

# En överblick Hormon signalering (endokrin signalering)

Bengt Hallberg

Institution for Biomedicine  
SAHLGRENSKA ACADEMY



UNIVERSITY OF  
GOTHENBURG

# Signaltransduktion

Multicellulär organism består av miljarder miljarder celler som måste prata med varandra för att organismen ska få sitt beteende

Ge och vara mottagare av signaler

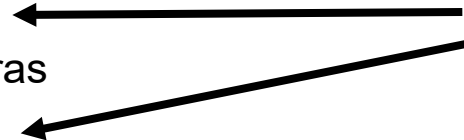
Cell-cell kommunikation

Signalmolekyler

Alla celler producerar olika typer av signalmolekyler som transporteras ut till andra celler som tar emot budskapet

Receptorer och kinaser  
aktiverar

Signalvägar aktiveras



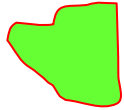
sjukdom  
syndrom

**Nedströms målproteiner aktiveras eller deaktiveras**

Metabolism

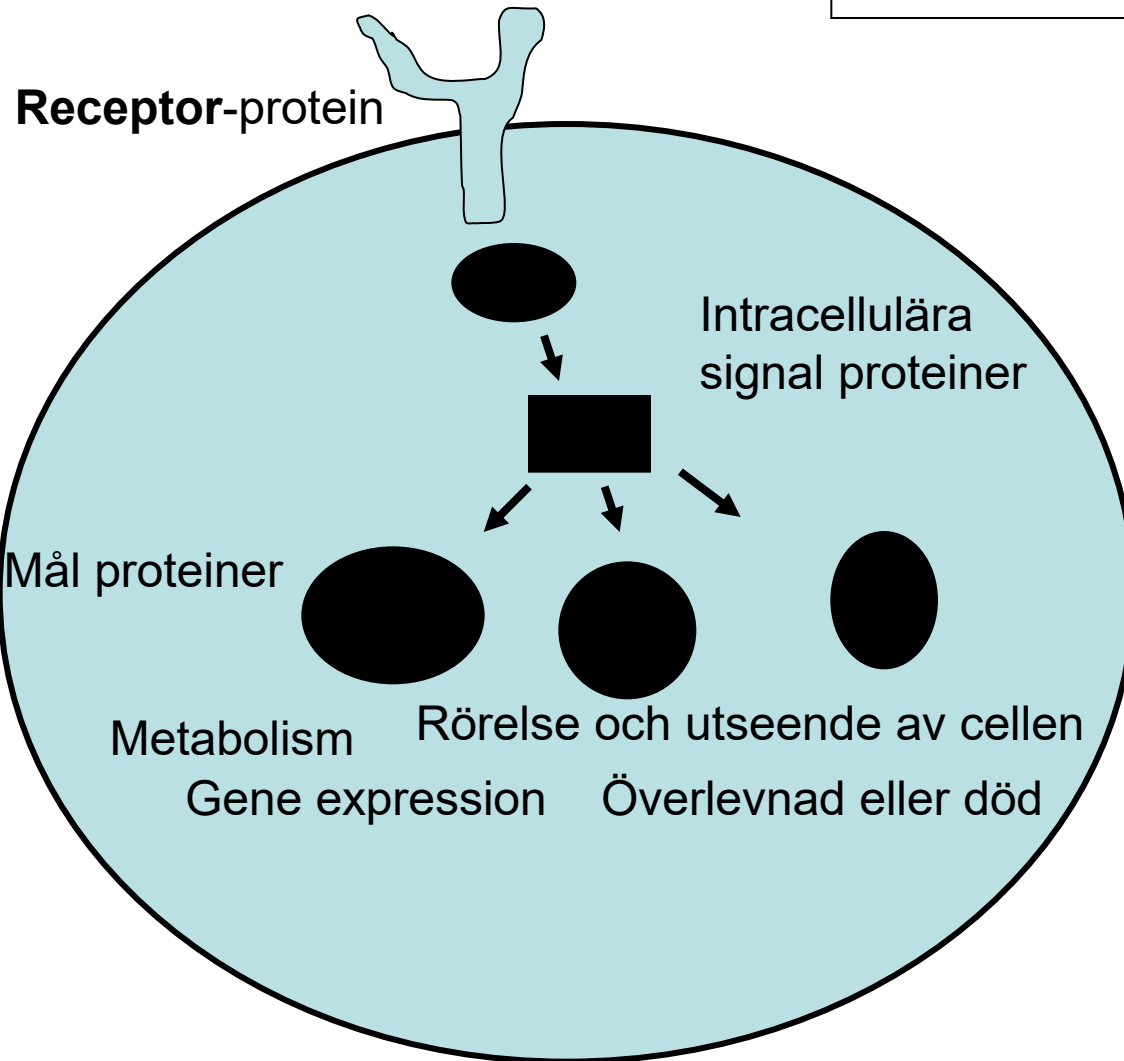
Rörelse och utseende av cellen

Gene expression    Överlevnad eller död



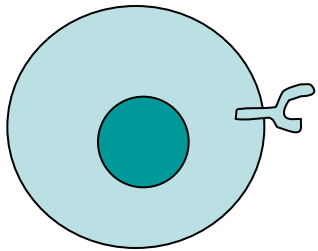
Extracellulär signal molekyl

# Ligand-Receptor medierad interaktion

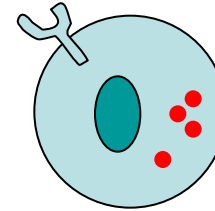
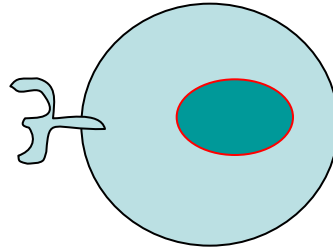


a cell

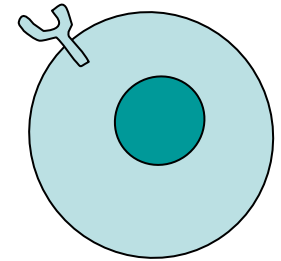
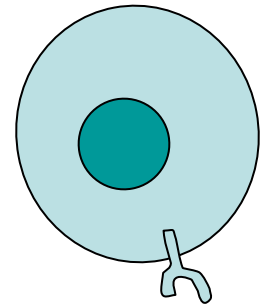
# Signalmolekyler kan verka på olika avstånd



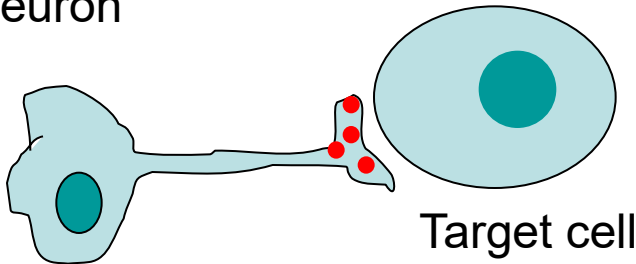
**Contact dependent**



**Parakrin, autokrin  
(lokal)**

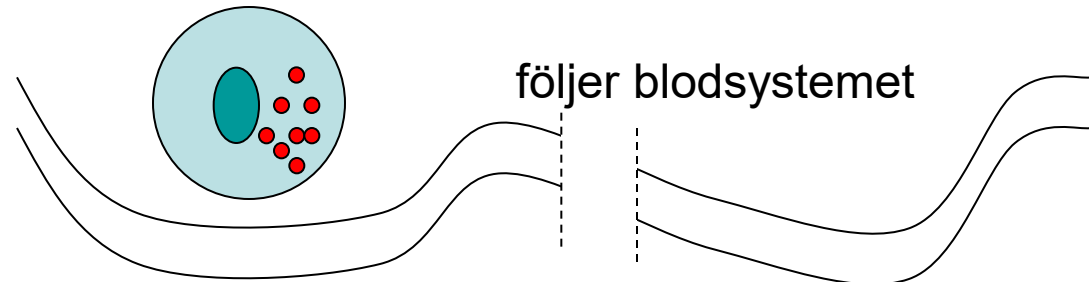


**Neuron**



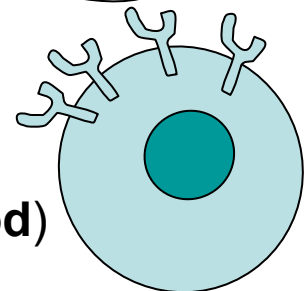
**Target cell**

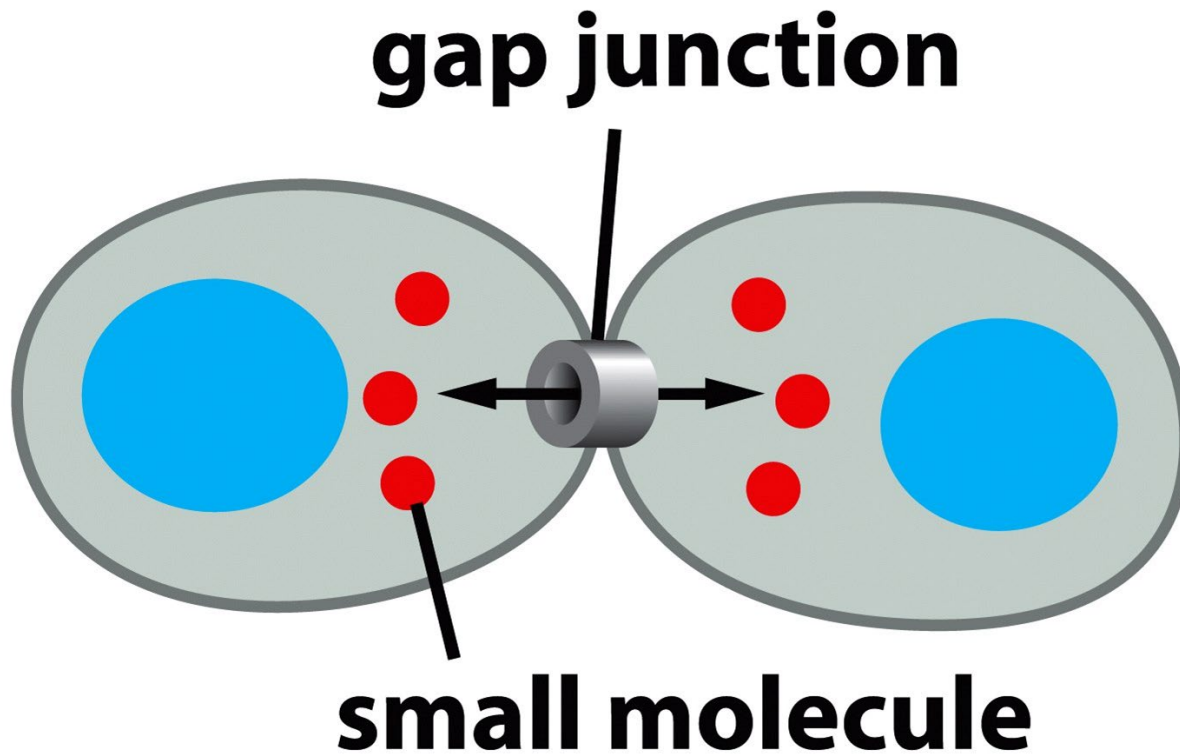
**Parakrin, Synaptisk transfer**



**följer blodsystemet**

**Endokrin cell signalering  
(secretion, hormones follow the blood)**

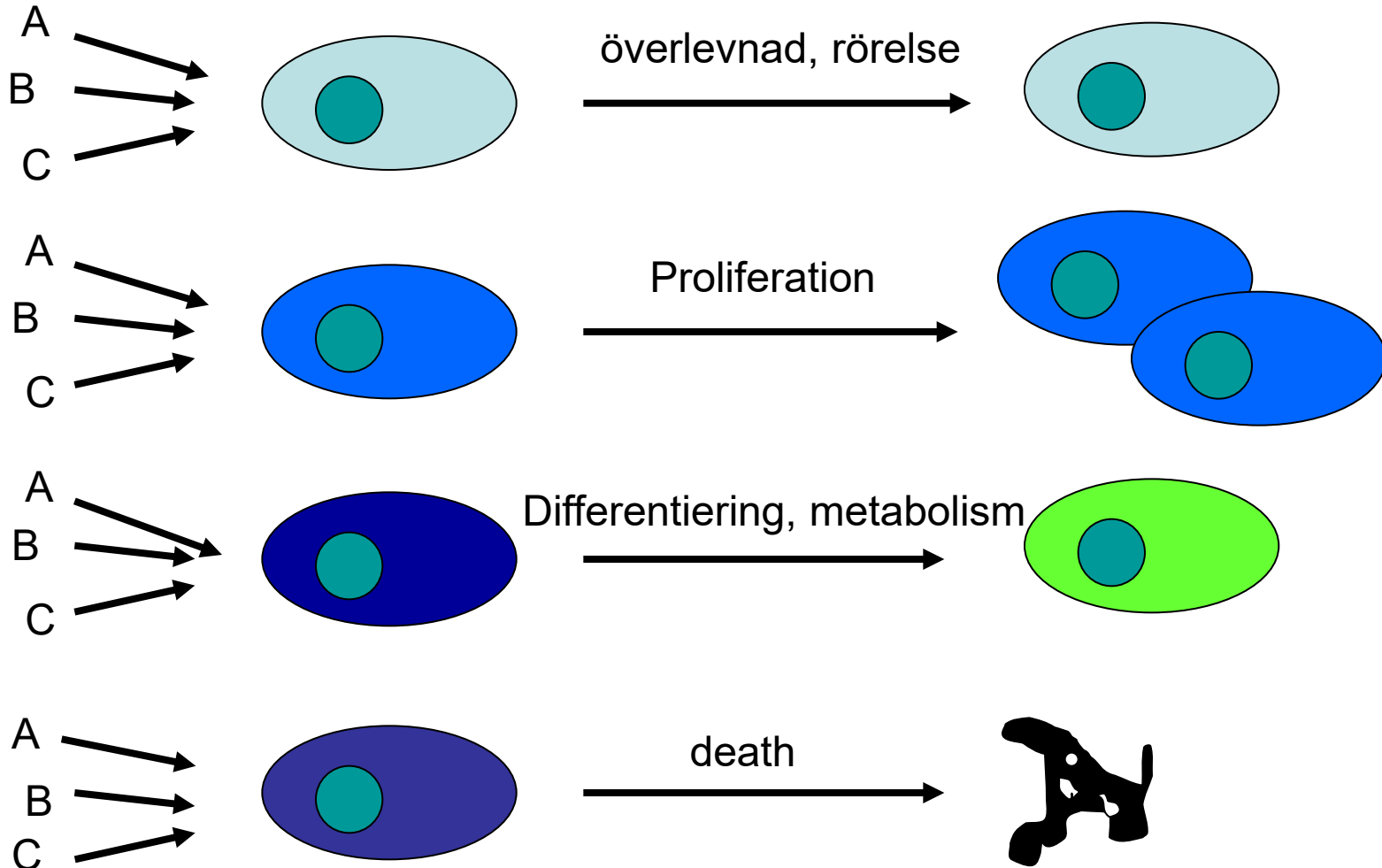




Gap junctions är smala vattenfyllda kanaler som förbinder cytoplasman hos intilliggande epitelceller. Kanalerna tillåter utbyte av oorganiska joner och andra små vattenlösliga molekyler, men inte av makromolekyler likt proteiner eller nukleinsyror.

