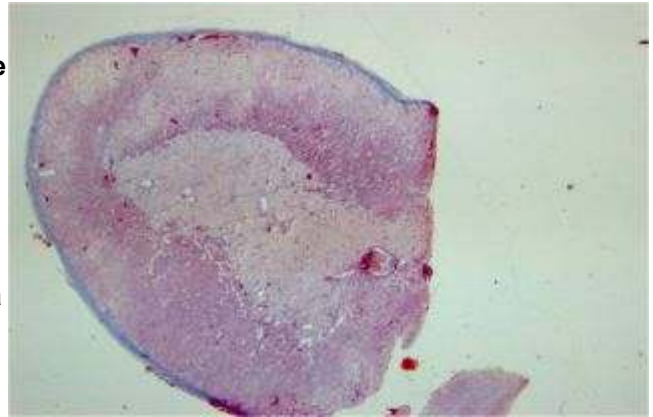


## Glandula suprarenalis (binyrerne)

- **Beskriv den grundlæggende opbygning af binyrebarken. Hvilke hormoner dannes i de forskellige dele?**

Binyrerne måler sig ca. 1 x 3 x 5 cm og vejer ca. 10 g. På et makroskopisk snit igennem en binyre ses ydre gulligbrun cortex (deriveret fra mesoderm) der udgør hovedparten af kirtlen og en indre rødbrun medulla (deriveret fra neural crista celler), der kun udgør ca. 10 % af binyren.



Binyren er yderst omgivet af en tyk kapsel af kollagent bindevæv, hvorfra trabekler når ned i varierende dybde af cortex. I trabeklerne løber blodkar og nerver til medulla.

Binyrebarken inddeles i 3 koncentriske zoner, der ud fra og indefter benævnes:

- zona glomerulosa
- zona fasciculata (udgør den største del af cortex, kan ligne skumceller hvilket skyldes et betydeligt indhold af lipiddråber (cholesterol))
- zona reticularis (karakteriseret ved små mørke celler og små lipiddråber).

Hormoner der produceres i cortex er alle steroider, der syntetiseres ud fra kolesterol og betegnes corticosteroider. Mineralcorticoiderne (aldosteron) produceres i zona glomerulosa, mens glukocorticoider (cortisol) og kønshormoner produceres i zona fasciculata og reticularis.

- **Hvad er hovedvirkningen af cortisol?**

Cortisols vigtigste virkninger er forøget proteinnedbrydning samt en stimulation af glukoneogenese (nydannelse af glukose = aktiveringen af fosfoenolpyruvat, karboxykinase, fruktose-1,6-difosfatase og glukose-6-fosfatase) og oplagring af glykogen i leveren. Sagt på en anden måde, den øger glukose niveauet i blodet. Lipidomsætningen påvirkes ligeledes idet cortisol stimulerer mobiliseringen af fedtsyrer fra fedtcellerne. Cortisol har også betydning for evnen til at modstå en række fysiske og psykiske påvirkninger der mere generelt sammenfattes under betegnelsen stress. Cortisol har desuden en hæmmende virkning på betændelsestilstande og reaktioner i immunforsvaret. Den hæmmer også osteoblasternes aktivitet i at syntetisere en ny knogle.

### Syntese af cortisol:

- Dannes ud fra kolesterol enten fra LDL eller kolesterol de novo fra acetate.
- I mitochondriet fjerner cytokrom P-450 SCC enzym en sidekæde fra kolesterol molekylet og der dannes pregnenolone.

- Pregnenolone strømmer ud af mitochondriet. Et enzym  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase oxiderer hydroxyl gruppe til keton for at danne progesteron.
- Et andet P-450 enzym fra glat ER, 17 $\alpha$ -hydroxylase tilføjer en hydroxyl gruppe og former 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron.
- Der tilføjes endnu en hydroxyl gruppe af et P-450 enzym 21 $\alpha$ -hydroxylase og producerer 11-deoxycortisol.
- I mitochondriet tilføjes endnu en gang en hydroxyl gruppe af 11 $\beta$ -hydroxylase og der dannes cortisol.

