PELEPASAN DAN SINTESIS HORMON

RUSWANA ANWAR

SUBBAGIAN FERTILITAS DAN ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI
BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNPAD
BANDUNG
2005

PELEPASAN DAN SINTESIS HORMON

Peptida

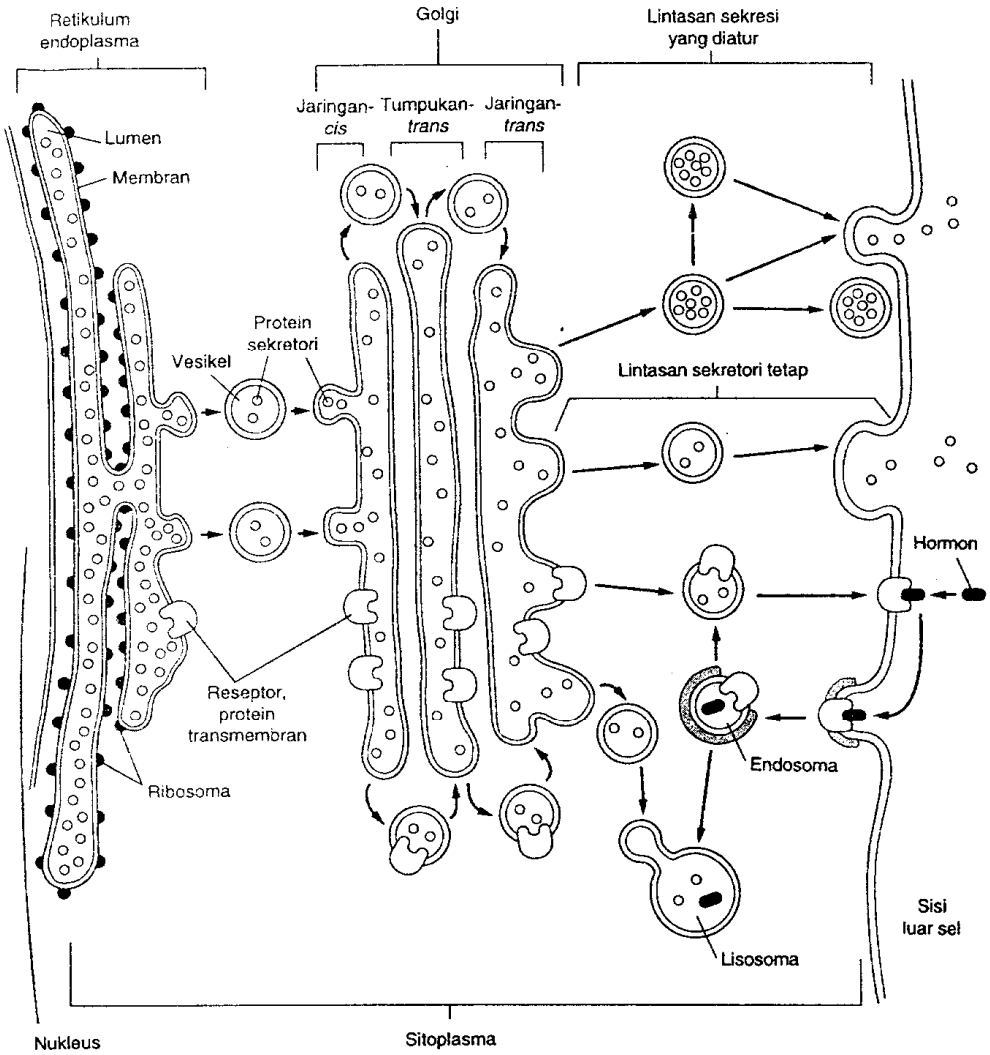
Hormon peptida merupakan protein dengan beragam ukuran. Protein yang disintesis disisipkan ke dalam vesikel untuk sekresi, dilipat, dan dapat diproses melalui proteolisis atau modifikasi lain. Pelipatan ditentukan oleh rangkaian primer protein maupun oleh protein tambahan.

Untuk sekresi , protein disisipkan ke dalam retikulum endoplasmik, yang akhirnya mencapai vesikel sekretorik. Setelah transpor protein kedalam retikulum endoplasmik, protein bergerak melalui suatu seri kompartemen khusus , dimodifikasi sebelum dilepaskan . Vesikel bergerak ke dan berfusi dengan aparatus Golgi. Vesikel ini ditutupi oleh suatu lapisan protein yang memungkinkan untuk berikatan dengan membran aparatus Golgi . Vesikel ini kemudian berfusi yang memerlukan hidrolisis ATP dan protein lain, termasuk protein pengikat GTP (dan hidrolisis GTF) . Akhirnya, vesikel ke luar dari jaringan *trans*-Golgi dan diangkut ke permukaan sel, berfusi dengan membran untuk menyampaikan isinya ke luar sel. Gerakan dari vesikel-vesikel ke permukaan terjadi sepanjang jalur mikrotubulus.

Hormon-hormon dilepaskan dari sel sebagai respons terhadap rangsangan Sebagian besar sel-sel endokrin (hipofisis, paratiroid, pankreas) menggunakan lintasan sekretorik yang diatur; dengan demikian, mereka menyimpan hormon peptida dalam granula sekretorik, dan melepaskannya sebagai respons terhadap rangsangan. Dengan menyimpan produk ini, sel sekretorik mampu untuk melepaskannya dalam periode yang pendek dengan kecepatan melebihi kemampuan sintesis sel. Hal ini merupakan kasus pada pulau Langerhans pankreas, kelenjar paratiroid, dan kelenjar hipofisis Namun, hati, yang melepaskan angiotensin, dan plasenta, yang melepaskan CG dan laktogen plasenta (korionik somatomamatropin), hanya menggunakan lintasan tetap.

Disampaikan pada pertemuan Fertilitas Endokrinologi Reproduksi bagian Obstetri dan Ginekologi RSHS/FKUP Bandung, tanggal 22 Juni 2005

Vesikel dari dua lintasan ini berbeda; dari lintasan yang diatur terkemas dengan protein sekretorik hingga konsentrasi sangat tinggi, memberikan densitas sangat tinggi dalam mikrografi elektron. Granula ini berakumulasi dalam sel tanpa adanya suatu rangsangan sekretorik hingga menyebabkan pelepasan dari kandungannya melalui fusi dengan membrana sel. Pada beberapa kasus, hormon juga disekresikan bersama protein lain. Neurofisin, dilepaskan dari prekursor menjadi vasopresin dan oksitosin, mengikat hormon-hormon ini dan menyertai mereka dari tempat sintesis dalam hipotalamus ke tempat sintesis mereka pada hipofisis anterior.



Gambar 13. Rute melalui sel untuk protein yang disekresikan. Yang diperlihatkan adalah gambaran skematis, berbagai kompartemen dan konstituen selular, dan panah menunjukkan berbagai lintasan. Perhatikan ambilan kembali reseptor membran dan jalan endosoma ke lisosoma ataupun ke permukaan.

Beberapa peptida mengalami sedikit modifikasi lanjutan, seperti halnya dengan GH dan PRL. Pada kasus lain, pembelahan dari "prohormon" di dalam sel menghasilkan hormon akhir. Contohnya proinsulin diubah menjadi insulin dengan pengangkatan rangkaian peptida C, meninggalkan rantai A dan B yang melekat melalui ikatan disulfida. ACTH, suatu protein asam amino-39, dan beberapa peptida lainnya (Fragmen terminal-N, betalipoprotein) dilepaskan

secara proteolitik dari protein yang lebih besar propriomelanokortin (POMC) dalam hipofisis anterior .

Berbagai hormon juga dapat diproses pada tempat yang berbeda. Sebagian besar protein diproses dalam granula sekretorik padat dari lintasan sekresi yang diatur. Pembelahan dari proinsulin menjadi insulin, prorenin menjadi renin, dan POMC menjadi peptidanya merupakan contoh-contohnya. Dalam susunan saraf pusat, beberapa peptida (contohnya, TRH) diproses dalam *perikarya neuronal*, sementara yang lain diproses dalam akson dan terminal (prekursor GnRH).

Jika kandungan granula sekretorik dilepaskan sebagai respons terhadap suatu stimulus, maka membrana granula berfusi dengan membran sel, kandungan dari granula kemudian dilepaskan melalui eksositosis. Ca^{2+} penting untuk proses-proses ini. Obat-obatan yang merangsang pelepasan hormon polipeptida dan katekolamin merangsang influks Ca^{2+} ke dalam sitoplasma melalui saluran Ca^{2+} spesifik. Hal ini memicu fusi dari vesikel sekretorik dengan membran dan pelepasan dari hormon yang disimpan. Dengan demikian, aktivator dari saluran Ca^{2+} dan fosfolipase C akan meningkatkan sekresi. Dalam sel B pankreas, kadar glukosa yang tinggi meningkatkan kadar ATP intraselular yang pada gilirannya menghambat efluks K^+ melalui saluran membran , menimbulkan depolarisasi membran dan pembukaan dari saluran Ca^{2+}. Peningkatan Ca^{2+} kemudian membuka saluran K^+, menimbulkan repolarisasi membran dan dengan demikian mengakhiri rangsangan sekresi. cAMP juga dapat merangsang sekresi hormon melalui suatu fosforilase yang dirangsang-kinase serta aktivasi dari saluran Ca^{2+} .

Hormon Steroid

Hormon steroid hanya disintesis dalam kelenjar tiroid, walaupun sekitar 70% dari hormon steroid aktif yang utama, T3, dihasilkan dalam jaringan perifer melalui deiodinasi dari tiroksin; T_4. Sel-sel kelenjar tiroid mengkonsentrasikan iodium untuk sintesis hormon tiroid melalui transpor aktif. Sel kelenjar tiroid tersusun dalam folikel-folikel yang mengelilingi bahan koloidal, dan menghasilkan suatu glikoprotein yang besar, tiroglobulin. Iodium

dioksidasi dengan cepat dan disatukan dengan cincin aromatik tirosin pada tiroglobulin (organifikasi). Residu tirosin kemudian dirangkai bersama untuk menghasilkan tironin. Organifikasi dan perangkaian dikatalisir oleh perok-sidase tiroid pada permukaan apeks sel dalam mikrovili yang meluas ke dalam ruang koloid. Tiroglobulin dilepaskan -bersama dengan tironin yang melekat padanya- ke dalam folikel, dan bertindak sebagai suatu cadangan bagi hormon. Hormon tiroid dibentuk oleh ambilan balik dari tiroglobulin melalui endositosis dan pencernaan proteolitik oleh hidrolase lisosoma dan peroksidase tiroid, menghasilkan berbagai tironin. Dalam keadaan normal, kelenjar melepaskan T_4 dan T_3 dalam rasio sekitar 10:1, kemungkinan melalui suatu mekanisme transpor aktif.

Steroid

Hormon steroid dihasilkan adrenal, ovarium, testis, plasenta, dan pada tingkat tertentu di jaringan perifer . Steroid berasal dari kolesterol yang dihasilkan melalui sintesis de novo atau melalui ambilan dari LDL melalui reseptor LDL. Terdapat sejumlah cadangan kolesterol dalam ester kolesterol sel-sel steroidogenik. Jika kelenjar penghasil steroid dirangsang, kolesterol ini dibebaskan melalui stimulasi dan esterase kolesterol, dan sejumlah kolesterol tambahan dihasilkan melalui stimulasi sintesis kolesterol oleh kelenjar. Namun, dengan berjalannya waktu, ambilan kolesterol yang ditingkatkan merupakan mekanisme yang utama untuk meningkatkan steroidogenesis. Kelenjar-kelenjar ini mempunyai konsentrasi reseptor LDL yang tinggi yang akan lebih meningkat oleh rangsangan steroidogenik seperti hormon tropik. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh habisnya kolesterol intraselular Penurunan ini juga meningkatkan sintesis kolesterol, yang selanjutnya mempermudah steroidogenesis. Produksi steroid selelah rangsangan seperti ini dapat sepuluh kali lebih banyak dari produksi basal.

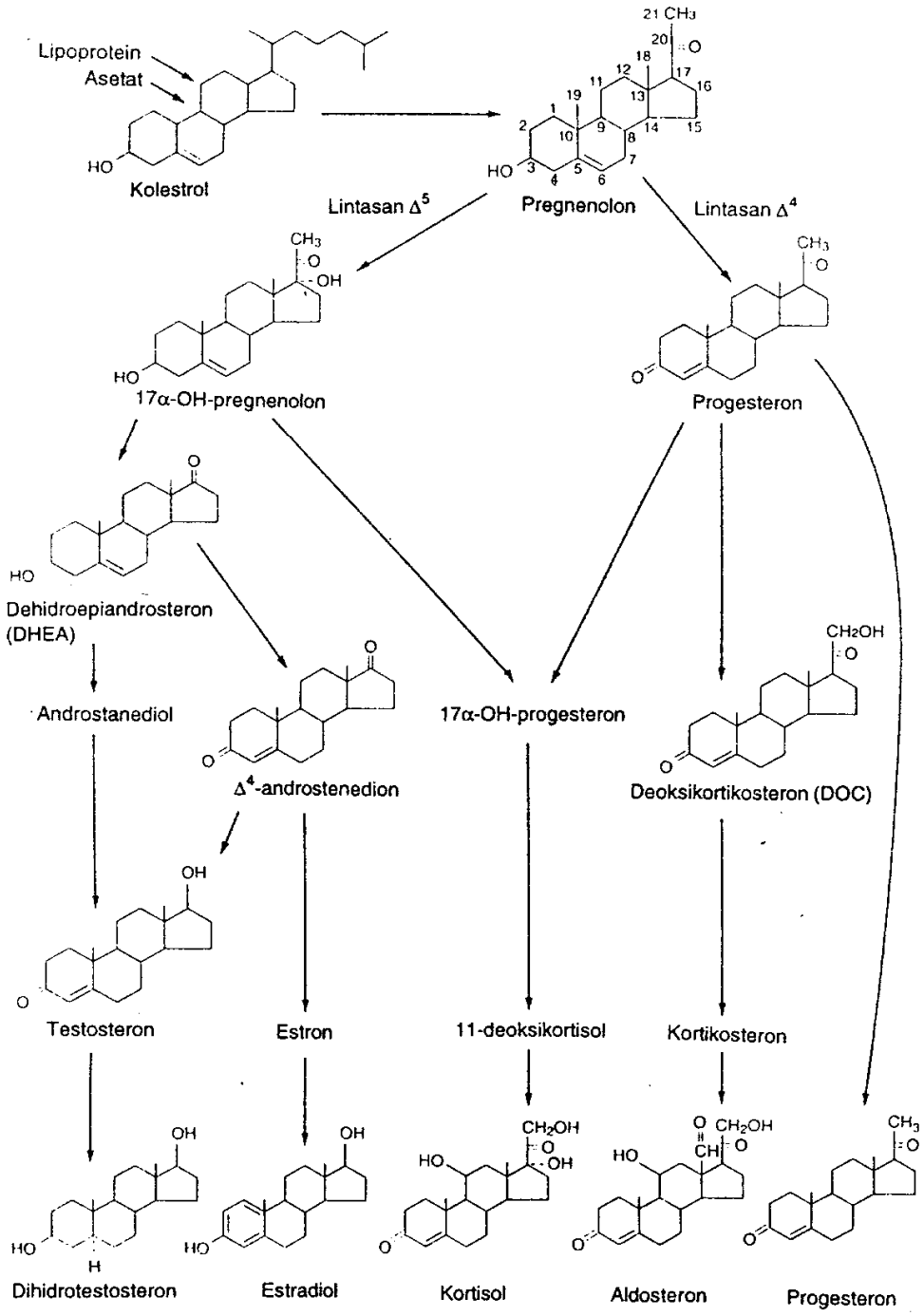
Langkah yang membatasi kecepatan dalam produksi hormon steroid adalah pembelahan dari kolesterol untuk membentuk pregnenolon melalui kerja dari suatu enzim pembelah sisi kolesterol P450 sitokrom (P450scc) yang

terletak pada membrana mitokondrial bagian dalam. Enzim ini menggunakan suatu flavoprotein , suatu protein sulfur besi; NADPH; dan oksigen. Kolesterol dihidroksilasi pada C22 dan kemudian pada CZp dan produk ini dibelah untuk menghasilkan pregnenolon ditambah isokapraldehid. Aktivitas langkah ini diatur oleh rangsang tropik utama (ACTH, FSH, LH, CG) pada seluruh jaringan steroidogenik.

Kemudian pregnenolon bergerak ke luar dari mitokondria ke retikulum endoplasmik, yang akan mengalami serangkaian modifikasi. Gerakan prekursor seperti ini antara mitokondria dan retikulum endoplasmik dapat dipermudah oleh protein karier sterol atau gerakan pada permukaan membrana.

Dalam zona fasikulata adrenokortikal dan zona retikularis , pregnenolon secara berturutan diubah menjadi 17α-OH-pregnenolone (oleh sitokrom P450c17), 17P-OH-progesteron (oleh kompleks enzim 3β-hidroksisteroid dehidrogenase-$\Delta^{4,5}$-isomerase, yang mengubah ikatan ganda 5,0 menjadi -4,5-), dan 11-deoksikortisol (oleh sitokrom P450c21). Produksi 17α-OH-pregnerolon dari pregnenolon disebut sebagai lintasan Δ^5 karena ikatan ganda-5,6 dilestarikan. Kemudian 11 -deoksikertisal mengalir kembali ke dalam mitokondria di mana kertisol, produk akhir yang aktif, dibentuk melaiui 11- β-hidroksilasi melalui kerja sitokrom P-150c11. Enzim ini tidak ditemukan dalam gonad, yang tidak menghasilkan kortisol atau aldosteron.

Glomerulosa adrenal menghasilkan progesteron dari pregnenolon meIalui kerja dari 3β-hidroksisteroid dehidrogenase $\Delta^{4,5}$ isomerase . Hal ini disebut lintasan Δ^4. Granulosa tidak memiliki sitokrom P450c17 dan secara unik mengandung suatu P450c 11AS (oksidase metil kortikosteron I). Progesteron dihidroksilasi pada C_{21} oleh P450c21 untk menghasilkan 11-deaksikortikosteron (DOC) dan oleh P450c11AS pada C11 untuk menghasilkan kortikosteron, yang diubah menjadi aldosteron melalui penambahan dari suatu gugusan aldehid pada posisi 18 melaui aktivitas dari P45011AS.



Gambar 14. Lintasan sintesis kelas-kelas utama hormon steroid. Kolesterol diturunkan dari asetat dengan sintesis atau dari partikel lipoprotein. Penomoran molekul steroid diperlihatkan untuk pregnenolon. Lintasan utama yang diperkirakan gunakan terlihat di atas.

Untuk produksi androgen dan estrogen , rantai samping pada posisi 17 dari 17β–OH-pregnenolon atau 17α-OH-progesteron diangkat oleh aktivitas C17,20-liase (terkandung dalam sitokrom P45Oc17) untuk masing-masing menghasilkan dehidroepiandrosteron (DHEA) dan androstenedion. Produksi DHEA merupakan lintasan utama dalam adrenal maupun gonad dan melebihi produksi dari androstenedion. Langkah selanjutnya, yang menimbulkan produksi dari estrogen estradiol utama dan androgen testosteron, terjadi di dalam gonad tetapi hanya dalam jumlah yang kecil di adrenal.

Lintasan utama untuk produksi testosteron dalam testis adalah sel-sel Leydig melalui lintasan Δ^5 dari pregnenolon menjadi DHEA dan androstenediol, sebelum steroid ini diubah menjadi derivat Δ^4, androstenedion menjadi testosteron, dan DHEA menjadi androstenedioi dan kemudian testosteron melalui kerja 17α-hidroksisteroid dehidrogenase. Banyak kerja androgen diperantarai oleh dehidro-testosteron; steroid ini sebagian besar dihasilkan dalam jaringan target melalui aktivitas dari 5α-reduktase, dan sangat sedikit sekali yang dibuat di testis.

Dalam ovarium , sel-sel granulosa tidak mempunyai sitokrom P450c11, P450c17, dan P450c21 dan karena itu sebagian besar menghasilkan progesteron. Progesteron ini kemudian diambil oleh sel-sel teka yang berdekatan, yang mengubahnya menjadi androstenedion, yang kemudian kembali ke sel granulosa, di mana ia diubah menjadi estron oleh kerja dari aromatase. Enzim ini juga mengubah testosteron menjadi estradiol; konsentrasi dari aromatase dalam sel granulosa sedemikian rupa sehingga hampir semua testosteron diubah menjadi estradiol dan dilepaskan sedikit testosteron. Estron dan estradiol dapat juga dihasilkan dari DHEA dan androstenedion dalam jaringan perifer seperti jaringan adiposa karena adanya aromatase.

Jika sudah disintesis, steroid yang baru disintesis dilepaskan dengan cepat. Tidak seperti pada kelas hormon lain, terdapat sedikit cadangan steroid oleh kelenjar, dan pelepasan steroid yang meningkat selalu mencerminkan peningkatan sintesis.

Katekolamin

Katekolamin disintesis dari jaringan saraf medula adrenal. Kelenjar ini merupakan sumber utama dari epinefrin dalam sirkulasi.