Kommunikation ska passera i båda riktningarna symmetriskt

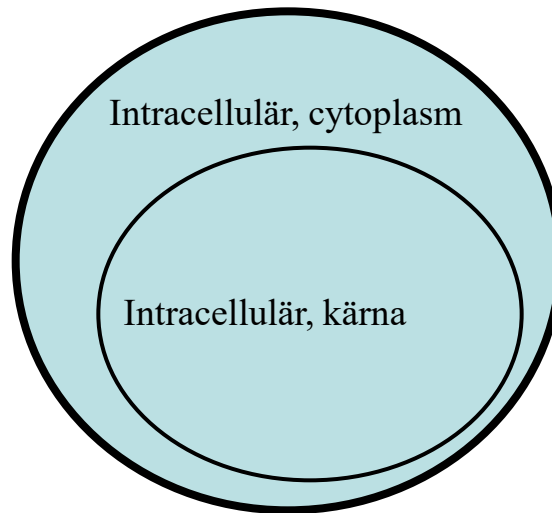
**Varje cell är programmerad att svara på ett speciellt sätt  
när den utsetts för signalmolekyler  
men en signal kan tydas olika beroende på mottagaren**



# Vad har vi för typer av receptorer?

**Membranbundna**

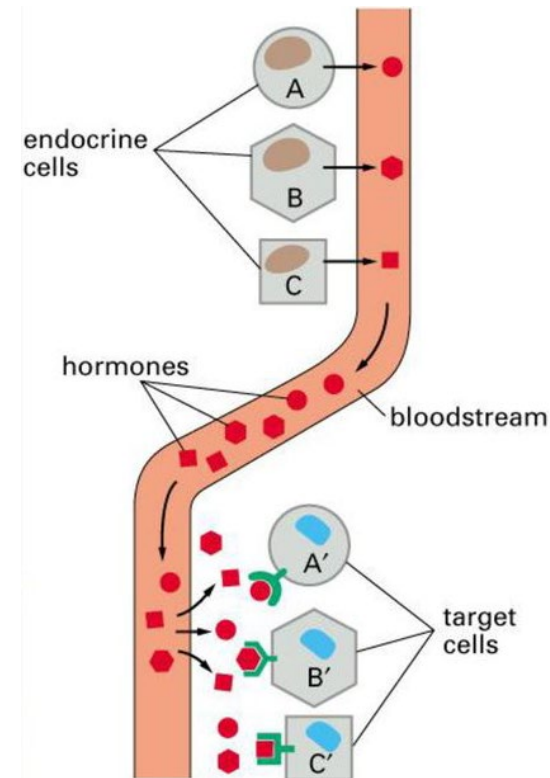
**Intracellulära**



A cell

# Definition av hormoner (sätter igång)

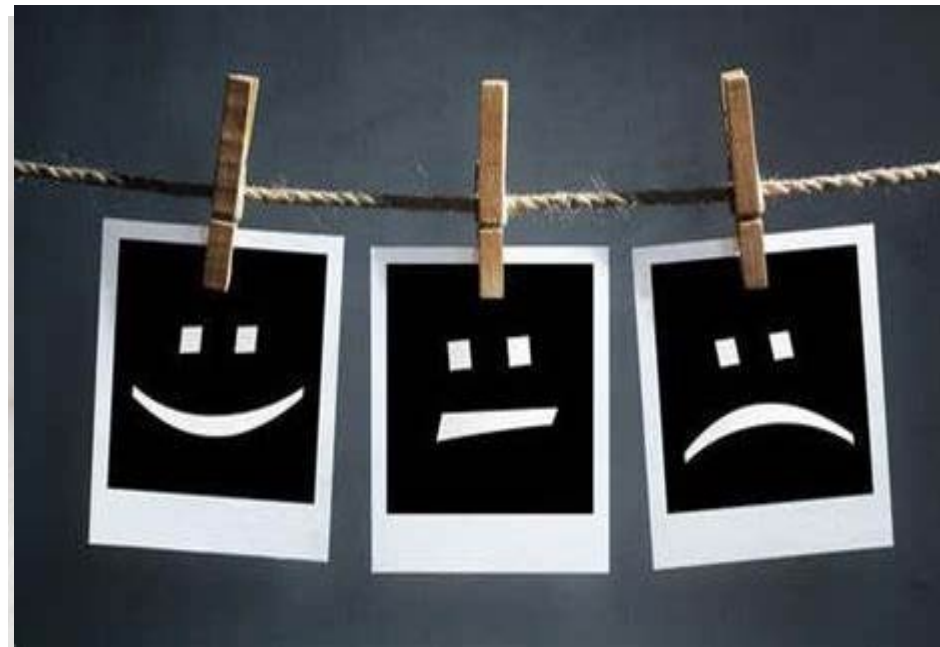
- ❖ Endokrin signalering påverkar biologiska processer i kroppen, eller reglerar fysiologiska och beteende händelser.
- ❖ En signalmolekyl som produceras men verkar långt från produktionsplats.
- ❖ Hormoner används för att kommunicera mellan organ och vävnader.



**Hormoner är kemiska budbärare som produceras av körtlar i det endokrina systemet. De släpps ut i blodomloppet och reglerar olika fysiologiska processer i kroppen.**

Hormoner som tillverkas av speciella celler reglerar många olika processer i kroppen inklusive både fysiologiska processer och beteendeaktiviteter.

Matsmältning  
Metabolismen i kroppen  
Andning  
Sensorisk perception  
Sömn  
Amning  
Stressinduktion  
Tillväxt och utveckling  
Reproduktion  
Humörsvängningar



# Kännetecken eller egenskaper hos hormon

gland

**Syntes och frisättning:** Hormoner produceras av specifika endokrina vävnader eller körtlar, såsom sköldkörteln, bukspottkörteln eller binjurarna. Efter syntes släpps de direkt ut i blodomloppet för distribution i hela kroppen.

**Målspecificitet:** Hormoner verkar på specifika målvävnader eller organ som har receptorer som kan binda till hormonet. Förändrar cellens fn eller aktivitet.

**Ablation och bristsymtom:** Om en hormonproducerande körtel tas bort eller skadas (en process som kallas ablation), kommer organismen att uppvisa symtom relaterade till bristen på det hormonet. Detta indikerar hormonets väsentliga roll i normala kroppsfunktioner. .

**Ersättnings:** genom injektioner lindra de symtom som orsakas av dess frånvaro.

**Låg molekylvikt:**

**Hög löslighet och diffusionshastighet:**

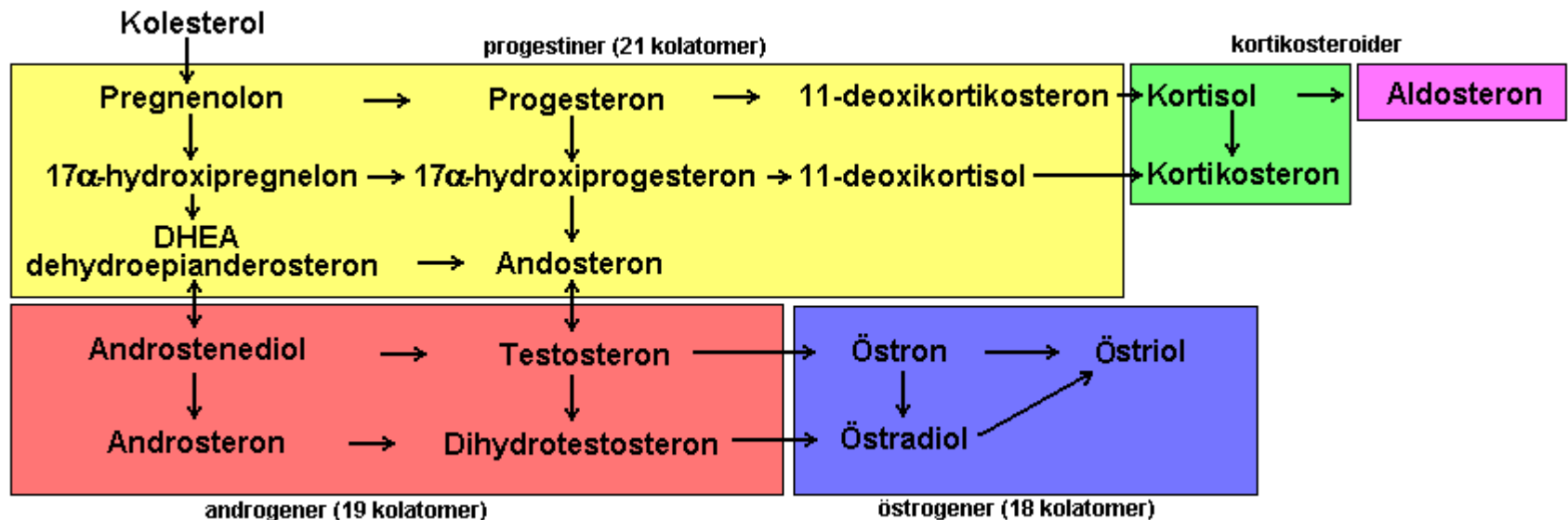
**Effektiv vid låga koncentrationer:**

**Hormoner färdas genom hela kroppen via cirkulationssystemet.**

# Kännetecken eller egenskaper hos testosteron

**Syntes och frisättning:** Testosteron produceras till 90% av Leydig-celler. Tillverkningen styrs av Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) utsöndras av anterior pituitary (främre loben av hypofysen) som medför frisläppande av ett annat hormon LUTEINISERANDE HORMON (LH) i hypofysen. To keep the levels OK, negative feedback loop: testosterone inhibits GnRH.

Gonaderna (testiklarna) omvandlar progesteron och DHEA omvandlas till testosteron.



**Målspecifitet:** påverkar tillverkningen av spermier (spermatogenesisen). Testosteron påverkar utvecklingen det manliga könet, fysiken, prestation uppbyggnad av muskler, behåring.

# Kännetecken eller egenskaper hos testosteron

**Syntes och frisättning:** Testosteron produceras till 90% av Leydig-celler.

**Målspecificitet:** påverkar tillverkningen av spermier (spermatogenesisen).

## **Ablation och bristsymtom:**

Testosteron kontrollerar manliga karaktäristika drag, muskelmassa, styrka, sexlusten minskar, erection.

Åldrande män, 50 över, andropaus, lägre testosteron nivåer vilket påverkar muskler, styrka, sexlust.

Hormone ablation, prostata cancer celler behöver ofta testosteron för att växa. Ta bort testosteron så växer prostata cellerna saktare till och med krymper tillväxten.

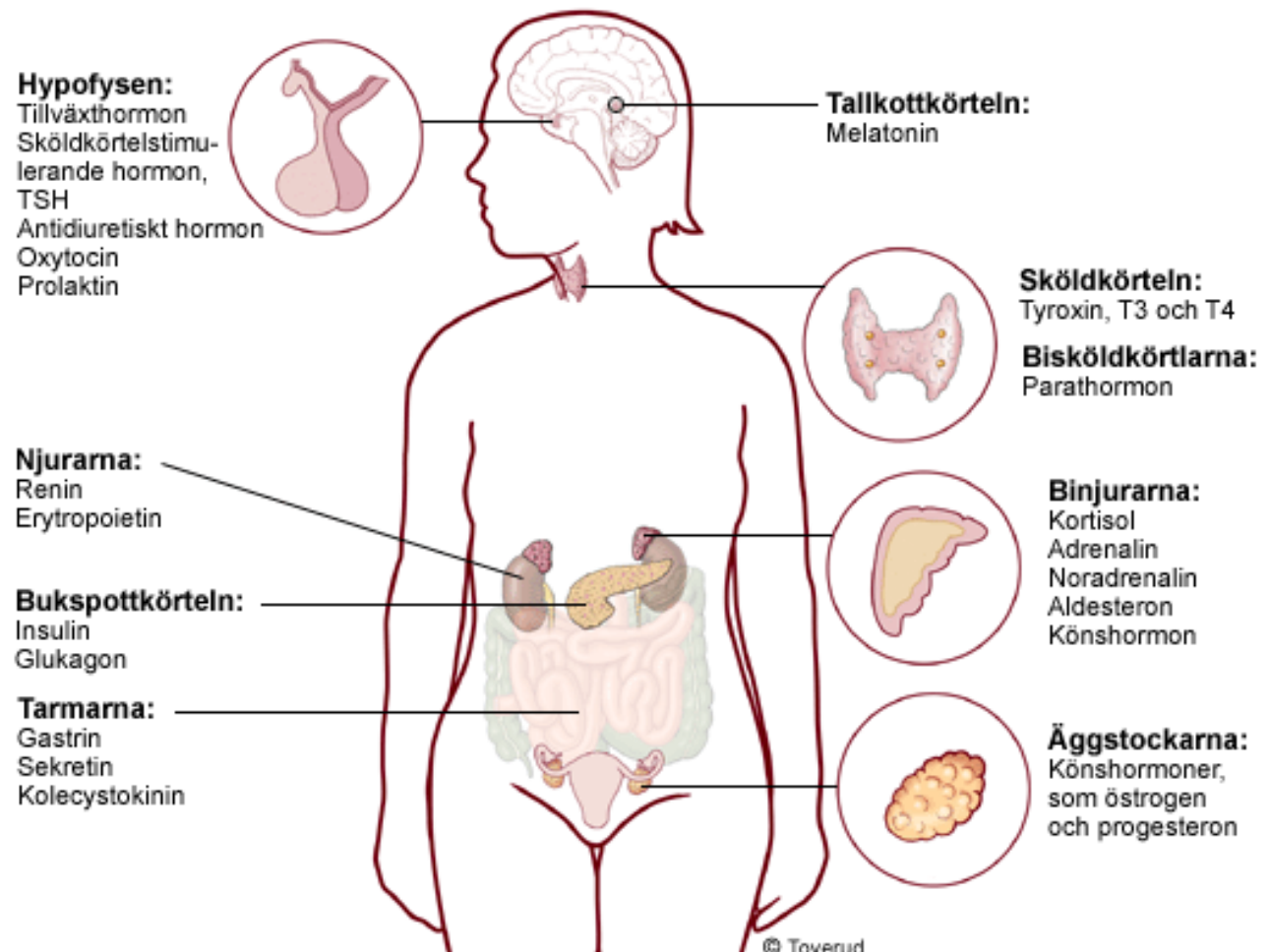
**Ersättnings:** låga nivåer av testosteron ersätts genom injektioner, tabletter, geler plåster, som kan lindra de symptom som orsakas av testosteronets dess frånvaro.