#### • Hvordan virker aldosteron på nyrens funktion?

Aldosteron forøger den tubulære tilbageabsorption af natrium i nyrene, specielt i de cortikale samlerører. Samtidig forøges udskillelsen af kalium. Natrium findes i ekstracellulære væske, hvor den samtidigt tilbageholder vand. Volumen af ekstracellulære rum i sig selv er determinerende for trykket, derfor spiller aldosteron en vigtig rolle for opretholdelse af blodtrykket.

For meget aldosteron medfører hypertension og hypokaliæmi. *(Det ses også ved hjerte insufficiens)*

***Spironlacton virker som antagonist til aldosteron.***

#### Syntesen af aldosterol:

- Progesteron dannes ud fra kolesterol af enzymet cytochrom P-450 SCC (side-chain-cleavage)
- Glat ER enzym  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase oxiderer progesteron til progesteron.
- I glomerulosa tilføjes en hydroxyl gruppe af 21 $\alpha$ -hydroxylase og produceres 11-deoxycorticosterone.
- I mitochondriet dannes corticosterone ved hjælp af 11 $\beta$ -hydroxylase.
- Aldosteron syntase i zona glomerulosa omdanner corticosterone til aldosteron.

#### Renin-angiotensin-aldosteron-systemet

Leveren producerer angiotensinogen. Når der opstår enten blodtryksfald, lavt natrium eller høj kalium i blodet, frigives fra nyrene enzymet renin. Renin binder sig til angiotensinogen som dermed bliver til angiotensin I. Det føres til lungekapillærer, hvor det proteolytiske enzym ACE i karvæggen omdanner det inaktive angiotensin I til det aktive hormon angiotensin II. Den aktiverer det sympatiske nervesystem og vasokonstriktion og medfører højt blodtryk.

Derudover når angiotensin II via blodbanen til binyrebarken, hvor det stimulerer udskillelsen af aldosteron, der via blodbanen føres til nyrenes tubuli, hvor det øger resorption af vand og natrium til blodet. Dette giver en øget væskemængde i blodbanen hvilket også er med til at øge blodtrykket.

*ACE er en kininase, så nedbrydningen af kininer hæmmes af ACE. Kininer er en samlet betegnelse for en række lineære peptider, som dilaterer glat muskulatur i kar og kontraherer glat muskulatur i viscera. Kininer virker på B-receptorerne og har betydning for ved smerteudløsning og ved inflammationsreaktioner.*

*Adrenomedullin er en potent vasodilatator med direkte virkning på karrenes glatte muskulatur. Det har været fremført at det virker hypotensivt ved at hæmme sekretion af renin, hæmme vasokonstriktorstyrkningen af angiotensin II og hæmme sekretionen af aldosteron, men dette er ikke helt fastlagt.*

*ANP øger den renale natriumudskillelse dels ved at reducere reninsystemets aktivitet via hæmning af såvel reninsekretion som aldosteronsyntese, dels ved en direkte hæmning af resorptionen af natrium i distale tubuli og samlør.*

### **Hvilke hormoner dannes i binyremarven?**

De kromaffine celler i binyremarven syntetiserer, oplagrer og secernerer hormonerne adrenalin og noradrenalin. Adrenalin og noradrenalin, der er katecholaminer. Syntesen sker ud fra aminosyren tyrosin, der af cellerne optages fra blodet. Tyrosin omdannes af enzymet tyrosinhydroxylase til DOPA (dihydroxyfenylalanin) (i cytosol), der decarboxyleres til dopamin. Denne omdannes til noradrenalin af dopamin-beta-hydrolase (i kromaffin granula) og evt. videre til adrenalin af fenyletanolamin-N-methyltransferase (i cytosol).

Alle de adrenerge receptorer er G-protein-koblede. Den indeholder også nikotinreceptorer, der er ligandkoblede ionkanaler. Binyremarvens celler som embryonalt er analoge til postganglionære sympatiske nerver, frigør en blanding af adrenalin og noradrenalin.

