

# אנדוקרינולוגיה

## מבוא.

האנדוקרינולוגיה עוסקת בהורמונים שהם מולקולות רגולטוריות האחראיות לקומוניקציה בין תאים המרוחקים מרחק גדול אחד מהשני. אנדוקרינולוגיה זה תורת הפרשה הפנימית המשמעות של זה היא הפרשה לתוך זרם הדם. דרך זה הדם מעביר הורמונים לתאי המטרה.

כשהורמון נכנס לתוך הדם ונמהל בנפח הדם הכללי הוא יכול להגיע לסדרה גדולה של רקמות מטרה הנמצאות במרחק גדול זו מזו. המונח הפרשה פנימית מנוגד להפרשה חיצונית, הפרשה אקסוקרינית כמו למשל בלוטות זיעה או הפרשה לתוך חללים פנימיים הנמצאים בקשר עם החוץ כמו מערכת העיכול או המערכת המין.

כאשר הורמון מגיע לתא המטרה הוא ניקשר לרצפטור וזה שלב מחייב במנגנון פעולת ההורמון. הקישור לרצפטור לא אופייני להורמונים בלבד יש עוד מספר קבוצות של מולקולות רגולטוריות הפועלות דרך רצפטורים. יותר מזה כשמדברים על העברת האותות גם המולקולות מקבוצות האחרות משתמשות במנגנונים דומים או זהים לאלו שאנו מוצאים בפעולת ההורמונים.

ההבדל הבסיסי הוא שהרגולטורים מקבוצות האחרות פועלים בצורה מקומית קרוב למקום היצור שלהם והם מגיעים לתאי המטרה דרך דיפוזיה למרחקים קרובים ולא דרך הדם. בעבר נהגו לכלול בין ההורמונים גם רגולטורים מקומיים אך כיום זה לא כך בספרים ישנים המצב הוא של הגברת ההורמון הרחבה.

כשמדברים על רגולטורים מקומיים מדברים על 2 פעולות האחת שהרגולטור משפיע על אותו תא שמפעיל אותו זו פעולה אוטוקרינית (Autocrine Effect). פעולה שנייה מקומית היא שהתא מפריש את הגורם עבור תא שכן (מסוג אחר) זה פרקיני (Paracrine Effect). בעוד שהרגולטור הורמון הפועל לאחר מעבר במחזור הדם זה אנדוקריני (Endocrine Effect). לחלק מההורמונים יש בנוסף לאפקטים האנדוקריניים יש גם אפקטים מקומיים אוטוקריניים ופרקיניים דוגמה לכך היא הגונדות (האשך והשחלה).

קבוצה אחת של רגולטורים מקומיים הם הנוירורנסמיטורים הם תוצרים של תאי עצב והם תמיד פועלים בסמוך למקום היווצרותם. תאי המטרה שלהם הם תאי עצב אחרים או תאים מסוגים שונים. הפעלה מקומית עקב כמות קטנה של נוירורנסמיטורים וגם יש מנגנונים שמקטינים את ריכוז הנוירורנסמיטורים לאחר שהוא מופרש. זה יכול להיעשות על ידי קטבוליזם שלו או על ידי קליטתו מחדש על ידי תא העצב המפריש.

מכאן שכדי שהורמון יופרש לדם וימהל בנפח הדם הכללי ועדין היה קיים בריכוז אפקטיבי חייב להיות יצור של כמויות גדולות יחסית של הורמון ולכן הם מיוצרים על ידי תאים שזו התמחותם העיקרית ומספר התאים מספיק כדי לייצר את הכמות הדרושה לפעולה במרחק של ההורמון. רוב ההורמונים מיוצרים בבלוטות אנדוקריניות אך לא רק התאים המייצרים הורמונים עברו התמחות לתהליך היצור אלא שכול האיבר שבו נמצאים התאים הוא איבר העוסק בהפרשת הורמונים.

ברוב הבלוטות האנדוקריניות נוצר יותר מאשר הורמון אחד אבל בדרך כלל ברוב המקרים כל הורמון נוצר על ידי סוג תא אחר. כלומר, לפעמים ניתן לראות את הבלוטה כבית דירות המאכסן הורמונים שלא בהכרח יש קשר ביניהם מבחינת תפקידם.

בניגוד לזה יש קבוצות נוספות של רגולטורים מקומיים שהם רגולטורים הנוצרים על ידי כל תא או כמעט כל תא וזה לא תפקידם הראשי. כל סוג תא כמעט מיצר לפחות יותר מרגולטור מסוים בנוסף לתפקידים האחרים.

גורמי הגדילה הם סוג נוסף של מולקולות רגולטוריות כאן מדובר גם על הגדולה במימדים הפיזיים וגם התרבות של תאים (פרוליפרציה) המושג של גורמי גדילה מתייחס בעיקר לסוג השני (פרוליפרציה). מה שמאפיין אותם הוא שכולם חלבונים והם נוצרים על ידי מספר גדול של רקמות ופועלים מקומית ולכן אם גורם גדילה מסוים מופרש הוא משפיע רק על סביבתו (ספציפית לרקמה המפרישה).

קבוצה נוספת של רגולטורים מקומיים הם איקוזנואידים Eicosanoids שהם תוצרים של חומצת שומן בעלת 20 פחמנים ו-4 קשרים כפולים. אחד מהחומצות הללו היא חומצה ארכידונית Arachidonic Acid ותוצריה הם האיקוזנואידים כמעט ואין סוג תא שלא מיצר איקוזנואיד וכמעט כל תא מגיב לפחות לאיקוזנואיד אחד.

במקרים רבים מה שמגבים סינתזה של רגולטורים מקומיים הם הורמונים המגיעים לתא המטרה כך שהרגולטורים המקומיים הם משניים להורמונים. מבחינה כימית הרגולטורים השניים שייכים לקבוצות שונות בין ההורמונים יש גם סטרואידים שהם בעלי מבנה ליפדי עם 4 טבעות. יש גם מולקולות קטנות שהם מטבוליטים של חומצות אמינות משמשות במקרים רבים כנוירטרנסמיטורים ובמקרים בודדים כהורמונים. כך שמה שמפעיל את ההורמון יכול להיות מגוון. שיפועל רצפטור זה שינוי במבנה המרחבי שלו כך שהמבנה החדש מסוגל להשפיע על מולקולות נוספות והמשך התהליכים בתא.

ברמת האורגניזם השלם הורמונים משפיעים על תהליכי התפתחות העובר ובילוד. סוג שני של תהליכים שהורמונים משפיעים עליו הוא גדילה (במימדים). סוג שלישי של אפקטים זה רוויה והסוג הרביעי זה אחזקה שוטפת של האיזון של המערכות השונות כאן נכנס מרכיב הדם ריכוז יונים שונים, נפח הדם, טמפרטורת הגוף וכו'. אפקט זה נקרא הומיאוסטזיס.

הורמונים יכולים לגרום להתרבות תאים פרוליפרציה ולדיפרנציאציה לא ביחסים למנגנוני התפתחות אלא הביטוי של פונקציות ייחודיות וספציפיות לאותו תא. האפקט השלישי הוא הישרדות בניגוד לאפופטוזיס שזה המוות המתוכנן. כל רגולטור יכול לתרום ליותר מאפקט אחד מאלו.

### סקירה של המערכת האנדוקרינית.

כל הורמון מבצע את היעד הפיזיולוגי שלו על ידי השפעה בדרך כלל על מספר רקמות וההשפעה היא סכום של ההשפעות ברקמות אלו.

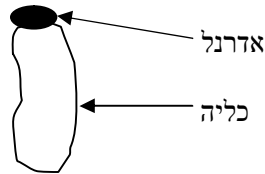
בלוטת הטירואיד (בלוטת התריס) בלוטה זו נמצאת בבסיס הצוואר היא דבוקה לקנה בחלקו העליון וכמעט מקיפה אותו. משקלה באדם בוגר הוא בין 10 ל-20 גרם וזאת בלוטה אנדוקרינית גדולה. הורמוני הטירואיד הם תולדות מיוחדות מבחינה כימית. הורמוני הטירואיד הם תוצר של דחיסה בין שני מולקולות טירוזין ועליהם יש אטומי יוד על אחת יש 4 אטומי יוד שנים על כל טבעת של טירוזין והשנייה 3 אטומי יוד גם נוכחות יוד בתרכובת פיזיולוגיות זה דבר נדיר.

הורמוני הטירואיד פועלים כמעט על כל תא מתאי הגוף ויש להם אפקטים מגובנים בשלב העובר והילוד יש להם תפקיד חשוב בהתפתחות במיוחד בהתפתחות המוח. גם לתהליך הגדילה של הילוד הורמונים אלה חיוניים. בבוגר תפקידם של הורמונים אלו היא פיקוח על קצב המטבוליזם בתא (שרפת, חמצון, מטבוליזם). הם אחראים לשמירת טמפרטורת הגוף הגבוהה מטמפרטורת הסביבה וזאת במספר מנגנונים. הורמונים אלו מגבירים גם קצב של תהליכים נוספים בגוף כמו קצב פעולת הלב וזה על ידי הגברת הפעילות של אפינפרין ונוראפינפרין כלומר, הגברת יעילות של הורמונים אחרים.

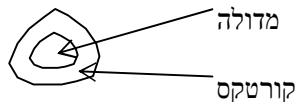
שני התרכובות של הורמוני הטירואיד הם  $T_4$  טירוקסין Thyroxin ו- $T_3$  טרייודוטירוזין (המספר מסמל את כמות היוד) והם משפיעים אותו רצפטור אך האפיניות של  $T_3$  לרצפטור גדולה יותר. בלוטת הטירואיד מלבד להורמוני הטירואיד מייצרת הורמון נוסף הנוצר על ידי תאים אחרים בבלוטה והוא נקרא קלציטונין Calcitonin הוא מעורב בויסות יוני קלציום בדם. הוא מוריד את ריכוז יוני הסיידן בדם השיבתו באדם אינה גדולה תרומתו קטנה יחסית. הורמון זה הוא פולי פפטיד באורך של 32 חומצות אמיניות ולכן הוא שונה מאד מהורמוני הטירואיד.

הבלוטה הבאה היא קבוצה של 4 בלוטות זעירות היושבות על הטירואיד זה נקרא בלוטת הפרא-טירואיד Para-Thyroid משקלם כמה מיליגרמים. ואין קשר ביניהם לטירואיד. הם מפרישים את הורמון הפרא-טירואיד או בקיצור PTH ותפקדו להעלות את רמת יוני הסידן בדם. ה-PTH הוא המווסת הראשי לרמת הסידן בדם ההשפעה קרבה יותר משמעות משל קלציטונים אך בכיוון ההפוך.

הבלוטה הבאה היא אדרנל (יותרת הכליה) האדרנל יושב על הכליה.



משקל בלוטה זו כ- 4gr באדם היא קצת פחוסה ובנויה ממספר שכבות. יש חלק פנימי שהוא הליבה (מדולה Medulla) וחלק חיצוני שהוא הקליפה (קורטקס Cortex).



המדולה מייצרת אפינפרין ונוראפינפרין (אדרנלין ונוראדרנלין) והם תולדות של החומצה האמינית טירוזין. אפינפרין ונוראפינפרין פועלים על אותם רצפטורים. תפקיד האפינפרין הוא התמודדות עם סטרס חריף (אקוטי) הדורש תגובה מהירה. ב-Stress החריף יש מספר מרכיבים ביניהם קצב פעולה. הסיטואציה הקלאסית של אפינפרין היא Fight Or Flight שזה פעולה פיזית מהירה. לזה כמה אספקטים (לאפינפרין) האחד דריכות ומהירות התגובה על מערכת העצבים אפקט שני זה הגברת פעולת הלב. האספקט השלישי זה דאגה לשמירת רמת גלוקוז תקינה בדם. גם במצבים של רעב וחוסר גלוקוז בדם פועל האפינפרין אך גם הורמונים נוספים.

כמו שנראה רמת הגלוקוז בדם היא פרמטר חשוב ויש מספר הורמונים ששומרים על רמה זו. אפינפרין מגיב כבר מהגירוי המביא להורדת הגלוקוז בדם כלומר, פועל בשלב מוקדם יותר מגלוקגון המפרה גליקוגן לגלוקוז. מכאן יש חפיפה מסוימת בפעולת ההורמונים.

ניתן להתקיים גם בלי המדולה של האדרנל אך הקורטקס חיוני לחיים. הוא מייצר הורמונים סטרואידים. שנים מהם הם קורטיזול Cortisol ואלדוסטרון Aldosterone שניהם חיוניים לחיים. אלדוסטרון ממונה על מאזן המים ואלקטרוליטיים בגוף הוא מונע איבוד של יוני נתרן מהנוזל האקסטרה צלולרי בהשפעה על הכליה ובבלוטות זיעה. מניעת איבוד יוני נתרן מביאה למניעת איבוד מים. כך שכתוצאה מפעולת האלדוסטרון גדל נפח האקסטרה צלולרי. האלדוסטרון מגביר איבוד של יוני אשלגן על חשבון יוני הנתרן.

הקורטיזול נותן אפקטים מגוונים יותר וניתן להגדיר את האפקטים של קורטיזול כהתמודדות עם סטרס ממושך. הקורטיזול מתמודד עם רעב ממושך שזה סוג אחד של סטרס וזה על ידי שמירת רמת הגלוקוז בדם לאורך זמן. זו פעולה דרסטית דבר זה חשוב ביותר לפעילות המוח האספקט השני הוא סטרס הקשור במחלות ופציעות ומערכת החיסון מופעלת. פעולה מופרזת של מערכת החיסון יכולה להיות מסוכנת וקורטיזול מדכא / מרסן את מערכת החיסון.

מנגנונים אלו נועדו לבעלי חיים שלא מקבלים אוכל במצב חולי. לאפקט של קורטיזול על מערכת החיסון יש חשיבות רבה ברפואה. שם משתמשים בתרכובות סינטטיות ולא בקורטיזול עצמו אך הם פועלים על אותו רצפטור.

הבלוטה הבאה היא הפנקריאס האנדוקריני (הבלבל האנדוקריני). הבלבל הוא בלוטה אנדוקרינית בה יש איים של תאים אנדוקריניים הנקראים איי לנגר הנס Langer Hans Isle. המסה הכוללת של כל האיים

בתוך מסת הלב לב השלם זה 2%. בכל אי יש כמה סוגי תאים שונים המייצרים הורמונים חשובים הם תאי  $\alpha$  המייצרים גלוקגון ותאי  $\beta$  המייצרים אינסולין. הגלוקגון פועל בעיקר על הכבד ותפקידו להגביר הספקה של גלוקוז לדם על ידי פירוק גליקוגן ו/או על ידי גלוקונאוגנזה. גלוקונאוגנזה היא היפוך הגליקוליזה כלומר, סינתזה של גלוקוז ממרכיבים שונים מגלוקוז (פירובט) (חופף לפעילות אפינפרין בכבד).

האינסולין הוא בעל פעילות מורכבת יותר והוא יותר קריטי הוא ייחודי בתפקידו ובמחלת הסכרת חייבים לקבלו מבחוץ. פעילותו רבות מאד הוא מגביר את כניסת הגלוקוז מהדם לרקמות שונות ומגביר תהליכים אנבוליים בתוך הרקמות. חלק מהם מובהקים וחלק מכוונים לסינתזה של מאגרי מזון (רק ברקמות מסוימות). לאינסולין יש הרבה רקמות מטרה.

הלב לב הוא בלוטה שבעיקרה לא אנדוקרינית אך יש בה אזורים אנדוקריניים. שני ההורמונים שלה הם פולי פפטידים.

ההרמון אטריאל נאטריאוראטיק פוליפפטיד Atrial Natriuretic Polypeptide הוא נוצר בעליות של הלב שם יש תאים אנדוקריניים ופוליפפטיד זה גורם להפרשת יוני נתרן בשתן. שמו בקיצור הוא ANP. ל-ANP יש סדרה שלמה של רקמת מטרה ולא רק בכליה שם הוא פועל במספר אתרים ולא רק באתר אחד.

אמרנו כי רוב ההורמונים נוצרים בבלוטות האנדוקריניות אך לפעמים יש תאים מיצרי הורמונים באברים אחרים לדוגמה היא איי לנגר הנס בלב לב. יש הורמון המיוצר ברקמת שומן בתאים ברקמת שומן כאן יש תאים שהתמחותם המרכזית היא לא יצור הורמון אך הם מיצרים אותו הורמון זה הוא לפטים Leptin תפקידו הוא רגולציה כללית של המצב המטבולי של הגוף זה הורמון שמגיע להיפותלמוס ומדכא תאבון ולאחר מכן על ידי סידרה של פעולות הוא מגדיל את הניצול של האנרגיה וירידה במאגרי השומנים. כלומר, יש כאן היגיון ביולוגי בכך שהחלבון נוצר ברקמת שומן.

הבלוטות הבאות בסקירה הם הגונדות (האשך והשחלות) אלו בלוטות אנדוקריניות קלאסיות אך בנוסף יש להם תפקיד של יצור גמטות. ההורמונים החשובים של הגונדה הם הורמונים סטרואידים הורמונים אלו מופרשים למחזור הדם ומשפיעים על מספר גדול של רקמות. בשלבים מוקדמים של הצטברות הידע ראו את האפקטים הקשורים למערכת הראיה. בשנים האחרונות התברר שלהורמונים אלו יש גם השפעות על רקמות נוספות שלא קשורות ברבייה באופן ספציפי העצם, הלב וכלי הדם ורקמות נוספות.

בנוסף לאפקטים ברקמת מטרה הרחוקות מהגונדה יש להורמונים של האדרנל גם פעולות בתוך הגונדה עצמה מדובר על אפקטים אוטוקריניים ופראקריניים כלומר, על אותו תא שיצר את ההורמון או על תאים אחרים בסביבתו. הורמון המין הגברי הטסטוסטרון משפיע גם על מיתרי הקול.

מדובר בנקבה על שני הורמונים העיקרי הוא אסטרדיול (E2) Estradiol זה הורמון סטרואיד המורכב מ-4 טבעות 3 משושות ואחת מחומשת. האסטרונן זו קבוצה של תרכובות שמשפעות את הרצפטור של אסטרדיול אך אינו מולקולה ספציפית. האסטרונן הפיסיולוגי העיקרי הוא אסטרדיול. כל חומר שמשפיע על הרצפטור לאסטרדיול טבעי או סינטטי הוא אסטרונן.

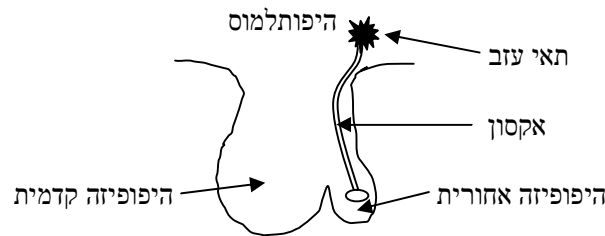
הרצפטור נקרא אסטרונן רצפטור Estrogen Receptor (ER) הורמון המין הזכרי העיקרי הוא הטסטוסטרון Testosterone תוצר מחזור שלו הוא 5 $\alpha$  Di-hydro Testosterone הם ביחד פועלים על הרצפטור לאנדרוגנים Androgen Receptor (AR). אנדרונן מיצג קבוצה של תרכובות שמוסוגלות לשפעל רצפטור זה.

הורמון נקבי נוסף הוא פרוגסטרון Progesterone הוא מיוצר בשחלה ועליו נדבר בהמשך. הגונדות מייצרות גם תוצרים חלבונים שחלק מהם הם הורמונים וחלק מהם הם רגולטורים מקומיים. הפעילות בתוך הגונדות מיועדת לרגולציה של יצירת הגמטות תאי הזרע באשך ותאי הביצית המוכנה להפריה בשחלה.

הבלוטה הבאה היפופיזה (יותרת המוח) Hypophysis היא נקראת גם Pituitary Gland הדבר שמיחד בלוטה זו הוא שהיא נמצאת ברצפת המוח ובקשר ישיר עם ההיפותלמוס ודרכו עם חלקים אחרים של מערכת העצבים המרכזית עם המוח (Central Nerve System (CNS). ולכן היא יכולה להיות מושפעת מגורמים וחלקים שונים של המוח.

בלוטה הורמונלית קלאסית מפרישה הורמונים לדם והם פועלים לאחר המיהול הכללי לפי זה הבלוטה יכולה להיות במקומות שונים כדי שהדבר יתפקד כי ההשפעות עליה ושלה הם דרך הדם. לא כך לגבי ההיפופיזה שם התפקוד משתבש עם השינוי במקום וזאת כיוון שההשפעות מההיפותלמוס הם קריטיות.

ההיפופיזה היא בלוטה המייצרת מספר גדול של הורמונים שלא תמיד יש קשר תפקודי ביניהם. ההיפופיזה מבחינת המבנה מכילה שתי אונות הקדמית ואחורית והן שונות אחת מהשנייה מאד מבחינת התפקוד.



ההיפופיזה האחורית נקראת גם נוירוהיפופיזה והיא בנויה משלוחות של תאי עצב שגופי התאים נמצאים בהיפותלמוס. ההורמונים נוצרים בגופי התאים עוברים באקסון ומופרשים ממנו אל זרם הדם. כאן מדובר בשני הורמונים פפטידיים בעלי 9 חומצות אמיניות הפפטיד נוצר ממקדים חלבוני גדול יותר. בגופי התאים שמצויים בהיפותלמוס אך הם יוצאים בהיפופיזה.

לאחר שהם עוברים בגרנולת הפרשה לאורך האקסון ומצטברות בקצה האקסון בתוך הגרנולות מצוי האנזים הפרוטאוליטי שחותך את החלבון המקדים ומוציא ממנו את הפפטיד (זה קורה בתוך הגרנולת) במקרה זה אין תפקיד לשארית החלבון המקדים. כשיש צורך בהורמון הוא מופרש באקסוציטוזה לכלי דם בהיפופיזה האחורית ומשם בזרם הדם לאתר המטרה. אנו מדברים כאן על מצבור גדול שגם לאחר מיהול בזרם הדם זה מספיק.

הורמון אחד בבלוטה זו (בנוירוהיפופיזה) הוא Oxytocin הוא הורמון בעל שני תפקידים חשובים בנקבה האחד זה התכווצות ברחם בזמן הלידה (צירי לידה) האפקט השני שלו הוא הגברה של פליטת חלב מבלוטות החלב. הוא לא מגביר את יצור החלב אלא את פליטתו החוצה. בזכר האוקסיטוצין לא חיוני לתפקוד.

ההורמון השני בנוירוהיפופיזה הוא (AVP) Vasopressin הנקרא גם ADH שזה Anti Diuretic Hormone כלומר, הורמון המעכב הפרשת שתן או איבוד מים מהכליה זה אחד האפקטים שלו. האפקט השני הוא בהתאם לשם Vasopressin וזה היכולת לכיווץ כלי דם מסוימים.