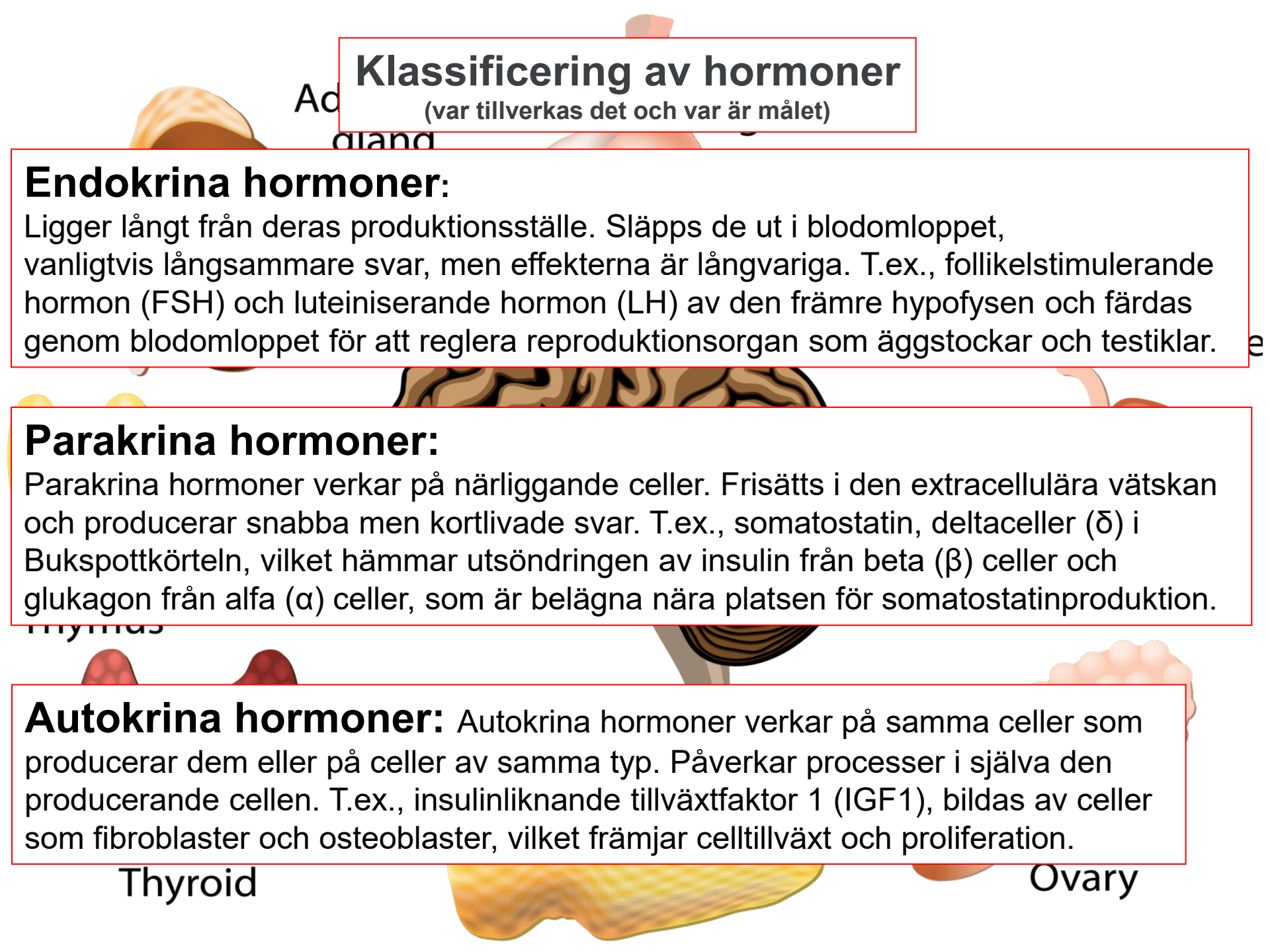
# Endokrina körtlar

De viktigaste endokrina körtlarna thyroid (sköldkörteln), hypofysen, pineal (tallkottkörtlarna), njurarna och adrenal glands (binjurarna), testiklarna och äggstockarna.

Hypothalamus, bukspottkörteln och tymus.

Hypotalamus och hypofysen, neuroendokrina systemet.





# Klassificering av hormoner

(var tillverkas det och var är målet)

## Endokrina hormoner:

Ligger långt från deras produktionsställe. Släpps de ut i blodomloppet, vanligtvis långsammare svar, men effekterna är långvariga. T.ex., follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) av den främre hypofysen och färdas genom blodomloppet för att reglera reproduktionsorgan som äggstockar och testiklar.

## Parakrina hormoner:

Parakrina hormoner verkar på närliggande celler. Frisätts i den extracellulära vätskan och producerar snabba men kortlivade svar. T.ex., somatostatin, deltaceller ( $\delta$ ) i Bukspottkörteln, vilket hämmar utsöndringen av insulin från beta ( $\beta$ ) celler och glukagon från alfa ( $\alpha$ ) celler, som är belägna nära platsen för somatostatinproduktion.

**Autokrina hormoner:** Autokrina hormoner verkar på samma celler som producerar dem eller på celler av samma typ. Påverkar processer i själva den producerande cellen. T.ex., insulinliknande tillväxtfaktor 1 (IGF1), bildas av celler som fibroblaster och osteoblaster, vilket främjar celltillväxt och proliferation.

Thyroid

Ovary

# Hormonklasser

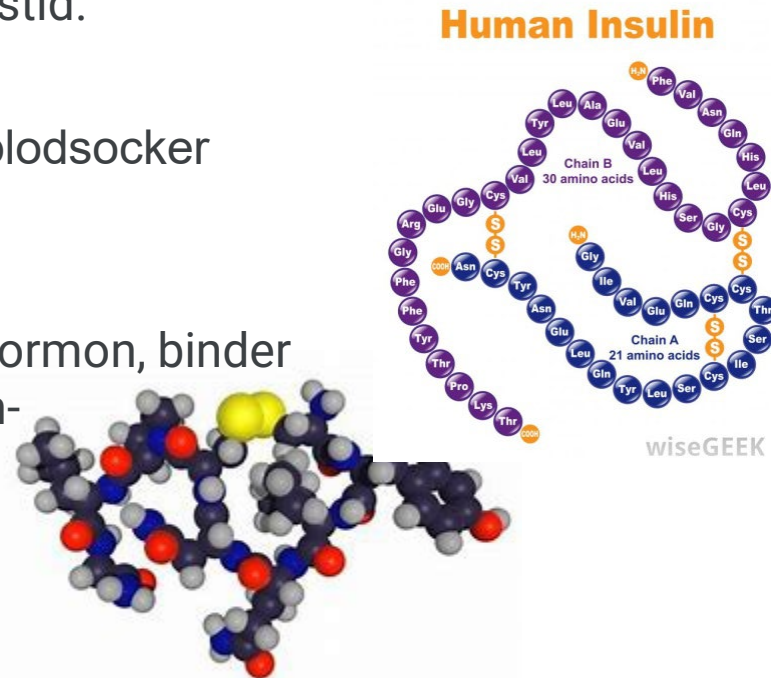
Kemiska budbärare baserade på deras kemiska sammansättning

**Peptidhormoner**, består av aminosyror och kan existera antingen som korta peptidkedjor eller som långa proteiner.

*hydrofila* (vattenlösliga), vilket innebär att de inte kan passera genom lipiddubbelskiktet i cellmembranen direkt. Behöver en receptor för att ta sig igenom membranet. Snabb aktion med kort halveringstid.

**Insulin:** produceras i pancreas och reglerar blodsocker nivåer, genom upptag av glukos

**Oxytocin:** produceras i hypofysen, ett peptidhormon, binder glatt muskulatur, stimulerar livmoderssammandragningar under förlossningen och främjar amning.

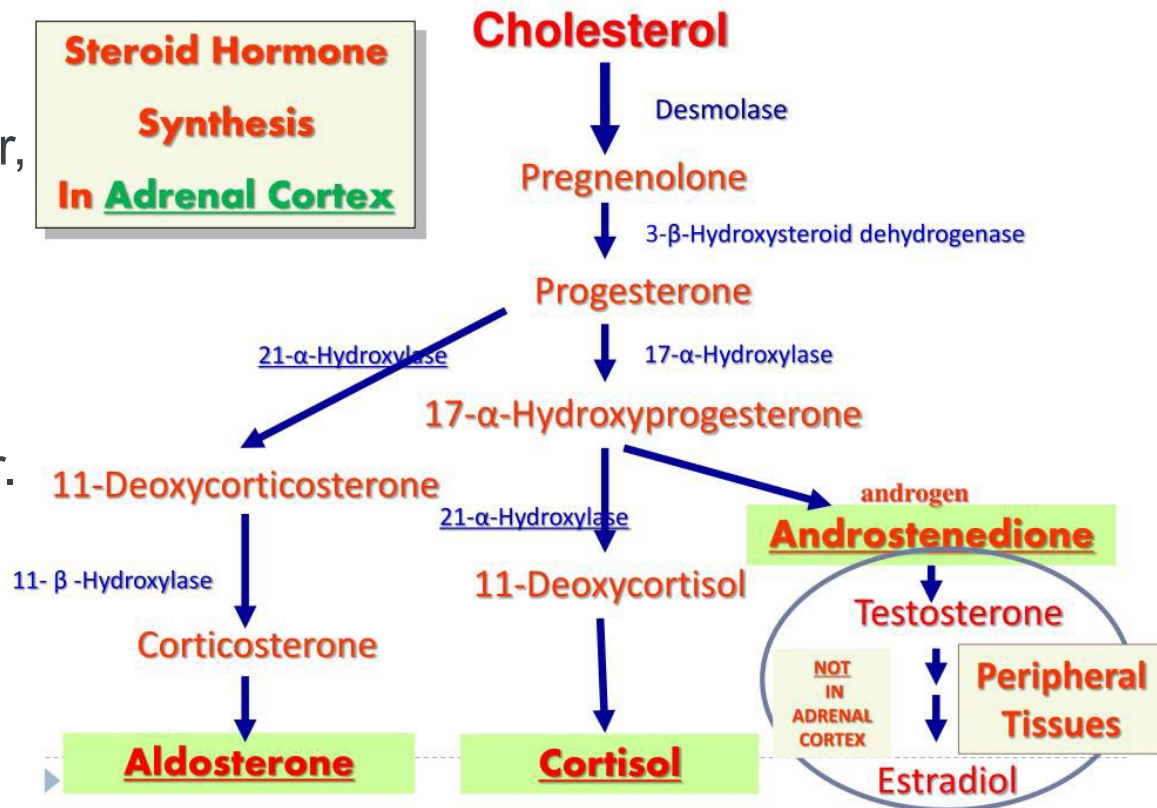


## Lipidhärledda hormoner,

Syntetiseras från **kolesterol** eller **fettsyraderivat**, vilket ger dem deras hydrofoba (lipidlösliga) egenskaper, diffunderar genom membran. Binder till intracellulära receptorer i cytoplasman eller i cellkärnan. Binder till "carrier" proteins för att bli transporterade, long half-life.

**Steroidhormoner:** testosteron och kortisol, reglera ämnesomsättning, immunfunktion och reproduktion.

**Eikosanoider:** lipidhormoner, från fettsyror i plasmamembranet, t.ex., prostaglandiner, reglerar inflammatoriska svar och andra lokala vävnadseffekter.



## Monoaminhormoner.

Produceras från aromatiska aminosyror (tyrosin, fenylalanin och tryptofan).

De inkluderar viktiga signalmolekyler i både det centrala nervsystemet och perifera vävnader.

Egenskaper: kan vara antingen vattenlösliga (hydrofila) eller lipidlösliga (hydrofoba). (vad betyder det?)

Monoaminer fungerar ofta som signalsubstanser/hormoner, vilket påverkar både neurala och hormonella signalvägar.

**Tyrosine**



Tyrosine hydroxylase

**Dopa**



Amino acid decarboxylase

**Dopamine**



Dopamine  $\beta$ -Hydroxylase

**Noradrenaline**



Phenylethanolamine N-methyl transferase

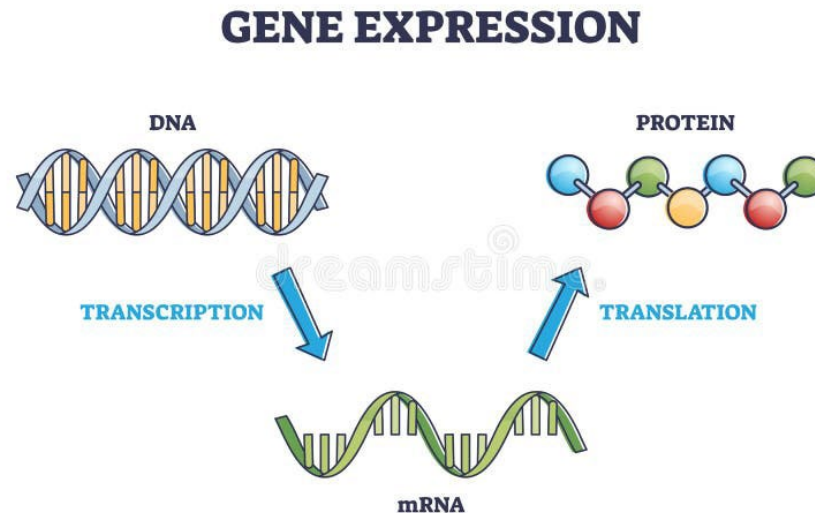
**Adrenaline**

Adrenalin: från tyrosin som är avgörande för kroppens "fight or flight"-svar.

Serotonin: från tryptofan, involverad i humörreglering och gastrointestinal funktion

# Vad händer när hormonet träffar rätt?

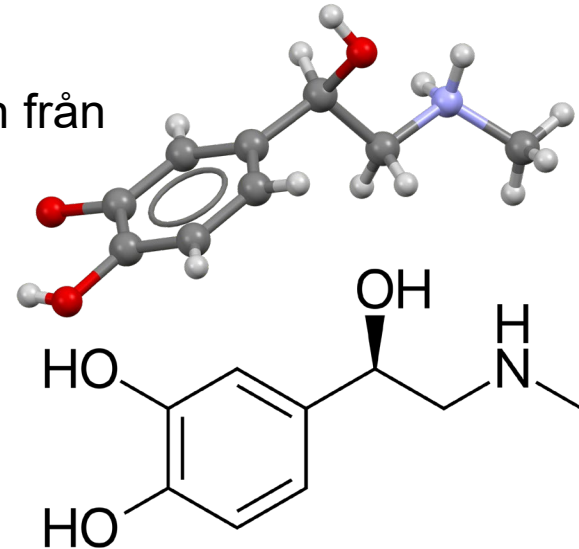
Hormoner binder till specifika receptorer på/i en specific målcell, vilket resulterar i en aktivering av en signaltransduktionsväg som vanligtvis aktiverar gen-transkription, vilket resulterar i ökat uttryck av målproteiner



# Adrenalin or epinephrine

Adrenalin produceras vanligtvis av adrenal glands, binjuren från aminosyran tyrosin.

Men även på andra ställen, medulla oblongata, förlängda märgen.



Adrenalin används vid akutsjukvård i samband med astma, hjärt- och lungräddning (hjärtstillestånd) och allergiska reaktioner (överkänslighetsreaktioner och anafylaktisk allergisk chock).

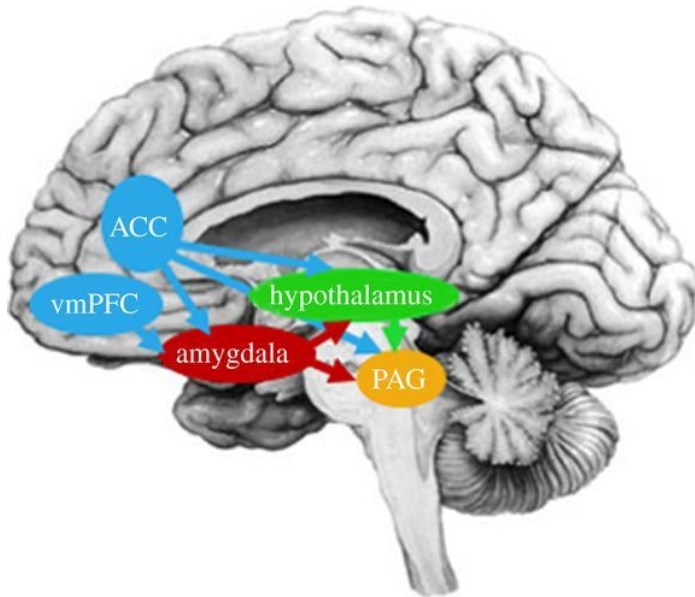
# Fysiologiska reaktioner på adrenalin per organ

| Organ         | Effects                                                                                            |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Heart</u>  | Increases heart rate; contractility; conduction across atrioventricular (AV) node                  |
| <u>Lungs</u>  | Increases respiratory rate; bronchodilation                                                        |
| <u>Liver</u>  | Stimulates <u>glycogenolysis</u> , release of glucose, energy.                                     |
| <u>Muscle</u> | Stimulates glycogenolysis and <u>glycolysis</u>                                                    |
| <u>Brain</u>  | Increased cerebral tissue oxygenation                                                              |
| Systemic      | <u>Vasoconstriction</u> and <u>vasodilation</u><br>Triggers <u>lipolysis</u><br>Muscle contraction |

## "fight-or-flight"

En stressig (akut) situation eller psykologiskt, kan utlösa en kaskad av stresshormoner som producerar välorganiserade fysiologiska förändringar.

