsat testosteron

Begge køn

Undertrykkelse af gonadefunktionen

Nedsat seksuallyst (libido)

9.4.3 Hypofysens hormoner; mellemlappen

9.4.3.1 Redegøre for melanotropinens relation til celletyper

MSH (melanocytstimulerende hormon, melanotropin)

Forkommer i tre typer: α -MSH

β -MSH (ikke påvist hos mennesker i hypofysen)

γ -MSH (ikke påvist hos mennesker i hypofysen)

α -MSH dannes i pars intermedia (adenohypofysen)

I føtallivet primært

-> Voksenalder kun påvist forstadier i hypofysen

-> ingen eller ringe mængder α -MSH cirkulerende i blodet

9.4.3.2 Redegøre for syntesen af propiomelanocorticotropin og dets differentielle processering i forlap og mellemlap

Corticotrope celler syntetiserer glykoproteinet Pro-opiomelanocortin (POMC)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Pars distalis (adenohypofysen):

POMC kløves posttranslatorisk i de corticotrope celler til:
ACTH (indeholder sekvenser af α -MSH)
 β -lipoprotein (E-LPH; ingen kendt funktion)

Pars intermedia (mellemlappen):

POMC kløves her posttranslatorisk til:
MSH

9.4.3.3 Redegøre for betydningen af melanotropiner for pigmentering

MSH tilførsel stimulerer melanindannelse i melanocytter
-> allerede indenfor 24 timer ses øget pigmentering
De fysiologisk forekommende (små mængder) MSH har umiddelbart ingen betydning
Melanocytter producerer selv MSH
-> muligvis autokrin eller parakrin stimulering
ACTH har en melanocytstimulerende virkning
-> sekvens fælles med MSH

9.4.4 Hypofysens hormoner; Baglappen

9.4.4.1 Redegøre for Vasopressin og Oxytocins relation til celletyper

Begge hormoner er Nonapeptider (9 aminosyrer)
-> seksleddet ring + hale af 3 aminosyrer
Hormonerne adskilles kun ved positionerne 3 og 8

Vasopressin (ADH, antidiuretisk hormon)

Syntetiseres af neuroner i nucleus supraopticus
-> dannes som længere polypeptid-forstadium
indeholder også en sekvens for ADH-neurofysin

Oxytocin

Syntetiseres af neuroner i nucleus paraventricularis
-> Dannes som længere polypeptid-forstadium
Indeholder også en sekvens for Oxytocin-neurofysin

Frigivelse sker ved følgende forløb

Axoner løber gennem:
-> tractus hypothalamo-hypophysialis
-> baglappen (neurohypofysen)
Frigiver hormonet via exocytose til blodbanen (a. hypophysialis inferior)
Transporten langs axonerne sker ved anterograd axoplasmatiske transport fra perikaryon -> nerveterminalerne i neurohypofysen.

9.4.4.2 Redegøre for biosyntese, neuronal transport og sekretion

Jvf. 596

9.4.4.3 Redegøre for virkninger af Vasopressin; Vasopressin-receptor på glat muskulatur og nyretubuli; styring af sekretion; osmotisk stimulation, betydningen af plasmavolumen og blodtryk

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Virkning af Vasopressin (ADH)

Betydning for organismens væskebalance

Øger tilbageresorptionen af vand i nyren

-> antidiurese

Jvf. evt. 546

Karkontraherende effekt -> øger blodtrykket

Vasopressor effekten

-> Anføres at dette fænomen kun ses ved ekstreme ADH konc.

Nyrene undersøgelser tyder dog på en vis effekt ved

fysiologiske konc. (hvert fald på hudkar)

9.4.4.4 Redegøre for hypersekretion og diabetes insipidus

Diabetes insipidus

Sjælden sygdom

Symptomer: Mangelfuld koncentreringsevne i nyrene

-> kraftig vanddiurese

Urinvolumen kan overstige 20 l pr døgn

2 typer af diabetes insipidus hver med sin årsag:

Neurogen diabetes insipidus

Skyldes manglende/formindsket udskillelse af ADH

-> Stammer fra gl. pituitaria

Nefrogen diabetes insipidus

Skyldes manglende/formindsket respons på ADH i samlerørene

-> Receptorerne virker ikke

Manglende indsættelse af aquaporiner i

membranen.

Defekte aquaporiner

Behandling: Neurogen diabetes insipidus kan behandles med exogent administreret ADH

- Nefrogen kan umiddelbart ikke behandles

Hypersekretion

Hypersekretion af ADH medfører:

Ekstremt lav døgndiurese (ned til 0,5 l)

Maksimal urinosmolaritet (mellem 1200-1400 mosmol/l)

-> samme gældende for osmolariteten i nyrepapillen

9.4.4.5 Redegøre for oxytocins virkning på mælke-ejection og uterin-muskulatur

Oxytocin:

Fremkalder kontraktioner i den gravide uterus

-> specielt omkring fødselstidspunktet (man mener ikke det initierer fødslen)

-> virker gennem oxytocin-receptorer på de glatte muskelceller i uterus

Receptorerne opreguleres ved østrogenpåvirkning

Fremkalder refleks i mammae (mælkenedløbsrefleks)

-> sensorisk stimulus af papilla mammae

-> frigivelse af hormonet

Michael og Erik – Noter til fysiologi

-> kontraktion i de myo-epitheliale celler omkring
kirtelalveoler og udførselsgange.

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9.5 Gld. Thyreoidea og jod-stofskiftet

9.5.1 Redegøre for syntesen af thyroxin og trijodthyronin, reverse T3; betydningen af thyroglobulin
SE 602

9.5.2 Redegøre for jod-stofskiftet, jodkoncentreringsmekanismen, peroxidasereaktionen, endocytose af kolloid, dejodering (deiodinasen)

Daglige jod-optagelse

Variereer betydeligt i verden

Afhængig af jordbund & drikkevand

+ kostsammensætning (kulturelt betinget)

Danmark (relativt jodfattigt område)

Ca. 80µg / dag

Optagelse = udskillelse under steady-state

20 % optages af Gld. Thyreoidea (under normale forhold...større kapacitet)

Optagelse af jod

Thyreoideacellerne optager aktivt jodid fra blodbanen

Mod en kemisk & elektrisk gradient (-50mV, indsidens negativ)

Iod-"fælde"

Transporteres via Na⁺, I⁻ symport

Na⁺-gradient fra Na⁺,K⁺-ATPasen

Stimuleres af

TSH (via cAMP -> evt. Flere symport's)

Hæmmes

Kompetitivt af visse anioner (SCN⁻, ClO⁻, NO₃⁻)

Oubain (på Na⁺,K⁺-ATPasen)

Overføres passivt til apikale membran -> ud i lumen (kolloid)

Straks katalyserer thyreoidea-peroxidase en oxidation af iodid

Peroxidase lokaliseret til apikale membran

Fremmes af TSH,

Hæmmes af sulfonamider



H₂O₂ regenereres via forbrug af NADPH (via NADPH oxidase)

Efter oxidation af iodid

-> bindes straks i 3-stilling af tyrosin-rest på thyroglobulin-meleklyler

Thyroglobulin

Stort glykoprotein (330.000MW)

Indh. Kovalent bundet sulfat & fosfat

Rigt på tyrosin

Produceres i rER -> bliver kraftigt glykosyleret -> Golgi -> subapikale granula

-> secerneret til lumen (kolloid)

udgør 50% af thyrocytters proteinsyntese

Iodering af tyrosin (strukturformler s. 912 B&L)

Hele reaktionsrække katalyseret af thyreoidea-peroxidase

-> MIT (monoiodotyrosin)

-> DIT (diiodotyrosin)

Videre reaktion

Michael og Erik – Noter til fysiologi

DIT reagerer med andet DIT/ MIT (oxidativ kondensering)

-> hhv T_4 / T_3

Sammenkobling foregår mellem tætsiddende MIT/DIT

->Hormon oplagres peptidbundet til thyroglobulin i kolloid

DIT + DIT --> L-3,5,3',5'-tetraiodothyronin (L-thyroxin, T_4) (90%)

MIT + DIT --> L-3,5,3'-triiodothyronin (T_3)(10%)

MIT + DIT --> L-3,3',5'-triiodothyronin (reverse T_3)(<1%; metabolisk inaktiv)

Sekretion af T_4 / T_3

Follikelcellen optager noget kolloid ved pinocytose (indh. T_3 , T_4)

-> danner reabsorptionslakuner i folliklen

Vesikel m. kolloid -> smelter sammen med lysosom

-> fagolysosom

T_3 & T_4 's peptidbinding til thyroglobulin spaltes

-> secernerer til blodbanen

DIT/MIT som frigøres ved proteolyse

-> deionideres -> I genbruges

(af deiodinaser)

Resten af thyroglobulin nedbrydes

T_4 -> største del af sekretion

Omdannes delvist til T_3 (aktivt hormon) i målvæv

Lever, til vis grad nyre

"prohormon" for T_3 + evt virkning selv

T_3 = 5 gange så aktivt som T_4

ved iodmangel -> produceres relativt mere T_3

9.5.3 Redegøre for regulering af thyreoideahormonsekretion, TSH, struktur, aktivitet, effekter på thyreioidea, feed-back regulering

Generelt

TSH vigtigste stimulator af thyrocytter

Uden effekt på C-celler

Thyreioidea-hormoner

-> negativ feedback på TSH

Normal sekretion reguleres ad denne vej (formentligt)

-> negativ feedback på TRH (fra hypothalamus)

virkning har næppe stor rolle (normalt)

TSH

SE 585.

9.5.4 Redegøre for transporten i plasma, herunder proteinbundet jod versus frit thyreioideahormon (måling), betydningen af albumin, prealbumin og TBG (thyroxin-bindende globulin), ændringer i binding

Cirkulation i blodbanen for T_4 & T_3

Frie hormoner

T_4 (0,03%)

T_3 (0,3%)

Bundet til carrier-proteiner

Albumin (15-20%)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Præalbumin
TBG (Thyroxin-bindende Globulin) (ca. 70%)
Lipoproteiner (3%)

TBG

Glykoprotein, α -globulin (63.000MW)

Syntetiseres i leveren

1 TBG \rightarrow kan binde 1 T_4/T_3

Stor bindingsaffinitet

Lav kapacitet (lav konc.)