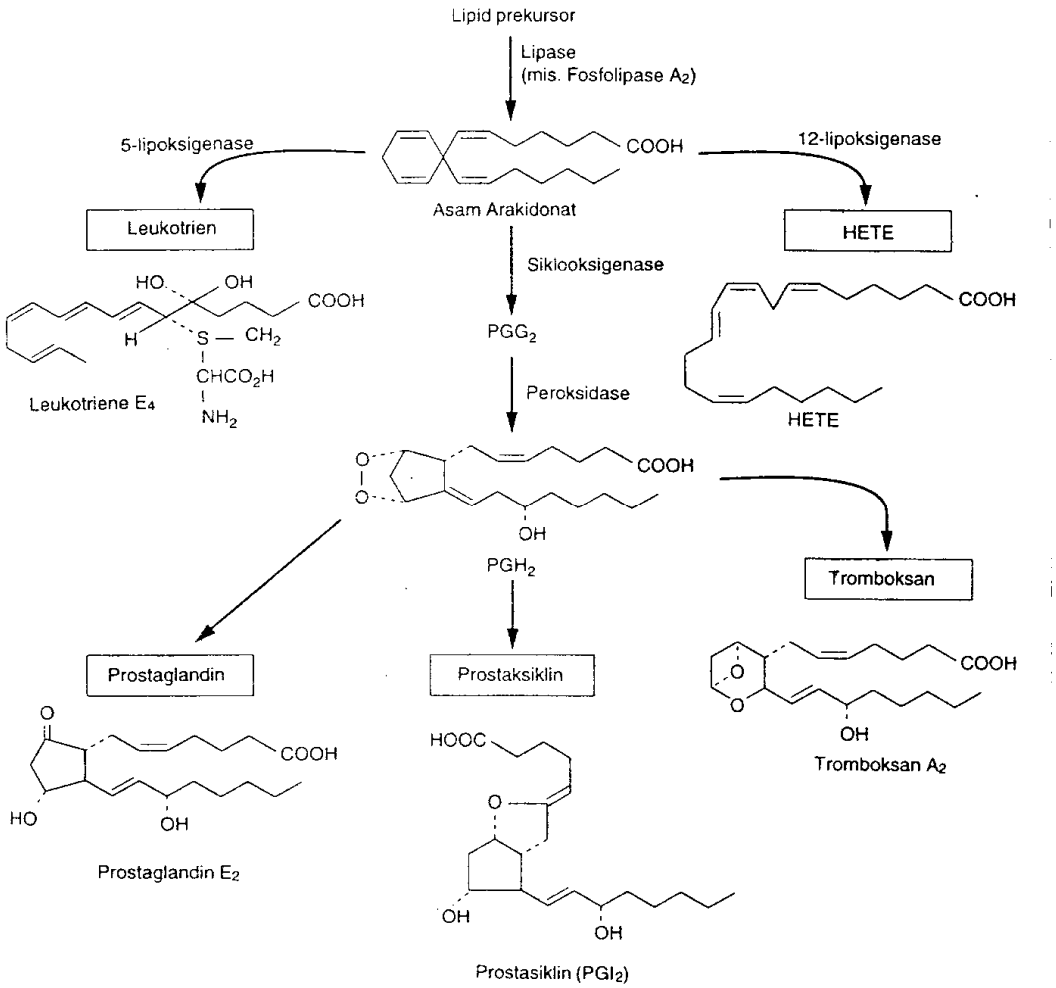
Katekolamin disintesis dari tirosin dan kemudian disimpan dalam granula yang analog dengan granula yang mensekresi hormon polipeptida. Tirosin diubah menjadi dihidroksifenilalanin (DOPA) oleh hidroksilase tirosin, dan DOPA diubah menjadi dopamin dalam sitoplasma oleh dekarboksilase asam amino-L aromatik. Dopamin kemudian diambil oleh suatu pengangkut katekolamin ke dalam membran granula, yang diubah menjadi norepinefrin (oleh β-hidroksilase dopamin), produk akhir yang dilepaskan oleh sebagian besar sel penghasil katekolamin tubuh. Namun, dalam medula adrenal dan hanya beberapa lokasi lain, ditemukan feniletanolamin-O-metiltransferase (PNMT); pada kasus-kasus ini, norepinefrin meninggalkan vesikel untuk kembali ke sitoplasma, di mana PNMT mengubah norepinefrin menjadi epinefrin, yang diambil oleh granula untuk sekresi. Katekolamin disimpan dalam granula ini dengan kromogranin A dan ATP dan dilepaskan dengan unsur-unsur ini.

Eikosanoid

Asam arakidonat merupakan prekursor paling penting dan melimpah dari berbagai eikosanoid pada manusia dan membatasi kecepatan sintesis eikosanoid . Asam arakidonat dibentuk dari asam linoleat (suatu asam amino esensial) pada sebagian besar kasus melalui desaturasi dan pemanjangan dengan asam homo-γ–-linoleat dan diikuti desaturasi selanjutnya. Sementara eikosanoid tidak disimpan dalam sel-sel, cadangan prekursor asam arakidonat ditemukan dalam membran lipid darimana ia dilepaskan sebagai respons terhadap berbagai rangsangan melalui kerja dari fosfolipase.

Asam arakidonat dapat diubah menjadi prostaglandin endoperoksida H2, yang merupakan prekursor **terhadap prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan.** Untuk sintesis prostaglandin, siklooksigenase (juga disebut sintetase endoperoksidase) mengubah asam arakidonat menjadi endoperoksidase yang tak stabil, PGG2, yang dengan cepat direduksi menjadi PGH2.

Siklooksigenase didistribusikan secara luas di seluruh tubuh (kecuali untuk eritrosit dan limfosit) dan diinhibisi oleh aspirin, indometasin, dan obat-obatan anti-inflamasi non-steroid lainnya. Tergantung pada jaringan, PGH2 dapat diubah menjadi prostaglandin lain (contohnya, PGD2, PGE2, PGF2 [via PGE2]) dalam reaksi yang melibatkan sintetase prostaglandin; prostasiklin (contohnya, PGI2) dalam reaksi yang melibatkan sintetase prostasiklin, yang prevalen pada sel endotelial dan otot polos, fibroblas, dan makrofag; dan tromboksan (contohnya, trombosan A2 [TXA2]), yang lebih banyak dalam platelet dan makrofag. Metabolisme asam arakidonat oleh 5-lipoksigenase menimbulkan produksi leukotrien, dan metabolisme oleh 12-lipoksigenase menghasilkan 12-HPETE (hidroksi-peroksieikosatetraenoat) yang diubah menjadi HETE. Asam arakidonat dapat juga dioksigenasi oleh monoksigenase sitokrom P450 menjadi berbagai produk oksidasi omega dan epoksida dan turunan yang dapat memiliki aktivitas biologik.



Gambar 15. Lintasan utama sintesis kelas-kelas utama eikosanoid: prostaglandin, prostasiklin, tromboksan, dan leukotrien. (HETE, asam hidroksieikosatetraenoat; PGG_2, prostaglandin G_2; PGH_2, prostaglandin H_2)

TRANSPOR HORMON

Hormon beredar bebas dan terikat dengan protein plasma. Ada perbedaan besar antara berbagai hormon dalam luasnya keterkaitan mereka dengan protein plasma. Pada umumnya, pengikatan hormor, dengan plasma adalah meldui interaksi nonkovalen, walaupun kolesterol dianggap terikat melalui ikatan ester dengan fosfatidilkolin.

Hormon Steroid

Semua hormon steroid berikatan dengan protein plasma hingga tingkat tertentu ,pengikatan berafinitas tinggi dengan globulin spesifik dan secara relatif berafinitas rendah dan ikatan nonspesifik dengan protein seperti albumin. Protein pengikat utama adaIah globulin pengikat-kortikosteroid (CBG; transkortin), yang mengikat kortisol maupun progesteron, dan globulin pengikat hormon seks (SHBG), yang mengikat testosteron dan estradiol (testosteron lebih ketat ketimbang estradiol). Protein ini ditemukan dalam konsentrasi yang cukup sehingga lebih dari 90% kortisol total dan sekitar 98% dari testosteron dan estradiol terikat. Tingkat kemampuan mengikat pada beberapa kasus hanya sedikit melebihi konsentrasi normal dari steroid, sehingga pada kadar yang lebih tinggi proporsi yang lebih besar dari hormon dapat bebas. Contohnya, dengan kortisol, kapasitas CBG untuk kortisoi adalah sekitar 25 µg/dL (690 ng/dL). Aldosteron tidak berikatan dengan suatu protein spesifik, dengan akibat bahwa hanya sekitar 50% dari aldosteron plasma yang terikat.

Hormon Tiroid

Hormon tiroid beredar terikat dengan protein plasma sedemikian rupa sehingga 0,04% dari T_4 dan 0,4% dari T_3 adalah bebas. Sekitar 68% dari T_4 dan 80% dari T_3 terikat oleh globulin pengikat-glikoprotein hormon tiroid (TBG). Sekitar 11% dari T_4 dan 9% dari T_3 terikat dengan transtiretrin (prealbumin pengikat-hormon tiroid; TBPA). Sisanya terikat dengan albumin.

Hormon Polipeptida

Sebagian besar hormon polipeptida beredar pada konsentrasi rendah tak terikat dengan protein lain, walaupun terdapat pengecualian. Pengecualian termasuk beberapa protein pengikat-1-IGF yang mengikat IGF-1. Vasopresin dan oksitosin berikatan dengan neurofisin. Hormon pertumbuhan berikatan dnegan suatu protein yang identik dengan bagian pengikat-hormon dari reseptor hormon pertumbuhan.

Pengaturan Protein Pengikat Plasma

Kadar protein pengikat plasma dapat bervariasi dengan keadaan penyakit dan terapi obat. Contohnya, kadar CBG, SHBG, dan TBG meningkat oleh estrogen. Kadar SHBG meningkat oleh hormon tiroid, dan kadar SHBG dan TBG menurun oleh androgen.

Peranan Pengikatan Plasma

Pada sebagian besar kasus, (1) hormon bebaslah yang aktif; (2) kadar bebas hormon merupakan penyebab dari umpan balik dan pengaruh pengaturan terkait yang mengendalikan pelepasan hormon (3) kadar bebas dari hormon berhubungan dengan kecepatan bersihannya; dan (4) keadaan klinik berkorelasi baik dengan kadar bebas hormon. Dengan hormon ini, faktor-faktor yang mempengaruhi kadar protein pengikat plasma dapat meningkatkan atau menekan kadar hormon total, atau perubahan ini dapat menutupi kelebihan hormon patologik atau keadaan defisiensi.

Tampak bahwa protein transpor dapat mempermudah suatu pengiriman yang merata dari hormon ke jaringan target. Dalam jaringan seperti hati, contohnya, suatu hormon yang bebas akan disekuestrasi secara lengkap pada saat darah mengalir melalui bagian proksimal dari jaringan, sementara jika hormon sebagian besar terikat, maka hormon bebas akan disekuestrasi pada bagian proksimal dan sementara bagian distal terdapat tambahan melalui disosiasi hormon terikat plasma . Pada hormon polipeptida, pengikatan plasma dapat meningkatkan waktu-paruh hormon dalam sirkulasi; juga dapat mempermudah pengirimannya ke dalam jaringan target.

METABOLISME DAN ELIMINASI HORMON

Hormon Peptida

Hormon peptida mempunyai waktu paruh yang pendek (beberapa menit) dalam sirkulasi, seperti yang terjadi dengan ACTH, insulin, glukagon, dan hormon pelepas (*releasing hormone)* . Walaupun kemungkinan terdapat

sejumlah degradasi dari hormon oleh protease dalam sirkulasi, mekanisme utama dari degradasi hormon adalah pengikatan oleh reseptor permukaan sel hormon atau melalui tempat pengikatan-hormon permukaan sel non-reseptor, selanjutnya dengan ambilan ke dalam sel dan degradasi oleh enzim dalam membran sel atau di dalam sel. Sejumlah enzim spesifik memperantarai proses ini, yang berbeda-beda untuk masing-masing hormon. Di samping itu, beberapa langkah dapat terlibat. Sumber keseluruhan yang penting untuk enzim ini adalah lisosoma, yang dapat berfusi dengan vesikel endositosis untuk memaparkan kandungan enzim dan lingkungan asamnya dengan kompleks hormon-reseptor yang diinternalisasi. Keuntungan dari waktu-paruh sirkulasi pendek dari beberapa kelas hormon adalah bahwa lama respons dapat retatif pendek.

Hormon Steroid dan Vitamin D

Hormon steroid hidrofobik dan vitamin D difilter oleh ginjal dan direabsorbsi. Contohnya, sekitar 1% dari kortisol yang dihasilkan setiap hari berakhir dalam urin. Senyawa ini biasanya ditangani dengan memetabolisir menjadi jenis tak aktif dan menjadi bentuk yang lebih larut dalam air yang dieliminasi secara efektif. Inaktivasi dicapai melalui konversi gugusan hidroksil menjadi gugusan keto, mereduksi ikatan ganda, dan mengkonjugasi steroid dengan gugusan glukoronida dan sulfat.

Produksi hormon aktif melalui metabolisme dalam jaringan perifer, terlihat pada androgen, estrogen, dan vitamin D. Di samping itu, metabolisme dalam jaringan perifer dapat mengarahkan tipe dari steroid yang berikatan dengan reseptor. Aldosteron biasanya merupakan hormon mineralokortikoid utama yang bertanggung jawab terhadap kerja-retensi garam dari hormon steroid. Steroid ini hanya berikatan dengan reseptor mineralokortikoid sekitar 10 kali lebih erat ketimbang kortisol, yang konsentrasi total dan bebasnya dalam sirkulasi adalah sekitar 1000 kali dan 100 kali (masing-masing) dibandingkan aldosteron, sedemikian rupa sehingga kortisol biasanya merupakan komponen utama dari reseptor mineralokortikoid.

Hormon Tiroid

Waktu paruh sirkulasi dari T4 (7 hari) dan T3 (sekitar 1 hari) lebih panjang dari sebagian besar hormon. Perbedaan ini disebabkan oleh afinitas yang lebih tinggi dari T4 dan T3 untuk TBG. Hormon ini didegradasi menjadi bentuk tidak aktif oleh deiodinase mikrosomal. Deiodinase-5' tipe I banyak dijumpai pada sebagian besar jaringan perifer, termasuk hati dan ginjal, dan merupakan penyebab bagi sebagian besar produksi dari T3. Suatu deiodinase-5' tipe II yang terdapat dalam hipofisis dan susunan saraf pusat terlibat dalam menghasilkan T3 untuk inhibisi umpan balik dari pelepasan TSH. Deiodinase-5' juga mengubah T3 reversa (3,3',5'-L-triiodotironin) menjadi 3,3'-T2 (3,3'-di-iodotiroin). Deiodinase-5 bekerja pada T4 untuk menghasilkan T3 dan pada T3 untuk menghasilkan 3,3'-T2.

Katekolamin

Senyawa ini dibersihkan dengan cepat, dengan waktu-paruh 1-2 menit. Bersihan terutama adalah melalui ambilan dan metabolisme selular, dan hanya sekitar 2-3% dari norepinefrin yang memasuki sirkulasi diekskresikan dalam urin. Katekolamin didegradasi melalui dua rute utama, katekol-O-metiltransferase (COMT) dan monoamin oksidase (MAO). Pengukuran dari beberapa metabolit –normeta-nefrin, metanefrin, dan asam vanililmandelat (VMA)- dapat berguna dalam mengevaluasi kasus kemungkinan produksi katekolamin yang berlebihan.

Metabolisme Eikosanoid

Prostaglandin dimetabolisir dengan cepat -di dalam beberapa detik- oleh enzim yang terdistribusi secara luas. Yang menarik dalam metabolisme ini adalah oksidasi dari gugusan hidroksil-15 prostaglandin yang menjadikan molekul menjadi inaktif. Reaksi berikut lainnya melibatkan oksidasi maupun reduksi.

PENGATURAN SISTEM ENDOKRIN

Konsentrasi efektif suatu hormon ditentukan oleh kecepatan produksinya, penyampaian ke jaringan target, dan degradasi. Semua proses ini diatur secara baik untuk mencapai tingkat fisiologik hormon. Namun, rangkain ini dapat berbeda pada beberapa kasus. Sejauh ini proses yang paling diatur adalah produksi hormon. Pada banyak kelas hormon, waktu-paruh yang pendek dari hormon memberikan cara-cara untuk mengakhiri responnya dan dengan demikian mencegah respon yang berlebihan. Pada keadaan stress, glukokortikoid yang diproduksi secara berlebihan kemungkinan mementahkan kerja dari sejumlah hormon yang jika tidak akan berbahaya. Dengan demikian, jika kerja dan waktu-paruh dari hormon pendek, respon hormon dapat diterminasi dengan hanya menghentikan pelepasan hormon. Suatu pengecualian adalah hormon tiroid, dengan paruh hidup yang panjang.

Terdapat sejumlah pola pengaturan pelepasan hormon yang berbeda. Banyak hormon dihubungkan dengan sumbu hipotalamus-hipofisis . Hal ini melibatkan umpan balik klasik oleh hormon yang dilepaskan oleh kelenjar perifer (kortisol, hormon tiroid, dll) maupun kontrol yang halus, seperti tampak untuk GH dan PRL.

Namun, banyak sistem lain yang berkedudukan lebih bebas. Hal ini digambarkan oleh kelenjar paratiroid dan oleh pulau Langerhans pankreas . Pada kelenjar paratiroid, konsentrasi dari Ca^{2+} yang meningkat dalam plasma oleh hormon menggunakan suatu inhibisi umpan-balik yang dominan terhadap pelepasan dari PTH. Pada insulin, depresi dari kadar glukosa sebagai respon terhadap kerja insulin menyebabkan hilangnya stimulus untuk melepaskan lebih banyak insulin. Di samping itu, pada kedua kasus, pelepasan hormon dan keadaan kelenjar secara menyeluruh dipengaruhi oleh banyak faktor tain.

Rangsangan untuk mengatur produksi hormon pada hakekatnya termasuk semua tipe molekul pengatur, termasuk hormon-hormon seperti hormon tropik dan hormon pengaturan balik , faktor pertumbuhan tradisional, eikasanoid, dan ion-ion. Contohnya, ion kalium merupakan suatu pengatur yang penting dari zona glomerulosa adrenal. Produksi dari berbagai eikosanoid diatur oleh faktor-faktor

lokal yang bertindak pada sel-sel di mana produk ini dilepaskan. Contohnya, stimulasi tropik dari sebagian besar kelenjar endokrin menghasilkan peningkatan dari produksi eikosanoid.

Produksi hormon-hormon diatur pada tingkatan majemuk. Pertama, sintesis dari hormon dapat diatur pada tingkat transkripsi, seperti yang lazim ditemukan pada hormon polipeptida atau enzim yang tertibat dalam sintesis hormon-hormon lain seperti steroid. Juga dapat dipengaruhi oleh mekanisme pasca-transkripsional. Kedua, pelepasan hormon yang ditimbun dalam granula sekresi jaringan yang mengandung lintasan sekretorik yang teratur diatur oleh sekretagogus. Sel sekretoris ini dapat menyimpan hormon peptida dalam jumlah yang cukup sehingga jumlah yang dilepaskan dalam periode waktu yang pendek dapat melebihi kecepatan sintesis hormon. Dan ketiga, stimulasi dari kelenjar endokrin oleh hormon tropik dan faktor-faktor lain seperti faktor pertumbuhan dapat meningkatkan jumlah dan ukuran dari sel-sel yang secara aktif menghasilkan hormon.

MEKANISME KERJA HORMON

Reseptor Hormon

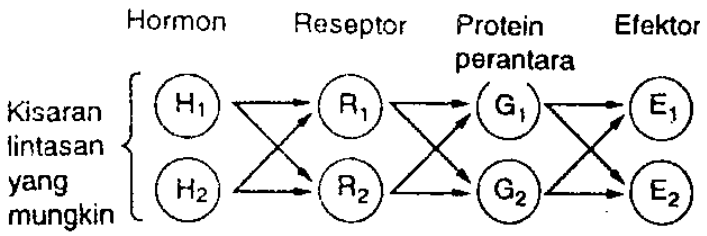
Hormon bekerja melalui pengikatan dengan reseptor spesifik .Pengikatan dari hormon ke reseptor ini pada umumnya memicu suatu perubahan penyesuaian pada reseptor sedemikian rupa sehingga menyampaikan informasi kepada unsur spesifik lain dari sel. Reseptor ini terletak pada permukaan sel atau intraselular. Interaksi permukaan hormon reseptor memberikan sinyal pembentukan dari "mesenger kedua" . Interaksi hormon-reseptor ini menimbulkan pengaruh pada ekspresi gen.

Distribusi dari reseptor hormon memperlihatkan variabilitas yang besar sekali. Reseptor untuk beberapa hormon, seperti insulin dan glukokortikoid, terdistribusi secara luas, sementara reseptor untuk sebagian besar hormon mempunyai distribusi yang lebih terbatas. Adanya reseptor merupakan determinan (penentu) pertama apakah jaringan akan memberikan respon terhadap hormon. Namun, molekul yang berpartisipasi dalam peristiwa pasca-

reseptor juga penting; hal ini tidak saja menentukan apakah jaringan akan memberikan respon terhadap hormon itu tetapi juga kekhasan dari respon itu. Hal yang terakhir ini memungkinkan hormon yang sama memiliki respon yang berbeda dalam jaringan yang berbeda.

Interaksi Hormon-Reseptor

Hormon menemukan permukaan dari sel melalui kelarutannya serta disosiasi mereka dari protein pengikat plasma. Hormon yang berikatan dengan permukaan sel kemudian berikatan dengan reseptor. Hormon steroid tampaknya mempenetrasi membrana plasma sel secara bebas dan berikatan dengan reseptor sitoplasmik. Pada beberapa kasus (contohnya, estrogen), hormon juga perlu untuk mempenetrasi inti sel (kemungkinan melalui pori-pori dalam membrana inti) untuk berikatan dengan reseptor inti-setempat. Kasus pada hormon tiroid tidak jelas. Bukti-bukti mendukung pendapat bahwa hormon-hormon ini memasuki sel melalui mekanisme transpor; masih belum jelas bagaimana mereka mempenetrasi membrana inti.



Gambaran 16. Lintasan yang mungkin untuk transmis sinyal hormon. Masing-masing hormon dapat bekerja melalui satu atau lebih reseptor; masing-masing kompleks hormon-reseptor dapat bekerja melalui satu atau lebih mediator protein (baik protein G atau mekanisme pensinyalan lainnya), dan masing-masing protein perantara atau enzin yang diaktivasi oleh kompleks-kompleks hormon reseptor dapat mempengaruhi satu atau lebih fungsi efektor.

Umumnya hormon berikatan secara reversibel dan nonkovalen dengan reseptornya. Ikatan ini disebabkan tiga jenis kekuatan. Pertama, terdapat pengaruh hidrofobik pada hormon dan reseptor berinteraksi satu sama lain dengan pilihan air. Kedua, gugusan bermuatan komplementer pada hormon dan

reseptor mempermudah interaksi. Pengaruh ini penting untuk mencocokkan hormon ke dalam reseptor. Dan ketiga, daya van der Waals, yang sangat tergantung pada jarak, dapat menyumbang efek daya tarik terhadap ikatan.

Ikatan ini paling sering sesuai dengan suatu reaksi bomolekular sebagai berikut: Hormon (H) + reseptor (R) = kompleks Hormon-Reseptor (HR). Kecepatan pembentukan dari H dan R sebanding dengan konsentrasi H dan R dan dapat ditentukan melalui konstante kecepatan asosiasi, k1. Jadi,

$$\text{Kecepatan asosiasi} = k1\,[H][R]$$

di mana tanda kurung menunjukkan konsentrasi. Demikian pula, kecepatan disosiasi dari hormon dari reseptor sebanding dengan konsentrasi dari HR dan dapat juga ditentukan melalui suatu konstante kecepatan disosiasi, k2, sedemikian rupa sehingga :

$$\text{Kecepatan disosiasi} = k2\,[HR]$$

Pada keseimbangan, kecepatan asosiasi dan disosiasi sama, sehingga :

$$k1[H][R] = k2[HR]$$

Pada penyusunan kembali,

$$\frac{[H][R]}{[HR]} = \frac{k2}{k1} = kd$$

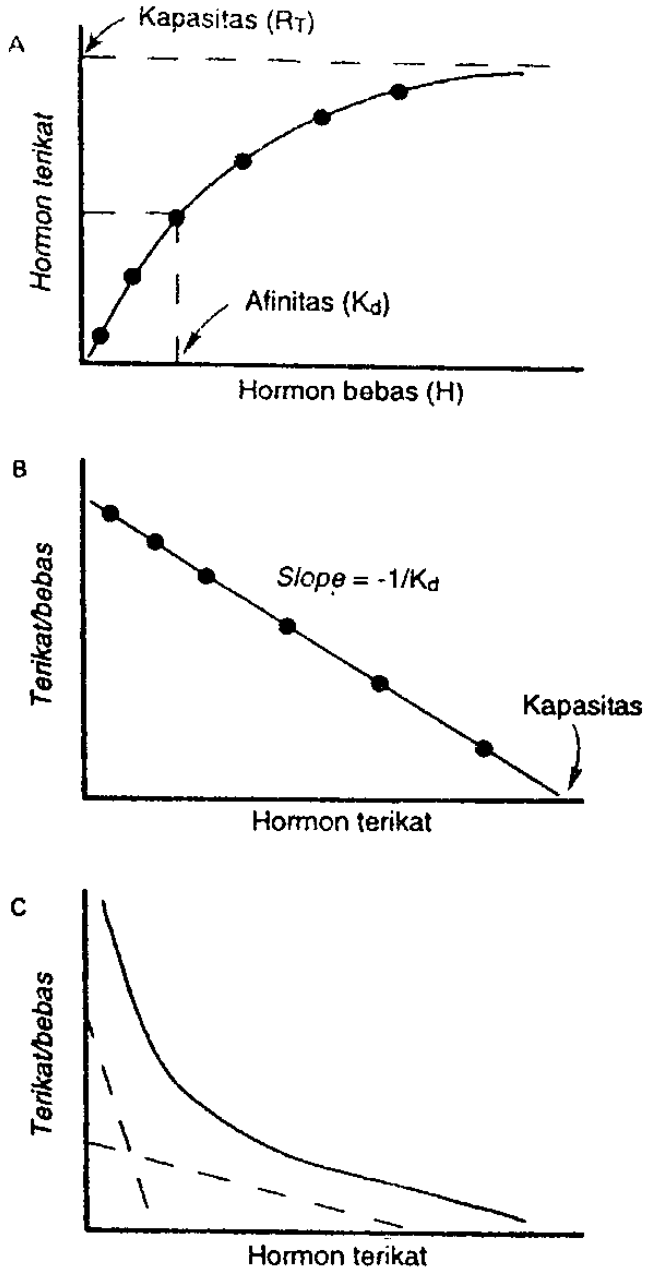
Kd juga merupakan suatu konstante yang disebut konstante disosiasi keseimbangan.