בהיפופיזה הקדמית נדבר על שישה הורמונים קודם כל התאים בבלוטה זו הם ממקור אפיתלי במוצאם ונמצאים בשלמותם בהיפופיזה הקדמית והתלות שלהם בהיפותלמוס נובעת מזה שההיפותלמוס מיצר הורמונים שמגיעים להיפופיזה הקדמית דרך כלי הדם, ומווסתים את התאים של ההיפופיזה הקדמית. כך שהקשר הוא של מעבר חומרים שההיפותלמוס מיצר ואם מנתקים את ההיפופיזה ומחברים אותה במקום אחר השפעה זו איננה. התוצרים של ההיפותלמוס נקראים הורמונים כי הם מגיעים לתאי המטרה בהיפופיזה הקדמית דרך מחזור הדם אך כמותם קטנה ואחרי מיהול במחזור הדם הכללי ריכוזם כל כך קטן שהם כבר חסרי השפעה. כאשר ההיפופיזה יושבת במקומה ההורמונים נמהלים בנפח דם מאד קטן שזה בכלי הדם המקשרים את ההיפותלמוס להיפופיזה.

ההיפופיזה הקדמית מייצרת את הורמונים שכולם חלבונים. ההורמון הראשון נקרא הורמון גדילה GH וכשמו כן הוא אחראי להתארחות העצמות, וגדילה באופן כללי. להבדיל מגורמי גדילה שהם רגולטורים חלבונים הפועלים מקומית בדרך כלל. ההורמון השני הוא Prolactin ותפקידו להגביר את התפתחות בלוטת החלב ויצור החלב. יש לו גם אפקטים ברקמות אחרות וגם על התנהגות בעלי חיים שונים.

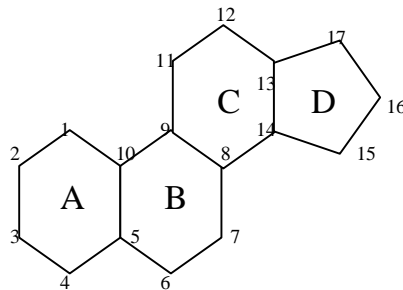
נשארו עוד 4 הורמונים והם נקראים הורמונים טרופיים (Trophic) Tropic. זה הורמון שתפקידו להגביר פעולה של בלוטה הורמונלית אחרת. אחד מהם מגביר את פעולת הטירואיד והוא נקרא TSH (Thyroid Stimulating Hormone) השני פועל על הקורטקס של האדרנל על התאים לסינתזה של קורטיזול שמו ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormone). שני ההורמונים הטרופיים שנותרו פועלים על הגונדות (גונדוטרופינים) האחד נקרא FSH והשני LH והם מגבירים פעילות של הגונדות. שניהם זהים בזכר ובנקבה אך כיוון שהמטרה שלהם שונה השפעתם נבדלת (השמות נגזרים מהתפקוד בנקבה ועליהם נדבר בהמשך). החשיבות של ההורמון הטרופי היא הקרבה למוח כך שהמוח משפיע עליו ובכך על אזורים רחוקים ממנו. כאן מדברים על צירים Axis שזה היפותלמוס-היפופיזה-בלוטת מטרה.

### דיון כלל במנגנוני הפעולה של הורמונים.

יש הרבה רגולטורים הגורמים לאותה פעולה. כשדיברנו על רצפטורים אמרנו שיש חשיבות להיכן שהם ממוקמים. ברוב המקרים הרצפטור הוא חלבון טרנס-ממברנלי ואתר הקישור של הרגולטור נמצא בחלק החוץ תאי של הרצפטור אבל הקישור של הרגולטור גורם לשינוי מרחבי ברצפטור כולו כולל החלק התוך תאי, הציטופלזמי של הרצפטור. שינוי המבנה המרחבי של החלק הציטופלזמי של הרצפטור מאובחן על ידי מולקולות אחרות וזה מה שנקרא Signal Transduction.

קיימים גם רצפטורים תוך תאים והם נמצאים במיעוט. כלומר, הם נדירים יותר ובהם נתחיל את הדיון. המשמעות של רצפטור תוך תאי הוא שהרגולטור שמשפעל אותו צריך להיכנס לתוך התא בשביל כך. הרגולטורים הללו הם מולקולות קטנות וליפידיות. המחשבה מקובלת שכל ההורמונים הללו יכולים לחזור לתוך התא בדיפוזיה פשוטה ואינם זקוקים למנגנוני טרנספורט מיוחדים.

ההורמונים הסטרואידים הם בעלי רצפטורים תוך תאיים. הורמון סטרואידים הוא בעל שלד של 4 טבעות 3 משושות ו-1 מחומשת כל ההורמונים הסטרואידים נוצרים מכולסטרול.



כבר הזכרנו את האסטרדיל, טסטוסטרון ופרוגסטרון והרצפטורים בהתאמה הם ER, AR ו-PR. הפרוגסטרון זו מולקולה ספציפית ולא קבוצה כמו באנדרוגנים ואסטרוגנים. הרצפטור הבא הוא הרצפטור הספציפי לקורטיזול הנקרא Glucocorticoid Receptor או בקיצור GR שגם כאן זה שם של קבוצה. האלדוסטרון הוא מווסת סודיום ופוטסיום ויוני מימן וכמות הנוזל האקסרה צלולרי והרצפטורים אליו הם (MR) Mineralocorticoid Receptor אם כן הזכרנו 5 סוגים רצפטורים לסטרואידים.

יש רצפטורים תוך תאים גם לחומרים לא סטרואידים כמו להורמוני הטירואיד  $T_3$  ו- $T_4$  שניהם נקשרים ל- Thyroid Hormone Receptor (או TR) וזה אותו רצפטור לשניהם. אך האפיניות של  $T_3$  לרצפטור יותר גדולה ולכן רוב האפקטים של הורמוני הטירואיד מתבטאים כתוצאה מ-  $T_3$  ולא  $T_4$ .

הוא חומר המוצא ל-  $T_3$  הוא העיקרי שנוצר בטירואיד ואז יש אנזים שמוריד יוד אחד לקבלת  $T_3$  וזה קורה לא בטירואיד אלא ברקמות השונות כך ש-  $T_4$  משמש כפריקורסור ל-  $T_3$ .

גם לויטמינים הנמסים בשומן ותולדת שלהם יש רצפטורים תוך תאים וויטמינים אלה הם A ו- D ותולדת שלהם הם בעלות רצפטורים דומים לאלו של הסטרואידים והטירואיד והם תוך תאיים. הצורה שהויטמינים מתקבלים מהאוכל היא לא זו שמשפעתל הורמונים תוך תאיים אלא לאחר מספר שינויים.

נתחיל עם תולדה של ויטמין D וזה על ידי ביקוע של כולסטרול כך שטבעת B נשברה ונפתחה כך שויטמין D הוא תולדה של סטרואיד. השינויים האנזימטיים שגורמים לכך הם מבוקרים וזה עונה על השאלה איך ויטמינים שהגוף מקבל מהאוכל בצורה מקרית יכולים לשמש כהורמונים. כך שהריאקציות האנזימטיות הם אלו המביאות את המקדים של הויטמין לצורתו הפעילה.

ויטמינים אלו מצטברים בכבד ויש בקרה של הכמות שיוצאת לדם. כל הרצפטורים התוך תאיים דומים ביניהם גם במבניהם וגם באופן פעולתם. ויטמין A היותר סטנדרטי הוא בתרכובת של הכל טרנס רטינואיק אסיד All Trans Retinoic Acid הויטמין הטבעי הוא כשיש במקום חומצה כוהל כלומר, רטינול והוא מתחמצן שבני שלבים להלדהיד וחומצה בכבד ושם מצטבר האלכוהול רטינול. הקרוטן המגיע מצמחים הוא פעמיים רטינול ושהוא נחתך באמצע מתקבלות שני מולקולות רטינול מבטא קרוטן. הרצפטור הוא RAR שזה Retinoic Acid Receptor.

הצורה השנייה היא Cis Retinoic Acid – 9 בה יש בקשר כפול בעמדה 9 יש ציס ולא טרנס הרצפטור למולקולה זו הוא RXR (X כשגילו את הרצפטור לא ידעו את הרטינואיק) הנבדל מה- RAR.

כמו כל רצפטור לאחר קשירת הליגנד המבנה המרחבי משתנה והרצפטור משופעל. אמרנו כי יש בקבוצה זו 5 רצפטורים לסטרואידים הרצפטור להורמון תירואיד ו- 3 לתלדות של ויטמינים 2 לתולדת של ויטמין A ו- 1 לתולדת של ויטמין D. לאחר שמשופעלים הרצפטורים התוך תאיים הם משפיעים על שיעתוק גנים שונים.

הגנים בנויים מאזורים המקודדים מבנה של חלבון אבל יש שם אזור הממונה על הקביעה של קצב הביטוי של אותו גן. ה- RNA פולימראז II המבצע את השיעתוק יקשר ל- DNA באתר המרוחק כ- 20 בסיסים מנקודת תחילת השיעתוק. רצף ה- DNA במקום זה נקרא TATA Box וזאת עקב הרכב הבסיסים באתר זה. לא מדובר כאן רק על ה- RNA פולימראז אלא קומפלקס גדול של חלבונים הדרוש לאיניציאציה של השיעתוק לקומפלקס זה קוראים הקומפלקס הבאזלי של השיעתוק. קומפלקס זה נתון להשפעה של חלבונים נוספים הנקראים גורמי שיעתוק. גורמי השיעתוק האלו נקשרים ל- DNA במעלה הזרם ל- TATA Box חלבונים אלו יכולים להיקשר גם במרחקים מאד גדולים ואפילו אלפי בסיסים. ההשפעה נובעת כיוון שה- DNA גמיש ומתקפל וכך חלבונים אלו מסוגלים להגיע למגע פיזי עם הקומפלקס. לפעמים המגע לא ישיר אלא דרך מרכיבים שמקשרים בין החלבונים הללו לקומפלקס. יש גם חלבוני גישור שהם נקשרים לגורם שיעתוק פעיל ומקשרים אותו לקומפלקס הבאזלי.

האתר אליו ניקשר ה- RNA פולימראז נקרא הפרומוטור וזאת עוד מהעבודה במיקרואורגניזמים אך ביצורים מורכבים הפרומוטור כולל גם את הרצפים המרוחקים שאליהם נקשרים חלבונים מסייעים כלומר, הפרומוטור יכול לכלול אלפי בסיסים.

דרך נוספת של השפעה של גורמי שיעתוק היא שגורם שיעתוק שאמור להיקשר ל- DNA נתפס בדרך על ידי גורם אחר ומונע ממנו להיקשר. גורם השיעתוק יכול לתת סטימולציה לשיעתוק הגן או עיקוב של השיעתוק.

גורמי השיעתוק הם חלבונים שבעצמם עוברים רגולציה יש כאלו שהוויסות שלהם נעשה על ידי הסינתזה שלהם צורה אחרת היא שיפעול של גורמי שיעתוק קיימים המצויים בתא בריכוז קבוע פחות או יותר שיפעול יכול להיות על ידי זירחון בעזרת קינאז. יכולה להיות גם השפעה אלוסטרית על גורם השיעתוק כך שקשירה של גורם מסוים אליו גורמת להפעלתו.

הרצפטורים התוך תאיים הם גורמי שיעתוק המשופעלים באופן אלוסטרי על ידי ההורמון או הויטמין שנקשרים אליהם. אותם גורמי שיעתוק יכולים להשפיע בפעולה ישירה כלומר, קישור ל – DNA או בצורה עקיפה על ידי קישור לגורמי שיעתוק אחרים.

יש רצפטורים שבצורתם הבלתי משופעלת מצויים בציטופלזמה כאן מדובר על 4 מתוך 5 הרצפטורים לסטרואידים (הרצפטור לסטרואיד אסטרוגן לא מצוי בציטופלזמה). רצפטורים אלו מצויים בתוך קומפלקס עם מספר חלבונים אחרים כך שההרכב של הקומפלקס שונה מרצפטור לרצפטור אך בכל המקרים יש שתי מולקולות של HSP 90 Heat Shock Protein (HSP) שהם חלבונים של שוק בטמפרטורה גבוהה ואז הם מסייעים בשימור הקונפורמציה הנכונה של חלבונים בתא. כנ"ל גם כאן ה – HSP 90 שומרים על הקונפורמציה של הרצפטור. כאר מופיע הורמון ונקשר לרצפטור הקומפלקס הזה מתפרק שתי מולקולות של רצפטור יוצרות דימר והדימרים הללו נכנסים לגרעין ושם הם משפיעים על שיעתוק.

הרצפטורים האחרים במשפחה זו נמצאים בתוך הגרעין גם בצורתם הלא משופעלת. הרצפטור לאסטרוגן מצוי כבר בדימר שעליו מחובר ה – HSP 90 ורק לאחר קישור ההורמון משתחרר ה – HSP 90 ומקבלים גורם שיעתוק פעיל.

הטירואיד רצפטור והרצפטורים של הויטמינים יכולים לשבת על ה – DNA גם ללא הורמון אבל הקישור זה לא תנאי מוקדם לאותה פעילות של השפעה על השיעתוק ורק שמגיע ההורמון ונקשר לרצפטור אז מקבלים את צורתו המשופעלת של הרצפטור ואת ההשפעה שלו על השיעתוק.

גם רצפטורים של הורמון הטירואיד ושל הויטמינים פועלים כדימרים אבל בעוד שהרצפטורים של ההורמונים הסטרואידים מעדיפים מבנה של הומודימר הרצפטורים של הסטרואידים והויטמינים מעדיפים דווקא מבנה של הטרודימר. מסיבה זו או אחרת הבן זוג המייצב בהטרודימרים הוא הרצפטור RXR שתופס את ה – 9 Cis Retinoic Acid אך יש גם מקרים שהרצפטור של הורמון הטירואיד עובד בהומודימר. גם הרצפטורים האחרים יכולים לעבוד גם באפשרות של ההומודימר אך הם מעדיפים הטרודימר.

גורמי השיעתוק מכירים רצף מסוים של בסיסים ואותו רצף של בסיסים יכול לכלול 4-6 בסיסים. אותו רצף הכרה ניקרא Response Element או Hormone Response Element (HRE) המייחס רק להורמונים חוץ תאיים.

לרצפטורים התוך תאיים מתייחסים כמשפחה כי יש בהם הומוולוגיה גבוהה. אזור C ברצפטור הוא החלק הממונה על הקישור ל – DNA בכל הרצפטורים התוך תאיים יש אתר כזה ובאתרים אלו יש הומוולוגיה גבוהה. האזור E ממונה על קישור הליגנד (הורמון) וגם כאן יש הומוולוגיה אך יותר קטנה וככל שההורמונים דומים יותר ההומוולוגיה גדולה יותר. גם אזור E וגם אזור C משתפים בקישור המונומרים ליצירת הדימר.

אזור ה – D הוא אזור בו יש את הרצף המאפשר לרצפטור להיכנס לגרעין. האזורים A ו – B והאזור E משפיעים על RNA פולימראז ובכך הם משפיעים על השיעתוק היכולת ההשפעה על השיעתוק, על ידי חלבון נקשר הנקרא Trans Activation. האזור C מכיל אצבעות אבץ שבהם יש אבץ קשור בקשר קורדינטיבי עם 4 שיירים ציסטאינים (SH) זה קשר חלש מקשר קוולנטי אך מספיק חזק לגרום למבנה מרחבי של אצבע בחלבון. באזור C יש שתי אצבעות אבץ כאלו.

כמו שאמרנו כול הרצפטורים הם בעלי אתר קישור ל – DNA אך זה לא אומר שזו דרך ההשפעה היחידה לדוגמה הרצפטור של קורטיזול משפיע דרך קישור ל – DNA במקרים מסוימים אך במקרים אחרים על ידי קישור לגורמי שיעתוק אחרים ומניעת השפעתו על השיעתוק.

מבחינה היסטורית הכירו בהתחלה את השפעות ההורמונים לאחר מכן בודדו אותם ולאחר מכן שיבטו אותם אך אחרי שנקבע מבנה ה – cDNA של רצפטורים מסוימים היה ניתן לחפש על בסיס זה חלבונים



דומים ללא כל ידע על הפיזיולוגיה שלהם. כך התגלתה עוד סידרה ארוכה של חלבונים ההומולוגים במבנה לרצפטורים תוך תאיים אך לא הייתה ידיעה עבורם על מולקולה של ליגנד.

כאן מדובר בקבוצה די גדולה של חלבונים ובגלל שלא מצאו ליגנד קראו להם רצפטורים יתומים. בינתיים לחלק מהם נמצאו ליגנדים והם היו מולקולות קטנות הידרופוביות. אך יש כאלו שעדיין לא מצאו להם שום ליגנד ויתכן שגם לא ימצאו עקב שינוי מבנה מרחבי בחלק מהרצפטורים היתומים והם משופעלים על ידי זירחון או מודיפיקציה אחרת ולא על ידי ליגנד למרות הדמיון שלהם לרצפטורים התוך תאיים.

גם הרצפטורים הקלאסיים יכולים לעבור שיפועל לא על ידי ליגנד אך השיפועל העיקרי שלהם הוא על ידי ליגנד. הווריאציה הכי גדולה בין הרצפטורים היא באזור AB שמשפיע על ה-RNA פולימראז והוא יכול להיות מאד ארוך או מאד קצר.

כל הרצפטורים הללו כפי שכבר ציינו פועלים כדימרים כל אחד מהם ניקשר ל-DNA זה נראה מאד סביר שכל אחד מהמונומרים יתקשר לרצף זהה אך זה לא הכרחי. בקומפלקס (הדימר של הרצפטורים) צריך להיות סימטרי ואכן גם אתר הקישור סימטרי היכול להיות Inverted Repeats כלומר, פלינדרום. הסימטריה היא של הבסיס המשלים. זה אומר שעל הסיב השני של ה-DNA יש רצף זהה כך שמאתר ההכרה לדימרים יש רצף בשני הסיבים כך שהוא תמונת ראי אחת של השני. הדבר מתאים לקישור של דימר סימטרי. הקישור הוא מרחבי ושני הסיבים משתתפים בו. במקרים אחרים יש חזרה על הרצף באותו סיב Direct Report כלומר, ACAACA(N<sub>8</sub>)ACAACA.

כשהפעולה היא בעזרת הורמונים שהשפעתם הראשונה על השיעטוק היא איטית כיוון שצריך ליצור חלבון לעבד אותו וכו' וזה לוקח זמן אפקטים אלו יכולים להיות מפחות משעה עד כמה שעות. הפעילות שדרך רצפטורים טרנס-ממברנלים כלומר חוצים את קרום התא כך שיש חלק מחוץ לתא וחלק בתוך התא, ודרכם עוברים רוב האותות. אתר הקישור הוא תמיד מחץ לתא. אך הקישור גורם לשינוי מרחבי של הרצפטור בכללותו והשוני שהוא בחלק הציטופלזמי של הרצפטור הוא זה שרלוונטי לפעולת הרגולטור. יש רצפטורים החוצים את קרום התא פעם אחת יש כאלו של 7 ויש כאלו עם מספר מעברים ביניהם.

האפינפרין מגביר סינתזה של cAMP לגבי מערכת ה-cAMP מצאו את הדוגמאות למערכות השונות. המרכיב הראשון הוא הרצפטור לאפינפרין זה רצפטור מטיפוס  $\beta$  זה נפוץ כלפי הנוירורנסמיטורים שיש יותר מרצפטור אחד ודרך רצפטורים שונים הפעילות שונה. לריבוי רצפטורים לאותו ליגנד כך שכל אחד נותן פעולה שונה יש חשיבות ברפואה. הרצפטורים מטיפוס  $\beta$  של אפינפרין משפעלים אדנילאט ציקלאז הרצפטור הזה חוצה את הממברנה כ-7 פעמים הקצה ה-N טרמינלי בחוץ וה-C טרמינלי בפנים. הרצפטור הזה משפעל חלבון G הטרותרמימרי הנקרא G<sub>s</sub>.

הרצפטורים הממברנליים הם בעצם טרנס-ממברנלים החוצים את הממברנה. ההורמון ניקשר לחלק שמחוץ לתא זה גורם לשינוי מרחבי ברצפטור כולל חלק תוך תאי שגורם להעברת הסיגנל. יש כמה משפחות של רצפטורים ממברנלים לראשונה שייכים גם הרצפטורים המשפעלים אדנילאט ציקלאז. לפני קצת יותר מ-20 שנה התברר שביניהם יש חלבון מתווך הנקרא חלבון G.

חלבון G הוא חלבון מתג הוא יכול להשתפעל ולאבד פעילות בקצב יחסית מהיר. החלבון הזה מכיל אתר קישור ל-GTP. כאשר GTP קשור לחלבון החלבון נמצא בצורתו המשופעלת. חלבון G משפיע על חלבונים אחרים השפעה אלוסטרית כלומר, המגע שלהם עם חלבון G משופעל משרה עליהם פעילות לדוגמה אדנילאט ציקלאז.

החלבון G מסוגל לפרק את ה-GTP ל-GDP ופוספט ומכאן החלבון G הוא בעצם אנזים GTPase. לאחר הפירוק נשאר ה-GDP קשור לחלבון אבל חלבון G נעשה בלתי פעיל ואז נפסקת השפעת המשפעת על החלבונים הבאים בקסקדה.

הפעילות האנזימטית הזו מאד חלשה כך שמשך הקיום של ה-GTP מגיע לעד כ-10 שניות. בעוד שבאנזים רגיל הפרוק הרבה יותר מהיר. וזאת כדי להקנות תקופה של פעילות של חלבון G. התברר שחלבוני G לא רק משפעלים אדנילאט ציקלאז אלא משפיעים על סידרה של מולקולות אחרות.

לרצפטורים שמשפעלים חלבוני G יש מבנה אופייני הם חוצים את קרום התא 7 פעמים הקצה ה-N טרמינלי בחוץ וה-C טרמינלי בפנים. הזנב ה-C טרמינלי והלולאה השלישית הם אלו שמעבירים את הסיגנל לחלבון G המשקל היחסי של הקצה-C טרמינלי והלולאה יכול להשתנות ממקרה למקרה.

חלבון G הוא הטרוטרימרי כלומר, הוא בנוי מ-3 תת יחידות השונות אחת מהשנייה יחידות אלו מכונות  $\alpha$ ,  $\beta$  ו- $\gamma$ . יחידה  $\alpha$  היא זו שקושרת ומפרקת GTP. במצב הבאזלי כשבודקים מה קורה לחלבון G אנו רואים שרוב חלבון G קושר GDP. מסתבר, שהאפיניות של GDP לחלבון היא מאד מאד גדולה ועובר זמן ארוך עד שהוא עובר דיסוציאציה מהחלבון. אך שהוא עובר את הדיסוציאציה מיד יש היקשרות של GTP הריכוז של GTP גדול פי 10 מזה של GDP כדי שזה יקרה כך שהשלב המגביל הוא הדיסוציאציה של GDP מהחלבון G קישור ה-GTP גורם לדיסוציאציה של הטרימר ל-2 חלקים מצד אחד  $\alpha$  שאליו קשור GTP ומצד שני  $\beta\gamma$  כדימר.

הקשר  $\beta\gamma$  הוא מאד חזק. החלק  $\alpha$ GTP הוא זה שמשפעל את האדנילאט ציקלאז על ידי השראת שוני אלוסטרי. כשה-GTP מתפרק ל-GDP אז גדלה האפיניות בין  $\alpha$  ל- $\beta\gamma$  ומקבלים מחדש את הטרימר. כך זה המעגל הבאזלי הוא מאד איטי עקב השלב המגביל של הורדת GDP. הרצפטור משמש כחלבון מהצד המשרה ב- $\alpha$  שוני מרחבי המזרו את ירדת ה-GDP על ידי הורדת האפיניות ביניהם. המנגנון הזה התגלה בשפעול האדנילאט ציקלאז אך קיים במערכות שונות. הערה: במקרה של אדנילאט ציקלאז וגורמים נוספים  $\alpha$ GTP הוא שמשפיע אך יש גם מקרים שבהם  $\beta\gamma$  משפיעים על חלבונים הגורמים להעברת סיגנל.