### **Hvilke enzymer er karakteristiske for de forskellige dele af binyrebarken?**

Zona glomerulosa: 17 $\alpha$ -hydrolase findes ikke i zona glomerulosa, derfor dannes cortisol ikke her. Til gengæld indeholder den aldosteron syntase.

Zona fasciculata og reticularis: 17 $\alpha$ -hydroxylase.

### **Hvordan foregår sekretionen?**

Corticotropin-release hormon (CRH) fra hypothalamus stimulerer corticotrope celler af anterior pituitary til at udskille ACTH. CRH binder sig til G-protein koblede receptor på cellemembranen af corticotrope celler og aktiverer adenylyl cyklase, der medfører høj cAMP. Dette stimulerer protein kinase A og aktiverer calcium kanaler og medfører strømning af calcium inde i cellen. Det medfører til sidst gentranskription og syntesen af ACTH precursor, POMC (pro-opiomelanocortin) og udskillelse af allerede dannet ACTH.

ACTH binder sig til melanocortin-2 receptor, der er koblet til G-protein i alle 3 lag (lidt effekt på zona glomerulosa) og stimulerer adenylyl cyklase, der til sidst syntetiserer og udskiller cortisol og aldosteron ud fra kolesterol.

Men da det kun er zona fasciculata og reticularis der har 17 $\alpha$ -hydroxylase, er det kun disse lag, der syntetiserer og udskiller cortisol.

Cortisol hæmmer ved negativ feedback mekanisme både ACTH og CRH. Hvis cortisol ikke syntetiseres pga. trauma, vil der være øget sekretion af ACTH, der har melanocyt-effekt, der giver hud- og slimhindeforandringer.

### **Hvordan transporteres binyrebarkhormonerne i plasma?**

Cortisol diffunderer ud af cellen og ind i blodet bundet til corticosteroid-bundet globulin (CBG), også kendt som transcortin dannet i leveren.

### **Redegør for reguleringen af aldosteron og kortisol sekretion.**

Regulering af aldosteron er først og fremmest knyttet til kaliumkoncentrationen i plasmaet, dvs. ved forøget kaliumkoncentration i blodet øger afgiften af aldosteron fra binyrebarken (man ved, ved højt kalium niveau vil der være lavt blodtryk). En anden vigtig faktor er den stimulerende effekt af angiotensin-II. Renin-angiotensin sætter sig på AT-receptorer på zona glomerulosa og aktiverer fosfolipase C. Det medfører dannelse af DAG og IP<sub>3</sub>, der hhv. aktiverer protein kinase C og øget koncentration af calcium. Det medfører syntese og udskillelse af aldosteron. ACTH har kun lidt effekt.

AT1-receptorer forekommer i de fleste væv, men særligt i karrenes glatte muskulatur samt i lever, nyrer, binyre og hjerne; de aktiverer fosfolipase C, som via dannelse af DAG og IP<sub>3</sub> aktiverer protein kinase C og andre Ca<sup>2+</sup>-Calmodulin-afhængige proteinkinaser, sidstnævnte via IP<sub>3</sub>-medieret stigning i den intracellulære Ca<sup>2+</sup>-koncentration.

De intracellulære signalveje, som aktiveres via AT2-receptorer, er mindre kendt.

Regulationen af cortisolsekretionen udøves udelukkende af ACTH fra hypofysens pars distalis, som igen styres af CRH fra hypothalamus. ACTH hæmmes ved øget cortisolkoncentration i blodet. ACTH binder sig til G-protein-koblede receptorer med aktivering af adenylyl cyklase, hvor protein kinase A aktiverer det enzym der hydrolyserer cholesterolesteren til frit kolesterol, hvilket stimulerer steroidsyntesen.

Zona fasciculata fungerer som en reservezone, mens zona reticularis er den aktive zone. Ved stimulation med ACTH ses der en stigning af zona reticularis og en reduktion af zona fasciculata.