Albumin & præalbumin

Lavere affinitet

Højere kapacitet

Stimulation af produktion af bindende-proteiner

Østrogen

\rightarrow fald i fri hormon-koncentration (pga mere bundet)

\rightarrow negativt feed-back

\rightarrow øget prod. af hormoner

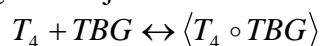
(samtidig mere bundet)

Betydning af TBG (albumin, præalbumin)

Stort cirkulerende reservoir af T_4

Bufferegenskaber \rightarrow modvirker akutte ændringer i Thyroidea aktivitet

1 uge efter fjernelse af Gl. Thyroidea \rightarrow [T_4] = 50% af før



midlertidigt fald i [T_4] \rightarrow venstreforskydning af ligevægt

midlertidig stigning i [T_4] \rightarrow højreforsk. af ligevægt

permanent fald i [T_4] \rightarrow fald i [T_4]

Fald /stigning i [TBG] \rightarrow hhv øget / faldet [T_4]

Binding af thyreioideahormoner til store proteiner

\rightarrow formindsker tab via urin

9.5.5 Redegøre for metabolisme af thyreioideahormon, halveringstid, deiodinaser

Sekretion/aktivitet se 602slut

Halveringstid

Bindingsprocent for T_3 = lidt mindre end for T_4

\rightarrow halveringstid for T_3 = kortere end for T_4

$T_{1/2}(T_4) = 6-7$ dage

Lavere grad af proteinbinding

\rightarrow T_3 er hurtigere virkende end T_4

Deiodinaser

SE 602slut

Nedbrydning af T_4 & T_3

\rightarrow først fraspaltning af jod-atomer (dejodering)

\rightarrow senere deaminerer molekylet

\rightarrow decarboxylering af molekylet

I leveren

mindre del af T_4 & T_3 kobles \rightarrow sulfat / glukuronsyre

Michael og Erik – Noter til fysiologi

- > udskilles med galden -> tarmen
 - > her sker hydrolyse
 - > størstedel reabsorberes
 - > blodbane
 - > lever
 - =enterohepatisk kredsløb

Kun ringe del udskilles med fæces

Resten via urin (Spørg evt lærer om dette!!!!)

9.5.6 Redegøre for effekten af thyreideahormoner, virkningsmekanisme, den kalorigene virkning, virkninger på nervesystemet, virkninger på hjerte- og kredsløb, skeletmuskulatur, katecholaminer, kulhydrat-, protein- og kolesterol-metabolisme og på vækst og udvikling

Virkningsmekanisme

- > går ind i cellen via carrier-medieret, energiafhængig proces (B&L)
 - > bindes til et kerne-receptor-protein -> danner kompleks
 - > binder sig til regulatorisk element på DNA
 - > påvirker transkriptionen
 - > virker desuden på receptorer i cellemembran (carrier?)
 - ribosomer (virker på translation)
 - mitochondrier

Generelle virkninger

- Øger stofskiftet (kulhydrat-, lipid- og proteinmetabolismen øges)
- Øger iltoptagelsen/forbrug (dog ikke i hjerne, gonader, milt)
 - = kalorigene virkning
 - måske via stim. af mitochondrier (vides ikke)
 - RQ ændres ikke
 - > stigning i basal stofskifte
 - > Øget varmeproduktion
 - > dilatation af blodkar (varmeregulation)
 - > øget Cardiac output

Nervesystemet

Fosterstadiet

Hjernens udvikling er uafhængig af TH

TH-produktion begynder i ca. 12 uge

Maternel TSH -> passerer dårligt over placenta

Hyposekretion -> medfører intellektuel retardering (kretinere) (barnealder)

Hypofysen

T3 -> feedback hæmning af TSH + til dels TRH

Hjerte og kredsløbet

- > Øger cardiac output (nok ilt til væv)
 - > frekvens & volumen øges
- Systolisk blodtryk -> lidt op; Diastolisk -> falder
- > atriale arytmie-tendensen
- evt kredsløbskollaps (high-output failure)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

fx ved myxødem
hjertesvigt ses ofte

Tarm

Øger tarmmotilitet
Ved myxødem
reflux ses (afslappet sphincter)

Nyre

TH -> øger RBF & GFR

Kønsorganer

TH nødvendige for menstruationscyklus,
spermiproduktion,
graviditet

Knogler

TH nødvendige for ossifikation
Hårdannelse

Sammenspil med Katecholaminer

Thyreideahormoner afhængige af katecholaminer
Forstærker hinanden
Hormonale samspil ikke nøjere klarlagt

Skeletmuskulatur

øget stofskifte & proteinnedbrydning
-> muskelnedbrydning (forhøjet sekretion)

9.5.7 Redegøre i hovedtræk for gld. thyreideas klinik: undersøgelsesmetoder baseret på fysiologiske principper, hyper- og hypothyreoidisme, myxødem, kretinisme, struma, jodmangel, antithyreoid behandling; (mis)brug af thyreideahormon i behandling af overvægt

Hypothyreoidisme

Nedsat skjoldbruskkirtelfunktion (øget mængde TSH)

Symptomer

Vægtøgning
Lavere kropstemperatur
-> intolerance mod kulde
Mandsket svedtendens
Tør hud
evt bradycardia (nedsat sympatisk aktivitet)
Bevægelse, tale, tanker -> langsomme
Træthed
Ptose
forstoppelse
Hårtab
Menstruel dysfunktion
Myxødem

Michael og Erik – Noter til fysiologi

akkumulation af polymucosaccharider rundt omkring

-> stor tunge

-> hæshed

-> tryk på nerver -> dysfunktion

Kretinisme (hypothyreoidisme for børn)

1/5000 nyfødte har dette

testes ved at måle TSH på nyfødte

Symptomer

Dværgvækst

Nedsat intelligens (hvis TSH behandling ikke startes)

Stor mave

Bevarer babys kropsrelationer

Struma

Abnorm forstørrelse af Gl. Thyroidea

Endemisk struma

Områder med lavt iodindhold i omgivelser (tidligere fx Schweiz)

-> tilsætning af jod til salt

Sporadisk struma

Delvist ukendt

mutationer i thyroglobulin & syntesezymer ses

(Virus & stress muligvis)

Autoimmun struma

Antistoffer dannes mod TSH-receptor

-> aktivering af denne

-> ukontrolleret vækst af gl. thyroidea

Hamburger thyroiditis

<- billige burgere, hvor man havde suppleret med store mængder

okseskjoldbruskkirtler

Cancer

Hyperthyreoidisme (thyreotoxikose)

Symptomer

Vægttab (accelereret stofskifte); Muskeltab

Tachykardi; arrytmier

Sveden

Rastløshed

Emotionel labilitet

Struma

Tryksymptomer fra trachea

Exophthalmus

forøgelse af grundsubstans i retrobulbære bindevæv

muskulatur -> forøgelse ? (SLÅ OP)

Antithyreoid behandling

Hæmmere af thyroideaperoxidasen

Methimazol, Carbimazol

Iod

Hæmmer initialt thyroideafunktionen indgivet i større mængder

Michael og Erik – Noter til fysiologi

^{131}I

bruges ofte hos ældre mennesker

-> destruerer thyroideavæv kontrolleret

Operation

Undersøgelsesmetoder

Funktion kan bedømmes ud fra evne til at optage radioaktivt jod (eller technetium)

= scintigrafi

Hyperaktiv kirtel

-> optagelse af store mængder jod hurtigt

Hypoaktiv kirtel

-> optager langt mindre mængder

Stimulationsprøver

kan bruges til at undersøge funktionstilstanden

Injektion af TSH / TRH

(Mis)brug af thyreideahormon i behandling af overvægt

pga øgning af stofskiftet (symptomer evt som thyrotoxicose)

9.6 Binyrerne

9.6.1 *Barken*

9.6.1.1 Redegøre for struktur i relation til produktion af de forskellige steroidhormoner

Binyrerne (glandulae suprarenales)

Se anatomi II for makroskopisk

Cortex

90 % af kirtlen er af mesenchymal oprindelse

Producerer corticosteroiderne

Medulla

10 % af kirtlen er af neuroectodermal oprindelse

Producerer catecholaminer

Cortex

Inddeles i tre zoner:

Zona glomerulosa

Ligger umiddelbart under kapslen

Består af runde celler i små klynger

Producerer:

Mineralocorticoider (vigtigste aldosteron)

Virker primært på udskillelse af Na^+ og K^+ i nyrerne

Zona fasciculata

Næste lag

Består af lange parallelle søjler af polygonale celler

Primært 2 celler tykke søjler

Producerer:

Glucocorticoider (vigtigste kortisol)

Virker primært på kulhydrat- og proteinstofskifte

Zona reticularis

Sidste lag

Består af søjler af celler

1 celle tykke søjler

Indeholder lipofuscinpigment

Producerer:

Små mængder androgener

Dehydroepiandrosteron

Androsteron

Minimale mængder østrogen

Umiddelbart ingen betydning for organismen som
helhed

9.6.1.2 Redegøre for de vigtigste produkter; Mineralcorticoidet Aldosteron, glucocorticoiderne Cortisol/Corticosteron; androgenerne Dehydroepiandrosteron/Androsteron

Aldosteron

Jvf. 547

Kortisol

Jvf. 614, 615

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Androgener

Generelt

Svage androgener

Fysiologisk effekt udgøres stort set ved deres konversion til den stærke androgen testosteron.

Kvinder

Opretholder normal pubes + axilbehåring

Østradiol

Direkte eller via indirekte suprarenalt ophav

-> vigtig kilde af østrogen efter menopausen

Mænd

Testosteron produktionen i testes langt større

-> ingen fysiologisk betydning

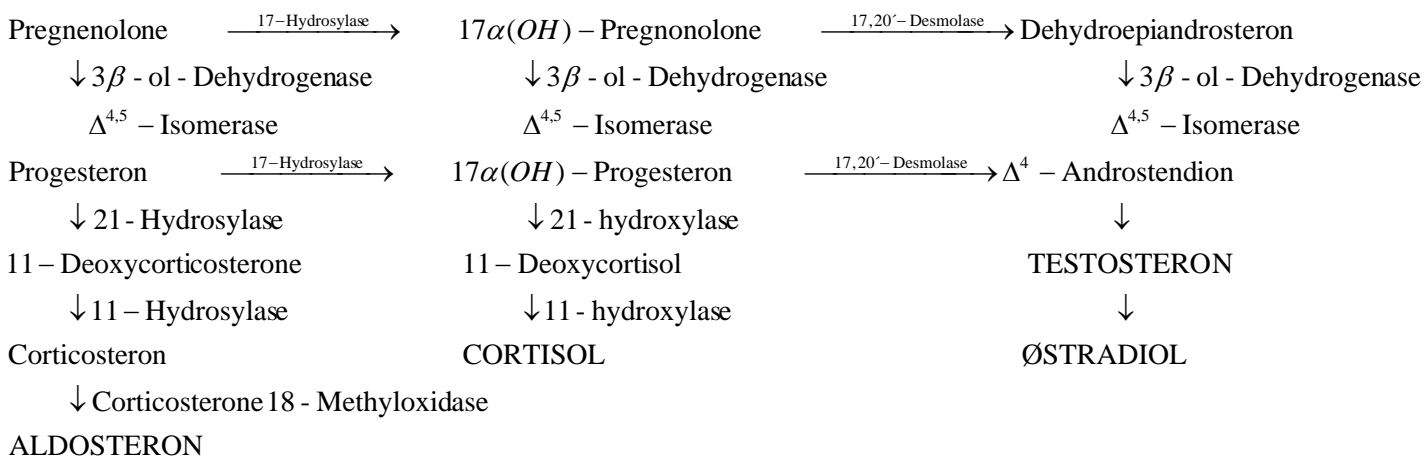
9.6.1.3 Redegøre for betydningen af binyrernes kønshormonsekretion (virilisering, adrogenitalt syndrom, pseudopubertas præcox)