קיימים גם חלבוני G מונומרים שהם הומולוגיים ליחידה  $\alpha$  וגם בהם הגורם המגביל הוא הדיסוציאציה של ה-GDP. דוגמה לכך היא חלבון Ras.

אותו שלב יכול לעבור זירוז על ידי חלבון נוסף אך במקרה זה החלבון הוא לא רצפטור אלא חלבון בשלב נמוך יותר בקסקדה של העברת הסיגנל. חלבון G נוסף התגלה והוא מעכב אדנילאט ציקלאז ולא משפעל אותו כמו החלבון G המשפעל. אז לחלבון המשפעל קראו  $G_S$  (Stimulator) ולחלבון המדכא קראו  $G_I$  (Inhibitor). המנגנון של שיפעול  $G_I$  זהה לזה של  $G_S$  אך יחידה  $\alpha$  ב- $G_I$  היא שונה מיחידה  $\alpha$  ב- $G_S$  והיא גורמת לעיכוב אדנילאט ציקלאז על ידי שינוי אלוסטרי.

מנגנון רגולציה נוסף המשתפעל בעזרת חלבון G הטרוטרימרי הנקרא  $G_q$  והיחידה  $\alpha$  של  $G_q$  שקשור אליה GTP מסוגלת לשפעל באפקט אלוסטרי פוספוליפאז מסוג C מה שמייחד את הפוספוליפאז C זה הסוכסטרט שלו שהוא 1,4,5 Bisphosphate (PIP<sub>2</sub>) הנמצא בריכוזים זעירים של כ-1% מכלל הפוספוליפידים שבקרום התא.

הפוספוליפאז C חותך פוספוליפידים בין הגליצרול לפוספט ומתקבלים 2 פרגמנטים ששניהם משמשים כשליחים משניים. מצד אחד יש את הדי אציל גליצרול והוא משפעל באפקט אלוסטרי פרוטאין קינאז C השליח המשני השני הוא אינוזיטול 3 פוספט IP<sub>3</sub> הגורם לעליה בריכוז יוני הסידן בציטוזול. עליה זו נובעת משני מקורות יציאה של יוני סידן ממאגרים ב-ER לציטוזול ובמקביל פתיחה של תעלות סידן בקרום התא וכניסה של יוני סידן מבחוץ. יון הסידן הוא שליח משני מאד חשוב.

ליוני סידן יש תפקיד חשוב בהפעלת שרירים ועצבים אך הם גם בעלי פעילות רבה בכל סוגי התאים. בדם יש  $10^{-3}M$  יוני סידן ובציטוזול זה כ- $10^{-7}M$  במצב הבאזלי. שיש שיפעול ויכול להיות עד ריכוז של כמעט  $10^{-6}M$ . אם לוקחים רקמה ובודקים שם ריכוז סידן ברקמה אנו מקבלים ריכוז הרבה יותר גבוה וזאת כיוון שב-ER ובמיטוכונדריה יש מאגרי סידן עצומים המתאפשרים בגלל משאבות סידן אל תוך

המאגרים מהציטופלזמה. הריכוז הנמוך הזה של סידן בציטוזול חשוב כיוון שריכוז גבוה יותר של סידן בציטוזול יגרום להרס התא. בגרעין יש ריכוז יוני סידן הדומה לציטוזול.

פרוטאין קינאז הוא חלבון המזרחן בעזרת פוספט  $\gamma$  שנלקח מ – ATP. הזירחון הזה קורה בנקודה מסוימת בחלבון על קבוצת OH בחומצות אמינו סרין, טריאונין וטירוזין. רוב הפרוטאין קינאז הקיימים פועלים על סרינים וטריאוננים (ללא הפרדה בדרך כלל). יש קבוצה שמזרחנת על טירוזינים בחלבונים והם טירוזין קינאזות (טירוזין פרוטאין קינאזות). יש קבוצה קטנה מאד שמסוגלים לזרחן גם על טירוזין וגם על סרין וטריאונין כיום ידועים בערך 1,000 פרוטאין קינאזות.

cAMP גורם לשינוי בפרוטאין קינאז A ומשפעל אותו. והפרוטאין קינאז מזרחן על סרין וטריאונין הפרוטאין קינאז A לא מזרחן את כל הסרינים והטריאוננים על חלבון המטרה שלו אלא יש סלקטיביות הנקבעת על ידי רצף חומצות האמינו בקרבת החמוצה שעוברת זירחון. לדוגמה ל – PKA (פרוטאין קינאז A) הרצף הוא ארגנין ארגנין חומצה כלשהי סרין או טריאונין שעובר זירחון. אך זה לא תנאי יחיד גם המבנה המרחבי של החלבון שעובר זירחון קובע את הסלקטיביות. הרוב הגדול של ההשפעות של cAMP הוא דרך PKA אך לאחרונה מצאו מסלולים בהם cAMP גורם שינויים אלוסטרים לחלבונים במסלולים אחרים שגם הם משמעות רגולטורית. די אציל גליצרול (DAG) משפעל פרוטאין קינאז C (PKC) גם הוא מזרחן על סרינים וטריאוננים אך בספציפית אחרת מ – PKA.

גם יון סידן גורם להשפעת שינוי אלוסטרי בחלבונים אחרים. קיימים מספר לא גדול של חלבונים שמשנים את מבניהם המרחבי עקב יון סידן. החלבון הנפוץ ביותר שעובר שינוי מרחבי כזה הוא קלמודולין Calmodulin המסוגל לקשור 4 יוני סידן ועובר שינוי מרחבי בעקבות קישר זה. לאחר שיפעול הקלמודולין הוא מסוגל להצטרף בתור תת יחידה לכל מיני חלבונים להשרות בהם שינוי מרחבי ולהפעיל אותם. חלק מהם הם פרוטאין קינאזות אך יש חלבונים שהם לא פרוטאין קינאזות שמופעלים על ידי קלמודולין.

כל הפרוטאין קינאזות שמשופעות על ידי לקמודולין מזרחנות על סרין וטריאונין (SER/TRE-PK). אם לקבוצת OH מקשרת קבוצת פוספט המטען של השייר הזה משתנה ומקבלים חומצה אמינית טעונה במטען שלילי מאד גדול מאחר שהמבנה המרחבי של החלבונים תלוי ברצף החומצות האמיניות אז שינוי באיזה שהוא שייר יכול להביא לשינוי במבנה המרחבי ושיפעול. השינוי לא קבוע יש פרוטאין פוספטאזות היכולים להוריד פוספטים אלו.

שליח משני הוא מולקולה קטנה שריכוזה בתא משתנה בעקבות שיפעול רצפטור ה – cAMP, DAG,  $Ca^{+2}$  –  $IP_3$  הם שליחים משניים.

חלבוני G הטרופטרימרים יכולים להשפיע גם על תעלות יונים מסוימות המצויות בקרום התא. גם בחוש הריח ובטעם יש גם מעורבות של רצפטורים הקשורים לחלבוני G הטרופטרימרים כיוון שיש כמות גדולה מאד של רצפטורים בחוש הריח. אנו יודעים שיש מאות של רצפטורים המצומדים לחלבוני G גם רוב הנורטרנסמיטורים פועלים כך. ולהם קוראים G Protein Coupled Receptors (GPCRs) אך יש משפחות רבות נוספות של רצפטורים בממברנה.

הרצפטור של אינסולין שייך למשפחה שבחלק התוך תאי שלהם יש פעילות של טירוזין קינאז. הרצפטור עצמו בעל פעילות אנזימטית בתוך התא והיא פעילות של טירוזין פרוטאין קינאז. הרצפטורים הללו חוצים את קרום התא פעם אחת בלבד. כשההורמון ניקשר לחלק החוץ תאי חל שינוי במבנה המרחבי והחלק הפנימי עובר שיפעול. דוגמה: לחומר הנקשר לרצפטור כזה הוא EGF.

הרצפטור לאינסולין נראה יותר מסובך אך בחלק התוך תאי הוא נראה כדימר יש שתי חתיכות שחוצות את קרום התא. זה צורה של הרצפטור הבלתי משופעל כאשר התא משופעל הוא מקבל צורה של דימר ובמקרה של אינסולין הוא כבר דימר מההתחלה.

הטירוזין קינאז מזרחן את עצמו כך שכל זרוע מזרחנת את הזרוע המשלימה. כלומר, כל מונומר מזרחן את בן זוגו בצורה שסימטרית והזרחון הזה עשה שתי דברים שזה שינוי המבנה המרחבי וגם הרצפטור המזרחן מכיל טירוזינים מזרחנים המהווים חלק מאתר הכרה שמכירים אותו חלבונים שונים. אתר הכרה זה כולל גם חומצות אמיניות שכנות לטירוזין המזרחן כשהשכנים של הטירוזין קינאז אחרים הם מוכרים על ידי חלבונים אחרים.

כך שלאורך ה – TKR יש טירוזינים שונים מזרחנים אליהם נקשרים באפיניות שונה חלבונים שונים והם משנים את פעולתם לפעמים הם משנים את פעולתם עקב הקישור. אפשרות שנייה היא שאחרי שהחלבונים הללו נקשרו בקשר אפיניות הרצפטור מזרחן גם אותם על טירוזין. והוא גורם לשינוי במבנה המרחבי ושינוי בפעילות. כך מקבלים אשכולות של חלבונים שנקשרים לרצפטור. כל חלבון שניקשר הוא חוליה בקסקדה כך שעל כל רצפטור יש אשכולות של מסלולי העברת סיגנל. יש הרבה גורמי גדילה עם רצפטורים כאלו אך האינסולין הוא ההורמון היחיד עם מנגנון כזה. לכל רצפטור נקשרים חלבונים אחרים אך זה נכון רק חלקית כי חלק מהרצפים השכנים לטירוזינים זהים בין הרצפטורים השונים באותה משפחה.

התחלנו לדבר על רצפטורים שהחלק הפנימי שלהם מבצע פעולות של טירוזין קינאז. הרצפטור חוצה את קרום התא פעם אחת אך תפקודו הוא כדימר כלומר, שהוא קושר ליגנד נוצר דימר עם רצפטור נוסף הקישור מביא לשינוי מבנה מרחבי כולל של החלק הפנימי ואז משתפעל האתר הפעיל של טירוזין קינאז חלק אחד של הרצפטור מזרחן את השני כך שיש שיתוף פעולה. האתר הפעיל יכול להיות אחד או מופצל כך שבמבנה המרחבי יש אתר פעיל.

הרצפטור לאינסולין שהוא גם מסוג זה הוא דימר מהתחלה כך שמולקולות אינסולין נקשרת לחלק החוץ תאי ואז החלק הציטופלזמי משנה מבנה עובר זירחון עצמי והרצפטור משופעל. הזירחון נותן ייצוב למבנה המשופעל של הרצפטור ובנוסף האתר המזרחן וחומצות האמינו השכנות מהווים אתר קשירה לחלבונים שונים לשם הזירחון.

אתר הזירחון כולל טירוזין מזרחן ו – 3 שכנים בצד ה – C טרמינלי והם משמשים נקודת קישור לחלבונים שונים. החלבונים מכירים את האתרים הללו ועל ידי אתר מיוחד בהם הנקרא SH2 Domain הבנוי מכ – 100 חומצות אמינות. שלושת חומצות האמינות הנוספות יכולות להשתנות בהתאם לכך יש ווריאנטים שונים של אזורי SH2 כך שכל ווריאנט סלקטיבי לרביעייה מסוימת של חומצות אמינו. האזור SH2 מצוי בחלבונים שונים יש חלבונים המכילים אתר אחד ל – SH2 ויש כאלו שמכילים 2.

בכל רצפטור יש כמה סוגים של רביעיות כאלו ולכן נקשרים אליו מספר סוגים של SH2 אך לא כל רצפטור קושר את כל ה – SH2. תוצאות האינטראקציה ברוב המקרים החלבון המכיל SH2 בעת הקשירה משנה את מבנהו המרחבי וכך הוא משתפעל ברגע שקשר זה נפסק. החלבון הנקשר נהפך שוב לבלתי פעיל כלומר, שיפעול החלבון תלוי בקישור פיזי שלו לרצפטור.

במקרים רבים החלבונים המכילים SH2 הם רק הראשונים בקסקדה של חלבונים ובמקרים רבים הקסקדה בנויה אף היא על קשר אפיניות ומה שאנו רואים פיזית זה שיש רצפטור שאליו קשור חלבון ואליו קשור חלבון וכך הלאה לקבלת אשכול של חלבונים על הרצפטור. מכל רצפטור יכולות להיקשר מספר שרשרות של העברת סיגנל.

אחד החלבונים שנדבר עליהם בהמשך הוא ה – IP<sub>3</sub> Kinase המשופעל על ידי רצפטור זה של טירוזין קינאז. חלבון נוסף הוא פוספוליפאז C<sub>γ</sub> (PLC<sub>γ</sub>) הוא גם משופעל על ידי טירוזין קינאז. הוא וריאנט של הפוספוליפאז C הוא פועל באותה צורה אך שונה באופן השפעול. ה – PLC<sub>γ</sub> משופעל על ידי רצפים של טירוזין מזרחן בעוד שה – PLC<sub>β</sub> משופעל על ידי חלבון C הטרוטרימרי.

ה – PLC<sub>γ</sub> מכיל שני אזורי SH2 הנקשרים לרצפטור אך זה לא סוף הסיפור לאחר ההיקשרות הרצפטור גם מזרחן את ה – PLC כלומר השפעול כולל לא רק את השינוי האלוסטרי אלא גם זירחון. מנגנון

העברת הסיגנל של הורמון גדילה מסוים והפרולקטין בנוסף יש גם כל מיני ציטוקינים הפועלים במנגנון מסוג זה.

במקרה זה הרצפטורים חוצים את קרום התא פעם אחת. שהורמון הגדילה ניקשר לרצפטור אחד מייד מתקרב רצפטור נוסף ונוצר דימר. הרצפטור הזה לא מכיל פעילות של טירוזין קינאז אבל משתבר שיש טירוזין קינאזות ציטופלזמי (קבוצה גדולה של חלבונים מספר משפחות עם מספר חברים במשפחה). הטירוזין קינאז הרלוונטי הוא JAK2.

כאשר הורמון גדילה ניקשר לרצפטור וגורם לשינוי מרחבי ואז לכל אחד מהמונומרים נקשר JAK2 על פי הזיהוי של החלבון המשופעל ואז JAK2 משתפעל כלומר, הפעילות של הטירוזין קינאז שלו נעשית פעילה. הוא גורם לזירחון הדדי של ה- JAK2 השני נוסף הוא מזרחן גם את הרצפטור כתוצאה מכך נוצרים אתרים לקישור חלבוני SH2. באופן עקרוני הדבר דומה לרצפטור טירוזין קינאז אך המנגנון שונה.

### סקירת תפקידי ההורמונים והבלוטות.

#### המדולה של האדרנל.

המדולה בנויה מתאים שהם גלגול של תאי עצב. האדרנל מקושר למערכת האוטונומית. מצד אחד יוצאים מעמוד השדרה עצבים המפרישים אצטיל כולין. מצד שני יש תאי עצב שגם הם מייצרים אצטיל כולין אך הם לא מעצבים ישירות אלא דרך גנגליונים שהם נקודות מפגש שמהם יוצאים העצבים מיצרי נוראפינפרין והם עצבים אדרנרגים תאי העצב האדרנרגים הם בעצם מקבלים השפעה מעצבים כולינרגים (מיצרי אצטיל כולין).

המדולה של האדרנל היא גלגול של תאי עצב אדרנרגים מהמדולה הזו לא יוצאים אקסונים המעצבים תאים אחרים כלומר הם תאים עגולים חסרי אקסונים והם מפרישים את התוצר לדם ולא לסינפסה ומכך הם נבדלים מתאי עצב. אך עדיין התאים הללו שמרו על מאפיינים של תאי עצב אדרנרגים בראשונה הוא התוצר. התאים של המדולה של האדרנל יודעים לייצר גם נוראפינפרין אך חלק מהם מיצרים תוצר שונה שהוא האפינפרין.

קטכולאמינים זו קבוצת תרכובות הכוללת את הנוראפינפרין, אפינפרין וגם דופמין וכולם מתפקדים כנוירורנסמיטורים ובנוסף לכך אפינפרין ונוראפינפרין הנוצרים במדולה של האדרנל מתפקדים כהורמונים. קטכול זה טבעת בנוזית עם שני הידרוקסים צמודים.

נקודת המוצא לביו-סינתזה של קטכולאמינים היא החומצה האמינית טירוזין. השלב הראשון הוא הידרוקסילציה סמוך להידרוקסיל הקיים על ידי אנזים בשם טירוזין הידרוקסילאז. הוא האנזים מגביל המהירות בביו-סינתזה של קטכולאמינים. תוצר הפעולה של האנזים הוא די הידרוקסי פנול אלנין או Dopa. בשלב הבא יש דה-קרבוקסילציה על ידי Dopa Decarboxylase ומקבלים דופמין הוא תוצר ביניים בסינתזה של אפינפרין אך הוא גם נוירורנסמיטור בעצמו הוא חשוב במוח ובמספר מקומות בפריפריה. לתאים המייצרים דופמין יש להם רק את שני האנזימים הראשונים.

יש תאי עצב אנדרוגנים שמכילים את האנזים דופמין  $\beta$  הידרוקסילאז המכניס הידרוקסיל בפחמן  $\beta$  כלומר, הסמוך לפחמן המכיל את האמין ומקבלים נוראפינפרין. במדולה של האדרנל חלק מהתאים מגיעים עד שלב זה אך יש מספר תאים בהם יש עוד שלב המזוהו על ידי אנזים המבצע מתילציה על קבוצת  $NH_2$  האנזים הוא PNMT והתוצר הוא אפינפרין.

במסלול זה מקבלים 3 נוירורנסמיטורים שונים המתפקדים כהורמונים והם דופמין, נוראפינפרין ואפינפרין. יש תאי עצב מאד מעטים במוח שמיצרים אפינפרין. נוראפינפרין נוצר גם במערכת העצבים האוטונומית וגם במרכזית ודופמין נוצר גם במערכת העצבים המרכזית וגם בפריפריה.

לדופמין יש רצפטורים משלו אך נוראפינפרין ואפינפרין פועלים דרך אותם רצפטורים. לדופמין ולנוראפינפרין ואפינפרין קיימים מספר רצפטורים לכל אחד מהם. מה שמוסות את התפקוד של תאי מדולה האדרנל זה אצטיל כולין הטירוזין הידרוקסילאז מווסת בשתי דרכים עיקריות הראשונה זה זירחון על ידי מספר פרוטאין קינאזות שעוברות שיפעול עקב אצטיל כולין. דרך שנייה של הויסות, היא רמה של ביטוי הגן שוב כתוצאה מביטוי אצטיל כולין יש עליה בקצב השיעתוק של הגן של טירוזין הידרוקסילאז. האנזים טירוזין הידרוקסילאז ודופמין הידרוקסילאז נמצאים רק בתאי עצב ובמדולה שמקורה מתאי עצב.

כבר ציינו כי יש יותר מרצפטור אחד לאפינפרין ונוראפינפרין. בעבר מינו את הרצפטורים ל  $\alpha_1 - \alpha_2$  כיום ידועים 3 רצפטורים מסוג  $\beta$  והם  $\beta_1, \beta_2, \beta_3$  הם דומים אך לא זהים והם כל אחד תוצר גן אחר שלושם משפעלים אדנילאט ציקלאז. לריבוי הרצפטים הללו יש שימוש פרמקולוגי מאד נרחב כי בעוד שהליגנדים הטבעיים מסוגלים לשפעל את כל סוגי הרצפטורים הללו ניתן לפתח תרופות שהם סלקטיביים לכל אחד מהרצפטורים יותר מהליגנדים הטבעיים.

יש רצפטור  $\alpha_1$  שהוא מצומד דרך חלבון G לפוספוליפאז C (מסוג  $\beta$ ) הרצפטור  $\alpha_2$  גם מצומד לחלבון G אך לחלבון  $G_i$  כלומר מעכב אדנילאט ציקלאז ועוד השפעות שלעליהן לא נפרט.

ההשפעות הפיזיולוגיות של אפינפרין ונוראפינפרין שהם הורמונים שמיועדים להתמודד עם Stress כולל Stress אקוטי (חמור). חלק מהסיטואציות שיוצרות את ה - Stress הזה הם Fight Or Flight הדורשים מהירות תגובה גדולה.

האפינפרין מגביר את קצב פעימות הלב וגם את עוצמת הכיווץ של החדרים ולכן התרוקנות הלב בכל פעולה נעשית במידה יותר גדולה וכך נוצרת עליה בזרימת הדם. ישנו אפקט גם על כלי דם כלומר, על השריר החלק של כלי הדם. זהו אפקט סלקטיבי במצבים כאלו יש חשיבות לזה שבכלי הדם של השרירים יעבור יותר דם לעומת זאת בתפקוד של איברים פנימיים צפויה האטה כלומר העדיפות שלהם מועטה. מכאן, כלי דם המובילים לאזורים הפעילים צריכים להיות יותר גדולים ואלו של אברים פנימיים צריכים להיות מכווצים וכך קורה אלו שמגיעים לשרירים עוברים רלקסציה (הרפיה) ואלו של אברים פנימיים עוברים כיווץ.

הדבר נעשה על ידי רצפטורים שונים בשריר החלק של כלי הדם שם יש רצפטורים מסוג  $\alpha_1$  המביאים לעליית יון סידן בצייטוזול ולכיווץ כלי הדם. לעומת זאת באלו שמובילים לשריר יש רצפטור מסוג  $\beta_2$  אז יש עליה ב - cAMP הגורם בשרירים חלקים לרלקסציה. זה לא נכון לגבי שריר הלב או שרירי שלד. הפעולה של הלב היא דרך רצפטורים מסוג  $\beta_1$  הפועל גם דרך cAMP אך כאן לא נגרמת הרפיה אלא הגברת ההתכווצות.

במצבים של Stress צריך גלוקוז במיוחד לשרירים שגם לזה אפינפרין אחראי כיוון שהוא מסוגל להביא לעליה בריכוז הגלוקוז בדם בצורה מהירה. בהתחלה על ידי פירוק מחסני גליקוגן המצויים בכבד ובשרירי השלד. בכבד יש אנזים שמקרא גלוקוז 6 פוספטאז המסוגל להוציא את הפוספט מהגלוקוז כדי שהוא יוכל לצאת מהתא. לעומת זאת בשריר השלד אין אנזים זה כך שהגלוקוז שמשחרר בפרוק הגליקוגן משמש רק בשימוש עצמי בשריר.

דבר נוסף שגורם לעליה בריכוז הגלוקוז בכבד הוא גלוקונאוגנזה שזה הפיכה של חומרים שאינם סוכרים לגלוקוז. כאן ניתן להתחיל מפירובט המסוגל בכבד להפוך לגלוקוז אך בשלב הראשון פירובט נהפך לאוקסלו-אצטט שהוא מרכיב במעגל קרבס ולכן מרכיבים שונים במעגל זה יכולים להשתלב בגלוקונאוגנזה בכך שהם הופכים לאוקסלו-אצטט. כשריר פועל בצורה מאד נמרצת והמיטוכונדריה לא מנצלת את כל הפירובט חלק ממנו נהפך ללקטט היכול לצאת מתוך התא ולהגיע לכבד שם הוא נהפך בחזרה לפירובט ומשתלב בגלוקונאוגנזה.