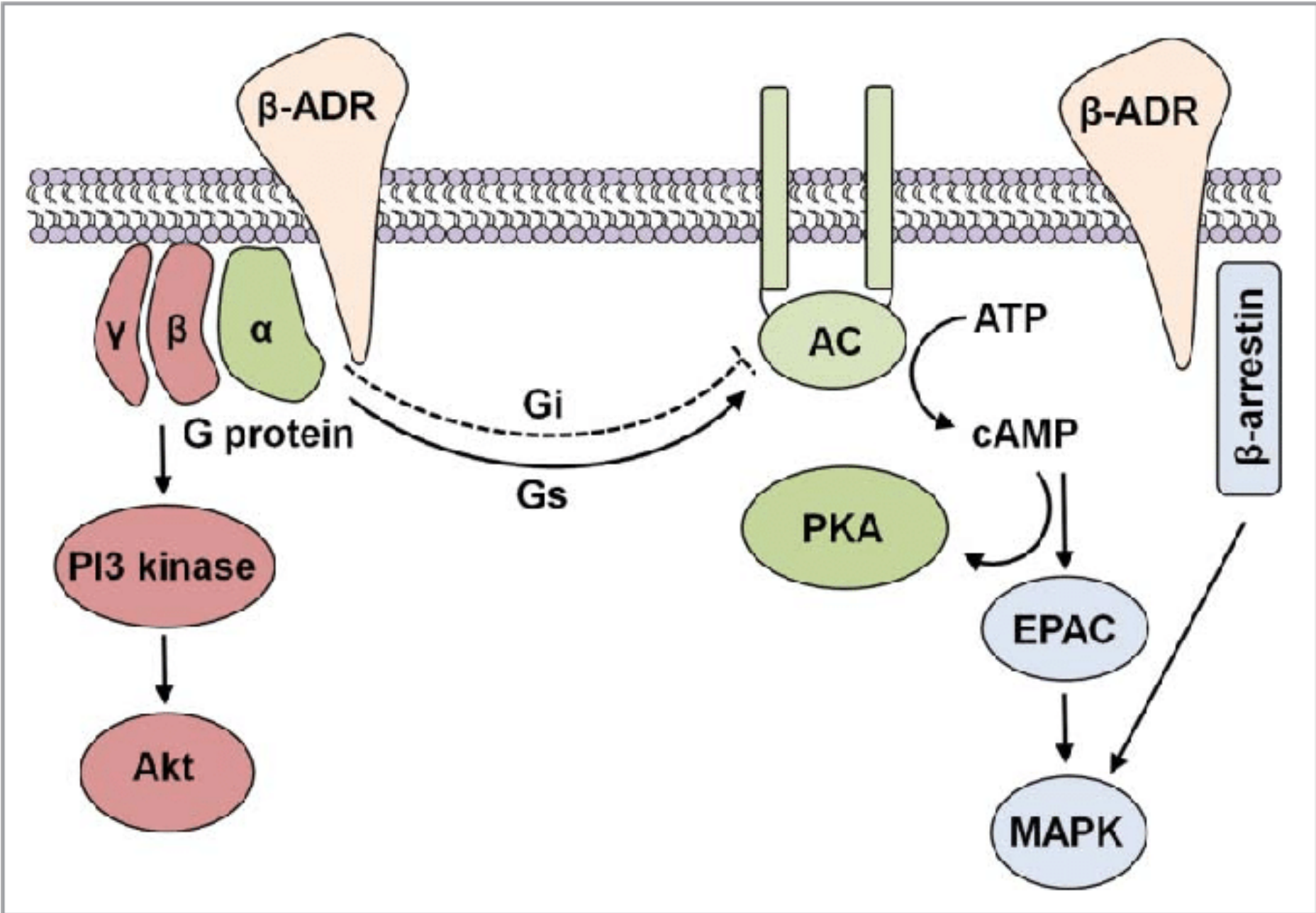
Det är en överlevnadsmekanism, vilket gör att däggdjur reagera snabbt på livshotande situationer, ett fysiologiska svar hjälper någon att bekämpa hotet eller fly till säkerhet.



Amugdala triggar **HPA** axeln. **hypothalamus**, vilket aktiverar hypofysen (**pituitary gland**) som producerar adrenokortropa hormon ACTH. Vilket stimulerar bildning av adrenalin i binjuren (**adrenal gland**).

Svar: högre blodflöde, hjärtfrekvens och blodsocker, suppress immunsystemet. Mer energi via epinephrine som binder till celler och ökar glukos halten. Fight or fligth.

Adrenaline or epinephrin are ligands to either  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  or  $\beta$ -adrenoreceptors



## Adrenaline or epinephrine are ligands to either $\alpha 1$ , $\alpha 2$ or $\beta$ -adrenoreceptors

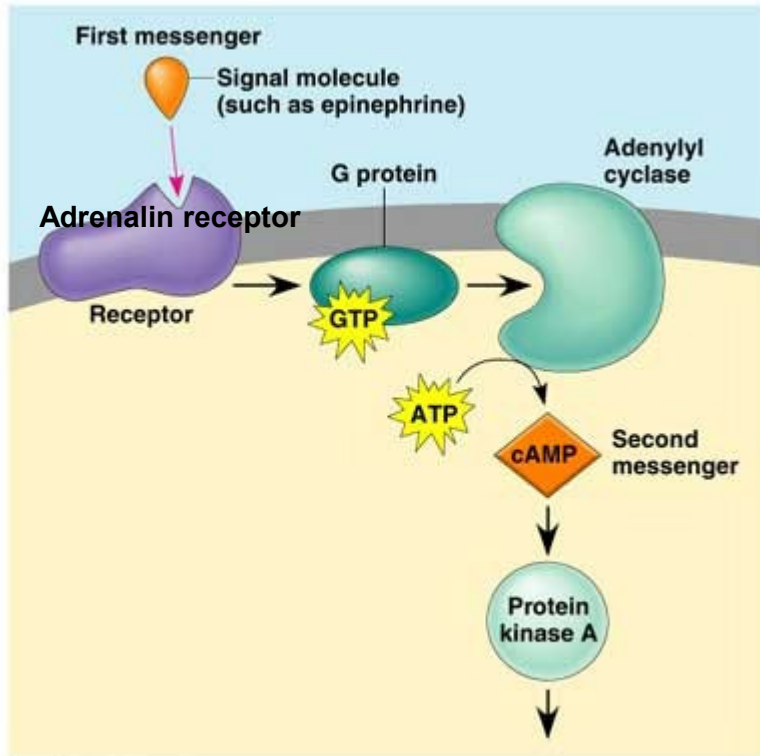
$\alpha 1$ -adrenoreceptor is coupled to Gq, which results in increased intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  and subsequent smooth muscle contraction.

Binding to  $\alpha 1$ -adrenergic receptors inhibits insulin secretion from the pancreas, stimulates glycogenolysis in liver and muscle

Binding to  **$\beta 2$** -adrenergic receptors increases the production of cAMP

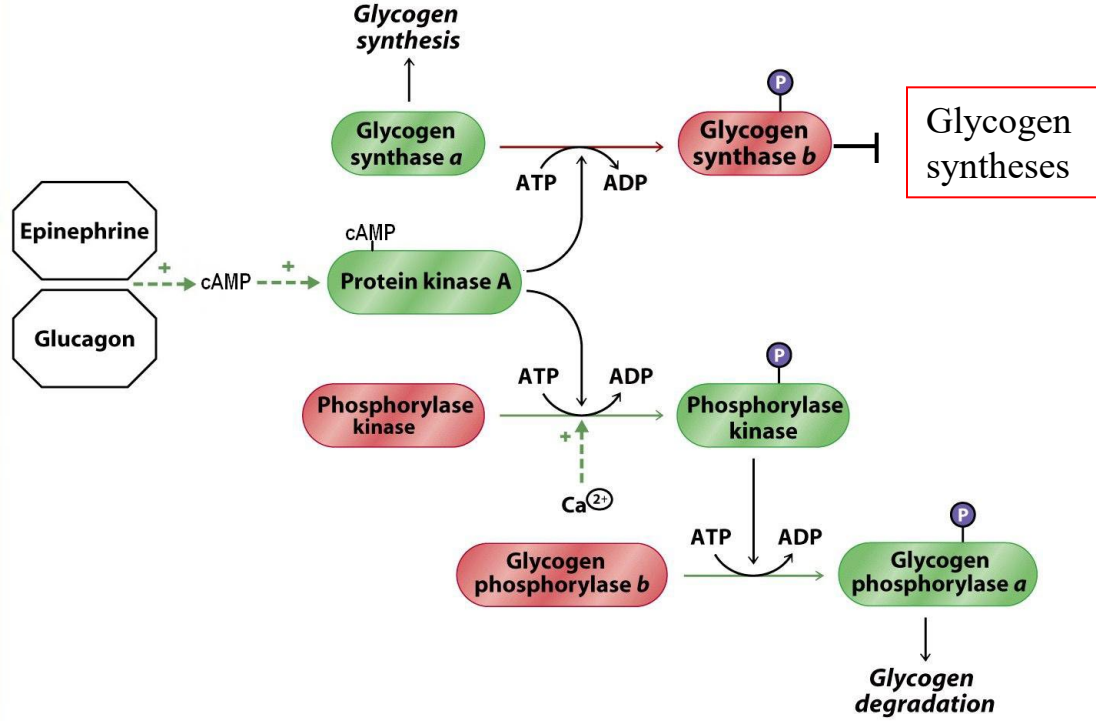
# Cyclic AMP (cAMP) och blodsocker nivåer.

## Adrenaline

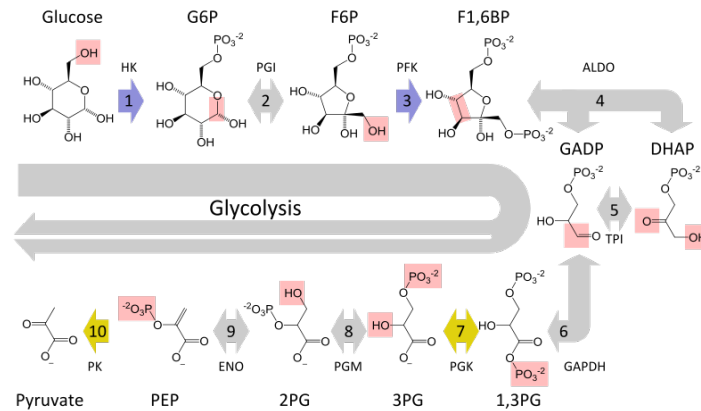


©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

Principles of Biochemistry, 4/e  
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

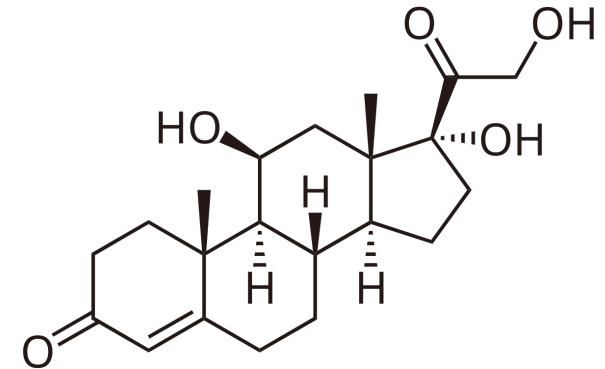


breakdown of glycogen to  
glucose-1-phosphate



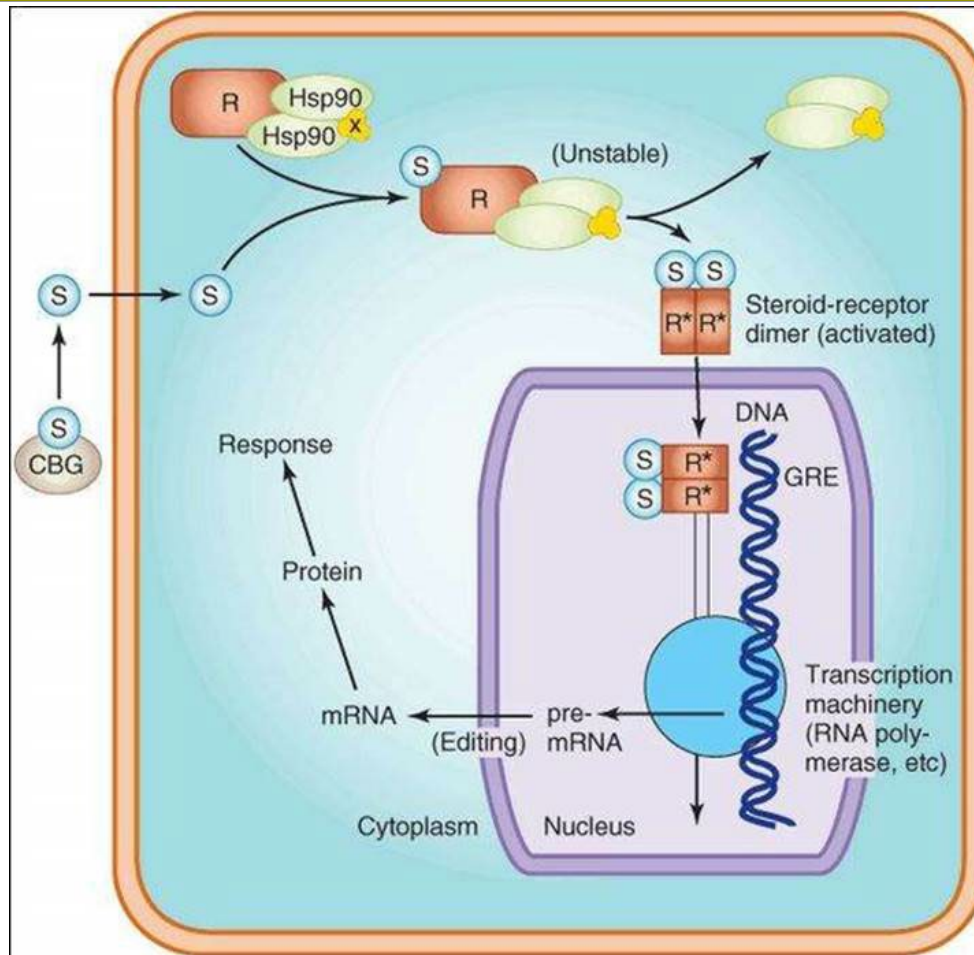
# Glucocorticoids reglerar gener involverade i utveckling, metabolism, immunsvaret och hjärnfunktioner.

Glucocorticoids kan användas som behandling av sjukdomar där immunsystemet är överaktivt, liksom allergier, astma, autoimmuna sjukdomar och sepsis.