Jvf. 612

9.6.1.4 Redegøre for struktur og biosyntese i hovedtræk, herunder de involverede nøglezymer; regulering af biosyntese og sekretion, ACTH's og Angiotensin II's rolle

Cholesterol

↓ 20,22 - Desmolase



Struktur:

Grundskelettet i steroidhormoner er forbindelsen:

Cyclopentanoperhydrophenantren (se fig. 112 i warberg)

Danner ligeledes grundskellet i: Cholesterol
Galdesalte
Vitamin D

Hastighedsbegrænsende trin i syntesen af steroider:

Omdannelse af kolesterol -> pregnenolon

-> enzymet er 20,22-desmolase i mitochondrier

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Stimulation af reaktionen: ACTH i binyrebark
LH i gonaderne

Reaktion fra mineralocorticoider -> glucocorticoider:

17-hydroxylase sætter en OH gruppe på 17. position

Reaktion fra glucocorticoider -> androgener

20,22-desmolase

Første reaktion i alle tre pathways:

Isomerase ($\Delta^{4,5}$ -Isomerase) flytter en dobbeltbinding og (3 β -ol-dehydrogenase) oxiderer 3-OH

Anden reaktion:

Kun for corticosteroiderne (ikke androgenerne)

21-hydroxylase påsætter OH-gruppe på 21 position

Tredje reaktion:

Kun for corticosteroiderne (ikke androgenerne)

11-hydroxylase påsætter OH-gruppe på 11 position

Fjerde reaktion:

Kun for mineralocorticoiderne

Corticosteron-18-methyloxidase påsætter en CH=O gruppe på 18. position

Glucokortikoider:

Cholesterol transporteres ind i cellen via endocytose

Cholesterol -> pregnenolon

Sker i mitochondrierne

-> Til glat endoplasmatiske reticulum

Næste tre reaktioner for disse

-> tilbage til mitochondrier

Sidste reaktion

11-deoxycortisol -> cortisol

Mineralkortikoider:

Reaktionerne: Cholesterol -> pregnenolon

Corticosteron -> Aldosteron

-> stimuleres begge af Angiotensin II

Generelt

ACTH stimulerer generelt optagelsen og den intracellulære transport af Cholesterol

-> Alle trin i syntesen stimuleres af ACTH

9.6.1.5 Redegøre i hovedtræk for enzymdefekternes kliniske betydning

Medfødte enzymdefekter i steroidsyntesen (inborn errors of metabolism)

-> syndrom (symptomkompleks)

Kaldes kongenital adrenal hyperplasi (medfødt forstørrelse af binyrebarken)

Årsag: Øget sekretion af ACTH fra hypofysen

-> ophobning af steroid-forstadier

-> omdannelse til androgener

Symptomer: (hvert fald for kvinder)

Virilisering: forandringer mod sekundære mandlige kønstræk

Jo tidligere enzymdefekten optræder -> mere alvorlig sygdom

Enzymdefekt i reaktionen Cholesterol ->

Michael og Erik – Noter til fysiologi

pregnanolon

-> DØD

Adrenogenitale syndrom:

Kvinder med dobbelt X kromosombesætning og normale ovarier

-> MEN hypertrofi af de føtale binyrer

-> hypersekretion af androgent hormon

-> maskulinisering

Hypertrofi af clitoris

Sammensmeltning af labia majora til en
scrotum

Pseudohermafroditisme:

Sekundære kønstræk ikke i overenstemmelse med kromosomfordeling.

9.6.1.6 Redegøre i hovedtræk for transport, omsætning og udskillelse af binyrebarkhormonerne, herunder for transcortin, betydningen af koncentration af frit hormon; omsætning og ekskretion; konjugering, 17-ketosteroider

Transport:

I blodet vil de fleste steroidhormoner delvist være bundet til carrier-proteiner

Transcortin:

Specifikt bindingsprotein (kaldes også Corticosteroid-binding globulin, CBG)

Ca. 75% af Cortisol bundet til dette

-> ca. 15 % bundet til albumin

ringere affinitet men større kapacitet

-> resten cirkulerer frit (ca. 10 %)

Proteinbindinger bevirker en relativ lang halveringstid ($T_{1/2}$ = 50-90 min) for kortisol

Transcortin dannelsen:

Stimuleres af: Østrogen (graviditet, p-piller) = \uparrow [transcortin]_{Plasma}

Hæmmes af: Lever- og nyresygdomme = \downarrow [transcortin]_{Plasma}

Tilstandene som regel uden betydning for mængden af frit kortisol

-> konstant niveau opretholdes ved forskydning af ligevægt mellem frit og bundet hormon.

jvf. evt. 604

Aldosteron binder til specifikt aldosteronbindende globulin, transcortin og albumin

-> bindingen er svagere end for cortisol

-> kortere halveringstid ($T_{1/2}$ = 20 minutter)

Metabolisme:

Kortisol: Metaboliseres i leveren, omdannelse til enten:

-> (C₂₁-) tetrahydrokortisol (reduktionsprodukt med 4 (OH))

-> (C₂₁-) Kortison (oxidation af 11-OH gruppen til en ketogruppe)

-> (C₁₇-) 17-Ketosteroid (sidekædefraspaltning (C₂₀-21 fraspaltes))

-> Produkterne konjugeres i leveren

C₂₁- med glukuronsyre

C₁₇- med sulfat

Michael og Erik – Noter til fysiologi

-> konjugering medfører at steroiderne bliver mere hydrofile

Produkterne udskilles gennem:

Dels urin

Dels galde

-> denne indgår i det enterohepatiske kredsløb

formentligt et lille omfang af

kortisolderivaterne

Aldosteron

Reduceres som Kortisol til en tetrahydroforbindelse i leveren

-> kobles til glukuronsyre

-> udskilles i urinen gennem nyren.

9.6.1.7 Redegøre for virkningen af binyrebarkhormonerne: Virkningsmekanisme, virkning på kulhydrat-protein- og fedtstofskifte, antidiabetisk virkning, permissiv virkning; herunder på kar, centralnervesystemet, væskebalance, blod; relation til stress

Virkningsmekanisme:

Steroidhormonerne binder til en intracellulær receptor

Receptoren: Består af tre funktionelle domæner

C-terminale domæne: Binder ligand (hormonet)

Mellemste domæne: DNA bindende region

Zink-finger motif

N-terminale domæne: Stærkt variabelt og aktiverende funktion

Virkning: Ved binding af Hormon aktiveres receptoren

-> translokation til nukleus

Binder her til DNA sekvens (HRE, hormone regulatory unit)

To typer af HRE sekvenser (palindrome sekvenser):

Positivt regulatoriske (fremmer transkription)

Negativt regulatoriske (hæmmer transkription)

Generelt gælder at virkningen af steroidhormoner er forsinket

-> pga. at hele synteseapparatet skal igang.

Glucocorticoid-receptor Type II:

Findes i næsten alle væv

Mængden varierer fra væv til væv

Virkningen fra væv til væv forskellig

Receptoren er placeret i cytoplasma

Virker efter samme princip som ovenstående

(Mineralcorticoid receptoren findes langt færre steder, primært i nyren)

For glukocorticoider og mineralcorticoider:

-> Fysiologiske virkning:

ses ved små, normalt forekommende hormonkoncentrationer i plasma

-> farmakologiske virkninger:

Ses ved høje plasmakoncentrationer efter f.eks.

Michael og Erik – Noter til fysiologi

indgift af større (farmakologiske) doser.

For begge typer corticosteroider gælder at de har en forsinket virkning (Aldosteron 1-2 timer, Kortisol timer efter frigivelsen)

Aldosteron

Aldosterons virkning er primært i nyrerne: jvf. 547

Har også begrænset virkning som glukocorticoider

Kortisol

Kortisol har en kompleks (fysiologisk) betydning for det intermediære stofskifte

-> samtidig også for resistensen mod "Stress"

Har også begrænset virkning som mineralcorticoider

Kulhydratstofskiftet

-> øger glukose-6-phosphatase i leveren
perifere udnyttelse af glukose

-> Nedsætter den

Sker ved en insulin-antagonistisk effekt

-> Øger aflejringen af glykogen (glykogenese)

-> Øger omdannelsen af protein til glukose (glykoneogenese)

Samlet øger kortisol altså blodsukkerkoncentrationen

-> pga. den insulin-antagonistiske effekt skal der secernerer mere insulin for at holde blodsukkerkoncentrationen normal.

Sammenlagt giver disse en diabetogen effekt (sukkersygefremkaldene)

Proteinstofskiftet

Generelt katabolsk effekt (nedbrydende)

-> hæmmer proteinsyntesen og øger nedbrydningen af proteiner

-> Fremmer deamineringsprocessen i leveren: aminosyrer

Samlet øger kortisol mængden af frie aminosyrer i kroppen

-> øget mængde af aminosyrer til brug ved glyconeogenese

Fedtstofskiftet

Kortisol har ikke i sig selv en lipolytisk aktivitet

-> tilstedeværelsen nødvendig for at de lipolytisk aktive stoffer virker
eks. epinephrine, væksthormon etc.

På længere sigt:

Øger differentionen af præ-adipocytter -> adipocytter

Stimulerer lipogenesisen

-> disse funktioner varierer i forskellige dele af kroppen

-> Betydning for fordelingen af fedt på kroppen

øges specielt på abdomen, truncus og ansigtet

-> IKKE på ekstremiteterne

Desuden:

Nyre: Hvis mineralkortikoid virkning

Michael og Erik – Noter til fysiologi

- Øger filtrationsraten (GFR)
 - Øger spaltningen af glutamin ved store syrekonzentrationer
- jvf. evt. 550
- Virker lidt som aldosteron (jvf. evt. 547)

CNS: Dæmper excitabilitet

Dæmper sanserne

Salte smag

Lugte

Hørelse

Syn

-> men øger integrationen af sanserne til bedre at organisere respons.