האפינפרין מגביר גם את הגלוקונאוגנזה. בעוד שהגליקוליזה פועלת להפוך גלוקוז לפירובט הגלוקונאוגנזה היא הפוכה. חלק מהאנזימים במסלול הם הפיכים ולכן יכולים לשמש בשני המסלולים. אך יש שלבים בלתי הפיכים ששם יש אנזימים נפרדים שמזרזים את הריאקציות לכיוון של גליקוליזה או הגלוקונאוגנזה

לכן מטבע הדברים הרגולציה של המתרחש בכבד נעשית על שלבים בלתי הפיכים אלו. הרגולציה תיתכן מצד אחד כשהשפעה על האנזים הקיים להפוך אותו לפעיל יותר או פחות אך בנוסף יש גם רגולציה על שיעתוק.

אפינפרין פועל גם במצבי Stress מתמשכים. התגובה המהירה היא לא דרך שעתוק אלא השפעה על מרכיבים כימיים. ההשפעה הממושכת היא על ידי שיעתוק. לאפינפרין יש גם פעולה על רקמת שומן שם יש טריגליצרידים העוברים תהליכי בניה ופירוק.

האפינפרין משפיע על פרוק של חומצות השומן הרצפטורים שם הם  $\beta_1$  המשפיעים אדנילאט ציקלאז. cAMP משפיעל פרוטאין קינאז A מזרחן את הליפאז והוא עובר שינוי מרחבי נעשה פעיל ואז הוא מפרק טריגליצרידים לחומצות שומן וגליצרול והם יכולים לצאת לדם. החשיבות בשחרור חומצות שומן היכולות לתרום באופן עקיף למוח כיוון שיש איברים שכן יכולים להשתמש בהם כמו שריר שדל שריר הלב וכו'. וכך הם לא משתמשים בגלוקוז שאותו צריך המוח באופן בלעדי.

אפינפרין נוצר במדולה של האדרנל לעומת זאת נוראפינפרין מגיע גם ממדולת האדרנל וגם ממערכת העצבים האוטונומית כלומר מעצבים אדרנרגים. הפרופורציות בין אפינפרין לנוראפינפרין באדרנל משתנות לפי בעל החיים באדם 80% אפינפרין בתרנגולת 30% אפינפרין אך זה לא כל כך עקרוני כי הם משתמשים באותם רצפטורים.

יש רקמות שיכולות לקבל את שתי ההשפעות גם של תאי עצב שמפרישים נוראפינפרין וגם קטכולאמינים המגיעים מהדם של נוראפינפרין ואפינפרין התוצאה היא אותה תוצאה בשני המקרים. במקרים רבים לא ברור מה התרומה היחסית של מדולת האדרנל מצד אחד לעצבים מצד שני כתרומה לרקמה. האפקטים על הלב נעשים דרך  $\beta_1$  האפקטים על שריר כלי דם נעשים דרך  $\beta_2$  במקרים של הרפיה ודרך  $\alpha_1$  במקרים של כיווץ.

ברקמת השומן אפינפרין גורם להידרוליזה של טריגליצרידים לחומצות שומן וגליצרול זה על ידי רצפטורים מסוג  $\beta_1$  דרך עליה ב - cAMP ועליה ב - PKA בכבד ובשריר השלד האפינפרין פועל דרך רצפטורים מסוג  $\beta_2$  כלומר, השפעות על שריר השלד לפירוק גליקוגן והשפעות בכבד לפירוק גליקוגן והגברת גלוקונאוגנזה קורות דרך עליה ב - cAMP ושיפעול PKA האנזים שמפרק את הגליקוגן ליחידות של גלוקוז אחד פוספט נקרא פוספורילאז. אנזים זה משתפעל על ידי זירחון אבל הוא לא מתבצע ישירות על ידי PKA אלא ה - PKA מזרחן את הפוספורילאז קינאז הופך לפעיל והוא מזרחן את הפוספורילאז ואז הוא הופך לפעיל ומפרק גליקוגן.

קסקדות של פרוטאין קינאזות הן נפוצות ויתכנו כאלו עם 3 ויותר פרוטאין קינאזות בקסקיד לדוגמה מסלול ה - MAPK. קיימת פעולה משלימה של PKA ו - cAMP זה עיכוב סינתזה של גליקוגן. האנזים שמביא לסינתזה הנקרא גליקוגן סינתאז גם מושפע מזירחונים ו - PKA מעכב אותו על ידי זירחון באופן ישיר. ההשפעה השנייה של האפינפרין בכבד היא זירוז הגלוקונאוגנזה גם היא נעשית על ידי אותם רצפטורים של  $\beta_2$  ו - cAMP (נדבר בפרוט על מסלול זה בפרק של קורטיזול).

רצפטורים מסוג  $\beta_3$  קיימים ברקמה מיוחדת הנקראת רקמת שומן חומה. השונה מרקמת שומן הלבנה (הרגילה) הן מבחינת מורפולוגית והן מבחינת התפקיד. רקמות שומנית מפרקת שומן ל - AcCo-A ומאפשרת יצירת ATP. לא כל אנרגית השריפה הולכת ל - ATP רק 50% הולך לזה היתר מתפזר בחום.

רקמת שומן חומה היא רקמה שתפקידה המרכזי זה יצור חום וזה נעשה על ידי כך שהפרוק של השומנים הצבורים שם מביא כמוכחן לשחרור חומצות שומן אבל הן נשרפות בתוך רקמת השומן החומה. מה שמיוחד את המערכת הוא שברקמת השומן יש "פטנט" הגורם לכך שכל אנרגית השרפה משתחררת בצורת חום. זה מה שקורה בתאים רגילים שבמיטוכונדריה יש הפרת צימוד ואז לא נוצר ATP ומשתחרר רק חום. ברקמת השומן החומה יש חלבון מיוחד הנקרא Uncoupling Protein הוא גורם להפרת הצימוד הוא בעצם תעלה ההורסת את מפל הפרוטונים במיטוכונדריה. מה שמונע יצירת ATP וכל הפרוק עובר לחום.

בתינוקות יש הרבה רקמות שומן חום אך עם הגדילה וההתבגרות זה הולך לאיבוד אך יש בעלי חיים שיש להם כמות גדולה של רקמת שומן חומה כבוגר לדוגמה חולדות.

לרקמת השומן החומה מגיעים עצבים אנדרגנים ועיקר הפעולה מתבצעת על ידי האפינפרין שמהעצבים ולא מזרם הדם (ברקמה זו). בניגוד לזה לרקמת השומן הלבנה מגיעים הרבה פחות עצבים אדרנרגים וסטימולציה לפרוק השומנים נעשית בעיקר על ידי אפינפרין ונוראפינפרין המגיעים עם הדם.

עם האות ברקמת השומן החומה עולה ריכוז ה- cAMP וה- PKA ומפורקים טריגליצרידים ומקבלים חומצת שומן המפעילה את ה- UCP (Uncoupling Protein) UCP זו פעולה מהירה מאד והוא נכנס ישר לפעולה. אפקט שני של ה- cAMP הוא הגברת היעילות של UCP כלומר הגברת ביטוי הגן של UCP זו השפעה יותר ארוכת טווח. עוד השפעה של אפינפרין יותר איטית היא עליה בכמות המיטוכונדריה. וככל שיש יותר מיטוכונדריה שבהם מתרחשת השרפה יכולים לקבל ניצול יותר גדול של חום. כך הקטכולאמינים עוזרים להתמודד עם Stress של קור.

### בלוטת הטירואיד.

הורמוני הטירואיד נוצרים משני מולקולות טירוזין אבל הן נוצרים שהטירוזינים הללו הם חלק מחלבון שעוברים דחיסה ולא כטירוזינים בודדים. על הטבעות יש התמרות של יוד. בטירוקסין  $T_4$  יש 4 יודים 2 על כל טבעת והשני  $T_3$  המכיל יוד אחד פחות, על הטבעת החיצונית כלומר סכ"ה 3 יודים במקום 4. שני ההורמונים הללו מתקשרים לאותו רצפטור אך  $T_3$  נקשר חזק יותר מ-  $T_4$  כך שלמעשה רוב האפקטים נובעים מקישור  $T_3$  על אף שריכוזו קטן משל  $T_4$ .

בלוטת הטירואיד בנויה כזקיק Follicle שבתוכו יש נוזל. הזקיקים מורכבים משכבה אחת של תאים אפיתליאליים שבתוך הזקיק יש נוזל במקרים רבים על האפיתל חד שכבתי כשצד אחד פונה לדם והשני לחלל. כלומר, התאים הללו הם לא תאים סימטריים וקרום התא שפונה לחלל לא דומה לזה שפונה לדם כך גם בתאי הטירואיד.

התהליך של הסינתזה של הורמוני הטירואיד הוא ייחודי. הדבר הראשון הנחוץ הוא יוד. התאים בנויים כך שיש מערכת טרנספורט המכניסה יוד לתאים הללו בניגוד למפל הריכוזים. הטרנספורטר הזה חוצה את קרום התא 13 פעמים כמתאים לתעלה יונית (בדרך כלל). המערכת הזו מכניסה בחד אחד  $Na^+$  ויון יודיד. זה דורש אנרגיה לשם העבודה נגד מפל הריכוזים. יוני נתרן שעוברים הם במורד מפל הריכוזים כי ריכוזם בפנים נמוך מבחוץ והוא סוחב איתו את היוד, נגד מפל הריכוזים. כך שהאנרגיה מושפעת לא על חלבון הטרנספורטר הזה אלא על משאבת הסודיום פוטסיום המוציאה נתרן מהתא. בתוך תא הטירואיד ריכוז יוני היודיד מגיע לפי 40 מאשר בדם כתוצאה מכך.

הדבר הבא הנחוץ לסינתזת הורמוני הטירואיד הוא חלבון שמהטירוזינים שלו ייווצרו ההורמונים חלבון זה נקרא טירוגלובולין Thyroglobulin והוא ייחודי לטירואיד. זה חלבון מאד גבוה מולקולרי הוא דימר שכל מונומר שוקל 330KD. חלבון זה הוא גליקופרוטאין כלומר יש עליו שרשראות סוכריות. הוא מופרש לזקיק כך שיש שם תמיסה מרוכזת של טירוגלובולין.

בטירוגלובולין מתרחשת יודינציה של טירוזינים שהם חלק מהשרשרת החלבונית. כדי שתתרחש יודינציה יון יודיד צריך להתחמצן ליוד מולקולרי זה נעשה על ידי אנזים שנקרא טירואיד פרוקסידאז (TPO). זה חלבון טרנס ממברנלי. הוא יושב בתא על הממברנה על החלל הפנימי הוא משובץ כך שרובו מצוי מחוץ התא וחלק קצר יותר הוא ציטופלזמי. לכן כתוצאה מכך החלבונים שמושפעים ממנו הם קרובים לתאי טירואיד.

לצורך החמצון צריך מי חמצן  $H_2O_2$  הספק של מי חמצן זה אנזים NADPH Oxidase והם הופכים את היודיד ליוד. הטירואיד פרוקסידאז מבצע את היודינציה על טבעת הטירוזינים בחלק מהטירוזינים נכנס את אטום יוד אחד ובשכיחות גבוהה יותר שני אטומי יוד.



לאחר היודינציה יש ריאקציה נוספת בהשפעת ה-TPO והיא דחיסה בין 2 טירוזינים לקרבה סטרית ואז טבעת אחת של טירוזין נקשרת לשנייה ומקבלים מבנה הדומה לאלנין שעבר דה-הידרוגנציה בחלבון במקום שממנו התנתקה הטבעת. אם נעשה עכשיו הידרוליזה של החלבון ישתחרר ההורמון  $T_3$  או  $T_4$  תלוי במספר היודים.

לצורך הפרוק הטירוגלובולין צריך להיכנס חזרה לתוך התא. הוא נכנס בתוך בועית נוזל בפינוציטוזה (פינוציטוזה כשמכניסים נוזל אנדוציטוזה של משהו שקשור לקרום התא). בשלב הבא הוסיקולות הללו מתמזגות עם ליזוזומים שם ה-pH נמוך ויש אנזימים הידרוליטיים המסוגלים לפרק חלבונים פוליסוכריים שומניים וכו'. כאשר יש את המיזוג בין הוסיקולה לליזוזום האנזימים הללו פועלים על החלבון ומפרקים אותו וכך משתחררות חומצות אמינו הורמוני הטירואיד והסוכרים. לאחר מכן ההורמונים צריכים לצאת מתוך התא לזרם הדם וזה בוסיקולות הנקשרות לצד השני של התא ומשם משחררים את ההורמונים לקפילרות.

מתוך כל החלבון הענקי הזה מכל מונומר נוצרות מקסימום 9 מולקולות של הורמונים ברוב המקרים הרבה פחות. הטיירוזינים הללו שיוצרים את ההורמונים הם קרובים לקצוות ה-N, וה-C טרמינלים ולא במרכז החלבון. רוב מה שנוצר זה  $T_4$  ולא  $T_3$  כלומר, ריכוז  $T_4$  בדם הרבה יותר גדול.

יש טירוזינים שעוברים יודינציה אבל לא עוברים דחיסה. בגוף יש מנגנונים שיודעים לנצל את היוד על ידי יודנאות שמורידות את היודים מטיירוזינים אלו אך לא פועל על היוד בהורמון. כך ניתן להשתמש מחדש באותם יודים ואותם טירוזינים שימוש חוזר. טירוזין קיים רק במצב של הורמון טירואיד זה של השלד של ההורמון בלי היודים אך הדבר לא קיים בטבע בלי היודים.

#### ההיפופיזה הקדמית.

ההיפופיזה הקדמית מייצרת 4 הורמונים טרופים שהמטרות שלהם זה בלוטות אחרות. הראשון הוא הורמון שנוצר בהיפופיזה הקדמית ומטרתו היא הטירואיד זה ה-Thyroid Stimulating Hormone – שזה בקיצור THS הוא ידוע גם בשם Thyrotropine ותפקידו הוא לעשות סטימולציה לטירואיד. ה-THS משפעל אדנילאט ציקלאז (כל 4 ההורמונים הטרופים משפעלים אדנילאט ציקלאז). THS הוא חלבון כמו כל ההורמונים הנוצרים בהיפופיזה הקדמית. הוא מגביר את תפקוד הטירואיד בכמה רמות אחת מהם היא הגברת הפינוציטוזה זה פועל תוך דקות וזה אפקט הכי מהיר שלו.

השפעות אחרות הם הגברת הביטוי של חלבונים שמעורבים בביו-סינתזה של חלבוני הטירואיד כמו הטרנספורטר המכניס את היודים, הגברת הביטוי של הגן המקודד את הטירוגלובולין. חלבון נוסף זה הטירוזין פרוקסידאז שגם הביטוי שלו עולה בהשפעת THS. כשמביטים על המורפולוגיה וההיסטולוגיה של התאים של הזיקק של הטירואיד וראים כשאין TSH התאים שטוחים וקטנים ויש THS התאים נעשים גדולים יותר לזה קוראים אפקט טרופי. בנוסף תאי הטירואיד מתרבים זה אפקט הנקרא היפרפלזיה Hyperplasia גם זה בהשפעת ה-THS.

ניתן לראות כי תמיד הגברת תפקוד של תא כוללת מספר מרכיבים ולא מרכיב אחד. ה-THS הוא חלבון הוא בנוי משתי תתי יחידות  $\alpha - 1$  ו- $\beta$  גם שני הגונדוטרופינים הנוצרים בהיפופיזה הקדמית מכילים שרשראות  $\alpha - 1$  ו- $\beta$  ומתברר שה- $\alpha$  היא זהה בכל שלושת ההורמונים הללו. ושרשרת  $\beta$  היא ייחודית. אם ניתן לתאים רק את תתי היחידה  $\beta$  היא לא תשפעל את הרצפטור ורק שתי השרשראות יחד הן בעלות המבנה המרחבי לשיפעול הרצפטור. הרצפטור של THS משפעל חלבון G הטרנטרימרי כלומר, הוא חוצה את הממברנה 7 פעמים הוא יושב בתא מהחלק הפונה לדם.

ההיפופיזה הקדמית עצמה היא לא התחלת הסיפור היא מקבלת רגולציה מההיפותלמוס תאי העצב בהיפותלמוס מפרישים תוצרים לתוך מערכת כלי דם מיוחדת שמקשרת את ההיפותלמוס עם ההיפופיזה הקדמית. בהיפופיזה הקדמית יש תאים שונים המייצרים הורמונים שונים והם מושפעים מההיפותלמוס.

ההיפותלמוס משפיע דרך מולקולות המועברות דרך הדם ולכן הן נקראות הורמונים. הורמון זה הוא טרי פפטיד וזה הרגולטור הפפטידי הכי קטן אך הוא עדיין תוצר של חלבון פולי-פפטיד שנחתך. הורמון זה נקראה TRH.

הראנו ש – TSH הוא סטימולנטי בעל פעולות רבות על בלוטת הטירואיד. הוא מיוצר בהיפופיזה בתאים שמבוקרים ברגולציה היפוטלמית על ידי הורמון היפוטלמי. הקסקדה הזו של רגולציה נקראת ציר (Axis) הקסקדה נגמרת בטירואיד שם התוצרים הם  $T_3$  ו-  $T_4$  שהם תוצרי דחיסה של שני טירוזינים לקבלת טירוזין עם התמרות יוד והם משפיעים דרך רצפטורים תוך תאיים. לפניו בציר הרגולציה יש את ההיפופיזה הקדמית (Anterior Pituitary או Adenohypophysis) היא בנויה מתאי אפיתל והיא מייצרת מספר לא קטן של הורמונים אך יש התמחות כלומר, יש כמה טיפוסים תאים כך שכל תא מייצר הורמון אחד (מקסימום 2 שקשורים ביניהם) שם נוצר ה – THS בתא ספציפי לזה אלו הם תאי Thyrotroph (או Thyrotrope).

ההורמון הזה הוא דימר המכיל שרשרת  $\alpha$  ושרשרת  $\beta$  ושניהם גליקופרוטאיניות. ה – TSH משפיע אדנילאט ציקלאז בתאי הטירואיד. הוא מופעל מהורמון היפוטלמי שהוא Thyrotrophine Releasing Hormone (TRH) הנוצר בהיפותלמוס שזה עוד שלב קודם בציר הפעולה. הורמון זה כשמו מעודד הפרשה של TSH אך לא רק הוא מזרו גם סינתזה שלו.

המבנה של ה – TRH הוא טריפפטיד והוא הרגולטור הפפטידי הקטן ביותר הוא מורכב מחומצה גלוטמית היסטידין ופרולין והקצוות שלו סגורות בקשר אמיד. כך במקום חומצה גלוטמית מקבלים פורוגלוטמית שבה יש טבעת מחומשת הוא נוצר מחלבון שנוצר בצורה רגילה וממנו נחתכת חתיכת הפפטיד.

מנגנון הסיגלים שלו הוא בדרך פוספוליפאז  $C\beta$  המשתפעל על ידי חלבון G הטרותרירי שנקרא  $G_q$   $\beta$ ) מסמן שזה חלבון G הטרותרירי). קיימים גם מנגנונים של משוב ומשוב שלילי. כאשר  $T_3$  ו-  $T_4$  מופרשים לדם הם יכולים לעכב את המשך היצירה של עצמם וזה משוב שלילי Negative Feedback הם עושים זאת על ידי פעולה על ההיפותלמוס שם הם מעכבים יצירת TRH. מצד שני הם פועלים על תאי הטירוטרופ בהיפופיזה ומעכבים סינתזה של TSH.

חלק מה –  $T_4$  נהפך ל –  $T_3$  ברקמות מטרה שונות של הורמוני הטירואיד. יש אנזים שמוריד יוד אחד מ –  $T_4$  לקבלת  $T_3$ . הפעולה הזאת מגבירה את היעילות של הורמוני הטירואיד כך במקום  $T_4$  פחות יעיל יש לנו  $T_3$  פעיל יותר. יש לנו מערכת ששומרת על ריכוז פחות או יותר קבוע של טירואיד בדם. יותר מזה אורך החיים של הורמוני הטירואיד הוא גדול באופן חריג. זמן מחצית חיים של  $T_4$  הוא 7 ימים ושל  $T_3$  יום. לצורך השוואה הורמונים סטרואידים זמן מחצית חיים של שעה וחלבונים ופפטידים זה דקות גם זה מתאים להורמון שאנו מצפים שריכוזו יהיה יציב לזמן רב.

נשאלת השאלה אם תפקיד של הורמונים הוא לפעול בזמנים נחוצים כדי לתקן חסרים בגוף אז איך ניתן להסביר מצב זה של ריכוז קבוע לאורך זמן שריכוז זה הוא חיוני כי הוא מעין מתג מרכזי המנתב תהליכים שבהם מעורבים הורמונים אחרים שריכוזם כן משתנים.

קיים גורם המשפיע על רמת הורמוני הטירואיד בדם וזו כמות היוד המגיעה לדם. יש אזורים שבהם מגיע יוד בכמות מספקת מהסביבה (מים מזון וכו') אז היוד לא גורם מגביל אך ברוב האזורים בעולם אין מספיק יוד בסביבה היודיד נמצא בשפע באזורים שפעם היו מוצפים במי ים, ובאזורים הררים ורחוקים מהים יש חוסר ביודיד בסביבה הארצות מפותחות מוסיפים סודיום יודיד למלח מטבח וכך פותרים את הבעיה. אך באזורים לא מפותחים לא מוסיפים ואז יש מחסור ביוד והוא מהווה גורם מקביל ליצירת הורמוני הטירואיד.

### השפעות פיסיולוגיות של הורמוני הטירואיד.

כמעט כל תאי הגוף אם לא כולם מושפעים מהורמוני הטירואיד. ניתן לחלק את ההשפעות לשתי קבוצות.

האחת קביעת קצב מטבוליזם ותהליכים שונים בגוף. והשנייה היא השפעה על התפתחות העובר ועל הגדילה של בעל החיים הצעיר. למשל, בצפרדע המעבר מראשן לצפרדע מושפע מהורמון הטירואיד. בבני אדם האפקט ההתפתחותי החשוב ביותר הוא התפתחות המוח ושחרור הורמון טירואיד נפגמת ההתפתחות של המוח. בשלב העובר ושלב הבגרות ואם זה לא מטופל זה לא ניתן לתיקון. ההנחה היא שיש להורמוני הטירואיד אינטראקציה עם גורמים שמבוטאים רק בתקופות המפתחות זו.

יש מקרים שבהם תינוקות סובלים מחוסר בהורמוני טירואיד. כיום מבוצעת סריקה במקומות רבים של העוברים וכך ניתן לטפל בהם. חסר כזה שהינו לא מטופל נקרא קרטיניזם Cretinism שזה פיגור שכלי ופיגור בגדילה עקב חוסר בהורמוני טירואיד בזמן הילדות. הסיבה לכך היא שהורמוני הטירואיד משפיעים גם על הורמון גדילה המשפיע על גדילה של בעל החיים (לא התפתחות תאים אלו גדילה של כל האורגניזם). לגבי האפקטים המטבוליים ידועים פרטים רבים. אחד האפקטים הקלאסיים הוא שהורמוני הטירואיד מגבירים ניצול וצריכה של חמצן במצב מנוחה. המושג שזה קיבל הוא קצב המטבוליזם הבאזלי ללא פעילות גופנית.