Persamaan ini dapat juga diekspresikan sebagai (HR)/[H] = k1/k2 = Ka, konstante asosiasi keseimbangan. Untuk analisis persamaan ini sering disusun kembali dalam bentuk persamaan Scatchard, di mana R_T disubstitusikan untuk jumlah reseptor total, [B] = hormon yang terikat dengan reseptor, dan (F) = hormon bebas. Jadi, [R] = $[R_T]$ - [B]. Dengan demikian persamaan Scatchard adalah :

$$\frac{[B]}{[F]} = \left(\frac{-1}{Kd}\right)[B] + \frac{R_T}{Kd}$$

Pemeriksaan memperlihatkan hal ini merupakan persamaan untuk suatu garis lurus. Jadi, jika hasil dari suatu reaksi pengikatan diplot sebagai [B]/[F] versus [B] dan didapatkan suatu garis lurus, maka ada kemungkinan bahwa interaksi hormon reseptor sesuai dengan suatu reaksi bimolekular. Pada kasus ini, *slope* dari garis ini menunjukkan Kd, dan berpotongan pada absis jumlah total dari tempat reseptor. Reaksi ini merupakan salah satu reaksi yang paling lazim digunakan oleh ahli endokrinologi untuk menganalisa termodinamika dari interaksi hormon-reseptor. Diperlihatkan dalam Gambar 17 adalah hasil dari melakukan suatu reaksi pengikatan hipotetis yang bimolekular. Plot ini diperlihatkan sebagai terikat versus bebas dan dalam bentuk Scatchard, yang mengungkapkan suatu hubungan linier.

Dari analisis reaksi pengikatan, bisa didapatkan informasi lain. Pada konsentrasi hormon rendah, reaksi pengikatan hampir linier dalam hal peningkatan hormon, dan jika reseptor menjadi jenuh lebih dari separuhnya, pengikatan tambahan menurun secara progresif hingga dicapai suatu plateau pada saat lebih dari separuh reseptor menjadi jenuh, ikatan tambahan menurun secara progresif hingga dicapai suatu dataran pada saat reseptor menjadi jenuh dengan hormon . Dengan menyusun persamaan Scatchard, dapat dilihat juga bahwa jika reseptor setengah-jenuh oleh hormon, maka [B] = 1/2[RT), 1/2[RT)/(F)= (-1/Kd) (1/2)(RT)+(RT)/Kd, dan Kd = [F). Jadi, konsentrasi hormon yang menjadikan reseptor selengah-jenuh adalah Kd . Dari analisis ini, juga nyata bahwa untuk sebagian besar sistem responsif-hormon, pengaruh dari peningkatan hormon adalah terbesar ketika reseptor secara relatif di bawah jenuh. Sebagian besar hormon bersirkulasi pada kadar dekat dengan atau di bawah Kd untuk interaksi hormon-reseptor, yaitu, pada konsentrasi di mana perubahan kadarnya dapat mempunyai pengaruh yang bermakna terhadap respons hormon. Kd ini biasanya dalam rentang, biasanya bervariasi dari beberapa ratus hingga lebih dari 100.000.



Gambar 17. Gambaran skematis dari A, Hubungan antara konsentrasi hormon dengan reseptor pengikat; *B*, Plot Scatchard dari data pengikatan; dan C, Plot Scatchard yang dapat mencerminkan kesemua kerjasama negatif atau dua kelas tempat. Perhatikan pada *A* bahwa konsentrasi homion pada saturasi reseptor 50% yang terjadi sebanding dengan Kd dan pada B di mana data *A* dilinearisasi dengan plot Scatchard. Garis putus-putus pada C adalah kontribusi kedua reaksi terpisah yang bersamasama menghasilkan kurva plot Scatchard.

Pada beberapa kasus, interaksi hormon-reseptor lebih kompleks. Hal ini sebagian besar terjadi jika hormon yang berinteraksi dengan suatu kompleks reseptor dengan subunit yang majemuk dan di mana pengikatan dari hormon dengan subunit pertama mengubah afinitas dari subunit lain untuk hormon. Hal ini dapat meningkat (kerjasama positif) atau menurun (kerjasama negatif) afinitas dari hormon untuk reseptor itu Kerjasama positif menghasilkan suatu plot Scatchard yang konveks dan kerjasama negatif menghasilkan suatu plot yang konkaf . Artifak eksperimental dan adanya dua kelas independen dari tempat juga dapat menghasilkan plot Scatchard non-linier. Yang merupakan kejutan, ikatan kerjasama jarang diamati pada interaksi hormon-reseptor; interaksi reseptor-insulin pada beberapa keadaan dapat merupakan suatu pengecualian.

Hormon Agonis, Antagonis dan Agonis Parsial

Zat-zat yang berinteraksi dengan tempat pengikatan-hormon dari reseptor dapat memiliki aktivitas **agonis, antagonis, atau agonis parsial** (juga disebut antagonis parsial). Zat-zat yang tidak berinteraksi dengan reseptor atau berinteraksi dengan reseptor tetapi tidak mempengaruhi pengikatan dari hormon disebut inaktif. Suatu agonis sepenuhnya menginduksi reseptor untuk memicu peristiwa pascareseptor. Suatu antagonis mampu untuk berikatan dengan reseptor dan memblokir pengikatan dari agonis, tetapi tidak memicu respon pascareseptor. Dengan cara ini, ia tidak menimbulkan suatu respons tetapi memblokir respons terhadap agonis, asalkan ia ditemukan dalam konsentrasi yang cukup untuk memblokir pengikatan agonis. Pada umumnya, antagonis berikatan dengan tempat yang sama pada reseptor seperti agonis dan mencegah pengikatan agonis melalui pendidikan fisik langsung; namun, pada beberapa keadaan, antagonis dapat berikatan dengan reseptor pada tempat yang berbeda dan memblokir pengikatan agonis melalui perubahan alosterik dalam reseptor. Suatu agonis parsial (antagonis parsial) merupakan suatu perantara; ia berikatan dengan reseptor tetapi hanya menimbulkan suatu perubahan parsial padanya sehingga walaupun reseptor diduduki secara penuh oleh agonis parsial, respon hormon akan menengah selengah saja. Lazimnya, aktivitas dari agonis, antagonis, dan agonis parsial dijelaskan oleh kenyataan bahwa agonis menimbulkan perubahan alosterik dalam

reseptor yang tidak ditimbulkan oleh antagonis. Hal ini dijelaskan dua jenis model. Pada model cocok yang ditimbulkan, ikatan ini menimbulkan suatu perubahan dalam molekul, sementara pada model keseimbangan alosterik, agonist berikatan secara pilihan dengan bentuk aktif dari molekul yang berada dalam keseimbangan dengan bentuk tak aktif dan menstabilisasikannya. Agonis parsial berikatan dengan kedua bentuk dengan derajat agonisme atau antagonisme parsial yang lazimnya dihubungkan dengan luas ikatan pilihan dengan bentuk tak aktif versus bentuk aktif dari reseptor.

Pengikatan Hormon Non-Reseptor

Reseptor bukan merupakan satu-satunya protein yang mengikat hormon-banyak protein lain juga mengikatnya. Dalam hai ini termasuk protein pengikat plasma dan molekul seperti alat transpor lainnya yang lazim ditemukan dalam jaringan perifer, enzim yang terlibat dalam metabolisme atau sintesis dari steroid, dan protein lain yang belum diidentifikasi hingga sekarang. Protein ini dapat mengikat hormon seketat atau lebih ketat ketimbang reseptor; namun, mereka berbeda dari reseptor di mana mereka tidak mentransmisikan informasi dari pengikatan ke dalam peristiwa pascareseptor.

Satu kelas molekul khusus mengikat hormon atau kompleks hormon pada permukaan sel dan berpartisipasi dalam internalisasinya. Yang paling diteliti secara luas adalah "reseptor" lipoprotein berdensitas-rendah (LDL) yang mengikat partikel LDL pembawa-kolesterol dan menginternalisasinya . Reseptor ini penting untuk ambilan kolesterol, contohnya, dalam sel-sel dari adrenal untuk biosintesis steroid dan dalam hati untuk membersihkan plasma dari kotesterol. Cacat genetik reseptor ini menimbulkan hiperkolesterolemia. Partikel LDL yang diinternalisasi dapat memberikan kolesterol untuk sintesis steroid atau penyisipan ke dalam membran sel. Di samping itu, kolesterol yang dilepaskan dari partikel menghambat umpan balik sistesis kolesterol. Dengan demikian, reseptor IDL, secara tepat, bukan reseptor tetapi LDL yang mengambil protein. Sayangnya, istilah "reseptor" telah digunakan sedemikian luas sehingga tidak mungkin hal ini akan diubah. Beberapa dari "reseptor" untuk ANP dan faktor pertumbuhan-2

(IGF-2) mirip insulin tidak mempunyai fungsi yang jelas dan kemungkinan utama mempunyai peranan ambilan. Pada kasus ini, mereka harus disebut reseptor.

Molekul reseptor dan non-reseptor pengikat hormon biasanya dibedakan melalui sifat-sifat pengikatannya serta kemampuan mereka untuk memperantarai respon pascareseptor. Dengan demikian, pada reseptor kemampuan retatif dari suatu seri agonis dan antagonis hormon untuk berikatan dengan reseptor akan sejajar dengan kemampuan mereka, masing-masing, untuk menimbulkan respon hormon atau memblokir respon agonis. Reseptor akan mampu untuk mentransfer responsivitas hormon dengan eksperimen transfer gen.

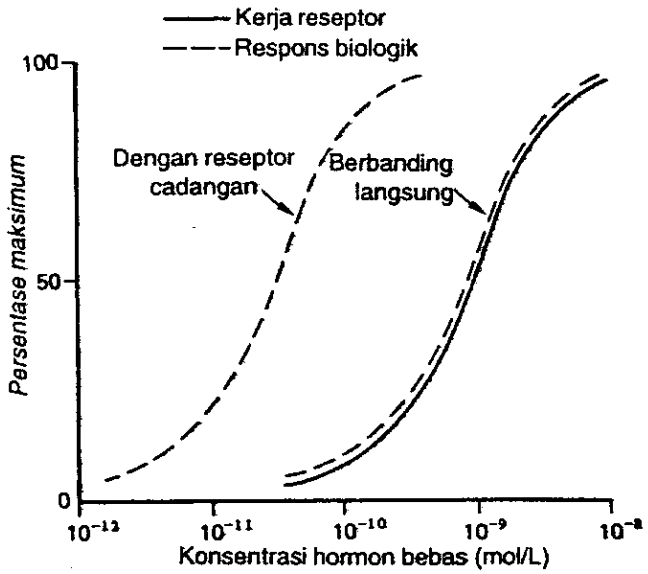
Hubungan antara Respon dan Pengikatan Reseptor Hormon

Pengertian akan hubungan antara pengikatan hormon-reseptor dan respons selanjutnya yang ditimbulkan oleh hormon kadang-kadang membantu dalam mempertimbangkan terapi hormon dan keadaan klinik. Pertimbangan seperti ini akan memungkinkan klinisi untuk menghargai secara lebih baik makna dari pengukuran hormon dan pemberian farmakologis dari hormon.

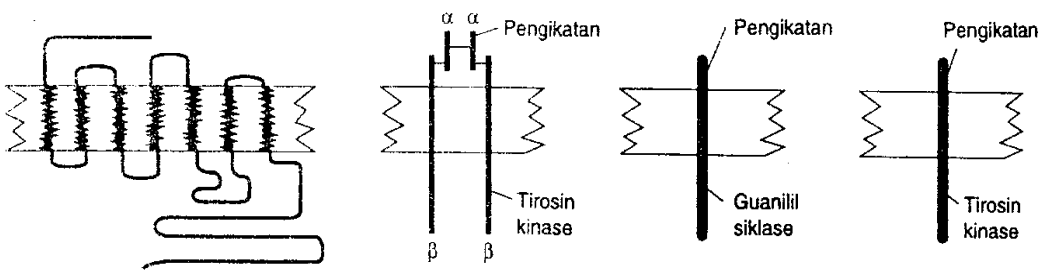
Reseptor inti ditemukan dalam jumlah yang kecil-beberapa ribu per sel-dan biasanya membatasi besarnya respons hormon. Hal ini berarti bahwa jika terdapat lebih banyak reseptor, respons hormon pada konsentrasi hormon yang menjenuh-kan reseptor akan lebih besar. Pada kasus ini, penjenuhan relatif dari reseptor sejajar dengan respon hormon . Sebaliknya, reseptor permukaan sel seringkali bukan tidak terbatas, sehingga penjenuhan dari hanya suatu fraksi reseptor menghasilkan suatu respons hormon yang maksimal.

Keadaan ini disebut sebagai reseptor cadangan, dan kurva dosis-respons bergeser ke kiri dari kurva pendudukan hormon-reseptor . Namun, reseptor tidak benar-benar luang, pada konsentrasi hormon di bawah yang efektif secara maksimal, respons hormon sebanding dengan [H][R]. Dengan demikian, pada situasi ini, respons terhadap suatu konsentrasi hormon tertentu akan lebih besar dengan lebih banyak reseptor. Pada reseptor sel permukaan, dihasilkannya messenger kedua dan kemampuan dari setiap reseptor untuk berinteraksi dengan lebih dari satu molekul efektor memberikan suatu amplifikasi (pembesaran) dari

respons. Contohnya, setiap kompleks hormon-reseptor dapat mengaktivasi beberapa molekul protein G yang mengatur adenilil siklase, dan setiap molekul enzim dapat menghasilkan beberapa molekul cAMP yang dihasilkan secara berlebihan, sedemikian rupa sehingga langkah berikutnya dari respon hormon, *cAMP-dependent protein kinase A*, dapat menjadi terbatas.



Gambar 18. Gambaran skematis hubungan antara perluasan kerja reseptor dan konsentrasi hormon untuk kasus di mana reseptor-reseptor terbatas untuk besamya respons (berbanding langsung) dan reseptor-reseptor cadangan.



Gambar 19. Gambaran berbagai jenis reseptor membran dengan satu contoh masing-masing jenis.

Struktur Reseptor Hormon

A. Hormon Polipeptida, Katekolamin, dan Reseptor Permukaan Sel Eikosanoid : Hormon polipeptida, katekolamin, dan reseptor eikosanoid terlokalisir pada permukaan sel. Reseptor untuk neurotransmiter dan zat-zat lain seperti adenosin juga terletak pada permukaan sel. Reseptor ini disisipkan ke dalam membran sel pada awalnya melalui mekanisme sinyal peptida yang dijelaskan di atas pada bab mengenai sintesis hormon peptida. Namun, dengan protein ini dan protein membran, integral lain seperti adenilil siklase, rangkaian transfer stop dalam protein menghentikan transit dari protein melalui membran dan meninggalkannya disana . Rangkaian ini kemungkinan berikatan dengan suatu reseptor dalam membran yang berbeda dari reseptor sinyal peptida untuk mempermudah stop (penghentian). Variasi dalam tema ini menimbulkan perakitan dari protein dengan domain majemuk yang merentang membran seperti yang terjadi pada sejumlah reseptor hormon permukaan sel. Mekanisme ini juga menyebabkan adanya reseptor dalam retikulum endoplasmik, aparatus Golgi, dan membrana intraselular lain. Peranan fungsional dari reseptor intraselular --kecuali sebagai suatu sumber untuk reseptor permukaan luar dan dalam reseptor *tunrover* melalui internalisasi (dibahas di bawah)-- belum dapat dijelaskan. Pada beberapa kasus, reseptor dapat dimodifikasi dengan cara lain seperti melalui penambahan dari miristat pada terminal-N residu glisin atau gugusan palmitat pada residu sistein.

Gambaran skematis struktur beberapa reseptor permukaan sel yang berbeda diperlihatkan pada Gambar 19. Reseptor ini dapat memiliki satu hingga beberapa subunit yang berbeda, dan setiap subunit dapat memiliki dari satu hingga tujuh domain luang-membran. Struktur ini secara kasar dapat dibagi menjadi bagian ekstraselular, transmembran, dan intraselular.

Bagian ekstraselular reseptor yang berikatan dengan hormon dapat seluruhnya terpisah dari membran sel atau tertanam di dalamnya. Hormon dapat terikat pada unit monomer reseptor, ataupun ikatan dapat terjadi sebagai dimer, di mana dalam kasus ini bisa terdapat kerjasama terhadap

pengikatan. Contohnya, untuk domain hormon pertumbuhan dan suatu bentuk dari reseptor ANP, domain pengikatan hormon dapat dibelah dari membran secara utuh dan terlihat mempertahankan sifat-sifat pengikatan hormon serupa dengan sifat dari reseptor yang utuh. Struktur GH yang berikatan dengan reseptornya telah dijelaskan melalui kristalografi x-ray. Hal ini merupakan satu-satunya kasus di mana struktur dari tempat pengikatan hormon untuk suatu reseptor hormon klasik telah dijelaskan. Setiap molekul GH berikatan dengan dua subunit reseptor identik. Temuan yang mengejutkan ini adalah struktur yang berbeda pada GH berinteraksi dengan setiap unit walaupun daerah kontak dari tempat pengikatan pada reseptor pada setiap kasus adalah identik. Pada reseptor katekolamin, ligand berikatan dengan bagian dari reseptor yang tertanam dalam membran.

Ikatan hormon dengan reseptor menimbulkan perubahan dalam penyesuai-annya yang ditransmisikan melalui domain transmembran dari protein ke dalam domain intraselular dari reseptor. Perubahan dalam domain intraselular dari reseptor menimbulkan sinyal untuk peristiwa pascareseptor. Pada sejumlah kasus, setipe dengan reseptor faktor pertumbuhan interaksi hormon-reseptor menimbulkan dimerisasi atau pengelompokan dari kompleks hormon-reseptor yang dapat berpartisipasi dalam aktivasi peristiwa pascareseptor. Bagian transmembran dari reseptor sangat hidrofobik untuk mengakomodasi keterkaitan mereka dengan membran plasma.

Bagian internal reseptor mengandung fungsi efektor yang mentransmisi-kan informasi internal. Reseptor dapat dikelompokkan dalam dua kategori lazim berdasarkan apakah ada domain internal memiliki aktivitas katalitik atau terutama berinteraksi dengan protein G (dibahas di bawah). Kategori pertama digambarkan oleh reseptor untuk insulin, IGF1 dan EGF, yang memiliki suatu domain pengikatan hormon eksternal yang besar, suatu domain luang membran yang pendek, dan suatu domain internal berukuran-sedang yang memiliki aktivitas kinase tirosin diatur-hormon. Reseptor ini dapat memiliki satu subunit (reseptor EGF) atau lebih, seperti digambarkan oleh reseptor insulin dengan empat subunit yang dihubungkan oleh reseptor insulin dengan empat subunit

yang dihubungkan melalui ikatan disulfida (Gambar 19). Pada kasus ini, dua subunit-α seluruhnya eksternal dan mengandung domain pengikatan-ligand, dan dua subunit-β dihubungkan dengan subunit-α pada bagian luar sel, meluas melalui membran, dan memiliki aktivitas kinase tirosin. Reseptor untuk ANP yang memiliki aktivitas siklase guanilil juga termasuk dalam kelas ini. Reseptor LDL dan reseptor IGF-2 (yang juga merupakan reseptor manosa-6-fosfat) secara struktural serupa dengan reseptor ini tetapi tidak mempunyai aktivitas kinase tirosin. Keluarga kedua reseptor, yang berinteraksi dengan protein G, lazimnya mengandung tujuh domain transmembran, dua pendek dan satu ansa sitoplasmik berukuran sedang, dan satu ekor terminal-karboksil sitoplasmik. Reseptor adrenergik-α, adrenergik-β, muskarinik kolinergik, rodopsin, glukagon, ANP (satu tipe), TRH, dan reseptor lain merupakan anggota dari keluarga ini.