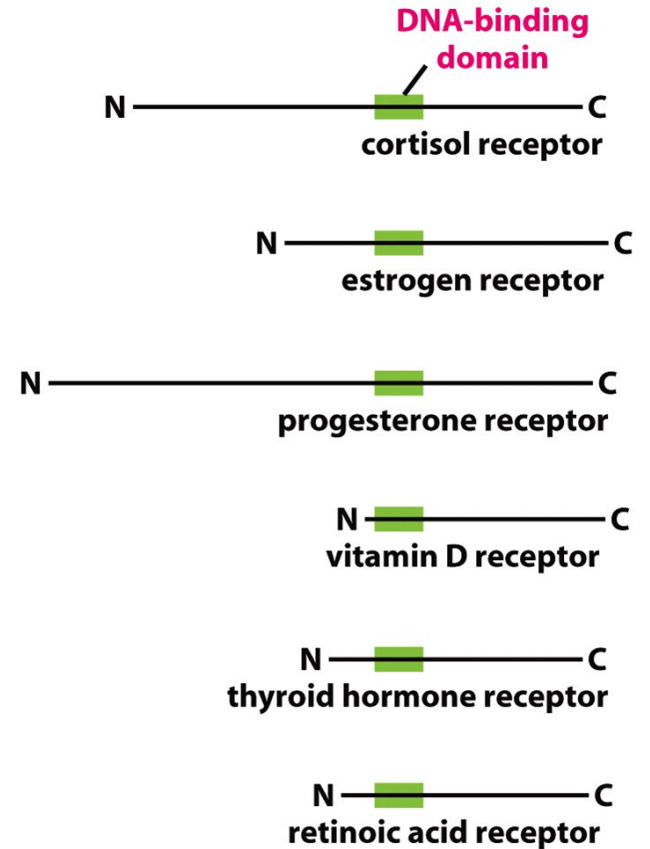
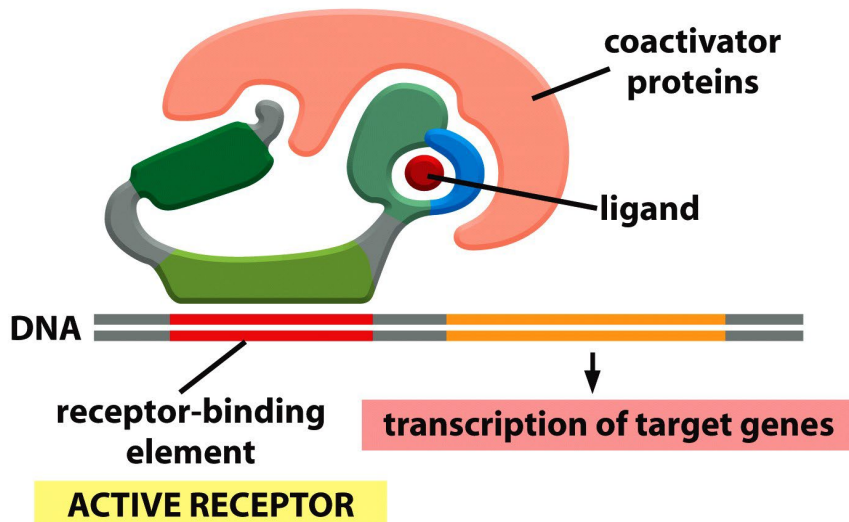
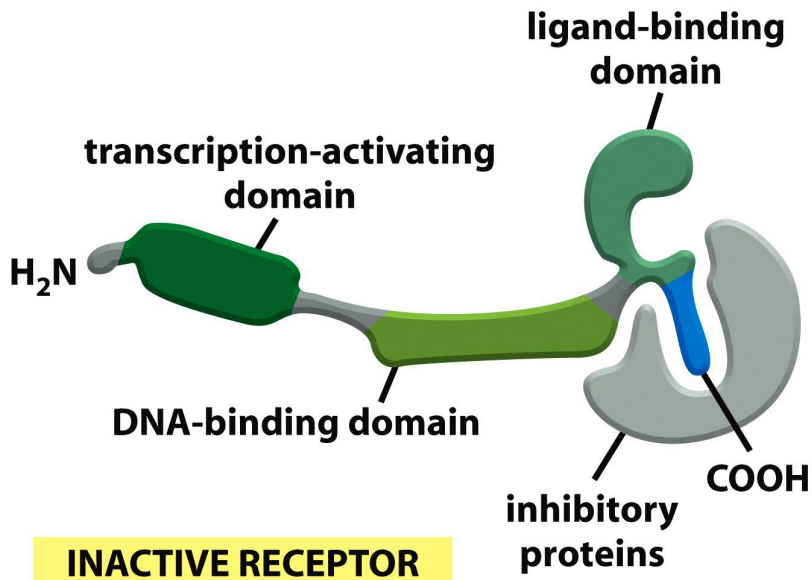
# Glucocorticoid action, produceras i adrenal cortex

Diffuse across

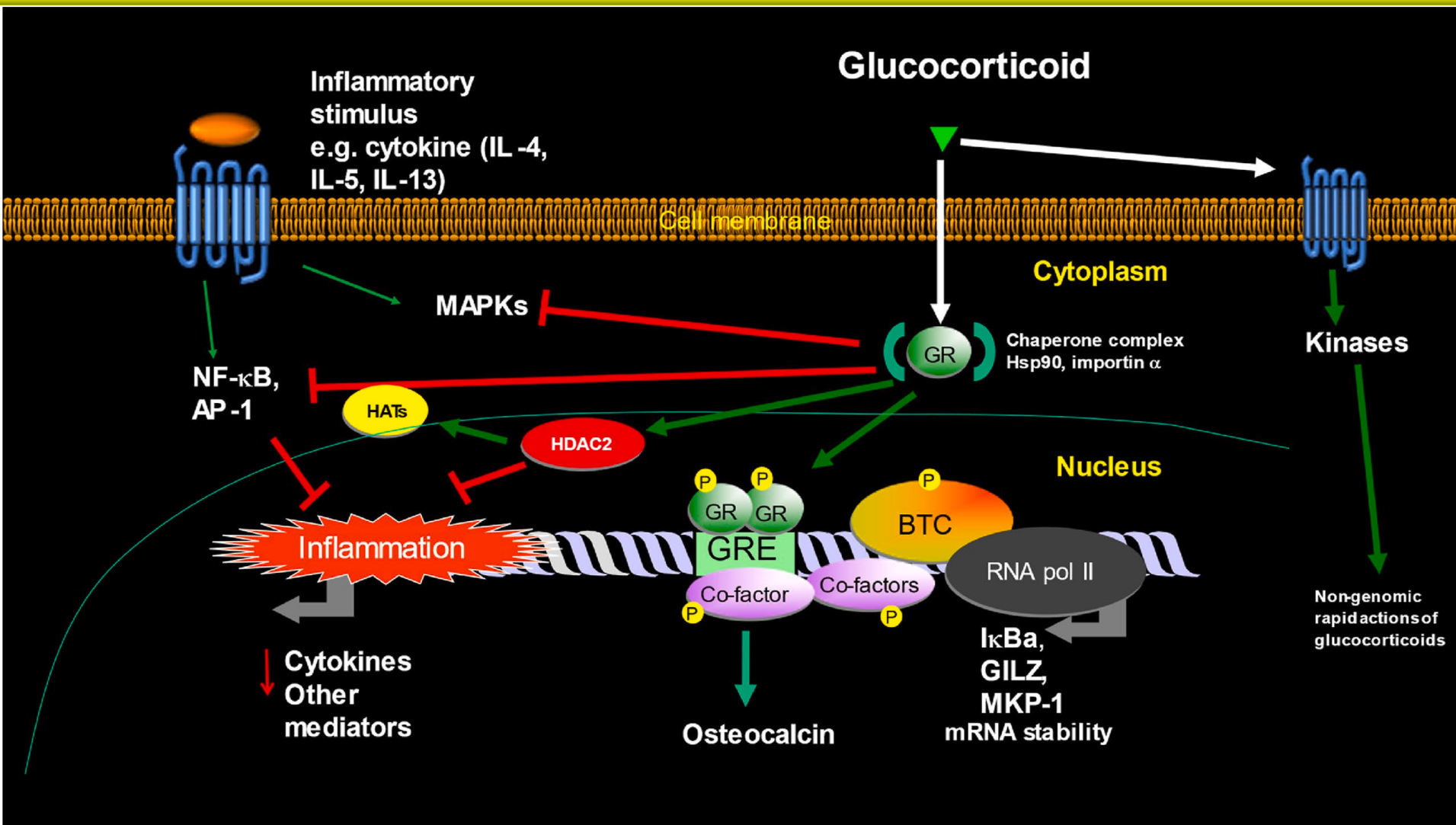


Nuclear receptor inactive when bound to HSP proteins

Reglering gener, speciellt expression av anti-inflammatoriska gener/proteiner och inhiberar expression av pro-inflammatoriska gener/ proteiner



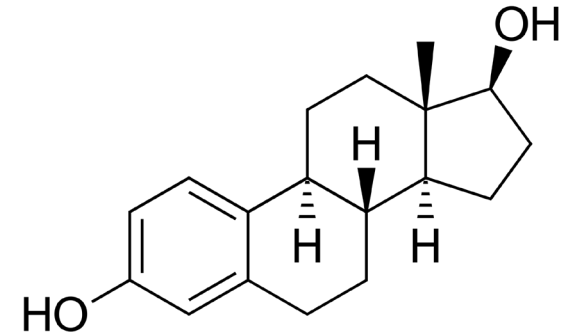
# Glucocorticoid action, produceras i adrenal cortex



Minskar funktionen och antalet lymfocyter, inklusive både B-celler och T-celler. Inhibiting Interleukin familjen, INF-gamma, NFkB.

# Estradiol (östrogen) kvinnligt könshormen

Östrogen är ett derivat från kolesterol.

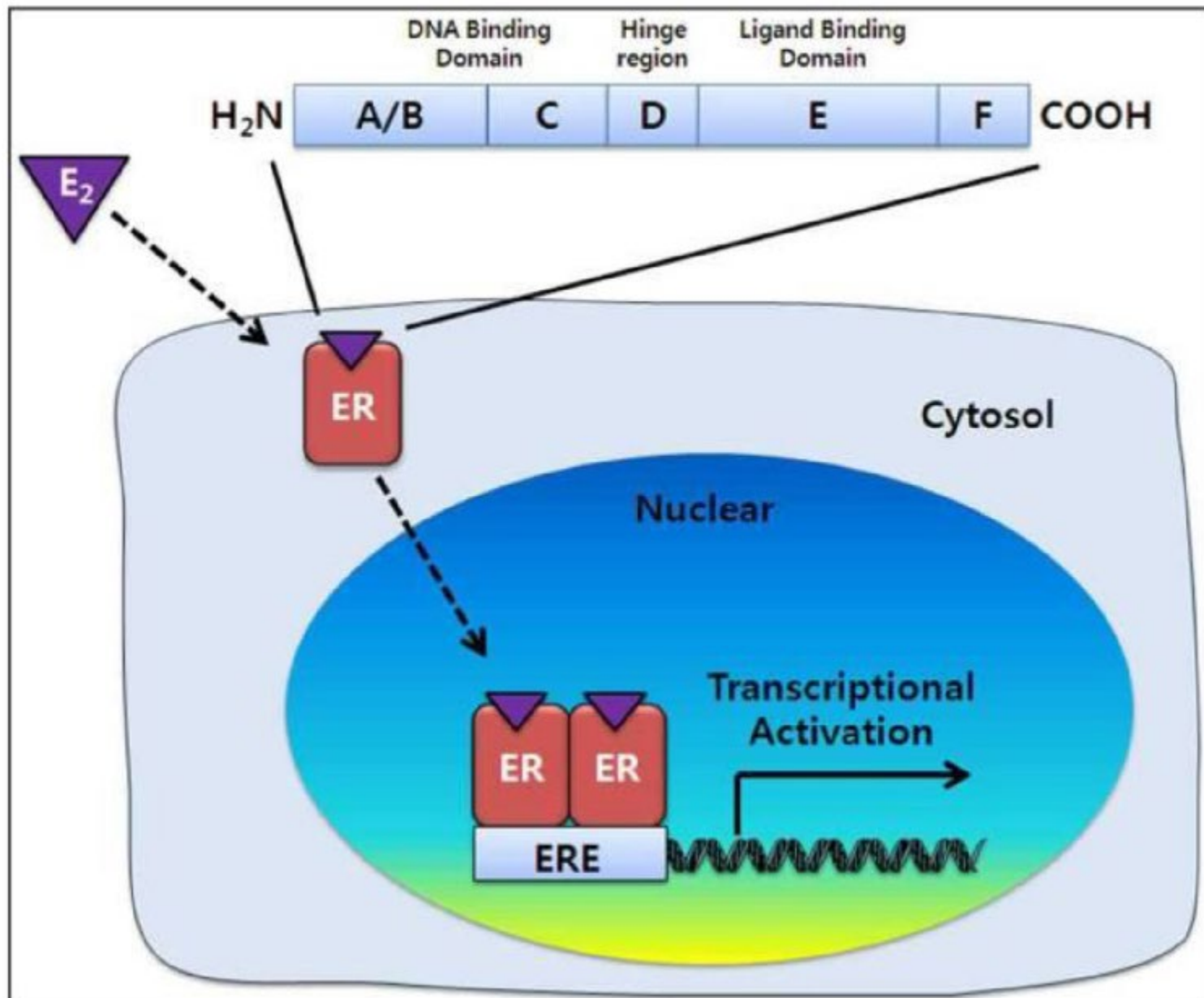


Reglerar de kvinnliga reproduktionscykler (menstruationscykler). Östrogen medför utvecklingen av kvinnliga drag under puberteten (bröst, höft ect.). Minskade nivåer senare i livet. Viktig för bentätheten.

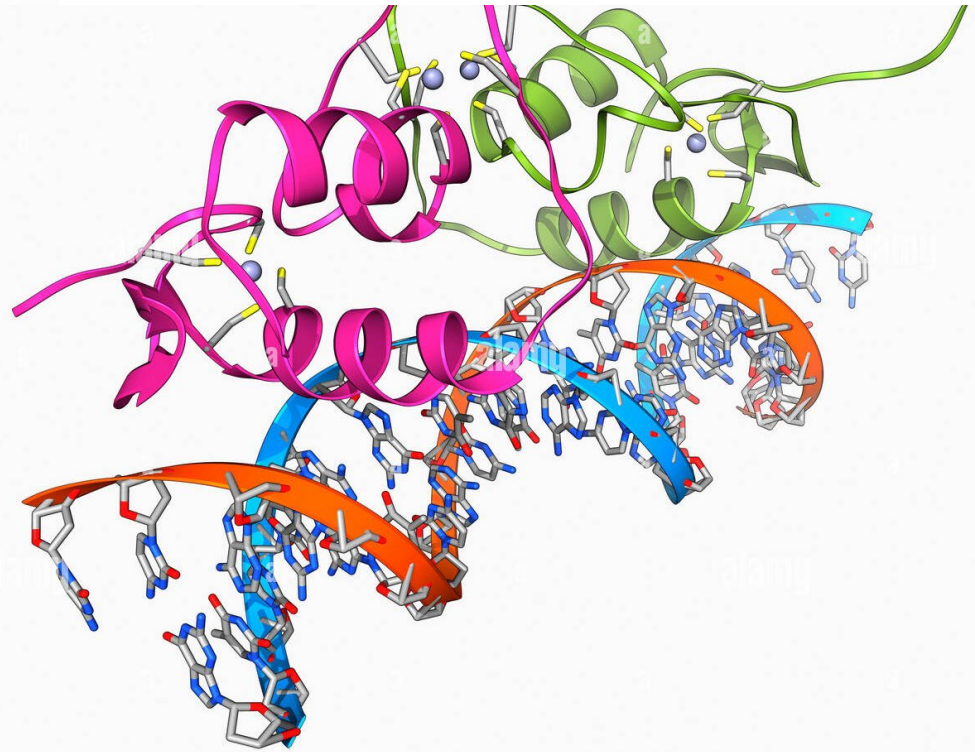
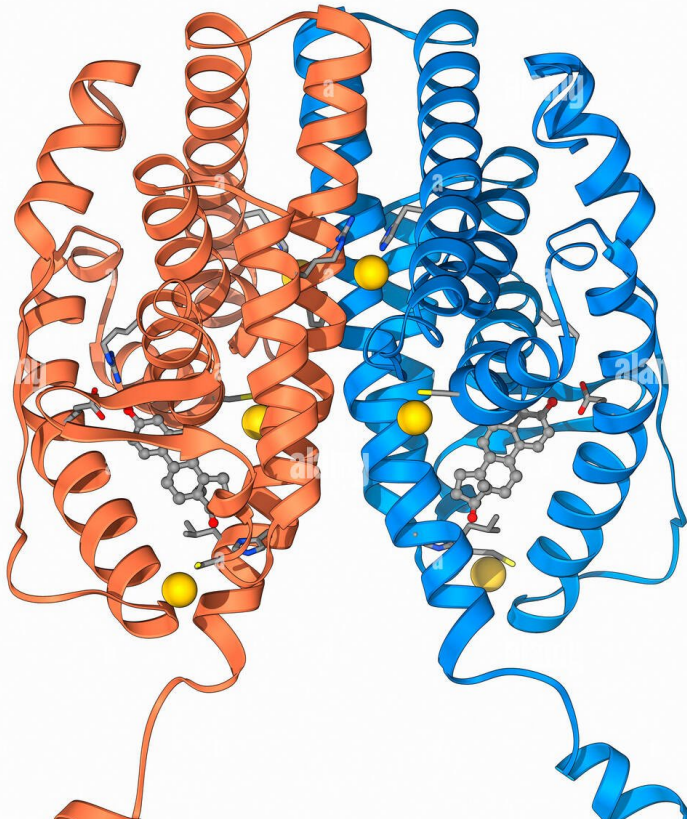
Har en viktig funktion livet igenom för reproduktionsvävnader, bröst, livmoder  
Under puberten, vuxen ålder och graviditet.