אחד ההקשרים שרלוונטיים לצריכה זו של חמצן היא שהורמוני הטירואיד תורמים להעלאה של חום הגוף על מעבר הטמפרטורה של הסביבה זה תהליך מווסת והורמוני הטירואיד משחקים בו תפקיד מרכזי. חום זה מושג על ידי שרפה של מטבוליזם. בשרפה של מטבוליזם במיטוכונדריה כש  $ADP$  הופך ל  $ATP$ .  $ADP$  יכול להיות גורם מקביל לשרפה כשאין מספיק  $ADP$ . בעבר חשבו שהורמוני הטירואיד גורמים להפרת צימוד במיטוכונדריה וכך אין צורך ב  $ADP$  לשרפה אך זה לא זה.

האלטרנטיבה היא שמה שהורמוני הטירואיד עושים הוא שימוש ב  $ATP$  לדברים שונים וכך נוצר שוב  $ADP$  לפעולת השרפה במיטוכונדריה. כאשר המיטוכונדריה מתפקדת בצורה מצומדת 50% מהאנרגיה הנצרכת היא ל  $ATP$  ו- 50% הולך לחום.

מתברר שהצרכן הגדול ביותר של  $ATP$  בתא היא משאבת הנתרן (סודיום פוטסיום  $ATPase$ ) שזו משאבה המעבירה החוצה יוני נתרן ופנימה יוני אשלגן שניחש נגד מפל הפרוטונים. לפחות 20% מכלל ה  $ATP$  שמנוצל בתא מנוצל בשיטה זו. ואם ניתן להגביר פעילות של משאבה זו אז נגביר בעקיפין את החום. ההגברה של המשאבה נעשית על ידי ההורמונים של הטירואיד שגורמים ליצירת עוד משאבות.

זה קורה בהרבה תאים אך לא בכולם זה קורה בשריר הלב, שריר השלד, כבד, כליה וכו'. אך לא במוח שם אין הגברת צריכת החמצן כלל, גם לא בטחול ובגונדות. ברקמת שומן חומה שיעודה הוא יצור חום ושרפה של מטבוליטים יש חלבון שכן עושה הפרת צימוד המיטוכונדריה חלבון זה הוא  $UCP$  והוא עובר רגולציה על ידי אפינפרין ונוראפינפרין ורגולציה היא הן ברמת הפעילות והן ברמת הסינתזה.

במחלות שבהן יש חסר בהורמוני הטירואיד טמפרטורת הגוף נמוכה בהרבה. אפקט מאד מרכזי של הורמוני טירואיד הוא הגברת שיעתוק של הרצפטורים של אפינפרין ונוראפינפרין מסוג  $\beta_1$  -  $\beta_2$  שהם מצומדים לשיפעול אדנילאט ציקלאז. מכאן שכל האפקטים שקוראים דרך הרצפטורים אלו מוגברים כשרמת הרצפטורים עולה.

דרך  $\beta_1$  הקטכולאמינים מגבירים את קצב פעימות הלב ועוצמת ההתכווצות של הלב. זה סיבה למה עודף בהורמוני טירואיד מסכן חיים. יש להורמוני הטירואיד גם אפקטים נוספים על הלב לא דרך  $\beta_1$  שגם גורמים לאינטנסיביות והגברת פעילות הלב ועוצמת ההתכווצות.

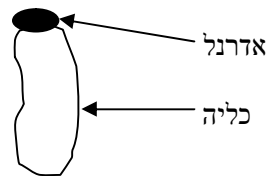
רצפטורים מסוג  $\beta_1$  יש גם ברקמת שומן וגם כאן מוגברת הליפוליזה. בצורה אינטנסיבית בכבד הקטכולאמינים מעלים  $cAMP$  דרך  $\beta_2$  מה שמגביר פרוק גליקוגן מצד אחד וגלוקונאוגנזה. מצד שני בסך הכל העלאת רמת הגלוקוז בדם וגם פעולות אלו יותר אינטנסיביות ברמת הורמוני טירואיד גבוהה יותר. גם בשריר שלד יש  $\beta_2$  המביא לפרוק גליקוגן בשריר. יש אפקטים נוספים של הגברה של קטכולאמינים כמו למשל יצירת כולסטרול כל תא מיצר כולסטרול לצרכים עצמיים אך בכבד נוצר המון כולסטרול המוגבר גם עקב הורמוני הטירואיד.

הכולסטרול שנוצר בכבד מסתובב בדם בצורת ליפופרוטאינים כיוון שכולסטרול לא נמס במים. הליפופרוטאינים הם קומפלקסים רב מולקולריים. העשיר ביותר בכולסטרול הוא Low Density Lipoprotein (LDL) זה הכולסטרול הרע. תאים רבים מצוידים ברצפטורים ל – LDL המסוגלים להכניס אותו באנדוציטוזה לתא ושם הוא עובר פרוק למרכיביו.

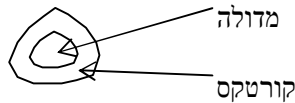
הורמוני הטירואיד מגבירים את סינתזת הכולסטרול וגם את כניסתו לרקמות שונות על ידי רצפטורים ל – LDL. הורמונים סטרואידים נעלמים על ידי מעבר קטבוליזם בכבד וזה מה שקובע את אורך החיים שלהם. הורמוני הטירואיד מגבירים קטבוליזם של ההורמון קורטיזול. דבר שהוא בעל השלכות כיוון שהקורטיזול גם כפוף לתהליכי משוב. ובתנאים מסוימים זה יכול להזיק בעוד שבתנאים אחרים זה לא יזיק.

### הקורטקס של האדרנל.

האדרנל הוא בלוטה זוגית כלומר, על כל כליה יש בלוטת אדרנל:



כל בליטה כאדם בריא שוקלת 4gr את חשיבותה עצומה. בקורטקס של האדרנל יש שני הורמונים החשובים לחיים והם הקורטיזול והאלדוסטרון. הבליטה הזו היא מאורכת.



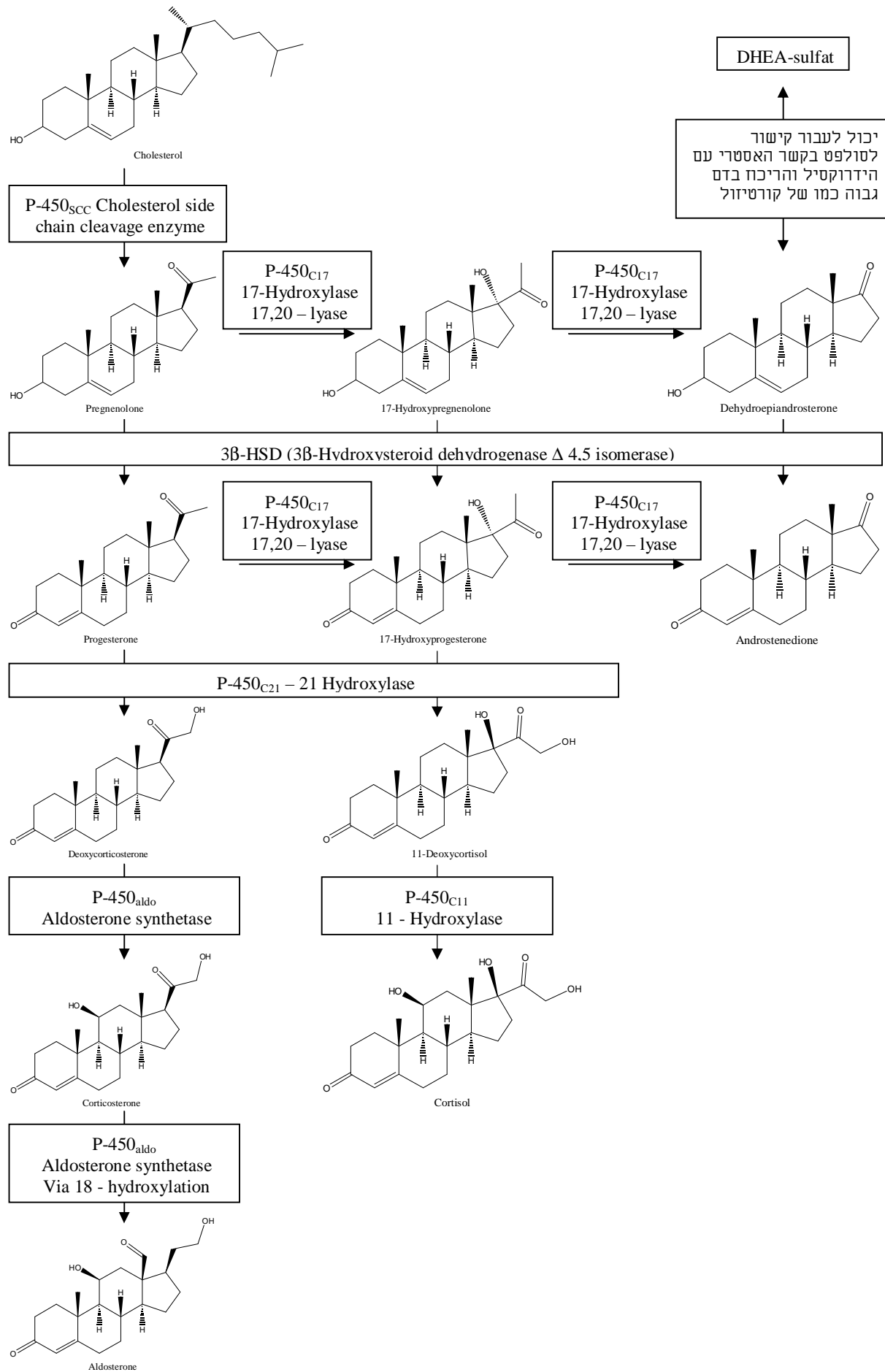
המדולה מורכבת מתאים ממוצא עצבי ועוד שהקורטקס מורכב מתאים אפיתליאליים שמיצרים הורמונים סטרואידים. גם בקורטקס יש חלוקה לשכבות החיצונית מייצרת אלדוסטרון בשכבה היותר פנימית מיוצר קורטיזול ושניהם חיוניים לחיים. אלדוסטרון ממונה על רגולציה של מים ואלקטרוליטיים בגוף וכמות הנזל האקסטרה-צולולרי וקורטיזול ממונה עם התמודדות עם מצבי סטרס ממושכים. לקורטיזול Cortisol יש רגולציה נבדלת משל האלדוסטרון.

כל ההורמונים הסטרואידים נוצרים מכולסטרול. כל תא יודע ליצור כולסטרול בעיקר בשביל ממברנת התא ועוד מספר צרכים קטנים. לעומת זאת תאים שמייצרים הורמונים סטרואידים זקוקים לכולסטרול בכמויות גדולות בהרבה כי זה חומר הגלם לתוצר שלהם. תאים אלו נקראים סטריוגנים.

המקור החשוב לכולסטרול בדם הוא LDL והוא ניכנס לתאים דרך רצפטור שהרצפטורים כאלו מצויים על פני התאים הללו. לאחר שה – LDL ניכנס לאנדוזום שם הוא מתמזג עם ליזוזום. והאנזימים הליזוזומלים מפרקים את ה – LDL למרכיביו הכולסטרול שמשחרר מצטבר בתא בצורת טיפות שומן. ברוב המקרים לא מדובר על כולסטרול חופשי אלא על אסטר של כולסטרול עם חומצת שומן וזה על ידי ההידרוקסיל של הכולסטרול.

### ביו-סינתזה של אלדוסטרון וקורטיזול.

דף של כל הריאקציות והאנזימים בעמוד הבא:



כל ההורמונים הסטרואידים מיוצרים מכולסטרול שהוא עצמו סטרואיד שזה תרכובת כימית שמכילה 4 טבעות של פחמנים 3 משושות ו- 1 מחומשת שמסודרות בשתי קומות. היא בנויה מריאקציות כימיות די פשוטות בצורה מהירה שתוך פתח מדקה יש הופעה של התוצרים מהתחלה השינויים בכולסטרול עד התוצר. הכולסטרול מכיל 27 פחמנים שאת הטבעות מרכיבים רק 17 פחמנים. השאר הם שני מתילים ושרשרת נוספת מהטבעת המחומשת.

הדבר הראשון שקורה בביו-סינתזה זה החיתוך של השרשרת הצדדית. מספר גדול של ריאקציות של הורמונים סטרואידים הם הידרוקסילציה שזה הכנסת OH על פחמן היכן שהיה מימן הידרוקסילציות אלו דורשות חמצן מולקולרי, NADPH וציטוכרום-P450. כל אנזים שקשור ל-P-450 קשור בהידרוקסילציה.

הריאקציה הראשונה היא חתיכה של השרשרת הצדדית כך שבמקום 8 פחמנים נשארים 2 (פחמנים 20), (21) האנזים הוא P-450<sub>SCC</sub> (Side Chain Cleavage). החיתוך הזה קורה ב- 3 שלבים שני השלבים הראשונים הם הידרוקסילציות. הראשונה בפחמן 22 והשנייה בפחמן 20 שהוא השכן שלו הביקוע הוא השלב השלישי נעשה על ידי חמצון ההידרוקסילים וחיתוך השלב השני הוא בהתפצלות (בדף בעמוד הקודם). האנזימים לא ספציפיים להורמון. אחד האנזים המטפל בטבעת A לא משנה לו מה יש בטבעת D ולהפך. ההסתעפויות בדף הם מראות דרכים שונות.

התוצר של החתיכה הראשונה הוא Pregnenolone בשלב הבא ההידרוקסיל בטבעת A מתחמצן לקטון ולאחר מכן הקשר הכפול מטבעות B עובר לטבעת A לקבלת קשרים כפולים מצומדים. האנזים הוא 3 $\beta$ -HSD והתוצר הוא Progesterone זה הורמון מין נקבי הוא נוצר גם באדרנל אך הוא ממשיך לעבור ריאקציות.

האנזים הבא הוא P-450<sub>C21</sub> הוא עושה הידרוקסילציה על פחמן 21 בשרשרת הצדדית האנזים הרביעי הוא P-450<sub>aldo</sub> המבצע 3 ריאקציות אחת אחרי השנייה הוא מוסף הידרוקסיל בטבעת C והידרוקסיל על פחמן 18 ואז חמצונו לאלדהיד התוצר הסופי הוא Aldosterone. כל האנזימים הללו הם בלתי הפיכים.

הביו-סינתזה של קורטיזול מורכת יותר שלושת האנזימים הראשונים משתתפים ביצירת קורטיזול אך יש גם עוד 2 אנזימים נוספים. אנזים P-450<sub>C17</sub> מבצע הידרוקסילציה בפחמן 17. אנזים זה יכול לעבוד פעמיים וליצר קטון במקום השרשרת הצדדית זה לא נחוץ ליצירת קורטיזול, אלא ליצירת סטוסטרון כך נוצר בסופו של דבר Androstenedione (ראה דף) מהחומר 17-OH-Progesterone יש את המשך המעבר לקורטיזול. חומר זה עובר ריאקציה עם P-450<sub>C21</sub> לקבלת 11-Deoxycortisone. חומר זה עובר הידרוקסילציה על ידי אנזים P-450<sub>C11</sub> לקבלת קורטיזול האנזים P-450<sub>C11</sub> הוא ייחודי לתאים המסנתזים קורטיזול. יש סינתזה ב- C11 גם ביצור אלדוסטרון על ידי P-450<sub>aldo</sub> אך אנזים זה עושה עוד שני שלבים שהאנזים P-450<sub>C11</sub> לא עושה.

אנו דיברנו על תוצרים אנדרוגנים הנוצרים על ידי 17 הידרוקסילציה. האנדרוגנים נוצרים באותם תאים שמייצרים קורטיזול. התוצרים האנדרוגנים לא יכולים להיקשר לרצפטור האנדרוגנים כלומר, אין להם פעילות ביולוגית. כדי לקבל סטוסטרון דרושה ריאקציה אנזימטית נוספת שהיא על פחמן 17 יהיה הידרוקסיל במקום קטון ואז מקבלים סטוסטרון מהתוצר האנדרוגני Androsteronedion. חיזור זה לא קורה באדרנל אך ברקמות פריפריות שנות בגוף יש את האנזימים הדרושים לכך.

הכמות של סטוסטרון שנוצרת מהבלוטות האדרנליות קטנה בהרבה מזו שנוצרת באשך ולכן בגבר הכמות שלהם לא משמעותית כלל. לעומת זאת בנשים זה סינתזה משמעותית (כיוון שאין מקור אחר) היכולת של האדרנל ליצר הורמונים אנדרוגנים הוא רק בשלב ההגעה לבגרות המינית. נשאלת השאלה איך אין כבר בתינוק ייצור של קורטיזול והתשובה היא שכדי לבצע את השלב השני של הליאז (החיתוך) צריך קו-פקטור שאינו מיוצר בתינוקות.

השכיחות של מוטציות באנזימים סטרואידים מסוימים היא די גדולה וכתוצאה מזה משתבשת הסטרוגנזה והסטרואידים שנוצרים שונים מאלו שברקמות נורמליות והם גורמים להפרעות.

כל הריאקציות שדברנו עליהם הן מהירות ולכן לא מדובר על מצבורים של הורמונים מוכנים כי כיוון שנחוץ הורמון מיד ניתן לסנתז אותו תוך שניות. ולכן אין כאן שום הבחנה בין הסינתזה של ההורמון להפרשתו. זה בניגוד להורמונים חלבוניים ופפטידיים ששם סינתזת ההורמון יכולה לארוך שעות ולכן יש צורך במחסנים של ההורמון בבלוטה. כדי לאפשר עליה מהירה של כמות ההורמון בזאלי. במקרה כל ההורמונים החלבוניים יש לנו הבדלים בין הפרשה המיידית לסינתזה.

הסובסטרט לזירוז הפרשה ולזירוז סינתזה של הורמון חלבוני הוא זהה אך בהפרשה העלייה מיידית ואילו בסינתזה היא איטית. בסטרואידים הסטימולנט מזרז את הסינתזה ובכך את הפרשה מה שיש זה מחסנים של כולסטרול בתאים שמהם ישנו שחרור של הכולסטרול מהאסטר (בו הוא קשר ב"מחסן") ויצירת ההורמון.

### מיקום האנזימים.

האנזימים המעורבים בסטרונזה הם לא אנזימים מסוימים חלק מהם מצויים במיטוכונדריה הפנימית וחלק קשורים ל – ER (Endoplasmic Reticulum). במיטוכונדריה נמצאים האנזים הראשון והאחרון בכל מסלול P-450<sub>SCC</sub> 1 – P-450<sub>aldo</sub> – ביצור אלדוסטרון 1 – P-450<sub>C11</sub> בתאים מייצרי קורטיזול. האנזימים שבאמצע P-450<sub>C21</sub> 1 – P-450<sub>C17</sub> קשורים ל – ER כש הם פונים כלפי הציטוזול.

האנזים SCC ממוקם במיטוכונדריה בצורה בעלת חשיבות רבה. כיוון שכולסטרול צריך לעבור דרך שתי הממברנות על המיטוכונדריה זה לא דבר פשוט. הכולסטרול הוא מולקולה ליפידית לא נמסה במים ותנועתו בתוך התא נעשית על ידי קישור שלו לחלבונים נשאים יש חלבונים שמאפשרים לו לזוז בציטוזול ולהגיע למיטוכונדריה. במיטוכונדריה לכולסטרול יש בעיה לעבור את המרווח בין המיטוכונדריות ששם יש פאזה מימית ולכן יש חלבון מיוחד שעוזר לו במעבר הזה בין הממברנות ותפקודו היא השלב מגביל מהירות בסינתזה של הורמונים סטרואידים. את קיומו ניחשו כבר 40 שנה אך רק בשנות ה – 90 בודדו אותו שמו Star (Steroidenec Acute Regulatory Protein) פעילותו וכמותו מווסתת. שהוא עובר זירחון מתאים הוא משתפעל ומסוגל לבצע העברה של הכולסטרול ל – SCC.

כך שמיקום האנזים SCC במיטוכונדריה מאפשר ויסות של הסטרונזה בגונדות גם קיים שלב זה כוויסות של הסטרונזה. קורטיזול ואלדוסטרון הם בעלי פונקציות שונות לגמרי אלדוסטרון מווסת אלקטרוליטיים ומים בגוף וקורטיזול מסייע במצבי Stress ממושך, ולכן הרגולציה שלהם נפרדת.

### רגולציה של סינתזת הקורטיזול.

התאים שמיצרים קורטיזול משופעלים על ידי הורמון מההיפופיזה (מתאי קורטיקוטרופ) וישמו ACTH זה הורמון טרופי של קורטקס האדרנל. להורמון זה קוראים גם קורטיקוטרופין. הורמון זה הוא חלבון קטן עם 39 חומצות אמינו.

מנגנון הטרנסדוקציה הוא על ידי שיפעול אדנילאט ציקלאז וקבלת cAMP האחראית לתהליכים שונים בתא. ה – cAMP משפיע על התא המייצר קורטיזול במספר אפקטים הראשון זה שיפעיל PKA המזרז את Star מה שהופך אותו לפעיל ומאפשר הכנסת כולסטרול למיטוכונדריה. מה שגורם לעליה ביצור הקורטיזול. רמה שנייה של השפעה היא הגברת השיעתוק והביטוי של Star וגם של כל האנזימים המשתתפים בביו-סינתזה של קורטיזול.

ההשפעה של cAMP להגברת הביטוי מתווכת על ידי שיפעול גורם שיעתוק שמייוחד לתאים סטרונגים הוא נקרא SF-1 שזה Steroidogenic Factor 1 והוא חיוני לביטוי כל הגנים במסלול זה. לא ברור עדיין איך הוא משופעל על ידי cAMP.

הרמה השלישית של סטימולציה היא עליה בפרוליפרציה וקצב ההתחלקות של התאים המייצרים קורטיזול. זה התהליך הכי איטי העלייה הזו לוקחת ימים עד פעולתה.

הרגולציה הישירה על התאים המייצרים קורטיזול נעשית על ידי הורמון ACTH הבא מההיפופיזה הקדמית. הוא פועל דרך שיפעול אדנילאט ציקלאז ומשפיע בצורה מורכבת של התאים המייצרים קורטיזול. יש אפקט מהיר המתבטא תוך פחות מדקה בו פרוטאין קינאז A מזרחן את החלבון Star שתפקידו הכנסת כולסטרול למיטוכונדריה קדמית. כולסטרול הוא הסובסטרט של האנזים הראשון בסטראזונה וכניסת הכולסטרול למיטוכונדריה היא הגורם המגביל.

החלבון Star מסייע בטרנספורט של הכולסטרול אל מעבר לממברנה הפנימית של המיטוכונדריה. הרמה השנייה של הרגולציה היא הגברת שיעתוק של חלבונים המעורבים בסטרוגנזה. זה כולל את כל האנזימים שעליהם דיברנו בפעם שעברה וביטויים מוגבר בהשפעת cAMP (זה גם כולל את Star). יש חלבונים נוספים שביטויים עולה והתאים המסנתזים קורטיזול נעשים יותר גדולים בהשפעת ACTH זה נקרא אפקט היפרטרופי.