Ved store mængder -> psykoser

Hjerte og kredsløb:

Hjælper til den normale virkning af catecholaminer og angiotensin

II

-> vasokonstriktion i arteriolerne

Nedsætter produktionen af vasodilatorer (prostaglandiner)

Opretholder blodvolumen (nedsætter permeabiliteten i endothelet)

Bindevæv: Hæmmer kollagensyntesen

-> udtynding af hud og karvægge

Knogler: Totale knoglemængde nedsættes

- hæmmer osteoblaster

- stimulerer osteoklaster

Muskler: Nedbryder den totale muskelmasse

Permissiv virkning

Glukocorticoidernes betydning for at andre hormoner kan få optimal effekt (catecholaminer, angiotensin II, lipolytiske substanser, etc.)

Se evt. under de enkelte væv

Fedtstofskiftet

Hjerte og kredsløb

Respons på stress integreret med marvens hormoner

Ved stress (belastninger af organismen fysisk/psykisk) stimuleres:

- frigivelsen af CRH

-> stimulerer frigivelse af ACTH fra hypofysen

-> stimulerer frigivelsen af corticoider

fra binyrebarken. (kortisol, aldosteron)

-> hæmmer de parasymatiske aktiviteter

(fødeindtagelse, sexual aktivitet, vækst og reproduktive funktioner)

- frigivelsen af norepinephrine + aktivering af sympatikus

-> frigivelse af catecholaminer fra binyremarven

Samlet vil disse stimuli gøre kroppen i stand til at yde mere (fight & flight)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9.6.1.8 Redegøre i hovedtræk for de farmakologiske virkninger af glukocorticoider: Cushings syndrom, anti-inflammatoriske og anti-allergiske virkninger; atrofi og osteoporose

Farmakologiske virkninger af glukocorticoider udnyttes ofte ved behandling af patienter

-> ledsages ofte af bivirkninger

Enten ved langvarig behandling eller høj dosering

Virkninger

Antiinflammatorisk effekt:

Hæmmer den inflammatoriske effekt (HVIS du ikke forstår det allerede ved overskriften læs ikke videre)

Virker på to niveauer:

Inflammatoriske respons

Hæmmer det hastighedsbegrænsende trin i dannelsen af en række stoffer.

-> hæmmer dannelsen af arachidonisk syre

Forstadie til:

prostoglandiner

leukotriener

Thromboxaner

Hæmmer produktionen af stoffer der øger permeabilitet og nogle der virker vasodilaterende

-> hæmmer dannelsen af NO og

Platelet-activating factor.

Nedsætter proliferationen af fibroblaster + deres syntese

-> forhindrer indespærringen af en

infektion dermed forhindres det lokale respons.

Immunrespons

Hæmmer produktionen af IL-1, IL-1 og IL-6 i makrofager og T-celler.

-> suppression af immunapparatet

Hæmmer feberen udviklet ved infektioner

-> sker ved inhibitionen af IL-1

IL-1 er en endogen

pyrogen

Hæmmer den phagocytotiske aktivitet af neutrophiler

-> hæmmer den hævelse af vævet der

følger med

Antiallergisk effekt:

Hæmmer differentieringen og proliferationen af mast-celler

-> nedsættelse af frigivet histamin

Hæmmer **IKKE** frigivelsen af histamin af eksisterende celler

Nedsætter dannelsen af lymfocytter

Hæmatologiske virkninger:

Stimulerer dannelse af Granulocyt-, thrombocyt- og erythrocytdannelse

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Cushings syndrom

Navnet på det kliniske billede der fremkommer ved:
udsættelse for høje koncentrationer af frit kortisol eller andre glukocorticoider.

Årsager: Hyppigst pga.: ACTH overproduktion (adenom i denohypofysen)
Mindre hyppigt: Ektopisk produktion af ACTH (Lungecancer)
Sjældent: Overproduktion af CRH
Evt.: - ACTH uafhængig binyrefunktion (adenom, cancer)
- Fremkaldt pga. farmakologisk glukocoticoide

Symptomer: Fedtaflejring på:
Ansigt ("fuldmåne"-ansigt/"tomatansigt")
Nakke (Bull's neck)
Abdomen, truncus
Slanke ekstremiteter
Forhøjet blodtryk
Nedsat glukosetolerans / klinisk diabetes
Psykiske symptomer:
Irritabilitet
Depression
Psykose
Hos kvinder:
Udvikling af barba

9.6.1.9 Beskrive Addisons syge og angive patogenese

Morbus Addisons:

Årsag: Ødelæggelse af binyrebarken
-> primær atrofi (autoimmun påvirkning)
-> tuberkulose eller cancer
-> Binyrebarkinsufficiens

Symptomer: Vægttab (findes hos alle)
Kronisk træthed
Muskelsvaghed
Hypotension
Kvalme, opkastning evt. diaré
Hypoglykæmi
Hyperkaliæmi + hyponatriemi
Nedsat GFR
Karakteristiske brunlige hud- og slimhindepigmenteringer
-> denne pga. øget sekretion af ACTH (melanotrop effekt)

Ubelastede kan patienterne klare sig udemærket

Ved udsættelse for stress kan det medføre:

Addison-krise:
-> excessivt tab af salt og vand
Nedsat væske- og blodvolumen

Michael og Erik – Noter til fysiologi

-> systemisk chok

-> skyldes primært mangelfuld aldosteron-sekretion

Behandling: Substitution af glukocorticoider + små mængder mineralcorticoider

-> ubehandlet medfører det døden i løbet af få dage/max et par uger

9.6.1.10 Redegøre for sekretion af aldosteron, betydning af ACTH, angiotensin/renin systemet, v virkning af elektrolytter

Sekretion af aldosteron

Sekretionen af aldosteron reguleres primært af:

signaler medieret fra nyren

-> reduktion i volumen af cirkulerende væske

For syntesen jvf. 611

Betydning af ACTH

Jvf. 611

Sekretionen af aldosteron er hovedsageligt reguleret af ACTH niveauer

-> aldosteron følger svingningerne i ACTH niveauet dagen igennem

Jvf. 585

ACTH virker på cytoskelletet

Bringer vakuoler med kolesterol hen til mitochondrierne

ACTH virker på transporten af kolesterol over mitochondriemembranen

Via chaperone proteiner

Alle faktorer der virker på ACTH sekretionen virker også på Aldosteron sekretionen

-> gennem ACTH

jvf. 585

Angiotensin/renin systemet:

jvf. 526,527,528,529

Virkning af elektrolytter

jvf. 526,527,528

9.6.1.11 Redegøre for virkningerne af mineralocorticoiderne, herunder reabsorption af Na^+ , ekskretion af K^+ , virkningsmekanisme (nysyntese af Na^+ -pumper, virkning på intracellulært Na^+)

Jvf. 547

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9.6.2 Marven

9.6.2.1 Redegøre for struktur, hormoner, hovedtræk af deres biosyntese inklusive de vigtigste enzymer

Struktur

SE ANATOMI

Katecholaminer (hormonerne)

Dannes ved hydroxylering & decarboxylering af phenylalanin & tyrosin

Tyrosin hydroxylase = hastighedsbegrænsende trin

Tyrosin

transporteres ind i katecholaminerne neuroners terminaler

ved særlig koncentreringsmekanisme

-> omdannes her til DOPA

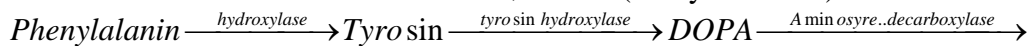
-> videre decarboxylering -> Dopamin

-> Dopamin optages i synaptiske vesikler

-> omdannes her til noradrenalin

-> kan omdannes -> adrenalin ved methylering

Størstedel (i binyremarven)



(B&L s. 955)

9.6.2.2 Redegøre for regulering af sekretion, relation til sympatikus; desuden forekomst i cirkulationen, halveringstid, omsætning, udskillelse

Regulering af sekretion

Udelukkende via innervationen med præganglionære sympatiske tråde

-> danner cholinerge synapser med kromaffine celler

Frigivelse af acetylcholin

-> depolariserer membranen -> influx af calcium

-> exocytose af sekretoriske granulae

indeholder katecholamin, ATP,

chromogranin (bindingsprotein)

Forekomst i cirkulationen (adrenalin)

Basalt niveau - 25-50 pg/ml

Ved moderat fald i plasmagluose \uparrow - 250 pg/ml

Størstedel adrenalin;

meste cirkulerende noradrenalin – undsluppet fra sympatiske
nerveterminaler + fra hjernen

Halveringstid (adrenalin & noradrenalin)

1-3 min.

Nedbrydelse af katecholaminer

Nedbrydes enzymatisk -> inaktive produkter ved methylering & oxidering

Cirkulerende katecholaminer

Især i lever & nyre

Overskydende adrenalin i binyremarv (overskyder lagerkapacitet)

Nedbrydes i kromaffine celler

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Enzymer

- Katecholamin-O-methyltransferase (methylering)
 - benytter S-adenosylmethionin som methyl donor
- Monoaminoxidase (oxidative nedbrydning)
 - findes bl.a. i sympatiske nerveterminalers mitochondrier
- Hæmmere af oxidering
 - Kan bruges ved lav [katecholamin] i hjernen
 - Visse psykiatriske lidelser
 - MAO-hæmmere

Udskillelse (SLÅ OP!!!!.....SPØRG....B&L – uklar)

- Samlet i urin - 50µg
 - 20% adrenalin / 80% noradrenalin
 - kun 2-3% uændret struktur
- Som sulfat / glucuronid konjugater
 - 100µg

9.6.2.3 Redegøre for virkninger af cirkulerende katecholaminer på stofskiftet (lipolyse, ketogenese, glykogenolyse, glukoneogenese), andre endokrine kirtler (insulin, glukagon), kredsløbet, energiomsætningen

Fleste virkninger

Adrenalin mere potent <-> noradrenalin

Virkninger på stofskiftet

Lipolyse \uparrow (β_3, β_2)

-> [frie fedtsyrer]_{plasma} \uparrow

Ketogenese \uparrow

-> [frie fedtsyrer]_{plasma} \uparrow

Glykogenolyse \uparrow (β_2, α_1)

-> [glukose]_{plasma} \uparrow

Glukoneogenese \uparrow (β_2, α_1)

-> [glukose]_{plasma} \uparrow

Virkninger på andre endokrine kirtler

Glucagon-sekretion \uparrow (β_2)

Insulin-sekretion \downarrow

Samlet funktion

Forhindre hypoglycæmi / genetablere [glukose]_{plasma}

Genetablere glucose forsyning til hjernen

fx især i krisesituation (stress)

Sekretion ved motion

Forbrug af muskel-glykogen \uparrow

Effektiv genbrug af lactat fra muskel (fra forbrug af glykogen)