Produceras främst i äggstockarna

# Östrogen aktion



# Östrogenreceptor(kärnreceptor)/östrogen



Östrogenreceptorn binder östrogenresponsiva element (ERE)  
Och tillsammans med andra transkriptionsfaktorer, som AP-1,  
Sp1 och NFkB. Uppskattningar av antalet målgener som regleras  
på östrogenstimulering baserad på uttrycksmikroarrayer varierar från 100  
till 1 500 beroende på hur länge stimulering sker.

# Insulin, peptid hormon

Tillverkas av beta celler i pancrease.

Det reglerar metabolismen av kolhydrater, fetter och proteiner  
Detta medieras av upptag av glukos från blodet till cellerna i levern, fettet och skelettmusklerna.

Humana insulinproteinet består av 51 aminosyror, Mw 5808 Da.

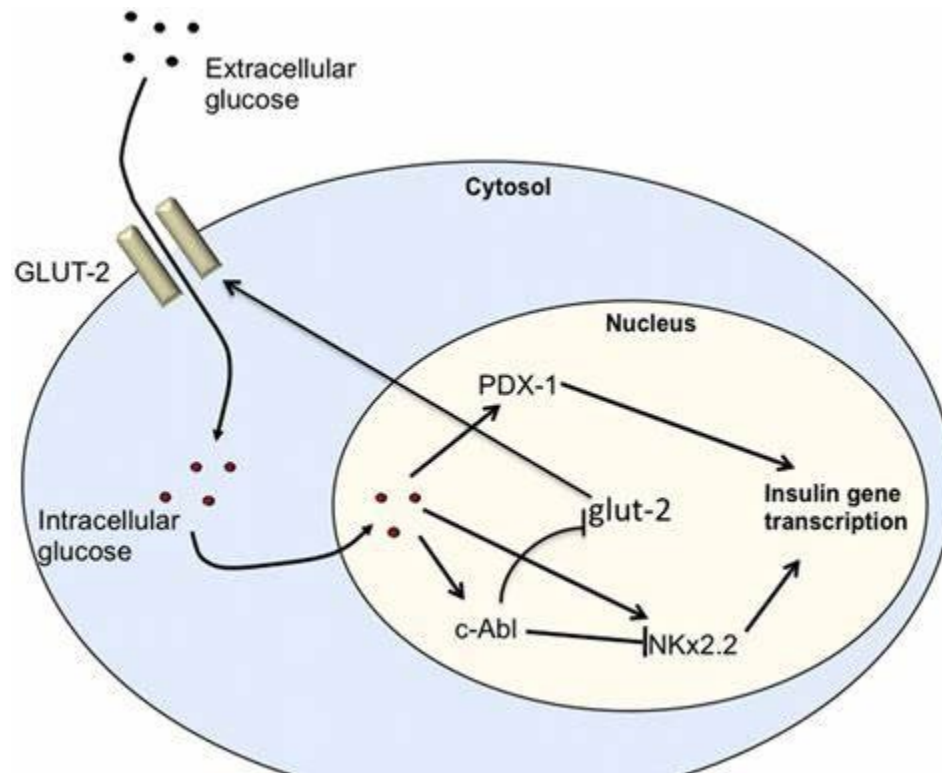
Det är en heterodimer av en A-kedja och en B-kedja, hopkopplade med disulfidbindningar.



# Insulin, peptid hormon

Ökade blodglukos i blodet medför att glukos in i beta cellerna genom glukotransportören GLUT-2. Detta medför ökad produktion av insulin.

Transkription och translation av preproinsulin, formas om i endoplasmatiska reticulomet (ER) till proinsulin. Därefter sker dimeriseringen med disulfid bindningar, packas och sekreteras ut från cellen.

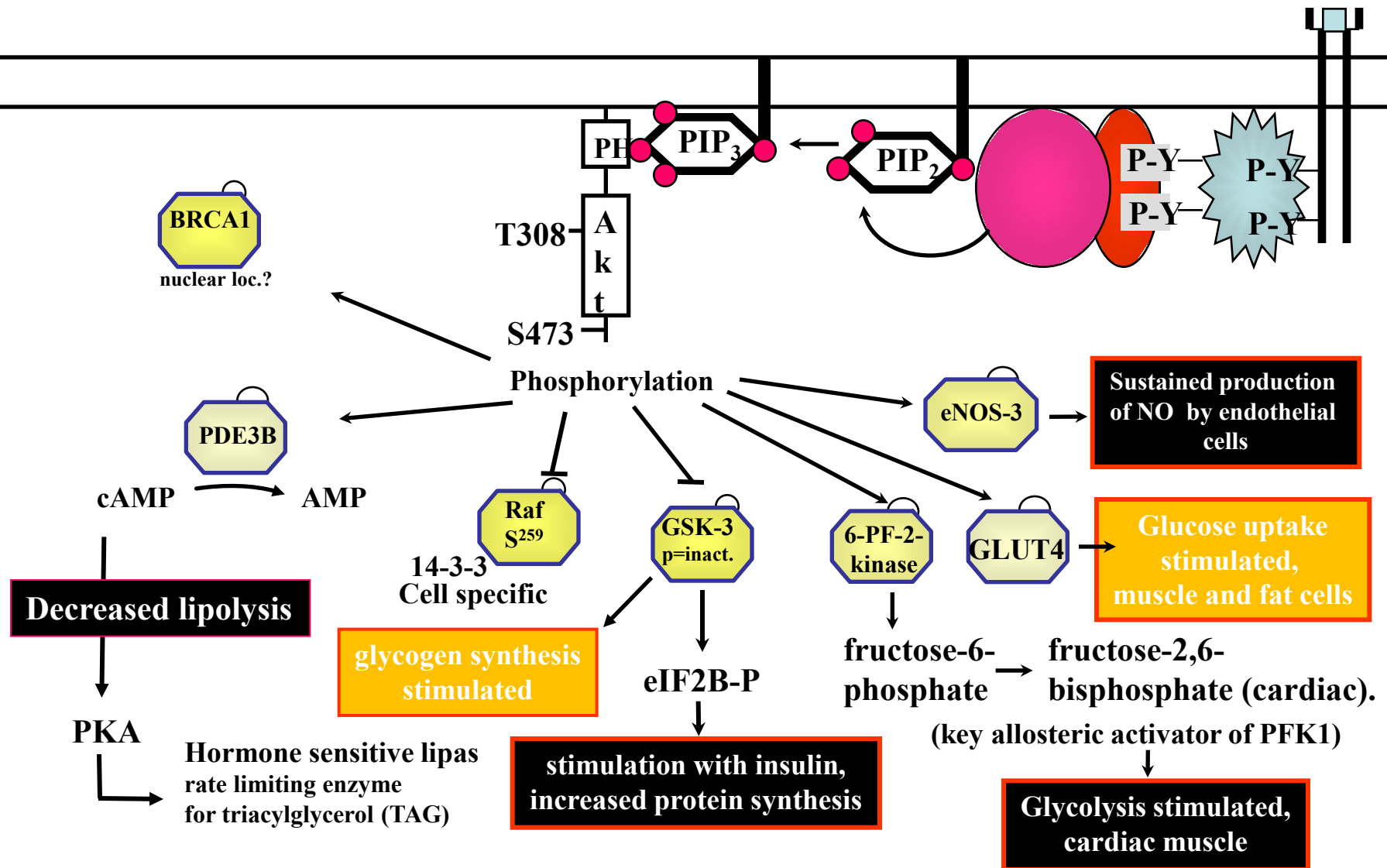


**Ligand binding and activation.**

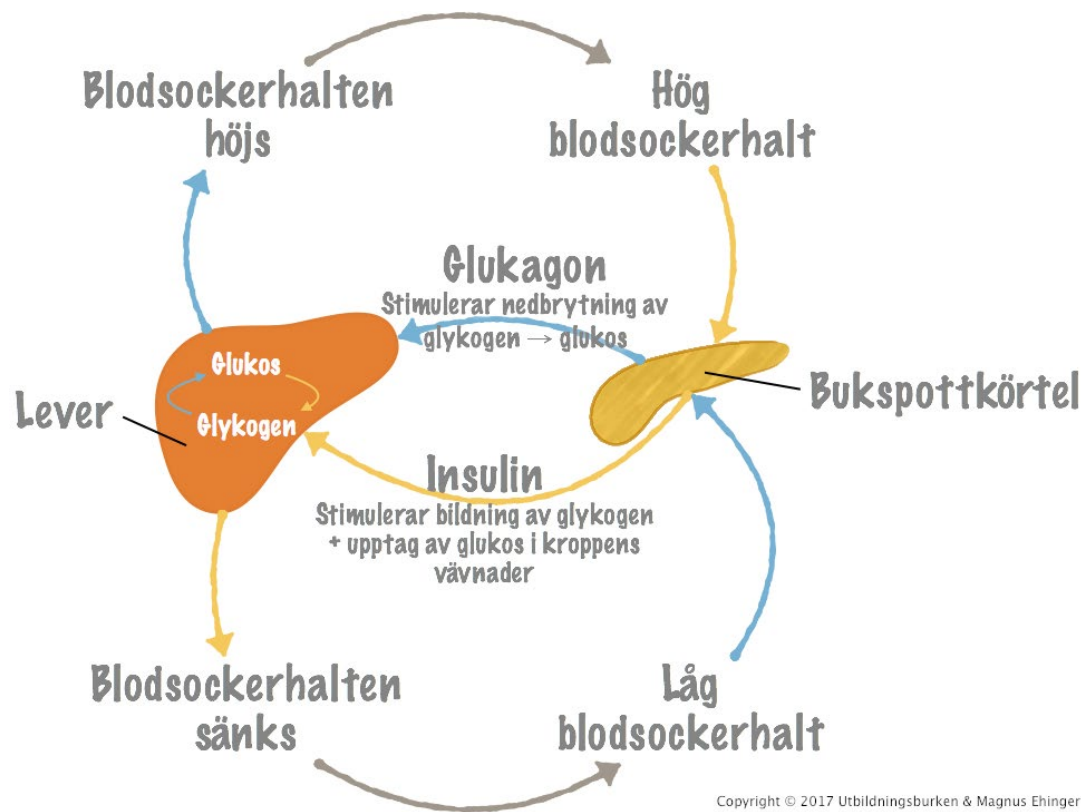
 **IGF** 



# Insulin signal transduction

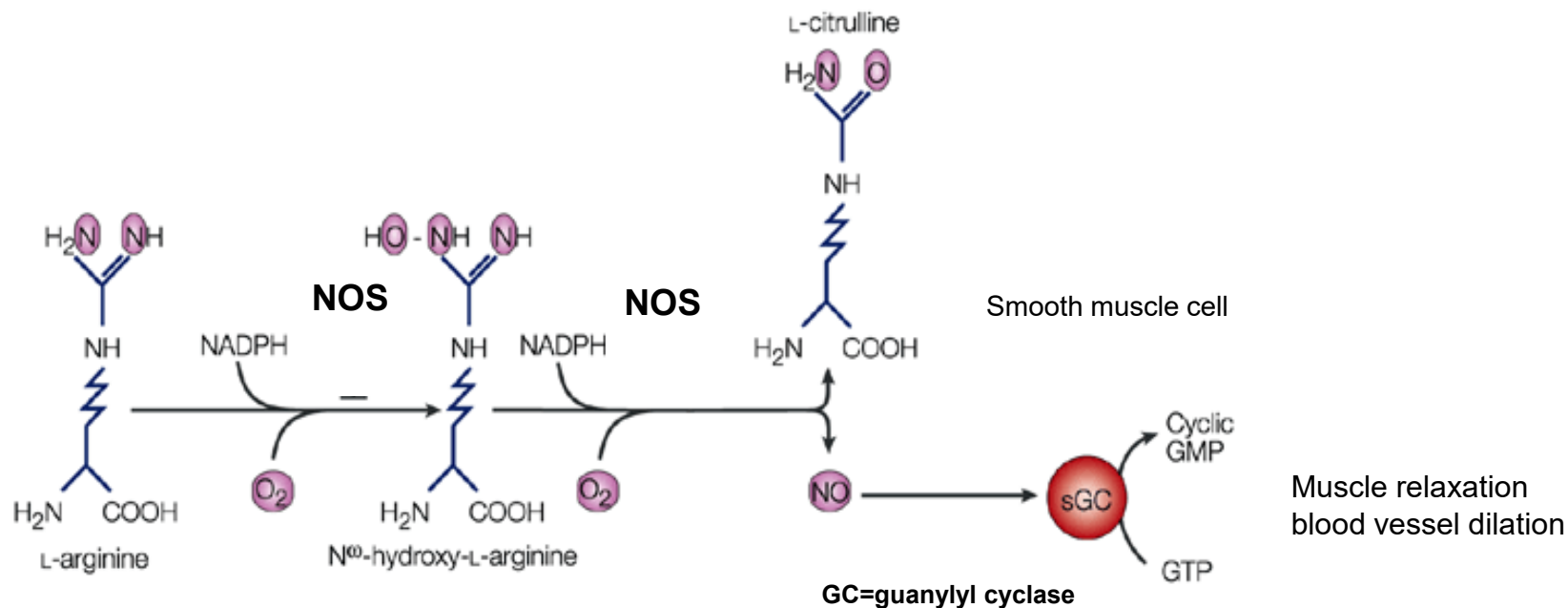


Hormoner säkerställer homeostasen i kroppen, ett exempel är insulin som håller blodsockernivåerna i jämvikt.



Nitric oxid (Kväveoxid) **parakrin signal** molekyl, diffunderar över membranet med lätthet.

Acetylcholin act on endothelial cells,  
stimulate NO synthesis



Kväveoxid (NO), är mycket instabil (få sek.), framställs från Arginin av kväveoxid-syntas och diffunderar in i vaskulära glatta muskelceller, stimulera produktionen av cGMP och leder till vasodilatation (kärlutvidgning).