הרמה השלישית היא פרוליפרציה של התאים המייצרים קורטיזול אפקט כזה מתבטא רק לאחר ימים כך שיש הבדלים בזמן בין האפקטים השונים. האדרנל נעשה יותר גדול בחשיפה ל – ACTH וגדל במשקלו. רמת הפעולה הבאה היא השפעת ההיפותלמוס על ההיפופיזה. ההיפותלמוס מייצר הורמון הנקרא CRH (Corticotrophin Releasing hormone) ומגיע דרך כללי דם להיפופיזה הקדמית. ופועל שם על התאים המייצרים ACTH (התא הזה נקרא קורטיקוטרופי).

ה – CRH הוא פולי פפטיד באורך של 41 חומצות אמינו ומנגנון הפעולה שלו הוא שיפעול אדנילאט ציקלאז. כלומר, האפקטים בהיפופיזה מתווכים על ידי cAMP. השם CRH מתייחס ליכולת של CRH להגביר את ההפרשה של ACTH שהוא קורטיקוטרופין. בנוסף ה – CRH מגביר גם את הסינתזה של ACTH יש גם ציר היפותלמוס היפופיזה אדרנל וה – CRH מההיפותלמוס מגיע להיפופיזה מגביר יצור ACTH המגיע דרך הדם לאדרנל ומגביר יצור של קורטיזול.

הקורטיזול מפעיל משוב שלילי בשתי רמות על ההיפותלמוס לעיכוב יצור CRH ועל ההיפופיזה לעיכוב יצור של ACTH. כתוצאה מכך מתקבלת כמות קבועה של קורטיזול בדם. על מערכת זו מולבשת מערכת רגולציה נוספת הגורמת לשינויים ברמת הקורטיזול בדם.

הדבר הראשון זה השפעה על מחזורי אור וחושך ומחזורי שינה ערות. השפעות אלו באות מאזורים שונים במערכת המרכזית הקולטים שינויים אלו. כתוצאה מכך יש תנועה יממית. בבני אדם הרמה המקסימלית של CRH ולכן גם של ACTH וקורטיזול היא בבוקר במשך היום הרמה יורדת ומגיעה למינימום בחצות. בחולדות שהן חיות ליליות הריכוז המקסימלי של CRH היא בערב והמינימום היא ביום (בחולדות אין קורטיזול פעיל אלא קורטקוסטרון פעיל).

יש רגולציות נוספות שמשפיעות גם על הגברת היצור של קורטיזול. אלו גירויים של Stress. תפקיד הקורטיזול הוא לסייע להתמודד עם Stress חריף וממושך. ניתן לחלקו לשנים רעב ממושך ופציעה או מחלה שבה מערכת החיסון משופעלת. גם ברעב חריף יש גלוקוז בגוף וזאת בגלל דרישת המוח. בהיפותלמוס יש מרכז המסוגל להרגיש ירידה בגלוקוז ושהוא חש אותה הוא שולח אותות וביניהם יצור CRH. כיוון נוסף הוא הגברת הפרשה של אפינפרין ונוראפינפרין מהמדולה של האדרנל. וזה דרך מערכת העצבים. המרכז לאבחון רמת הגלוקוז נמצא גם בהיפותלמוס כמו העצבים המייצרים CRH.

במצבים של פציעה ומחלה יש עליה ביצור ציטוקינים לגבי כמה מהם IL6, IL1, TNF המעורבים בויסות הקורטיזול בשתי רמות הראשונה היא השפעה על ההיפותלמוס להגברת יצור CRH והשנייה היא ברמת ההיפופיזה בהגברת יצור ACTH. לכן במצבים של פציעה ומחלה יש סימולציה של הציר וזה פועל להגברת הסינתזה של הקורטיזול.

בהשפעת סימולציות אלו המשוב השלילי של הקורטיזול חלש יותר. מסתבר שבמצבים של Stress חזק התאים שמייצרים CRH מייצרים עוד הורמון וגם הוא מופרש לדם ופועל על הקורטיקוטרופים במשולב עם CRH. הפעולה שלהם ביחד היא סנרגיסטית. ההורמון הזה הוא ואזופרסין או ADH. זה אותו



ואזופרסין הנוצר בתאים אחרים ושומר על משק המים. אך זה שנוצר בתאים שמיצרים CRH מסייע להגברת הפעילות. במצבים של Stress חזק הרמה של הקורטיזול כל הזמן גבוהה ואין את הירידה בלילה בנוסף מוצאים כי באנשים אלו האדרנלין מאד גדול עד פי 2 ויותר מאשר באנשים שלא מצויים במצב של Stress חריף ממושך.

### השפעות של קורטיזול.

הקורטיזול משיג רמת גלוקוז נורמלית גם והרעבה ממושכת שנוצר חסר של גלוקוז התיקון נעשה על ידי פירוק גליקוגן בכבד ובשריר השלד וגם על ידי הגברת הגלוקונאווגנזה בכבד. במצבים של הרעבה ממושכת מאגרי הגליקוגן מתדלדלים. לכן צריך להגביר את הגלוקונאווגנזה שבה מייצרים גלוקוז מתרכבות שאינן סוכר. בקיצור, הפיכת פירובט לגלוקוז במסלול בין גלוקוז לפירובט חלק מהאנזימים הם הפוכים ופעלים גם במסלול פירובט לגלוקוז אך חלק מהאנזימים הם בלתי הפוכים. יש בשני הכיוונים אנזימים כאלו והם אלו שנתונים לרגולציה. בגליקוליזה יש 3 אנזימים כאלו הראשון האנזים שהופך גלוקוז לגלוקוז 6 פוספט זה הקסוקינאז (בכבד יש גם גליקוקינאז המבצע את אותה פעולה).

השלב הבא הוא גלוקוז 6 פוספט הופך לפרוקטוז 6 פוספט לאחר מכן יש שוב אנזים בלתי הפיך שהופך את הפרוקטוז 6 פוספט לפרוקטוז 1,6, ביספוספט. האנזים הזה הוא פוספופרוקטוקינאז. השלב השלישי הבלתי הפיך הופך פוספואנול פירובט לפירובט זה שלב של נפילה ברמה האנרגטית של המולקולה כי פוספואנול פירובט עשיר באנרגיה.

בגלוקונאווגנזה הריאקציה של גלוקוז 6 פוספט לגלוקוז נעשית על ידי האנזים גלוקוז 6 פוספטאז השלב השני הוא הפיך פרוקטוז 1,6 ביספוספט לפרוקטוז 6 פוספט והאנזים פרוקטוז 1,6 ביספוספטאז. במקום השלב השלישי הבלתי הפיך, כלומר, להגעה מ PYR (פירובט) ל – PEP (פוספואנול פירובט). נעשית בשני שלבים ששניהם בלתי הפיכים הראשון הפירובט שהופך לאוקסולואצטט (OAA) האנזים הוא פירובט קרבוקסילאז. השלב שאחרי זה הוא ש – OAA הופך ל – PEP אנזים זה נקרא PEPCK (פוספואנול פירובט קרבוקסי קינאז).

האפקט הכולל של הקורטיזול הוא העלאת הסנתוז של 2 מתוך 4 האנזימים בגלוקונאווגנזה האחד הוא של ה – PEPCK ושל הגלוקוז 6 פוספטאז שהם מגבילים המהירות ובכך הוא מגביל את כמותם בפקטור הכמותי משמעותית.

המקור העיקרי לגלוקונאווגנזה הם חומצות אמינו העוברות קטבוליזם לקבלת תוצרים סופיים שכמעט כולם מסוגלים להשתתף בגלוקונאווגנזה. אם אלנין עובר דה-אמינציה מקבלים פירובט בשלב אחד ומכאן הוא יעיל מאד לגלוקונאווגנזה. רוב החומצות אמינו מסוגלות להפוך או לפירובט או ל – OAA חומצות אמינו יכולות להפוך לחומרים שונים במעגל החומצה האצטרית (מעגל קרבס) ומשם להגיע ולהשתתף בגלוקונאווגנזה. הקורטיזול גם מגביל את הקטבוליזם של חומצות האמינו לחומרים שנתונים לניצול בגלוקונאווגנזה וגם את הטרנספורט של חומצות האמינו לכבד.

הייחוד של קורטיזול הינו לא רק בעוצמתו בהשוואה לאפינפרין אלא גם בהכנסת חומצות אמינו לכבד. עקב העלאת כמות חומצות האמינו בדם הם מגיעות עקב זה שהקורטיזול גורם לרקמות שונות בגוף לעבור למצב קטבולי כך שהם ישחררו יותר חומצות אמינו בפרוק חלבונים מאר שהם משתמשים ליצירת חלבונים. מדובר במספר לא קטן של רקמות ובעיקר שריר שלד ולכן זה משמעותי, גם מבחינה כמותית. גם רקמות חיבור שונות עוברות למאזן קטבולי בהשפעת הקורטיזול גם ברקמת שומן קורטיזול מסייע לפרוק שומנים.

בתאים שונים של מערכת החיסון הקורטיזול גורם למאזן קטבולי. מצב זה נוצר עקב כך שהקורטיזול מעכב את קליטת הגלוקוז כך נישאר יותר גלוקוז לשימוש המוח. בשרירי שלד הקורטיזול גם מעכב כניסה של חומצות אמינו לתוך התא. קורטיזול מעכב סינתזה של חלבונים רבים בכל רקמה. חלבונים הטיפוסיים לאותה רקמה וזה ברמת הגן. למשל, בשרירי השלד קורטיזול מעכב יצירה של חלבונים מתכווצים. ברקמה חיבורית המייצרת חלבונים היוצאים ובונים ECM הסינתזה של חלבונים אלו מדויקת לדוגמה,

קולגן, בעבר חשבו על הגברת דגרדציה בלבד ולא עיכוב כיום ידוע שתרומת הדגרדציה פחות גדולה מהמשקל של העיכוב במעבר למאזן קטבולי. שינויים אלו הפיכים בזמן סביר ולכן זה מחיר סביר להצלת חיים.

בתאי שומן משוחררות חומצות שומן המשרתות רקמות שיכולות לנצלם. בנוסף משתחרר גליצרול שיכול להשתלב בגלוקונאוגנזה בשלב של הטריזוית (תוצרי פרוק סוכרים בעלי שלד של 3 פחמנים). קורטיזול לא מעלה cAMP אך מסייע לאפינפרין בעליה של כמות הפרוטאין קינאז A ובכך ל – cAMP שנוצר מהאפינפרין יש יותר מה לשפעל. הרצפטור של קורטיזול יכול ליצור דימרים ולשמש כגורם שיעתוק או לתפוס גורמי שיעתוק אחרים ובכך מונע את השעתוק של גנים מסוימים.

בכבד יש אפינפרין המגביר פרוק גליקוגן לעומת זאת קורטיזול עושה את ההפך. כלומר, עליה בריכוז של גליקוגן סינתזו ובצורה עקיפה גם לשיפעול שלו על ידי פרוטאין פוספטאזות. כך נימנע מהגלוקוז שנוצר מלהיכנס לרקמות. ההפעלה של גליקוגן סינתזו היא על ידי גלוקוז 6 פוספט.

במצבים של מחלה או פציעה שמערכת החיסון משופעל כל הסוגים של תאים לבנים מכילים רצפטורים לקורטיזול. הפעולה של קורטיזול על תאים אלו היא דיכוי של פעולת התא. במערכת החיסון מייצרת ציטוקינים רבים המשפיעים על תאים שונים בגוף בכלי הדם יש הרפיה של השרירים של כלי הדם בנוסף החדירות של כלי הדם עולה ויש עליה ביציאה של נוזלים החוצה גם זה גורם לירידה של לחץ הדם למימדים מסוכנים.

דבר נוסף שעולה זה מחלה שהיא תוצאה של מערכת החיסון אך חום שנוצר יכול לגרום למוות. הקורטיזול מדכא סינתזה של ציטוקינים אלו ברמת שיעתוק וכך יש דיכוי של מערכת החיסון במנגנון זה שנתפשים גורמי שיעתוק שאמורים לשפעל גנים. ה – API זה דימר של JUM – FOS הם הוכרו בתור אונוקוגנים הם חשובים משפעול גנים גם אותם הרצפטור של קורטיזול מסוגל לתפוס ולעכב. גם כאב הוא תגובה פיסיוולוגית שלמערכת החיסון.

לקורטיזול יש עוד 2 השפעות הראשונה זה הגברת התיאבון ובכך הוא מקנה לחיה דחף לחפש מזון. האפקט השני הוא עיכוב גדילה (לגובה) לאורך של בעל החיים. בשלבי הגדילה וזאת על ידי קביעת סדרי עדיפות לא לבזבז משאבים על גדילה של בעל החיים במצב של רעב.

כשבעל החיים גדל יש קרוב לקצוות העצם אזורים של תאים מתחלקים הנקראים אפיפיזה וכל עוד הם קיימים בעל החיים יכול להתארך (לגובה). ההורמון העיקרי שמדברן התרבות של תאים אלו הוא הורמון הגדילה וקורטיזול פועל על האיפיפות ומעכב את תהליך ההתחלקות ויצירת תאים עצם. אפקט זה של קורטיזול הוא הפיך.

להורמוני המין הסטרואידים יש אפקט כפול על הגדילה בהתחלה דרבון אך בסופו של דבר הם גורמים לסגירת האיפיזה כלומר, להעלמתם ובכך מגבילים את הגדילה לאורך. אל אף שאפקטים הקורטיזול הפוך הנזק של חשיפה מצטברת בילדות היא בלתי הפיכה כי נוצר פיגור בחלון זמן לגדילה.

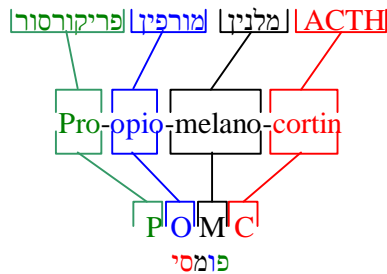
נגזרות של קורטיזול משמשות כתרופות נגד דלקות ואלרגיות כמו דלקת פרקים חריפה ואז נתנו גלוקוקורטיקואידים גם לאסטמה היו נותנים בעבר היום יש פתרונות נוספים. תרופות אלו נתנו אל אף הידיעה כי זה יגרום פגם בגדולה.

הפריקורסור ל – ACTH הוא חלבון גדול בהרבה המכיל למעלה מ – 200 חומצות אמינו. ל – ACTH יש בסך הכל 39 חומצות אמינו שנחתכו בחיתוך פרוטאוליטי מהפריקורסור החלבוני במקרים רבים החלבון מכיל חלקים חסרי תפקיד אך יש מקרים שבהם הפריקורסור מכיל יותר מרצף אחד הנחויץ בפיזיולוגיה והמקדים של ACTH הוא דוגמה בולטת לכך. מלבד ACTH נוצרים עוד שתי קבוצות של פפטידים בעלי תפקידים שונים. קבוצה אחת היא MSH (מונלוציט סטימוליטינג הורמון) מונלוציט הם תאים בעור שמכילים פיגמנט. הם מיצרים מלנין שחור או חום. או צבעים נוספים בבעלי חיים שונים.

בתוך הפריקורסור של ACTH יש 3 וריאנטים של MSH. והם  $\gamma$ -MSH שנמצא לפני ה - ACTH.  $\alpha$ -MSH הוא 13 חומצות אמינו הראשונות ב - ACTH וה -  $\beta$ -MSH הוא מספר חומצות האמינו האחרונות של  $\gamma$ -LPH שהוא חלק ההתחלתי של  $\beta$ -LPH. בחולים עם עודף ACTH הם משחמים.

הסוג השני של פפטידים ברצף הזה הם האנדומורפינים שזה מורפינים אנדוגנים. מורפין הוא תוצר צמחי ואינו מיוצר בבעלי חיים מצד שני המורפין פועל על רצפטורים בבעלי חיים באמצע שנות ה - 70 גילו כמה מליגנדים אלו ואלו שהם פפטידים ופוליפפטידים המתחלקים ל - 3 קבוצות וברצף של המקדים של ACTH כלולים נציגים של הקבוצה  $\alpha$  ושל קבוצה  $\beta$  (לא של  $\gamma$ ) בקצה ה - C טרמינלי יש את ה -  $\beta$ -Endorphin והוא מיצג את הקבוצה הראשונה. הקבוצה השנייה של פפטידים כאלו היא של פפטידים קטנים של met-Enkephalin שמכילים 5 חומצות אמינו הראשית של  $\beta$ -Endorphin.

לאור כל הקומפוננטים הקשורים במקדים של ACTH נתנו לו שם הכולל את המרכיבים שלו.



בבני אדם בהיפופיזה הקדמית התוצר היחיד המשמעותי זה ACTH,  $\beta$ -Endorphin לא נחתך לעומת זאת בחולדה הוא כן נחתך ומפרש לדם הכללי. שהחולדה בסטרס אז מופרש בה ACTH וגם  $\beta$ -Endorphin לשיכוך כאבים. במערכת העצבים המרכזית באדם יש תאי עצב המייצרים POMC ומהם נוצר  $\beta$ -Endorphin במצבים של מאמץ פיזי אינטנסיבי וסטרס. יש תאי עצב שמייצרים פריקורסור זה וממנו הם יוצרים MSH שיכול לשמש כנוירוטרנסמיטור.

#### הורמונים של הפנקריאס האנדוקריני (אינסולין וגלוקגון).

ההורמונים הללו נוצרים באיי לנגרהנס (Pancreatic Langerhans Islets) הפנקריאס הוא בלוטה אקסוקרינית והתאים הללו מצויים כאיים המהווים 2% מהמסה הכוללת של הבלב (מעט מאד). בתוך האי יש שני סוגי תאים בהיקף יש תאים המייצרים גלוקגון והם תאי  $\alpha$  בחלק הפנימי של האי יש תאי  $\beta$  בכמות גדולה יותר והם אלו שמייצרים אינסולין.

גלוקגון הוא עוד הורמון שמבטיח ריכוז גלוקוז נורמלי בדם בתנאי חסר לעומת זאת אינסולין מטפל במצבים של עודף גלוקוז ומרכיבי מזון אחרים כלומר, הוא ממונה על ניצול המזון הן לבנות הרקמה והן ליצירת מאגרים של גליקוגן וטריגליצרידים. בהתאם לכך גם הרגולציה שלהם היא מנוגדת הסטימולנט העיקרי ליצור והפרשת אינסולין הוא גלוקוז בריכוזים גבוהים.

גלוקוז In Vivo מדכא הפרשת גלוקגון. השפעת האפינפרין הוא גם על תאי  $\alpha$  וגם על תאי  $\beta$  הוא גורם להגברת גלוקגון ועיכוב אינסולין. השליחים המשניים הם  $Ca^{+2}$  ו - cAMP שהם סטימולנטים בשני המקרים בתאי  $\alpha$  הם משפעלים הפרשה וסינתזה על גלוקגון ובתאי  $\beta$  אותו דבר רק עם אינסולין.

על תאי  $\alpha$  יש רצפטורים  $\beta$  של אפינפרין כלומר, משפעלים cAMP הרצפטורים מסוג  $\alpha_2$  מעקבים cAMP וכך האפינפרין מעכב יצירת אינסולין בתאי  $\beta$  גלוקוז פועל ישירות על תאי  $\beta$  לצורך פעולתו הוא נכנס אליהם ועובר מטבוליזם דרך הגליקוליזה מה שמביא לעליה ב - ATP בתא  $\beta$  יש תעלת אשלגן מיוחדת ש - ATP גורם לסגירתה.

בתעלה הפתוחה עובר האשלגן החוצה מהתא כי ריכוזו בתא גבוהה. שאשלגן יוצא החוצה הפרש הפוטנציאלים גדל (היפרפולריזציה). בתאים רבים יש תעלות סידן שנפתחות בדהפולריזציה וסגורות בהיפרפולריזציה עם יש תעלת סידן פתוחה הוא נכנס פנימה כי ריכוזו כציטוזול נמוך ב – 3 סדרי גודל מאשר בחוץ.

הגלוקוז מעלה יצור של ATP והוא סוגר את תעלת האשלגן כתוצאה מכך פוטנציאל קרום התא קטן (דהפולריזציה) כתוצאה מכך נפתחת תעלת סידן והוא נכנס פנימה. והוא הסטימולנט בתאי  $\beta$  לזירוז הפרשת וסינתזת אינסולין. גלוקוז מעכב הפרשת גלוקגון באפקט הפוך כיוון שהוא מעלה אינסולין והאינסולין מדכא את הפרשת ויצור גלוקגון.

### השפעות גלוקגון.

לגלוקגון יש איבר מטרה חשוב אחד וזה הכבד. השפעול מביא ליצירת cAMP בכבד וזה גורם כמו אפינפריין בכבד כלומר, פרוק גליקוגן וזירוז גלוקונאוגנזה. כך שבכבד אפינפריין וגלוקגון מבצעים את אותה פעולה. הסטימולנט לגלוקגון זה ירידה ברמת הגלוקוז והאפינפריין זה סטרס ממאמץ גופני וכו'.

### השפעות של אינסולין.

לאינסולין יש מספר אפקטים הראשון הגברת קליטת גלוקוז על ידי שריר השלד. שריר חלק ורקמת השומן. הקליטה נעשית על ידי נשאים או טרנספורטרים. ויש סידרה שלמה של נשאים כאלו שהם 6 במספר הנקראים GLUT-1 עד GLUT-6.

הם נבדלים זה מזה באפיניות לגלוקוז עם האפיניות מאד גבוהה הקישור היה גם בריכוז נמוך בדם של גלוקוז ואם היא נמוכה אז רק בריכוז מאד גבוה. GLUT-1 נמצא בכל הרקמות כולל במוח והאפיניות שלו לגלוקוז מאד מאד גבוהה. ריכוז הגלוקוז בדם הוא בערך 5mM – ה km של GLUT-1 הוא 1mM כלומר, גם בריכוז נמוך זה, הטרנספורטר יעבוד (האדם לא יעבוד במצב זה).

האינסולין משפיע על טרנספורטר שנקרא GLUT-4 המוגבל לשרירי שלד, שריר הלב ורקמת שומן. ה – GLUT-2 הוא פועל באפיניות מאד נמוכה כלומר, שהריכוז לגלוקוז גבוה בצורה משמעותית הוא נמצא בכבד שם יש הרבה גלוקוז. וגם בתאי  $\beta$  בעצמם שהם מקבלים את הסיגנל של עודף גלוקוז.

ה – GLUT-4 כפי שצינו מצוי במספר רקמות קטן אך בעלות מאסה גדולה כך שהוא משרת אחוז לא קטן של רקמות מבחינת משקל. הטרנספורטר חוצה את קרום התא 12 פעמים. קיים סידור שאין אינסולין הטרנספורטר עובר תהליך של אנדוציטוזה כך שהוא ניכנס פנימה בסיקולה הכוללת את הטרנספורטר וכך הוא לא מסוגל לתפקד בטרנספורט של גלוקוז.