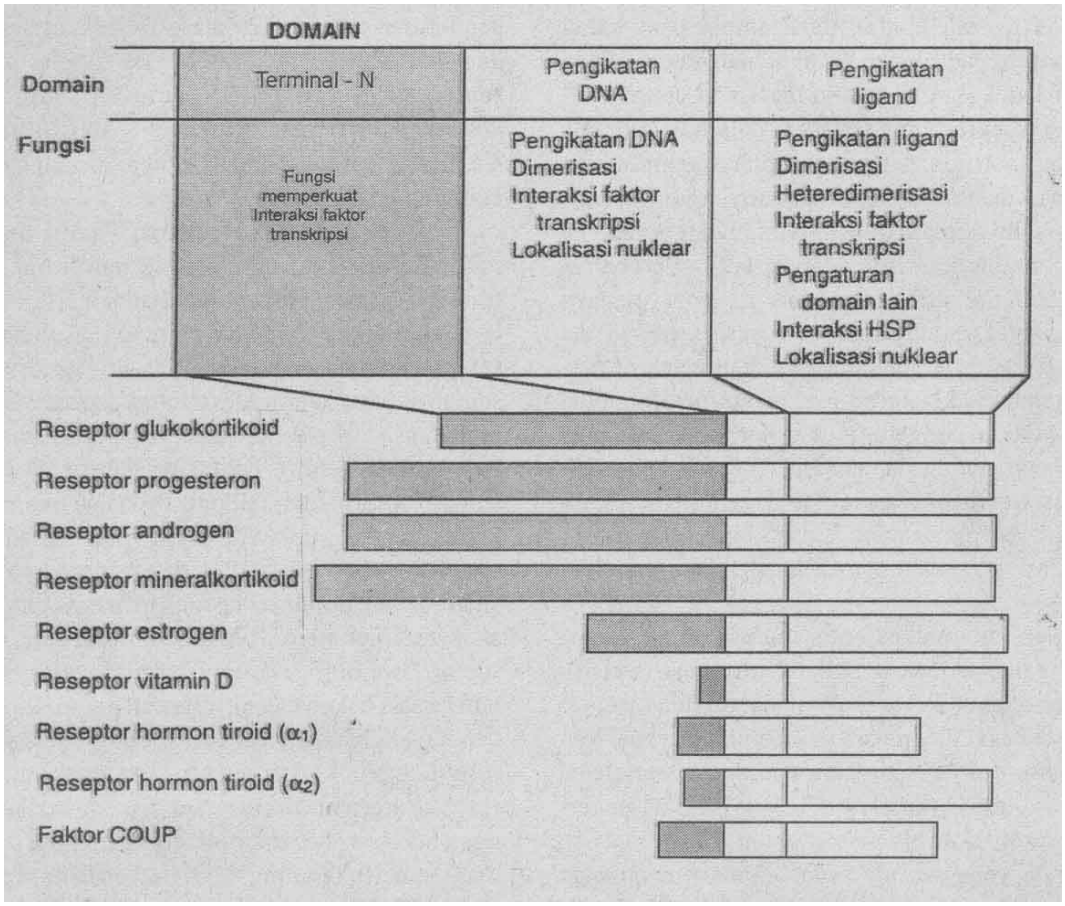
B. Reseptor Inti Hormon Tiroid dan Steroid : Reseptor hormon steroid dan tiroid disandi oleh gen yang membentuk suatu superfamili yang besar dari faktor transkrisi yang termasuk tidak saja reseptor untuk hormon-hormon ini, tetapi juga resepter untuk vitamin D, retinoid seperti asam retinoat dan 9-*cis*-asam retinoat, reseptor dugaan yang ligandnya sekarang belum diidentifikasi (disebut reseptor yatim), dan faktor transkripsi lainnya yang kemungkinan tidak diaktivasi oleh ikatan ligand spesifik (Gambar 20). Setiap reseptor terdiri dari suatu rantai polipeptida tunggal. Bisa ditemukan satu (reseptor steroid) atau lebih dari satu gen (reseptor hormon tiroid) untuk setiap kelas reseptor, dan variasi dalam ekspresi seperti pemrosesan *RNA* dapat menghasilkan bentuk reseptor alternatif. Mereka diangkut ke inti selelah disintesis (contohnya, reseptor hormon tiroid) atau setelah berikatan dengan hormon. Transpor ini terjadi melalui pori-pori dan memerlukan rangkaian lokalisasi inti pada reseptor yang berikatan dengan reseptor pori-pori untuk mempermudah transfer-suatu proses dependen-ATP.

Secara kasar reseporr dapat dibagi menjadi tiga domain (Gambar 20) yang dapat dibagi lebih lanjut menjadi (1) suatu domain amino-terminal (Terminal-N), (2) suatu domain pengikat DNA berlokasi sentral, dan (3) suatu domain

pengikat-ligand terminal karboksil. Berbagai fungsi domain reseptor pada hakekatnya merupakan model modalar.

Domain terminal-amino memperilihatkan variasi terbesar antara berbagai anggota dari famili dalam ukuran maupun rangkaian asam amino. Hal ini lebih kecil untuk reseptor hormon tiroid dan lebih besar untuk reseptor gluko-kortikoid. Semetara pada beberapa kasus, domain ini penting untuk kerja reseptor tertentu, pada kasus lain, domain ini tidak penting untuk fungsi reseptor tetapi meningkatkan aktivitas dari domain lain. Contohnya, jika domain yang lebih besar dari reseptor gluko-kortikoid digunakan untuk menggantikan domain setara dari reseptor hormon tiroid, aktivitas dari reseptor hormon tiroid meningkat. Domain ini pada sebagian besar kasus sangat terfosforilasi, walaupun makna dari fosforilasi belum ditetapkan.

Bidang ikatan DNA yang terletak sentral mempunyai fungsi utama rnengikat DNA. Bidang ini mengandung dua jari-jaria di mana empat residu sistein dari setiap jari membentuk kompleks koordinasi dengam ion seng. Antara dua jari-jari seng terdapat suatu heliks-α yang cocok ke dalam sulkus besar dan DNA ketika raseptor berikatan dengan DNA. (Uliran DNA dalam heliks ganda menghasiikan suatu sulkus yang besr yang lebih luas dan suatu sulkus kecil yang lebih sempit). Jari-jari sering juga membantu dalam spesifisitas ikatan DNA. Bidang ikatan DNA juga mengandung daerah yang dapat berpartisipasi dalam dimerisasi reseptor. Domain pengikatan DNA dari berbagai reseptor famili memperlihatkan homologi yang lebih besar ketimbang domain lainnya.



Gambar 20. Struktur reseptor dari superfamili hormon tiroid-steroid. Pada bagian atas adalah klasifikasi domain dan diikuti beberapa fungsi domain individual. Pada bagian bawah bawahadalah contoh-contoh berbagai reseptor dengan berbagai domain digambarkan dalam skala. Pada dua struktur terakhir, reseptor hormon tiroid α2 dan faldor transkripal COUP (*chicken ovalbumin upstream promoter*), diperlihatkan untuk perbandingan dan mewakili anggota kelompok yang dianggotakan tidak mengikat suatu hormon. Domain pengikat ligand dapat menghambat fungsi domain pengikat DNA, tip juga dapat bekerja sama dengan faktor-faktor transkripsi lainnya.

Bidang pengikatan-ligand terminal-kaboksil mengandung suatu tempat pengikatan ligand (biasanya hormon) yang mengikat hormon yang berasal sama dengan afinitas dan spesifisitas yang tinggi. Stuktur dan ligand yang mengikat memperlihatkan variasi yang besar dan terdapat juga variasi struktural dalam domain ini antara berbagai anggota dari famili. Bidang pengikat-ligand terminal karboksil juga turut serta dalam dimerisasi dan heterodimerisasi reseptor, lokalisasi inti, dan interaksi dengan faktor

transkripsi lain, termasuk protein promotor proksimal. Pengikatan hormon kepada tempat ini menimbulkan perubahan penyesuaian pada reseptor yang mempengaruhi keterkaitan dengan protein lain, domain lain dari reseptor, dan sifat pengaturan transkripsional reseptor.

Messenger Kedua dan Kerja Hormon

Hormon yang reseptornya terletak pada permukaan sel mengirimkan informasinya melalui messenger kedua. Messenger kedua yang digunakan oleh sejumlah hormon didata dalam Tabel l-1. Pada umumnya, mekanisme ini melibatkan aktivasi adenifl siklase; guanili1 siklase, fosfolipase C, fosfolipase A2, tirosin kinase, saluran Ca^{2+}, dan lain-lain. Hormon majemuk dapat mengaktivasi sistem messenger kedua yang sama (Gambar 1-16). Sebaliknya, suatu kompleks hormon-reseptor tertentu dapat mengaktivasi lebih dari satu sistem messenger kedua . Keadaan di mana terjadi berbagai kombinasi bervariasi menurut reseptor spesifik yang terlibat; derajat pendudukan kompleks hormon-reseptor, yang merupakan suatu indeks dari densitas kompleks hormon-reseptor aktif; pengaruh spesifik jaringan; dan keadaan intraseluler yang berubah.

Mekanisme untuk trasmisi pengikatan hormon reseptor ke dalam peristiwa selular masih kurang dimengerti untuk beberapa kelas-kelas reseptor. Hal ini terutama untuk keluarga hormon laktogen plasenta-prolaktin-hormon pertumbuhan (korionik somatomamotropin). Hormon-hormon ini tidak saja berbagai homologi dalam rangkaiannya, tetapi reseptor mereka berbagi mologi struktural yang besar dan dewasa ini dikenal membentuk bagian dari superfamili reseptor yang lebih besar, termasuk untuk faktor pertumbuhan hematopoietik (eritropoietin, faktor perangsang-koloni), interleukin, dan lebih jauh lagi, interferon.

Almarhum Earl Sutherland dan rekan-rekannya telah menemukan sistem messenger kedua yang pertama. Ahli-ahli ini menemukan bahwa sejumlah hormon mengaktivasi adenilil siklase. Sistem messenger kedua ini bekerja melalui interaksi kompleks hormon reseptor dengan suatu

kompleks protein yang mengikat nukleotida guanilil dan merupakan bagian dari suatu famili protein yang besar yang mengikat nukleotida ini.

Protein Pengikat Nukleatida Guanilil

Protein pengikat nukleotida guanilil memperantarai sejumlah besar jenis intaraksi hormon-reseptar yang berbeda-beda dan proses pengaturan lain. Dan semua ini, kelas yang terbesar dan paling luas untuk pengaturan adalah protein G heterotrimetrik. Protein ini terdiri dari subunit $\alpha\beta\gamma$ yang disandi oleh paling sedikit 16 α yang berbeda dan beberapa gen α dan γ yang berbeda. Kelompok yang lain merupakan protein monomerik lebih kecil di mana protein ras, yang dibahas di bawah, terlibat secara luas dalam pengaturan. Pada protein heterodimerik subunit-α berikatan dan diaktivasi oleh GTP (Gambar 1-21). Hal ini secara serentak meningkatkan disosiasi dari dimer $\beta\gamma$ dan pelepasan dan kompleks GT'P subunit-α aktif. GTP subunit-α yang diaktivasi --dan, pada beberapa kasus, subunit lainnya-- kemudian mengatur sejumlah proses-proses yang berbeda (Tabel 1-2), termasuk efek stimulasi terhadap siklase adenilil atau saluran Ca^{2+}.

Tabel 1-2. Subunit protein G dan kerja-kerjanya.

Subunit	Kerja
αs	Stimulasi adenilil siklase
	Stimulasi saluran $Ca^{2'}$
α_q	Stimulasi fosfolipase C
αi	Inhibisi adenifil siklase
	Stimulasi fosfolipase C
	Inhibisi saluran Ca^{2+}
	Stimulasi fosfodiesterase
	Stimulasi saluran K^+
β	Stimulasi adenifil siklase
	Stimulasi saluran Ca^{2+}
γ	Stimulasi fosfolipase C
	Inhibisi adenifil siklase
	Stimulasi fosfodiesterase
	Stimulasi saluran K^+

Daftar tabel berbagai kelas subunit. Pada masing-masing kasus, klasifikasi merujuk ke keluarga gen; dan tiap-tiap anggota subkelas dapat mempunyai aktivitas yang berbeda dari yang diindikasikan.

Keadaan di mana berbagai pengaruh lebih mencolok bervariasi pada berbagai keadaan dan dalam hubungan dengan besar total dari pendudukan hormon-reseptor. Aktivitas GTPase intrinsik dari protein G menghidrolisa GTP untuk membentuk GDP. Konversi ini menghasilkan reasosiasi dari subunit-α dengan kompleks subunit $\beta\gamma$, dengan demikian menginaktivasi kompleks protein G dan mengakhiri stimulasi. Perincian lain fungsi protein G ini dijelaskan dalam bab-bab berikut ini.

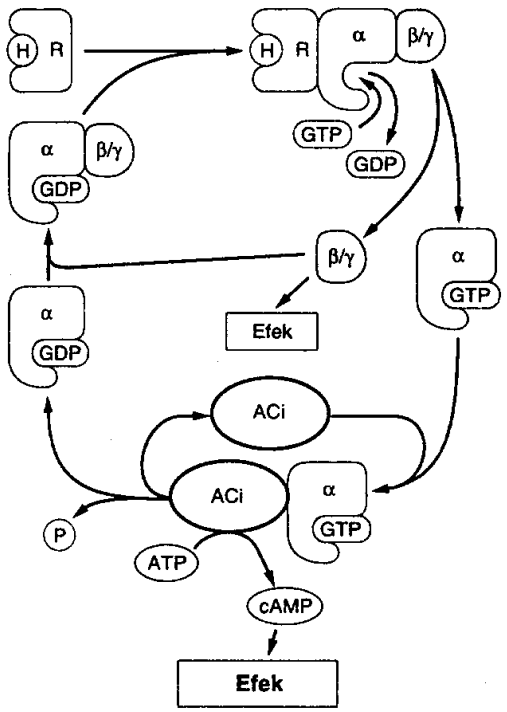
Pengaturan Adenilil Siklase

Adenilil siklase terdiri dari sejumlah enzim-enzim berbeda (paling sedikit delapan). Sementara semuanya distimulasi oleh αs, perbedaan pada berbagai siklase memungkinkan terjadinya keragaman dalam responsivitasnya terhadap aktivator dan inhibitor lain (contohnya, Ca^{2+}-kalmodulin; lihat bawah). Sejumlah hormon dan faktor-faktor lain mengatur aktivitas adenilil siklase. Regulator hormonal termasuk neurotransmiter, cahaya dalam retina, adenosin, eikosanoid, analog GTP nonhidrolisasi, terpene forskolin, toksin kolera, dan pertusis, dan lain-lain. Senyawa-senyawa ini secara eksperimental sangat berguna. Aktivitas adenilil siklase dapat diinhibisi oleh konsentrasi Ca^{2+} yang lebih tinggi dan dengan demikian oleh hormon-hormon dan efektor lain yang meningkatkan aktivitas Ca^{2+} intraselular. Namun, Ca^{2+} juga dapat berikatan dengan kalmodulin, dan kompleks ini dapat mengaktivasi siklase adenilil.

A. Aktivasi Adenilil Siklase : Pengikatan hormon pada reseptor meningkatkan interaksi reseptor dengan kompleks protein perangsang G_s (Gambar 1-21). Pada keadaan basal, kompleks ini dapat berkaitan dengan adenilil siklase. Keterkaitan kompleks reseptor-hormon merangsang subunit-α (α_s) untuk mengikat GTP dan berdisosiasi dari kompleks subunit $\beta\gamma$. Subunit-β dan - γ melekatkan kompleks ini pada membran plasma dan juga ikut serta dalam peranan pengaturan, termasuk pengaturan dari aktivitas adenilil siklase. Pengikatan adenilil merangsang protein G untuk mengaktivasi adenilil siklase. Kompleks hormon-reseptor juga berdisosiasi dengan cepat dari kompleks protein G dan kemudian dapat mengaktivasi kompleks protein G lain. Namun, disosiasi ini juga dapat

menimbulkan suatu penurunan aktivitas dari hormon terhadap reseptor, dengan demikian meningkatkan disosiasi hormon dari reseptornya dan memberikan suatu mekanisme untuk mengakhiri respon hormon. Analog GTP yang tidak terhidrolisasi dapat berikatan dengan kompleks protein G dan mengaktivasinya dalam suatu cara yang pada hakekatnya ireversibel. Subunit-α dapat juga merupakan ADP-terribosilasi sebagai respons terhadap toksin kolera, yang mengaktivasinya.

B. Inhibisi Adenilil Siklase : Sejumlah interaksi hormon-reseptor menginhibisi adenilil siklase. Inhibisi ini biasanya terjadi melalui suatu kompleks subunit yang serupa dengan subunit yang merangsang adenilil siklase kecuali bahwa subunit-α, αi, memperantarai inhibisi ini (Tabel 1-2). Namun, pada beberapa kasus, inhibisi seperti ini dapat juga terjadi melalui βγ. Toksin pertusis memblokir inaktivasi dari adenilil siklase melalui aktivitas ribosiltransferase-ADP pada subunit α.



Gambar 1-21. Aktivasi adenilil siklase oleh kompleks hormon-reseptor. Kompleks hormon-reseptor berinteraksi dengan protein G heterodimerik, dengan stimulasi pengikatan GTP dari kompleks subunit-α, disosiasi kompleks subunit β /γ, aktivasi adenilil siklase, dam stimulasi aktivitas adenilil

siklase. cAMP dihasilkan oleh siklase yang mengaktivasi protein kinase A dengan kemudian fosforilasi subtrat dengan berbagai respon. Kompleks subunit β/γ dapat juga memiliki efek independen. (ACa, adenilil siklase aktif; ACi, adenilit siklase inaktif.)

cAMP

cAMP dihasilkan dari ATP oleh aksi dari adenilil siklase, diaktivasi seperti yang dilaporkan dalam bab sebelumnya . Adenilil siklase merupakan suatu glikoprotein dengan berat molekul sekitar 150.000. Pembangkitan cAMP juga memerlukan ion magnesium, yang membentuk suatu kompleks dengan ATP untuk bertindak sebagai substrat untuk reaksi.

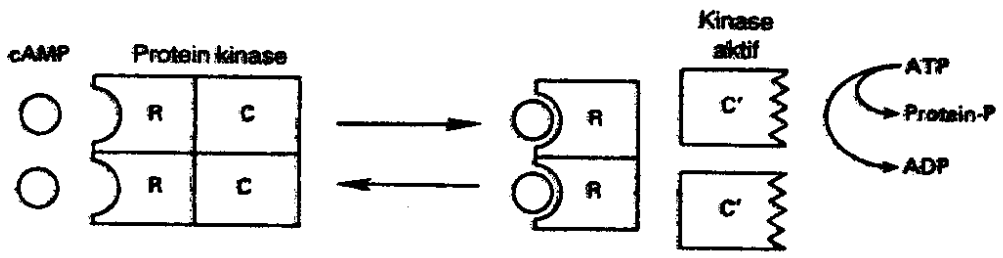
cAMP terdapat dalam konsentrasi sekitar 0,01-1 μmol/L dalam sel, dibandingkan dengan kadar mmol/L dari ATP. Dengan demikian, keberadaan ATP biasanya bukan merupakan faktor pembatas kecepatan untuk aktivasi. cAMP biasanya secara relatif memiliki waktu-paruh yang pendek dan didegradasi dengan cepat oleh fosfodiesterase. Terdapat keadaan-keadaan di mana aktivitas dari fosfodiesterase diatur (contohnya, oleh kalmodulin; lihat bawah); namun, pada umumnya, kadar cAM dikontrol dengan mengatur produki cAMP ketimbang degradasinya. Aktivitas fosfodiesterase disekat oleh metilxantin seperti kafein dan teofilin, suatu kerja yang kemungkinan membentuk bagian dari mekanisme kerja obat-obatan ini.

Aktivasi Protein Kinase A

Sebagian besar kerja cAMP pada sel-sel mamalia diperantarai melalui aktivasi melalui nukleotida dari protein kinase serin dan treonin spesifik, disebut protein kinase A. Pada bakteria, cAMP dapat berikatan dengan reseptor spesifik dan merangsang aktivasi dari transkripsi. cAMP berikatan dengan subunit pengatur dan dua subunit katalitik. Pengikatan oleh subunit pengaturan dengan subunit katalitik menginaktivasi subunit katalitik ini. Pengikatan dari dua molekul cAMP kepada masing-masing subunit pengaturan meningkatkan disosiasi subunit pengaturan dari subunit katalitik. Setelah bebas dari inhibisinya, subunit katalitik kemudian memfosforilasi protein menggunakan ATP sebagai bahan kimiawi

donaturfosfat. Di samping kebutuhan serin dan treonin dari substrat, rangkaian asam amino di sekitar campuran serin dan treonin merupakan hal yang penting.

Dengan demikian protein majemuk difosforilasi oleh kinase A. Beberapa contoh dari proses-proses yang diatur-kinase A dan protein-protein diperlihatkan dalam Tabel 1-3. Fosforilasi dapat mempengaruhi penyesuaian protein ini dan dengan demikian mempengaruhi aktivitasnya. Perubahan ini dapat bersifat inhibisi atau stimulasi. Contohnya, fosforilasi-ditimbulkan kinase A mengaktivasi fosforilase glikogen dan menghambat glikogen sintetase . Dengan spesifisitas substrat yang luas dari kinase, maka ada kemungkinan bahwa sebagian besar dari fosforilasi ditimbulkan-kinase A tidak mempunyai suatu pengaruh biologik.



Aktivasi Tirosin Kinase

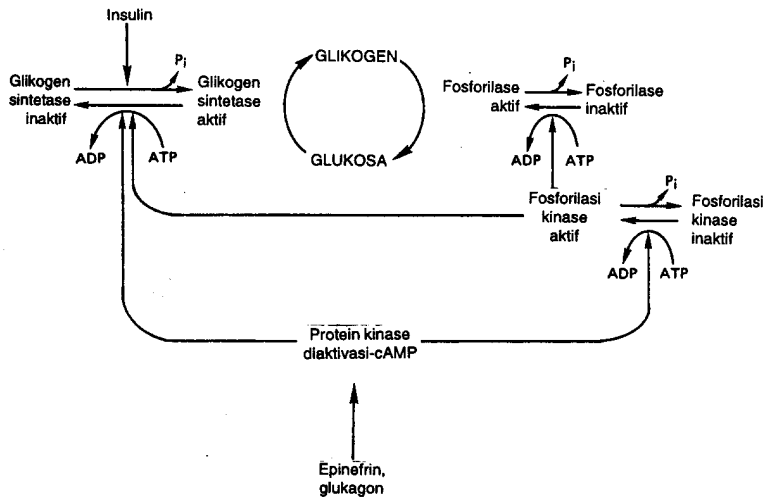
Beberapa reseptor hormon protein mempunyai aktivitas kinase tirrosin peka-hormon intrinsic , termasuk reseptor untuk insulin, EGF, dan PDGF. Perubahan penyesuaian yang ditimbulkan interaksi hormon-resptor pada reseptor ini mengaktivasi aktivitas kinase tirrosin. Pada banyak kasus, reseptorr ini meng- autofosforilase sendiri, dan hal ini memperbeesar aktivitas tirosin kinase. Sekali diaktivasi, enzim ini dapat juga mengaktivasi substrat lain. Suatu mekanisme umum untuk hal ini adalah melalui domain SH2 yang berikatan deengan fosforitosin pada reseptor dan ditemukan pada sejumlah protein yang terlibat dalam pemberian sinyal sitoplasmik. Protein-protein ini termasuk fosfolipase C (PLC), protein aktivasi-pp21ras GTPase (GAP), fosfatidilinositol (PI)3'-kinase (PT3K), dantirosin kinase mirip-Src dan Src intraselular. Aaktivtas dari protein ini diatur oleh pengikatan yang diuraikan, yang dapat termasuk perubahan alosterik akibat pengikatan, atau fosforilasi tirosin, atau konsentrasi proteein pengikat di

sekitar membrana plasma. Konsekuensi aktivasi fosfolipase C dan GAP dibahas di bawah. Tisorin kinase mirip- Src dan Src terlibat dalam kontrol tumbuhan, dan peningkatan dari aktivitasnya oleh reseptor kinase tirosin dapat ikut serta (bersama efek ada ras, lihat bawah) dalam kontrol dari pertumbuhan oleh kelas mediator ini. Aktivasi P13K menimbulkan fosforilasi dari cincin inositol dari PI pada posisi D-3. kinase tirosin juga dipostulasi mengaktivasi enzim-enzim lain, pada beberapa kasus melalui domain pengikatan selain daripaa SH2, walaupun makna dari domain pengikatan ini belum dapat dijelaskan. Enzim-enzim yang kemungkinan diaktivasi oleh tirosin kinase termasuk glikogen sintesa fofatase, yang mengaktivasi glikogen sintesa deengan mengangkat suatu gugusan fosfat inhibisil dehidrogenase piruvat; kinase piruvat; dan lipase peka-hormon.