Skaffer fedtsyrer som alternativ energikilde

Energiomsætning

Thermogen effekt

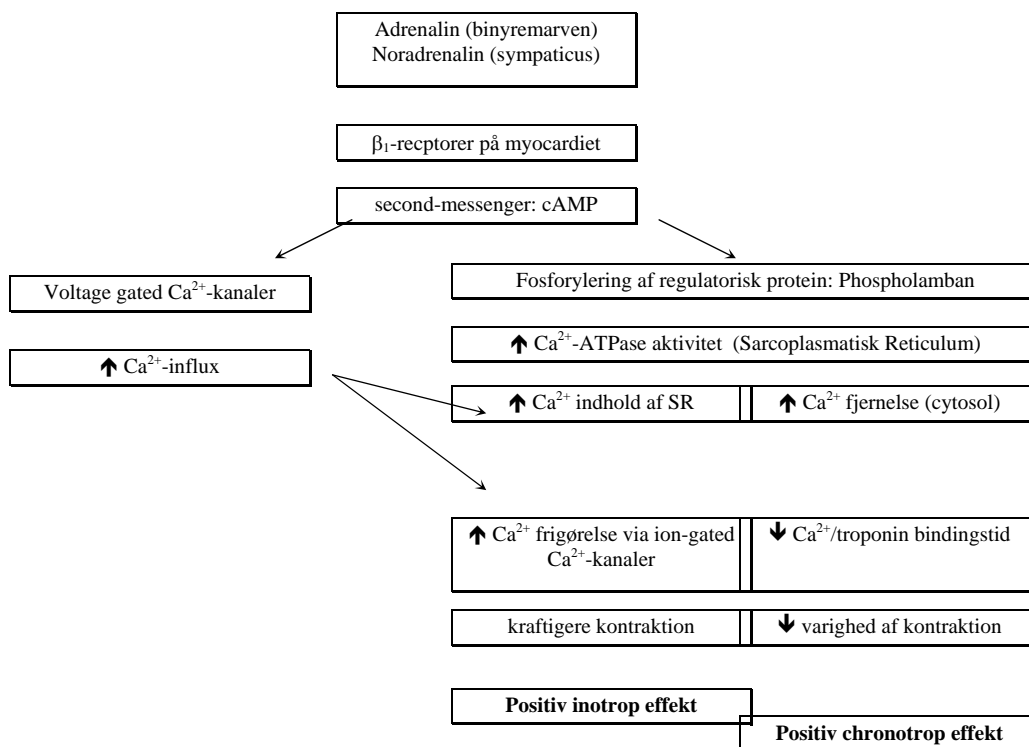
Virkninger på kredsløbet

Forstærker virkninger på stofskifter

Frekvens \uparrow

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Kontraktile kraft ↑
Cardiac output ↑
Vasokonstriktion
renale, splanchniske, cutane arteriegrene
Blodtryk
Systolisk ↑
Diastolisk = samme / evt lidt ↓
Ved motion & "fight & flight"
Shunter blod -> muskler
+ vedligeholder coronar og cerebralt blood-flow



9.6.2.4 Redegøre i hovedtræk for receptorerne: alfa-1, alfa-2, beta-1 og beta-2 (og beta-3)

Virksomheder kan inddeles i 2 hovedgrupper

på basis af følsomhed over for receptorblokerende og receptorstimulerende farmaka

-> skyldes eksistens af 2 hovedtyper; α - & β -receptorer

Receptorerne

α -receptorer: Noradrenalin (=evt. >) Adrenalin (Samme potens for receptoren)

β -receptorer: Adrenalin > Noradrenalin (Adrenalin større potens for β -receptoren)

Både α - & β -receptorer findes i de fleste organer

Effekt afhænger af, hvilken receptortype dominerer i pågældende organ

(under fysiologiske forhold)

Struktur

β_1, β_2 & α_2

Ligner strukturelt hinanden

1-unit transmembrant glykoprotein

α_1

Michael og Erik – Noter til fysiologi

	adskiller sig
	højere molekylvægt
Virkningsmekanisme	
$\beta_1, \beta_2, \beta_3$	$G_s \rightarrow$ cAMP-vejen (via protein kinase A)
α_2	$G_i \rightarrow$ cAMP \downarrow (inhibition) sidder evt presynaptisk (autoreceptorer) inhiberer transmitter-frigørelse
α_1	$G_q \rightarrow$ Ca^{2+} -vejen (IP3, DAG, Prot. kinase C)
Forekomst	
β_1	- hovedsageligt hjertemuskelatur (stimulerer)
β_2	- glat muskulatur (hæmning)

9.6.2.5 Redegøre for tilstande med øget sekretion af katecholaminer: stående stilling, muskelarbejde, stress, tumorer (fæokromocytom), kredsløbsshock (samspil med sympaticus)

Generelt

Virker via sympaticus
øget sympaticus \rightarrow øget sekretion

Øget sekretion af katecholaminer ved

Trauma
Smerte
Hypovolæmi
Høj temperatur
Hypoglycæmi
Muskelarbejde
Emotionel opfattelse af fare

Kredsløbsshock

Kredsløbssystemets respons på katecholaminer
 \rightarrow initielt gavnligt for patienten
 \rightarrow senere
evt. nyre-, lever-, tarm-svigt/nekrose

Sammenspil med CRH-ACTH-Kortisol-systemet

Dannes som respons på stress (forskellige former)
Stimulerer sekretionen af katecholaminer i binyremarven
+ noradrenalin \rightarrow stimulerer CRH-frigivelse

Fæokromocytom

= Katecholamin-producerende svulst i binyremarven

Symptomer

Pludselige anfald af hovedpine, sveden, bleghed, Stærkt forhøjet blodtryk (evt permanent)

Ubehandlet \rightarrow døden

Helbredelse ved kirurgisk fjernelse af svulsten

9.7 Reproduktionsendokrinologi

Embyologi og kønsudvikling
Se anatomi II

9.7.1 Testikelfunktion

9.7.1.1 Redegøre for spermatogenese, hormonal regulering af spermatogenese; semens sammensætning, betydning af prostaglandin-indholdet; erektions- og ejakulationsmekanismen

Testes er de mandlige, primære kønsorganer. To overordnede funktioner:

- produktion af kønsceller (spermatogenesisen)
- produktion af hormoner (androgener; testosteron)

Spermatogenesisen

Se anatomi II

Hormonal regulering af spermatogenesisen

GnRH

Frigives i pulser fra hypothalamus

-> spiller en essentiel rolle i frigivelsen af de gonadotrope hormoner (FSH og LH)

Fast niveau af disse fastholdes på trods af pulsationen i GnRH

FSH

Stimulerer aktiveringen af spermatogonier

-> mest immature gameter har FSH receptorer

Stimulerer Sertoli cellernes funktion

-> beskytter de ufærdige gameter

-> en del af blod-testis barrieren

Laver tight junctions bag de forskellige stadier af spermatozoer.

-> aldrig fri adgang fra lumen til basalmembranen.

-> fagocytterer overskydende cytoplasma fra spermiogenesisen

-> produktion af:

østrogener

Androgen bindende protein (ABP) jvf. 625

Inhibin, jvf. 625

Müllersk inhiberisk substans (MIS) i føtallivet

-> regression af müllerske gange

-> udvikling i mandlig retning

LH

Stimulerer leydig cellerne til at producere testosteron

Testosteron

Essentiel for udviklingen af spermatozoer

Prolaktin

Stimulerer leydig cellerne til at opregulere LH receptorens udtryk

Michael og Erik – Noter til fysiologi

-> Virker i synergi med LH til stimulering af
produktion af androgener.

Vækst-hormon:

Vigtig for den normale igangsættelse af reproduktionsfunktionen

Generelt:

FSH og LH ser ud til at opretholde alle trinene undtagen et første
kritisk ved at virke på Sertoli og Leydig cellerne.
Første kritiske skridt påvirkes øjensynligt af testosteron

Semens sammensætning

300-400 mio. spermatozoer (100 mio./ml.)

Sekret fra vesicula seminalis:

Fruktose; udnyttes som energikilde af spermatozoer

Prostaglandiner

Aminosyrer, K⁺-ioner

Flaviner

Sekret fra prostata:

Enzym: sur fosfatase

Citronsyre og prostataspecifikt antigen (PSA) -> gør ejakulatet
flydende

Zink; stabiliserer kromatin i spermatozohovederne

IgA (immunoglobulin)

Sekret fra gll. bulbuurethrales:

Klar, viskøs væske; smørende effekt

Ved en spermatozotal < 20 millioner = mandlig sterilitet

Erektionsmekanismen

Se Anatomi II

Ejakulationsmekanismen

Rytmiske kontraktioner i pars compressor urethra, M. bulbospongiosus

-> udpresning af ejakulatet

Ejakulat (3-4 ml) består af 3 portioner:

Første portion: Overvejende prostatasekret; tyndtflydende og
mælkeagtigt.

Anden portion: Hovedparten af normale spermatozoer

Tredje portion: Sekretet fra vesicula seminales

Betydningen af prostaglandiner

Stimulerer muligvis kontraktioner i den glatte muskulatur i:

Vagina

Uterus

-> fremmer transporten af sæd

9.7.1.2 Redegøre for betydningen i testikelfunktionen af ABP (androgen-binding protein), inhibin, steroid feed-back

Androgen-binding protein (ABP): Produceres af Sertoli celler

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Binder testosteron, dihydrotestosterone og østradiol
-> regulation af mængden af frit hormon til
gameterne.

Regulerer måske den inhibitoriske

effekt af østradiol på leydig cellernes
testosteron produktion.

Inhibin: Producers af sertoli celler
Glukoprotein
Cirkulerer i plasma
Hæmmer produktionen af FSH
Specielt GnRH stimuleret produktion

Steroid feedback: Steroid hormonerne viser negativ feedback til hypofysen
lave niveauer af steroid -> øget syntese/sekretion af
LH/FSH
lave niveauer af steroid -> øget syntese/sekretion af
GnRH
Ved høje niveauer gælder det modsatte.

9.7.1.3 Beskrive kryptorkisme, hypogonadisme, testikulær feminisation, virkning af tidlig kastration, anabole steroider og misbrug

Kryptorkisme el. retentio testis

Manglende nedsenkning af testes (descensus testis)

Ca. 10% af nyfødte drengebørn har denne "defekt"

-> normalt vil descensus ske spontant i løbet af nogle år

Behandling: Hvis den spontane nedsenkning ikke sker kan man:

Lave et kirurgisk indgreb

Behandle hormonelt (LH el. GnRH)

Bør gøres før puberteten

Hvis testes dobbeltsiddigt er retinerede i abdomen

-> sterilitet pga. nekrose i spermiogene epithel

Denne pga. den højere temp. i abdomen end i
scrotum

Ca. 1-2 grader lavere i scrotum

-> Det interstitielle væv (leydigske celler) er ubeskadigede

Dvs. ingen endokrine forstyrrelser

Hypogonadisme

Nedsat testisfunktion

Kan manifesteres som:

Nedsat/manglende spermatogenese

Nedsat hormonproduktion

-> hvis dette sker i voksenalderen sker gradvis

regression af sekundære kønstræk.