האינסולין מפעיל טרנספורטרים אלו על ידי הבאתם לקרום התא. האינסולין גם מגביר את ביטוי הגן ליצירת GLUT-4 וגם מגביר את יציאתו בהשתלבותו בקרום התא. כך שיוכל לשמש לטרנספורט של גלוקוז. בכבד האינסולין פועל הפוך מאפינפריין וגלוקגון כלומר, הוא מגביר את הסינתזה של גליקוגן ויעכב את הפרוק של גליקוגן, וזאת במספר דרכים. בהתחלה הוא משפעל פוספו די-אסטראז (PDE) המפרק cAMP מונע שיפעול גליקוגן פוספורילאז. כמו כן הגליקוגן סינתז מופעל על ידי כך ש – PKA לא מזרחן אותו. (ה – PKA משופעל לזרחן על ידי cAMP) הגליקוגן סינתז מזרחן לא רק על ידי PKA אלא גם על ידי פרוטאין קינאז שני שגם אותו מנטרל האינסולין.

ברקמת שומן כניסת הגלוקוז מוגברת גם שם יש שפעול של PDE ואז המאזן עובר מפרוק שומנים לסינתזה של שומנים, שלזה צריך גליצרול וחומצות שומן ששניהם נוצרים מגלוקוז. בשריר השלד שוב עליה בקליטה של גלוקוז ובסינתזה של גליקוגן לאינסולין יש אפקט נוסף במנגנוני בניית הרקמות, אינסולין מגביר את התהליך של התרגום (יצירת חלבון מה – mRNA) על ידי הגברת האנזימאציה והאלונגציה של החלבון. על ידי השפעה על חלבוני הריבוזומים כך שהתרגום מהיר יותר. זו השפעה כללית ולא על חלבונים ספציפיים.

## מנגנון פעולת האינסולין.

האינסולין נקשר לרצפטור בעל פעולת של טירוזין קינאז שהוא בעל מבנה דימרי. הרצפטור מזרחן את עצמו. באזורים של SH2 השליח המשני הוא פוספוליפיד וכפוספוליפיד הוא נשאר בתוך קרום התא. השליח הזה נקרא פוספטידיל אינוזיטול 3, 4, 5 טריפוספט. ( $PI_{3,4,5}P_3$ ).

הוא נוצר מ-  $PI_{4,5}P_2$  ( $PIP_2$ ) שעליו דיברנו כחומר מוצא לפוספוליפאז C 1 -  $IP_3$  המעלה את ריכוז הסיידן. כש-  $PIP_2$  עובר זירחון על ידי פוספטידיל אינוזיטול 3 פוספט ומקבלים  $PI_{3,4,5}P_3$  והוא אחראי כמעט לכל הפעולות שהזכרנו. את זה הוא עושה על ידי חלבונים המכירים אותו ואחד מהם הוא סוג מסוים של פרוטאין קינאז והוא הראשון בקסקדות של הרבה פרוטאין קינאזות. האנזים  $PI_3-K$  (קינאז) הוא בעל אזור SH2 ועובר הפעלה עקב קישור של אינסולין לרצפטור.

## השחלה.

הגונדות שהן השחלה והאשך הם בעלות תפקיד כפול מצד אחד הפרשת הורמונים ומצד שני יצור גמטות מוכנות להפריה. ההורמונים החשובים ביותר שמיוצרים בגונדות הם הורמוני סטרואידים המגיעים לזרם הדם ומשם לאברי מטרה שונים. נוסף על כך ההורמונים הגונדיים משחקים תפקיד מרכזי בהתפתחות הגמטות. יש להם אפקט אוטוקריני או פרקריני בגונדות עצמן. יש הבדל עקרוני ביותר בין המערכת בזכר ובנקבה מבחינת רגולציה.

האשך מתחיל לתפקד עם ההתבגרות המינית ופועל בצורה פחות או יותר קבועה מאז. לעומת זאת בנקבה תפקוד השחלה הוא מחזורי כמו שנראה תפקיד מחזורי זה הרבה יותר מסובך לרגולציה. תפקוד קבוע יכול להיות מושג על ידי מנגנוני משוב שלילי פשוטים. לעומת זאת בווסות של תהליך מחזורי צריך גם מנגנוני משוב שליליים וגם מנגנוני משוב חיוביים. בזכר קיימים באשך מאז תחילת הבגרות המינית תאים דיפלואידים המתחלקים כל הזמן והם המקור לתאי הזרע. חלק מהם עולים על מסלול של מיוזה וחלק ממשיכים להתחלק וזה קורה כל עוד המערכת פעילה.

בנקבה תאי הביצה נוצרים גם מתאים דיפלואידים מתחלקים אלא שתהליך זה קורה בשלב הרבה יותר מוקדם שזה בשלב העובר. כשתינוקת נולדת אין לה ולא היו לה יותר תאים דיפלואידים מתחלקים שמהם היו תאי ביצה, ובשחלותיה יש את כל תאי הביצה שהיו לה אי פעם. התאים הללו עדיין לא בשלים אך הם התחילו את המיוזה וליתר דיוק הפרופזה של החלוקה המיוטית הראשונה. בשלב זה תאי הביצה יכולים להתקיים עשרות שנים והמשך המיוזה קורה עם בכלל רק בתהליך הביוץ.

בזכר מבחינת המבנה יש צינוריות זרע בתוכם נוצר הזרע הם צינוריות ארוכות ומפותלות הדחוסות באשך. בין הצינורות נמצאים התאים האנדוקריניים המייצרים את ההורמונים. כלומר, יש מדור שאחראי ליצירת הגמטות ומדור שיוצר הורמונים. בניגוד לכך בנקבה כל תא ביצה מצויד בתאים אנדוקריניים פרטים משלו מבנה זה נקרא זקיק Follicle הנוזל מצטבר בזקיק רק בשלב התפתחותי מאוחר יותר. הזקיק הפשוט ביותר כולל שכבה אחת של תאי מעטפת. תאים אלו מתרבים עם התפתחות הזקיק ובזקיק בוגר באישה המעטפת כוללת יותר מ- 50 מיליון תאים.

כשתינוקת נולדת רוב תאי הביצה שלה כבר כלואים בתוך זקיק של לפחות שכבה אחת. שאר תאי הביצה שלא עטופים בלידה רוכשים מעטפת ב- 6 חודשים הראשונים לחייה. מספר תאי הביצה שנמצאים בתינוקת בעת הלידה זה 2 מיליון. מתוכם רק כ- 500 עוברים ביוץ. בתום תקופת הפוריות אין יותר זקיקים בשחלה שאר הזקיקים מתנוונים. התנוונות זאת לא קוראת בשלב הראשוני אבל כשזקיק מתחיל להתפתח הוא מיועד לעבור התנוונות.

תהליך זה קורה כבר לפני ההתבגרות המינית. עם תחילת התפקוד של השחלה יש רק כ- 400 אלף זקיקים כלומר כ- 20% בלבד. לתהליך התנוונות זה קוראים אטרזיה Atresia (אי פתיחה כיוון שבביוץ נפתח הזקיק יוצאת הביצית). הזקיק יכול לשבת בצורתו הפשוטה עשרות שנים כשהוא מתחיל להתפתח

אם הוא מגיע להבשלה. זה תהליך ממושך הלוקח בערך שנה שבה רוב הזמן מתקדם לשלבי ההתפתחות הראשונים ביותר.

השחלה בנויה מרקמת חיבור בחלק ההיקפי היא צפופה ובתוכה משובצים הזקיקים בחלק היותר הפנימי התאים לא צפופים. בצד אחד של השחלה יש פתח דרך המערכת הצפופה משם נכנסים כלי דם ועצבים המסתעפים כלפי ההיקף של השחלה.

### שלבי התפתחות הזקיק.

השלב הפשוט ביותר הוא זקיק קדמוני (Primordial) הוא בנוי מתא ביצה המוקף בשכבה אחת של תאים שטוחים. ממברנה בזאלית נוצרת בין רקמה של התאים האפיתליאלים לתאי רקמת החיבור בה הזקיק. התאים המקיפים את הביצה הם תאי גרנולוזה. וזה אחד משני סוגי תאים אנדוקריניים של הזקיק.

השלב הבא הוא זקיק שמתחיל להיפתח ומוזה או שמגיעים להבשלה או שמתנוונים. השלב הקדמוני קיים לאורך זמן רב מאוד. השלב הזה של הזקיק הראשוני Primary התאים המקיפים מתחילים להתרבות יש הגבלה של תא הביצית. גם כאן יש רק שכבה אחת אך שונה. כאן יש גם שכבה נוספת הנקראת Zona Pellucida שהיא בין הביצה לתאי הגרנולוזה. זו שכבה חלבונית שמופרשת מהביצה. תפקידה של הזונה פלוסידה משמשים לאחר הביוץ בתפקיד של "רצפטורים" לתאי הזרע.

השלב הבא הוא זקיק שניוני Secondary שם יש מבנה הרבה יותר מסובך תאי הגרנולוזה מתרבים וכבר יש מספר שכבות שלהם בנוסף לתאים של רקמת החיבור. התאים הסמוכים לתאי הגרנולוזה עוברים תהליך של דיפרנציאציה ויוצרים תאי תקע Theca שהם גם תאים אנדוקריניים המשתתפים ביצור ההורמונים של השחלה. בשלבים מאוחרים יותר נוצרות עוד שבות של Theca אך מספרם לא גדל בצורה דרמטית בשלב הזה תא הביצה גדל וקוטרו מוכפל. מהמצב של 40 מיקרון בקדמוני ל – 80 מיקרון בשניוני וזה כל ההגדלה של תא הביצית.

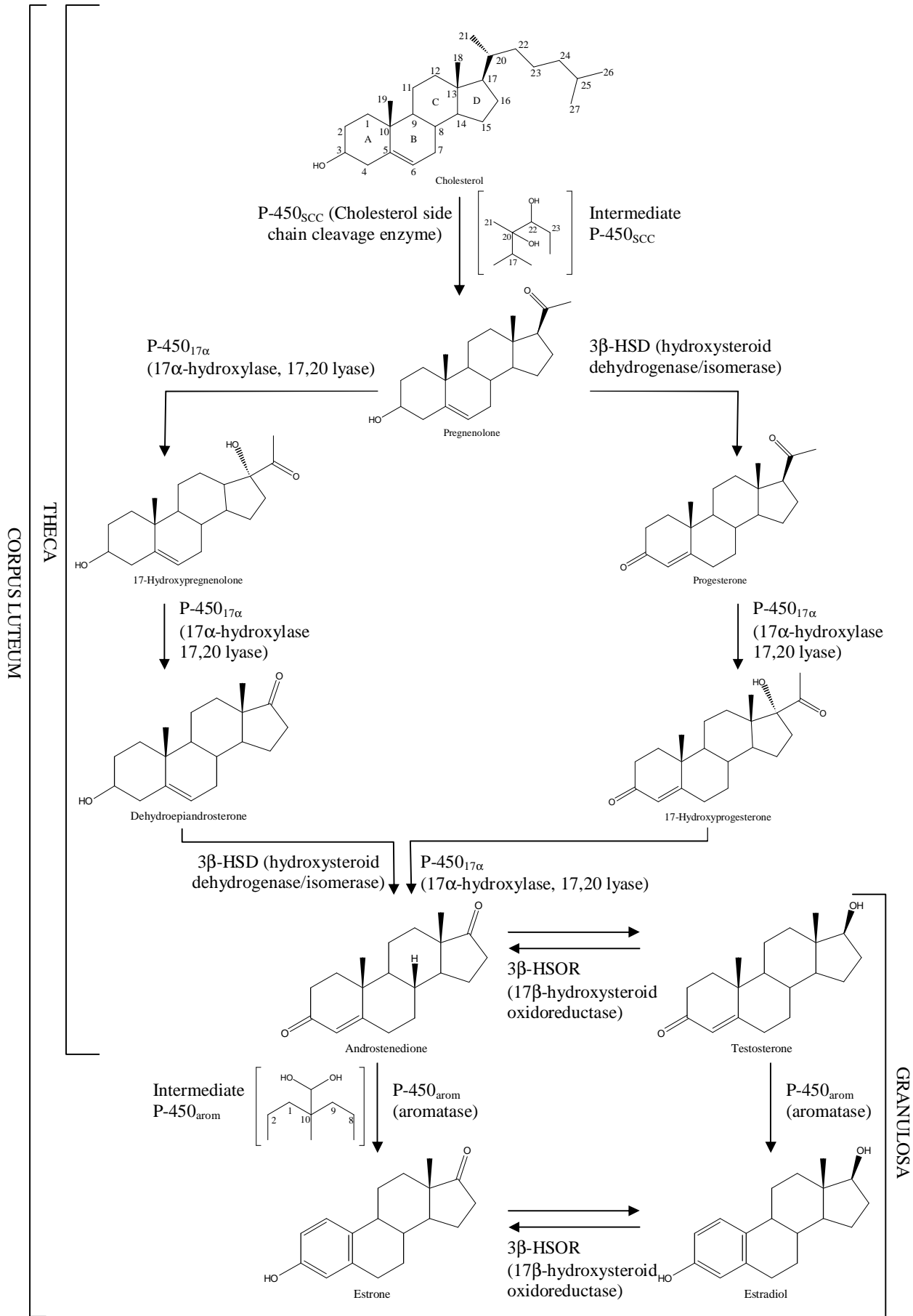
השלב הבא זקיק שלישוני Tertiary מספר התאים שמקיף את הביצה גדל בעיקר תאי הגרנולוזה המתרבים מהר מאד. הדבר הבא הוא התחלת היווצרות של אנטרום (Antrum) שזה החלל הפנימי המלא בנוזל. חלל זה הלך וגדל כך שבזקיק בשל, הוא רוב נפח הזקיק. נוזל זה הוא תסנין של פלזמה ותוצרים של תאי גרנולוזה ותאי Theca. הגבול להתפתחות כלי דם זה עד ה – Basal Lamina כלומר, לתא ה – Theca יש כלי דם בעוד שלתאי הגרנולוזה אין. תאי ה – Theca מתחלקים לשנים פנימיים המשמשים כאנדוקריניים וחיצונים הדומים יותר לרקמת החיבור. משלב זה ואילך הגידול בזקיק זה בכמות השלב הנקרא Grafian Follicle בו יש גדילה גדולה מאד של האנטרום והביצה מוקף במעט גרנולוזות במעין חצי אי וזה כמעט המצב הבשל והגידול הוא בכמות תאי הגרנולוזה ובכמות הנוזל באנטרום.

ניתן להכין סכמה של התפתחות הזקיק ביחס לזמן לפי מספר תאי גרנולוזה וקוטר התא. סקלת הזמן של 0 עד 85 יום מהתחלת יצירת האנטרום. כלומר, מתחילת יצירת האנטרום של זקיק שניוני עד הביוץ זה לוקח כ – 85 יום. עד יצירת זקיק שניוני ניקח כ –  $\frac{3}{4}$  שנה ומשם עד הסוף זה לוקח 3 חודשים. קוטר הזקיק השניוני הוא 0.12 מילימטר ויש  $10^3$  תאי גרנולוזה. בשלב הסופי יש בערך 50 מיליון תאי גרנולוזה וקוטרו 16 עד 20 מ"מ שרובו נפח האנטרום.

המתחור באישה אורך חודש והוא נקבע מתחילת הווסת, הביוץ קורה כשבועיים אחרי התחלת הווסת. הווסת רלוונטית לסיום מחזור הביוץ הקודם אך היא נוחה לסימון המחזור החדש. במשך השבועיים שמקדימה את הביוץ יש עליה מ – 370 אלף ל – 50 מיליון בתאי הגרנולוזה והקוטר מ – 2 מ"מ עד לקוטר הסופי של 16 עד 20 מ"מ. כדי להגיע למצב של הזקיק הזה (של 2 מ"מ) לוקח בערך שנה.

### סינתזת הורמונים.

דף של כל הריאקציות והאנזימים בעמוד הבא:



כפי שאמרנו יש שני סוגים של תאים אנדוקריניים בזיקה הגרנולוזה וה – Theca וביחד הם משתפים פעולה ביצור ההורמונים הסטרואידים. רוב האנזימים המשתתפים ביצירת ההורמונים סטרואידים הם זהים לאלו שבקורטקס של האדרנל אך יש כמה שלא מופיעים באדרנל. גם כאן החומר המוצא הוא כולסטרול המיובא מהדם דרך LDL. האנזימים הזהים באדרנל ובגונדות הם מאותו גן.

בשלב הראשון הכולסטרול עובר חיתוך של השרשרת הצדדית. כך שנשארת שרשרת של 2 פחמנים במקום 8. תהליך החיתוך כולל 2 הידרוקסילציות וחמצון פלוס חיתוך התוצאה היא Pregnenolone. התוצר החשוב של הזיקה הוא אסטרדיול. הסינתזה שלו משתתפת שתי השכבות גם ה – Theca וגם הגרנולוזה.

מספר השלבים הגדול יותר קורה ב – Theca ושם מתרחש החיתוך של הכולסטרול ל – Pregnenolone על ידי האנזים P-450<sub>sc</sub> שהם בעלי טבעת ההם פורפורינת בתור קבוצה הנחוזה לריאקציה של ההידרוקסילציה.

מהפרגנינולון אנו מקבלים בעזרת 3 $\beta$ -HSD ההופך את ההידרוקסיל לקרבוניל שמזיז את הקשר הכפול מטבעת B לטבעת A התוצר הוא Progesterone גם שלב זה נעשה בתאי Theca. השלב הבא זה האנזים P-450<sub>17 $\alpha$</sub>  המבצע הידרוקסילציה במקום 17 וחיתוך בין פחמן 17 ל – 20 בשלב השני השולט בגונדות. תוצר השלב הראשון הוא 17 הידרוקסי פרוגסטרון והשלב השני נותן אנדרוסטנדיון Androstenedione שהוא רק בעל שלד אנדרוגני.

להגיע לתוצר זה יש גם מסלול חילופי בו שני האנזימים השני והשלישי שהזכרנו קודם פועלים בסדר הפוך ואז מקבלים קודם 17 הידרוקסי פרגנינולון ממנו מקבלים דה-הידרו הפיאנדוסטרון וממנו מקבלים את ה – Androstenedione על ידי האנזים השני כל אלו קורים בתאי Theca.

בשלב הבא יש אנזים המטפל בטבעת D הנקרא 17 $\beta$  הידרוקסי סטרואיד אוקסידורדוקטאז 17 $\beta$ -HSOR זה אנזים הפיך ההופך את הקרבוניל בעמדה 17 להידרוקסיל ולהפך. התוצר הוא טסטוסטרון שזה התוצר העיקרי של האשך. אך כאן אנו מדברים על השחלה גם זה עדיין בתאי Theca שהם בעצם מיצרים אנדרוגנים. כאן נכנסים לפעולה הגרנולוזות שהם הופכים את האנדרוגנים לאסטרוגנים. האנזים הראשון כאן הוא ארומטאז ההופך את טבעת A לארומטית. כאשר זה פועל על אנדרוסטרדיון אנו מקבלים Estrone ההתמרה המתילית חייבת לרדת עקב הארומטיזציה והקרבוניל הופך להידרוקסיל. סילוק הפחמן הזה היא על ידי שתי הידרוקסילציות ודה-קרבוקסילציה להוצאת CO<sub>2</sub> וכך מתפנה ארכיות ליצירת עוד קשר כפול.

האנזים נקרא P-450<sub>arom</sub> התוצר הוא אסטרוגן הוא מכיל 18 פחמנים וטבעת A היא ארומטית. על ידי האנזים 17 $\beta$ -HSOR שהזכרנו קודם אנו מקבלים אסטרדיול גם כאן יש אפשרות למסלול נוסף כך שאנדרוסטרדיון הופך לטסטוסטרון ומשם על ידי P-450<sub>arom</sub> מקבלים את האסטרדיול. האסטרדיול הוא התוצר העיקרי של הזיקה.

ניתן לראות שיש עליה ברמת האסטרדיול בשבועות שבהם צומח הזיקה. בכל מחזור ביוץ מבייץ רק זיקה אחד באדם בחולדה 11 זקיקים בכל מחזור רוב הזקיקים נידונו להתנוונות. גם בשלב האחרון יש תהליך של סלקציה. אנו רואים שבועיים לפני הביוץ יש כמה זקיקים שמתחילים להתפתח אך כולם חוץ מאחד מתנוונים ונופלים.

כשזיקה נבקע והביצית יוצאת החוצה התאים האנדוקריניים ממשיכים בתפקידם. מהתאים האנדוקריניים נוצר הגופיף הצהוב המייצר הורמונים אחרים התוצר העיקרי שלו הוא פרוגסטרון. בבני אדם הוא מיצר גם אסטרדיול (ברוב בעלי החיים כמעט או כלל לא) אך בעיקר פרוגסטרון החיוני להכנת רירית הרחם להשתלת העובר ההתחלתי וגם להמשך ההתפתחות. בבני אדם הגוף הצהוב אחראי ליצור פרוגסטרון רק בשליש הראשון של ההיריון ואז השליה הופכת לספק הפרוגסטרון.



דיברנו על כך שבזיקוק יש חלל אם נוזל ולכן זה נחשב זקיק. אנו מגדירים את זה כזקיק עוד לפני יצירת החלל הפנימי.

### גונדוטרופינים.

הזכרנו שההיפופיזה הקדמית מייצרת שני הורמונים שהם גונדוטרופינים כלומר, סטימולטורים לגונדות והם ה- LH וה- FSH השמות שלהם נגזרים מפעולתם בנקבה. LH הוא לוטיניזינג הורמון ו- FSH הוא פוליקול סטימוליטינג הורמון. הגונדוטרופינים נעשים רלוונטים רק בשלב מאוחר יחסית של התפתחות הזקיק רק כאשר מקבלים זקיק שניוני Secondary Follicle. ה- LH משפיעים על רצפטורים ב- Theca ול- FSH בגרנולוזה.

הורמונים אלו הם גליקופרוטאינים כלומר חלבונים בעלי שרשראות סוכריות. הם בנויים משתי שרשראות  $\alpha$  ו-  $\beta$ . שרשרת  $\beta$  שונה בין LH ו- FSH שרשרת  $\alpha$  לעומת זאת זהה ביניהם וגם בהורמון THS. הפעילות תלויה במבנה המרחבי של ההורמון הדימרי וכיוון ש-  $\beta$  שונה יש שוני בספציפיות של כל הורמון לרצפטור שלו. ה- LH ו- FSH נוצרים באותו תא היפופיזרי תא זה נקרא גונדוטרוף Gonadotroph.

בתאי התקע Theca, LH משפעל אדינלאט ציקלאז ומעלה cAMP. יש כאן דמיון לביו-סינתזה של קורטיזול. בתאי התקע יש אפקט מהיר מאד הנובע מהכנסת כולסטרול למיטוכונדריה הפנימית להיכן שנמצא האנזים P-450<sub>SCC</sub>. חדירה זו מוגברת על ידי זירחון של Star שהוא נשא של הכולסטרול למיטוכונדריה הפנימית.

הרמה השנייה היא השפעה ברמת שיעתוק. ה- cAMP מגביר שיעתוק של 3 מהאנזימים הנחוצים לסטראוגנזה P-450<sub>SCC</sub>,  $3\beta$ -HSD ו- 17 Hydroxylase. (אותם גנים באדרנל) ה- FSH בתאי הגרנולוזה גם משפעל אדינלאט ציקלאז והוא מגביר את הביטוי של הארומטאז ההופך אנדרוגנים לאסטרוגנים.

בנוסף לזה FSH דרך cAMP גורם לסינתזה של כמה חלבונים. אחד מהם הוא גורם גדילה הנקרא Insulin like GF בקיצור IGF. למעשה יש שני סוגי IGF 1 ו- 2 שהם הומולוגיים ופועלים דרך אותו רצפטור ברוב האורגניזמים יש IGF<sub>1</sub>. באשה בשחלה יש IGF<sub>2</sub> והוא משתף פעולה בשיעתוק גנים שונים כולל ארומטאז.