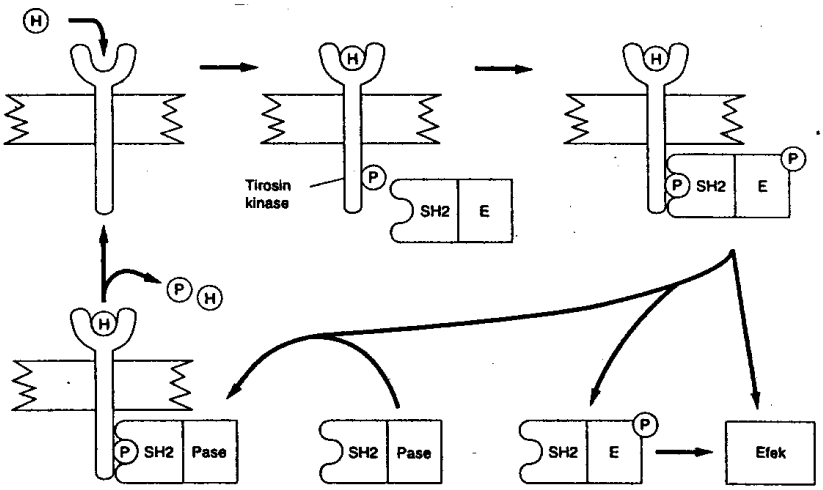
Tabe1 1-3. Gontoh-contoh proses dan protein yang diatur protein kinase A.'

- Desensitasi adenilil siklase (adenilil siklase)
- Sintesis glikogen (fosforilasi kinase dan glikogen
- Lipolilisis (lipase peka horrmon)
- Steroidogenesis (CREB dan factor-faktor AP1)
- Saluran Ca^{2+} tergantung tegangan, seperti, kekuatan jantung berkontraksi dan kecepatan relaksasi

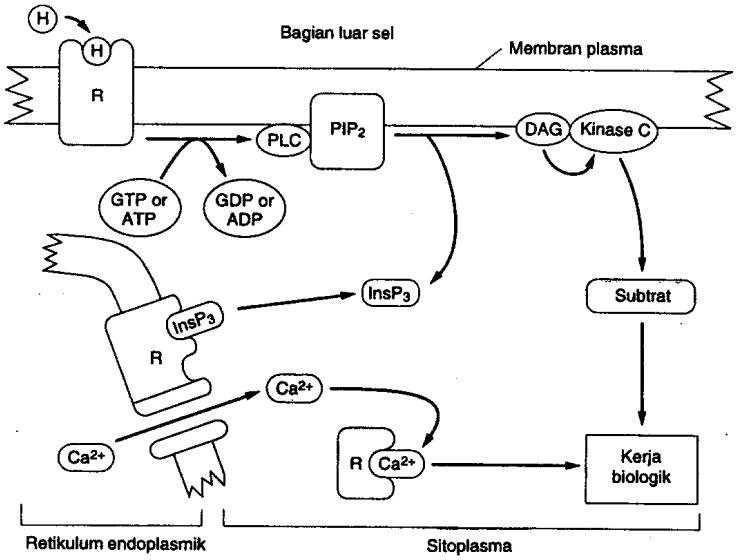
Tirosin kinasfosfatase mengangkat gugusan fosfat tirosin dan mengakhirri kerja dari protein terfosforilasi. Hal ini dapat larut dan transmembran; yang menarik, enzim yang larut mengandung domain SH2, melalui mana meereka kemungkinan berikatan dengan substrat terfosforilasi. Bentuk membran menyerupai reseptor hormon, dan salah satunya, antigen lazim leukosit (CD45), telah dihubungkan dengan aksi leukosit sel T; pada kasus ini, defosforilasi tirosin tampaknya mengaktivasi suatu tirosin kinase (p56-lck). Dengan deemikian, enzim ini melayani lebih banyak fungsi ketimbang semata-mata memberikan kerja imbang terhadap kerja kinase. Sebagai kontras terhadap fosforilase serintreonin, fosforilase tirosin tampaknya sementara walaupun pada saat ditimbulkan respon normal, dan kerja dari fosfatase penting unfuk peristiwa ini.



Gambar 1-23. Skema sintesis dan pemecahan glikogen yang disederhanakan. Pefiatikan efek aktivasi protein kinase A oleh cAMP dan tirosin kinase oleh insulin.



Gambar 1-24. Aktivasi aktivitas tirosin kinase oleh kompleks hormon-reseptor. Pada contoh ini, aktivitas reseptor tirosin klnase diaktivasi oleh perubahan pada kompleks hormon-reseptor yang diinduksi oleh pengikatan hormon pada reseptor. Reseptor yang terfosforilasi kemudian berinteraksi dengan enzim inaktif yang mengandung suatu domain SH2 menjadi suatu reseptor terfosforilasi. Enzim difosforilasi yang diaktivasi untuk merangsang efek lainnya. Reseptor IN kemudian didefosforilasi oleh tirosin fosfatase (Pase).

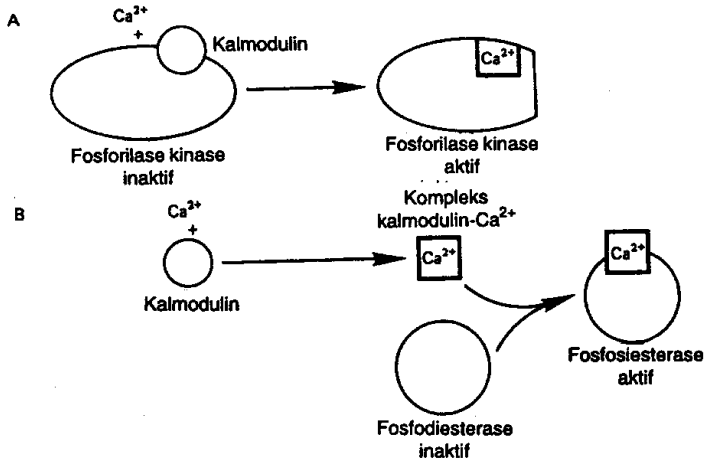


Gambar 1-25. Aktivasi fosfolipase C oleh kompleks hormon-reseptor, dengan pengaturan dari Ca^{2+} intraselular dan aktivasi protein kinase C. Seperti dijelaskan dalam teks, aktivasi dapat melalui berbagai jenis pengaruh, termasuk mekanisme protein G (menggunakan GTP) atau fosforilasi tirosin (menggunakan ATP). Diperlihatkan di sini adalah reseptor InsP3 pada membran retikulum endoplasmik, walau pada beberapa kasus juga berlokasi pada membran plasma. (InsP3, inositol 1,4,5-trifosfat; PLC, fosfolipase C; PIP2, fosfolipid fosfatidilinositol 4,5-bisfosfonat; DAG, diasilgliserol.)

Aktivasi Fosfolipase C & Hidrolisis Fosfoinositida

Lintasan ini digunakan oleh beberapa kelas reseptor yang berbeda, termasuk yang dengan tujuh domain transmembran dan aktivitas tirosin kinase. Seperti adenilil siklase, aktivitas fosfolipase C ditemukan pada sejumlah enzim. Aktivasi dari fosfolipase C (PLC) oleh reseptor yang mempunyai aktivitas tirosin kinase dibahas dalam bagian sebelumnya. Reseptor hormon dengan tujuh domain transmembran (contohnya, vasopresin) tampaknya mengaktivasi enzim melalui suatu protein G, Gq (Tabel 1-2). PLC yang diinaktivasi sebagian besar ditemukan dalam sitosol. Pengikatan dari tirosin kinase yang terikat-hormon dan terautofosforilasi dengan PLC menghasilkan aktivasi dari enzim maupun pengambilan pada membran sel, di mana substrat fosfolipid terletak (Gambar 1-25). Fosfolipase C yang diaktivasi membelah fosfolipid fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat (PIP2). menjadi diasilgliserol (DAG) dan inositol 1,4,5-trifosfat (InsP3;

Gambar 1-25). DAG mengaktivasi kinase Ç dan InsP3 meningkatkan penambahan dari Ca^{2+} intraselular.



Gambar 1-26 Aktivasi fosforilasi kinase (A) dan fosfodiesterase (8) oleh kompleks kalmodulin Ca^{2+}.

Ion Kalsium

Ion kalsium secara luas terlibat dalam memperantarai sejumlah proses independen-hormon seperti neurotransmisi, kontraksi otot, sekresi, dan proses kontraktil lain, dan aktivasi dari enzim-enzim. Ion kalsium juga secara luas digunakan sebagai mediator dari kerja hormon. Seperti dibahas di atas dalam bab mengenai sintesis hormon, ion ini terdapat dalam konsentrasi yang lebih rendah dalam sitosol (0,01-0,1 µmol/L) dan dalam konsentrasi yang lebih tinggi (sekitar 1 mmoUL) dalam cairan ekstraselular dan organela intraselular. Beberapa ATPase dependen-Ca^{2+} secara aktif mengeluarkan Ca^{2+} dari sitosol dan masuk ke ruang ekstraselular atau organela. Hormon dan zat efektor lain merangsang pelepasan ion kalsium ke dalam sitosol dari sumber-sumber ini. Ca^{2+} bergerak ke dalam sitosol melalui saluran ion kalsium spesifik yang diatur melalui efektor (Gambar 1-25).

Pelepasan Ca^{2+} ke dalam sitosol dari bagian luar sel dipicu oleh depolarisasi membran dalam sel otot dan saraf, dan peningkatan Ca^{2+} memicu peningkatan lebih lanjut dari Ca^{2+} intraselular dengan meningkatkan

pelepasannya dari organella intraselular seperti retikulum sarkoplasmik. Reseptorreseptor Rianodin (RYR) dapat ditemukan pada organela ini dan memberikan respon terhadap aliran kalsium maupun terhadap reseptor permukaan. Namun, jalan utama hormon meningkatkan penambahan Ca^{2+} intraselular adalah melalui stimulasi dari produksi InsP3 yang dihasilkan oleh pemecahan dari PIP2 yang diperantarai-fosfolipase C (dibahas di atas; Gambar 1-25). InsP3 berikatan dengan reseptor spesifik pada organela internal seperti retikulum endoplasmik, yang subunitnya juga terdiri dari suatu saluran kalsium, untuk meningkatkan masukan Ca^{2+} ke dalam sitosol (Gambar 1-25). Efek ini dapat dipermudah oleh produk lain dari pemecahan InsP3. Pada beberapa kasus kemungkinan juga terdapat reseptor InsP3 pada membran plasma. Perubahan pada Ca^{2+} tampaknya terjadi secara bergelombang melintasi sel, dan dalam sel endokrin hal ini tampaknya dipermudah oleh perubahan pada Ca^{2+} yang ditimbulkan-InsP3.

Ca^{2+} berikatan dengan berbagai protein untuk mempengaruhi sifat-sifat proteinnya (Gambar 1-25 dan 1-26). Mekanisme kontrol oleh Ca^{2+} ini paling jelas pada kasus otot rangka, di mana Ca^{2+} mengikat troponin C, yang menimbulkan suatu perubahan penyesuaian dalam kompleks troponin dan dengan demikian memicu kontraksi otot. Reseptor Ca^{2+} yang paling banyak diteliti dalam arti kerja hormon adalah kalmodulin, BM sekitar 16.700, yang mengikat empat ion kalsium (Gambar 1-25 dan 1-26). Ikatan ini mengubah sifat dari kalmodulin untuk mengaktivasi proses-proses selular. Pada otot polos, kompleks Ca^{2+}-kalmodulin mengaktivasi kinase rantai ringan miosin, yang menimbulkan kontraksi melalui fosforilasi rantai ringan miosin. Kompleks Ca^{2+}-kalmodulin juga berikatan dengan dan mengaktivasi protein kinase dependen-Ca^{2+}-kalmodulin, yang mempunyai peranan besar dalam transduksi sinyal saraf, termasuk sintesis dan pelepasan neurotransmiter. Aktivasi ini menimbulkan autofosforilasi dari kinase, yang mengubah enzim ini menjadi suatu bentuk Ca^{2+} independen dan menjebak kalmodulin. Kompleks Ca^{2+}- kalmodulin juga terlibat dalam pengaturan dari pertumbuhan dan pembelahan sel, menghambat atau merangsang adenilil siklase, merangsang fosfodiesterase cAMP (Gambar 1-26),

mengaktivasi fosfolipase A2, dan mengaturrespon-respon transkripsi inti melalui mekanisme yang kurang dimengerti. Kompleks Ca^{2+} kalmodulin rnengaktivasi suatu fosfatase protein serin-treonin spesifik, kalsineurin, yang terlibat dalam memperantarai kerja dari reseptor sel T dalam limfosit T dan reseptor IgE dalam sel mast. Imunosupresan siklosporin dan FK 506 menyekat aktivitas dari fosfatase ini. Kalmodulin juga dapat merupakan suatu komponen dari suatu kompleks enzim, seperti pada kasus dengan fosforilase kinase (Gambar 1-26).

Protein Kinase C

Protein kinase C diaktivasi sebagai respon terhadap DAG dihasilkan seperti dilaporkan di atas (Gambar 1-25). Namun, DAG dapat juga dihasilkan melalui hidrolisis dari fosfolipid lain, terutama fosfatidillcolin, dan sumber-sumber ini penting, khusus selanjutnya dalam menghasilkan respon selular. Fosfolipase D dan A2 kemungkinan penting dalam menghasilkan ini, dan enzim-enzim ini dapat diaktivasi secara langsung atau tidak langsung oleh kompleks hormon-reseptor. Terdapat beberapa spesies yang berbeda dari protein kinase C, yaitu, serin dan treonin kinase yang spesifisitas substratnya berbeda dari kinase A. Kinase ini memfosforilase beragam set substrat untuk mempengaruhi kemampuan mereka auntuk mengatur suatu spektrum peristiwa intraselular. Suatu pola yang sering adalah bahwa protein ini bertindak secara siner~istik dengan respons Ca^{2+}. Di samping itu, Ca^{2+} dapat meningkatkan aktivasi protein kinase, dan protein kinase C tampaknya terlibat dalam menghasilkan osilasi regular dari Ca^{2+} intraselular dengan memberikan kontrol umpan balik negatif terhadap hidrolisis fosfolipid inositol.

Aktivasi Guanilil Siklase

Guanilil siklase menghasilkan siklik guanosin 3',5'-monofosfat (cGMP) dari GTP. cGMP berikatan dengan dan mengaktivasi suatu protein kinase spesifik (kinase G) yang analog dengan kinase A di mana ia merupakan suatu serin dan treonin kinase kecuali ia diaktivasi oleh cGMP dan berbeda struktur subunitnya. Guanilil siklase diaktivasi oleh ANP, Ca^{2+}, dan beberapa mekanisme non-hormonal. Salah satu bentuk enzim adalah yang terikatmembran, tetapi tidak seperti

halnya adenilil siklase, terdapat bentuk enzim yang larut. Bentuk yang larut hanya dapat diaktivasi oleh nitrogen oksida (NO) sendiri atau kemungkinan sebagai bagian dari senyawa lain; NO juga merupakan faktor relaksasi derivat-endotelium (EDRF) dan memperantarai kerja vasodilator tertentu seperti bradikinin dan asetilkolin. Pembentukannya juga tergantung Ca^{2+} (lihat atas). Suatu bentuk membran enzim ini merupakan bagian dari reseptor ANP dan diaktivasi olehnya . Reseptor ini lazimnya menyerupai reseptor dengan aktivitas tirosin kinase. Substrat yang. tepat untuk kinase G tidak diketahui, tetapi fungsinya kemungkinan diaktivasi oleh analog fosforilasi terhadap substrat dari kinase A.

Ras

Ras merupakan suatu protein G yang diaktivasi oleh ikatan GTP dan diinaktivasi ketika aktivitas GTPase dari protein mengubah GTP menjadi GDP. Ras semula dilaporkan sebagai suatu onkogen, dan molekul ras yang dimutasi atau diekspresikan secara berlebihan secara luas terlibat dalam kanker manusia. Ras selular yang normal juga terlibat dalam pengaturan sejumiah proses-proses, termasuk pertumbuhan sel. Semua protein ras terprenilasi, dan beberapa terpalmitolasi, yang tampaknya mempermudah interkasi mereka dengan membran sel. Molekul ras yang diaktivasi pada gilirannya mengaktivasi beberapa kinase protein dependen-ras yang berbeda, dan DAG dan InsP3 melalui fosofolipase C dikenal sebagai messenger kedua. Efek selular ras onkogenik kadang-kadang dapat disekat melalui inhibitor protein kinase C, walaupun hal ini tidak menyekat secara lengkap efek dari ras normal. Semua mekanisme melalui mana ras dapat diaktivasi tidak diketahui. Namun, hormon yang mengaktivasi aktivitas tirosin kinase dapat mengatur ras melalui pengikatan dari tempat SH2 yang mengandung protein (Grb2, lain-lain) dengan reseptor dan asosiasi dari protein ini dengan protein lain (mSos1) yang dengan demikian dibawa ke membran sel. Protein ini mengaktivasi protein ras dengan meningkatkan pertukaran dari GTP dengan GDP. Kerja ini dapat menghubungkan faktor pertumbuhan dan reseptor lain dengan aktivitas tirosin kinase untuk mengatur pertumbuhan sel. Protein lain, RasGRF, mengaktivasi ras melalui mekanisme lain yang hingga sekarang

belum ditentukan. Aktivasi dari ras-biasanya ras terikat-GDP-meningkatkan disosiasi GDP dan pengikatan GTP dari, protein. Satu aktivitas GTPase dari ras mengubah GTP kembali mepjadi GDP dan dengan demikian mengakhiri aktivitasnya. Protein lain, protein GAP, berikatan dengan ras, meningkatkan aktivitas GTPase-nya, dan mempertahankannya dalam keadaan inaktivasi; protein ini juga berikatan dengan reseptor tirosin kinase dan dapat ikut serta dalam pengaturan dari ras, tetapi kemungkinan tidak merupakan target untuk stimulasi mitogenik melalui ras.

Internalisasi dari Reseptor Permukaan Sel

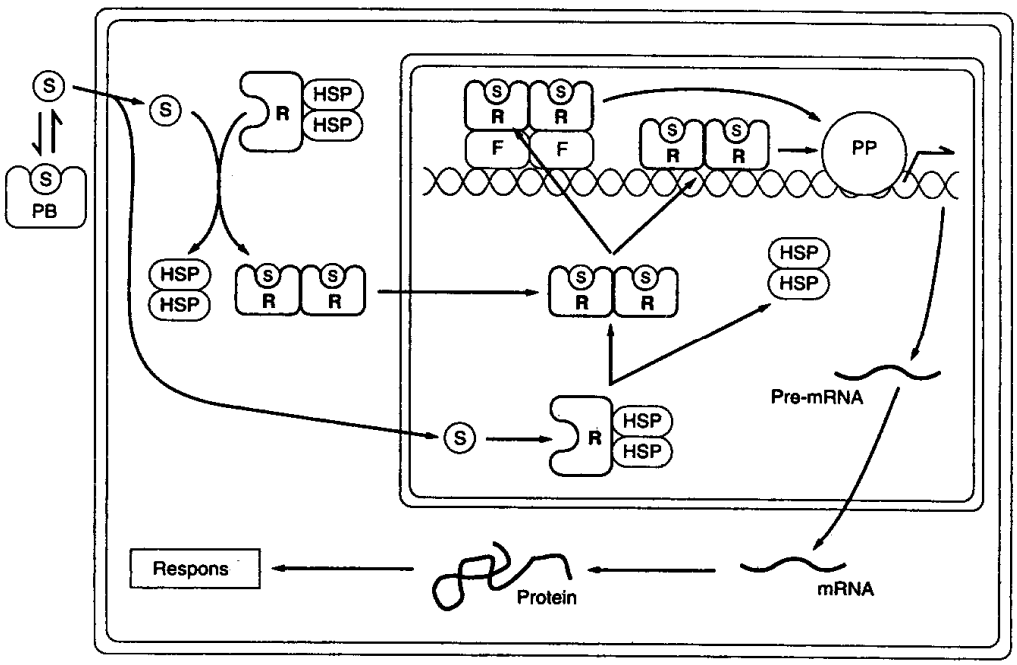
Reseptor permukaan sel diinternalisasi , yaitu, dibawa ke dalam sel. Pada sebagian besar kasus, proses ini terjadi dalam struktur-swkur yang disebut lubang berlapis di dalam mana protein klatrin berakumulasi sepanjang bagian daam dari membrana plasma. Reseptor atau kompleks hormon-reseptor yang terletak pada lubang berlapis ini diinternalisasi melalui invaginasi dari membran. Kemudian membran membentuk suatu vesikei di dalam sel, yang kehilangan lapisan latrinnya. Pada beberapa kasus internalisasi (contohnya, reseptor insulin) dirangsang oleh pengikatan ligand dengan reseptor, tetapi pada kasus-kasus lain (reseptor LDL) tidak distimulasi, dan malahan reseptor yang tak berligand diinternalisasi. Internalisasi ditimbulkan-insulin dari reseptornya memerlukan autofosforilasi dari reseptor. Vesikel terinternalisasi yang mengandung-reseptor disebut suatu endosom atau reseptosom dan bersifat asam, analog dengan lisosom. Di dalam vesikel ini, jika ada hormon, biasanya berdisosiasi dari reseptor. Tergantung pada kasus spesifik, endosom dapat berfusi dengan lisosom, pada kasus ini hormon dan reseptor biasanya didegradasi oleh enzim-enzim dan lingkungan yang sangat bersifat asam dari lisosom. Mekanisme ini menyumbang pada pengaturan negatif dari reseptor oleh hormon. Namun, endosom dapat juga kembali pada permukaan sel dan berfusi dengannya, mengembalikan hormon atau kompleks hormon-reseptor kepada permukaan sel.

Terdapat perdebatan mengenai apakah hormon aktif-permukaan yang diinternalisasi juga bertindak di dalam sel. Potensi bagi kerja ini diduga oleh

kenyataan bahwa reseptor dan kompleks hormonreseptor dapat memasuki sel. Namun, pada sebagian besar kasus, bukti langsung bahwa hormon ini bertindak di dalam sel tidak ada, dan diperlukan lebih banyak penelitian untuk menyelesaikan masalah ini. Karena itu reseptor terdapat dalam keadaan aliran yang konstan, dengan sintesis reseptor baru yang mengirimkannya pada permukaan sel dan proses internalisasi-dengan degradasi-yang mengangkatnya dari permukaan sel.