Svækkelse af muskler

Nedsat skægvækst

Nedsat seksual lyst (ophører ikke)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Tidlig kastration

Hvis en dreng mister testiklerne inden puberteten:

-> nedsat/mangelfuld hormonproduktion

-> Eunuk

Utilstrækkelig testosteronproduktion

Manglende/forsinket lukning af epifyseskiverne

-> fortsat knoglevækst; personerne højere og slankere

end normalt (mere spinkel knoglebygning)

Manglende udvikling af sekundære mandlige
kønstræk

Svagere muskler

Manglende udvikling af genitalier

Lys stemme

Ingen skægvækst

Fysiologisk kastration

Hypofysen danner ikke normale mængder GnRH (Fröhlich
syndrom)

-> samme symptomer som før

-> ofte associeret med abnorm lyst til mad

Pga. manglende short-feedback til hypothalamus

Testikulær feminisation

Testosteron + derivater binder til specifik steroid receptor

Mangel på genet til receptoren

-> manglende virkning af testosteron

Mandlige sekundære køns karakter mangler fuldstændig

Anabole steroider

Muskelopbyggende virkning af f.eks. testosteron

-> udnyttelse af denne virkning af idrætsudøvere (begge køn)

De syntetiske er forsøgt ved kemisk modifikation at:

Øge den anaboliske effekt

Mindske den androgene effekt

Da stofferne benyttes i ufysiologiske doser (høje) -> sundhedsfare for
(mis)brugeren

Bivirkninger for kvinder:

Udvikling af dyb stemme

Skægvækst

Ophør af menstruation (amenoré)

Ufrugtbarhed (sterilitet)

Bivirkninger for mænd:

Psyriske forandringer; irritation og aggresion

Reduceret spermatozoproduktion og infertilitet

De høje niveauer i plasma medfører negativ feedback på hypothalamus (GnRH)
og Hypofysen (LH/FSH).

Langvarig brug medfører risiko for leverskader og cancer

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9.7.1.4 Redegøre for testosterons biosyntese i hovedtræk, sekretion, transport og omsætning; virkninger: sekundære køns karakter, anabolske effekter, gametogenesis, virkningsmekanisme; østrogen produktion, betydningen af aromatase

Biosyntese og sekretion

Androgener dannes ved normal steroidsyntese
jvf. evt. 611

Testisvævet mangler 21- og 11-hydroxylaser

Syntesen og sekretionen stimuleres af LH + ACTH

-> virker via cAMP

Fremmer dannelsen af kolesterol af kolesterolstre

Fremmer omdannelsen af kolesterol -> pregnenolon

Aktivering af proteinkinaser i leydigske
celler

Transport og omsætning

Ca. 1-2 % af cirkulerende testosteron er frit

65 % bundet til SSBG (sex steroid-binding globulin) leverderiveret glukoprotein

resten (ca. 33%) bundet til albumin eller andre proteiner

Mindre del af det cirkulerende testosteron omdannes til østrogen

Sker ved aromatisering (enzym: aromatase)

Størstedelen omdannes i leveren til:

17-ketosteroider (Androsteron eller eticholanalol)

-> bindes til sulfat eller glukaronsyre

Kan derefter udskilles gennem urinen

En del af de konjugerede testosteron-metabolitter indgår i det enterohepatiske kredsløb

Virkningsmekanisme

Androgener virker som de fleste andre steroidhormoner

jvf. evt. 614

Androgen-hormon receptor komplekset danner dimerer i
cytoplasmaet

-> aktivering + migration til nukleus

I mange væv omdannes testosteron til den virksomme dihydrotestosteron (DHT)

I nogle væv til østradiol/Østron for at kunne udøve effekt

Østrogen produktion

Østradiol og østron produceres i store mængder hos mænd

Aromatisering af testosteron (enzym: aromatase)

Kun lille fraktion stammer dagligt fra testis som følge af LH
stimulering

-> Størstedelen stammer fra testosteron og
androstenedione

Omdannelsen sker i lever og fedtvæv

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Virksomheder

Androgenernes hovedvirkning

Ekstragenitale sekundære kønstræk

- (T) Dybt stemmeleje

- (T) mandlig kropsbygning

Brede skuldre

Smalle hofter

kraftig udv. skeletmuskulatur

- (DHT) skægvekst

- (DHT) kropsbehåring i trekant

Spids vender opad fortsættende i

abdomens midtlinje.

Metabolske effekter

- (T) Anabolsk effekt på proteiner

- (T) Lukning af epifyseskiverne

Gametogenesisen

- (T) + (DHT) + (Ø) Dannelse af spermatozoer i

samarbejde med FSH

Feedback hæmning af LH + FSH + GnRH frigivelse

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9.7.2 Ovariefunktionen

9.7.2.1 Redegøre for ovarierens cyklus/menstruationscyklus; oogenesen; den uterine cyklus; struktur af endometriet, herunder cykliske ændringer, cervix, vaginas og brysternes cyklus

Ovarium

Anatomi

SE ANATOMI

Funktion

Lokalt at forårsage udvikling af oocytten -> ovulation

Systemisk at påvirke andre organer

-> udvikle & vedligeholde sekundære kønskarakterer

I føtallivet:

genitale sekundære kønskarakterer

I+ efter pubertet:

udvikle/vedlig. extragenitale 2. kønskarak.

Ovariefollikler

SE EMBRYOLOGI (Gametogenesisen)

Oogenesen

SE EMBRYOLOGI (LÆS LIGE, ELLERS FATTER DU RØV)

Resumé / Fysiologisk tilføjelser til embryologi

Oogenese= udvikling fra udmodne oogonier -> modne ovum

Pause i meiose I:

Kan vare op til 50 år (fuldendes ved ovulation)

Fremkaldes af lokale faktorer

Oocyt-Meios-Inhibitors (OMIs)

Pause i Meiose II (metafasen....i tuba uterina)

Fremkaldes af proteinkompleks syntet. af oocytten selv

Cytostatisk faktor (CSF)

Fuldendes kun HVIS fertilisation indtræffer

12-18timer efter ovulation

SE LÆNGERE NEDE

Uterine cyklus

Uterus' anatomi

SE ANATOMI

Endometrium

Stratum basale/Stratum functionale

SE ANATOMI

3 stadier i menstruationscyklus

Dag 1-5 - menstruation (follikulære)

Dag 5-14 - Proliferationsfase (follikulære)

Dag 14-28 - Sekretionsfasen (Luteale fase)

Menstruation

Generelt

Blødning fra uterus + afstødning af stratum functionale
(forberedt til nidatation)

Varer gennemsnitligt 5 døgn

Menstruationscyklus

3 faser af menstruationscyklus

Michael og Erik – Noter til fysiologi

opdelt af samspil mellem hypothalamus, hypofyse, ovarie & uterus

Dag 1-14 - Follikulære fase (s. proliferations fasen)

ca. Dag 14 - Ovulation

Dag 14-28 - Luteale fase (s. Sekretions fasen)

Follikulære fase (1-14)

Uge 1

Hormonelle ændringer

I forbindelse med tilgrundegåelse af corpus luteum

Progesteron- og østrogen-sekretion -> falder

Østradiol: 0,03µg/l

Progesteron: 1,0µ/l

-> mindsket feed-back hæmning af hypothalamus & adenohipofysen

-> forøget sekretion af GnRH fra hypothalamus

-> forøget LH

-> ISÆR forøget FSH

Virksomheder

SE ANATOMI (Organa genitalia feminina(mik))

Ovarie

[[FSH -> stimulerer vækst af primordiale follikler

-> primære follikler

5-15 modnes = kohorte]]

[[sekundær -> videudvikles???? B&L]]

SLÅ OP!!! SPØRG OM!!!!

Follikelceller -> producerer stigende mængder østradiol

under stimulation af gonadotropinerne

Uterus

Frafald af progesteron-stimulation på endometriet

(pga tilgrundegåen af corpus luteum)

-> spiralarterier kontraherer sig

-> opstår iskæmi i endometriet

-> vævet nekrotiserer

<- antikoagulerende substans frigives

-> arterier dilateres kort efter

-> nekrotiske væv brister

-> blødning opstår

-> uteruslimhinde afstødes

= menstruationsblødning

-> ophører når arterierne atter kontraherer sig

udgør ca. 30ml (varierer)

cervix-kirtlers sekret

tykt, viskøst

Uge 2

Hormonelle ændringer

Østradiol: 0,10µg/l

Begynder at udøve negativ feedback

FSH-sekretion ↓ -> i takt med østradiol ↑

Progesteron: 1,0µg/l (=konstant)

Virksomheder

Michael og Erik – Noter til fysiologi

SE ANATOMI (Organa genitalia feminina(mik))

Ovarie

Gonadotropiner -> modning af oocyt

FSH -> virker kun på granulosa celler i follikler

stimulerer vækst & østradiolproduktion

Initielt vokser flere follikler

-> mod midten af menstruationscyklus

1 follikel vokser fra de andre

& akkumulerer væske

(fleste FSH-receptorer)

(= dominante)

= Graafsk follikel

Nu stiger folliklens østradiolproduktion ganske betydeligt

-> 0,15 µg/l

Fastholdes i længere tid (ca. 36 timer)

-> stimulerer dannelsen af FSH & især LH

(+muligvis GnRH)

= positiv feedback

Tubae uterinae

Østradiol medfører ->

<-hypertrofi & nydannelse af celler

Ciliebeklædte (infundibulum & ampulla)

antal cilier + frekvens ↑

Sekretoriske (isthmus & pars uterina)

Uterus

Endometrie tiltager hurtigt i tykkelse (1-> max 8-10mm)

sker under påvirkning fra østradiol

fra ovariets voksende follikler

Østrogen -> øger hyppighed af spontane myometriekontraktioner

via effekt på membranpotentialer

større frekvens af AP's

via øget følsomhed for oxytocin

(receptorforøgelse)

Cervix-slim

lange, lige kirtler dannes

-> mere vandigt sekret

lettere for spermier

-> trænge igennem

Vaginalslimhinde

SE ANATOMI

Mammae

Østrogen -> udvikler mammae lidt hver cyklus (lobi)

-> hævelse/ømhed

Ovulatoriske fase (14)

Hormonelle ændringer

Michael og Erik – Noter til fysiologi

FSH & LH (samspil med progesteron?)