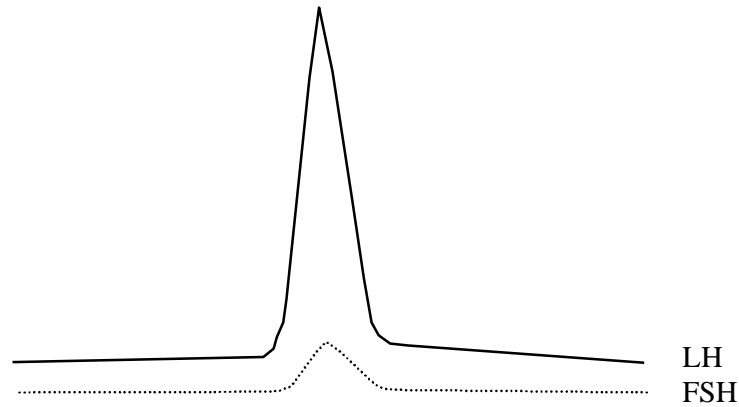
ההשפעה של cAMP וה- IGF על שיעתוק הארומטאז היא סנרגיסטית ה- IGF גם משפיע על התרבות (פרוליפרציה) של תאי הגרנולוזה כלומר, ההשפעה היא בעקיפין של ה- FSH שמתחיל להשפיע שיש 1000 תאי גרנולוזה ואחרי שלושה חודשים יש 50 מיליון ה- IGF הוא אחד התורמים לכך.

בתאי הגרנולוזה רוב הזמן יש רצפטור ל- FSH אך לא ל- LH אך סמוך לביוץ כשהזקיק קרוב להבשלה מופיעים רצפטורים ל- LH גם בתאי הגרנולוזה וביטויים מזורז על ידי פעולה משותפת של cAMP ו- IGF. ה- FSH גם חיוני להופעת האנטרום.

מתברר ש- IGF פועל גם על תאי ה- Theca (אפקט פרקיני) גם שם יש שיתוף פעולה בין ה- IGF ל- cAMP המתבטא בביטוי הגן ל- P-450<sub>SCC</sub> בביטוי שלו יש השפעה סינרגיסטית ל- IGF & cAMP השפעה שנייה משותפת היא בביטוי של Star שם IGF ו- cAMP משתפים פעולה להגברת ביטוי Star.

הופעת רצפטורים ל- LH בגרנולוזה חשובים עקב כך שהביוץ נגרם על ידי LH ובתהליך זה משתתפים גם הגרנולוזה וגם ה- Theca ולכן זה חיוני שלשניהם יהיו רצפטורים ל- LH.

בזמן המחזור רמת ה- LH וה- FSH יוצרים עליה באמצע המחזור בביוץ.



באדם החלקים שווים בבעלי חיים שונים יש יחסים שונים. בפרות זה 4 ימים לפני ושבועיים אחרי וכו'.

לשיא ה- LH – בביוץ קוראים LH Peak או LH Surge והוא נמשך בבני אדם יום. כך שיום ללפני ויום אחרי זה קצת מעל הרמה הבזאלית. בחולדה העלייה הזו נמשכת שעה. ב- FSH העלייה קטנה בהרבה באדם בבעלי חיים אחרים השיא של FSH יכול להיות גדול כמו שיא ה- LH.

בביוץ כלולים שני דברים:

- א. תא הביצה יוצא החוצה ומתחיל לזוז לכיוון הרחם לשם כך הוא צריך להשתחרר מהתאים העוטפים אותו ושהיה בקיעה בדופן הזקיק.
- ב. משתנה התפקוד של התאים האנדוקריניים כלומר, ב- Theca ובגרנולוזה.

בבני אדם לוקח לתא הביצה 5 ימים להגיע עד לרחם אם הוא עבר הפריה הוא מסתובב ברחם עוד יומיים ואז מתחיל את ההשרשה ברירית הרחם. אם לא עבר הפריה הביצה מתה אחרי פחות מ- 24 שעות כלומר, ההפריה חייבת להיות פחות מ- 24 שעות מהביוץ כלומר, ההפריה חייבת להיות בדרך בתחילת צינור הביצית.

משך הזמן שתאי הזרע מתקיימים במערכת המין של האישה זה 3 ימים. זקיק שמגיע לבשלות הוא סמוך להיקף השחלה ואפילו בולט מקו השחלה. בעוד שזקיקים קטנים הם רחוקים יותר בזקיק הבשל הוא כל כך קרוב לקצה כך שכמעט אין רקמה חיבורית בינו לבין החלל. החלק של צינור הביצים הקרוב לשחלה הוא מורחב בצורת משפך ולכן הוא נקרא חצוצרה וזה נותן כיווניות לתא הביצה. בחולדה יש קרום סביב השחלה המכוון את הביצה.

מי שמשפיע על כל הביוץ זה ריכוז גבוה של LH יש כאן עקרון של כמות שהופכת לאיכות כיוון ש- LH בריכוזים מאד גבוהים נותן אפקט שונה מאשר בריכוז הבאזלי. אפקטי הביוץ הם שונים בצורה איכותית השליח המשני הוא אותו שליח cAMP אך הכמויות הגדולות מביאות לאפקטים שונים.

דבר ראשון תא הביצה צריך לצאת מתאי הגרנולוזה העוטפים אותו. תאים אלו צריכים להתרופף בשביל זה ובהשפעת שיא ה- LH. תאים אלו מוצרים ומפרישים חומצה הילורונית (Hyaluronic Acid) שהיא פולימר סוכרי המצטבר בין התאים ושובר את הקשרים שביניהם. כך נשאר תא מידע עם שכבה דלילה של מספר תאים ושכבה זו נשארת על הביצה גם שהיא יוצאת. על השחרור יש השפעה נוספת לא רק מכנית כתוצאה מכך הביצה מתקדמת במיוזה כיוון שבזקיק הביצית תקועה בפרופזה של החלוקה המיוטית הראשונה לאחר איבוד המעטפת.

עוד לפני היציאה מהזקיק יש התקדמות בחלוקה עד המטפזה של החלוקה המיוטית השנייה. מסתבר שהתאים שהקיפו את תא הביצה הפעילו עיכוב על המשך חלוקת ההפחתה ושעיקוב זה נעלם יש התקדמות במיוזה (זה נכון רק בזקיקים מפותחים. אנו לא יודעים מה עוצר את המיוזה בשלבים הראשונים של הזקיק רק בזקיק בשל זה התאים הללו).

המעכב שמגיע לתא הביצה ומעכב את המיוזה זה cAMP. מסתבר שתא הביצה קשור לתאי הגרנולוזה שמקיפים אותו בצמתי מרווח (GJ) Gap Junctions וגם תאי הגרנולוזה כולל אלו שבהיקף הזקיק קשורים גם בצמתי מרווח. כך שהביצה והתאים הללו נותנים רשת של GJ מאפשרת מעבר של מולקולות עד 1000-1500 דלתון ו- cAMP עובר בקלות דרך GJ אלו ומגיע לתא הביצה. בזקיק הבשל cAMP זה הוא שמונע מהביצה להמשיך בחלוקת ההפחתה ברגע שנישבר הקשר בין יותר cAMP ואין עיכוב.

אם תא ביצה לא עובר הפריה הוא מת באותו שלב של מטאפזה II. אם הוא עובר הפריה היא זו שגורמת לו לסיים את חלוקת ההפחתה השנייה. החלוקה היא סימטרית מבחינת הגרעין אך לא מבחינת הציטופלזמה. יש תא אחד שמכיל רק גרעין ונקרא פולר בודי Polar Body ותא ביצית עם ציטופלזמה הממשיך להתחלק הלאה.

תא הביצה לאחר שהוא נפתר מתאי הגרנולוזה צריך לצאת מהדופן של הזקיק. בתהליך הביוץ מקום מסוים בהיקף הזקיק נעשה מאד דק ודרכו יוצאת הביצה החוצה. אך כדי לעבור את הדופן נחוץ פרוק של המטריקס הבין תאי שבין התאים שיוצרים אזור זה. מכאן הביוץ מלווה ביצירה של חלבונים פרוטאוליטיים המפרקים את ה- ECM ומאפשרים את יציאת תא הביצית החוצה.

התאים האנדוקריניים שהקיפו את הביצה משנים בשלב זה את תפקידם. תאי ה- Theca לא משתנים בהרבה הם הופכים כולסטרוול לאנדרוגנים כמו מקודם. אך בתאי הגרנולוזה יש שינוי דרסטי הם מתחילים לבטא שני אנזימים שלא היו מבוטאים קודם והם נחוצים לסינתזה של פרוגסטרון וזה ה- P-450<sub>SCC</sub> וה- 3β-HSD. בנוסף הם מתחילים לבטא גם Star. בפרוגסטרון הוא התוצר החשוב ביותר של המבנה לאחר הביוץ שזה הגוף הצהוב (CL) Corpus Lutum.

הארומטאז ממשיך להיווצר ולכן הגוף הצהוב ממשיך ליצר אסטרוגנים דופן הגוף הצהוב הרבה יותר עבה מזה של הזקיק וזה לא בגלל התרבות (אין פרוליפרציה) אלא התאים גדלים עקב יצור הפרוגסטרון. הם הופכים לתאי לוטאילים ולזה קוראים לוטאיניזציה ומכאן שמו של ההורמון LH.

בזקיק כלי דם לא עוברים את הלמינה בין ה- Theca לגרנולוזה. ב- CL כלי הדם צמודים בצורה אינטנסיבית לתאים שהיו גרנולוזה וכך יש שם הכי הרבה קפילרות לכל גרם רקמה בגוף וזה קורה לאחר הביוץ. הדבר חשוב כיוון שכולסטרוול מגיע מ- LDL הנמצא בדם. זה גוף גדול והוא לא יכול לעבור לגרנולוזה בדיפוזיה ולכן יש צורך רב בצמיחת קפילרות של כלי הדם והוא גם עוזר להביא את הפרוגסטרון שנוצר למחזור הדם הכללי. כבעלי חיים רבים התאים מתערבבים בעוד שבאשה יש הפרדה ביניהם גם ב- CL.

תאי הגרנולוזה מאבדים את הרצפטור ל- FSH בלוטאיניזציה אך ממשיכים להזיק את הרצפטור עבור LH כך שה- LH ממשיך להשפיע על שני סוגי התאים. ה- LH הוא ההורמון הסטימולטורי של ה- CL. הרמה הנמוכה של ה- LH לאחר הביוץ תומכת ב- CL במשך התקופה שהוא קיים.

מבחינת הורמונים סטרואידים בחלק הראשון של המחזור יש עליה באסטרדיול שהמקסימום לפני הביוץ הפרוגסטרון הוא ברמה מאד נמוכה בהתפתחות הזקיק. לאחר הביוץ יש עליה גדולה מאד ברמתו עקב הלוטאיניזציה. עם הביוץ רמת האסטרדיול יורדת ולאחר מכן יש התאוששות כי תאי ה- Theca ממשיכים ביצור אנדרוגנים והגרנולוזות ממשיכים ביצור ארומטאז ויצור אסטרדיול.

במחזור ללא הריון ה- CL לא מחזיק מעמד וחדל לתפקד ויש ירידה גדולה בפרוגסטרון ולטווח ארוך התאים של ה- CL מתים. אם יש הריון ה- CL לא מתנוון הוא ממשיך לתפקד (כבעלי חיים מסוימים כל ההיריון) בשליש הראשון של ההיריון בבני אדם לצורך הספקת פרוגסטרון. החיוני להכשרת הרחם לקליטת הביצית ולתמיכה בהריון.

ההצלה של ה- CL במקרה של הריון שונה ממין אחד לאחר אך אם אין הריון נוצר בסביבת השחלה אחד הפרוסטגלנדינים הנקרא PGF2α והוא באופן אקטיבי תורם להפסקת התפקוד של ה- CL הנקרא Luteolysis.

העובר מתחיל את ההשרשה שלו שבוע לאחר הביוץ בעובר יש שני חלקים האחד ממנו תפתח השליה ומהשני יתפתח הוולד. החלק שממנו תתקבל השליה הוא זה שעובר חלוקות מהירות יותר בהתחלה. אותה שליה מפרישה הורמון הדומה ל – LH הבנוי משתי יחידות  $\alpha$  ו –  $\beta$  שהם גליקופרוטאינים והורמון זה מסוגל לשפעל רצפטורים ל – LH. הורמון זה נקרא Human Chorionic Gonadotropine (hCG).

הורמון זה הוא הנבדק בכל בדיקות ההיריון ורמתו ניתנת למדידה יום או יומיים לאחר ההשרשה. (הבדיקה היא לתת היחידה  $\beta$ ). הרצפטורים ל – LH נשארים גם בתאי ה – Theca וגם בתאי הגרנולוזה. ה – LH מההיפופיזה לא נמצא בריכוז מספיק כדי להחזיק את ה – CL הרבה זמן וכאן בא העובר שיוצר את ההורמון hCG הדומה ל – LH כדי להחזיק את ה – CL זמן רב יותר.

ה – hCG נוצר מרקמה מאד קטנה בהתחלה אך הוא מאד ארוך חיים זמן מחצית החיים שלו זה 36 שעות. (בהשוואה ל – LH בעל זמן מחצית חיים של חצי שעה). העמידות הזאת נובעת עקב השרשראות הסוכריות כך שהאורך והמורכבות היא הרבה יותר גדולה מאשר בגונדוטרופינים ההיפופיזריים.

כך ההצטברות בדם היא גבוהה למרות שבהתחלה קצב הסינתזה נמוך. הרמות הגבוהות של hCG הם בשליש הראשון של ההיריון ולאחר מכן יש ירידה כיוון שה – CL יצר (אסטרדיול ופרוגסטרון). אך היעילות נמוכה עבור כל יחידת משקל אך שליה מפותחת היא מספיק גדולה כדי ליצור כמויות גדולות יותר מ – CL. הירידה נובעת לאחר הלידה לאחר שהשליה יוצאת. יש בעלי חיים שבהם המצב שונה ברוב בעלי החיים ה – CL ממשיך ליצור פרוגסטרון עד סוף ההיריון.

השיא LH במחזור דורש רגולציה הנוצרת עקב מנגנוני משוב שהם מסובכים בנקבה. אסטרדיול הוא הרגולטור החשוב ביותר של הגונדוטרופין הוא משפיע בכמה אופנים הראשון משוב שלילי על ההיפותרמוס. ההיפותרמוס מייצר הורמון שעושה רגולציה על הגונדוטרופינים (GnRH). כך שהוא גורם לסטימוולציה.

אסטרדיול מעכב יצור והפרשה של GnRH כך שמופרש פחות ממנו שאסטרדיול מאד גבוה בהריון למשל, בסוף זה פי 10 מהרמה במחזור. במצב זה סינתזת GnRH מדוכאת ואין התפתחות זקיקים. כתוצאה מכך אין LH ו – FSH ה – hCG יכול להחליף את ה – LH אך לא את ה – FSH ולכן אין זקיקים.

הגלולה למניעת הריון מכילה אנלוגים לאסטרדיול ופרוגסטרון. שהם מסוגלים לשפעל את הרצפטורים המתאימים ובכללם גורמים לעיכוב GnRH ועיכוב ביצור גונדוטרופינים והתפתחות זקיקים. התרופה נספגת במעני ועוברת לכבד וצריך שהאנלוגים לא יעברו שם מטבוליזם. לצורך דיכוי הביוץ אין צורך בפרוגסטרון הסינטטי אך מכניסים אותו לא בגלל עיכוב הביוץ אלא משיקולים של פעילות על אברי מטרה.

בתופעה ההפוכה שיש מעט אסטרדיול GnRH מיוצר בכמויות גדולות מהרגיל וכתוצאה מכך ה – LH וה – FSH גם מופרשים בריכוז גבוה הסיבה לכך היא סוף גיל הפוריות באשה שכבר אין זקיקים. הכמות הקטנה של הורמונים היא מאדרנל שמייצר אנדרוגנים וברקמות שונות כמו רקמת שומן יש ארומטאז שהופך אנדרוגנים לאסטרוגנים. חלק מההורמונים מופרשים לשתן ובעבר השתמשו בשתן של נשים כדי להפיק את ההורמונים, ה – hCG מנשים בהריון וה – LH ו – FSH מנשים לאחר גיל הבלות (זה הופק משתן של נזירות).

משוב חיובי של אסטרדיול על ההיפופיזה זה נחוץ ליצירת תהליך ציקלי המשוב החיובי הזה הוא זה שאחראי לכך בבני אדם. המשוב החיובי נוגע בעיקר ל – LH ויחסית מעט בנוגע ל – FSH.

השחלה והאשך מיצרים גם כל מיני רגולטורים פולי פפטידים אחד מהם הוא Inhibin על שם היכולת שלו לפעול בהיפופיזה לדיכוי סינתזת FSH בצורה סלקטיבית. הוא התגלה לראשונה באשך כיוון שבזכר הוא יותר חשוב מאשר בנקבה. במהלך המחזור יש עליה בריכוז Inhibin (הנוצר בגרנולוזה) בחצי השני

הוא הרבה יותר גבוה מכאן ה-CL מיצר אותו גם מבחינת המשוב החיובי בהיפופיזה הוא מתבטא בהגדלת הרגישות ל-GnRH חלק מהאפקטים מסתכמים בכך וללא זה האסטרדיול לא יוכל להשפיע.

ה-FSH בחצי הראשון של המחזור לפני הביוץ יש ירידה ברמת ה-FSH שרמתו נמוכה הוא יורד בגלל המשוב השלילי של האסטרדיול שריכוזו עולה מה שמדכא GnRH שריכוזו יורד ובהתאם לכך ריכוז FSH בדם יורד ה-Inhibin גם תורם לריכוז FSH.

ה-GnRH משפיע על שני דברים סינתזה והפרשה של הורמון היפופיזרי. אסטרדיול מפעיל משוב חיובי על ההיפופיזה שגורם להגברת הרגישות ל-GnRH כך ש-LH נשאר פחות או יותר קבוע בתחילת המחזור כי GnRH נעשה נמוך יותר אך המשוב החיובי הופך אותו ליותר יעיל כלפי LH כך שריכוז ה-LH לא יורד אלא קצת עולה.

המשוב החיובי בהתחלת המחזור מתבטא יותר לגבי הסינתזה ופחות לגבי ההפרשה. אבל אם מבודדים את ההיפופיזה במשך התפתחות הזקיק ובודקים כמה LH מאוכסן בה רואים כי הכמות שם הולכת וגדלה ולא קבועה כמו בדם. מכאן שהמשוב החיובי משפיע יותר על הסינתזה מאשר על ההפרשה. הביוץ מתרחש כאשר הרגישות ל-GnRH כל כך עולה כך שמתחילה להיות רלוונטית גם לגבי ההפרשה וזה שיא ה-LH.

כשזקיק מתחיל את מסלול ההתפתחות והוא מוכן לעבור אטרוזיה כלומר, התנוונות. כל ההתפתחות של זקיק מהפרימנדילי לשניוני נעשית בהשפעת גורמי גדילה המיוצרים באופן מקומי. הביצה מייצרת גם גורמי גדילה. ל-FSH יש תפקיד מכריע בקביעת הגורל של הזקיק והכמות שמגיעה בדיפוזיה תלויה בכמות ה-FSH בדם. ככל שכמותו גדולה יותר הסיכוי שיכנס FSH לזקיק גדולה יותר וזה הבסיס לסלקציה. ההבשלה של הזקיקים בעקבות כך היא כאחד לחודש.

ניתן לגרום לשינוי בכך על ידי תרופות ולהקטין את ה-FSH עד שלא היה ביוץ או בטיפולי פוריות בו נותנים גונדוטורופינים בזריקות ומגדילים את ריכוז ה-FSH ובכך יכולים להבשיל מספר זקיקים.

הורמוני המין הנקביים פועלים על החצוצרות (צינורות הביציות) הרחם צוואר הרחם והואגינה (זה המסלול המיני). איבר מטרה חשוב נוסף הוא בלוטת החלב. יש גם השפעה על העצמת מערכת החלב וכלי הדם תפקודי כבד שונים כולל יצירת ליפופרוטאינים. אפקטים על המסלול המיני שם ההשפעות החשובות ביותר הם על הרחם (רירית הרחם) Endometrium ושריר הרחם Myometrium.

רירית הרחם מתחלקת לשכבה אחת של אפיתל ומתחתיה סטרומה. ברירית הרחם שהיא מתפתחת במחזור ונקשרת. לאחר שהיא נהרסת מתחילים להתרבות תאים שלה עד אמצע המחזור וזה בהשפעת אסטרדיול. עם הביוץ מופיע פרוגסטרוון והוא משנה את תכונת רירית הרחם הרקמה נעשית הרבה יותר ספוגית והיא מקבלת את הצורה שבה היא כשירה לקלוט את העובר. כתוצאה מכך התאים הללו נהפכים לתלויים בפרוגסטרוון ושהוא נעלם תאים אלו מתים וגם כלי הדם שהיו ברירית הרחם נהרסים וזה גורם לדימום הרחמי. גם גלולות יכולות לגרום לדימום עקב זה שמפסיקים אותם מופסק הפרוגסטרוון.

שריר הרחם בהריון גדל אך לא במספר התאים אלא בגודלם וגם זה באפקט של אסטרדיול. לפרוגסטרוון יש אפקט על השריר לבליימת הצירים. לאסטרדיול יש גם אפקט שיכול להביא גם לעליה בהתכווצויות הפרוגסטרוון מונע זאת.

בצוואר הרחם יש בלוטות שמייצרות ריר אסטרדיול גורם להגברת הריר ומיהולו כך שהוא נעשה חדיר לתאי זרע ואז מתאפשרת ההפרייה. פרוגסטרוון נוגד את האסטרדיול במקרה זה כך ששניהם ביחד זה כמו שאין כלל הורמונים. בואגינה אסטרדיול גורם לפרוליפרציה ופרוגסטרוון בולם את זה התוצאה היא שהואגינה היא עם מעט שכבות לאחר הפוריות.

בבלוטת חלב כשד יש תרומה של הרבה מאד הורמונים ביניהם אסטרדיול ופרוגסטרון וההורמון הפרופיזרי פרולקטין וגם קורטיזול הורמוני הטירואיד הורמוני גדילה ועוד. בלוטות החלב הן מערכת של צינורות המתנקזת לפתח אחד ובקצה השני יש תאים המייצרים חלב.

אסטרדיול גורם לפרוליפרציה של הצינורות הגדלים ומסתעפים זה האפקט הבולט שלו. האפקט של פרוגסטרון ופרולקטין זה לעזור בדיפרנציאציה של התאים המייצרים את החלב. יחד עם זה פרוגסטרון תורם לדיפרנציאציה מצד אחד אך בולם את יצור החלב. בחלב יש חלבונים ביניהם יש קזהין והפרוגסטרון מעכב ביטוי של קזהין. בחלב יש גם לקטוז כך שהפרוגסטרון מעכב גם את האנזים שמייצר את הלקטוז. יש כאן מעין פרדוקס שהפרוגסטרון תורם להתמיינות התאים ליצירת חלב אך מעכב את יצירת החלב.

ט.ל.ח.