Pengaturan Transkripsional oleh Reseptor Hormon

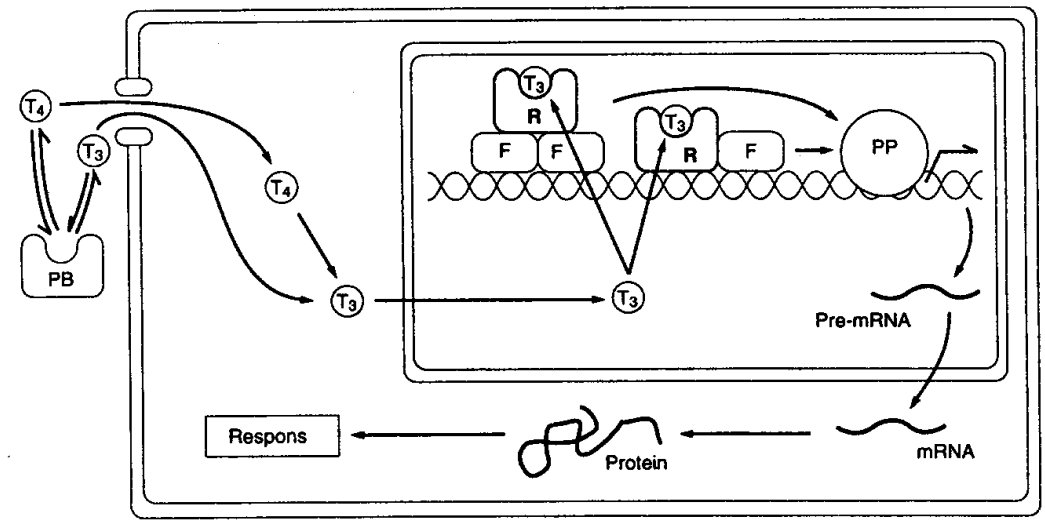
Sebagian besar kelas-kelas dari hormon mengatur transkripsi. Anggota-anggota dari superfamili hormon steroid-tiroid dari reseptor mengatur transkripsi secara lebih langsung melalui ikatannya dengan rangkaian DNA spesifik dan interaksi dari domain reseptordengan faktortranskripsi lain. Hormon-hormon yang, berikatan dengan reseptor permukaan sel bertindak pada transkripsi melalui messenger keduanya, yang memengaruhi faktor transkripsi secara langsung atau tidak langsung melalui modifikasi reaksinya.



Gambar 1-27. Pengaturan transkripsi oleh hormon streoid. (S, hormon steroid; PB, protein pengikat plasma; HSR protein syok panas [hanya dua yang diperlihatkan; seperti dijelaskan pada teks, lebih banyak protein dapat menjadi bagian dan kompleks ini]; R, reseptor; Faktor transkripsi; PP, protein yang terikat pada promoter proksimal.) Perhatikan bahwa kompleks reseptor steroid dapat bekerja melalui interaksi reseptor DNA dengan protein-protein lain.

Pengaturan Transkripsi oleh Anggota Superfamili Reseptor Hormon Steroid-Tiroid

Pengaturan transkripsi oleh anggota-anggota dari superfamili reseptor hormon steroid-tiroid pada awalnya dapat diklasifikasikan dalam istilah apakah mereka tak berligand, reseptor bebas hormon berasosiasi atau tak berasosiasi dengan DNA. Reseptor hormon steroid bebas steroid berasosiasi dengan protein syok panas yang menstabilisasi reseptor, mencegah pengikatannya dengan DNA, dan dapat mempermudah pengikatan dengan steroid . Reseptor tak berligand ini sebagian besar terletak dalam sitoplasma sel, walaupun beberapa terdapat dalam inti , sebagian besar dari reseptor estrogen yang tak berligand ditemukan dalam inti. Beberapa protein syok panas yang berbeda telah dilaporkan berasosiasi dengan reseptor hormon steroid, dan dua molekul protein syok panas 90 (hsp90) tampaknya merupakan contoh yang paling penting dan paling prevalen. Faktor-faktor lain telah diduga berpartisipasi da[am interaksi reseptor protein syok panas: Pengikatan hormon dengan reseptor menimbulkan perubahan konformasional yang meningkatkan disosiasi protein syok panas dan memaparkan pada reseptor suatu tempat pengikatan DNA, suatu sinyal lokalisasi inti (pada sebagian besar kasus), dan fungsi dimerisasi serta heterodimerisasi. Kemudian reseptor berikatan dengan rangkaian unsurpengaturan hormon spesifik (HRE) pada DNA (Gambar 1-27). Reseptor ini biasanya berikatan dengan DNA sebagai homodimer pre-formed, walaupun kekuatan dari dimerisasi tanpa adanya DNA banyak bervariasi di antara berbagai anggota dari grup ini. Karena reseptor yang tak berligand sebagian besar tidak terikat dengan DNA pada keadaan tidak adanya ligand, maka mereka sebagian besar secara transkripsional tidak aktif dalam lingkungan ini.



Gambar 1-28. Pengaturan hormon tiroid. berturut-turut, T3 dan T4 adalah triodotironin dan tiroksin; singkatan-singkatan lain sama seperti Gambar 1-27. Perhatikan bahwa hormon mungkin masuk melalui mekanisme tranpor aktif.

Anggota lain dari famili ini, termasuk hormon tiroid, vitamin D, dan reseptor asam retinoat, kemungkinan tidak berasosiasi dengan protein syok panas dan bermigrasi ke inti dan berikatan dengan rangakaian DNA spesifik pada keadaan tidak adanya hormon ini . Reseptor terikatDNA tak berligand ini kemungkinan tidak mempunyai pengaruh atau dapar menekan atau mengaktifkan transkripsi.

Unsur-unsur HRE spesifik untuk setiap reseptor, walaupun terdapat terdapat aktivitas tumpang tindih dan berlebihan terhadap struktur. Suatu unsur respon reseptor glukokortikoid dapat disebut suafu GRE dan suatu unsur respon reseptor hormon tiroid suatu TRE. Tempat ini memiliki konsensus inti paruh-tempat dari enam nukleotida.

Untuk reseptor hormon steroid, keseluruhan tempat biasanya terdiri dari dua paruh-tempat sebagai suatu palindroma dengan jumlah nukleotida yang bervariasi (biasanya < 7) di antaranya (penspasi). Istilah "palindroma" mengacu pada orientasi dari rangkaian paruh-tempat, yang secara identik membaca dengan arah yang berlawanan pada rantai yang berlawanan dari DNA. Tempat palindromik ini mengikat reseptor dimer, dengan heliks-alfa di antara setiap jari-

jari seng dari domain pengikatan DNA dari reseptor yang cocok ke dalam sulkus DNA yang besar sepanjang rangkaian dari konsensus. Jika penjarakan benar, setiap unit monomerik dari reseptor dimer berikatan secara spesifik dengan paruh-tempat; namun, jika penjarakan tidak optimal atau jika satu paruh-tempat tidak cocok dengan konsensus, dimer masih tetap dapat diikat, walaupun dengan suatu afinitas yang lebih rendah dan walaupun titik kontak dengan paruh-tempat tidak spesifik.

Pada hormon tiroid, vitamin D, dan unsur respon reseptor asam retinoat, tempat DNA cendrung untuk merupakan ulangan yang langsung, walaupun terdapat palindroma dan dapat berfungsi. Pola yang timbul dengan unsur-unsur ini adalah bahwa reseptor seringkali terdapat sebagai heterodimer dengan reseptor-reseptor ini dan dengan faktor lain . Dengan demikian, reseptor hormon tiroid membentuk heterodimer yang kuat dengan reseptor retinoid X (yang ligandnya- dapat merupakan asam 9-*cis*-retinoat) dan secara sinergistik bertindak dengan unsur-unsur ini. Pengikatan hormon dengan reseptor-reseptor ini mengubah fungsi aktivasi transkripsional reseptor. Pada umumnya, kerja ini positif, meningkatkan transkripsi, tetapi pada banyak kasus mereka juga negatif. Pengikatan reseptor hormon dengan DNA dapat juga menimbulkan suatu belokan pada DNA yang dapat mempermudah kemampuan protein untuk berikatan dengan DNA untuk berinteraksi satu dengan yang lain.

Pada beberapa keadaan kelas-kelas reseptor ini dapat juga bertindak dengan berikatan dengan faktor transkripsi lain melalui interaksi protein-protein tanpa kebutuhan bagi reseptor untuk berikatan dengan DNA. Suatu faktor yang lazimnya berinteraksi dengan reseptor-reseptor ini, API, merupakan suatu kompleks dari dua faktor yang disebut jun dan fos, dinamakan untuk produk-produk onkogen.

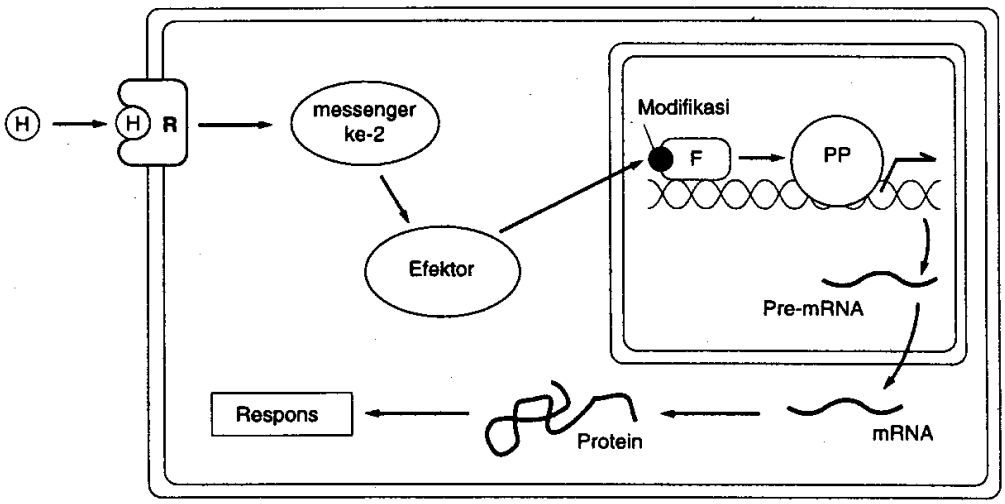
Mekanisme bagaimana faktor transkripsi bekerja dibahas dalam bab sebelumnya mengenai ekspresi gen. Dianggap bahwa bagian dari reseptor hormon berikatan dengan DNA atau protein lain dengan protein lain, sering berasosiasi dengan piranti transkripsional basal, dan mempermudah fungsinya. Interaksi ini dapat bersifat fasilitator, pada kasus ini transkripsi distimulasi; atau

inhibisi, pada kasus ini transkripsi diinhibisi: Reseptor dapat juga menghambat transkripsi pada DNA di mana faktor transkripsi lain dapat juga berikatan, dengan demikian menyekat ikatannya dengan DNA dan selanjutnya aktivitas transkripsionalnya.

Seperti disinggung dalam pembahasan mengenai heterodimer, berbagai reseptor hormon dapat bekerja secara sinergis atau antagonistis melalui interaksi dengan faktor transkripsi lain. Aktivitas ini memperlihatkan variasi yang besar walaupun untuk dua faktor yang sama, dan fungsi yang spesifik dapat tergantung pada sifat dari tempat DNA dengan mana faktor ini berikatan dan pada aspek lain dari konteks promotor. Contohnya, jun dan fos dapat bertindak secara sinergistik dengan atau antagonistis terhadap reseptor hormon tiroid atau glukokortikoid. Reseptor hormon tiroid bertindak secara sinergistik dengan faktor Pit-1 yang dilaporkan sebelumnya.

Pengaturan dari Transkripsi melalui Hormon yang Bekerja melalui Messenger Kedua

Hormon yang bekerja melalui messenger kedua mempunyai banyak pengaruh pada transkripsi. Kerja ini biasanya terjadi melalui modifikasi dari faktor-faktor transkripi atau protein lain yang secara sekunder memodifikasi faktor-faktor transkripsi atau protein lain yang secara sekunder memodifikasi faktor transkripsi . Modifikasi ini serupa dengan modifikasi yang dilaporkan di atas sebagai akibat dari aktivitas kinase, modifikasi dari aktivitas enzim akibat-Ca^{2+}, dll. cAMP mengatur kecepatan transkripsi dari sejumlah gen, termasuk gen untuk hormon seperti somatostatin dan hormon glikoprotein. Kerja ini diperantarai oleh suatu faktor transkripsi protein pengikat-unsur respons cAMP (CREB). Protein ini difosforilasi sebagai respon terhadap cAMP. Fosforilasi ini mengaktivasi sifat pengaturan transkripsional dari CREB. CREB berikatan dengan rangkaian DNA spesifik dan merupakan faktor transkripsi yang lazim. Kompleks protein API yang dibahas di atas juga diatur oleh cAMP dan difosforilasi sebagai respon terhadap kinase A untuk meningkatkan sifat pengaturan,transkripsional dari API. Fosforilasi disebabkan-cAMP dari faktor transkripsi NFL-6 meningkatkan ikatannya dalam inti. Ester forbol yang mengaktivasi kinase C dan ion kalsium terlibat secara luas dalam pengaturan dari transkripsi. Kinase C memodifikasi aktivitas dari berbagai faktor transkripsi seperti komleks API. Mekanisme yang tepat melalui mana Ca^{2+} bertindak belum diungkapkan. Namun, protein CERB, tampaknya merupakan salah satu dari faktor responsif-Ca^{2+}. Modifikasi protein ini dan interaksi majemuknya dengan faktor-faktor transkripsi yang berbeda memberikan kesempatan bagi berbagai dan pola kompleks dari efek pada kontrol transkripsi yang diperlukan untuk organisme yang lebih tinggi.



Gambar 1-29. Pengaturan transkripsi oleh hormon yang bekerja pada permukaan sel: (H, hormon; ke-2, messenger kedua. Sfngkatan-singkatan sama sepertf pada Gambar 1-27.)

Pengaturan Responsivitas terhadap Hormon

Responsivitas terhadap hormon diatur secara luas, dan hal ini merupakan pertimbangan penting pada terapi hormon maupun evaluasi dari penyakit tertentu. Contoh yang paling umum mungkin adalah diabetes melitus tipe Ii, di mana kadar insulin plasma lazinnya meningkat dalam menghadapi hiperglikemia yang nyata; kelainan ini disebabkan oleh fakta bahwa penyakit ini karakteristik dengan adanya resistensi terhadap kerja insulin. Pengaturan dari responsivitas oleh hormon homolog (pengaturan hormon dari responsivitasnya sendiri) merupakan pengaruh yang paling sering diamati, walaupun terdapat pengaturan yang luas dari respnsivitas oleh hormon-hormon lain, ion, eikosanoid, neurotransmiter, peristiwa metabolik, dan pengaruh lain.

Kadang-kadang tubuh menyesuaikan diri dengan potensi uniuk pengaturan dari responsivitas oleh hormon homolog dengan melepaskan hormon dengan cara pulsasi, seperti terlihat pada FSH, LH, ACTH, dan hormon pertumbuhan. Hal ini dapat merupakan suatu pertimbangan penting dalam terapi hormon. Contohnya, pemberian dari analog LHRH dapat menyebabkan pengaturan-kebawah dari responsivitas LHRH sedemikian rupa sehingga pemberian yang

berlanjut dari hormon secara efektif menjadi terapi antagonis, seperti yang digunakan secara klinik, contohnya dalam terapi untuk kanker prostat

Hormon Homolog

Pola pengaturan yang biasa oleh hormon yang homolog merupakan kontrol negatif dari responsivitas. Namun, hormon yang homolog juga dapat meningkatkan kepekaan terhadap kerjanya sendiri, seperti yang terjadi dengan angiotensin II, yang meningkatkan kepekaan dari zona glomerulosa adrenal terhadap kerjanya. Pengaturan oleh hormon homolog paling luas pada hormon yang bertindak pada reseptor permukaan sel, walaupun diamati juga pengaturan homolog oleh hormon steroid dan tiroid. Hormon glukokortikoid maupun mengatur secara negatif kadar dari reseptor dan responsivitasnya.

Pengaturan homolog terjadi melalui beberapa mekanisme. Hal ini dapat melibatkan satu perubahan dalam jumlah reseptor maupun dalam penggabungan reseptor-efektor. Jumlah reseptor diatur dengan memodifikasi kecepatan transkripsi dari gen reseptor, dan ditemukan pada hormon steroid dan tiroid dan beberapa reseptor sel permukaan. Pada beberapa kasus, seperti pada reseptor adrenergik, pengaturan dari kadar mRNA terjadi melalui efek terhadap stabilitas mRNA. Internalisasi yang ditimbulkan hormon dapat meningkatkan degradasi reseptor. Reseptor dapat dimodifikasi terhadap pengaruh aktivitasnya. Aktivasi dari fosfolipase C, cAMP diaktivasi protein kinase A, dan kinase lain, reseptor adrenergik-β kinase (BARK), semuanya dapat menyumbang pada desensitisasi reseptor adrenergik-β. Efek yang terakhir ini cepat dan mudah reversibel. Inhibisi adrenal siklase dapat mengurangi fosforilasi reseptor dan meningkatkan responsivitas reseptor. Namun, banyak aspek dari pengaturan-kebawah tidak dikarakterisir dengan baik.

Faktor Lain

Tingkat responsivitas reseptor dan hormoa juga diatur secara luas oleh hormon-hormon lain. Contohnya, estrogen mengatur secara positif kadar dari reseptor progesteron pada jaringan payudara, dan estrogen dan FSH

mengatur- ke atas kadar dari reseptor LH dalam folikel ovarium yang berkembang. Giukosa dapat mempengaruhi kepekaan terhadap insulin. Mekanisme dari pengaruh-pengaruh ini serupa dengan yang dibahas di atas dalam bab mengenai pengaturan oleh hormon yang homolog.

KERJA NORMON

Hormon mempengaruhi semua jaringan dan sistem organ tubuh dan penting sejak dari awal perkembangan embrio hingga sepanjang kehidupan. Perincian dari efek ini merupakan bahan utama dari buku ini. Beberapa pola umum dilaporkan di bawah.

Efek Perkembangan

Hormon mempengaruhi perkembangan dari janin dan anak. Kerja hormon ini sangat luas, pada hakekatnya dengan efek pada semua sistem tubuh. Kelainan perkembangan yang mendalam sebagai akibat hipotiroidisme berat dan kretinisme merupakan suatu contoh dari efek pada susunan saraf pusat. Pengaruh dari hormon terhadap perkembangan seksual digambarkan oleh kegagalan dari perkembangan seksual pria pada keadaan defisiensi androgen. Defisiensi hormon pertumbuhan menimbulkan defisiensi pertumbuhan yang berat.

Efek pada Metabolisme

Hormon mengatur metabolisme semua kelas bahan kimia utama. Karbohidrat, lemak, protein, dan asam amino serta metabolisme asam nukleat diatur secara ketat oleh insulin, glukagon, dan peptida pankreas lain, somatostatin, hormon pertumbhuhan, katekolamin (epinefrin, norepinefrin), hormon tiroid, glukokortikoid, dan hormon-hormon Iain. lnteraksi ini dikoordinasi dalam suatu cara yang kompleks untuk memberikan pengaturan halus dan responsivisitas terhadap lingkungan seperti stres dan kelaparan. Insulin dominan dalam menurunkan glukosa darah dan merangsang metabolisme dari glukosa dan sintesis dari lemak, protein, dan asam nukleat. Sebaliknya, kortisol, glukagon, katekoiamin, dan hormon pertumbuhan

cenderung meningkatkan gula darah melalui berbagai mekanisme. Namun, hormon-hormon ini berbeda dalam efeknya pada metaboiisme protein, lemak, dan asam nukleat.

Sejumlah enzim yang berbeda dan proses-proses yang spesifik dipengaruhi oleh hormon. Dalam hal ini termasuk pengaturan dari ambilan glukosa, asam amino, nukleosida, dan molekul kecil lain. Contohnya, insulin meningkatkan ambilan glukosa dengan meningkatkan redistribusi dari pengangkut glukosa ke membran plasma. Enzim yang diatur termasuk, antara lain, enzim yang terlibat dalam glukoneogenesis, lipolisis, sintesis glikogen, metabolisme dan sintesis asam amino, dan sintesis lipid.

Efek pada Fungsi Reproduksi

Peranan gonadotropin dalam mengatur fungsi ovarium dan testis dan sekresi hormon dari organ-organ ini dibahas di atas. Steroid seks pria, testosteron dan dihidrotestosteron, mengatur perkembangan dari karaktersitik seksual pria seperti pertumbuhan penis dan prostat, suara, dan perkembangan otot dan mempengaruhi libido dan perilaku seksual. Steroid seks wanita mengatur fungsi dari organ reproduksi pria, termasuk siklus haid dan ovulasi.

Kehamilan secara luas diatur oleh hormon. Hormon adalah penting untuk perkembangan telur dan sperma, mempersiapkan dari uterus untuk konsepsi dan implantasi, serta perkembangan janin. Plasenta sendiri menghasilkan sejumlah hormon, beberapa daripadanya bersifat sangat unik (CG, korionik somatomamatropin) dan yang lain juga dihasilkan secara melimpah oleh kelenjar lain (progesteron dan hormon steroid lain).

Efek pada Fungsi Imunologik

Terdapat pengaturan yang luas dari sistem imun oleh hormon. Glukokortikoid dan steroid seks merupakan hormon yang efek imunologiknya dimengerti paling baik. Hormon tiroid, GH, katekolamin, PR, dan hormon-hormon lain semuanya telah dilaporkan mempengaruhi

fungsi imunologik atau inflamasi, tetapi peranan dari hal ini dan hormon lain sedang ditentukan.

Kelas hormon utama yang diketahui mempengaruhi limfokin adalah glukokortikoid, yang pada dosis tinggi dapat menumpulkan respon imunologik dan peradangan. Kerja ini merupakan dasar bagi penggunaan secara luas dari glukokortikoid untuk menekan respons peradangan dan imunologik. Peranan dari kadar glukokortikoid normal masih belum terungkap.

Steroid seks mempengaruhi respons imun lazimnya dalam cara supresif. Kastrasi pada hewan dapat menimbulkan pembesaran limfe nodul dan lien, peningkatan penyakit graft versus host, penurunan penolakan cangkok kulit, dan stimulasi dari responsivitas mitogen limfosit T in vitro. Efek ini terutama terhadap respons imun selular; pengaruh pada respon humoral kurang jelas. Estrogen dapat merangsang produksi antibodi, dan wanita cenderung mempunyai kadar kelas imunoglobulin mayor yang lebih tinggi pada keadaan basal maupun terangsang ketimbang pria. Wanita cendrung mempunyai insidens penyakit autoimun yang lebih tinggi dan respon imun selular dan humoral yang lebih aktif. Perbedaan ini (kadang-kadang disebut sebagai **dimorfisme seksual)** tidak diamati sebelum pubertas.

Kehamilan, dengan perubahan terkait pada sejumlah hormon, lazimnya menimbulkan perbaikan dari penyakit autoimun. Mekanisme dari perubahan ini tidak diketahui, perlu diperhatikan bahwa hormon peptida yang konsentrasinya hingga sekarang dilaporkan tertinggi untuk setiap hormon adalah somatomamatropin korionik plasenta, yang mempunyai aktivitas GH dan PRL yang lemah. Apakah hormon ini memiliki sejumlah peranan imunoregulasi ? Kehamilan cendrung menekan respon imun selular tetapi bukan humoral, dan hal ini dapat berperan bagi pencegahan dari penolakan ibu terhadap jaringan janin. Kepekaan mereka terhadap sejumlah penyakit virus dan jamur meningkat. Tmunosupresi ini paling menonjol pada trimester kedua dan ketiga dari kehamilan. Pada sekitar 3-6 bulan postpartum, terdapat suatu

rebound, dengan suatu penurunan dalam kadar steroid seks dan suatu peningkatan dalam insidens dari penyakit autoimun.