-> starter ovulationen

ovum ca. 25mm stor nu -> brister

-> oocyt frigøres i bughulen

2. meiose påbegyndes

Virkninger

Tubae uterinae

Ovulation nærmer sig

Tubae -> flere kontraktioner

Fimbriae vifter (for at fange ovum)

SE ANATOMI (Organa genitalia feminina(mik))

Luteale fase (14-28)

Uge 3&4

Hormonelle ændringer

Bristede Graaf'ske follikel -> omdannes til corpus luteum

Granulosa-luteinceller & theca-luteinceller

-> producerer Østradiol & progesteron (1*højere)

moderat forhøjet sekretionshastighed

-> hæmmer FSH- & LH-sekretion i hypofysen

muligvis GnRH-frigørelse

-> forhindre ny ovulation

Ingen fertilisation

-> corpus luteum menstruationis (10mm)

-> corpus albicans

Fertilisation

Corpus luteum -> corpus luteum graviditatis (2-3cm)

producerer også relaxin

Virkninger

SE ANATOMI (Organa genitalia feminina(mik))

Tubae uterinae

Progesteron ->

Øger slagfrekvensen af cilier

-> mod uterus

Flere nutritive stoffer (ovum, sperm, zygote)

Uterus

Progesteron & østradiol

-> øger aktivitet af endometriets slimkirtler

udvides, bliver slyngede

-> afgiver rigelig slim

letter nidatation

Progesteron

-> hæmmer hyppigheden af myometriekontraktioner

(nedregulering af oxytocinreceptoren)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Vaginalslimhinde

Mammae

Hævelse/ømhed -> forsvinder

9.7.2.2 Redegøre for hormonale ændringer i forbindelse med menstruationscyklus (progesteron, østradiol, inhibin, LH, FSH)

SE 628

Inhibin

Funktion

negativt feed-back på hypofysen -> FSH-produktion
samarbejde med østradiol & progesteron

Inhibin B (fra dominant follikel)

Follikulære fase

Stiger (parallelt med FSH)

Ovulatorisk fase

peak

Luteal fase

konc. -> bliver meget lav

Inhibin A (fra corpus luteum)

Follikulære fase

meget lav konc.

Luteal fase

konc. -> øges markant (med progesteron)

9.7.2.3 Redegøre for østrogenernes biosyntese i hovedtræk, samspillet mellem theca interna og granuloceller; virkninger på genitalia, bryster, adfærd, sekundære køns karakterer, vand og salt, metabolisme

Biosyntese & sekretion

Østrogen følger normale biosyntese for steroidhormoner (SE 611)

Ovariet MANGLER dog

21- og 22-hydroxylaser (som testis)

-> syntesevejen presses mod dehydroepiandrosteron (DHEA)

-> testosteron

-> A-ringen aromatiseres

-> 17 β -østradiol

Østrogen

Eneste steroidhormoner med umættet, aromatisk A-ring

Østradiol = vigtigste østrogenhormon

står i ligevægt i blodbanen med østron

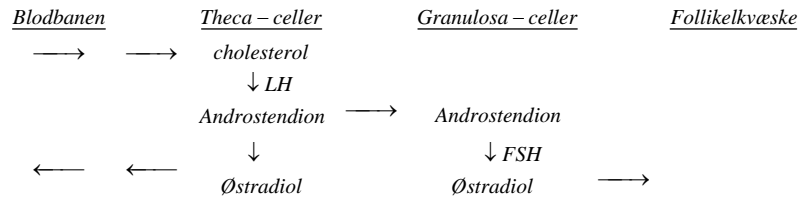
Syntese

Foregår i samspil mellem theca interna & granulocellerne

Granuloceller kan kun syntetisere færdige østradiol, hvis

Forsynes af androgene forstadier fra theca int.

Michael og Erik – Noter til fysiologi



Regulering af syntesen

LH -> stimulerer dannelsen af androgener i theca-interna-cellerne
via LH-receptorer -> cAMP-vejen

FSH -> stimulerer aromatase i granulosa-cellerne
via FSH-receptorer -> cAMP-vejen

Østradiol sekretion

Theca-interna-celler

-> frigives til blodbanen

Granulosaceller

-> frigives til follikelkvæske (høj konc. her)

Receptorer

ER-receptoren (595AA)

SE 614 for steroid-receptorer

Omsætning

Cirkulerer i plasma bundet til Gonadosteroidbindende Globulin (GBG)
70 % proteinbundet

I lever

Østradiol / Østron -> omdannes til østriol

-> kobles til glukuronsyre / sulfat

-> udskilles gennem urinen

-> del gennem tarmen

-> reabsorberes

(enterohepatisk kredsløb)

Virkninger (betydning for)

Genitale sekundære køns karakterer

Se under oogenesisen

follikelvækst ↑, vækst af myometrie/endometrievæv

excitabilitet af myometriet ↑

sekret -> tyndtflydende (cervix & vagina)

Extragenitale sekundære køns karakterer

Mammakirtler, specielt udførselsgangssystemet

Feminine kropsbygning (bred hofte, smalle skuldre)

Kønsbehåring i trekant m basis opad

Metaboliske effekter

Syntese af bindingsproteiner for

Thyroidea (TBG)

Binyrebarkhormoner (CBG)

= proteinanaboliske effekt (af østrogen)

Stimulerer kortvarigt længdevækst

& Lukning af epifyseskiverne

Nyre

Øger salt- og vand tilbageholdelsen i kroppen

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Udvikling af bryster

Udvikles under pubertet

Stimuleret af østrogen fra begyndende menstruationscyklus

Under graviditet

brystet -> vokser yderligere

pga østrogen produceret i placenta

-> vækst af gangsystemet

-> deponering af fedtvæv i stroma

Udvikling af sekretoriske lobuli

kræver også progesteron (udover prolaktin)

Feed-back på hypothalamus/hypofyse

Positivt og negativt feedback

9.7.2.4 Redegøre for progesterons biosyntese i hovedtræk, virkninger på uterus, bryst og feed-back på hypothalamus/hypofyse

Biosyntese

Progesteron følger normale biosyntese for steroidhormoner (SE 611)

Receptorer

PR-receptoren (934AA)

SE 614 for steroid-receptorer

Omsætning

Cirkulerer proteinbundet

45% -> bundet til transcortin (bindingsprotein for kortisol)

I lever

-> omdannes til pregnandiol

-> kobles til glukuronsyre

-> udskilles via urin

Virkninger

Uterus

Øger aktivitet af endometriets slimkirtler

Myometrieaktiviteten ↓

(hyperpolariserende på membranpotentialet)

(hæmmende på oxytocinfølsomhed, receptor# ↓)

Dannelse af sejt, tyktflydende, surt sekret

i cervix & vagina

Bryst

SE FØR

Temperaturstigning i forbindelse med ovulation

Progesteron = ansvarlig

Feed-back på hypothalamus/hypofyse

Positivt og negativt feedback

Eksempler – se før!

9.7.2.5 Redegøre for styringen af ovariefunktionen, hypothalamisk kontrol, feed-back; effekten af excessiv fysisk træning, anorexia nervosa

Styring af ovariefunktionen

Via GnRH -> LH/FSH -> østrogen/progesteron feed-back (se tidligere afsnit)

cyklus styret af ovariet (nok) / (eller evt. centralt ur)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Signaler fra ovarier

Kan undertrykkes / forstærkes gennem Hypothalamus

-> evt fravær af cyklisk gonadotropin-sekretion

pga

kaloriske, fedtmasse-mangel, temperatur, lugteindtryk, følelsesmæssige, inflammation etc

-> amenorré (se 634)

Effekt af excessiv fysisk træning & Anorexia nervosa

-> mangel på energi, stort fedttab

-> opførelse af sekretion af cykliske gonadotropiner

-> amenorré (se 634)

9.7.2.6 Redegøre for antikonception, mekaniske og hormonal (syntetiske østrogen og gestagener)

Hormonal antikonception

Ved behandling med østrogen + progesteron

-> sekretion af FSH & LH undertrykkes

-> præovulatoriske gonadotropinfrigørelse + ovulation udebliver

-> hæmmer æggets implantation i endometriet
progesteron desuden

-> dannelse af viskøs slim i
uterus & vagina

<- hæmmer sperm. fremtrængen

Syntetiske østrogen & gestagener (stoffer med progesteronvirkning)

-> indgives oralt -> antikonception

kan modstå enzymatisk nedbrydning i lever

p-piller med både østrogen og gestagen

holdes 1 uges pause (dag 21-28)

Kombinationspræparater

Samme mængde hormon hver dag

Flerfasepræparater

Større gestagenmængde i cyklus' sidste 1/2

-> efterligner sekretionsrytme for progesteron

P-piller med gestagen

minipiller

P-piller kan også inddeles efter indhold af østrogen

50µg østrogen

lavdosispræparater (mindre end 50µg)

Mekanisk

pessar + sæddræbende creme

Spiral

hindrer nidatation (via Cu-ioner)

9.7.2.7 Beskrive hovedtræk af de kvindelige kønsorganers endokrine klinik: anovulatoriske cykler, amenorré, blødningsforstyrrelser, hormonelt betinget sterilitet

Anovulatoriske cykler

Cyklus uden ægløsning (blødning fra uterus kan forekomme som normalt)

Amenorré

”udeblivelse af regelmæssige menstruationsblødninger”

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Primær

Hvis menstruationsblødninger ikke er begyndt inden kvindens 17. år
Ofte tegn på alvorlige forstyrrelser/misdannelser af
ovarier, uterus eller endokrine apparat

Sekundær

Hvis menstruationsblødninger er udeblevet i 6 måneder (el. mere)
hos kvinder med tidligere regelmæssige blødninger
Almindeligste årsager – fysisk / psykisk på virkning
fx anorexia, hård fysisk træning
jvf skræk for at blive gravid -> kan føre til amenorré

Blødningsforstyrrelser

Forekommer (jvf omgivende forklaringer)

Hormonelt betinget sterilitet

ved dysfunktion af den hypothalamiske/hypofysiale/ovariske interaktion
fx overproduktion af et hormon -> neg. feedback på andre
-> ingen ægløsning/konception

Kan behandles med blockere af de forskellige receptorer

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9.7.3 Graviditet, befrugtning og implantation

9.7.3.1 Redegøre for virkningen af humant chorion gonadotropin (hCG), corpus luteum, sekretionen af human chorion somatotropin (hCS) (CGP/hPL) og produktion af steroidhormoner i den foeto-placentare enhed

Fertilisering

SE EMBRYOLOGI

Sperm -> tubae salpinges indenfor 15 min (hurtigste)

bl.a. pga muskel-kontraktioner fremprovokeret af prostaglandiner i seminalvæsken

Akrosom indeholder bl.a. hyaluronidase & akrosin

-> hjælper til penetration af lag omkring oocyt

Kun 1 spermatozo trænger ind

-> efter formodentlig elektrisk depolarisering

Implantation

Blastocyst implanteres i endometriet vha proteolytiske enzymer

70 % konceptioner -> går galt her -> skjult abort (menstruation)
fleste i første 14 dage