**Grundämnet och gasen syre upptäcktes av kemisten Carl Wilhelm Scheele efter en serie experiment 1771-1773, men publiceringen av hans forskningsavhandling om undersökningarna fördröjdes till 1777.**

**Under tiden hann engelsmannen Joseph Priestley också upptäcka syret 1774, och publicerade sin forskningsrapport 1775.**

**Fransmannen Lavoisier gav syret namnet oxygene**

**Vem upptäckte syret först?**



**Nobelförsamlingen**

The Nobel Assembly at Karolinska Institutet

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019  
Nobelpriset i Fysiologi eller Medicin 2019



## För upptäckten av anpassning till syretillgång

**Gregg L. Semenza**

Johns Hopkins University

**Sir Peter J. Ratcliffe**

Oxford University  
Francis Crick Institute

**William G. Kaelin, Jr.**

Dana-Farber Cancer Institute  
Harvard University

**Hur celler känner av  
och anpassar sig till  
syretillgången.**

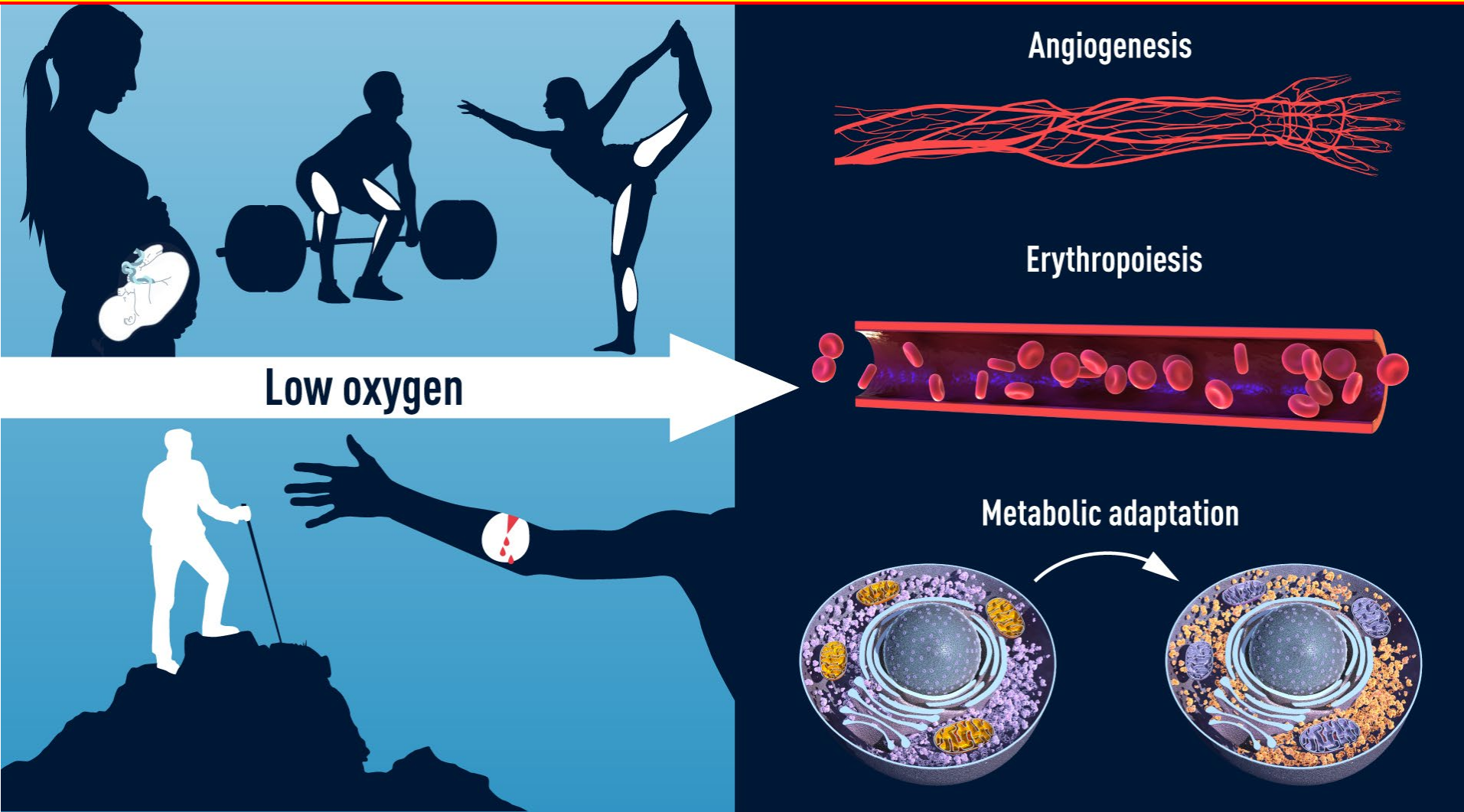




**Energy conversion  
uses oxygen**

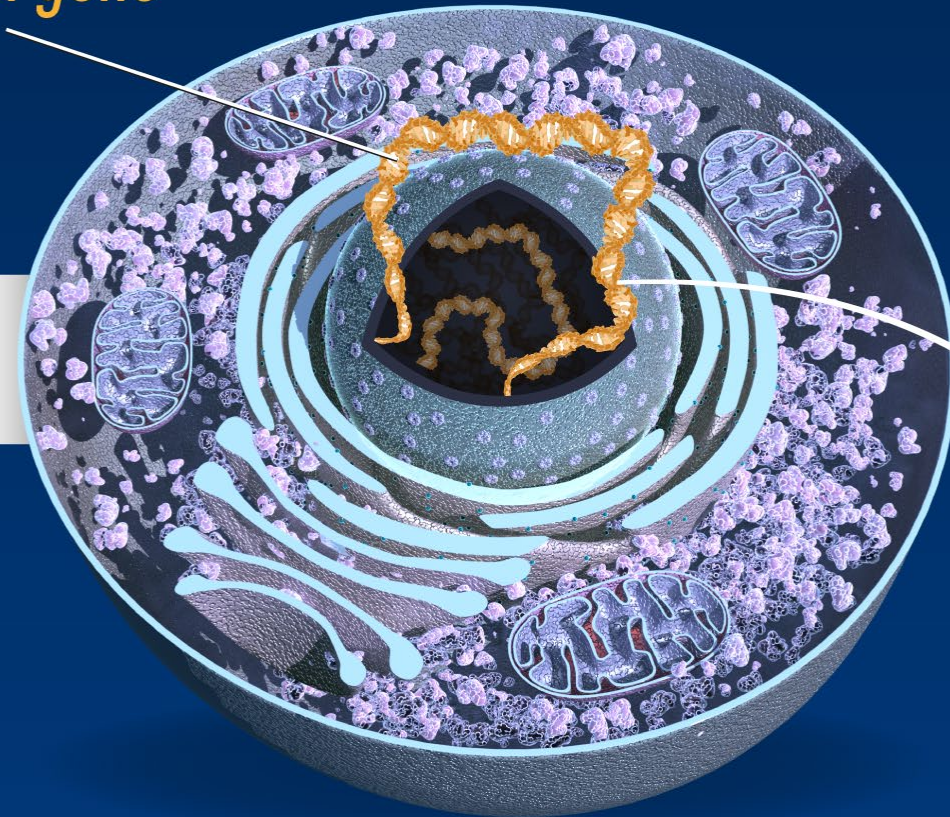


Erythropoietin is an essential hormone for red blood cell production.  
No erythropoietin, definitive erythropoiesis does not take place.



*Erythropoietin gene*

Low oxygen  
(Hypoxia)



**EPO**



## Försäsongsträning

A common phenomena, early season, by active cross-country skiers, such as Frida Karlsson, Ebba Andersson and Johaug, they gather at 3000 meters altitude at Val Senales

### **"Handlar om att producera EPO"**

They are NOT training technique, speed or interval training, they go around this 5 km track in very slow speed.

**The body produce EPO**

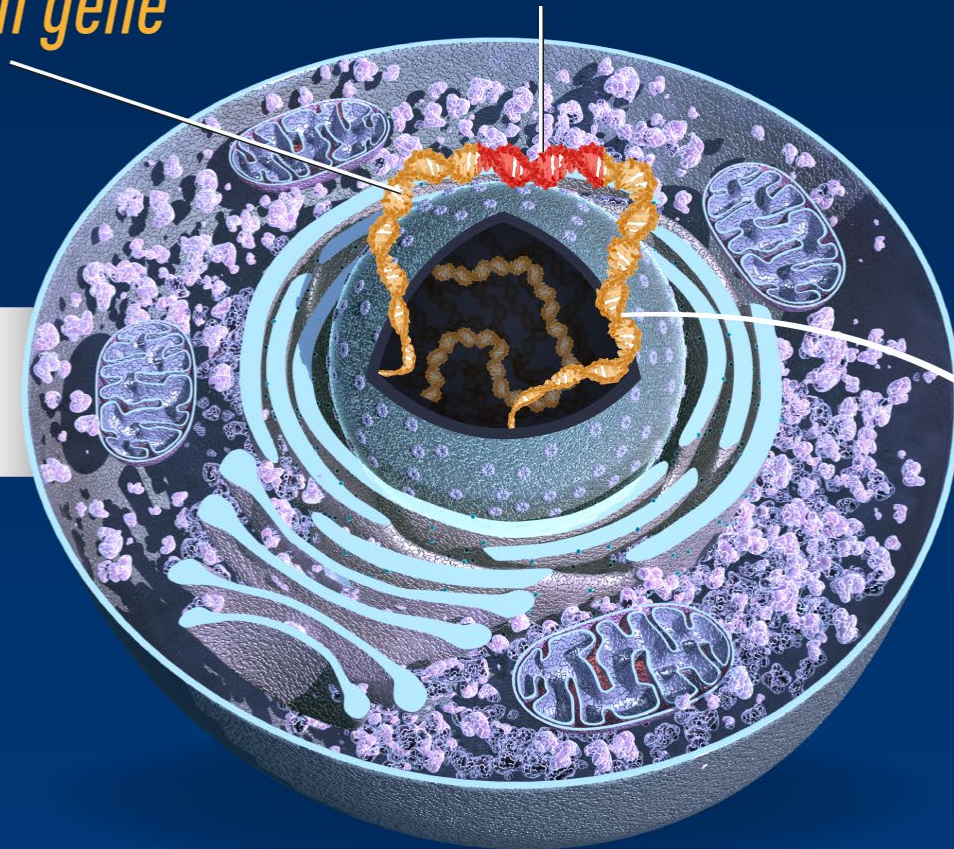
**Apparently they look like happy amateurs when they ski around on the glacier in a slow pace.**



*Erythropoietin gene*

*Hypoxia response element, HRE*

Low oxygen  
(Hypoxia)



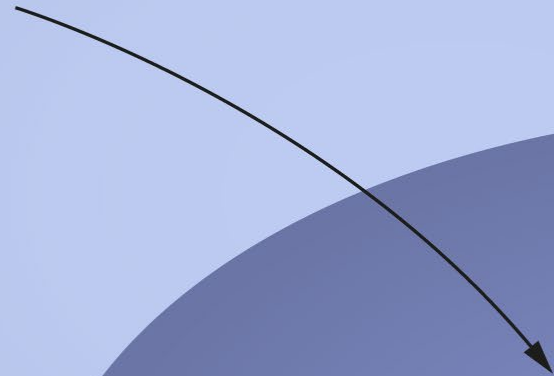
**EPO**



# Renade fram komplexet “Hypoxia Inducible Transcription Factor complex”

Hypoxia

HIF-1 $\alpha$



HRE

HIF-1 $\alpha$

ARNT



# Important publication by Gregg Semenza generating impact on oxogene sensing

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*  
Vol. 88, pp. 5680–5684, July 1991  
Genetics

## **Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene**

GREGG L. SEMENZA, MARY K. NEJFELT, SUZIE M. CHI, AND STYLIANOS E. ANTONARAKIS

Center for Medical Genetics, Departments of Pediatrics and Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205

*Communicated by John W. Littlefield, April 1, 1991*

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*  
Vol. 92, pp. 5510–5514, June 1995  
Genetics

## **Hypoxia-inducible factor 1 is a basic–helix–loop–helix–PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension**

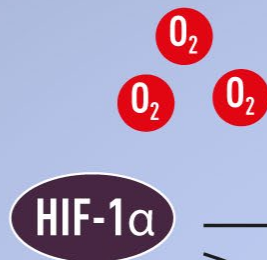
(dioxin receptor/erythropoietin/hypoxia/transcription)

GUANG L. WANG, BING-HUA JIANG, ELIZABETH A. RUE, AND GREGG L. SEMENZA\*

Center for Medical Genetics, Departments of Pediatrics and Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21287-3914

*Communicated by Victor A. McKusick, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD, March 13, 1995*

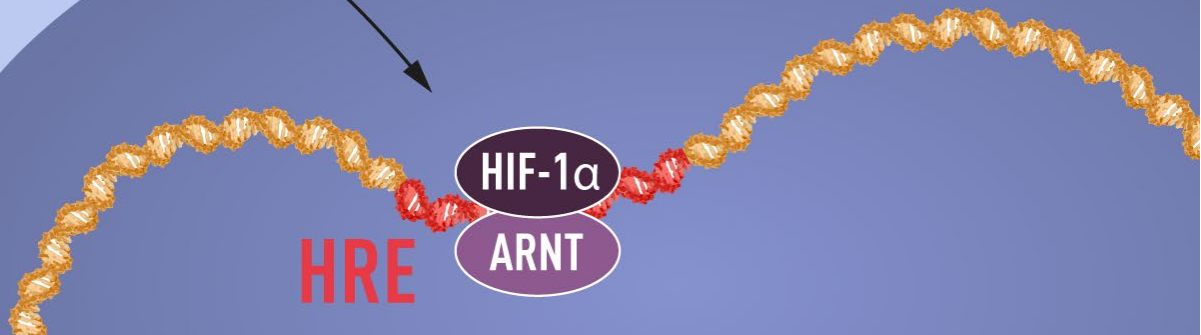
**Normoxia**



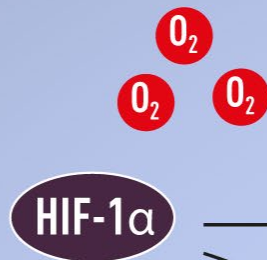
**Proteasomal degradation**



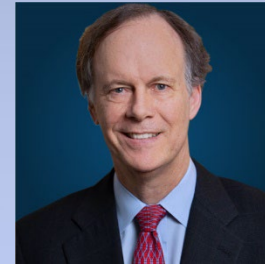
**Hypoxia**



**Normoxia**



VHL



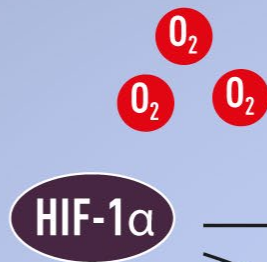
**Proteasomal  
degradation**



**Hypoxia**



**Normoxia**



VHL



VHL  
HIF-1α

**Proteasomal  
degradation**



**Hypoxia**



# **The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis**

**Patrick H. Maxwell<sup>\*</sup>, Michael S. Wiesener<sup>†</sup>,  
Gin-Wen Chang<sup>\*</sup>, Steven C. Clifford<sup>†</sup>, Emma C. Vaux<sup>‡</sup>,  
Matthew E. Cockman<sup>‡</sup>, Charles C. Wykoff<sup>‡</sup>,  
Christopher W. Pugh<sup>‡</sup>, Eamonn R. Maher<sup>†</sup>  
& Peter J. Ratcliffe<sup>\*‡</sup>**

<sup>\*</sup> Wellcome Trust Centre for Human Genetics, Windmill Road, Oxford OX3 7BN, UK

<sup>†</sup> Section of Medical and Molecular Genetics, Department of Paediatrics and Child Health, University of Birmingham, Birmingham B15 2TT, UK

<sup>‡</sup> Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DS, UK

---

**letters to nature**

NATURE | VOL 399 | 20 MAY 1999 | [www.nature.com](http://www.nature.com)

# But how is oxygen regulating this shift??

SCIENCE VOL 292 20 APRIL 2001

## HIF $\alpha$ Targeted for VHL-Mediated Destruction by Proline Hydroxylation: Implications for O<sub>2</sub> Sensing

Mircea Ivan,<sup>1</sup> Keiichi Kondo,<sup>1</sup> Haifeng Yang,<sup>1</sup> William Kim,<sup>1</sup> Jennifer Valiando,<sup>1</sup> Michael Ohh,<sup>1</sup> Adrian Salic,<sup>3</sup> John M. Asara,<sup>4</sup> William S. Lane,<sup>4</sup> William G. Kaelin Jr.<sup>1,2\*</sup>

HIF (hypoxia-inducible factor) is a transcription factor that plays a pivotal role in cellular adaptation to changes in oxygen availability. In the presence of oxygen, HIF is targeted for destruction by an E3 ubiquitin ligase containing the von Hippel–Lindau tumor suppressor protein (pVHL). We found that human pVHL binds to a short HIF-derived peptide when a conserved proline residue at the core of this peptide is hydroxylated. Because proline hydroxylation requires molecular oxygen and Fe<sup>2+</sup>, this protein modification may play a key role in mammalian oxygen sensing.