PENDEKATAN TERHADAP PASIEN DENGAN PENYAKIT ENDOKRIN

Dalam bentuk yang ekstrim, sebagian penyakit endokrin secara relatif mudah diidentifikasi. Namun, pengobatan pada stadium lanjut lazim tidak mudah ataupun berhasil ketimbang jika penyakit diidentifikasi lebih dini. Manifestasi lebih dini dari penyakit endokrin dapat tidak kentara sekali, bermanifestasi dengan ciri-ciri yang kurang jelas dalam riwayat, pemeriksaan fisik, dan laboratorium. Tubuh berkompensasi terhadap defisiensi hormonal sedemikian rupa sehingga penyakit berada pada stadium yang sangat lanjut ketika ditemukan. Di samping itu, gambaran klinis untuk suatu keadaan tertentu dapat berbeda tergantung pada kronisitasnya, dan pada beberapa kasus malah suatu keadaan defisiensi berat kemungkinan tidak mempunyai waktu untuk berkembang dengan manifestasi yang nyata.

Karena alasan ini, maka merupakan hal penting untuk menggunakan cara yang ada untuk mengoptimasi ketepatan diagnostik dan pengobatan. Klinisi hams membuat keputusan mengenai apakah pengobatan harus diberikan dengan segera sebelum uji yang memakarl waktu untuk diagnosis yang pasti telah selesai. Pada gangguan kronis, kadang-kadang bijaksana untuk menunggu hingga penyakit sendiri memberikan informasi yang memudahkan diagnosis; pada kasus-kasus lain, cara ini dapat membawa bencana.

Pemeriksaan Fisik dan Riwayat

Riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik yang dilakukan dengan seksama dapat memberikan informasi yang tidak bisa didapat dari uji laboratorium. Beberapa diagnosis, seperti hipertensi, pada kenyataannya hanya didasarkan pada pemeriksaan fisik saja. Malah pada kasus-kasus di mana riwayat dan pemeriksaan fisik tidak dapat mengungkapkan, hal' ini memungkinkan dokter untuk memilih uji laboratorium yang cocok dan menghindarkan pengujian yang tak perlu. Sebagian besar spesialis mempunyai pengalaman mengenai konsultasi pasien

yang diteliti secara luas di mana gejala atau tanda sederhana yang timbul menjurus pada diagnosis yang jelas yang dapat dibuat tanpa pengujian yang luas. Dengan demikian, anamnesis yang dilakukan dengan seksama akan memusatkan perhatian pada aspek yang akan menjurus pada diagnosis, rencana pendekatan, atau keduanya. Hal ini juga menghasilkan informasi yang relevan dari riwayat dan pemeriksaan fisik yang membantu dalam penatalaksanaan secara menyeluruh --contohnya, informasi mengenai bagaimana sebagian besar kerusakan jaringan atau deformitas fisik terjadi, berapa lama penyakit telah ada, efek dari berbagai manifestasi terhadap pasien, dan aspek relevan terhadap pasien dari segi sosial, keluarga, dan riwayat pribadi.

Banyak manifestasi dari penyakit endokrin ada• lah penyakit yang sering disebabkan oleh penyebab nonendokrin atau tidak diketahui . Hal ini termasuk kelelahan, malaise, kelemahan, nyeri kepala, anoreksia, depresi, kehilangan atau pertambahan berat badan, memar, sembelit, dan banyak yang lainnya. Malah dengan beberapa penyakit endokrin yang umum keluhan utama terutama dapat disebabkan oleh penyebab non-endokrin. Contohnya, hipertiroidisme merupakan penyakit yang lazim, walaupun hanya sebagian kecil dari orang dengan kehilangan berat badan menderita fiipertiroidisme. Insufisiensi adrenal merupakan penyakit yang jarang dan malah merupakan penyebab yang lebih jarang dari mual. Namun, penyakit endokrin merupakan suatu bagian dari diagnosis banding untuk keluhan ini, dan dokter umum dan ahli endokrinologi hatus menyadari keadaan ini.

Pemeriksaan Laboratorium dan Pencitraan

Evaluasi laboratorium merupakan hal yang kritis untuk menegakkan dan memperkuat diagnosis endokrin dan untuk membantu menyingkirkan diagnosis spesifik. Kecanggihan yang semakin meningkat dari uji ini telah menyebabkan ahli endokrinoiogi semangkin mengandalkan pada uji ini. Namun, uji ini tidak dapat menggantikan keputusan klinik yang baik yang menggunakan semua informasi yang ada untuk membuat keutusan klinik.

Uji laboratorium lazimnya mengukur kadar hormop dalam cairan tubuh, gejala sisa dari hormon, ataupun gejala sisa dari proses yang menyebabkan kelainan hormon. Uji ini dapat dilakukan di bawah keadaan acak atau basal, keadaan yang ditentukan dengan tepat, ataupun sebagai respon terhadap beberapa rangsangan provokatif. Dalam mengukur kadar honmon, sensitivitas dari up mengacu pada konsentrasi terendah dari hormon yang dapat dideteksi secara tepat, dan spesifisitas mengacu pada sejauh mana spesies yang bereaksi-silang yang tidak dimaksudkan untuk pengukuran diskor tidak sebagaimana mestinya seperti hormon dalam uji ini.

Pengkuran kadar Hormon : Kadar Basal

Assay imunologik telah menjadi teknologi dominan yang digunakan untuk mengukur kadar dari hormon dalam cairan tubuh walaupun terdapat cara lain, untuk mengukurnya. Sebagian besar pengukuran dilakukan pada sampel darah atau urin. Hormon diukur secara langsung dari sampel atau setelah ekstraksi dan pemurnian. Sebagian besar pengukuran adalah terhadap hormon aktif, walaupun pengukuran dari metabolit atau prekursor hormon ataupun zat yang dilepaskan secara serentak kadang-kadang memberikan informasi yang terbaik. Dengan demikian, pada umumnya, dalam menilai status vitamin D, akan lebih informatif untuk mengukur hormon prekursor, 25-(OH)D3 walaupun hormon aktif yang final adalah 1,25-(OH)2D3. Pada sindroma 21-hidroksilase, masalah klinik adalah defisiensi dari kortisol atau Vosteron, sementara pengukuran yang paling peka adalah kadar 17α-hidroksiprogesteron plasma, suatu prekursor dari hormon. Dalam memeriksa feokromositoma, kadar dari metabolit epinefrin kadang-kadang lebih informatif ketimbang kadar hormon aktifnya, yaitu epinefrin.

Tabel 1-4. Contoh-contoh manifestasi penyakit endokrin. (Manifestasi tidak selalu terjadi pada semua kasus, dan keparahan dapat sangat berbeda).

Nyeri Abdomen	Krisis Addisonian; ketoasidosis diabetika; hiperparatiroidisme
Amenorea atau oligomenorea	Insufisiensi adrenal; sindroma adrenogenital, anoreksia nervosa, sindroma Cushing, keadaan hiperprolaktinemia, hipopituitarisme, hipotiroidisme, menopause, kegagalan ovarium, ovarium polikistik; sindroma pseudohermafrodit.
Anemia	Insufisiensi Adrenal, insufisiensi gonad, hipotiroidisme, hiperparatiroidisme, panhipopitiutarisme.
Anoreksia	Penyakit Addison, ketoasidosis diabetika, hiperkalsemia, (mis, hiperparatiroidisme, hipotiroidisme.
Konstipasi	Neuropati diabetika, hiperkalserriia, hipotiroidisme, feokromositoma
Depresi	Insufisiensi adrenal, sindroma Cushing, keadaan hiperkalsemia, hipoglikemia, hipotiroidisme
Diare	Hipertiroidisme, tumor karsinoid metastatik, karsinoma medular tiroid metastatik.
Demam	Insufisiensi adrenal, hipertiroidlsme (krisis tiroid berat), penyakit hipotatamus.
Perubahan rambut	Penurunan rambut badan (hipotlroidisme, hipopituitarisme, sindroma Cushing, tirotoksikosis); hirsutisme (keadaan kelebihan androgen, sindroma Cushing, akromegali)
Sakit kepala	Episode hipertensi pada feokromositoma, hipoglikemia, tumor hipofisis
Hipotermia	Hipoglikemia, hipotiroidisme
Perubahan libido	Insufisiensi adrenal, sindroma Cushing, hiperkalsemia, hiperprolaktinemia, hipertiroidisme, hipokalemia, hipopituitarisme, hipotiroidisme, diabetes tidak terkontrol
Kegugupan	Sindroma Cushing, hipertiroidisme
Poliuria	Diabetes insipidus, diabetes melitus, hiperkalsemia, hipokalemia
Perubahan kulit	Akantosis nigrikans (Obesitas, ovarium polikistik, resistensi insulin berat, sindroma Cushing, akromegali); akne (kelebihan androgen); hiperpigmentasi (insufisiensi adrenal, sindroma Nelson); kulit kering (hipotiroidisme); hipopigmentasi (panhipopituitarisme); striae, pletora, memar, ekomosis (sindroma Cushing); vitiligo (penyakit tiroid autoimum, penyakit Addison).
Kelemahan dan keletihan	Penyakit Addison, sindroma Cushing, diabetes melitus, hipokalsemia (mis, aldosteron primer, sindroma Bartter), hipotiroidisme, hipertiroidisme, hiperkalsemia (mis. hipBrpara6roidisme, panhipopituitarisme, feokromositoma).
Penambahan berat badan	Penyakit susunan saraf pusat, sindroma Cushing, hipotiroidisme, insulinoma, tumor hipofisis.
Penurunan berat	Insufisiensi adrenal, anoreksia nervosa, kanker endokrin, hipertiroidisme, diabetes melitus dependen insulin, panhipopituitarisme, feokromasitoma.

Assay Plasma dan Urin

Assay hormon dalam sampel darah --plasma atau serum-- akan memberikan suatu indikasi dari kadar hormon pada saat itu. Untuk hormon dengan waktu-paruh yang panjang yang kadar tidak berubah dengan cepat (contohnya, tiroksin), pengukuran sampel yang diambil secara acak memberikan suatu penilaian terpadu dari status hormon. Untuk hormon dengan paruh-hidup yang lebih pendek, seperti epinefrin atau kortisol, assay ini hanya akan memberikan informasi untuk saat pengumpulan sampel: Dengan demikian, pada suatu feokromositoma yang secara episodik melepaskan epinefrin, peningkatan kadar epinefrin plasma akan ditemukan hanya selama periode pelepasan dan tidak di antaranya. Penyakit Cushing yang spontan dapat dikaitkan dengan suatu peningkatan jumlah pelepasan kortisol dengan kadar kortisol plasma normal diantara pulsa. Pada stadium awal dari perkembangan penyakit Addison, jumlah pulsa pelepasan kortisol dapat menurun, tetapi sewaktu-waktu dapat terjadi pelepasan di mana setelah itu kortisol plasma dapat dalam rentang yang normal.

Assay urin mengukur kadar hormon atau metabolitnya, dan periode pengumpulan dapat berupa suatu sampel acak atau, lebih sering, suatu pengumpulan berkala (biasanya 24 jam). Interpretasi pengukuran urin harus memperhitungkan kenyataan bahwa kadar urin mencerminkan penanganan hormon oleh ginjal. Pada masa lalu malah pengukuran urin digunakan secara lebih sering karena pada banyak kasus bisa diperoleh jumlah hormon yang lebih.besar. Namun, dengan sensitivitas yang tinggi dari immunoassay dewasa ini, keuntungan dari urin hilang. Dengan demikian, biasanya lebih dipilih pengukuran darah. Suatu keuntungan dari assay urin adalah bahwa pada beberapa kasus mereka dapat memberikan suatu penilaian yang terpadu dari status hormon. Contohnya, pada kortisol, hanya sekitar 1-3% dari hormon yang dilepaskan oleh kelenjar adrenal ditemukan dalam urin, tetapi pengukuran dari kortisol urin dalam sampel "kortisol bebas urin" 24-jam memberikan penilaian yang baik sekali dari produksi kortisol terpadu. Hal ini penting, karena kortisol dilepaskan secara episodik, dan suatu kortisol plasma yang acak dapat berada dalam rentang normal pada keadaan penyakit Cushing yang ringan hingga sedang. Uji urin sering digunakan untuk

mendokumentasi kelebihan aldosteron pada aldosteronisme primer dan kelebihan epinefrin pada feokromositoma.

Kadar Hormon Bebas

Seperti dibahas di atas dalam bab mengenai pengikatan hormon, banyak hormon beredar terikat dengan protein plasma, dan lazimnya merupakan fraksi hormon bebas yang secara biologik relevan. Dengan demikian, penilaian dari kadar hormon bebas lebih penting ketimbang penilaian dari kadar hormon total. Sejumlah uji untuk mengukur kadar hormon bebas tersedia dipasaran. Assay ini dapat menggunakan dialisis keseimbangan, ultrafiltrasi, pengikatan kompetisi, dan cara-cara lain. Namun, uji seperti ini tidak lazim digunakan. Salah satu dari uji yang sering digunakan adalah indeks tiroksin bebas, yang digunakan untuk mengukur hormon bebas secara tak langsung dengan menilai kemampuan dari plasma untuk mengambil T4; hal ini berbanding terbalik:dengan penjenuhan dari ikatan protein oleh hormon endogen dan berbanding langsung dengan fraksi hormon total yang bebas . Pengukuran kalsium bebas ketimbang konsentrasi ion kalsium total juga semakin banyak digunakan. Ada kemungkinan bahwa pada dasawarsa selanjutnya akan terdapat peningkatan penggunaan pengukuran konsentrasi hormon bebas. Seperti disebutkan di atas, pada beberapa kasus-contohnya kortisol-kadar urin dari hormon dapat memberikan suatu penilaian langsung mengenai konsentrasi hormon plasma bebas.

Immunoassay

Immunoassay hormon menggunakan antibodi dengan afinitas yang tinggi terhadap hormon, yang dihasilkan pada hewan. Antibodi dapat poliklonal atau monoklonal. Jika hormon manusia terhadap mana akan dihasilkan antibodi cukup berbeda dari pada hormon pada hewan, maka hormon yang tidak dimodifikasi dapat digunakan untuk menghasilkan antibodi: Namun, untuk hormon yang mempunyai struktur dilestarikan dan homologi tinggi dengan horman hewan-dan khususnya dengan hormon yang sangat kecil seperti steroid atau faktor pelepas yang tidak begitu imunogenik-maka hormon digunakan sebagai hapten dan

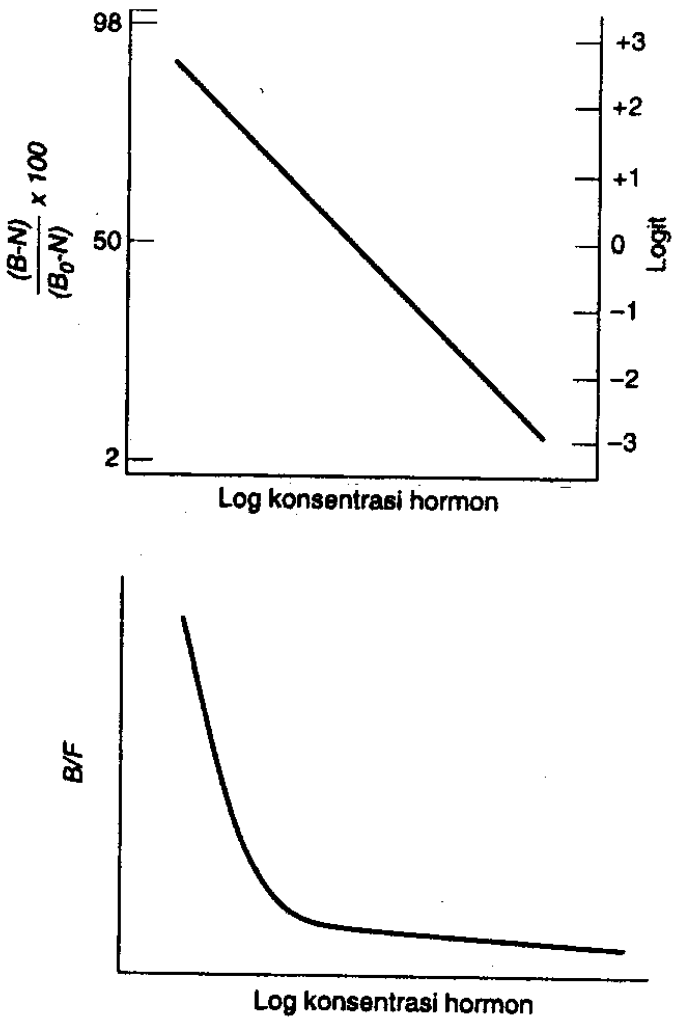
dihubungkan dengan molekul yang sangat imunogenik atau dengan cara lain dimasukkan ke dalam suatu molekul besar untuk menghasilkan antibodi.

Antibodi poliklonal yang digunakan biasanya didapatkan dari hewan yang menghasilkan sejumlah antibodi yang berbeda. Kelinci, marmut, domba, dan kambing populer untuk tujuan ini. Pada populasi antibodi poiiklonal, bisa terdapat banyak antibodi dengan afinitas yang sangat tinggi terhadap hormon yang dengan demikian akan memberikan suatu tingkat kepekaan yang tinggi. Namun, dalam keseluruhan papulasi poliklonai pada hewan, antibodi terhadap antigen merupakan proporsi yang sangat rendah dari populasi antibodi total.

Antibodi monoklonal didapatkan melalui beberapa cara; mereka lazimnya didapatkan melalui penyuntikan antigen ke dalam tikus atau dengan menginkubasi antigen dengan sel in vitro. Lien hewan atau sel yang diinkubasi in vitro kemudian diabadikan melalui fusi dengan sel mieloma atau mentransformasi mereka dengan virus tumor. Hal ini meng6asilkan sejumlah klon sel penghasil-antibodi. Klon ini kemudian disaring dengan antigen hormon hingga ditemukan suatu klon penghasil-antibodi yang cocok. Suatu kerugian utama dari antibodi monoklonal adalah bahwa.banyak dari antibodi memiliki suatu afinitas yang rendah terhadap hormon, dan diperiukan banyak penyaringan untuk mendapatkan suatu antibodi berafinitas-tinggi. Di samping itu, setiap antibodi bereaksi dengan hanya satu epitop pada antigen, dan antibodi ini tidak berguna untuk uji tradisional terbatas-reagen. Namun, antibodi ini penting untuk "assay sandwich" yang dilaporkan di bawah.

Dalam praktek, pegukuran dari kadar hormon melalui radioimmunoassay melibatkan inkubasi dari sampai urin atau plasma atau suatu ekstrak dengan antibodi dan kemudian mengukur kadar dari kompleks antigen-antibodi dengan beberapa cara. Radioimmunoassay klasik menggunakan antibodi berafinitas-tinggi yang tak diimobilisasi (pada konsentrasi rendah untuk memungkinkan kepekaan cnaksimal) pada permukaan dari suatu tabung uji, manik-manik poiistiren, atau partikei paramagnetik. Antigen standar yang berikatan dengan antibodi diradiolabel,sedemikian rupa sehingga peradiolabelan tidak menyekat ikatannya dengan antibodi. Sampel yang tidak diketahui dan antibodi diinkubasi, dan

antigen yang berradiolabel ditambahkan pada saat nol atau kemudian. Dis,iapkan suatu kurva standar dengan menggunakan antibodi dan suatu konsentrasi hormon yang diketahui. Dari kurva ini, luasnya inhibisi oleh hormon yang ditambahkan dari ikatan hormon berlabel diplot, biasanya sebagai jumlah label terikat sebagai sustu fungsi dari log, konsentrasi antigen total, yang biasahya memberikan suatu kurva sigmoid . Sebagai alternatif, suatu plot log-lngit dapat digunakan untuk melinierkan data . Kadar dari hormon dalam sampel didapatkan dengan cara menghubungkan nilai dengan kurva standar.



Gambar 1-31. Kurva atandar radioimmunoassay hormon. (B, hitungan terikat; F, hitungan bebas; N, hitungan nonspesifik; Bo, jumlah maksimum hitungan terikat hanya ketika antibodi dan hormon berlabel diinkubasi.) Vaitukaitis J: In:

Hormone Assay in Endocrinology and Metabolisme, 2nd Ed. Felig *P* et al (editor). McGraw-Hill, *1987.)*

Secara tradisional imunoassay menggunakan harmon beradiolabel sebagai antigen. Paling lazim, hal ini iodium beradiolabel yang bisa didapatkan dengan suatu aktivitas spesifik sangat tinggi. Namun, kerugian dari radioaktivitas dari segi *shelf-life* dan pengeluaran yang semakin meningkat untuk pembuangan telah menyebabkan peningkatan penggunaan cara-cara nonisotopik untuk melakukan imunoassay di mana antigen dihubungkan dengan suatu enzim, label fluoresen, label kemiluminisen, atau partikel lateks yang dapat diaglutinasi dengan antigen, atau dengan beberapa cara lain, sehingga hal ini dapat terdeteksi. *Enzyme-linked immunosorbentassay* (ELISA) yang menggunakan lempeng titer mikro berlapis-antibodi dan reporter antibodi berlabel enzim kadang-kadang peka seperti radioimmunoassay.

Suatu modifikasi mutakhir dari imunoassay adalah teknik sandwich, yang menggunakan dua antibodi monoklonal yang berbeda masing-masing mengenali suatu bagian terpisah dari hormon. Aspek ini merupakan keterbatasan utama dari teknik ini, karena sukar untuk menggunakan hal ini untuk molekul kecil untuk mana Eidak bisa didapatkan bidang reakfif yang dapat dipisahkan. Assay ini dilakukan dengan menggunakan antibodi pertama, sebaiknya dilekatkan secara berlebihan relatif terhadap jumlah hormon dalam sampel, pada suatu matriks pendukung padat untuk mengadsorbsi hormon yang akan diuji. Setelah pengangkatan dari plasma dan pembilasan, antibodi kedua (berlebel) kemudian diinkubasi dengan hormon yang terikat, kompleks antibodi pertama. Jumlah pengikatan dari antibodi kedua kemudian sebanding dengan konsentrasi hormon dalam sampel. Penggunaan dari dua antibodi menghasilkan suatu penurunan yang besar dalam kadar latar belakang, dengan demikian memperbaiki kepekaan maupun spesifisitas dari uji ini.

Assay Nonimunologik

Assay nonimunologik tenmasuk assay kimiawi, yang mengambil manfaat dari gugusan yang secara kimiawi reaktif dalam molekul; bioassay, yang menilai

aktivitas dari hormon yang diinkubasi dengan sel atau jaringan in vitro atau disuntikkan ke dalam seekor hewan; dan assay pengikatan-ceseptor dan assay lain, yang memanfaatkan afinitas tinggi hormon untuk reseptor atau molekul lain seperti protein pengikat-plasma. Uji ini jarang digunakan. Kenyataan bahwa uji yang menggantikan atau merupakan komplemen immunoassay tidak digunakan secara umum merupakan suatu pertanda dari kekuatan immunoassay. Contohnya, immunoassay umumnya unggul daripada assay reseptor karena memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap hormon ketimbang reseptor. Suatu contoh dari uji reseptor adalah uji yang menggunakan biakan sel dari suatu tumor tiroid (sel FRTL-5) yang mengandung reseptor TSH, untk mendeteksi antibodi terhadap reseptor ini yang ditemukan pada penyakit Graves.