Cytotrofo- og syncytiotrofoblast -> invaderer uterus -> placenta

= placentær hypothalamus hypofyse akse

producerer store mængder releasing factors trofiske hormoner

hCG

Struktur

Glykoprotein (39.000MW)

2 subunits, α & β

familie med FSH, LH, TSH

(α ens)(β - 80% som LH β)

Virkningsmekanisme som LH (cAMP)

Inden implantation

Blastocyst producerer små mængder hCG

Efter implantation

Syncytiotrofoblasten producerer store mængder hCG

stimuleres af GnRH

prod. af nabo-cytotrofoblast'er

-> secerner væsentligst til maternelt kredsløb

-> stimulerer corpus luteum -> Corpus lut. graviditatis

-> vokser sig større

-> secernerer østrogen + progesteron

-> endometriet til at svulme

Degeneration af corpus luteum (fx pga manglende hCG)

-> spontan abort (op til 6 uger hos mennesker)

Efter prod. placenta nok hormon

Sekretion

Secerneres i store mængder i begyndelsen af graviditeten

maximum efter ca. 50 dage

-> falder herefter til lavt niveau (resten af graviditet)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

hCS (humant chorionsomatototropin, hPL = humant placentært lactogen)

Struktur

96% strukturel homologi med GH

Secerneres i stigende mængder gennem hele graviditet

Virkning

Effekt på makkirtler

Vækstfremmende effekt på voksende foster

Progesteron

Ansvarlig for etablering & vedligeholdelse af foster i uterin-kaviteten

Får kirtler (endometrium & tubae) -> producere næring til zygote

Inhiberer uterin-kontraktioner (forhindrer for tidlig afstødning)

Inhiberer produktion af prostaglandiner

Mindsker følsomheden for oxytocin

Stimulerer dannelsen af kirtelendestykker i mammae

Øger moderens respiration (via respirationscenter....udlufter fosterets CO₂ også)

Sekretion

Corpus luteum vigtigst indtil 12 uger

Herefter prod. placenta nok til at overtage funktion

Plateau ved overgang mellem de 2

-> ellers stigende gennem hele graviditet

max – 10 gange større end i luteal fase

90% -> moder; 10 % til foster

Østrogen

Stimulerer vækst af myometriet (forbereder den til fødsel)

Stimulerer udvikling af gangsystemer i mammae

opbløder moderens ligamenter (sammen med relaxin)

Stimulerer progesteron-dannelse (via øget optag af LDL kolesterol)

Stigende produktion under graviditet

Corpus luteum starter; senere overtager placenta

9.7.3.2 Redegøre for graviditetsdiagnosen

hCG bruges

Pga tidlig dannelse & manglende dannelse hos ikke-gravide

Kan påvises i blodet efter 6 dage (følsom radioimmunologisk metode)

Kan påvises i urin efter ca. 14 dage (hjemmetests)

9.7.4 Fødsel og diegivning

9.7.4.1 Redegøre for hormonale forhold, herunder regulering af oxytocin-receptor-koncentrationen i myometrium under graviditet

SE 635. & 628

Graviditet varer 270 dage regnet fra befrugtningstidspunkt

Slutningen af graviditet

irregulære kontraktioner i uterus forekommer

stigende frekvens (øget følsomhed for oxytocin)

Oxytocin

Michael og Erik – Noter til fysiologi

myometrie-kontraherende hormon
stimulerer fødselsakten (sætter ikke i gang)
SE 628

9.7.4.2 Beskrive relaxins struktur og hovedvirkninger

Struktur

Polypeptid-hormon
Struktur minder om proinsulin

Sekretion

Fra corpus luteum (og decidua-celler)
Stiger tidligt i graviditet -> peak i 1. trimester
-> falder efterhånden lidt

Hovedvirkninger

Undertrykker myometrie-kontraktioner (inhiberer myosin light-chain phosp.)
Opbløder pelviske ligamenter
Blødgør, dilaterer cervix uteri

Michael og Erik – Noter til fysiologi

9.7.5 Pubertet

9.7.5.1 Redegøre for hormonelle forhold i hovedtræk

Drenge (start 10-11; slut 15-17)

LH ↑

-> udvikling af Leydigske celler -> testosteron
[testosteron] -> stiger i 2-årig periode

Testosteron

Vesicula seminalis
stimulering af epitel

Prostata

hyperplase af epitel -> dannelse af alveoler

Testis

spermatogonier: "hvilestadium" -> proliferation ved mitose

Piger

Øget prod. af gonadotropiner

-> øget FSH først

-> senere LH

LH

ovarie : ovulation

-> menses (2 år efter LH er steget)

Acne

Både drenge og piger får i pubertet hyppigt acne (flipenser, bumser)

Huden, særligt ansigtet

Skyldes øget produktion af kønshormoner (androgener, østrogener)

-> stimulerer talgkirtler i huden

Øget talgproduktion

-> medfører tilstopning af talgkirtlernes udførselsgange

-> fremmer bakteriel nedbrydning af talgen

med lokalirriterende talgprodukter

-> udløser betændelsesreaktioner omkring

hud -> rød & hæver

Menarche

Tidspunkt hvor menstruation begynder (11-16 år)

Initieres af hypofysen 1-2 år tidligere

mere FSH & LH

Om ovariefollikler & oogonier fra 6 mill -> 500 ovuleres

SE EMBRYOLOGI

9.7.6 Menopause

9.7.6.1 Angive hormonelle forhold i hovedtræk, herunder substitutionsterapi

Definition

"Tidspunkt i kvindens liv, hvor ægløsning og menstruation ophører"
gennemsnitligt 50 år

Klimakteriet

Periode, hvor ovariefunktionen gradvist aftager (45-50år)

Varer omtrent 5 år

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Menopausen indtræder

Når der ikke er flere ædceller tilbage

-> østrogen sekretionen fra ovariet falder

idet de fleste af folliklerne er degenererede

Antal FSH & LH-receptorer

-> falder under kritisk mase

-> Østrogen-mængde kan ikke hæmme FSH / LH
eller provokere LH-peak (giver ovulation)

-> restrende follikler bliver atretiske

-> østrogen-produktion falder til 0

LH & FSH-sekretion livet ud

højt indhold (ingen neg. feed-back)

Fysiske forandringer (skyldes hovedsageligt lavere østrogen)

Reduktion af mammakirtler & uterus' størrelse

Slimhinden i vagina og urinrør -> atrofierer

Almindelige gener

Hedetur m. sved & rødme af huden

Angst, depression, forskellige nervøse plager

9.7.7 Postmenopause

9.7.7.1 Beskrive hormonelle forhold i hovedtræk

SE 640

Tab af knoglemasse

efter 40 års-alderen -> taber kvinder 6-8% af knoglemassen hvert tiår

Pga ændring i knoglemetabolismen

Rammer især ryghviler & lange rørknogle ledhoveder (ikke jævn)

Bagliggende grund

Faldne østrogen-produktion (stimulerer nydannelse)

10. Nyrer, hjerte, blodkar og corpus pineale

10.1 Renin-systemet

10.1.1 Beskrive angiotensinogen-renin-angiotensin I-angiotensin II-aldosteron-systemet, inklusive converting enzyme

10.1.2 Angive strukturen af angiotensin II

10.1.3 Angive virkningen af angiotensin II, herunder AT-receptorer

10.1.4 Redegøre for det juxtaglomerulære apparat samt reguleringen af reninsekretionen, herunder systemets betydning for klinisk hypertension

SE NYRERNE'S HYDRO- OG HÆMODYNAMIK! (526-529)

Klinisk hypertension

se evt også binyre-bark (aldosteron)

10.2 Erythropoietin

10.2.1. Redegøre for struktur og funktion, sekretion og sekretionskontrol

Erythropoiesen

Foregår i knoglemarven

Tager 7 dage at danne færdige erythrocyt

Dannelse afhængig af flere faktorer

protein, jern, B₁₂-vitamin og folinsyre

påvirkes af ilttension

nedsat ilttransport i blod (lavt p_{O2} & lav Hgb)

-> stimulerer erythrocytdannelsen

stimuleres af nyrernes sympatiske nerver (aktivering af β-receptorer)

Ved lavt ilttryk i højdeklima

-> dannes flere røde blodlegemer end normalt (polycytæmi)

Erythropoietin (EPO)

Glykoprotein

Vigtig rolle for dannelsen af erythrocytter

Dannelse

85% dannes i nyren

cortikale interstitial celler

15% lever

-> røde knoglemarv -> binder sig til receptorer op stamceller

-> stimulerer udvikling til erythrocytter

10.3 Atrialt natriuretisk peptid, ANP

10.3.1 Beskrive hjertet som endokrint organ

Stræk af atrie-væggene

-> frigivelse af Atrialt natriuretisk peptid (fra cardiocyter)

10.3.2 Redegøre for struktur i hovedtræk, virkninger og ANP-receptorer

Struktur

28 aminosyrer

Receptor

Receptor selv har guanylyl cyclase aktivitet (ikke koblet til G-prot.)

Michael og Erik – Noter til fysiologi

Virksomheder

- Øger Na^+ -udskillelse i nyrer
 - muligvis via hæmning af aldosteron
 - > reducere af ECV
- > efterfølgende øgning af diuresen

Udtalt vasodilaterende virkning

10.4 Corpus pineale, melatonin

10.4.1 Redegøre for struktur, sekretion, virkning

Anatomi

SE ANATOMI

Struktur

- Melatonin = 5-methoxy-N-acetyltryptamin
- Derivat af serotonin
- Forekommer i store mængder i pattedyrs corpus pineale

Syntese/sekretion

- Syntese katalyseres af arylalkylamin-N-acetyltransferase (AANAT)
 - > omdanner serotonin -> N-acetylserotonin
 - =begrænsende trin
 - stimuleres af sympatisk innervation af kirtlen (bl.a.)
 - nordrenalin -> β -receptorer på pinealocytter
- Det andet enzym: hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT)
 - N-acetylserotonin -> melatonin

Rytme sekretion

- sv.t. den almindelige 24-timers døgncyklus (lys & mørke)
 - = cirkadiane cyklus (rytme)
 - undertrykkes af lys / stimuleres af mørke

Virkningsmekanisme

- > bindes til membranbundne melatonin-receptorer
 - G-protein-koblede

Virkning

- Påvirker reproduktionscyklus hos mange dyrearter
 - ikke påvist hos mennesket
- Påvirker immunapparatet

10.5 Endothelin fra endotheliet

10.5 Angive hovedtræk af struktur, samt hovedvirkningerne

Endothelin

- 3 ret ens peptider (21AA)
- Karokontraherende
- Afgives fra endothel