## Targeting of HIF- $\alpha$ to the von Hippel–Lindau Ubiquitylation Complex by O<sub>2</sub>-Regulated Prolyl Hydroxylation

Panu Jaakkola,<sup>1\*</sup> David R. Mole,<sup>1\*</sup> Ya-Min Tian,<sup>1</sup> Michael I. Wilson,<sup>1</sup> Janine Gielbert,<sup>2</sup> Simon J. Gaskell,<sup>2</sup> Alexander von Kriegsheim,<sup>3</sup> Holger F. Hebestreit,<sup>3</sup> Mridul Mukherji,<sup>4</sup> Christopher J. Schofield,<sup>4</sup> Patrick H. Maxwell,<sup>1†‡</sup> Christopher W. Pugh,<sup>1†‡</sup> Peter J. Ratcliffe<sup>1†‡</sup>

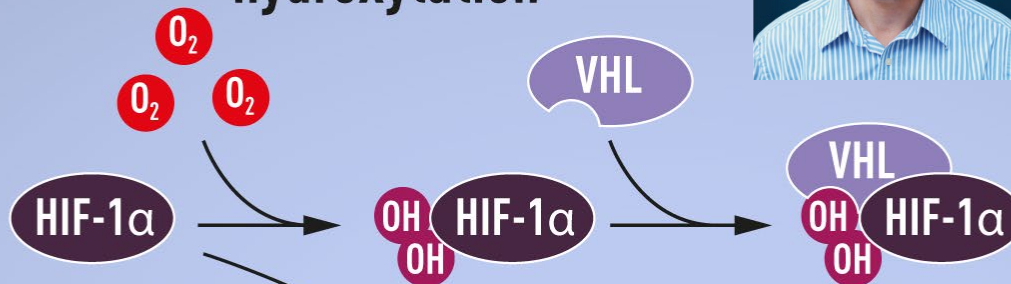
The vertebrate type I and type II prolyl 4-hydroxylases are tetramers consisting of two  $\alpha$  subunits [ $\alpha$ (I) and  $\alpha$ (II), respectively] and two common  $\beta$  subunits (22). These enzymes require Fe<sup>2+</sup>, molecular oxygen, 2-oxoglutarate,

No oxygen present,  
no prolyl hydroxylase activity

**Normoxia**



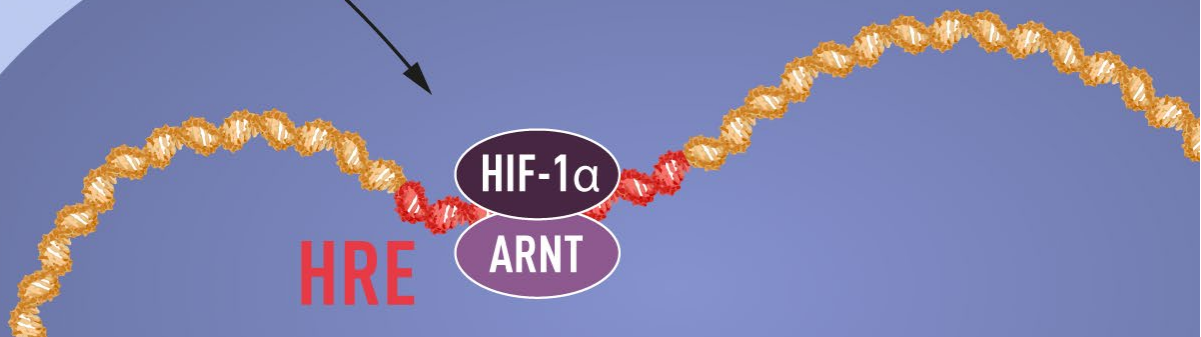
**Prolyl  
hydroxylation**



**Proteasomal  
degradation**



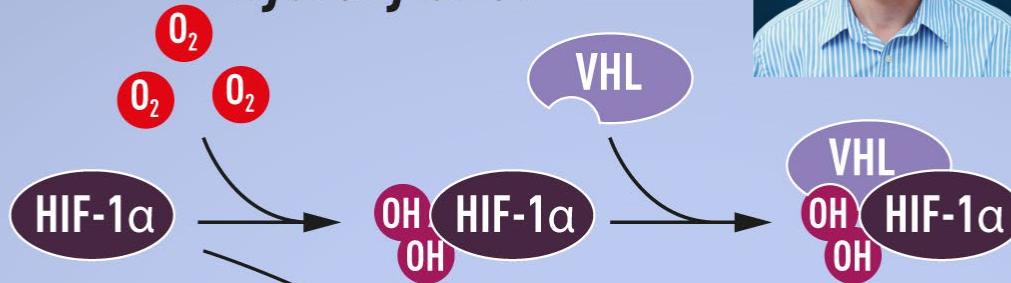
**Hypoxia**



**Normoxia**



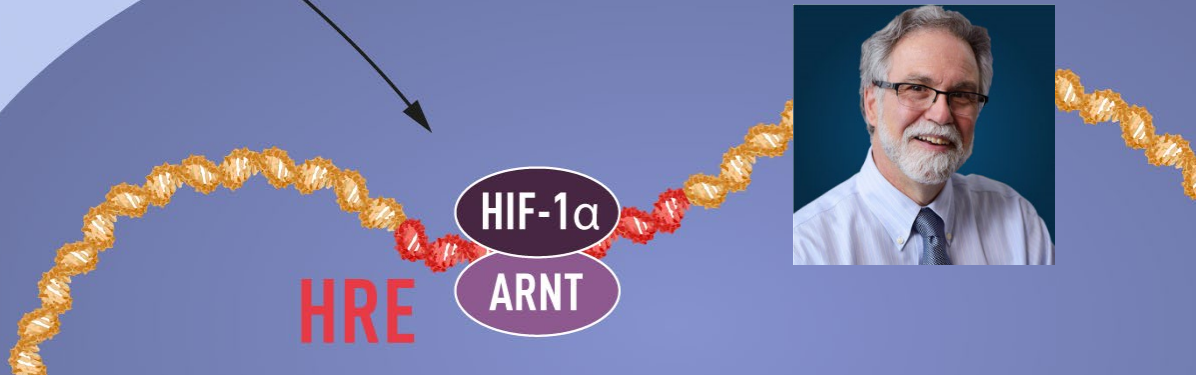
**Prolyl  
hydroxylation**



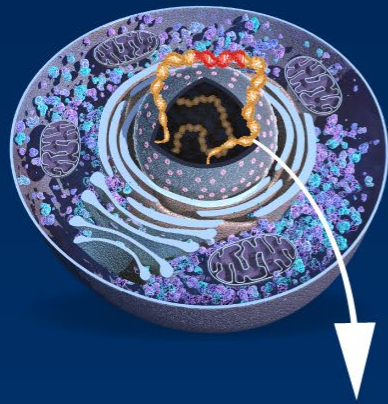
**Proteasomal  
degradation**



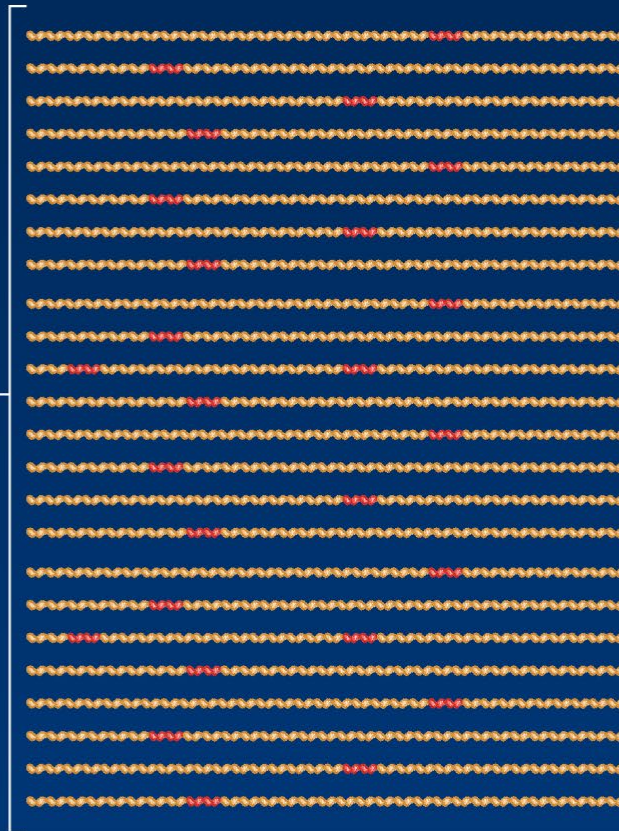
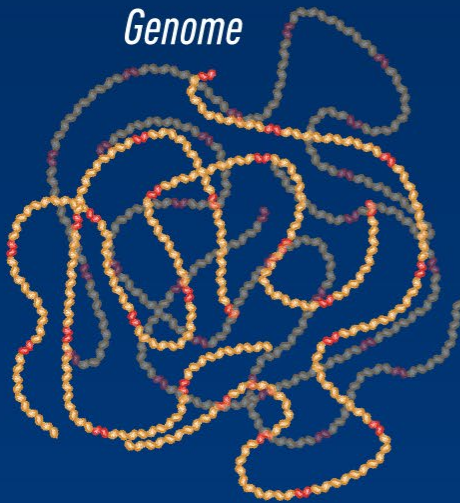
**Hypoxia**



**HRE** >300 genes



*Genome*

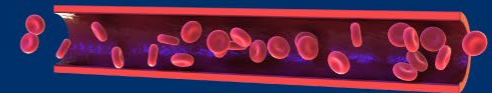


**Oxygen level  
adaptation**

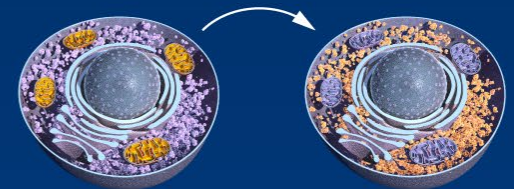
VEGF Angiogenesis



Erythropoiesis

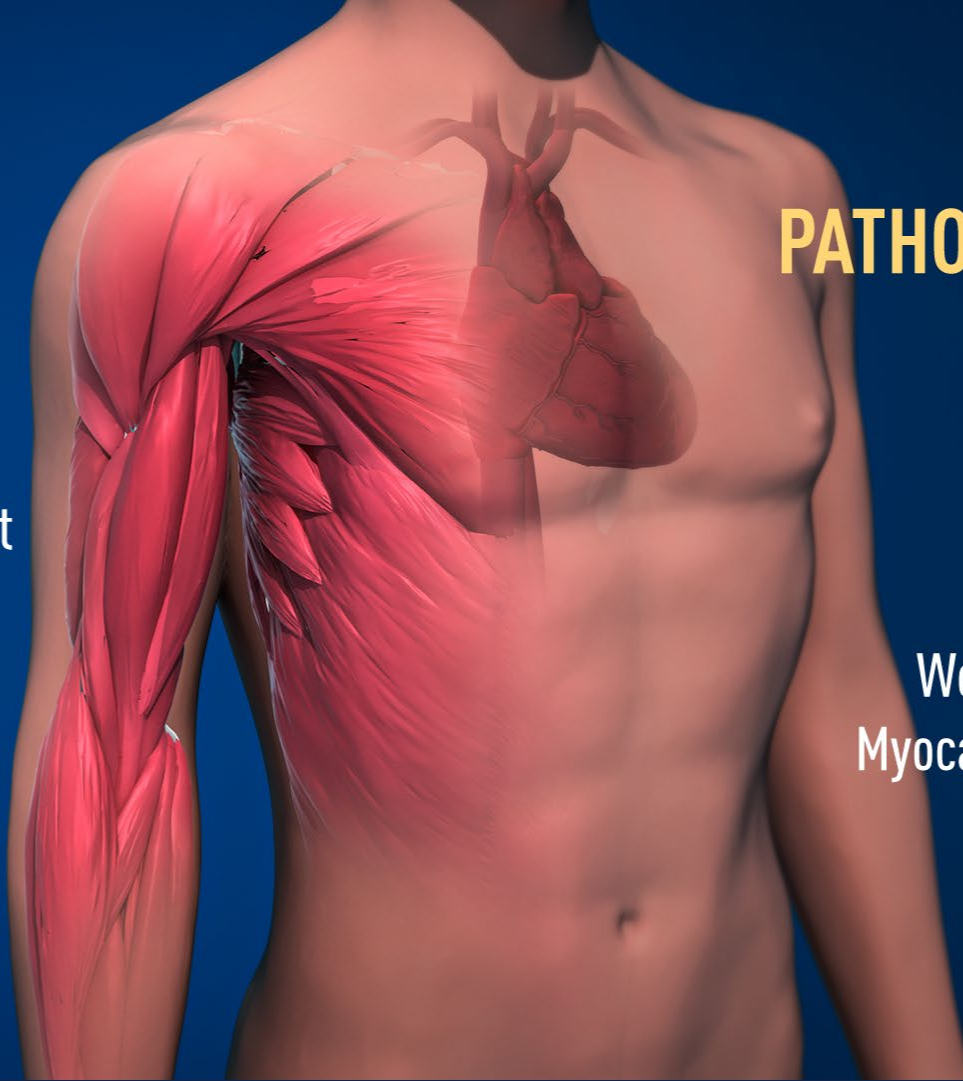


Metabolic adaptation



## PHYSIOLOGY

Metabolism  
Exercise  
Embryonic development  
Immune response  
Altitude adaptation  
Respiration



## PATHOPHYSIOLOGY

Anemia  
Cancer  
Stroke  
Infection  
Wound healing  
Myocardial infarction

## **Applications**

Patients with chronic renal failure or patient under chemotherapy often suffer from severe anemia due to decreased EPO expression.

EPO is produced by cells in the kidney and is essential for controlling the formation of red blood cells,

Drugs; two erythropoietin-stimulating agents, such as darbepoetin and epoetin approved for the treatment of anemia

Drugs, called prolyl hydroxylase inhibitors, that prevent VHL from binding to HIF and causing its degradation are also being investigated as treatments for anaemia and renal failure. Phase III clinical trials at this point, roxadustat.

# Intracellular Signalling

Ni har fått mkt av



# Signal molekyler

## Peptide hormones, neuropeptides and growth factors

### Peptide hormones

|          |            |                                                                               |
|----------|------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Insulin  | 20 30 aa's | regulation of glucose uptake, proliferation glucose synthesis. Bukspotkörteln |
| Glucagon | 29 aa's    | stimulation of glucose synthesis. Bukspotkörteln                              |

### Neuropeptides and neurohormones

|             |        |                                                 |
|-------------|--------|-------------------------------------------------|
| Substance P | 11     | sensory synaptic transmission, s                |
| Vasopressin | 9 aa's | stimulation of water reabsorption in the kidney |

### Growth factors

|      |          |                                               |
|------|----------|-----------------------------------------------|
| NGF  | 118 aa's | Differentiation and survival of neurons       |
| EGF  | 53 aa's  | proliferation of many types of cells.         |
| PDGF | 125 aa's | proliferation of fibroblasts and other cells. |