Pengukuran Tak Langsung Status Hormon

Pengukuran dari status hormon malah dapat lebih penting ketimbang pengukuran kadar hormon dan pada banyak situasi memberikan informasi komplementer yang kritis. Walaupun dilakukan pengukuran dari kadar hormon, lazim untuk mendapatkan paling tidak satu indeks dari efek hormon dalam mendiagnosis suatu penyakit endokrin. Kadar glukosa darah lazimnya lebih berguna ketimbang kadar insulin plasma dalam mendiagnosis dan mengobati diabetes melitus. Kadar insulin plasma dapat tinggi pada keadaan hiperglikemia nyata pada diabetes melitus non-insulin-dependen, dan pada diabetes melitus dependen-insulin kadar insulin merupakan suatu indeks yang kurang dapat diandalkan dari status diabetes ketimbang glukosa darah. Pengukuran dari kadar kalsium serum merupakan hal yang kritis untuk mengevaluasi aldosteronisme primer. Penyebab yang paling lazim dari peningkatan kadar aldosteron adalah dehidrasi, latihan, terapi diuretika, dan keadaan lain yang menghasilkan aldosteronisme sekunder; pada keadaan ini, kadar renin plasma cendrung lebih tinggi ketimbang rendah.

Uji Provokatif

Pada banyak kasus, kadar hormon diinterpretasi dengan baik setelah sejumlah tantangan provokatif, walaupun sedang dikembangkan semakin banyak

cara yang lebih canggih untuk memintas kebutuhan akan uji seperti ini. Contohnya, pada penyakit tiroid, uji provokatif jarang diperlukan, sementara pada insufisiensi adrenal atau kelebihan glukokortikoid, diberikan dalam yang besar pada uji seperti ini. Pada penyakit tiroid, bersihan yang lambat dari hormon menghasilkan kadar basal hormon yang sangat informatif, sementara sifat pulsasi dari pelepasan kortisol menghasilkan suatu kadar kortisol plasma yang berfluktuasi. Masalah ini dipintas dalam evaluasi dari insufisiensi adrenal dengan memberikan suatu analog ACTH yang merangsan adrenal secara maksimal

Diagnosis dari penyakit Cushing mencerminkan tipe masalah lain yang berbeda. Jika hipersekresi kortisol telah dilaporkan, maka penyebabnya harus diidentifikasi. Klinisi mengambil manfaat dari kenyataan bahwa mikroadenoma glukokortikoid lebih banyak ditekan oleh glukokortikoid deksametason ketimbang tumor adrenal atau tumor ektopik penghasil-ACTH. Demikian pula, analog GnRH (yang merangsang pelepasan FSH dan LH), TRH (yang merangsang pelepasan prolaktin maupun TSH), dan hipoglikemia insulin (yang merangsang pelepasan ACTH dan GH) dapat digunakan untuk mengevaluasi cadangan hipofisis . Dalam mengevaluasi aldosteronisme primer, rangsangan provokatif (diuresis, sikap, inhibisi dari enzim pengkonversi) kadang-kadang digunakan untuk meningkatkan pelepasan renin.

Pemeriksaan Pencitraan

Pemeriksaan pencitraan semakin banyak digunakan dalam diagnosis dan tindak lanjut dari penyakit endokrin. *Magentic resonance imaging* (MRI) dan *computed tomography* (CT) khususnya penting dalam hal ini. Prosedur-prosedur ini memungkinkan visualisasi dari kelenjar endokrin pada suatu resolusi yang lebih besar ketimbang dimasa yang talu. Hal ini khususnya untuk hipofisis dan adrenal. Ahli endokrinologi juga dapat menggunakan prosedur canggih lain yang melibatkan sampling selektif dari tempat tertentu. Contohnya, katerisasi vena selektif dari sinus petrosus terutama berguna dalam mendeteksi hipersekresi ACTH pada penyakit Cushing, dan sampling selektif dari vena renalis dapat membantu dalam diagnosis dari hipertensi renovaskular.

Prosedur Biopsi

Kadang-kadang, biopsi merupakan hal yang kritis dalam diagnosis dari penyakit endokrin. Pada umumnya, hal ini digunakan untuk menentukan atau mendiagnosis neoplasia. Jadi, penggunaan dari ' biopsi jarum-halus pada kelenjar tiroid (Bab 4) mempunyai dampak yang besar terhadap evaluasi nodul tiroid.

Interpretasi Klinik Uji Laboratorium

Banyak pokok-pokok penting dalam interpretasi uji laboratorium telah disebutkan dalam bab-bab terdahulu; hal ini dan pokok-pokok lain dapat diringkaskan sebagai berikut:

(1) Setiap hasil harus diinterpretasi dari segi pengetahuan klinik pasien dengan menggunakan data dari riwayat dan pemeriksaan fisik.

(2) Kadar basal dari hormon atau efek perifer.dari hormon harus diinterpretasi dari segi cara hormon dilepaskan dan dikendalikan.

(3) Kadar hormon pada sebagian besar kasus harus diinterpretasi bersamaan dengan informasi dari uji lain yang mencerminkan status pasien:kadar PTH serum dalam segi kalsium serum; kadar aldosteron serum dalam segi kadar renin plasma; kadar gonadotropin serum dari segi kadar estradiol atau testosteron; dll.

(4) Kadang-kadang, pengukuran urin lebih unggul dibandingkan uji plasma untuk menguji pelepasan terpadu dari hormon.

(5) Rentang nilai normal dapat bervariasi dari satu laboratorium ke laboratorium berikutnya. Harus digunakan nilai normal yang semestinya.

(6) Uji laboratorium harus diinterpretasikaan dengan pengetahuan mengenai nilai dari uji. Rentang normal yang dilaporkan untuk uji tidak dapat digunakan sebagai hal yang absolut dan harus diinterpretasi dari segi situasi klinik.

(7) Kadang-kadang, hasil uji laboratorium terganggu oleh zat-zat luar atau pencemar. Contohnya, pada keadaan sakit, lipid dalam plasma kadang-kadang mengganggu pengukuran dari kapasitas pengikatan-hormon tiroid. Heparin dapat melepaskan asam amino bebas ke dalam plasma, menyebabkan

pergeseran dari T3 dan T4 dari protein plasma dan pembacaan yang palsu dari kapasitas pengikatan. Pada kehamilan, CG dapat bereaksi-silang pada uji TSH. Antibodi yang dihasilkan ketika hormon digunakan dalam terapi (insulin, GH, dll) dapat menyebabkan peningkatan yang besar dari hormon total yang disebabkan oleh sekuestrasi dari hormon.

(8) Uji provokatif kadang-kadang diperlukan.

(9) Pemeriksaan pencitraan dapat membantu diagnosis, khususnya untuk segi sumber hipersekresi hormon.

Tabel 1-5 Hormon-hormon yang digunakan pada penatalaksanaan endokrinologik untuk lainnya daripada terapi penggantian

Hormon atau Analog	Kegunaan	Evaluasi
Glukokortikoid	Penekanan inflamasi atau respons imun	
Hormon pertumbuhan	Postur kecil	Sindroma wasting Osteoporosis
PTH		Osteoporosis
IGF-1		Osteoporosis
Oktreotida asetat	Inhibisi pelepasan GH Diare	Sindroma wasting
Progesteron Estrogen Testosteron	Kontrasepsi Kanker prostat Kanker payudara	Tumor neuroendokrin
Prostaglandin	Induksi persalinan, terminasi kehamilan, mempertahankan patensi duktus arteriosius pada pembedahan	

RINGKASNYA, diagnosis dari penyakit endokrin memerlukan keterpaduan dari suatu kelompok data, termasuk keterpaduan sejak dari riwayat dan pemeriksaan fisik dan dari uji laboratorium. Dengan adanya kecanggihan dari uji dewasa ini, biasanya diagnosis dapat dibuat dengan pasti. Namun, terdapat banyak situasi di mana sukar untuk mendapatkan suatu diagnosis yang jelas; dan prosedur untuk membuat suatu diagnosis pasti lebih banyak mengandung risiko ketimbang penyakit dalam jangka waktu pendek. Pada kasus ini harus dibuat suatu keputusan untuk memantau pasien. Contohnya, hal ini kadang-kadang terjadi pada sindroma Cushing dependen-ACTH, di mana diferensiasi antara suatu tumor karsinoid yang nyata dan suatu adenoma hipofisis yang kecil sebagai sumber dari hipersekresi

ACTH akan memerlukan prosedur invasif yang berisiko. Dalam keadaan dewasa ini berupa penghematan biaya, efisiensi diagnosis harus merupakan prioritas. Uji dewasa ini memungkinkan efisiensi dari diagnosis maupun pengeluaran pada tingkat yang juga tak terjadi sebelumnya. Dokter dapat menghindarkan pengeluaran yang tak diperlukan melalui penggunaan keputusan yang baik.

Pengobatan dari Penyakit Endokrin

Sejumlah modalitas tersedia untuk pengobatan penyakit endokrin. Pada banyak kasus, penggantian hormon akan memperbaiki masalah ini. Contohnya, hal ini benar pada hipotiroidisme dan insufisiensi adrenal. Pada kasus-kasus lain, penggantian tidak sesederhana itu. Contohnya, sementara GH rekombinan tersedia untuk pengobatan defisiensi GH, obat ini masih harus disuntikkan dan mahal. Suatu bentuk yang bermanfaat dari PTH tidak tersedia untuk mengobati hipoparatiroidisme; terapi FM yang efektif kemungkinan memerlukan suatu sediaan PTH kerja-panjang. Pada kasus ini, pasien diobati dengan pola yang kurang ideal dengan dosis vitamin D dan kalsium yang tinggi. Pada kasus lain, penggantian tidak efektif secara optimal. Walaupun terapi insulin akan mengontrol secara efektif hiperglikemia dan mencegah asidosis pada sebagian besar pasien dengan diabetes melitus, komplikasi jangka panjang penyakit ini masih terjadi pada sebagian besar rancangan yang digunakan dewasa ini. Hal ini menimbulkan, paling tidak sebagian, dari kenyataan bahwa kita tidak penggantian insulin dengan cara yang ideal. Dengan menyuntikkannya ke perifer, maka pertama sekali otiat ini tidak disampaikan ke hati, dan kinetika hormon yang disuntikkan hanya mempunyai hubungan yang jauh dengan kinetika yang terjadi pada individu normal.

Untuk keadaan kelebihan hormon, pengobatan biasanya ditujukan pada penyebab dari kelebihan, biasanya suatu tumor atau keadaan autoimun. Jika memungkinkan tumor diangkat. Kita tidak dapat mengobati keadaan autoimun yang menimbulkan hipertiroidisme, dengan demikian terapi ditujukan untuk mengurangi sekresi dari kelenjar tiroid dengan sekatan farmakologik, terapi radioimun, atau pengangkatan bedah . Pada banyak kasus produksi hormon dapat

juga disekat melalui cara farmakologik. Contohnya, pada hipersekresi prolaktin, penggunaan agonis reseptor dopamin bromokriptin lazimnya dipilih ketimbang pengangkatan bedah dari suatu prolaktinoma yang kecil. Oktreotida asetat, suatu analog somatostatin, kadang-kadang digunakan untuk menyekat hipersekresi GH. Inhibitor produksi steroid seperti ketonazol digunakan untuk mengobati keadaan di mana sumber produksi steroid yang berlebihan tidak dapat diangkat atau ditemukan.

Pada banyak kasus, perlu untuk mengontrol gejala sisa dari kelebihan hormon dengan cara alternatif. Dengan demikian, penyekat-beta berguna untuk mengontrol gejata sisa dari hipertiroidisme, penyekat-alfa untuk mengontrol gejala sisa dari feokromositoma, antagonis mineralokortikoid untuk mengendalikan tekanan darah dan hipokalemia pada aldosteronisme primer, dan inhibitor dari biosintesis kolesterol untuk mengobati hiperkolesterolemia, seperti pada hiperkolesterolemia familial. Pada hipertensi, tersedia sejumlah modalitas untuk menyekat sistem hormon. Contohnya inhibitor ACE untuk menyekat sistem renin-angiotensin, penyekat saluran kalsium atau penyekat-beta untuk menginhibisi pemberian sinyal messenger kedua, atau diuretika untuk menurunkan volume darah.

Tabe1 6. Contoh-contoh antagonis hormon yang digunakan dalam terapi

Antagonis terhadap	Kegunaan
Progesteron	Kontraseptif, aborsi
Glukokortikoid	Sindroma Cushing spontan
Mineralokortikoid	Kelebihan mineralokortikoid primer dan sekunder
Androgen	Kanker prostat
Estrogen	Kanker payudara
GnRH	Kanker prostat
β-Adrenergik	Hipertensi, hipertirofdisme
Prostaglandin	Penyakit inflamasi akut dan kronis

Penggunaan dari Hormon pada Terapi Penyakit Nonendokrin

Berbagai kerja hormon telah memungkinkan obat ini digunakan secara.luas dalam terapi. Antagonis honmon juga digunakan secara luas. Pada beberapa kasus

kerja hormon disekat dengan menggunakan inhibitor enzim. Agonis yang digunakan paling luas kemungkinan adalah glukokortikoid yang setiap tahunnya diberikan pada berjuta juta orang Amerika, sebagian betar untuk menekan respon peradangan dan imunologik. Bahwaglukokortikoid akan diterapkan seperti ini datang sebagai kejutan besar bagi dunia kedokteran, dan Hench, Kendall, dan Reichtein mendapat Hadiah Nobel-bagi penemuan ini sekitar 1 tahun setelah kortison pertama kali diberikan kepada pasien dengan artritis rematoid. Dengan adanya penggunaan yang tak terduga ini, maka ada kemungkinan bahwa penggunaan GH akan banyak diperluas karena telah tersedianya informasi dari uji klinis yang lebih banyak. Terdapat bukti pendahuluan bahwa hormon ini dapat mementahkan beberapa dari kehabisan nitrogen yang terjadi pada terapi glukokortikoid, dan dan dapat mencegah timbulnya osteoporosis. Kemungkinan antagonis hormon yang digunakan paling luas adalah obat-obatan penyekat adrenergik-beta.

Daftar Pustaka

Umum

1. Aaronson SA: Growth factors and cancer. Science 1991;254:1146.
2. Sporn MB, Roberts AB: Autocrine secretion-10 years later. Ann Intern Med 1992;117:408.
3. Stryer L: Biochemistry, 3rd ed. Freeman, 1988.

DNA Rekombinan & Ekspresi Gen

1. Alberts B et al: Molecular Biology of the Cell, 2nd ed Garland, 1989.
2. Aritonarakis SE: Diagnosis of genetic disorders at the DNA level. N Engl J Med 1989;320:153.

Ausubel FM: Current Protocols in MolecularBiology. Greene Associates and Wiley Interscience, 1992. Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 1986; 232:34.

Chisaka O, Capecchi MR: Regionally restricted developmental deficits resulting from targeted disruption of the mouse homeobox gene hox-1.5. Nature 1991, 350:473.

Layboum PJ, Kadonaga JT: Role of nucleosomal cores and historic H 1 in regulation of transcription by RNA polymerase II. Science 1991;254:238.

Loh EY et al: Polymerase chain reaction with single-sided specificity: Analysis of T cell receptor delta chain. Science 1989.:243:217

Mulligan RC: The basic science of gene therapy. Science 1993;260:926.

Nanes MS, Catherwood BD: The genetics of multiple endocrine neoplasia syndromes. Annu Rev Med 1992;43:253.
Ptashne M, Gann AAA: Activators and targets. Nature 1990;346:329.
Sawadogo M, Sentenac A: RNA polymerase B (II) and general transcription factors. Annu Rev Biochem 1990;59:711.
Sharp PA: TATA-binding protein is a classless factor **Cell** 1992;68:819.
Ueno A et al: Netropsin specifically enhances RNA polymerase II termination at terminator sites in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:3676.

Wahle E, Kelier W: The biochemistry of 3'-end cleavage and polyadenylation of messenger RNA precursors. Annu Rev Biochem 1992;61:419. Watson JD et al: Molecular Biology of the Gene, 4th ed Benjamin/Cummings, 1987.

Evolusi Sistem Endokrin

Baxter JD, Rousseau GG: Glucocorticoids and the metabolic code. In: Glucocorticoid Hormone Action. Baxter JD, Rousseau GG (editors). Springer-Verlag, 1979
Howard JC: Molecular evolution: How old is a polymotphism? Nature 1988;332;588.
Rotter ll, Diamond JM: What maintains the frequencies of human genetic diseases? Nature 1987;329: 289.
Tomkins GM: The metabolic code. Science 1975;189: 760.

Sintesis, Transpor & Metabolisme Hormon & Pengaturan Sistem Endokrin

Alexander NN: Oxidative cleavage of tryptophanyl peptide bonds during chemical- and peroxidase-catalyzed iodinations. I Biol Chem 1974;249:1946.
Episkopou V et al: Disruption of the transthyretin gene results in mice with depressed levels of plasma retinol and thyroid hormone. Proc Nat] Acad Sci U S A 1993;90:2375.
Gill G: Biosynthesis, secretion, and metabolism of hormones. In: Endocrinology and Metabolism, 2nd ed. Felig P, et al (editors). McGraw-Hill, 1987. Hammond GL: Molecular properties of corticosteroid binding globulin and the sex-steroid binding proteins. Endocr Rev 1990;11:65.
Lieberman S, Prasad VVK: Heterodox notions on pathways of steroidogenesis. Endocr Rev 1990;11:469. Lingappa VR: Intracellular traffic of newly synthesized proteins; current understanding and future prospects. J Clin Invest 1989;83:739.
Mendel CM et al: Uptake of thyroxine by the perfused rat liver: Implications for the free hormone hypothesis. Am J Physiol 1988;255:E110.
Miller WL: Molecular biology of steroid hormone synthesis. Endocr Rev 1988;9:295.

Reaves Bl, Dannies PS: Is a sorting signal necessary to package proteins into secretory granules? Mol Cell Endocrinol 1991;79:C]41.

Rothman JE, Ora L: Molecular dissection of the secrotory pathway. Nature 1992;355:409:

Stewart PM et al: Localization of renal 11 P-dehydrogenase by in situ hybridization: sutocrine not paracrine protector of the mineralocorticoid receptor. Endocrinology 1991;128:2129: ,

Zawalich WS, Rasmussen H: Control of insulin secretion: a model involving Ca'", cAMP and diacylglycerol. Mol Cell Endocrinol 1990;70:119.

Neuroendokrinologi

Bloom FE: Neurotransmitters: Past, present, and future directions. FASEB J 1988;2:32.

Martin JB, Reichlin S: Clinical Neuroendocrinology, 2nd ed. Davis,1987.

Veldhuis JD (editor): Neuroendocrinology I. Mod Clin North Am 1992;21:767; Neuroendocrinology II. Mod Clin North Am 1993;2:1.

,

Mekantsme Kerja Hormon

Archer TK et al: Transcription factor access is mediated by accurately positioned nucleosomes on the mouse mammary tumor virus promoter. Mol Cell **Biol** 1991; 11:688.

Beato M: Gene regulation by steroid hormones. Cell 1989;56:335:

Berridge MJ: Inositol trisphosphate and calcium signalling. Nature 1993;361:315.

Bodine PV, Litwack G: The glucocorticoid receptor and its endogenous regulators. Receptor 1990-91; 1:83.

Bortner DM, Langer SJ, Ostrowski MC: Non-nuclear oncogenes and the regulation of gene expression in transformed cells. Critic Rev Onwgen 1993;4:137. Birnbaumer L: Receptor-to-effector signaling through G proteins: Roles for Oydimers as well as a subunits. Cell 1992;71:1069.

Davis TN: What's new with calcium? Cell 1992; 71:557.

de Vos AM et al: Human growth hormone and extracellular domain of its receptor, Crystal structure of the complex, Science 1992;255:306.

Drouin J et al: Homodimer formation is rate limiting for high affinity DNA binding by glucocorticoid receptor., Moi Endocrinol 1992;6:1299.

Evans RM: The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science 1988;240:889.

Fischer EH et al: Protein tyrosine phosphatases: A diverse family of intracellular and transmembrane enzymes. Science 1991;253:401.

Green S, Chambon P: Nuclear receptors enhance our understanding of transcription regulation. Trends Genet 1988;4:309.

Hadcock JR, Malbon CC: Agonist regulation of gene expression of adrenergic receptors and G proteins J Neurochem 1993;60:1.

Haeiwara M et al: Transcriptional attenuation following cAMP induction requires PP-1 mediated dephosphorylation of CREB. Cell 1992;70:105.

Hunter T, Karin M: The regulation of transcription by phosphoryladon: Cell 1992;70:375.

Kelly PA et. al.: The prolactin/growth hormone receptor family. EndocrRev 1991;12:235.

Keri LD, Inoue J, Verma IM: Signal transduction: the nuclear target. Curr Opin Cell Biol 1992;4:496. Koch CA et al: SH2 and SH3 domains: Elements that control interactions of cytoplasmic signalling proteins. Science 1991;252:668.

Koesling D et al: Sequence homologies between guanylyl cyclases and structural analogies to other signal-transducing proteins. FEBS Letters 1991;280: 301.

Logatt MA: Thyroid hormone receptors: Multiple forms, multiple possibilities. Endocr Rev 1993; 14:184. McCormick F: How receptors turn ras on. Nature 1993;363:15.

Metz R, Ziff E: cAMP stimulates the C/EBP-related transcription factor rNFIL-6 to trans-locate to the nucleus and induce c-fos transcription. Genes Develop 1991;5:1754.

Nishizuka Y: Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. Science 1992;258:607.

Pincus MR et al: Pathways for activation of the ias-oncogene-encoded P21 protein. Ann Clin Lab Sci 1992;22:323.

Pratt WB et al: Interaction of hsp90 with steroid receptors: organizing some diverse observations and presenting the newest concepts. Mol Cell Endocrinol 1990;74:C69.

Smith D, Toft DO: Steroid receptors and their associated proteins. Mol Endocrinol 1993;7:4. TaylorSl et al: Mutations in the insulin receptor gene. Endocr Rev 1992;13:566.

Imunoendokrlnologi

Foxwell BM, Barrett K, Feldman M: Cytokine receptors: structure and, signal transduction. Clin Exp Immunol 1992;90:161.

Logan A: Endocrinology and the immune system. Lancet 1992;340:420.

Roes RC: Cytokines as biological response modifier. J Clin Path 1992;45:93.

Assay Hormon

Collins WP (editor): *Complementary Immunoassays.* Wiley, 1988.

Ekins R, Ctiu F, Biggart E: Fluorescence spectroscopy and its application to a new generation of high sensitivity, multimicrospot, multianalyte immunoassay. Clin Chim Acta 1990;194:91.
Ekins R: Measurement of free hormones in blood. EndocrRev 1990;11:5.
Gosling JP: A decade of development in immunoassay methodology. Clin Chem 1990;36:1408.
. Makin HLJ, Newton R (editors): *High Performance Liquid Chromatography* in *Endocrinology. Mono*
graphs on *Endocrinology,* vo130. Springer-Verlag, 1988.
Mooro GP: Genetically engineered antibodies. Clin Chem 1989;35:1849.
Ngo TT (editor): *Nonisotopic Immunoassay.* Plenum, 1988.
Sugii A et al: One-step synthesis of a cortisol derivative for radioiodination and application of the ^{125}1-labeled coRisol to radioimmunoassay. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1987;35:5000.
Van Dyke K, Van Dyke R (editors): *Luminescence Immunoassay and Molecular Applications.* CRC Press, 1990.
Vaitukaitis JL: Hormone assays. In: *Endocrinology and Metabolism,* 2nd ed. Felig P et al (editors). McGrawHill,1987.